

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»  
Химический факультет**

*На правах рукописи*



**Кудрявцев Константин Викторович**

**Новая привилегированная структура  
5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном  
дизайне и синтезе биологически активных соединений**

02.00.16 – медицинская химия

02.00.03 – органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени  
доктора химических наук**

Москва – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Привилегированные структуры в медицинской химии. Взаимодействие соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, с различными биологическими мишенями.....	13
Глава 2. Стереоселективные рацемические и асимметрические методы синтеза мономерных пирролидинсодержащих соединений с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов и электронодефицитных алкеновых диполярофилов.....	36
2.1. Механистические и структурные аспекты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	37
2.2. Получение рацемических мономерных пирролидинсодержащих соединений при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	63
2.3. Получение энантиомерно чистых мономерных пирролидинсодержащих соединений при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	100
Глава 3. Стереоселективные рацемические и асимметрические методы синтеза новых пирролидиновых олигомерных соединений с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов. Новый класс функционализированных $\beta$ -пептидов.....	107
Глава 4. Модификации функциональных групп в синтезированных соединениях, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты.....	144
Глава 5. Синтетические превращения полифункциональных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, приводящие к усложнению молекулярного каркаса и получению новых классов насыщенных гетерополициклических соединений.....	159
Глава 6. Сортаза <i>A. S. aureus</i> как антибактериальная мишень. Ингибиторы сортазы <i>A. S. aureus</i> , содержащие структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты: биологическая активность, моделирование взаимодействий фермент-ингибитор.....	176
Глава 7. Ингибирование прокоагулянтной активности тромбоцитов под действием электронодефицитных ненасыщенных соединений.....	190
Глава 8. Сериновые протеазы коагуляционного каскада как мишени для создания антикоагулянтных препаратов. Низкоосновные ингибиторы тромбина и фактора Ха на основе молекулярного каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот.....	201

Глава 9. Низкомолекулярные антиоксиданты, содержащие структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты: влияние на окислительный стресс <i>ex vivo</i> и противовоспалительное действие <i>in vivo</i> . Сопоставление с биологической активностью амидов 2-((2-гидроксифенил)тио)уксусной кислоты.....	239
Глава 10. Ингибиторы пролиферации клеточных линий гормонорезистентного рака простаты. Механизм антипролиферативного действия мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот и их ароматических структурных аналогов.....	273
Глава 11. Экспериментальная часть.....	299
11.1. Синтетические методы, физико-химические свойства и спектральные характеристики соединений.....	299
11.2. Методы молекулярного моделирования.....	422
11.3. Методы исследования биологической активности.....	426
Заключение.....	436
Список сокращений и условных обозначений.....	440
Список литературы.....	446

## ВВЕДЕНИЕ

### *Актуальность темы исследования*

Последние десятилетия ознаменованы интенсивными темпами накопления биологических знаний о молекулярных механизмах и путях функционирования организмов в нормальном и патологическом состояниях. Расшифровка генома человека обеспечила идентификацию большого количества биологических мишеней (ферментов, рецепторов, ионных каналов, ДНК, РНК, белок-белковых взаимодействий), фармакологическая коррекция которых открывает грандиозные возможности для улучшения качества жизни населения. В этой связи получение новых органических соединений, обладающих эффективным терапевтическим действием, основанном на установленном влиянии на биологическую мишень, и достаточной безопасностью применения, представляет собой чрезвычайно востребованную со стороны общества проблему. Несмотря на развитие и внедрение высокопроизводительных скрининговых технологий, позволяющих тестировать миллионы доступных органических соединений на разнообразные виды биологической активности, количество лекарственных кандидатов, успешно прошедших доклинические и клинические исследования, не претерпело пропорционального взрывного увеличения. В связи с этим в медицинской химии развиваются и совершенствуются рациональные направления в дизайне многообещающих низкомолекулярных терапевтических агентов, позволяющие на самых начальных стадиях разработки соединений-лидеров снижать риски и материальные затраты на последующих этапах внедрения кандидата в лекарственное средство. Среди таких направлений выделяются фрагментационные методы, идентифицирующие подходящий молекулярный каркас потенциального кандидата, и методы, направленные на генерирование максимального разнообразия сфокусированных библиотек соединений из должным образом модифицированного молекулярного каркаса.

### ***Степень разработанности темы исследования***

Одним из фрагментационных подходов, позволяющих на стадии планирования синтетической работы заложить более высокую вероятность получения целевой биологической активности, в том числе по отношению к новым и/или неизвестным биологическим мишеням, по сравнению со стохастическим скринингом, является *концепция привилегированных структур*. Вычленение общего фрагмента из молекулярной структуры известных биологически активных веществ и последующее получение на основе этого структурного фрагмента новых соединений развивается как направление в медицинской химии, обеспечивающее целенаправленное получение соединений с запланированной биологической активностью. Идентификация *привилегированной структуры* в большинстве случаев проводится эмпирически, путём сопоставления химического строения биологически активных соединений и вызываемого ими эффекта при воздействии на биомакромолекулярные мишени различных типов. На основе анализа большого массива экспериментальных данных в настоящем диссертационном исследовании была выдвинута гипотеза о привилегированности ранее не относимого к *привилегированным структурам* молекулярного фрагмента, имеющего строение 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. Далее была выбрана синтетическая методология для генерации 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, имеющих различные заместители; были получены разнообразные производные 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот с установленными относительными и абсолютными конфигурациями стереогенных центров; осуществлены их разнонаправленные синтетические модификации, позволившие ввести заместители различной природы и усложнить родоначальный молекулярный каркас; исследована биологическая активность полученных сфокусированных библиотек соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты; проведено молекулярное моделирование взаимодействия синтезированных соединений и биомакромолекулярных мишеней; определены соотношения «*структура–активность*».

Таким образом, в настоящей диссертации был впервые спланирован и осуществлён полный цикл взаимосвязанных теоретических и экспериментальных исследований по новой *привилегированной структуре* – 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоте.

### ***Цели и задачи исследования***

Цель настоящего диссертационного исследования состояла в создании теоретически обоснованной стратегии направленного получения новых органических соединений, обладающих приемлемым профилем физико-химических характеристик и биологической активности, и в последующей экспериментальной разработке на основе указанной стратегии мишень-ориентированных потенциальных кандидатов в лекарства для терапии социально значимых заболеваний.

Для выполнения поставленной цели решались следующие задачи:

- идентификация новой привилегированной структуры для последующего дизайна новых биологически активных веществ;
- разработка синтетических методов получения и модификации молекулярного каркаса привилегированной структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, позволяющих синтезировать сфокусированные библиотеки органических соединений различного строения, имеющих высокий индекс молекулярного разнообразия и занимающих различные области биологически значимого химического пространства;
- установление соотношений «*структура–активность*» для синтезированных органических соединений при изучении биологической активности по отношению к релевантным биомолекулярным мишеням, участвующим в патогенезе заболеваний бактериального, сердечно-сосудистого, пищеварительного, онкологического профиля.

### ***Научная новизна***

В диссертационном исследовании впервые проведено теоретическое и экспериментальное изучение влияния представительного набора органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, на ферменты, клетки, органы и организмы. Определены биологические мишени и сигнальные пути в патогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, пищеварительных, бактериальных заболеваний, подвергающиеся воздействию новых низкомолекулярных агентов, содержащих привилегированную структуру 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, и функциональных аналогов другого строения. С использованием синтетической методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов разработаны новые методы синтеза коротких  $\beta$ -пролиновых пептидов упорядоченного строения, в том числе энантиомерно чистых. Разработаны эффективные методы синтеза новых полициклических насыщенных азагетероциклов, в том числе мостиковых и аннелированных, из производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. В представленном исследовании впервые в качестве диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов были изучены  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфон, рацемические и энантиомерно чистые диэфиры *N*-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. Для дивинилсульфона и малеинового ангидрида, как диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов, были разработаны условия эффективного синтеза соответствующих новых пирролидиновых циклоаддуктов.

### ***Теоретическая и практическая значимость работы***

В представленном диссертационном исследовании обобщены имеющиеся в литературных источниках данные по биологической активности низкомолекулярных органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, с акцентированием биомакромолекулярных мишеней, определяющих указанную активность. Построены и оптимизированы компьютерные модели тромбина, трипсина, фактора

Ха, сортазы А *S. aureus*, простагландиновых рецепторов, киназы Аврора А, позволяющие ранжировать известные ингибиторы, антагонисты и агонисты по экспериментальной биологической активности, а также предсказывающие способы взаимодействия новых соединений, в том числе синтезированных в диссертационной работе, с перечисленными белковыми мишенями.

В диссертационном исследовании разработаны экспериментальные методы синтетических модификаций молекулярного каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, позволяющие получать новые рацемические и энантиомерно чистые гетероциклические соединения, в том числе относящиеся к неизвестным ранее классам 3,5,6,7-замещённых 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов, 2,5,6а-замещённых октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот, функционализированных поли-β-пролинов.

В результате проведённых работ получены новые органические соединения, ингибирующие ферментативную активность сортазы А *S. aureus*, что может быть использовано для снижения вирулентности этого высокопатогенного микроорганизма; синтезированы новые низкомолекулярные ингибиторы прокоагулянтной активности тромбоцитов и сериновых протеаз коагуляционного каскада, тромбина и фактора Ха, для потенциального использования в терапии тромботических явлений; получены новые низкомолекулярные агенты, обладающие доказанным профилактическим и терапевтическим действием *in vivo* по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка различной этиологии; синтезированы новые органические соединения, замедляющие пролиферацию и вызывающие апоптоз клеток гормонорезистентного рака простаты различного происхождения путём воздействия на важные ферменты и сигнальные пути злокачественных клеток.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования включала изучение и анализ ранее опубликованных материалов по рациональному дизайну биологически активных соединений; формулировку критериев идентификации



привилегированных структур; выбор привилегированной структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты для создания новых биологически активных соединений по отношению к определённым типам биологических мишеней; разработку методов структурной модификации молекулярного каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот путём трансформации и сочетания функциональных групп; синтез сфокусированных библиотек новых органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты; *in vitro* и *in vivo* исследование биологической активности синтезированных соединений; получение соотношений «структура–активность»; выработку рекомендаций по дальнейшим направлениям совершенствования профиля соединений-лидеров. Результаты диссертационного исследования получены с использованием теоретических методов молекулярного моделирования для предсказания взаимодействия синтезированных в работе органических соединений с биомакромолекулярными мишенями; экспериментальных методов тонкого органического синтеза для получения и последующих структурных модификаций органических соединений; физико-химических методов установления структуры органических соединений; биохимических, клеточных и модельных животных экспериментов для установления биологической активности новых органических соединений.

### ***Положения, выносимые на защиту***

5-Арилпирролидин-2-карбоновые кислоты являются класс-ориентированными *привилегированными структурами* для создания эффективных лигандов таких фармакологически важных семейств биомишеней, как цинк-зависимые металлопротеазы, интегрины, вирусные РНК-зависимые РНК полимеразы, ионотропные глутаматные рецепторы, сериновые протеазы; эффекторов сигнальных путей Wnt, Hedgehog, PI3K/Akt/mTOR.

Новые методы синтеза 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов (3,5,6,7-замещённых) и октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот (2,5,6а-замещённых),

основанные на реакциях сочетания функциональных групп в производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот.

Методы синтеза новых рацемических и оптически активных  $\beta$ -пролиновых олигомеров альтернированного строения, основанные на 1,3-диполярном циклоприсоединении, в том числе асимметрических вариантах, азометиновых илидов и пространственно затруднённых акриламидами.

Неизвестный ранее метод влияния на стереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов путём введения трифторметильного заместителя в структуры диполярофила и азометинового илида.

Производные 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, модифицированные 4-винилсульфонильным заместителем, ингибируют функциональную активность биомакромолекул, содержащих цистеиновые аминокислотные остатки в активном центре / функциональном участке (сортаза *A. S. aureus*, рецепторы тромбоцитов).

N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильные производные  $\alpha$ -аминокислот обладают системным профилактическим и терапевтическим противоязвенным действием *in vivo* по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка различной этиологии.

Функционализированные поли- $\beta$ -пролины альтернированного строения проявляют системную антипролиферативную активность по отношению к клеточным линиям гормонорезистентного рака простаты различных генных типов.

### ***Степень достоверности и апробация результатов***

Достоверность синтетических результатов исследований обеспечена применением комплекса методов физико-химического анализа структуры полученных новых органических соединений, включающих в том числе корреляционные методы спектроскопии ядерного магнитного резонанса высокого разрешения на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  и рентгеноструктурные исследования отдельных представителей всех полученных в работе новых классов органических соединений. Сорок новых органических соединений, синтезированных при

выполнении диссертационного исследования, охарактеризованы при помощи рентгеноструктурного анализа.

Достоверность результатов определения биологической активности синтезированных в диссертационной работе соединений обеспечена выбором релевантных *in vitro* и *in vivo* моделей изученных патологических состояний, проведением контрольных экспериментов без введения изучаемых агентов в тестовые системы, статистической обработкой полученных данных с использованием общепринятых критериев достоверности.

Основная часть представленных в диссертационной работе результатов подвергалась рецензированию и проверке редакционными советами ведущих международных и отечественных журналов, в которых опубликованы материалы диссертационного исследования.

Результаты диссертационного исследования были представлены и докладывались в 2005-2016 г.г. в виде 19-ти устных, приглашённых и пленарных докладов на следующих международных и российских конференциях, симпозиумах и съездах: *MedChem Europe "Molecules that Matter: Case Studies in Medicinal Chemistry"*, Berlin, Germany (2005); International Symposium "*Advances in Science for Drug Discovery*", Moscow (2005); International Conference "*New Molecular Targets for Drug Design and Discovery. The Perspectives of Integrating Russian Scientists into International Cooperation*", Moscow (2006); *1st Turkish–Russian Joint Meeting on Organic and Medicinal Chemistry*, Antalya, Turkey (2009); *7th International Symposium for Chinese Medicinal Chemists (ISCMC-2010)*, Kaohsiung, Taiwan (2010); VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и Медицина», Уфа (2010); III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010», Москва (2010); международная конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений», Ташкент, Узбекистан (2010); III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», Москва (2010); *2011 Taiwanese–Russian Organic, Medicinal and Bio Chemistry Interactions and PST Medicinal Chemistry Symposium*, XITOU, Taiwan

(2011); научно-практическая конференция «*Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения*», Новый Свет, Украина (2011); *International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds (the Butlerov's Congress)*, Kazan, Russia (2011); междисциплинарная научная конференция «*Адаптационные стратегии живых систем*», Новый Свет, Украина (2012); *10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences*, Ankara, Turkey (2012); *IV съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии»*, Казань (2012); 4th International Scientific Conference “*Advances in Pharmacology and Pathology of the Digestive Tract*”, Kiev, Ukraine (2012); *Первая Российская конференция по Медицинской химии*, Москва (2013); *9th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium in 2013 (AIMECS13)*, Taipei, Taiwan (2013); *Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии (МОБИ-Хим2014)*, Новый Свет, Крым, РФ (2014); X Всероссийская конференция «*Химия и Медицина*», Уфа-Абзаково (2015); *Вторая Российская конференция по Медицинской химии*, Новосибирск (2015); *10th International Symposium for Chinese Medicinal Chemists (ISCMC-2016)*, Sanyi, Taiwan (2016); *5th Symposium on Foldamers*, Bordeaux-Pessac, France (2016). Доклады по результатам, представленным в диссертационной работе, были сделаны автором в следующих высших учебных заведениях: National Chung Cheng University, Taiwan (2010); Middle East Technical University, Ankara, Turkey (2012); Институт органического синтеза им. Постовского, Екатеринбург (2012); Балтийский университет им. Канта, Калининград (2013); University of Helsinki, Finland (2015); National Tsing Hua University, Taiwan (2016).

**Глава 1. Привилегированные структуры в медицинской химии.  
Взаимодействие соединений, содержащих структурный фрагмент  
5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, с различными биологическими  
мишенями (обзор литературы)**

Определённые молекулярные структурные фрагменты встречаются в лекарственных препаратах и/или соединениях-лидерах значительно чаще остальных, что позволило сформулировать в медицинской химии концепцию *привилегированных структур* (privileged structures (англ.)) [1]. На основе привилегированных структур (ПС), представляющих собой минимальные структурные субъединицы, могут быть созданы лиганды, эффективно взаимодействующие с более чем одной разновидностью биологических мишеней. Ежегодное количество упоминаний в научной литературе словосочетания «privileged structures» растёт экспоненциально согласно поисковым запросам в известных библиографических базах данных (Web of Science, Science Direct, SciFinder), начиная с 1988 года, и достигло нескольких десятков цитирований в год в середине 2000-ых [1]. С биологической точки зрения ПС иногда рассматриваются как «молекулярные отмычки» (molecular masterkeys (англ.)), так как создаваемые на их основе органические соединения позволяют достичь значительного прогресса в фармацевтических исследованиях, связанных с малоизученными биологическими мишенями [2]. С химической точки зрения всегда представляется привлекательным фрагментировать молекулу, обладающую некоторыми полезными свойствами, на «каркас» (framework (англ.)) [3] и «периферию» (side chains (англ.)) [4], с тем чтобы максимально формализовать структурный дизайн нового, более совершенного молекулярного объекта. Половина из известных в середине 90-х годов 5120-ти лекарственных средств, базирующихся на низкомолекулярных органических соединениях, характеризовалась всего лишь 32-мя двумерными топологическими графами «каркасов» [3], а из 15-ти тысяч различных периферических заместителей 11000 принадлежали к 20-ти структурным типам [4]. Несмотря на кажущуюся привлекательность и простоту подобной структурной систематизации для возможной *de novo* генерации новых,

потенциально биологически активных молекул, существует значительная вероятность того, что полученные на основе комбинации известных молекулярных каркасов и заместителей органические соединения попадут в ту же область химического пространства (chemical space [5] (*англ.*)), что и известные активные фармацевтические ингредиенты (АФИ). Данное обстоятельство в большой степени ограничивает идентификацию и разработку новых молекулярных объектов (НМО), влияющих на так называемые «неподатливые» или недостаточно изученные в структурном плане фармакологически важные биологические мишени [5], количество которых оценивается от нескольких сотен до нескольких тысяч [2]. Одним из способов структурной систематизации химического пространства биологически активных соединений более высокого уровня, способной привести к созданию НМО для фармацевтических целей, является концепция ПС, которые по определению Международного союза по чистой и прикладной химии (IUPAC) являются «субструктурными элементами, придающими желаемые (зачастую подобные лекарственным) свойства соединениям, содержащим эти элементы. ПС часто состоят из полужёсткого молекулярного каркаса, способного расположить множественные гидрофобные структурные фрагменты без возникновения гидрофобного коллапса» [6].

Термин «ПС» введён в 1988 г. Эвансом, который, проводя фармакологические исследования 1,4-бензодиазепин-2-онов, обнаружил связывание соединений этого класса не только с бензодиазепиновыми рецепторами центральной нервной системы (ЦНС), но и с холецистокининовыми рецепторами, и определил ПС как «определённые избранные структуры», «допускающие обеспечение пригодными для более чем одного рецептора лигандами, и продуманная модификация таких структур может служить жизнеспособной альтернативой в поиске новых рецепторных агонистов и антагонистов» [7]. Для медицинских химиков несомненная практичность разработки и реализации концепции ПС состоит в возможности синтеза набора соединений (библиотеки), имеющих общий молекулярный каркас, последующего скрининга этой библиотеки по отношению к различным рецепторам, ферментам, ионным каналам, протеинам,

нуклеиновым кислотам, и идентификации нескольких активных соединений-хитов или соединений-лидеров, влияющих на разные биомишени. В последующие годы интенсивные экспериментальные работы, в основном базирующиеся на эмпирических наблюдениях, а также на синтетической доступности и ситуации с вопросами интеллектуальной собственности, продемонстрировали увеличение эффективности поиска новых лекарств при использовании ПС [8,9]. ПС являются только частью рассматриваемых активных молекул, поэтому более правильно использовать термин «привилегированная субструктура (подструктура)», однако, учитывая устоявшуюся терминологию, в настоящей работе упомянутая фрагментарность всегда будет подразумеваться при использовании термина «ПС». Среди первых ПС, которые обеспечили получение новых агонистов и антагонистов трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors (GPCRs) (*англ.*)), были идентифицированы бензодиазепин (**I**), бифенил (**II**), спироопиперидин (**III**) (Рисунок 1.1) [8]. GPCRs составляют более четверти от общего количества 324-х биологических мишеней для 1357-ми известных уникальных лекарственных препаратов [10].

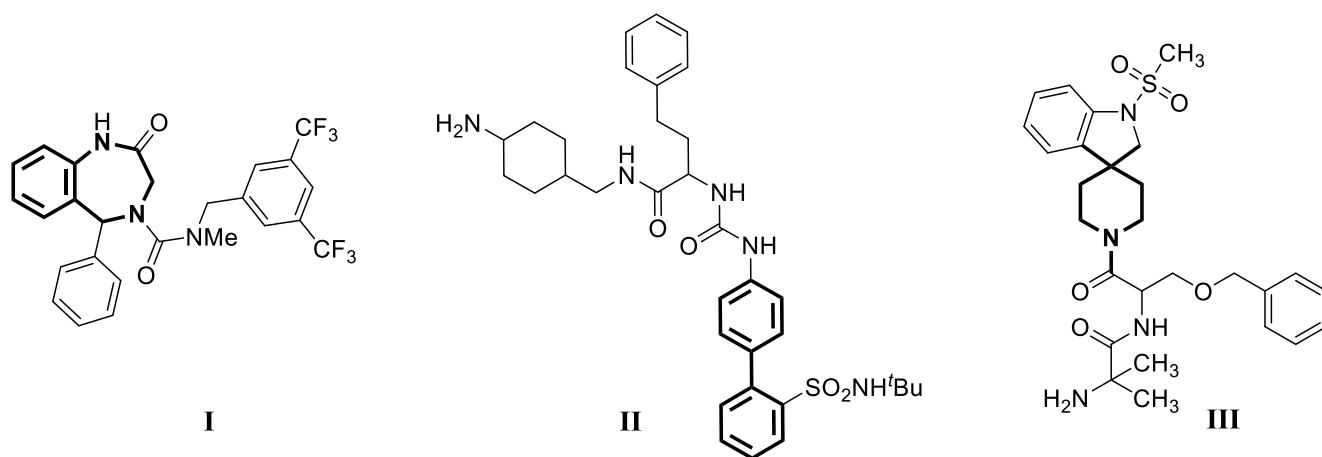


Рисунок 1.1. Структурные формулы лигандов GPCRs, содержащих ПС бензодиазепина (**I**), бифенила (**II**), спироопиперидина (**III**) [8]. ПС выделены жирными линиями и шрифтом.

Сущность физико-химических характеристик ПС, содействующих их способности связываться со множеством рецепторов или других биологических мишеней, до конца не понятна. Эмпирически, на основе анализа структурных характеристик известных ПС, могут быть сформулированы следующие первичные

критерии отбора ПС среди изучаемых соединений-кандидатов: а) небольшой молекулярный вес, позволяющий проводить модификацию/введение функциональных групп (ФГ) и получение библиотеки соединений, характеризующейся достаточным молекулярным разнообразием; б) присутствие циклических фрагментов, определяющих конформационную ограниченность и, следовательно, снижение потери энтропии при взаимодействии с макромолекулой биомисени, бóльшую биодоступность и упорядоченное пространственное расположение периферических заместителей; в) ароматический заместитель и/или ароматический аннелированный фрагмент, обеспечивающие гидрофобные взаимодействия с мишенью; г) наличие эндоциклического(их) гетероатома(ов)/ФГ в циклическом фрагменте, позволяющих образовывать дополнительные водородные связи или другие специфические взаимодействия с биологической мишенью и обеспечивающих возможность структурной модификации. Исходя из этих критериев, можно заключить, что ПС должны представлять собой би- или трициклические системы, связанные одинарными связями и/или аннелированием циклических фрагментов. Данное предположение нашло своё подтверждение в ходе синтеза и последующего биологического тестирования гетероциклических соединений, содержащих фрагменты арилзамещённых пиперидинов и пиперазинов, аннелированных [7-6], [6-6] и [5-6] гетероциклических систем, многие из которых не только проявили высокую биологическую активность, но и доведены до различных стадий доклинических и клинических испытаний [9].

Предпочтительное влияние определённых структурных фрагментов на проявляемую соединением биологическую активность было подтверждено экспериментально с использованием биоинформационных подходов и «дерева решений» [11]. 16320 соединений, составляющих библиотеку Chembridge Diverse Set E, были исследованы на 24 вида клеточной биологической активности. Фенотипическое тестирование охватывало разнообразные виды происходящих в клетках изменений, включая митотический блок, ингибирование эндоцитоза и ацетилирование гистона. Проведение тестирования на клеточных линиях также позволило отфильтровать ложноположительные результаты «неразборчивых



ингибиторов», образующих молекулярные агрегаты и дающих положительный отклик на многих ферментных и других изолированных биомолекулярных системах скрининга. Усреднённый парный индекс Танимото, общепринятый показатель структурного молекулярного подобия, составлял для исследованной библиотеки 0.2 (пороговое значение для заключения о структурном подобии  $\geq 0.85$ ), что является хорошей характеристикой структурного разнообразия соединений в выбранной для тестирования библиотеке. «Дерево решений» последовательно разделяло составляющие библиотеку соединения на подбиблиотеки в соответствии с наличием или отсутствием специфических субструктурных фрагментов. В конечном итоге каждое соединение было включено в один из 44-х концевых узлов – подбиблиотек соединений с обогащённой или обеднённой по сравнению с оставшейся частью полной библиотеки биологической активностью, в соответствии с 43-мя специфическими субструктурными фрагментами [11]. Специфические субструктурные фрагменты, отобранные «деревом решений» и увеличивающие вероятность проявления биологической активности, включают такие подструктуры как индол, (*E*)-*N'*-(2-гидроксибензилиден)формилгидразид (**IV**), 8-оксихинолин (**V**), 3,5-диметиленпиперидин-4-он (**VI**), 4-фенил-1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол (**VII**), отмеченные ранее как ПС или соответствующие критериям ПС (Рисунок 1.2) [11].

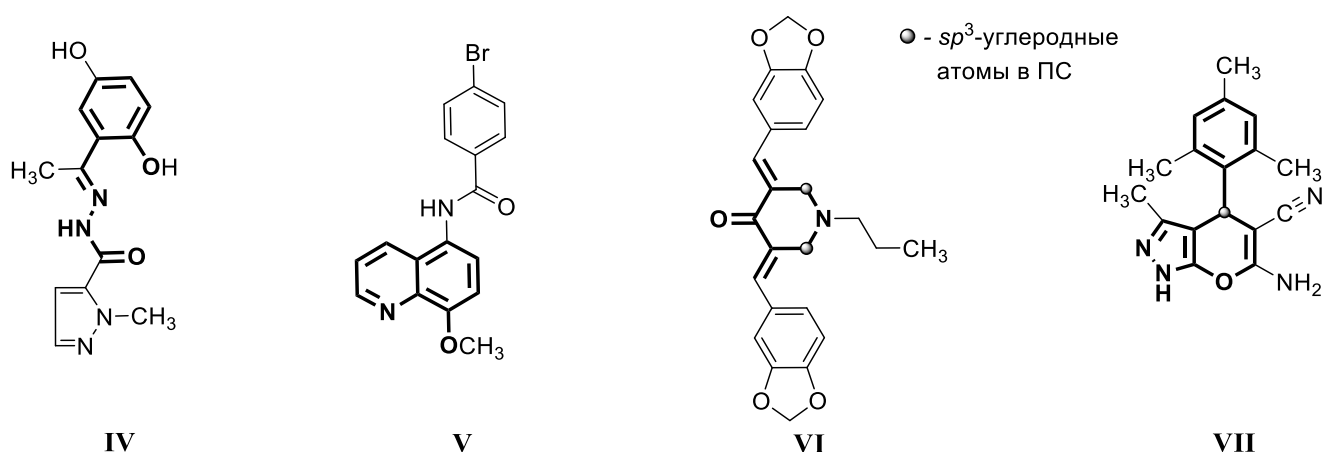


Рисунок 1.2. Биологически активные вещества (БАВ), содержащие ПС (*E*)-*N'*-(2-гидроксибензилиден)формилгидразида (**IV**), 8-оксихинолина (**V**), 3,5-диметиленпиперидин-4-она (**VI**), 4-фенил-1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразола (**VII**) [11]. ПС выделены жирными линиями и шрифтом.

Наряду с «классическими» ПС, основанными на полностью ароматических гетероциклических системах (индол, хинолин и т.п.), авторы [11] отмечают ряд гетероциклических ПС, содержащих насыщенные углеродные атомы (например **VI** и **VII**, Рисунок 1.2). Использованное «дерево принятия решений» оказалось применимым к независимым методам скрининга изученной библиотеки соединений, независимо построенной химической библиотеке по отношению к изученным методам скрининга, а также к этим обоим независимым параметрам, демонстрируя увеличенную в 1.5–4 раза частоту проявления биологической активности соединений, содержащими ПС, по сравнению со случайно отобранными соединениями [11].

Применение ПС при получении комбинаторных сфокусированных библиотек низкомолекулярных соединений позволяет не только повысить процентное содержание соединений-хитов в отношении изучаемой биологической активности, но и может приводить к идентификации молекул с подходящими фармакокинетическими характеристиками [12]. Например, скрининг библиотеки антагонистов кальциевых каналов, построенной на основе ПС 1,4-дигидропиридина, и последующая оптимизация привели к получению соединения **VIII**, ингибирующего фактор активации тромбоцитов ( $IC_{50}$  4 нМ) и не влияющего на кальциевые каналы (Рисунок 1.3). Продолжительный период действия и превосходная пероральная активность позволили начать клинические испытания дигидропиридина **VIII**. Из серии ингибиторов альдоредуктазы, имеющих общий структурный фрагмент ПС бензофурана, было отобрано соединение **IX**, обладающее как *in vitro* ( $IC_{50}$  0.84 нМ), так и *in vivo* эффективным действием, нормализуя содержание фруктозы и сорбитола в крови диабетических крыс при 98%-ой пероральной доступности и 26-ти часовом времени полужизни в плазме (Рисунок 1.3). Представителем аннелированных [6-6] гетероциклических ПС является бензопиран, на основе которого были синтезированы ингибиторы циклооксигеназы-2, в том числе соединение **X**, обладающее более чем 50-ти кратной селективностью ингибирования по сравнению с циклооксигеназой-1 и хорошим *in vivo* противовоспалительным действием (Рисунок 1.3).

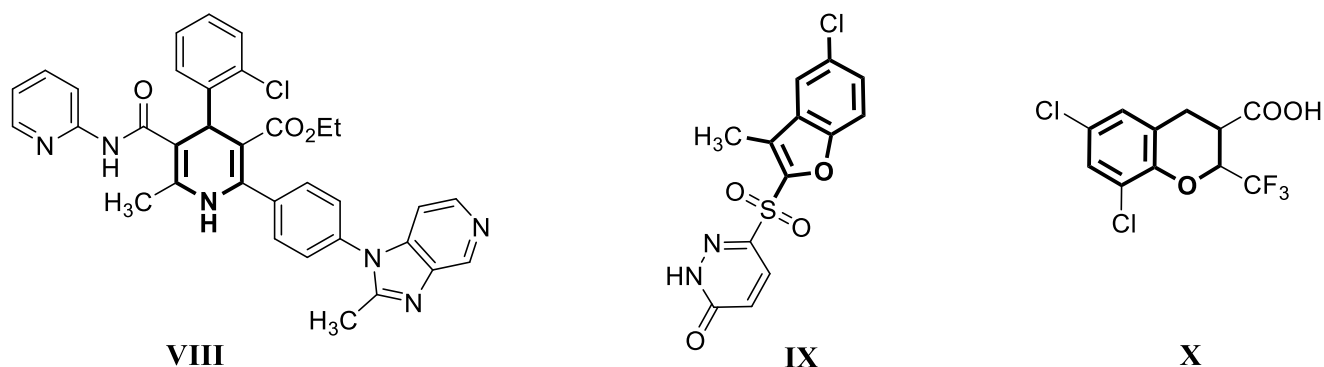


Рисунок 1.3. БАВ, содержащие ПС 1,4-дигидро-пиридина (**VIII**), бензофурана (**IX**), бензопирана (**X**) [12]. ПС выделены жирными линиями и шрифтом.

Общие ПС встречаются в биологически активных соединениях, действующих как на различные семейства биомишеней, представляющих фармацевтический интерес, так и на отдельно взятые семейства биомишеней, например GPCRs, ионные каналы, протеазы, ядерные гормональные рецепторы, фосфатазы, киназы. Внутри одного семейства биомишеней привилегированность определённого молекулярного каркаса эффективных лигандов может быть обусловлена консервативным строением областей связывания лигандов в биомакромолекуле – «привилегированными связывающими карманами» [12,13]. Рассматриваемая структурная комплементарность лиганд/белок была установлена для ряда GPCRs класса А и соединений, содержащих ПС 2-фенилиндола, спиропиперидина, 2-тетразолилбифенила. Структурное подобие разных по функциональности протеинов может также выражаться в свёртывании полипептидных фрагментов в однообразную третичную структуру части белка, так как существует всего лишь около тысячи всевозможных структурных доменов, образуемых аминокислотными последовательностями [13]. Установление пространственного соответствия между [5,5]-конденсированным лактамом **XI** (Рисунок 1.4) и активным сайтом тромбина впоследствии позволило разработать на основе бициклического лактама ингибиторы других представителей семейства сериновых протеаз, а именно эластазы, NS3/4A протеазы вируса гепатита С, протеазы человеческого цитомегаловируса [2,12]. ПС **XI** вследствие жёсткости молекулярного каркаса задаёт строгую направленность периферийных

заместителей, обеспечивающих селективность взаимодействия с различными видами сериновых протеаз.

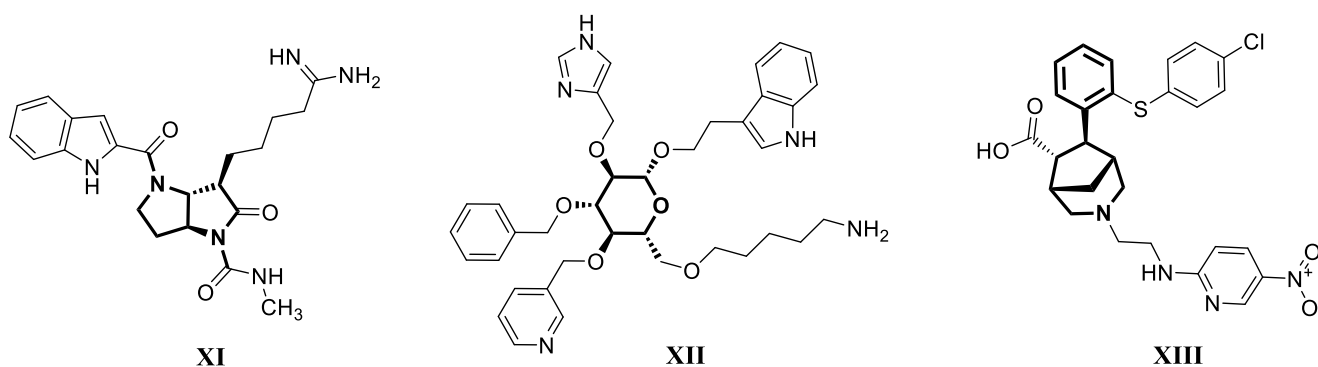


Рисунок 1.4. Примеры высокоупорядоченных в 3D-пространстве ПС: ингибитор тромбина на основе молекулярного каркаса гексагидропирроло[3,2-*b*]пиррола (XI) [2];  $\beta$ -D-глюкопиранозидный агонист соматостатинового рецептора (XII) [13]; противомикробный агент на основе молекулярного каркаса 6-фенил-3-азабicyclo[3.2.1]октана (XIII) [18]. ПС выделены жирными линиями и шрифтом.

Свойствами хирального, конформационно жёсткого, функционализируемого молекулярного каркаса, способного разместить большое количество различных по природе заместителей в 3D-пространстве обладают природные моносахариды, которые также рассматривают как ПС [13].  $\beta$ -D-глюкопираноза может имитировать пространственное расположение боковых заместителей циклических гексапептидов при соответствующем замещении собственных гидроксильных групп. Пентазамещённый глюкозид XII является высокоаффинным агонистом соматостатинового рецептора ( $K_i$  53 нМ) (Рисунок 1.4). Моносахариды также послужили ПС для разработки ингибиторов ВИЧ-1 протеазы, тромбина, дипептидных изостер [13].

В последнее время концепция ПС интегрируется с другим интенсивно развивающимся методологическим подходом к идентификации перспективных биологически активных соединений – *диверсифицированно-ориентированным синтезом* (ДОС) (Diversity-Oriented Synthesis (DOS) (англ.)) [14]. ДОС-стратегия разработана и концептуализирована профессором Гарвардского университета Стюартом Шрейбером (Stuart L. Schreiber) [15]. Основная идея ДОС состоит в специфическом дизайне синтетического проекта, предоставляющем возможность

разветвления каждой последующей стадии синтетической цепочки на несколько новых направлений химических превращений и обеспечивающем усложнение молекулярного каркаса получаемых соединений на каждой последующей стадии синтеза. Получаемые в результате использования ДОС библиотеки соединений характеризуются высокими параметрами стереохимического и каркасного разнообразия (*diversity*) и сложности молекулярного каркаса (*scaffold complexity*), и эффективно заполняют ранее неизвестные области химического пространства, прежде всего ассоциируемые с различными видами биологической активности [16,17]. Реализация принципов ДОС позволяет рационально синтезировать библиотеки сложных органических соединений для скрининговых исследований, среди которых идентифицированы высокоактивные по отношению к «неподатливым» биологическим мишеням НМО, например (-)-геммацин (**XIII**) (Рисунок 1.4), разрушающий клеточные мембраны метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) (МИК(EMRSA15) 8 мг/мл; МИК(EMRSA16) 16 мг/мл) [18]. В молекуле геммацина легко определяется структурный фрагмент 6-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октана (Рисунок 1.4), соответствующий всем рассмотренным выше критериям для ПС. Встраивание ПС, например бензопирана, в более сложные полициклические системы позволяет получать молекулы с различной площадью полярной поверхности (PSA), что может являться дополнительным селективирующим фактором при взаимодействии с различными биомакромолекулами [14].

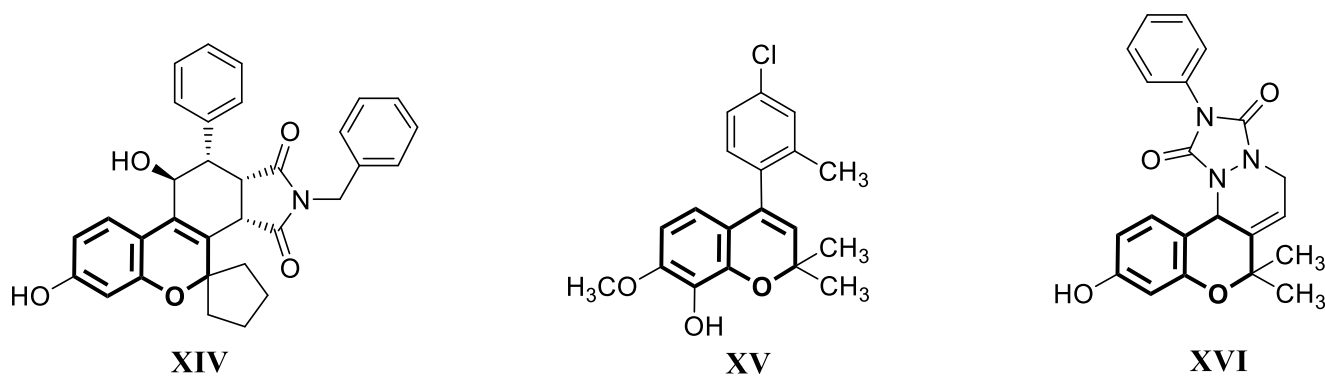


Рисунок 1.5. Биологически активные соединения-лидеры **XIV**, **XV**, **XVI** с различными индексами PSA, содержащие ПС бензопирана и полученные при помощи ПС-ДОС методологии [14].

При помощи такого ПС-ДОС подхода была синтезирована библиотека бензопиран-содержащих соединений, среди которых были выявлены нестероидный антагонист андрогенового рецептора **XIV**, ингибитор полимеризации тубулина **XV**, микроглиальный ингибитор с противовоспалительным действием **XVI** (Рисунок 1.5) [14].

Вычленение ПС из молекулярной структуры биологически активных веществ с последующим получением на основе ПС новых соединений является одним из фрагментационных подходов, позволяющих ещё на стадии планирования синтетической работы заложить более высокую вероятность получения целевой биологической активности, в том числе по отношению к новым и/или неизвестным биологическим мишеням, по сравнению со стохастическим скринингом. Представляется уместным провести сопоставление концепции ПС с другим фрагментационным методом, получившим широкое признание в медицинской химии в последние годы – фрагментарным подходом к открытию лекарств (ФПОЛ) (Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) (*англ.*)) или *фрагономикой* [19]. ФПОЛ предполагает использование относительно простых низкомолекулярных соединений с молекулярным весом менее 300 Да («фрагментов») для «картирования» областей связывания лигандов в биомакромолекуле при помощи биофизических методов (рентгеноструктурного анализа (РСА), спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), изотермальной калориметрии, поверхностного плазмонного резонанса, масс-спектрометрии) и последующую структурно-основанную модификацию соединения-хита с высокой лигандной эффективностью (ЛЭ, ligand efficiency (LE) (*англ.*)) в соединение-лидер, а также оптимизацию соединения-лидера [20,21]. ФПОЛ может быть применён только для нахождения лигандов к биомишеням с известной пространственной структурой и установленным механизмом влияния на изучаемую патологию. Возрастающие с каждым годом объёмы структурных, биохимических и биологических данных позволили эффективно использовать ФПОЛ для разработки лекарственных препаратов на основе ингибиторов  $\beta$ -секретазы, различных киназ, белка теплового шока, многие из которых находятся на различных стадиях клинических испытаний

[22]. В 2011 г. Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (US Food and Drug Administration (FDA)) одобрило лекарственный препарат Зелбораф (Zelboraf) для лечения меланомы на поздних стадиях. АФИ Зелборафа, Вемурафениб (Vemurafenib), является ингибитором человеческой онкокиназы B-RAF V600E и был разработан, исходя из найденного при помощи ФПОЛ 3-замещённого пирроло[2,3-*b*]пиридина **XVII** ( $IC_{50}$  100 мкМ), путём последовательной структурной оптимизации в более активный ингибитор **XVIII** ( $IC_{50}$  13 нМ) и обладающий улучшенными фармакокинетическими характеристиками конечный продукт **XIX** (Рисунок 1.6) [23]. Во всех рассматриваемых соединениях содержится структурный фрагмент ПС 7-азаиндола [12], что, в сопоставлении с другими структурными классами «фрагментов» и ПС, позволяет сделать вывод о внутренней взаимосвязи двух различных рациональных фрагментационных подходов к разработке лекарственных препаратов, основанных на низкомолекулярных органических соединениях.

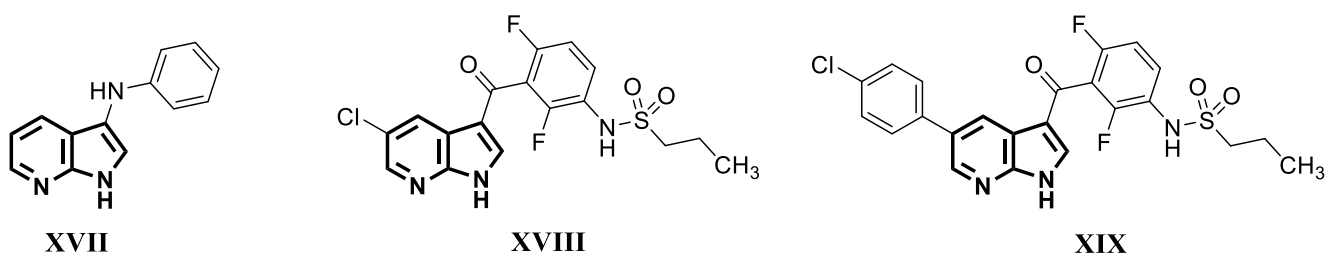
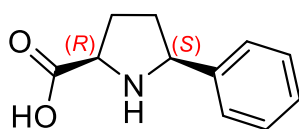


Рисунок 1.6. Эволюция «фрагмента» **XVII** в более активный киназный ингибитор **XVIII** и противомеланомный препарат Вемурафениб (**XIX**) [23]. ПС пирроло[2,3-*b*]пиридина выделена жирными линиями и шрифтом.

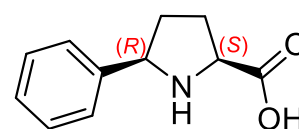
Кратко рассмотренное выше развитие концепции ПС свидетельствует о результативности и востребованности этого фрагментационного подхода в структурном дизайне и получении новых эффективных кандидатов в лекарственные средства, в связи с чем идентификация новых ПС и разработка на их основе новых соединений должны приниматься во внимание для генерации НМО, эффективно влияющих на фармакологически значимые биомолекулярные мишени, и могут рассматриваться как одно из

направлений в медицинской химии, обеспечивающих целенаправленное получение соединений с запланированной биологической активностью.

Автор настоящего исследования на его начальной стадии в первой половине 2000-х годов обратил внимание на данные по биологической активности низкомолекулярных органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**XX**), причём карбоксильная группа и арильный заместитель в большинстве активных соединений располагались по одну сторону пирролидинового цикла (относительная «*цис*-конфигурация») (Рисунок 1.7).



(2*R*,5*S*)-**XX**



(2*S*,5*R*)-**XX**

Рисунок 1.7. Энантиомерные формы *цис*-5-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**XX**).

Молекула *цис*-5-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**XX**) может существовать в двух энантиомерных формах (Рисунок 1.7) и обладает всеми физико-химическими характеристиками, присущими ПС: а) молекулярный вес 191 Да, позволяющий проводить модификацию имеющихся и введение новых ФГ и последующее получение библиотеки соединений, характеризующейся достаточным молекулярным разнообразием; б) конформационно жёсткий пирролидиновый фрагмент, способный обеспечить упорядоченное в 3D-пространстве расположение периферических заместителей при четырёх *sp*<sup>3</sup>-гибридизированных углеродных атомах этого цикла; в) ароматический заместитель, допускающий гидрофобные взаимодействия с биомишенью; г) наличие эндоциклического фрагмента вторичного амина и экзоциклического карбоксильного заместителя, позволяющих предположить образование водородных связей с потенциальной биологической мишенью и обеспечивающих большие возможности структурной модификации молекулярного каркаса. Количество присутствующих в молекуле 5-фенилпирролидин-2-карбоновой



кислоты двух стереогенных центров может быть потенциально увеличено до четырёх путём введения заместителей в 3-е и 4-е положения пирролидинового цикла, что создаёт дополнительные условия для увеличения стереохимического и скелетного разнообразия и усложнения молекулярного каркаса. Детальный статистический анализ указывает на то, что усложнение молекулярного каркаса повышает шансы органического соединения пройти необходимые клинические исследования, причём параметрами сложности химического строения являются степень насыщенности  $F_{sp^3}$ , отношение количества  $sp^3$ -гибридизированных углеродных атомов к общему количеству углеродных атомов, и количество стереогенных центров в молекуле [24]. Одной из причин данной тенденции является положительная корреляция между  $F_{sp^3}$  и растворимостью органических соединений в водных средах [24]. Экспериментальное исследование сродства 15000 органических соединений, взятых из коммерческих, природных и ДОС-коллекций, к 100-ти транскрипционно-регуляторным белкам с неповторяющейся аминокислотной последовательностью продемонстрировало увеличение частоты и селективности связывания с биомакромолекулами для соединений с большим количеством  $sp^3$ -гибридизированных углеродных атомов и стереогенных центров в молекуле [25]. С увеличением  $F_{sp^3}$  и количества стереогенных центров в органических соединениях снижается вероятность ингибирования цитохрома P450, фермента семейства оксидаз, участвующего в метаболизме большого количества эндогенных и экзогенных соединений в организме [26]. Ингибирование цитохрома P450 предопределяет проявление токсичности исследуемым соединением и в последнее время изучается на самых ранних стадиях проектов, связанных с разработкой новых лекарственных средств.

Руководствуясь проанализированными предпосылками, позволяющими рассматривать 5-арилпирролидин-2-карбоновые кислоты (5-Ar-2-ПКК) в качестве ПС, стереохимическими характеристиками молекулярного каркаса, а также приведёнными ниже литературными данными по биологической активности соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, в настоящей работе была поставлена задача провести теоретические и экспериментальные

исследования, направленные на подтверждение выдвинутой гипотезы о привилегированности 5-Ar-2-ПКК и разработку эффективных методов синтеза новых органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК.

Структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК определён при помощи РСА в *сидерочелине А* (siderochelin A) (**XXI**), природном Fe(II)-хелатирующем антибиотике, извлечённом из продуктов ферментации грамположительных бактерий *Nocardia* sp. SC 11,340 (Рисунок 1.8) [27]. Сидерочелин А проявляет слабую антибактериальную и умеренную противотрихомонадную активности, по-видимому, вследствие хелатирующего действия на эндогенные ионы металлов в клетках.

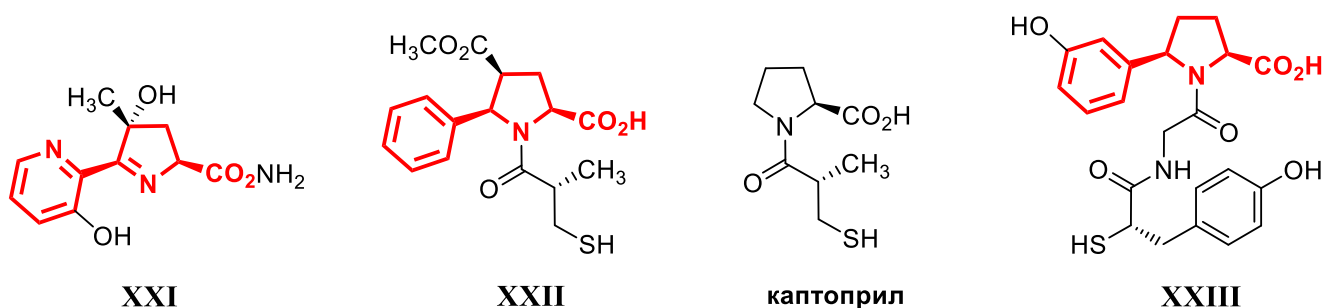


Рисунок 1.8. Структурные формулы БАВ, содержащих фрагмент 5-Ar-2-ПКК: сидерочелин А (**XXI**) [27], ингибитор АПФ **XXII** [28], ингибитор АПФ и НЭП **XXIII** [29].

5-Ar-2-ПКК обладает очевидным структурным сходством с протеиногенной  $\alpha$ -аминокислотой L-пролином (L-Pro), в связи с чем, по-видимому, первые синтетические БАВ на основе 5-Ar-2-ПКК имели генетические связи с пролинсодержащими лекарственными препаратами, например *каптоприлом*, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (Рисунок 1.8). Соединение **XXII** (Рисунок 1.8) было идентифицировано в комбинаторной библиотеке, полученной твердофазным синтезом, как сильный ингибитор АПФ ( $K_i$  160 пМ), превосходящий в три раза по активности каптоприл [28]. Использование (2S,5R)-5-арилпролина (5-ArPro, тождественное название 5-Ar-2-ПКК) в качестве C-концевого остатка меркаптоацилдипептидов привело к разработке соединения **XXIII** (Рисунок 1.8), сохранившего ингибиторную активность по отношению к АПФ ( $K_i$  0.35 нМ) и эффективно ингибирующего нейтральную эндопептидазу

(НЭП) ( $K_i$  1.6 нМ) [29]. Пероральное введение меркаптоацилдипептида **XXIII** спонтанно-гипертензивным крысам в дозе 5 мг/кг вызывало эффективное и пролонгированное снижение кровяного давления, а также увеличение диуреза и натрийуреза и статистически значимое снижение кровяного давления у соль-чувствительных гипертензивных крыс. АПФ и НЭП относятся к классу цинк-зависимых металлопептидаз, что позволяет сделать вывод о том, что 5-Ar-2-ПКК является ПС для этого семейства биомишеней.

Полициклическое соединение **XXIV** (Рисунок 1.9) ингибирует сериновую протеазу коагуляционного каскада – тромбин (52% уменьшения активности фермента при 25 мкМ концентрации ингибитора) [30]. При очевидной невысокой активности это соединение оказалось единственным среди 141 синтезированных октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов, для которого было предсказано взаимодействие с тромбином при помощи нового, основанного на 3D-форме лиганда метода предсказания биологической активности [30]. Замещённые 5-Ar-2-ПКК являлись промежуточными продуктами в получении комбинаторной библиотеки пирролопиразиндионовых ингибиторов человеческой гормоночувствительной липазы (ГЧЛ), регулирующей расщепление жиров [31]. Отсутствие кристаллографических структурных данных для ГЧЛ и структурного подобия с другими липазами млекопитающих не позволяют применять структурно-основанные методы разработки лигандов ГЧЛ.

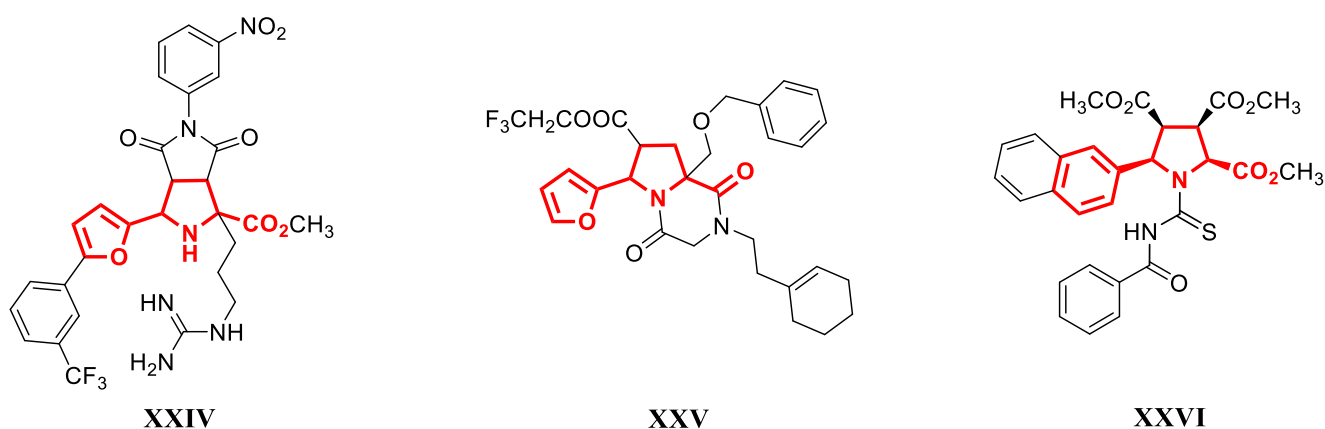


Рисунок 1.9. Структурные формулы БАВ, содержащих фрагмент 5-Ar-2-ПКК: ингибитор тромбина **XXIV** [30], ингибитор ГЧЛ **XXV** [31], противогрибковый агент **XXVI** [32].

Тем не менее, среди содержащих структурный фрагмент 5-Аг-2-ПКК соединений были идентифицированы субмикромольные ингибиторы ГЧЛ, среди которых наибольшей активностью отличался пирролопиазиндион **XXV** ( $IC_{50}$  0.12 мкМ) (Рисунок 1.9) [31]. *N*-ацилированное производное 5-Аг-2-ПКК **XXVI** (Рисунок 1.9) характеризуется умеренной противогрибковой активностью по отношению к нозокомиальному патогену *Candida krusei* (МИК 25 мг/мл), и рассматривается авторами в качестве стартовой позиции для разработки более эффективных фунгицидов [32].

В 2005 г. турецкие исследователи сообщили о выделении из растения семейства однодольных Амариллисовые нового пентациклического алкалоида *грациламина* (**XXVII**, gracilamine (англ.), Рисунок 1.10), в структуре которого содержится фрагмент 5-Аг-2-ПКК [33]. Относительная конфигурация семи стереогенных центров в грацилаmine, четыре из которых находятся в пирролидиновом цикле 5-Аг-2-ПКК-фрагмента, была подтверждена полным синтезом и последующим РСА рацемической формы этого алкалоида [34]. Данные по биологической активности грациламина в настоящее время отсутствуют, что, по-видимому, связано с его низким содержанием в растительном сырье (3.8 мг в 5.25 кг растения *Galanthus gracilis* [33]), однако разнообразный спектр активностей других алкалоидов, извлекаемых из растений семейства Амариллисовые, позволяет надеяться на получение интересных результатов в будущем.

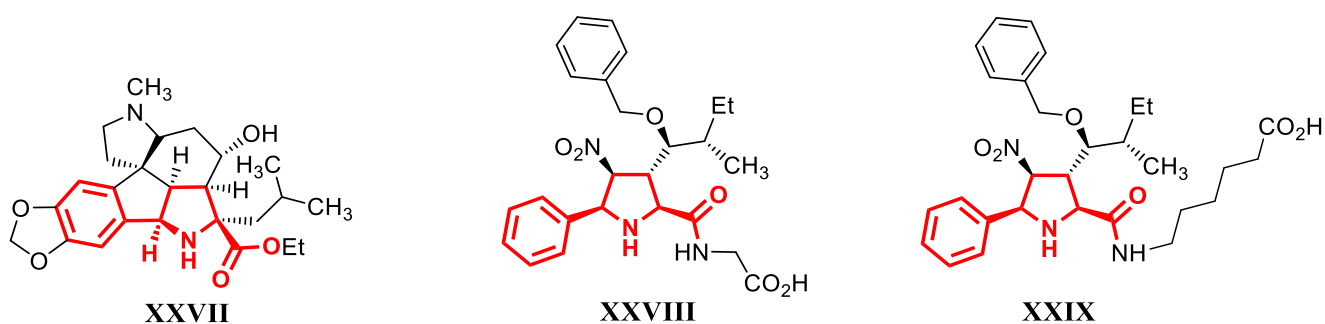


Рисунок 1.10. Структурные формулы природных соединений и БАВ, содержащих структурный фрагмент 5-Аг-2-ПКК: грациламин (**XXVII**) [33,34], ингибитор взаимодействий VLA-4/VCAM-1 **XXVIII** [35], антагонист LFA-1 **XXIX** [36].

Серия соединений, структурно подобных (4-нитро-5-фенилпролил)глицину **XXVIII** (Рисунок 1.10), была синтезирована в качестве миметиков тетрапептидного фрагмента Ile39-Asp40-Ser41-Pro42 васкулярной молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1), вовлечённого во взаимодействие с интегрином  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4), отвечающего за адгезию клеток меланомы к эндотелию метастазируемых органов [35]. Ингибирование VLA-4/VCAM-1 взаимодействий может препятствовать распространению меланомы в организме. Глициновый фрагмент синтетических ингибиторов типа **XXVIII** воспроизводит связывающую способность Asp40 из VCAM-1 с VLA-4, в то время как пирролидиновый цикл предоставляет необходимые конформационные ограничения для заместителей, имитируя  $\beta$ -складки домена 1 VCAM-1, что в совокупности копирует нативный лиганд по структурным параметрам. Производное 5-Ar-2-ПКК **XXVIII** не только блокировало *in vitro* адгезию клеток меланомы к микрососудистому эндотелию, но и продемонстрировало выраженный антиметастатический эффект *in vivo*. Небольшая структурная модификация рассматриваемого класса (4-нитро-5-фенилпролил)глицинов [35], а именно использование  $\omega$ -аминокислот для синтеза дипептидного фрагмента, приводит к появлению антагонистической активности по отношению к интегрину  $\alpha_L\beta_2$  (LFA-1), что, помимо антиметастатической активности, проявляется в антипролиферации на мышинной модели карциномы толстой кишки [36]. Пептидомиметик **XXIX** (Рисунок 1.10) на 85% снижает объём первичных опухолей по сравнению с контролем при подкожном введении мышам в дозе 2.5 мг/кг в течение 15-ти дней [36]. Таким образом, 5-Ar-2-ПКК может рассматриваться как ПС для соединений, ингибирующих белок-белковые взаимодействия (ББВ) трансмембранных гетеродимерных клеточных рецепторов – интегринов, с нативными протеиновыми лигандами.

Одним из самых проработанных проектов по поиску лекарственных средств на основе молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК является разработка ингибиторов РНК-зависимой РНК полимеразы (РзРп) вируса гепатита С, проведённая компанией GlaxoSmithKline. При помощи высокопроизводительного скрининга на начальной стадии исследования из 168-ми *N*-бензоилированных 5-Ar-2-ПКК был

идентифицирован рацемический ингибитор РЗРп NS5В **XXX** (IC<sub>50</sub> 0.7 мкМ) (Рисунок 1.11) [37].

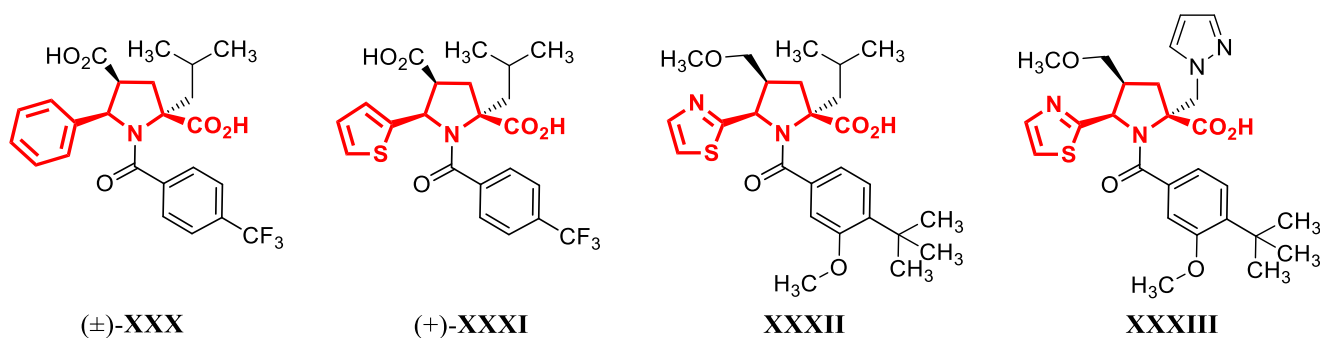


Рисунок 1.11. От соединения-хита до клинического кандидата: эволюция 5-Ar-2-ПКК ингибиторов РНК-зависимой РНК полимеразы вируса гепатита С **XXX–XXXIII** [37-41].

Оптимизация арильного заместителя в 5-ом положении и изучение влияния абсолютной конфигурации трёх стереогенных центров пирролидинового цикла привели к получению соединения (2*S*,4*S*,5*R*)-**XXXI** (IC<sub>50</sub> 0.19 мкМ) (Рисунок 1.11), в 3.7 раза более активного, чем рацемическое производное 5-Ar-2-ПКК **XXX** [37]. Зеркальный энантиомер (2*R*,4*R*,5*S*)-**XXXI** обладал в 100 раз меньшей активностью (IC<sub>50</sub> 18 мкМ). Однако ингибитор NS5В полимеразы **XXXI** оказался неактивным по отношению к репликону вируса гепатита С на клеточной модели. При помощи структурно-основанного дизайна, включавшего РСА-исследование комплексов РНК полимеразы и 5-Ar-2-ПКК структурно-модифицированных лигандов, была достигнута противовирусная активность к репликону вируса гепатита С на клеточной модели, а последовательное восстановление и алкилирование карбоксильной группы в 4-ом положении пирролидинового кольца значительно улучшило фармакокинетические характеристики ингибиторов [38,39]. Производное 5-Ar-2-ПКК (2*S*,4*S*,5*R*)-**XXXII** (Рисунок 1.11) обладает высокой ингибиторной активностью по отношению к репликону вируса гепатита С (EC<sub>50</sub> 0.39 мкМ) и биодоступностью при пероральном введении [38]. Дополнительное увеличение противовирусной активности к разным генотипам вируса гепатита С было достигнуто введением пиразольного фрагмента, в результате чего получен клинический кандидат **XXXIII** (Рисунок 1.11) [40,41]. К сожалению, после

проведения первой фазы клинические испытания на людях кандидата **XXXIII** были прекращены, о причинах такого решения не сообщается [41]. Тем не менее, полученная обширная структурная информация по взаимодействию низкомолекулярных соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, с различными РзРп и имеющиеся соотношения структура–активность позволяют рассматривать 5-Ar-2-ПКК в качестве одной из ПС для этих биомишеней.

Замещённые в 5-ом положении нитрилы пролилпролина (C5-Pro-Pro) являются эффективными ингибиторами дипептидилпептидазы IV (ДПП IV), понижающими уровень глюкозы в крови у крыс [42]. Заместители в 5-ом положении первого Pro-звена образуют различные взаимодействия с ферментом, увеличивая аффинность, стабильность и селективность, а также придают улучшенные фармакокинетические характеристики данному классу ингибиторов ДПП IV. 5-Ar-2-ПКК производное **XXXIV** (Рисунок 1.12) также ингибирует ДПП IV ( $K_i$  720 нМ), однако внедрение оксиметиленового мостика ( $-OCH_2-$ ) между арильным заместителем и пирролидиновым циклом увеличивает ингибирующую способность более чем в 1000 раз, что обусловило дальнейшее изучение модифицированного класса глюкозо-снижающих агентов [42]. Замещённый по арильному заместителю *цис*-5-PhPro **XXXV** (Рисунок 1.12) проявляет высокую и селективную агонистическую активность ( $IC_{50}$  75 нМ) по отношению к сфингозин-1-фосфатному рецептору 1 ( $S1P_1$ ), участвующему в иммуносупрессорных процессах [43]. В данном случае 25-ти кратное увеличение активности было достигнуто при использовании гомопрوليнового производного ( $\beta$ -аминокислоты) для получения гомологичного **XXXV**-ому агониста.

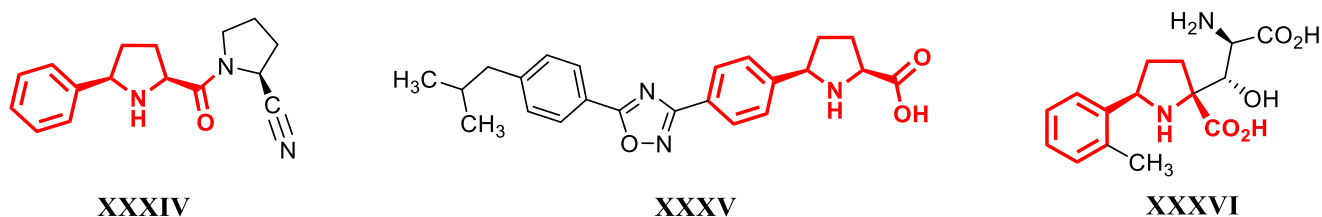


Рисунок 1.12. Структурные формулы БАВ, содержащих фрагмент 5-Ar-2-ПКК: ингибитор ДПП IV **XXXIV** [42], агонист  $S1P_1$  рецептора **XXXV** [43], антагонист АМРА/КА рецепторов **XXXVI** [44].

*Цис*-5-ArPro-структурный фрагмент был использован в дизайне новых лигандов ионотропных глутаматных рецепторов (iGluRs), избыточная стимуляция которых приводит к повреждению и гибели нейронов [44]. Молекулярное моделирование взаимодействия этих новых лигандов (например **XXXVI**, Рисунок 1.12) с глутамат-связывающей областью iGluR2 рецептора указывает на подобный каиновой кислоте способ связывания, причём 5-арильный заместитель хорошо встраивается в один из карманов биомолекулы. Последующий синтез и тестирование на незрелых яйцеклетках продемонстрировали антагонистическую активность 5-ArPro производных по отношению к iGluRs AMPA/КА-подтипа, что проявляется в снижении эксайтотоксичности каиновой кислоты, причём *орто*-толильное соединение **XXXVI** является наиболее сильным антагонистом [44].

В последнее время появляются примеры встраивания фрагмента 5-Ar-2-ПКК в более сложные полициклические системы для получения новых БАВ, что ранее обсуждалось нами как ПС-ДОС стратегия разработки новых высокоактивных соединений-лидеров [14]. Внутримолекулярным алкилированием проведено добавочное сочленение пирролидинового цикла и 2-пиридинильного заместителя в 5-Ar-2-ПКК, и получены новые соединения с трициклическим молекулярным каркасом типа **XXXVII** (Рисунок 1.13), у которых вторичная аминная и карбоксильная функции впоследствии были дополнительно модифицированы [45].

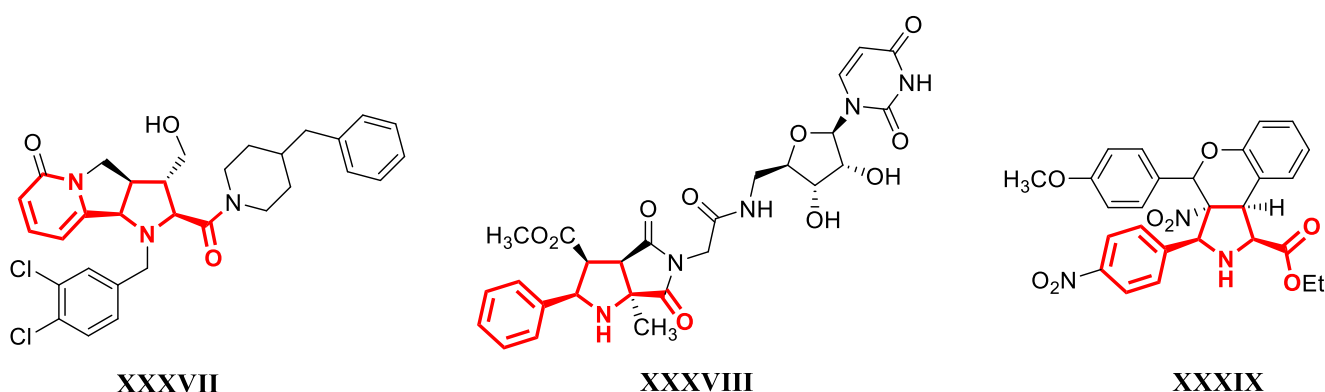


Рисунок 1.13. Структурные формулы БАВ, содержащих фрагмент 5-Ar-2-ПКК: Vcl-2 ингибитор **XXXVII** [45], ингибитор *M. tuberculosis* GltT2 **XXXVIII** [46], антимикобактериальный агент **XXXIX** [47].



В ходе высокопроизводительного скрининга библиотеки, содержащей несколько тысяч структурных аналогов, полученных при помощи ДОС-стратегии, для соединения **XXXVII** установлена высокая ингибирующая активность ( $K_i$  1.2 мкМ) по отношению к регулятору апоптоза Bcl-2 [45]. Конъюгат **XXXVIII** (Рисунок 1.13) полициклического производного 5-Ar-2-ПКК и уридина при концентрации 1 мМ на 80% подавлял активность галактозилтрансферазы GlfT2 *Mycobacterium tuberculosis*, что предполагается использовать в получении новых противотуберкулёзных агентов [46]. Новые антимикобактериальные соединения могут быть получены на основе комбинации структурных фрагментов 5-Ar-2-ПКК и ПС бензопирана [47]. Для некоторых из полученных соединений, включая производное 5-Ar-2-ПКК **XXXIX** (Рисунок 1.13), установлено умеренное подавление роста вирулентного штамма H37Rv *M. tuberculosis* (МИК 12.5 мг/мл).

3,3'-Пирролидинилспирооксиндол **XL** (Рисунок 1.14), содержащий структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, вызывает задержку в G2/M фазе клеточного цикла у клеток злокачественных линий BSC-1, HCT116 p53 +/+ и p53 -/-, HeLa, причём активностью обладает только левовращающий энантиомер [48]. При этом в раковых клетках возникают мультиполярные веретёна деления и дефекты хромосомной конгрессии, а также замедляется возобновление роста микротрубочек. Наблюдаемая биологическая активность определяется такими структурными факторами полициклического молекулярного каркаса **XL**, как абсолютная и относительная конфигурации четырёх стереогенных центров и заместителями в арильных фрагментах, и характерна только для одного соединения из 39-ти изученных аналогов [48]. Дизайн библиотеки соединений типа **XLI** (Рисунок 1.14) был инспирирован структурным подобием с иридоидами, большой группой циклопентано[с]пирановых монотерпеновых вторичных метаболитов [49]. Аннелирование структурного фрагмента 5-Ar-2-ПКК с пирановым циклом придало многим полученным гетероциклам способность ингибировать сигнальный путь Wnt, например соединение **XLI** является одним из наиболее активных ( $IC_{50}$  3.1 мкМ) в тесте на клетках. Участие сигнального пути Wnt в онкогенезе позволяет рассматривать его в качестве перспективной противораковой мишени.

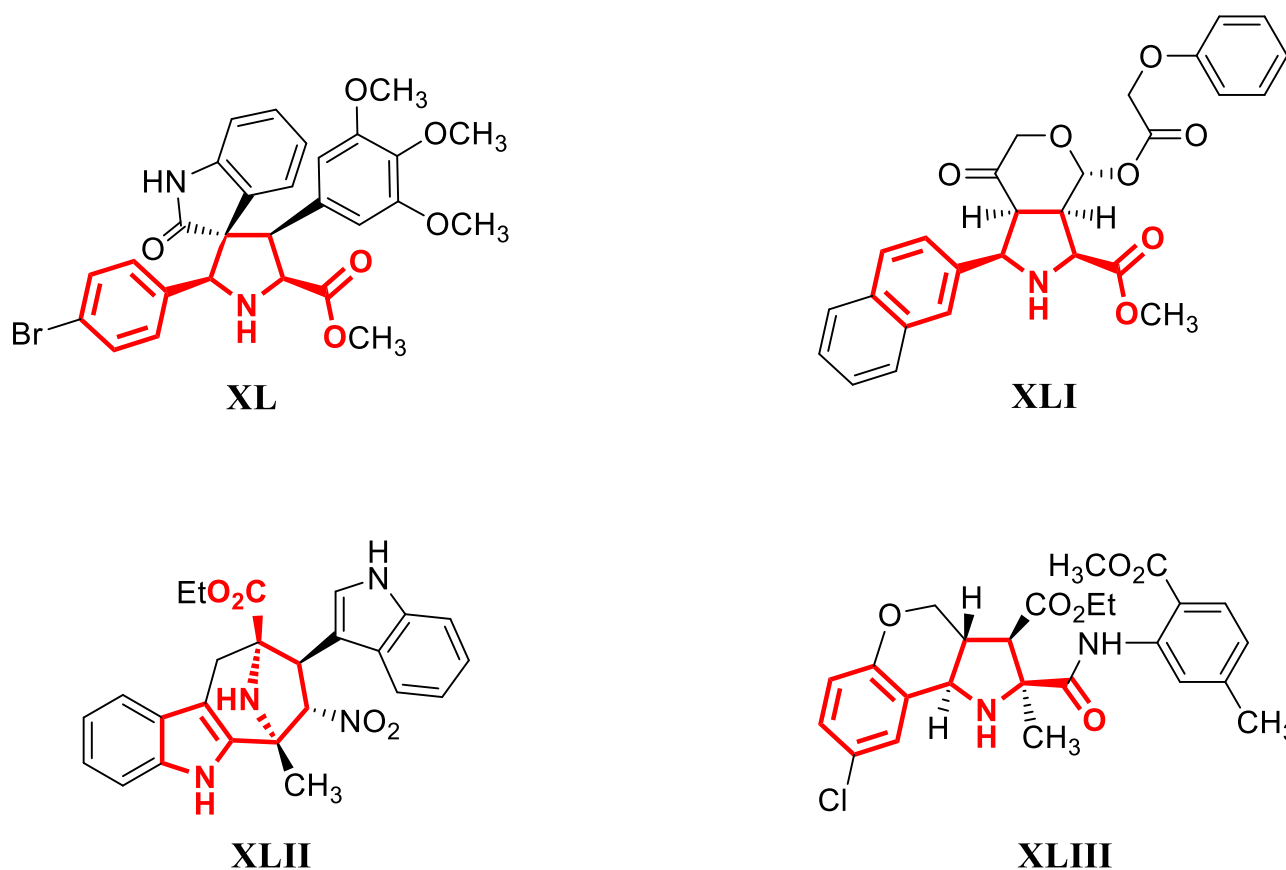


Рисунок 1.14. Структурные формулы БАВ, содержащих фрагмент 5-Ar-2-ПКК: модулятор клеточного цикла **XL** [48], ингибитор сигнального пути Wnt **XLI** [49], ингибитор сигнального пути Hedgehog **XLII** [50], агонист ионного канала TRPV1 **XLIII** [51].

Ингибиторы другого сигнального пути, Hedgehog, были получены на основе функционализированных полициклических тропанов, содержащих структурный фрагмент *транс*-5-ArPro [50]. Соединение **XLII** (Рисунок 1.14) ингибирует Hedgehog-сигнальный каскад при микромолярных концентрациях ( $IC_{50}$  2.21 мкМ) на клеточной модели. Содержащие структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК трициклические частичные агонисты неспецифического катионного канала TRPV1, вовлечённого в возникновение болевого синдрома, рассматриваются в качестве новых анальгетических агентов для местного применения [51]. Фармакофорная модель демонстрирует совпадение центрального ароматического и гидрофобного регионов природного лиганда TRPV1 *капсаицина* и конформационно-ограниченного частичного агониста **XLIII** (Рисунок 1.14), что

при отсутствии структурных данных для целевого рецептора является хорошим обоснованием наблюдаемой биологической активности.

Таким образом, изучение биологической активности низкомолекулярных органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, во многих случаях привело к установлению биомакромолекулярных мишеней, вызывающих фармакологический отклик в живых системах, а также базировалось на структурно-основанном или лиганд-основанном подходах к разработке новых мишень-ориентированных лигандов. Рассмотренные данные позволяют сделать вывод о соответствии 5-Ar-2-ПКК критериям, определяющим ПС в медицинской химии. Помимо разноплановой биологической активности, 5-Ar-2-ПКК являются класс-ориентированными ПС для создания эффективных лигандов таких фармакологически важных семейств биомишеней, как цинк-зависимые металлопротеазы, ББВ интегринов, РНК-зависимые РНК полимеразы, iGluRs, сигнальные пути Wnt и Hedgehog. По нашему мнению, карбоксильная ФГ является неотъемлемым элементом изучаемого привилегированного молекулярного каркаса, что ранее не отмечалось для известных ПС. Проведённый анализ литературных данных теоретически обосновывает экспериментальное воплощение *нового научного направления – направленного дизайна биологически активных соединений на основе привилегированной структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот.*

**Глава 2. Стереоселективные рацемические и асимметрические методы синтеза мономерных пирролидинсодержащих соединений с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов и электроноакцепторных алкеновых диполярофилов (обзор литературы и обсуждение результатов)**

В предыдущей главе рассмотрены данные из более чем 20-ти литературных источников, подтверждающие гипотезу о том, что 5-арилпирролидин-2-карбоновые кислоты (5-Ar-2-ПКК) являются привилегированными структурами (ПС) в медицинской химии, и формулируется задача настоящего исследования по дизайну и получению новых органических соединений на основе 5-Ar-2-ПКК, обладающих биологической активностью. Для выполнения поставленных целей требовалось осуществить выбор синтетических методов, по возможности универсальных, позволяющих эффективно получать различные 5-Ar-2-ПКК. Кроме этого, автором настоящего исследования ставилась задача введения дополнительных заместителей/ФГ в пирролидиновый фрагмент молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК, что увеличивает количество стереогенных центров в молекуле, повышает разнообразие и сложность получаемых соединений, а также позволяет планировать ДОС-методологии получения библиотек соединений. Требуемым критериям соответствовала реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения электронодефицитных алкенов к азометиновым илидам, которая была использована для получения некоторых производных 5-Ar-2-ПКК, рассмотренных в Главе 1, а именно ингибитора АПФ [28], ингибиторов ББВ VLA-4/VCAM-1 [35], ингибиторов РНК-зависимой РНК полимеразы вируса гепатита С [37-39], ингибиторов Vcl-2 [45], антимикобактериальных агентов [46,47], ингибиторов сигнальных путей Wnt и Hedgehog [49,50]. В настоящей главе будут рассмотрены теоретические и экспериментальные литературные данные по реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения и полученные автором результаты по синтезу пирролидинсодержащих соединений, в том числе новых, с использованием азометиновых илидов в качестве 1,3-дипольного компонента в этих реакциях.

## 2.1. Механистические и структурные аспекты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (обзор литературы)

1,3-Диполярное циклоприсоединение (1,3-ДЦ) относится к фундаментальным процессам органической химии и представляет собой взаимодействие 1,3-диполя **XLIV** и ненасыщенного соединения **XLV**, приводящее к образованию пятичленного циклического продукта (Схема 2.1) [52,53].

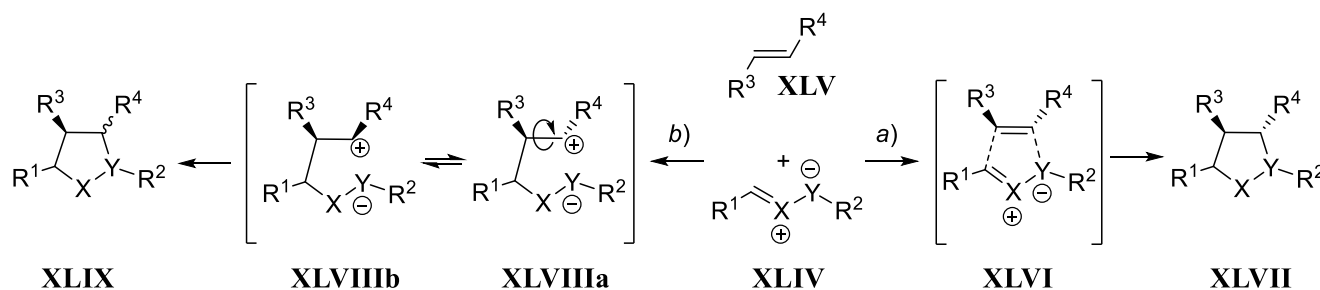


Схема 2.1

Чрезвычайно высокая востребованность этого процесса во многих областях химии, например, в синтезе природных соединений, науках о материалах, химической биологии, была заложена систематическими исследованиями Рольфа Хьюсгена (Rolf Huisgen) в 60-х годах XX века. 1,3-Диполи могут быть аллиланионного типа (например **XLIV**) и пропаргиланионного/аллениланионного типа. В аллиланионных 1,3-диполях  $\pi$ -система состоит из 4-х электронов, расположенных на 3-х параллельных  $p_z$ -орбиталях, перпендикулярных плоскости изогнутого диполя. Пропаргиланионные/аллениланионные 1,3-диполи являются линейными вследствие дополнительной  $\pi$ -орбитали, ортогональной  $4\pi$ -системе. В согласованном перициклическом переходном состоянии 1,3-ДЦ **XLVI** участвуют четыре  $\pi$ -электрона диполя и два  $\pi$ -электрона диполярофила, процесс термически разрешён и классифицируется как  $[\pi 4_s + \pi 2_s]$  по правилам Вудворда-Гоффмана, в результате образуется циклический продукт **XLVII** (Схема 2.1, путь *a*). Однако в ряде случаев наблюдается отсутствие стереоспецифичности 1,3-ДЦ (образование циклического продукта **XLIX** в виде смеси диастереомеров), что объясняется ступенчатым механизмом с взаимно превращающимися открытоцепными интермедиатами **XLVIIIa** и **XLVIIIb** (Схема 2.1, путь *b*).

Согласованное переходное состояние 1,3-ДЦ контролируется граничными молекулярными орбиталями реагентов: высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) 1,3-диполя взаимодействует с нижней свободной молекулярной орбиталью (НСМО) алкена, либо ВЗМО алкена взаимодействует с НСМО 1,3-диполя, либо реализуются оба типа взаимодействий. Первый тип взаимодействий характерен для реакций 1,3-ДЦ азометиновых илидов и иминов, второй – для реакций 1,3-ДЦ оксидов нитрилов, озона, диоксида азота, и смешанный тип МО-взаимодействий реализуется для нитронов. Введение электронодонорных и электроноакцепторных заместителей как в 1,3-диполь, так и в алкен изменяет энергии граничных орбиталей реагентов, что, помимо энергии активации процесса, сказывается и на характеристиках переходного состояния. Координация 1,3-диполя и алкена с кислотами Льюиса или Брэнстеда влияет на орбитальные коэффициенты реагирующих атомов, а также на энергию граничных орбиталей, в общем случае понижая энергию НСМО, что приводит к снижению энергетического барьера и, соответственно, каталитическому эффекту кислот в реакциях 1,3-ДЦ.

Одним из факторов, определяющих конфигурацию стереогенных центров в продукте 1,3-ДЦ, является *эндо-/экзо-*подход реагентов в переходном состоянии (Схема 2.2).

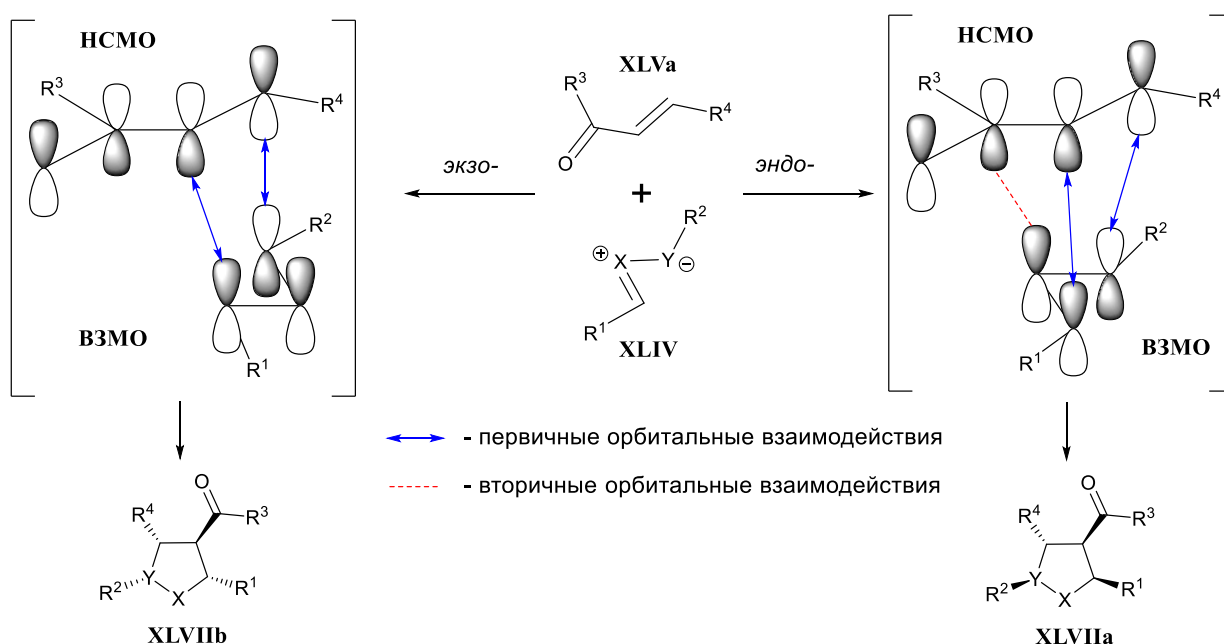


Схема 2.2

При взаимодействии 1,3-диполя **XLIV** и сопряжённого алкена **XLVa** во многих случаях преобладает *эндо*-циклоаддукт **XLVIIa**, поскольку перекрывание ВЗМО/НСМО в переходном состоянии усиливается за счёт вторичных орбитальных взаимодействий, отсутствующих в переходном состоянии, приводящему к *экзо*-циклоаддукту **XLVIIb** (Схема 2.2). Помимо электронного строения, большое влияние на стабильность и конфигурацию переходного состояния 1,3-ДЦ оказывают стерические эффекты заместителей в реагентах и катализаторах, что может играть первоочередную роль в определении стереохимического строения образующихся циклоаддуктов. Далее будут рассматриваться реакции 1,3-ДЦ, в которых 1,3-диполем является азометиновый илид **XLIV** ( $X = N$ ;  $Y = C$ ) [54], так как именно этот класс синтетических превращений использовался для получения ключевых соединений в настоящей работе.

Азометиновый илид (АИ) представляет собой трёхатомную четырёхэлектронную систему, состоящую из центрального атома азота и двух терминальных  $sp^2$ -гибридизированных атомов углерода, распределение положительного и отрицательного зарядов между которыми может быть представлено четырьмя резонансными структурами (Рисунок 2.1).

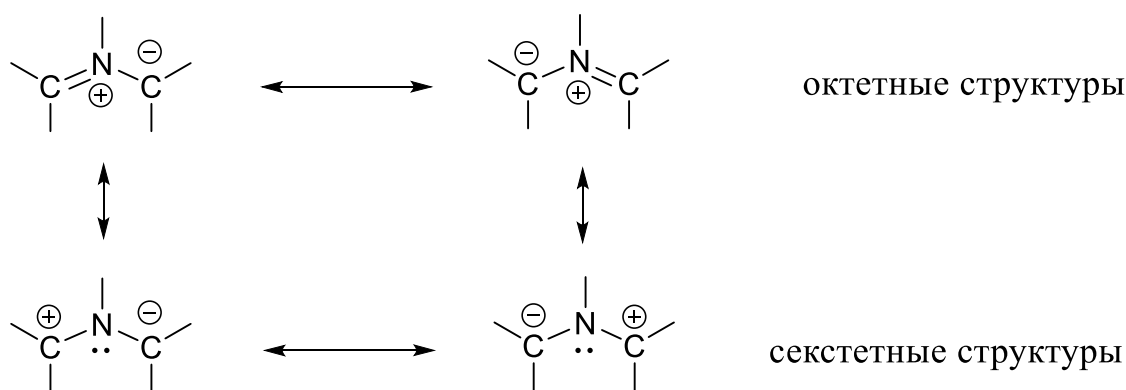


Рисунок 2.1. Резонансные формы АИ.

При взаимодействии АИ и алкенового диполярофила образуются пирролидины с общим числом стереогенных центров до четырёх включительно. Конфигурация углеродных атомов в 3-ем и 4-ом положениях пирролидинового кольца

определяется строением алкена (Схема 2.1), в то время как расположение заместителей во 2-ом и 5-ом положениях пирролидинового кольца зависит от строения АИ (Рисунок 2.2).

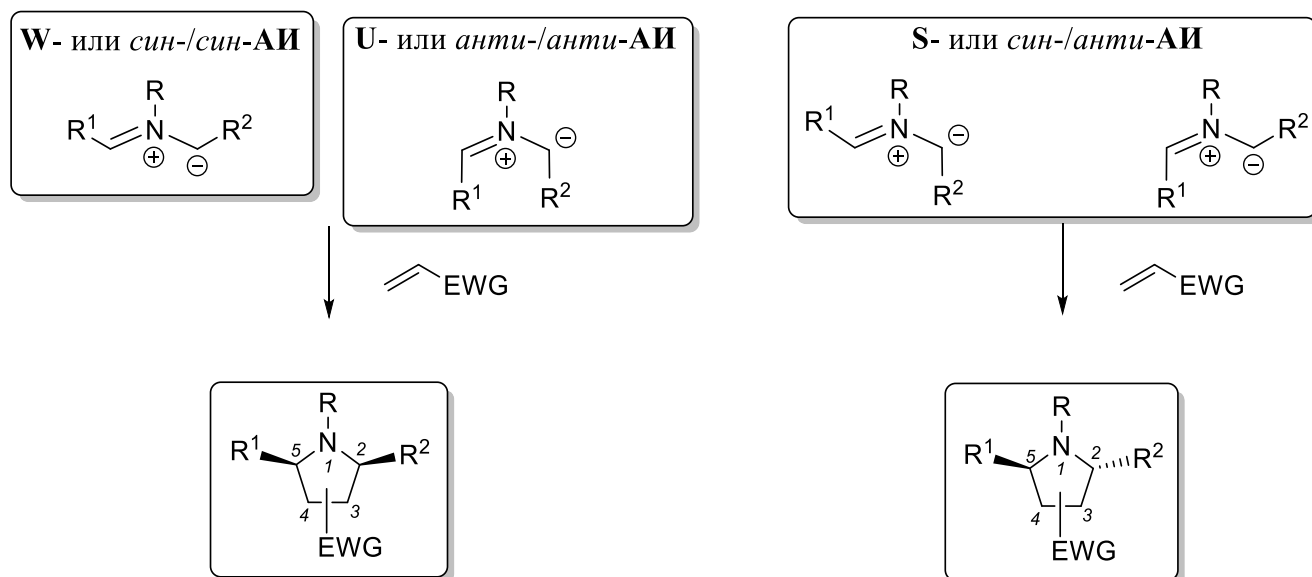


Рисунок 2.2. Относительная конфигурация 2-го и 5-го положений пирролидинового продукта 1,3-ДЦ алкенового диполярофила к АИ различного геометрического строения. EWG – электроноакцепторная группа.

АИ классифицируются на *нестабилизованные* ( $R^1, R^2 = \text{H, Alk}$ ), *стабилизированные неметаллированные* ( $R^1$  и/или  $R^2 = \text{EWG}$ ), *стабилизированные металлированные* или *металло-АИ* ( $R^1$  и/или  $R^2 = \text{EWG}$ ,  $R = \text{ион металла}$ ) (Рисунок 2.2). Существует, по крайней мере, шесть методов генерирования нестабилизированных АИ и пять методов генерирования стабилизированных неметаллированных АИ, получение *металло-АИ* методологически однотипно, детально эти методы рассмотрены в соответствующих обзорах [54,55]. В последние годы развивается новый метод получения *стабилизированных неметаллированных* АИ (Рисунок 2.2,  $R^1$  и/или  $R^2 = \text{EWG}$ ,  $R = \text{H}$ ), основанный на органокаталитическом действии хиральных кислот Брэнстеда [56]. Следует отметить, что в обзорах [52-56] рассматриваются асимметрические реакции 1,3-ДЦ, приводящие к энантиомерно обогащённым, насыщенным азгетероциклам.

Одним из наиболее весомых вкладов в становление и развитие теоретических основ и синтетических применений 1,3-ДЦ АИ являются исследования Рональда



Григга (Ronald Grigg) [57]. Григг первым предположил, что формальный 1,3-сдвиг протона между изомерными имидами **L** и **LI**, лежащий в основе природного синтеза  $\alpha$ -аминокислот из  $\alpha$ -кетокислот, осуществляемого трансаминазами, и запрещенный по орбитальной симметрии, происходит как ступенчатый 1,2-прототропный процесс с образованием илидов **LI** (Схема 2.3). Для доказательства данной гипотезы Григг воспользовался химической ловушкой – диполярфилом, в результате чего образовывались пирролидины **LIII** (Схема 2.3), что не только подтвердило 1,2-прототропию в азометинах, но и трансформировалось в один из самых эффективных методов синтеза целого класса насыщенных пятичленных гетероциклов.

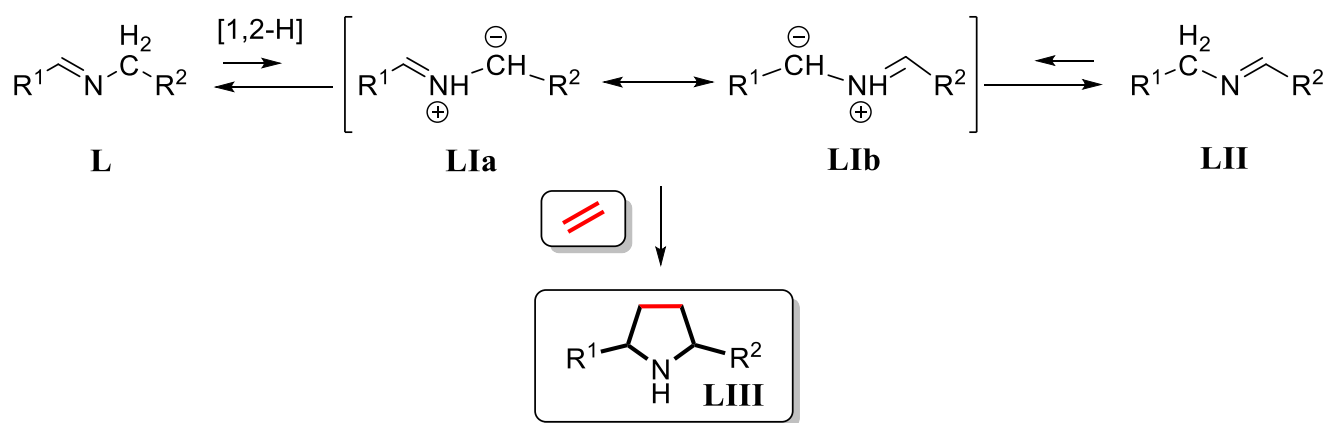


Схема 2.3

Кинетика 1,3-ДЦ АИ, сгенерированных термическим 1,2-прототропным сдвигом, была изучена методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), измеряющей изменения энергии образца при внешнем температурном воздействии [58]. При нагревании чистого образца **LIV** при 75 °С фиксировалось начало экзотермического процесса, который превосходил по величине ожидаемый для образования АИ **LV** ( $R = H$ ) тепловой эффект и являлся необратимым (Схема 2.4).  $^1H$  ЯМР-анализ термически трансформированного образца **LIV** показал почти количественное образование диастереомерных имидазолидинов **LVI**, представляющих собой продукты 1,3-ДЦ АИ **LV** ( $R = H$ ) и нейтральной молекулы **LIV**, выступающей в роли диполярфила. Добавление к чистому образцу **LIV** внешнего диполярфила – диизобутилфумарата, и последующее нагревание не

привело к образованию перекрёстного пирролидинового циклоаддукта: в реакционной смеси фиксировали неизменённый диизобутилфумарат и имидазолидины **LVI** [58].

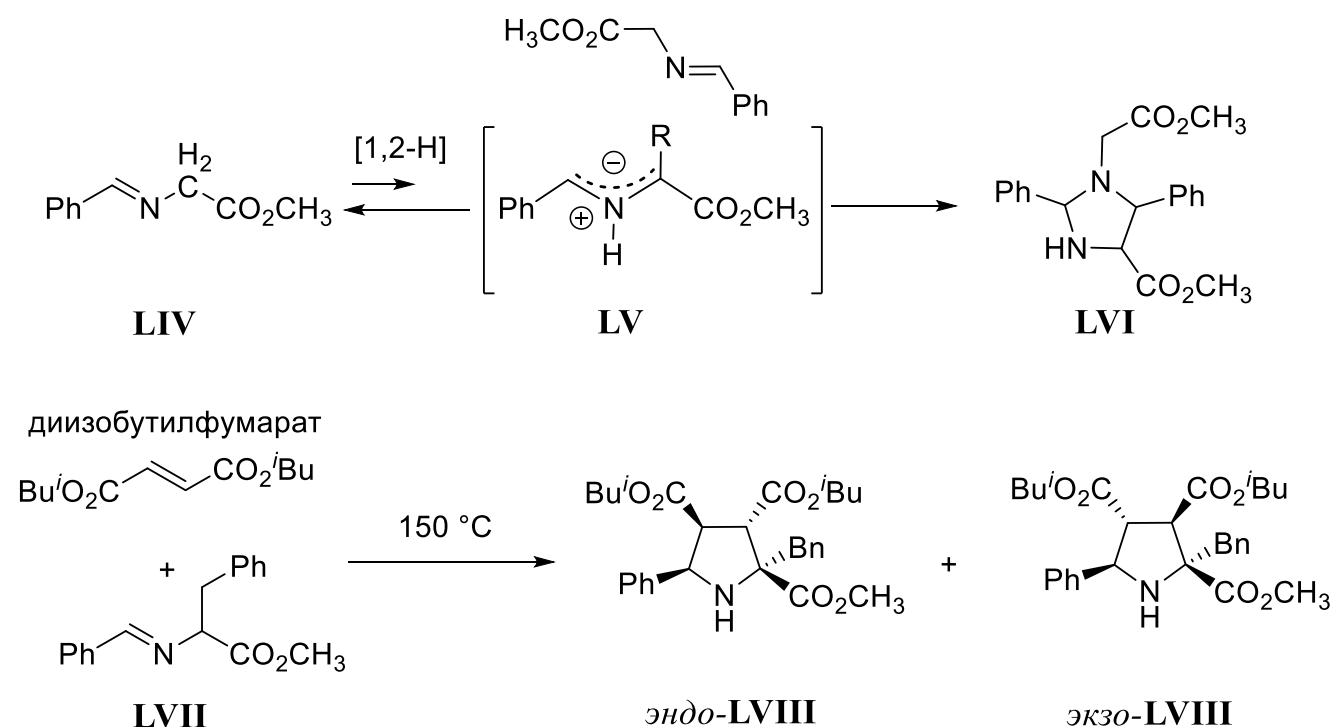


Схема 2.4

ЯМР-исследование чистого образца **LIV** при нагревании также фиксировало необратимую трансформацию в продукт самоконденсации при 75 °С, а при 60 °С регистрировали два сигнала небольшой интенсивности при 5.87 и 8.01 м.д., которые обратимо исчезали при охлаждении до комнатной температуры и вновь возникали при достижении 60 °С, и были отнесены как α- и иминный протоны АИ **LV** (R = H) соответственно. При 60 °С соотношение **LIV/LV** (R = H) составляло 100:2. Иминоэфир **LVII**, полученный из метилового эфира фенилаланина, не подвергался самоконденсации при нагревании, а в присутствии диизобутилфумарата при 120 °С начинался экзотермический процесс, приводящий к образованию пирролидиновых циклоаддуктов **LVIII**, что позволяет сделать вывод о генерации и последующей перекрёстной реакции 1,3-ДЦ илида **LV** (R = Bn) (Схема 2.4) [58]. ДСК-эксперименты указывают на псевдо-первый порядок и автокаталитический характер реакции {**LVII** + диизобутилфумарат → **LVIII**}

(Схема 2.4), что подтверждается отсутствием концентрационного влияния диизобутилфумарата и пропорциональным ускорением реакции при увеличении содержания имина **LVII** или пирролидинов **LVIII** в реакционной смеси. Скорость определяющей стадией процесса 1,3-ДЦ является генерация илида **LV** ( $R = Bn$ ) из соответствующего имина. Рассчитанная по ДСК-экспериментам энергия активации ( $E_a$ ) реакции  $\{LVII + \text{диизобутилфумарат} \rightarrow LVIII\}$  составляет 67.47 кДж/моль, а энтальпия процесса ( $\Delta H$ ) равна  $-76.31$  кДж/моль [58]. Таким образом, предположения Григга по 1,2-прототропному сдвигу и последующим реакциям 1,3-ДЦ АИ подкреплены весомыми экспериментальными доказательствами, полученными на современном оборудовании.

Григг одним из первых предположил и экспериментально доказал каталитическую роль кислот Брэнстеда и Льюиса в увеличении эффективности и синтетической применимости 1,3-ДЦ АИ. Циклоприсоединение иминоэфира **LIX** с *N*-фенилмалеимидом (НФМ) происходит стереоспецифично с промежуточным формированием илида **LX** и образованием циклоаддукта **LXI**, причём скорость реакции, характеризуемая полувременем прохождения реакции ( $t_{1/2}$ ), возрастает при увеличении кислотных свойств используемой органической кислоты (Схема 2.5, Таблица 2.1) [59]. Ускорение реакции также происходит при добавлении ацетатов металлов к реакционной смеси иминоэфира **LIX** с метилпропиолатом, что приводит к регио- и стереоспецифичному образованию пирролина **LXII** с высоким выходом (Схема 2.5, Таблица 2.1) [59].

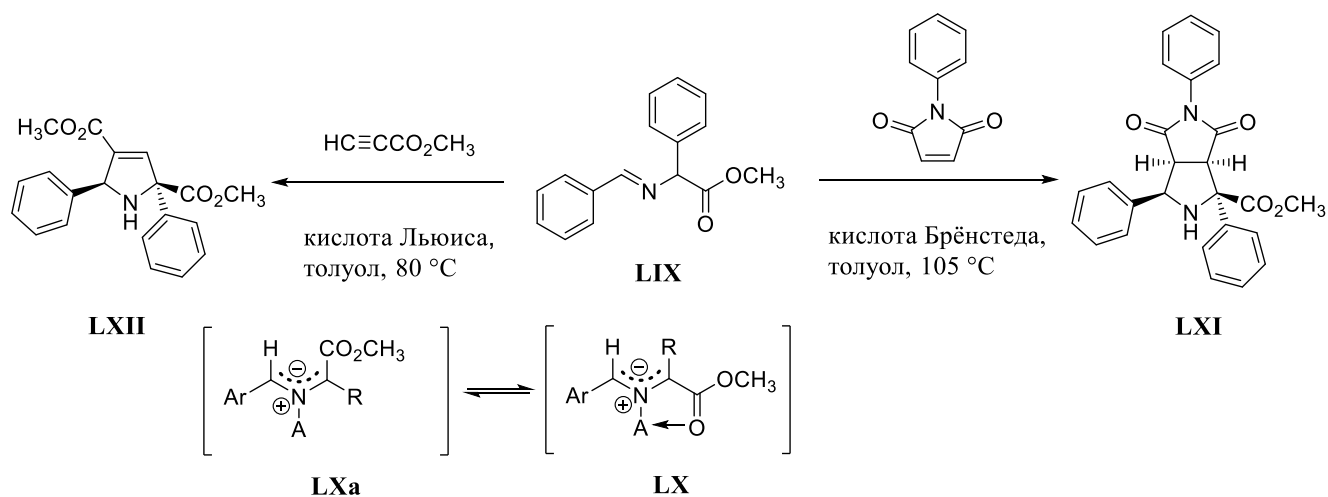


Схема 2.5

Таблица 2.1. Влияние кислотных добавок на 1,3-ДЦ азометина **LIX** (Схема 2.5) [59].

Кислота Льюиса	$t_{1/2}$ , ч	Выход <b>LXII</b> , %	Кислота Брэнстеда в получении <b>LXI</b>	$pK_a$ кислоты	$t_{1/2}$ , мин
—	38	94	—	—	$120 \pm 4$
$Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$	3.0	88	2-Пиридон	11.99	$88 \pm 6$
AgOAc	3.25	95	Уксусная кислота	4.75	6
$LiOAc \cdot 2H_2O$	5.5	93	Кислота Мельдрума	5.1	5
$Mg(OAc)_2$	8.75	—	2,4-динитрофенол	4.0	3

Стабилизированный АИ **LX** образуется в результате координации кислоты по иминному атому азота и последующего депротонирования  $\alpha$ -аминокислотного положения, и имеет приведённую на Схеме 2.5 W-форму благодаря донорно-акцепторному взаимодействию между карбонильным атомом кислорода и электронодефицитным А-фрагментом кислоты. При практическом использовании 1,3-ДЦ АИ следует принимать во внимание возможность *стереомутации* диполей, например трансформация **LX**→**LXa** (Схема 2.5) происходит в заметной степени при термически индуцируемой реакции иминоэфира **LIX** с менее активными, чем НФМ, диполярфилами. Образование АИ из альдиминон энантимерно чистых  $\alpha$ -аминокислот или их эфиров приводит к рацемизации  $\alpha$ -стереогенного центра, происходящей при умеренном нагревании или при обработке таких иминов слабой органической кислотой [60].

Анализируя происхождение биогенных аминов (дофамин, серотонин, гистамин), Григг пришёл к выводу, что процесс декарбоксилирования иминов протеиногенных  $\alpha$ -аминокислот **LXIII**, генерирующий эти амины, происходит через образование 1,3-диполя **LXV** (Схема 2.6) [57]. Кинетически контролируемый перенос протона из цвиттер-иона **LXV** может приводить к двум имином **LXVI** и **LXVII**, что хорошо интерпретирует необъяснённые ранее наблюдения по вариативному положению иминной двойной связи.

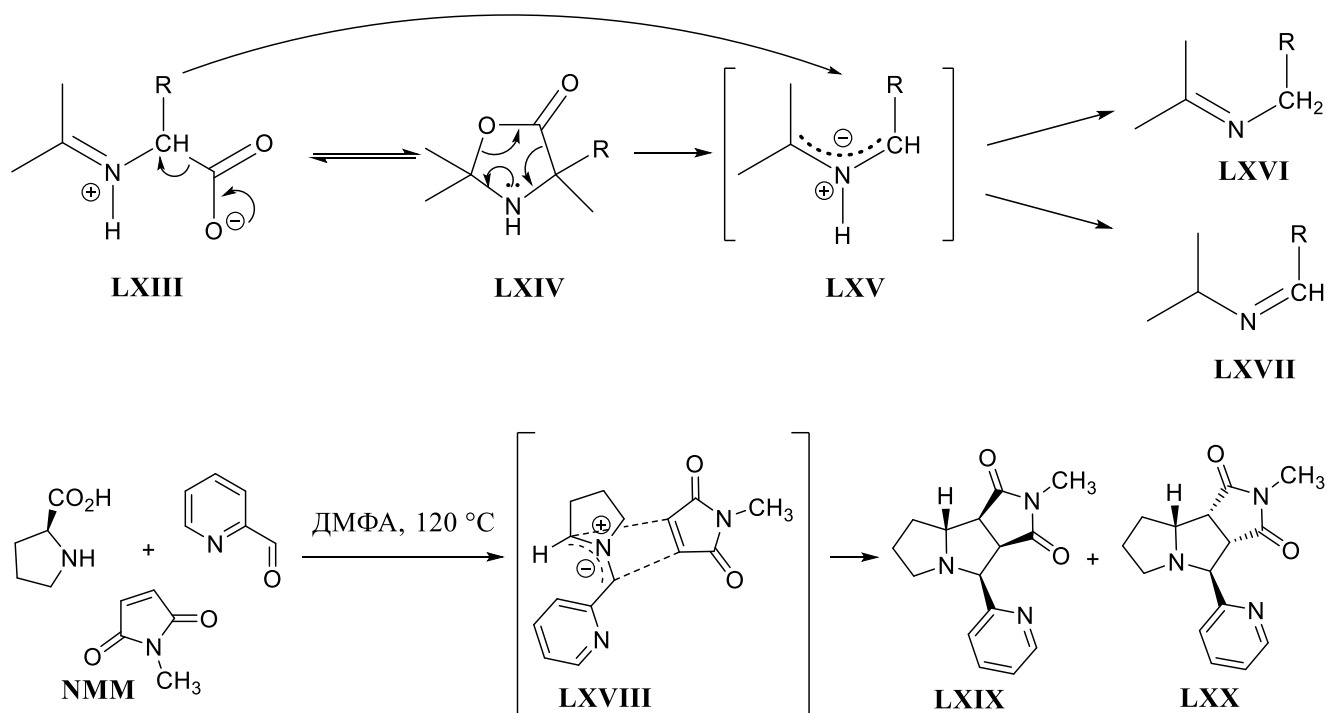


Схема 2.6

Образование диполя типа **LXV** подтверждалось его улавливанием в присутствии диполярфила и образованием продукта 1,3-ДЦ, что впоследствии привело к разработке нового метода генерации нестабилизированных АИ – декарбоксилиративному разложению альдиминов  $\alpha$ -аминокислот, которое не требует выделения этих иминов в индивидуальном состоянии и протекает при нагревании смеси альдегида и  $\alpha$ -аминокислоты [61,62]. Например, при нагревании смеси пролина, пиридин-2-карбальдегида и *N*-метилмалеимида (NMM) образуется смесь двух продуктов циклоприсоединения **LXIX** и **LXX** в приблизительно одинаковом соотношении (Схема 2.6) [61]. Это свидетельствует о том, что из двух первых компонентов данной реакции генерируется только *анти*-АИ **LXVIII**, к которому происходит присоединение диполярфила через *эндо*- и *экзо*-переходные состояния. На основании большого количества подобных экспериментальных фактов и полуэмпирических расчётов Григг, первоначально предполагавший прямое превращение **LXIII**→**LXV**, пришёл к выводу о промежуточном стереоселективном образовании оксазолидин-5-она **LXIV**, который подвергается стереоспецифичной 1,3-циклореверсии с образованием АИ **LXV** (Схема 2.6) [62].

Использование солей металлов для генерации АИ трансформировалось в один из наиболее распространённых и синтетически удобных методов их получения. Металло-АИ **LXXI** таутомерны хелатно-стабилизированным енолятным формам **LXXII**, хотя формально химические свойства таутомеров должны кардинально отличаться, проявляясь, например, в алкилировании и Михаэлевском присоединении для енолятов (Схема 2.7) [63].

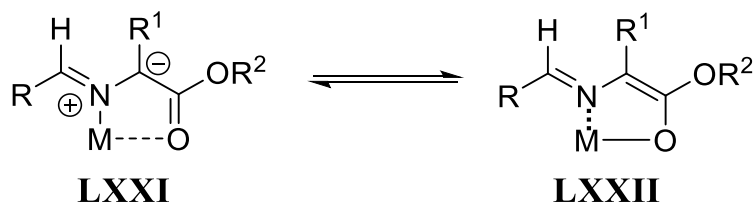


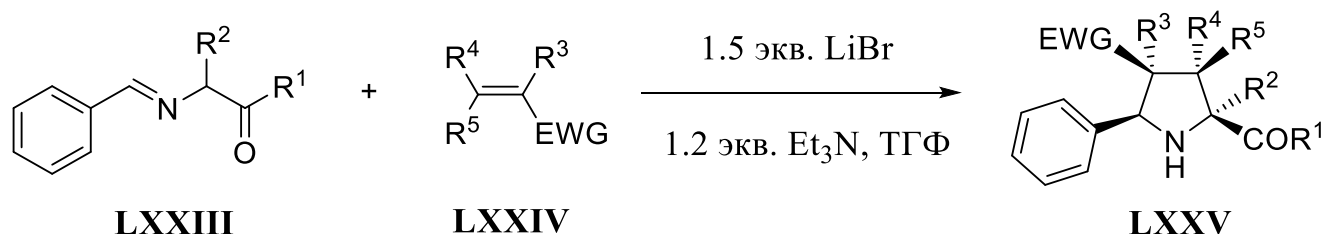
Схема 2.7

Обработка иминов сильными основаниями, такими как бутиллитий, ЛДА, генерирует 2-азааллианионы, вступающие в реакции циклоприсоединения с ненасыщенными соединениями, что хорошо согласуется с приведённым на Схеме 2.7 равновесием. Однако сильноосновные среды приводят к полимеризации многих алкеновых диполярофилов, и в результате поиска и оптимизации в качестве приемлемых условий генерации металло-АИ **LXXI** и последующего 1,3-ДЦ различных диполярофилов было разработано совместное применение слабых кислот Льюиса и третичных аминов [64,65]. Это позволило решить проблему стереоселективности для 1,3-ДЦ таких алкенов, как акрилаты, малеаты, фумараты, и повысить реакционную способность АИ, полученных из эфиров α-замещённых аминокислот.

Отохико Цуг (Otohiko Tsuge) разработал общий подход к металло-АИ, заключающийся в обработке иминов эфиров или амидов α-аминокислот **LXXIII** бромидом лития (LiBr) и триэтиламино (Et<sub>3</sub>N) (Таблица 2.2) [64]. Эфиры α,β-непредельных карбоновых кислот и α,β-непредельные кетоны **LXXIV** регио- и стереоселективно реагируют с иминоэфирами и иминоамидами глицина и аланина в сухом тетрагидрофуране (ТГФ) при комнатной температуре при обработке эквимолярными количествами LiBr и Et<sub>3</sub>N с образованием замещённых

пирролидинов **LXXV** (Таблица 2.2). Для NMM и метилвинилкетона более высокие выходы получают при использовании 10-ти мольных процентов LiBr и Et<sub>3</sub>N [64].

Таблица 2.2. LiBr/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ азометинов **LXXIII** и электронодефицитных олефинов **LXXIV** [64].



№ п/п	Олефин <b>LXXIV</b>	Время реак- ции, Ч	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EWG	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Вы- ход <b>LXXV</b> , %
1		21	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	44
2		22	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	70
3		21	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	82
4		24	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	H	H	H	71
5		23	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	91
6		22	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Ph	H	77
7		24	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	91
8		30	OCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	20
9		8	OCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	77
10		24	OCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	H	Ph	H	59
11		24	OCH <sub>3</sub>	H	CO(4- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	Ph	H	73
12		28	OCH <sub>3</sub>	H	C≡N	H	H	H	91*

№ п/п	Олефин <b>LXXIV</b>	Время реак- ции, Ч	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EWG	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Вы- ход <b>LXXV</b> , %
13		72	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	87
14		49	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	79
15		23	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	33
16		24	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	81
17		72	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C≡N	H	H	H	97*
18		24		H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	89
19		24		H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	95
20		24		H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	98
21		24	NH <sup>t</sup> Bu	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	31**
22		24	NH <sup>t</sup> Bu	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	46**

\* Смесь *эндо*- и *экзо*-циклоаддуктов. \*\* Вторым продуктом реакции является Михаэлевский ациклический продукт.

При термически индуцируемом взаимодействии азометина **LXXIII** (R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H) с метилакрилатом без кислоты Льюиса и основания авторы фиксировали три стереоизомерных продукта 1,3-ДЦ, в то время как в присутствии Et<sub>3</sub>N, но без LiBr, образовывалось два стереоизомерных циклоаддукта, отличающихся конфигурацией во 2-ом положении пирролидинового кольца [64]. В разработанных же условиях пирролидин **LXXV** (R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; EWG = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) образуется в качестве единственного продукта реакции с выходом 82% (Таблица 2.2, строка № 3). Эти экспериментальные факты могут указывать не только на хелатирование катиона лития азометином, но и на координационное



взаимодействие  $\text{Li}^+$  с карбонильной группой диполярофила, что обеспечивает как стабилизацию *син*-/*син*-конфигурации АИ типа **LXXI** (Схема 2.7), так и стереоселективный *эндо*-подход диполярофила [64]. Для акрилонитрила, у которого данное взаимодействие невозможно, реализуется как *эндо*-, так и *экзо*-переходное состояние (Таблица 2.2, строки № 12 и № 17). При взаимодействии азометина **LXXIII** ( $\text{R}^1 = \text{NH}^t\text{Bu}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) с метилакрилатом и метилкротонатом помимо продуктов 1,3-ДЦ с выходами 66 и 20% соответственно образуются Михаэлевские продукты сопряжённого присоединения этих  $\alpha, \beta$ -непредельных соединений по  $\alpha$ -положению имида, что указывает на нуклеофильный характер диполя **LXXI** или его енольной формы **LXXII** (Схема 2.7). Таким образом, разработанное Цугом  $\text{LiBr}/\text{Et}_3\text{N}$ -индуцируемое 1,3-ДЦ азометинов и электронодефицитных олефинов [64] представляет собой стереоселективный универсальный метод получения производных 5-Аг-2-ПКК, имеющих электроноакцепторный заместитель в 4-ом положении пирролидинового цикла, что нашло применение в синтетической части настоящего исследования.

Григг, исследуя влияние слабых кислот Льюиса и оснований на реакции 1,3-ДЦ иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот и электронодефицитных алкенов, также установил, что генерация 2-азааллиланиона под действием органических оснований ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (DABCO), пиридин) приводит к нестереоселективным процессам с образованием нескольких диастереомерных продуктов 1,3-ДЦ [65]. Введение в соответствующие превращения  $\text{LiBr}$  или ацетата серебра(I) ( $\text{AgOAc}$ ) приводит к возрастанию селективности 1,3-ДЦ, по-видимому вследствие образования металло-АИ. Тем не менее, условия проведения реакции в значительной степени влияют на состав продуктов реакции: в присутствии 1.5 экв.  $\text{AgOAc}$  и 1 экв.  $\text{Et}_3\text{N}$  взаимодействие иминоэфира **LXXVI** и метилакрилата в ацетонитриле приводит к селективному образованию диэфира 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты **LXXVII**, в то время как при замене кислоты Льюиса (LA) на  $\text{LiBr}$ , помимо продукта 1,3-ДЦ, образуется Михаэлевский продукт **LXXVIII** (Схема 2.8). Для сравнения, в ТГФ эта же реакция при использовании системы  $\text{LiBr}/\text{Et}_3\text{N}$  приводит к образованию только циклоаддукта **LXXVII**

(Таблица 2.2, строка № 14) [64]. Также Григг отмечает, что Михаэлевский продукт **LXXVIII** не подвергается циклизации в пирролидин **LXXVII**, что свидетельствует о том, что он не является промежуточным продуктом в реакции 1,3-ДЦ [65].

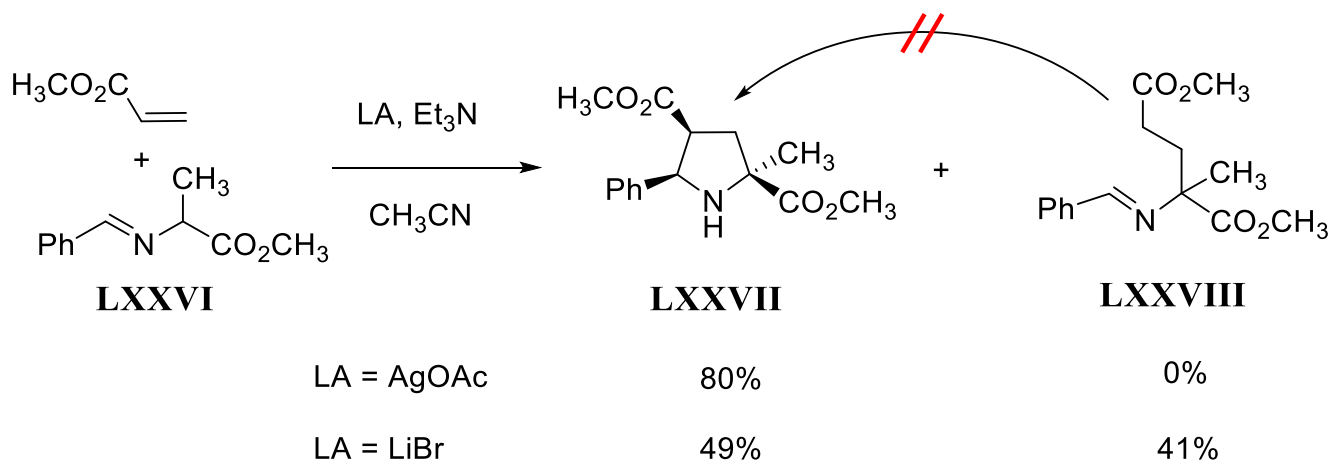


Схема 2.8

Открытие генерации металло-АИ из иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот в мягких условиях под действием третичных аминов и слабых кислот Льюиса (в качестве последних чаще всего использовались AgOAc или LiBr) и последующего регио- и стереоселективного 1,3-ДЦ с алкенами различного строения в значительной степени повысило эффективность получения и синтетическую доступность разнообразных 5-Ar-2-ПКК, содержащих в зависимости от строения диполярфила от трёх до четырёх стереогенных центров в пирролидиновом цикле, и направило усилия исследователей на разработку асимметрических версий 1,3-ДЦ АИ. Для синтеза гомохиральных производных 5-Ar-2-ПКК могут быть использованы хиральные азометины, хиральные диполярфилы и хиральные катализаторы [66]. Григг одним из первых применил каждый из этих трёх подходов для асимметрического 1,3-ДЦ АИ и получения энантиомерно обогащённых полизамещённых пирролидинов [66]. В качестве хирального вспомогательного элемента (ХВЭ), вводимого в структуры азометинов и диполярфилов для последующей асимметрической индукции, Григг использовал L- и D-ментолы, доступные энантиомерно чистые вторичные спирты. Ацилирование ментолов акрилоилхлоридом приводит к образованию соответствующих хиральных эфиров акриловой кислоты, которые вводились во взаимодействие с металло-АИ,

генерируемыми из иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот (Схема 2.9) [67]. Взаимодействие иминоэфиров **LXXIX** с L-ментилакрилатом происходит стереоспецифично с образованием производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **LXXXI** одного диастереомерного состава, абсолютные конфигурации двух из них установлены методом PCA (Схема 2.9, таблица 2.3).

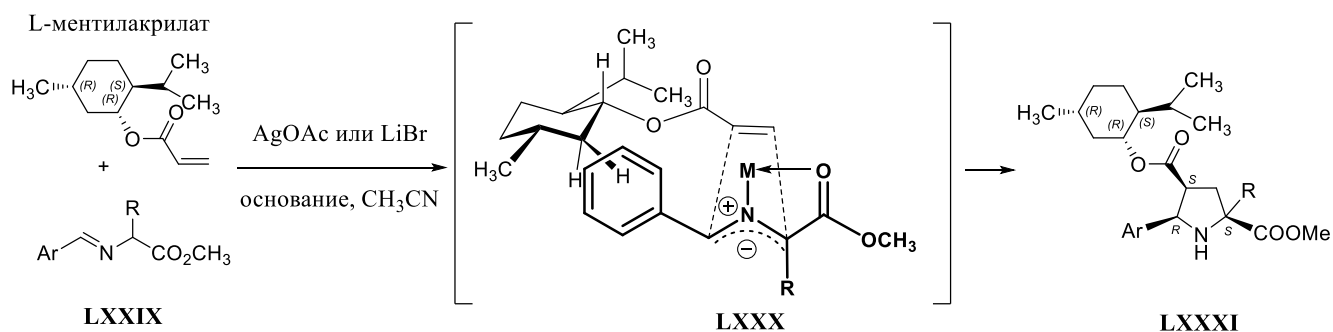


Схема 2.9

Таблица 2.3. Асимметрическое 1,3-ДЦ азометинов **LXXIX** и L-ментилакрилата [67].

№ п/п	Ar	R	LA, 1.5 экв.	Основание, 1 экв.	Время реакции, ч	Выход <b>LXXXI</b> , %
1	2-нафтил	H	AgOAc	$\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{N}^t\text{Bu}$ *	1	75 (PCA)
2	фенил	H	AgOAc	$\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{N}^t\text{Bu}$	0.6	72
3	2-нафтил	CH <sub>3</sub>	AgOAc	$\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{N}^t\text{Bu}$	1	75
4	фенил	CH <sub>3</sub>	AgOAc	$\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{N}^t\text{Bu}$	2.5	71
5	3-пиридил	CH <sub>2</sub> Ph	AgOAc	$\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{N}^t\text{Bu}$	0.5	78 (PCA)
6	2-нафтил	Ph	LiBr	DBU**	3	86
7	Ph	Ph	LiBr	$\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{NMe}_2)\text{N}^t\text{Bu}$	1.5	84
8	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	LiBr	DBU	3	71
9	3-пиридил	Ph	LiBr	Et <sub>3</sub> N	11	56

\* 2-трет-Бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин. \*\* 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

В присутствии триэтиламина выходы пирролидинов **LXXXI** не превышали 40%, при использовании же более сильных оснований, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-

ена (DBU) и 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидина, достигнуто почти двукратное увеличение выхода реакции. В Таблице 2.3 представлены условия 1,3-ДЦ, при которых в работе [67] получены максимальные выходы пирролидинов **LXXXI**. Предпочтительное использование LiBr рекомендовано для пространственно затруднённых иминов **LXXIX** (R = Ph), что, по мнению авторов, облегчает депротонирование и, вследствие меньшего радиуса катиона, приводит к более стабильному АИ **LXXX** [67]. Стереохимический результат рассматриваемого асимметрического синтеза замещённых (2*S*,4*S*,5*R*)-пирролидинов **LXXXI** может быть объяснён *эндо*-присоединением диполя **LXXX** к *re*-стороне *s-цис*-конформера L-ментилакрилата, так как подход к *si*-стороне экранируется изопропильной группой ментольного фрагмента (Схема 2.9) [67].

Введение ХВЭ в диполярофил может быть достаточно трудоёмким, как в случае хирального  $\alpha,\beta$ -непредельного сложного эфира **LXXXII**, диастереоспецифично реагирующим с АИ **LXXXIII** с образованием пирролидина **LXXXIV** (Схема 2.10) [68]. Хиральный диполярофил **LXXXII** и его энантиомер получены из коммерчески доступных оптически активных 1,2-диамино-1,2-дифенилэтанов и эфира (*E*)-4-оксо-2-бутеновой кислоты в результате трёхстадийного синтеза, а АИ **LXXXIII** генерировали из соответствующего иминоэфира действием LiBr/DBU или ЛДА/MeOH. Диастереомерно чистый пирролидин **LXXXIV** образовывался с выходом до 98%, но для определения абсолютной конфигурации потребовалась его конвертация в производное с установленным стереохимическим строением (Схема 2.10) [68].

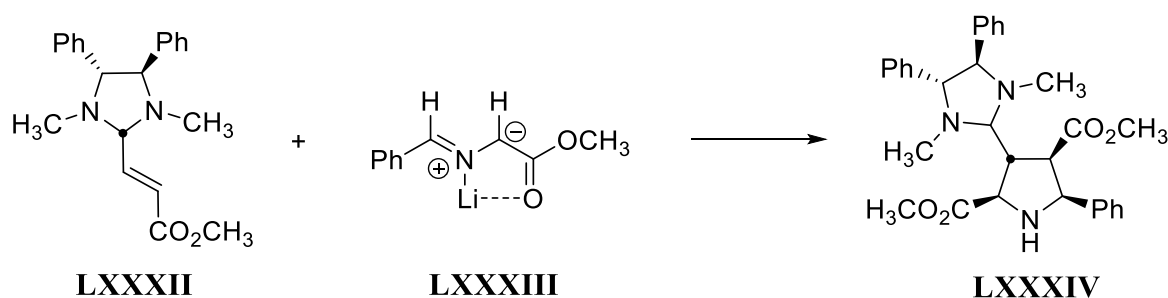
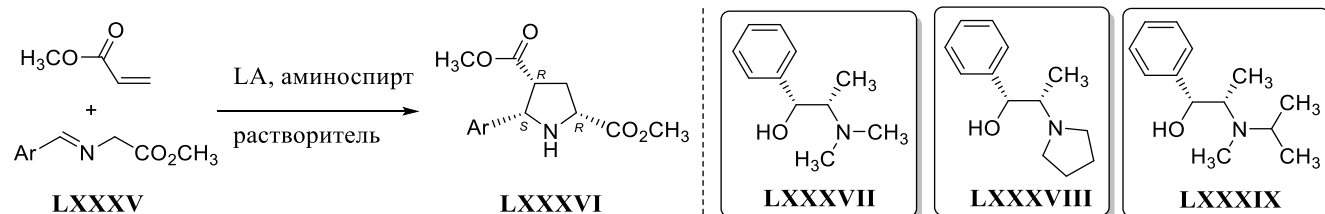


Схема 2.10

В случае, если NH-циклоаддукт энергетически более стабилен по сравнению с N-металлированным циклоаддуктом, появляется возможность оборачиваемости иона металла и, соответственно, возникновения каталитического эффекта [69]. Переходное состояние 1,3-ДЦ металло-АИ включает взаимодействие ВЗМО 1,3-диполя с НСМО дипольрофила, и основания Льюиса, способные увеличить нуклеофильность металло-АИ, должны способствовать протеканию реакции [69]. Иными словами, координация ионов металлов с донорными лигандами, например аминами или фосфинами, в переходном состоянии 1,3-ДЦ металло-АИ может увеличивать перекрывание ВЗМО/НСМО реагентов и приводить к снижению энергии активации и ускорению реакции 1,3-ДЦ. Помимо этого, если лиганд, координирующий ион металла в переходном состоянии, хирален, то возникает возможность асимметрической индукции и образования энантиомерно обогащённого пирролидинового продукта 1,3-ДЦ металло-АИ. Во всех рассмотренных выше примерах кислоты Льюиса и основания применялись в количествах, в 1.2-1.5 раза превышающих эквимолярные соотношения, что в значительной степени сдвигает равновесие между иминоэфиром и металло-АИ в сторону последнего, но может быть экономически нецелесообразным при получении больших количеств продуктов 1,3-ДЦ. Первую работу по асимметрическому 1,3-ДЦ в присутствии кислот Льюиса (LA) и хиральных лигандов представил Григг в 1991 г. [70]. Взаимодействие азометинов **LXXXV** с метилакрилатом, в результате которого образовывались диметилловые эфиры 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **LXXXVI**, осуществляли в присутствии солей марганца(II) и кобальта(II) и производных эфедрина **LXXXVII**, **LXXXVIII**, **LXXXIX** (Таблица 2.4). Высокие значения энантиомерного избытка (*ee*) до 96% и выходов до 84% циклоаддуктов **LXXXVI** были получены при использовании эквимолярных количеств хлорида кобальта(II) (CoCl<sub>2</sub>) и аминок спирта **LXXXVIII** в избытке дипольрофила (Таблица 2.4, строки № 4, 6, 8). Несмотря на то, что рассматриваемые трансформации не вполне соответствуют определению *каталитических* вследствие использования стехиометрических количеств кислоты Льюиса и лигандов, полученные результаты экспериментально

подтвердили концепцию использования пары «ЛА/хиральный лиганд» в асимметрической версии 1,3-ДЦ металло-АИ.

Таблица 2.4. Асимметрическое 1,3-ДЦ азометинов **LXXXV** и метилакрилата в присутствии хиральных аминоспиртов **LXXXVII**, **LXXXVIII**, **LXXXIX** [70].



№ п/п	Ar	ЛА, экв.	Аминоспирт, эквивалентов	Растворитель; время реакции, ч	Выход <b>LXXXVI</b> , %	<i>ee</i> <b>LXXXVI</b> , %
1	2-нафтил	MnBr <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVII</b> , 4	CH <sub>3</sub> CN	64	60
2	2-нафтил	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVII</b> , 2	CH <sub>3</sub> CN	45	80
3	2-нафтил	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVIII</b> , 2	CH <sub>3</sub> CN, 16	55	84
4	2-нафтил	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVIII</b> , 2	метилакрилат, 0.75	84	96
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVIII</b> , 2	CH <sub>3</sub> CN, 24	45	80
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVIII</b> , 2	метилакрилат, 0.5	67	96
7	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVIII</b> , 2	CH <sub>3</sub> CN, 24	—*	—
8	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CoCl <sub>2</sub> , 1	<b>LXXXVIII</b> , 2	метилакрилат, 0.75	83	96

\* сложная смесь продуктов

Из этой пионерской работы также можно сделать вывод о необходимости тщательного подбора и, возможно, дизайна органического лиганда, так как незначительные структурные изменения приводят к снижению целевых параметров реакции, например, аминоспирт **LXXXIX** оказался неэффективным в обсуждаемых превращениях [70].

Разработанные в последние годы асимметрические реакции 1,3-ДЦ АИ, позволяющие проводить эффективный синтез энантиомерно обогащённых

полизамещённых пирролидинов, в том числе производных 5-Ar-2-ПКК, и использующие каталитические и ХВЭ подходы, рассмотрены в тематических обзорных статьях [52-56]. В рамках настоящего исследования детальный анализ всех имеющихся результатов по этой теме не предусмотрен и будут обсуждены только литературные данные, непосредственно использованные при выполнении экспериментальной части или же содержащие использованные в представляемой работе концепции. Одним из немногочисленных аминоспиртовых лигандов, позволяющих получать энантиомерно обогащённые замещённые 5-Ar-2-ПКК, является ферроценилазиридирилкарбинол **XC**, синтезируемый из (*R*)-1-фенилэтан-1-амина и акрилоилферроцена (Схема 2.11) [71].

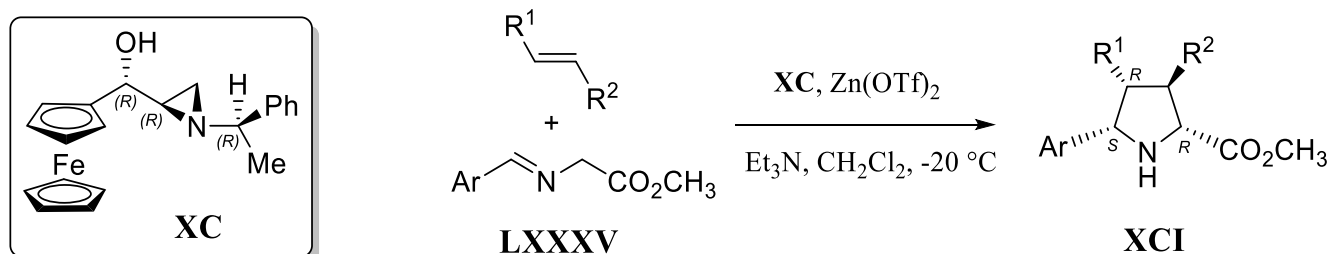


Схема 2.11

Полученный (*R,R,R*)-азиридиновый спирт **XC** оказался наиболее эффективным лигандом среди четырёх стереоизомеров с отличными комбинациями трёх стереогенных центров, совместно с трифлатом цинка(II) ( $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ) катализирующим асимметрическое 1,3-ДЦ азометинов **LXXXV** и эфиров  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот (Схема 2.11, Таблица 2.5). При использовании акрилатов и диметилфумарата в качестве диполярофилов преимущественно образуются производные (*2R,4R,5S*)-пирролидиндикарбоновых кислот **XCI** с выходами до 94% и *ee* до 88%, при этом отмечается положительное влияние объёма заместителя в диполярофиле на энантиоселективность 1,3-ДЦ (сравните строки № 2 и № 3, № 5 и № 7 Таблицы 2.5). 1,3-ДЦ происходит с сопоставимыми выходами и *ee* даже в присутствии 5% мольных комплекса  $\text{XC}\cdot\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , однако требуется около 14 часов для завершения реакции, в то время как с удвоенным количеством катализатора реакция завершается за 6 часов при  $-20^\circ\text{C}$  [71].

Таблица 2.5. Асимметрическое 1,3-ДЦ азометинов **LXXXV** и электронодефицитных алкенов, катализируемое комплексом **XC**•Zn(OTf)<sub>2</sub> [71].

№ п/п	Ar	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	<b>XC</b> •Zn(OTf) <sub>2</sub> , мольных %	Выход <b>XCI</b> , %	<i>ee</i> <b>XCI</b> , %
1	фенил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	10	85	68
2	фенил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H	10	83	46
3	фенил	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu, H	10	93	88
4	фенил	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu, H	5	94	88
5	2-нафтил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H	10	92	37
6	2-нафтил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , H	5	85	36
7	2-нафтил	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu, H	10	85	78
8	2-нафтил	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu, H	5	63	76
9	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu, H	10	79	84
10	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu, H	5	63	80

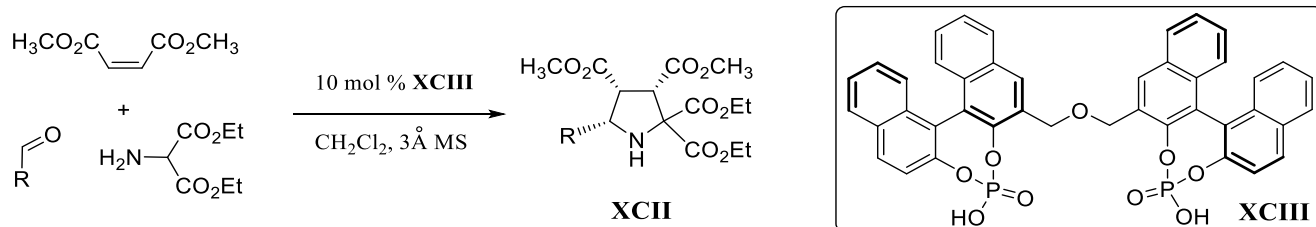
С диметилмалеатом образуются циклоаддукты с (2*S*,4*S*,5*R*)-абсолютной конфигурацией и *ee* до 95%, что свидетельствует о предпочтительном подходе диполярфила с противоположной стороны АИ по сравнению с акрилатами и диметилфумаратом [71]. Вследствие доступности (*S*)-1-фенилэтан-1-амина существует возможность получения энантиомера **XC** – *ent*-**XC**, и, соответственно, синтеза энантиомерных рядов пирролидиновых циклоаддуктов **XCI**.

Кислоты Брэнстеда также оказывают каталитическое действие на 1,3-ДЦ АИ, и в случае применения хиральной кислоты Брэнстеда существует возможность возникновения асимметрической индукции, на что указывалось в нашей работе, принятой в печать в 2007 г. [72]. Год спустя китайские исследователи представили исследование, в котором осуществлялся мультикомпонентный синтез энантиомерно обогащённых производных 5-Аг-2-ПКК **XCI** с использованием аксиально-хиральных фосфорных кислот на основе бинафтола (Таблица 2.6) [73]. Наиболее эффективной оказалась димерная фосфорная кислота **XCI**, в



субстехиометрическом количестве и в присутствии молекулярных сит 3 Å обеспечивающая высокие выходы и оптическую чистоту пирролидинов **XCII** при осуществлении реакции при комнатной температуре (Таблица 2.6).

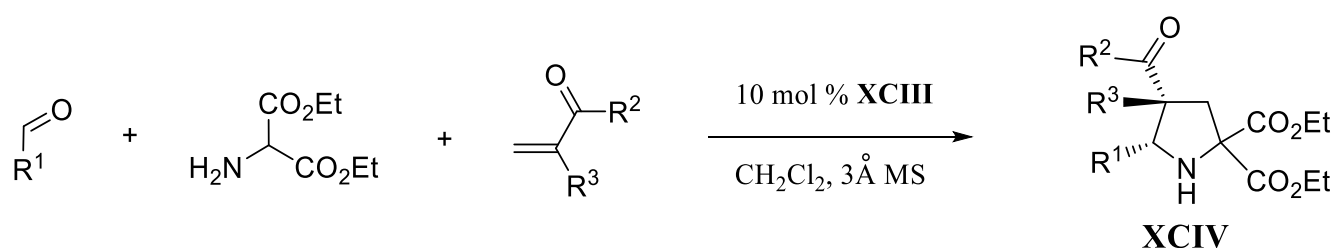
Таблица 2.6. Трёхкомпонентное 1,3-ДЦ альдегидов, аминомаленового эфира и диметилмалеата, катализируемое хиральной фосфорной кислотой **XCIII** [73].



№ п/п	R	Соотношение RCHO/аминомаленовый эфир/диметилмалеат	Время реакции, ч	Выход <b>XCII</b> , %	ee <b>XCII</b> , %
1	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	24	95	99
2	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	48	97	96
3	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	24	94	95
4	4-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	24	88	98
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	72	89	99
6	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	72	94	98
7	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:1.2:10	72	92	90
8	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:1.2:10	96	67	94
9	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.2:1:5	72	97	93
10	2-Cl,4-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	1:1.2:10	96	82	97
11	фенил	1:1.2:10	48	93	91
12	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1:1.2:10	96	87	90
13	1-нафтил	1:1.2:10	96	90	84
14	2-нафтил	1:1.2:10	96	92	87
15	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=CH	1:1.2:10	96	75	93
16	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=CH	1:1.2:10	96	70	92
17	циклогексил	1:1.2:10	96	74	76

Как показали дальнейшие исследования, оксапропановый линкер между двумя бинафтольными звеньями фосфорной кислоты **XCIII** важен как для каталитической активности, так и для асимметрической индукции: при замене центрального атома кислорода в линкере на углерод, серу или азот выходы и оптическая чистота пирролидиновых циклоаддуктов драматически уменьшаются [74]. Димерная фосфорная кислота **XCIII** также оказалась эффективной в 1,3-ДЦ таких диполярфилов как метилвинилкетон (Таблица 2.7, строки №№ 1–9), метилакрилат (Таблица 2.7, строки №№ 10–15), метиловый эфир 2-фенилакриловой кислоты (Таблица 2.7, строки №№ 16–20). Для метилакрилата рассматриваемые условия реакции обеспечивают показатели *ee* пирролидинового циклоаддукта **XCIV** 92–97%, что является одним из лучших методов синтеза энантиомерно чистых 5-Ar-2-ПКК такого строения (сравните, например, строки №№ 2, 5 и 6 Таблицы 2.5 и строки №№ 10–15 Таблицы 2.7). Эфиры  $\alpha$ -аминокислот другого строения, а именно арилглицинов, фенилаланина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, также вступают в 1,3-ДЦ с *n*-нитробензальдегидом и диметилмалеатом при 70 °С в дихлорэтане и в присутствии 20% мольных фосфорной кислоты **XCIII** [74].

Таблица 2.7. Трёхкомпонентное 1,3-ДЦ альдегидов, аминмалонового эфира и метилвинилкетона/акрилатов, катализируемое фосфорной кислотой **XCIII** [74].\*



№ п/п	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Время реакции, ч	Выход <b>XCIV</b> , %	<i>ee</i> <b>XCIV</b> , %
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	48	77	96
2	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	74	47	96
3	4-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72	51	87
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72	58	95
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	74	64	91

№ п/п	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Время реакции, ч	Выход <b>XCIV</b> , %	ee <b>XCIV</b> , %
6	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72	43	94
7	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	64	85	96
8	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	70	43	86
9	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	74	63	97
10	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	48	82	95
11	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	72	91	92
12	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	64	96	96
13	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	48	84	97
14	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	64	80	97
15	4-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	48	79	84
16	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	48	85	94
17	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	72	85	97
18	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	72	65	94
19	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	72	71	96
20	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ph	60	85	98

\* Соотношение R<sup>1</sup>CHO/аминомалоновый эфир/диполярфил составляет 1.2:1:5.

Согласно проведённым квантово-механическим расчётам, фосфорная дикислота **XCIII** может катализировать как процесс образования имида из альдегидов и эфиров α-аминокислот, так и последующее синхронное 1,3-ДЦ, причём помимо генерации АИ фосфорная кислота **XCIII** также активирует диполярфилы через образование водородных связей с их карбонильными группами [74]. По-видимому, именно образование тройного комплекса {хиральная фосфорная дикислота / АИ / диполярфил} [74], в котором расположенные оптимальным образом две фосфатные группы, проявляющие амфотерные свойства, координируют и АИ, и диполярфил, обеспечивает высокие выходы и энантиомерную чистоту пирролидиновых циклоаддуктов, чего не удаётся достичь при использовании мономерных хиральных бинафтольных фосфорных кислот. В то же время бинафтольные экранированные хиральные мономерные фосфорные кислоты

делают возможным осуществление 1,3-ДЦ АИ с высокими выходами и энантиоселективностью, если в качестве диполярофилов используются хиноны и 3-арилидениндолин-2-оны [56].

В отдельную категорию хиральных диполярофилов, обеспечивающих высокую степень стереоконтроля в реакциях 1,3-ДЦ, выделяют хиральные третичные акриламиды, существующие, в отличие от эфиров акриловой кислоты, преимущественно в *s-цис*-конформации (Рисунок 2.3) [75].

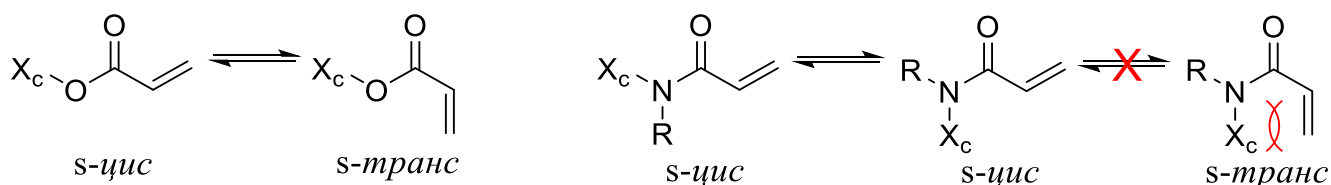
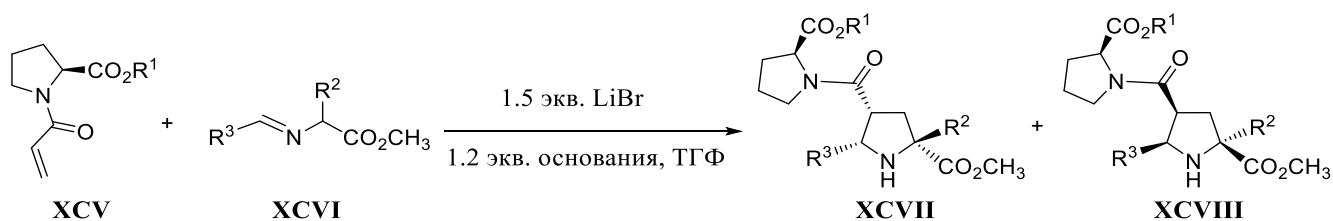


Рисунок 2.3. *s-Цис*- и *s-транс*-конформации акриловых эфиров и акриламидов.  
X<sub>c</sub> – хиральный заместитель.

В качестве одного из наиболее доступных ХВЭ для получения такого рода диполярофилов могут быть использованы эфиры природного L-пролина, из которых получают акриламиды **ХСV** (Таблица 2.8) [76].

Таблица 2.8. Асимметрическое 1,3-ДЦ *N*-акрилоил-(*S*)-пролилатов **ХСV** и азометинов **ХСVI** [76].\*



№ п/п	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	T, °C	Время реакции, ч	выход, %	Соотношение эндо/экзо	<b>ХСVII</b> / <b>ХСVIII</b>
1	Bn	H	Ph	-78 → 25	72	43	>99:1	93:7
2	Bn	CH <sub>3</sub>	Ph	-40	72	48	>99:1	91:9
3	Bn	<i>i</i> -Pr	Ph	-40 → 25	72	30	>99:1	>99:1
4	Bn	<i>i</i> -Bu	Ph	-40	72	30	>99:1	>99:1
5	Bn	Ph	Ph	-78 → 25	48	67	>99:1	>99:1
6	Bn	Ph	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-40	48	60	93:7	97:3

№ п/п	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	T, °C	Время реакции, ч	выход, %	Соотноше ние эндо/экзо	<b>ХСVII / ХСVIII</b>
7	Bn	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-40	48	65	>99:1	95:5
8	Bn	Ph	<i>i</i> -Pr	-40 → 25	96	35	>99:1	90:10
9	Bn	Ph	<i>i</i> -Bu	-50	96	22	>99:1	90:10
10	Bn	Ph	<i>n</i> -Pr	-50	96	33	>99:1	80:20
11	CH <sub>3</sub>	Ph	Ph	-78 → 25	48	70	>99:1	85:15

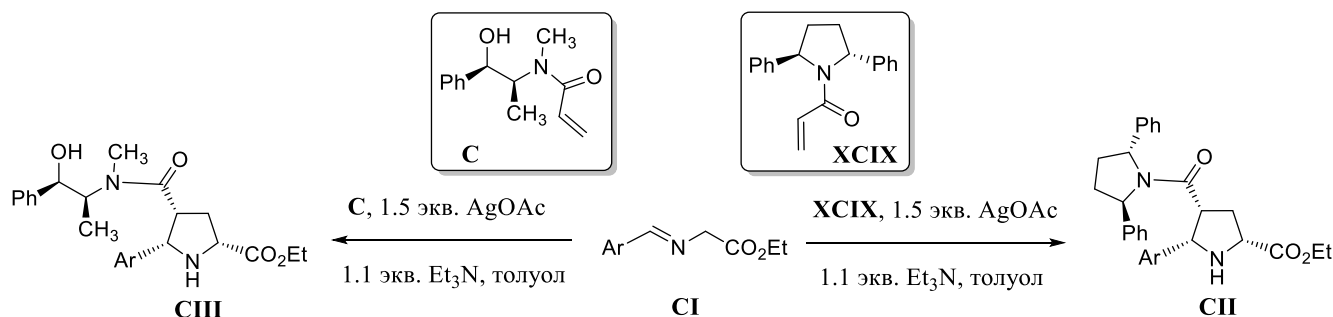
\*В опытах № 3 и № 4 в качестве основания использовался DBU, в остальных – Et<sub>3</sub>N.

Генерация металло-АИ под действием системы LiBr/основание на азометины **ХСVI**, полученные как из ароматических, так и алифатических альдегидов, и последующее 1,3-ДЦ с акрилоилпролинатами **ХСV** приводят к преимущественному образованию гомохиральных пирролидиновых циклоаддуктов **ХСVII** (Таблица 2.8). Диастереоизомерные продукты 1,3-ДЦ **ХСVIII** образуются в существенных количествах в случае алифатических альдиминов (Таблица 2.8, строки №№ 8–10) и пространственно менее затруднённого метилового эфира L-пролина **ХСV** (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>) (Таблица 2.8, строка № 11). Абсолютная конфигурация гомохирального производного пирролидиндикарбоновой кислоты **ХСVII** (R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph) установлена при помощи PCA [76].

Диастереоспецифичное 1,3-ДЦ АИ обеспечивают ХВЭ на основе (2*R*,5*R*)-2,5-дифенилпирролидина и (1*R*,2*S*)-(-)-эфедрина. Полученные на их основе акриламиды **ХСIX** и **С** стереоспецифично присоединяются к металло-АИ, генерируемым из азометинов **СИ** под действием AgOAc/Et<sub>3</sub>N, образуя гомохиральные пирролидиновые циклоаддукты **СИ** и **СIII** соответственно (Таблица 2.9) [77]. Реакцию проводят при комнатной температуре в толуоле, а использование в качестве ХВЭ (*R*)- и (*S*)-1-фенилэтан-1-аминов приводит к образованию пар диастереоизомеров в сопоставимых количествах. При действии избытка фенилмагнибромиды или фениллития на хиральные амиды **СIII** в реакцию с образованием третичного спирта вступает только этоксикарбонильная

группа, в то время как амидная функция в 4-ом положении пирролидинового кольца остаётся неизменной [77].

Таблица 2.9. Асимметрическое 1,3-ДЦ хиральных акриламидов **XCIX** и **C** и азометинов **CI** [77].



№ п/п	Акриламид	Ar	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
1	<b>XCIX</b>	фенил	24	<b>CII</b>	78
2	<b>XCIX</b>	2,4-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	48	<b>CII</b>	66
3	<b>XCIX</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	<b>CII</b>	85
4	<b>C</b>	фенил	24	<b>CIII</b>	76
5	<b>C</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	<b>CIII</b>	75
6	<b>C</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	24	<b>CIII</b>	81

В заключение данного параграфа, в котором в хронологическом порядке рассмотрены некоторые основные структурные и механистические аспекты 1,3-дипольного циклоприсоединения азометиновых илидов и электронодефицитных алкенов, отметим, что в последние годы большое внимание исследователей уделяется увеличению структурного и функционального разнообразия дипольного и диполярофильного компонентов с целью получения пирролидиновых циклоаддуктов более сложного строения, а также трансформациям последних в новые полигетероциклические соединения с несколькими стереогенными центрами [78,79]. β-Замещённые α,β-ненасыщенные сложные эфиры и кетоны, нитроалкены, α,β-ненасыщенные сульфоны, фуллерены введены в 1,3-ДЦ АИ в качестве новых диполярофилов, а азлактоны, α-иминофосфонаты, α-иминонитрилы и *N*-(2-пиридилметил)имины использованы

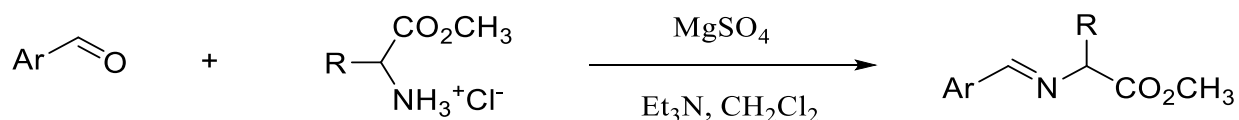
в качестве новых предшественников АИ [78]. Органокаталитические методы проведения 1,3-ДЦ АИ, а также циклоприсоединения АИ форматов (3+3) и (6+3), разработаны в последнее время [79].

В наших исследованиях *впервые* в качестве диполярофилов в 1,3-ДЦ АИ были изучены  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфон [80], рацемические и энантиомерно чистые диэфиры *N*-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот [81]. Для дивинилсульфона [82-84] и малеинового ангидрида [85] как диполярофилов в 1,3-ДЦ АИ нами разработаны условия эффективного синтеза соответствующих пирролидиновых циклоаддуктов и проведена детальная структурная характеристика последних. *Впервые* в структуру илида в нашей работе введён фрагмент пространственно затруднённого фенола и подобраны условия для 1,3-ДЦ соответствующих АИ [86,87]. Упомянутые выше экспериментальные результаты, полученные в настоящей диссертационной работе, будут рассмотрены в следующих параграфах Главы 2 и Главе 3.

## **2.2. Получение рацемических мономерных пирролидинсодержащих соединений при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения (обсуждение результатов)**

В качестве синтетического подхода к рацемическим производным 5-Аг-2-ПКК, имеющим дополнительные заместители в 3-ем и 4-ом положениях пирролидинового цикла целевого молекулярного каркаса, на начальном этапе настоящего исследования было изучено генерирование АИ из иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот под действием слабых кислот Льюиса и последующее 1,3-ДЦ с акрилатами, акриламидом, акрилонитрилом, метиловыми эфирами малеиновой и фумаровой кислот, винилсульфонами. АзOMETины **1-37** получали при комнатной температуре в инертной атмосфере из коммерчески доступных бензальдегидов и гидрохлоридов метиловых эфиров  $\alpha$ -аминокислот (Таблица 2.10).

Таблица 2.10. Синтез иминоэфиров α-аминокислот **1-37**.



Номер соединения	Ar	R	Выход, %	Примечание
1	фенил	H	96	
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	94	
3	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	100	
4	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	95	
5	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	100	
6	2,3-(F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	99	
7	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	92	
8	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	95	
9	2-F-5-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	87	
10	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90	
11	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	93	
12	2,4-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	100	
13	3,5-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	90	
14	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	85	2% альдегида
15	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	85	3% альдегида
16	2-тиенил	H	97	
17	фенил	CH <sub>3</sub>	96	
18	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	94	
19	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	92	
20	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	100	
21	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	92	
22	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	96	
23	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	96	
24	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	95	
25	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	89	2% альдегида
26	3,5-( <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	80	5% альдегида
27	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	95	
28	фенил	Et	97	
29	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	93	
30	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	87	2% альдегида
31	фенил	<sup>i</sup> Bu	100	
32	3-пиридил	<sup>i</sup> Bu	99	
33	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	95	
34	фенил	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	89	
35	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100	
36	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	92	2% альдегида
37	3-пиридил	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	87	



Целевые азометины **1-37** представляли собой вязкие маслообразные или кристаллические вещества и в некоторых случаях содержали до 5% мольных исходного бензальдегида. Вследствие лабильности иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот в условиях хроматографического разделения соединения **1-37** использовались в реакциях 1,3-ДЦ без дополнительной очистки. В качестве  $\alpha$ -аминокислотных компонентов сложных эфиров были использованы глицин (иминоэфиры **1-16**), аланин (иминоэфиры **17-27**),  $\alpha$ -аминомасляная кислота (иминоэфиры **28-30**), лейцин (иминоэфиры **31,32**), фенилаланин (иминоэфир **33**), глутаминовая кислота (иминоэфиры **34-37**) (Таблица 2.10). Из бензальдегида и гидрохлоридов *трет*-бутилового эфира глицина и метилового эфира глицилглицина по общей методике были получены азометины **38** и **39** соответственно (Схема 2.12).

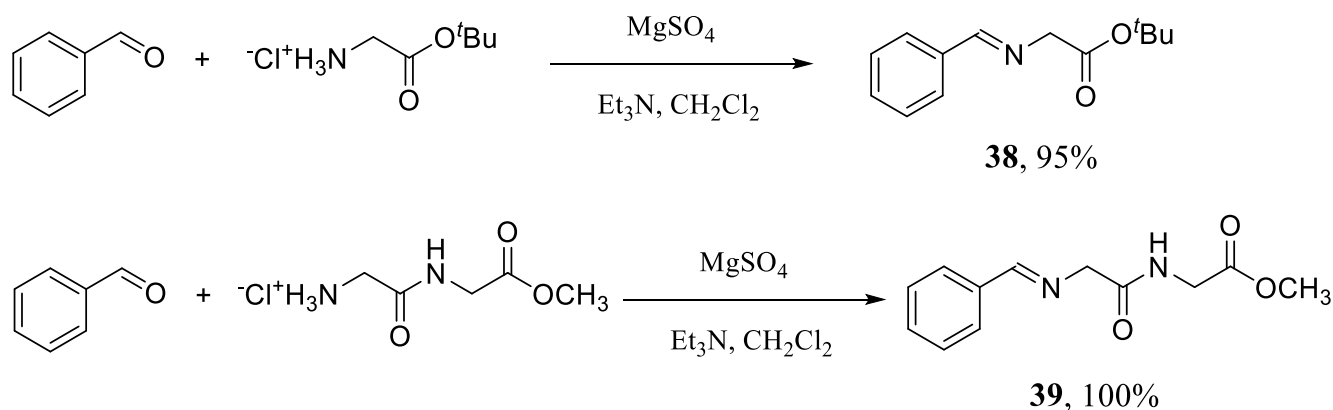


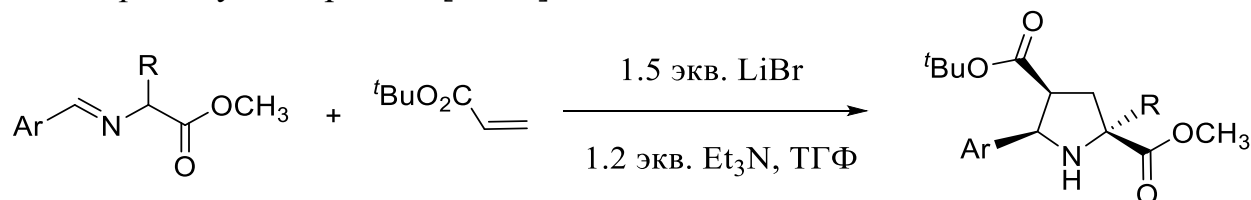
Схема 2.12

Азометины **1-39** характеризовали  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопией, в ПМР-спектрах наблюдались хорошо разрешённые сигналы ароматических и алифатических частей соответствующих молекул и характеристичный для всех соединений сигнал иминного протона при 8.2-8.3 м.д.

Для получения рацемических производных 5-Ar-2-ПКК, содержащих в 4-ом положении пирролидинового кольца вторую карбоксильную функцию, нами использован разработанный Цугом [64] метод генерации АИ при помощи системы LiBr/Et<sub>3</sub>N и последующее циклоприсоединение *трет*-бутилакрилата (Таблица 2.11) [88,89]. В оригинальной работе Цуга были исследованы азометины, полученные только из незамещённого бензальдегида, в связи с чем представлялось целесообразным расширить структурное разнообразие синтезируемых

производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот путём введения заместителей в фенильный фрагмент и изучить возможное влияние заместителей различной природы в ароматическом кольце на протекание 1,3-ДЦ.

Таблица 2.11. LiBr/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ азометинов **1-3, 5, 6, 9, 10, 12, 17-25, 29-32** и *трет*-бутилакрилата [88,89].\*



Имино эфир	Ar	R	Пирролидиновый циклоаддукт	Выход циклоаддукта, %
<b>1</b>	фенил	H	<b>40</b>	85
<b>2</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>41</b>	81
<b>3</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>42</b>	93
<b>5</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>43</b>	77
<b>6</b>	2,3-(F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>44</b>	92
<b>9</b>	2-F-5-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>45</b>	80
<b>10</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>46</b>	95
<b>12</b>	2,4-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>47</b>	65
<b>17</b>	фенил	CH <sub>3</sub>	<b>48</b>	85
<b>18</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>49</b>	86
<b>19</b>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>50</b>	89
<b>20</b>	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>51</b>	67
<b>21</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>52</b>	75
<b>22</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>53</b>	91
<b>23</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>54</b>	87
<b>24</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>55</b>	97
<b>25</b>	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>56</b>	81
<b>29</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>57</b>	95
<b>30</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>58</b>	97
<b>31</b>	фенил	<sup>t</sup> Bu	<b>59</b>	91
<b>32</b>	3-пиридил	<sup>t</sup> Bu	<b>60</b>	92

Приведённые в Таблице 2.11 данные демонстрируют, что различные заместители как в ароматическом фрагменте азометина, так и в α-положении аминокислотной

\* Здесь и далее при обсуждении результатов диссертационной работы структурные формулы отражают как относительные, так и абсолютные конфигурации стереогенных центров в молекуле. Для энантимерно чистых/оптически активных соединений перед их порядковыми номерами обязательно указан знак поляриметрического вращения (+) или (-). В случае рацемических соединений дополнительные символы перед номером соединения не приводятся либо указан знак (±), и структурная формула отражает относительную конфигурацию стереогенных центров.

компоненты допускают получение целевых пирролидиновых циклоаддуктов **40-60** с выходами 75-97%, что превышает полученный Цугом 71%-ый выход для соединения **40** [64]. Относительное расположение заместителей в полученных производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40-60** определено при помощи анализа спин-спиновых взаимодействий (ССВ) протонов пирролидинового кольца и их сопоставления с ЯМР-данными для соединения **40** [64]. Кроме того, в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах всех полученных диэфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40-60** наблюдается смещение сигнала протонов *трет*-бутильной группы (~1 м.д.) в сильнопольную область примерно на 0.4 м.д. по сравнению с обычными *трет*-бутиловыми эфирами (~1.4 м.д.) вследствие попадания этих протонов в конус анизотропии арильного заместителя, что обеспечивает их дополнительное экранирование. Эффект экранирования магнитно-анизотропной ароматической системы возможен только при *цис*-расположении 5-арильного заместителя и *трет*-бутоксикарбонильной группы в 4-ом положении пирролидинового кольца и отмечался другими исследователями для метоксикарбонильных и формильных протонов подобных молекулярных систем [90]. *трет*-Бутоксикарбонильная и метоксикарбонильная группы в пирролидиновых циклоаддуктах **40-60** в дальнейшем предполагают их независимую функционализацию. Неожиданный результат был получен при масштабировании синтеза соединения **41**: помимо целевого соединения, из реакции со значительным выходом выделили 5-Аг-2-ПКК **61** (Схема 2.13).

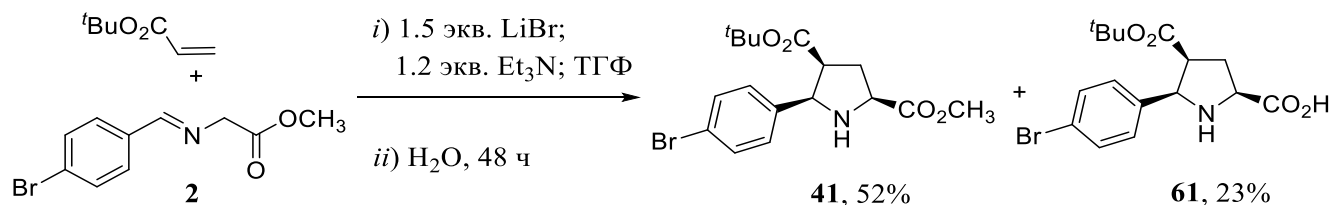


Схема 2.13

Селективный гидролиз метилового эфира в пирролидине **41** проходил только при долговременной водной обработке реакционной смеси, а впоследствии в литературе появились данные о том, что система {Et<sub>3</sub>N (3 экв.) / LiBr (10 экв.) / влажный растворитель} обеспечивала эффективный гидролиз метиловых и

этиловых сложных эфиров [91]. Взаимодействие рацемической 5-Ar-2-ПКК **61** с хлоридом меди(II) в метаноле приводит к образованию комплексного соединения **62**, в котором две энантиомерные молекулы обеспечивают плоско-квадратное окружение иона  $\text{Cu}^{2+}$  без дополнительных аксиальных лигандов, так как аксиальные положения экранированы боковыми 5-арильными заместителями (Рисунок 2.4) [92].

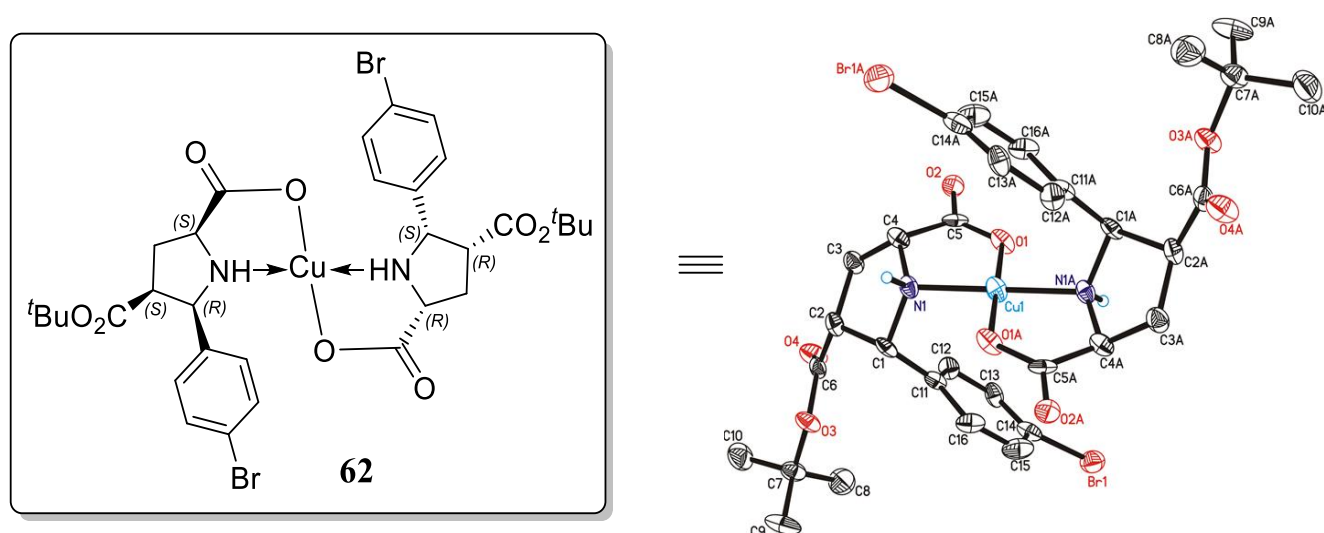


Рисунок 2.4. Комплексное соединение **62** и его молекулярная структура по данным РСА [92].

Из данных РСА для комплексного соединения **62** также очевидно расположение всех трёх заместителей в молекуле лиганда **61** по одну сторону пирролидинового цикла, что соответствует сделанным на основании ЯМР-спектроскопии заключениям об относительной конфигурации стереогенных центров в рацемических циклоаддуктах **40-60**.

Незамещённый акриламид вступает в реакцию с АИ, генерируемыми под действием  $\text{LiBr}/\text{Et}_3\text{N}$  из иминоэфиров **27** и **32**, с образованием 4-карбамоил-5-Ar-2-ПКК **63** и **64** соответственно (Схема 2.14) [89].

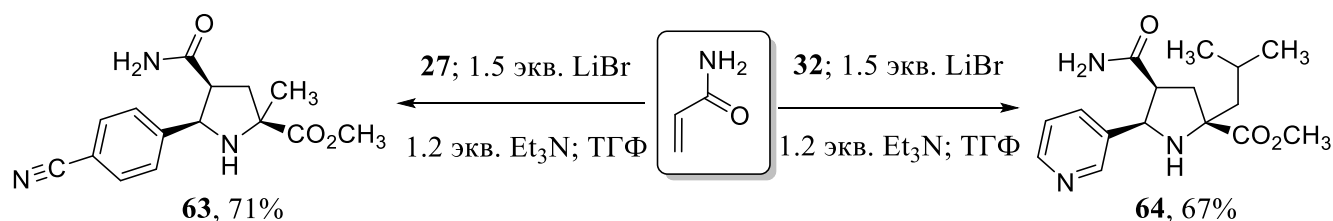
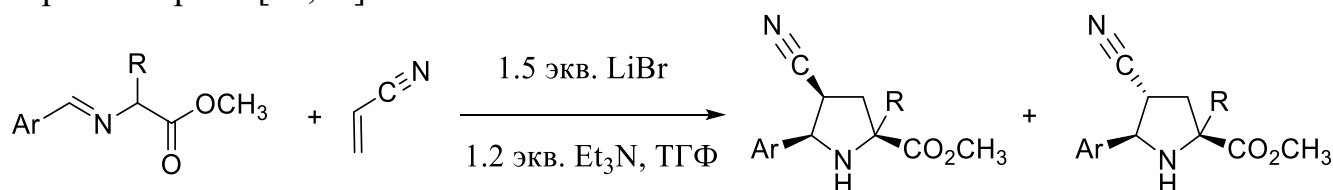


Схема 2.14

Параметры протонных сигналов пирролидинового цикла соединений **63** и **64** находятся в хорошем соответствии с <sup>1</sup>H ЯМР-спектральными данными *трет*-бутильного пирролидинового циклоаддукта **60**, что позволяет сделать заключение об одинаковом относительном расположении заместителей. Протоны амидных групп в соединениях **63** и **64** магнитно неэквивалентны вследствие попадания одного из них в конус анизотропии 5-арильного заместителя, что приводит к сильнопольному сдвигу сигнала этого протона на 0.7 м.д. по сравнению с рассчитанной и наблюдаемой для второго амидного протона величиной химического сдвига 7.2 м.д.

Взаимодействие иминоэфиров **1**, **3**, **10**, **19**, **23**, **24** с акрилонитрилом приводит к образованию двух пирролидиновых циклоаддуктов (Таблица 2.12) [83]. Эти результаты согласуются с данными Цуга [64], однако первичное отнесение [83] синтезированных *эндо*- и *экзо*-циклоаддуктов **65-72** в соответствии с этими характеристиками оказалось неверным. Преобладающие изомеры представляют собой *эндо*-циклоаддукты, что было подтверждено трансформацией соединения **65** в охарактеризованный при помощи РСА продукт (см. Главы 4 и 6), в котором фенильный заместитель, циано-группа и трансформированная метоксикарбонильная функция располагаются по одну сторону пирролидинового цикла [84].

Таблица 2.12. LiBr/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ азометинов **1**, **3**, **10**, **19**, **23**, **24** и акрилонитрила [83,84].



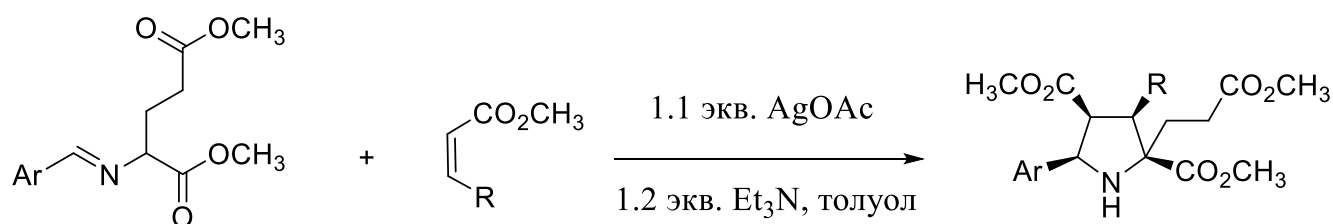
Имино эфир	Ar	R	<i>эндо</i> -циклоаддукт	Выход, %	<i>экзо</i> -циклоаддукт	Выход, %
<b>1</b>	фенил	H	<b>65</b>	41	<b>66</b>	20
<b>3</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>67</b>	41	<b>68</b>	21
<b>10</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>69</b>	50	—*	—*
<b>17</b>	фенил	CH <sub>3</sub>	<b>70</b>	49	—*	—*
<b>23</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>71</b>	58	—*	—*
<b>24</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>72</b>	70	—*	—*

\* Не выделены в индивидуальном состоянии.

Таким образом, взаимодействие иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот и производных акриловой кислоты в присутствии LiBr/Et<sub>3</sub>N представляет собой универсальный метод синтеза рацемических 5-Ar-2-ПКК, имеющих в 4-ом положении сложноэфирную, карбамоильную или карбонитрильную функциональные группы в *цис*-положении по отношению к 5-арильному и 2-метоксикарбонильному заместителям. Дополнительными структурными элементами, обеспечивающими структурное разнообразие получаемых 5-Ar-2-ПКК, являются заместители электронодонорной и электроноакцепторной природы в различных положениях ароматического фрагмента, и алкильные радикалы, в том числе с наружной функциональной группой, при четвертичном C<sup>2</sup>-углеродном атоме пирролидинового цикла.

Для получения пирролидинсодержащих аналогов глутаминовой кислоты нами использован метод генерации АИ при помощи системы AgOAc/Et<sub>3</sub>N в толуоле и последующее циклоприсоединение метилакрилата, диметилмалеата и диметилфумарата (Таблицы 2.13 и 2.14) [82]. Об *эндо*-селективности 1,3-ДЦ этих диполярфилов и азометинов **34**, **36**, **37** свидетельствует пространственное строение пирролидиновых циклоаддуктов **73-79**, **81**, **83**, в которых метоксикарбонильная группа при C<sup>4</sup>-углеродном атоме пирролидинового цикла располагается в *цис*-конфигурации по отношению к 5-арильному заместителю, что однозначно определяется сигналом её протонов в ПМР-спектре при 3.1-3.2 м.д., в то время как протоны остальных метоксикарбонильных групп резонируют при 3.5-3.7 м.д. Пирролидиновые циклоаддукты **73-78** представляли собой единственные продукты рассматриваемых реакций, в то время как при использовании диметилфумарата в реакционных смесях хроматографически и спектрально детектировали образование двух соединений. Хроматографически более подвижные соединения в 1,3-ДЦ с диметилфумаратом по данным ЯМР-спектроскопии соответствовали продуктам циклоприсоединения **79**, **81**, **83**, стереохимическое строение которых согласуется с имеющимися литературными данными по циклоприсоединению диметилфумарата к АИ [64,93].

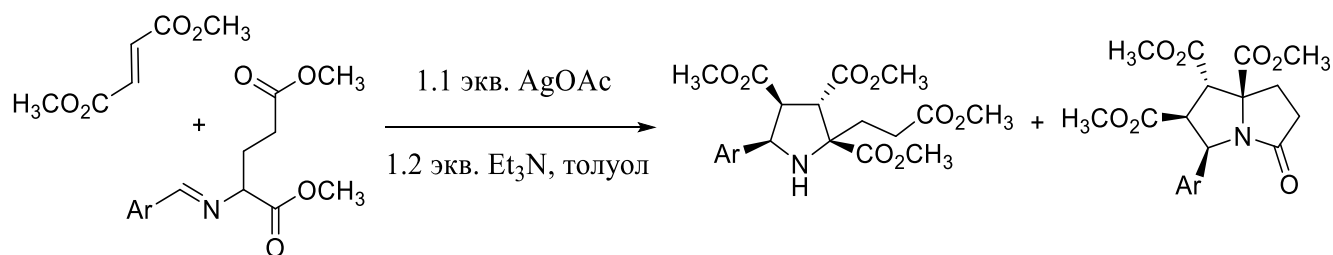
Таблица 2.13. AgOAc/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ иминоэфиров **34**, **36**, **37** и метилакрилата/диметилмалеата [82].



Иминоэфир	Ar	R	Пирролидиновый циклоаддукт	Выход циклоаддукта, %
<b>34</b>	фенил	H	<b>73</b>	85
<b>36</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>74</b>	62
<b>37</b>	3-пиридил	H	<b>75</b>	84
<b>34</b>	фенил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>76</b>	68
<b>36</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>77</b>	64
<b>37</b>	3-пиридил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>78</b>	88

В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах хроматографически менее подвижных продуктов взаимодействия азометинов **34**, **36**, **37** и диметилфумарата определялись три метоксильные группы, что могло свидетельствовать о прохождении внутримолекулярной циклизации в соединениях **79**, **81**, **83** и образовании пирролизидин-3-онов **80**, **82**, **84** (Таблица 2.14).

Таблица 2.14. AgOAc/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ иминоэфиров **34**, **36**, **37** и диметилфумарата, сопровождаемое лактамизацией [82].



Иминоэфир	Ar	Пирролидиновый циклоаддукт	Выход циклоаддукта, %	Пирролизидинон	Выход пирролизидинона, %
<b>34</b>	фенил	<b>79</b>	74	<b>80</b>	12
<b>36</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>81</b>	3	<b>82</b>	71
<b>37</b>	3-пиридил	<b>83</b>	55	<b>84</b>	13

Данное предположение подтверждено результатами РСА для соединения **80** (Рисунок 2.5). Подверженность соединений **79**, **81** и **83**, содержащих фрагмент  $\gamma$ -аминокислоты, лактамизации зависит от способа выделения и ароматического заместителя. При хроматографировании на силикагеле реакционной смеси после взаимодействия диметилфумарата и альдимины **34** пирролидин **79** выделен с выходом 74% наряду с 12% бициклического лактама **80** (Таблица 2.14). Аналогичным способом соединения **81** и **82** выделены с выходами 3 и 71% соответственно, хотя реакционная смесь по данным  $^1\text{H}$  ЯМР содержит не более 10% продукта лактамизации, что свидетельствует о её основном прохождении во время хроматографического разделения на силикагеле. Внутримолекулярная циклизация 3-(пирролидин-2-ил)пропионовых кислот или их эфиров с образованием пирролизидин-3-онов является распространённым методом получения последних, и в некоторых случаях отмечается самопроизвольное протекание этого процесса [94]. При хранении индивидуальных фумаратных циклоаддуктов **79**, **81**, **83** происходит их частичная самоконденсация с образованием бициклических лактамов **80**, **82**, **84** соответственно, в то время как акрилатные и малеатные циклоаддукты **73-78** устойчивы при хранении в течение одного года при +4 °С.

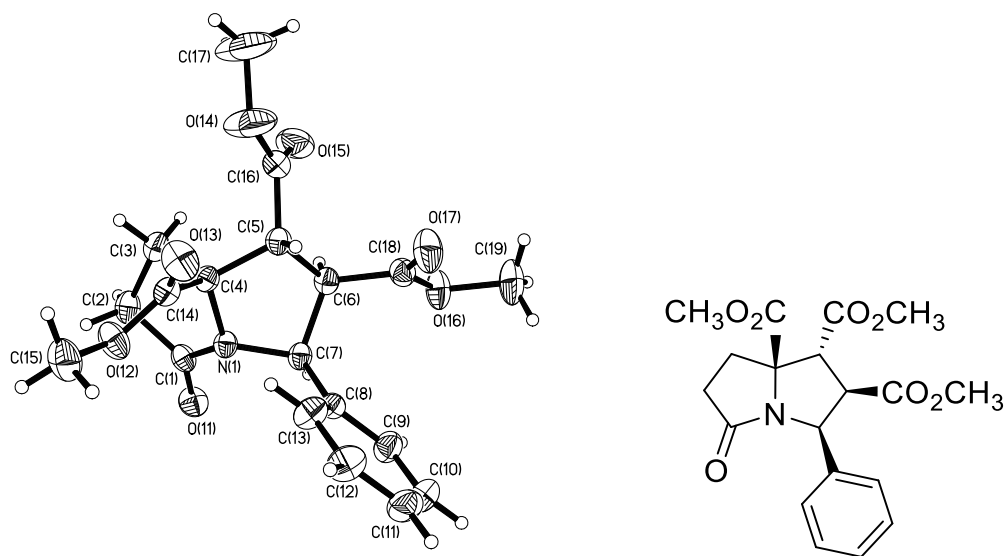
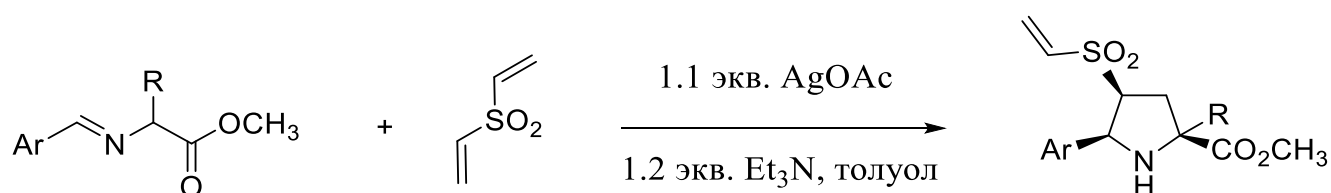


Рисунок 2.5. Молекулярная структура пирролизидинона **80** по данным РСА [82].



Для введения в 4-е положение 5-Ar-2-ПКК сульфонильного заместителя нами изучено взаимодействие винилсульфоновых диполярофилов с АИ. Сульфоновый заместитель способен стабилизировать карбанионный центр, а также выступать в качестве уходящей группы, что обуславливает разносторонние синтетические модификации алифатических сульфонов [95]. Наиболее изученным сульфоновым диполярофилом в реакциях с АИ является фенилвинилсульфон [96]. Нами осуществлены реакции металло-АИ с дивинилсульфоном [82-84,97] и  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфоном [80] с целью получения новых пирролидинилвинилсульфонов и исследования синтетических модификаций последних. До проведения наших исследований существовала единственная работа, в которой изучали взаимодействие иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот и дивинилсульфона [98]. В присутствии LiBr/Et<sub>3</sub>N в ацетонитриле образовывались бициклические продукты последовательного присоединения по Михаэлю/1,3-ДЦ, а использование AgOAc/Et<sub>3</sub>N в ДМСО приводило к экзо-циклоприсоединению АИ по одной двойной связи дивинилсульфона [98]. При использовании толуола в качестве растворителя для такого 1,3-ДЦ мы наблюдали образование только *эндо*-пирролидинилвинилсульфоновых циклоаддуктов **85-93** (Таблица 2.15).

Таблица 2.15. AgOAc/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ иминоэфиров **1-4**, **17**, **33**, **34**, **36**, **37** и дивинилсульфона [82-84,97].



Иминоэфир	Ar	R	Пирролидиновый циклоаддукт	Выход <i>эндо</i> -циклоаддукта, %
<b>1</b>	фенил	H	<b>85</b> [83]	13
<b>2</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>86</b> [97]	24
<b>3</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>87</b> [83]	26
<b>4</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>88</b> [83]	19
<b>17</b>	фенил	CH <sub>3</sub>	<b>89</b> [97]	73
<b>33</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Vn	<b>90</b> [97]	64
<b>34</b>	фенил	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>91</b> [82]	85
<b>36</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>92</b> [84]	67
<b>37</b>	3-пиридил	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>93</b> [84]	72

В реакциях дивинилсульфонов с глициновыми иминоэфирами **1-4** образовывались несколько пирролидиновых продуктов, в том числе с двумя олефиновыми фрагментами и без ненасыщенных фрагментов, однако в индивидуальном состоянии были выделены только пирролидинилвинилсульфоны **85-88**, в которых все три заместителя расположены по одну сторону пирролидинового цикла. Данные структурные отнесения, сделанные на основании  $^1\text{H}$  ЯМР-спектральных данных, были подтверждены рентгеноструктурным исследованием соединения **88** (Рисунок 2.6) [83].

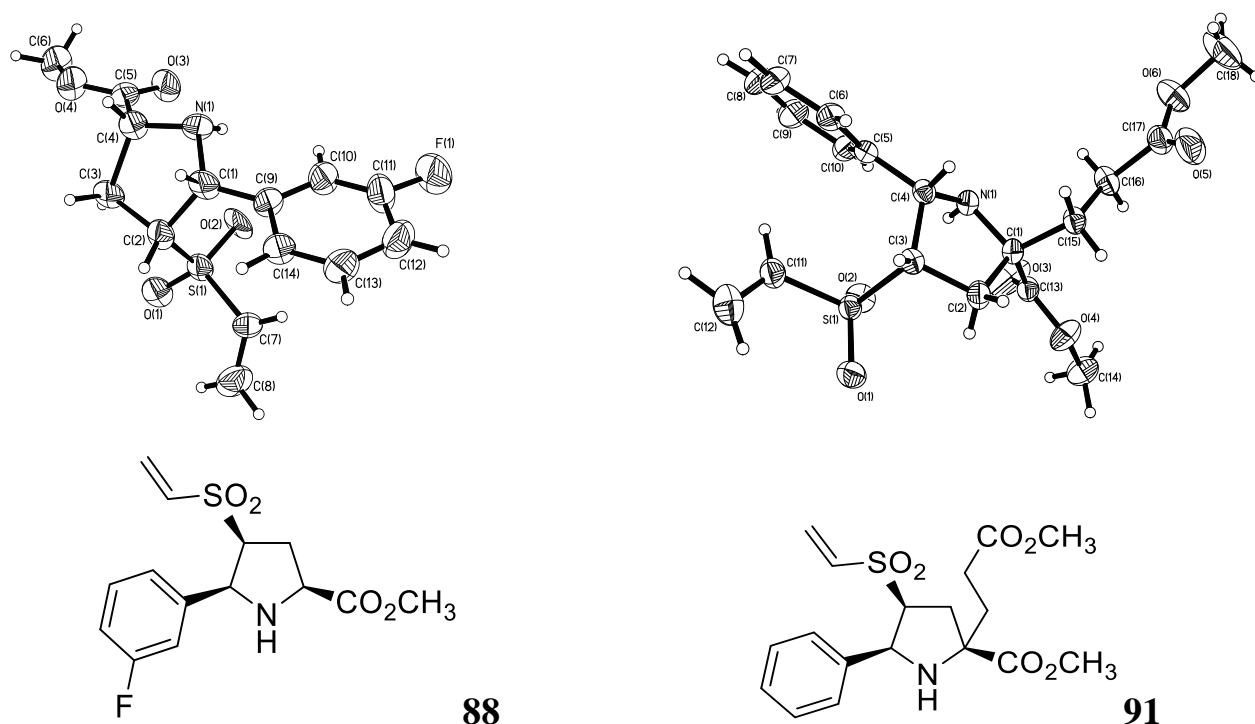


Рисунок 2.6. Молекулярные структуры рацемических производных 4-винилсульфонил-5-Ar-2-ПКК **88** [83] (слева) и **91** [82] (справа) по данным РСА.

1,3-ДЦ дивинилсульфона с АИ, генерируемыми из иминоэфиров аланинового (**17**), фенилаланинового (**33**) и глутаматного типов (**34, 36, 37**), приводило к образованию единственных продуктов реакций, представляющих собой пирролидиновые *эндо*-циклоаддукты **89-93**, с выходами 64-85% (Таблица 2.15). Пространственное строение соединения **91** также определено при помощи РСА (Рисунок 2.6) [82].

В качестве алифатической альдегидной компоненты для синтеза полифункционального пирролидинилвинилсульфона нами изучен метиловый эфир (*S*)-4-оксо-2-фталимидобутановой кислоты (**94**), полученный в результате

двухстадийного синтеза из метилового эфира L-метионина [99]. Из хирального альдегида **94** был получен альдимин **95**, который вводили в 1,3-ДЦ с дивинилсульфоном в условиях, идентичных использованным для получения пирролидинов **85-93** (Схема 2.15) [82]. Генерация АИ из алифатических альдиминов, имеющих  $\alpha$ -водородный атом, может осложняться имин-енаминовой таутомерией (Схема 2.15) [100]. По-видимому, вследствие этого, а также по причине бифункциональности диполярфила, в результате представленной на Схеме 2.15 последовательности реакций была получена смесь веществ, хроматографическое разделение которой привело к выделению с выходом 19% хирального продукта 1,3-ДЦ **96**, представляющего собой смесь двух изомеров в соотношении 3.5:1 по данным  $^1\text{H}$  ЯМР (Схема 2.15) [82]. Пространственное строение полученных изомеров изучалось с применением двумерных и корреляционных методов ЯМР, но результатом этих экспериментов явилось лишь отнесение сигналов в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и установление *цис*-расположения протонов при атомах  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^5$  основного изомера **96**.

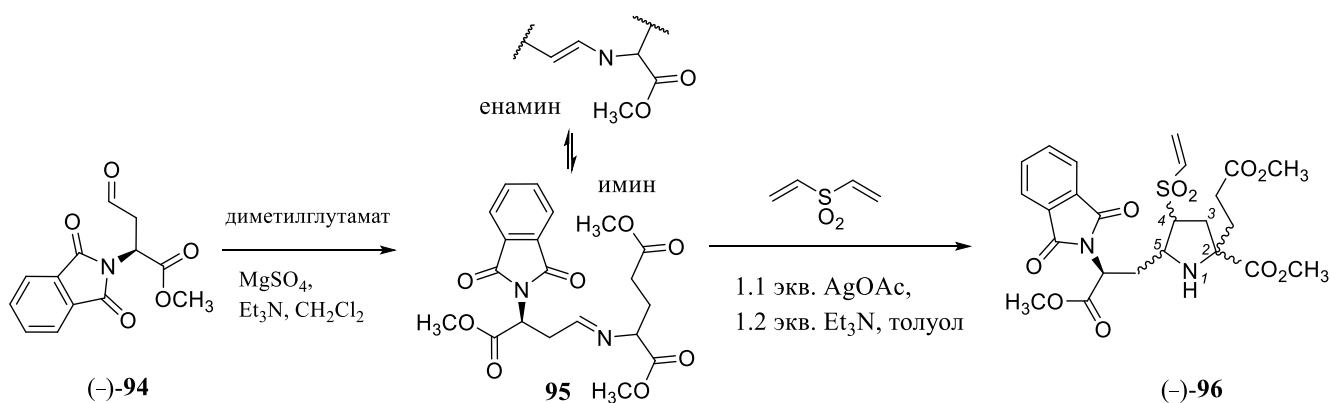
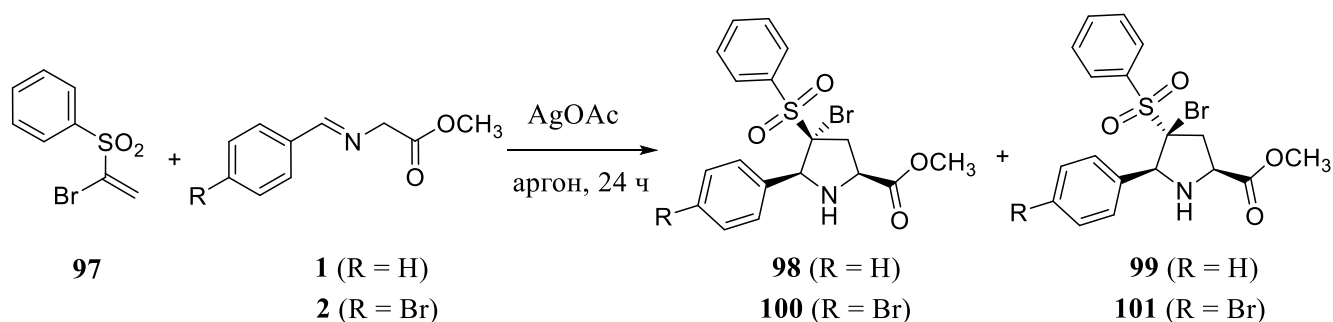


Схема 2.15

Применение  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфона (**97**) [101] в качестве диполярфила в (3+2)-циклоприсоединении позволяет предположить образование четвертичного углеродного центра с двумя способными к дальнейшим превращениям заместителями. При генерации металло-АИ при помощи системы  $\text{AgOAc}/\text{Et}_3\text{N}$  из иминоэфиров **1** и **2** в присутствии винилсульфона **97** наблюдалось образование двух пар пирролидиновых циклоаддуктов **98/99** и **100/101** соответственно (Таблица 2.16) [80]. Сигнал протона при  $\text{C}^5$ -атоме изомеров в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре проявлялся в

виде синглетов при 5.0 м.д. для *эндо*-4-сульфонил-5-*Ar*-2-ПКК **98**, **100** и 5.2 м.д. для *экзо*-4-сульфонил-5-*Ar*-2-ПКК **99**, **101** соответственно, что свидетельствует об отсутствии ССВ и устанавливает расположение геминальных заместителей при C<sup>4</sup>-атоме пирролидинового цикла (Таблица 2.16). Дробной перекристаллизацией циклоаддукты **100** и **101** выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы при помощи РСА (Рисунок 2.7).

Таблица 2.16. AgOAc-индуцируемое 1,3-ДЦ иминоэфиров **1**, **2** и  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфона (**97**) [80].



R	Растворитель	Основание, эквивалентов	AgOAc, эквивалентов	Конверсия <b>97</b> , %	Соотношение циклоаддуктов	Суммарный выход циклоаддуктов, %
H	толуол	Et <sub>3</sub> N (1.0)	1.0	100	<b>98/99</b> = 3:1	72
H	толуол	DBU (0.2)	0.2	100	<b>98/99</b> = 2:1	90
H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DBU (0.2)	0.2	72	<b>98/99</b> = 1:1	70
H	ТГФ	DBU (0.2)	0.2	96	<b>98/99</b> = 1:1	95
H	CH <sub>3</sub> CN	DBU (0.2)	0.2	95	<b>98/99</b> = 1:1.1	91
Br	толуол	Et <sub>3</sub> N (1.0)	1.0	100	<b>100/101</b> = 4:1	90
Br	толуол	DBU (0.2)	0.2	100	<b>100/101</b> = 1:1	96

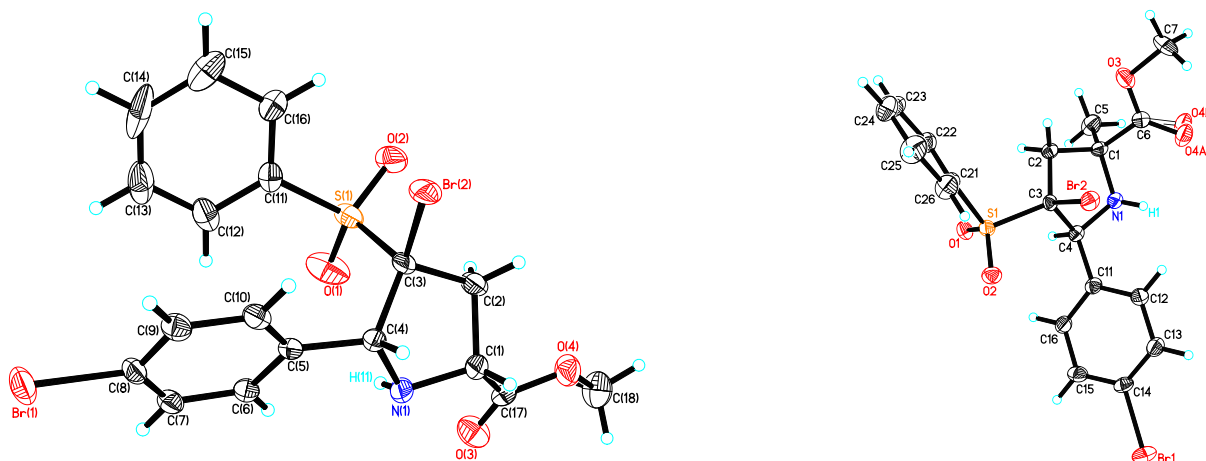
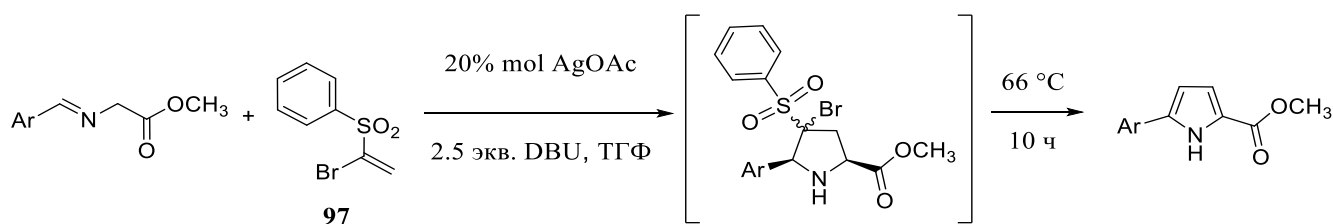


Рисунок 2.7. Молекулярные структуры соединений **100** [80] (слева) и **101** [CCDC 1498644] (справа) по данным РСА.

Дальнейшие исследования показали, что использование DBU позволяет снизить количества кислоты Льюиса и основания до субстехиометрических, однако стереоселективность 1,3-ДЦ при этом уменьшается (Таблица 2.16). При использовании бóльших количеств DBU в реакционных смесях фиксировалось образование метиловых эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот, важного класса ароматических гетероциклических соединений, получаемых, как правило, при помощи реакций кросс-сочетания пиррол-2-карбоновых кислот и арилгалогенидов [102]. Подбор и оптимизация условий реакции позволили нам разработать новый одnoreакторный синтез эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот, исходя из иминоэфиров глицина и винилсульфона **97** (Таблица 2.17) [80].

Таблица 2.17. Одnoreакторный синтез метиловых эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот **102-109** [80].



Имино эфир	Ar	Метилловый эфир 5-арилпиррол-2-карбоновой кислоты	Выход пиррола, %	Т.пл., °С	Т.пл. (лит.), °С
<b>1</b>	фенил	<b>102</b>	70	145-147	145-146 [103]
<b>2</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>103</b>	62	182-183	182-183 [103]
<b>3</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>104</b>	52	105-107	—
<b>8</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>105</b>	60	197-198	196-197 [103]
<b>11</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>106</b>	65	177-179	177-179 [104]
<b>13</b>	3,5-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>107</b>	39	189-191	—
<b>15</b>	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>108</b>	75	110-112	—
<b>16</b>	2-тиенил	<b>109</b>	85	106-107	105-106 [103]

Для получения эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот **102-109** проводили 1,3-ДЦ между иминоэфирами и винилсульфоном **97** в присутствии 20% мольных AgOAc и 2.5-кратного избытка DBU в ТГФ при комнатной температуре в течение 24 часов, а далее реакцию смесь кипятили в инертной атмосфере в течение 10 часов (Таблица 2.17). Пирролы **102-109** характеризовали спектроскопическими методами, а также сопоставлением физико-химических характеристик для ранее известных соединений **102**, **103**, **105**, **106**, **109** [103,104]. Структура метилового эфира 5-арилпиррол-2-карбоновой кислоты **108** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.8) [80].

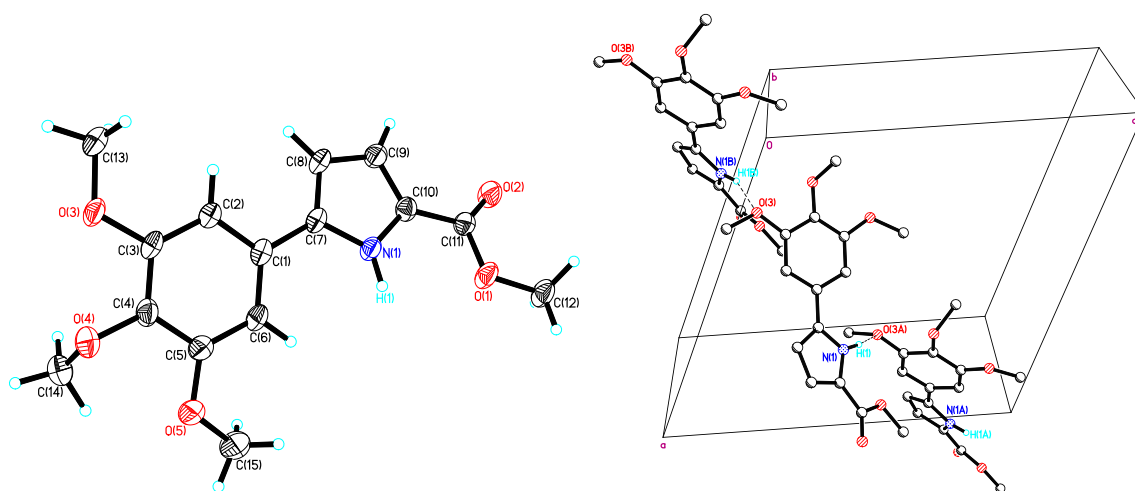


Рисунок 2.8. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка соединения **108** по данным РСА [80].

Вероятный механизм наблюдаемой ароматизации бромсульфонильных пирролидиновых циклоаддуктов может включать последовательное E2-элиминирование HBr, миграцию двойной связи и элиминирование фенилсульфиновой кислоты (Схема 2.16).

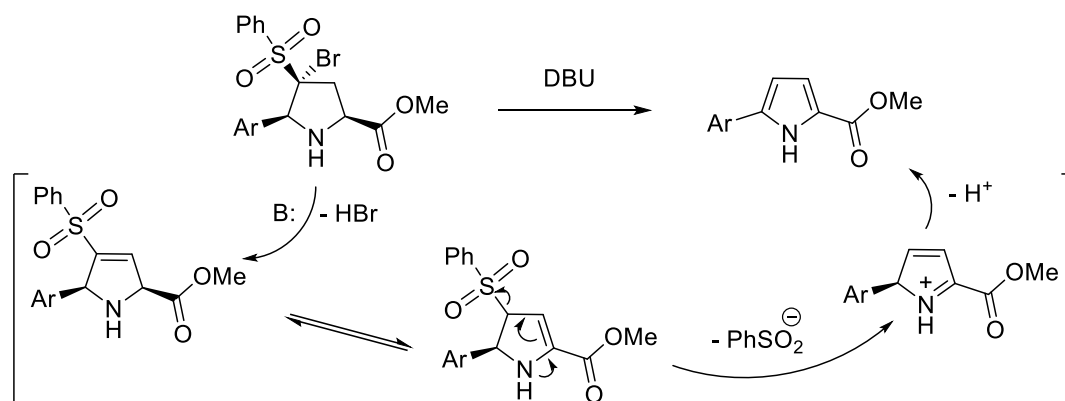


Схема 2.16

С использованием рацемического альдегида **94**, диэтиламиномалоната и фенолвинилсульфона нами реализован трёхкомпонентный синтез полифункционального пирролидинового производного **110** (Схема 2.17) [105]. Рацемическое соединение **110** представляет собой единственный продукт 1,3-ДЦ фенолвинилсульфона и азометина, образующегося *in situ* из альдегида **94** и диэтиламиномалоната, а относительная конфигурация трёх его стереогенных центров установлена при помощи РСА (Схема 2.17, Рисунок 2.9).

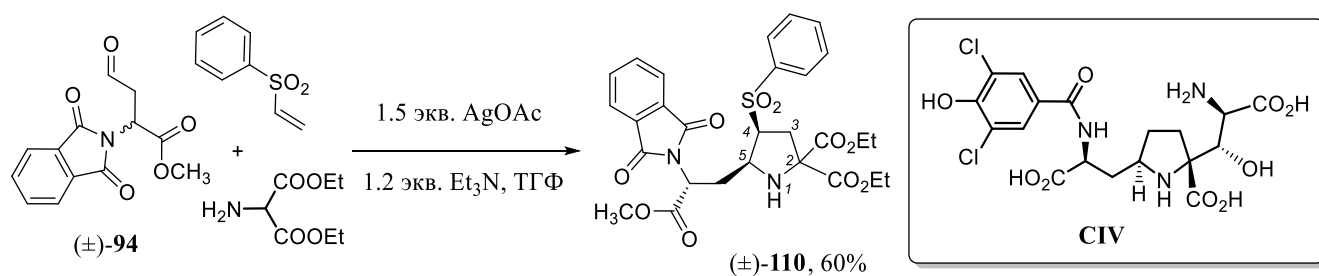


Схема 2.17

Молекулярный каркас пирролидина **110** обладает структурным подобием с *каитоцефалином* (**CIV**), природным антагонистом АМРА-каинатных рецепторов, один из эффективных полных синтезов которого осуществлён по схожему с представленным на Схеме 2.17 подходу [106].

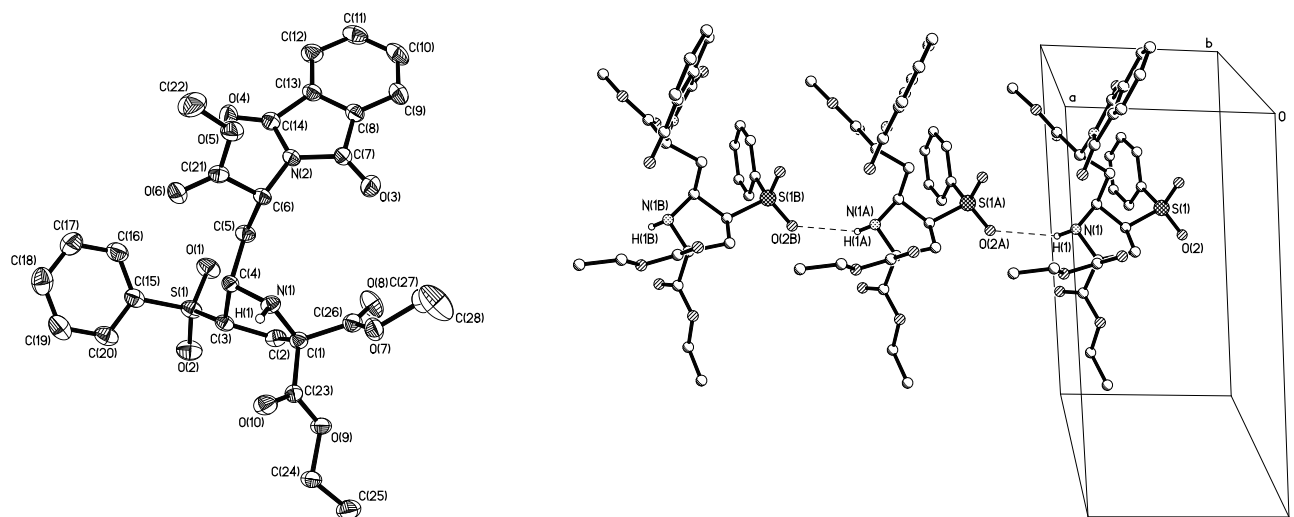


Рисунок 2.9. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка соединения **110** по данным РСА [105].

Система AgOAc/Et<sub>3</sub>N использована нами для генерации металло-АИ из глицилглицинового иминоэфира **39** и последующего 1,3-ДЦ метилакрилата, в результате чего получен рацемический дипептид **111**, являющийся миметиком структурного фрагмента коллагена – пролилглицина (Схема 2.18) [107]. Как и в случае иминоэфиров α-аминокислот, выводы о региоселективности и стереохимии 1,3-ДЦ сделаны на основании <sup>1</sup>H ЯМР-спектральных характеристик дипептида **111**, указывающих на сильнополюсный сдвиг (~ 0.4 м.д.) метоксикарбонильной группы при С<sup>3</sup>-углеродном атоме пирролидинового цикла вследствие экранирования *цис*-2-фенильным заместителем.

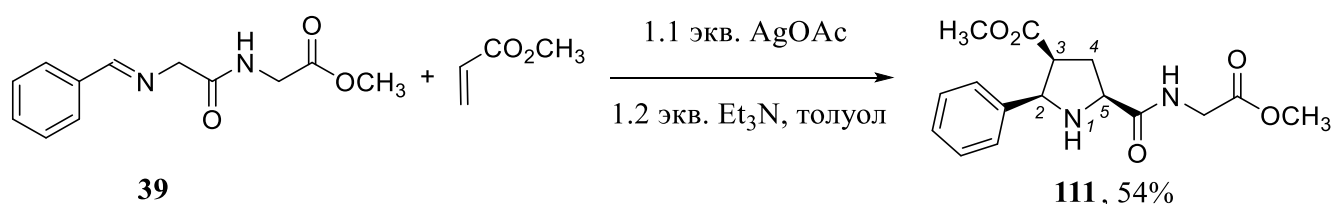


Схема 2.18

Таким образом, применение системы AgOAc/Et<sub>3</sub>N для 1,3-ДЦ АИ представляет собой эффективный метод стереоселективного синтеза рацемических производных 5-Ar-2-ПКК, содержащих фрагмент глутаминовой кислоты и глицилглицина, а также сложноэфирный или сульфонильный заместитель в 4-ом положении целевого молекулярного каркаса. Использование бифункциональных сульфоновых диполярофилов в 1,3-ДЦ АИ обеспечивает получение новых электронодефицитных олефинов с функционализированным гетероциклическим заместителем и тандемные химические превращения пирролидиновых циклоаддуктов. 5-Ar-2-ПКК, имеющие соответствующие заместители в молекулярном каркасе, являются синтетическими предшественниками пирролизидин-3-онов и 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот, важных классов гетероциклических соединений.

Малеимиды и малеиновый ангидрид представляют собой одни из самых реакционноспособных диполярофилов в реакциях 1,3-ДЦ, однако, как отмечалось выше, склонны к реакциям полимеризации/разрушения в сильноосновных средах.



Кислоты Льюиса вследствие координации с карбонильными группами диполярфилов могут способствовать обсуждаемому процессу деструкции. Основываясь на наблюдениях Григга по увеличению скорости 1,3-ДЦ АИ в присутствии органических кислот [59], мы предположили, что карбоновые кислоты, а именно  $\alpha$ -аминокислоты **CV** могут катализировать процесс 1,3-ДЦ путём последовательного N-протонирования иминоэфира **1** и его  $\alpha$ -депротонирования с образованием *син,син*-АИ **CVI**, находящегося в равновесии с *син,анти*-АИ **CVII** (Схема 2.19) [72].

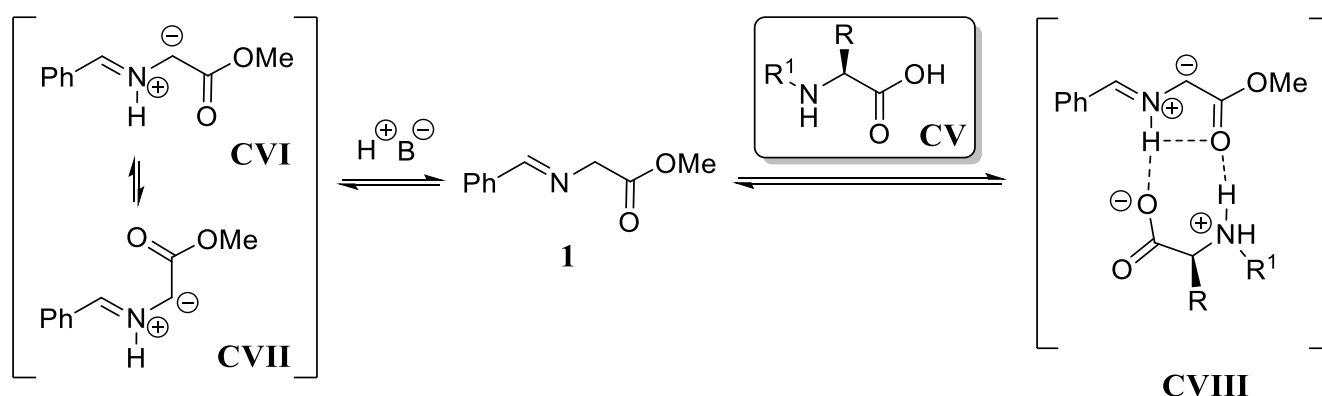


Схема 2.19

Кроме того,  $\alpha$ -аминокислота **CV** может оказать стабилизирующее влияние на *син,син*-АИ **CVI** вследствие образования в предельном случае ассоциата **CVIII**, в котором заместители R при хиральном центре и R<sup>1</sup> при аминокислотном атоме азота способны дифференцировать подход диполярфила и вызывать асимметрическую индукцию (Схема 2.19). Ранее сообщалось о взаимодействии азометина **1** и NMM в ацетонитриле в присутствии 10% мольных AcOH и образовании с количественным выходом двух продуктов 1,3-ДЦ из АИ **CVI** и **CVII** в соотношении 1:2 соответственно [108]. Выбрав для модельной реакции указанные реагенты, предъявляющие минимальные стерические требования к геометрии переходного состояния 1,3-ДЦ, мы исследовали их взаимодействие в различных растворителях в присутствии  $\alpha$ -аминокислот (Схема 2.20, Таблица 2.18) [72]. Первоначально реакции проводили в присутствии 20% мольных L-пролина (L-Pro) (Схема 2.20, Таблица 2.18, строки №№ 1-5). L-Pro добавляли к смеси

реагентов в соответствующем растворителе и перемешивали при комнатной температуре в течение указанного в Таблице 2.18 времени.

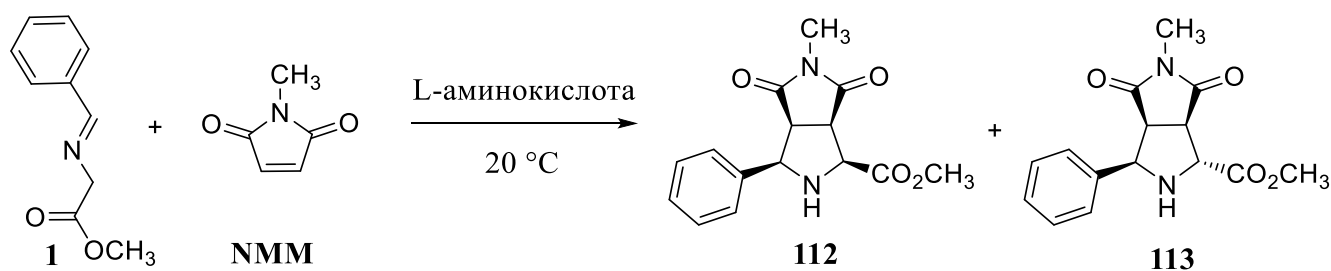


Схема 2.20

Строение преобладающего пирролидинового циклоаддукта **112** установлено при помощи РСА, в элементарной ячейке кристалла рацемата **112** две энантиомерные молекулы связаны двумя водородными связями (Рисунок 2.10). Соединение **112** соответствует циклоаддукту, образуемому в результате *эндо*-1,3-ДЦ NMM к *син,син*-диполу **CVI** (Схема 2.19). Второй пирролидиновый циклоаддукт **113** образуется в результате *эндо*-присоединения NMM к *син,анти*-АИ **CVII** и его ЯМР-спектральные характеристики соответствуют литературным данным [108]. Эксперименты 1-5 (Таблица 2.18) характеризуются низкой асимметрической индукцией, вызываемой L-Pro. Оптическую чистоту пирролидина **112** определяли сопоставлением угла вращения его образца с литературными поляриметрическими данными [71,109]. Наибольшее значение оптической чистоты составляет 12% (Таблица 2.18, строка № 5) для соединения **112**, полученного в ТГФ. Избыточный энантиомер **112** является правовращающим и соответствует абсолютной конфигурации, изображённой на Схеме 2.20 [71,109].

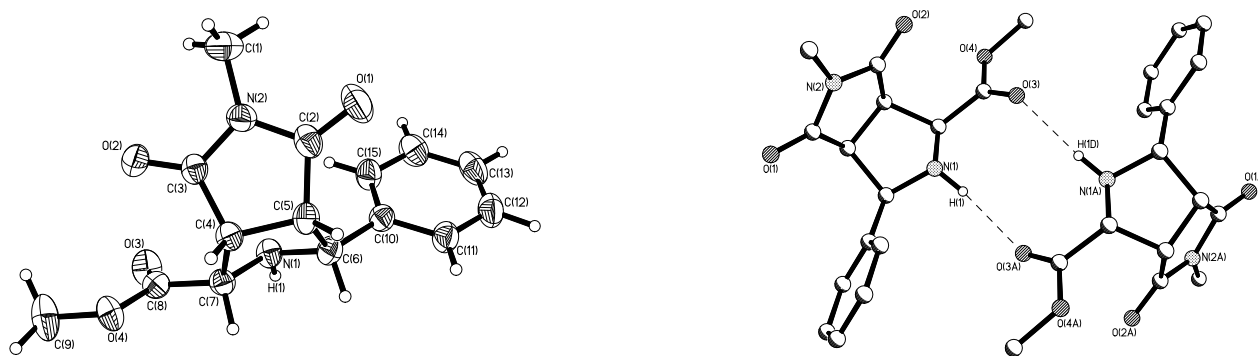


Рисунок 2.10. Молекулярная структура рацемического соединения **112** по данным РСА и межмолекулярные взаимодействия в кристалле [72].

Таблица 2.18. Взаимодействие метилового эфира 2-(бензилиденамино)уксусной кислоты (**1**) и NMM в присутствии аминокислот [72].

№ п/п	Аминокислота, мол%	Растворитель	Время реакции, суток	Выход циклоаддукта <b>112</b> , %	Оптическая чистота соединения <b>112</b> , %*	Другие продукты реакции, выход, %
1	L-Pro, 20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	46	< 1	–
2	L-Pro, 20	CH <sub>3</sub> CN	3	30	6	<b>113</b> , 4
3	L-Pro, 20**	CH <sub>3</sub> CN / H <sub>2</sub> O	3	7	< 1	–
4	L-Pro, 20	MeOH	3	24	< 1	–
5	L-Pro, 20	ТГФ	3	15	12	–
6	L-Pro, 40***	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	62	3	<b>113</b> , 3
7	L-Pro, 40***	CH <sub>3</sub> CN	4	26	–	–
8	L-Glu, 20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	17	–	<b>113</b> , 3
9	L-Trp, 20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	23	–	<b>113</b> , 3
10	L-Hyp, 20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	20	–	<b>113</b> , 5
11	L-Pyr, 20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	63	< 1	<b>113</b> , 4
12	β-Ala	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	24	–	<b>113</b> , 3
13	GlyGly, 20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	33	–	<b>113</b> , 2
14	L-Pyr, 20	MeOH	1	18	< 1	–
15	L-Pyr, 20	CH <sub>3</sub> CN	1.5	45	< 1	<b>113</b> , 21
16	L-Pyr, 20	ТГФ	3	48	< 1	–
17	L-Pyr, 20**	CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O	3	11	–	–
18	L-Pyr, 30	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	68	5	<b>113</b> , 8
19	L-Pyr, 40***	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	60	< 1	<b>113</b> , 3
20	L-Pyr, 40***, аргон	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	70	3	<b>113</b> , 4
21	L-Pyr, 40***	CH <sub>3</sub> CN	4	53	–	<b>113</b> , 20

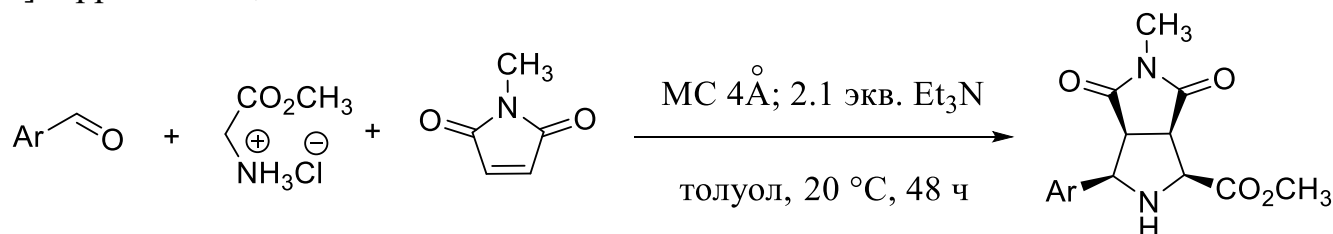
\* Рассчитана по углу вращения образца и литературным данным для соединения **112** с известной оптической чистотой [71,109]. \*\* L-аминокислоту прибавляли в виде водного раствора к раствору азометина **1** и NMM в CH<sub>3</sub>CN. \*\*\* L-аминокислоту прибавляли порциями (4 x 10 мол%) с интервалом в 1 сутки.

Возможными причинами неполной конверсии реагентов в экспериментах 1-5 (Таблица 2.18) могут являться сопряженное присоединение L-Pro к NMM и накопление в реакционной смеси пирролидинов **112** и **113**, которые, по-видимому, конкурируют с иминоэфиром **1** за взаимодействие с протоном. С целью поддержания необходимого количества аминокислотного катализатора в реакционной смеси были проведены эксперименты 6 и 7 (Таблица 2.18), в которых L-Pro добавляли порциями по 10% мольных через 24 ч. В реакции в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Таблица 2.18, строка № 6) это действительно привело к увеличению выхода и незначительному увеличению оптической чистоты циклоаддукта **112**, что косвенно подтверждает сделанные предположения. Далее было исследовано влияние других аминокислот и их производных, а именно L-глутаминовой кислоты (L-Glu), L-триптофана (L-Trp), *транс*-4-гидрокси-L-пролина (L-Hyp), L-пироглутаминовой кислоты (L-Pyr), β-аланина (β-Ala) и глицилглицина (GlyGly), на 1,3-ДЦ азометина **1** и NMM (Схема 2.20, Таблица 2.18, строки №№ 8-13). Реакции проводили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, так как в нем были получены наибóльшие выходы целевых соединений при использовании L-Pro в качестве катализатора. Во всех случаях, кроме эксперимента с L-Pyr, были получены более низкие выходы циклоаддуктов **112** и **113**. Индивидуальные образцы соединения **113**, выделенные в данной работе, не вращали плоскополяризованный свет. Реакция с использованием L-Pyr характеризовалась бóльшей скоростью и более высоким выходом пирролидинового циклоаддукта **112**. Взаимодействие **1** и NMM в присутствии L-Pyr в других растворителях не приводит к увеличению выхода и энантиоселективности реакции (Таблица 2.18, строки №№ 14-17). Увеличение количества L-Pyr до 30% мольных вызывает увеличение выхода пирролидинового циклоаддукта **112** до 68% и оптической чистоты до 5% при проведении реакции в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Таблица 2.18, строка № 18). Добавление L-Pyr порциями по 10% мольных через 24 ч не оказывает значительного эффекта на выход реакции и асимметрическую индукцию (Таблица 2.18, строки №№ 19-21). Данные показатели улучшаются при проведении реакции в инертной атмосфере и постепенном добавлении L-Pyr, но не превосходят таковых при однократном введении меньшего

количества аминокислотного катализатора. Таким образом, присутствие  $\alpha$ -аминокислоты в реакционной смеси оказывает стабилизирующее влияние на *син,син*-АИ **CVI**, что приводит к обращению стереоселективности реакции по сравнению с описанным в литературе [108] 1,3-ДЦ азометина **1** и NMM при нагревании или действии уксусной кислоты, при которых АИ находится преимущественно в конформации **CVII** (Схема 2.19), однако асимметрическая индукция не превышает нескольких процентов при хорошем выходе продукта 1,3-ДЦ [72], что позволяет рассматривать разработанный метод как подход к рацемическим бициклическим пирролидинам.

Для получения рацемических октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов типа **112** нами разработан однореакторный трёхкомпонентный метод, в котором в качестве конденсирующего агента используются только молекулярные сита (МС) с размером пор 4 Å [110]. При одновременном смешении ароматического альдегида, гидрохлорида метилового эфира глицина и NMM в присутствии эквимольных количеств 4 Å МС и Et<sub>3</sub>N происходят последовательные конденсация, генерация АИ и 1,3-ДЦ с образованием бициклических пирролидинов **112**, **114-117** (Таблица 2.19). Строение *o*-CF<sub>3</sub>-замещённого пирролидинового циклоаддукта **115** подтверждено при помощи РСА (Рисунок 2.11) и подобно кристаллической структуре незамещённого аналога **112** (Рисунок 2.10).

Таблица 2.19. Трёхкомпонентный синтез рацемических октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов **112**, **114-117**.



Ar	Октагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]пиррол	Выход октагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]пиррола, %
фенил	<b>112</b>	49
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>114</b>	89
2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>115</b>	41
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>116</b>	95
2-тиенил	<b>117</b>	12

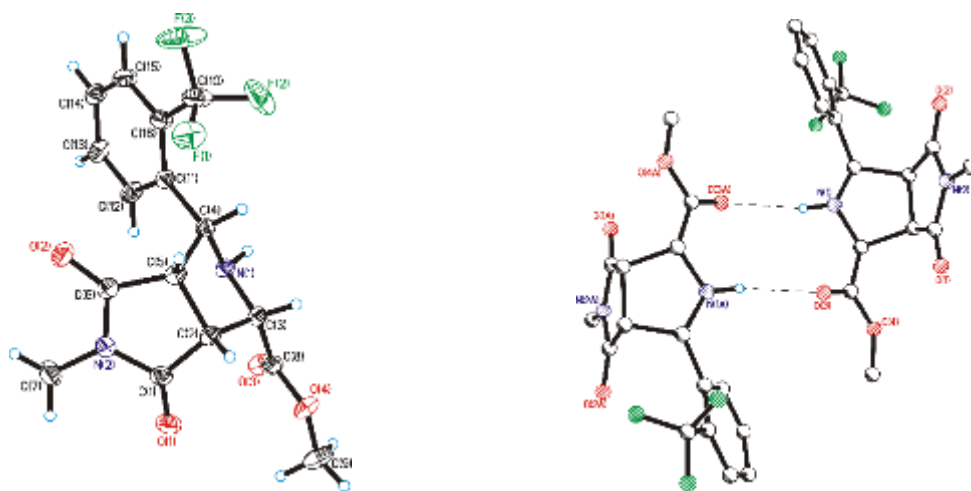


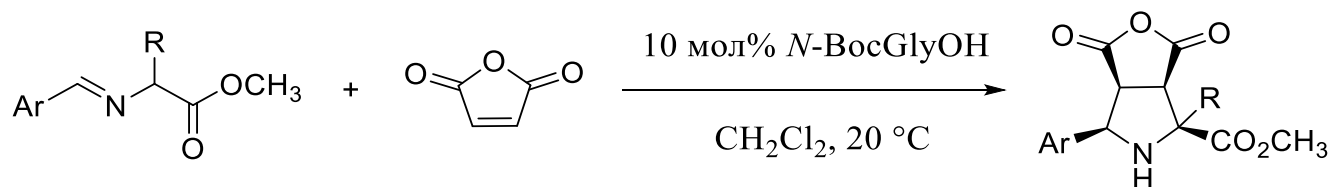
Рисунок 2.11. Молекулярная структура соединения **115** по данным РСА и межмолекулярные взаимодействия в кристалле [110].

Несмотря на то, что заместители в бензальдегидах существенно влияют на выход циклоаддуктов, можно констатировать, что при помощи данного метода простейшие галогензамещённые 3-арилоктагидропирроло[3,4-*c*]пирролы могут быть получены за одну синтетическую операцию из легкодоступных реагентов.

Наряду с NMM в реакцию с АИ, генерируемыми под действием L-Pro или L-Pyr [72], также вводили малеиновый ангидрид (МА). Однако в данном случае возникли две проблемы, препятствующие выделению бициклического ангидрида, образование которого фиксировали в реакционной смеси: неустойчивость глицинового циклоаддукта и совместная кристаллизация аминокислоты-катализатора и продукта 1,3-ДЦ. Для получения целевых многофункциональных соединений мы применили иминоэфиры  $\alpha$ -замещённых  $\alpha$ -аминокислот в качестве предшественников АИ и *N*-Boc-замещённые аминокислоты в качестве растворимых кислот Брёнстеда (Таблица 2.20) [85,111]. При использовании иминоэфиров, полученных из аланина (**17**, **18**, **24**, **26**, **27**), фенилаланина (**33**) и глутаминовой кислоты (**35**) и бензальдегидов различной природы, из реакций с МА в присутствии 10% мольных *N*-Boc-глицина (*N*-BocGlyOH) выделяли индивидуальные устойчивые циклоаддукты **118-124**, содержащие три функциональные группы: вторичную аминогруппу, ангидридный фрагмент и сложноэфирную функцию. В немногочисленных литературных примерах синтеза

подобных соединений используют нагревание выше 100 °С в течение продолжительного времени в присутствии уксусного ангидрида [112-114].

Таблица 2.20. Органокаталитический синтез рацемических ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118-124** [85,111].



Имино эфир	Ar	R	Ангидрид 2,3,4-пирролидин-трикарбоновой кислоты	Выход гетероциклического ангидрида, %
<b>17</b>	фенил	CH <sub>3</sub>	<b>118</b>	79
<b>18</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>119</b>	75
<b>24</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>120</b>	87
<b>26</b>	3,5-( <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> -4-OHC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>121</b>	57
<b>27</b>	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>122</b>	78
<b>33</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	<b>123</b>	82
<b>35</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>124</b>	85

Относительную стереохимию четырёх хиральных атомов углерода в бициклических ангидридах **118-124** определяли при помощи анализа ССВ протонов пирролидинового кольца и сопоставления со спектральными данными *эндо*-циклоаддуктов АИ и NMM и характеристиками литературных аналогов [113]. Кроме того, структура соединений **120** и **122** подтверждена при помощи РСА (Рисунок 2.12).

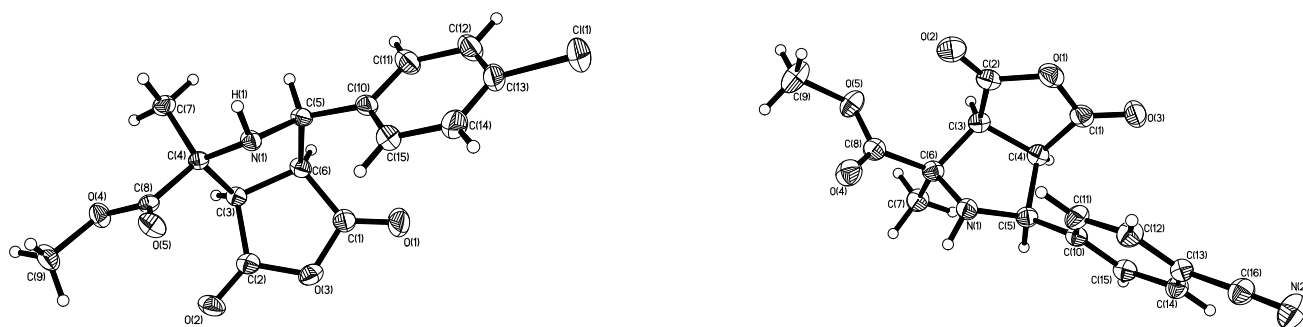
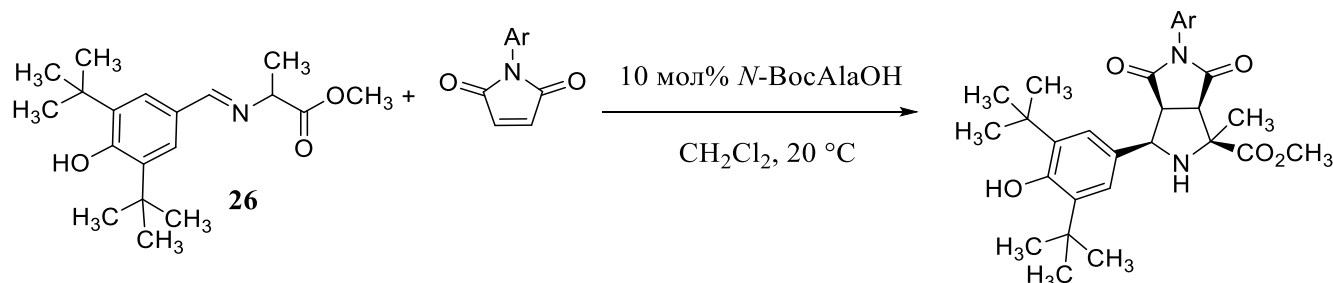


Рисунок 2.12. Молекулярная структура соединений **120** [85] (слева) и **122** [CCDC 1498645] (справа) по данным РСА.

В рассмотренном синтезе ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых был успешно применён иминоэфир **26**, содержащий фрагмент пространственно затруднённого фенола. Органокаталитическое 1,3-ДЦ с использованием азометина **26** и *N*-арилмалеимидов позволяет вводить экранированный фенольный фрагмент в структуру сложных насыщенных гетероциклов путём одностадийной синтетической операции, что было использовано нами для получения серии ранее неизвестных пирролидиновых циклоаддуктов **125-131** с потенциальными антиоксидантными свойствами (Таблица 2.21) [86,87].\*

Таблица 2.21. Органокаталитический синтез рацемических октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов **125-131** с экранированным фенольным заместителем [86,87].



Ar	Октагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]-пиррол	Выход, %
фенил	<b>125</b>	59
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>126</b>	75
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>127</b>	61
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>128</b>	76
2,3,5,6-(F) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H	<b>129</b>	54
1-нафтил	<b>130</b>	55
2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>131</b>	43

Расположение заместителей в пирролидиновом цикле соединений **125-131** соответствует *эндо*-1,3-ДЦ малеимидных диполярофилов к *син,син*-АИ, что следует из анализа ССВ протонов пирролидинового кольца и сопоставления со спектральными данными структурных аналогов, а также подтверждается рентгено-структурным исследованием циклоаддукта **127** (Рисунок 2.13).

\* Выполнено в соавторстве с к.х.н. В.П. Осиповой (Южный научный центр РАН)



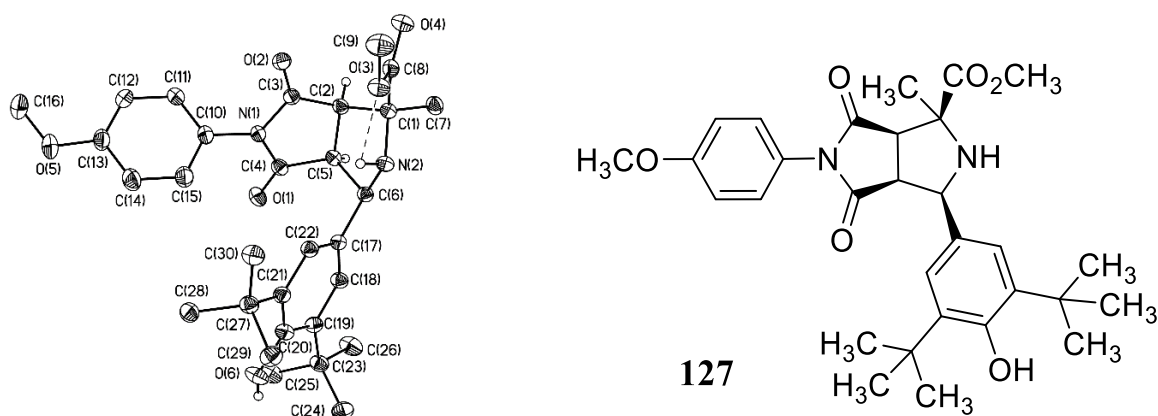


Рисунок 2.13. Молекулярная структура рацемического соединения **127** [CCDC 800128] по данным РСА.

При исследовании соотношений «структура–активность» в медицинской химии в качестве одной из структурных модификаций активного соединения проводится синтез гомологов, как, например, для представленного в Главе 1 5-Ar-2-ПКК агониста  $S1P_1$  рецептора **XXXV** [43]. Для введения одного дополнительного метиленового звена в  $\alpha$ -аминокислотный фрагмент был использован диазометановый метод Арндта-Эйстера, два метиленовых звена введены последовательно синтетических трансформаций, включающих ряд окислительно-восстановительных операций и взаимодействие с фосфорными илидами, что привело к получению гомологов **CIX** и **CX** соответственно (Рисунок 2.14) [43].

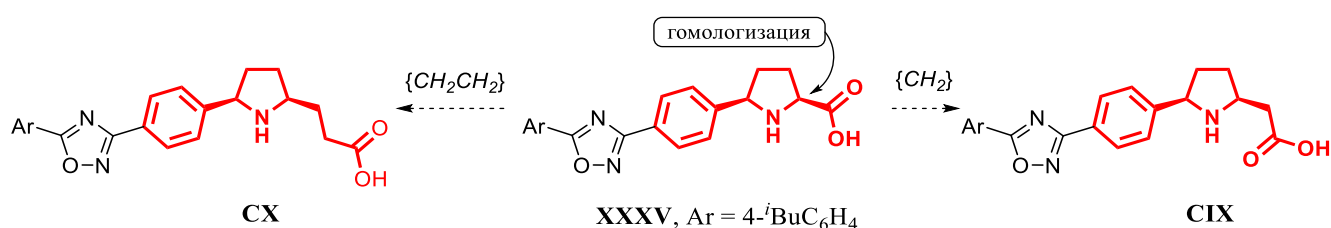


Рисунок 2.14. Структурные формулы 5-Ar-2-ПКК агонистов  $S1P_1$  рецептора **XXXV** и его гомологов **CIX** и **CX** [43].

Несмотря на то, что для проведения рассматриваемой гомологизации существуют или могут быть предложены различные эффективные синтетические подходы, мы обратили внимание на возможность простого одностадийного получения гомологов 5-Ar-2-ПКК **CXIII** ( $n = 1, 2$ ) из аспарагиновой **CXI** ( $n = 1$ ) или глутаминовой **CXI** ( $n = 2$ ) кислот при помощи декарбоксилиративного разложения

соответствующих альдиминов, генерирующего АИ **CXII**, и последующего 1,3-ДЦ алкенового диполярофила (Схема 2.21).

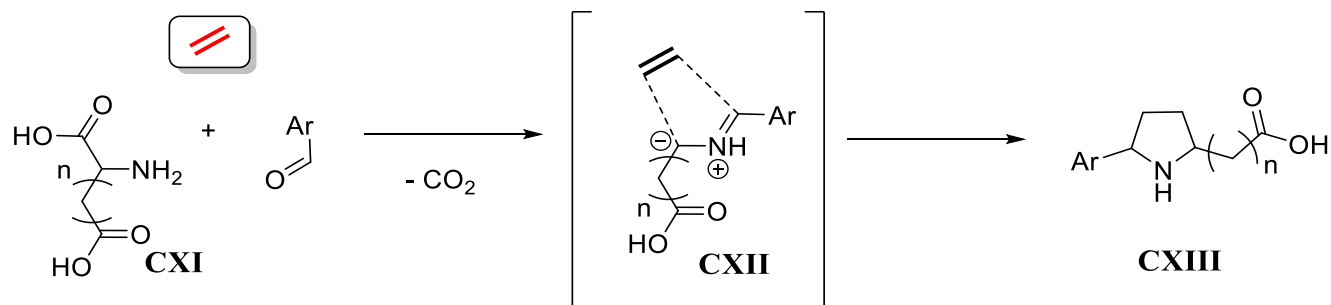
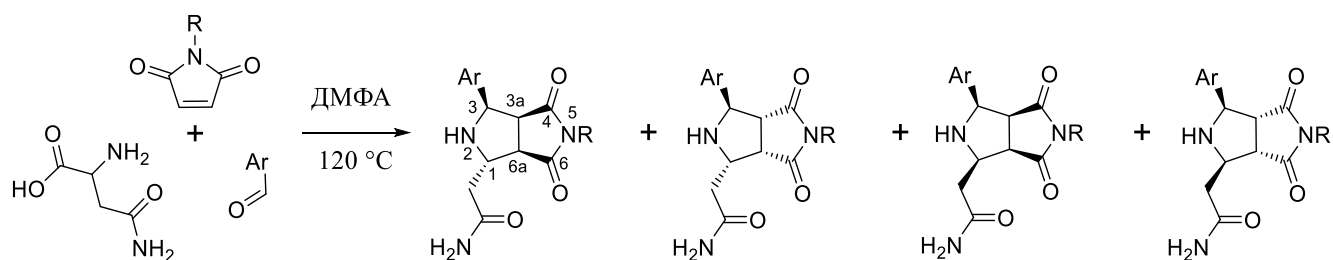


Схема 2.21

Данный метод генерации АИ рассмотрен в разделе 2.1 настоящей главы (Схема 2.6), однако использование аспарагиновой (Asp) и глутаминовой (Glu) кислот в нём изучено недостаточно [115,116].

При нагревании эквимольных количеств вератрового альдегида, Asp и NMM в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) мы наблюдали полную конверсию исходных реагентов, однако выделить индивидуальные продукты реакции, содержащие структурный фрагмент  $\beta$ -гомопролина **CXIII** ( $n = 1$ ), при этом не удалось. Замена Asp на аспарагин (Asn) позволила получить из различных ароматических альдегидов и NMM амиды  $\beta$ -гомопролинов **132-136** (Таблица 2.22) [117]. При декарбоксилировании иминов, образующихся из первичных  $\alpha$ -аминокислот и ароматических альдегидов, возникающие 1,3-диполи могут иметь до четырёх различных конфигураций (Рисунок 2.2) вследствие стереомутации первично образующегося АИ [118], а последующие *эндо*- или *экзо*-1,3-ДЦ NMM могут приводить к образованию четырёх изомерных пирролидиновых рацемических циклоаддуктов (Таблица 2.22). Для первичного установления пространственного строения выделенных в индивидуальном состоянии циклоаддуктов **132-136** методами молекулярной механики были рассчитаны геометрические параметры предполагаемых стереоизомеров и КССВ вицинальных протонов пирролидинового кольца (Рисунок 2.15).

Таблица 2.22. Трёхкомпонентный синтез 2-(3-арил-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамидов [117].



Ar	R	Син, анти, эндо-цикло-аддукт, ВЫХОД (%)	Син, анти, экзо-цикло-аддукт, ВЫХОД (%)	Син, син, эндо-цикло-аддукт, ВЫХОД (%)	Син, син, экзо-цикло-аддукт, ВЫХОД (%)
фенил	CH <sub>3</sub>	<b>132</b> , 21	—*	—*	—*
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>133</b> , 24	<b>136</b> , 5	—*	—*
3-пиридил	CH <sub>3</sub>	<b>134</b> , 31	—*	—*	—*
5-метилфуран-2-ил	CH <sub>3</sub>	<b>135</b> , 27	—*	—*	—*
фенил	Bn	<b>137</b> , 25	<b>138</b> , 20	—*	<b>139</b> , 22

\* Не выделены в индивидуальном состоянии.

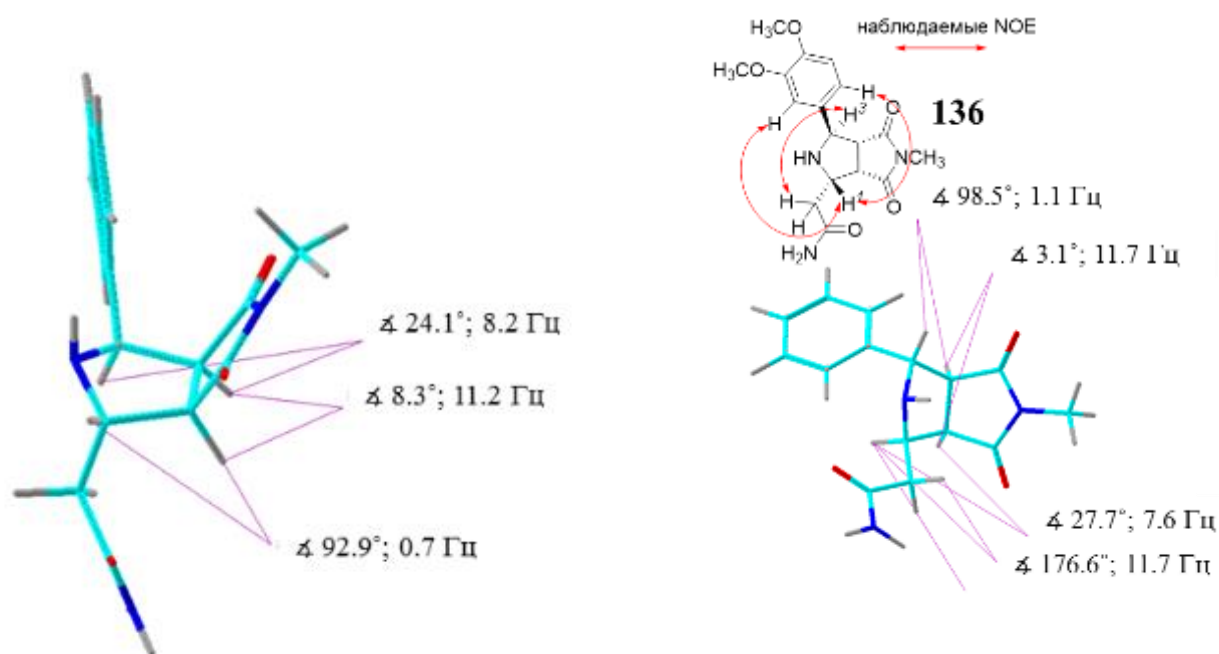


Рисунок 2.15. Двугранные углы и вицинальные КССВ пирролидиновых циклоаддуктов с относительными конфигурациями стереогенных центров (1*SR*,3*RS*,3*aSR*,6*aRS*) (**132-135**) (слева) и (1*SR*,3*RS*,3*aRS*,6*aSR*) (**136**) (справа) по данным молекулярного моделирования (Tinker 3.0, силовое поле MM3) и NOE-взаимодействия протонов в циклоаддукте **136** (справа) [117].

Далее рассчитанные величины КССВ были сопоставлены с экспериментальными данными  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров, что позволило предположить наиболее вероятные пространственные структуры выделенных в индивидуальном виде пирролидиновых циклоаддуктов **132-136** (Таблица 2.23).

Таблица 2.23. Экспериментальные и рассчитанные КССВ пирролидиновых циклоаддуктов **132-136** [117].

Соединение	$^3J_{\text{HH}}$	Наблюдаемое значение КССВ, Гц	Рассчитанное значение КССВ, Гц	Рассчитанный двугранный угол, градусов
<b>132-135</b>	$\text{H}^3/\text{H}^{3a}$	8.3-8.5	8.2	24.1
<b>132-135</b>	$\text{H}^{3a}/\text{H}^{6a}$	8.3-8.5	11.2	8.3
<b>132-135</b>	$\text{H}^{6a}/\text{H}^1$	<1	0.7	92.9
<b>136</b>	$\text{H}^3/\text{H}^{3a}$	<1	1.1	98.5
<b>136</b>	$\text{H}^{3a}/\text{H}^{6a}$	8.5	11.7	3.1
<b>136</b>	$\text{H}^{6a}/\text{H}^1$	8.5	7.6	27.7

Правильность сделанных предположений о стереохимии заместителей в пирролидиновом цикле в дальнейшем подтверждена при помощи РСА 3-пиридилзамещённого циклоаддукта **134** (Рисунок 2.16) и исследований NOE-взаимодействий протонов 3,4-диметоксифенилзамещённого циклоаддукта **136** (Рисунок 2.15).

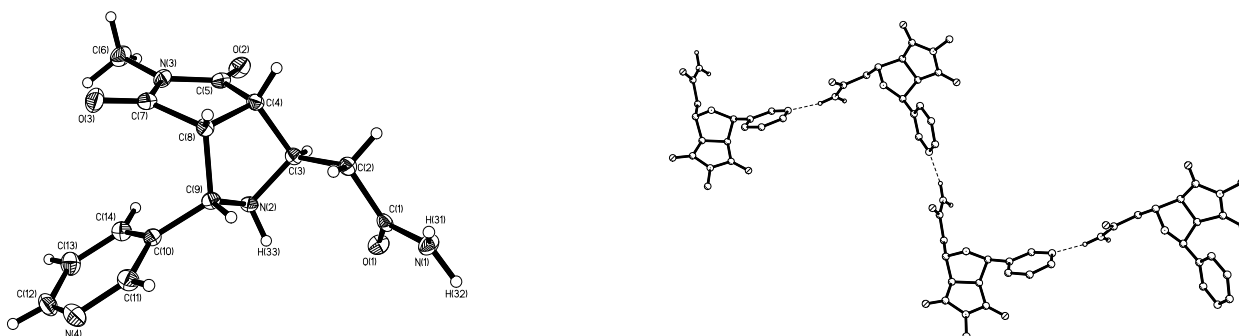


Рисунок 2.16. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка соединения **134** по данным РСА [117].

При использовании *N*-бензилмалеимида (НБМ) в качестве диполярфила трёхкомпонентная реакция с бензальдегидом и Asn также протекает нестереоселективно с образованием сопоставимых количеств всех четырёх

возможных β-гомопролиновых рацемических циклоаддуктов, три из которых были выделены в индивидуальном виде (Таблица 2.22). <sup>1</sup>H ЯМР-спектральные характеристики протонов бициклического скелета соединений **137** и **138** совпадают с таковыми для N-метилзамещённых циклоаддуктов **134** и **136** соответственно, что позволяет сделать вывод об относительных конфигурациях четырёх стереогенных центров, представленных в Таблице 2.22. Для N-бензилзамещённого циклоаддукта **139** получены данные РСА, указывающие на *син,син*-конфигурацию промежуточного АИ и *экзо*-циклоприсоединение НБМ (Рисунок 2.17) [119].

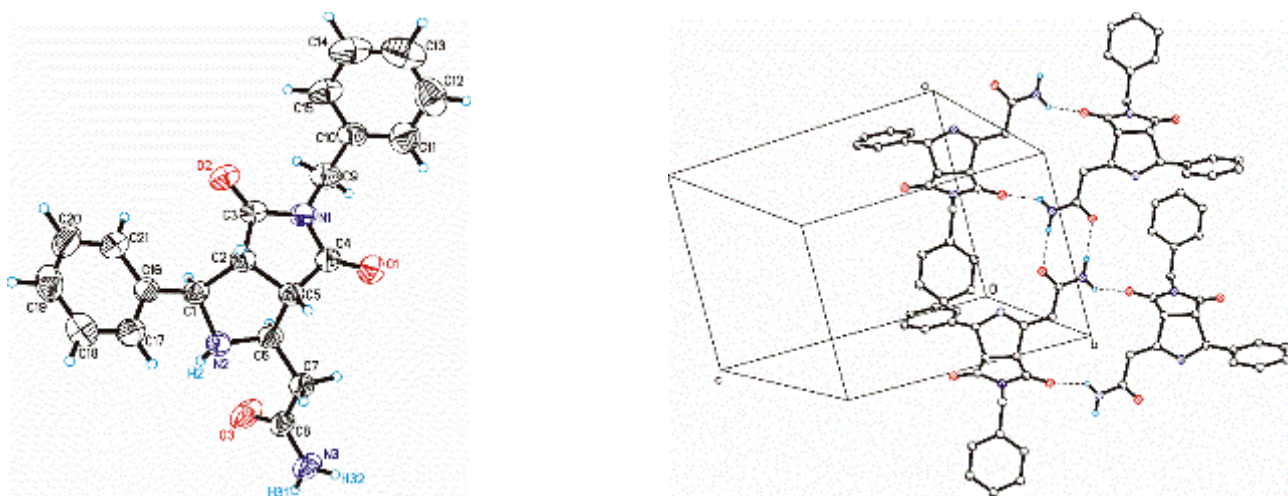


Рисунок 2.17. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка соединения **139** по данным РСА [119].

Трёхкомпонентная реакция эквимольных количеств Glu, вератрового альдегида или бензальдегида и NMM в ДМФА в атмосфере аргона при нагревании сопровождалась выделением газообразных продуктов и постепенным растворением аминокислоты. Из обеих реакций было выделено по два продукта, спектрально соответствующих трициклическим лактамам **140-143** с суммарными выходами 33-60% (Схема 2.22) [120].

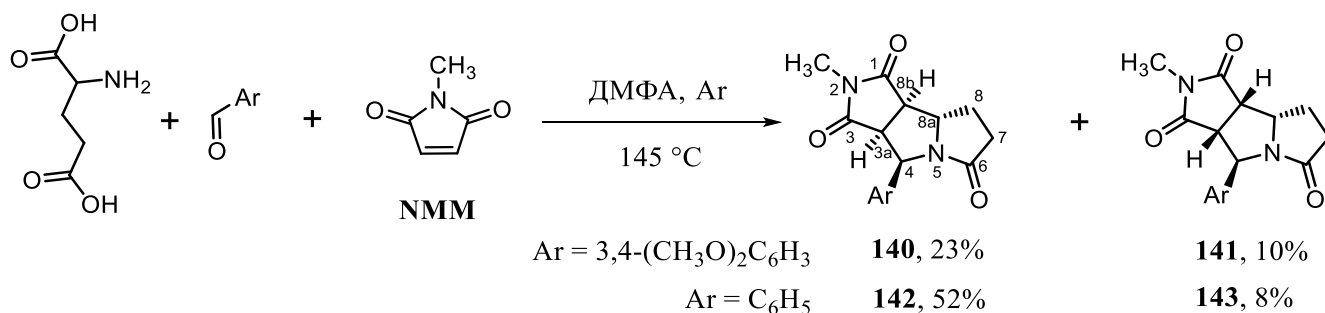


Схема 2.22

Пространственное строение рацемических трициклических соединений **140-143**, имеющих четыре стереогенных центра (атомы  $C^{3a}$ ,  $C^4$ ,  $C^{8a}$  и  $C^{8b}$ , Схема 2.22), было установлено при помощи двумерной спектроскопии ЯМР. Так, сигналы протонов при указанных стереогенных атомах углерода в преобладающем изомере **140** в спектре  $^1H$  ЯМР проявляются в виде хорошо разрешенных мультиплетов с  $\delta_H$  4.05 ( $H^{3a}$ ), 5.31 ( $H^4$ ), 4.60 ( $H^{8a}$ ) и 3.48 ( $H^{8b}$ ). ROESY-эксперименты для соединения **140** указывают на пространственные взаимодействия  $H^{3a}/H^4$  и  $H^{3a}/H^{8b}$  и отсутствие таковых между этими протонами и  $H^{8a}$ , что соответствует стереохимическому строению соединений **140** и **142**, приведённому на Схеме 2.22. Дополнительное спектральное подтверждение данной стереохимии следует из хорошей корреляции величин КССВ рассмотренных протонов с расчётными данными для бициклического аналога  $\beta$ -гомопролина **134** (Рисунок 2.15) [117] с идентичной ориентацией заместителей в пирролидиновом кольце. Рассмотренные структурные отнесения подтверждены полученными для пирролизидинона **140** данными РСА (Рисунок 2.18) [120].

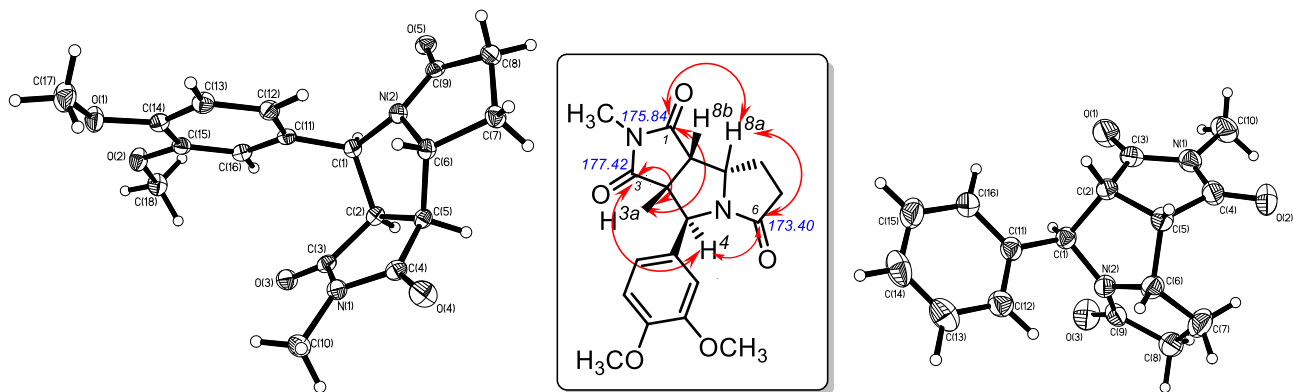


Рисунок 2.18. Молекулярные структуры соединений **140** (слева) и **143** (справа) по данным РСА. В центре – дальние взаимодействия карбонильных атомов углерода с протонами при стереогенных центрах в НМВС-спектре пирролизидинона **141**, приведены химические сдвиги карбонильных атомов углерода в спектре  $^{13}C$  ЯМР.

Строение пирролизидинона **141**, являющегося стереоизомером пирролизидинона **140**, также установлено с использованием двумерного ЯМР. В ROESY-спектре **141** присутствуют кросс-пики  $H^{8a}/H^{8b}$  и  $H^{3a}/H^{8b}$ , указывающие на расположение соответствующих трёх протонов с одной стороны плоскости пирролидинового цикла. Дальние взаимодействия  $^1H/^{13}C$ , характерные для карбонильных атомов

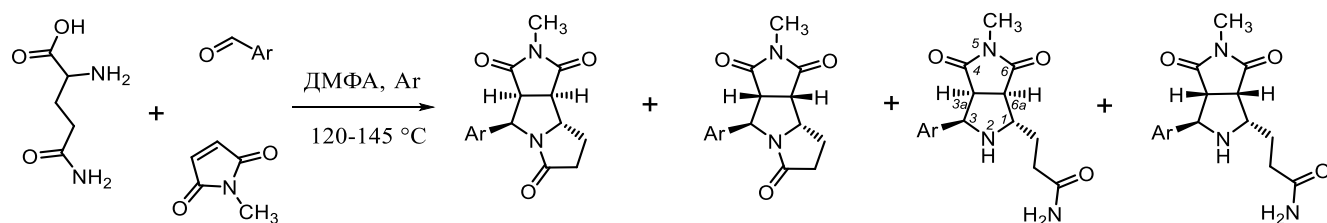
углерода в трициклическом лактаме **141**, проявляются в его НМВС-спектре в виде кросс-пиков:  $H^4/C^6$  ( $\delta_c$  173.40 м.д.) и  $H^4/C^3$  ( $\delta_c$  177.42 м.д.),  $H^{8a}/C^6$  и  $H^{8a}/C^1$  ( $\delta_c$  175.84 м.д.),  $H^{3a}/C^1$  и  $H^{3a}/C^3$  (Рисунок 2.18) [120]. При указанном стереохимическом строении соединения **141** КССВ  $^3J_{H(3a)-H(4)}$  по расчётным данным должна составлять около 1 Гц [117]. Действительно, сигнал  $H^4$  в спектре  $^1H$  ЯМР пирролизидинона **141** проявляется в виде синглета с  $\delta_H$  5.18 м.д.

Полученные из бензальдегида рацемические лактамы **142** и **143** имеют  $^1H$  ЯМР-характеристики протонов ( $\delta$ ,  $J$ ) при стереогенных атомах углерода, практически полностью совпадающие с рассмотренными выше для лактамов **140** и **141**, что позволило сделать вывод об идентичности их пространственного строения. Кроме того, полученные данные РСА для пирролизидинона **143** полностью подтвердили структурные отнесения для минорных продуктов рассматриваемой трёхкомпонентной реакции (Рисунок 2.18) [120].

Как следует из приведённого обсуждения, пирролидинилпропионовые кислоты, являющиеся гомологами 5-Ar-2-ПКК, из реакций с Glu выделить не удалось, что может быть связано с относительной высокой ацилирующей способностью свободной  $\gamma$ -карбоксовой группы в условиях реакции. Использование глутамина (Gln) в качестве аминокислотной компоненты в рассматриваемой трёхкомпонентной реакции с ароматическими альдегидами и диполярфилами позволяет планировать получение амидов пирролидинилпропионовых кислот с менее реакционноспособной к действию нуклеофилов карбамоильной группой. При нагревании смеси Gln, бензальдегида и НММ в ДМФА хроматографически фиксировалось образование четырех продуктов. Пара продуктов с бóльшим  $R_f$  соответствовала трициклическим лактамам **142** и **143**, что было подтверждено последующим хроматографическим разделением и спектральным анализом этих соединений (Таблица 2.24, строка 1). Два более полярных продукта имели почти совпадающую хроматографическую подвижность и, по данным  $^1H$  ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, представляли собой смесь продуктов циклоприсоединения **144** и **145** с первичной

амидной группой. Аналогичные результаты были получены при использовании ряда других ароматических альдегидов (Таблица 2.24, строки 2-7), однако выделить незаиклизовавшиеся карбоксамиды оказалось возможным только в двух случаях (Таблица 2.24, строки 5 и 6).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектральные характеристики соединений **146**, **148**, **150**, **154** полностью соответствуют рассмотренным выше у трициклических лактамов **140** и **142**, а структурные отнесения для соединений **147**, **149**, **151**, **155** сопоставлены с  $^1\text{H}$  ЯМР-спектральными данными для трициклических лактамов **141** и **143**.

Таблица 2.24. Трёхкомпонентная реакция Gln, ароматических альдегидов и NMM [120].



Ar	Температура, °С	эндо-лактам, выход (%)	экзо-лактам, выход (%)	эндо-пропион-амид, выход (%)	экзо-пропион-амид, выход (%)
фенил	145	<b>142</b> , 52	<b>143</b> , 24	<b>144+145</b> , 11	
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	145	<b>140</b> , 36	<b>141</b> , 15	—*	—*
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	145	<b>146</b> , 33	<b>147</b> , 17	—*	—*
3-пиридил	145	<b>148</b> , 49	<b>149</b> , 9**	—*	—*
фуран-2-ил	145	<b>150</b> , 33	<b>151</b> , 35	<b>152+153</b> , 20	
фуран-2-ил	120	<b>150</b> , 24	<b>151</b> , 10	<b>152</b> , 34	<b>153</b> , 31
5-метилфуран-2-ил	145	<b>154</b> , 26	<b>155</b> , 32	—*	—*

\* Не выделены в индивидуальном состоянии. \*\* Выделен в смеси со стереоизомером **148**, выход определен по  $^1\text{H}$  ЯМР смесовой фракции (**148+149**).

Последовательный характер циклоприсоединения и происходящего затем внутримолекулярного переамидирования был продемонстрирован на примере фурфурола. При нагревании эквимольных количеств Gln, фурфурола и NMM в ДМФА в инертной атмосфере при 120 °С в течение 2.5 часов по данным ТСХ и  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси наблюдали образование только 4-х продуктов.



Хроматографическое разделение привело к следующему количественному составу: пирролизидиноны **150** и **151** (выходы 24% и 10% соответственно) и амиды бициклических  $\gamma$ -аминокислот **152** и **153** (выходы 34% и 31% соответственно) (Таблица 2.24, строка 6). Нагревание этой же смеси при 145 °С в течение 4 часов привело к следующему распределению продуктов реакции: **150** – 33%, **151** – 35% и **152+153** – 20% соответственно (Таблица 2.24, строка 5). Стереизомерные карбоксамиды **152** и **153** были выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопией. В <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрах карбоксамидов **152** и **153** в области 5.85-6.21 наблюдаются два уширенных синглета, соответствующие протонам амидной группы. Стереогенный атом углерода C<sup>3</sup> в бициклическом карбоксамиде **152**, имеющий протон H<sup>3</sup> ( $\delta_{\text{H}}$  4.73 м.д., д,  $J = 8.5$  Гц), после внутримолекулярного переамидирования трансформируется в C<sup>4</sup> в трициклическом лактаме **150**, а химический сдвиг соответствующего протона H<sup>4</sup> ( $\delta_{\text{H}}$  5.54 м.д., д,  $J = 9.8$  Гц) смещается в слабое поле на 0.81 м.д. вследствие сильного отрицательного индуктивного эффекта соседней амидной группы при сохранении порядка величины КССВ. Такая же закономерность наблюдается для пары протонов H<sup>3</sup> ( $\delta_{\text{H}}$  4.72 м.д., с) в карбоксамиде **153** и H<sup>4</sup> ( $\delta_{\text{H}}$  5.47 м.д., с) в соответствующем лактаме **151**. Полученные нами данные по трёхкомпонентному взаимодействию ароматических альдегидов, Gln и NMM отличаются от описанного в литературе единичного примера взаимодействия 4-цианобензальдегида, Gln и N-пиперонилмалеимида: при нагревании указанных реагентов в течение 45 ч в хлорбензоле были получены четыре изомерных трициклических лактама с суммарным выходом 49% и 5% их незащипавшихся карбоксамидных предшественников [116]. Эти результаты могут быть объяснены стереомутацией [118] диполя **CXIV** (Схема 2.23). Отсутствие стереоселективности также наблюдалось нами при изучении трёхкомпонентных реакций с участием Asp (Таблица 2.22). При использовании Glu или Gln в апротонном диполярном растворителе, по-видимому, может происходить внутримолекулярная электростатическая стабилизация *син,анти*-конфигурации иллада **CXIV**, а

дальнейшее *эндо*- и *экзо*-присоединение приводит к продуктам 1,3-ДЦ **144** и **145** соответственно (Схема 2.23).

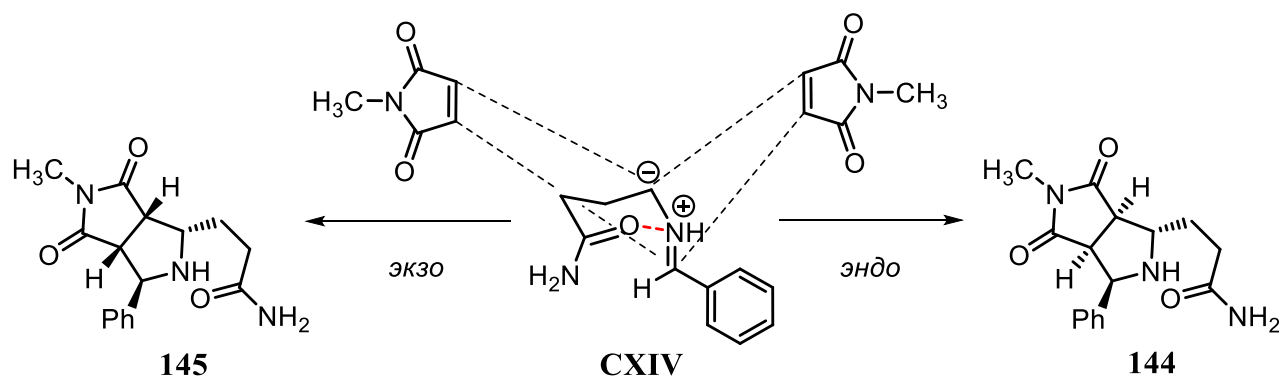


Схема 2.23

Возможность получения пирролидинилпропановых кислот гидролизом лактамного фрагмента изучена на примере рацемического пирролизидинона **140** (Схема 2.24). Однако в щелочных условиях раскрытию подвергся только имидный фрагмент и образовался пирролизидинон **156** (Схема 2.24). Сохранение лактамного каркаса в продукте гидролиза **156** подтверждается наличием корреляций  $C^5$  ( $\delta_C$  174.66 м.д.)/ $H^3$  ( $\delta_H$  4.79 м.д.) в HMBC-спектре и  $N^4$  ( $\delta_N$  216 м.д.)/ $H^3$  в  $^{15}N/^{1}H$ -двумерном спектре. В ROESY-спектре соединения **156** присутствуют кросс-пики  $H^1/H^3$  и  $H^2/H^{7a}$ , что указывает на гидролиз имидного фрагмента и эпимеризацию стереогенного центра  $C^2$ , которому в исходном трициклическом соединении **140** соответствует  $C^{3a}$ . Движущей силой эпимеризации может быть устранение стерических отталкиваний между заместителями во 2-ом положении и в 1-ом и 3-ем положениях пирролизидинона **156**. Кросс-пик между амидным протоном карбамоильной группы ( $\delta_H$  8.08 м.д.) и  $H^2$  ( $\delta_H$  3.14 м.д.) в ROESY-спектре соединения **156** указывает на нуклеофильную атаку гидроксид-аниона по имидному карбонильному атому углерода  $C^1$  в исходном лактаме **140**.

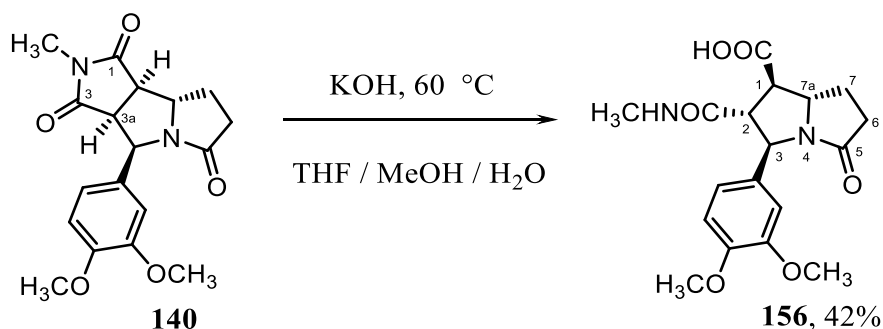


Схема 2.24

В результате проведённых исследований, рассмотренных в данном разделе Главы 2, определены и протестированы синтетические методы генерации АИ из иминоэфиров/иминов  $\alpha$ -аминокислот с последующим 1,3-ДЦ электронодефицитных олефинов, приводящие к образованию органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК или её гомологов. Применение LiBr или AgOAc в качестве кислот Льюиса позволяет эффективно генерировать металло-АИ из иминоэфиров  $\alpha$ -аминокислот, а последующее 1,3-ДЦ акрилатов, акриламида, акрилонитрила, винилсульфонов с хорошими и высокими выходами приводит к получению 4-замещённых производных 5-Ar-2-ПКК. Взаимодействие АИ и циклических диполярфилов является эффективным методом конструирования полициклических производных 5-Ar-2-ПКК с четырьмя стереогенными центрами, в частности октагидропирроло[3,4-с]пирролов в случае применения малеимидов и гексагидрофуоро[3,4-с]пирролов в случае использования МА в качестве диполярфилов. Последние полифункциональные соединения содержат в одной молекуле ангидридную, сложноэфирную и вторичную аминную функциональные группы и их химические свойства практически не изучены. Синтез указанных полициклических производных 5-Ar-2-ПКК впервые проведён в мягких условиях при комнатной температуре с использованием  $\alpha$ -аминокислот или их производных в качестве органокатализаторов процесса. С использованием методологии 1,3-ДЦ АИ в данном разделе работы получены 79 новых индивидуальных рацемических органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК. 1,3-ДЦ АИ также позволяет синтезировать в одну стадию гомологи производных 5-Ar-2-ПКК и/или продукты их лактамизации, что продемонстрировано получением 22-х новых индивидуальных полициклических производных  $\beta$ -гомопролина и  $\gamma$ -пирролидинилпропионовой кислоты.

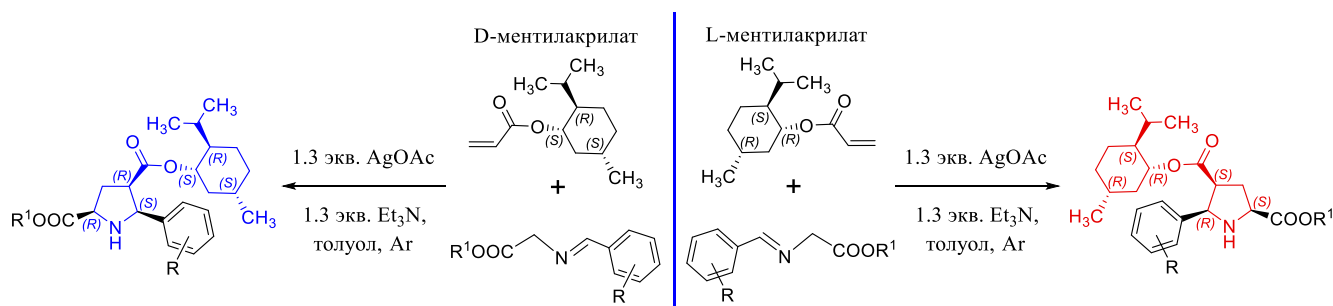
### 2.3. Получение энантимерно чистых мономерных пирролидинсодержащих соединений при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения (обсуждение результатов)

Проведённые экспериментальные исследования, представленные в разделе 2.2 Главы 2, указывают на высокую эффективность и универсальность выбранной синтетической методологии для получения различных рацемических производных 5-Ar-2-ПКК и их гомологов, что продемонстрировано на примерах синтеза более чем ста целевых низкомолекулярных органических соединений. Каждое из этих соединений, кроме эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот **102-109**, содержит *три* и более стереогенных центра, являющихся углеродными атомами C<sup>2</sup>-C<sup>5</sup> ключевого пирролидинового каркаса, относительная конфигурация которых достоверно установлена для *всех* классов синтезированных соединений при помощи РСА и ЯМР-спектроскопии. При планировании дальнейших исследований биологической активности полученных органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, или же новых соединений, являющихся продуктами их химической модификации, следует учитывать сложившуюся в области разработки лекарственных средств тенденцию по изучению биологической активности энантимерно чистых образцов этих соединений, причём обоих энантимерных рядов. Разработка энантимерно чистых лекарственных препаратов интенсивно развивается после принятия FDA и Европейской Комиссией соответствующих регуляторных документов в 90-х годах XX века [121], что обусловлено многочисленными исследованиями, доказывающими различное влияние зеркальных изомеров как на изолированные биологические мишени, так и на метаболические пути и организмы в целом [122,123]. Как правило, один из энантимеров лекарственного средства или кандидата в лекарственное средство – эутомер (eutomer (*англ.*)), обладает бóльшим терапевтическим эффектом/бóльшей целевой биологической активностью, чем второй – дистомер (distomer (*англ.*)). Таким образом, «трёхмерность» изучаемого НМО превратилась в неотъемлемую часть как фармакологических [122], так и токсикологических [123] исследований. Переход от рацемических форм к энантимерно чистым АФИ лекарственных средств, так называемое «изменение

хиральности» («chiral switch» (*англ.*)), позволяет фармацевтическим компаниям не только повысить эффективность терапии, но и продлить защиту интеллектуальной собственности на применяемый АФИ [124]. При рассмотрении механистических и структурных аспектов 1,3-ДЦ в разделе 2.1 настоящей Главы мы отмечали, что последние обзорные статьи об азагетероциклах, получаемых этим методом, рассматривают именно асимметрические версии 1,3-ДЦ [52-56], поскольку многие синтезируемые замещённые пирролидины являются БАВ/АФИ или их синтетическими предшественниками. Так как в настоящем исследовании были запланированы изучение биологической активности получаемых соединений и установление механизмов и структурных характеристик взаимодействия производных 5-Ar-2-ПКК с биологическими мишенями, нами проведены работы по получению замещённых 5-Ar-2-ПКК в энантиомерно чистой форме, результаты которых представлены в данном разделе Главы 2.

Для получения оптически активных производных 5-Ar-2-ПКК нами изучены реакции 1,3-ДЦ АИ с хиральными диполярфилами [125,126], в присутствии хиральных катализаторов [81,127], и впервые исследовано кинетическое расщепление рацемического диэфира 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты [128]. Одним из наиболее доступных ХВЭ, из которого могут быть получены диполярфилы обоих энантиомерно чистых рядов, является ментол, вторичный спирт, содержащий три стереогенных центра и коммерчески доступный в L- и D-формах с известной абсолютной конфигурацией [129]. Ацилирование L- и D-ментолов акрилоилхлоридом приводит к образованию L- и D-ментилакрилатов соответственно, которые были изучены в реакциях 1,3-ДЦ АИ Григгом (Схема 2.9) [67] и Савиком (Vladimir Savic) [130]. Для получения хиральных эфиров 5-Ar-2-ПКК мы использовали эквимольные количества метиловых иминоэфиров глицина **1**, **2**, **7**, **10**, **38** и L- или D-ментилакрилата, и систему AgOAc/Et<sub>3</sub>N в толуоле (Таблица 2.25) [125,126]. Во всех реакциях наблюдалось образование единственного диастереомерно чистого циклоаддукта, соответствующего продуктам 1,3-ДЦ **157-161** в случае использования в качестве диполярфила L-ментилакрилата и **162-164** в случае использования в качестве диполярфила D-ментилакрилата.

Таблица 2.25. Асимметрическое 1,3-ДЦ иминоглицилатов **1, 2, 7, 10, 38** и оптически активных ментилакрилатов [125,126].



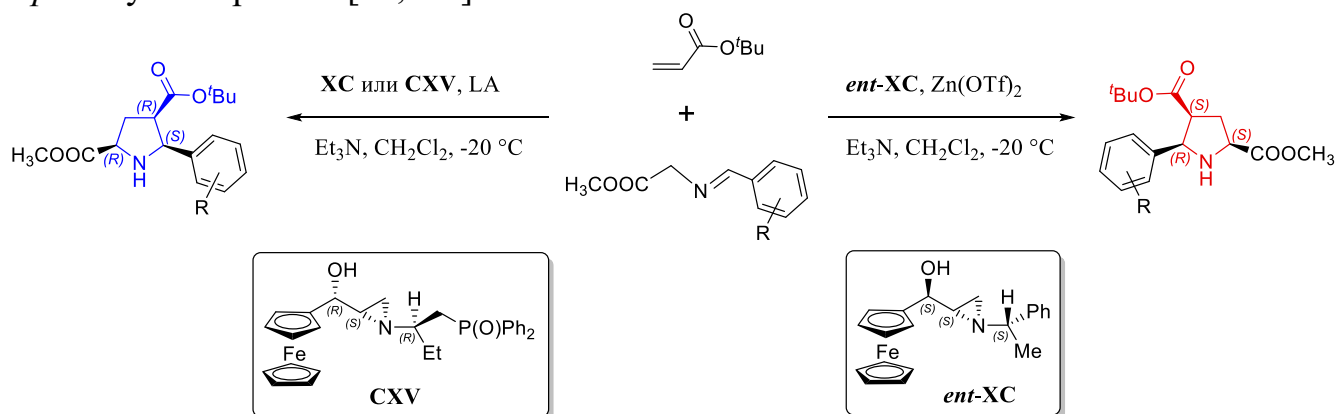
Имино эфир	R	R <sup>1</sup>	Ментилакрилат	Пирролидиновый циклоаддукт	Выход циклоаддукта, %
<b>1</b>	H	CH <sub>3</sub>	L	(+)- <b>157</b>	73
<b>2</b>	4-Br	CH <sub>3</sub>	L	(+)- <b>158</b>	65
<b>7</b>	2-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	L	(+)- <b>159</b>	88
<b>10</b>	3-Cl	CH <sub>3</sub>	L	(+)- <b>160</b>	44
<b>38</b>	H	<sup>t</sup> Bu	L	(+)- <b>161</b>	85
<b>1</b>	H	CH <sub>3</sub>	D	(-)- <b>162</b>	73
<b>7</b>	2-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D	(-)- <b>163</b>	71
<b>10</b>	3-Cl	CH <sub>3</sub>	D	(-)- <b>164</b>	61

Абсолютная конфигурация стереогенных центров пирролидиновых циклоаддуктов **157-164** была приписана на основании известного строения хиральных производных 5-Ar-2-ПКК (+)-**157** [67] и (+)-**161** [130], а также данных рентгеноструктурных исследований полученных из соединений (+)-**157**, (-)-**162**, (-)-**163** и (-)-**164** олигомерных производных (см. Главу 3). Следует отметить, что производные 5-Ar-2-ПКК (+)-**157** и (+)-**161** в оригинальных работах охарактеризованы отрицательными величинами углов вращения, измеренными в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [67] и CHCl<sub>3</sub> [130]. Наши поляриметрические измерения для всех хиральных производных 5-Ar-2-ПКК, содержащих фрагмент L- или D-ментолов в 4-ом положении пирролидинового цикла, если не оговаривается отдельно, проводились в метаноле.

Дальнейшие синтетические модификации хиральных производных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот предполагали хемоселективные трансформации карбоксильных групп во 2-ом и 4-ом положениях

пирролидинового кольца, для чего целесообразно в одном из этих положений иметь *трет*-бутиловый эфир карбоновой кислоты, легко гидролизуемый в кислых условиях. Для получения соответствующих энантиомерно чистых производных 5-Ar-2-ПКК мы использовали асимметрическое 1,3-ДЦ АИ и *трет*-бутилакрилата в присутствии катализаторов, состоящих из кислот Льюиса и хиральных лигандов ферроценилазиридирилкарбинольного типа **XC**, *ent*-**XC** и **CXV** (Таблица 2.26) [81,127].

Таблица 2.26. Каталитическое асимметрическое 1,3-ДЦ иминоглицинатов **1** и **2** и *трет*-бутилакрилата [81,127].



Ими но эфир	R	Лиганд, количест во мольных %	Кислота Льюиса, количество мольных %	Время реакции, ч	Пирроли- диновый циклоад- дукт	Выход циклоад- дукта, %	<i>ee</i> циклоад- дукта,*** %
<b>2</b>	4-Br	<b>CXV</b> , 6	AgOAc, 1.5	48	(-)- <b>41</b>	16	10
<b>2</b>	4-Br	<b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	14	(-)- <b>41</b>	76	83
<b>2</b>	4-Br	<b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	6	(-)- <b>41</b>	88	88
<b>2</b>	4-Br	<b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	10	(-)- <b>41</b>	87	87
<b>2</b>	4-Br	<b>XC</b> , 20	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	10	(-)- <b>41</b>	87	87
<b>2</b>	4-Br	<b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	48	(-)- <b>41</b>	0*	–
<b>2</b>	4-Br	<b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	6	(-)- <b>41</b>	87**	90
<b>2</b>	4-Br	<i>ent</i> - <b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	6	(+)- <b>41</b>	88	87
<b>2</b>	4-Br	<i>ent</i> - <b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	6	(+)- <b>41</b>	87**	93
<b>1</b>	H	<b>XC</b> , 11.5	Zn(OTf) <sub>2</sub> , 10	6	(-)- <b>40</b>	81	89

\* Реакцию проводили при -40 °C. \*\* В реакцию введено 500 мг иминоэфира **2**.

\*\*\* Определён при помощи хиральной ВЭЖХ.

Первое каталитическое 1,3-ДЦ АИ и эфиров  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот осуществлено под действием каталитической системы, состоящей из хиральных фосфиновых лигандов и AgOAc в 2002 г. [93]. Каталитические системы, использующие хиральные лиганды и кислоты Льюиса различной природы и демонстрирующие высокую эффективность в асимметрических процессах 1,3-ДЦ АИ, являются предметом динамично развивающихся исследований [53-55]. Лиганды аминспиртового класса с ферроценильным заместителем **XC** и *ent*-**XC** были получены из акрилоилферроцена и (*R*)-1-фенилэтан-1-амин и (*S*)-1-фенилэтан-1-амин соответственно по литературной методике [71]. В отличие от различных хиральных лигандов фосфиновой природы [53-55], легко окисляющихся в присутствии кислорода, в некоторых случаях даже при хроматографической очистке [131], соединения **XC** и *ent*-**XC** устойчивы к многократной рециклизации и не затрудняют хроматографического выделения продуктов 1,3-ДЦ. Также мы исследовали ферроценилазиридилилкарбинол **CXV** [131], содержащий фосфиноксидный фрагмент, в качестве лиганда в асимметрическом 1,3-ДЦ *трет*-бутилакрилата и металло-АИ (Таблица 2.26). Фосфиноксид **CXV** в сочетании с AgOAc оказался неэффективной системой для получения энантиомерно чистого диэфира 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты (–)-**41**, в то время как (*R,R,R*)-азиридиновый спирт **XC** в комбинации с Zn(OTf)<sub>2</sub> обеспечил высокие выход и энантиомерный избыток требуемого циклоаддукта (Таблица 2.26, строки 1-7) [127]. Использование (*S,S,S*)-азиридинового спирта *ent*-**XC** в оптимизированных условиях позволило получить с такими же высокими показателями эффективности зеркальный энантиомер (+)-**41** (Таблица 2.26, строки 8 и 9). Следует отметить, что выходы продукта реакции до 87% и его *ee* до 93% достигаются в реакциях с большими загрузками (Таблица 2.26, строки 7 и 9), что позволяет рассматривать оптимизированные условия в качестве надёжного препаративного метода получения оптически чистых пирролидинов **41** [127]. Единственная перекристаллизация из гексана повышает *ee* энантиомерно обогащённых образцов 5-Ar-2-ПКК **41** до  $\geq 99\%$  [127]. С использованием оптимизированных условий 1,3-ДЦ был также получен



5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (–)-**40** в количестве нескольких граммов с *ee* > 99% после однократной перекристаллизации из пентана [81], причём лиганд **ХС** регенерировали хроматографической очисткой до 6-ти раз с последующим введением в указанное в Таблице 2.26 1,3-ДЦ без потери *ee* целевого циклоаддукта (–)-**40**. Абсолютная конфигурация энантимерно чистых 5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилатов (–)-**41** [132] и (+)-**41** [128] определена при помощи РСА-экспериментов с аномальным рассеянием.

Десимметризация рацемических аминов при взаимодействии с хиральными ацилирующими агентами в результате кинетического расщепления [133] может также приводить к получению энантимерно обогащённых образцов изучаемых 5-Аг-2-ПКК. Совместно с сотрудниками лаборатории профессора, д.х.н. В.П. Краснова (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН) нами проведено кинетическое расщепление рацемического 5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилата **41** при помощи энантимерно чистых хлорангидридов *N*-модифицированных  $\alpha$ -аминокислот [128]. Хлорангидрид *N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина ((+)-**165**) обеспечивает наибольший из исследованных реагентов энантимерный избыток (*ee* 88.2%) непрореагировавшего (*2R,4R,5S*)-энантиомера (–)-**41** при диастереомерном избытке (*de*) 42% образовавшегося преимущественно из (+)-**41** амида **166** (Схема 2.25). В данном процессе конверсия *S* рацемического 5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилата **41** и фактор селективности *s* составляют 68% и 6.5 соответственно. Расчёт параметров *C* и *s* проводили по уравнениям Кагана:  $C = [ee_{\text{амин}} / (ee_{\text{амин}} + de_{\text{амид}})] \times 100\%$ ;  $s = \ln[(1-C) \times (1-ee_{\text{амин}})] / \ln[(1-C) \times (1+ee_{\text{амин}})]$  [134].

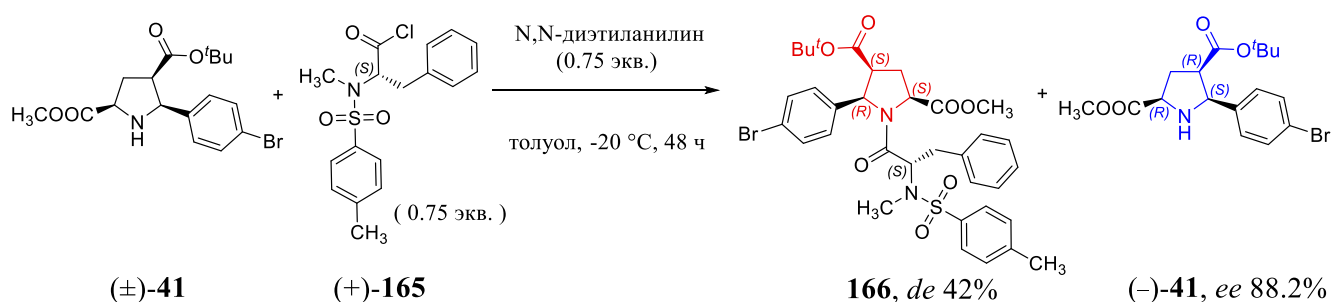


Схема 2.25

Тем не менее хроматографическое выделение непрореагировавшего (*2R,4R,5S*)-энантиомера (–)-**41** осложнялось присутствием других компонентов реакции, и выход этой фракции составил 13% в пересчёте на изначально взятый рацемический образец 5-Ar-2-ПКК **41**, что делает использование данного асимметризирующего метода малоприменимым в препаративных целях.

Таким образом, в результате проведения работ, рассмотренных в этом разделе Главы 2, определены синтетические методы, позволяющие эффективно получать энантиомерно чистые производные 5-Ar-2-ПКК, содержащие карбоксильную функциональную группу в 4-ом положении пирролидинового цикла. Наиболее результативными подходами являются асимметрический синтез 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов при помощи 1,3-ДЦ L- и D-ментил-акрилатов и АИ [125,126] и асимметрическое 1,3-ДЦ АИ и *трет*-бутилакрилата в присутствии каталитической системы  $Zn(OTf)_2$ /хиральные ферроценилазиридирилкарбинолы [81,127]. В данном разделе получены в индивидуальном виде 5 новых оптически активных 4-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов, продемонстрирована возможность масштабирования препаративного получения энантиомерно чистых производных 5-Ar-2-ПКК с  $ee \geq 99\%$ .

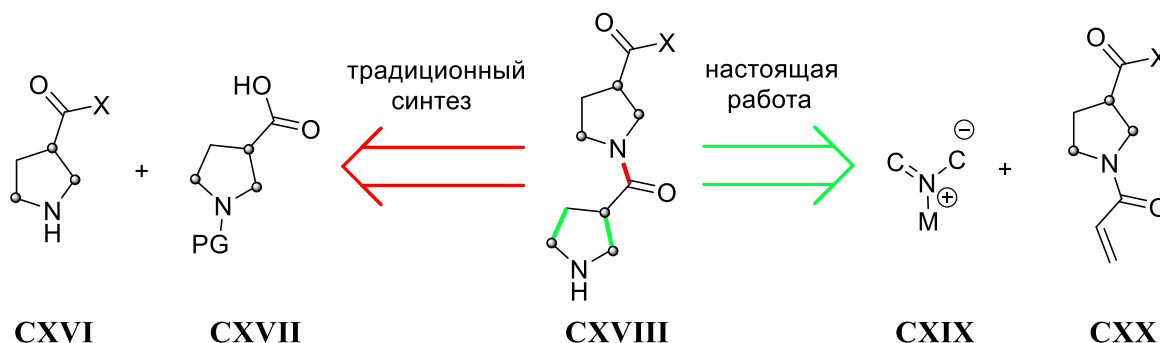
### Глава 3. Стереоселективные рацемические и асимметрические методы синтеза новых пирролидиновых олигомерных соединений с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов. Новый класс функционализированных $\beta$ -пептидов (обсуждение результатов)

Среди новых биологических мишеней, фармакологическое воздействие на которые приводит к нормализации патологических состояний, в отдельный класс выделяются *белок-белковые взаимодействия* (ББВ, protein-protein interactions (PPIs, *англ.*)). ББВ представляют собой «взаимодействие доменных контактных поверхностей двух идентичных или различных белков, регулирующее функционирование образуемого белкового комплекса, причём взаимодействия активных сайтов ферментов не относятся к ББВ» [135]. В Главе 1 мы рассматривали примеры БАВ **XXVIII** и **XXIX**, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК и ингибирующих ББВ интегринов с нативными протеиновыми лигандами [35,36]. Все имеющиеся в организме ББВ образуют гигантскую и чрезвычайно сложную сетевую систему, называемую *интерактомом* (interactome (*англ.*)), размер которого у человека оценивается в 130 тысяч бинарных ББВ, из которых охарактеризованы только 8% [136]. Особенность ББВ по сравнению с традиционными биомишенями состоит в большой площади поверхности взаимодействия двух белковых макромолекул, составляющей от 1500 до 3000 Å<sup>2</sup>, в то время как эта величина в несколько раз меньше при взаимодействии белка и низкомолекулярного лиганда (300–1000 Å<sup>2</sup>) [137]. В дополнение к этому, контактные поверхности взаимодействующих белковых молекул относительно плоские и не содержат углублений и карманов большого размера, характерных для белковых доменов ферментов и рецепторов, взаимодействующих с низкомолекулярными соединениями. В ББВ не участвуют природные низкомолекулярные соединения, что также отличает процесс разработки потенциальных лекарственных препаратов, воздействующих на ББВ, от создания синтетических лигандов для ферментов и рецепторов на основе известных природных лигандов. На роль прямых ингибиторов ББВ, как правило, подходят молекулы с относительно высокой молекулярной массой и большим количеством

стереоцентров, что обеспечивает комплементарность молекулы ингибитора и значительного участка контактной поверхности одного из взаимодействующих белков, и вследствие этого возникают препятствия для связывания со вторым участником ББВ [138]. Различные внутри- и внеклеточные биологические процессы, такие как деление, сигнальные и метаболические пути, регулируются многочисленными ББВ, которые помимо прямого или ортостерического ингибирования могут управляться аллостерическими и стабилизирующими взаимодействиями со связующими молекулярными агентами [139]. Функции белковых комплексов, образуемых с помощью ББВ, модулируются соединениями различной природы: низкомолекулярными органическими соединениями [135-141], искусственными антителами [141], короткими пептидами [135,141], пептидомиметиками [135], неприродными биополимерами [135,141], порфиринами [141], наночастицами [141], каликсаренами [141]. Один из подходов к созданию ингибиторов ББВ заключается в имитации вторичной белковой структуры взаимодействующих компонентов при помощи синтетических соединений упорядоченного строения, например  $\beta$ -пептидов [141,142]. В настоящем диссертационном исследовании нами была сформулирована и решена задача по разработке нового метода синтеза нового класса функционализированных  $\beta$ -пептидов [81,125,126], которые, обладая специфической вторичной структурой, могут участвовать в модуляции ББВ.

В Главе 2 нами приведены результаты экспериментальных исследований по эффективному синтезу ортогонально защищённых рацемических и энантиомерно чистых 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов **40-60** (Таблицы 2.11 и 2.26). После соответствующей защиты вторичного амина и гидролиза *tert*-бутилового эфира в 4-ом положении пирролидинового цикла указанные производные 5-Ar-2-ПКК **CXVI** (X = O<sup>t</sup>Bu) могут быть трансформированы в  $\beta$ -аминокислоты **CXVII**, а сочетание этих двух структурных фрагментов с использованием традиционных методов пептидной химии [143] позволяет предположить получение  $\beta$ -пролинового ( $\beta$ -Pro) димера **CXVIII** (Схема 3.1). Однако предварительные эксперименты по введению N-защитных групп в 5-арилпирролидин-2,4-

дикарбоксилаты **CXVI** продемонстрировали недостаточную эффективность получения N-защищённых β-пролинов **CXVII** (данные не приведены), что заставило нас искать альтернативные возможности синтеза β-пептидов **CXVIII**.



◦ - стереогенный центр. PG - защитная группа.

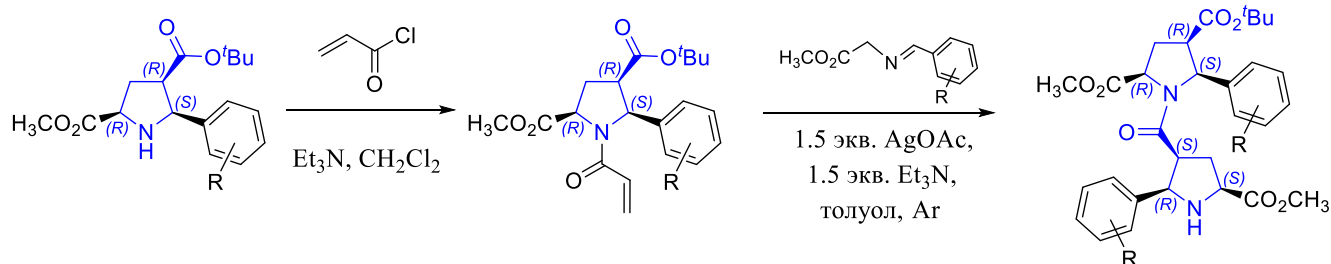
Схема 3.1

Одним из возможных подходов к целевому олигомерному каркасу **CXVIII**, содержащему две и более структурные единицы 5-Ar-2-ПКК, может являться взаимодействие металло-АИ **CXIX** и акриламида **CXX** (Схема 3.1). Как указывалось в Главе 2, третичный акриламид **CXX** существует преимущественно в *s-цис*-конформации [75], а три стереогенных центра в этом пространственно затруднённом диполярофиле могут обеспечить стереодифференциацию переходного состояния, определяя относительные и абсолютные конфигурации трёх новых стереогенных центров образующегося в результате 1,3-ДЦ второго пирролидинового кольца β-пролинового димера **CXVIII**. В Главе 2 были рассмотрены два известных литературных примера асимметрического 1,3-ДЦ АИ и акриламидов, содержащих пирролидиновые ХВЭ с одним (Таблица 2.8 [76]) и двумя (Таблица 2.9 [77]) стереогенными центрами соответственно, и обеспечивающих высокую стереоселективность реакций циклоприсоединения.

Для экспериментальной проверки предложенного нового метода получения β-пролиновых олигомеров из соответствующих рацемических и энантиомерно чистых 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов были получены акриламиды **167**, (–)-**167**, **168**, (–)-**168** и (+)-**168** (Таблица 3.1). При генерации металло-АИ при помощи системы AgOAc/Et<sub>3</sub>N из иминоэфиров **1** и **2** в присутствии указанных

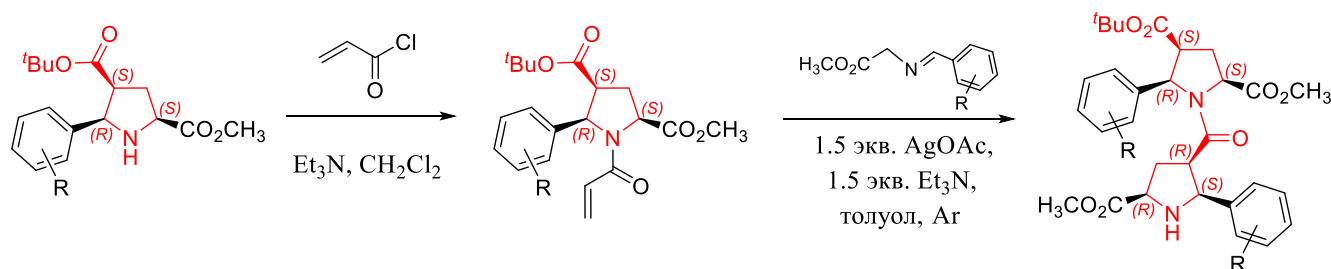
акриламидам наблюдалось образование димерных пирролидиновых циклоаддуктов **169**, (-)-**169**, **170**, (-)-**170** и (+)-**170** (Таблица 3.1) [81].

Таблица 3.1. Циклоприсоединительная димеризация 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов **40**, (-)-**40**, **41**, (-)-**41** и (+)-**41** [81]. Синим цветом указаны абсолютные конфигурации стереоцентров для мономеров (-)-**40** и (-)-**41** и полученных из них акриламидов (-)-**167** и (-)-**168** и димеров (-)-**169** и (-)-**170**. В случае рацемических мономеров **40** и **41** и образующихся из них продуктов подразумеваются относительные конфигурации стереогенных центров. Красным цветом указаны абсолютные конфигурации стереоцентров для мономера (+)-**41** и полученных из него акриламида (+)-**168** и димера (+)-**170**.



R	5-Ar-2-ПКК	Акриламид; выход, %	Имино-эфир	$\beta$ -Пролиновый димер	Выход $\beta$ -Про димера, %
H	<b>40</b>	<b>167</b> ; 69	<b>1</b>	<b>169</b>	70
H	(-)- <b>40</b>	(-)- <b>167</b> ; 73	<b>1</b>	(-)- <b>169</b> , ee 97%*	90
4-Br	<b>41</b>	<b>168</b> ; 65	<b>2</b>	<b>170</b>	82
4-Br	(-)- <b>41</b>	(-)- <b>168</b> ; 84	<b>2</b>	(-)- <b>170</b> , ee > 99%*	74

\* Определён при помощи хиральной ВЭЖХ



R	5-Ar-2-ПКК	Акриламид; выход, %	Имино-эфир	$\beta$ -Пролиновый димер	Выход $\beta$ -Про димера, %
4-Br	(+)- <b>41</b>	(+)- <b>168</b> ; 68	<b>2</b>	(+)- <b>170</b> , > ee 99%*	82

\* Определён при помощи хиральной ВЭЖХ

Соединения **169** и **170** являлись единственными продуктами соответствующих реакций, что подтверждалось  $^1\text{H}$  ЯМР-исследованиями реакционных смесей. Из рацемической 5-Ар-2-ПКК **40** и её энантимерно чистого

аналога (–)-**40** ( $ee \geq 99\%$ ) были получены спектрально идентичные соединения **169** и (–)-**169** соответственно, причём хроматографический анализ указывал на высокую энантиомерную чистоту последнего димера (Таблица 3.1). Такие же результаты получены для рацемической бромзамещённой 5-Ar-2-ПКК **41** и её энантиомеров (–)-**41** ( $ee$  99.8%) и (+)-**41** ( $ee$  99.5%). Рентгеноструктурное исследование рацемического  $\beta$ -пролинового димера **169** установило инверсию конфигураций стереогенных центров во вновь образующемся пирролидиновом цикле по отношению к конфигурациям стереогенных центров родоначального пирролидинового цикла (Рисунок 3.1). Таким образом, полученные  $\beta$ -пролиновые димеры имеют альтернированное строение, при котором составляющие молекулу димера мономерные фрагменты 5-Ar-2-ПКК зеркально симметричны. Помимо наблюдаемой стереоспецифичности протекания 1,3-ДЦ полученных из 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов акриламидов и иминоглицинатов, в случае использования энантиомерно обогащённых диполярфилов происходит эффективная асимметрическая индукция, приводящая к хиральным  $\beta$ -пролиновым димерам (–)-**169**, (–)-**170** и (+)-**170**.

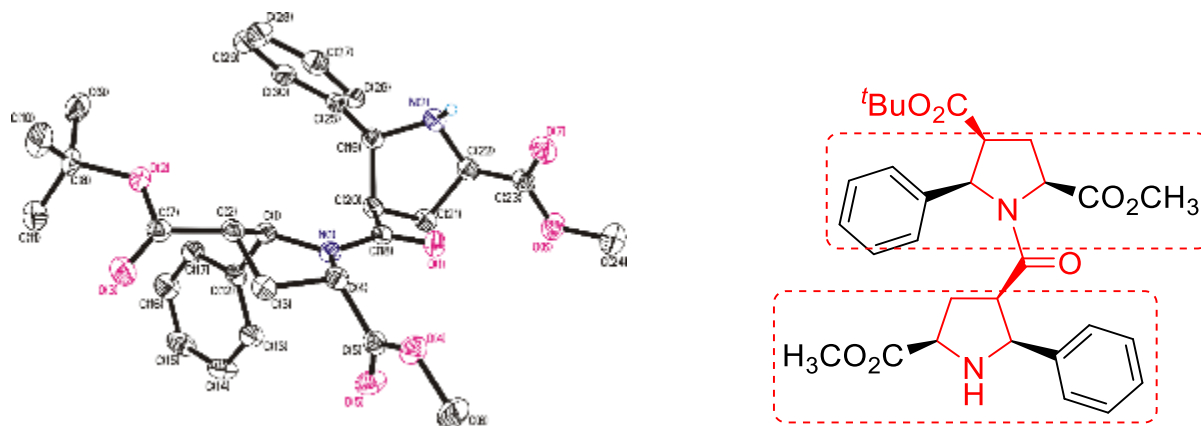
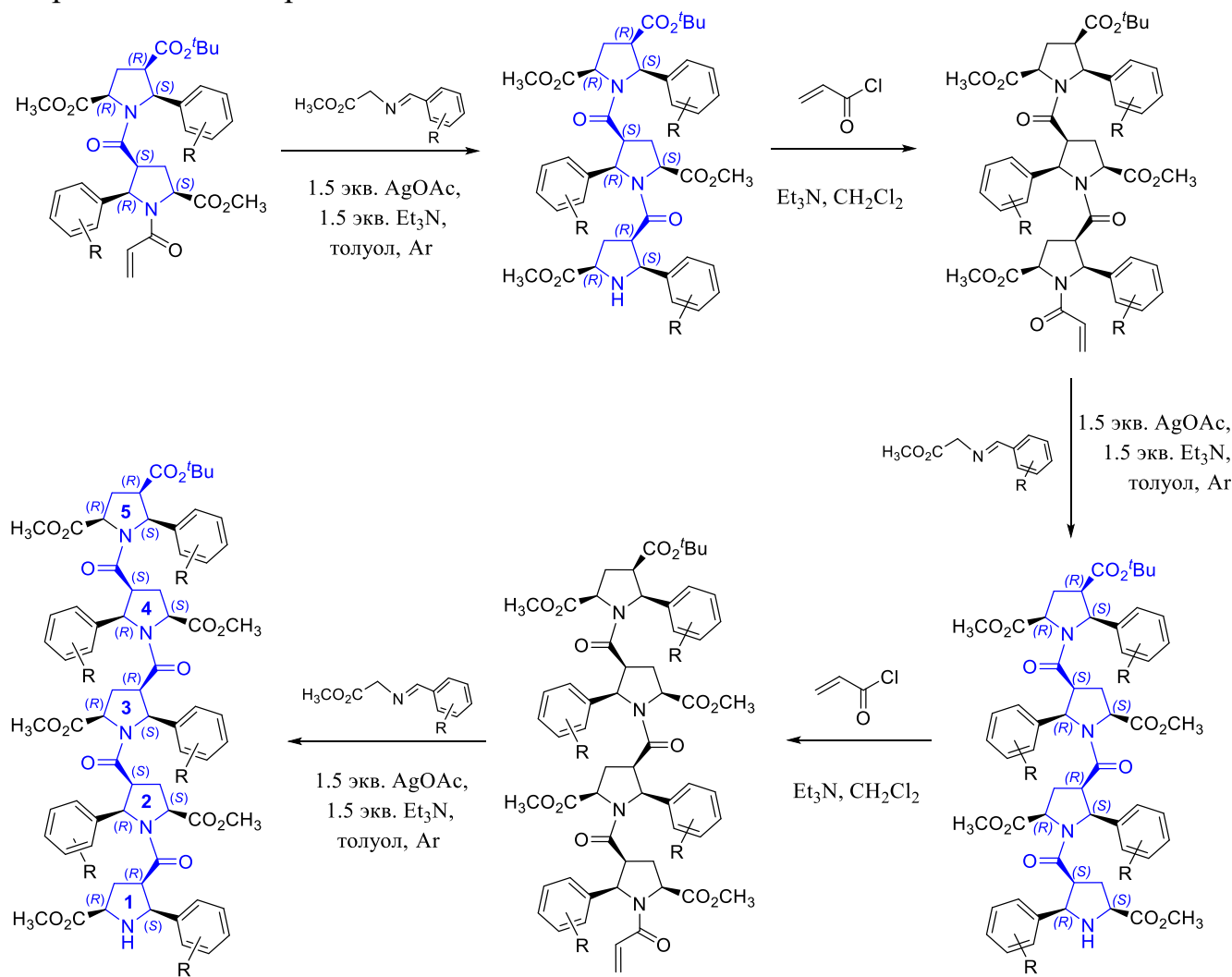


Рисунок 3.1. Молекулярная структура рацемического  $\beta$ -пролинового димера **169** по данным РСА [81]. 5-Ar-2-ПКК фрагменты выделены пунктирной рамкой. Молекулярный каркас  $\beta$ -пептида выделен красным цветом.

Основываясь на данных по получению функционализированных  $\beta$ -пролиновых димеров с использованием ранее не применявшейся для этого синтетической методологии, базирующейся на реакциях 1,3-ДЦ АИ, мы провели серию экспериментов по получению коротких  $\beta$ -пептидов упорядоченного строения и ввели определение «циклоприсоединительная олигомеризация» для

разработанного нового метода синтеза β-пролиновых олигомеров, отражающее получение новых органических соединений с повторяющимся структурным фрагментом и использованную синтетическую методологию (Таблица 3.2) [81].

Таблица 3.2. Циклоприсоединительная олигомеризация [81]. Указаны абсолютные конфигурации стереоцентров для димерного акриламида (–)-**171** и полученных из него хиральных олигомеров. В случае рацемических акриламидов **171** и **172** и образующихся из них продуктов подразумеваются относительные конфигурации стереоцентров.



R	Димерный акрил-амид; Выход, %	β-Проли-новый тример; Выход, %	Тример-ный акрил-амид; Выход, %	β-Проли-новый тетрамер; Выход, %	Тетрамер-ный акрил-амид; Выход, %	β-Проли-новый пентамер; Выход, %
H	<b>171</b> ; 76	<b>173</b> ; 94	<b>175</b> ; 77	<b>177</b> ; 83	<b>179</b> ; —**	<b>181</b> ; —**
4-Br	<b>172</b> ; 82	<b>174</b> ; 82	<b>176</b> ; 90	<b>178</b> ; 81	<b>180</b> ; 82	<b>182</b> ; 85
H	(–)- <b>171</b> ; 78	(+)- <b>173</b> ; 87 ( <i>ee</i> 95%*)	(+)- <b>175</b> ; 73	(–)- <b>177</b> ; 85	(–)- <b>179</b> ; 73	(–)- <b>181</b> ; 93

\* Определён при помощи хиральной ВЭЖХ. \*\* Эксперимент не проводился.



С использованием однотипной последовательности реакций, состоящей из ацилирования вторичных аминогрупп акрилоилхлоридом и 1,3-ДЦ пространственно затруднённых акрамидами и иминоглицинатов, нами получены альтернированные  $\beta$ -Pro олигомеры с числом звеньев до пяти включительно, причём на каждом этапе мы фиксировали образование одного продукта 1,3-ДЦ (Таблица 3.2, поли- $\beta$ -пролиновый каркас выделен синим цветом). С увеличением размера олигомерной цепи наблюдалось усложнение  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров новых поли- $\beta$ -пролинов **173**, **174**, **177**, **178**, **181**, **182** и соответствующих акрамидами, что обусловлено  $Z/E$ -изомерией  $\beta$ -пептидных связей (см. ниже), в связи с чем рентгеноструктурные исследования послужили весомым доказательством пространственного строения нового класса  $\beta$ -пептидов (Рисунки 3.2 и 3.3) [81,144]. Для дальнейших структурных обсуждений пирролидиновые звенья  $\beta$ -пролиновых олигомеров пронумерованы начиная с N-концевого фрагмента, как это принято для пептидов, а углеродные атомы каждого пирролидинового звена обозначались последовательно буквами греческого алфавита. В кристаллах бромзамещённого тримера **174** молекулы упакованы таким образом, что формируются протяжённые пустоты в виде каналов диаметром около 5.2 Å (Рисунок 3.2).

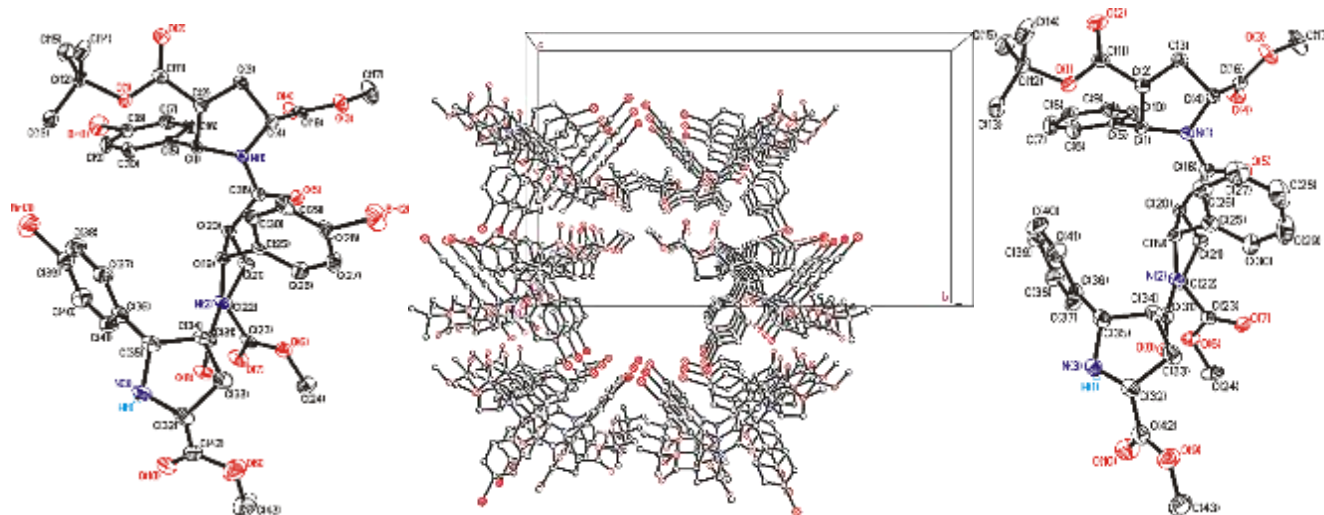


Рисунок 3.2. Молекулярная структура (слева) и кристаллическая упаковка (в центре) рацемического  $\beta$ -пролинового тримера **174** [81]; молекулярная структура энантимерно чистого  $\beta$ -пролинового тримера (+)-**173** (справа) по данным РСА [81].

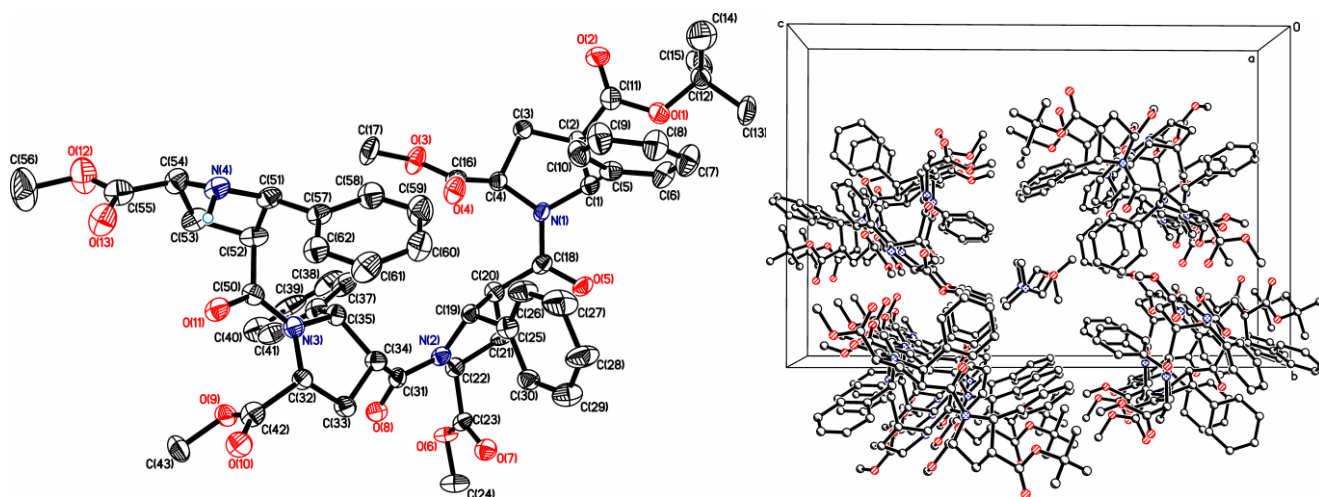


Рисунок 3.3. Молекулярная структура (слева) и кристаллическая упаковка (справа) энантимерно чистого  $\beta$ -пролинового тетрамера (–)-**177** по данным РСА [144].

Похожие каналы наблюдаются в кристаллах тетрамера (–)-**177**, однако в данном случае они заполнены упорядоченными молекулами ДМФА, входившего в состав кристаллизационного раствора (Рисунок 3.3).

В кристаллическом состоянии  $\beta$ -пептидные связи в димере **169** и тримерах **174** и (+)-**173** имели *Z*-конфигурацию, что соответствует изображению этих молекулярных объектов на Рисунке 3.1 и в Таблицах 3.1 и 3.2. Молекулы тетрамера (–)-**177** содержат три  $\beta$ -пептидных сочленения, и в кристалле конфигурация  $\beta$ -пептидных фрагментов соответствует *ZZE* последовательности, то есть 4-й С-концевой пирролидиновый фрагмент повёрнут на  $180^\circ$  вокруг связи  $C(O)-N(4)$  по сравнению с изображением тетрамерного молекулярного объекта в Таблице 3.2.

Строение новых  $\beta$ -пептидов было детально исследовано при помощи ЯМР-спектроскопии\* как с целью подтверждения их альтернированной структуры, так и для изучения динамических процессов, протекающих в растворах этих соединений. Последовательное отнесение сигналов  $^1H$  и  $^{13}C$   $\beta$ -Pro остатков, формирующих олигомерный каркас, проводили с использованием характеристичных корреляций в  $^{13}C$ - $^1H$  HMBC и NOESY/ROESY экспериментах. *Z*-конфигурация  $\beta$ -пептидной связи определялась интенсивным NOE между протоном  $H^a$   $\beta$ -Pro остатка *i* и протоном  $H^b$   $\beta$ -Pro остатка *i-1* (Рисунок 3.4). Для *E*-конфигурации  $\beta$ -пептидной

\* Выполнено в соавторстве с д.х.н. В.И. Польшаковым (ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова)

связи характерен сильный NOE между протоном  $H^\delta$   $\beta$ -Pro остатка  $i+1$  и протоном  $H^\beta$   $\beta$ -Pro остатка  $i$  (Рисунок 3.4). Кроме того, при существовании  $\beta$ -пептидной связи между  $\beta$ -Pro остатками  $i$  и  $i+1$  в  $E$ -конфигурации резонанс протона  $H^\delta$   $\beta$ -Pro остатка  $i+1$  претерпевает существенный слабопольный сдвиг (1-1.5 м.д.) по сравнению с  $H^\delta$  протонами  $\beta$ -Pro остатков, соединённых  $Z$ - $\beta$ -пептидной связью. Применяя установленные критерии для конформационного анализа, мы определили структурные характеристики фенилзамещённых  $\beta$ -Pro олигомеров в  $CD_2Cl_2$  и  $DMCO-d_6$  растворах (Таблица 3.3, Схемы 3.2 и 3.3). Отнесения ЯМР-спектральных характеристик к индивидуальным конформационным изомерам тетрамера **177** и пентамера (-)-**181**, детектируемым в  $DMCO-d_6$  растворах при комнатной температуре, приведены в Таблицах 3.4 и 3.5 соответственно. Из полученных данных следует, что для синтезированных функционализированных  $\beta$ -пептидов вплоть до тетрамера включительно наиболее устойчивой в растворе является конформация со всеми  $Z$ - $\beta$ -пептидными связями, причём зависимость конформационного равновесия от полярности растворителя невелика.

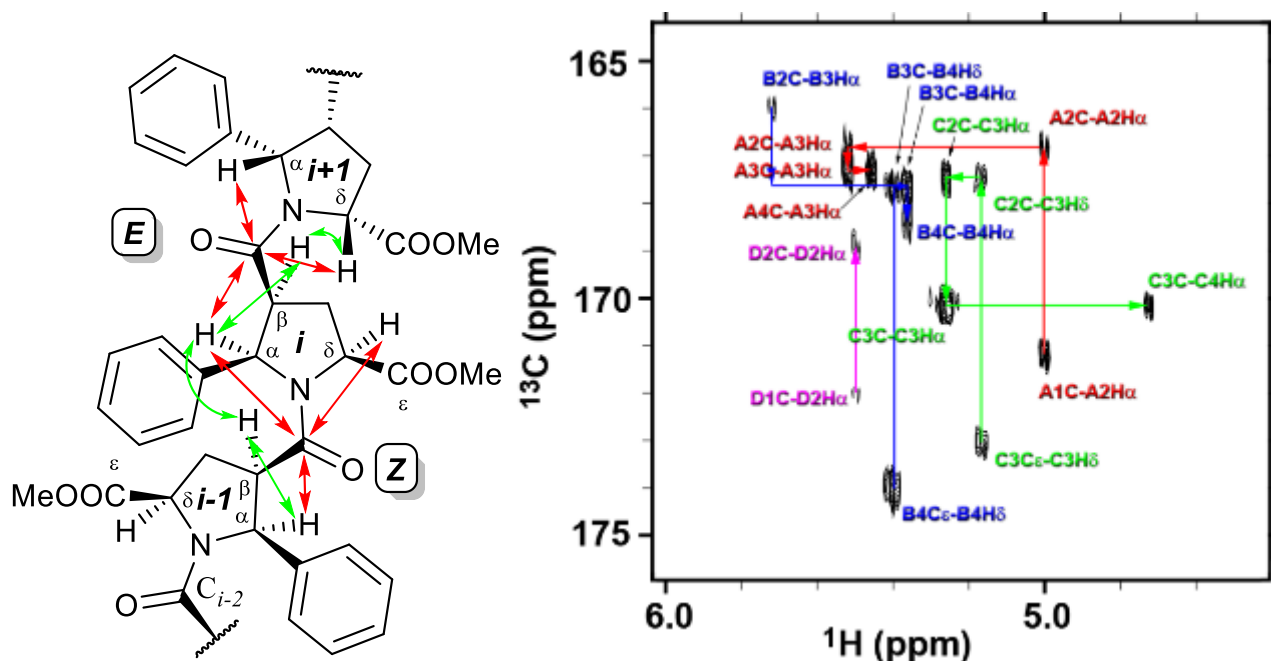


Рисунок 3.4. Слева: Наблюдаемые взаимодействия в HMBC (показаны красными стрелками) и NOESY/ROESY (показаны зелёными стрелками) спектрах  $\beta$ -Pro олигомеров, использованные для структурных отнесений. Справа: Фрагмент  $^{13}C$ - $^1H$  HMBC спектра ( $DMCO-d_6$ , 298K) рацемического тетрамера **177** с отнесением кросс-пиков конформеров:  $ZZZ$  (A, выделены красным),  $ZZE$  (B, выделены синим),  $ZEZ$  (C, выделены зелёным) и  $EZZ$  (D, выделены фиолетовым).

Таблица 3.3. Конформационный анализ и содержание конформеров фенилзамещённых β-пролиновых олигомеров в растворе [81,144].

Соединение, растворитель	Содержание конформера, %	Конфигурация β-пептидной связи сочленения колец 1/2	Конфигурация β-пептидной связи сочленения колец 2/3	Конфигурация β-пептидной связи сочленения колец 3/4	Конфигурация β-пептидной связи сочленения колец 4/5
Димер <b>169</b> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95	Z	—	—	—
Тример <b>173</b> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90	Z	Z	—	—
	7	E	Z	—	—
	3	Z	E	—	—
Тетрамер (–)- <b>177</b> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	Z	Z	Z	—
	22	Z	E	Z	—
	9	Z	Z	E	—
Тетрамер <b>177</b> , ДМСО-d <sub>6</sub>	46	Z	Z	Z	—
	18	Z	E	Z	—
	25	Z	Z	E	—
	5	E	Z	Z	—
Пентамер (–)- <b>181</b> , CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50-60	Z	Z	E	Z
Пентамер (–)- <b>181</b> , ДМСО-d <sub>6</sub>	55	Z	Z	E	Z
	21	Z	E	Z	Z

Установленные минорные конформации олигомеров с *тремя* и *четырьмя* звеньями 5-Ar-2-ПКК имеют единственную *E*-β-пептидную связь, а для β-пролинового пентамера (–)-**181** в преобладающей конформации предпоследняя β-пептидная связь имеет *E*-конфигурацию (Таблица 3.3, Схемы 3.2 и 3.3).

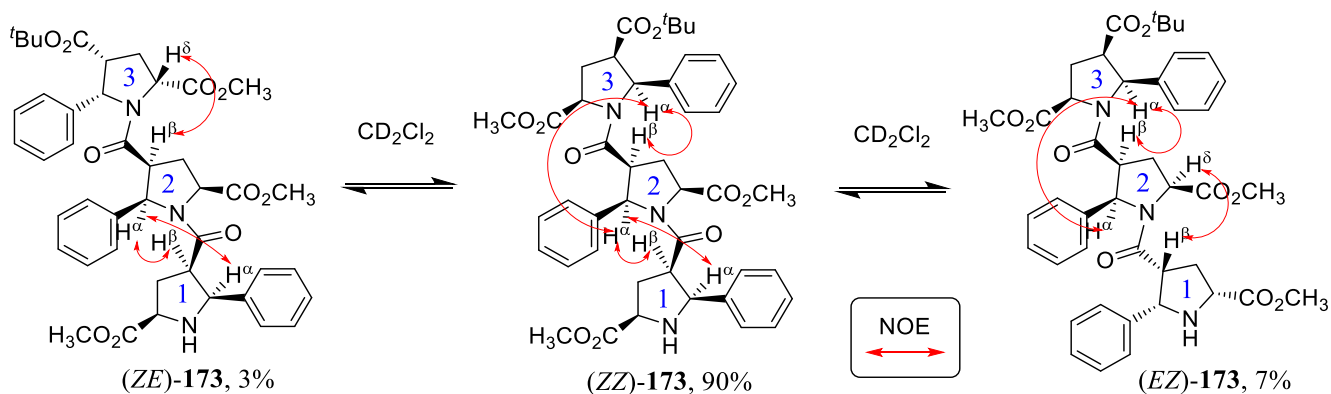


Схема 3.2

Таблица 3.4. ЯМР-характеристики рацемического тетрамера **177** (DMCO-d<sub>6</sub>, 298K).

Химические сдвиги <sup>1</sup> H и <sup>13</sup> C, м.д.																
Конформер, %	<i>ZZZ</i> 46%				<i>ZZE</i> 25%				<i>ZEZ</i> 18%				<i>EZZ</i> 5%			
β-Pro остаток	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
H <sup>α</sup>	4.51	5.01	5.53	5.46	4.82	5.30	5.73	5.37	4.47	5.24	5.28	4.73	4.20	5.51	5.70	5.90
H <sup>β</sup>	3.02	2.68	3.21	3.51	2.96	2.69	3.67	3.51	2.87	3.14	3.11	2.34	3.29	3.12	2.87	3.58
H <sub>γ</sub> <sup>1</sup>	1.79	1.55	2.00	2.29	2.10	1.68	2.06	2.72	2.02	1.97	2.20	2.01	2.41	2.06	1.98	2.32
H <sub>γ</sub> <sup>2</sup>	1.96	2.05	1.74	2.15	1.74	2.02	2.23	2.67	1.69	1.92	2.38	1.92	1.92	2.30	1.51	2.15
H <sup>δ</sup>	3.72	3.32	3.36	3.80	3.65	3.04	3.76	<b>5.41</b>	3.66	3.32	<b>5.18</b>	3.45	3.85	<b>4.76</b>	2.99	3.78
H <sup>2*</sup>	7.37	7.43	7.60	7.78	7.34	7.35	7.35	7.34	7.18	7.65	7.40	7.57	7.41	7.20	7.60	7.73
H <sup>3*</sup>	7.33	7.27	7.47	7.52	7.40	7.42	7.04	7.26	7.26	6.97	7.75	7.34	7.11	6.95	7.35	7.44
H <sup>η</sup>	3.65	3.57	3.51	3.63	3.87	3.56	3.68	<b>3.87</b>	3.63	3.58	<b>3.85</b>	3.59	-	-	-	-
C <sup>α</sup>	64.2	60.9	61.3	62.1	62.8	60.5	61.8	62.9	62.9	62.0	64.6	61.5	64.0	62.8	60.1	61.1
C <sup>β</sup>	46.4	46.5	46.8	49.4	47.0	47.1	46.8	46.6	46.9	46.5	44.6	48.8	45.3	44.2	46.7	49.6
C <sup>γ</sup>	33.2	28.8	29.3	28.1	32.5	28.2	29.6	31.3	32.2	29.9	31.7	27.5	34.4	31.8	28.8	28.4
C <sup>δ</sup>	58.8	58.2	59.0	58.5	58.8	57.8	58.5	59.1	58.6	57.8	60.1	58.1	58.4	59.0	58.2	58.8
C <sup>2*</sup>	126.7	126.3	126.6	127.5	126.3	125.8	126.8	128.2	126.5	127.1	127.3	127.8	-	126.2	-	-
C=O	171.2	166.8	167.3	167.2	170.1	166.0	167.7	168.4	170.1	167.5	170.2	166.9	172.0	168.9	-	-
<sup>t</sup> Bu, <sup>1</sup> H / <sup>13</sup> C	1.16 / 27.1				1.05 / 26.9				1.10 / 27.0				1.12 / 27.1			

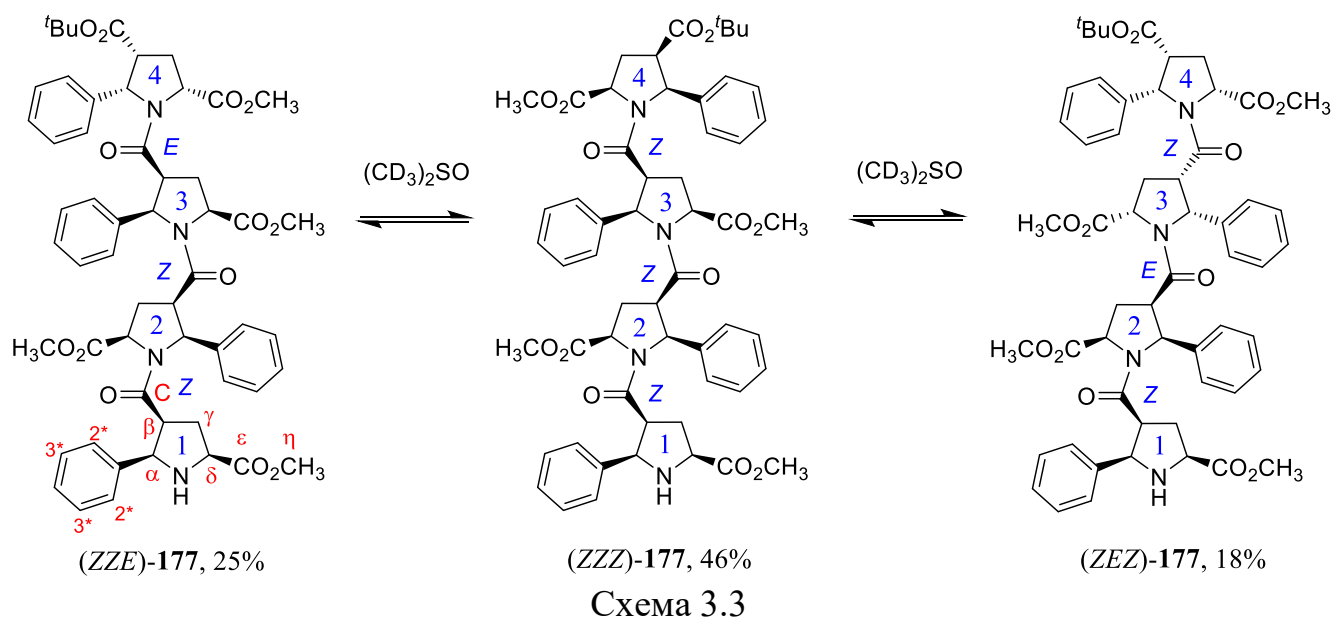


Таблица 3.5. ЯМР-характеристики пентамера (-)-**181** (DMCO-d<sub>6</sub>, 298K).

Конформер, %	<i>ZZEZ</i> , 55%					<i>ZEZZ</i> , 21%				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
β-Pro остаток										
H <sup>α</sup>	4.75	5.17	5.66	5.44	4.79	4.49	5.25	5.53	5.62	5.83
H <sup>β</sup>	2.98	2.64	3.64	3.15	2.40	2.91	3.16	3.09	2.83	3.57
Hγ <sup>1</sup>	1.72	1.67	1.94	2.30	1.94	1.99	2.03	2.14	1.98	2.14
Hγ <sup>2</sup>	2.09	2.08	2.15	2.52	2.02	1.68	2.03	2.42	1.51	2.30
H <sup>δ</sup>	3.63	2.98	3.58	<b>5.51</b>	3.54	3.68	3.40	<b>5.11</b>	3.10	3.78
H <sup>2*</sup>	7.41	7.33	7.65	7.49	7.57	7.17	7.70	7.27	7.59	7.71
H <sup>3*</sup>	—	—	—	—	7.35	—	—	—	—	7.44
C <sup>α</sup>	63.2	60.8	62.0	64.2	61.7	62.8	61.9	63.5	60.1	61.2
C <sup>β</sup>	46.7	46.8	47.0	44.7	48.9	46.9	46.4	44.3	46.8	49.6
C <sup>γ</sup>	32.6	28.4	29.5	31.7	27.6	32.1	30.2	32.0	28.9	28.4
C <sup>δ</sup>	58.9	57.9	58.4	60.3	58.1	58.5	57.9	59.3	58.3	58.8
<sup>t</sup> Bu, <sup>1</sup> H / <sup>13</sup> C	1.10 / 27.1					1.11 / 27.2				

Многочисленные ROESY взаимодействия в тетрамере **177** и пентамере (-)-**181** позволили рассчитать межпротонные расстояния для всех вышеописанных конформаций этих β-пептидов в растворе, что было использовано для определения вторичных структур каждого установленного конформера тетрамерного и пентамерного β-пептидов, а также полученные структурные параметры были

оптимизированы при помощи квантово-механических расчётов [145].\* Расстояния между протонами в каждом из конформационных изомеров соединений **177** и (–)-**181** получены интегрированием и калибровкой кросс-пиков в спектрах ROESY. По величине объёма пика межпротонные расстояния были разделены на четыре категории с верхней границей 2.5, 3.5, 4.5 и 5.5 Å. На основании этих данных при помощи программного обеспечения Crystallography & NMR System [146] с использованием алгоритма моделированного отжига рассчитаны трёхмерные структуры для конформеров тетрамера **177** и пентамера (–)-**181** в растворе. Параметрические и топологические файлы подготавливались с использованием сервера PRODRG [147] и редактировались вручную. В результате получены семейства из 25-ти самых низких по энергии ЯМР-структур для *четырёх* конформеров тетрапептида **177** (*ZZZ*, *ZZE*, *EZZ*, *ZEZ*) и *двух* конформеров пентапептида (–)-**181** (*ZZEZ* и *ZEZZ*) (Рисунок 3.5).

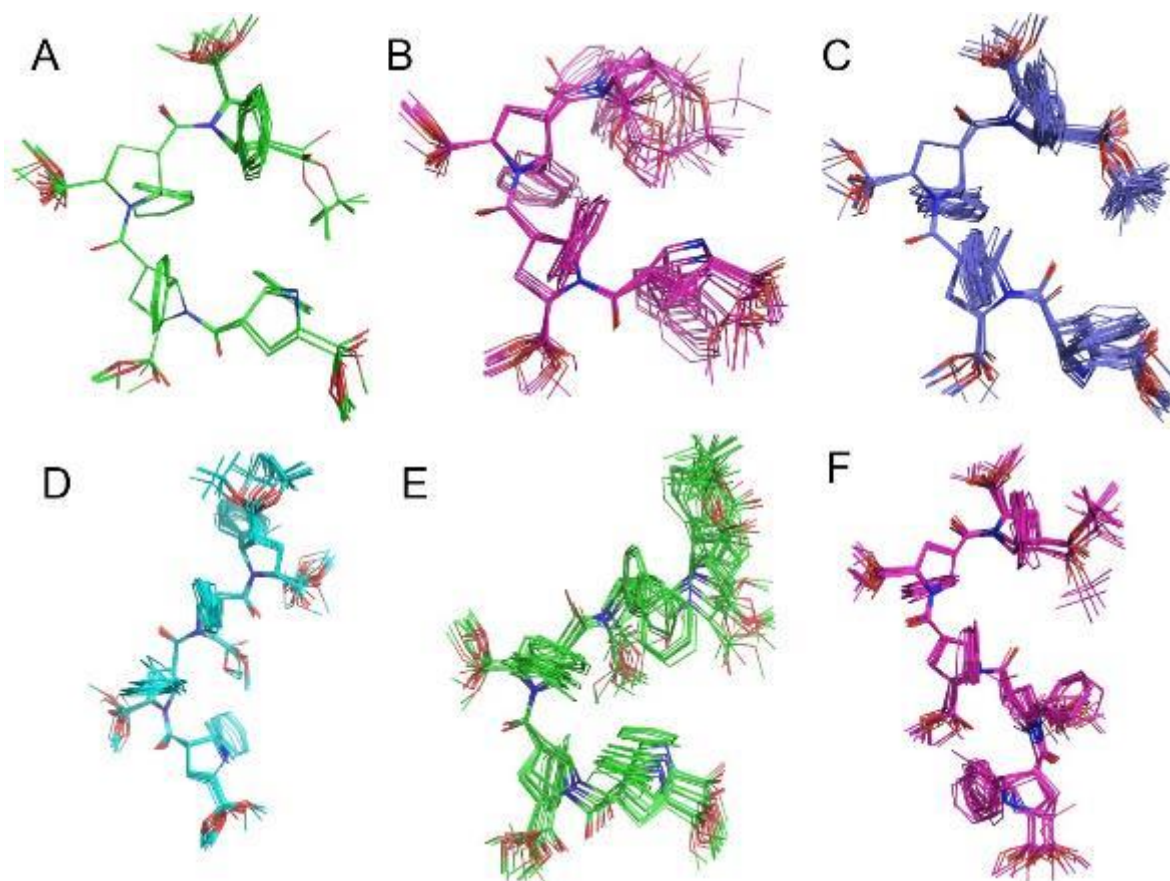


Рисунок 3.5. Семейства низкоэнергетических конформаций β-пролиновых олигомеров (*ZZZ*)-**177** (A), (*ZZE*)-**177** (B), (*EZZ*)-**177** (C), (*ZEZ*)-**177** (D), (*ZZEZ*)-(–)-**181** (E), (*ZEZZ*)-(–)-**181** (F).

\* Выполнено в соавторстве с д.х.н. В.И. Польшаковым (ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова)

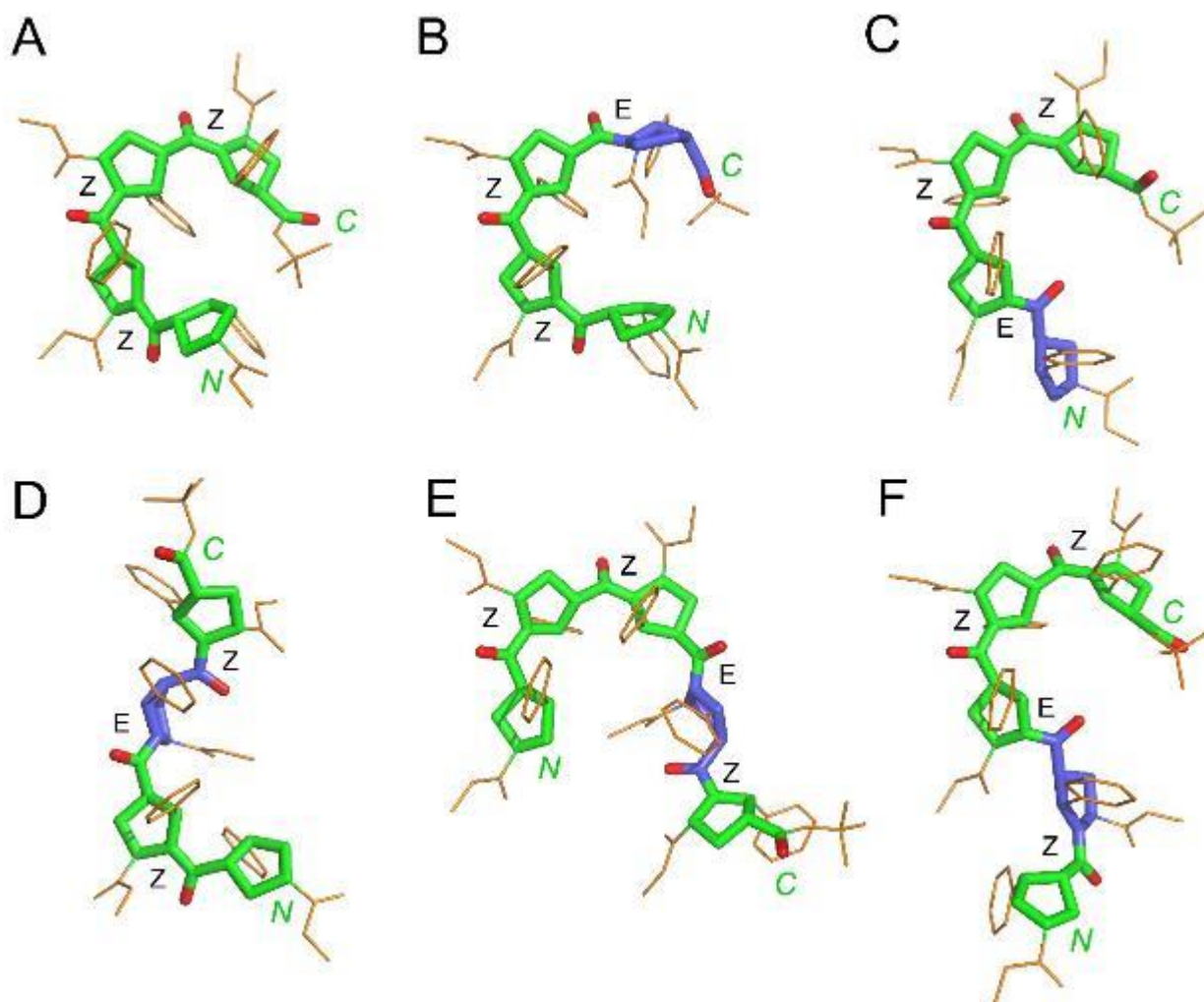


Рисунок 3.6. Репрезентативные низкоэнергетические структуры  $\beta$ -пролиновых олигомеров (*(ZZZ)*-**177** (A), (*(ZZE)*-**177** (B), (*(EZZ)*-**177** (C), (*(ZEE)*-**177** (D), (*(ZZEZ)*)-(-)-**181** (E), (*(ZEZZ)*)-(-)-**181** (F). Тримерный  $\beta$ -пролиновый (*(ZZ)*)-фрагмент выделен зелёным цветом.

Пространственная организация  $\beta$ -пролинового тримерного (*(ZZ)*)-отрезка идентична во всех конформационных изомерах тетрамера **177** и пентамера (-)-**181**, содержащих этот фрагмент (Рисунок 3.6). В наиболее заселённом состоянии тетрамера (*(ZZZ)*-**177** звенья  $\beta$ -пролинового молекулярного каркаса формируют практически плоский правосторонний виток со слабой тенденцией к спиральной структуре, причём бензольные кольца чередуются по обеим сторонам плоскости витка, а сложноэфирные группы направлены радиально от центра витка (Рисунок 3.6, A). Из структуры (*(ZZZ)*)-конформера тетрапептида **177** также следует невозможность вхождения следующего, пятого фрагмента 5-Ar-2-ПКК с *Z*-конфигурацией  $\beta$ -пептидной связи в олигомерную цепь без существенного



искажения устойчивых геометрических параметров замещённых  $\beta$ -пролиновых фрагментов. Вследствие этого в молекуле пентамера (–)-**181** происходит инверсия одной из внутренних  $\beta$ -пептидных связей (Рисунок 3.6, E и F). В кристаллическом состоянии в тетрапептиде **177** (ZZZ)-тетра- $\beta$ -пролиновый фрагмент теряет устойчивость и изомеризуется в (ZZE)-конформер, очевидно, вследствие стабилизирующих межмолекулярных взаимодействий (Рисунок 3.3).

Структура каждого из конформационных изомеров тетрамера **177** была дополнительно оптимизирована при помощи квантово-механических расчётов методом функционала плотности с базисом B3LYP/6-31+g(d,p). Далее методом калибровочно-независимых атомных орбиталей [148] были рассчитаны химические сдвиги  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ . Коэффициент корреляции Пирсона  $R^2$  рассчитанных и найденных в эксперименте значений составил 0.989 для химических сдвигов  $^1\text{H}$  и 0.999 для химических сдвигов  $^{13}\text{C}$  (Рисунок 3.7), что свидетельствует о хорошей предсказательной способности использованных теоретических методов как для пространственного строения структурно-сложных молекул  $\beta$ -пролиновых олигомеров с большим набором переменных заместителей, так и для ЯМР-спектральных характеристик этих молекулярных объектов.

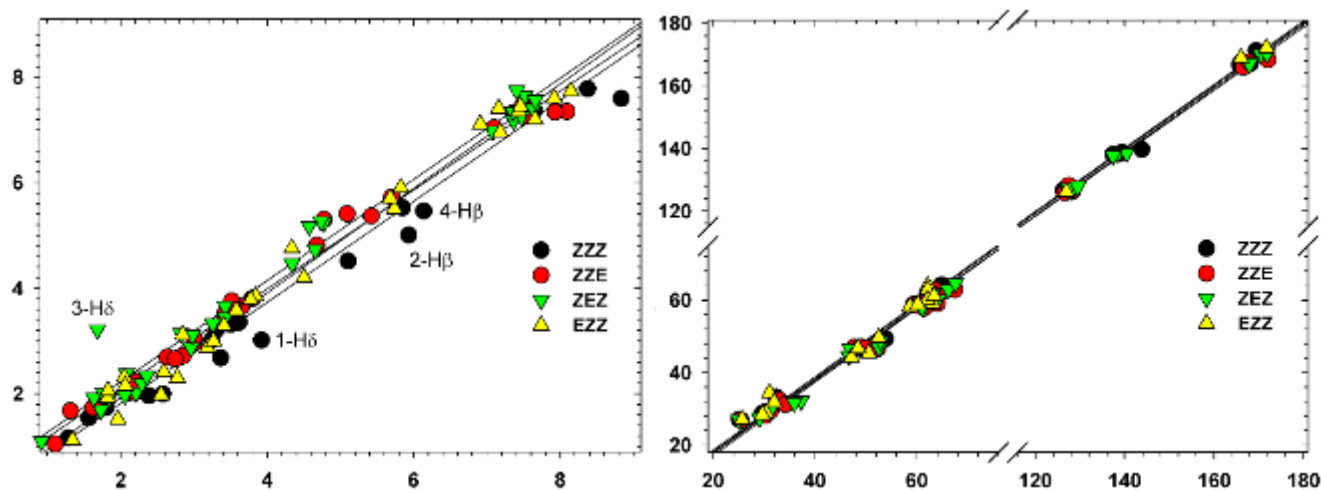


Рисунок 3.7. Корреляция между рассчитанными и экспериментальными величинами  $^1\text{H}$  (слева) and  $^{13}\text{C}$  (справа) химических сдвигов (м.д.)  $\beta$ -пролиновых олигомеров (ZZZ)-**177**, (ZZE)-**177**, (EZZ)-**177**, (ZEZ)-**177**. По оси абсцисс отложены рассчитанные значения, по оси ординат – экспериментальные значения химических сдвигов.

Оптически активный ряд альтернированных поли- $\beta$ -пролинов изучен при помощи спектроскопии кругового дихроизма (КД) (Рисунок 3.8) [81]. КД-спектры регистрировали в дальней УФ-области от 300 до 190 нм, где проявляются электронные переходы амидных и сложноэфирных групп, а также ароматических заместителей. В КД-спектре димера (-)-**169** наблюдается положительный максимум при 190 нм и два отрицательных максимума при 201 и 217 нм. Полоса поглощения при 217 нм может быть отнесена к электронным переходам  $n \rightarrow \pi^*$  в амидных и сложноэфирных группах, а две другие полосы – к электронным переходам  $\pi \rightarrow \pi^*$  в указанных хромофорах и ароматических заместителях, а также различным экситонным взаимодействиям [149]. В высших олигомерах положения полос поглощения и их относительные интенсивности значительно отличаются.

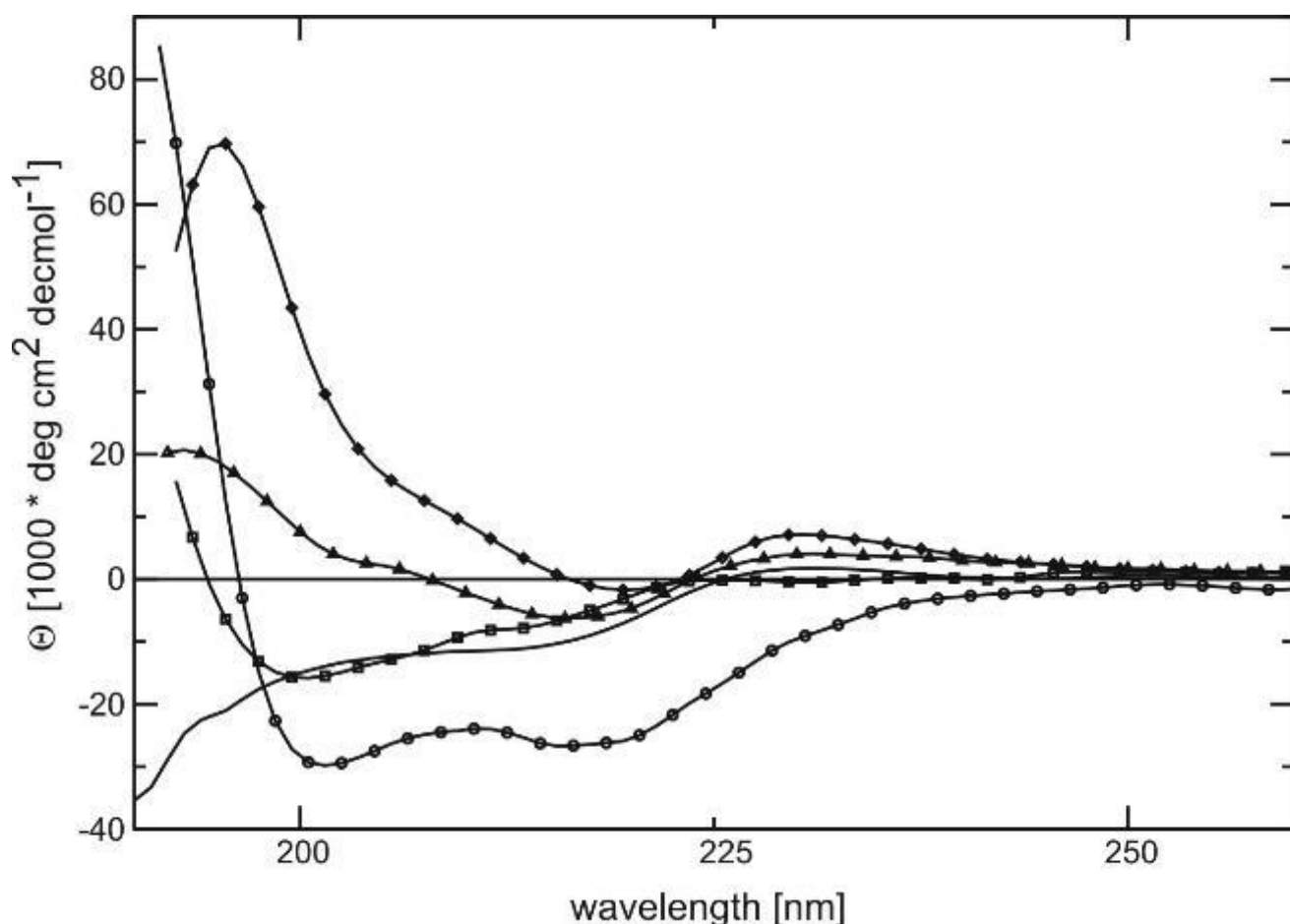
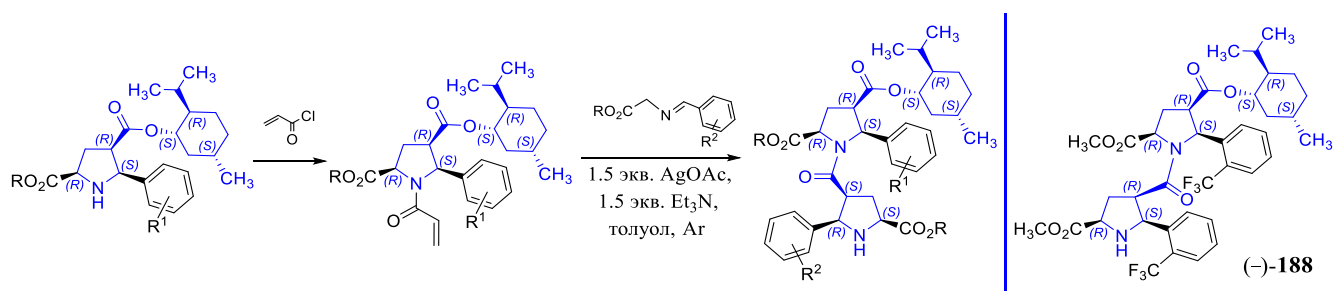


Рисунок 3.8. КД-спектры оптически активных родоначального мономера и альтернированных  $\beta$ -Pro олигомеров в  $\text{CH}_3\text{CN}$ : мономер (-)-**40** (без графических символов), димер (-)-**169** (круги), тример (+)-**173** (ромбы), тетрамер (-)-**177** (квадраты), пентамер (-)-**181** (треугольники). Спектры нормированы по концентрациям образцов и количеству пирролидиновых звеньев в соединениях.

Тример (+)-**173** в основном поглощает в положительной области, тетрамер (-)-**177** характеризуется УФ-поглощением в отрицательной области, а для пентамера (-)-**181** экстремумы поглощения становятся слабо различимыми (Рисунок 3.8). По-видимому, альтернированное строение рассматриваемых поли- $\beta$ -пролинов приводит к УФ-поляризованному поглощению зеркально симметричных фрагментов, противоположному по знаку и близкому по длине волны, что приводит сглаживанию КД-спектров при увеличении длины олигомерной цепи.

Дополнительная асимметрическая модификация разработанного нами нового метода синтеза функционализированных  $\beta$ -пролиновых олигомеров заключается в применении диастереомерно чистых 4-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов (Таблица 2.25) в качестве родоначальных соединений для наращивания  $\beta$ -пептидной цепи. Синтез зеркально симметричных хиральных 5-Аг-2-ПКК-циклоаддуктов из L- и D-ментолов является более удобным для масштабирования по сравнению с каталитическим методом, использующим хиральные лиганды ферроценилазиридирилкарбинольного типа **XC** и *ent*-**XC**, что позволяло рассчитывать на получение олигомерных соединений с бóльшей длиной цепи. После ацилирования акрилоилхлоридом 4-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты трансформируются в хиральные диполярофилы с *шестью* стереогенными центрами (Таблицы 3.6 и 3.7). При взаимодействии полученных из D-ментилзамещённых 5-Аг-2-ПКК акриламидов (+)-**183**, (+)-**184** и (-)-**185** и металло-АИ, генерируемых из иминоглицинатов при помощи системы AgOAc/Et<sub>3</sub>N, происходило образование димерных пирролидиновых циклоаддуктов (Таблица 3.6) [125,126]. ЯМР-спектральные характеристики соединений (+)-**186**, (-)-**187** и (-)-**189** свидетельствовали о формировании альтернированного димерного  $\beta$ -пролинового молекулярного каркаса (Таблица 3.6). Рентгеноструктурное исследование  $\beta$ -Pro димера (-)-**189** подтвердило абсолютную конфигурацию его девяти стереогенных центров и альтернированное строение  $\beta$ -пептидного каркаса (Рисунок 3.9).

Таблица 3.6. Циклоприсоединительная димеризация 4-D-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов [125,126].



R, R <sup>1</sup>	5-Ar-2-ПКК	Акриламид; выход, %	Иминоэфир, R <sup>2</sup>	β-Про димер	Выход β-Про димера, %
CH <sub>3</sub> , H	(-)-162	(+)-183; 91	1, H	(+)-186	80
CH <sub>3</sub> , 2-CF <sub>3</sub>	(-)-163	(+)-184; 90	7, 2-CF <sub>3</sub>	(-)-187 (-)-188	53 42
CH <sub>3</sub> , 3-Cl	(-)-164	(-)-185; 76	14, 4-CH <sub>3</sub> O	(-)-189	78

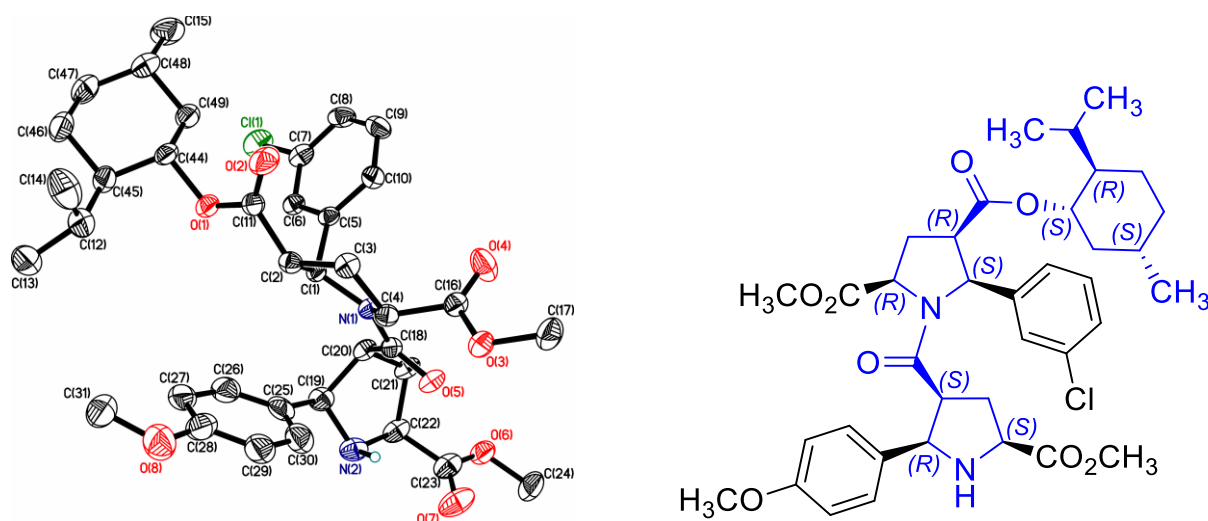
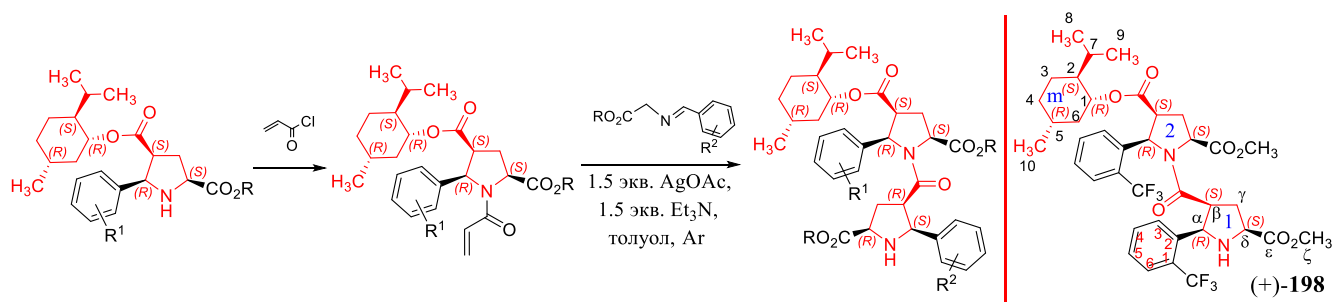


Рисунок 3.9. Молекулярная структура β-пролинового димера (-)-189 по данным РСА [125]. Молекулярный каркас β-пептида выделен синим цветом.

При взаимодействии CF<sub>3</sub>-замещённого акриламида (+)-184 с CF<sub>3</sub>-замещённым иминоэфиром **7** в условиях 1,3-ДЦ в реакционной смеси фиксировался второй продукт реакции (-)-188 (Таблица 3.6, строка 2), что не наблюдалось в случае других исследованных заместителей в реагирующих компонентах в предыдущей (Таблица 3.1) и данной (Таблица 3.6) сериях экспериментов. Такой же результат был получен в экспериментах с L-ментилзамещёнными 5-Ar-2-ПКК акриламидами: циклоприсоединение хиральных диполярфилов (-)-190, (-)-191, (+)-193, и (-)-194 к металло-АИ приводит к

образованию единственных продуктов соответствующих реакций, являющихся альтернированными β-пролиновыми димерами, в то время как CF<sub>3</sub>-замещённый акриламид (–)-**192** и CF<sub>3</sub>-замещённый иминоэфир **7** в этих же условиях формируют альтернированный димер (+)-**197** и циклоаддукт (+)-**198** (Таблица 3.7) [125,126]. Пары альтернированных димеров (+)-**186** и (–)-**195**, (–)-**187** и (+)-**197**, (–)-**189** и (+)-**199**, а также необычных циклоаддуктов (–)-**188** и (+)-**198**, являются зеркально симметричными и имеют близкие или совпадающие физико-химические и ЯМР-спектральные характеристики. Первичное изучение NOE-взаимодействий в циклоаддукте (–)-**188**, который образовывался наряду с альтернированным димером (–)-**187** при 1,3-ДЦ CF<sub>3</sub>-акриламида (+)-**184** к CF<sub>3</sub>-замещённому АИ, указывало на присутствие в этом продукте двух соединённых пирролидиновых колец, содержащих по три заместителя при C<sup>2</sup>, C<sup>4</sup> и C<sup>5</sup> атомах, расположенных с одной стороны каждого из двух гетероциклических фрагментов. Эта структурная информация позволила предположить пространственное строение β-пролинового димера (–)-**188**, в котором соединены два фрагмента 5-Ar-2-ПКК одинаковой хиральности (Таблица 3.6).

Таблица 3.7. Циклоприсоединительная димеризация 4-L-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов [125,126].



R, R <sup>1</sup>	5-Ar-2-ПКК	Акриламид; выход, %	Имино-эфир, R <sup>2</sup>	β-Про димер	Выход β-Про димера, %
CH <sub>3</sub> , H	(+)- <b>157</b>	(–)- <b>190</b> ; 89	<b>1</b> , H	(–)- <b>195</b>	76
CH <sub>3</sub> , 4-Br	(+)- <b>158</b>	(–)- <b>191</b> ; 90	<b>2</b> , Br	(+)- <b>196</b>	79
CH <sub>3</sub> , 2-CF <sub>3</sub>	(+)- <b>159</b>	(–)- <b>192</b> ; 92	<b>7</b> , 2-CF <sub>3</sub>	(+)- <b>197</b> (+)- <b>198</b>	47 38
CH <sub>3</sub> , 3-Cl	(+)- <b>160</b>	(+)- <b>193</b> ; 82	<b>14</b> , 4-CH <sub>3</sub> O	(+)- <b>199</b>	60
<sup>t</sup> Bu, H	(+)- <b>161</b>	(–)- <b>194</b> ; 95	<b>38</b> , H	(–)- <b>200</b>	80

В  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CF}_3$ -замещённых димерных циклоаддуктов ( $-$ )-**187**, ( $-$ )-**188**, ( $+$ )-**197** и ( $+$ )-**198** присутствовали две группы сигналов, по-видимому соответствующие двум конформационным состояниям данных соединений в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-d}_6$  растворах. При помощи корреляционных экспериментов было проведено полное отнесение  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сигналов в соответствующих спектрах D-ментиловой пары  $\text{CF}_3$ -замещённых  $\beta$ -Pro димеров ( $-$ )-**187** и ( $-$ )-**188** (Таблица 3.8). Далее по методике, изложенной для олигомерных соединений **177** и ( $-$ )-**181**, были рассчитаны межпротонные расстояния для каждого из конформеров  $\text{CF}_3$ -замещённых  $\beta$ -Pro димеров ( $-$ )-**187** и ( $-$ )-**188**. Для получения координат протонов в каждом из конформационных изомеров  $\text{CF}_3$ -замещённых  $\beta$ -Pro димеров интегрировались и калибровались кросс-пики в спектрах ROESY. По величине объёма пика межпротонные расстояния были разделены на четыре категории с верхним диапазоном значений 2.5, 3.5, 4.5, 5.5 Å. На основании этих данных при помощи расчётов методом молекулярной динамики [146] были получены 3D структуры для каждого из конформеров  $\text{CF}_3$ -замещённых  $\beta$ -Pro димеров ( $-$ )-**187** и ( $-$ )-**188** в  $\text{CDCl}_3$  растворе (Схема 3.2).

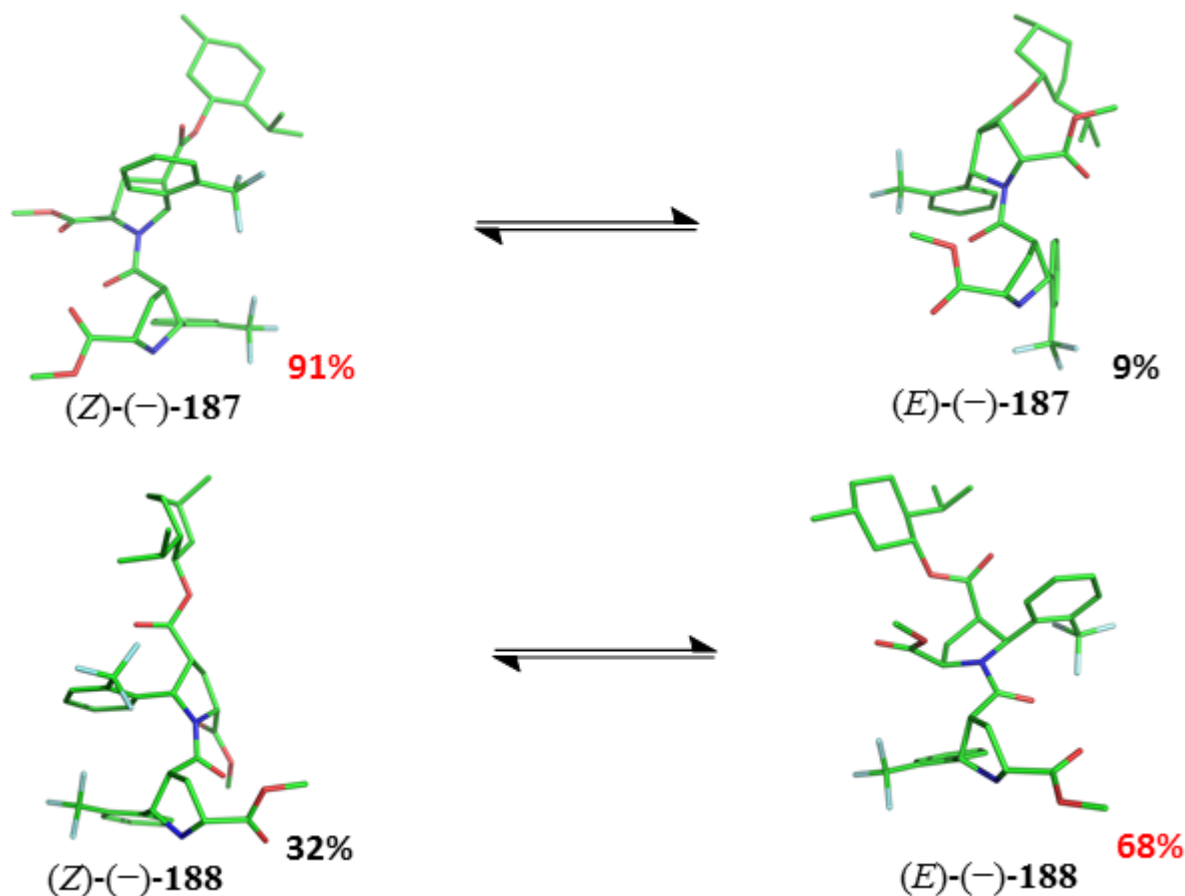


Схема 3.2

Таблица 3.8. ЯМР-характеристики CF<sub>3</sub>-замещённых димеров (-)-**187** и (-)-**188**, (CDCl<sub>3</sub>, 298K). Нумерация атомов приведена в Таблице 3.7.

Фрагмент/ остаток	Атом	Химические сдвиги ( <sup>1</sup> H / <sup>13</sup> C), м.д.			
		(Z)-(-)- <b>187</b>	(E)-(-)- <b>187</b>	(Z)-(-)- <b>188</b>	(E)-(-)- <b>188</b>
<b>1</b>	CO	- / 172.2	- / 173.3	- / 174.7	- / 171.8
	α	4.597 / 60.58	4.401 / 63.10	4.055 / 62.40	4.599 / 61.27
	β	2.936 / 47.03	3.197 / 45.65	3.021 / 45.02	3.291 / 47.54
	γ	2.152; 1.755/34.81	2.283; 2.551/35.97	2.263; 2.486/35.95	2.474; 2.421/34.62
	δ	3.679 / 59.53	3.981 / 59.85	3.996 / 59.43	3.856 / 59.95
	ε	- / 172.8	- / 172.2	- / 172.3	- / 172.4
	ζ	3.724 / 52.08	3.722 / 52.07	3.785 / 52.29	3.670 / 52.05
	1	- / 137.6	- / 134.5	- / 134.1	- / 136.7
	2	- / 127.5	- / 128.1	- / 127.0	- / 128.0
	3	7.625 / 125.5	7.693 / 125.6	7.348 / 125.4	7.723 / 125.8
	4	7.371 / 127.6	7.382 / 127.1	7.376 / 127.3	7.445 / 128.2
5	7.542 / 131.5	7.141 / 132.0	7.570 / 132.1	7.602 / 132.0	
6	7.785 / 129.4	7.319 / 128.8	7.651 / 129.4	7.674 / 129.1	
<b>2</b>	CO	- / 169.8	- / 171.0	- / 169.6	- / 171.3
	α	5.243 / 60.07	5.518 / 62.05	5.493 / 59.81	2.883 / 61.80
	β	3.180 / 48.67	4.195 / 47.16	3.382 / 49.16	3.016 / 46.61
	γ	2.356; 1.955/30.94	2.611; 2.423/32.90	2.334; 2.334/31.20	2.293; 1.079/31.65
	δ	4.290 / 59.65	4.639 / 60.29	4.530 / 59.47	3.528 / 59.25
	ε	- / 171.1	- / 170.9	- / 171.0	- / 171.4
	ζ	3.739 / 52.18	3.529 / 52.41	3.758 / 52.20	3.331 / 52.59
	1	- / 137.0	- / 137.2	- / 136.4	- / 136.9
	2	- / 127.5	- / 126.9	- / 126.5	- / 126.9
	3	7.614 / 126.3	7.543 / 125.3	7.544 / 125.6	6.827 / 125.4
	4	7.393 / 128.2	7.183 / 126.4	7.233 / 127.6	7.205 / 126.9
5	7.564 / 132.4	6.988 / 132.3	6.897 / 132.1	8.742 / 132.1	
6	8.362 / 129.8	7.044 / 128.0	7.331 / 129.3	7.763 / 128.0	
<b>m</b>	1	4.220 / 74.62	4.038 / 74.06	4.235 / 74.78	4.089 / 74.02
	2	1.066 / 46.38	0.908 / 46.27	1.095 / 46.47	0.951 / 46.31
	3	1.496; 0.817/ 23.13	1.431; 0.749/ 23.12	1.509; 0.825/ 23.14	1.445; 0.766/ 23.20
	4	1.506; 0.656/ 33.78	1.423; 0.539/ 33.68	1.520; 0.684/ 33.81	1.444; 0.566/ 33.70
	5	1.153 / 30.83	1.000 / 30.68	1.177 / 30.91	1.046 / 30.69
	6	1.020; 0.169/ 39.23	0.465; -0.352/ 38.78	1.172; 0.386/ 39.64	0.511; -0.229/ 38.88
	7	1.519 / 26.04	1.494 / 26.02	1.483 / 26.03	1.508 / 26.15
	8	0.539 / 16.09	0.475 / 15.51	0.529 / 16.08	0.542 / 16.26
	9	0.749 / 20.48	0.717 / 20.45	0.746 / 20.52	0.726 / 20.41
	10	0.698 / 21.65	0.591 / 21.50	0.731 / 21.68	0.610 / 21.52

Начальные параметрические и топологические файлы были подготовлены с использованием сервера PRODRG [147] и отредактированы вручную. Полученные данные подтверждают образование альтернированного и гомохирального изомерных  $\beta$ -пролиновых димеров при проведении циклоприсоединительной олигомеризации с  $\text{CF}_3$ -замещёнными акриламидами (+)-**184** и (-)-**192** и иминоглицинатом **7** (Таблицы 3.6 и 3.7). Кроме того, возможны два различных положения  $\beta$ -пептидной связи, соединяющей два фрагмента 5-((*o*- $\text{CF}_3$ ) $\text{C}_6\text{H}_4$ )-2-ПКК в димерах (-)-**187** и (-)-**188**, что приводит к существованию в растворе *Z/E*-изомеров (Схема 3.2). Интегрирование сигналов соответствующих изомерных форм в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах соединений (-)-**187** и (-)-**188** также позволило определить соотношение *Z/E*-изомеров, которое в случае альтернированного димера (-)-**187** характеризуется значительным преобладанием *Z*-формы ( $> 10:1$ ), а для гомохирального димера (-)-**188** преобладающим является *E*-конформер ( $> 2:1$ ) (Схема 3.2).

Уникальный эффект влияния трифторметильного заместителя на стереоселективность 1,3-ДЦ АИ, ранее неизвестный в литературе и не наблюдавшийся для других изученных в настоящей работе азометинов и акриламидов 5-Аг-2-ПКК, по-видимому, обусловлен электроноакцепторными свойствами и пространственным расположением  $\text{CF}_3$ -группы. Хиральные *N*-акрилоил-5-Аг-2-ПКК, как и любые другие *N*-ацилпролины, могут существовать в виде двух конформеров: *транс*-**CXXI** и *цис*-**CXXII** (Схема 3.3). *Транс*-изомер *N*-ацилпролинов, как правило, термодинамически более стабилен, что связывают в том числе и с делокализацией неподелённых электронов (*n*) атома кислорода *N*-ацильной группы на разрыхляющей  $\pi^*$ -орбитали  $\alpha$ -карбонильного фрагмента ( $n \rightarrow \pi_{\text{C=O}}^*$  стабилизация [150,151]), что может реализовываться и в случае *транс*-акриламида **CXXI**. Далее, при *эндо*-циклоприсоединении *транс*-акриламида **CXXI** к металло-АИ **CXXIII** будет образовываться циклоаддукт **CXXIV**, в котором оба фрагмента 5-Аг-2-ПКК имеют противоположные конфигурации стереогенных центров пирролидиновых колец (Схема 3.3).



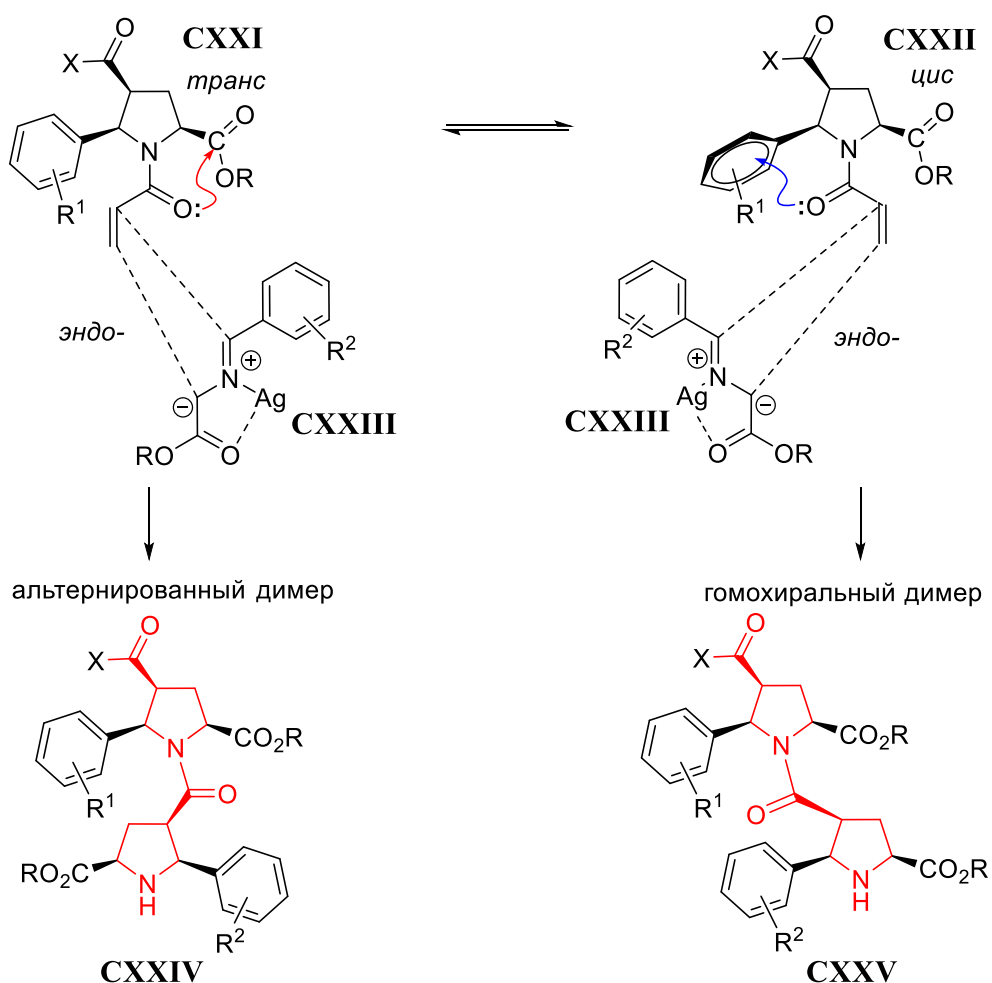


Схема 3.3

По-видимому, именно такая ситуация реализуется на каждой стадии получения альтернированных олигомеров (Таблица 3.2), при этом заместитель X на Схеме 3.3 представляет собой алкоксильную группу или остаток, состоящий из звеньев 5-Ar-2-ПКК. Равновесие между *транс*-**CXXXI** и *цис*-**CXXXII** может смещаться в сторону последнего конформационного изомера в случае взаимодействия неподелённых электронов (n) атома кислорода N-ацильной группы с π\*-разрыхляющей орбиталью близкорасположенного ароматического кольца (n→π<sub>Ar</sub>\* стабилизация [152]). Эндо-циклоприсоединение *цис*-акриламида **CXXXII** и металло-АИ **CXXXIII** должно приводить к образованию гомохирального димерного циклоаддукта **CXXXV**, в котором оба фрагмента 5-Ar-2-ПКК имеют идентичную абсолютную конфигурацию структурно-подобных стереогенных центров (Схема 3.3).

Проведённые теоретические и экспериментальные исследования подтверждают влияние CF<sub>3</sub>-группы на увеличение доли *цис*-конформера **CXXXII** в

равновесии **CXXI/CXXII** (Схема 3.3).<sup>\*</sup> Квантово-механические расчёты разности энергий образования  $\Delta E = E_{\text{транс}} - E_{\text{цис}}$  методом функционала плотности для незамещённого в бензольном кольце акриламида (–)-**190** приводят к величине  $\Delta E = -11.7$  кДж/моль, в то время как у *o*-CF<sub>3</sub>-замещённого акриламида (–)-**192** эта величина составляет  $-5.4$  кДж/моль (Рисунок 3.10). Исследование растворов акриламидов (–)-**190** и (–)-**192** методом ЯМР в толуоле-d<sub>8</sub> при комнатной температуре, что соответствует условиям реакции циклоприсоединительной олигомеризации, установило существование незамещённого производного (–)-**190** в единственной *транс*-форме, в то время как в толуольном растворе *o*-CF<sub>3</sub>-замещённого акриламида (–)-**192** присутствует 26% *цис*-изомера.

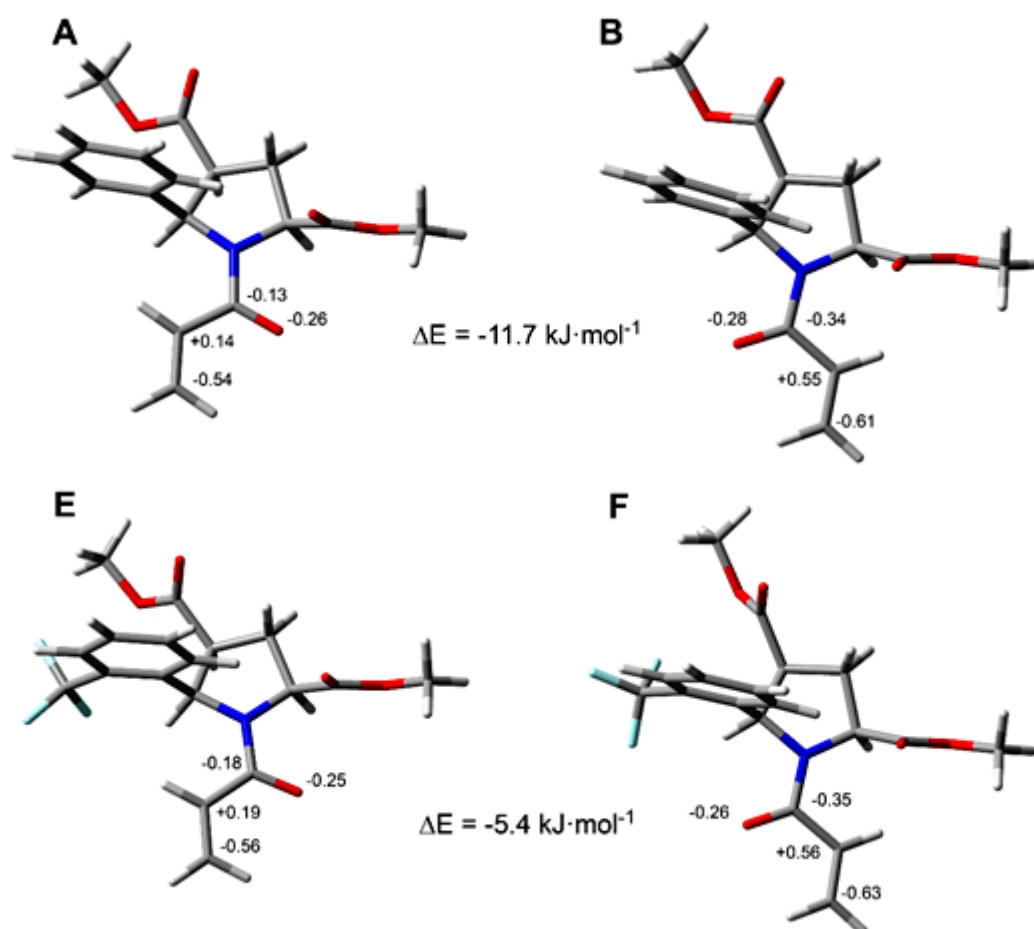


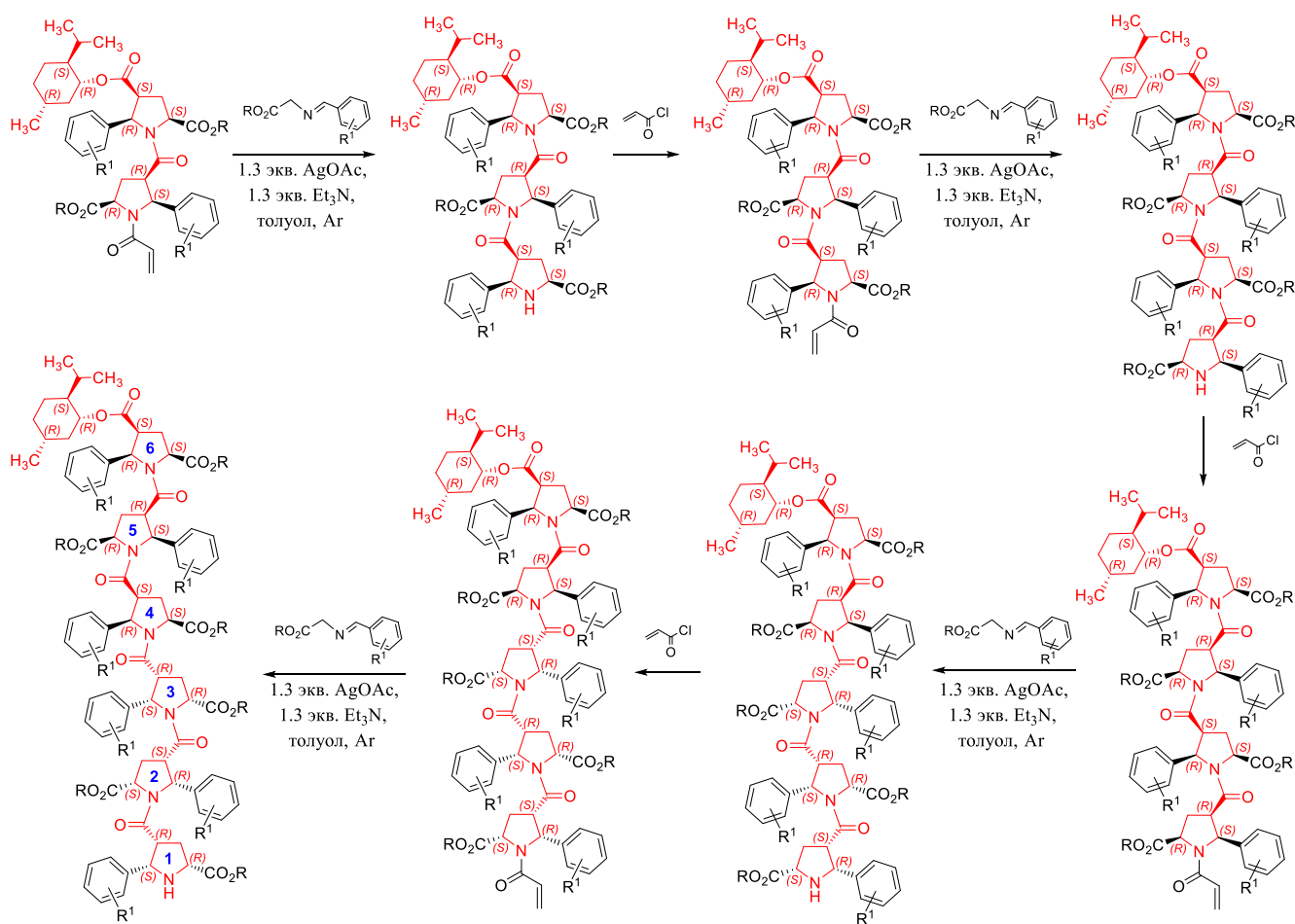
Рисунок 3.10. Оптимизированные при помощи DFT-расчётов (базис B3LYP/6-31+g(d,p)) структуры акриламидов (–)-**190** и (–)-**192**: *транс*-(–)-**190** (A); *цис*-(–)-**190** (B); *транс*-(–)-**192** (E); *цис*-(–)-**192** (F). Приведены заряды Малликена на атомах акриламидного фрагмента и рассчитанная разность энергий образования *транс*- и *цис*-изомеров ( $\Delta E = E_{\text{транс}} - E_{\text{цис}}$ ).

<sup>\*</sup> Выполнено в соавторстве с д.х.н. В.И. Польшаковым (ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова)

Таким образом,  $\text{CF}_3$ -группа оказывает эффект определённой конформационной фиксации *цис*-состояния акриламидного диполярфила **CXXII**, что наряду с другими факторами, такими как реакционная способность азометина, природа кислоты Льюиса, полярность растворителя, влияет на стереоселективность реакции 1,3-ДЦ хиральных акриламидных диполярфилов и АИ и обеспечивает получение функционализированных  $\beta$ -пролиновых дипептидов как с альтернированным, так и с однородным по абсолютной конфигурации строением мономерных звеньев 5-Аг-2-ПКК, формирующих  $\beta$ -пептидный каркас.

Ментилсодержащие альтернированные  $\beta$ -пролиновые димеры обоих зеркальных рядов были введены в циклоприсоединительную олигомеризацию, в результате чего получены альтернированные поли- $\beta$ -пролины с длиной цепи до *шести* пирролидиновых звеньев включительно (Таблицы 3.9 и 3.10). Генерацию металло-АИ при получении оптически активных  $\beta$ -пролиновых олигомеров осуществляли при помощи системы  $\text{AgOAc}/\text{Et}_3\text{N}$ , а последующее 1,3-ДЦ с хиральными акриламидами, содержащими от *9-ти* до *18-ти* стереогенных центров, приводило к наращиванию одного звена 5-Аг-2-ПКК в  $\beta$ -пептидной цепи. Синтезированы три серии функционализированных  $\beta$ -пролиновых олигомеров с L-ментилловым фрагментом на C-конце пептидной цепи (Таблица 3.9) и одна серия функционализированных  $\beta$ -пролиновых олигомеров с D-ментилловым фрагментом на C-конце пептидной цепи (Таблица 3.10). Пары олигомерных акриламидов и поли- $\beta$ -пролинов (+)-**201** и (-)-**225**, (-)-**204** и (+)-**226**, (-)-**207** и (+)-**227**, (-)-**210** и (+)-**228**, (+)-**213** и (-)-**229**, (-)-**216** и (+)-**230**, (-)-**219** и (+)-**231**, (-)-**222** и (+)-**232** являются зеркально симметричными и имеют близкие или совпадающие физико-химические и ЯМР-спектральные характеристики. Пространственное строение полученных упорядоченных  $\beta$ -пептидов определяли с помощью установленных ранее для олигомерных соединений **169-181** (Таблицы 3.1 и 3.2) закономерностей. Кроме этого, молекулярные структуры L-ментилтримера (-)-**204** (Рисунок 3.11) и D-ментилтетрамера (+)-**228** (Рисунок 3.12) изучены методом РСА, что продемонстрировало полное структурное соответствие этих и полученных на основе ЯМР-экспериментов данных.

Таблица 3.9. Асимметрическая циклоприсоединительная олигомеризация 4-L-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов [125]. Указаны абсолютные конфигурации стереогенных центров.



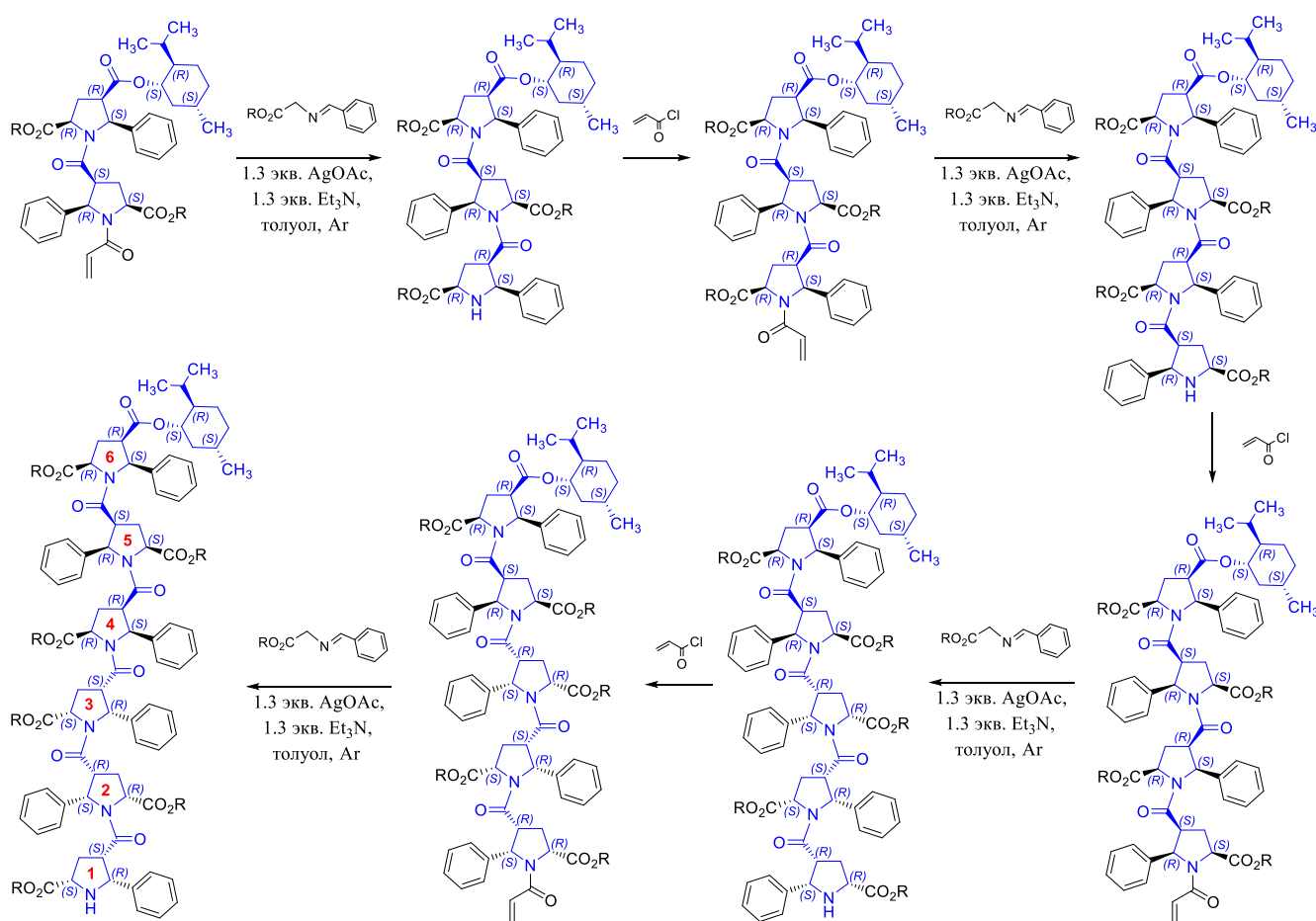
R; R <sup>1</sup>	Димер- ный акрил- амид; выход, %	β-Pro тример; выход, %	Тример ный акрил- амид; выход, %	β-Pro тетра- мер; выход, %	Тетрам ерный акрил- амид; выход, %	β-Pro пента- мер; выход, %	Пента- мерный акрил- амид; выход, %	β-Pro гекса- мер; выход, %
CH <sub>3</sub> , H	(+)-201; 94	(-)-204; 89	(-)-207; 85	(-)-210; 85	(+)-213; 82	(-)-216; 85	(-)-219; 76	(-)-222; 75
CH <sub>3</sub> , 4-Br	(+)-202; 80	(-)-205; 89*	(-)-208; 86	(+)-211; 86*	(-)-214; 80	(-)-217; 78*	(-)-220; 78*	(+)-223; 71*
<sup>t</sup> Bu, H	(+)-203; 83	(-)-206; 89	(-)-209; 85	(-)-212; 81	(-)-215; 75*	(-)-218; 81	(-)-221; 78	(-)-224; 83

\* Оптическое вращение измерено в CHCl<sub>3</sub> или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Каждая стадия 1,3-ДЦ при *циклоприсоединительной олигомеризации* приводила к инверсии пространственного строения образующегося пирролидинового цикла по

отношению к предшествующему пирролидиновому фрагменту. β-Пептидные связи в полученных ментилзамещённых поли-β-пролинах сохраняют тенденцию к преимущественному существованию в *Z*-конфигурации. В кристаллическом состоянии D-ментилвый димер (–)-**189** (Рисунок 3.9), L-ментилвый тример (–)-**204** (Рисунок 3.11) и D-ментилвый тетрамер (+)-**228** (Рисунок 3.12) имеют (*Z*)-, (*ZZ*)- и (*ZZE*)-строение β-пептидного молекулярного каркаса соответственно.

Таблица 3.10. Асимметрическая циклоприсоединительная олигомеризация 4-D-ментил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов [125]. Указаны абсолютные конфигурации стереогенных центров.



R	Димерный акрил-амид; выход, %	β-Pro тример; выход, %	Тримерный акрил-амид; выход, %	β-Pro тетра-мер; выход, %	Тетраме-рный акрил-амид; выход, %	β-Pro пента-мер; выход, %	Пента-мерный акрил-амид; выход, %	β-Pro гекса-мер; выход, %
CH <sub>3</sub>	(–)- <b>225</b> ; 90	(+)- <b>226</b> ; 80	(+)- <b>227</b> ; 84	(+)- <b>228</b> ; 82	(–)- <b>229</b> ; 85	(+)- <b>230</b> ; 82	(+)- <b>231</b> ; 80	(+)- <b>232</b> ; 80

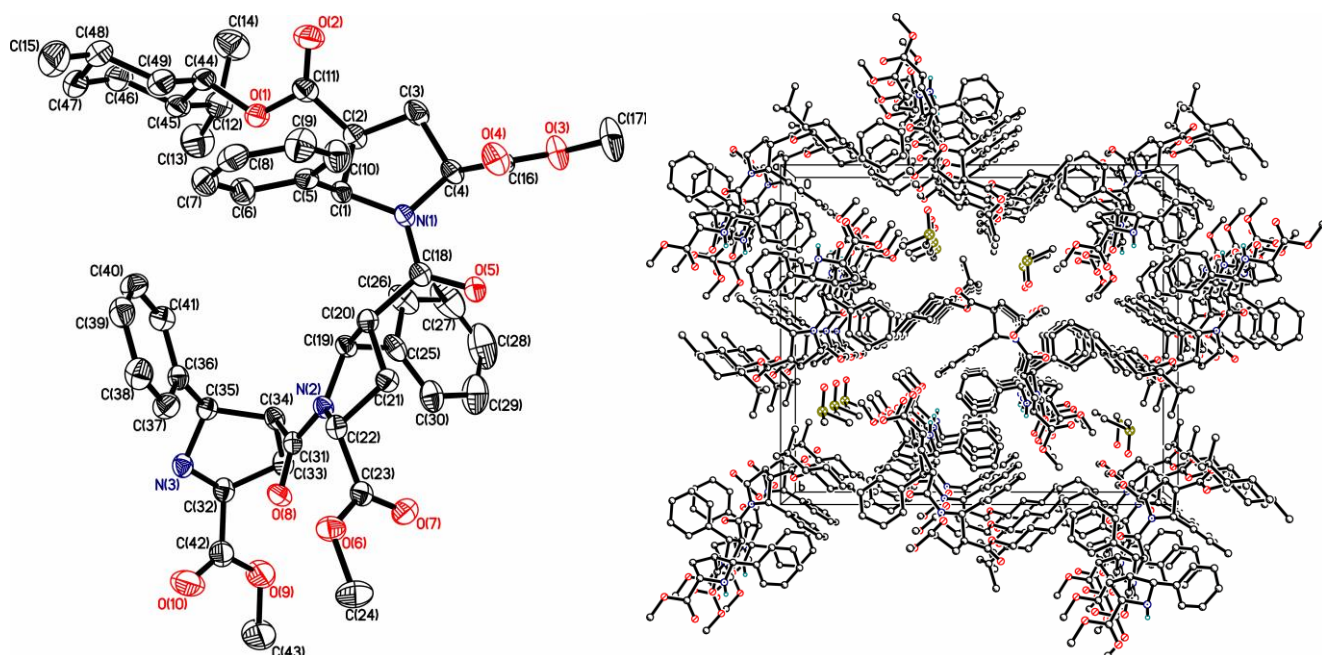


Рисунок 3.11. Молекулярная структура (слева) и кристаллическая упаковка (справа)  $\beta$ -пролинового тримера (–)-**204** по данным РСА [125].

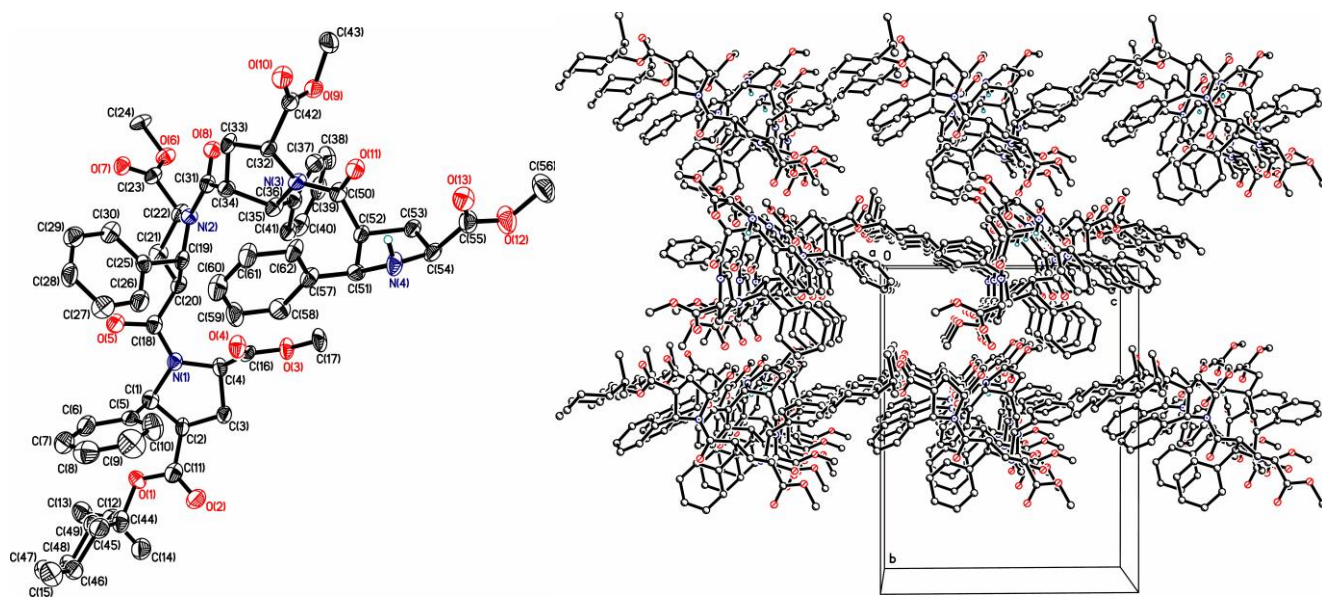


Рисунок 3.12. Молекулярная структура (слева) и кристаллическая упаковка (справа)  $\beta$ -пролинового тетрамера (+)-**228** по данным РСА [125].

Конфигурации  $\beta$ -пептидных связей в полученных  $\beta$ -пролиновых олигомерах в растворе определяли посредством установления NOE-взаимодействий  $\text{H}^{\alpha}(\mathbf{i})/\text{H}^{\beta}(\mathbf{i}-1)$  для  $Z$ - $\beta$ -пептидной связи и  $\text{H}^{\delta}(\mathbf{i}+1)/\text{H}^{\beta}(\mathbf{i})$  для  $E$ - $\beta$ -пептидной связи, как и в случае  $S$ -*трет*-бутилзамещённых олигомеров (Рисунок 3.4). Для  $D$ -ментил-

замещённых тетрамера (+)-**228**, пентамера (+)-**230** и гексамера (+)-**232** в ДМСО-d<sub>6</sub> растворе при комнатной температуре преобладают конформеры с (ZZZ)-, (ZZEZ)- и (ZZEZZ)-строением β-пептидного молекулярного каркаса, соответствующие структурные формулы которых представлены в Таблице 3.10. <sup>1</sup>H ЯМР-спектральные характеристики β-пептидного молекулярного каркаса для конформеров (ZZZ)-(+)-**228**, (ZZEZ)-(+)-**230** и (ZZEZZ)-(+)-**232** определены при помощи TOCSY и NOESY/ROESY экспериментов и приведены в Таблице 3.11. Как и в случае конформационных изомеров тетрамера **177** и пентамера (-)-**181** с *E*-β-пептидной связью (Таблицы 3.4 и 3.5), химические сдвиги протонов H<sup>δ</sup> β-пролинового остатка, следующего за *E*-β-амидным фрагментом, претерпевают существенный слабопольный сдвиг (Таблица 3.11).

Таблица 3.11. <sup>1</sup>H ЯМР-спектральные характеристики конформеров (ZZZ)-(+)-**228**, (ZZEZ)-(+)-**230** и (ZZEZZ)-(+)-**232** (ДМСО-d<sub>6</sub>, 298K).

Соединение; β-Pro остаток	H <sup>α</sup> химический сдвиг, м.д.	H <sup>δ</sup> химический сдвиг, м.д.	H <sup>β</sup> химический сдвиг, м.д.	H <sup>γ</sup> химический сдвиг, м.д.
<b>(ZZZ)-(+)-228</b>				
<b>4</b> , C-концевой	5.58	3.52	3.82	2.21; 2.36
<b>3</b>	5.49	3.36	3.20	1.79; 2.03
<b>2</b>	4.94	3.38	2.63	1.61; 2.08
<b>1</b> , N-концевой	4.42	3.75	3.03	1.85; 2.02
<b>(ZZEZ)-(+)-230</b>				
<b>5</b> , C-концевой	4.85	3.63	2.53	2.00; 2.07
<b>4</b>	5.45	<b>5.51</b>	3.15	2.31; 2.54
<b>3</b>	5.67	3.66	2.83	1.98; 2.17
<b>2</b>	4.85	3.64	2.50	1.99; 2.08
<b>1</b> , N-концевой	4.75	3.22	2.98	1.72; 2.10
<b>(ZZEZZ)-(+)-232</b>				
<b>6</b> , C-концевой	5.87	3.83	3.68	2.20; 2.32
<b>5</b>	5.65	3.21	2.88	1.53; 1.98
<b>4</b>	5.71	<b>5.38</b>	3.11	2.25; 2.58
<b>3</b>	5.69	3.60	3.16	2.08; 2.21
<b>2</b>	5.22	3.67	2.70	1.68; 2.06
<b>1</b> , N-концевой	4.74	3.64	2.96	1.72; 2.08

Причина предпочтительного существования  $\beta$ -пептидных связей в изучаемых альтернированных поли- $\beta$ -пролинах в  $Z$ -конфигурации может заключаться в  $n \rightarrow \pi_{C=O}^*$  стабилизации, которая рассматривалась для *транс*-акриламида **CXXI** (схема 3.3). Существование взаимодействия между неподелённой парой электронов ( $n$ ) атома кислорода  $\beta$ -пептидного карбонильного фрагмента и разрыхляющей  $\pi^*$ -орбиталью карбонильного фрагмента периферийной сложноэфирной группы в  $\delta$ -положении пирролидинового кольца должно приводить к *эффекту пирамидализации* [151,153] боковой алкоксикарбонильной группы – выведению атома углерода  $C^\varepsilon$  из плоскости, образованной атомом углерода  $C^\delta$  и двумя атомами кислорода рассматриваемой алкоксикарбонильной группы, на расстояние  $\Delta$  (Рисунок 3.13). Расстояние между атомами  $O_{i-1}$  и  $C_i$  ( $d$ ) при наличии перекрытия между  $n$  и  $\pi_{C=O}^*$  не должно превышать сумму ван-дер-ваальсовых радиусов кислорода и углерода ( $3.22 \text{ \AA}$ ), а расчётная энергия единичного  $n \rightarrow \pi_{C=O}^*$  взаимодействия может составлять до  $0.64$  ккал/моль [153]. Параметры предполагаемых  $n \rightarrow \pi_{C=O}^*$  взаимодействий были извлечены из рентгеноструктурных данных  $\beta$ -Про димера (–)-**189**, тримера (–)-**204** и тетрамера (+)-**228** (Таблица 3.12).

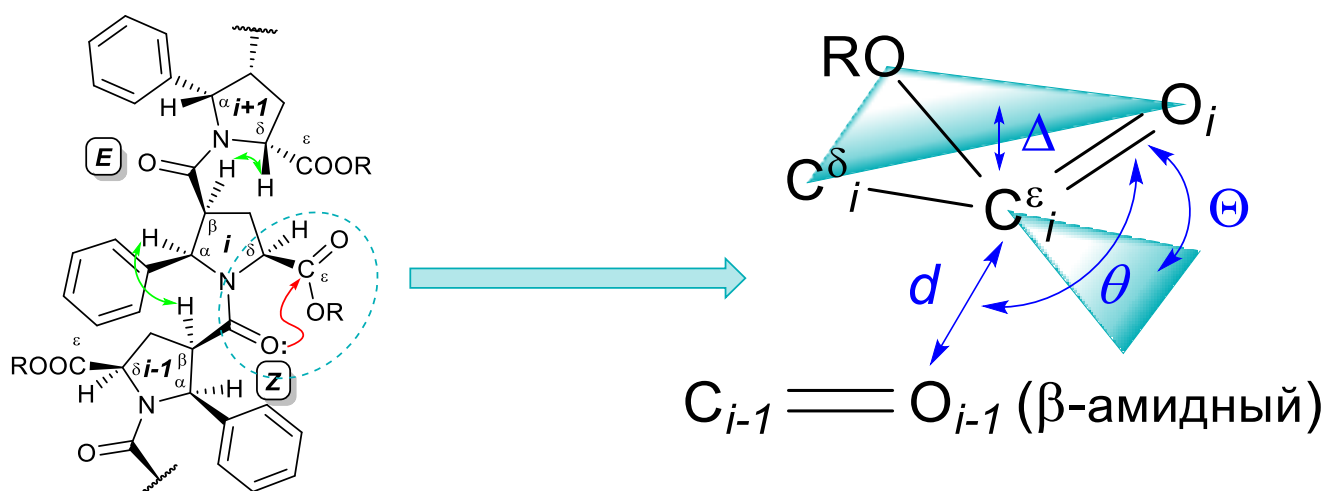


Рисунок 3.13. Структурные параметры  $n \rightarrow \pi_{C=O}^*$  взаимодействий ( $d$ ,  $\theta$ ,  $\Delta$ ,  $\Theta$ ), стабилизирующих  $Z$ - $\beta$ -пептидную связь в альтернированных  $\beta$ -пролиновых олигомерах. Зелёными стрелками обозначены NOE-взаимодействия, характерные для  $Z$ - и  $E$ - $\beta$ -пептидных связей [125].



Таблица 3.12. Структурные параметры  $\beta$ -Pro олигомеров (-)-**189**, (-)-**204** и (+)-**228**, рассчитанные из кристаллографических данных и характеризующие  $n \rightarrow \pi_{C=O}^*$  взаимодействия.

$O_{i-1}$	$C^{\epsilon}_i$	$O_i$	$C^{\delta}_i$	$d$ (Å)	$\theta$ (градусов)	$\Delta$ (Å)	$\Theta$ (градусов)
Димер (-)- <b>189</b> (CCDC 1032603)							
$O_1$	$C^{\epsilon}_2$	$O_2$	$C^{\delta}_2$	2.819(3)	100.97(19)	0.030(3)	3.5
Тример (-)- <b>204</b> (CCDC 981128)							
$O_1$	$C^{\epsilon}_2$	$O_2$	$C^{\delta}_2$	2.656(2)	98.09(13)	0.034(2)	4.0
$O_2$	$C^{\epsilon}_3$	$O_3$	$C^{\delta}_3$	2.796(2)	94.62(13)	0.031(2)	3.7
Тетрамер (+)- <b>228</b> (CCDC 981129)							
$O_1$	$C^{\epsilon}_2$	$O_2$	$C^{\delta}_2$	2.775(8)	110.9(5)	0.048(7)	5.8
$O_2$	$C^{\epsilon}_3$	$O_3$	$C^{\delta}_3$	2.684(7)	99.3(4)	0.021(7)	2.6
Тетрамер (+)- <b>228</b> (CCDC 981130)							
$O_1$	$C^{\epsilon}_2$	$O_2$	$C^{\delta}_2$	2.670(3)	112.70(15)	0.026(2)	3.1
$O_2$	$C^{\epsilon}_3$	$O_3$	$C^{\delta}_3$	2.704(3)	102.34(14)	0.016(2)	2.0

Два различных типа кристаллов были получены из метанольного (CCDC 981129) и этилацетатного (CCDC 981130) растворов тетрамера (+)-**228**. Во всех фрагментах изучаемых  $\beta$ -пролиновых олигомеров с  $Z$ - $\beta$ -пептидными связями определяются близкие контакты  $d$ , на 13-17% более короткие, чем сумма ван-дер-ваальсовых радиусов кислорода и углерода (Таблица 3.12). Угол  $\theta$  во всех случаях попадает в диапазон 95-125°, характерный для оптимальной траектории нуклеофильного присоединения к карбонильному атому углерода карбоксиалкильной боковой группы [151,153]. Наконец, параметры пирамидализации  $\Delta$  и  $\Theta$  также указывают на искажение геометрии сложноэфирной группы, выражающееся в сближении атома углерода  $C^{\epsilon}$  с атомом кислорода  $Z$ - $\beta$ -пептидной связи (Таблица 3.12). Все вместе рассмотренные характеристики указывают на взаимодействие карбонильных фрагментов  $\beta$ -пептидных и боковых алкоксикарбонильных групп, что объясняет преимущественное существование  $\beta$ -пептидных связей в полученных в настоящей работе альтернированных  $\beta$ -пролиновых олигомерах в  $Z$ -конфигурации.

КД-исследование ментилзамещённых  $\beta$ -пролиновых олигомеров позволило выявить определённые закономерности взаимодействия нового класса  $\beta$ -пептидов с поляризованным УФ-излучением [125]. Прежде всего, КД-спектры  $\beta$ -пролиновых олигомеров, полученных из D- и L-ментолов (D- и L-ряды), симметричны относительно оси длин волн, что обосновывает зеркальную структурную симметрию рассматриваемых рядов (Рисунок 3.14). Для удобства последующего обсуждения будет использована нумерация, приведённая в Таблице 3.13, которая отражает количество пирролидиновых звеньев в олигомерной цепи и L- или D-ментильный фрагмент на C-конце пептидной цепи. Например, **D-4a** соответствует  $\beta$ -пролиновому тетрамеру, которому в предыдущем обсуждении соответствует номер (+)-**228** и полученному из D-ментилакрилата. Индекс «a» обозначает незамещённые фенильные заместители и метоксикарбонильные группы на периферии  $\beta$ -пептидного молекулярного каркаса, индекс «c» обозначает незамещённые фенильные заместители и *трет*-бутоксикарбонильные группы на периферии  $\beta$ -пептидного молекулярного каркаса (Таблицы 3.9, 3.10 и 3.13).

Характерной особенностью рассматриваемых КД-спектров является различие форм спектральных линий чётных (Рисунок 3.14 a,c) и нечётных (Рисунок 3.14 b,d) рядов  $\beta$ -Pro олигомеров. Для чётных олигомеров **D-a**-ряда наблюдается положительная полоса поглощения при 187–190 нм, пересечение нулевой линии при 193–196 нм и отрицательная полоса поглощения при 198–201 нм (Рисунок 3.14 a). Для тримера **D-3a** и пентамера **D-5a** соответствующие параметры сдвинуты в длинноволновую область и составляют 193–195 нм для максимума положительной полосы поглощения, 205–214 нм и 224–225 нм для пересечения нулевой линии и 217–220 нм для максимума отрицательной полосы поглощения (Рисунок 3.14 b). Также у нечётных олигомеров **D-a**-ряда проявляется сильное отрицательное поглощение при 183–185 нм и дополнительное пересечение нулевой линии при 186–190 нм (Рисунок 3.14 b). Расположение и интенсивности полос поглощения  $\beta$ -Pro олигомеров **L-a**-ряда инвертированы относительно приведённых характеристик для олигомеров **D-a**-ряда (Рисунок 3.14 c,d).

Таблица 3.13. Нумерация  $\beta$ -Pro олигомеров, используемая при обсуждении КД-спектральных данных.

	Номер соединения	L/D код	Номер соединения	L/D код	Номер соединения	L/D код
мономер	(-)-162	D-1a	(+)-157	L-1a	(+)-161	L-1c
димер	(+)-186	D-2a	(-)-195	L-2a	(-)-200	L-2c
тример	(+)-226	D-3a	(-)-204	L-3a	(-)-206	L-3c
тетрамер	(+)-228	D-4a	(-)-210	L-4a	(-)-212	L-4c
пентамер	(+)-230	D-5a	(-)-216	L-5a	(-)-218	L-5c
гексамер	(+)-232	D-6a	(-)-222	L-6a	(-)-224	L-6c

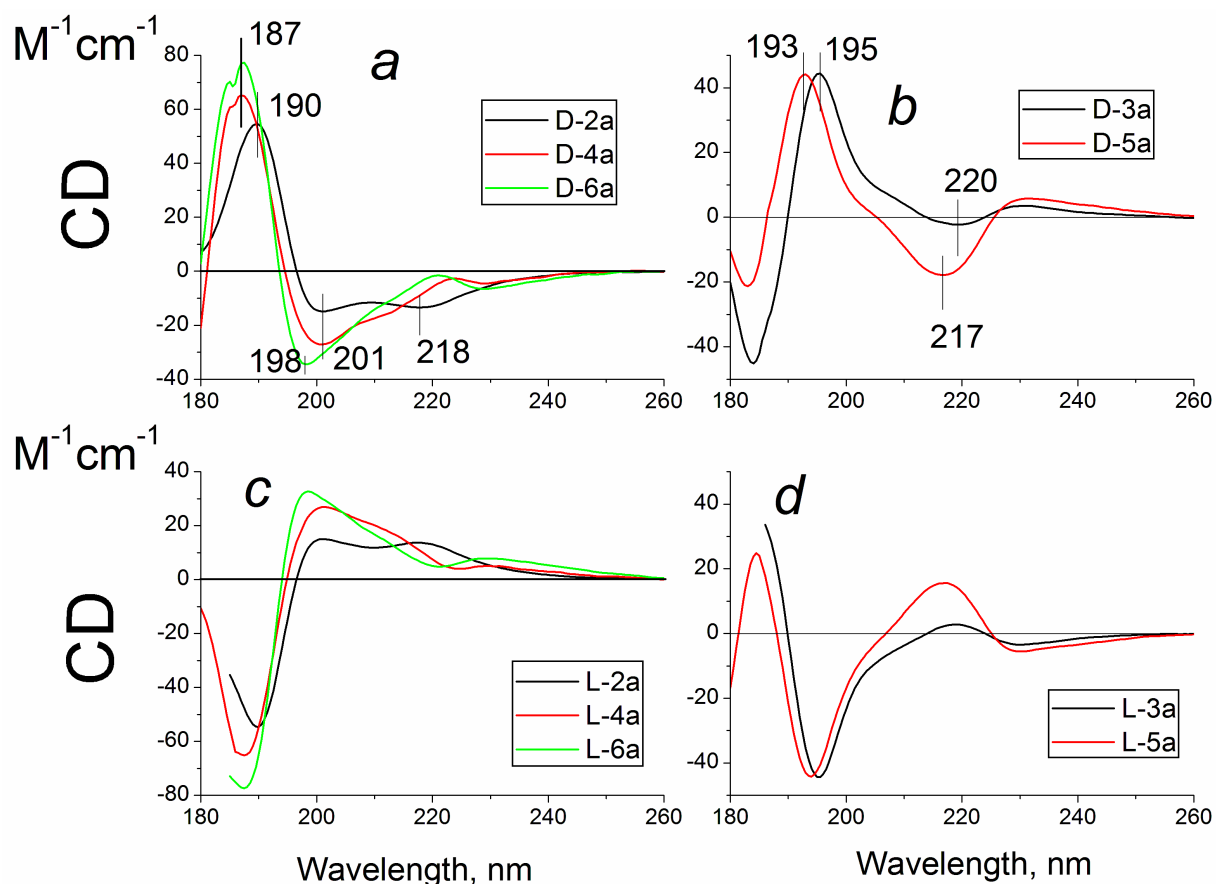


Рисунок 3.14. КД-спектры ментилзамещённых альтернированных  $\beta$ -Pro олигомеров в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , нормированные по концентрациям образцов.

При дополнительной нормировке на количество мономерных единиц 5-Ar-2-ПКК, составляющих  $\beta$ -пептидный каркас олигомера, проявляется ещё одна особенность рассматриваемого класса альтернированных  $\beta$ -пролиновых олигомеров, заключающаяся в монотонном уменьшении интенсивности КД-сигнала в чётном и нечётном подрядах (Рисунок 3.15).

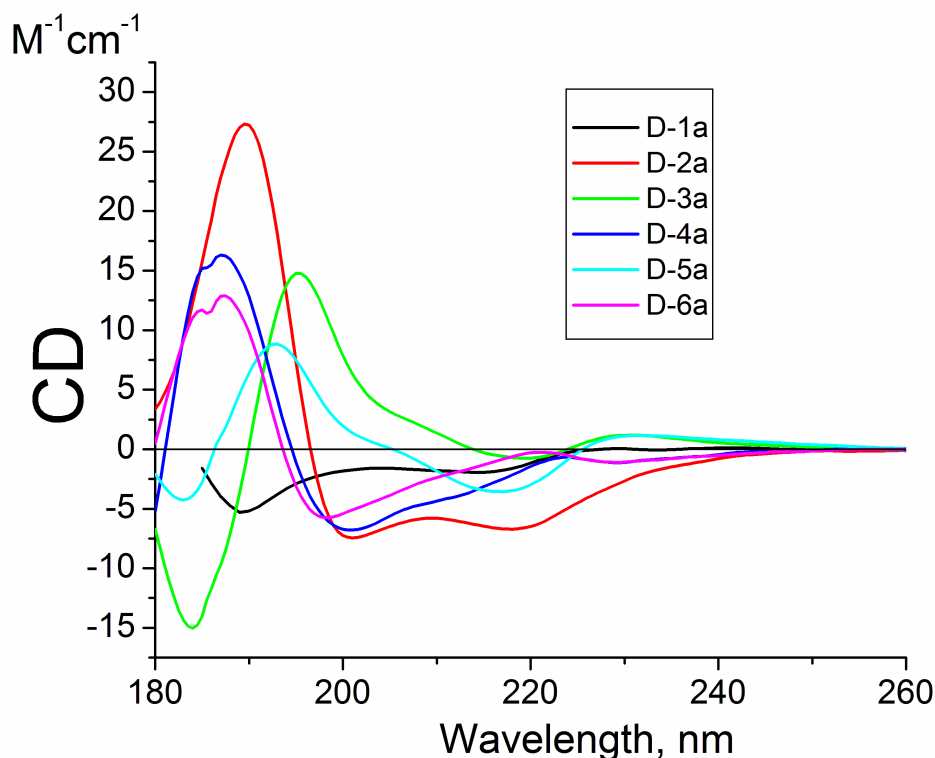


Рисунок 3.15. КД-спектры D-ряда альтернированных  $\beta$ -Pro олигомеров в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , нормированные по количеству мономерных пирролидиновых звеньев в молекуле олигомера и по концентрациям образцов.

КД-спектры  $\beta$ -Pro олигомеров **D-а**-ряда полностью совпадают с ранее рассмотренными КД-спектральными характеристиками энантиомерно чистых олигомеров **(-)-169**, **(+)-173**, **(-)-177**, **(-)-181** (Рисунок 3.8). Данный факт свидетельствует о том, что дипольные моменты электронных переходов, формирующие наблюдаемый эффект Коттона, аналогично расположены в 3D пространстве вследствие близких по строению вторичных структур коррелирующих олигомеров (Рисунок 3.16, *слева*). Также совпадение КД-спектральных линий разных рядов поли- $\beta$ -пролинов, независимо полученных из энантиомерно чистого производного 5-Arg-2-ПКК **(-)-40** и D-ментилакрилата, указывает на сопоставимую диастереомерную чистоту олигомеров обоих рядов, которая в случае  $\beta$ -Pro олигомеров **D-а**-ряда не может быть сопоставлена с рацематом. Введение *трет*-бутоксикарбонильных групп в периферийные положения  $\beta$ -Pro олигомеров **L-с**-ряда приводит к изменению характера КД-поглощения в области 190–220 нм по сравнению с содержащими

карбоксиметильные заместители **L-а**-олигомерами, по-видимому, вследствие реорганизации вторичной структуры соответствующих соединений (Рисунок 3.16).

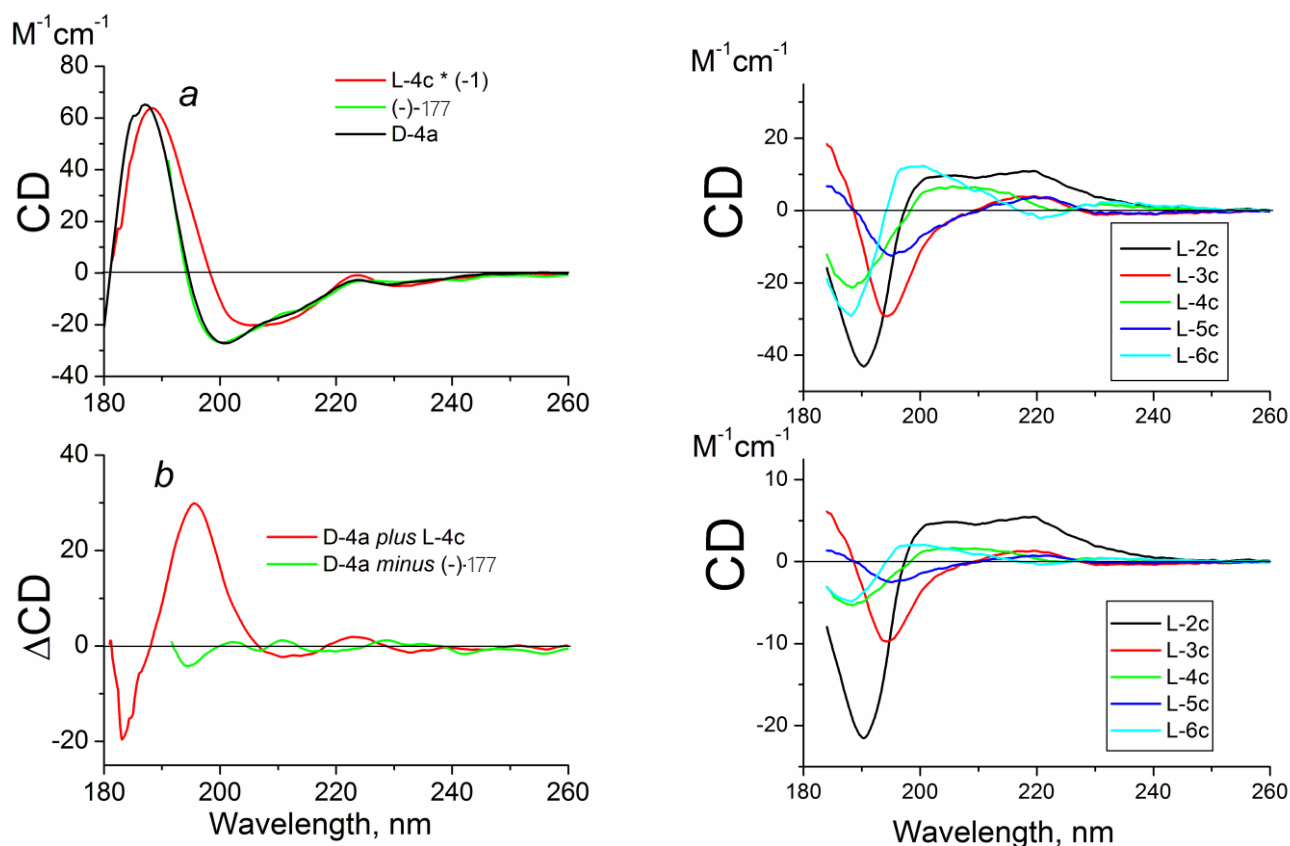


Рисунок 3.16. Слева: (а) КД-спектры тетрамеров **D-4a**, **L-4c** (умноженный на  $-1$ ) и  $(-)$ -**177** в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , нормированные по концентрациям образцов. (б) Разностные кривые, полученные вычитанием спектральных линий **L-4c** и  $(-)$ -**177** из спектральной линии **D-4a**. Справа: КД-спектры  $\beta$ -Pro олигомеров **L-с**-ряда (Таблица 3.13) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , нормированные по концентрациям образцов (*вверху*) и по количеству мономерных пирролидиновых звеньев в молекуле олигомера и по концентрациям образцов (*внизу*).

Наблюдаемый эффект Коттона в рассматриваемых  $\beta$ -Pro олигомерах формируется дипольными моментами электронных переходов структурных фрагментов  $\beta$ -пептидов, обладающих определённой вторичной структурой, на что указывает сопоставление формы и интенсивности соответствующих КД-спектральных линий с КД-спектрами мономерных 4-ментилкарбоксиипроизводных 5-Ar-2-ПКК **L-1a** и **D-1a** (Рисунки 3.15 и 3.17). Сами же вторичные структуры  $\beta$ -пролиновых олигомеров в растворе достаточно устойчивы, что, например, подтверждается неизменностью КД-спектральной линии раствора пентамера **D-5a** в  $\text{CH}_3\text{CN}$  в диапазоне температур 20-80 °C (Рисунок 3.17).

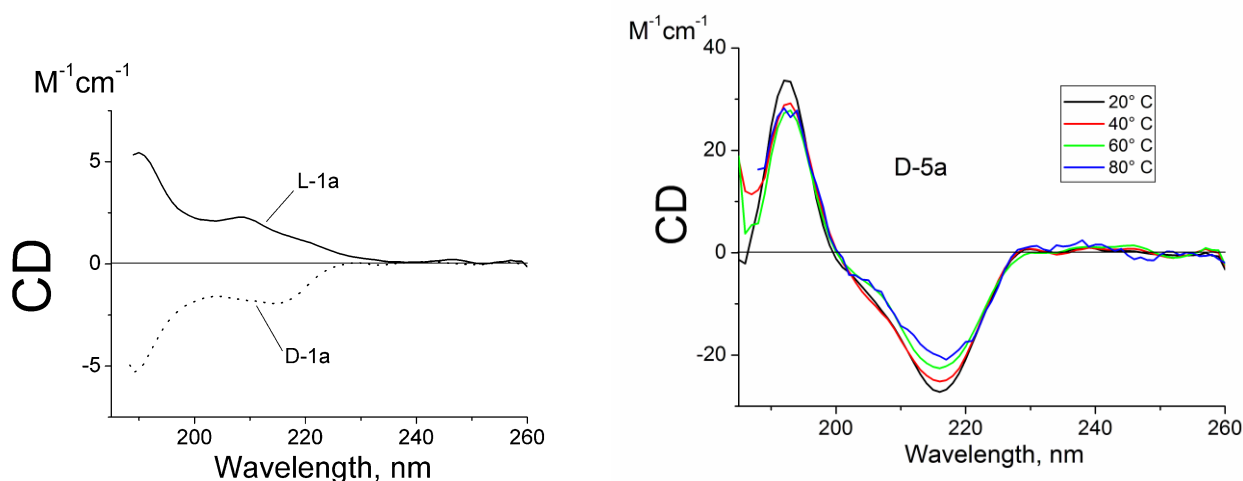


Рисунок 3.17. Слева: КД-спектры мономеров **L-1a** и **D-1a**. Справа: КД-спектры пентамера **D-5a** в CH<sub>3</sub>CN при различной температуре раствора.

Таким образом, в настоящей главе диссертационной работы представлены результаты экспериментальных исследований по разработке *принципиально нового метода синтеза олигомеров упорядоченного строения*, в том числе энантиомерно чистых, основанного на 1,3-ДЦ АИ и пространственно затруднённых акриламидах. *Впервые* получены оптически активные функционализированные β-пролиновые олигомеры альтернированного строения с числом пирролидиновых звеньев до *шести* включительно. В отличие от традиционных методов синтеза β-пептидов, использующих преимущественно классические методы создания пептидной связи, разработанный метод *циклоприсоединительной олигомеризации* не требует дополнительных синтетических стадий по введению/удалению защитных групп и активации карбоксильной функции. С использованием разработанной методологии в данном разделе работы получены 49 новых индивидуальных оптически активных органических соединений, содержащих альтернированный молекулярный каркас поли-β-пролина, 12 новых индивидуальных рацемических β-пролиновых олигомеров и их производных. Также получены 10 новых индивидуальных рацемических и оптически активных N-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов. Кроме того, установлен и обоснован теоретически и экспериментально эффект конформационной фиксации CF<sub>3</sub>-группы, позволяющий получать функционализированные β-пролиновые димеры гомохирального

строения. *Впервые* получены 2 новых индивидуальных фторированных  $\beta$ -пролиновых димера гомохирального строения методом, не использующим введения/удаления защитных групп и активации карбоксильной функции. В результате проведённых исследований *впервые* привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот встроена в олигомерные соединения  $\beta$ -пептидной природы, причём существует возможность внедрения нескольких рассматриваемых ПС с различными по составу заместителями.

**Глава 4. Модификации функциональных групп в синтезированных соединениях, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (обсуждение результатов)**

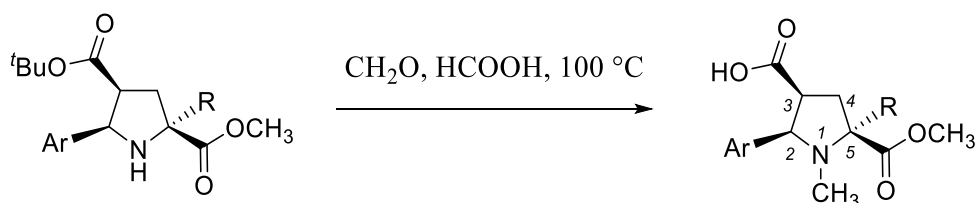
В предыдущих Главах мы рассмотрели известные из литературных источников данные по установленной биологической активности для низкомолекулярных органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, и результаты собственных экспериментальных исследований, предоставляющие возможность получения структурно разнообразных рацемических и оптически активных соединений, содержащих ту же ПС. Как правило, молекулярный каркас 5-Ar-2-ПКК в обладающих биологической активностью соединениях модифицирован путём синтетических структурных трансформаций эндоциклического фрагмента вторичного амина и экзоциклического карбоксильного заместителя, а также введением различных заместителей в пирролидиновый и арильный фрагменты 5-Ar-2-ПКК. В настоящей главе диссертационного исследования будут рассмотрены синтетические модификации полученных на предыдущем этапе производных 5-Ar-2-ПКК, позволяющие увеличить молекулярное разнообразие соединений для последующего изучения биологической активности и определения соотношений «структура–активность». Далее в порядке нумерации атомов в пирролидиновом кольце 5-Ar-2-ПКК будут последовательно рассмотрены реакции алкилирования/ацилирования вторичной аминогруппы (1-ое положение), восстановления и последующей модификации сложноэфирной группы при 2-ом углеродном атоме и трансформации электроноакцепторной группы при 4-ом стереогенном центре, в результате проведения которых получены разнообразные органические соединения, содержащие молекулярный каркас ПС 5-Ar-2-ПКК.

Для модификации физико-химических и биологических свойств содержащих аминокислотный фрагмент соединений, в том числе протеолитической стабильности и мембранной проницаемости, в ряде случаев применяется приём N-метилирования [154]. Для получения N-метил-5-Ar-2-ПКК из рацемических



5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов мы использовали метилирование по Эшвейлеру-Кларку (Eschweiler-Clarke) [155]. Достаточно жёсткие условия реакции и сильноокислая среда, помимо целевого N-метилирования, привели к хемоселективному гидролизу *трет*-бутилового эфира в исходных диэфирах 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40-55**, **57-60** и получению *N*-метил-2-арилпирролидин-3-карбоновых кислот **233-252** (Таблица 4.1) [88,89].

Таблица 4.1. Восстановительное алкилирование и гидролиз ортогонально защищённых 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов **40-55**, **57-60** в условиях реакции Эшвейлера-Кларка [88,89].



5-арилпирро- лидин-2,4- дикар- боксилат	Ar	R	<i>N</i> -метил- пирролидин- 3-карбоновая кислота	Выход <i>N</i> -метил- пирролидин-3- карбоновой кислоты, %
<b>40</b>	фенил	H	<b>233</b>	41
<b>41</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>234</b>	95
<b>42</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>235</b>	90
<b>43</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>236</b>	83
<b>44</b>	2,3-(F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>237</b>	40
<b>45</b>	2-F-5-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>238</b>	46
<b>46</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>239</b>	57
<b>47</b>	2,4-(Cl) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>240</b>	75
<b>48</b>	фенил	CH <sub>3</sub>	<b>241</b>	68
<b>49</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>242</b>	64
<b>50</b>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>243</b>	75
<b>51</b>	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>244</b>	86
<b>52</b>	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>245</b>	74
<b>53</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>246</b>	91
<b>54</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>247</b>	75
<b>55</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>248</b>	50
<b>57</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>249</b>	67
<b>58</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	<b>250</b>	36
<b>59</b>	фенил	<i>t</i> Bu	<b>251</b>	83
<b>60</b>	3-пиридил	<i>t</i> Bu	<b>252</b>	37

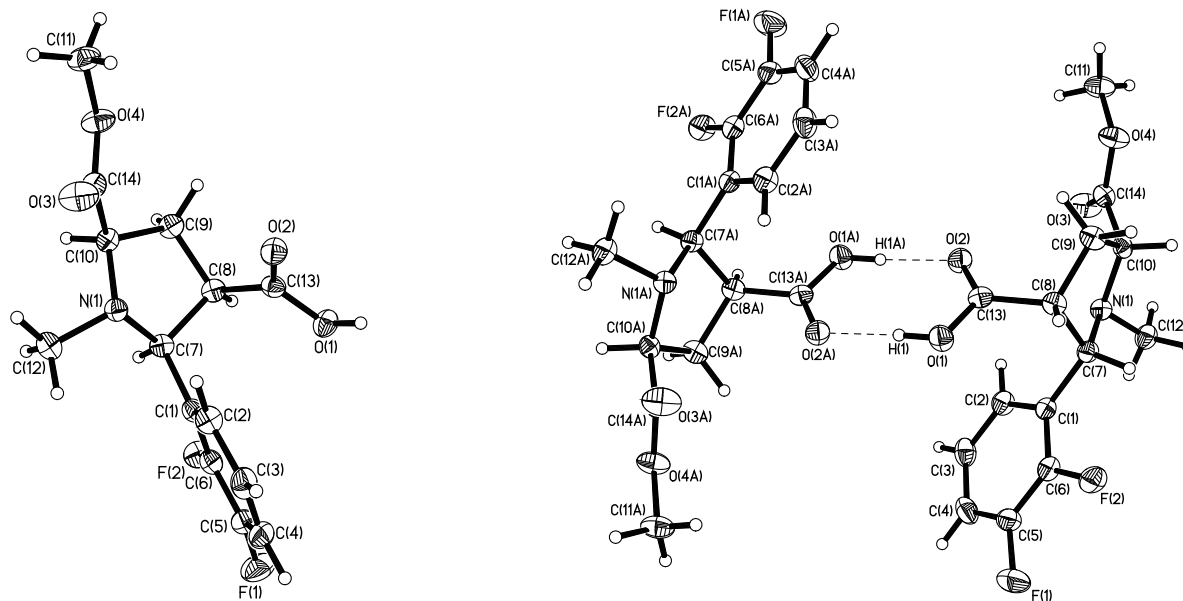


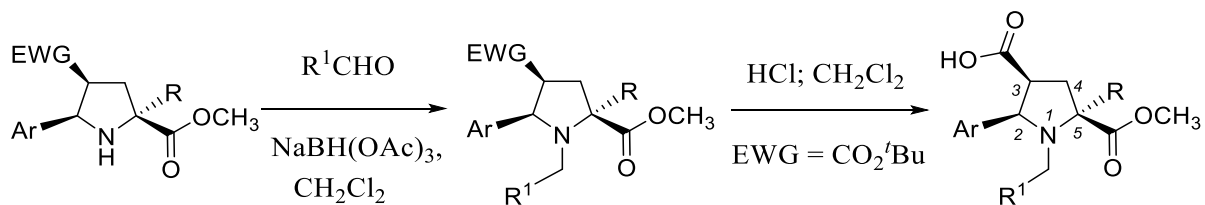
Рисунок 4.1. Молекулярная структура рацемической *N*-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты **237** по данным РСА и межмолекулярные взаимодействия в кристалле [88].

Характерной особенностью полученных *N*-метилпирролидинкарбоновых кислот **233-252** является большая величина КССВ  $^3J(\text{H}^2/\text{H}^3)$ , составляющая 10.0-10.5 Гц в ДМСО- $d_6$  растворе. Все заместители при трёх стереогенных центрах сохраняют относительную *цис*-конфигурацию, что подтверждается рентгеноструктурным исследованием соединения **237** (Рисунок 4.1). Выходы метиловых эфиров *N*-метилованных пирролидин-3,5-дикарбоновых кислот варьируются от умеренных до высоких и определяются временем проведения реакции и соблюдением параметров нейтрализации реакционной смеси. В оптимизированных условиях *N*-метил-2-арилпирролидин-3-карбоновые кислоты могут быть получены из 5-Аг-2-ПКК-предшественников в количествах нескольких десятков граммов.

Введение более сложных алкильных заместителей в 1-е положение производных 5-Аг-2-ПКК, содержащих электроноакцепторный заместитель в 4-ом положении пирролидинового цикла, осуществлено при помощи восстановительного алкилирования альдегидами в присутствии триацетоксиборогидрида натрия ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) [156]. 5-Арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты **40** и **56** и пирролидинилвинилсульфоны **86** и **87** при взаимодействии с альдегидами различной природы в присутствии  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  образуют *N*-алкилированные

продукты **253-257** (Таблица 4.2). Последующий гидролиз соединений **253** и **254** в кислых условиях приводит к получению *N*-алкил-2-арилпирролидин-3-карбоновых кислот **258** и **259** (Таблица 4.2) [89].

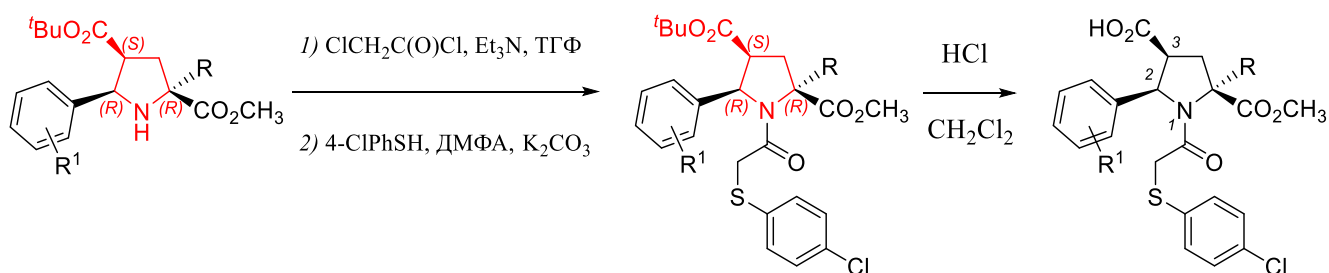
Таблица 4.2. Восстановительное алкилирование рацемических 4-EWG-замещённых 5-Ar-2-ПКК **40, 56, 86, 87** [89,97].

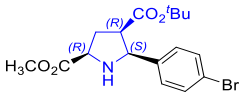
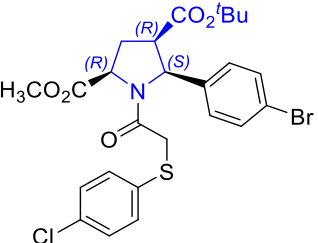


4-EWG-5-Ar-2-ПКК	Ar	R	R <sup>1</sup>	<i>N</i> -алкил-4-EWG-5-Ar-2-ПКК; EWG	Выход <i>N</i> -алкил-4-EWG-5-Ar-2-ПКК, %	<i>N</i> -алкил-пирролидин-3-карбоновая кислота; выход, %
<b>40</b>	фенил	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>253</b> ; CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	81	<b>258</b> ; 58
<b>56</b>	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	PhCH=CH	<b>254</b> ; CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	95	<b>259</b> ; 57
<b>86</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Et	<b>255</b> ; SO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	53	—
<b>86</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	PhCH=CH	<b>256</b> ; SO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	90	—
<b>87</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	PhCH=CH	<b>257</b> ; SO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	71	—

Ацилирование представляет собой очевидную синтетическую модификацию любой аминной функциональной группы и было использовано для структурного преобразования пирролидинового кольца полученных производных 5-Ar-2-ПКК. В качестве ацилирующего агента мы использовали хлорацетилхлорид, бифункциональный реагент, позволяющий в дальнейшем проводить реакции нуклеофильного замещения в алифатической цепи. При ацилировании диэфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40, 41, 48, 56** с высокими выходами образовывались соответствующие хлорацетамиды, которые оказались чувствительными к внешним условиям соединениями, вследствие чего вводились в дальнейшие реакции без дополнительной очистки (Таблица 4.3).

Таблица 4.3. N-ацильная структурная модификация рацемических и оптически активных диэфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40**, **41**, **48**, **56** [127,157]. Указаны абсолютные конфигурации стереоцентров для соединения (+)-**41** и полученного из него (арилтио)ацетамида (+)-**261**. В случае рацемических производных 5-Ar-2-ПКК подразумеваются относительные конфигурации стереоцентров. Абсолютные конфигурации пирролидина (-)-**41** и полученного из него (арилтио)ацетамида (-)-**261** приведены в соответствующих ячейках Таблицы.



5-Ar-пирролидин-2,4-дикарбоксилат	R <sup>1</sup>	R	N-(2-((4-хлорфенил)-тио)ацетил)-5-Ar-пирролидин-2,4-дикарбоксилат; выход, %	N-(2-((4-хлорфенил)-тио)ацетил)пирролидин-3-карбоновая кислота; выход, %
<b>40</b>	H	H	<b>260</b> ; 65 [157]	<b>264</b> ; 87 [157]
<b>41</b>	4-Br	H	<b>261</b> ; 71 [157]	—**
(+)- <b>41</b>	4-Br	H	(+)- <b>261</b> ; 72; <i>ee</i> > 99.0%*	—**
(-)- <b>41</b> 	4-Br	H	(-)- <b>261</b> ; 65; <i>ee</i> 98.4%* 	—**
<b>48</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>262</b> ; 72 [157]	<b>265</b> ; 94 [157]
<b>56</b>	2-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	<b>263</b> ; 68 [157]	—**

\* Определён при помощи хиральной ВЭЖХ [127]. \*\* Эксперимент не проводился.

В качестве нуклеофильного агента для введения дополнительного структурного элемента в ацетамидный фрагмент N-ацилированных производных 5-Ar-2-ПКК был использован *m*-хлортиофенол, что привело к получению (арилтио)ацетамидов **260-263** в результате двухстадийного синтеза (Таблица 4.3). При использовании энантиомерно чистых производных 5-Ar-2-ПКК (+)-**41** и (-)-**41** получены хиральные (арилтио)ацетамиды (+)-**261** и (-)-**261**, характеризующиеся высокой степенью энантиомерной чистоты (Таблица 4.3) [127].

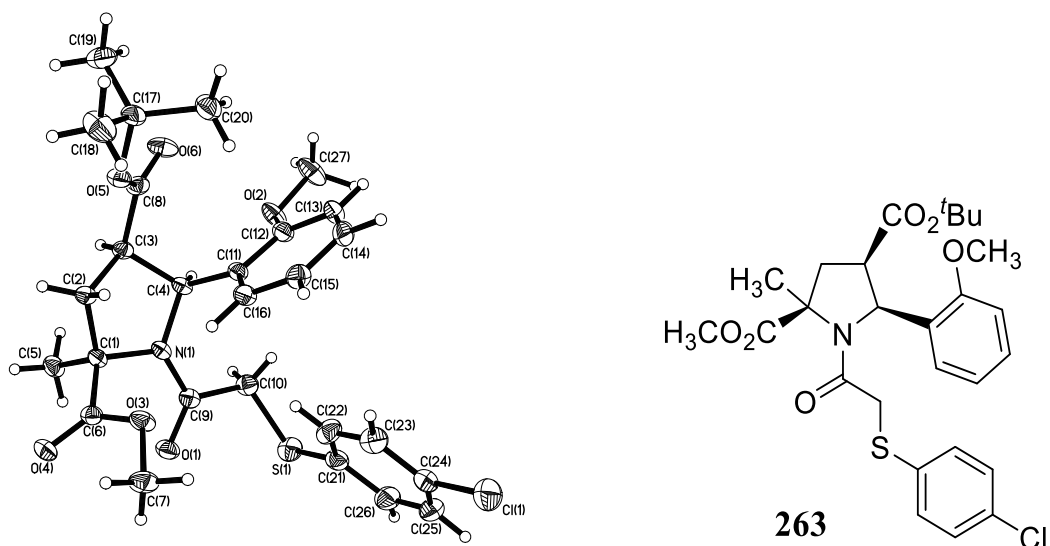
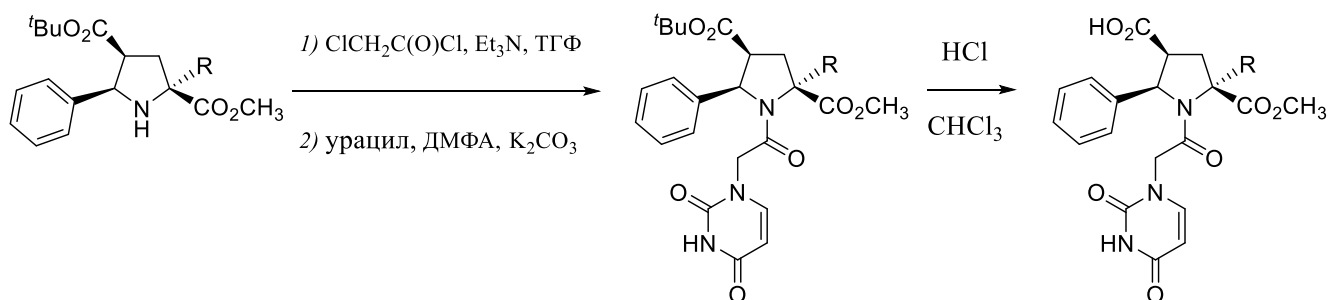


Рисунок 4.2. Молекулярная структура *N*-(2-((4-хлорфенил)тио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилата **263** по данным РСА [157].

Рентгеноструктурное исследование *N*-ацил-5-*Ar*-2-ПКК **263** подтверждает нахождение арильного и двух сложноэфирных заместителей при углеродных стереогенных центрах в *цис*-конфигурации по отношению друг к другу, а амидная связь имеет *транс*-конфигурацию (Рисунок 4.2) [157]. Гидролиз *трет*-бутиловых эфиров в соединениях **260** и **262** приводит с высокими выходами к образованию карбоновых кислот **264** и **265** соответственно, которые в дальнейшем могут быть модифицированы по свободной карбоксильной группе (Таблица 4.3).

Модификация *N*-ацильного фрагмента азотистыми основаниями в *N*-замещённых 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислотах может рассматриваться как подход к получению новых структурных блоков для конформационно ограниченных пептидно-нуклеиновых кислот (ПНК) [158]. ПНК представляют собой гибрид олигонуклеотида и пептида и способны формировать специфичные антипараллельные дуплексы со спиральной структурой между двумя комплементарными молекулами ПНК, а также высокопрочные специфичные дуплексы антипараллельной и параллельной направленности с ДНК и РНК [159]. Наличие арильных заместителей в модифицированных *N*-ацил-5-*Ar*-2-ПКК будет приводить к увеличению липофильности при встраивании в структуру ПНК и может улучшить проникновение ПНК в клетку, что в настоящее время является одним из ограничений для практического использования ПНК [158].

Таблица 4.4. N-ацильная структурная модификация рацемических диэфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40**, **48** с введением фрагмента азотистого основания.



5-Аr-пирролидин-2,4-дикарбоксилат	R	N-(2-(пиримидин-1-ил)ацетил)-5-Аr-пирролидин-2,4-дикарбоксилат; выход, %	N-(2-(пиримидин-1-ил)ацетил)пирролидин-3-карбоновая кислота; выход, %
<b>40</b>	H	<b>266</b> ; 65	<b>268</b> ; 53
<b>48</b>	CH <sub>3</sub>	<b>267</b> ; 69	<b>269</b> ; 54

Мы исследовали введение урацильного фрагмента в N-ацил-5-Аr-2-ПКК и его трансформацию в цитозиновый остаток. Обработка хлорацетамидов, полученных из 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40** и **48**, урацилом в присутствии карбоната калия (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в ДМФА приводит к региоселективному алкилированию азотистого основания по атому N<sup>1</sup> и образованию соединений **266** и **267**, гидролиз которых в кислых условиях вызывает образование карбоновых кислот **268** и **269** соответственно (Таблица 4.4). По методу Риза (С. В. Reese) через промежуточное образование триазиольных интермедиатов [160] урацилзамещённые 5-Аr-2-ПКК **266** и **267** были преобразованы в цитозинзамещённые N-ацил-5-Аr-2-ПКК **270** и **271** (Схема 4.1).

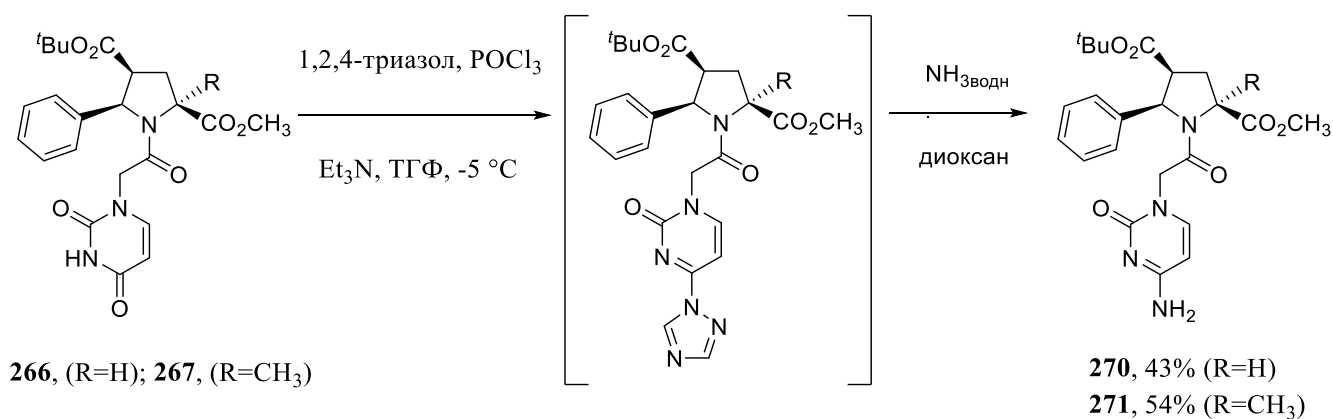


Схема 4.1

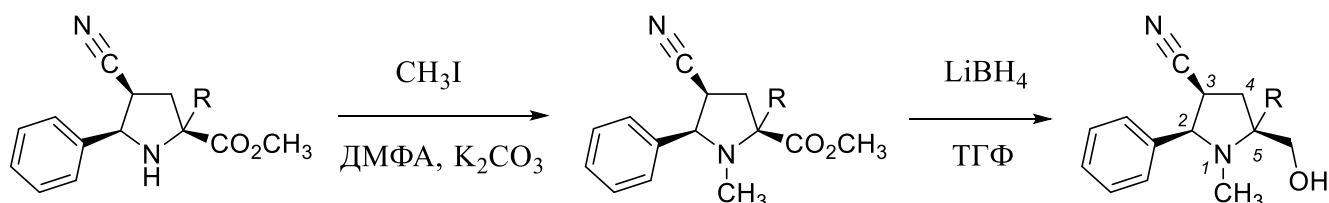
Несмотря на многофункциональность соединений **266** и **267** и использование хлорирующих и нуклеофильных реагентов, химические превращения происходят селективно по карбонильной группе в 4-ом положении урацильного фрагмента, что подтверждается детальными ЯМР-исследованиями содержащих фрагмент цитозина N-ацил-5-Ar-2-ПКК **270** и **271** (Схема 4.1).

Модификация изучаемого молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК азотистыми основаниями может быть целесообразна с точки зрения создания новых гетероциклических аналогов нуклеозидов и/или их предшественников. Структурно-модифицированные нуклеозиды проявляют противоопухолевые, антибактериальные, противовирусные свойства, что определяет большой объем исследований, направленных на синтез новых производных нуклеозидов и изучение их биологической активности [161]. Комплементарность азотистых оснований нуклеозидных аналогов и нуклеиновых кислот организма представляет собой одну из причин физиологической активности этих низкомолекулярных органических соединений. Наиболее распространенной модификацией классических нуклеозидов является замена фуранозного цикла, являющегося связывающим звеном между азотистым основанием и гидроксиметильной группой, на другой пятичленный насыщенный цикл, содержащий один или два гетероатома N, S, O в различных комбинациях [162,163]. Формальная замена эндоциклического кислорода моносахарида на атом азота позволяет получать азануклеозиды – гетероциклические нуклеозидные аналоги, имеющие центральный пирролидиновый фрагмент и характеризующиеся влиянием на ферменты системы репарации ДНК [164]. В настоящей работе для модификации пиримидиновых и пуриновых азотистых оснований мы использовали реакции их алкилирования по Мицунобу [165] спиртами, полученными восстановлением карбоксильных функций во 2-м или 4-м положении пирролидинового цикла синтезированных ранее производных 4-замещённых 5-Ar-2-ПКК.

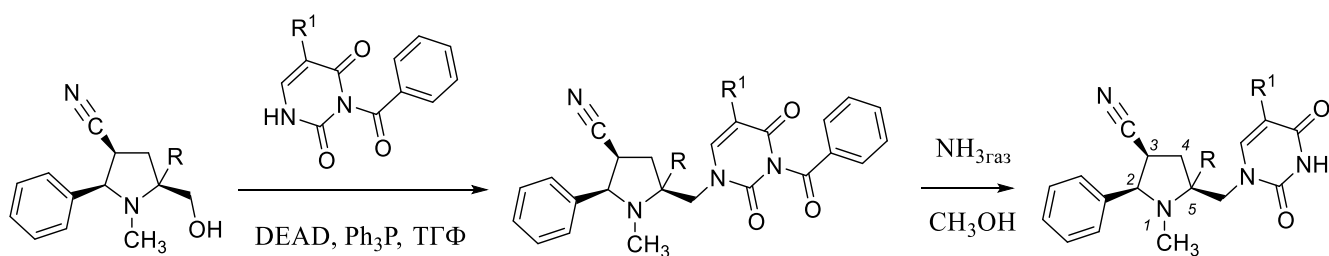
Полученные из рацемических *cis*-4-цианозамещённых 5-арилролинатов **65** и **70** N-метилпроизводные **272** и **273** селективно восстанавливали избытком

борогидрида лития ( $\text{LiBH}_4$ ) до замещённых арилпропинолов **274** и **275** (Таблица 4.5). Далее с использованием классической окислительно-восстановительной системы {трифенилфосфин ( $\text{PPh}_3$ ) / диэтилазодикарбоксилат (DEAD)} указанными аминспиртами были проалкилированы  $\text{N}^3$ -бензоилурацил и  $\text{N}^3$ -бензоилтимин (Таблица 4.5).  $\text{N}^3$ -бензоилированные производные обеспечивают региоселективное  $\text{N}^1$ -алкилирование пиридиновых азотистых оснований. Выход продукта реакции Мицунобу **276** оказался достаточно низким при использовании менее пространственно затруднённого арилпропинола **274** (Таблица 4.5) [84], что может потребовать подбора другой окислительно-восстановительной системы [165] для повышения эффективности синтеза.

Таблица 4.5. Модификация 2-го положения пирролидинового фрагмента в рацемических 4-циано-5-Ar-2-ПКК **65** и **70**.



эндо-4-CN-5-Ar-2-ПКК	R	N-CH <sub>3</sub> -4-CN-5-Ar-2-ПКК	Выход, %	5-(гидроксиметил)-1-CH <sub>3</sub> -2-Ph-пирролидин-3-карбонитрил	Выход, %
<b>65</b>	H	<b>272</b>	62	<b>274</b>	89
<b>70</b>	CH <sub>3</sub>	<b>273</b>	79	<b>275</b>	90



Амино спирт	R	R <sup>1</sup>	Продукт реакции Мицунобу	Выход, %	5-((пиримидин-1-ил)метил)-1-CH <sub>3</sub> -2-Ph-пирролидин-3-карбонитрил	Выход, %
<b>274</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>276</b>	14	<b>279</b>	79
<b>275</b>	CH <sub>3</sub>	H	<b>277</b>	52	<b>280</b>	83
<b>275</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>278</b>	78	<b>281</b>	75



Из пространственно более затруднённого аминспирта **275**  $N^1$ -алкил- $N^3$ -бензоил-пиримидины **277** и **278** были получены с хорошими выходами. Под действием основания в мягких условиях происходит дебензоилирование продуктов реакции Мицунобу **276-278** и образуются  $N^1$ -алкилированные пиримидиновые азотистые основания **279-281** (Таблица 4.5). Для модифицированных тимином арилпирролидинов **279** и **281** выполнены рентгеноструктурные исследования, подтверждающие их химическое строение и пространственную структуру (Рисунки 4.3 и 4.4). В кристаллах обоих соединений энантиомерные молекулы взаимодействуют посредством двух водородных связей между тиминовыми остатками, причём в соединении **279** эти связи на 0.15 Å короче, чем в структурном аналоге **281** (Рисунки 4.3 и 4.4).

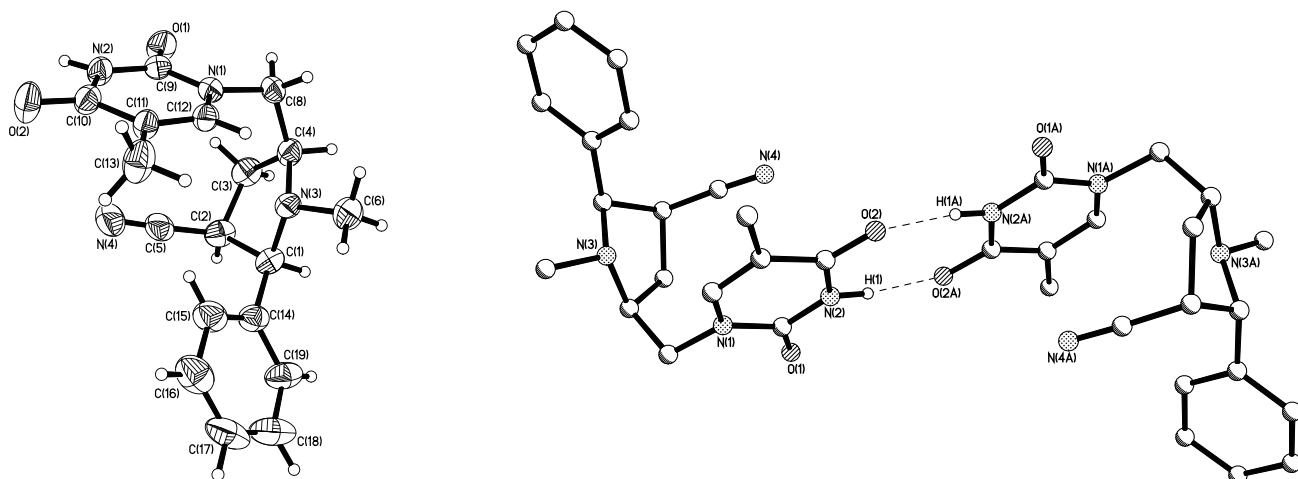


Рисунок 4.3. Молекулярная структура рацемического 1-метил-5-((пиримидин-1-ил)метил)-2-фенилпирролидин-3-карбонитрила **279** по данным РСА [84] и межмолекулярные взаимодействия в кристалле.  $H(1)\dots O(2A)$  1.89(3) Å.

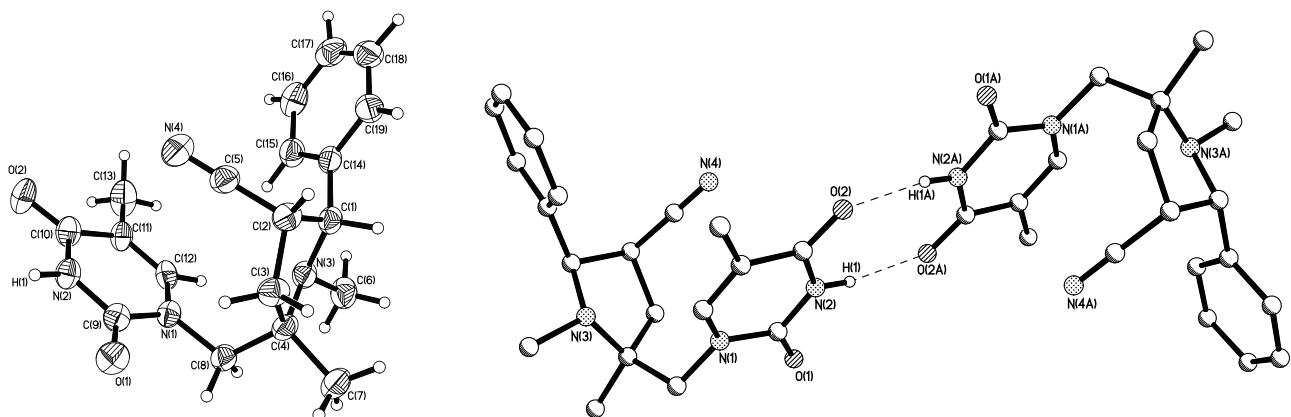
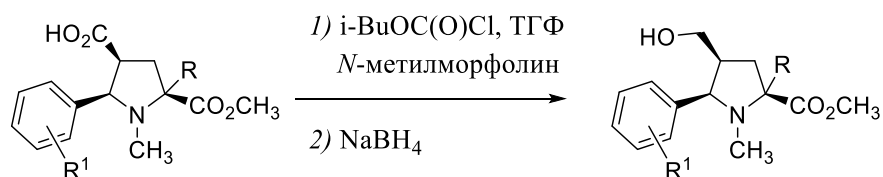


Рисунок 4.4. Молекулярная структура рацемического 1-метил-5-((пиримидин-1-ил)метил)-2-фенилпирролидин-3-карбонитрила **281** [CCDC 1498646] по данным РСА и межмолекулярные взаимодействия в кристалле.  $H(1)\dots O(2A)$  2.04(3) Å.

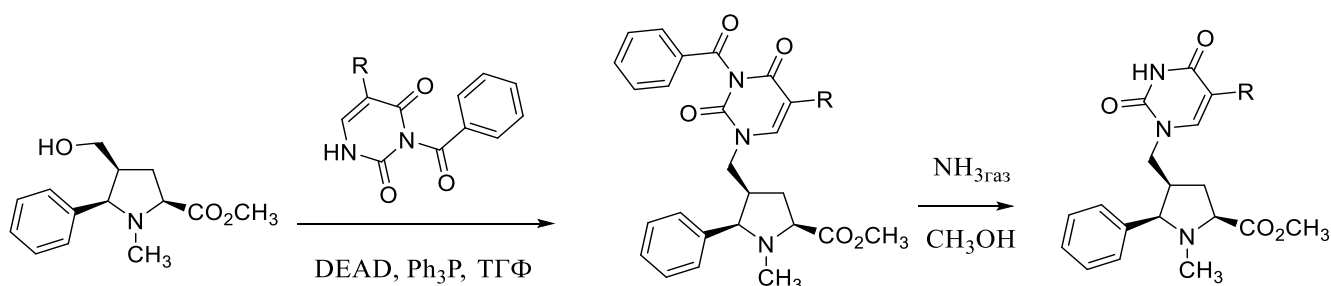
Введение гидроксиметильного фрагмента в 4-е положение молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК осуществляли селективным восстановлением карбоксильной группы в *N*-метил-2-арилпирролидин-3-карбоновых кислотах **233**, **240**, **243**, **244**, **246**, полученных в условиях реакции Эшвейлера-Кларка (Таблица 4.6). Свободную карбоксильную группу в указанных кислотах активировали конвертацией в смешанный ангидрид при помощи изобутилхлорформиата при охлаждении, после чего осуществляли восстановление 2-3 эквивалентами борогидрида натрия ( $\text{NaBH}_4$ ). В данных условиях 2-метоксикарбонильная группа не затрагивается, что позволяет синтезировать соединения **282-286** в препаративных количествах (Таблица 4.6). Полученные производные 5-Ar-2-ПКК, содержащие первичную спиртовую группу, были использованы в качестве алкилирующих агентов в реакциях Мицунобу с пиримидиновыми и пуриновыми азотистыми основаниями (Таблица 4.7). Как и в ранее представленных экспериментах (Таблица 4.5), алкилированию функционализированным спиртом **282** были подвергнуты  $\text{N}^3$ -бензоилурацил и  $\text{N}^3$ -бензоилтимин. Для последнего субстрата имеются литературные данные о возможности конкурентного  $\text{O}^2$ -алкилирования в зависимости от «жесткости» углеродного атома при гидроксильной группе [166], определяемой Пирсоновской теорией жестких и мягких кислот и оснований, и полярности используемого для реакции Мицунобу растворителя [167].

Таблица 4.6. Синтез рацемических 4-(гидроксиметил)-5-Ar-2-ПКК **282-286**.

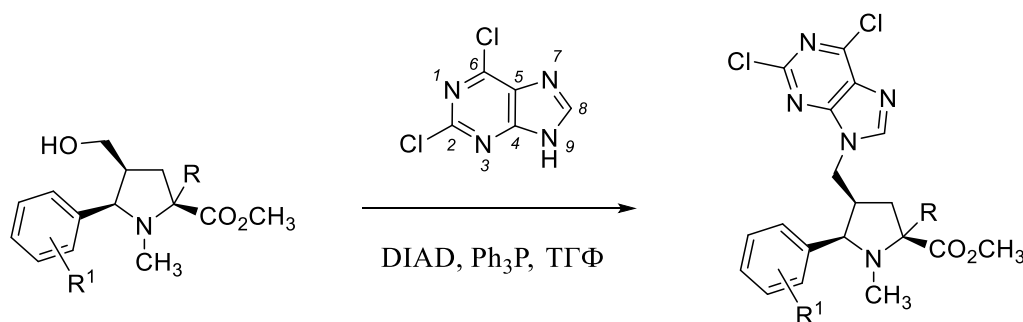


<i>N</i> -метил-пирролидин-3-карбоновая кислота	R	R <sup>1</sup>	4-(гидроксиметил)-5-Ar-2-ПКК	Выход 4-(гидроксиметил)-5-Ar-2-ПКК, %
<b>233</b>	H	H	<b>282</b>	77
<b>240</b>	H	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	<b>283</b>	55
<b>243</b>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	<b>284</b>	89
<b>244</b>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	<b>285</b>	54
<b>246</b>	CH <sub>3</sub>	4-F	<b>286</b>	68

Таблица 4.7. Синтез рацемических 4-((гетероарил)метил)-5-Ar-2-ПКК **289-295**.



4-(гидроксиметил)-5-Ar-2-ПКК	R	Продукт реакции Мицунобу	Выход, %	4-((пиримидин-1-ил)метил)-5-Ar-2-ПКК	Выход, %
<b>282</b>	H	<b>287</b>	42	<b>289</b>	53
<b>282</b>	CH <sub>3</sub>	<b>288</b>	47	<b>290</b>	76



4-(гидроксиметил)-5-Ar-2-ПКК	R	R <sup>1</sup>	4-((пурин-9-ил)метил)-5-Ar-2-ПКК	Выход, %
<b>282</b>	H	H	<b>291</b>	27*
<b>283</b>	H	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	<b>292</b>	49
<b>284</b>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	<b>293</b>	47
<b>285</b>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	<b>294</b>	20*
<b>286</b>	CH <sub>3</sub>	4-F	<b>295</b>	61*

\* Выделен в виде гидрохлорида.

В полученных аминспиртах **282-286** <sup>13</sup>C химический сдвиг метиленового атома углерода при гидроксильной группе находится в диапазоне 63-64 м.д., что согласно критериям [166] определяет его как «мягкий» центр и предсказывает алкилирование «мягкого» N<sup>1</sup>-центра в N<sup>3</sup>-бензоилтимине (Таблица 4.7). <sup>13</sup>C химический сдвиг рассматриваемого метиленового атома углерода в продуктах реакции Мицунобу **287** и **288** и их дебензоилированных производных **289** и **290**

находится в области 51-52 м.д., что также свидетельствует о замещении N<sup>1</sup>-атома в пиримидиновых азотистых основаниях (Таблица 4.7).

Для введения пуринового фрагмента в содержащие 5-Ar-2-ПКК молекулы был использован 2,6-дихлорпурин, обладающий более высокой растворимостью в органических растворителях по сравнению с амино- и окси-аналогами, но также характеризующийся амбидентной реакционной способностью в реакциях Мицунобу [168,169]. Взаимодействие аминоспиртов **282-286** с 2,6-дихлорпурином проводили с использованием окислительно-восстановительной системы PPh<sub>3</sub>/DIAD (диизопропилазодикарбоксилат) (Таблица 4.7). Хроматографическое разделение соответствующих реакционных смесей осложнялось компонентами окисления/восстановления конденсирующей системы, и в некоторых случаях дополнительную очистку целевых продуктов от примесей неосновной природы осуществляли получением гидрохлоридов пирролидиновых соединений. В результате с умеренными выходами синтезированы 4-((пурин-9-ил)метил)-5-Ar-2-ПКК **291-295**, относительное расположение заместителей в которых установлено изучением эффекта Оверхаузера для протонов пирролидинового кольца нуклеозидного аналога **292** (Таблица 4.7, Рисунок 4.5). N<sup>9</sup>-алкилирование 2,6-дихлорпурина аминоспиртами **282-286** подтверждается рентгеноструктурным исследованием соединения **293** (Рисунок 4.5).

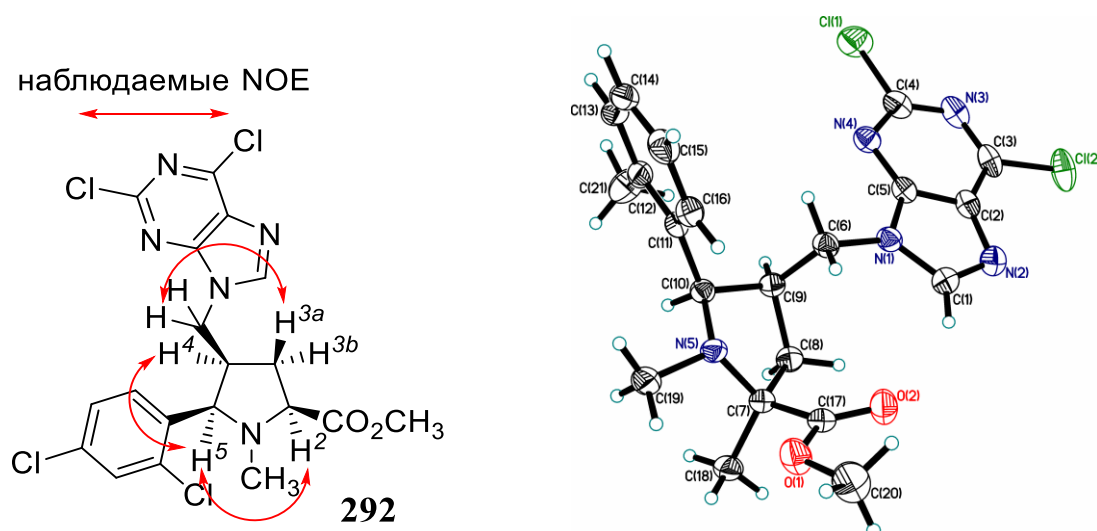
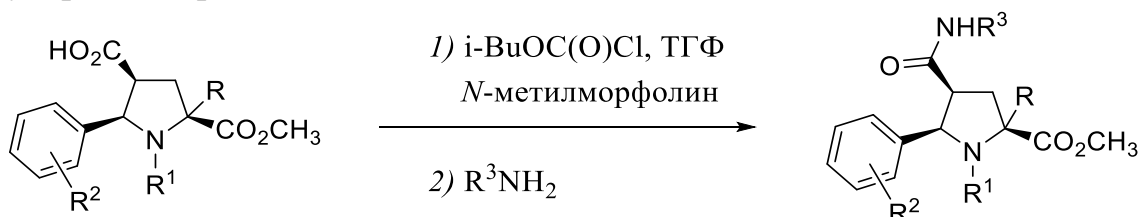


Рисунок 4.5. NOE-взаимодействия в соединении **292** (слева) и молекулярная структура рацемического производного 4-((пурин-9-ил)метил)-5-Ar-2-ПКК **293** [CCDC 1498648] по данным РСА (справа).

Как это следует и из спектральных данных, 2-карбоксиметильный, 4-(пурин-9-ил)метильный и 5-арильный заместители расположены в *цис*-конфигурации по отношению друг к другу в пирролидиновом цикле соединения **293** (Рисунок 4.5), что указывает на стереохимическую устойчивость молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК в многостадийных химических превращениях.

Из рацемических N-алкилпирролидин-3-карбоновых кислот **233**, **234**, **238**, **242**, **245**, **248**, **250**, **251**, **258** и **259** были также получены амидные производные (Таблица 4.8). Активацию карбоксильной группы осуществляли по ранее отработанному методу при помощи изобутилхлорформиата (Таблица 4.6), и образующиеся *in situ* смешанные ангидриды обрабатывали газообразным аммиаком или бензиламином, в результате чего выделены рацемические амиды **296-307** соответствующих карбоновых кислот (Таблица 4.8) [89,170].

Таблица 4.8. Введение карбамоильного заместителя в 4-е положение молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК [89,170].

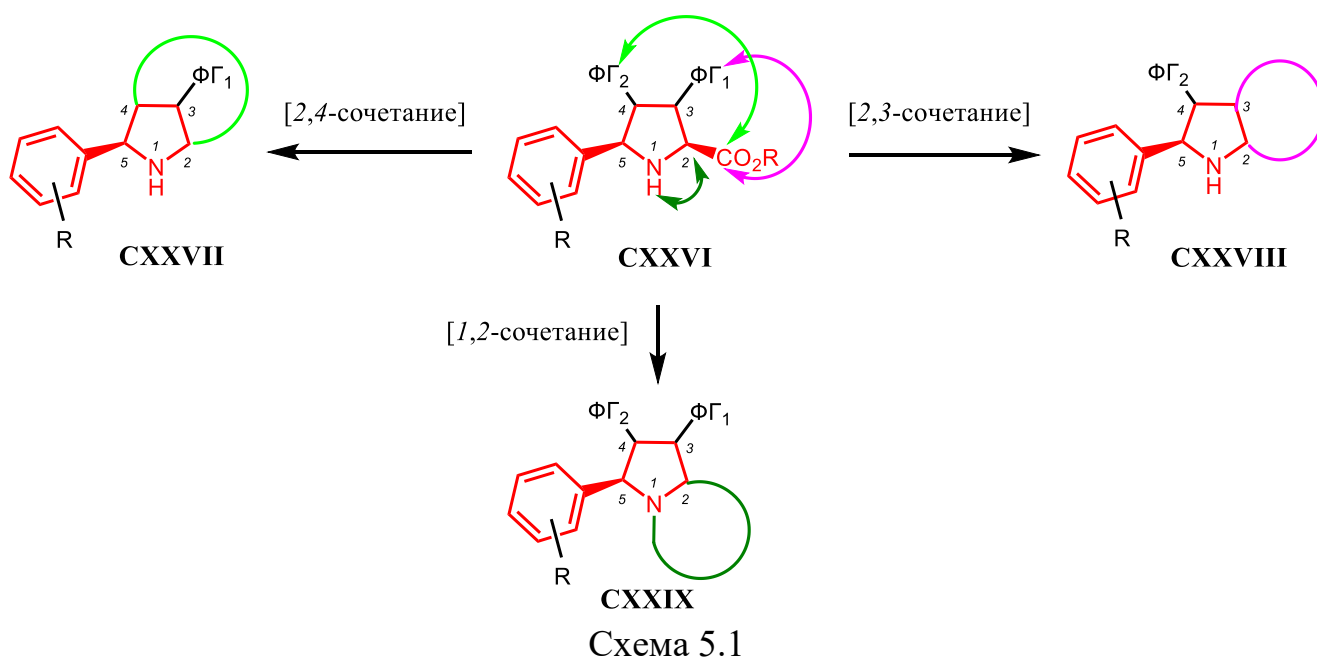


N-алкил-пирролидин-3-карбоновая кислота	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	N-алкил-4-карбамоил-5-Ar-2-ПКК	Выход, %
<b>233</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>296</b>	76
<b>234</b>	H	CH <sub>3</sub>	4-Br	4-FBn	<b>297</b>	65
<b>238</b>	H	CH <sub>3</sub>	2-F-5-CH <sub>3</sub> O	H	<b>298</b>	78
<b>242</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br	Bn	<b>299</b>	76
<b>245</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-F	H	<b>300</b>	89
<b>248</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	<b>301</b>	80
<b>248</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl	Bn	<b>302</b>	78
<b>248</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl	4-FBn	<b>303</b>	82
<b>250</b>	Et	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	H	<b>304</b>	69
<b>251</b>	<i>i</i> Bu	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>305</b>	75
<b>258</b>	H	4-ClPhCH <sub>2</sub>	H	H	<b>306</b>	76
<b>259</b>	CH <sub>3</sub>	PhCH=CHCH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	H	<b>307</b>	65

В настоящей Главе диссертационного исследования нами продемонстрированы возможности структурной модификации соединений, имеющих общий молекулярный каркас 5-Ar-2-ПКК. Были определены и протестированы синтетические методы, позволяющие проводить трансформацию функциональных групп в 1-ом, 2-ом и 4-ом положениях изучаемого молекулярного каркаса и введение различных структурных фрагментов, включая азотистые основания, в многофункциональные соединения, базирующиеся на молекулярном каркасе 5-Ar-2-ПКК. На данном этапе работы получены 79 новых индивидуальных органических соединений, содержащих модифицированный структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК, включая два энантимерно чистых соединения. Проведённые трансформации функциональных групп демонстрируют стереохимическую устойчивость *цис*-4-замещённого молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК к воздействию химических реагентов различной природы, что позволяет осуществлять структурный дизайн сложных новых молекулярных объектов с предсказуемой 3D структурой.

**Глава 5. Синтетические превращения полифункциональных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, приводящие к усложнению молекулярного каркаса и получению новых классов насыщенных гетерополициклических соединений (обсуждение результатов)**

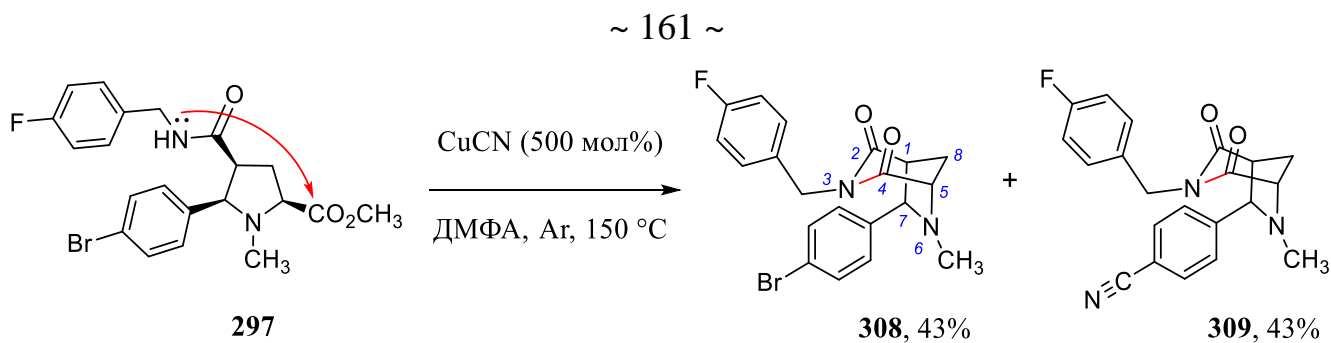
Представленные в предыдущей главе синтетические трансформации сохраняют центральный фрагмент *цис*-4-замещённого молекулярного каркаса 5-Ар-2-ПКК и конфигурацию его стереогенных центров, что предполагает предсказуемое расположение периферических заместителей, в том числе модифицированных, в 3D пространстве. Для создания соединений, заполняющих незаселённые области химического пространства [5], существенное значение имеет усложнение молекулярного каркаса, изменяющее топологию и увеличивающее разнообразие библиотеки соединений для нахождения биологической активности [15-17]. Специфическое усложнение молекулярного каркаса 5-Ар-2-ПКК, увеличивающее в арифметической прогрессии количество стереогенных центров, достигается при помощи его олигомеризации, рассмотренной нами в Главе 3. В этой главе будут рассмотрены методы усложнения молекулярного каркаса 5-Ар-2-ПКК **CXXVI**, основанные на реакциях внутримолекулярного сочетания входящих в его состав функциональных групп (ФГ), что приводит к образованию мостиковых и аннелированных гетерополициклических соединений **CXXVII-CXXIX** (Схема 5.1).



В качестве эффективного ДОС-подхода к синтетической генерации библиотеки, характеризующейся высоким индексом стереохимического и каркасного разнообразия входящих в её состав соединений, Шрейбер рассматривает стратегию «build/couple/pair» [17]. «Build»-этап (этап построения) заключается в асимметрическом синтезе хиральных структурных блоков, содержащих независимо трансформируемые ФГ. На этапе «couple» (этап связывания) осуществляются межмолекулярные реакции структурных блоков, которые должны происходить без изменения конфигураций или с полным стереохимическим контролем этих изменений стереогенных центров. Заключительный «pair»-этап (этап сочетания) характеризуется внутримолекулярными реакциями, попарно соединяющими комбинации ФГ, введённых на начальном этапе построения. Этап сочетания обеспечивает каркасное («скелетное») разнообразие получаемой библиотеки соединений. Экспериментальные примеры воплощения «build/couple/pair»-стратегии представлены в оригинальной обзорной статье Шрейбера [17] и других обзорах [171]. При помощи несложных сопоставлений представленные в Главе 2 результаты экспериментальных работ могут быть классифицированы как «build»-этап, в Главе 4 приведены «couple»-методы преобразования полученных структурных блоков 5-Ar-2-ПКК, а в настоящей главе будут рассмотрены примеры «pair»-этапа, что в совокупности является *первым примером* полного цикла ДОС-подхода «build/couple/pair» для синтетических исследований, базирующихся на 1,3-ДЦ АИ. В соответствии с представленной на Схеме 5.1 очерёдностью далее будут рассмотрены сочетания метоксикарбонильной группы во 2-ом положении пирроллидинового кольца с ФГ в 4-ом и 3-ем положениях 5-Ar-2-ПКК, а также реакции аннелирования пирроллидинового цикла по связи N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>.

Сочетание 4-карбамоильной и 2-метоксикарбонильной групп в производных 5-Ar-2-ПКК, которое одновременно является новым методом синтеза 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов, было зафиксировано при нагревании эфира 4-карбамоил-5-(4-бромфенил)пирролидин-2-карбоновой кислоты **297** в ДМФА в присутствии цианида меди(I) (CuCN) (Схема 5.2) [170].





Первоначальной целью указанного превращения было нуклеофильное ароматическое замещение атома брома цианогруппой, являющееся классическим вариантом получения нитрилов бензойных кислот по Розенмунду-фон Брауну [172], и получение производного 5-(4-цианофенил)пирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты. После полной конверсии соединения **297** и соответствующей обработки реакционной смеси был выделен индивидуальный по данным ТСХ продукт реакции, в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР которого отсутствовали сигналы протонов карбоксиметильной группы, а количество сигналов в алифатической части спектра было удвоено. В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР этого соединения присутствовали четыре сигнала в области 171-173 м.д., соответствующие карбонильным атомам углерода. Для подтверждения гипотезы о произошедшей внутримолекулярной циклизации было проведено рентгеноструктурное исследование, установившее, что полученный продукт является сокристаллизатом 3,6-диазабицикло[3.2.1]октановых имидов **308** и **309** в соотношении 1:1 (Рисунок 5.1). Такое же соотношение имидов **308** и **309** следовало и из интегральных интенсивностей сигналов в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР продукта приведённой на Схеме 5.2 реакции.

Методы синтеза 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов немногочисленны и позволяют получать соединения этого малоизученного класса гетероциклических соединений с заместителями при атомах азота в 3-ем и 6-ом положениях бициклической системы [173-175]. 2,4,5,7-Тетразамещенные 3,6-диазабицикло[3.2.1]окт-2-ены образуются в результате димеризации азадиенов с последующей внутримолекулярной стереоспецифической *аза*-циклизацией по Манниху, однако при этом также образуются продукты параллельно протекающих процессов, и заместители в положениях 2,5 и 4,7 [3.2.1]-каркаса попарно одинаковы [176,177].

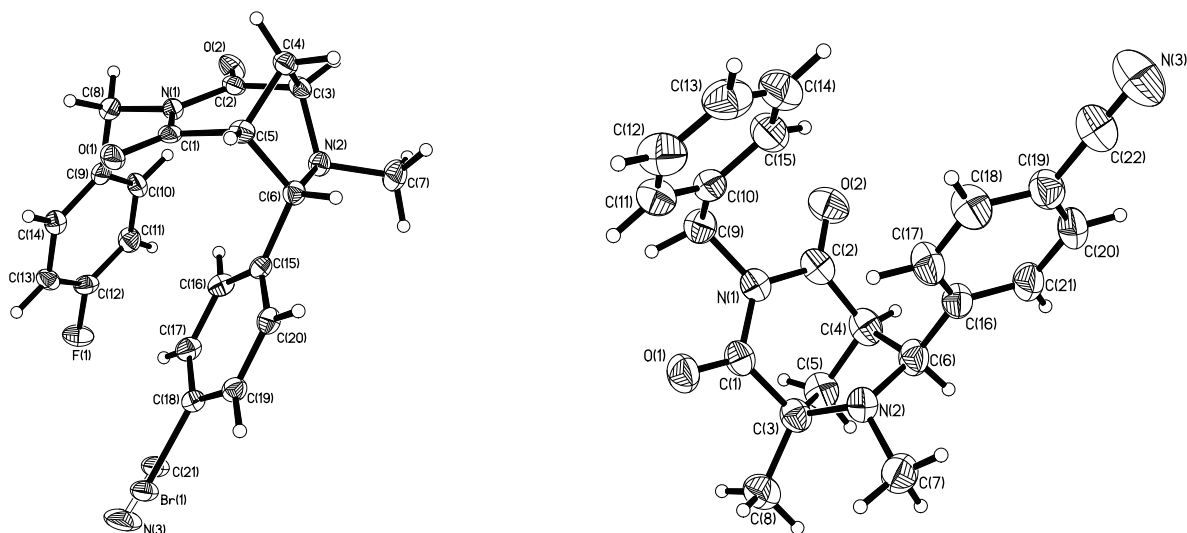
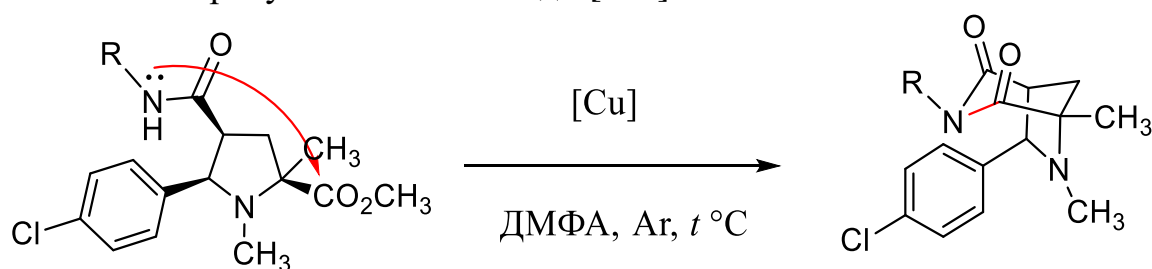


Рисунок 5.1. Молекулярные структуры сокристаллизата рацемических 3,6-диазабицикло[3.2.1]октановых имидов **308** и **309** (слева) и рацемического 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана **317** (справа) по данным РСА [170].

Условия новой внутримолекулярной циклизации, приводящей к образованию бициклического диазаоктанового скелета, в присутствии солей меди и без их добавления были дополнительно исследованы на хлорфенилзамещённых амидах **301** и **302** (Таблица 5.1). Нагревание соединений **301** и **302** с пятикратным количеством CuCN приводило к полной конверсии исходных соединений и образованию 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310** и **311** с хорошими выходами (Таблица 5.1, строки № 2 и № 6). В отсутствие каких-либо добавок конверсия амидов **301** и **302** при нагревании до 150 °С достигала 70%, а выходы соединений **310** и **311** не превышали 40% (Таблица 5.1, строки № 1 и № 3). Использование иодида меди(I) и трифлата меди(II) в качестве катализаторов циклизации приводило практически к полной конверсии бензиламида **302**, но выход 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана **311** составлял менее 30% (Таблица 5.1, строки № 4 и № 5). Уменьшение количества CuCN с 500 до 20% мольных и снижение температуры реакции до 140 °С также явились приемлемыми условиями для проведения сочетания двух карбоксильных функций в бензиламиде **302** и образования мостикового бициклического имида **311** с выходом 90%, хотя для этого потребовалось более продолжительное время реакции (Таблица 5.1, строка № 7).

Таблица 5.1. Изучение циклизации *цис*-5-арил-4-карбамоилпирролидин-2-карбоксилатов в присутствии солей меди [170].

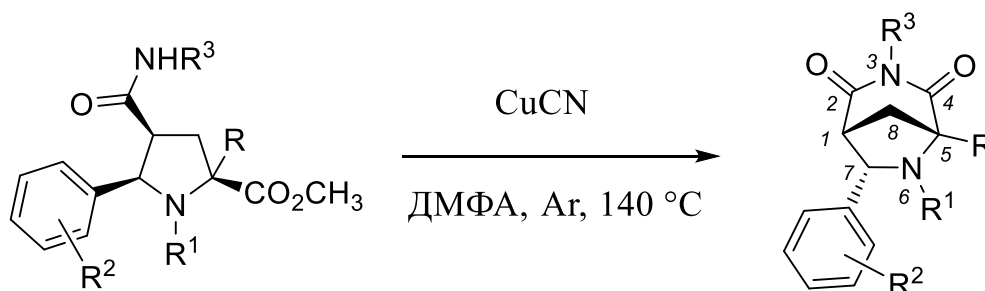


№ п/п	<i>N</i> -CH <sub>3</sub> -4-карбамоил-5- <i>Ar</i> -2-ПКК	Катализатор, мол%	Температура, °С (время реакции, ч)	Конверсия <i>N</i> -CH <sub>3</sub> -4-карбамоил-5- <i>Ar</i> -2-ПКК, %	3,6-Диазабицикло[3.2.1]-октан (выход, %)
1	<b>301</b> , R=H	—	150 (50)	65	<b>310</b> (10)
2	<b>301</b> , R=H	CuCN, 500	150 (23)	100	<b>310</b> (78)
3	<b>302</b> , R=Bn	—	150 (64)	70	<b>311</b> (37)
4	<b>302</b> , R=Bn	CuI, 500	150 (51)	93	<b>311</b> (29)
5	<b>302</b> , R=Bn	Cu(OTf) <sub>2</sub> , 350	150 (35)	94	<b>311</b> (29)
6	<b>302</b> , R=Bn	CuCN, 500	150 (24)	100	<b>311</b> (83)
7	<b>302</b> , R=Bn	CuCN, 20	140 (53)	100	<b>311</b> (90)

Характерной спектральной особенностью гетероциклов **308-311** является *AB*-система мостиковых атомов водорода H<sup>8a</sup> и H<sup>8b</sup> в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР в области 2.10–2.30 м.д. Геминальная КССВ <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> для рассматриваемых соединений составляет 12 Гц, а *B*-часть спектра дополнительно расщепляется за счет взаимодействия с протоном H<sup>l</sup>. Роль цианида меди(I) в рассматриваемых превращениях предположительно сводится к координации катионом Cu<sup>+</sup> карбоксильных функций во 2-ом и 4-ом положениях пирролидинового цикла амидов **297**, **301** и **302**, что приводит к их пространственному сближению и последующему взаимодействию. Эффективность цианида меди(I) по сравнению с другими солями меди, по всей видимости, связана с его большей растворимостью в ДМФА при высоких температурах.

Разработанные условия циклизации мы применили для трансформации 4-карбамоил-5-*Ar*-2-ПКК **63**, **64**, **296**, **298-300**, **303-307** (Таблица 5.2). Для сокращения времени реакции в некоторых случаях добавляли 1 эквивалент CuCN.

Таблица 5.2. Синтез 7-арил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов **312-323** внутримолекулярной конденсацией 4-карбамоил-5-Аг-2-ПКК [89,170,178].



4-карбамоил-5-Аг-2-ПКК	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	7-арил-3,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2,4-дион; Выход, %
<b>63</b>	CH <sub>3</sub>	H	4-C≡N	H	<b>312</b> ; 64 [178]
<b>64</b>	<sup>i</sup> Bu	H	3-пиридил	H	<b>313</b> ; 57 [89]
<b>296</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>314</b> ; 56 [89]
<b>298</b>	H	CH <sub>3</sub>	2-F-5-CH <sub>3</sub> O	H	<b>315</b> ; 83 [89]
<b>299</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br	Bn	<b>316</b> ; 42* [170]
<b>299</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Br ( <b>299</b> ) 4-C≡N ( <b>317</b> )	Bn	<b>317</b> ; 38* [170]
<b>300</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-F	H	<b>318</b> ; 76 [89]
<b>303</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl	4-FBn	<b>319</b> ; 76 [89]
<b>304</b>	Et	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	H	<b>320</b> ; 73 [89]
<b>305</b>	<sup>i</sup> Bu	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>321</b> ; 75 [89]
<b>306</b>	H	4-ClPhCH <sub>2</sub>	H	H	<b>322</b> ; 76 [89]
<b>307</b>	CH <sub>3</sub>	PhCH=CHCH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	H	<b>323</b> ; 72 [89]

\* В реакционную смесь добавлено 500% мольных CuCN.

Нагревание бромфенилзамещенного амида **299** с пятикратным избытком CuCN, как и в случае амида **297**, помимо циклизации с образованием мостикового гетероцикла **316**, также приводит к замещению атома брома в последнем соединении и к получению (4-цианофенил)замещенного 3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-диона **317** (Таблица 5.2). Отсутствие других продуктов реакции свидетельствует о том, что скорость циклизации превосходит скорость нуклеофильного ароматического замещения. 3,6-Диазабицикло[3.2.1]октаны **316** и **317** были разделены хроматографически, и пространственную структуру соединения **317** подтвердили при помощи РСА (Рисунок 5.1).

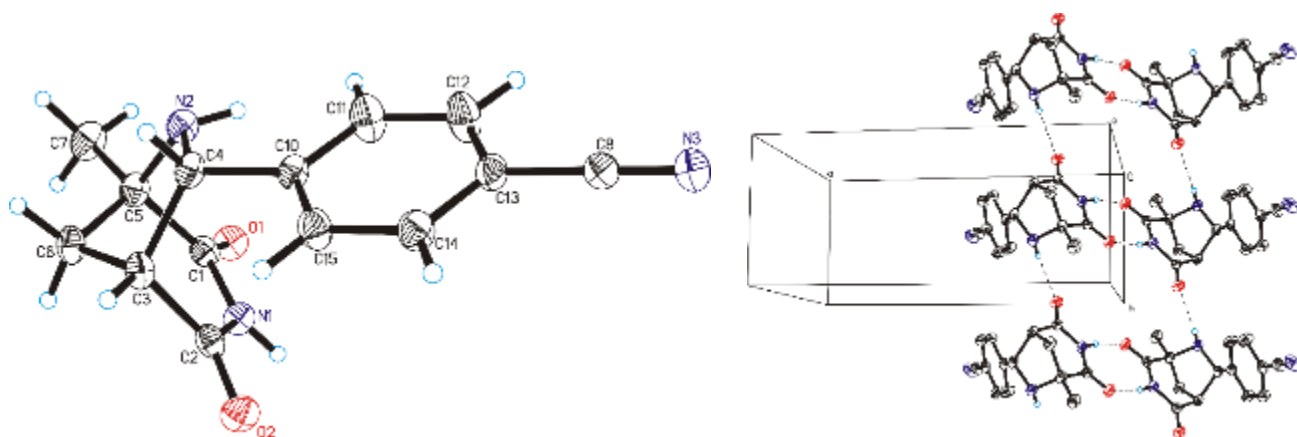


Рисунок 5.2. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка рацемического 3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-диона **312** по данным РСА [178].

В рассматриваемую циклизацию также вступают N-незамещённые 4-карбамоил-5-Ar-2-ПКК **63** и **64**, при этом образуются 3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионы **312** и **313** соответственно, в молекулах которых содержатся по два донора водородных связей (Таблица 5.2). Последнее обстоятельство обеспечивает многочисленные упорядоченные O...N взаимодействия в монокристалле мостикового гетероциклического соединения **312** (Рисунок 5.2).

Дальнейшие синтетические модификации 3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов могут включать восстановление имидного фрагмента, что будет увеличивать индекс насыщенности  $F_{sp^3}$  [24] соединений. При восстановлении имида **311** алюмогидридом лития ( $LiAlH_4$ ) происходило разрушение бициклического молекулярного каркаса (данные не приводятся). К целевому мостиковому диамину **324**, охарактеризованному РСА, привело использование в качестве восстановителя сгенерированного *in situ* диборана (Схема 5.3) [89].

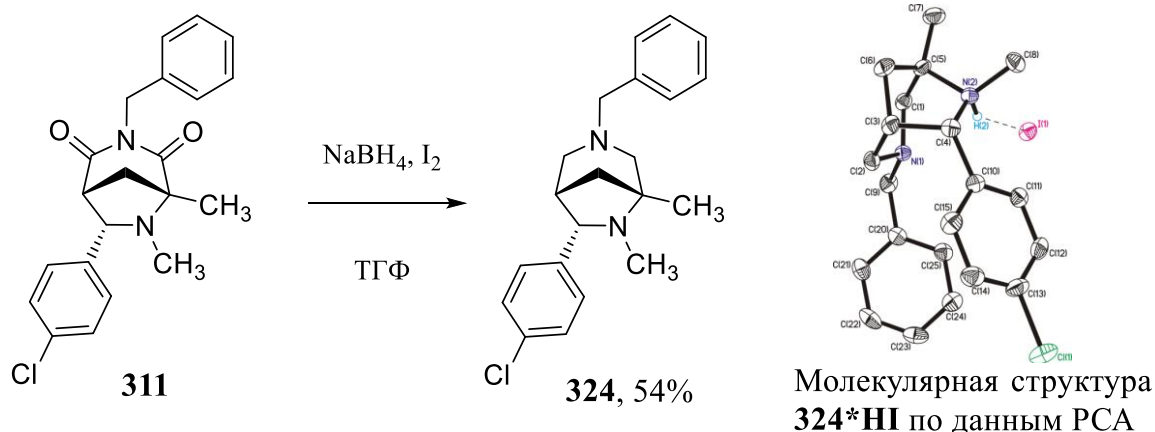
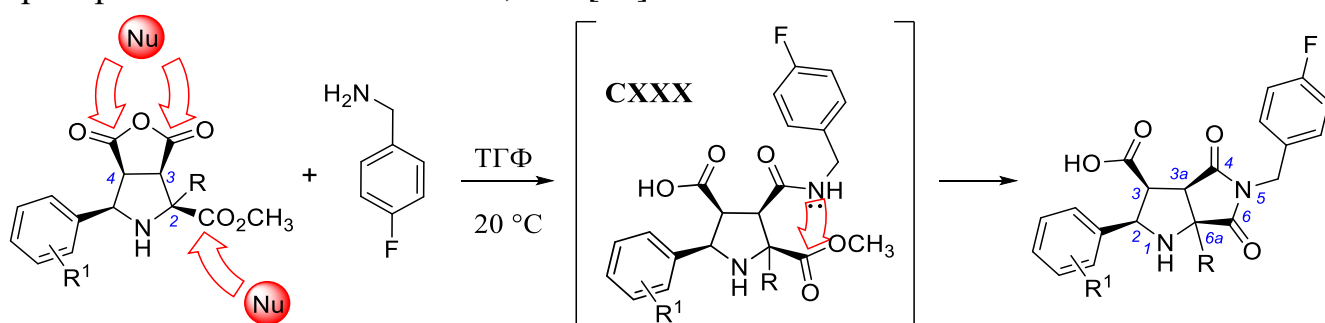


Схема 5.3

Эффективное сочетание карбоксильных функциональных групп, расположенных во 2-ом и 3-ем положениях пирролидинового кольца 5-Ar-2-ПКК, происходит с участием ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118-120, 123** (Таблица 5.3), получение которых рассмотрено в Главе 2 (Таблица 2.20) [85]. В рассматриваемых гетероциклических ангидридах атака нуклеофильного агента (Nu) может проходить по трём карбонильным группам с очевидным преобладанием реакционной способности двух ангидридных положений. В случае, если Nu представляет собой первичный амин, например 4-фторбензиламин, то образующийся при взаимодействии с карбонильной группой в 3-ем положении пирролидинового кольца амид **CXXX** может подвергаться дальнейшей внутримолекулярной реакции с 2-метоксикарбонильной группой с образованием бициклической системы октагидропирроло[3,4-*b*]пиррола (Таблица 5.3). Заметим, что октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол **XXXVIII**, содержащий ПС 5-Ar-2-ПКК, является ингибитором фермента *M. tuberculosis* GlfT2 [46] и рассматривался нами в Главе 1. Так как химические свойства гетероциклических ангидридов **118-120, 123** не исследованы, мы провели экспериментальные работы по изучению представленного в Таблице 5.3 взаимодействия.

Таблица 5.3. Синтез рацемических 4,6-диоксо-2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **325-328** из ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118-120, 123** [85].



Ангидрид 2,3,4-пирролидинтрикарбоновой кислоты	R <sup>1</sup>	R	4,6-диоксо-2-арилоктагидропирроло[3,4- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоновая кислота; выход, %
<b>118</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>325</b> ; 61
<b>119</b>	4-Br	CH <sub>3</sub>	<b>326</b> ; 56
<b>120</b>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	<b>327</b> ; 65
<b>123</b>	3-F	Bn	<b>328</b> ; 49

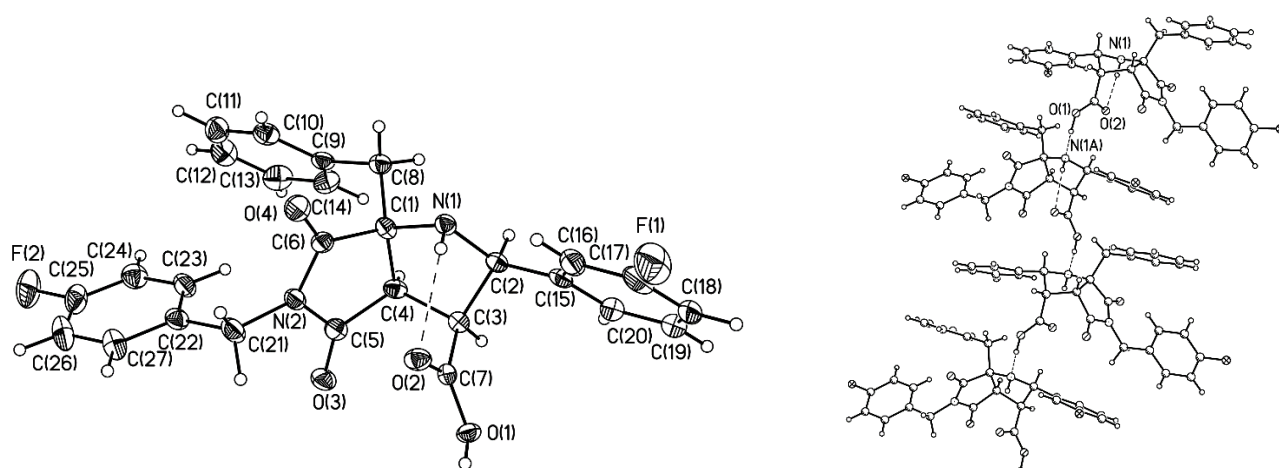


Рисунок 5.3. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка рацемической октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты **328** по данным РСА [85].

Простое перемешивание при комнатной температуре ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118-120**, **123** и 4-фторбензиламина приводило с хорошим выходом к образованию кристаллических продуктов реакции, в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах которых отсутствовали сигналы протонов метоксикарбонильной группы и фиксировался сигнал протона свободной карбоксильной группы при 12 м.д., что соответствует продуктам tandemного превращения **325-328** (Таблица 5.3). После 72 часов взаимодействия гетероциклического ангидрида **120** и 4-фторбензиламина в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси отсутствовали сигналы исходных реагентов и фиксировались три продукта реакции в молярном соотношении 13:4:1, среди которых преобладала октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота **327**. Данные факты указывают на региоселективную атаку аминного нуклеофильного агента по ангидридной карбонильной группе в 3-ем положении пирролидинового кольца гетероциклического соединения **120** по не до конца понятным причинам. Рентгеноструктурное исследование соединения **328** полностью подтвердило формирование молекулярного каркаса октагидропирроло[3,4-*b*]пиррола и сохранение относительной конфигурации четырёх стереогенных центров пирролидинового цикла в полученном аннелированном соединении (Рисунок 5.3).

Полученный из аминотиазола **329** [179] гетероциклический амин **330** был также введён во взаимодействие с ангидридами пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118**, **119**, **121-123** (Схема 5.4, Таблица 5.4).

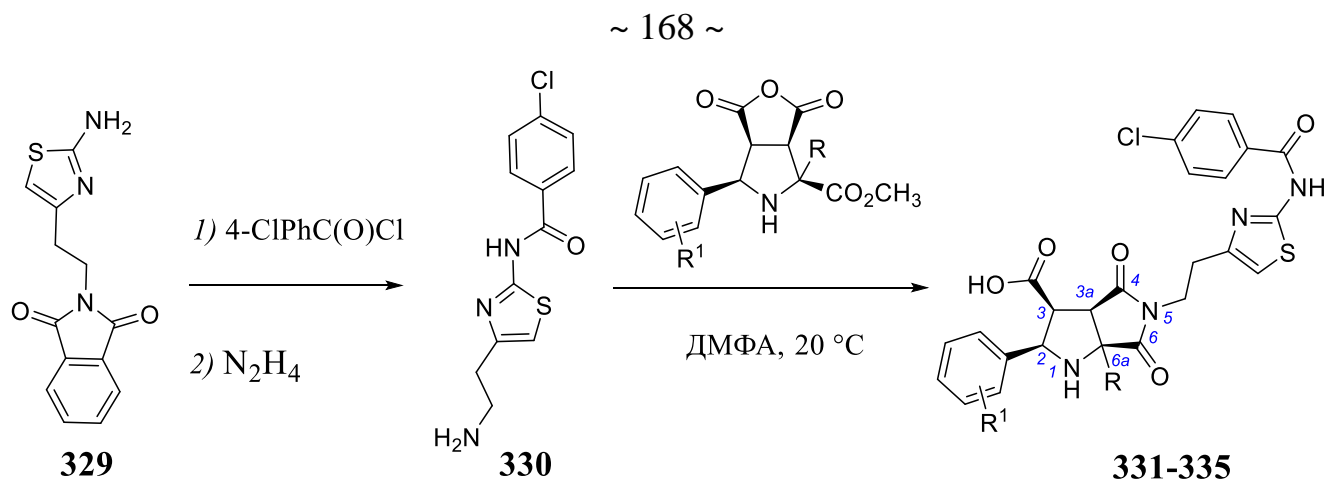


Схема 5.4

Таблица 5.4. Синтез рацемических 4,6-диоксо-2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **331-335** из ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118, 119, 121-123** и амина **330**.

Ангидрид 2,3,4-пирролидинтрикарбоновой кислоты	R <sup>1</sup>	R	4,6-диоксо-2-фенилоктагидропирроло[3,4- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоновая кислота; выход, %
<b>118</b>	H	CH <sub>3</sub>	<b>331</b> ; 56
<b>119</b>	4-Br	CH <sub>3</sub>	<b>332</b> ; 40
<b>121</b>	3,5-( <i>t</i> Bu) <sub>2</sub> -4-OH	CH <sub>3</sub>	<b>333</b> ; 36
<b>122</b>	4-C≡N	CH <sub>3</sub>	<b>334</b> ; 47
<b>123</b>	3-F	Vn	<b>335</b> ; 52

Результатом этих экспериментов явилось получение соединений **331-335**, соответствующих по спектральным характеристикам 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пирролам с (4-хлорбензоил)аминотиазольным заместителем в 5-ом положении бициклического молекулярного каркаса (Схема 5.4). Рассматриваемые химические превращения подтверждаются рентгеноструктурным исследованием продукта каскадной рециклизации **331** (Рисунок 5.4).

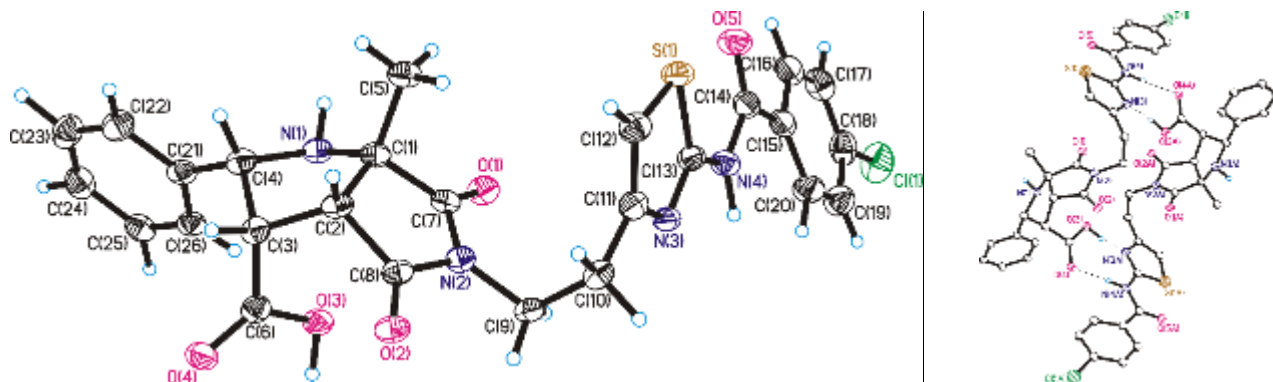


Рисунок 5.4. Молекулярная структура рацемического соединения **331** [CCDC 1498647] по данным РСА и межмолекулярные взаимодействия в кристалле.



Превышающие 50% выходы продуктов последовательного раскрытия ангидридного фрагмента и взаимодействия с 2-метоксикарбонильной группой также указывают на региоселективность взаимодействия первичного амина **330** и гетероциклических ангидридов (Таблица 5.4). Основываясь на представленных данных взаимодействия ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот и первичных аминов, можно сделать вывод о возможности построения базирующейся на молекулярном каркасе октагидропирроло[3,4-*b*]пиррола библиотеки соединений, в которых присутствуют свободные карбоксильная и вторичная аминная функциональные группы для дальнейших синтетических модификаций и три положения – 2, 5 и *ба*, в которые могут быть введены различные по природе и функциональности заместители.

Рассмотренные выше реакции [2,4-сочетания] и [2,3-сочетания] ФГ в молекулярном каркасе 5-Ar-2-ПКК представляют собой новый тип реакций *аза*-аннелирования [180], востребованных в синтезе природных полигетероциклических насыщенных азотсодержащих алкалоидов. Дополнительное усложнение молекулярного каркаса получаемых соединений может быть достигнуто при использовании возможности взаимодействия вторичной аминогруппы в октагидропирроло[3,4-*b*]пирроле **CXXXI** с метоксикарбонильной группой, расположенной на периферии *ба*-заместителя (Схема 5.5). Мы осуществили одnoreакторный вариант представленных на Схеме 5.5 превращений [111]. После 72-х часового взаимодействия ангидрида **124** и 4-фторбензиламина в спектре <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси преобладали сигналы октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты **CXXXI** (Схема 5.5).

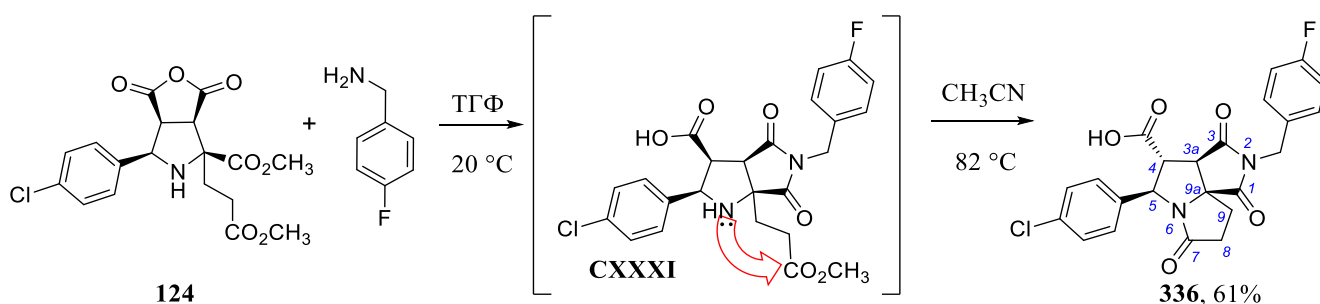


Схема 5.5

Реакционная смесь была сконцентрирована, перерастворена в ацетонитриле и нагревалась при 82 °С в течение последующих 24 часов. Выделенный основной продукт реакции представлял собой соединение **336** с трициклическим аннелированным молекулярным каркасом октагидро-2,5*a*-диазациклопента[с]пенталена, в котором стереогенный центр при C<sup>4</sup> эпимеризовался относительно соответствующего центра в исходном производном 5-Ar-2-ПКК **124** [111]. Молекулярная структура диазациклопента[с]пенталена **336** установлена при помощи РСА и подтвердила произошедшие тандемные превращения {нуклеофильное раскрытие ангидридного фрагмента по 3-ему положению пирролидинового кольца / аннелирование 3-карбамоильной и 2-метокси-карбонильной ФГ / лактамизация вторичного амина в положении 1 и периферийной метоксикарбонильной группы} (Схема 5.5, Рисунок 5.5 а). Кроме этого, для молекулярной упаковки соединения **336** характерны несколько специфических взаимодействий (Рисунок 5.5 b,c).

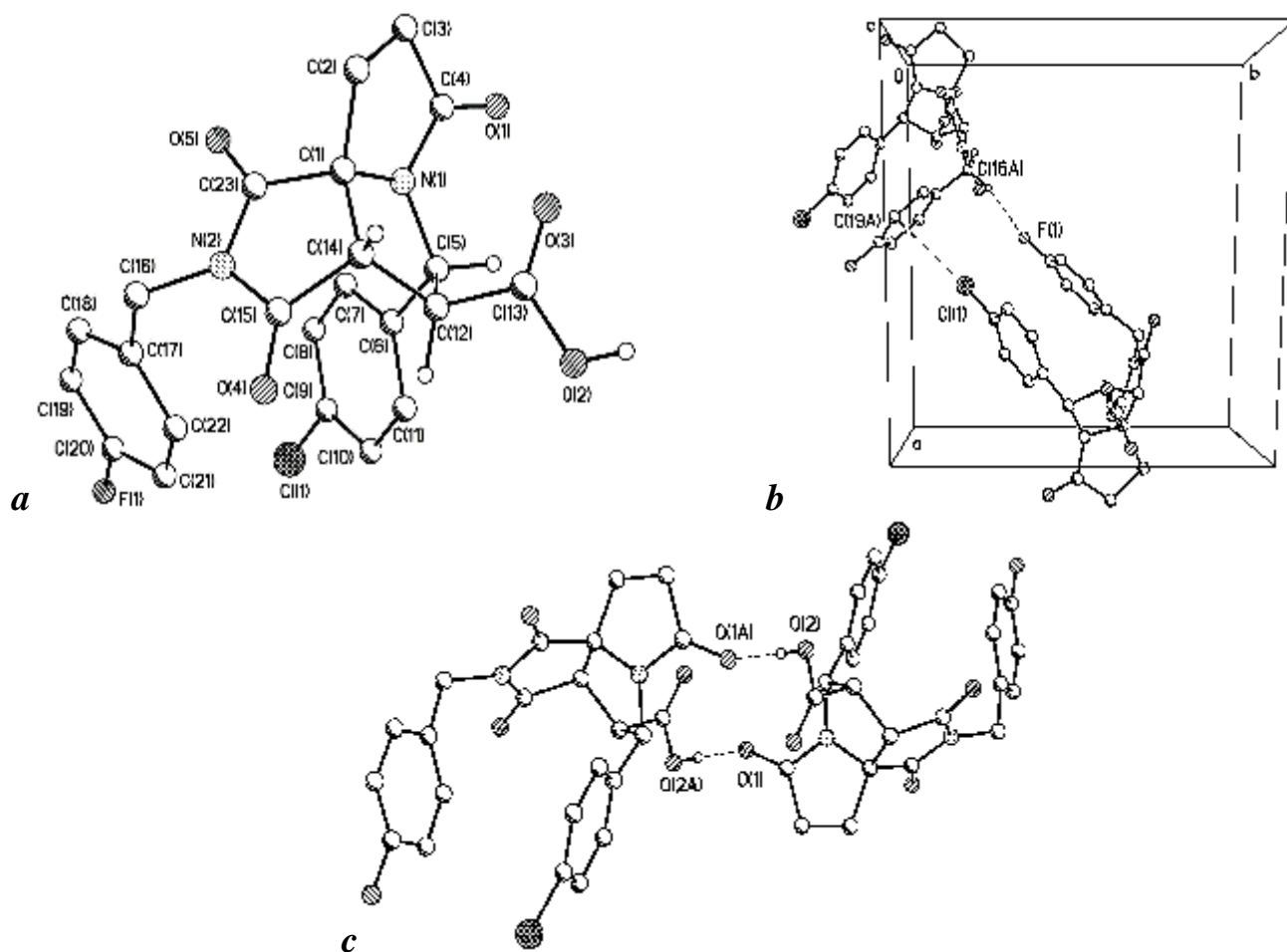


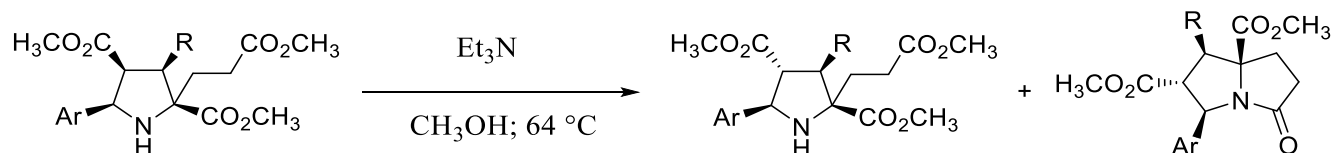
Рисунок 5.5. Молекулярная структура рацемического соединения **336** по данным РСА и межмолекулярные взаимодействия в кристалле [111].

Первый тип межмолекулярных взаимодействий представляет собой редко наблюдаемый  $C^{Ar}-F \cdots H-C_{\alpha}-N$  контакт [181] и более часто встречаемое  $Cl-\pi$  взаимодействие [182], которые образуют два атома галогена одной молекулы **336**, взаимодействующие с бензильным фрагментом другой энантиомерной молекулы **336** (Рисунок 5.5 b). Расстояние между атомами F(1) и H(16AB) значительно ниже суммы их ван-дер-ваальсовых радиусов (2.67 Å) и составляет 2.20 Å (Рисунок 5.5 b). Атом хлора Cl(1) расположен на расстоянии 3.50 Å от атома углерода C(19A), что практически соответствует сумме 3.45 Å ван-дер-ваальсовых радиусов этих атомов (Рисунок 5.5 b). Второй тип межмолекулярных взаимодействий между парами энантиомерных молекул **336** заключается в канонических водородных связях между протонами карбоксильных групп и карбонильными атомами кислорода лактамного фрагмента (Рисунок 5.5 c).

Лактамизация, подобная проведённой на последнем этапе синтеза полициклического соединения **336**, уже фиксировалась нами при взаимодействии иминоэфиров **34**, **36**, **37** и диметилфумарата, причём внутримолекулярное образование амидного фрагмента происходило спонтанно или при хроматографической очистке соответствующих циклоаддуктов **79**, **81**, **83** (Таблица 2.14). Таким образом, иминоэфиры, получаемые из диметилглутамата, после генерации АИ и последующего 1,3-ДЦ с диполярофилами являются объектами для дополнительной синтетической трансформации – образования пятичленного лактамного цикла, что приводит к дополнительному аннелированию пирролидинового циклоаддукта по связи  $N^1-C^2$  (Схема 5.1).

Возможность проведения данной структурной модификации молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК была изучена нами для ранее синтезированных соединений **73-78** (Таблица 2.13) и **91-93** (Таблица 2.15), содержащих структурный фрагмент диметилглутамата (Таблицы 5.5 и 5.6). При нагревании в метаноле в присутствии триэтиламина пирролидиновые циклоаддукты **73** и **75** с незамещённым  $C^3$ -атомом пирролидинового кольца не подвергаются конверсии и могут быть выделены в неизменном состоянии с количественным выходом (Таблица 5.5).

Таблица 5.5. Лактамизация производных 5-Аг-2-ПКК в основных условиях.



5-Аг-2-ПКК	Аг	R	4-эпимеризованная 5-Аг-2-ПКК; выход, %	Пирролизидинон; выход, %
<b>73</b>	фенил	H	—*	—*
<b>75</b>	3-пиридил	H	—*	—*
<b>76</b>	фенил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>337</b> ; 42	<b>338</b> ; 34
<b>78</b>	3-пиридил	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>339</b> ; 49	<b>340</b> ; 24

\* Отсутствует конверсия исходного соединения.

Пирролидиновые циклоаддукты **76** и **78**, у которых при C<sup>3</sup>-атоме расположен *цис*-метоксикарбонильный заместитель, при нагревании в присутствии третичного амина трансформируются в два продукта реакции – производные 5-Аг-2-ПКК **337** и **339** с эпимеризованным C<sup>4</sup>-стереогенным центром и продукты их последующей лактамизации **338** и **340** (Таблица 5.5). Пространственное расположение заместителей в пирролидинах **337** и **339** определено при помощи NOESY-экспериментов, а структура пирролизидинов **338** и **340** установлена с использованием РСА (Рисунок 5.6). Присутствие обоих продуктов реакции в реакционной смеси позволяет предположить быстрый процесс депротонирования C<sup>4</sup>-атома пирролидинового цикла под действием основания, инверсию его конфигурации и последующее внутримолекулярное образование амидной связи.

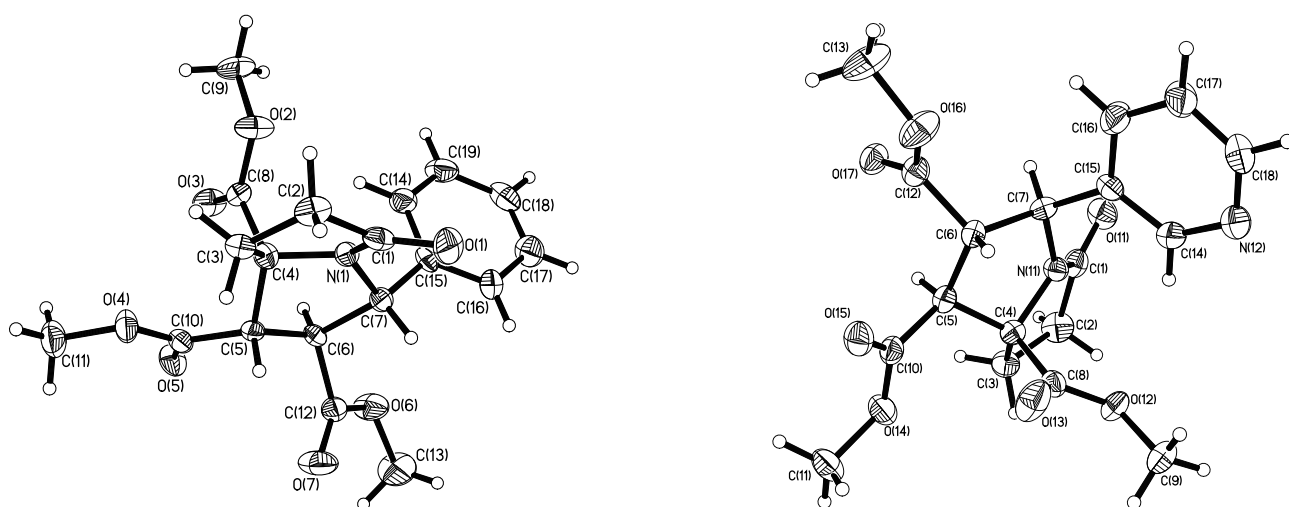
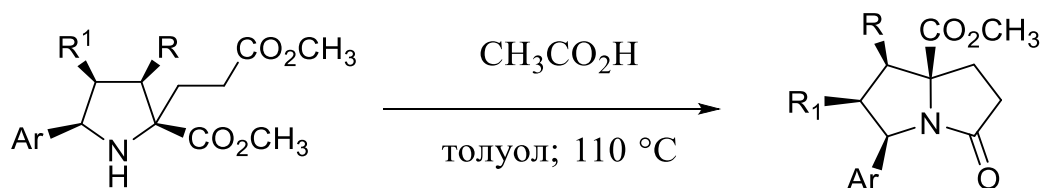


Рисунок 5.6. Молекулярные структуры рацемических пирролизидинов **338** [CCDC 246800] (слева) и **340** [CCDC 245810] (справа) по данным РСА.

Таблица 5.6. Лактамизация производных 5-Ar-2-ПКК в кислых условиях.



5-Ar-2-ПКК	Ar	R	R <sup>1</sup>	Пирролизидинон; выход, %
<b>73</b>	фенил	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>341</b> ; 100
<b>74</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>342</b> ; 97
<b>75</b>	3-пиридил	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>343</b> ; 100
<b>77</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>344</b> ; 99
<b>91</b>	фенил	H	SO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>345</b> ; 99 [84]
<b>92</b>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>346</b> ; 87 [84]
<b>93</b>	3-пиридил	H	SO <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<b>347</b> ; 69 [84]

Все типы пирролизидиновых циклоаддуктов, полученных из иминоэфиров на основе диметилглутамата, при нагревании в присутствии эквимольных количеств уксусной кислоты в толуоле подвергаются внутримолекулярной конденсации с образованием пирролизидинов **341-347**, у которых конфигурация стереогенных центров не изменяется по сравнению с предшественниками **73-75**, **77**, **91-93** (Таблица 5.6). Структурные отнесения в продуктах рассматриваемого превращения сделаны по кросс-пикам взаимодействующих протонов при заместителях пирролизидинонового молекулярного каркаса в NOESY-спектрах, а также на основании данных РСА для соединения **343** (Рисунок 5.7).

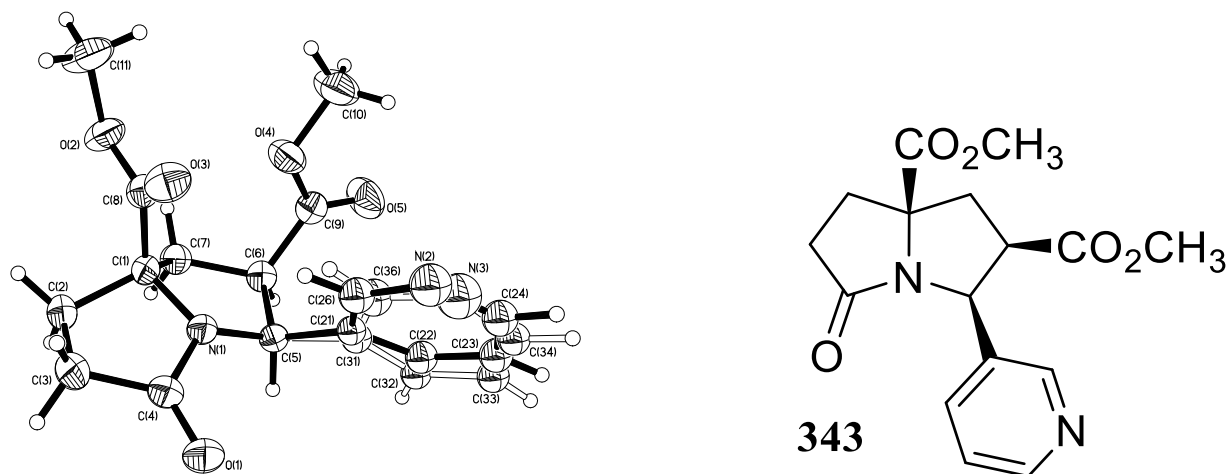


Рисунок 5.7. Молекулярная структура рацемического пирролизидинона **343** [CCDC 245809] по данным РСА.

Таким образом, в результате экспериментальных работ, представленных в этой главе диссертационного исследования, нами были разработаны новые методы синтеза двух классов насыщенных диазагетероциклических соединений – 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов и октагидропирроло[3,4-*b*]пирролов из 5-Ar-2-ПКК-предшественников. Указанные синтетические методы основаны на ранее неизвестных реакциях *aza*-аннелирования, которые приводят к образованию дополнительных шестичленного и пятичленного циклических имидных фрагментов соответственно. В формируемом молекулярном каркасе 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана возможно введение варьируемых заместителей в 3-е, 5-е, 6-е и 7-е положения, что является недостижимым известными методами синтеза 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов. В синтезированных октагидропирроло[3,4-*b*]пирролах содержатся свободные карбоксильная и вторичная аминная функциональные группы и могут вводиться варьируемые заместители в положения 2, 5 и *ba* бициклического каркаса. Увеличение структурного разнообразия и дальнейшая структурная дифференциация соединений, получаемых из ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот, могут быть достигнуты при помощи известных литературных методов для создания библиотек на основе циклических ангидридов [183]. Лактамизация пирролидинового фрагмента с периферийной сложноэфирной группой вносит дополнительное усложнение молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК, а также в ряде случаев сопровождается обращением конфигурации одного из стереогенных центров в родоначальном молекулярном каркасе, что не может быть достигнуто посредством 1,3-ДЦ. При помощи рассмотренных в этой главе сочетаний ФГ в молекулярном каркасе 5-Ar-2-ПКК происходит встраивание фрагмента изучаемой ПС в более сложные полициклические системы, что обсуждалось нами в Главе 1 как ПС-ДОС стратегия разработки новых высокоактивных соединений-лидеров [14]. Кроме того, рассмотренные сочетания ФГ в молекулярном каркасе 5-Ar-2-ПКК являются составной частью ранее неизвестной «build/couple/pair» ДОС-стратегии, основанной на 1,3-ДЦ АИ. На данном этапе работы получены 36 новых

индивидуальных органических соединений, содержащих усложнённый структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК.

В Главах 2–5 нами рассмотрены основные синтетические достижения диссертационной работы, в результате чего были получены и охарактеризованы более 270 новых органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК. Далее мы приступим к изложению результатов по исследованию биологической активности синтезированных соединений, а также сопоставим установленную для них биологическую активность с другими классами гетероциклических соединений, которые были получены нами дополнительно для сравнительного анализа.

**Глава 6. Сортаза A *S. aureus* как антибактериальная мишень. Ингибиторы сортазы A *S. aureus*, содержащие структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты: биологическая активность, моделирование взаимодействий фермент-ингибитор (обсуждение результатов)**

Одним из первых макромолекулярных биологических объектов для создания ингибиторов, потенциально применимых для терапевтического применения и базирующихся на молекулярном каркасе 5-Ar-2-ПКК, была выбрана сортазная транспептидаза SrtA *Staphylococcus aureus* [184]. В патогенных грамположительных бактериях пептидогликан бактериальной стенки придаёт клетке механическую стабильность и также служит основой для ковалентного присоединения и экспозиции на внешней поверхности клетки протеинов и ферментов, участвующих в добывании питательных веществ, межклеточной коммуникации и вирулентности/патогенезе. Биосинтез пептидогликана в грамположительных бактериях включает три общие стадии (Рисунок 6.1) [185]. Первая стадия происходит в цитоплазме, где уридилдифосфо-N-ацетилглюкозамин (UDP-GlcNAc) при помощи ферментов MurA-MurF последовательно превращается в содержащий мурамовую кислоту предшественник нуклеотида Парка (UDP-MurNAc-L-Ala-D-isoGlu-L-Lys-D-Ala-D-Ala). Следующая стадия биосинтеза включает перемещение этого интермедиата во внутреннюю мембрану и его липидирование и гликозилирование ферментами MraY и MurG, что приводит к образованию структурной единицы пептидогликана, ундекапренилпирофосфорил-MurNAc(пентапептид)-GlcNAc, называемого Липид II. На третьей стадии Липид II перемещается на внешнюю поверхность бактерии, где полимеризуется, образуя гликан. Гликан сшивается пептидными поперечными цепями совместными действиями трансгликозилаз и транспептидаз. Поперечная сшивка гликана пептидами придает бактериальной клетке жесткость и форму, защищая микроорганизм от изменений осмотического давления [185]. Дополнительное кросс-сшивание пептидных цепей пептидогликана обычно происходит между аминокетильными группами боковых цепей лизина (L-Lys) или мезо-диаминопимелиновой кислоты (DAP) одной пептидной цепи и D-аланина (D-Ala) соседней пептидной



цепи. Такие антибиотики как пенициллины, гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), липодепсипептиды (рамопланин, эндурацидин) воздействуют на эти кросс-сшивающие реакции завершающей стадии образования пептидогликана.

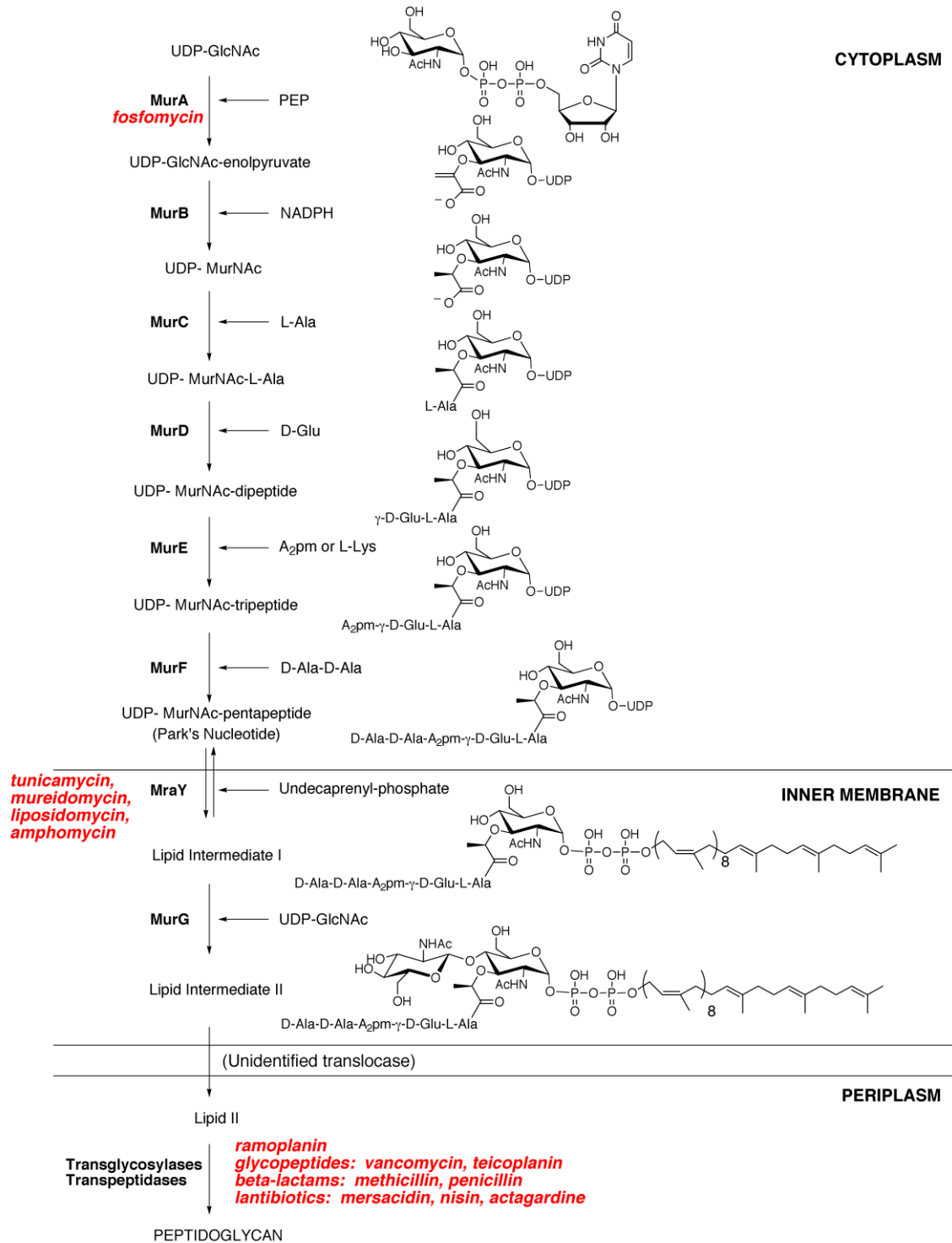


Рисунок 6.1.\* Биосинтез пептидогликана бактериальной клеточной стенки *B. subtilis*. Названия антибиотиков, прерывающих определённую стадию процесса, выделены красным цветом. Сортозы используют Липид II в качестве субстрата, к которому ковалентно присоединяют протеины.

\* Предоставлено D.G. McCafferty

Сортазы ковалентно присоединяют протеины к биосинтетическим предшественникам пептидогликана до их полимеризации и ковалентного включения в полимерную цепь. Патогенез и инфицирующая способность (вирулентность) грамположительных бактерий реализуются посредством многочисленных поверхностных протеиновых вирулентных факторов, таких как MSCRAMMs (микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные межклеточные молекулы), которые способствуют адгезии к эндотелиальным тканям, комплементарным протеинам и иммуноглобулинам хозяина. Несмотря на разнообразие функций, эти вирулентные факторы характеризуются общим C-терминальным пентапептидным участком, который является сортировочным сигналом, обуславливающим возможность их ковалентного присоединения к пептидогликану грамположительных бактерий при помощи реакции, катализируемой семейством транспептидаз – *сортазами* [186,187]. Сортировочные сигналы белков клеточной стенки состоят из трех частей: распознаваемый пентапептидный мотив (LPXTG, NPQTN и вариации), переходящий в менее консервативный гидрофобный домен, продолжаемый основной частью. Последние две части служат мембранным якорем. Пентапептидный сортировочный сигнал абсолютно необходим для прикрепления поверхностного белка к клеточной стенке.

По своей функциональной значимости сортазы подразделяются на пять общих классов: SrtA, SrtB, SrtC, и семейства 4 и 5 (иногда объединяемые в SrtD) [188]. В геноме золотистого стафилококка обнаружено две сортазные изоформы – SrtA и SrtB. Сортаза А (SrtA) перехватывает поверхностные белки после их транслокации через цитоплазматическую мембрану, расщепляет C-терминальную LPXTG-последовательность между треониновым (T) и глициновым (G) остатками и переносит N-терминальный домен поверхностного белка на аминокгруппу пентаглицинового (Gly<sub>5</sub>) соединительного спейсера (Рисунок 6.2) [189-191]. В настоящее время *S. aureus* SrtA в значительной степени охарактеризована различными биохимическими и структурными методами. SrtA и SrtB не проявляют перекрёстной специфичности *in vivo* или *in vitro*.

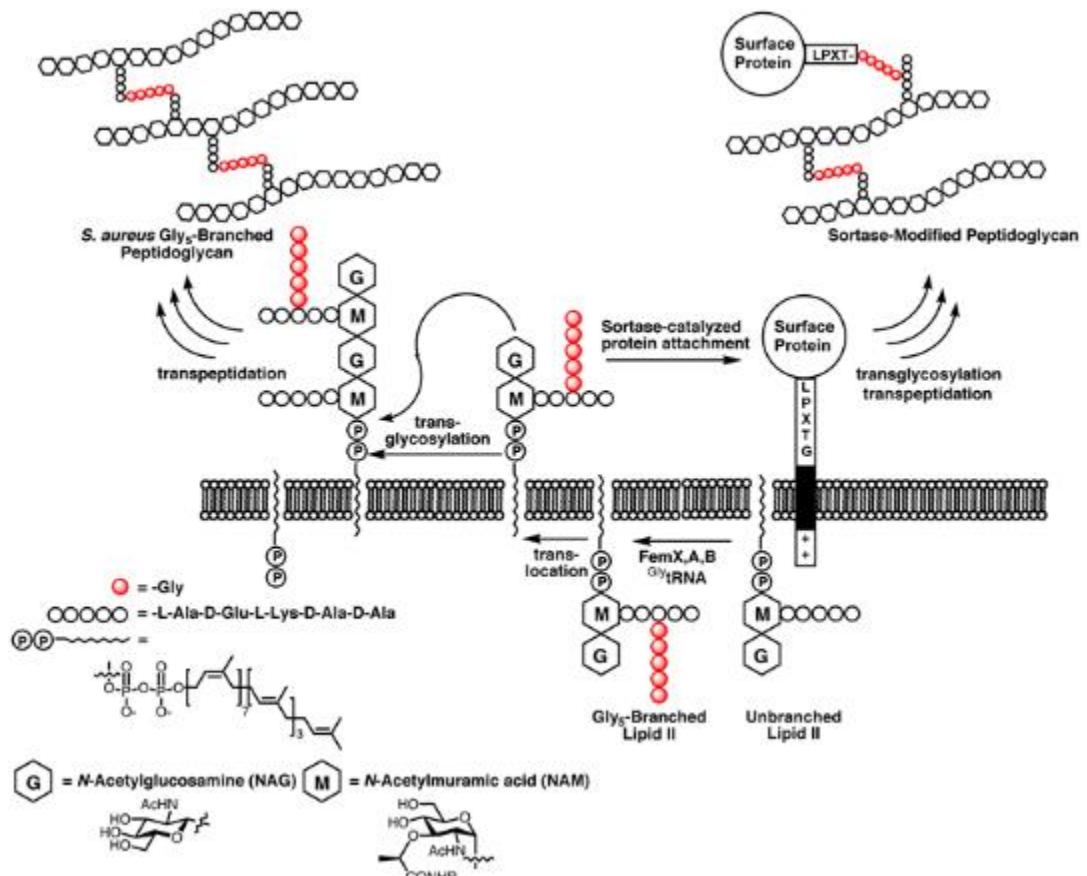


Рисунок 6.2.\* Поздние стадии трансформации Липида II в пептидогликан или пептидогликан, содержащий ковалентно присоединенные сортазой поверхностные белки, в *S. aureus*.

Вклад сортазы SrtA *S. aureus* в патогенез заболеваний, вызываемых стафилококками, изучен на нескольких экспериментальных инфекционных моделях на лабораторных животных. У *srtA*<sup>-</sup> мутантного штамма *S. aureus* измеренная после внутрибрюшинной инъекции бактерии летальная доза LD<sub>50</sub> более чем в 15 раз превышает таковую для немутантного штамма Ньюмана [192]. Внутривенное введение мышам *srtA*<sup>-</sup> мутантных *S. aureus* демонстрирует сниженную в 1000 раз бактериальную обсемененность в абсцессах различных локализаций по сравнению с диким штаммом *S. aureus* [192]. Индуцирование септического артрита внутривенным введением бактерий мышам и последующий анализ патологических анатомических поражений суставов, вызванных реплицированием микроорганизмов в них, также продемонстрировали значительное снижение вирулентности *srtA*<sup>-</sup> мутантного штамма по сравнению с бактериями, обладающими способностью переносить и связывать поверхностные

\* Предоставлено D.G. McCafferty

белки [193,194]. В модели стафилококкового эндокардита крысам имплантировали катетер в сердечный клапан с последующим введением патогена. Через два дня после инфицирования проводили бактериальное исследование удалённого сердца, которое показало снижение вирулентности *srtA*<sup>-</sup>-мутантного штамма на два порядка [195]. Подобные результаты получены и для других грамположительных микроорганизмов с удалённым *srtA*-геном.

Таким образом, имеющиеся данные по функциональности сортаз в грамположительных микроорганизмах, универсальность механизма переноса поверхностных белков на поверхность бактериальной клеточной стенки этих патогенов, а также исследования, указывающие на снижение тяжести обусловленного штаммами с дезактивированными сортазными генами инфекционного процесса у экспериментальных животных, позволяют рассматривать сортазы в качестве новых мишеней для антибактериальных средств. Для достижения профилактических и терапевтических целей в лечении инфекций, вызываемых грамположительными бактериями, представляется целесообразным прерывать перенос поверхностных белков на бактериальную стенку путём ингибирования сортаз соответствующими низкомолекулярными ингибиторами. К моменту начала наших исследований по данной тематике [84] были известны единичные примеры синтетических ингибиторов сортаз и их влияния на вирулентность грамположительных организмов. Фенилвинилсульфон (**CXXXII**) (Рисунок 6.3) не только необратимо ингибирует *S. aureus* SrtA (IC<sub>50</sub> 736 μM), но и существенно снижает адгезию *S. aureus* к пластинам, покрытым фибронектином [196]. Диарилакрилонитрил **CXXXII** (Рисунок 6.3) был идентифицирован из библиотеки структурных аналогов как конкурентный ингибитор *S. aureus* SrtA (IC<sub>50</sub> 9.2 μM), причём восстановление сопряжённой двойной связи полностью устраняло целевую активность [197]. Сопоставление структурных характеристик указанных ингибиторов и синтезированных нами рацемических 4-винилсульфонил-5-Аг-2-ПКК **CXXXIV** (Таблицы 2.15 и 5.6) и 4-циано-5-Аг-2-ПКК **CXXXV** и их производных (Таблицы 2.12 и 4.5) указывает на определённые попарные структурные соответствия рассматриваемых классов (Рисунок 6.3).

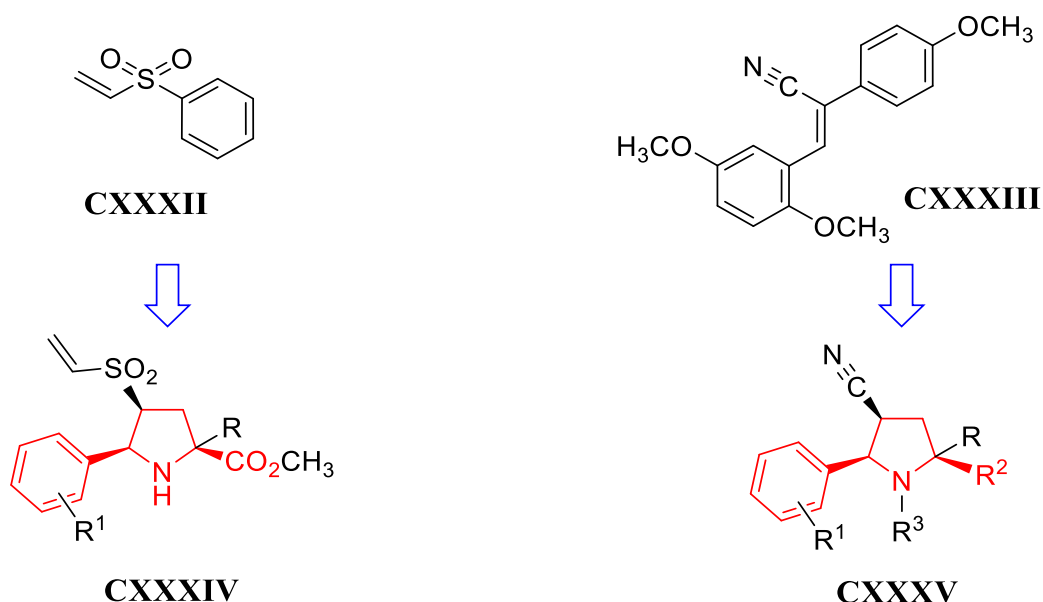


Рисунок 6.3. Структурное сопоставление известных ингибиторов *S. aureus* SrtA **CXXXII** [196] и **CXXXIII** [197] и синтезированных в настоящей работе производных 5-Ar-2-ПКК **CXXXIV** и **CXXXV**.

*S. aureus* SrtA представляет собой цистеиновую транспептидазу, состоящую из 206 аминокислотных остатков с *N*-концевым трансмембранным якорем. Периферийные заместители аминокислотных остатков His120, Cys184 и Arg197 формируют активный сайт фермента [187,198]. Нуклеофильная атака Cys184 запускает реакцию переноса или гидролиза LPXTG сортировочного сигнала поверхностного белка, распознаваемого активным сайтом фермента (Рисунок 6.4).

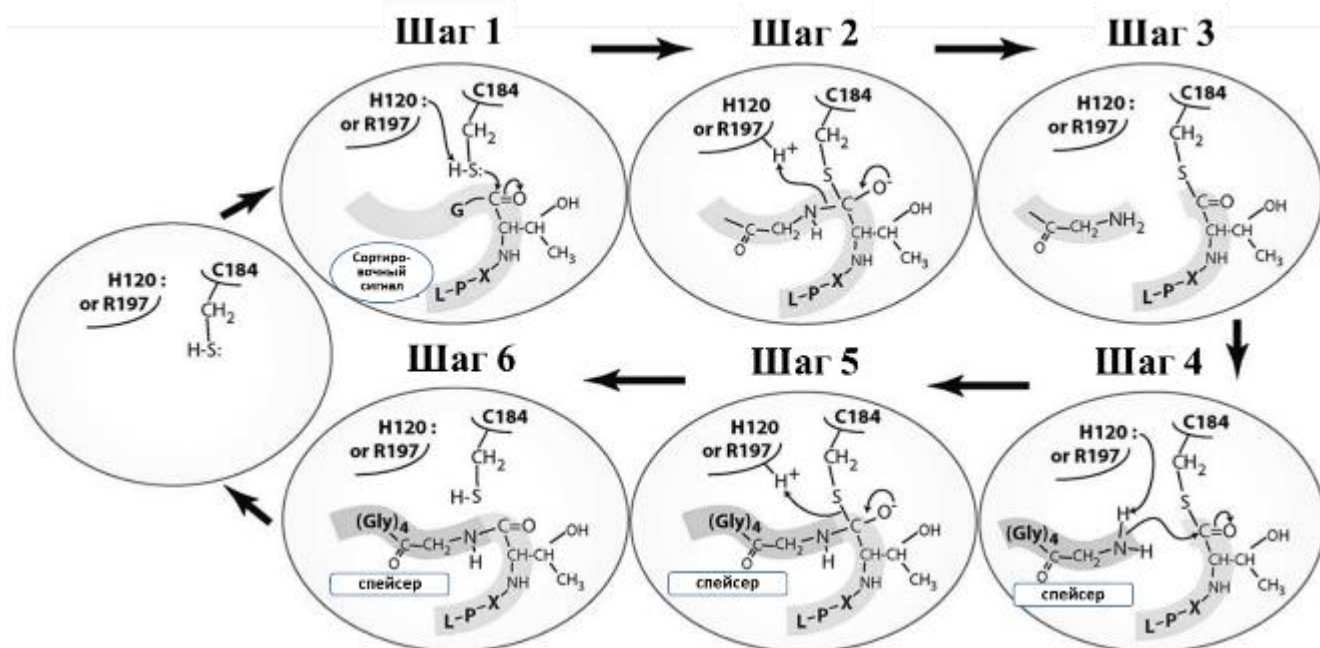


Рисунок 6.4. Механизм катализируемой *S. aureus* SrtA транспептидации (адаптировано из [198]). H120 – His120; C184 – Cys184; R197 – Arg197.

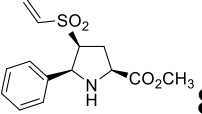
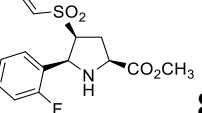
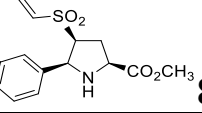
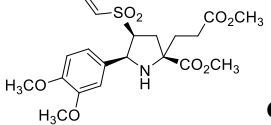
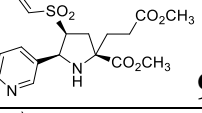
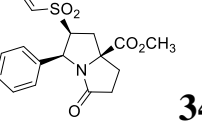
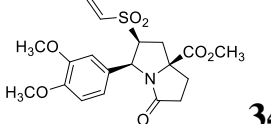
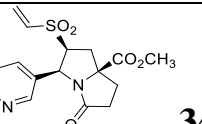
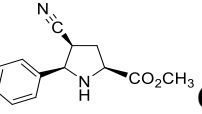
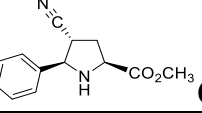
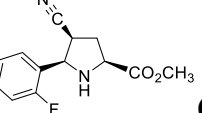
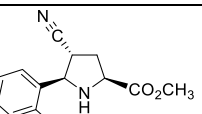
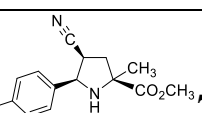
Тиоацильный интермедиат, образующийся на Шаге 3, может быть зафиксирован масс-спектрометрическими методами. Сама стадия транспептидации состоит в переносе отщепленного участка поверхностного белка на пентаглициновый спейсер Липида II (Рисунок 6.4, Шаги 4-6). Роль His120 и Arg197 может состоять в депротонировании сульфгидрильной группы Cys184, что увеличивает её нуклеофильность, и в стабилизации анионных тетраэдрических интермедиатов (Рисунок 6.4, Шаги 2 и 5) [198].

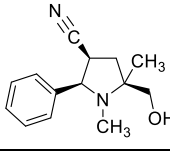
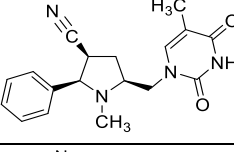
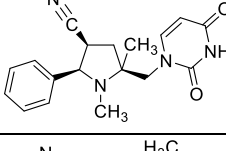
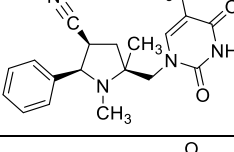
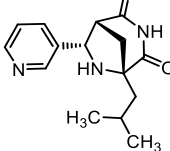
Влияние производных 5-Ar-2-ПКК **CXXXIV** и **CXXXV** (Рисунок 6.3) на ферментативную реакцию *S. aureus* SrtA было изучено с использованием ВЭЖХ аналитического метода, позволяющего определять кинетические параметры образования как продукта гидролиза, так и продукта транспептидации [199].\* Как следует из приведённых в Таблице 6.1 данных, среди исследованных соединений наиболее активными ингибиторами *S. aureus* SrtA являются рацемические пирролидинилвинилсульфоны **85**, **87** и **88**, ингибирующие фермент в низких миллимолярных концентрациях [84]. Замещение во 2-ом положении пирролидинового фрагмента 5-Ar-2-ПКК (соединения **92** и **93**), как и аннелирование изучаемого молекулярного каркаса (соединения **345-347**) приводят к снижению ингибирующей активности по сравнению со структурными аналогами **85**, **87** и **88** (Таблица 6.1). Соединения **65-68**, **72**, **275**, **279-281**, содержащие карбонитрильную группу в 4-ом положении молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК, частично ингибируют изучаемый фермент в миллимолярных концентрациях (Таблица 6.1). 3,6-Диазабициклооктан **313** требует дальнейшего изучения, так как для него установлено полное подавление ферментативной активности *S. aureus* SrtA при концентрации 10 mM (Таблица 6.1). Несмотря на относительно высокие активные концентрации, пирролидинилвинилсульфоны **85**, **87** и **88** были изучены более подробно, так как обладая низкой молекулярной массой (~ 300 Da), могут быть применены в качестве фрагментов для основанных на ФПОЛ (Глава 1) методов разработки соединений с увеличенной активностью.

---

\* Выполнено в соавторстве с Prof. Dewey G. McCafferty (Department of Chemistry, Duke University, USA)

Таблица 6.1. Ингибирование *S. aureus* SrtA производными 5-Ar-2-ПКК [84].

Соединение	IC <sub>50</sub> (mM)	Коэфф. Хилла	Max % I, (c, mM) <sup>a</sup>	$k_{inact}^{app}/K_I^{app}$ (M <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	$k_{inact}/K_I$ (M <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
 <b>85</b>	0.85 ± 0.05	1.23 ± 0.07	100 (5)	12.73 ± 0.71	(2.12 ± 0.12) x 10 <sup>4</sup>
 <b>87</b>	1.32 ± 0.27	1.32 ± 0.27	100 (5)	9.18 ± 1.55	(1.53 ± 0.26) x 10 <sup>4</sup>
 <b>88</b>	1.04 ± 0.27	1.04 ± 0.12	100 (5)	10.67 ± 1.28	(1.78 ± 0.21) x 10 <sup>4</sup>
 <b>92</b>	> 5.0	н.о.	60.0 ± 0.7 (5)	н.о.	н.о.
 <b>93</b>	1.86 ± 0.42	1.40 ± 0.33	86.9 ± 0.1 (5)	н.о.	н.о.
 <b>345</b>	2.20 ± 0.17	1.90 ± 0.23	92.7 ± 0.7 (5)	н.о.	н.о.
 <b>346</b>	2.68 ± 0.59	1.39 ± 0.28	78.8 ± 1.0 (5)	н.о.	н.о.
 <b>347</b>	2.47 ± 0.27	1.42 ± 0.14	65.3 ± 1.3 (5)	н.о.	н.о.
 <b>65</b>	—	—	10.9 ± 5.7 (5)	—	—
 <b>66</b>	—	—	25.9 ± 0.5 (5)	—	—
 <b>67</b>	—	—	26.7 ± 0.6 (5)	—	—
 <b>68</b>	—	—	22.9 ± 0.5 (5)	—	—
 <b>72</b>	—	—	13.7 ± 3.4 (5)	—	—

Соединение	IC <sub>50</sub> (mM)	Коэфф. Хилла	Max % I, (c, mM) <sup>a</sup>	$k_{inact}^{app}/K_I^{app}$ (M <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	$k_{inact}/K_I$ (M <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
 <b>275</b>	—	—	45.7 ± 2.1 (1)	—	—
 <b>279</b>	—	—	6.4 ± 2.2 (1)	—	—
 <b>280</b>	—	—	26.7 ± 2.4 (1)	—	—
 <b>281</b>	—	—	-3.8 ± 0.8 (1)	—	—
 <b>313</b>	—	—	100 (10)	—	—

<sup>a</sup>Максимальный процент ингибирования при указанной в скобках концентрации соединения.  
<sup>b</sup>Скорректировано на фракцию фермента в противоположно-протонированном состоянии (0.06%). н.о. – не определяли.

Кинетические исследования продемонстрировали, что пирролидинилвинилсульфоны **85**, **87** и **88** необратимо ингибируют *S. aureus* SrtA (Рисунок 6.5).

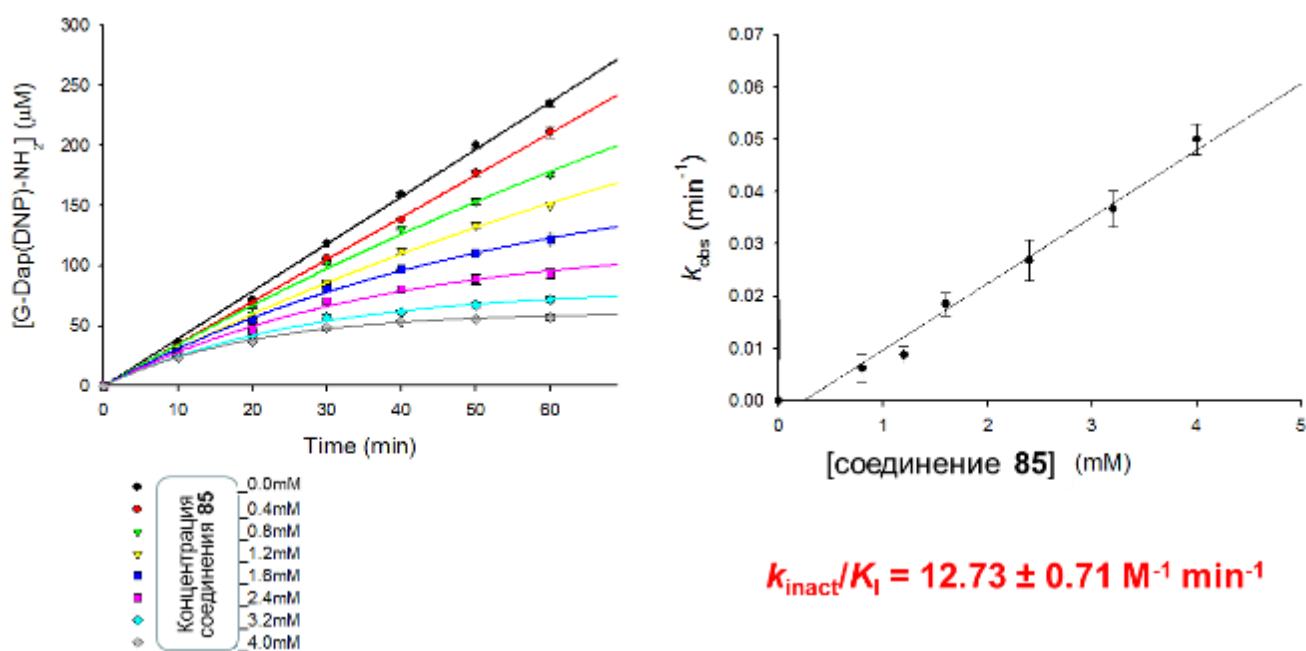


Рисунок 6.5. Кинетические кривые и параметры ингибирования *S. aureus* SrtA рацемическим пирролидинилвинилсульфоном **85**.



Из этих данных определены кажущиеся константы скорости второго порядка  $k_{inact}^{app}/K_I^{app}$  (Таблица 6.1), более корректно характеризующие эффективность ковалентных ингибиторов по сравнению с величинами  $IC_{50}$  [200]. Истинные величины  $k_{inact}/K_I$  были получены с учётом 0.06% содержания реакционноспособной тиолят-имидазолиевой фракции фермента [201].

Необратимый характер дезактивации *S. aureus* SrtA пирролидинилвинилсульфонами **85**, **87** и **88** включает ковалентную модификацию сульфгидрильной группы аминокислотного остатка Cys184 в активном сайте фермента, что подтверждено масс-спектрометрическим исследованием аддукта {**88**-SrtA} (Схема 6.1) [84]. После инкубирования сортазы SrtA с раствором соединения **88**, SrtA-содержащая фракция была гидролизована трипсином и проанализирована при помощи ESI-MS. Фрагмент пептида  $^{178}QLTLITCDDYNEKTGVWEK^{196}$  с молекулярной массой 2256.1 Da после инкубирования имел массу 2569.4 Da, прирост массы 313.3 Da соответствует молекулярному весу винилсульфона **88**. ESI-MS/MS секвенирование локализовало модификацию аминокислотного остатка Cys184. Такое же ингибирование *S. aureus* SrtA установлено и для остальных пирролидинилвинилсульфонов.

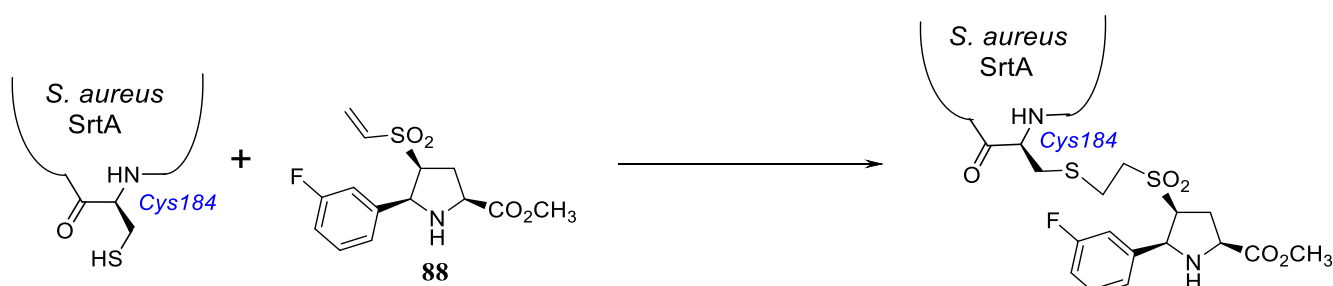


Схема 6.1

Для получения структурной информации о взаимодействии *S. aureus* SrtA и базирующихся на молекулярном каркасе 5-Ar-2-ПКК ингибиторов нами проведён молекулярный докинг низкомолекулярных лигандов в структуру фермента при помощи программы DOCK 6.4 [202] с использованием алгоритма Anchor-and-Grow.\*

\* Выполнено в соавторстве с проф., д.х.н. В.А. Васиным и к.х.н. П.С. Петровым (Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева)

Поскольку все изученные в данной Главе соединения представляли собой рацематы, моделирование проводилось для каждого из энантиомеров винилсульфонов **85**, **87**, **88**, **92**, **93**, **345-347** и карбонитрилов **279-281**. Для построения модели *S. aureus* SrtA были использованы известные кристаллографические данные с PDB ID 1T2P и 1T2W. По данным расчётов молекулы всех указанных соединений располагаются в одной и той же полости субъединицы А белковой молекулы SrtA, сформированной аминокислотными остатками Thr93, Trp94, Glu105, Ser116, Ala118, His120, Ile182, Cys184, Tyr187, Val193, Trp194, Arg197. Наиболее интересные результаты моделирования получены для самых активных по данным проведённых биологических исследований пирролидинилвинилсульфонов **85**, **87** и **88** (Рисунок 6.6). (2*S*,4*S*,5*S*)-энантиомеры соединений **85**, **87** и **88** располагаются в активном сайте *S. aureus* SrtA таким образом, что винилсульфонильный фрагмент этих молекул сближен с аминокислотным остатком Cys184, обеспечивающим каталитическую активность фермента и ковалентно модифицируемым рассматриваемыми соединениями при ингибировании (Рисунок 6.6).

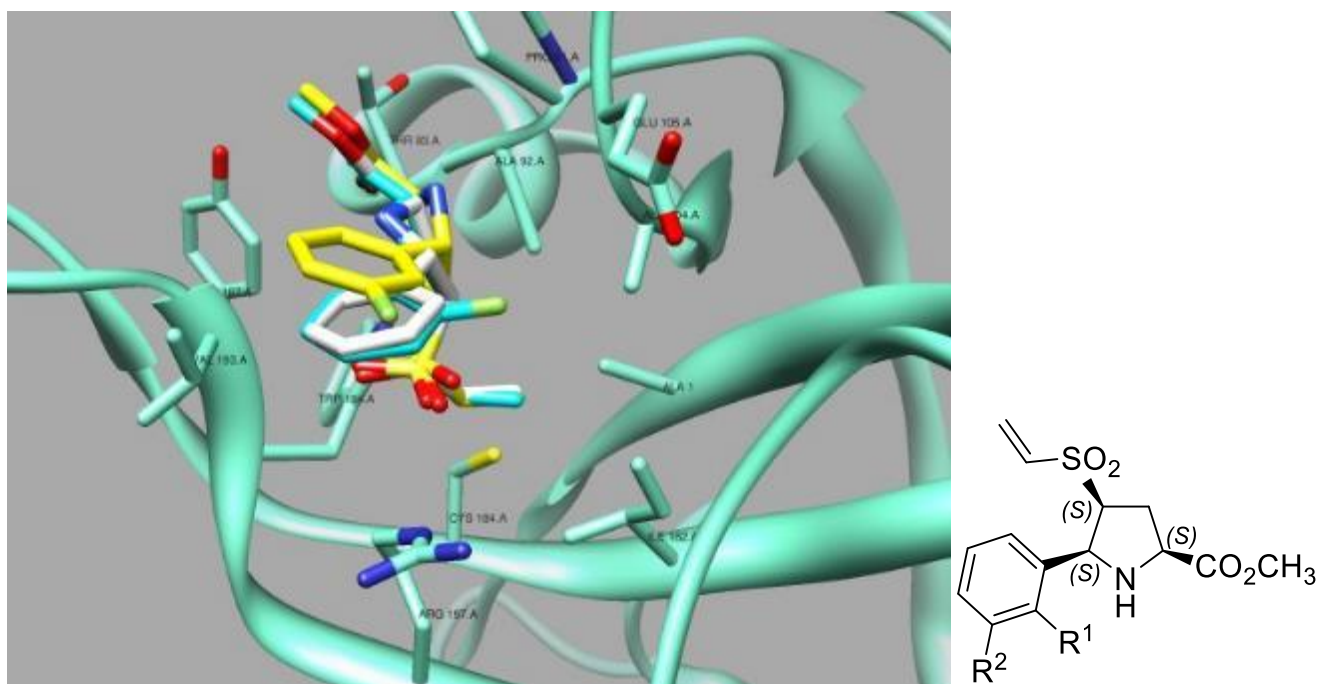


Рисунок 6.6. Расположение (2*S*,4*S*,5*S*)-энантиомеров пирролидинилвинилсульфонов **85** ( $R^1, R^2 = H$ ; изображён белым цветом), **87** ( $R^1 = F, R^2 = H$ ; изображён голубым цветом) и **88** ( $R^1 = H, R^2 = F$ ; изображён жёлтым цветом) в активном сайте *S. aureus* SrtA по данным молекулярного моделирования.

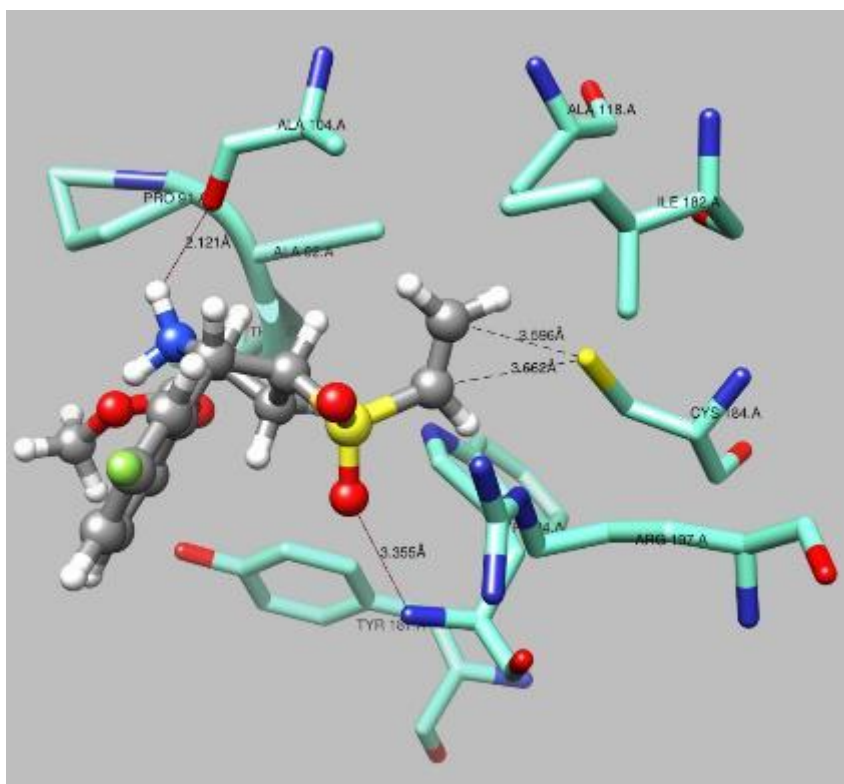


Рисунок 6.7. Структурные параметры взаимодействий молекулы  $(2S,4S,5S)$ -**88** (изображена шаро-стержневой моделью) в активном сайте *S. aureus* SrtA по данным молекулярного моделирования.

Данный тип расположения винилсульфонильного фрагмента не наблюдается для  $(2R,4R,5R)$ -изомеров соединений **85**, **87** и **88** и других винилсульфонов и может вносить существенный вклад в величину  $K_I$ , представляющую собой константу образования первичного нековалентного комплекса с *S. aureus* SrtA. Расстояния между S-атомом остатка Cys184 и C-атомами винильного фрагмента молекулы  $(2S,4S,5S)$ -**88** составляют 3.662 и 3.596 Å для  $\alpha$ - и  $\beta$ -атомов углерода соответственно (Рисунок 6.7), что при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов S–C 3.55 Å должно обеспечивать дальнейшее протекание алкилирования с константой скорости  $k_{\text{inact}}$ . Кроме того,  $(2S,4S,5S)$ -энантиомеры соединений **85**, **87** и **88** образуют две водородные связи между атомом кислорода сульфонильной группы и Trp194 и между NH-фрагментом пирролидинового цикла и Ala104 (Рисунок 6.7, показаны линиями). Для других винилсульфонов подобных способов расположения в активном сайте не предсказывается, что может являться косвенным обоснованием наблюдаемых соотношений «структура–активность», а также указывает на

молекулярный каркас (2*S*,4*S*,5*S*)-4-винилсульфонил-5-*Ar*-2-ПКК как возможный начальный структурный фрагмент для дизайна новых ингибиторов *S. aureus* SrtA.

В последнее время помимо фокусирования на терапевтических агентах, воздействующих на жизнеспособность патогенных бактерий (традиционные антибиотики), активно развиваются альтернативные подходы, направленные на звенья патогенеза инфекции, такие как вирулентные факторы, вызывающие повреждения организма и развитие заболевания [203]. Этот подход к борьбе с инфекционными заболеваниями имеет потенциальные преимущества, включающие расширенный набор бактериальных мишеней, сохранение эндогенной микробиоты хозяина, проявление более щадящего воздействия на микробы, что, возможно, будет препятствовать возникновению резистентности. Теоретически, соединения, влияющие на вирулентность, создают *in vivo* сценарий, подобный вакцинации живым ослабленным штаммом. В качестве мишеней антивирулентных ингибиторов рассматриваются функциональность бактериального токсина, доставка бактериального токсина, регуляция экспрессии вирулентности (образование токсина, *quorum sensing* и т.п.) и бактериальная адгезия [203]. Поскольку ингибиторы сортазы предотвращают экспрессию поверхностных белков на клеточной стенке бактерий, ответственных за адгезию к тканям человека, тем самым они должны предотвращать и саму адгезию микробных клеток на тканях организма или поверхности имплантированных медицинских устройств. Данное предположение подтверждается изучением влияния рассмотренного выше низкомолекулярного ингибитора *S. aureus* SrtA – диарилакрилонитрила **CXXXII** (Рисунок 6.3) [197], на колонизацию суставов и почек различными штаммами *S. aureus* и обнаружением дозозависимого снижения степени обсеменённости органов и смертности лабораторных животных при введении этого сортазного ингибитора [204]. В позапрошлом году Шнивиндом (О. Schneewind) с соавторами представлено комплексное исследование, в котором показано, что низкомолекулярный ингибитор *S. aureus* SrtA защищает мышей от летальной стафилококковой бактериемии [205]. Таким образом, представленные в настоящей главе результаты по идентификации нового структурного класса

ингибиторов *S. aureus* SrtA, включающего структурный фрагмент ПС 5-Ar-2-ПКК, и полученные расчётными методами характеристики взаимодействия этих ингибиторов с активным сайтом цистеиновой транспептидазы могут быть использованы для дальнейшей разработки антивирулентных терапевтических средств для инфекционных заболеваний, вызываемых золотистым стафилококком и другими грамположительными бактериями. Первичный этап такой разработки должен состоять в асимметрическом синтезе производных 4-сульфонил-5-Ar-2-ПКК и конструировании структурных аналогов, заполняющих дополнительные области в активном сайте *S. aureus* SrtA. Расположение биологической мишени на внешней мембране бактериальной клетки и отсутствие похожих белков у человека могут облегчить создание потенциального препарата на основе ингибиторов сортазных транспептидаз.

## Глава 7. Ингибирование прокоагулянтной активности тромбоцитов под действием электронодефицитных ненасыщенных соединений (обсуждение результатов)

Ферменты, содержащие цистеин (Cys) в активном центре, относятся в зависимости от выполняемой функции к семействам протеаз, трансглутаминаз, транспептидаз, фосфатаз и другим. Однако с химической точки зрения начальная стадия взаимодействия цистеинового фермента с пептидным субстратом для первых трех семейств заключается в нуклеофильной атаке сульфгидрильной группы по карбонильному углеродному атому пептидной (амидной) связи субстрата и образовании активированного сложного тиоэфира (см., например, Рисунок 6.4). Далее, в зависимости от реакции активированного сложного тиоэфира с внешним нуклеофилом, происходит либо его гидролиз (протеазы: нуклеофил – молекула воды), либо образование новой пептидной связи (трансглутаминазы: нуклеофил –  $\omega$ -аминогруппа лизинового аминокислотного остатка; транспептидазы: нуклеофил –  $\alpha$ -аминогруппа концевое аминокислотного остатка). В предыдущей главе мы продемонстрировали возможность ингибирования физиологической функции транспептидазного бактериального фермента при помощи ковалентной модификации входящего в активный сайт Cys184 низкомолекулярными соединениями, содержащими прикрепленный к молекулярному каркасу 5-Ar-2-ПКК акцептор Михаэля, причём полученные соотношения «структура–активность» свидетельствуют об избирательности химического взаимодействия реакционноспособного винилсульфонового участка молекулы ингибитора с S-нуклеофильным центром *S. aureus* SrtA, определяемой структурой остальной части молекулы ингибитора. Направленная ковалентная модификация биологических макромолекул является одной из общепризнанных стратегий ингибирования их физиологических функций и успешно развивается как независимое направление разработки лекарственных средств [200,206]. Химические реакции, по которым происходит ковалентная модификация биомолекулы низкомолекулярным лекарственным средством, включают

ацилирование, алкилирование, связывание металла/металлоида, образование дисульфида/диселенида, образование гемикетала, Михаэлевское присоединение, реакция Пиннера [206]. Такие широко известные препараты как аспирин, варфарин,  $\beta$ -лактамы антибиотики ацилируют периферийные нуклеофильные группы аминокислотных остатков биомакромолекулы, прерывая тем самым тот или иной сигнальный путь. Взаимодействие Cys-остатка тимидилатсинтазы и фторурацилсодержащих молекул по Михаэлю блокирует генерацию монофосфата тимидина и обуславливает противоопухолевые свойства фторурацила и его производных. Присоединение по Михаэлю Cys184 к винилсульфоновому заместителю в производных 5-Ar-2-ПКК вызывает и дезактивацию *S. aureus* SrtA, рассмотренную в Главе 6. Анализируя возможные биологические мишени, содержащие Cys-остатки, определяющие функциональную активность соответствующих макромолекул, мы обратили внимание на фактор XIIIa [207], цистеиновую трансглутаминазу коагуляционного каскада, и P2Y<sub>12</sub> пуриноцептор [208]. P2Y<sub>12</sub> рецептор представляет собой GPCR, состоящий из 342-х аминокислотных остатков, в положениях 17, 97, 175 и 270 которого находятся цистеины, и располагается в цитоплазматической мембране тромбоцитов [208]. Ковалентная модификация этих цистеиновых остатков метаболитами антиагрегантного препарата *клопидогрел* путём образования дисульфидной связи приводит к блокировке взаимодействия P2Y<sub>12</sub> и аденозиндифосфата (АДФ), что снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов и производит терапевтический эффект, выражающийся в пониженном риске тромбообразования в артериальных сосудах (Схема 7.1) [206,208]. Изучение механизма действия клопидогрела установило сокращение фосфатидилсерин-положительной субпопуляции тромбоцитов в образцах крови принимающих препарат пациентов, что является ещё одним фактором, снижающим прокоагулянтное действие тромбоцитов [209].

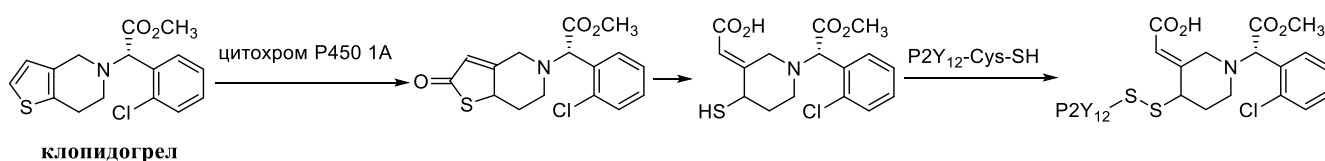


Схема 7.1

Тромбоциты крови представляют собой маленькие (2-5 мкм) дисковидные клеточные фрагменты, циркулирующие в кровотоке в концентрации 150-400 тысяч/мкл. Тромбоциты являются центральным элементом в системе гемостаза, которая отвечает за остановку кровотечения при ранениях: они способны прикрепляться к месту повреждения и друг к другу, образуя гемостатическую пробку, препятствующую кровопотере. Тромбоциты также способны проходить через специализированный процесс изменения, называемый активацией, под действием химических веществ (тромбин, коллаген, АДФ в организме) и механических воздействий [210]. При активации агрегация тромбоцитов становится необратимой; кроме того, активированные тромбоциты секретируют факторы свёртывания и экспонируют фосфатидилсерин на внешнем слое клеточной мембраны. Экспонирование фосфатидилсерина при активации, как правило, сосредоточенное в одной тромбоцитарной субпопуляции [211,212], представляет собой важнейшую часть прокоагулянтной активности тромбоцитов, приводящее к появлению сайтов связывания для белков системы свёртывания и драматическому (на несколько порядков) ускорению реакций системы гемостаза. По литературным данным, компоненты клубней картофеля, ингибирующие цистеиновые протеазы, также способны подавлять экспонирование фосфатидилсерина тромбоцитами [213], что моделирует похожее действие клопидогрела в организме [209]. Эффективными ингибиторами цистеиновых протеаз являются акцепторы Михаэля [214], в частности винилсульфоны [215], что вместе с рассмотренными в Главе 6 результатами обусловило изучение влияния синтезированных в настоящей работе пирролидинилвинилсульфонов **86**, **87**, **89-91**, **255-257**, **346** и **348** на экспонирование фосфатидилсерина тромбоцитами (Схема 7.2) [97].\* Рацемическое соединение **348** было получено бензоилированием пирролидинового циклоаддукта **89** (Схема 7.2). Для установления специфичности взаимодействия гетероциклических винилсульфонов с тромбоцитами в качестве функционального аналога был также изучен фенилвинилсульфон (**CXXXII**).

---

\* Выполнено в соавторстве с проф., д.ф.-м.н. М.А. Пантелеевым (ФГБУ «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН)



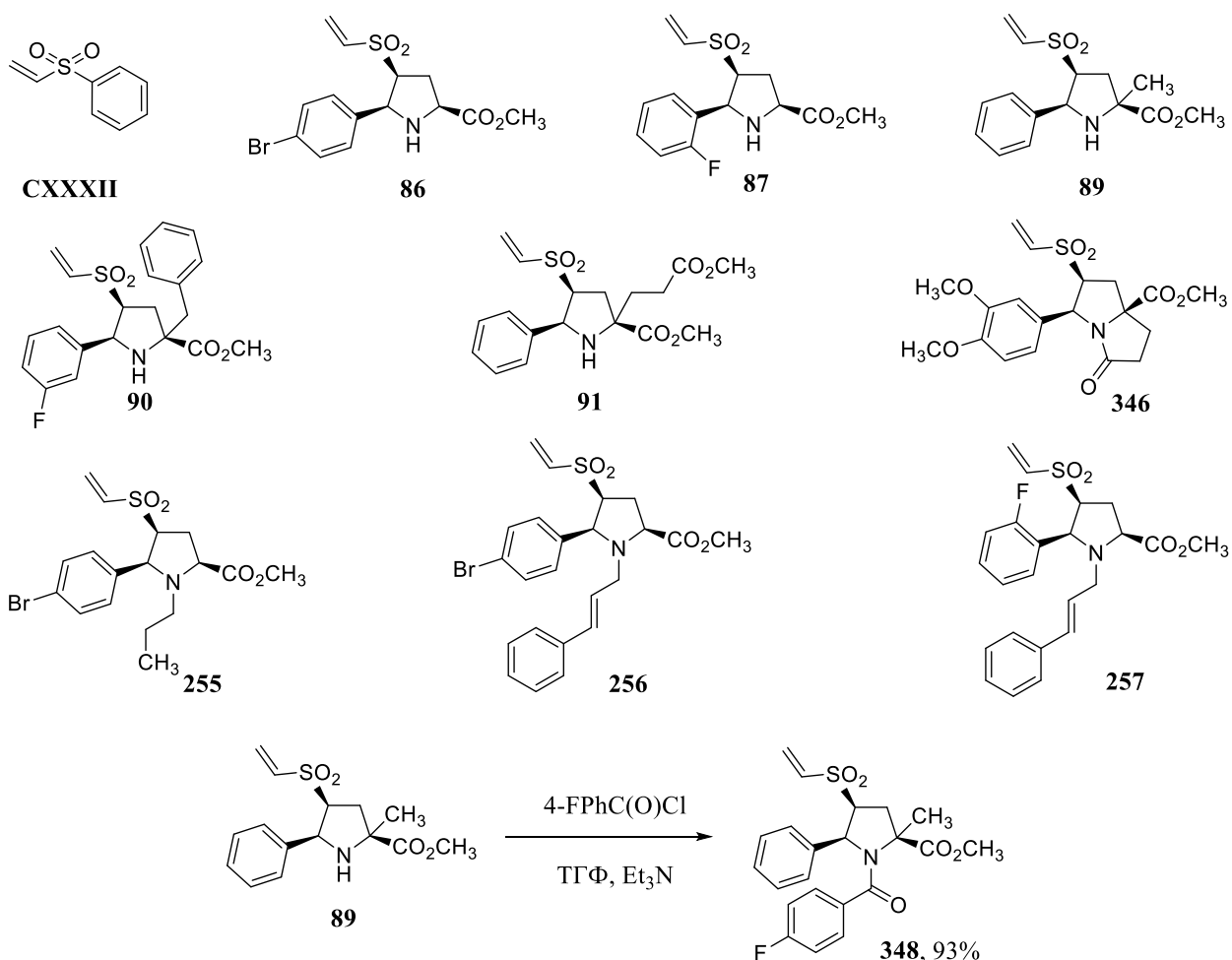


Схема 7.2

Экспонирование фосфатидилсерина тромбоцитами приводит к образованию популяции так называемых «укутанных» тромбоцитов (*coated platelets (англ.)*), характеризующихся высоким содержанием фосфатидилсерина на поверхности клеток. Эти клетки эффективно связывают флуоресцентно меченный аннексин V, что позволяет количественно оценить содержание «укутанных» тромбоцитов в популяции с помощью проточной цитометрии (Рисунок 7.1). После активации отмытых тромбоцитов тромбином винилсульфоны **86**, **87**, **89-91**, **255-257**, **346**, **348** и **CXXXII** в различной степени снижают количество «укутанных» тромбоцитов (Рисунок 7.2). Исследованные ингибиторы добавлялись в концентрации, указанной в Таблице 7.1. Максимальным эффектом, при котором происходило уменьшение количества «укутанных» тромбоцитов в 10 раз по сравнению с контролем, обладает пирролидинилвинилсульфон **255** (Рисунок 7.2). Добавление данного соединения практически полностью нивелирует активирующее действие тромбина на тромбоциты. Биологическая активность исследованных винилсульфонов не

связана или слабо связана с ингибированием тромбина, что показано исследованием ингибирования гидролиза тромбином специфического субстрата в присутствии изученных соединений (Таблица 7.1).

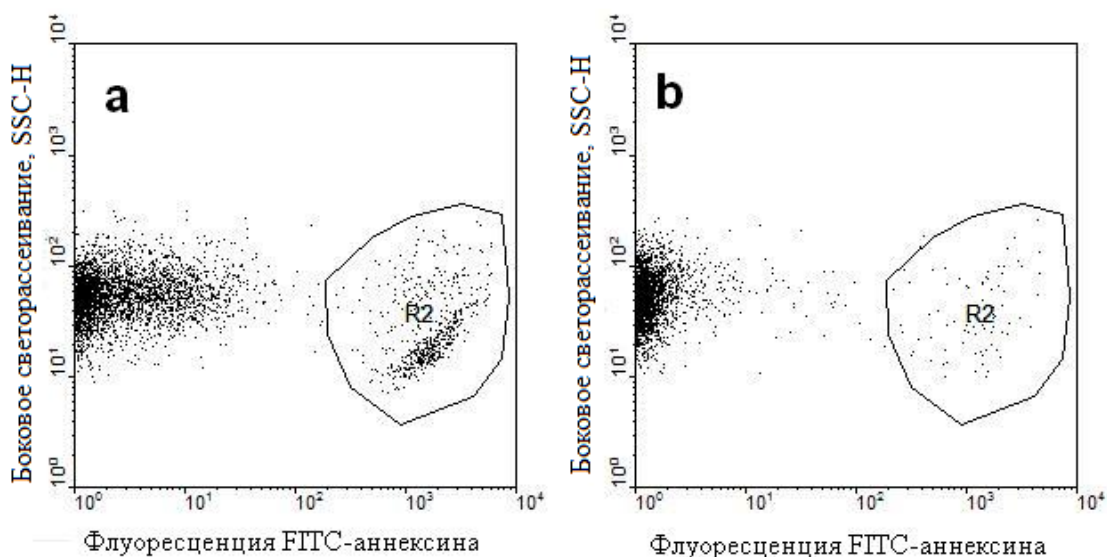


Рисунок 7.1. Проточно-цитометрическое исследование образования популяции «укутанных» тромбоцитов (регион R2) при активации 100 нМ тромбина: а) без ингибиторов; б) в присутствии рацемического пирролидинилвинилсульфона 255.

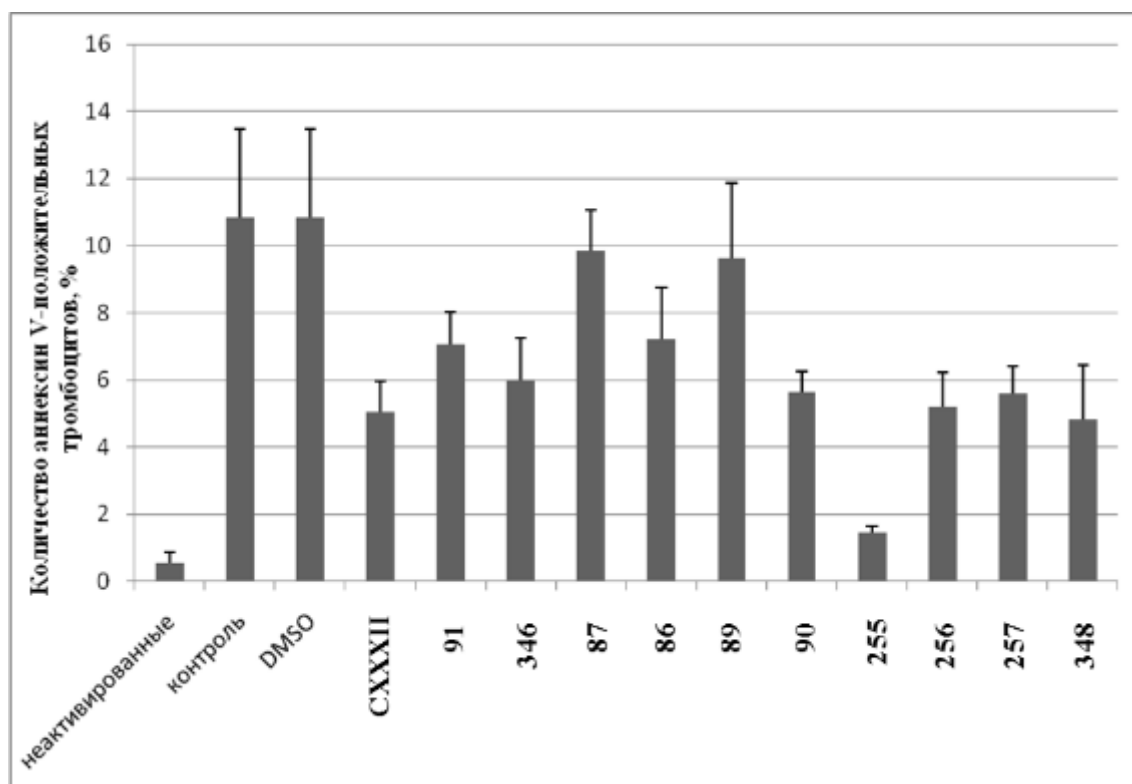


Рисунок 7.2. Влияние винилсульфонов на формирование «укутанных» тромбоцитов при активации 100 нМ тромбина. Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего (n=3).

Таблица 7.1. Концентрации соединений **86**, **87**, **89-91**, **255-257**, **346**, **348** и **CXXXII** при тестировании и данные по ингибированию тромбина в буферном растворе [97].

Соединение	MW	Конечная концентрация соединения в пробе, ммоль/л	Конечная концентрация соединения в пробе, мг/мл	Ингибирование тромбина в буферном растворе при указанной концентрации соединения, %
<b>CXXXII</b>	168.22	0.594	0.100	15.2
<b>91</b>	381.45	0.163	0.062	9.1
<b>346</b>	409.46	0.049	0.020	-3.1
<b>87</b>	313.35	0.172	0.054	-3.9
<b>86</b>	374.26	0.096	0.036	-10
<b>89</b>	309.39	0.149	0.046	-0.9
<b>90</b>	403.48	0.099	0.040	-1.3
<b>255</b>	416.34	0.086	0.036	-6.5
<b>256</b>	490.42	0.159	0.078	20.4
<b>257</b>	429.51	0.112	0.048	7.5
<b>348</b>	431.49	0.102	0.044	-

Несмотря на небольшой набор изученных соединений (10 гетероциклических винилсульфонов и коммерчески доступный фенилвинилсульфон), могут быть сделаны предварительные заключения о взаимосвязи «структура–активность» для данного нового класса соединений, сокращающих популяцию фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов. Во-первых, все соединения, содержащие винилсульфовый фрагмент, обладают влиянием на экспонирование фосфатидилсерина тромбоцитами и данная активность, по-видимому, обусловлена именно этим структурным фрагментом. Во-вторых, гетероциклические рацемические винилсульфоны проявляют сопоставимую или пониженную активность по сравнению с фенилвинилсульфоном (**CXXXII**), за исключением соединения **255** (Рисунок 7.2). Присутствие небольшого по объему алкильного заместителя при эндоциклическом атоме азота в пирролидинилвинилсульфоне **255**, по-видимому, является необходимым структурным элементом для эффективного ингибирования активации тромбоцитов, так как незамещённый (**86**) и замещённый более объёмным заместителем (**256**) структурные аналоги демонстрируют

пониженную активность (Рисунок 7.2). Для 4-винилсульфонил-5-Ar-2-ПКК **255**, **257** и **348** далее была изучена концентрационная зависимость биологической активности (Рисунок 7.3). При выборе соединений кроме целевой активности учитывались показатели ингибирования тромбина (Таблица 7.1). Эффективные величины ингибирования прокоагулянтной активности тромбоцитов для наиболее активного пирролидинилвинилсульфона **255** находятся в микромолярном диапазоне концентраций ( $IC_{50}$  23  $\mu$ M;  $IC_{100}$  90  $\mu$ M). Принимая во внимание проведение обсуждаемых экспериментов по тестированию в буферном растворе, имитирующему плазму по ряду показателей, включая наличие альбумина, можно предполагать, что такие же эффекты в сопоставимых концентрациях пирролидинилвинилсульфонов будут проявляться и в цельной крови.

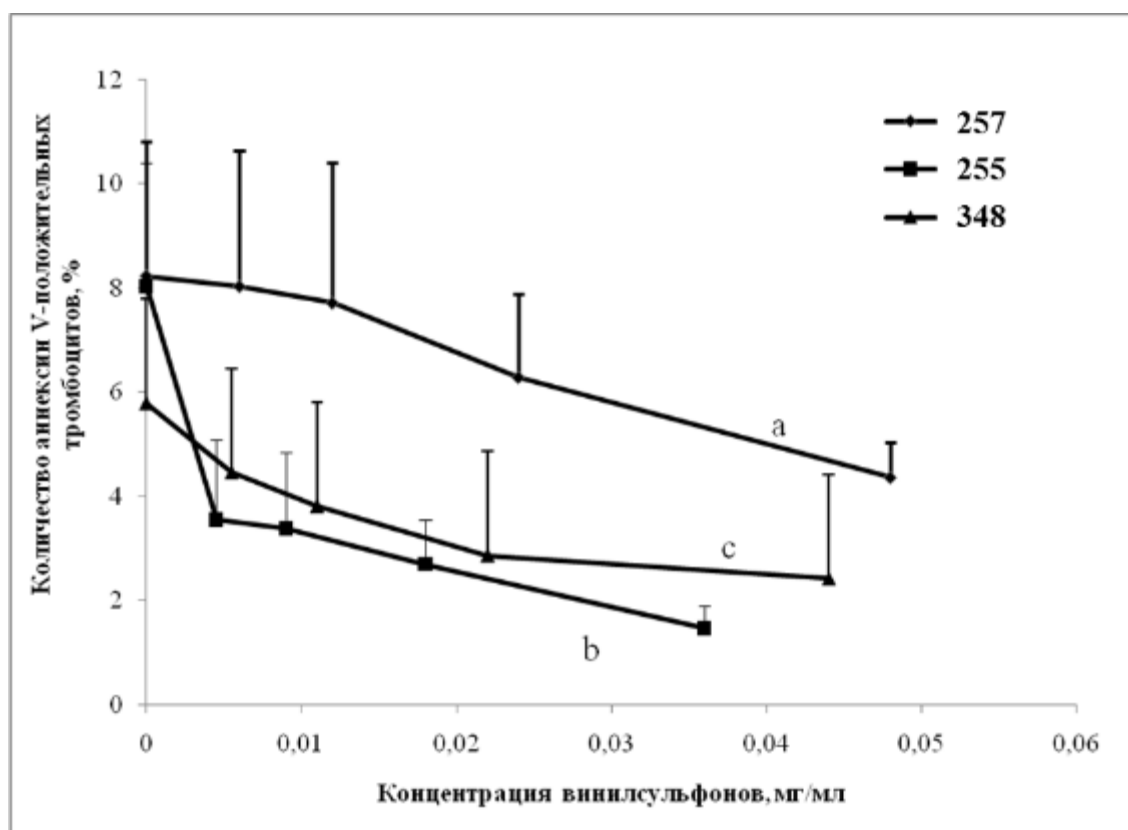
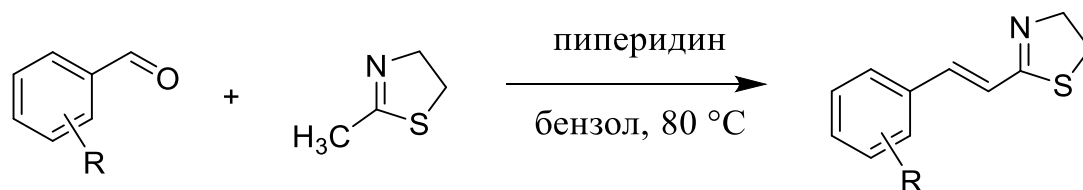


Рисунок 7.3. Дозозависимое снижение количества «укутанных» тромбоцитов в присутствии ингибиторов: *a*) N-циннамилпирролидин **257**; *b*) N-пропилпирролидин **255**; *c*) N-бензоилпилпирролидин **348**. Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n=3$ ).  $IC_{50}$  для этих соединений, полученные с помощью нелинейного метода наименьших квадратов в предположении гиперболической зависимости ингибирования, составляют:  $0.049 \pm 0.007$  мг/мл для винилсульфона **257**,  $0.0094 \pm 0.00028$  мг/мл для винилсульфона **255**,  $0.028 \pm 0.005$  мг/мл для винилсульфона **348**.

Для проверки гипотезы о необходимости присутствия ненасыщенного электронодефицитного структурного фрагмента в потенциальных ингибиторах образования фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов были получены структурно отличающиеся от 5-Аг-2-ПКК пятичленные гетероциклические соединения, содержащие интернальную С=С связь – стирилтиазолины **349-357** (Таблица 7.2) [216]. Для данного класса соединений известны свойства акцепторов Михаэля, и, в частности, реакции с тиофенолами протекают как 1,4-присоединение при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств основания [217]. *Транс*-замещённая олефиновая связь в полученных тиазолинах диагностируется большим значением КССВ (16 Гц) алкенильных протонов в области 6.5–7.5 м.д. в <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрах.

Таблица 7.2. Синтез стирилтиазолинов **349-357** и их влияние на формирование «укутанных» тромбоцитов при активации 100 нМ тромбина и ферментативную активность тромбина.



R	Стирил-тиазолин; выход (%)	Концентрация соединения при тестировании, мМ	Аннексинположительные тромбоциты (в % от всех тромбоцитов)*	Ингибирование тромбина при указанной концентрации соединения, %
2-CH <sub>3</sub>	<b>349</b> ; 39	0.167	1.37	36.0±1.0
3-CH <sub>3</sub>	<b>350</b> ; 56	0.285	1.22	49.0±0.6
4-CH <sub>3</sub>	<b>351</b> ; 41	0.187	3.02	26.3±1.2
2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>352</b> ; 43	0.230	1.65	33.0±1.0
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>353</b> ; 53	0.212	3.05	39.0±0.5
2-Cl	<b>354</b> ; 43	0.179	1.60	34.9±0.6
4-Cl	<b>355</b> ; 55	0.143	1.68	39.9±1.0
2,3-(Cl) <sub>2</sub>	<b>356</b> ; 53	0.217	1.82	3.2±1.0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	<b>357</b> ; 55	0.139	2.19	35.7±0.7

\* Содержание аннексинположительных тромбоцитов составляло: для неактивированных – 0.5%; в контроле – 3.8%.

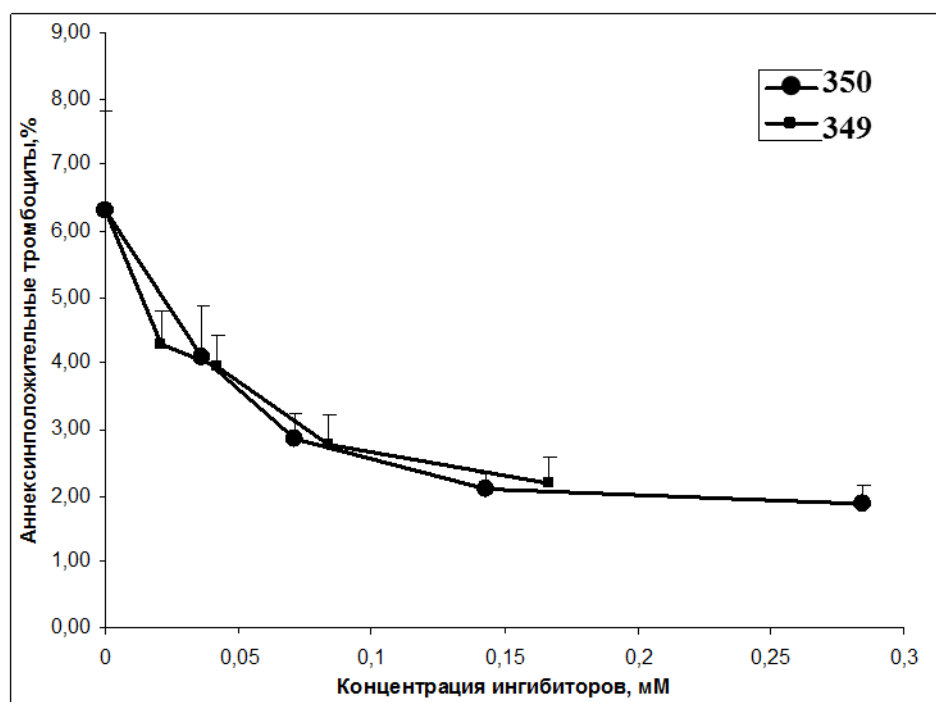


Рисунок 7.4. Дозозависимое снижение количества «укутанных» тромбоцитов в присутствии стирилтиазолинов **349** и **350**. Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n=3$ ).  $IC_{50}$  для этих соединений, полученные с помощью нелинейного метода наименьших квадратов в предположении гиперболической зависимости ингибирования, составляют:  $28 \mu\text{M}$  для соединения **349**,  $35 \mu\text{M}$  для соединения **350**.

В стирилтиазолинах **349-357**, помимо электронодефицитного ненасыщенного фрагмента, содержится ароматический заместитель для возможных гидрофобных взаимодействий, и тип замещения в этом фрагменте влияет на целевую активность (Таблица 7.2). Наиболее активными ингибиторами прокоагулянтной активности тромбоцитов оказались 2- и 3-метилзамещённые стирилтиазолины **349** и **350**, для которых изучена концентрационная зависимость наблюдаемой биологической активности (Таблица 7.2, Рисунок 7.4). Показатели  $IC_{50}$  для этих соединений сопоставимы с соответствующим значением для пирролидинилвинилсульфона **255** (Рисунки 7.3 и 7.4). Однако в отличие от 4-винилсульфонил-5-Аг-2-ПКК **255**, стирилтиазолины **349** и **350** ингибируют тромбин, что может оказывать влияние на наблюдаемое снижение активации тромбоцитов (Таблица 7.2, колонка 5). Для всех трёх соединений было проведено исследование влияния на агрегацию тромбоцитов при активации АДФ, которое установило наибольшую эффективность пирролидинилвинилсульфона **255**,

снижающего степень агрегации в 6 раз и скорость агрегации в 3 раза по сравнению с контрольным экспериментом (Рисунок 7.5).

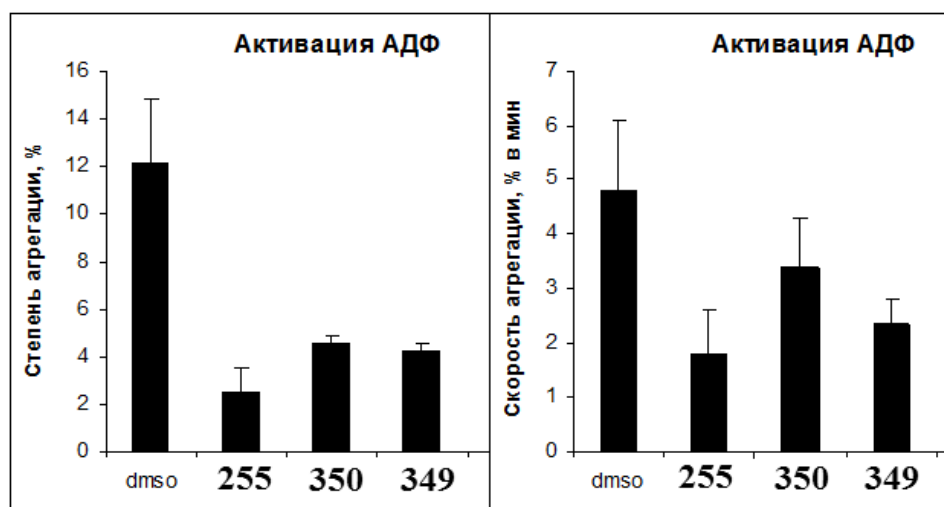


Рисунок 7.5. Степень и скорость агрегации тромбоцитов в присутствии соединений **255** (с 86  $\mu\text{M}$ ), **349** (с 167  $\mu\text{M}$ ) и **350** (с 285  $\mu\text{M}$ ) при активации АДФ.

Изучение механизмов активирования тромбоцитов, являющееся важным направлением разработки улучшенных антитромбоцитарных лекарственных средств, осложняется их безъядерным строением [218]. Классические генетические и молекулярно-биологические методы исследования сигнальных путей в тромбоцитах значительно затруднены по сравнению с ядросодержащими клетками, что заставляет использовать методы *химической генетики* [219] для изучения функционального отклика под действием химических зондов (chemical probes (англ.)). Исследования воздействия низкомолекулярных органических соединений на клеточные биологические системы позволяют определять ранее неизвестные биологические мишени для более совершенных лекарств, изучать функции ранее неизвестных генов, расшифровывать сложные взаимосвязи протекающих в организме биологических процессов, в том числе патологических. В ходе представленных в настоящей Главе экспериментальных исследований идентифицированы два новых класса химических зондов, вызывающих функциональный отклик тромбоцитов по сокращению экспонирования фосфатидилсерина – пирролидинилвинилсульфоны и стирилтиазолины. Для обоих классов соединений выражены соотношения «структура–активность», что,

после установления тромбоцитных белков, вовлечённых в процессы активации тромбоцитов и подвергающихся воздействию этих низкомолекулярных агентов, позволяет переходить к разработке новых антитромбоцитарных средств. Для наиболее активных соединений **255**, **349** и **350** установленное сокращение фосфатидилсерин-положительной субпопуляции тромбоцитов транслируется в ингибирование агрегации тромбоцитов при активации АДФ, причём наиболее эффективным ингибитором этой важнейшей функциональной характеристики является НМО, содержащий молекулярный каркас ПС 5-Аг-2-ПКК. Прокоагулянтная функция тромбоцитов, которая обеспечивается в том числе и экспрессированным на их поверхности фосфатидилсерином, при условии её направленного регулирования может служить основой для терапевтических агентов с пониженным риском кровотечения [220].



**Глава 8. Сериновые протеазы коагуляционного каскада как мишени для создания антикоагулянтных препаратов. Низкомолекулярные ингибиторы тромбина и фактора Ха на основе молекулярного каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот (обсуждение результатов)**

В Главе 7 были рассмотрены некоторые аспекты сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, одну из центральных ролей в котором играют тромбоциты. Нарушения гемостаза могут приводить к образованию тромбов в просвете кровеносных сосудов, что ограничивает поступление питательных веществ и кислорода к тканям и приводит к гибели клеток. Конечные клинические проявления закупорки кровеносных сосудов заключаются во внезапной остановке сердца, остром коронарном синдроме, инсульте и периферийной эмболизации при артериальном тромбозе, и в остром тромбозе глубоких вен, лёгочной эмболии и парадоксальной артериальной эмболизации в случае венозных тромбозов [221]. Причины, вызывающие эти клинические проявления, включают разрыв атеросклеротических бляшек, сердечную эмболизацию в результате фибрилляции или аневризмы левого желудочка, стазы и неподвижность в постоперационный период, гиперкоагулятивные состояния (например, дефицит протеина С, злокачественные образования) и множество более редких расстройств [221]. Кроме того, тромбоз может быть осложнением сердечно-сосудистых операций и вызываться нестабильной работой имплантированных в сердечно-сосудистую систему приборов (сердечные клапаны, артериальные шунты, венозные фильтры). Таким образом, профилактика и лечение тромбозов являются ключевыми терапевтическими целями в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Антитромботическая терапия проводится при помощи лекарственных средств, которые могут быть разделены на три группы по своей терапевтической направленности [221]:

- антикоагулянтные препараты, ингибирующие процесс свёртываемости крови путём влияния на концентрацию эндогенного тромбина либо на ферментативную активность самого тромбина;

- ингибиторы активации и агрегации тромбоцитов в процессах гемостаза и образования тромба (антитромбоцитарные препараты, см. Главу 7);
- фибринолитические агенты, растворяющие существующие тромбы и восстанавливающие кровоток в закупоренных сосудах.

Препараты последней группы вызывают деградацию фибрина, который стабилизирует структуру тромба, и эффективны только в течение нескольких часов после острой фазы инсульта или инфаркта, а также характеризуются большим риском кровотечений, что направляет основные усилия исследований на разработку лекарственных средств, относящихся к первым двум группам.

Помимо сосудисто-тромбоцитарной составляющей, в гемостазе присутствует плазменная система свёртывания крови, состоящая из набора ферментов протеазной природы, образующих коагуляционный каскад [222]. Терапевтическое воздействие на плазменную систему свёртывания крови представляет собой основу методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний при помощи антикоагулянтных препаратов, и проведённые в этом направлении исследования будут рассмотрены далее в настоящей Главе.

Протеиновой основой тромба служит фибриновый сгусток, образующийся в результате полимеризации фибрина под действием фактора XIIIa и скрепляющий другие компоненты тромба (тромбоциты, эритроциты и т.п.). Фибрин в свою очередь образуется из фибриногена под действием тромбина. Тромбин (фактор IIa) является последним ферментом в сложном каскаде биохимических реакций, приводящем к свёртыванию крови. Помимо этого, тромбин осуществляет основную регуляцию плазменной системы гемостаза, а именно осуществляет следующие прокоагулянтные и антикоагулянтные функции [222]:

- активирует фактор VII в VIIa, взаимодействие последнего с тканевым фактором увеличивает количество внешней теназы;
- активирует факторы VIII и V, активные формы которых являются кофакторами для факторов IXa и Xa, что приводит к возникновению петель

положительной обратной связи в системе гемостаза, в результате чего производство тромбина ускоряется в  $10^5$  раз;

- активирует фактор XI, находящийся в начале каскада свёртывания, что, благодаря положительной обратной связи в системе, позволяет тромбину обеспечить собственное воспроизводство даже при отсутствии активации по внешнему или внутреннему пути коагуляционного каскада;
- активирует тромбоциты, что приводит к формированию внутренней теназы (комплекс IXa/VIIIa) и протромбиназы (комплекс Xa/Va) на мембранах тромбоцитов;
- активирует протеин С (отрицательная обратная связь), который в своей активной форме расщепляет кофакторы VIII и IX, что препятствует свёртыванию крови.

Использование прямых низкомолекулярных ингибиторов тромбина рассматривается в качестве одной из основополагающих стратегий лечения различного рода тромбозов [221]. В настоящее время в мировой клинической практике для антикоагулянтной терапии применяются два низкомолекулярных ингибитора тромбина: парентеральный *аргатробан* (СXXXVI) и пероральный *дабигатрана этексилат* (СXXXVII) (Рисунок 8.1). Последний препарат, известный под торговым названием Прадакса, утверждён Европейской Комиссией весной 2008 г. для предупреждения тромбозов у взрослых пациентов, подвергшихся ортопедическому хирургическому вмешательству, а в октябре 2010 г. получил одобрение Управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств для предупреждения инсультов у пациентов с мерцательной аритмией [223]. Дабигатрана этексилат (СXXXVII) является двойным пролекарством и подвергается в организме ферментативным трансформациям, в результате которых происходит гидролиз двух функциональных групп, изображенных красным цветом на Рисунке 8.1, и образуется *дабигатран*, непосредственно ингибирующий тромбин.

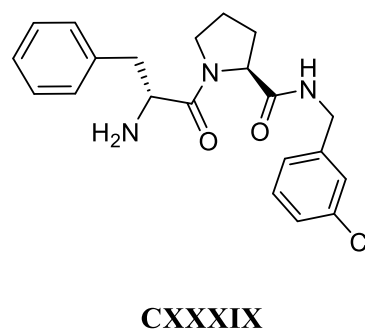
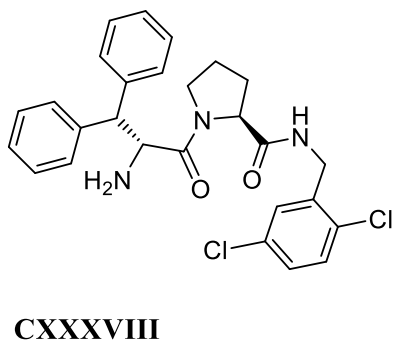
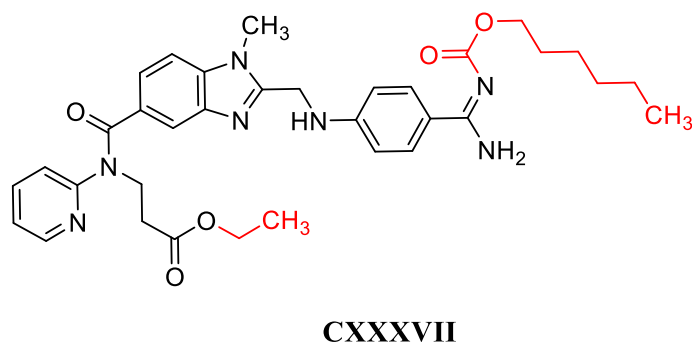
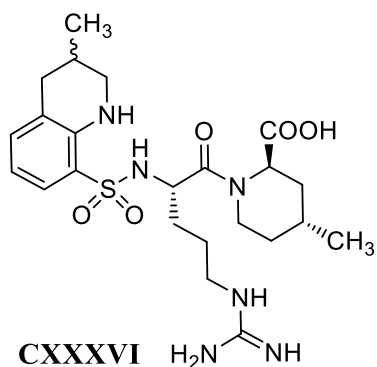


Рисунок 8.1. Структурные формулы прямых ингибиторов тромбина и их предшественников: *аргатробан* (CXXXVI), *дабигатрана этексилат* (CXXXVII), модифицированные D-Phe-L-Pro-амиды CXXXVIII и CXXXIX.

Человеческий тромбин состоит из малой цепи (36 аминокислотных остатков) и пептидазного домена (259 аминокислотных остатков), связанных между собой дисульфидными мостиками [224]. Подобно другим сериновым протеазам, тромбин содержит каталитическую триаду Asp102, His57, и Ser195. В качестве отличительной черты тромбин имеет петлю-вставку (Tyr60A, Pro60B, Pro60C, Trp60D), которая отсутствует в прочих сериновых протеазах и ограничивает доступ пептидных субстратов и ингибиторов к активному сайту. Активный сайт тромбина формируется каталитическим центром с нуклеофильным гидроксиметильным фрагментом Ser195, специфичным (S1) карманом, большим гидрофобным периферическим (D или S3/S4) карманом и малым ближним (P или S2) карманом (Рисунок 8.2). Субстрат-связывающие карманы активного сайта S1, S2 и S3/S4 взаимодействуют с соответствующими P1, P2 и P3/P4 фрагментами лиганда. Фермент проявляет высокую специфичность к гидролизу пептидной связи после основного аминокислотного P1-остатка, преимущественно аргининового, положительно заряженная гуанидиновая группа которого взаимодействует с

Asp189 на дне S1-кармана. S2-карман формируется боковыми заместителями Tyr60A и Trp60D, расположенными в характерной для тромбина петле-вставке, и предпочтительно взаимодействует с гидрофобными аминокислотами в P2-позиции пептидного субстрата. S3/S4-карман, содержащий ароматические и липофильные фрагменты Trp215, Ile174, Leu99 и Glu217, взаимодействует с гидрофобными P3/P4-группами лиганда. На Рисунке 8.2 схематически представлено строение активного сайта тромбина и расположение в нём синтетического трициклического ингибитора пирролизидинового типа по данным PCA [225].

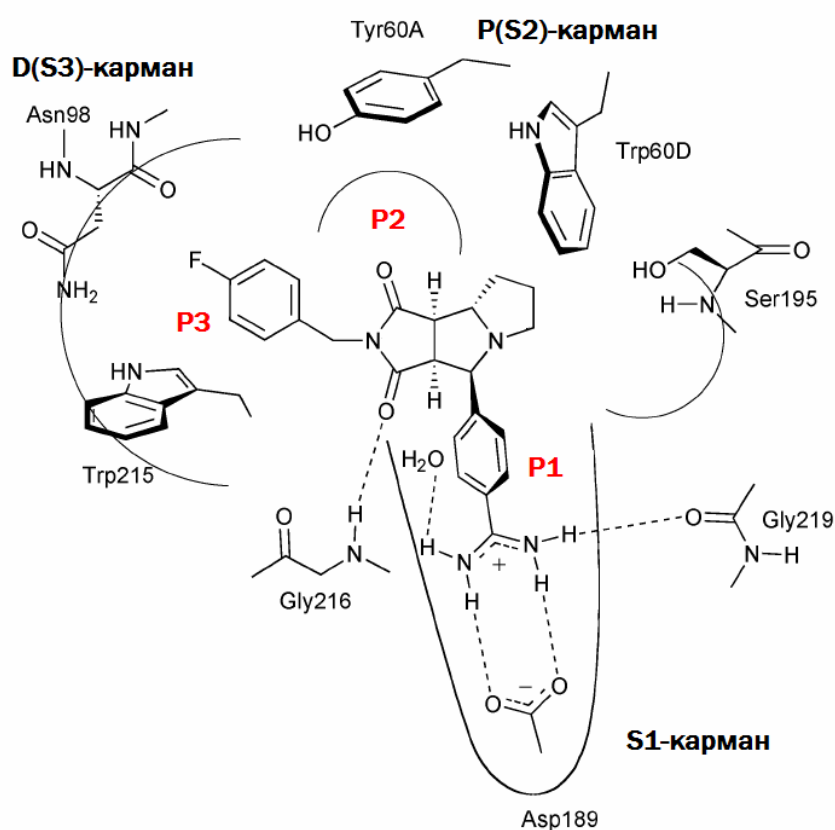


Рисунок 8.2. Ключевые взаимодействия пирролизидинового ингибитора в активном сайте тромбина по данным рентгеновской кристаллографии [225].

Предшественник тромбина в коагуляционном каскаде, фактор Ха, также является сериновой протеазой и используется в качестве биологической мишени для создания антикоагулянтных лекарственных средств [226]. Фактор Ха состоит из каталитического домена (254 аминокислотных остатка) и малой цепи (142 аминокислотных остатка), содержащей глутамат-обогащённый GLA домен и два домена, подобные эпидермальному фактору роста (ЭФР) [224]. В коагуляционном

каскаде фактор Ха отщепляет два пептидных фрагмента от протромбина, в результате чего генерируется тромбин. Протеазные домены тромбина и фактора Ха имеют совпадающую на 37% аминокислотную последовательность, что во многом определяет сходство некоторых элементов третичной структуры этих двух ферментов. Специфичный S1-карман активного сайта фактора Ха также содержит Asp189, что приводит к распознаванию аргинин-содержащих пептидных субстратов, подвергающихся ферментативному гидролизу. S2-карман фактора Ха по сравнению с тромбином сглажен, а гидрофобный S4-карман сформирован периферийными заместителями трёх ароматических аминокислот Trp215, Tyr99 и Phe174, находящимися поблизости карбонильными атомами кислорода Lys96 и Glu97 амидных групп основной цепи и карбоксильной группой Glu97, что позволяет располагаться в нём не только гидрофобным, но и положительно заряженным фрагментам низкомолекулярных лигандов [224].

Разработанные на ранних стадиях ингибиторы тромбина и фактора Ха содержат амидиновые или гуанидиновые структурные фрагменты, которые образуют две водородные связи с Asp189, расположенным в специфичном S1-кармане активных сайтов ферментов, что вносит значительный вклад в устойчивость образующихся комплексов [226]. Однако вследствие высокой основности, амидиновая и гуанидиновая группы ограничивают пероральную биодоступность таких соединений, которые, будучи положительно заряженными в физиологических условиях, могут ингибировать hERG калиевые ионные каналы, что приводит к сердечной аритмии [226]. Кроме того, для сильноосновных прямых ингибиторов тромбина установлена секреция гистамина тучными клетками, что уменьшает трахеальную вентиляцию и снижает артериальное давление [227]. Поиск возможного низкоосновного P1-фрагмента для прямых ингибиторов тромбина привёл к установлению стабилизирующего взаимодействия хлорзамещённых ароматических заместителей с аминокислотным остатком Tyr228 в S1-кармане активного сайта [228]. Например, соединения **CXXXVIII** [228] и **CXXXIX** [229] (Рисунок 8.1) ингибируют тромбин с константами ингибирования  $K_i$  3 и 180 нМ соответственно. Помимо комплементарных гидрофобных

взаимодействий, образуемых этими ингибиторами, кристаллографические исследования показали, что входящий в их структуру атом хлора располагается над ароматическим кольцом боковой цепи аминокислотного остатка Tyr228 тромбина на расстоянии, сопоставимом с суммой ван-дер-ваальсовых радиусов Cl–C. Похожее взаимодействие мы наблюдали в кристаллической решётке диазациклопента[с]пенталена **336** [111] (см. Главу 5), а энергетический вклад указанного Cl–π взаимодействия может составлять до 8.4 кДж/моль в общую энергию взаимодействия ингибитор/фермент [182]. В нашей работе мы изучили возможность создания низкоосновных ингибиторов тромбина (фактора IIa) и фактора Ха, используя молекулярный каркас ПС 5-Ar-2-ПКК и рассмотренное Cl–π взаимодействие [89,127,157,170].

В Главе 4 мы рассмотрели получение N-ацилпроизводных рацемических и оптически активных эфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **260-271**, в которые введены 4-хлорфенилсульфанильный и пиримидиновые структурные фрагменты (Таблицы 4.3 и 4.4, Схема 4.1). Возможность взаимодействия указанных соединений с тромбином предварительно была изучена теоретически, для чего построили компьютерную модель активного сайта тромбина с использованием структурных данных комплекса тромбина и трипептидомиметика **CXXXIX** (Рисунок 8.1) [229].\* Для проведения молекулярного докинга из структуры белка с PDB ID 2ZC9 были удалены молекулы воды и низкомолекулярного лиганда и добавлены атомы водорода для всех аминокислотных остатков. Трёхмерные структуры производных 5-Ar-2-ПКК **260-271** были оптимизированы при помощи силового поля MMFF94 [230] (в рамках реализации OpenBabel [231]), после чего обработаны инструментами AutoDockTools [232] для подготовки к докингу. Расчёт взаимодействий лиганд/тромбин проводился программой AutoDock4.2 [232] для обоих энантиомерных рядов соединений **260-271** и для *цис-/транс*-изомеров исследуемых соединений (Таблица 8.1). Рассчитанные в нашей модели

---

\* Все работы по молекулярному моделированию, представленные в Главе 8, выполнены в соавторстве с к.х.н. Д.А. Шульгой и к.х.н. В.И. Чупахиним (МГУ имени М.В.Ломоносова)

конформация соединения **CXXXIX** и его положение в активном сайте тромбина полностью соответствовали кристаллографическим данным [229].

Таблица 8.1. Структурные формулы энантимеров и *цис*-/*транс*-конформеров эфиров *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **260-265** [157] и *N*-(2-(пиримидин-1-ил)ацетил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **266-271**, использованные для моделирования.

Номер соединения	I	II	III	IV
<b>260</b>				
<b>261</b>				
	<i>цис</i> -(+)- <b>261</b>	<i>транс</i> -(+)- <b>261</b>	<i>транс</i> -(-)- <b>261</b>	<i>цис</i> -(-)- <b>261</b>
<b>262</b>				
<b>263</b>				
<b>264</b>				
<b>265</b>				



Номер соединения	I	II	III	IV
266				
267				
270				
271				
268				
269				

По данным этих расчётов энергия взаимодействия **CXXXIX**/тромбин составляет  $-29.7$  кДж/моль ( $K_d$  6250 нМ), что на  $8.8$  кДж/моль выше экспериментального значения  $-38.5$  кДж/моль ( $K_d$  180 нМ) [229]. В параметризации метода AutoDock не

заложены С1-π взаимодействия [182], и, по-видимому, в нашей модели направляющими оказываются гидрофобные взаимодействия и 3D-комплементарность хлорфенильного фрагмента ингибитора и S1-кармана активного сайта тромбина. Полученные результаты позволяют ожидать дополнительную энергетическую стабилизацию экспериментально подтверждённых способов связывания низкомолекулярных соединений с тромбином, для которых рассчитанная в программе AutoDock4.2 геометрия комплекса может приводить к С1-π взаимодействиям. Для большинства приведённых в Таблице 8.1 конформеров эфиров *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **260-265** наиболее устойчивыми по данным расчётов оказались такие расположения низкомолекулярных соединений в активном сайте тромбина, при которых 4-хлорфенильный фрагмент погружён в S1-карман (Рисунок 8.3). Также во многих случаях координаты 4-хлорфенильного фрагмента соединений **260-265** в активном сайте тромбина близки к кристаллографическим координатам 3-хлорфенильного фрагмента лиганда **SXXXIX** из комплекса PDB ID 2ZC9, что может быть объяснено хорошим пространственным соответствием с формой достаточно узкого S1-кармана.

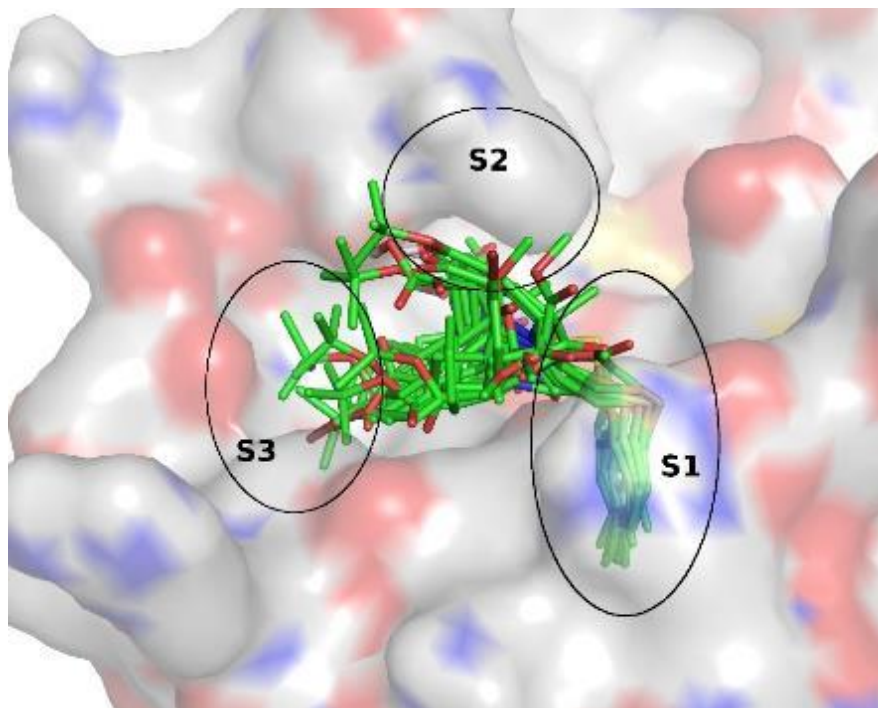


Рисунок 8.3. Наложение 10-ти наиболее энергетически выгодных позиций связывания эфиров *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот в активном сайте тромбина по данным AutoDock4.2.

Наибольшим сродством к тромбину по данным докинга обладает конформер **262\_III** (Рисунок 8.4, слева; Таблица 8.2), для которого наблюдается хорошее соответствие 3D-формы лиганда строению S1-полости, а 4-хлорфенильный фрагмент расположен в кармане S1 и направлен на плоскость ароматического кольца боковой цепи Tyr228 на дне кармана. 5-Фенильный заместитель в центральном пирролидиновом фрагменте **262\_III** направлен в S2-карман между ароматическими боковыми цепями Tyr60A и Trp60D (Рисунок 8.4, слева). Атом серы 4-хлорфенилсульфанильного фрагмента в конформере **262\_III** находится в непосредственной близости от дисульфидной связи Cys191-Cys220 (5.6 и 4.5 Å соответственно), что может приводить к выгодным ван-дер-ваальсовым взаимодействиям. Большинство приведённых в Таблице 8.1 конформеров по данным расчётов заполняют S3/S4-карман активного сайта тромбина *трет*-бутоксикарбонильной группой в случае (2*R*,4*R*,5*S*)-энантиомеров соединений **260-263** или 5(2)-арильным заместителем в случае (2*S*,4*S*,5*R*)-энантиомеров эфиров **260-263** (Рисунок 8.4, справа) и (2*R*,3*S*,5*S*)-энантиомеров кислот **264**, **265**. При дальнейшей оптимизации ингибиторов взаимодействия в этой области могут быть дополнительно увеличены за счёт бóльшей площади контакта и специфического связывания с аминокислотным остатком Asn98.

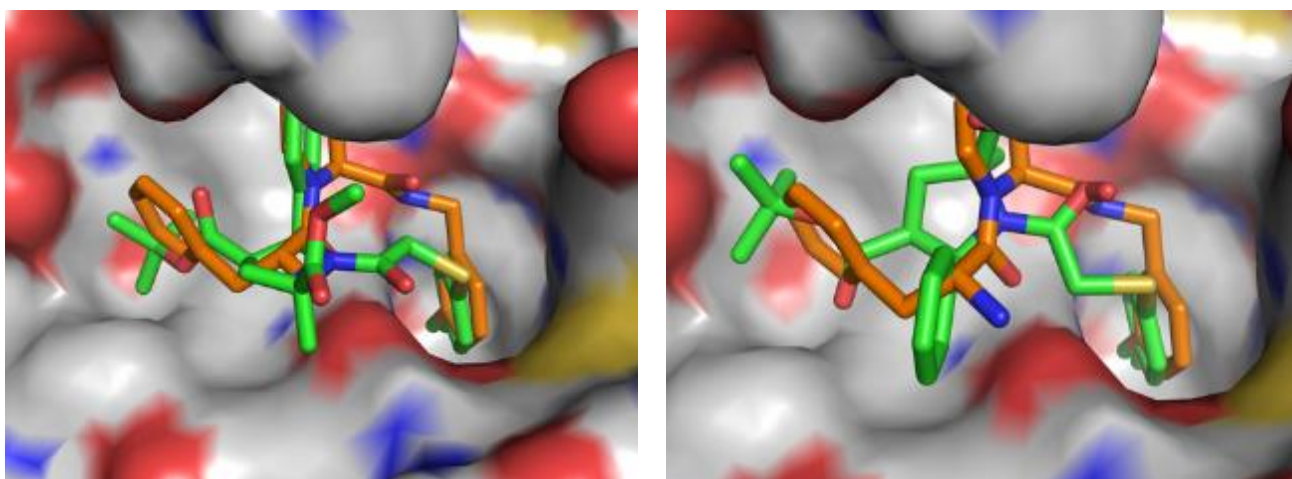


Рисунок 8.4. Наиболее энергетически выгодные расположения соединения **CXXXIX** и энантиомеров *транс*-(2*R*,4*R*,5*S*)-**262** (слева) и *транс*-(2*S*,4*S*,5*R*)-**262** (справа) в активном сайте тромбина по данным докинга. Оранжевым цветом обозначен ингибитор **CXXXIX**, зелёным цветом обозначены энантиомеры *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилата **262**.

Таблица 8.2. Рассчитанные значения параметров взаимодействия эфиров *N*-ацетил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **260-271** с тромбином и экспериментальное ингибирование тромбина в буферном растворе.

Номер соединения	Рассчитанная энергия взаимодействия с тромбином конформеров (I \ II \ III \ IV), кДж/моль	Рассчитанная $K_d$ комплекса тромбина с конформерами (I \ II \ III \ IV), мкМ	Max %I (с, мкМ) в буферном растворе
<b>260</b>	-23.7 \ -25.2 \ -25.0 \ -27.2	71 \ 37 \ 41 \ 18	н.о.*
<b>261</b>	-26.5 \ -25.5 \ -26.7 \ -25.6	23 \ 35 \ 22 \ 33	н.о.*
<b>262</b>	-24.3 \ -25.7 \ -27.2 \ -21.4	56 \ 31 \ 17 \ 182	53 (180)
<b>263</b>	-23.6 \ -21.9 \ -21.2 \ -20.6	74 \ 145 \ 193 \ 245	н.о.*
<b>264</b>	-26.7 \ -24.3 \ -24.0 \ -26.0	21 \ 56 \ 63 \ 28	51 (4300)
<b>265</b>	-25.8 \ -23.9 \ -24.5 \ -25.1	31 \ 66 \ 53 \ 41	27 (400)
<b>266</b>	-17.8 \ -20.1 \ -17.6 \ -19.1	972 \ 305 \ 811 \ 454	8 (290)
<b>267</b>	-18.5 \ -18.5 \ -18.1 \ -17.0	579 \ 578 \ 670 \ 1030	15 (2180)
<b>268</b>	-18.3 \ -20.3 \ -16.3 \ -17.9	612 \ 275 \ 1380 \ 745	18 (5300)
<b>269</b>	-18.1 \ -20.0 \ -16.4 \ -17.9	664 \ 312 \ 1110 \ 736	23 (650)
<b>270</b>	-17.6 \ -20.9 \ -17.9 \ -19.7	819 \ 219 \ 727 \ 344	12 (5500)
<b>271</b>	-20.1 \ -18.3 \ -19.1 \ -16.3	292 \ 630 \ 457 \ 1400	24 (3700)

\*н.о. – не определяли.

По данным расчётов некоторые более высокоэнергетические взаимодействия эфиров *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **260-265** с тромбином соответствуют расположению 4-хлорфенилсульфанильного фрагмента ингибитора в дальнем S3/S4-кармане активного сайта тромбина. Это способ связывания может стать началом процесса молекулярного распознавания, конечным результатом которого является более прочный комплекс с заполненным карманом S1. По результатам анализа геометрий комплексов эфиров *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **260-265** с тромбином, найденных в молекулярном докинге, можно констатировать, что *цис*-5-арилпролиновый молекулярный каркас позволяет эффективно заполнить S1- и S3/S4-карманы активного сайта. Взаимодействие ингибиторов с S2-карманом активного сайта тромбина является важным фактором для селективности разрабатываемых соединений по отношению к родственным

трипсиновым протеазам. Докинг конформера *транс*-(-)-**261** указывает на комплементарное заполнение S2-кармана 5-(4-бромфенильным) заместителем и возникновение галогенового связывания [233] с полярными гетероатомами аминокислотных остатков His57 и Lys60F. Для энантиомера *цис*-(+)-**261** по данным докинга взаимодействие осуществляется с S1- и S3/S4-карманами активного сайта тромбина, в то время как карман S2 остаётся незанятым. Вследствие этого можно предположить, что использование молекулярного каркаса (2*S*,4*S*,5*R*)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилата для создания ингибиторов тромбина будет приводить к соединениям с низкой селективностью по отношению к трипсину. *Орто*-замещение 5-арильного фрагмента в соединении (2*R*,4*R*,5*S*)-**263** приводит по данным моделирования к нарушению соответствия 3D-форм фрагментов молекулы ингибитора и специфических карманов фермента. Лучшее связывание предсказано для энантиомера **263\_I** (74 мкМ), 5-(2-метоксифенильный) фрагмент которого взаимодействует с S3/S4-карманом активного сайта тромбина. Таким образом, важной особенностью построенной модели активного сайта тромбина и использованного протокола докинга является дифференциация энантиомеров изученных низкомолекулярных органических соединений по способу и энергии связывания с тромбином.

Эфиры *N*-(2-(пиримидин-1-ил)ацетил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **266-271** по данным проведённого моделирования образуют гораздо менее прочные комплексы с тромбином (Таблица 8.2), причём пиримидиновый фрагмент не имеет тенденции располагаться в специфичном S1-кармане активного сайта тромбина.

Рассмотренные соединения были протестированы на ингибирование скорости гидролиза хромогенного или флюорогенного тромбинового субстрата в буферном растворе в присутствии тромбина (Таблица 8.2, последняя колонка).<sup>\*</sup> При этом измерялся максимальный процент ингибирования (max %I)

---

<sup>\*</sup> Выполнено в соавторстве с проф., д.б.н. Ф.И. Атауллахановым и д.б.н. Е.И. Синауридзе (ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ)

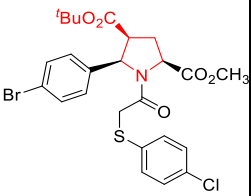
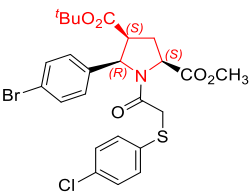
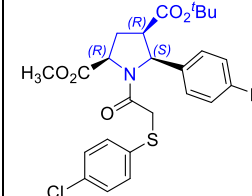
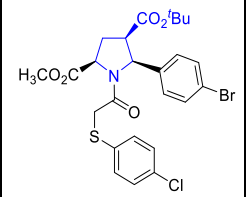
ферментативной активности тромбина, сопровождаемой расщеплением субстрата. Из исследованных соединений наибольшую ингибирующую активность проявили рацемические производные 5-Ar-2-ПКК **262**, **264** и **265**, содержащие 4-хлорфенилсульфанильный заместитель в N-ацильном фрагменте. Рацемическое соединение **262** при концентрации 180 мкМ более чем наполовину ингибирует ферментативную активность тромбина (Таблица 8.2). Порядок экспериментально полученной характеристики ингибирования соответствует расчётным значениям константы диссоциации  $K_d$  комплексов тромбин/**262**, лежащей в диапазоне 17–182 мкМ (Таблица 8.2), что хорошо характеризует предсказательные качества использованных модели активного сайта тромбина и протокола докинга.

Важной характеристикой пероральных ингибиторов тромбина является высокая селективность по отношению к трипсину, сериновой протеазе системы пищеварения [234]. Молекулярный каркас 5-Ar-2-ПКК при соответствующей модификации может служить основой для конструирования новых ингибиторов тромбина, что продемонстрировано на примере рацемических соединений **262**, **264** и **265**. При помощи молекулярного моделирования с использованием различных протоколов докинга мы провели теоретическое исследование соответствия структурных характеристик тромбина и трипсина и потенциальных ингибиторов сериновых протеаз, представляющих собой эфиры *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот [127].

Модели сериновых протеаз для проведения докинга были построены с использованием кристаллографических данных, имеющих PDB ID 2ZC9 для тромбина и PDB ID 1K1L для трипсина. Для докинга были использованы три различных коммерческих программных пакета с целью сопоставления предсказываемых способов связывания низкомолекулярных лигандов и выявления потенциальных стабилизирующих взаимодействий в виде C1-π и галогенового связывания: AutoDock (версия 4.2.3) [232] и AutoDock Vina (версия 1.1.2) [235], в которых рассчитывается свободная энергия связывания лиганда с активным сайтом фермента, и Fred (версия 2.2.5) [236] с оценочной функцией (ОФ) Chemgauss3.

Структуры белков и лигандов для докинга подготавливали по изложенному выше протоколу для докинга *N*-ацетил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов **260-271** в активном сайте тромбина. В качестве лигандов были исследованы энантиомеры (+)-**261** и (-)-**261** (Таблица 8.3).

Таблица 8.3. Значения параметров взаимодействия *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов (+)-**261** и (-)-**261** с тромбином (PDB ID 2ZC9) и трипсином (PDB ID 1K1L), рассчитанные оценочными функциями AutoDock4.2 (AD), AutoDock Vina (ADV) и Fred Chemgauss3 (ChG3).

Соединение				
	<i>транс</i> -(+)- <b>261</b>	<i>цис</i> -(+)- <b>261</b>	<i>транс</i> -(-)- <b>261</b>	<i>цис</i> -(-)- <b>261</b>
	<i>E</i> , ккал/моль ( $K_i$ , $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup>	<i>E</i> , ккал/моль ( $K_i$ , $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup>	<i>E</i> , ккал/моль ( $K_i$ , $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup>	<i>E</i> , ккал/моль ( $K_i$ , $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup>
AD <sub>тромбин</sub>	-6.31 (23.9)	-6.47 (18.0)	-6.34 (22.5)	-6.09 (34.6)
ADV <sub>тромбин</sub>	-7.50 (3.7)	-8.20 (1.0)	-8.10 (1.4)	-7.10 (7.3)
ChG3 <sub>тромбин</sub>	-65.56	-62.09	-70.82	-75.31
AD <sub>трипсин</sub>	-6.17 (30.1)	-6.29 (24.4)	-6.43 (19.3)	-6.86 (9.4)
ADV <sub>трипсин</sub>	-6.80 (12.0)	-6.40 (23.3)	-7.00 (8.6)	-6.80 (12.0)
ChG3 <sub>трипсин</sub>	-53.94	-38.19	-40.85	-39.63
AD <sub>селективность</sub> <sup>b</sup>	1.02 (1.27)	1.03 (1.36)	0.99 (0.86)	0.89 (0.27)
ADV <sub>селективность</sub> <sup>b</sup>	1.10 (3.24)	1.3 (23.3)	1.16 (6.14)	1.04 (1.64)
ChG3 <sub>селективность</sub> <sup>b</sup>	1.22	1.63	1.73	1.90

<sup>a</sup> Оценка  $K_i$  доступна для AutoDock и AutoDock Vina. Для Chemgauss3 энергия связывания безразмерна. <sup>b</sup> Селективность приведена как отношение энергий связывания (оценочных функций) тромбин/трипсин и в скобках, где это применимо,  $K_i(\text{трипсин})/K_i(\text{тромбин})$ .

При расчётах при помощи AutoDock наиболее энергетически выгодное положение в активном сайте тромбина занимает конформер *цис*-(+)-**261** (Рисунок 8.5, слева). При этом энергия связывания составляет -6.47 ккал/моль, что на 0.18 ккал/моль выгоднее, чем взаимодействие с трипсином (Таблица 8.3). Ключевыми лиганд-белковыми взаимодействиями являются погружение 4-хлорфенилсульфанильного фрагмента в S1-карман тромбина, при котором расстояние между атомом хлора и плоскостью ароматического кольца Tyr228 составляет 4 Å, что должно

обеспечивать С1–π взаимодействие; комплементарное заполнение S3/S4-кармана тромбина 5-(4-бромфенильным) заместителем пирролидинового кольца; расположение *трет*-бутоксикарбонильной группы вблизи S2-кармана с возможным образованием водородной связи OH(Tyr60A)···O=C (расстояние 2.7 Å) и двух водородных связей с аминокислотными остатками основной цепи Gly216 (расстояние 2.7 Å) и Gly219 (расстояние 2.0 Å).

Наиболее стабильный комплекс тромбин/**261**, рассчитанный при помощи AutoDock Vina, образуется также из конформера *цис*-(+)-**261** (Рисунок 8.5, справа). Рассчитанная энергия связывания составляет –8.20 ккал/моль, что значительно превосходит соответствующую величину для всех комплексов трипсин/**261** (Таблица 8.3). Рассматриваемый комплекс также характеризуется рядом стабилизирующих взаимодействий, среди которых необходимо отметить расположение *трет*-бутоксикарбонильной группы в S3/S4-кармане тромбина с возможным образованием водородной связи с OH-группой Tyr60A (расстояние 1.7 Å) и метоксикарбонильного заместителя в S2-кармане, что также может сопровождаться образованием водородной связи с Gly219 (расстояние 2.0 Å).

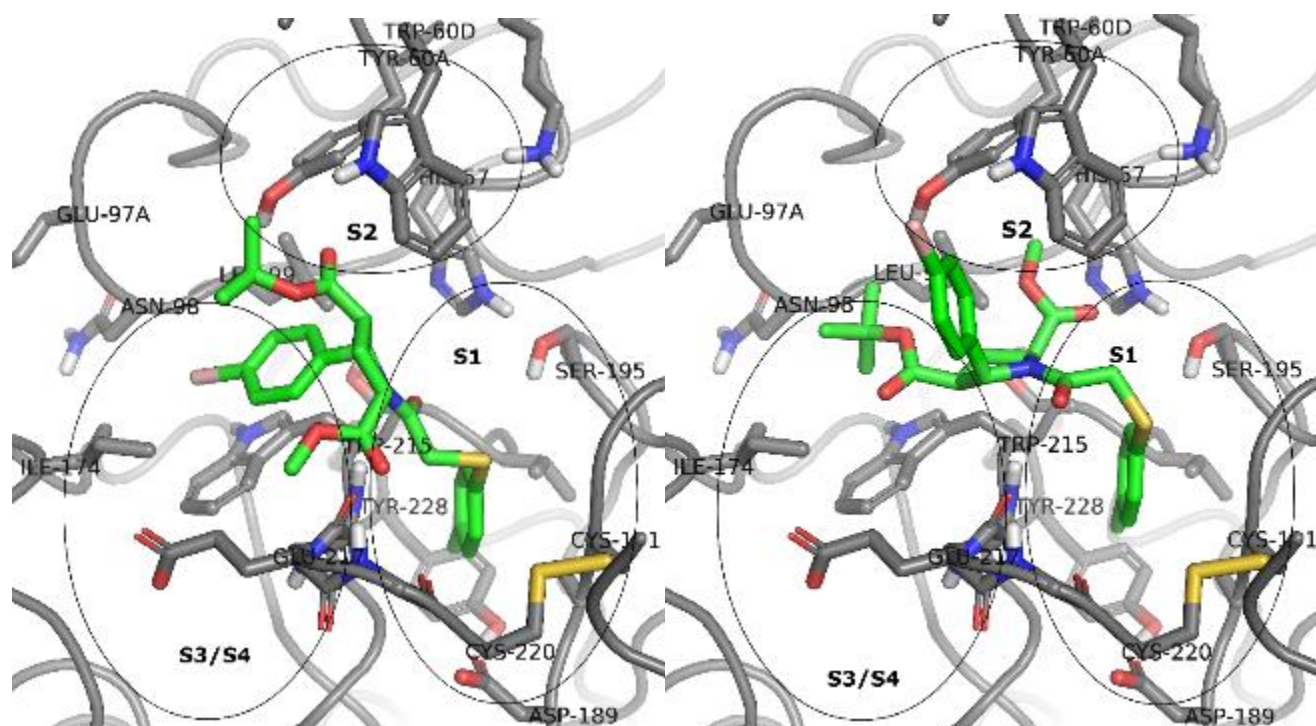


Рисунок 8.5. Наиболее энергетически выгодные расположения энантиомера *цис*-(+)-**261** (обозначен зелёным цветом) в активном сайте тромбина по данным докинга с использованием AutoDock4.2 (слева) и AutoDock Vina (справа).



4-Хлорфенильный фрагмент лиганда проникает в S1-карман тромбина, но значительно менее глубоко по сравнению с положением, предсказываемым AutoDock. Для оставшихся трёх изомеров **261** (Таблица 8.3) 4-хлорфенильный фрагмент лигандов не взаимодействует с S1-карманом тромбина в 10-ти наилучших по энергии позициях связывания по данным AutoDock Vina.

Рассчитанный посредством программного пакета Fred с ОФ Chemgauss3 и характеризующийся наибольшей устойчивостью комплекс *цис*-(-)-**261**/тромбин является в 1.5-2 раза более стабильным по сравнению с возможными комплексами трипсин/**261** (Таблица 8.3). Взаимодействие между тромбином и энантиомером *цис*-(-)-**261** может стабилизироваться водородными связями между боковым заместителем аминокислотного остатка His57 и кислородным атомом карбоксиметильной группы лиганда (расстояние 2.8 Å) и аминокислотным остатком Gly216 основной цепи и кислородным атомом карбокси-*трет*-бутильной группы лиганда (расстояние 2.7 Å); катион-π взаимодействием протонированной аминогруппы Lys60F с ароматическим кольцом 4-хлорфенильного фрагмента (расстояние 3.0 Å) (Рисунок 8.6). При таком способе связывания 5-(4-бромфенильный) заместитель пирролидинового кольца входит в S1-карман тромбина, взаимодействуя с периферийными заместителями аминокислотных остатков Val213 и Ala190, однако расстояние от атома брома до плоскости ароматического кольца Tyr228 составляет 6.7 Å, что делает маловероятным Br-π взаимодействие.

В целом, 4-хлорфенилсульфанильный и 5-(4-бромфенильный) фрагменты 5-Ar-2-ПКК производного (+)-**261** и его энантиомера (-)-**261** имеют тенденцию располагаться в S3/S4- и S1-карманах активного сайта тромбина при расчётах всеми применёнными для докинга оценочными функциями. Конформационная ограниченность молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК в рассматриваемом *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилате приводит к упорядоченному расположению заместителей и формированию выраженных взаимодействий с карманами активного сайта тромбина, причём способы связывания энантиомеров различаются.

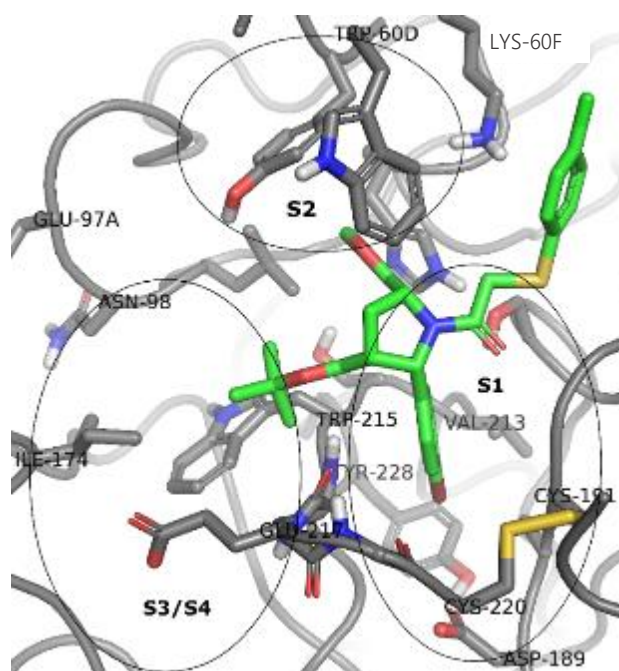


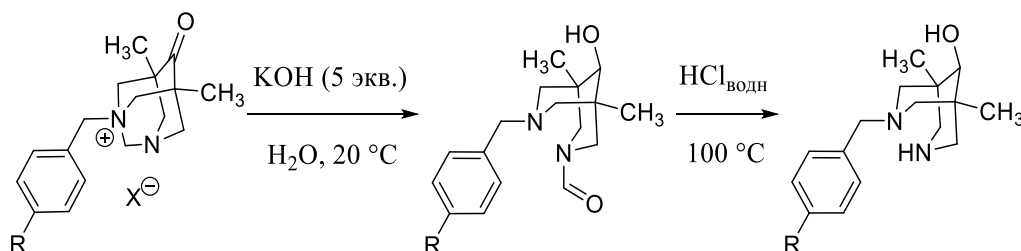
Рисунок 8.6. Наиболее энергетически выгодное расположение энантиомера *цис*-(-)-**261** (обозначен зелёным цветом) в активном сайте тромбина по данным докинга с использованием Fred (Chemgauss3).

По данным проведённых расчётов 4-хлорфенилсульфанильный заместитель в различных конформационных состояниях обоих энантиомеров (+)-**261** и (-)-**261** не может располагаться в S1-кармане трипсина, что, по-видимому, обусловлено меньшим объёмом и повышенной гидрофильностью последнего по сравнению с соответствующим структурным фрагментом тромбина. 4-Хлорфенильный фрагмент соединения **261** по данным расчётов проявляет тенденцию занимать S3/S4-карман трипсина, образуя гидрофобные взаимодействия с аминокислотным остатком Trp215 на дне полости.

Таким образом, *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты **260-265**, для которых различными версиями программного обеспечения AutoDock предсказываются способы связывания с активным сайтом тромбина с геометрией, соответствующей возникновению C1–π взаимодействий в S1-кармане, могут быть использованы в качестве стартовой точки для создания селективных низкоосновных ингибиторов фактора IIa. Для этих ингибиторов возможна дополнительная стабилизация комплекса с тромбином с энергетическим вкладом до 2 ккал/моль благодаря C1–π взаимодействию в специфичном S1-кармане тромбина [182].

Полученные для содержащих молекулярный каркас 5-Ar-2-ПКК соединений соотношения «структура/ингибирование сериновых протеаз» были дополнены исследованием 3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов, структура которых также включает фрагмент 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты с зафиксированными имидной связкой карбоксильными функциями (Глава 5, Таблицы 5.1 и 5.2). Указанные мостиковые гетероциклические соединения содержат разнообразные заместители, предполагающие специфические взаимодействия с биомолекулярной мишенью. Помимо этого были синтезированы диазаадамантоны и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны **358-369** с различными атомами галогена в бензильном фрагменте для изучения возможных галоген-π взаимодействий и сопоставления активности соединений с различными мостиковыми молекулярными каркасами (Таблица 8.4) [89].\* Синтез осуществлён при помощи анионной Канниццаро-подобной перегруппировки алкилдиазаадамантиевых солей, а спектральные характеристики новых галогенбензилзамещённых соединений соотнесены с незамещёнными охарактеризованными аналогами **358/362/366** [237].

Таблица 8.4. Синтез *N*-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **362-369** из диазаадамантиевых солей **358-361** [89].



<i>N</i> -бензил-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-он	R	X	<i>анти</i> -1,5-диметил-7-бензил-3-формил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол	Выход, %	<i>син</i> -1,5-диметил-7-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол	Выход, %
<b>358</b>	H	Cl	<b>362</b>	72	<b>366</b>	68
<b>359</b>	F	Cl	<b>363</b>	89	<b>367</b>	65
<b>360</b>	Cl	Br	<b>364</b>	82	<b>368</b>	74
<b>361</b>	Br	Br	<b>365</b>	99	<b>369</b>	81

\* Выполнено в соавторстве с проф., д.х.н. С.З. Вацадзе и к.х.н. В.С. Семашко (МГУ имени М.В.Ломоносова)

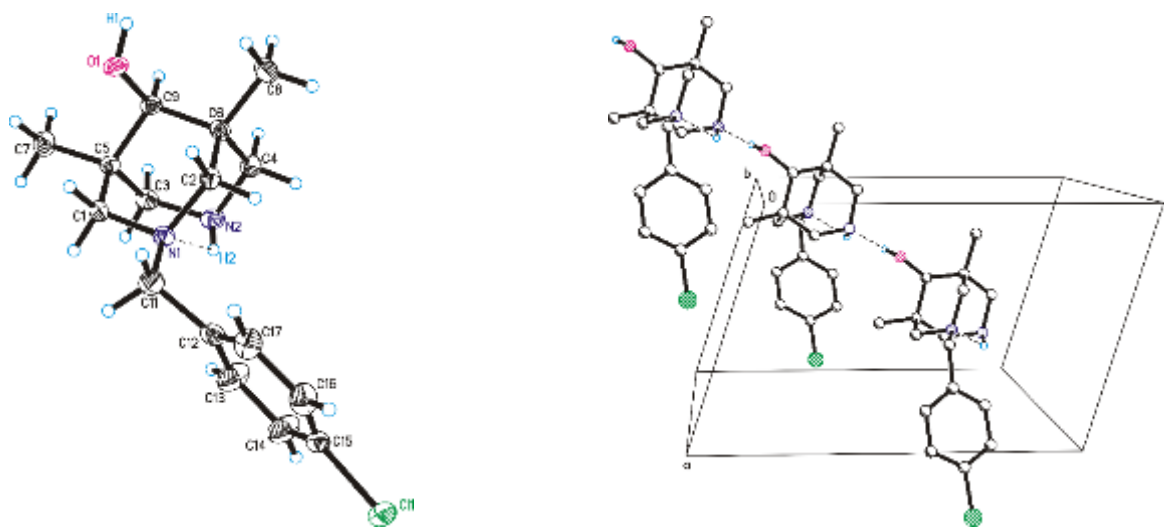


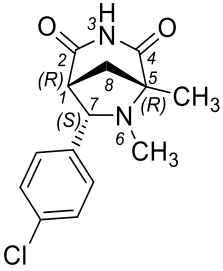
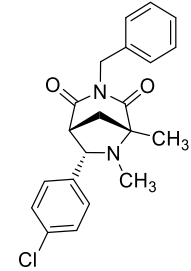
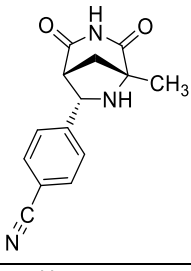
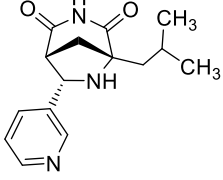
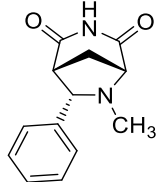
Рисунок 8.7. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка соединения **368** по данным PCA [238].

Рентгеноструктурное исследование *N*-(4-хлорбензил)-замещённого биспидина **368** подтверждает строение [3.3.1]-мостикового каркаса и направленность 9-гидроксильной группы в сторону бензильного заместителя (Рисунок 8.7) [238].

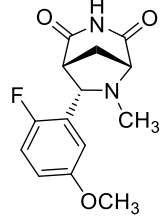
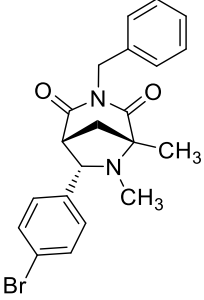
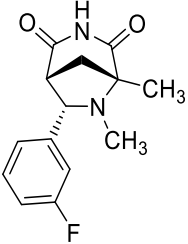
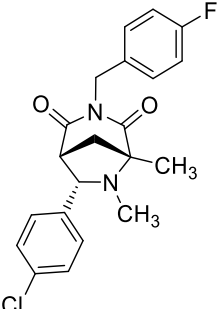
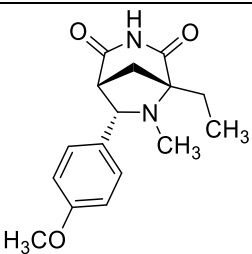
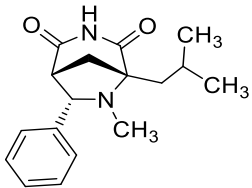
Для молекулярного моделирования взаимодействия бициклических диазаоктанов и диазанонанов с сериновыми протеазами были использованы построенные ранее модели тромбина (PDB ID 2ZC9) и трипсина (PDB ID 1K1L) и протоколы докинга программных пакетов AutoDock (версия 4.2.3) [232] и Fred (версия 2.2.5) [236]. В случае 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310-316**, **318-324**, содержащих три стереогенных центра, докировали оба энантиомера (*1R,5R,7S*) и (*1S,5S,7R*) (Таблица 8.5, приведены структурные формулы только (*1R,5R,7S*)-изомеров). Исследованные 3,6-диазабицикло[3.2.1]октаны характеризуются разнообразными величинами липофильности ( $c\text{LogP } 0.76 \div 4.56$ ), молекулярных весов ( $230 \div 413 \text{ Da}$ ) и количеством неводородных атомов ( $N_{\text{heavy}}, 17 \div 28$ ). Рассчитанные AutoDock свободные энергии связывания с тромбином для 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310-316**, **318-324** лежат в диапазоне  $-4.5 \div -7.3$  ккал/моль (Таблица 8.5), со средним значением  $-5.8 \pm 0.8$  ккал/моль. Рассчитанные константы ингибирования тромбина  $K_i$  ( $AD_{\text{calc}}$ ) для изученных 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов лежат в диапазоне  $4\text{--}550 \text{ }\mu\text{M}$ , перекрывающимся с границами  $1\text{--}20 \text{ }\mu\text{M}$  для соединений-хитов по ФПОЛ критериям [20,21], и

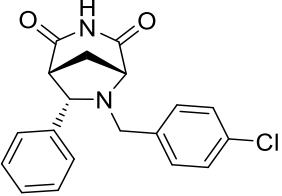
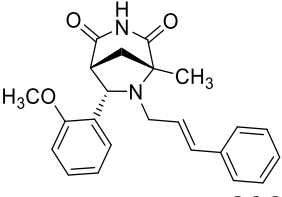
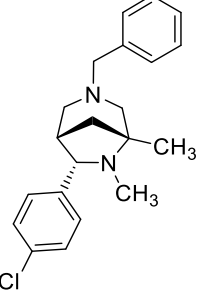
взаимосвязаны с экспериментальными значениями  $IC_{50}(fIIa)^*$  (Таблица 8.5, колонка 3) уравнением  $IC_{50} = 7.8 \cdot K_i(AD_{calc}) + 150$  ( $R^2 = 0.995$ ,  $s=130$ ).

Таблица 8.5. Рассчитанные значения параметров взаимодействия 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310-316**, **318-324** с тромбином и трипсином и экспериментальное ингибирование тромбина в буферном растворе [89].

3,6-Диазабицикло- [3.2.1]октан	Max %I (с, $\mu M$ ); cLogP <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (fIIa), $\mu M$ \\ LE <sup>b</sup>	E (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , ккал/моль (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин	K <sub>i</sub> (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , $\mu M$ (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин	ChG3 <sub>calc</sub> <sup>d</sup> , (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин
 <b>310</b>	14 (2870); 1.891	—	−5.48 \ −5.44 −5.66 \ −6.13	97 \ 103 71 \ 32	−52.8 \ −66.1 −39.0 \ −41.9
 <b>311</b>	80 (632); 3.839	300 \ 0.19	−6.79 \ −6.94 −6.12 \ −6.29	11 \ 8 32 \ 25	−53.5 \ −60.7 −44.5 \ −50.7
 <b>312</b>	18 (8618); 0.760	—	−5.42 \ −5.72 −5.25 \ −6.18	107 \ 64 143 \ 30	−68.5 \ −62.6 −48.2 \ −40.9
 <b>313</b>	93 (3032); 0.940	975 \ 0.21	−5.30 \ −5.31 −5.36 \ −5.43	131 \ 129 118 \ 105	−67.3 \ −63.8 −42.2 \ −50.1
 <b>314</b>	7 (4777); 0.854	—	−5.54 \ −5.13 −5.24 \ −5.62	87 \ 173 143 \ 75	−56.2 \ −52.9 −41.8 \ −45.1

\* Получены в соавторстве с проф., д.б.н. Ф.И. Атауллахановым и д.б.н. Е.И. Синауридзе (ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ)

3,6-Диазацикло- [3.2.1]октан	Max %I (с, $\mu\text{M}$ ); cLogP <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (fIIa), $\mu\text{M}$ \\ LE <sup>b</sup>	E (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , ккал/моль (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин	K <sub>i</sub> (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , $\mu\text{M}$ (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин	ChG3 <sub>calc</sub> <sup>d</sup> , (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин
 <b>315</b>	13 (5390); 1.272	—	-5.07 \ -4.98 -5.28 \ -5.80	192 \ 222 134 \ 56	-50.4 \ -58.0 -41.3 \ -40.6
 <b>316</b>	37 (346); 4.003	—	-6.92 \ -7.22 -6.33 \ -6.49	9 \ 5 23 \ 18	-65.6 \ -58.8 -41.3 \ -50.0
 <b>318</b>	6 (7244); 1.429	—	-6.07 \ -5.86 -5.71 \ -5.91	36 \ 51 65 \ 46	-57.8 \ -62.1 -45.2 \ -51.4
 <b>319</b>	67 (406); 3.981	313 \ 0.18	-6.78 \ -6.43 -6.12 \ -6.38	11 \ 20 33 \ 21	-68.6 \ -53.4 -44.0 \ -51.8
 <b>320</b>	75 (5549); 1.651	4358 \ 0.15	-4.47 \ -4.56 -4.69 \ -5.05	532 \ 453 363 \ 199	-44.4 \ -64.1 -46.7 \ -40.8
 <b>321</b>	11 (4015); 2.541	—	-5.75 \ -5.20 -5.37 \ -5.31	61 \ 155 117 \ 129	-45.2 \ -54.2 -39.3 \ -42.6

3,6-Диазабицикло- [3.2.1]октан	Max %I (с, $\mu\text{M}$ ); cLogP <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (fIIa), $\mu\text{M}$ \\ LE <sup>b</sup>	E (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , ккал/моль (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин	K <sub>i</sub> (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , $\mu\text{M}$ (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин	ChG3 <sub>calc</sub> <sup>d</sup> , (1R,5R,7S) \\ (1S,5S,7R) fIIa; трипсин
 <b>322</b>	14 (749); 3.615	–	–6.31 \ –6.46 –6.55 \ –6.36	24 \ 18 16 \ 22	–55.5 \ –58.4 –30.7 \ –36.4
 <b>323</b>	37 (239); 3.463	–	–6.83 \ –5.97 –5.91 \ –6.01	10 \ 42 47 \ 39	–52.7 \ –59.8 –37.8 \ –43.0
 <b>324</b>	38 (2934); 4.556	–	–7.32 \ –7.16 –6.55 \ –6.26	4 \ 6 16 \ 26	–74.3 \ –70.0 –43.7 \ –45.1

<sup>a</sup> рассчитано Instant JChem 5.9, 2012, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>).

<sup>b</sup> LE (ligand efficiency) =  $-RT \cdot \ln(\text{IC}_{50}) / N_{\text{heavy}}$ , T=300 K, R=1.986•10<sup>-3</sup> kcal/(mol•K).

<sup>c</sup> AD<sub>calc</sub> – рассчитано AutoDock. <sup>d</sup> ChG3<sub>calc</sub> – рассчитано ChemGauss3 (Fred).

Введение атома галогена в 7-арильный заместитель 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанового молекулярного каркаса согласно результатам AutoDock докинга увеличивает устойчивость комплексов с тромбином (Рисунок 8.8А), наиболее стабильный из которых формируется соединением **316** (Таблица 8.5). Атомы брома в обоих энантиомерах 3,6-диазабицикло[3.2.1]октана **316** при наиболее низкоэнергетических способах связывания направлены на центр ароматического кольца Tyr228 и расположены на расстоянии 3.9-4.1 Å от соответствующей плоскости (Рисунок 8.8В). Хлорзамещённый аналог **311** располагается в активном сайте похожим образом. Одна из карбонильных групп 3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионового каркаса в 7-(4-галогенфенильных) мостиковых диазагетероциклах **311** и **316** способна образовать водородную связь с Gly216 (расстояние 2.1-3.3Å), а 3-бензильный заместитель располагается в S2-

кармане, сформированном Трп60D и Тург60А (Рисунок 8.8В). Рассмотренные предположения хорошо соотносятся с субмиллимолярной ингибирующей активностью рацемических соединений **311** и **316** (Таблица 8.5).

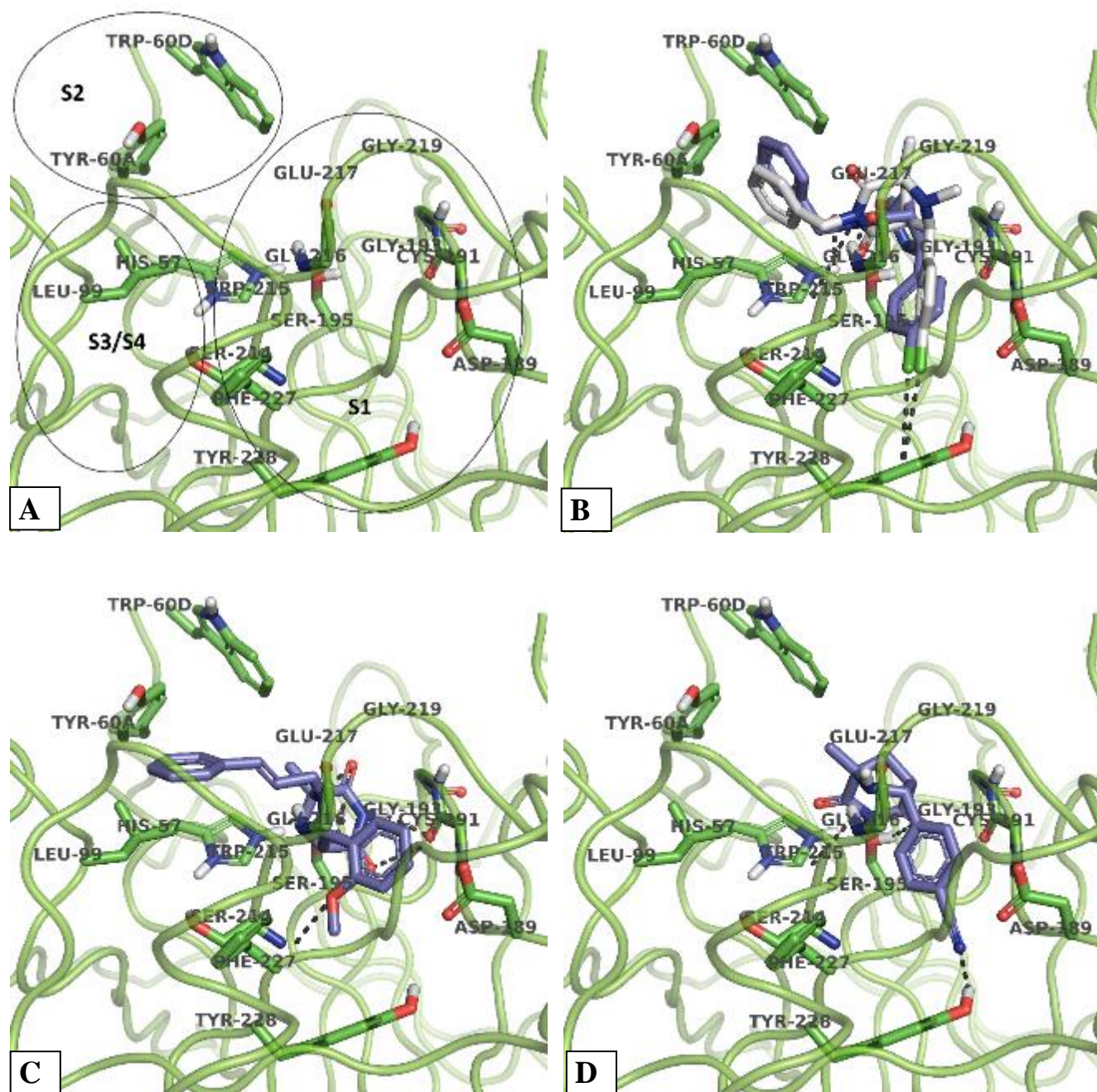


Рисунок 8.8. Наиболее энергетически выгодные расположения 7-арил-3,6-диаза-бицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов в активном сайте тромбина по данным AutoDock4.2.3: **А** – активный сайт тромбина с обозначением карманов; **В** – (1*S*,5*S*,7*R*)-**316** (обозначен *синим* цветом) и (1*R*,5*R*,7*S*)-**316** (обозначен *серым* цветом); **С** – (1*R*,5*R*,7*S*)-**323**; **Д** – (1*S*,5*S*,7*R*)-**312**. Водородные связи и галоген- $\pi$ (Тур228) взаимодействия обозначены пунктиром.



У энантиомера (1*R*,5*R*,7*S*)-**323** в низкоэнергетическом способе связывания не возникает контактов с S1-карманом тромбина, и тем не менее для рацемического соединения наблюдается ингибирующая активность в верхнем диапазоне микромолярных концентраций (Рисунок 8.8С, Таблица 8.5). Взаимодействие низкомолекулярных соединений преимущественно с S2- и S3/S4-карманами активного сайта тромбина, что предсказывается для (1*R*,5*R*,7*S*)-**323**, может быть достаточным для проявления ингибирующей активности [239]. Липофильный заместитель в 6-ом положении 3,6-дизабицикло[3.2.1]октанового молекулярного каркаса потенциально может улучшать взаимодействие с тромбином, но использование 4-хлорбензильной группы в качестве N<sup>6</sup>-заместителя не приводит к значительному ингибированию тромбина соединением **322**, по-видимому, из-за необходимости использования более длинного линкера для липофильного фрагмента (Таблица 8.5). В основном, соединения (1*R*,5*R*,7*S*)-3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионового ряда с объёмным заместителем в 3-ем положении и 7-(4-галогенфенильным) заместителем не образуют водородных связей с аминокислотными остатками тромбина в низкоэнергетических способах связывания. 3,6-Дизабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионы, имеющие незамещённый имидный атомом азота, проявляют тенденцию формировать водородную связь с Gly216 (расстояние 2.1 Å) и водородную связь между аминогруппой лиганда и карбонильной группой Gly216 и/или карбонильной группой Ser214 (расстояние 3.1 Å). Карбонильные кислородные атомы имидного фрагмента по результатам докинга могут участвовать в образовании водородных связей, что косвенно подтверждается пониженной экспериментальной активностью соединения **324** по сравнению с имидным предшественником **311**. Сеть водородных связей с аминокислотными остатками Gly193, Gly217, Ser195, Ser214 и His57 тромбина способен образовывать энантиомер (1*S*,5*S*,7*R*)-**312** (Рисунок 8.8D), но рацемическое соединение очень слабо ингибирует тромбин (Таблица 8.5), по-видимому, из-за отсутствия весомых взаимодействий с S1- и S3/S4-областями фермента.

Программный пакет Fred с ОФ Chemgauss3 генерирует два типа низкоэнергетических расположений рассматриваемых 7-(4-галогенарил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов в активном сайте тромбина: в первом галогенарильный фрагмент погружён в S1-карман, как обсуждено выше для AutoDock расчётов, а второй способ связывания характеризуется расположением 7-галогенарильного заместителя бициклических лигандов в S3/S4-кармане активного сайта тромбина. При этом возможно образование водородных связей между мостиковым молекулярным каркасом и Gly193, Gly217, Ser195, Ser214 и His57 в качестве основных доноров и акцепторов этих межмолекулярных взаимодействий в верхней части S1-кармана.

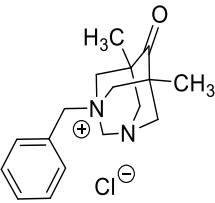
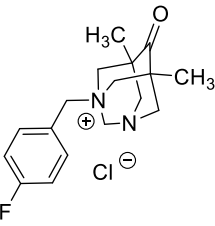
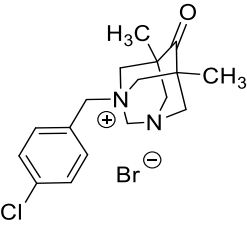
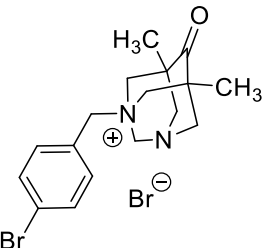
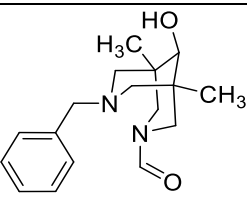
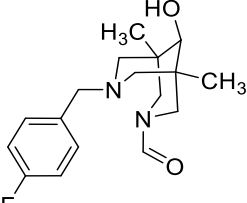
Оба программных пакета AutoDock и Fred дают различные оценки энергий и способов связывания для энантиомерных рядов 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310-316, 318-324** в активном сайте тромбина. Предсказываемое для энантиомеров соотношение констант связывания не превышает 4-х (Таблица 8.5), что, по-видимому, является следствием взаимодействия 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов с ограниченной областью активного сайта тромбина, включающей один или два кармана. Количество комплементарных взаимодействий с разными секторами активного сайта тромбина по полученным расчётным данным сопоставимо для 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов с (1R,5R,7S)- и (1S,5S,7R)-абсолютной конфигурацией мостикового молекулярного каркаса.

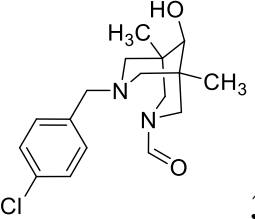
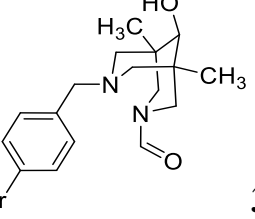
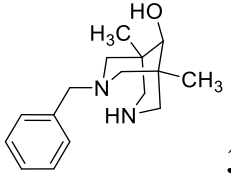
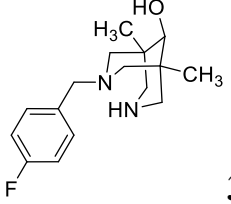
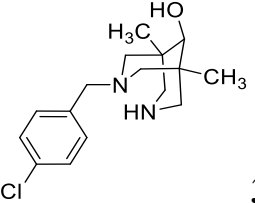
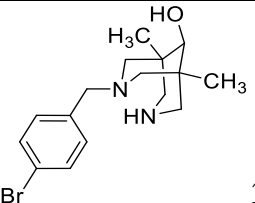
Молекулярные веса изученных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов и их предшественников находятся в диапазоне от 260 до 367 Да, а количество неводородных атомов ( $N_{\text{heavy}}$ ) составляет от 19 до 22. Рассчитанные значения LogP лежат в диапазоне  $-1.5 \div 2.2$ , что указывает на бóльшую гидрофильность изученных диазаадамантанов и биспидинов **358-369** по сравнению с рассмотренными выше 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанами. Рассчитанные AutoDock свободные энергии связывания с тромбином для мостиковых диазанонанов **358-369** составляют  $-5.2 \div -6.4$  ккал/моль (Таблица 8.6), со средним значением  $-5.7 \pm 0.4$  ккал/моль. Рассчитанные константы ингибирования тромбина  $K_i$  ( $AD_{\text{calc}}$ ) для

изученных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов лежат в диапазоне 20–166 мМ. Диазаадамантиевые соли **358-361** будут исключены из дальнейшего обсуждения, так как их дальнейшая структурная модификация с сохранением молекулярного каркаса ограничена, а также вследствие ионной природы. Рассчитанные AutoDock предпочтительные способы связывания 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олов **363-365**, **367-369** характеризуются вхождением N<sup>3</sup>-галогенбензильного фрагмента лигандов в S1-карман активного сайта тромбина (Рисунок 8.9, слева). Атомы галогенов в *para*-положении В<sub>п</sub>-заместителя в этих способах связывания расположены на расстоянии ~ 4 Å над плоскостью ароматического кольца Tyr228, что указывает на возможность галоген–π взаимодействия [229,240]. Гидроксильная группа в 9-ом положении соединений **363-365**, **367-369** располагается на расстоянии 2 Å от Glu217, что может сопровождаться образованием водородной связи (Рисунок 8.9, слева). N<sup>7</sup>-формил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олы **363-365** дополнительно могут образовывать водородные связи с Ser195 (расстояние 2.0 Å) или Gly193 (расстояние 4.1 Å). Величины рассчитанных AutoDock энергий связывания 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с тромбином возрастают в ряду F << Cl < Br (Таблица 8.6), что характерно для типичного галогенового взаимодействия [241]. Рассчитанные константы связывания соответствуют следующему уравнению Фри-Вилсона (Free-Wilson [242]):  $\log(1/K_i) = +0.037(\text{CHO}) + 0.115(\text{F}) + 0.508(\text{Cl}) + 0.780(\text{Br}) + 5.262$  (N=7, s=0.06, R<sup>2</sup>=0.969), которое характеризует постепенное возрастание вклада галогенового связывания с увеличением атомного номера галогенового заместителя. Экспериментально измеренные значения IC<sub>50</sub>(fПа)\* подчиняются похожему соотношению:  $\log(1/\text{IC}_{50}) = -0.920(\text{CHO}) + 0.225(\text{F}) + 0.287(\text{Cl}) + 0.700(\text{Br}) + 3.453$  (N=7, s=0.15, R<sup>2</sup>=0.932). Для биспидина **366**, не содержащего галогенового атома в бензильном заместителе, могут реализовываться способы связывания, не сопровождающиеся заполнением S1-кармана, с образованием водородных связей между 9-ОН группой с Glu217 и незамещённой вторичной аминогруппой с Ser195 (Рисунок 8.9, справа).

\* Получены в соавторстве с проф., д.б.н. Ф.И. Атауллахановым и д.б.н. Е.И. Синауридзе (ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ)

Таблица 8.6. Рассчитанные значения параметров взаимодействия диазаадамантиевых солей и *N*-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **358-369** с тромбином и трипсином и экспериментальное ингибирование тромбина в буферном растворе [89].

диазаадамантан / 3,7-диазабицикло- [3.3.1]нонан	Max %I ( <i>c</i> , μM); cLogP <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (fIIa), μM \ LE <sup>b</sup>	E (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , ккал/моль fIIa \ трипсин	K <sub>i</sub> (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , μM fIIa \ трипсин	ChG3 <sub>calc</sub> <sup>d</sup> , fIIa \ трипсин
 <b>358</b>	5 (3025); -1.462	–	-5.55 \ -5.73	86 \ 63	-61.7 \ -48.1
 <b>359</b>	1 (3275); -1.320	–	-5.67 \ -6.09	70 \ 35	-62.0 \ -49.9
 <b>360</b>	30 (2800); -0.858	–	-6.15 \ -6.33	31 \ 23	-56.1 \ -43.5
 <b>361</b>	12 (8900); -0.694	–	-6.40 \ -6.29	20 \ 25	-58.6 \ -41.8
 <b>362</b>	5 (1040); 1.020	–	-5.21 \ -5.92	153 \ 46	-64.1 \ -48.2
 <b>363</b>	7 (1848); 1.163	–	-5.47 \ -6.05	98 \ 37	-55.8 \ -48.6

диазаадамантан / 3,7-диазабицикло- [3.3.1]нонан	Max %I (с, μM); сLogP <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (fIIa), μM \ LE <sup>b</sup>	E (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , ккал/моль fIIa \ трипсин	K <sub>i</sub> (AD <sub>calc</sub> ) <sup>c</sup> , μM fIIa \ трипсин	ChG3 <sub>calc</sub> <sup>d</sup> , fIIa \ трипсин
 <b>364</b>	–; 1.624	–	–5.92 \ –6.48	46 \ 18	–53.4 \ –36.5
 <b>365</b>	11 (1088); 1.789	–	–6.11 \ –6.39	33 \ 21	–58.6 \ –39.0
 <b>366</b>	91 (8150); 1.459	2600 \ 0.19	–5.35 \ –5.61	120 \ 77	–63.5 \ –45.0
 <b>367</b>	50 (1668); 1.601	1670 \ 0.19	–5.32 \ –5.86	125 \ 51	–67.8 \ –48.0
 <b>368</b>	55 (2160); 2.063	2080 \ 0.18	–5.77 \ –6.37	59 \ 22	–64.8 \ –44.2
 <b>369</b>	75 (1368); 2.228	900 \ 0.21	–6.01 \ –5.83	39 \ 54	–63.1 \ –39.7

<sup>a</sup> рассчитано Instant JChem 5.9, 2012, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>).

<sup>b</sup> LE (ligand efficiency) =  $-RT \cdot \ln(IC_{50}) / N_{heavy}$ , T=300K, R=1.986•10<sup>-3</sup> kcal/(mol•K).

<sup>c</sup> AD<sub>calc</sub> – рассчитано AutoDock. <sup>d</sup> ChG3<sub>calc</sub> – рассчитано ChemGauss3 (Fred).

Способы связывания 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олов в активном сайте тромбина, рассчитанные Fred с ОФ Chemgauss3, в некоторых случаях предполагают расположение лигандов в S3/S4-кармане активного сайта тромбина, что также характерно для высокоэнергетических оценок AutoDock.

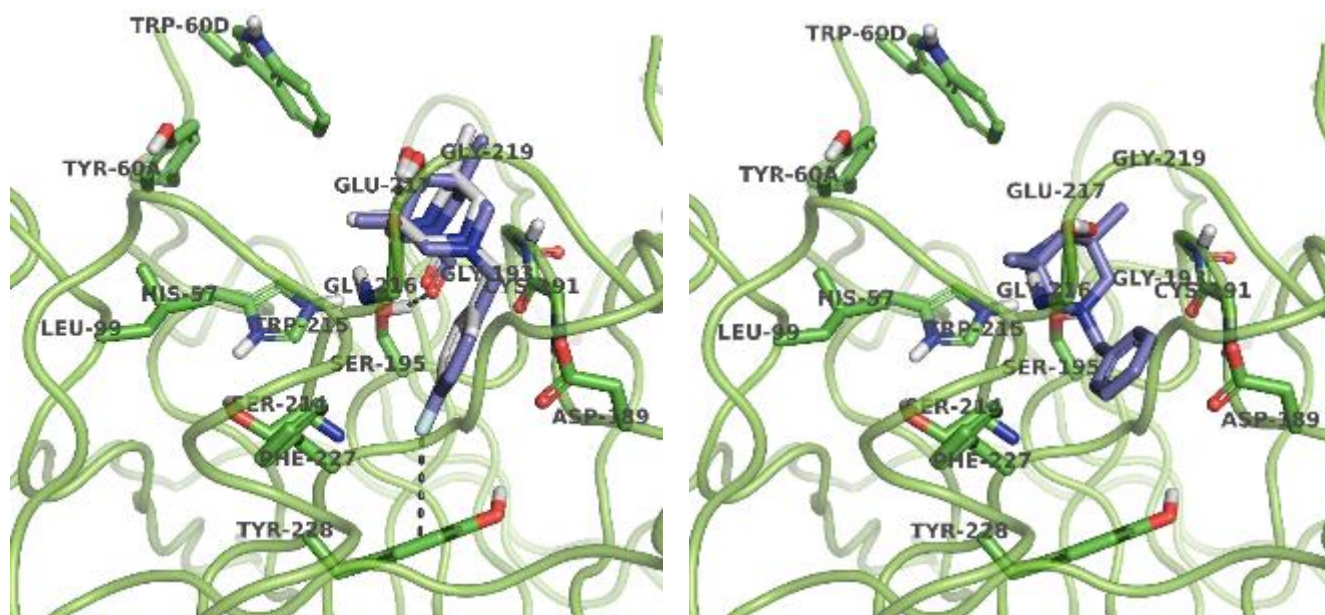


Рисунок 8.9. Наиболее энергетически выгодные расположения *N*-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов в активном сайте тромбина по данным AutoDock4.2.3: слева – **363** (обозначен синим цветом) и **364** (обозначен серым цветом); справа – **366**. Водородные связи и галоген- $\pi$ (Tyr228) взаимодействия обозначены пунктиром.

*N*-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олы **362-369** проявляют ингибирующую активность по отношению к тромбину в миллимолярном диапазоне концентраций (Таблица 8.6, колонки 2 и 3). Соотношение «структура–активность» с использованием результатов проведённого докинга указывает на возможность предорганизации биспидинового молекулярного каркаса в активном сайте тромбина за счёт галоген- $\pi$  взаимодействий с Tyr228 и водородных связей с аминокислотными остатками Gly216 и Ser195 у входа в S1-карман. Дальнейшая структурная модификация рассматриваемых мостиковых аминоспиртов, связанная с комплементарным заполнением S3 и S4 карманов активного сайта тромбина, может рассматриваться как стратегия создания новых, более активных ингибиторов тромбина.

Структурные отличия активных сайтов тромбина и трипсина могут быть использованы для дизайна селективных ингибиторов этих сериновых протеаз. Специфичный S1-карман в тромбине содержит серин в 190-й позиции пептидного каркаса, а у трипсина в этом положении располагается аланин [234]. Это различие обуславливает бóльший размер и более липофильный характер тромбинового S1-

кармана. Также у тромбина присутствует выраженный S2-карман, образованный петлей-вставкой из аминокислот и отсутствующий у трипсина, что обеспечивает субстратную селективность фермента. Галоген- $\pi$  взаимодействия лигандов с Tyr228 должны быть более предпочтительны для тромбина по сравнению с трипсином вследствие более широкого S1-кармана и специфического ароматического кластера, образованного аминокислотными остатками Tyr228, Phe181, Phe199, которому у трипсина соответствует менее липофильный участок Tyr-Phe-Ile [234].

Рассчитанные значения параметров взаимодействия 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310-316, 318-324** и диазаадамантанонов и биспидинов **358-369** с трипсином представлены в Таблицах 8.5 и 8.6. Рассчитанные AutoDock свободные энергии связывания для 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов **310-316, 318-324** составляют  $-4.7 \div -6.6$  ккал/моль, что соответствует диапазону величин  $K_i$   $16 \div 360$   $\mu\text{M}$ . Для диазаадамантаниевых солей и биспидинов **358-369** эти величины составляют  $-5.6 \div -6.8$  ккал/моль и  $10 \div 80$   $\mu\text{M}$  соответственно. Предпочтительные расположения исследуемых лигандов обоих классов мостиковых диазагетероциклов, рассчитанные AutoDock, характеризуются размещением галогенареновых фрагментов в S4-кармане трипсина с возможным формированием  $\pi$ - $\pi$  и гидрофобных контактов. Тенденция погружения галогенареновых фрагментов указанных соединений в S1-карман трипсина отсутствует. Результаты докинга при помощи Fred с ОФ ChemGauss3 предсказывают селективность взаимодействия с тромбином по сравнению с трипсином с индексом, достигающим значения 2.

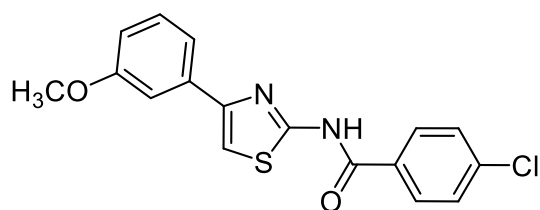
Таким образом, молекулярные каркасы 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов могут быть использованы для дизайна новых потенциальных антикоагулянтов, так как в случае реализации галоген- $\pi$  взаимодействий с S1-карманом фактора Па, не учитываемых в традиционных протоколах докинга, будут увеличиваться аффинность и селективность разрабатываемых соединений к тромбину по сравнению с трипсином. Физико-

химические характеристики всех рассмотренных мостиковых гетероциклических соединений соответствуют «правилу пяти» Липински (“rule of five” Lipinski) [243], что позиционирует их в лекарствовподобной (drug-like) области химического пространства. Кроме того, 7-арил-3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионы **310**, **312-315**, **318**, **320**, **321** и *N*-бензил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-олы **362**, **366-368** соответствуют «правилу трёх» (“rule of three”) [244], что позволяет планировать методы ФПОЛ (Глава 1) для разработки ингибиторов на их основе. Соединения 3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионового ряда также могут быть получены в энантиомерно чистых формах, экспериментальное исследование биологических свойств которых является перспективным подходом к разработке более эффективных ингибиторов сериновых протеаз.

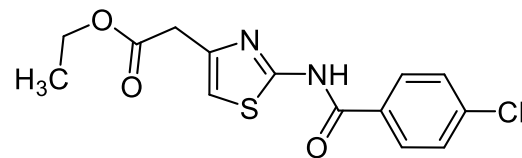
Для рассмотренных в настоящей Главе соединений с установленной *in vitro* ингибирующей активностью по отношению к тромбину методы молекулярного моделирования предсказывают взаимодействия лишь с избранными регионами активного сайта тромбина, что может обосновывать необходимость применения относительно высокой концентрации этих соединений для достижения ингибиторного эффекта. Во многих случаях наличие галогенареновых фрагментов в структуре низкомолекулярных лигандов способствует проявлению целевой ингибирующей активности, что может быть связано с взаимодействием соответствующим образом ориентированного галогенсодержащего заместителя с S1-карманом активного сайта тромбина. При исследовании влияния низкомолекулярных соединений различной природы на ферментативную активность тромбина нами идентифицировано производное 4-арил-2-аминотиазола **CXL**, имеющее  $IC_{50}(fIIa)$  0.35 мкМ (Рисунок 8.10). Молекулярное моделирование предсказывает взаимодействие основной части молекулы **CXL** с S1-карманом активного сайта тромбина (данные не приводятся). Похожий по структуре 4-хлорбензамид **CXLI** (Рисунок 8.10) по литературным данным ингибирует фактор Ха ( $K_i(fXa)$  35 мкМ) и при докинге занимает S1-карман активного сайта этой сериновой протеазы [245]. Ранее мы соединили рассматриваемый структурный фрагмент 2-(4-хлорбензамидо)тиазола с молекулярным каркасом



октагидропирроло[3,4-*b*]пиррола (Глава 5, Схема 5.4, Таблица 5.4) и получили соединения **331-335**, для которых можно предположить взаимодействия с несколькими карманами активных сайтов тромбина и фактора Ха.



**CXL**



**CXLI**

Рисунок 8.10. Структурные формулы 2-(4-хлорбензамидо)тиазолов **CXL** и **CXLI**, ингибирующих ферментативную активность тромбина и фактора Ха.

Проведённый при помощи программного пакета AutoDock (версия 4.2.3) в соответствии с рассмотренными выше протоколами докинг (*2R,3S,3aR,6aS*)- и (*2S,3R,3aS,6aR*)-энантиомерных форм 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **331-335**, содержащих в 5-ом положении бициклического молекулярного каркаса конъюгированный 2-(4-хлорбензамидо)тиазольный фрагмент, в активный сайт тромбина подтверждает предположения об образовании более стабильных комплексов лиганд/фермент по сравнению с другими производными 5-Ar-2-ПКК, рассмотренными в этой Главе (Таблица 8.7, приведены структурные формулы только (*2R,3S,3aR,6aS*)-изомеров; Рисунок 8.11).

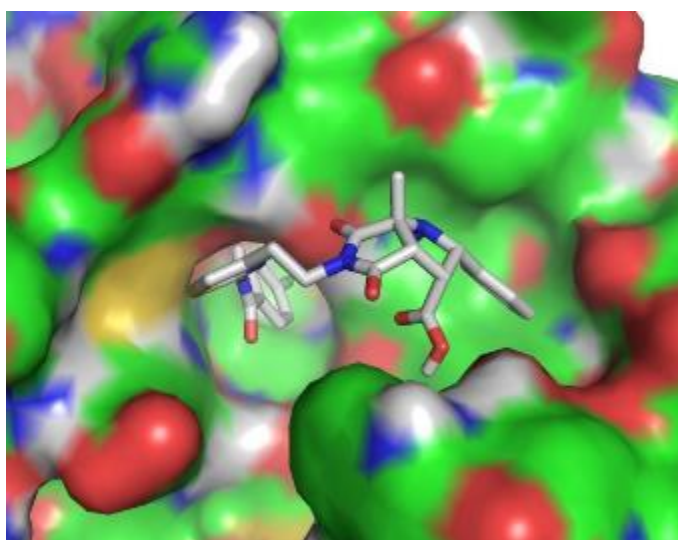
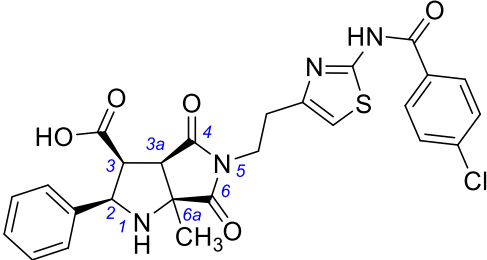
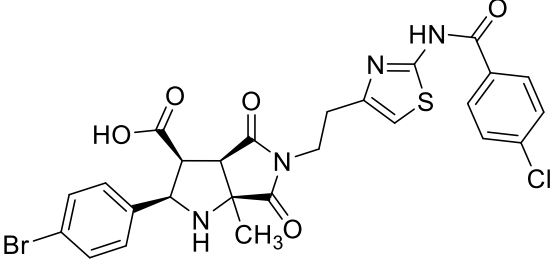
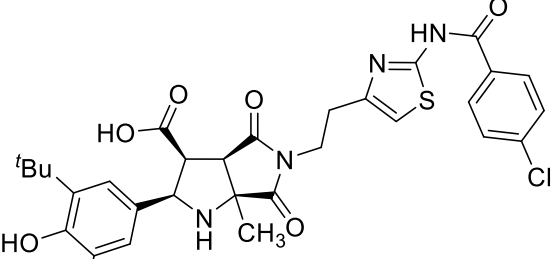
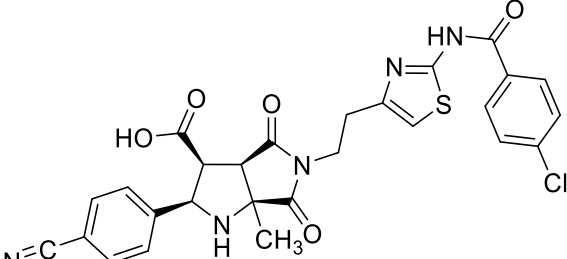
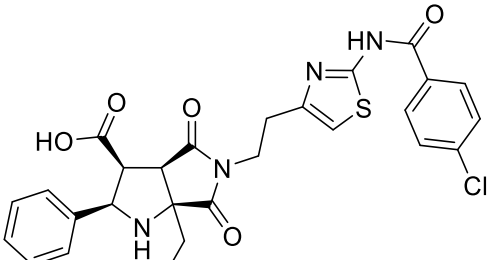


Рисунок 8.11. Расположение энантиомера (*2S,3R,3aS,6aR*)-**331** в активном сайте тромбина в наиболее стабильном комплексе с тромбином по данным AutoDock докинга.

Таблица 8.7. Рассчитанные значения параметров взаимодействия 5-(2-(2-(4-хлоробензамидо)тиазол-4-ил)этил)-6а-алкил-4,6-диоксо-2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **331-335** с тромбином.

2-арилоктагидропирроло[3,4- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоновая кислота	E (AD <sub>calc</sub> ) <sup>a</sup> , ккал/моль (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ) \ (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i> )	K <sub>i</sub> (AD <sub>calc</sub> ) <sup>a</sup> , μM (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ) \ (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>aR</i> )
 <p style="text-align: right;"><b>331</b></p>	-6.71 \ -7.04	12 \ 7
 <p style="text-align: right;"><b>332</b></p>	-6.68 \ -6.55	13 \ 16
 <p style="text-align: right;"><b>333</b></p>	-6.42 \ -4.92	20 \ 247
 <p style="text-align: right;"><b>334</b></p>	-7.92 \ -7.60	2 \ 3
 <p style="text-align: right;"><b>335</b></p>	-7.17 \ -7.57	6 \ 3

<sup>a</sup> AD<sub>calc</sub> – рассчитано AutoDock.

Для рацемических 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **331-335** было проведено исследование ингибирующей способности по отношению к тромбину, фактору Ха и трипсину, а также изучено влияние этих соединений на такие коагулометрические показатели плазмы крови, как протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ) (Таблица 8.8).<sup>\*</sup> Все изученные соединения эффективно ингибируют обе ключевые сериновые протеазы коагуляционного каскада – тромбин и фактор Ха, но не ингибируют или слабо ингибируют ферментативную активность трипсина (Таблица 8.8). Кроме этого, соединения **331-335** увеличивают время образования сгустка в плазме крови крыс при добавлении тромбина (ТВ) в 2-4 раза по сравнению с контрольным экспериментом (Таблица 8.8, последняя колонка), что указывает на антикоагулянтную активность изученных НМО. При добавлении в плазму рассматриваемых полициклических производных 5-*Ar*-2-ПКК также происходит увеличение ПВ и АЧТВ, но выраженное в значительно меньшей степени, чем увеличение ТВ (данные не приводятся).

Для получения сведений о механизме ингибирования сериновых протеаз 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновыми кислотами **331-335** была изучена кинетика соответствующих процессов (Таблица 8.9, Рисунки 8.12 и 8.13).

Таблица 8.8. Влияние рацемических 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **331-335** на скорость расщепления хромогенного/флюорогенного субстрата сериновыми протеазами и ТВ.

Соединение	Тромбин		Фактор Ха		Трипсин	Увеличение ТВ при <i>c</i> 200 $\mu$ M, %
	% <i>I</i> при <i>c</i> 25 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M	% <i>I</i> при <i>c</i> 25 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M	% <i>I</i> при <i>c</i> 25 $\mu$ M	
<b>331</b>	49.0 ± 9.7	30.2±5.0	71.3 ±5.7	11.5±3.3	2.5 ± 0.8	264.1 ± 9.8
<b>332</b>	70.1 ± 1.8	10.5±0.8	96.8 ± 3.3	3.3±1.2	10.8 ± 9.9	433.7 ± 22.5
<b>333</b>	47.5 ± 5.5	≥ 25	95.8 ± 3.6	3.2±1.2	0	172.3 ± 15.1
<b>334</b>	51.7 ± 3.5	27.5±7.0	74.7 ± 2.7	6.3±1.2	3.9 ± 2.1	243.4 ± 19.5
<b>335</b>	73.4 ± 11.7	9.1±0.2	92.6 ± 2.0	4.0±0.7	0	321.0 ± 6.6

<sup>\*</sup> Выполнено в соавторстве с к.х.н. Е.Ф. Шевцовой (ИФАВ РАН)

Таблица 8.9. Константы ингибирования сериновых протеаз коагуляционного каскада рацемическими 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновыми кислотами **331-335**.

Соединение	<b>331</b>	<b>332</b>	<b>333</b>	<b>334</b>	<b>335</b>
$K_i(\text{fIIa}), \mu\text{M}$	$7.8 \pm 0.4$	$0.9 \pm 0.2$	$4.4 \pm 2.7$	$3.1 \pm 0.4$	$11.3 \pm 0.1$
$K_i(\text{fXa}), \mu\text{M}$	$0.8 \pm 0.5$	$1.5 \pm 0.6$	$1.6 \pm 0.5$	$2.5 \pm 1.1$	$0.2 \pm 0.1$

Линейно-регрессионный анализ кинетических данных ингибирования ферментативной активности тромбина, представленных в координатах Диксона, позволяет рассчитать константы ингибирования  $K_i(\text{fIIa})$  (Таблица 8.9), а пересечение прямых над осью абсцисс свидетельствует о конкурентном характере ингибирования (Рисунок 8.12, на примере соединения **335**). В случае фактора Ха механизм ингибирования носит более сложный характер, о чём свидетельствует выраженный загиб в сторону увеличения степени ингибирования в области концентраций ингибиторов 10–25 мкМ (Рисунок 8.13, на примере соединения **335**).

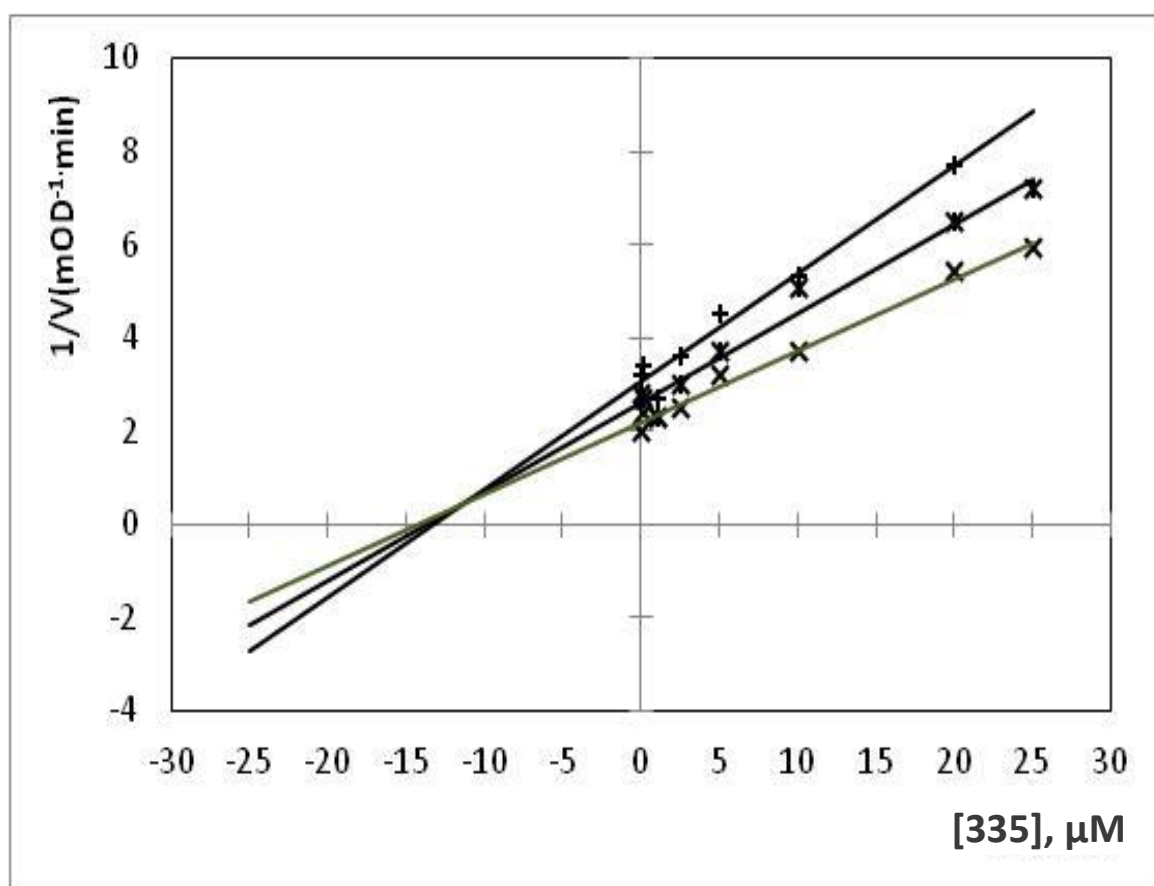


Рисунок 8.12. Кинетические кривые ингибирования тромбина соединением **335** в координатах Диксона.

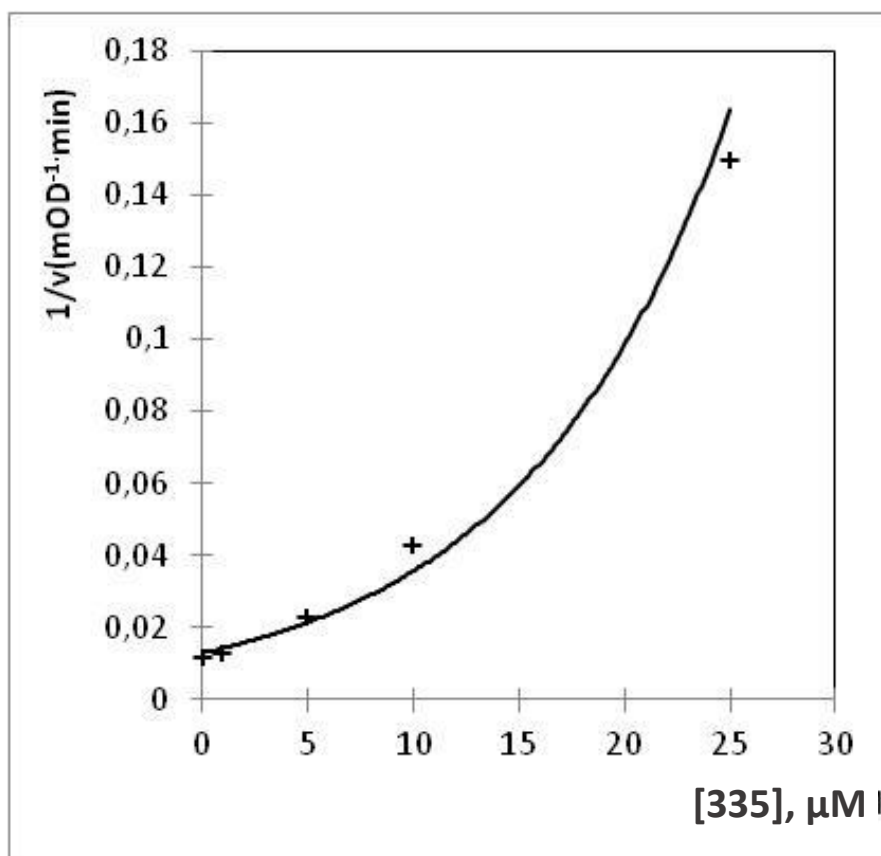


Рисунок 8.13. Кинетическая кривая ингибирования фактора Ха соединением **335** в координатах Диксона.

Константы ингибирования  $K_i$ (fXa) были оценены для участка концентраций 0.1–10 мкМ и находятся в низком микромолярном и субмикромолярном диапазоне (Таблица 8.9).

Таким образом, в результате комбинированного применения молекулярного докинга, анализа лиганд-белковых взаимодействий и биохимических исследований нами продемонстрирована применимость молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК для конструирования ингибиторов сериновых протеаз коагуляционного каскада, обладающих физико-химическими характеристиками для перорального введения. В настоящей Главе для 40-ка новых соединений, полученных в диссертационной работе, изучены биологические свойства, связанные с ингибированием сериновых протеаз. Проведено сопоставление установленной тромбиновой ингибиторной активности новых низкомолекулярных органических соединений, содержащих молекулярный каркас 5-Ar-2-ПКК, и данных молекулярного докинга с использованием различных коммерчески доступных программных пакетов. В результате выполненного цикла исследований мы идентифицировали новый класс

потенциальных антикоагулянтных агентов, представляющий собой 2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновые кислоты, модифицированные 2-(4-хлорбензамидо)тиазольным фрагментом, которые ингибируют ферментативную активность тромбина как в буферном растворе, так и в плазме крови.

**Глава 9. Низкомолекулярные антиоксиданты, содержащие структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты: влияние на окислительный стресс *ex vivo* и противовоспалительное действие *in vivo*.  
Сопоставление с биологической активностью амидов  
2-((2-гидроксифенил)тио)уксусной кислоты (обсуждение результатов)**

В Главе 2 мы рассмотрели синтез производных 5-Аг-2-ПКК, у которых 5-арильный заместитель представлял собой пространственно-затруднённый фенол (Таблица 2.21). Инол, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол, является одним из наиболее известных антиоксидантов класса экранированных фенолов и находит широкое применение в качестве стабилизатора технических масел и пищевых жиров [246]. Данный эффект основан на взаимодействии инола с радикальными частицами и возникновением малоактивного кислород-центрированного свободного радикала. Однако воздействие инола на снижение окислительного стресса в живых системах имеет более сложную природу, связанную с воздействием на сигнальные пути, вызывающие уменьшение образования активных форм кислорода (АФК) в организме [246]. Значительная гидрофобность инола ограничивает его потенциальное применение в терапевтических целях, хотя известно его местное применение для лечения ожогов, трофических язв, рака мочевого пузыря. Полученные производные 5-Аг-2-ПКК **121, 125-131** (Таблица 9.1) представляют собой НМО, в которых фрагмент пространственно-затруднённого фенола соединён с бициклическим пирролидиновым фрагментом, содержащим несколько положений для генерации молекулярного разнообразия и введения дополнительных заместителей, что позволяет планировать получение соединений с потенциальной антиоксидантной активностью, у которых структурные и физико-химические характеристики варьируются в большом диапазоне.

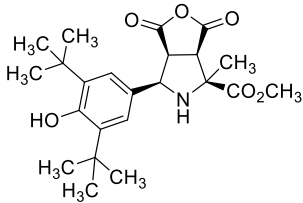
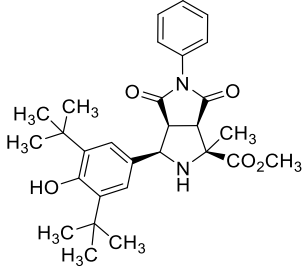
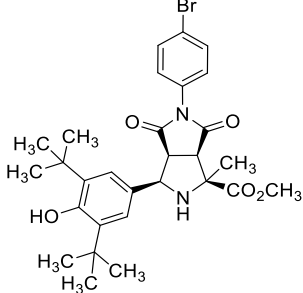
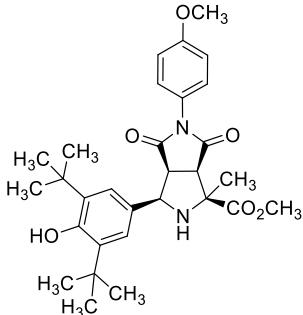
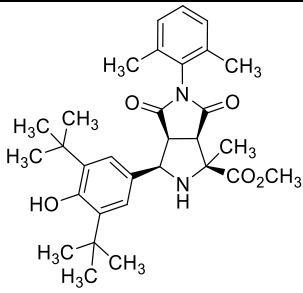
Для первичного изучения антиоксидантных свойств полученных соединений в биологических системах было проведено исследование *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в гомогенатах мозга крыс (Таблица 9.1).<sup>\*</sup> ПОЛ является

---

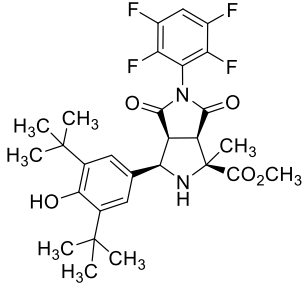
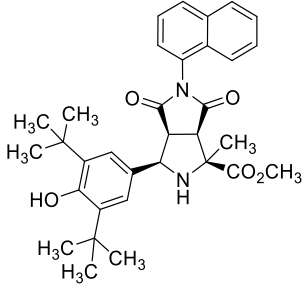
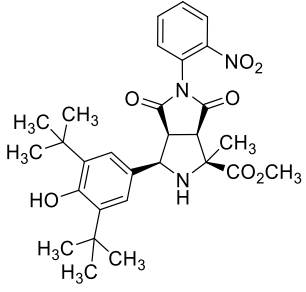
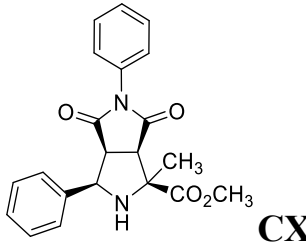
<sup>\*</sup> Выполнено в соавторстве с к.х.н. Е.Ф. Шевцовой (ИФАВ РАН)

характеристикой различных заболеваний и процессов старения и становится предметом исследований скоординированных коллективов экспертов [247].

Таблица 9.1. Влияние рацемических соединений **121**, **125-131** и **CXLII**, содержащих структурный фрагмент 5-Аг-2-ПКК, на ПОЛ в гомогенатах мозга крыс, индуцированное  $Fe^{3+}$  и *трет*-бутилгидропероксидом.

Соединение	$Fe^{3+}$ - индуцированное ПОЛ, $IC_{50}$ , мкМ	% I ПОЛ, индуцированного <i>трет</i> - бутилгидропероксидом, при концентрации соединения 100 мкМ
 <p style="text-align: right;"><b>121</b></p>	$61 \pm 16$	н.о.*
 <p style="text-align: right;"><b>125</b></p>	$0.49 \pm 0.14$	$33.6 \pm 5.3$
 <p style="text-align: right;"><b>126</b></p>	$0.23 \pm 0.02$	$39.3 \pm 6.5$
 <p style="text-align: right;"><b>127</b></p>	$0.76 \pm 0.15$	$33.3 \pm 1.0$
 <p style="text-align: right;"><b>128</b></p>	$1.43 \pm 0.74$	$52.8 \pm 1.3$



Соединение	Fe <sup>3+</sup> -индуцированное ПОЛ, IC <sub>50</sub> , мкМ	% I ПОЛ, индуцированного <i>трет</i> -бутилгидропероксидом, при концентрации соединения 100 мкМ
 <p style="text-align: right;"><b>129</b></p>	0.19 ± 0.02	н.о.*
 <p style="text-align: right;"><b>130</b></p>	0.18 ± 0.07	48.7 ± 2.4
 <p style="text-align: right;"><b>131</b></p>	0.23 ± 0.06	44.9 ± 7.6
 <p style="text-align: right;"><b>CXLII</b></p>	н.и.**	4.2 ± 1.6

\* н.о. – не определяли. \*\* н.и. – не ингибирует.

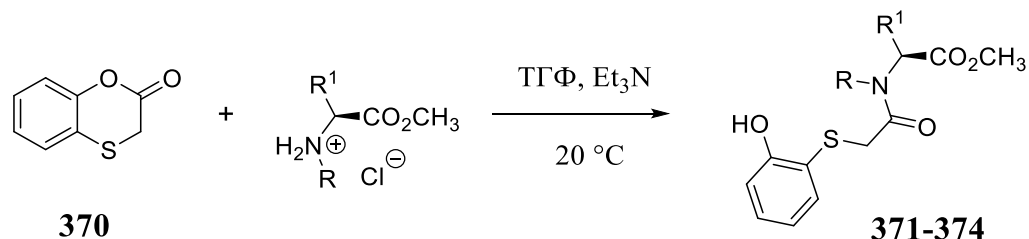
Гидропероксиды липидов, являющиеся первичными продуктами ПОЛ, представляют собой крайне неустойчивые соединения и подвергаются быстрой деструкции с разрывом связи С–С, что через алкоксильные радикалы приводит к образованию альдегидов с длиной углеродной цепи 3-9 атомов (малоновый альдегид, акролеин, 4-гидрокси- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды, 4-гидроперокси- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды, 4-оксо- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды и т.п.) и липидных фрагментов, имеющих альдегидную функциональную группу [248]. Низкомолекулярные альдегиды, образующиеся при ПОЛ, способны диффундировать от места образования и благодаря своей высокой реакционной

способности ковалентно модифицируют биомакромолекулы, что нарушает важные клеточные функции и приводит к мутациям и гибели клеток. Являясь биомаркерами ПОЛ, низкомолекулярные альдегиды, прежде всего малоновый альдегид, могут быть химически связаны, например тиобарбитуровой кислотой, а полученные аддукты позволяют проводить их количественное определение в исследуемых биологических пробах при помощи спектроскопии в видимой области излучения. ПОЛ в гомогенатах мозга крыс индуцировали при помощи двух экзогенных окислителей – железоаммонийных квасцов и *трет*-бутилгидропероксида. Помимо контрольных экспериментов без добавления потенциального антиоксиданта перед введением внешнего окислителя, было также изучено влияние на ПОЛ структурного аналога производных 5-Ar-2-ПКК **125-131** – соединения **CXLII**, в котором вместо фрагмента пространственно-затруднённого фенола присутствует фенильный заместитель (Таблица 9.1). Полученные данные по изучению ПОЛ демонстрируют значительную антиоксидантную активность бициклических пирролидинов **125-131**, причём эта активность зависит от заместителя при удалённом от фенольного фрагмента имидном атоме азота (Таблица 9.1). В то же время присутствие экранированного фенольного заместителя является определяющим для проявления антиоксидантной активности, так как соединение **CXLII** не проявляет антиоксидантных свойств (Таблица 9.1, последняя строка).

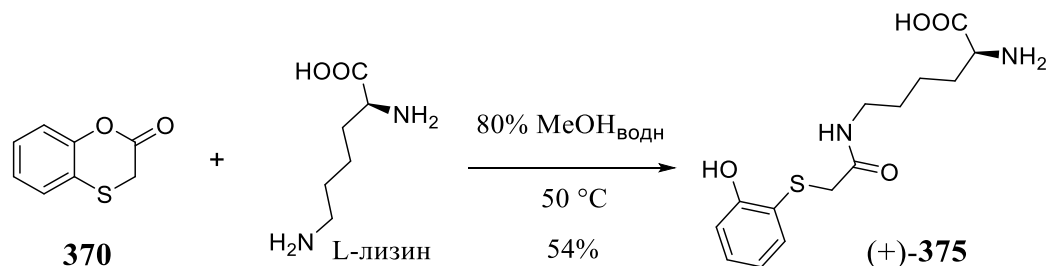
Полученные данные по антиоксидантной активности производных 5-Ar-2-ПКК **125-131** хорошо коррелируют с антиоксидантными свойствами этих соединений, продемонстрированными на биологических объектах другого происхождения [86]. Для изучения влияния природы фенольного заместителя на антиоксидантные свойства и возможную биологическую активность нами были синтезированы производные протеиногенных  $\alpha$ -аминокислот **371-375** [249], у которых в *орто*-положении к фенольной группе располагается сульфанильный заместитель (Таблица 9.2). В литературных источниках приводятся данные о влиянии акцепторов внутримолекулярной водородной связи, в том числе атома

серы, на антиоксидантные свойства фенольных соединений, что вызвано изменением энтальпии гомолитической диссоциации фенольной группы [250].

Таблица 9.2. Синтез N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных  $\alpha$ -аминокислот **371-375**.



R	R <sup>1</sup>	Метилловый эфир $\alpha$ -аминокислоты	N-((2-гидроксифенил)тио)-ацетильное производное	Выход, %
H	<i>i</i> Bu	L-лейцин	(-)- <b>371</b>	82
$-(\text{CH}_2)_3-$		L-пролин	(-)- <b>372</b>	90
H	CH <sub>3</sub>	L-аланин	(-)- <b>373</b>	87
H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	L-метионин	(+)- <b>374</b>	85



По сравнению с оригинальной работой [249] в настоящем исследовании синтез амидов 2-((2-гидроксифенил)тио)уксусной кислоты **371-374** усовершенствован и использует взаимодействие лактона **370** и коммерчески доступных гидрохлоридов метиловых эфиров  $\alpha$ -аминокислот (Таблица 9.2). Соединения **371-375** действительно обладают способностью снижать ПОЛ, что было показано на гомогенатах тканей осетровых рыб [249].

При исследовании окислительного стресса, сопровождающего патологические состояния, важной и зачастую до конца не определённой проблемой является установление того, вызывает ли окисление биомолекулы болезненное состояние или же это окисление является следствием болезнетворного

процесса [251]. В рамках настоящей работы сложные взаимосвязи окислительно-восстановительных процессов, протекающих в организме, с патологическими состояниями различной этиологии подробно рассматриваться не будут, а для ознакомления с некоторыми современными воззрениями на использование антиоксидантов фенольной природы в качестве терапевтических средств автор рекомендует ознакомиться с обзорными статьями [251-254].

Одним из хорошо исследованных болезненных состояний, сопровождаемых установленным протеканием окислительного стресса, являются заболевания пищеварительной системы, связанные с повреждениями слизистой оболочки желудка (СОЖ) под действием различных агрессивных факторов [255]. Язвенная болезнь желудка представляет собой мультифакторное хроническое заболевание с циклическим рецидивирующим течением, склонное к прогрессированию и развитию осложнений, при котором в стенке этого органа образуется пептическая язва. В патогенезе язвообразования определяющую роль играет ацидопептическая агрессия (гиперсекреция соляной кислоты, пепсина, гастрина) и ослабление резистентности и регенераторной способности СОЖ в гастродуоденальной области (нарушение выработки слизи, снижение бикарбонатной секреции, нарушение желудочного кровотока и процессов клеточной регенерации). Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки разрушают слизистую оболочку, а также расположенную под ней мышечную ткань. Наиболее частыми осложнениями язвенной болезни являются кровотечения различной интенсивности, перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки, пенетрирующие процессы. Различные стадии язвенной болезни желудочно-кишечного тракта регистрируются у 10-20% населения в зависимости от региона проживания, что позволяет рассматривать данный вид патологии как важную социально-значимую проблему. Несмотря на снижение частоты возникновения пептической язвы за последнее столетие, каждый десятый житель США страдает от этого заболевания. В США прямые и косвенные расходы, связанные с пептическими язвами, оцениваются в 3.4 млрд. долларов США в год [256]. Профилактика и предотвращение рецидивов язвенной болезни представляет собой одну из насущных проблем для пациентов, использующих

нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС). Применение НПВЛС и аспирина является наиболее общей причиной повреждения СОЖ в западных странах [256]. НПВЛС и аспирин увеличивают риск эрозий, язв и кровотечений в желудочно-кишечном тракте. У 15–30% пациентов, регулярно принимающих НПВЛС, при эндоскопическом обследовании обнаруживается одна или более пептических язв. У пациентов, принимающих аспирин в малых дозах (75–325 мг/день) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний более трёх месяцев, пептические эрозии и язвы диагностируются в 48% случаев [257]. Пациентам, которым требуется долговременный приём НПВЛС, необходимы превентивные методы снижения осложнений, вызванных язвами СОЖ.

Для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки применяют комплексную терапию, включающую в себя четыре основные группы препаратов: ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды, гастропротективные и антихеликобактерные препараты. Препараты этих групп обладают различным соотношением между эффективностью действия и количеством побочных эффектов. Основные механизмы действия этих препаратов состоят в нейтрализации соляной кислоты (антациды) или связывании пепсина (антипептические средства) в полости желудка; в блокаде стимулирующих воздействий на уровне холинергических, H<sub>2</sub>-гистаминовых, гастриновых рецепторов; в блокаде внутриклеточных ферментов, участвующих в продукции (карбоангидраза) или выделении (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза) соляной кислоты; в повышении резистентности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны желудка к действию агрессивных факторов, не влияющем на ульцерогенный потенциал последних. Наиболее широко в настоящее время для терапии кислотозависимых заболеваний желудка используются ингибиторы мембраносвязанного фермента париетальных клеток слизистой оболочки желудка H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы (протонной помпы) на основе производных бензимидазола (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эсомепразол и тенатопразол) и блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина. ИПП применяются в курсовой и поддерживающей терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), являются базисными антисекреторными

препаратами, используемыми при обострениях язвенной болезни желудка, входят в качестве обязательного компонента в состав основных схем эрадикационной антихеликобактерной терапии. Производные бензимидазола способны достаточно быстро и эффективно снижать активность  $H^+/K^+$ -АТФазы, и соответственно секрецию соляной кислоты, но при этом обладают целым рядом негативных побочных эффектов [258]. Эти соединения, накапливаясь в кислых компартментах, главным образом во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, протонируются и перегруппировываются в собственно ингибитор, который ковалентно и необратимо взаимодействует с SH-группами фермента, расположенными на люминальной поверхности апикальной мембраны. Как показывают клинические исследования, длительное применение производных бензимидазола в качестве антисекреторных препаратов приводит к морфофункциональным нарушениям клеток слизистой оболочки желудка, онкогенным изменениям в желудке, а также к развитию атрофического гастрита у пациентов с язвенной болезнью, вызванной *Helicobacter pylori*. В качестве возможного альтернативного направления терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта рассматривается гастропротекция, которая не связана с подавлением секреции соляной кислоты и представляющая собой мультикомпонентную физиологическую защитную реакцию на патологические состояния на тканевом уровне [259]. В организме такие гастропротективные функции индуцируются эндогенными простагландинами (ПГ) и соединениями, содержащими свободную тиольную группу [259].

АФК, такие как супероксид-анион  $O_2^{\bullet-}$ , перекись водорода  $H_2O_2$ , гидроксильный радикал  $HO^{\bullet}$ , сопровождают ишемические явления в тканях желудочно-кишечного тракта и являются медиаторами возникающих повреждений СОЖ различной этиологии [255,260]. АФК индуцируют ПОЛ, приводящее к ослаблению ионного транспорта и нарушению целостности клеточных мембран, и в итоге вызывающее утрату жизненных функций и гибель клеток. Следовательно, снижение уровня ПОЛ в тканях может рассматриваться в качестве профилактического и терапевтического подхода к язвенным патологиям

желудочно-кишечного тракта, что было продемонстрировано для таких гастропротективных агентов, как мелатонин [261] и Ребамипид (Rebamipide) [262]. Одним из распространённых язвцерогенных факторов является стресс как физиологической, так и психологической природы [263]. Образование стрессорных язв в СОЖ опосредовано различными АФК, клеточными ферментами и сигнальными путями (Рисунок 9.1). Установленное нами снижение ПОЛ в гомогенатах различных тканей и органов лабораторных животных под действием производных 5-Ar-2-ПКК, содержащих фрагмент пространственно-затруднённого фенола (Таблица 9.1 и [86]), и N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных α-аминокислот (Таблица 9.2 и [249]) явилось предпосылкой для исследования наиболее активных соединений этих классов в качестве потенциальных гастропротективных агентов на стрессорной модели язвенной болезни желудка *in vivo* [107]. Также для этих целей был исследован рацемический дипептид **111** (Схема 2.18), содержащий структурный фрагмент пролилглицина. Последний относится к семейству регуляторных пептидов – глипролинов, для которых известны гастропротективные свойства [264,265].

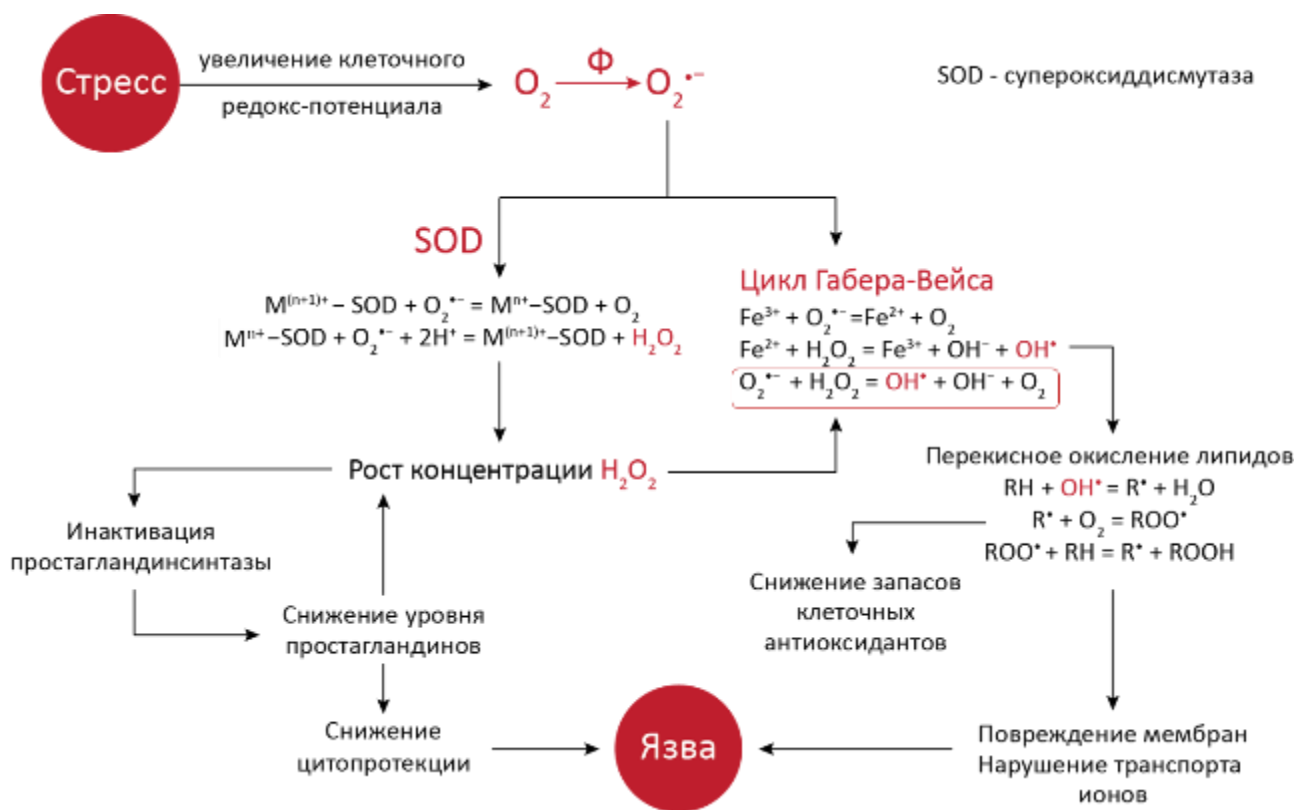


Рисунок 9.1. Предполагаемый механизм образования стрессорной язвы СОЖ (адаптировано из [261]).

Лабораторным белым крысам за 30 минут до иммобилизации внутривентриально вводили растворы соединений **111**, **129**, (-)-**372**, (+)-**375** в дозе 1 мг/кг.\* Лабораторных животных иммобилизовали в перфорированные металлические трубки с прозрачным плексигласовыми перфорированными окнами на концах и вертикально помещали по уровень шеи крыс на 3 часа в водяную баню с температурой воды 22–23 °С [266,267]. После этого животных умертвляли, извлекали желудки, промывали и исследовали площадь язв, длину эрозий и кровотечения в СОЖ при помощи прибора с увеличительным стеклом. Трёхчасовой иммобилизационный водоиммерсионный стресс вызывает развитие язв (средняя площадь  $12.3 \pm 2.1$  мм<sup>2</sup> на желудок), эрозий (средняя длина  $0.7 \pm 0.1$  мм на желудок) и кровотечений ( $2.5 \pm 0.3$  балла) в СОЖ крыс стресс-контрольной группы животных II (Рисунок 9.2). Профилактическое введение животным дипептидомиметика **111** увеличивает площадь язв на 117% ( $p < 0.05$ ) и кровоизлияния на 47% ( $p < 0.05$ ) по сравнению со стресс-контрольной группой II.

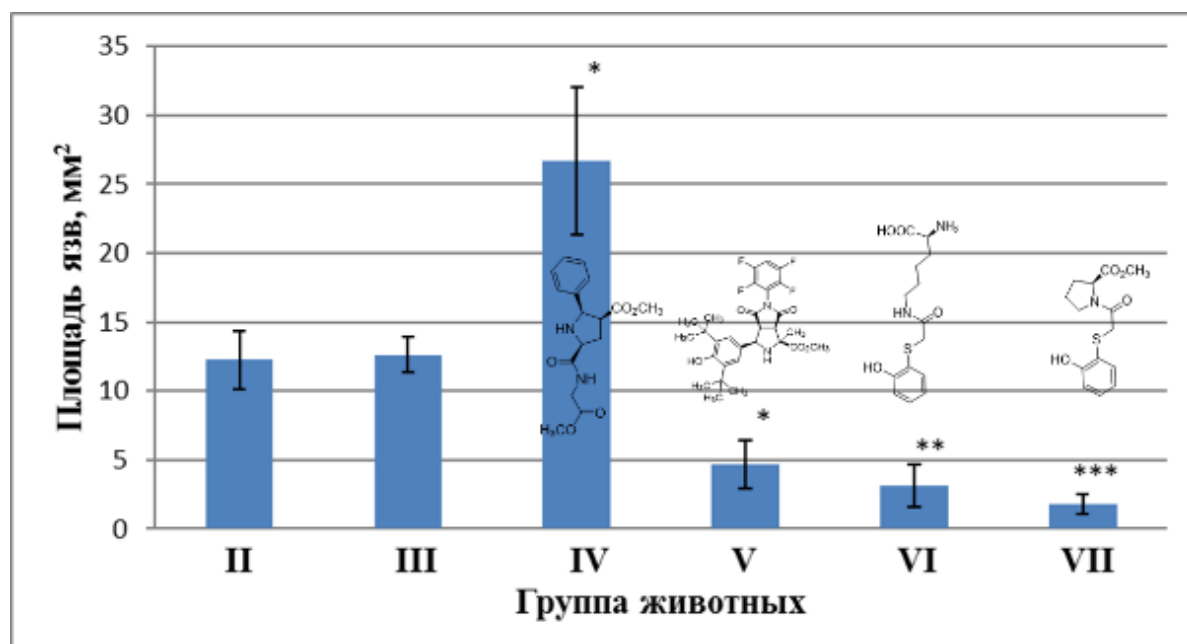


Рисунок 9.2. Профилактическое влияние соединений **111**, **129**, (-)-**372**, (+)-**375** (1 мг/кг, внутривентриально) на площадь язвенных поражений СОЖ: II – стресс-контроль; III – стресс-контроль с введением водного ДМСО (10 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); IV – **111**; V – **129** в водном ДМСО; VI – (+)-**375**; VII – (-)-**372** в водном ДМСО. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$  [107].

\* Все результаты *in vivo* исследований противоязвенной активности соединений, представленные в Главе 9, получены в соавторстве с проф., д.б.н. Л.И. Остапченко, проф., д.б.н. Т.В. Береговой, д.б.н. Т.М. Фалалеевой (КНУ имени Тараса Шевченко, Киев, Украина)



Инъекция растворов соединений **129**, (+)-**375**, (-)-**372** до применения стресса уменьшает площадь язв в СОЖ на 62% ( $p < 0.05$ ), 74% ( $p < 0.01$ ) и 86% ( $p < 0.001$ ) по сравнению со стресс-контрольной группой II, соответственно (Рисунок 9.2). При профилактическом однократном введении соединений **129**, (+)-**375**, (-)-**372** (группы животных V, VI и VII соответственно) в СОЖ не наблюдалось образования эрозий и кровотечений. Таким образом, бициклический пирролидин **129** снижает площадь язвенных поражений в СОЖ крыс с 12.6 мм<sup>2</sup> до 4.7 мм<sup>2</sup> (в 2.7 раза), производное лизина (+)-**375** снижает площадь язв в СОЖ крыс с 12.3 мм<sup>2</sup> до 3.1 мм<sup>2</sup> (в 4 раза), пролиновое производное (-)-**372** снижает площадь язв в СОЖ крыс с 12.6 мм<sup>2</sup> до 1.8 мм<sup>2</sup> (в 7 раз). Во всех трёх соединениях, обладающих гастропротективной активностью *in vivo*, присутствует фенольный фрагмент.

Далее было изучено влияние наиболее эффективных N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных  $\alpha$ -аминокислот (+)-**375** и (-)-**372** на ПОЛ в тканях СОЖ лабораторных животных. Развитие повреждений в СОЖ сопровождается интенсификацией ПОЛ, что проявляется в увеличении содержания диеновых конъюгатов на 59% ( $p < 0.01$ ), TBARS (соединения, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой) на 139% ( $p < 0.01$ ), оснований Шиффа на 59% ( $p < 0.01$ ) в стресс-контрольной группе II по сравнению с группой интактного контроля I (Таблица 9.3). Таким образом, стрессовые условия вызывают увеличение всех продуктов ПОЛ в стресс-контрольных группах II и III, что выражается в возрастании количества диеновых конъюгатов, TBARS, оснований Шиффа на 59–139% по сравнению с группой интактного контроля I. При предварительном введении 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов (+)-**375** и (-)-**372** наблюдается снижение содержания всех компонентов ПОЛ в гомогенатах СОЖ, что указывает на защитное действие этих соединений (Таблица 9.3, группы животных VI и VII соответственно). Изучение ферментной активности в стресс-контрольной группе II указывает на увеличение активности каталазы на 86.1% ( $p < 0.01$ ), уменьшение активностей супероксиддисмутазы (СОД) и ксантиноксидазы на 52.6% ( $p < 0.01$ ) и 38.3% ( $p < 0.01$ ) по сравнению с группой интактного контроля I, соответственно (Таблица 9.4).

Таблица 9.3. Влияние соединений (+)-**375** (группа **VI**) и (-)-**372** (группа **VII**) (1 мг/кг, внутривенно, 30 минут до стресса) на содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах СОЖ крыс (n=6, M±m).

Группа животных	I	II	III	VI	VII
Диеновые конъюгаты (нмоль (мг белка) <sup>-1</sup> )	326.11 ± 25.78	518.33 ± 26.72**	465.56 ± 14.67**	443.89 ± 15.44***#	352.22 ± 27.17##
TBARS (нмоль (мг белка) <sup>-1</sup> )	69.4 ± 9.24	165.70 ± 12.25**	130.10 ± 10.26**	89.73 ± 6.55##	98.26 ± 8.87##
Основания Шиффа (ед. (мг белка) <sup>-1</sup> )	61.45 ± 4.68	97.53 ± 6.38**	92.17 ± 7.20**	75.17 ± 3.24#	90.67 ± 4.52*

\* p<0.05, \*\* p<0.01 по сравнению с группой интактного контроля **I**; # p<0.05, ## p<0.01 по сравнению со стресс-контрольной группой **II**.

Активность СОД, эндогенной ловушки супероксиданионов (Рисунок 9.1), уменьшается в стресс-контрольных группах II и III на 53% (p<0.01) и 47% (p<0.01) по сравнению с группой интактного контроля I, соответственно (Таблица 9.4).

Активность каталазы в стресс-контрольных группах II и III увеличивается на 86% (p<0.01) и 63% (p<0.01) по сравнению с группой интактного контроля I, соответственно (Таблица 9.4).

Таблица 9.4. Влияние соединений (+)-**375** (группа **VI**) и (-)-**372** (группа **VII**) (1 мг/кг, внутривенно, 30 минут до стресса) на активность антиоксидантных ферментов в гомогенатах СОЖ крыс (n=6, M±m).

Группа животных	I	II	III	VI	VII
СОД (ед. мин <sup>-1</sup> (мг белка) <sup>-1</sup> )	0.19 ± 0.01	0.09 ± 0.01**	0.10 ± 0.01**	0.13 ± 0.01***#	0.12 ± 0.01**
Каталаза (нмоль мин <sup>-1</sup> (мг белка) <sup>-1</sup> )	5.83 ± 0.66	10.85 ± 0.79**	9.48 ± 0.56**	7.89 ± 0.46#	8.50 ± 0.70*#
Ксантиноксидаза (нмоль мин <sup>-1</sup> (мг белка) <sup>-1</sup> )	70.00 ± 5.20	43.20 ± 2.60**	51.50 ± 2.50**	65.80 ± 2.10##	63.20 ± 2.40##

\* p<0.05, \*\* p<0.01 по сравнению с группой интактного контроля **I**; # p<0.05, ## p<0.01 по сравнению со стресс-контрольной группой **II**.

По-видимому, эти данные указывают на более высокую эффективную концентрацию  $O_2^{\cdot-}$  из-за снижения активности СОД, что приводит к повышенной генерации  $H_2O_2$ , требующей в свою очередь выработки дополнительного количества каталазы у подвергнутых стрессу животных. Оба фактора должны вызывать повышенные окислительные повреждения тканей и последующее язвообразование в СОЖ. Активность ксантиноксидазы, восстанавливающей молекулярный кислород до  $O_2^{\cdot-}$  и  $H_2O_2$ , снижается в стресс-контрольных группах II и III на 38% ( $p < 0.01$ ) и 26% ( $p < 0.01$ ) по сравнению с группой интактного контроля I, соответственно (Таблица 9.4). Уменьшение активности ксантиноксидазы соответствует ишемическим явлениям, представленным в литературе [268], и может частично обуславливать снижение активности СОД. Профилактическое введение 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов (+)-**375** и (-)-**372** (группы животных VI и VII соответственно) частично нормализует уровни активности всех рассмотренных ферментов. Активность СОД увеличивается в VI группе животных на 44% ( $p < 0.05$ ) по сравнению со стресс-контрольной группой II (Таблица 9.4). Возрастание активности СОД в VII группе животных по сравнению со стресс-контрольной группой II является несущественным. Активность каталазы в группах животных VI и VII уменьшается на 27% ( $p < 0.05$ ) и 22% ( $p < 0.05$ ) по сравнению со стресс-контрольной группой II, соответственно (Таблица 9.4). Активность ксантиноксидазы в обеих группах животных VI и VII возрастает на 52% ( $p < 0.05$ ) и 46% ( $p < 0.05$ ) по сравнению со стресс-контрольной группой II, соответственно (Таблица 9.4).

Полученные результаты указывают на активацию защитных механизмов СОЖ у крыс под действием производных 5-Аг-2-ПКК, содержащих фрагмент пространственно-затруднённого фенола (рацемическое соединение **129**), и N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных  $\alpha$ -аминокислот (соединения (+)-**375** и (-)-**372**), однако оставляют открытым вопрос о биомакромолекулярной мишени, на которую воздействуют новые гастропротективные низкомолекулярные агенты. Целостность СОЖ поддерживается несколькими защитными механизмами, включающими сохранение слизи-бикарбонатного барьера, секрецию

факторов «трилистника» (trefoil factor peptides), простагландинов, белков теплового шока, микроциркуляцию крови в эпителиальной ткани, непрерывное обновление эпителиальных клеток [269]. Для эндогенного простагландина PGE<sub>2</sub> доказана эффективность при лечении язвенных поражений желудка лабораторных животных, вызванных стрессом, некротическими агентами и НПВЛС [270]. PGE<sub>2</sub> осуществляет свои физиологические функции путём связывания с семейством простагландиновых рецепторов EP, подразделяющихся на 4 подтипа EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub> [270-272]. Простагландиновые EP рецепторы принадлежат к классу простаноидных рецепторов [273], которые в свою очередь являются представителями класса А родопсиноподобных GPCRs. Подтипы PGE<sub>2</sub> рецепторов распределены в различных клетках желудочно-кишечного тракта [271]. Рецепторы EP<sub>1</sub> присутствуют в главных, париетальных и эпителиальных клетках желудка. Экспрессия рецепторов EP<sub>2</sub> и EP<sub>3</sub> у человека ограничена люминальной поверхностью желудочного эпителия и внутренней поверхностью верхнего отдела толстой кишки. Рецепторы EP<sub>4</sub> человека в умеренных количествах содержатся в желудочном эпителии, а их интенсивная экспрессия наблюдается в мононуклеарных клетках собственной пластинки СОЖ и в клетках толстой кишки. EP рецепторы координируют перистальтическое движение в желудочно-кишечном тракте у млекопитающих. Как правило, EP<sub>1</sub> и EP<sub>3</sub> управляют сокращением гладких мышц, тогда как EP<sub>2</sub> и/или EP<sub>4</sub> влияют на мышечное расслабление. Защитная функция PGE<sub>2</sub> состоит в стимуляции выработки слизи через активацию EP<sub>4</sub> и бикарбонатов путём активации EP<sub>1</sub> в желудке и EP<sub>4</sub> в двенадцатиперстной кишке, а также в обеспечении адекватного кровотока в СОЖ. PGE<sub>2</sub> при низких концентрациях снижает образование желудочной кислоты посредством EP<sub>3</sub> рецепторов, в то время как высокие концентрации PGE<sub>2</sub> стимулируют выработку кислоты через EP<sub>4</sub> рецепторы. EP<sub>1</sub> рецепторы участвуют в прямой защите клеток СОЖ от ulcerогенных воздействий и в адаптивной цитопротекции – явлении ослабления ulcerогенного действия некротизирующих агентов при предварительном приёме мягких раздражителей [270]. Таким образом, фармакологические исследования простагландиновых EP рецепторов указывают

на их участие в различных гастропротективных механизмах [270-273]. Данное семейство рецепторов было рассмотрено нами в качестве биомакромолекулярных мишеней для разработанных гастропротективных агентов **129**, **(+)-375** и **(-)-372**. PGE<sub>2</sub>, как и другие эндогенные простагландины, быстро метаболизируется под действием 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (PGDH) с участием NAD<sup>+</sup> до 15-кетопроизводного, не обладающего цитопротекторной активностью, что ограничивает его применение в качестве лекарственного средства.

Кристаллографические структуры простагландиновых EP рецепторов млекопитающих и человека к настоящему времени неизвестны. Для белка родопсинового суперкласса A характерно наличие N-концевой части, семи трансмембранных доменов (TM1-TM7) в виде  $\alpha$ -спиралей, связанных тремя внутриклеточными (ICL1-ICL3) и тремя внеклеточными (ECL1-ECL3) петлями, и C-концевой части [273]. Рецептор существует в активной и неактивной конформациях. Активная форма GPCR приводит к активации сигнального G-белка на внутримембранной поверхности клетки. В свободном рецепторе равновесие смещено в сторону неактивной формы. При связывания лиганда равновесие между формами смещается. Связывание агониста приводит к смещению в сторону активной формы рецептора, взаимодействие с обратным агонистом приводит к неактивной конформации рецептора. Связывание антагонистов не влияет на конформационное равновесие, но препятствует образованию комплекса с другими лигандами. Структурные данные для отдельных представителей семейства родопсина показывают, что при активации домен TM6 изменяет своё положение на несколько ангстрем, удаляясь в пространстве от домена TM3 [274], и таким образом высвобождается место для связывания лиганда. Пространственные структуры всех 4-х подтипов EP рецепторов были получены из моделей базы данных GPCRDB по GPCRs [275] при помощи моделирования по гомологии с использованием следующих шаблонов: EP<sub>1</sub> – модель pe2r1\_human – PDB ID 3EML (A2A аденозиновый рецептор человека, связанный с лигандом ZM241385); EP<sub>2</sub> – модель pe2r2\_human – PDB ID 2VT4 (комплекс  $\beta$ 1 адренергического рецептора индейки с цианопиндололом); EP<sub>3</sub> – модель pe2r3\_human – PDB ID 3EML; EP<sub>4</sub> – модель

pe2r4\_human – PDB ID 2RH1 ( $\beta$ 2 адренергический рецептор человека).<sup>\*</sup> Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей и последующий анализ идентичности последовательностей рецепторов проводились посредством программы Clustal X2 [276]. Пространственное наложение всех четырех моделей простагландиновых EP рецепторов приведено на Рисунке 9.3. Предварительная валидация моделей состояла в визуальной проверке относительного расположения трансмембранных доменов и петель. Далее было проверено расположение аминокислотных остатков Leu304 (TM6), Arg302 (TM6) и Ser120 (TM3), участвующих в связывании лигандов и определяющих селективность [277]. Дополнительная валидация полученных пространственных структур рецепторов была проведена методом карт Рамачандрана [278], сравнивающих значения двугранных углов в тестируемых моделях с типичными значениями для известных структур белков. Результаты демонстрируют отсутствие значимых отклонений от статистических значений, что свидетельствует о том, что аминокислотные фрагменты в полученных моделях принимают разрешённые конформации (Рисунок 9.4).

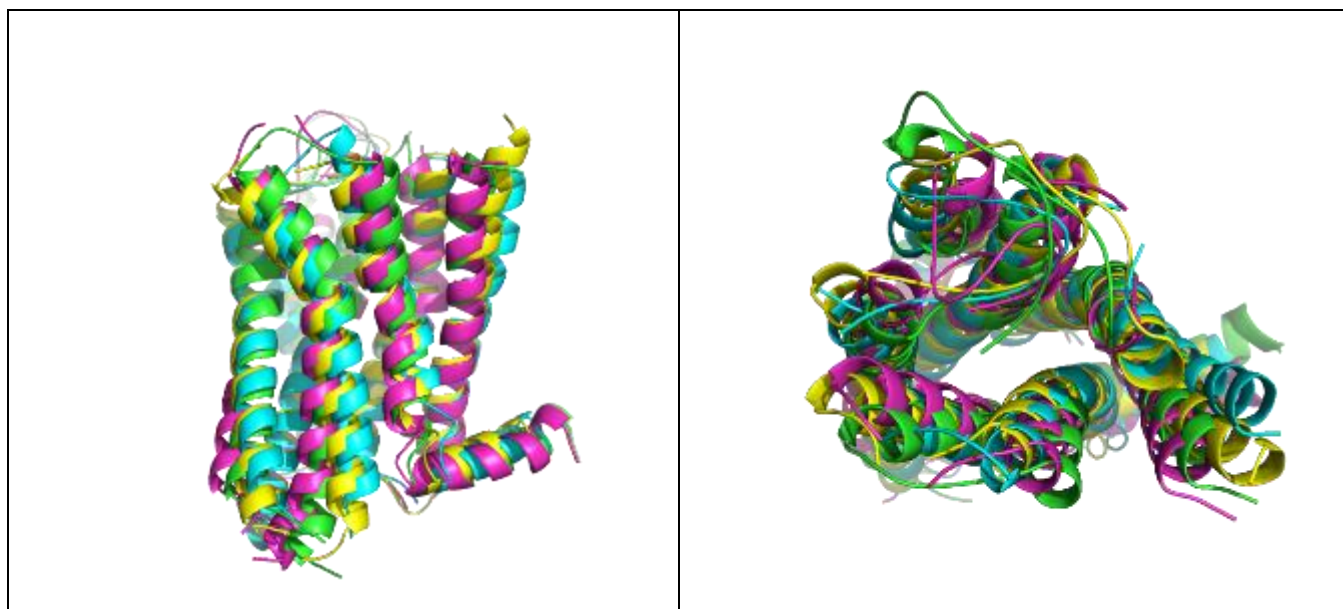


Рисунок 9.3. Наложение пространственных структур моделей простагландиновых рецепторов EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub>: вид сбоку (*слева*); вид сверху (*справа*).

<sup>\*</sup> Все работы по молекулярному моделированию, представленные в Главе 9, выполнены в соавторстве с к.х.н. Д.А. Шутьгой и к.х.н. В.И. Чупахиним (МГУ имени М.В.Ломоносова)

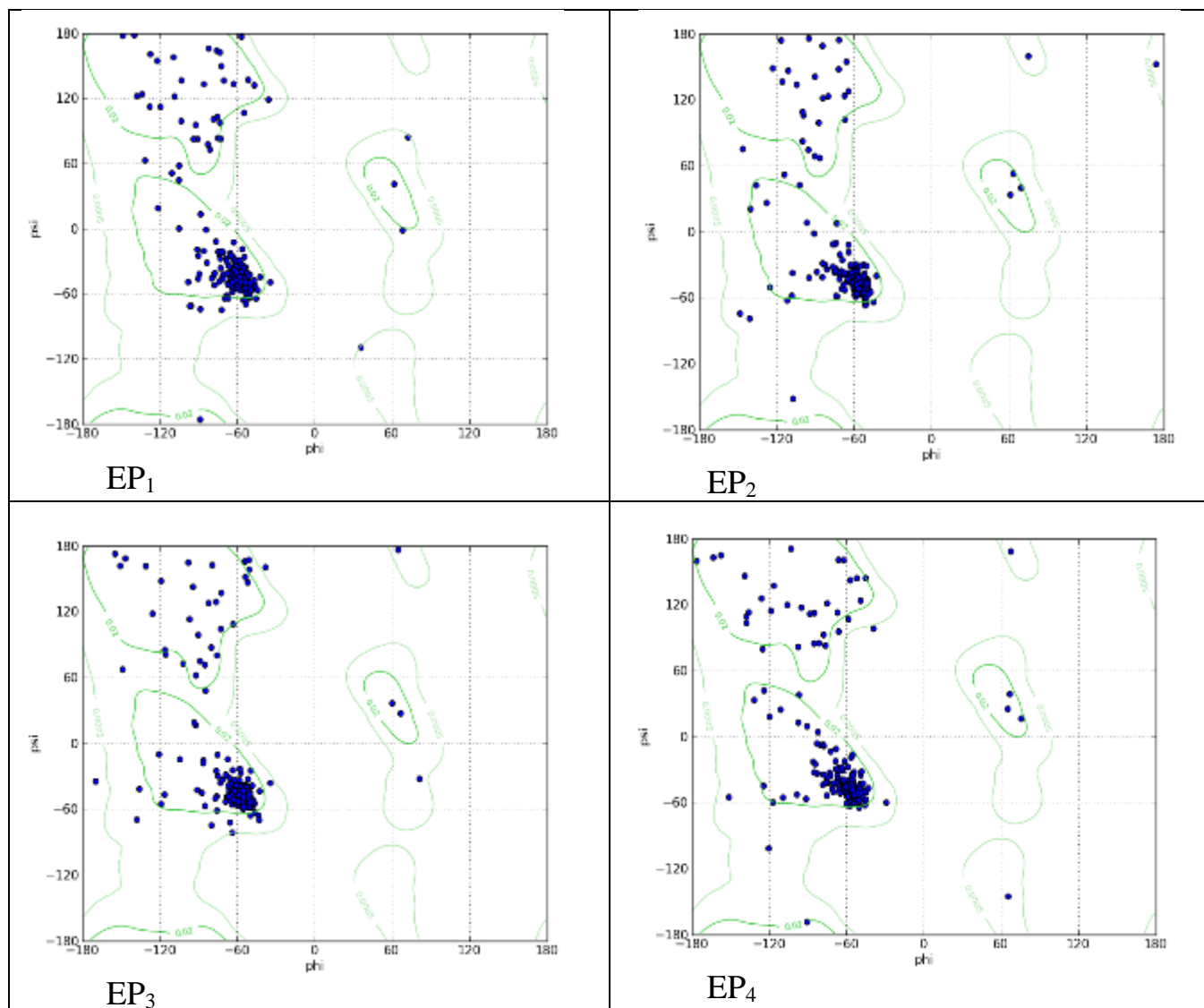
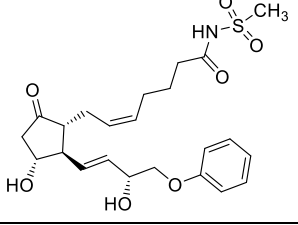
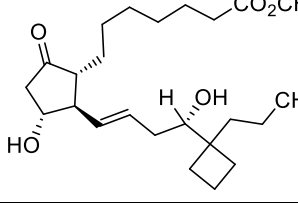
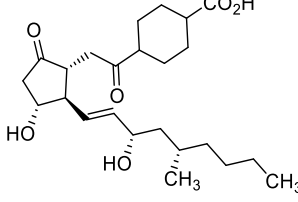
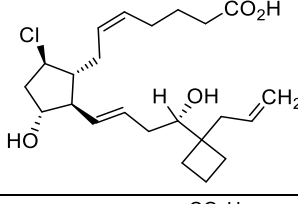
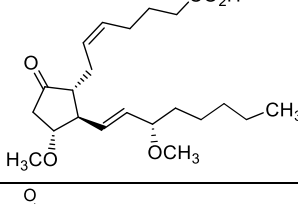
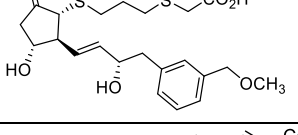
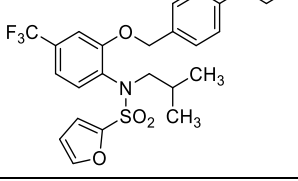
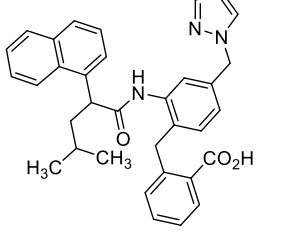


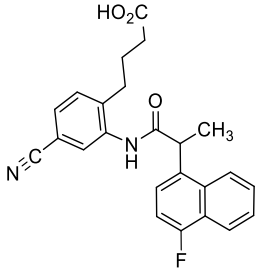
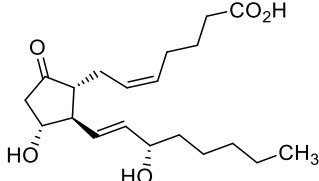
Рисунок 9.4. Карты Рамачандрана моделей рецепторов EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub>.

Далее мы осуществили моделирование взаимодействия известных лигандов простагландиновых EP рецепторов **CXLIH–CLII** (Таблица 9.5) [270-273] с белковыми мишенями для определения способности полученных моделей простагландиновых EP рецепторов и протоколов докинга ранжировать указанные соединения в соответствии с известной активностью (Таблица 9.6). Докинг проводился с использованием программных пакетов AutoDock Vina [235] и Fred [236] с ОФ PLP, продемонстрировавшей наилучшую корреляцию расчётных и экспериментальных данных среди исследованных ОФ Fred. Рассчитанные параметры взаимодействий соединений **CXLIH–CLII** и четырёх подтипов простагландиновых EP рецепторов представлены в Таблице 9.7 (AutoDock Vina) и Таблице 9.8 (Fred (PLP)).

Таблица 9.5. Известные селективные агонисты и антагонисты EP простагландиновых рецепторов [270-273].

Структурная формула и номер лиганда	Название лиганда (шифр)	Действие на простагландиновые рецепторы
 <p style="text-align: right;"><b>CXLIИ</b></p>	Сульпростон (sulprostone)	EP <sub>1</sub> /EP <sub>3</sub> агонист
 <p style="text-align: right;"><b>CXLIV</b></p>	Бутапрост (butaprost)	EP <sub>2</sub> агонист
 <p style="text-align: right;"><b>CXLV</b></p>	ONO-D1-004	EP <sub>1</sub> агонист
 <p style="text-align: right;"><b>CXLVI</b></p>	ONO-AE1-259	EP <sub>2</sub> агонист
 <p style="text-align: right;"><b>CXLVII</b></p>	ONO-AE-248	EP <sub>3</sub> агонист
 <p style="text-align: right;"><b>CXLVIII</b></p>	ONO-AE1-329	EP <sub>4</sub> агонист
 <p style="text-align: right;"><b>CXLIX</b></p>	ONO-8713	EP <sub>1</sub> антагонист
 <p style="text-align: right;"><b>CL</b></p>	ONO-AE3-240	EP <sub>3</sub> антагонист



Структурная формула и номер лиганда	Название лиганда (шифр)	Действие на простагландиновые рецепторы
 <p style="text-align: right;"><b>CLI</b></p>	ONO-AE3-208	EP <sub>4</sub> антагонист
 <p style="text-align: right;"><b>CLII</b></p>	PGE <sub>2</sub>	Природный агонист на все типы EP рецепторов

Полученные при помощи AutoDock Vina константы диссоциации комплексов белок/лиганд  $K_d$  (Таблица 9.7) имеют, как правило, более высокие значения по сравнению с экспериментальными величинами активности соединений **CXLIII–CLII** (Таблица 9.6), а также более низкие параметры селективности взаимодействия с различными подтипами EP рецепторов. Одной из причин указанных несоответствий может являться динамическое поведение рецепторов при связывании лигандов, что не учитывается в статическом докинге.

Таблица 9.6. Экспериментальная аффинность агонистов и антагонистов простагландиновых EP рецепторов [270-272].

Номер соединения	Название лиганда (шифр)	EP <sub>1</sub> ( $K_d$ , нМ)	EP <sub>2</sub> ( $K_d$ , нМ)	EP <sub>3</sub> ( $K_d$ , нМ)	EP <sub>4</sub> ( $K_d$ , нМ)
<b>CXLIII</b>	Сульпростон (sulprostone)	21	>3300	0.6	>3300
<b>CXLIV</b>	Бутапрост (butaprost)	>3300	110	>3300	>3300
<b>CXLV</b>	ONO-D1-004	150	>10000	>10000	>10000
<b>CXLVI</b>	ONO-AE1-259	>10000	3	>10000	600
<b>CXLVII</b>	ONO-AE-248	>10000	3700	8	4200
<b>CXLVIII</b>	ONO-AE1-329	>10000	2100	1200	10
<b>CXLIX</b>	ONO-8713	0.3	3000	1000	>10000
<b>CL</b>	ONO-AE3-240	590	>10000	0.23	58
<b>CLI</b>	ONO-AE3-208	>10000	>10000	30	1.3
<b>CLII</b>	PGE <sub>2</sub>	20	12	1	2
<b>CLII</b>	[H <sup>3</sup> ]PGE <sub>2</sub>	25–50*	13–20*	0.31–6.30*	0.63–3.20*

\* значения  $K_d$  (нМ) взяты из базы данных <http://www.iuphar-db.org>

Таблица 9.7. Рассчитанные AutoDock Vina значения параметров взаимодействия агонистов и антагонистов простагландиновых EP рецепторов **CXLIII–CLII** с EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub> подтипами простагландиновых рецепторов.

Номер соединения	Название лиганда (шифр)	EP <sub>1</sub> (K <sub>d</sub> , мкМ)	EP <sub>2</sub> (K <sub>d</sub> , мкМ)	EP <sub>3</sub> (K <sub>d</sub> , мкМ)	EP <sub>4</sub> (K <sub>d</sub> , мкМ)
<b>CXLIII</b>	Сульпростон (sulprostone)	0.83	0.98	5.20	0.43
<b>CXLIV</b>	Бутапрост (butaprost)	5.20	4.40	10.1	2.30
<b>CXLV</b>	ONO-D1-004	2.26	0.98	27.5	1.60
<b>CXLVI</b>	ONO-AE1-259	2.67	1.62	1.91	0.70
<b>CXLVII</b>	ONO-AE-248	10.1	8.60	14.1	3.73
<b>CXLVIII</b>	ONO-AE1-329	8.60	3.70	6.10	2.26
<b>CXLIX</b>	ONO-8713	6.10	74.9	104.5	1.91
<b>CL</b>	ONO-AE3-240	3.15	0.22	18300	32.5
<b>CLI</b>	ONO-AE3-208	2.26	0.31	53.6	0.16
<b>CLII</b>	PGE <sub>2</sub>	6.10	14.9	6.70	1.50

При использовании в качестве протокола докинга программного пакета Fred (PLP) наблюдается соответствие предсказанной селективности взаимодействия для лигандов **CXLIV** (EP<sub>2</sub>), **CXLV** (EP<sub>1</sub>), **CXLVI** (EP<sub>2</sub>), **CXLVIII** (EP<sub>4</sub>), **CL** (EP<sub>3</sub>), **CLII** (EP<sub>3</sub>) с различными подтипами простагландиновых EP рецепторов (Таблица 9.8) и экспериментальных данных по рассматриваемой активности (Таблица 9.6).

Таблица 9.8. Рассчитанные Fred (PLP) значения параметров взаимодействия агонистов и антагонистов простагландиновых EP рецепторов **CXLIII–CLII** с EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub> подтипами простагландиновых рецепторов.

Номер соединения	Название лиганда (шифр)	EP <sub>1</sub>	EP <sub>2</sub>	EP <sub>3</sub>	EP <sub>4</sub>
<b>CXLIII</b>	Сульпростон (sulprostone)	-57.95	-54.08	-63.60	-57.18
<b>CXLIV</b>	Бутапрост (butaprost)	-59.54	-67.95	-58.99	-56.37
<b>CXLV</b>	ONO-D1-004	-61.40	-55.88	-53.90	-56.33
<b>CXLVI</b>	ONO-AE1-259	-62.39	-66.08	-63.93	-62.02
<b>CXLVII</b>	ONO-AE-248	-64.89	-56.50	-49.42	-47.89
<b>CXLVIII</b>	ONO-AE1-329	-63.09	-63.13	-53.99	-72.36
<b>CXLIX</b>	ONO-8713	-45.86	-64.34	-59.24	-57.92
<b>CL</b>	ONO-AE3-240	-67.18	-62.49	-79.32	-74.26
<b>CLI</b>	ONO-AE3-208	-68.77	-67.03	-65.57	-60.35
<b>CLII</b>	PGE <sub>2</sub>	-52.13	-60.84	-65.30	-45.49

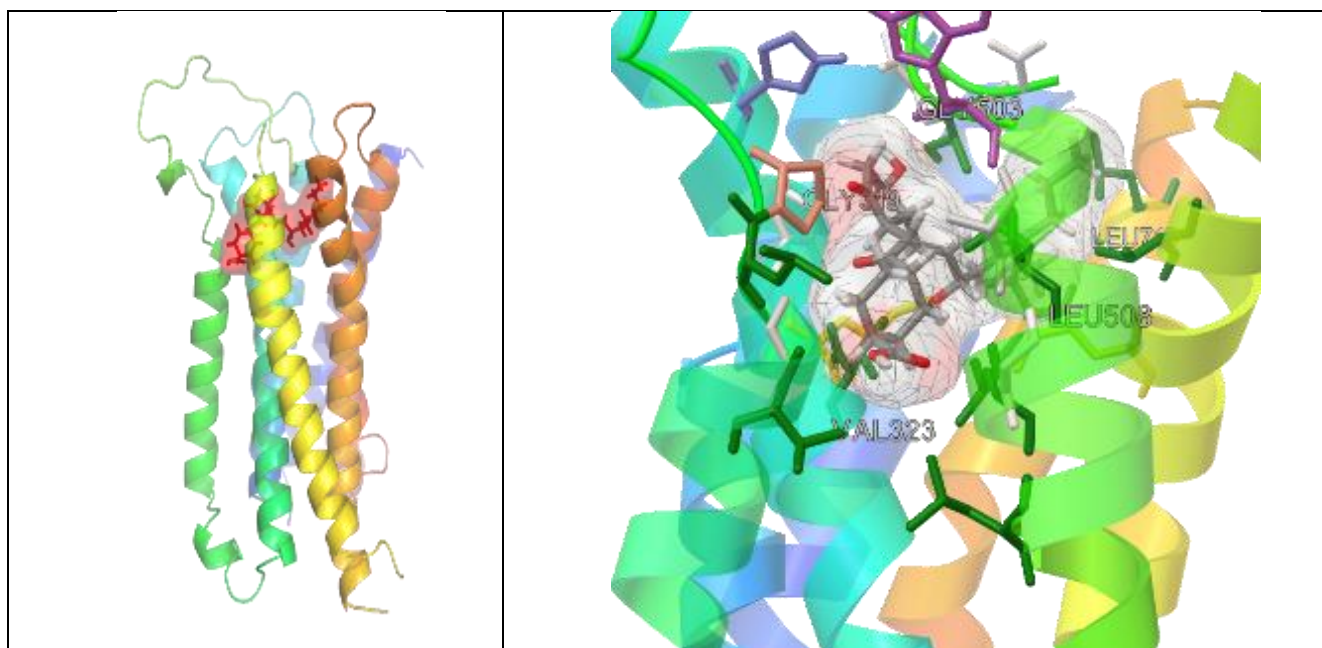


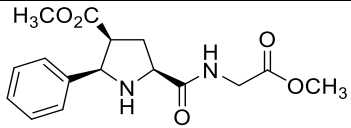
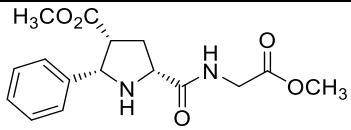
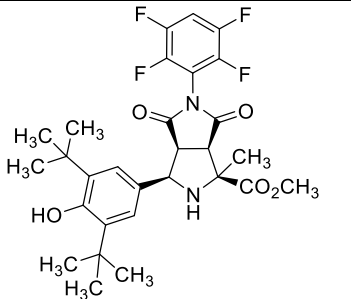
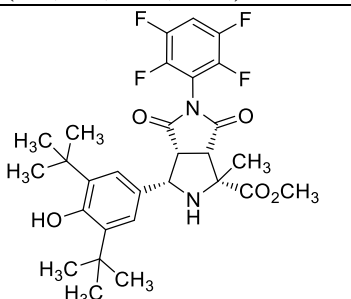
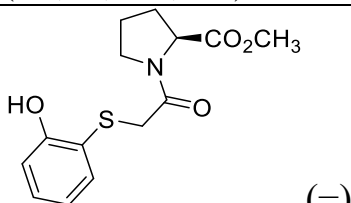
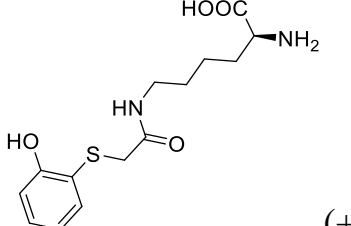
Рисунок 9.5. Наиболее энергетически выгодное расположение соединения **CXLV** в рецепторе EP<sub>1</sub> по данным докинга с использованием Fred (PLP).

На Рисунке 9.5 представлено расположение селективного EP<sub>1</sub>-агониста **CXLV** в рецепторе EP<sub>1</sub>, предсказываемое программным пакетом Fred с ОФ PLP.

Рассмотренные модели и протоколы докинга были использованы для моделирования взаимодействия соединений **111**, **129**, **(-)-372** и **(+)-375**, для которых была изучена противовоспалительная активность *in vivo*, и простагландиновых EP рецепторов различных подтипов (Таблица 9.9). Для рацемических производных 5-Ar-2-ПКК **111** и **129** исследовали взаимодействие обеих энантиомерных форм этих соединений с EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub> простагландиновыми рецепторами. Если предположить взаимосвязь физиологического действия соединений **111**, **129**, **(-)-372**, **(+)-375** и их влияния на EP рецепторы, то пептидомиметик **111** должен обладать антагонистическим действием на один или несколько подтипов EP рецепторов, что проявляется в его ульцерогенной активности, в то время как гастропротективные агенты могут оказывать агонистическое действие на EP рецепторы. Fred (PLP) предсказывает селективность взаимодействия **(1S,3R,3aS,6aR)-129**, **(-)-372** и **(+)-375** с EP<sub>3</sub> рецептором (Таблица 9.9). Предсказываемые AutoDock Vina и Fred (PLP) параметры взаимодействия гастропротективных соединений **129**, **(+)-375** и **(-)-372** с EP<sub>1</sub> рецептором (Таблица 9.9), активацию которого связывают с основным защитным действием на СОЖ [270], соответствуют экспериментальному ряду

снижения площади язвообразования при профилактическом введении указанных соединений лабораторным животным (Рисунок 9.2).

Таблица 9.9. Рассчитанные при помощи AutoDock Vina (верхние цифры,  $[K_d]$  = моль/л) и Fred (нижние цифры, оценочная функция PLP) параметры связывания соединений **111**, **129**, (-)-**372**, (+)-**375** с простагландиновыми EP рецепторами.

Структурная формула	EP <sub>1</sub> pK <sub>d</sub> / PLP	EP <sub>2</sub> pK <sub>d</sub> / PLP	EP <sub>3</sub> pK <sub>d</sub> / PLP	EP <sub>4</sub> pK <sub>d</sub> / PLP
 <b>(2R,3S,5S)-111</b>	4.9 -53.81	4.6 -41.00	4.9 -52.43	5.5 -44.32
 <b>(2S,3R,5R)-111</b>	5.0 -49.51	4.8 -44.81	5.2 -51.72	5.43 -48.97
 <b>(1S,3R,3aS,6aR)-129</b>	2.2 -50.82	1.1 -39.89	-5.0 -61.86	2.2 -63.57
 <b>(1R,3S,3aR,6aS)-129</b>	2.0 -47.62	1.4 -48.89	-4.0 -43.54	0.4 -55.17
 <b>(-)-372</b>	5.3 -54.33	4.9 -51.13	4.4 -60.82	5.7 -47.70
 <b>(+)-375</b>	4.8 -47.61	4.6 -49.43	4.7 -54.33	5.3 -45.76

Таким образом, простагландиновые EP рецепторы могут рассматриваться как потенциальные биомолекулярные мишени для разработанных гастропротективных соединений **129**, (+)-**375** и (-)-**372**, а использованные модели после возможных уточнений и доработок могут служить для дизайна новых, более активных лигандов EP рецепторов на основе указанных соединений.

На рассмотренной выше водоиммерсионной модели язвообразования было дополнительно исследовано возможное профилактическое действие рацемического винилсульфонилпирролидина **87** и 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов (-)-**371**, (-)-**373**, (+)-**374** (Рисунок 9.6). Трёхчасовой иммобилизационный водоиммерсионный стресс вызывал развитие язв со средней площадью  $9.6 \pm 2.4$  мм<sup>2</sup> на желудок в СОЖ крыс стресс-контрольной группы животных I (Рисунок 9.6). Профилактическое введение животным 4-винилсульфонил-5-Аг-2-ПКК **87** снижает площадь язв на 49% ( $p < 0.05$ ) в сравнении со стресс-контрольной группой II. В сравнении со стресс-контрольной группой I статистически значимых изменений площади язв в СОЖ при инъекции соединения **87** не наблюдалось.

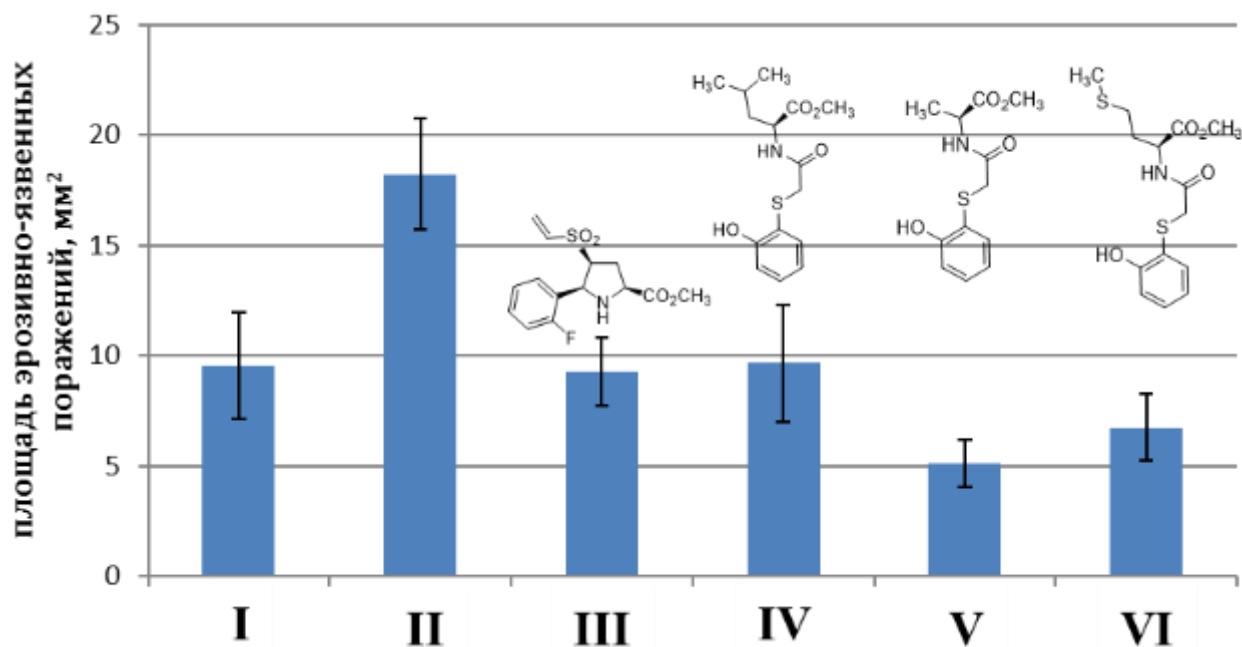


Рисунок 9.6. Профилактическое влияние соединений **87**, (-)-**371**, (-)-**373**, (+)-**374** (1 мг/кг, внутривенно) на площадь язвенных поражений СОЖ: I – стресс-контроль; II – стресс-контроль с введением водного ДМСО (20 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); III – **87** в водном ДМСО; IV – (-)-**371** в водном ДМСО; V – (-)-**373** в водном ДМСО; VI – (+)-**374** в водном ДМСО.

При профилактическом введении 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (–)-**371** средняя площадь язв в СОЖ составляла  $9.7 \pm 2.7$  мм<sup>2</sup>, что соответствует уменьшению на 49% ( $p < 0.05$ ) в сравнении со стресс-контрольной группой II. Инъекция раствора соединения (–)-**373** за 30 минут до инициации стресса уменьшала среднюю площадь язв до  $5.1 \pm 1.1$  мм<sup>2</sup>, что на 47% ( $p < 0.05$ ) и на 72% ( $p < 0.001$ ) ниже, чем в стресс-контрольных группах крыс I и II, соответственно. Метиониновое производное (+)-**374** приводит к уменьшению площади язв до  $6.8 \pm 1.5$  мм<sup>2</sup> при профилактическом введении, что на 29% ( $p < 0.05$ ) ниже в сравнении со стресс-контрольной группой II.

Этиловый спирт является существенным пищевым компонентом, долговременный приём которого в избыточных количествах вызывает зависимость у всех видов млекопитающих и приводит к повреждению тканей, включая нервную систему, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт. Злоупотребление алкогольсодержащими напитками характерно для 10% взрослого населения западных стран и приближается к этому уровню в странах азиатского региона, прежде всего в Китае [279]. В желудочно-кишечном тракте млекопитающих, включая человека, возникают первичные повреждения тканей, вызванные пероральным приёмом алкоголя [280], что обуславливает необходимость разработки лекарственных средств, обладающих профилактическим и терапевтическим эффектом на подверженные повреждению алкоголем и продуктами его метаболизма ткани желудочно-кишечного тракта, в том числе СОЖ. Повреждения СОЖ трансформируются в язвенную болезнь, обладающую специфическим патогенезом в случае индуцирования этиловым спиртом [280].

Поражения СОЖ у лабораторных животных вызывали внутрижелудочным введением 96% этанола в объеме 1 мл на 200 г веса животного [281]. При этом в СОЖ крыс наблюдалось развитие массивных поражений, представляющих собой гиперемизированные полосы шириной 3–4 мм, средняя площадь которых составляла  $190.1 \pm 13.7$  мм<sup>2</sup> (рисунок 9.7, группа крыс I).

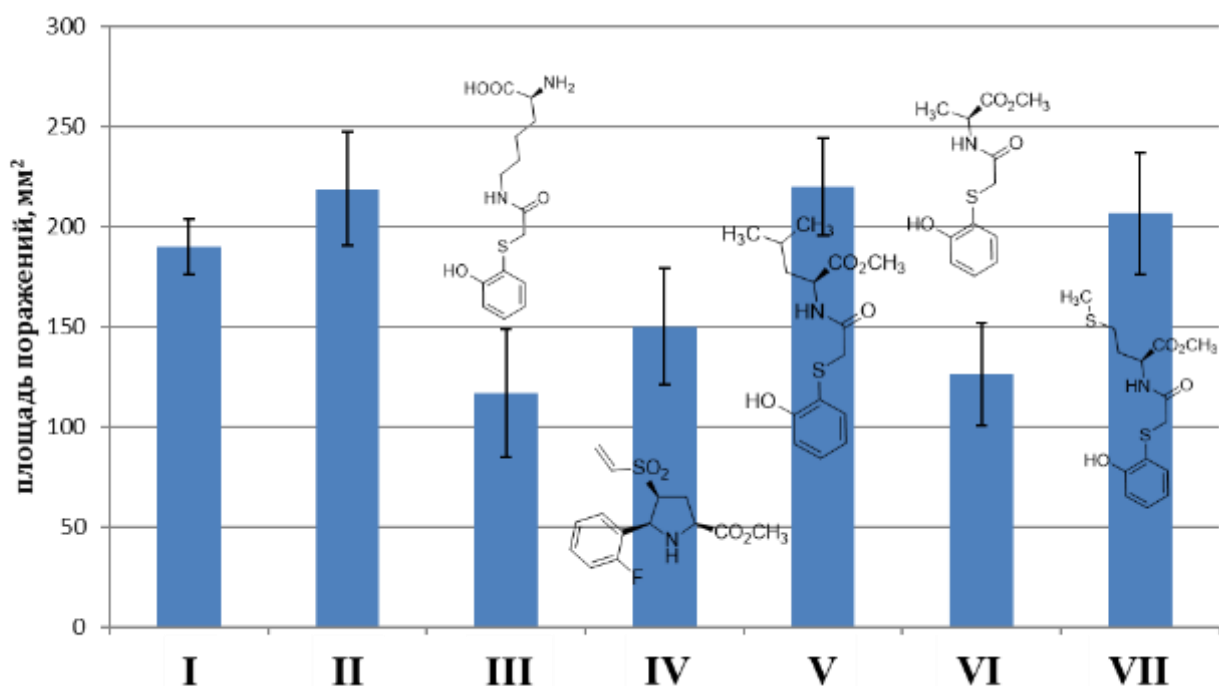


Рисунок 9.7. Профилактическое влияние соединений (+)-**375**, **87**, (-)-**371**, (-)-**373**, (+)-**374** (1 мг/кг, внутривенно) на площадь поражений СОЖ, вызываемых этанолом: **I** – контроль; **II** – контроль с введением водного ДМСО (20 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); **III** – (+)-**375**; **IV** – **87** в водном ДМСО; **V** – (-)-**371** в водном ДМСО; **VI** – (-)-**373** в водном ДМСО; **VII** – (+)-**374** в водном ДМСО.

При профилактическом введении 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (+)-**375** средняя площадь поражений в СОЖ уменьшалась на 39% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I. При введении этилового спирта с добавкой 2%-го водного ДМСО площадь массивных поражений в СОЖ составила  $219.1 \pm 28.6$  мм<sup>2</sup> (Рисунок 9.7, контрольная группа II). При профилактическом введении 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (-)-**373** средняя площадь поражений в СОЖ уменьшалась на 42% ( $p < 0.05$ ) в сравнении со контрольной группой II. Инъекции соединений **87**, (-)-**371** и (+)-**374** за 30 минут до введения этанола не вызывали статистически значимых снижений площади поражений по сравнению с контрольными группами.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) относятся к самым распространённым препаратам, предписываемым к применению по широкому спектру симптомов и заболеваний. Приём НПВЛС класса салицилатов (например, аспирина) или класса производных уксусной

кислоты (например, индометацина) является установленным фактором риска возникновения язвенной болезни желудка и желудочных кровотечений [282]. В 1989 году было зафиксировано 458 миллионов рецептурных предписаний НПВЛС [283]. Основные показания к применению НПВЛС включают остеоартроз (119 млн.) и ревматоидный артрит (32 млн.). Также НПВЛС, в частности аспирин, используются в профилактике сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Наиболее распространёнными в настоящее время методами снижения ulcerогенности НПВЛС являются применение комплексной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), антагонистами гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, синтетическим простагландиновым аналогом мизопростолом и замена традиционных НПВЛС ингибиторами COX-2 [284]. Несмотря на эффективность мизопростола в уменьшении НПВЛС-ассоциируемых язвообразований, рецептурные рекомендации его применения выдаются только 2% пациентов, использующих НПВЛС, что связывается с побочными эффектами, такими как диарея и недомогания в области живота [285]. Установленное профилактическое влияние ряда полученных в настоящей работе соединений на язвообразование в СОЖ лабораторных животных, вызываемое стрессом и этанолом, послужило основанием для исследования гастропротективных свойств указанных соединений при приёме индометацина и аспирина.

Язвенно-эрозивные поражения СОЖ крыс вызывали внутрижелудочным введением раствора индометацина в физиологическом растворе в дозе 20 мг/кг дважды с интервалом в 4 часа [286]. Через 6 часов после введения индометацина животных умертвляли и анализировали состояние СОЖ. В контрольной группе животных I фиксировали выраженные эрозивно-язвенные поражения СОЖ, площадь которых составила  $43.7 \pm 9.0$  мм<sup>2</sup> (рисунок 9.8). При профилактическом введении 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (+)-**375** средняя площадь поражений в СОЖ уменьшалась на 47% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I до  $23.2 \pm 5.6$  мм<sup>2</sup>. В контрольной группе животных II, которым до принятия индометацина вводился 2%-водный ДМСО, площадь язв в СОЖ составила  $62.6 \pm 11.1$  мм<sup>2</sup>.



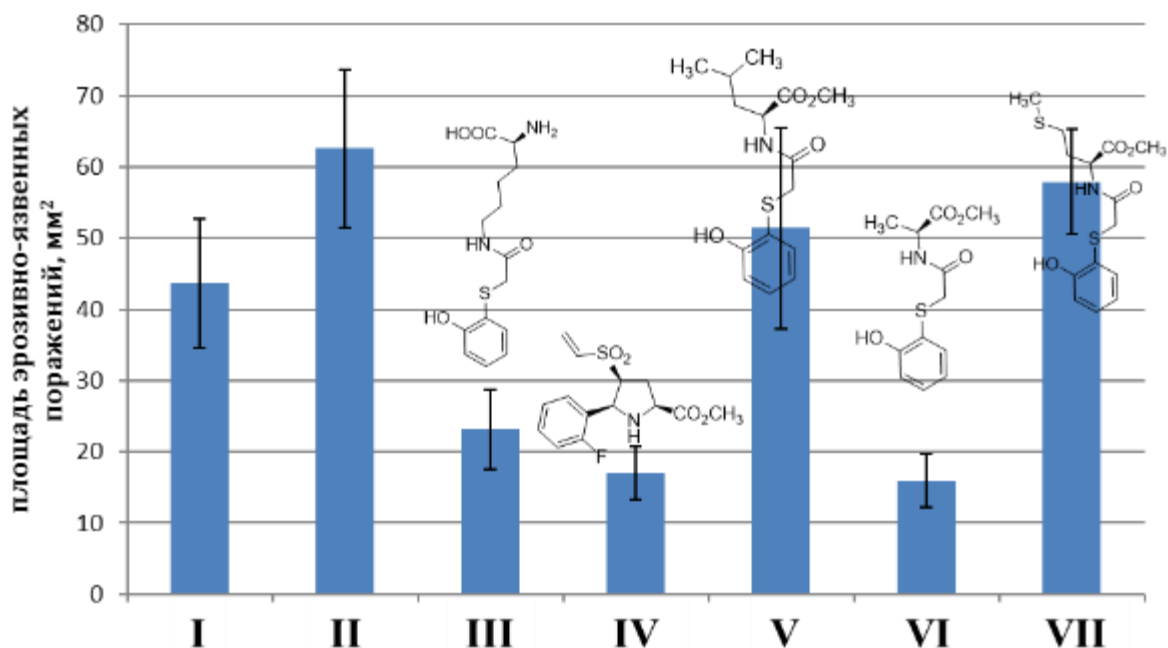


Рисунок 9.8. Профилактическое влияние соединений (+)-**375**, **87**, (-)-**371**, (-)-**373**, (+)-**374** (1 мг/кг, внутрибрюшинно) на площадь язвенных поражений СОЖ, вызываемых индометацином: **I** – контроль; **II** – контроль с введением водного ДМСО (20 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); **III** – (+)-**375**; **IV** – **87** в водном ДМСО; **V** – (-)-**371** в водном ДМСО; **VI** – (-)-**373** в водном ДМСО; **VII** – (+)-**374** в водном ДМСО.

Профилактическое введение животным 4-винилсульфонил-5-Аг-2-ПКК **87** снижает площадь язв, индуцируемых индометацином, на 61% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой **I** и на 73% ( $p < 0.01$ ) в сравнении с контрольной группой **II** до  $17.0 \pm 3.8$  мм<sup>2</sup> (Рисунок 9.8). Инъекция 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (-)-**373** за 30 минут до введения индометацина позволяет снизить площадь язв в СОЖ до  $15.9 \pm 3.8$  мм<sup>2</sup>, что на 64% ( $p < 0.05$ ) меньше в сравнении с контрольной группой **I** и на 75% ( $p < 0.01$ ) меньше в сравнении с контрольной группой **II**. Профилактические инъекции соединений (-)-**371** и (+)-**374** не вызывали статистически значимого снижения площади язвенных поражений СОЖ, вызываемых индометацином, по сравнению с контрольными группами **I** и **II**.

В следующей модели язвенно-эрозивные поражения СОЖ крыс вызывали внутрижелудочным введением аспирина в дозе 100 мг/кг [287]. Через 2 часа животных умертвляли и анализировали состояние СОЖ. Средняя площадь эрозивно-язвенных поражений СОЖ составила  $55.5 \pm 15.3$  мм<sup>2</sup> в контрольной группе животных **I** (рисунок 9.9).

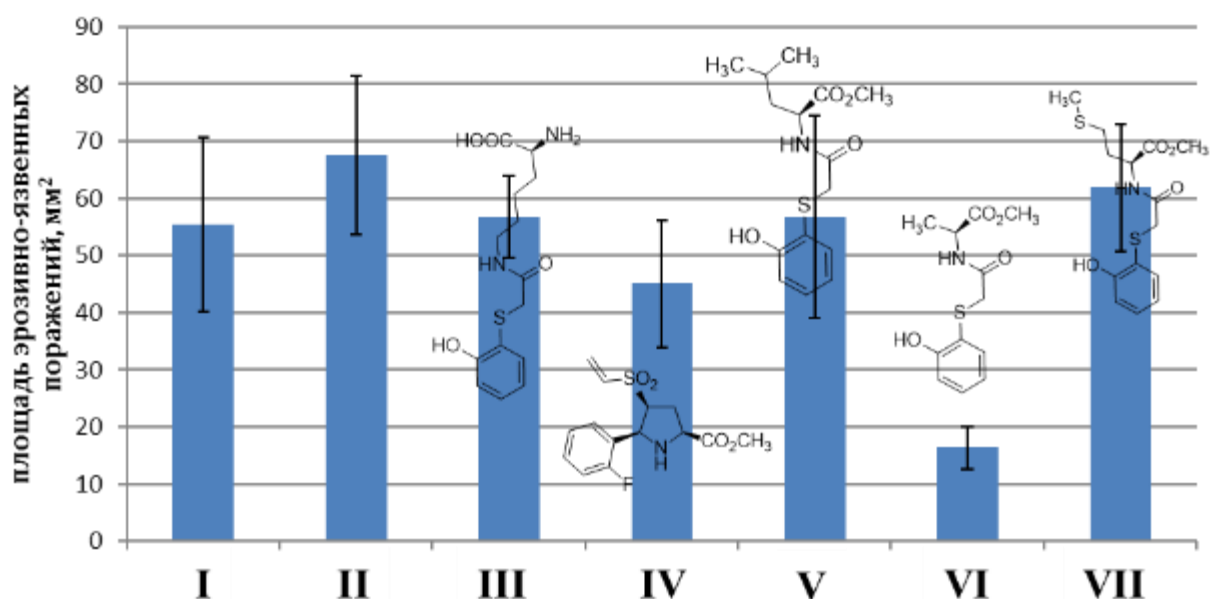


Рисунок 9.9. Профилактическое влияние соединений (+)-**375**, **87**, (-)-**371**, (-)-**373**, (+)-**374** (1 мг/кг, внутривенно) на площадь язвенных поражений СОЖ, вызываемых аспирином: **I** – контроль; **II** – контроль с введением водного ДМСО (20 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); **III** – (+)-**375**; **IV** – **87** в водном ДМСО; **V** – (-)-**371** в водном ДМСО; **VI** – (-)-**373** в водном ДМСО; **VII** – (+)-**374** в водном ДМСО.

В контрольной группе животных **II**, которым перед аспирином вводился 2%-водный ДМСО, площадь язв в СОЖ составила  $67.6 \pm 13.9$  мм<sup>2</sup>. Гастропротективным профилактическим действием на вызываемое аспирином язвообразование среди исследованных соединений обладает только 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамид (-)-**373** (рисунок 9.9). Его инъекция за 30 минут до введения аспирина позволяет снизить площадь язв в СОЖ до  $16.3 \pm 3.8$  мм<sup>2</sup>, что на 71% ( $p < 0.05$ ) меньше в сравнении с контрольной группой **I** и на 76% ( $p < 0.01$ ) меньше в сравнении с контрольной группой **II**.

Таким образом, изучение профилактического влияния синтезированных в настоящей работе НМО, содержащих структурные фрагменты 5-Ar-2-ПКК (соединения **87**, **129**) и 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (соединения (-)-**371**, (-)-**372**, (-)-**373**, (+)-**374**, (+)-**375**), на 4-х моделях язвообразования в СОЖ лабораторных животных установило их гастропротективное действие, причём в зависимости от природы ulcerogenic фактора наиболее эффективными профилактическими агентами являются рацемический винилсульфонил-

пирролидин **87** и 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамиды (-)-**372** и (-)-**373** [107,288,289]. В ряду производных  $\alpha$ -аминокислот, модифицированных ((2-гидроксифенил)тио)ацетильным фрагментом (Таблица 9.2), прослеживаются чёткие соотношения «структура – гастропротективная *in vivo* активность». Следует также отметить, что структурный фрагмент 2-меркаптоуксусной кислоты, в котором атом серы связан с ароматическим гетероциклическим заместителем, рассматривается как *привилегированная структура* для создания соединений с различным фармакологическим профилем действия [290]. В качестве возможного механизма гастропротективного действия 4-винилсульфонил-5-Ar-2-ПКК **87** может рассматриваться его влияние на сигнальный путь Nrf2/ARE/ErRE (nuclear factor erythroid 2-related factor2 / antioxidant response element / electrophile response element), заключающееся в ковалентной модификации цистеиновых остатков белкового ингибитора Nrf2 – Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), что должно приводить к снижению уровня окислительного стресса в тканях [291].

Помимо профилактического действия, потенциальный кандидат в лекарственное средство также должен обладать терапевтическим влиянием на исследуемую патологию. В связи с этим мы исследовали возможное лечебное действие соединений **87**, (-)-**372**, (-)-**373**, и (+)-**375** на уже сформировавшиеся повреждения СОЖ, вызванные различными ulcerогенными факторами [292]. В качестве животных моделей язвенной болезни желудка были использованы рассмотренные выше условия для индуцирования стрессорных [266,267], этаноловых [281], индометациновых [286] и аспириновых [287] повреждений СОЖ. Крысам в экспериментальных группах в течение трёх дней после индуцирования поражений СОЖ одним из ulcerогенных факторов/агентов один раз в день внутрибрюшинно вводили растворы низкомолекулярных органических соединений в физиологическом растворе или физиологическом растворе, содержащем 1% ДМСО, в дозе 1 мг/кг. На четвёртые сутки животных умертвляли, извлекали желудки и анализировали состояние СОЖ.

Трёхчасовой иммобилизационный водоиммерсионный стресс после трёхдневного развития патологии вызывал развитие язв площадью  $20.0 \pm 2.8 \text{ мм}^2$  в СОЖ крыс стресс-контрольной группы животных I (Рисунок 9.10). Терапевтическое введение животным 1%-го водного ДМСО (стресс-контрольная группа II) снижает площадь язв на 48% ( $p < 0.01$ ) в сравнении со стресс-контрольной группой I. Лечебное введение животным 4-винилсульфонил-5-Аг-2-ПКК **87** снижает площадь язвенных поражений СОЖ на 65% ( $p < 0.01$ ) в сравнении с контрольной группой I и на 49% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой II. Терапевтические инъекции 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (-)-**372** приводят к снижению площади язв в СОЖ до  $4.0 \pm 2.0 \text{ мм}^2$ , что на 80% ( $p < 0.001$ ) меньше в сравнении с контрольной группой I и на 62% ( $p < 0.01$ ) меньше в сравнении с контрольной группой II (Рисунок 9.10). Инъекции соединений (-)-**373** и (+)-**375** не вызывали статистически значимого заживления язвенных поражений СОЖ по сравнению с контрольными группами I и II.

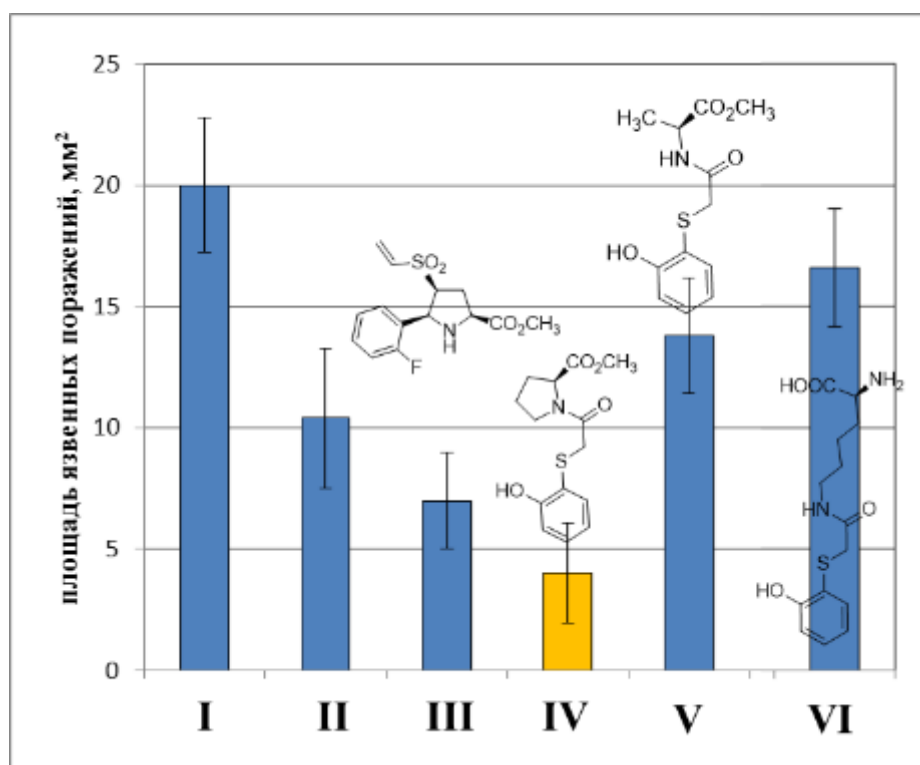


Рисунок 9.10. Лечебное действие соединений **87**, (-)-**372**, (-)-**373**, (+)-**375** (1 мг/кг, внутривенно, 1 раз в день в течение 3-х дней) на площадь язвенных поражений СОЖ: I – стресс-контроль; II – стресс-контроль с введением водного ДМСО (10 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); III – **87** в водном ДМСО; IV – (-)-**372** в водном ДМСО; V – (-)-**373** в водном ДМСО; VI – (+)-**375**.

Внутрижелудочное введение 96% этанола животным после трёхдневного развития патологии вызывало развитие поражений СОЖ, средняя площадь которых составляла  $119.8 \pm 26.5$  мм<sup>2</sup> (рисунок 9.11, группа крыс I). Терапевтическое введение животным 1%-го водного ДМСО (контрольная группа II) практически не влияет на динамику заживления и характеризуется средней площадью поражений  $123.5 \pm 22.1$  мм<sup>2</sup>. Лечебное введение животным 2-((2-гидроксифенил)тио)-ацетамида (-)-**372** снижает площадь поражений СОЖ на 36% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I и на 38% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой II до  $76.7 \pm 17.6$  мм<sup>2</sup>. Терапевтические инъекции соединения (-)-**373** приводят к снижению площади поражений СОЖ на 45% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I и на 46% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой II (рисунок 9.11). Инъекции соединений **87** и (+)-**375** не вызывали статистически значимого заживления поражений СОЖ по сравнению с контрольными группами I и II.

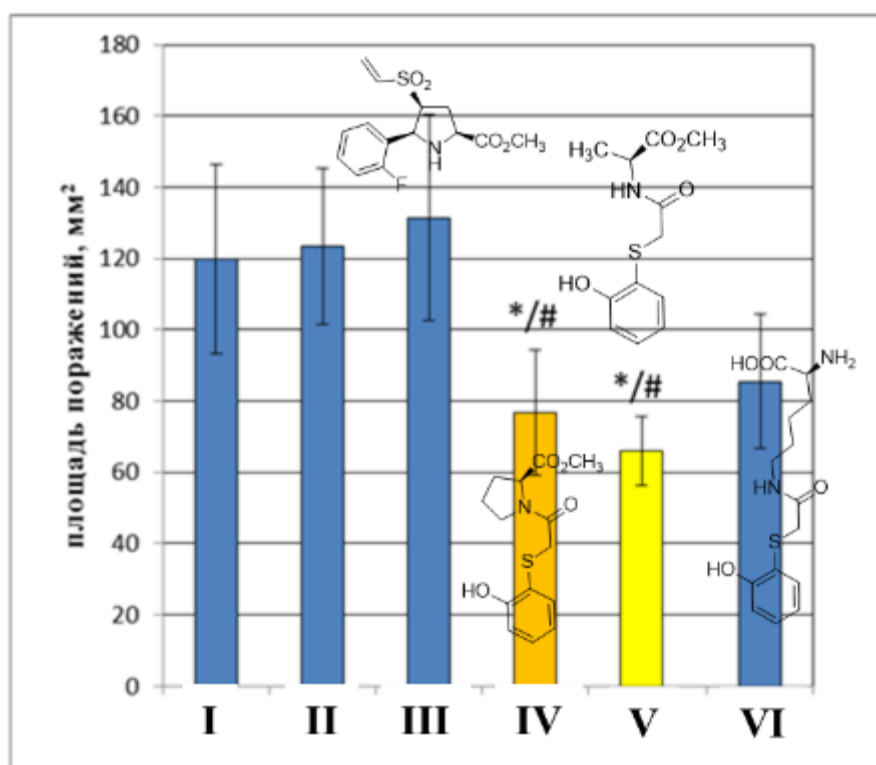


Рисунок 9.11. Лечебное действие соединений **87**, (-)-**372**, (-)-**373**, (+)-**375** (1 мг/кг, внутривентриально, 1 раз в день в течение 3-х дней) на площадь язвенных поражений СОЖ, вызываемых этанолом: I – контроль; II – контроль с введением водного ДМСО (10 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); III – **87** в водном ДМСО; IV – (-)-**372** в водном ДМСО; V – (-)-**373** в водном ДМСО; VI – (+)-**375**. \*  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой I; #  $p < 0.05$  по сравнению со контрольной группой II.

Внутрижелудочное двухразовое введение раствора индометацина в физиологическом растворе в дозе 20 мг/кг с интервалом в 4 часа после трёхдневного развития патологии приводило к выраженным эрозивно-язвенным поражениям СОЖ, площадь которых составила  $142.2 \pm 24.4$  мм<sup>2</sup> (рисунок 9.12, группа крыс I). Терапевтическое введение животным 1%-го водного ДМСО (контрольная группа II) снижает площадь поражений до  $109.7 \pm 20.6$  мм<sup>2</sup>, однако уменьшение является статистически недостоверным по сравнению с контрольной группой I. Лечебное введение животным пролинового производного (-)-**372** снижает площадь поражений СОЖ на 59% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I и на 47% ( $p < 0.01$ ) в сравнении с контрольной группой II до  $57.8 \pm 23.5$  мм<sup>2</sup>. Терапевтические инъекции 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (-)-**373** приводят к снижению площади поражений СОЖ до  $48.3 \pm 14.4$  мм<sup>2</sup>, что на 66% ( $p < 0.05$ ) меньше в сравнении с контрольной группой I и на 56% ( $p < 0.01$ ) меньше в сравнении с контрольной группой II (рисунок 9.12).

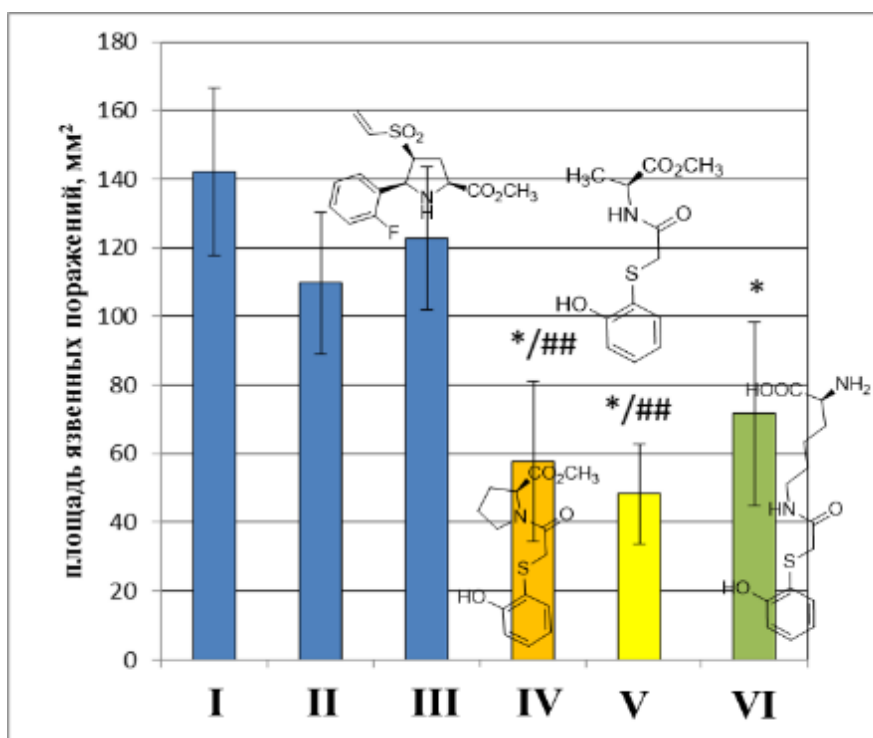


Рисунок 9.12. Лечебное действие соединений **87**, (-)-**372**, (-)-**373**, (+)-**375** (1 мг/кг, внутривентриально, 1 раз в день в течение 3-х дней) на площадь язвенных поражений СОЖ, вызываемых индометацином: I – контроль; II – контроль с введением водного ДМСО (10 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); III – **87** в водном ДМСО; IV – (-)-**372** в водном ДМСО; V – (-)-**373** в водном ДМСО; VI – (+)-**375**. \*  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой I; ##  $p < 0.01$  по сравнению со контрольной группой II.

Лечебное введение животным производного лизина (+)-**375** снижает площадь язв в СОЖ на 50% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I до  $71.7 \pm 26.8$  мм<sup>2</sup>. Инъекции соединения **87** не вызывают статистически значимого эффекта на поражения СОЖ по сравнению с контрольными группами I и II.

Внутрижелудочное введение аспирина в дозе 100 мг/кг после трёхдневного развития патологии приводило к язвенно-эрозивным поражениям СОЖ крыс со средней площадью  $64.1 \pm 18.9$  мм<sup>2</sup> в контрольной группе животных I (рисунок 9.13). Терапевтическое введение животным 1%-го водного ДМСО (контрольная группа II) практически не влияет на динамику заживления и характеризуется средней площадью поражений  $65.1 \pm 9.4$  мм<sup>2</sup>. Лечебное введение животным 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (-)-**372** снижает площадь поражений СОЖ на 55% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I и на 56% ( $p < 0.01$ ) в сравнении с контрольной группой II до  $28.9 \pm 12.4$  мм<sup>2</sup>.

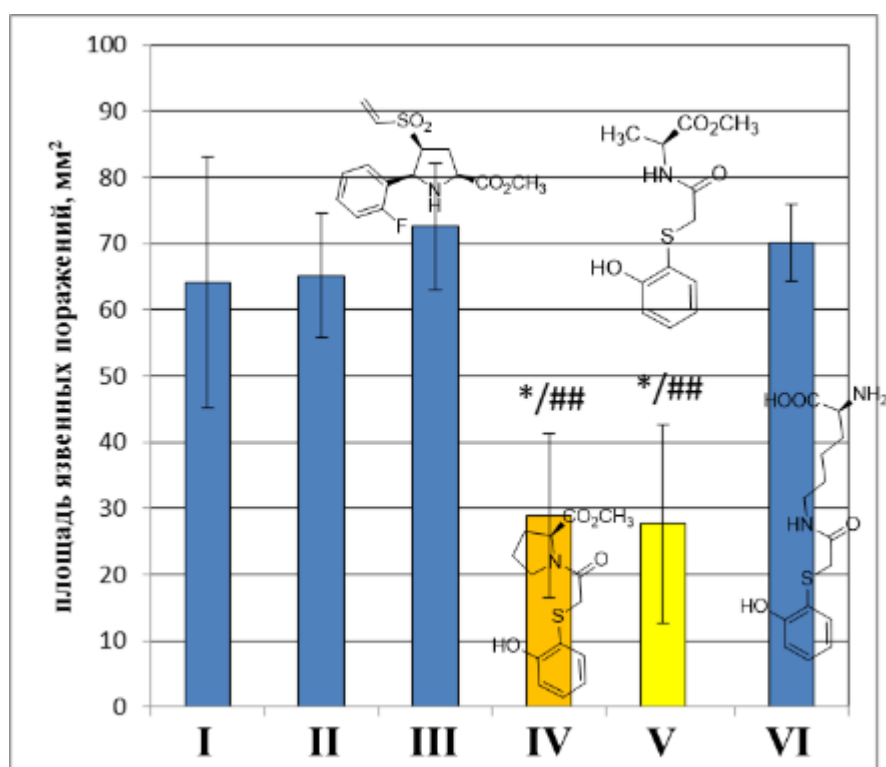


Рисунок 9.13. Лечебное действие соединений **87**, (-)-**372**, (-)-**373**, (+)-**375** (1 мг/кг, внутривентриально, 1 раз в день в течение 3-х дней) на площадь язвенных поражений СОЖ, вызываемых аспирином: I – контроль; II – контроль с введением водного ДМСО (10 мкл ДМСО в 1 мл физиологического раствора); III – **87** в водном ДМСО; IV – (-)-**372** в водном ДМСО; V – (-)-**373** в водном ДМСО; VI – (+)-**375**. \*  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой I; ##  $p < 0.01$  по сравнению со контрольной группой II.

Терапевтические инъекции 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамида (-)-**373** приводят к снижению площади поражений СОЖ на 57% ( $p < 0.05$ ) в сравнении с контрольной группой I и на 58% ( $p < 0.01$ ) в сравнении с контрольной группой II до  $27.7 \pm 15.0$  мм<sup>2</sup> (рисунок 9.13). Инъекции соединений **87** и (+)-**375** не вызывали статистически значимого заживления поражений СОЖ по сравнению с контрольными группами I и II.

Таким образом, в настоящей Главе диссертационного исследования проведены трансляционные работы по апробации гипотезы о влиянии соединений определённых хемотипов на патогенез язвообразования в СОЖ путём воздействия на ферменты/сигнальные пути, вовлечённые в ПОЛ, на экспериментальной модели патологического процесса, подтвердившие достижение предсказываемого фармакологического эффекта. Для восьми новых соединений, полученных в нашей работе и относящихся к классам 5-Ar-2-ПКК и N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных  $\alpha$ -аминокислот, проведено изучение противоязвенной активности *in vivo*. N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильные производные  $\alpha$ -аминокислот продемонстрировали высокую эффективность в профилактике и терапии язвенной болезни желудка различной этиологии на животных моделях. Способ применения 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов **371-375** для профилактики и терапии язвенных поражений желудка, вызываемых стрессом [293], этанолом [294], НПВЛС [295], запатентован автором в составе коллектива соавторов в Российской Федерации.



**Глава 10. Ингибиторы пролиферации клеточных линий  
гормонорезистентного рака простаты. Механизм антипролиферативного  
действия мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-  
карбоновых кислот и их ароматических структурных аналогов  
(обсуждение результатов)**

В Главе 4 нами рассмотрено получение новых производных 5-Ar-2-ПКК, модифицированных пиримидиновыми и пуриновыми азотистыми основаниями в 1-ом, 2-ом и 4-ом положениях исследуемого молекулярного каркаса (Таблицы 4.4, 4.5, 4.7; Схема 4.1). Для структурно-модифицированных аналогов природных нуклеозидов продемонстрированы различные виды биологической активности, включая противораковые свойства [161,162,296]. Высокая эффективность и селективность действия на злокачественные клетки зачастую достигается глубокой модификацией нуклеозида, включающей замену как центрального фуранозного фрагмента, так и азотистого основания. В работах профессора Кампоса (Joaquín M. Campos) синтезированы гетероциклические аналоги нуклеозидов, причём наилучшие антипролиферативные свойства по отношению к клеточным линиям рака груди проявляют соединения **CLIII** [297] и **CLIV** [298], содержащие 2,6-дихлорпуриновый фрагмент, соединённый с гетероциклическим остатком (Рисунок 10.1). Наличие дансильного флуоресцирующего фрагмента в 2,6-дихлорпуриновом производном **CLV** (Рисунок 10.1) позволяет наблюдать за распределением этого антипролиферативного агента в опухолевых клетках [299].

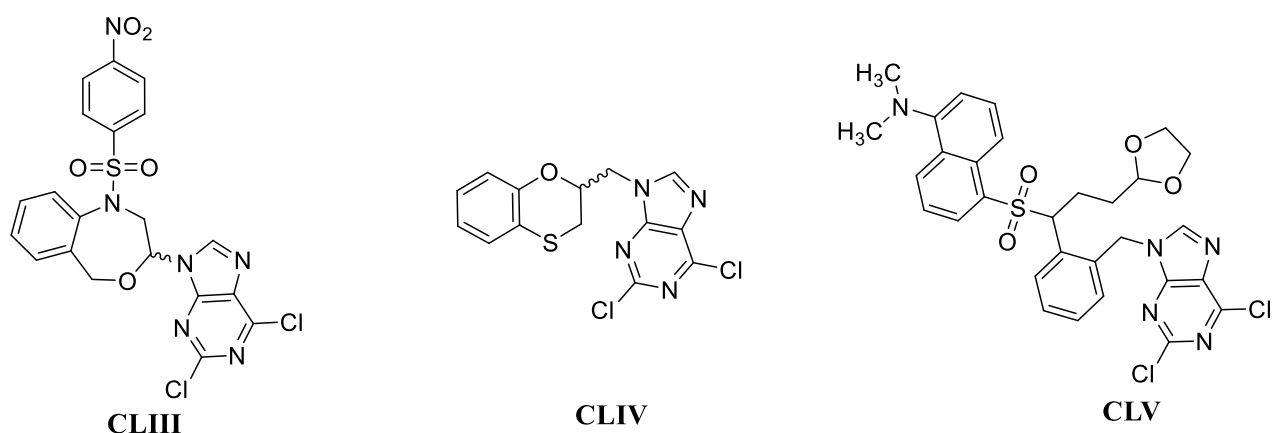


Рисунок 10.1. 2,6-Дихлорпуриновые аналоги гетероциклических нуклеозидов **CLIII** [297], **CLIV** [298], **CLV** [299], обладающие антипролиферативной активностью по отношению к злокачественным клеточным линиям.

Рацемическое соединение **СLIII** проявляет противоопухолевую и антиметастазную активности на мышцах с ксенотрансплантированными опухолями, состоящими из клеток рака груди и кишечника [300].

В качестве объекта злокачественной опухолевой патологии для потенциального терапевтического воздействия в настоящей работе исследовали клеточные линии гормонорезистентного рака простаты.\* Рак простаты (предстательной железы) является второй по значимости причиной смертности от раковых заболеваний среди мужчин в США. В 2012 г. в США диагностировалось около 240 тысяч новых случаев рака простаты, а прогноз смертности от данной патологии составлял более 28 тысяч человек в год [301]. До последнего времени комбинированная терапия митоксантроном и преднизолоном была одним из немногих одобренным FDA методом лечения рака простаты. Однако данный способ лечения не приводит к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов. В 2004 г. на основании двух клинических испытаний было установлено, что использование доцетаксела в комбинации с преднизолоном или эстрамустином увеличивает срок жизни пациентов. В 2011 г. ацетат абиратерона (Зитига, Zytiga), являющийся ингибитором фермента CYP17A1, одобрен FDA для лечения невосприимчивого к гормонотерапии рака простаты на поздних стадиях. На ранних стадиях рак простаты протекает бессимптомно, но сопровождается дисфункцией мочеточников. На поздних стадиях рак простаты обычно устойчив к гормонотерапии и метастазирует в другие ткани и органы, включая лимфатические узлы и костный скелет [302]. Методы лечения рака простаты основаны на применении хирургических операций, радиационной терапии, гормональной терапии и химиотерапии. Митоксантрон является ингибитором топоизомеразы II, прерывающим синтез ДНК и приводящим к остановке клеточного цикла в S- и/или G2-фазе и апоптозу раковых клеток [303]. Эстрамустин используется для паллиативного лечения метастазирующего и прогрессирующего рака простаты. Он представляет собой производное эстрадиола с функциональной группой азотистого

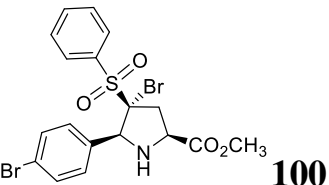
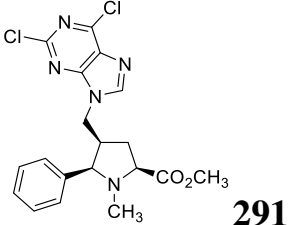
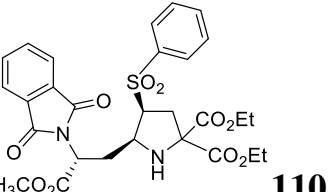
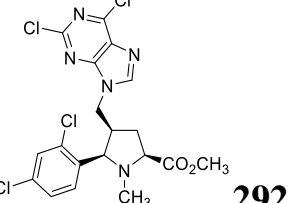
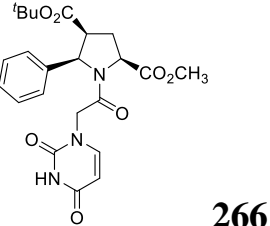
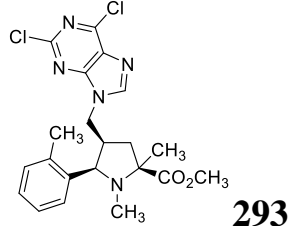
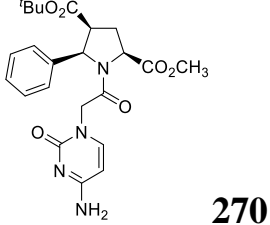
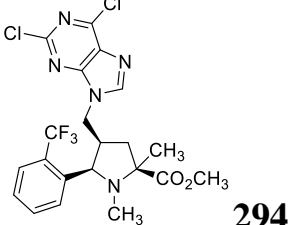
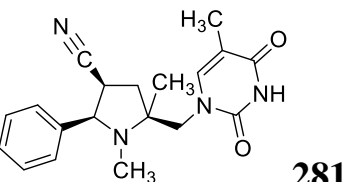
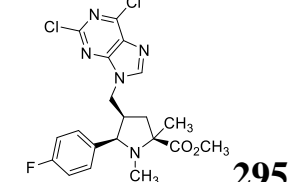
---

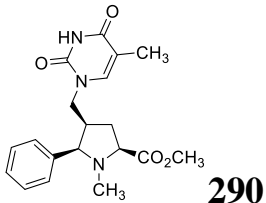
\* Все результаты по антипролиферативному действию соединений и изучению механизмов наблюдаемой активности в Главе 10 получены в соавторстве с Prof. Jih-Hwa Guh (National Taiwan University, Taipei, Taiwan)

иприта, обуславливающей его алкилирующие свойства [304]. Однако данный вид лекарственной терапии может сопровождаться тяжёлыми желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми осложнениями. Известный противораковый препарат Таксол не приводит к удовлетворительным результатам при лечении пациентов с раком простаты на поздних стадиях [305].

На начальном этапе мы изучили влияние модифицированных азотистыми основаниями 5-Ar-2-ПКК и других соединений, содержащих исследуемый молекулярный каркас, на процесс деления клеток гормонорезистентного рака простаты клеточной линии PC-3 (Таблица 10.1).

Таблица 10.1. Антипролиферативная активность рацемических производных 5-Ar-2-ПКК **100**, **110**, **266**, **270**, **281**, **290–295** по отношению к клеточной линии PC-3.

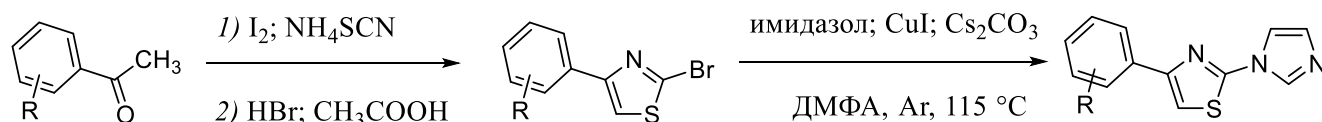
Соединение	GI <sub>50</sub> (μM)	Соединение	GI <sub>50</sub> (μM)
 <b>100</b>	> 30	 <b>291</b>	13.9
 <b>110</b>	> 30	 <b>292</b>	3.9
 <b>266</b>	> 30	 <b>293</b>	4.9
 <b>270</b>	> 30	 <b>294</b>	15.2
 <b>281</b>	> 30	 <b>295</b>	7.4

Соединение	GI <sub>50</sub> (μM)	Соединение	GI <sub>50</sub> (μM)
 <p><b>290</b></p>	23.4		

Полученные для 11-ти соединений данные по антипролиферативной активности указывают на то, что только 5-Аг-2-ПКК, модифицированные азотистыми основаниями по 4-ому положению молекулярного каркаса ПС, обладают влиянием на деление клеток РС-3, замедляя пролиферацию при концентрациях в нижнем микромолярном диапазоне (Таблица 10.1). Кроме этого, именно 5-Аг-2-ПКК, содержащие 2,6-дихлорпуриновый фрагмент, проявляют целевую активность, которая зависит от 5-арильного заместителя в пирролидиновом кольце, с наилучшим показателем концентрации, замедляющей пролиферацию на 50%, GI<sub>50</sub> 3.9 μM для соединения **292** (Таблица 10.1).

Для сопоставления влияния структурных характеристик органических соединений на изучаемую антипролиферативную активность из 2-бромтиазолов **376-379** мы синтезировали новые имидазолилтиазолы **380-383**, которые содержат три (гетеро)ароматических фрагмента, соединённых C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)-связями (Таблица 10.2). Рентгеноструктурное исследование подтверждает химическое строение *мета*-CF<sub>3</sub>-фенильного производного **380** (Рисунок 10.2) [306].

Таблица 10.2. Синтез 4-арил-2-(1H-имидазол-1-ил)тиазолов **380-383**.



R	4-Аг-2-бромтиазол; выход	2-(1H-имидазол-1-ил)-4-Аг-тиазол	Выход, %
3-CF <sub>3</sub>	<b>376</b> ; 76	<b>380</b>	56
3-Br	<b>377</b> ; 94	<b>381</b>	83
3-NO <sub>2</sub>	<b>378</b> ; 98	<b>382</b>	70
4-CF <sub>3</sub>	<b>379</b> ; 60	<b>383</b>	68

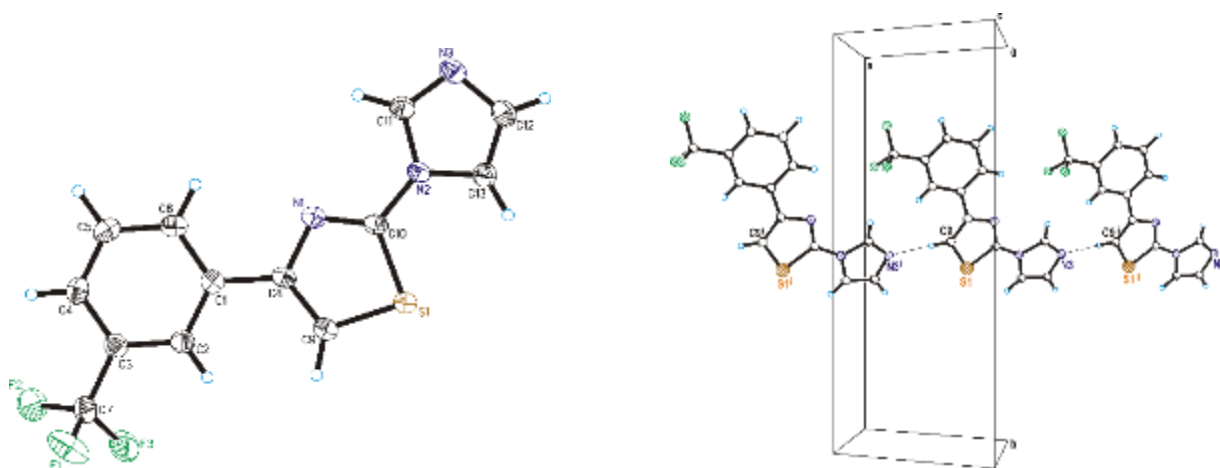


Рисунок 10.2. Молекулярная структура и кристаллическая упаковка соединения **380** по данным РСА [306].

Исследование антипролиферативной активности полученных тиазолов **376-383** установило замедление деления клеток РС-3 под действием имидазолилтиазолов **380-383**, причём наиболее активным оказалось соединение **380** с  $GI_{50}$  1.7  $\mu\text{M}$ , что более чем в 2 раза превышает активность 4-((пурин-9-ил)-метил)-5-Аг-2-ПКК **292** (Таблица 10.3).

Таблица 10.3. Антипролиферативная активность тиазолов **376-383** по отношению к клеточной линии РС-3.

4-Аг-2-бромтиазол	$GI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)-4-Аг-тиазол	$GI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>376</b>	> 30	<b>380</b>	1.7
<b>377</b>	> 30	<b>381</b>	14.2
<b>378</b>	> 30	<b>382</b>	17.1
<b>379</b>	> 30	<b>383</b>	5.6

Небольшая молекулярная масса имидазолилтиазола **380** (295.29 Da) и высокая антипролиферативная активность обусловили наше исследование механизма его действия на клеточные системы [307]. Помимо ингибирования роста гормонорезистентной клеточной линии рака простаты РС-3 ( $GI_{50}$  1.7  $\mu\text{M}$ ), соединение **380** также оказывает замедляющее деление действие на другой тип клеток гормонорезистентного рака простаты DU145 ( $GI_{50}$  3.2  $\mu\text{M}$ ). В то же время его цитотоксическое действие на нормальные клетки простаты проявляется только при более высоких концентрациях ( $GI_{50}$  18.3  $\mu\text{M}$ ) (рисунок 10.3) [307].

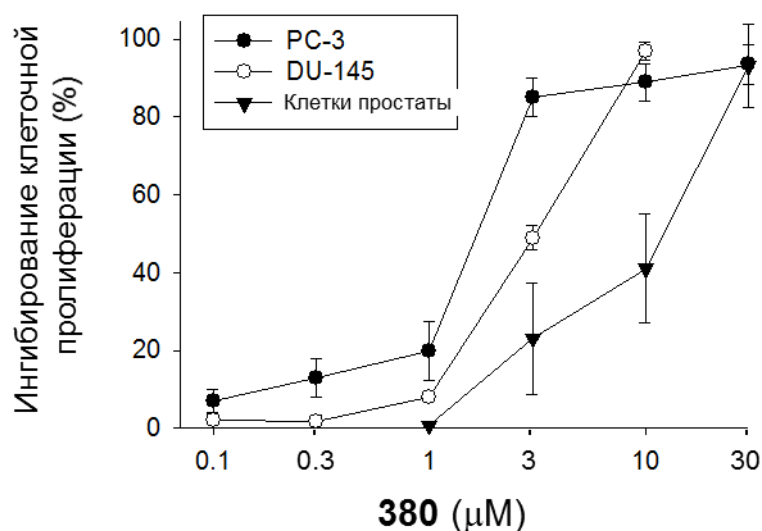


Рисунок 10.3. Концентрационная зависимость влияния соединения **380** на пролиферацию злокачественных клеточных линий PC-3 и DU145 и нормальных клеток простаты [307].

При развитии раковых заболеваний происходят многочисленные сбои в клеточном цикле, в результате чего повреждённые и мутантные клетки прогрессируют, накапливают мутации, неконтролируемо делятся [308]. Клеточный цикл представляет собой сложную последовательность событий, проходящую через контрольные точки между фазами клеточного цикла и приводящую к росту и репликации клеток. Различают фазы G1 (фаза роста), S (синтез ДНК), G2 (подготовка к митозу), M (митоз) и G0 клеточного цикла [308]. Контрольные точки расположены между G1/S и G2/M фазами клеточного цикла, при прохождении которых экспрессируются циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinases (CDKs)). Если сенсорные механизмы детектируют отклонение или неполноту необходимых в клеточном цикле событий, подаётся сигнал белкам-эффекторам, останавливающим дальнейшее развитие клеточного цикла [309]. Таким образом, воздействие на механизмы развития клеточного цикла, приводящее к его остановке и последующему апоптозу злокачественной клетки, является современной стратегией создания противораковых лекарственных препаратов [310]. Распределение клеток PC-3 по фазам клеточного цикла после действия антипролиферативного агента **380** было изучено при помощи проточного цитометрического анализа (рисунок 10.4).

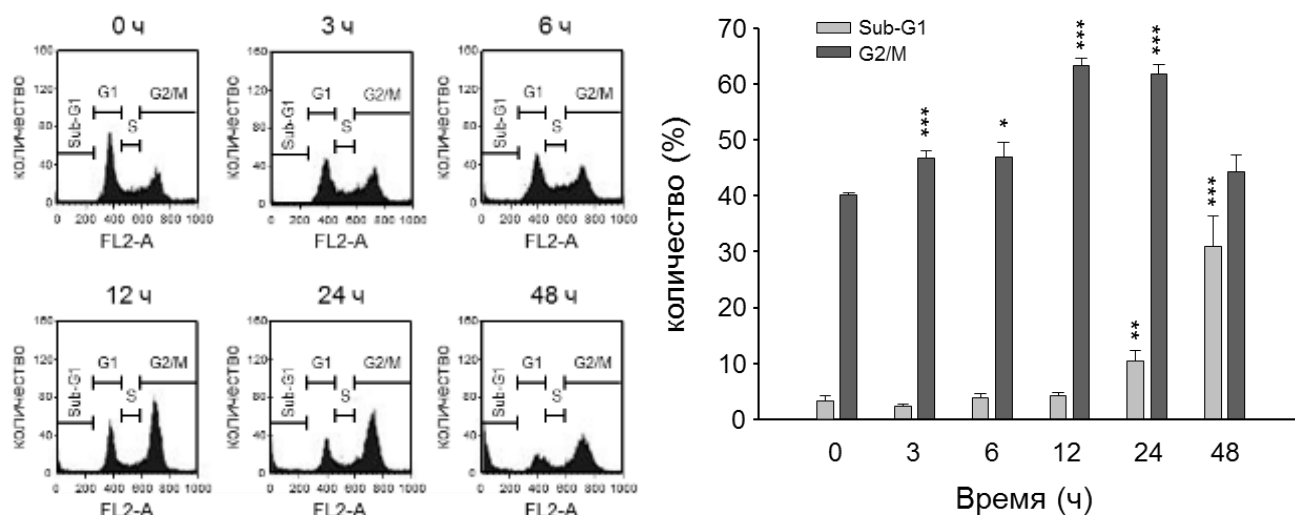


Рисунок 10.4. Влияние соединения **380** на развитие РС-3 клеточного цикла и апоптоз. РС-3 клетки инкубировали с раствором 3  $\mu$ M имидазолилтиазола **380** в течение указанного времени. Затем клетки фиксировались, окрашивались йодидом пропидия и анализировались проточной цитометрией. Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего (n=3). \* p<0.05, \*\* p<0.01 и \*\*\* p<0.001 по сравнению с контрольным временем «0» [307].

Как следует из полученных результатов, под действием имидазолилтиазола **380** происходит задержка РС-3 клеточного цикла в G2/M контрольной точке и последующее возрастание популяции клеток в гиподиплоидной sub-G1 фазе, что приводит к апоптозу (рисунок 10.4). Наблюдаемый митотический блок (mitotic arrest (англ.)) РС-3 клеточного цикла может быть связан с влиянием на динамику сборки микротрубочек [311] или ингибированием киназы Аврора А [312]. При изучении сборки микротрубочек было установлено, что фракция последних в форме микрочастиц уменьшается под действием имидазолилтиазола **380** и *винкристина* (положительный контроль) (рисунок 10.5, наверху). Соединение **380** индуцирует образование монополярных веретён деления в 12.7%, 37.8% и 51.7% случаев при концентрациях 3, 10 и 30  $\mu$ M, соответственно (рисунок 10.5, внизу). Возникновение этого клеточного дефекта может вызываться недостаточной активностью киназы Аврора А, что приводит к невозможности удвоения или разделения centrosом [313,314]. При помощи люминесцентного метода мы установили дозозависимое ингибирование киназы Аврора А под действием антипролиферативного агента **380** с IC<sub>50</sub> 30.0  $\mu$ M, что частично объясняет наблюдаемое образование монополярных веретён деления [307].

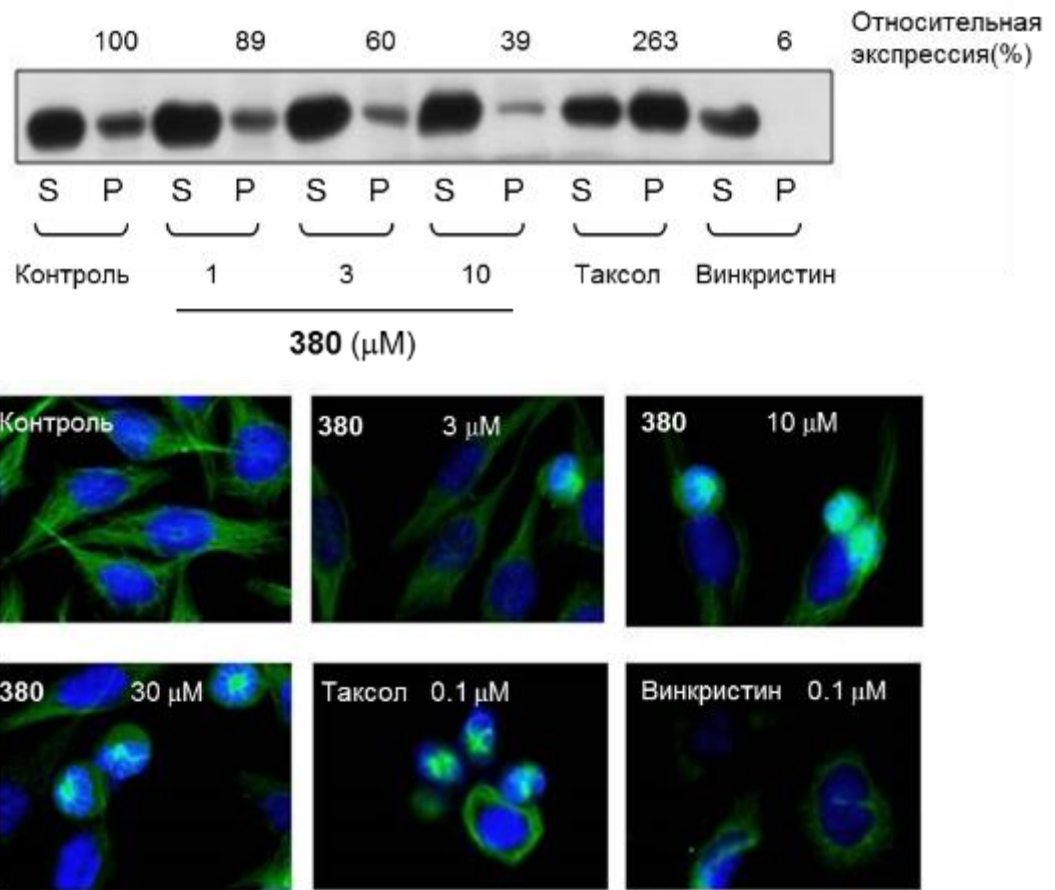


Рисунок 10.5. *Наверху*: Содержание тубулина в цитозольной (S, soluble) и цитоскелетной (P, particulate) фракциях лизата, определённое при помощи вестерн-блоттинга после трипсинизации РС-3 клеток, инкубированных с имидазолилтиазолом **380** (с 1, 3, 10 μM); таксолом (с 0.1 μM); винкристином (с 0.1 μM). Зелёная флуоресценция – окрашивание микротрубочек анти-β-тубулиновыми антителами; синяя флуоресценция – окрашивание ядер дигидрохлоридом 4,6-диамидино-2-фенилиндола. РС-3 клетки инкубировали с указанными на рисунке соединениями в течение 12 ч [307].

Киназа Аврора-А относится к митотическим киназам, задействованным в митозе – процессе непрямого деления клетки [315]. Для ряда злокачественных опухолей была установлена повышенная экспрессия генов киназ Аврора-А и -В, в частности, в глиобластомах и аденокарциномах. Киназа Аврора-А локализована в центросомах и участвует в сборке веретена деления. Киназа Аврора-А активирует ряд белков, ответственных за сборку веретена: TACC5, кинезин 5, γ-тубулин. Сверхэкспрессия Авроры-А вызывает неопластические трансформации клеток, что указывает на её онкогенность. Также эта киназа является ключевым регулятором p53-сигнального пути, вызывающим снижение уровня транскрипционного фактора p53, что способствует онкогенным трансформациям. В отсутствие Авроры-А



центросомы не образуют биполярных веретён, что приводит к митотическому блоку, различным дефектам веретена, тетраплоидным клеткам, апоптозу. Таким образом, ингибирование киназы Аврора-А представляет собой новую мишень для противораковой терапии [315,316]. Анализ литературных данных показал, что соединение **380** относится к новому структурному типу ингибиторов киназы Аврора-А, что позволяет рассматривать его в качестве соединения-хита для разработки более эффективных ингибиторов указанной биологической мишени при помощи методов молекулярного моделирования.\*

Киназы Аврора-А являются серин-треониновыми киназами и обладают высокой идентичностью аминокислотной последовательности между представителями класса, составляющей 65-75%. В активном сайте киназ Аврора-А различают следующие основные участки: шарнирный, сахаридный, фосфатный, регион, доступный для растворителя, и закрытый карман. Известные ингибиторы киназ Аврора-А образуют консервативные водородные связи с одной из аминокислот шарнирного участка, имитируя АТФ, дополнительные взаимодействия с другими карманами определяют сродство и селективность связывания. Как и у большинства киназ [317], активный сайт киназ Аврора-А существует в двух основных конформациях, различающихся положением аминокислотной петли DFG: активированной DFG-in, с которой взаимодействуют ингибиторы I типа, и неактивированной DFG-out, связывающей ингибиторы II типа. Оба типа ингибиторов обладают похожим профилем взаимодействий с активным сайтом, но ингибиторы II типа взаимодействуют с дополнительным карманом, образованным движением DFG петли. Конформационные изменения в других участках активного сайта, как правило, не оказывают большого влияния на сродство ингибиторов. Первичные энергетически наиболее выгодные способы связывания имидазолилтиазола **380** с активным сайтом консенсусной модели киназы Аврора-А были определены при помощи докинга с использованием программного пакета Fred с ОФ Chemgauss4 (см. раздел 11.2 Главы 11

---

\* Все работы по молекулярному моделированию, представленные в Главе 10, выполнены в соавторстве с к.х.н. В.И. Чупахиним и к.х.н. Д.А. Шульгой (МГУ имени М.В.Ломоносова)

«Экспериментальная часть»). В качестве дальнейшего метода теоретического исследования взаимодействий между имидазолитиазолом **380** и киназой Аврора-А была использована молекулярная динамика (MD), позволяющая оценить реалистичность предложенных молекулярным докинг способов связывания лиганд–киназа (Рисунок 10.6).

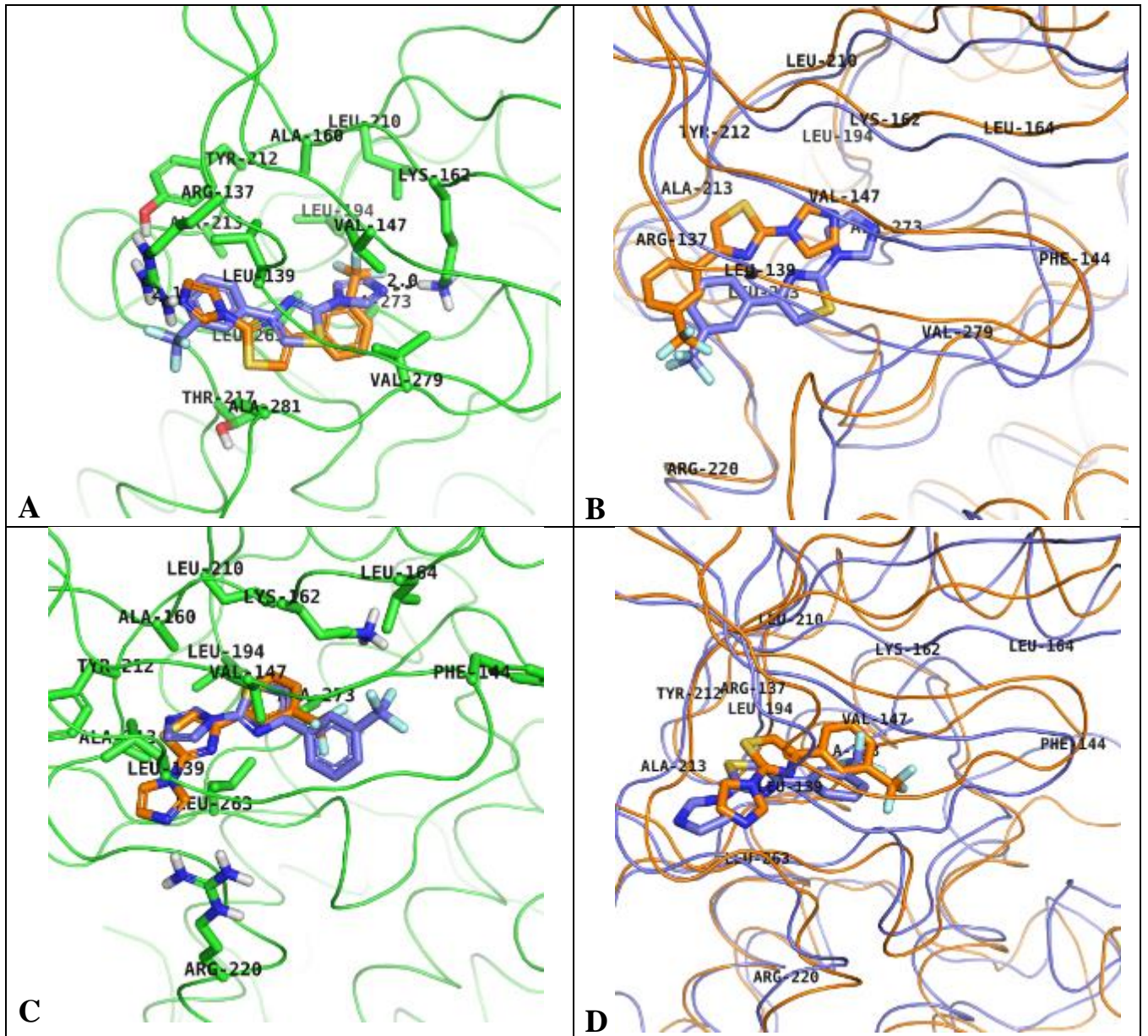


Рисунок 10.6. Взаимодействие имидазолитиазола **380** с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-А в конформациях DFG-in (PDB ID 3UNZ (A, B)) и DFG-out (PDB ID 3VAP (C, D)). Приведено расположение лиганда **380** до (A, C) и после (B, D) молекулярной динамики. Расположение белковых петель после молекулярной динамики показано цветом соответствующей позиции лиганда **380**.

Для способа связывания I имидазолитиазола **380** с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-А в конформации DFG-in (Рисунок 10.6 А, лиганд изображён синим цветом) характерна устойчивость в пределах тепловых флуктуаций при MD-симуляции. Стабилизирующее взаимодействие Lys162/имидазольный фрагмент **380** при помощи водородной связи сохраняется при динамическом поведении системы. При способе связывания II имидазолитиазола **380** с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-А в конформации DFG-in (Рисунок 10.6 А, лиганд изображён оранжевым цветом) происходит переориентация лиганда между 20-ой и 70-ой пикосекундами. CF<sub>3</sub>-группа соскальзывает в гидрофобный карман, сформированный Leu139, Val147, Ala160, Leu194, Leu210, Tyr212, Leu263, Val279, Ala281, и образуется водородная связь Lys162/имидазольный фрагмент **380**. Финальная конфигурация системы похожа на способ связывания I, за исключением ориентации центрального тиазольного фрагмента (Рисунок 10.6 В).

Для способа связывания I имидазолитиазола **380** с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-А в конформации DFG-out (Рисунок 10.6 С, лиганд изображён синим цветом) водородная связь между имидазольным фрагментом лиганда и аминокислотным остатком Ala213 сохраняется в течение 0.75 нс MD-симуляции. После этого она разрушается из-за сужения гидрофобного кармана между доменами, вызванного образованием солевого мостика Lys15/Glu134. Затем β-лист Pro12-Tyr22 малой доли приближается к большой доле белка, делая сайт связывания более компактным. Это выталкивает лиганд **380** в дальний конец сайта, что приводит к разрушению обсуждаемой водородной связи. После этого положение лиганда **380** стабилизируется в течение последующих 0.25 нс в такой позиции, что атом серы тиазольного фрагмента лиганда образует водородную связь с амидным водородом Ala213, а CF<sub>3</sub>-группа окружается гидрофобным карманом Val147, Leu194, Leu210, Leu263, Ala273 (Рисунок 10.6 D). Вовлечённость Ala273 в конечный способ связывания с лигандом известна в литературе как фактор, стабилизирующий DGF-out конформацию киназы Аврора-А [318]. Второй способ связывания имидазолитиазола **380** с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-

А в конформации DFG-out (Рисунок 10.6 С, лиганд изображён оранжевым цветом) полностью устойчив при MD-симуляции (Рисунок 10.6 D). Солевой мостик Lys15/Glu134 не образуется в течение 1 нс динамического поведения системы.

На основании объединённых данных исследований при помощи докинга, молекулярной динамики и визуального анализа имидазолилтиазол **380** способен взаимодействовать с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-А в обеих DFG-in и DFG-out конформациях. Наблюдается хорошая гидрофобная и пространственная комплементарность лиганда **380** и активного сайта в DFG-in форме с участком 210-214 аминокислотных остатков шарнирного региона в одном случае и с участком 277-282 аминокислотных остатков петельного региона при другом способе связывания. Петельный регион является неконсервативным участком в киназах, что позволяет использовать его взаимодействия для оптимизации селективности ингибиторов киназ. Взаимодействие имидазолилтиазола **380** с АТФ-связывающим сайтом киназы Аврора-А в конформации DFG-out также обосновано гидрофобной и пространственной комплементарностью лиганда с шарнирным регионом белка. В одном из способов связывания формируется водородная связь Arg220/имидазольный фрагмент лиганда, а во втором наблюдается Ala273/CF<sub>3</sub>-фенильное взаимодействие. Следовательно, имидазолилтиазол **380** может рассматриваться как основа для дизайна ингибиторов киназ I и II типов с возможной оптимизацией по активности и селективности.

В регуляции клеточного цикла как нормальных, так и неопластических клеток участвует большое количество белок-белковых взаимодействий (ББВ), некоторые особенности которых были кратко рассмотрены в начале Главы 3. Рациональные подходы процесса разработки лекарственных средств, основанных на модуляторах ББВ, в настоящее время базируются на концепции «горячих точек» (“hotspots” (*англ.*)), фрагономике, специальных методах компьютерного моделирования [319]. В случае участия в ББВ протяжённого непрерывного участка полипептида образование комплекса с лигандом может включать согласованное с межмолекулярным взаимодействием изменение вторичной и/или третичной

структуры белкового(ых) компонента(ов) [319]. При злокачественных патологиях целый набор онкопротеинов обеспечивает неконтролируемое деление через специфические ББВ, что делает нейтрализацию таких взаимодействий привлекательной стратегией в терапии рака различной природы [320]. Принимая во внимание представленные в Главе 3 данные по синтезу и изучению вторичной структуры нового класса функционализированных  $\beta$ -пептидов, мы предположили их возможное влияние на ББВ, определяющие выживаемость раковых клеток, и провели фенотипический скрининг полученных поли- $\beta$ -пролинов (Таблицы 3.1 и 3.2) на клеточной линии гормонорезистентного рака простаты PC-3 (Таблица 10.4). Полученные результаты указывают на антипролиферативную активность ряда  $\beta$ -пролиновых олигомеров в нижнем микромолярном диапазоне концентраций, причём наиболее эффективными ингибиторами процесса деления клеток PC-3 оказались рацемические соединения **171**, **172** и **176** со значениями  $GI_{50}$  6.93, 0.73 и 3.17  $\mu$ M, соответственно (Таблица 10.4). Все три соединения содержат структурный фрагмент акриламида, который вносит существенный вклад в наблюдаемую активность, так как олигомерные предшественники **169**, **170** и **174** до 15 раз менее активны (Рисунок 10.7, Таблица 10.4).

Таблица 10.4. Антипролиферативная активность  $\beta$ -пролиновых олигомеров и их акриламидов **167–182** по отношению к клеточной линии PC-3 [144].

Соединение	$GI_{50}$ , $\mu$ M*	$GI_{50}$ , $\mu$ M*	$GI_{50}$ , $\mu$ M*
Акриламид мономера	<b>167</b> / –**	(–) <b>167</b> / >30	<b>168</b> / 12.20 $\pm$ 1.29
$\beta$ -Pro димер	<b>169</b> / >30	(–) <b>169</b> / >30	<b>170</b> / 11.12 $\pm$ 1.64
Акриламид димера	<b>171</b> / 6.93 $\pm$ 0.21	(–) <b>171</b> / 22.36 $\pm$ 0.48	<b>172</b> / 0.73 $\pm$ 0.02
$\beta$ -Pro тример	<b>173</b> / >30	(+) <b>173</b> / >30	<b>174</b> / 16.42 $\pm$ 2.24
Акриламид тримера	<b>175</b> / 13.30 $\pm$ 0.50	(+) <b>175</b> / 12.86 $\pm$ 0.46	<b>176</b> / 3.17 $\pm$ 0.77
$\beta$ -Pro тетрамер	<b>177</b> / 28.80 $\pm$ 2.48	(–) <b>177</b> / 26.22 $\pm$ 0.65	<b>178</b> / >30
Акриламид тетрамера	–	(–) <b>179</b> / 11.11 $\pm$ 0.31	<b>180</b> / 25.25 $\pm$ 1.46
$\beta$ -Pro пентамер	–	(–) <b>181</b> / >30	<b>182</b> / >30

\* Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего (n=3). \*\* Не определяли.

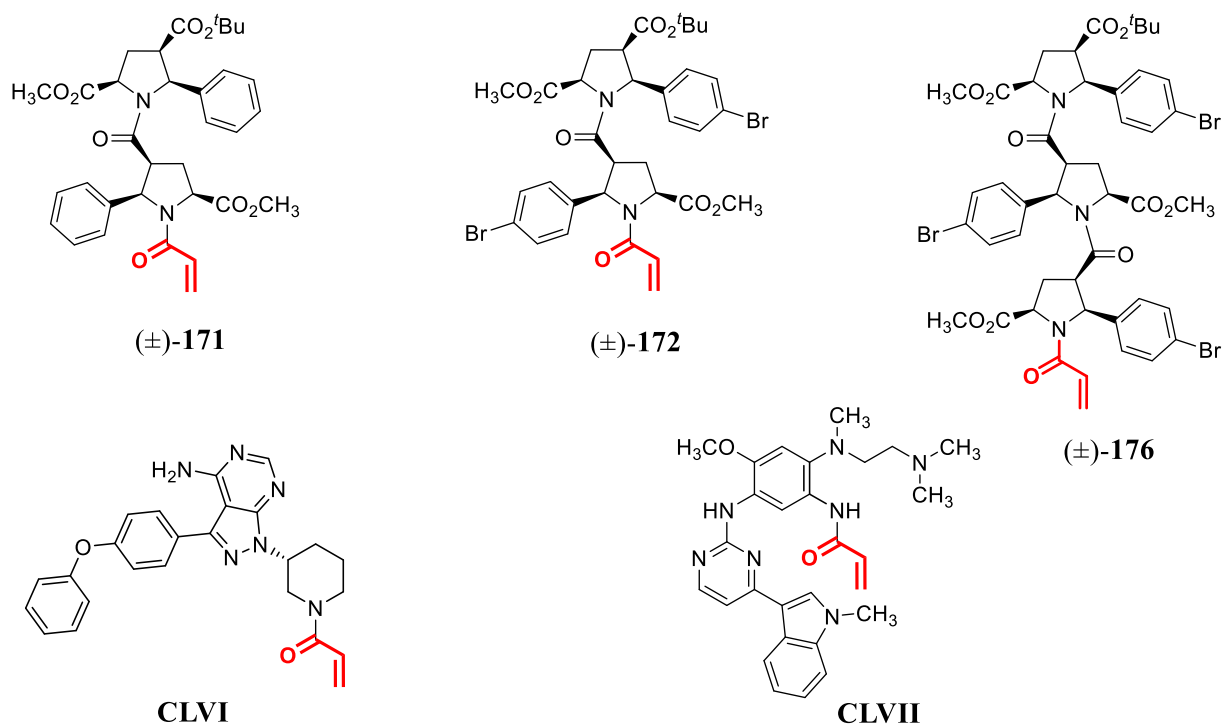


Рисунок 10.7. Структурные формулы рацемических акриламидов **171**, **172** и **176**, ингибирующих пролиферацию PC-3 клеток, и противораковых препаратов Ибрутиниб (Ibrutinib, **CLVI**) и Осимертиниб (Osimertinib, **CLVII**).

Несмотря на определённые опасения по поводу промискуитивности взаимодействия, для ковалентной модификации биомишени акриламидами требуются комплементарность с участком взаимодействия и сближенность с нуклеофильным фрагментом биомакромолекулы [321]. Кроме того, противоопухолевые препараты Ибрутиниб (Ibrutinib, **CLVI**), ингибитор тирозинкиназы Брутона, и Осимертиниб (Osimertinib, **CLVII**), ингибитор 3-его поколения тирозинкиназы EGFR, содержащие акриламидный структурный фрагмент (Рисунок 10.7), одобрены FDA для терапии В-лимфопролиферативных заболеваний [322] и метастазирующего немелкоклеточного рака лёгких [323], соответственно. Также, как следует из полученных нами данных, акриламиды β-пролиновых мономеров и тетрамеров менее активны по сравнению с ди- и тримерными аналогами (Таблица 10.4). Таким образом, акриламиды **171**, **172** и **176** могут рассматриваться как соединения-хиты и были подвергнуты детальному исследованию по установлению возможного механизма антипролиферативного действия [144]. Все три соединения блокируют развитие клеточного цикла в G1 фазе (Рисунок 10.8).

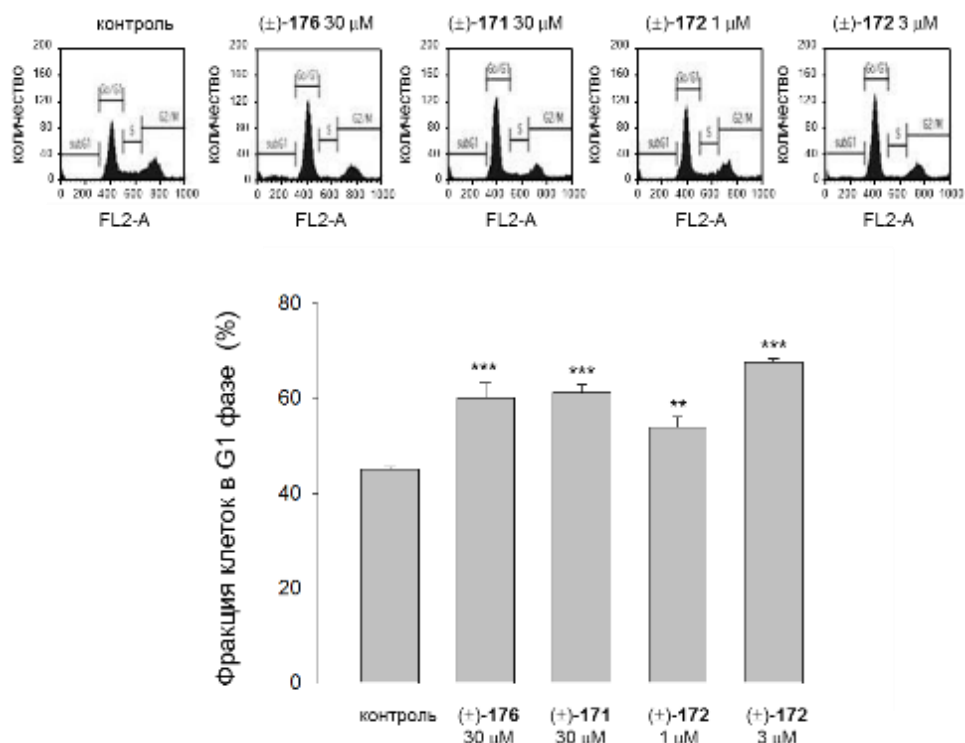


Рисунок 10.8. Влияние рацемических соединений **171**, **172** и **176** на развитие РС-3 клеточного цикла. Клетки обрабатывались соединениями в приведённой концентрации в течение 24 ч, после чего фиксировались, окрашивались йодидом пропидия и анализировались проточной цитометрией. Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n=4$ ).  
\*\*  $p < 0.01$  и \*\*\*  $p < 0.001$  по сравнению с контролем.

Далее при помощи вестерн-блоттинга было исследовано влияние соединений **171**, **172** и **176** на экспрессию различных протеинов в клетках РС-3, для чего клетки инкубировались с антипролиферативными агентами в течение 24 ч, затем лизировались, и лизаты анализировались на специфические компоненты (Рисунок 10.9). Акриламиды **171** и **176** вызывают снижение экспрессии циклина E, что указывает на стимулирование блокирования клеточного цикла в поздней G1 фазе. Димерный акриламид **172** подавляет экспрессию как циклина E, так и циклина D1, что свидетельствует о более раннем этапе блокировки G1 фазы клеточного цикла. Кроме этого, бромсодержащие акриламиды **172** и **176** индуцируют активацию каспазы-8 и каспазы-9, двух инициаторных каспаз внешних и внутренних сигнальных путей апоптоза, а также активацию эффекторной каспазы-3 (Рисунок 10.9). Расщепление поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1), субстрата каспазы-3, также подтверждает каспазо-зависимый апоптоз РС-3 клеток под действием соединений **172** и **176** (Рисунок 10.9).

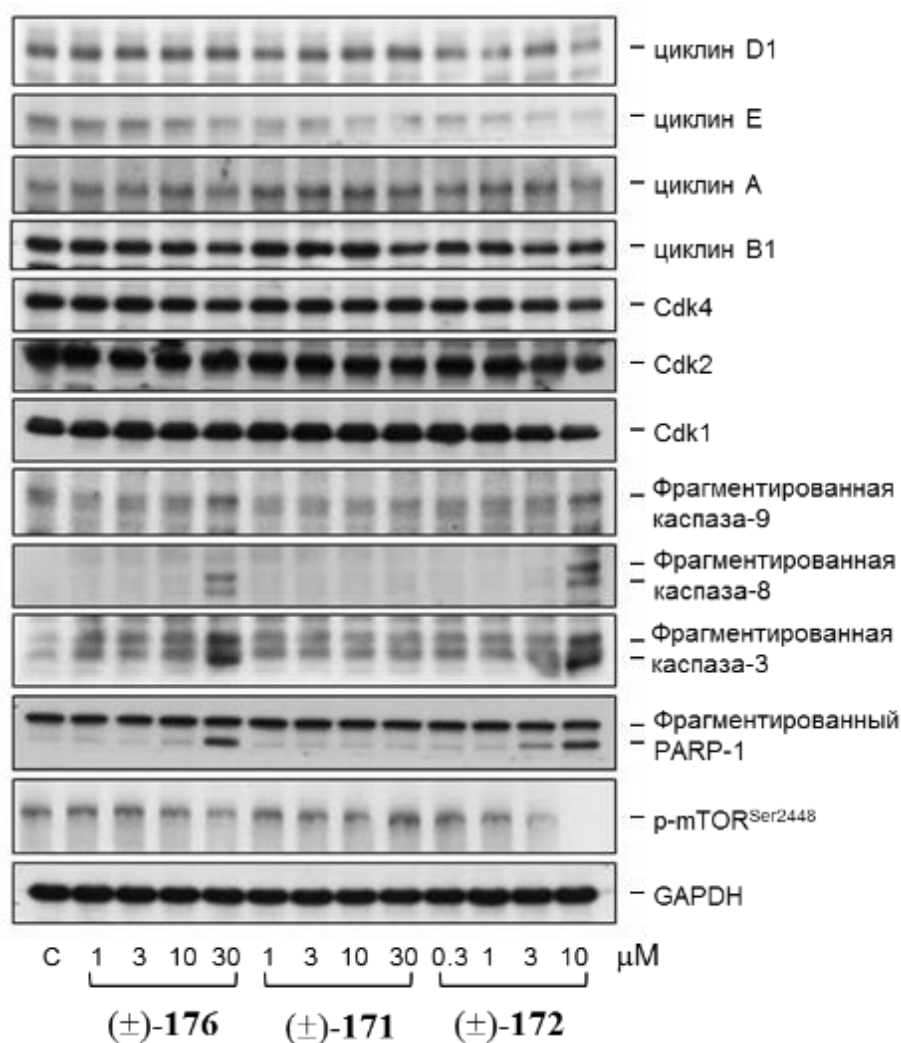


Рисунок 10.9. Влияние рацемических соединений **171**, **172** и **176** на экспрессию белков в клетках PC-3 [144].

Активация киназы mTOR (mammalian target of rapamycin) запускает фазы инициации и удлинения при трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Многочисленные исследования позиционируют ингибирование mTOR как подход к лечению различных видов рака [324]. В течение G1 фазы клетки растут и синтезируют мРНК и белки, необходимые для синтеза ДНК. Ингибирование mTOR-связанных сигнальных путей может приводить к блокированию клеточного цикла в G1 фазе [325]. Детектирование фосфорилирования аминокислотного остатка Ser2448, общепризнанного сайта активации этой киназы, выявило значительное ингибирование активации mTOR при действии бромсодержащих акриламидов **172** и **176**, причём ингибиторный эффект первого из них более выражен (Рисунок 10.9). Для наиболее активного соединения **172** также установлено ингибирование фосфорилирования киназы Акт по аминокислотному



остатку Ser473, что в свою очередь указывает на ингибирование активности фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [144]. В целом, эти результаты указывают на блокирование сигнального пути PI3K/Akt/mTOR как один из механизмов антипролиферативного действия бромсодержащего акриламида **172**.

Активация каспазных каскадов и апоптозная смерть клетки [326] происходят преимущественно через опосредованные митохондриями внутренний апоптозный сигнальный путь и внешний сигнальный путь, включающий рецепторы смерти (death receptors) [327]. Для установления роли митохондрий в антипролиферативной активности бромсодержащего акриламида **172** мы исследовали мембранный потенциал митохондрий  $\Delta\Psi_m$  (Рисунок 10.10).  $\Delta\Psi_m$  определяли при помощи окрашивания реагентом JC-1. Агрегаты JC-1, флуоресцирующие красным цветом, накапливаются в митохондриях неповреждённых клеток и указывают на высокое значение  $\Delta\Psi_m$ , в то время как в стрессовом состоянии клеток происходит генерация мономеров JC-1, переходящих в цитоплазму и имеющих зелёную флуоресценцию (Рисунок 10.10). Под действием антипролиферативного агента **172** происходит увеличение образования мономеров JC-1 (зелёная флуоресценция), указывающее на повреждение митохондрий и апоптоз. Соотношение R2/R1 увеличивается с 0.23 в контрольном эксперименте до 0.40 при обработке соединением **172** (Рисунок 10.10).

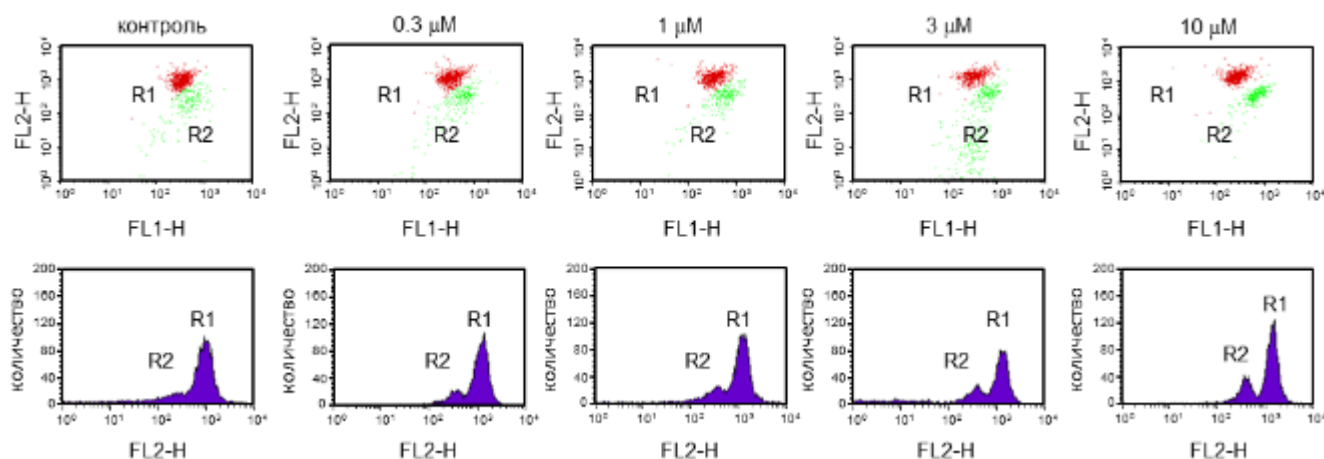


Рисунок 10.10. Влияние рацемического соединения **172** на мембранный потенциал митохондрий  $\Delta\Psi_m$ . PC-3 клетки инкубировали с акриламидом **172** в течение 6 часов, обрабатывали красителем JC-1 и анализировали при помощи проточного цитометрического анализа. Увеличение пика R2 указывает на возрастание случаев апоптоза из-за потери  $\Delta\Psi_m$  [144].

Экспертные оценки предсказывают возрастание роли химиотерапии в лечении гормонорезистентного рака простаты, что связывается с установлением механизмов развития патологии и разработкой новых терапевтических агентов, воздействующих на эти механизмы [328,329]. Обнаружение антипролиферативной активности нового класса бета-пептидов, полученных в настоящей работе, по отношению к гормонорезистентным клеточным линиям рака простаты может рассматриваться в качестве перспективного инструмента в разработке новых химиотерапевтических агентов. Для получения дополнительных данных о взаимосвязи структуры поли-β-пролинов и их цитотоксических свойств была изучена антипролиферативная активность олигомеров, имеющих ментилсодержащий заместитель на С-конце молекулы (Таблицы 3.6, 3.7, 3.9, 3.10 и 10.5). Наиболее активными соединениями в этой серии, подавляющими пролиферацию РС-3 клеток в нижнем микромолярном диапазоне концентраций, оказались димерный акриламид (+)-**202** (GI<sub>50</sub> 1.7 μM), тетрамерные акриламиды (+)-**213** (GI<sub>50</sub> 1.9 μM) и (-)-**229** (GI<sub>50</sub> 2.9 μM), и пентамерные акриламиды (-)-**219** (GI<sub>50</sub> 2.9 μM) и (+)-**231** (GI<sub>50</sub> 1.8 μM) (Таблица 10.5). Две последние пары соединений являются зеркальными антиподами.

Таблица 10.5. Антипролиферативная активность оптически активных ментилсодержащих β-пролиновых олигомеров и их акриламидов **186, 195, 196, 200–322** по отношению к клеточной линии РС-3.

Соединение	L-a серия / GI <sub>50</sub> , μM	L-b серия / GI <sub>50</sub> , μM	L-c серия / GI <sub>50</sub> , μM	D-a серия / GI <sub>50</sub> , μM
β-Pro димер	(-)- <b>195</b> / 6.3	(+)- <b>196</b> / 7.4	(-)- <b>200</b> / 6.9	(+)- <b>186</b> / 10.2
Акриламид димера	(+)- <b>201</b> / 4.8	(+)- <b>202</b> / 1.7	(+)- <b>203</b> / 3.4	(-)- <b>225</b> / 4.1
β-Pro тример	(-)- <b>204</b> / 6.4	(-)- <b>205</b> / 30.0	(-)- <b>206</b> / >30.0	(+)- <b>226</b> / 4.4
Акриламид тримера	(-)- <b>207</b> / 3.4	(-)- <b>208</b> / >30.0	(-)- <b>209</b> / 17.7	(+)- <b>227</b> / 3.0
β-Pro тетрамер	(-)- <b>210</b> / 9.1	(+)- <b>211</b> / >30.0	(-)- <b>212</b> / >30.0	(+)- <b>228</b> / >30.0
Акриламид тетрамера	(+)- <b>213</b> / 1.9	(-)- <b>214</b> / 14.6	(-)- <b>215</b> / >30.0	(-)- <b>229</b> / 2.9
β-Pro пентамер	(-)- <b>216</b> / 6.6	(-)- <b>217</b> / >30.0	(-)- <b>218</b> / 19.5	(+)- <b>230</b> / 25.6
Акриламид пентамера	(-)- <b>219</b> / 2.9	(-)- <b>220</b> / >30.0	(-)- <b>221</b> / >30.0	(+)- <b>231</b> / 1.8
β-Pro гексамер	(-)- <b>222</b> / >30.0	(+)- <b>223</b> / >30.0	(-)- <b>224</b> / 15.2	(+)- <b>232</b> / >30.0

При изучении влияния наиболее активных ментилсодержащих антипролиферативных агентов на клеточный цикл РС-3 клеток выяснилось, что пентамерные акриламиды (-)-**219** и (+)-**231** вызывают блокирование различных фаз клеточного цикла (Рисунок 10.11). Пентамерный акриламид (-)-**219**, полученный из L-ментола, блокирует G1 фазу клеточного цикла, в то время как его зеркальный антипод (+)-**231** индуцирует возрастание количества РС-3 клеток в гиподиплоидной sub-G1 фазе и последующий апоптоз (Рисунок 10.11, слева). Далее при помощи вестерн-блоттинга исследовали экспрессию нескольких эффекторных белков для установления сигнальных путей, подвергающихся влиянию антипролиферативных агентов (-)-**219** и (+)-**231** (Рисунок 10.11, справа).

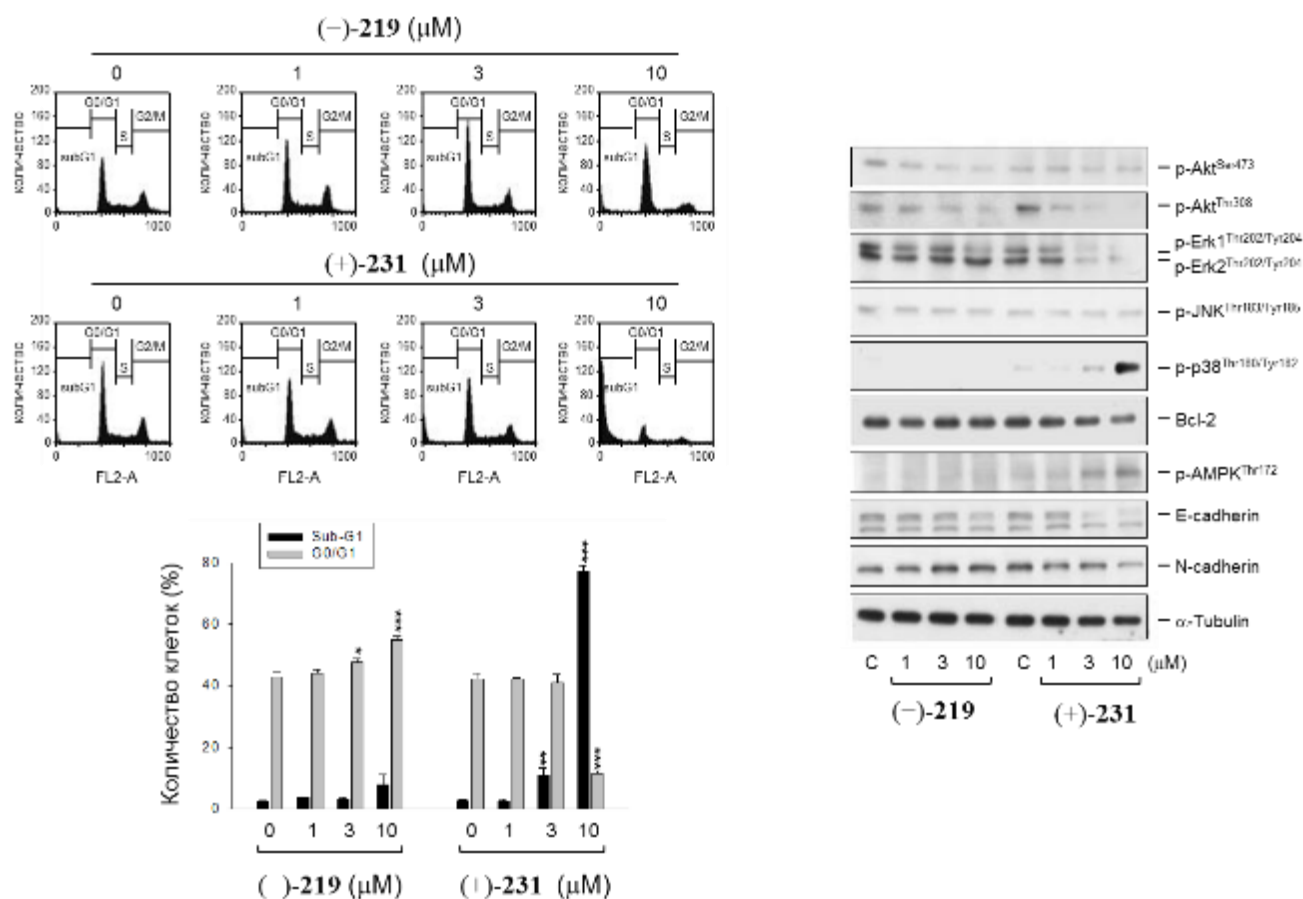


Рисунок 10.11. Слева: влияние зеркально-симметричных пентамерных акриламидов (-)-**219** и (+)-**231** на развитие РС-3 клеточного цикла. Клетки обрабатывались соединениями в приведённой концентрации в течение 24 ч, после чего фиксировались, окрашивались йодидом пропидия и анализировались проточной цитометрией. Представлены средние величины ± стандартная ошибка среднего (n=5). \* p<0.05, \*\* p<0.01 и \*\*\* p<0.001 по сравнению с контролем. Справа: влияние зеркально-симметричных пентамерных акриламидов (-)-**219** и (+)-**231** на экспрессию белков в клетках РС-3.

Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR определяет резистентность к андроген-депривационной терапии и стимулирование роста опухоли [330]. Изучение этого сигнального пути установило, что соединение (–)-**219** ингибирует фосфорилирование аминокислотных остатков Thr308 в активационной петле и Ser473 в C-терминальном гидрофобном участке киназы Akt (Рисунок 10.11, справа). Фосфорилирование Thr308 является более надёжным маркером активации Akt в опухолевых клетках по сравнению с фосфорилированием Ser473 [331]. Данное наблюдение может указывать на взаимодействие антипролиферативного агента (–)-**219** с восходящими по сигнальному пути регуляторами, такими как PI3K и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Помимо ингибирования фосфорилирования Thr308 в киназе Akt, D-ментилсодержащий акриламид (+)-**231** подавляет экспрессию регулятора апоптоза Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (Рисунок 10.11, справа). Bcl-2 регулирует проницаемость митохондриальной внешней мембраны и выделение факторов, приводящих к смерти, таких как цитохром c, апоптоз-индуцирующий фактор AIF и эндонуклеаза G, инициирующих сигнальные каскады апоптоза [332]. Вызываемая акриламидом (+)-**231** митохондриальная дисфункция вызывает адаптивный ответ через сигнальный путь АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) [333], что приводит к фосфорилированию Thr172 в АМПК (Рисунок 10.11, справа). Кроме того, пентамерный акриламид (+)-**231** индуцирует сильный *аноикис* (anoikis (*англ.*), данные не приводятся), вид запрограммированной клеточной гибели, вызываемой нарушением адгезии с внеклеточным матриксом и отслоением [334]. Потеря клеточной адгезии при *аноикисе* регулируется *кадгеринами* (cadherins (*англ.*)) и вносит вклад в канцерогенез и распространение раковых клеток [335]. Мы наблюдали снижение уровня E-кадгерина и N-кадгерина (Рисунок 10.11, справа), предполагающее индукцию *аноикиса* и повышение чувствительности РС-3 клеток к апоптозу, в ответ на действие пентамерного акриламида (+)-**231**.

Таким образом, в общей сложности 55 олигомерных соединений, молекулярный каркас которых состоит из чередующихся звеньев 5-Ar-2-ПКК противоположной хиральности, были исследованы на антипролиферативную

активность по отношению к РС-3 клеткам гормонорезистентного рака простаты (Таблицы 10.4 и 10.5). Как следует из полученных данных по влиянию новых соединений  $\beta$ -пептидной природы на деление гормонорезистентной клеточной линии РС-3, представляющая интерес биологическая активность зависит от длины олигомерной цепи, абсолютной конфигурации стереогенных центров, заместителей на *N*- и *C*-концах  $\beta$ -пептида, а также заместителей в периферических арильных и карбоксильных фрагментах (Таблицы 10.4 и 10.5). Наибольшей активностью среди изученных соединений характеризуется рацемический *S*-трет-бутилзамещённый бромсодержащий димерный акриламид **172** (Таблица 10.4). Руководствуясь его изученным механизмом антипролиферативного действия (Рисунки 10.8 – 10.10) и принципами «изменения хиральности» (Глава 2, часть 2.3), мы синтезировали оба энантиомерно чистых димерных акриламида (+)-**172** и (-)-**172** из энантиомерно чистых предшественников (+)-**170** и (-)-**170** (Таблица 3.1), соответственно, для установления влияния абсолютной конфигурации на целевую биологическую активность и механизм действия (Схема 10.1).

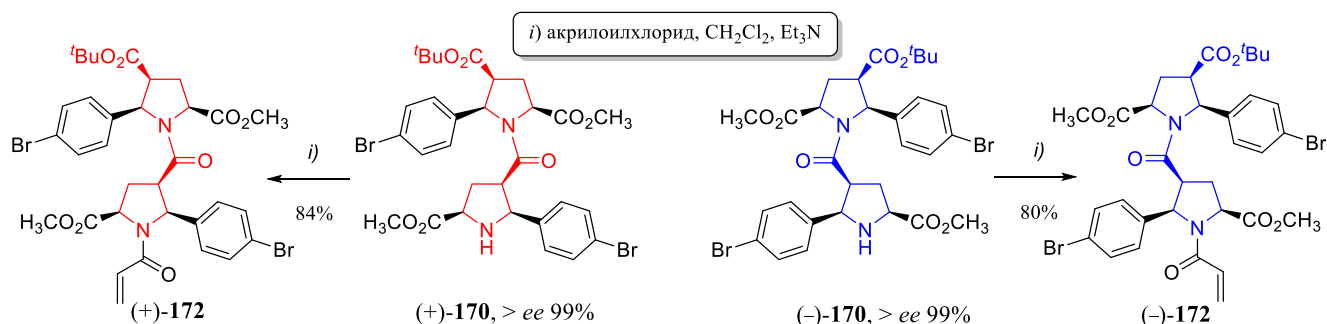


Схема 10.1

Эндогенным отрицательным регулятором рассмотренного выше сигнального пути PI3K/Akt/mTOR является фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), которая мутирует или полностью утрачивается в различных раковых опухолях [336] и в 50–80% случаев у пациентов с аденокарциномой простаты [337]. Рак простаты имеет различную этиологию, и, в частности, экспрессия PTEN в клетках РС-3 полностью отсутствует (РС-3-PTEN<sup>-/-</sup>, PTEN отрицательный статус), в то время, как клетки DU145 экспрессируют PTEN дикого типа (DU145-PTEN<sup>+/-</sup>).

Оба энантиомера димерного акриламида **172** вызывают ингибирование пролиферации у неопластических клеток PC-3 and DU145 с различным PTEN-статусом, зависящее от концентрации, согласно В-сульфородаминовому (SRB) колориметрическому анализу, при этом активность правовращающего энантиомера (+)-**172** в 18-21 раз выше по сравнению с левовращающим энантиомером (-)-**172** с величинами  $GI_{50}$   $0.56 \pm 0.07$  против  $9.95 \pm 1.64 \mu\text{M}$  для PC-3 и  $0.50 \pm 0.04$  против  $10.67 \pm 0.84 \mu\text{M}$  для DU145, соответственно (Рисунок 10.12). Ингибирование клеточной пролиферации дополнительно подтверждено конъюгированием PC-3 клеточных протеинов с флуоресцентным красителем CFSE (carboxyfluorescein succinimidyl ester) и последующей дифференциацией родоначальных и дочерних клеток. Анализ интенсивности флуоресценции и распределения населённости указывает на присутствие большой доли сохранивших флуоресценцию низших поколений при предварительной обработке PC-3 клеток энантиомерами (+)-**172** ( $1 \mu\text{M}$ ) и (-)-**172** ( $10 \mu\text{M}$ ) с преобладающей эффективностью правовращающего соединения (Рисунок 10.13). Аналогичное влияние бромсодержащих димерных акриламидов (+)-**172** и (-)-**172** наблюдается и на пролиферацию клеточной линии DU145-PTEN<sup>+/-</sup> (данные не приводятся).

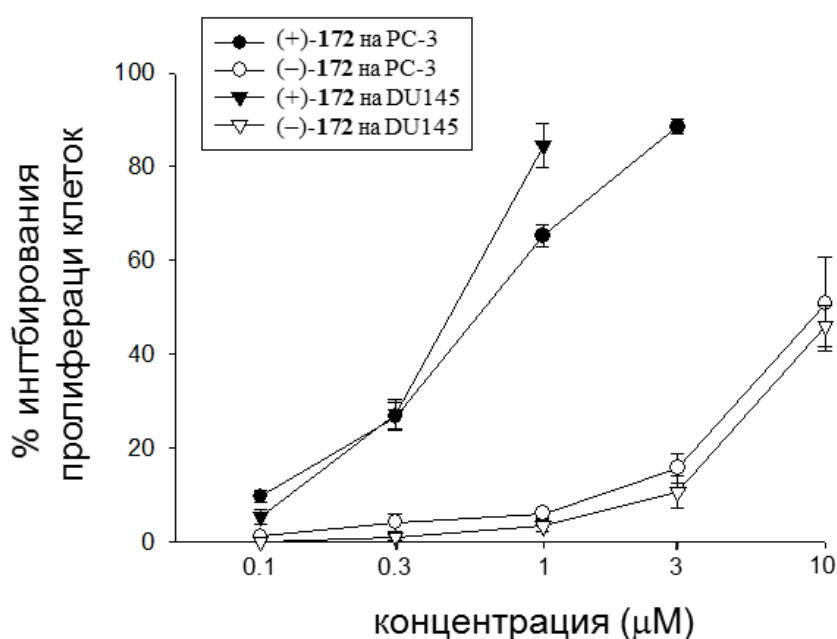


Рисунок 10.12. Концентрационная зависимость влияния энантиомеров (+)-**172** и (-)-**172** на пролиферацию злокачественных клеточных линий PC-3 и DU145.

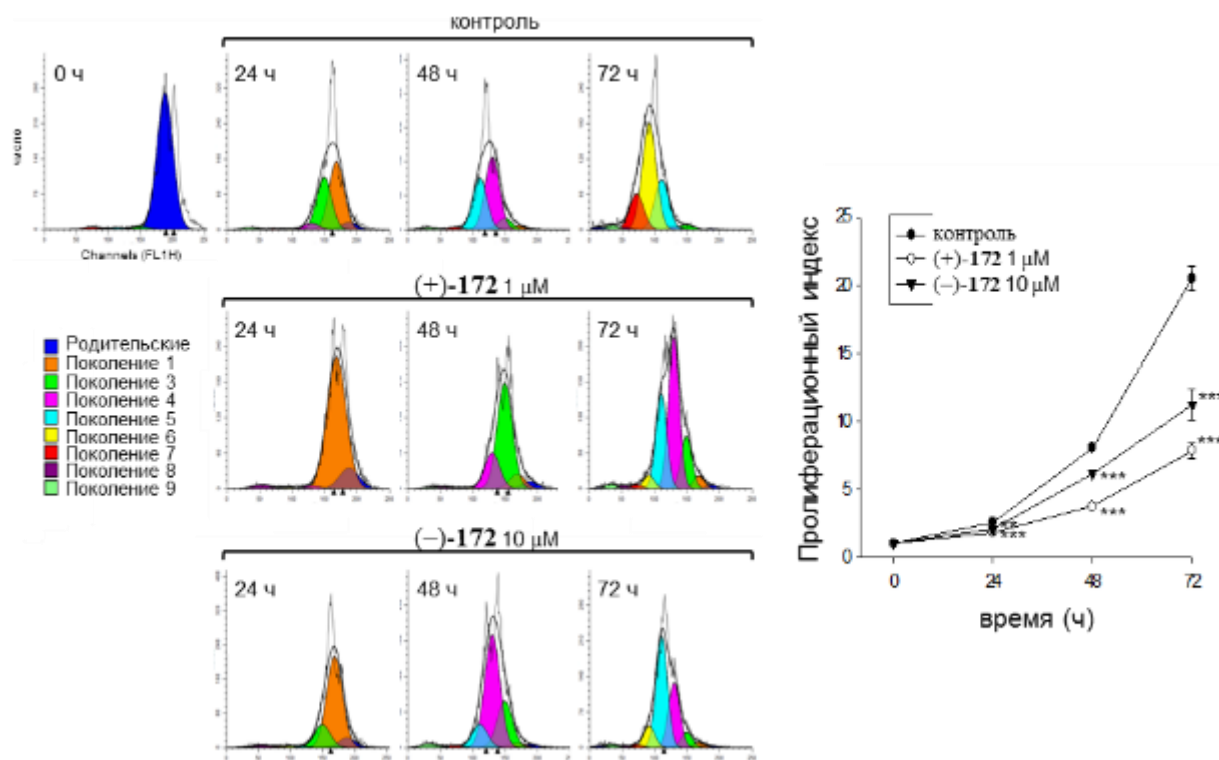


Рисунок 10.13. Влияние соединений **(+)-172** и **(-)-172** на пролиферацию РС-3 клеток. Клетки инкубировали с антипролиферативными агентами в течение указанного времени, затем обрабатывали CFSE и анализировали распределение флуоресцентной метки между клеточными поколениями проточным цитометрическим анализом. Представлены средние величины  $\pm$  стандартная ошибка среднего (n=3-5). \*\* p<0.01 и \*\*\* p<0.001 по сравнению с контролем.

Для определения взаимосвязи антипролиферативного эффекта с изменениями в развитии клеточного цикла РС-3 клетки синхронизировали обработкой тимидином, а затем сравнивали развитие цикла после снятия тимидинового блока в контрольной и обработанной соединением **(+)-172** группах. РС-3 клетки в контрольной группе через 12 ч после снятия тимидинового блока прошли G2/M фазу и вошли в G1 фазу, за которой последовал следующий цикл (Рисунок 10.14 А). В отличие от этого, РС-3 клетки, обработанные димерным акриламидом **(+)-172**, претерпели постепенное увеличение популяции в G1 фазе, за которым последовал рост количества клеток в sub-G1 фазе, ведущей к апоптозу (Рисунок 10.14 В). Такие же эффекты наблюдались для DU145 клеточной линии (данные не приводятся). Полученные данные указывают на блокирование клеточного цикла гормонорезистентных клеток рака простаты в G1 фазе и последующий апоптоз при действии антипролиферативного агента **(+)-172**.

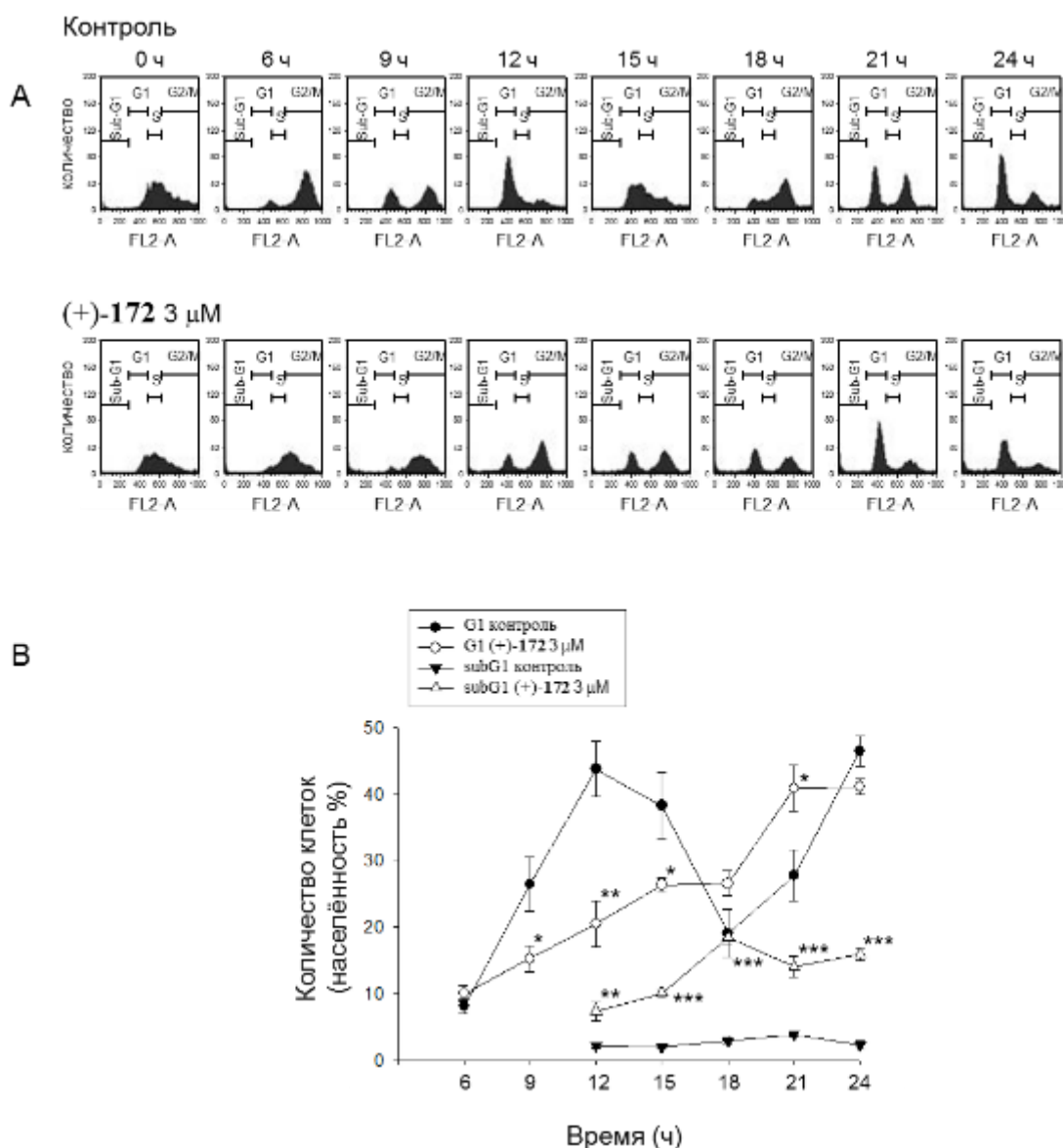


Рисунок 10.14. Влияние соединения (+)-172 на развитие PC-3 клеточного цикла.

**А:** PC-3 клетки синхронизировали при помощи тимидиновой блокады, затем снимали блокаду и инкубировали без/с раствором 3 μM акриламида (+)-172 в течение указанного времени. **Б:** Количественные данные представлены в виде средних величин ± стандартная ошибка среднего (n=3). \* p<0.05, \*\* p<0.01 и \*\*\* p<0.001 по сравнению с контрольным экспериментом.

Энантиомерно чистый димерный акриламид (+)-172 ингибирует фосфорилирование аминокислотных остатков всех киназ сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, что следует из данных вестерн-блоттинга (Рисунок 10.15). Через 6 и 12 часов инкубации наблюдается зависящее от концентрации акриламида (+)-172 снижение фосфорилирования аминокислотных остатков Tyr458/199 в PI3K, Ser473 в Akt, Ser2448 в mTOR (Рисунок 10.15), согласующееся с данными для рацемического соединения 172 (Рисунок 10.9).



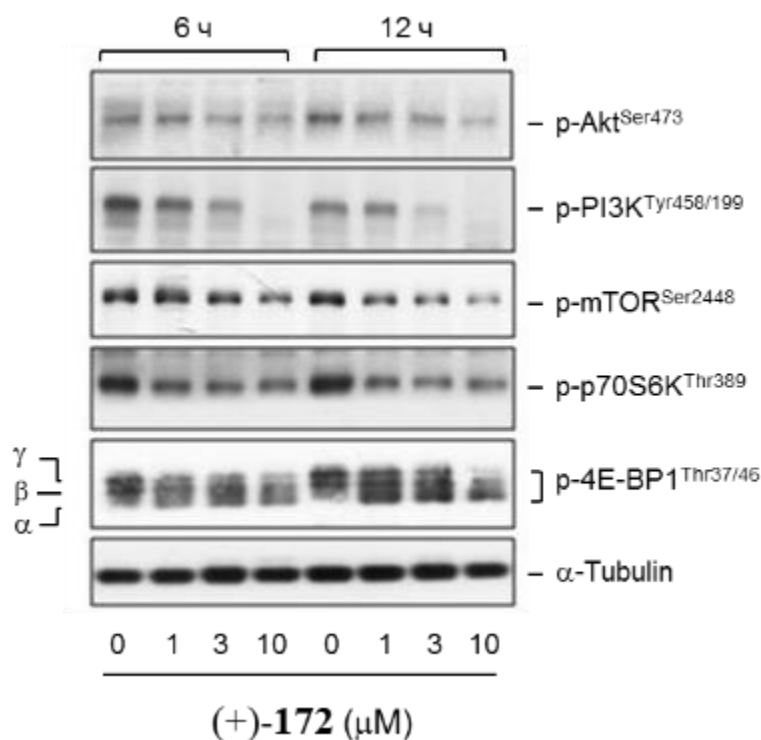


Рисунок 10.15. Влияние соединения (+)-172 на экспрессию белков в клетках РС-3.

Таким образом, в этой Главе диссертационного исследования нами исследовано влияние 78-ми полученных в нашей работе новых индивидуальных органических соединений на ингибирование пролиферации клеток РС-3-PTEN<sup>-/-</sup> и DU145-PTEN<sup>+/-</sup> гормонорезистентного рака простаты. Установлены три новых класса антипролиферативных агентов, эффективно понижающих пролиферацию изученных клеточных линий при концентрациях в нижнем микромолярном/субмикромолярном диапазоне: 4-((пурин-9-ил)метил)-5-Аr-2-ПКК, 4-арил-2-(1*H*-имидазол-1-ил)тиазолы, функционализованные альтернированные поли-β-пролины. Для наиболее активных представителей указанных классов определены фазы клеточного цикла, в которых происходит его блокирование под действием новых антипролиферативных агентов, изучены механизмы антипролиферативной активности. Имидазолилтиазол **380** ингибирует полимеризацию тубулина и киназу Аврора-А. Проведено молекулярное моделирование взаимодействия антипролиферативного агента **380** с киназой Аврора-А, указывающее на его связывание с АТФ-связывающим сайтом и возможность дальнейшей структурной оптимизации с целью увеличения целевой

активности. Акриламиды  $\beta$ -пролиновых олигомеров блокируют сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, определяющий резистентность и рост неопластических клеток. Для наиболее активного среди всех изученных соединений бромзамещённого димерного акриламида **172**, имеющего шесть стереогенных центров в молекулярном каркасе, определена энантиомерная форма, вносящая наибольший вклад в антипролиферативную активность. Соединение (+)-**172** ингибирует пролиферацию клеток PC-3-PTEN<sup>-/-</sup> и DU145-PTEN<sup>+/-</sup> со значением GI<sub>50</sub> 500 нМ.

## Глава 11. Экспериментальная часть

### 11.1. Синтетические методы, физико-химические свойства и спектральные характеристики соединений

В проведении синтезов использовались реагенты Lancaster, Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, других коммерческих поставщиков в предоставленном виде, если не указано иное. Растворители, реагенты, конечные продукты подвергались очистке/осушке в соответствии с принятыми лабораторными правилами [338]. Мониторинг полноты протекания реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ (пластины «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ», «Merk Silica Gel 60 F254»). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 различных производителей с размером частиц 0.040-0.063 мм. Температуры плавления (Т.пл.) определяли в открытом капилляре, приведены неисправленные значения.

Рентгеноструктурные исследования соединений **127**, **328** и **336** проведены А.О. Борисовой (ИНЭОС РАН), все остальные рентгеноструктурные исследования выполнены А.В. Чураковым (ИОНХ РАН). Использовались дифрактометры Bruker SMART APEX II, Bruker SMART APEX, Bruker D8 Venture. Структуры решались и уточнялись принятыми методами [339]. Полные кристаллографические параметры для исследованных соединений задепонированы в базе данных Кембриджского кристаллографического центра (the Cambridge Crystallographic Data Centre) под соответствующим номером CCDC и могут быть получены по запросу [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборах Bruker AM-300, AM-400, Agilent 400 MR, Bruker Avance с рабочей частотой 300, 400, 500 и 600 МГц при температуре 293-303 К в растворах в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-d}_6$  с использованием остаточных сигналов растворителя в качестве внутренних стандартов. Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в миллионных долях (м.д.), КССВ ( $J$ ) измерялись в герцах (Гц). Специальные ЯМР-эксперименты частично рассмотрены при обсуждении результатов и подробно изложены в соответствующих публикациях.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировались на приборах HP-5989 (методы ионизации EI, FAB; Карлсруэвский Технологический Институт, Германия) и Bruker maXis (метод ионизации ESI; ИОХ РАН).

Удельное вращение измеряли при длине волны 589 нм (D-линия Na) на поляриметрах ВНИЭКИПРОДМАШ ЕПО 1А; Perkin-Elmer-341 MC и Jasco DIP-360.

ВЭЖХ на хиральных носителях проводили на приборе SHIMADZU SPD-10A с различными видами колонок (Chiralpak AS-H, OD-H, IB-H колонки 4.6 × 250 mm, (Daicel Chemical Ind., Ltd.)).

Элементный состав соединений определяли на автоматических анализаторах Carlo Erba CHN, Vario micro cube Elementar.

При изложении экспериментальных методов, использованных в диссертационной работе, в скобках приведены номера таблиц и схем в обсуждении результатов, полученных указанными методами.

#### Общий метод синтеза иминоэфиров **1-38** (Таблица 2.10, Схема 2.12).

К суспензии 70.5 ммоль гидрохлорида метилового эфира  $\alpha$ -аминокислоты (*трет*-бутилового эфира глицина в случае **38**), 11.28 г (94 ммоль) безводного  $MgSO_4$  в 150 мл  $CH_2Cl_2$  прибавляли 8.5 мл (61 ммоль)  $Et_3N$ . Перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре 1 ч. Затем добавляли 47 ммоль ароматического альдегида и перемешивали 24 ч. Добавляли 150 мл воды, перемешивали в течение 30 минут и отделяли органическую фазу. Органическую фазу промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , водой, насыщенным раствором  $NaCl$ , затем сушили над  $Na_2SO_4$ . Растворитель упаривали в вакууме. Продукт реакции использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединения **1-38** характеризовались ЯМР  $^1H$  спектроскопией, и содержали до 5% исходного альдегида.

Общий метод синтеза рацемических соединений 40-60 (Таблица 2.11), 63, 64, (Схема 2.14), 65-72 (Таблица 2.12).

Раствор LiBr (4.18 г, 48.0 ммоль) в сухом ТГФ (16 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси *трет*-бутилакрилата (5.13 мл, 4.51 г, 35.2 ммоль) (для соединений **40-60**) { акриламида (2.50 г, 35.2 ммоль) (для соединений **63, 64**), акрилонитрила (2.31 мл, 1.87 г, 35.2 ммоль) (для соединений **65-72**) }, иминоэфира **1-37** (32 ммоль) и сухого ТГФ (54 мл) в атмосфере аргона. После охлаждения до 5 °С, добавляли по каплям Et<sub>3</sub>N (5.35 мл, 3.89 г, 38.4 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Обработывали добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3 x 40 мл). Объединённые органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители упаривали в вакууме. Продукты хроматографировали на силикагеле с использованием системы гексан/АсОEt 20 : 1 → 5 : 1 в качестве элюента.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**40**) [64]. Выход 65%. Бесцветные кристаллы. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.01 (с, 9H), 2.30-2.34 (м, 1H), 2.38-2.44 (м, 1H), 3.21-3.29 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.93 (т, *J* 8.4, 1H), 4.46 (д, *J* 7.9, 1H), 7.22-7.36 (м, 5H).

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**41**). Выход 81%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 100 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.08 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 2.29-2.35 м (1H, H<sup>3a</sup>); 2.40-2.48 м (1H, H<sup>3b</sup>); 2.55 уш.с (1H, NH); 3.25 т.д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 7.8, 6.6); 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 3.95 т (1H, H<sup>2</sup>, *J* 8.4); 4.44 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.8); 7.27 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.6); 7.46 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.6). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 27.54, 33.86, 50.00, 52.30, 59.77, 64.85, 80.90, 121.17, 129.06 (2C), 131.16 (2C), 138.54, 171.56, 173.58. Найдено, %: С 53.32; Н 5.79; N 3.48. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 53.14; Н 5.77; N 3.64.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**42**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 53 °С. Выход 93%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 0.96

(с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.15-2.23 (м, 1H, H-3); 2.26-2.34 (м, 1H, H-3); 3.23 (д.д, 1H, J 14.9, 7.1, H-4); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.86 (д.д, 1H, J 7.6, 7.6, H-2); 4.63 (м, 1H, H-5); 7.09-7.18 (м, 2H, Ar); 7.30 (д.д.д.д, 1H, J 13.5, 7.6, 5.4, 1.7, Ar); 7.51 (д.д.д, 1H, J 7.6, 1.7, 1.7, Ar). Найдено, %: С, 62.95; Н, 6.80; N, 4.24. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 63.14; Н, 6.86; N, 4.33.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(2,3-Дифторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**44**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 89 °С. Выход 92%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 1.00 (с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.16-2.33 (м, 2H, H-3); 3.25-3.31 (м, 1H, H-4); 3.69 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.82-3.91 (м, 1H, H-2); 4.71 (д.д, J 7.6, 7.6, 1H, H-5); 7.13-7.20 (м, 1H, Ar); 7.26-7.33 (м, 1H, Ar); 7.33-7.39 (м, 1H, Ar). Найдено, %: С, 59.59; Н, 6.12; N, 4.20. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 59.82; Н, 6.20; N, 4.10.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(5-метокси-2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**45**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 62-63 °С. Выход 80%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 1.00 (с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.14-2.31 (м, 2H, H-3); 3.20 (д.д.д, J 8.3, 8.3, 8.3, 1H, H-4); 3.69 (с, 3H, ArOCH<sub>3</sub>); 3.71 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.85 (д.д, J 8.5, 8.5, 1H, H-2); 4.63 (д, J 8.3, 1H, H-5); 6.81 (д.д.д, J 8.8, 3.3, 3.3, 1H, Ar); 7.00-7.11 (м, 2H, Ar). Найдено, %: С, 60.90; Н, 6.85; N, 3.89. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 61.18; Н, 6.85; N, 3.96.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**46**). Маслообразное вещество. Выход 95%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 1.02 (с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 2.13-2.29 (м, 2H, H-3); 3.22 (д.д.д, J 7.8, 7.8, 8.6, 1H, H-4); 3.27 (с, 1H, NH); 3.69 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.86 (д.д, J 8.3, 8.3, 1H, H-2); 4.46 (д, J 8.6, 1H, H-5); 7.26-7.32 (м, 3H, Ar); 7.39-7.41 (м, 1H, Ar). Найдено, %: С, 60.30; Н, 6.65; N, 4.00. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 60.09; Н, 6.53; N, 4.12.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**48**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 50-52 °С. Выход 85%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 0.96 (с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.97 (д.д, 1H, J 13.1, 7.8, H-3); 2.47-2.55 (м, 1H, H-3); 3.30-3.37 (м, 1H, H-4); 3.71 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.59 (д, 1H, J 8.3, H-5); 7.19-7.26 (м, 1H, Ar);

7.27-7.32 (м, 4H, Ar). Найдено, %: C, 67.80; H, 7.95; N, 4.59. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-бромфенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**49**). Выход 86%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 118-120 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.07 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.49 с (3H, 2-CH<sub>3</sub>); 2.07 д.д (1H, H<sup>3a</sup>, J 13.4, 7.8); 2.64 д.д (1H, H<sup>3b</sup>, J 13.4, 6.0); 2.95 уш.с (1H, NH); 3.31 т.д (1H, H<sup>4</sup>, J 7.8, 6.3); 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 4.58 д (1H, H<sup>5</sup>, J 7.8); 7.23 д (2H<sub>аром.</sub>, J 8.3); 7.44 д (2H<sub>аром.</sub>, J 8.3). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 27.05, 27.56, 40.58, 50.54, 52.55, 63.72, 65.53, 80.82, 121.14, 129.07 (2C), 131.16 (2C), 138.74, 171.44, 176.27. Найдено, %: C 54.38; H 6.01; N 3.38. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 54.28; H 6.07; N 3.52.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-*о*-толилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**50**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 115-116 °С. Выход 89%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 0.89 (с, 9H, *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.97 (д.д, J 13.0, 8.3, 1H, H-3); 2.34 (с, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2.51-2.55 (м, 1H, H-3); 2.99 (уш.с, 1H, NH); 3.35-3.41 (м, 1H, H-4); 3.71 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.75 (д, J 8.5, 1H, H-5); 7.06-7.15 (м, 3H, Ar); 7.33-7.39 (м, 1H, Ar). Найдено, %: C, 68.19; H, 8.20; N, 4.39. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**52**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 65–66 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>): δ<sub>H</sub> 0.97 (с, 9H, *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 1.34 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.89 (д.д, J 13.3, 7.8, 1H, H-3a), 2.45-2.50 (м, 1H, H-3b), 3.28 (уш.с, 1H, NH), 3.28-3.34 (м, 1H, H-4), 3.67 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.61 (д, J 8.2, 1H, H-5), 7.00 (т.д, J 8.3, 2.2, 1H, Ar), 7.06-7.11 (м, 2H, Ar), 7.27-7.32 (м, 1H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> 26.39, 27.58 (3C), 39.26, 49.65, 52.44, 62.54, 64.95, 79.94, 113.95 (д, J<sub>CF</sub> 21.4), 114.66 (д, J<sub>CF</sub> 21.4), 123.94, 129.94 (д, J<sub>CF</sub> 7.6), 144.74 (д, J<sub>CF</sub> 7.0), 162.34 (д, J<sub>CF</sub> 242.6), 171.38, 176.25. Найдено, %: C, 64.19; H, 7.09; N, 4.18. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 64.08; H, 7.17; N, 4.15.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**54**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 102-104 °С. Выход 87%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 0.93 (с, 9H, *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.96 (д.д, J 13.1, 8.3, 1H, H-3); 2.59 (dd;

J 13.1, 6.1, 1H, H-3); 3.14 (уш.с, 1H, NH); 3.44 (д.д.д, J 8.3, 8.3, 6.1, 1H, H-4); 3.69 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.91 (д, J 8.3, 1H, H-5); 7.22-7.32 (м, 2H, Ar); 7.38 (д.д, J 7.5, 1.8, 1H, Ar); 7.59 (д.д, J 7.5, 1.8, 1H, Ar). Найдено, %: C, 61.29; H, 6.90; N, 4.09. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 61.10; H, 6.84; N, 3.96.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**55**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 110-111 °С. Выход 97%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 0.98 (с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.91 (д.д, J 13.1, 7.8, 1H, H-3); 2.44-2.54 (м, 1H, H-3); 3.13 (уш.с, 1H, NH); 3.25-3.36 (м, 1H, H-4); 3.68 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.60 (д, J 8.8, 1H, H-5); 7.27-7.38 (м, 4H, Ar). Вычислено, %: C, 61.10; H, 6.84; N, 3.96. Найдено, %: C, 61.25; H, 6.80; N, 4.19. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 61.10; H, 6.84; N, 3.96.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(2-метоксифенил)-пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**56**). Выход 81%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 122-123 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (с, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.06 (д.д, 1H, H(3), J 13.6, J 8.1), 2.60 (д.д, 1H, H(3), J 13.6, J 3.5), 3.43-3.48 (м, 1H, H(4)), 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.71 (д, 1H, H(5), J 7.1), 6.85 (д, 1H<sub>аром.</sub>, J 8.1), 6.92 (д, 1H<sub>аром.</sub>, J 7.5), 7.20-7.25 (м, 1H<sub>аром.</sub>), 7.32 (д, 1H<sub>аром.</sub>, J 7.5). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 27.03, 27.46 (3C), 41.65, 49.07, 52.44, 55.18, 59.72, 65.10, 79.90, 109.80, 120.29, 126.43, 126.83, 128.19, 157.04, 172.59, 176.48. Найдено (%): C, 65.43; H, 7.71; N, 3.89. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 65.31; H, 7.79.; N, 4.01.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-фторфенил)-2-этилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**57**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 39 °С. Выход 95%. <sup>1</sup>H ЯМР: δ 0.80 (т, J 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.00 (с, 9H, t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); 1.59-1.78 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.99 (д.д, J 13.5, 7.8, 1H, H-3); 2.45 (д.д, J 13.5, 5.7, 1H, H-3); 3.04 (уш.с, 1H, NH); 3.24 (д.д.д, J 7.8, 7.8, 5.7, 1H, H-4); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.51 (м, 1H, H-5); 7.10-7.16 (м, 2H, Ar); 7.28-7.35 (м, 2H, Ar). Вычислено, %: C, 64.94; H, 7.46; N, 3.99. Найдено, %: C, 65.05; H, 7.58; N, 3.79. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 64.94; H, 7.46; N, 3.99.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-метоксифенил)-2-этилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**58**). Маслообразное вещество. Выход 97%. <sup>1</sup>H



ЯМР:  $\delta$  0.79 (т,  $J$  7.3, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.00 (с, 9H,  $t\text{-C}_4\text{H}_9$ ); 1.57-1.77 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.98 (д.д,  $J$  13.5, 7.8, 1H, H-3); 2.43 (д.д,  $J$  13.5, 5.6, 1H, H-3); 2.95 (д,  $J$  9.5, 1H, NH); 3.20 (д.д.д,  $J$  7.8, 7.8, 5.6, 1H, H-4); 3.71 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.72 (с, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4.43 (д.д,  $J$  9.5, 7.8, 1H, H-5); 6.87 (д,  $J$  8.6, 2H, Ar); 7.18 (д,  $J$  8.6, 2H, Ar). Найдено, %: C, 65.95; H, 8.00; N, 3.70.  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C, 66.09; H, 8.04; N, 3.85.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-изобутил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**59**). Выход 91%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 82 °С. ЯМР  $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 0.78 (д,  $J$  6.1, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.89 (д,  $J$  6.1, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95 (с, 9H,  $t\text{-C}_4\text{H}_9$ ), 1.62-1.70 (м, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.00 (д.д,  $J$  13.4, 7.8, 1H, H-3a), 2.37 (д.д,  $J$  13.4, 5.6, 1H, H-3b), 3.05 (д,  $J$  9.6, 1H, NH), 3.26 (т.д,  $J$  7.8, 5.6, 1H, H-4), 3.70 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.49 (т,  $J$  8.3, 1H, H-5), 7.21-7.33 (м, 5H, Ar). Найдено, %: C, 69.73; H, 8.68; N, 3.78.  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C, 69.78; H, 8.64; N, 3.87.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-изобутил-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**60**). Маслообразное вещество. Выход 92%.  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  0.83 (д, 3H,  $J$  6.4,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 0.91 (д, 3H,  $J$  6.4,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 0.99 (с, 9H,  $t\text{-C}_4\text{H}_9$ ); 1.61-1.81 (м, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.05 (д.д, 1H,  $J$  13.2, 7.8, H-3); 2.45 (д.д, 1H,  $J$  13.2, 6.4, H-3); 3.36 (д.д.д, 1H,  $J$  7.8, 7.8, 6.4, H-4); 3.73 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 4.60 (м, 1H, H-5); 7.37 (д.д, 1H,  $J$  7.8, 4.9, Ar); 7.69 (д.д.д, 1H,  $J$  7.8, 1.7, 1.7, Ar); 8.46 (д.д, 1H,  $J$  4.9, 1.7, Ar); 8.52 (д, 1H, 1.7, Ar). Вычислено, %: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Найдено, %: C, 66.18; H, 8.30; N, 7.90.  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-2-метил-5-(4-цианофенил)пирролидин-2-карбоксилат (**63**). Выход 71%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 235–237 °С (разл.). ЯМР  $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 1.36 (с, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.87 (д.д,  $J$  13.0, 7.6, 1H, H-3a), 2.43 (д.д,  $J$  13.0, 6.8, 1H, H-3b), 3.28 (уш.с, 1H, NH), 3.26-3.32 (м, 1H, H-4), 3.67 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.60 (д,  $J$  6.6, 1H, H-5), 6.53 (д,  $J$  1.0, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.22 (д,  $J$  1.0, 1H,  $\text{CONH}_2$ ), 7.49 (д,  $J$  8.4, 2H, Ar), 7.70 (д,  $J$  8.4, 2H, Ar); ЯМР  $^{13}\text{C}$ :  $\delta_{\text{C}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 26.79, 46.14, 49.09, 52.49, 62.92, 65.14, 109.58, 119.53, 128.74 (2C), 131.84 (2C), 147.85 173.63, 176.56.

Найдено, %: С, 62.81; Н, 5.93; N, 14.78.  $C_{15}H_{17}N_3O_3$ . Вычислено, %: С, 62.71; Н, 5.96; N, 14.63.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-изобутил-4-карбамоил-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксилат (**64**). Выход 67%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 203–205 °С (разл.). ЯМР  $^1H$ :  $\delta_H$  (ДМСО- $d_6$ ) 0.78 (д,  $J$  6.1, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 0.88 (д,  $J$  6.1, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.61-1.71 (м, 3H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 1.93 (д.д,  $J$  13.2, 7.6, 1H, H-3a), 2.38 (д.д,  $J$  13.1, 5.6, 1H, H-3b), 3.14 (уш.с, 1H, NH), 3.23 (т.д,  $J$  7.6, 5.6, 1H, H-4), 3.67 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.46 (д,  $J$  6.9, 1H, H-5), 6.52 (д,  $J$  1.8, 1H,  $CONH_2$ ), 7.23 (д,  $J$  1.8, 1H,  $CONH_2$ ), 7.29 (д.д.д,  $J$  7.9, 4.8, 0.7, 1H, Ar), 7.66 (д.т,  $J$  7.9, 1.7, 1H, Ar), 8.39 (д.д,  $J$  4.8, 1.7, 1H, Ar), 8.49 (д,  $J$  2.2, 1H, Ar);  $\delta_C$  (ДМСО- $d_6$ ) 23.22, 24.47, 25.19, 41.04, 48.19, 48.71, 52.26, 61.77, 68.55, 123.30, 134.93, 136.59, 148.25, 149.09, 174.07, 176.34. Найдено, %: С, 63.11; Н, 7.61; N, 13.58.  $C_{16}H_{23}N_3O_3$ . Вычислено, %: С, 62.93; Н, 7.59; N, 13.76.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (**65**). Выход 41%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 90 °С. Лит.: т.пл. 93-94 °С [64]. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.46-2.55 м (1H, H-3); 2.57-2.64 м (1H, H-3); 2.69 уш.с (1H, NH); 3.26-3.32 м (1H, H-4); 3.83 с (3H,  $COOCH_3$ ); 3.99 д.д (1H, H-2,  $J$  8.5, 6.7); 4.42 д (1H, H-5,  $J$  6.3); 7.32-7.38 м (1H, Ar); 7.41 т (2H, Ar,  $J$  7.3); 7.49 д (2H, Ar,  $J$  7.6). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.15; 35.94; 52.59; 58.55; 64.70; 119.28; 127.04 (2C); 128.54; 128.67 (2C); 137.72; 172.96. Найдено, %: С, 67.99; Н, 6.03; N, 12.28.  $C_{13}H_{14}N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17.

Метил (2*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (**66**). Выход 20%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 77 °С. Лит.: бесцветная жидкость [64]. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.48-2.61 м (3H, H-3, NH); 2.83 к (1H, H-4,  $J$  9.0); 3.80 с (3H,  $COOCH_3$ ); 4.08 д.д (1H, H-2,  $J$  8.8, 5.3); 4.37 д (1H, H-5,  $J$  9.0); 7.33-7.42 м (3H, Ar); 7.48-7.52 м (2H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.31; 36.42; 52.54; 58.54; 67.27; 119.76; 126.63 (2C); 128.65; 128.95 (2C); 138.81; 173.68. Найдено, %: С, 67.70; Н, 6.18; N, 12.10.  $C_{13}H_{14}N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(2-фторфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (67). Выход 41%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 51 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.44-2.52 м (1H, H-3); 2.59 м (2H, H-3, NH); 3.42-3.49 м (1H, H-4); 3.82 с (3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.97 д.д (1H, H-2, *J* 8.8, 6.8); 4.67 д (1H, H-5, *J* 6.6); 7.04-7.12 м (1H, Ar); 7.22 т.д (1H, Ar, *J* 7.6, 0.8); 7.30-7.37 м (1H, Ar); 7.73 т.д (1H, Ar, *J* 7.6, 1.0). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 34.01; 34.62; 52.56; 58.03; 58.23; 115.14 д (*J*<sub>CF</sub> 22.0); 119.12; 124.50 д (*J*<sub>CF</sub> 2.9); 125.16 д (*J*<sub>CF</sub> 13.2); 127.87 д (*J*<sub>CF</sub> 3.7); 129.92 д (*J*<sub>CF</sub> 8.8); 160.22 д (*J*<sub>CF</sub> 245.9); 172.72. Найдено, %: С, 62.72; Н, 5.29; N, 11.18. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.90; Н, 5.28; N, 11.28.

Метил (2*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-5-(2-фторфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (68). Выход 21%. Маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.49-2.54 м (2H, H-3); 2.61 уш.с (1H, NH); 3.01 к (1H, H-4, *J* 8.1); 3.80 с (3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.12 т (1H, H-2, *J* 7.3); 4.71 д (1H, H-5, *J* 8.1); 7.09 д.д.д (1H, Ar, *J* 10.6, 8.3, 0.8); 7.18 т.д (1H, Ar, *J* 7.6, 0.8); 7.29-7.36 м (1H, Ar); 7.59 т.д (1H, Ar, *J* 7.6, 1.5). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 34.11; 35.11; 52.54; 58.70; 61.05; 115.84 д (*J*<sub>CF</sub> 21.22); 119.64; 124.68 д (*J*<sub>CF</sub> 3.7); 125.95 д (*J*<sub>CF</sub> 12.4); 128.43 д (*J*<sub>CF</sub> 3.7); 130.12 д (*J*<sub>CF</sub> 8.1); 160.73 д (*J*<sub>CF</sub> 246.6); 173.33. Найдено, %: С, 63.15; Н, 5.39; N, 11.18. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.90; Н, 5.28; N, 11.28.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(3-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (69). Выход 50%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 97-99 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.20-2.27 м (1H, H-3); 2.52-2.58 м (1H, H-3); 3.62-3.67 м (1H, NH); 3.70 с (3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.71-3.76 м (1H, H-4); 3.90-3.96 м (1H, H-2); 4.43 д.д (1H, H-5, *J* 6.1, 6.1); 7.32-7.44 м (3H, Ar); 7.55-7.58 м (1H, Ar). Найдено, %: С, 59.15; Н, 5.01; N, 10.69. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: 58.99; Н, 4.95; N, 10.58.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (70). Выход 49%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 132-133 °С. Лит.: т.пл. 137-138 °С [64]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 13.6, 7.3), 2.8 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 13.7, 3.2), 2.86-2.90 уш.с (1H, NH), 3.33 д.д.д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 7.4, 3.3, 6.0), 3.85 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.56 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 5.1), 7.33-7.48 м (5H, Ar).

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(2-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (**71**). Выход 58%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 95 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.42 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.24 д.д (1H, H-3, *J* 13.2, 8.1); 2.64 д.д (1H, H-3, *J* 13.2, 4.1); 3.38-3.44 м (1H, NH); 3.70 с (3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.86 д.д.д (1H, H-4, *J* 8.1, 6.0, 4.1); 4.87 д.д (1H, H-5, *J* 6.0); 7.32 т.д (1H, Ar, *J* 7.5, 1.8); 7.39 т.д (1H, Ar, *J* 7.5, 1.3); 7.49 д.д (1H, Ar, *J* 7.8, 1.3); 7.84 д.д (1H, Ar, *J* 7.8, 1.8). Найдено, %: С, 60.15; Н, 5.31; N, 10.19. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 60.33; Н, 5.42; N, 10.05.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(4-хлорфенил)-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (**72**). Выход 70%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 101-102 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.40 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.16 д.д (1H, H-3, *J* 7.8, 13.2); 2.65 д.д (1H, H-3, *J* 3.7, 13.2); 3.38 д (1H, NH, *J* 6.1); 3.70 с (3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.65-3.69 м (1H, H-4); 4.60 д.д (1H, H-5, *J* 6.1, 6.1); 7.39-7.50 м (4H, Ar). Найдено, %: С, 60.45; Н, 5.55; N, 10.29. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 60.33; Н, 5.42; N, 10.05.

Бис[5-(4-бромфенил)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоксилато]медь(II) дигидрат (**62**) (Рисунок 2.4).

(2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-Бромфенил)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (**61**) (0.200 г, 0.54 ммоль) суспендировали в 6 мл MeOH. Безводный хлорид меди(II) (0.036 г, 0.27 ммоль) добавили к суспензии одной порцией при перемешивании. Сразу образовался глубоко окрашенный синий раствор. Через 1 ч раствор разбавили MeOH до концентрации 9 мМ, и оставили медленно испаряться. Через 2 недели образовались тёмно-синие кристаллы комплексного соединения **62**. Полные кристаллографические параметры для комплексного соединения **62** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 852075.

Каталитическое асимметрическое 1,3-ДЦ иминоглицинатов **1** и **2** и *трет*-бутилакрилата – синтез энантиомеров **40** и **41** (Таблица 2.26)

Zn(OTf)<sub>2</sub> (71 мг, 0.195 ммоль) взвесили в герметизированном боксе в атмосфере азота и перенесли в прокалённую на пламени и заполненную азотом

реакционную колбу. В колбу последовательно добавили лиганд **FAM** (*ent*-**FAM**) [71] (77.5 мг, 0.215 ммоль), сухой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 мл). Содержимое колбы перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем охладили до  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  и внесли последовательно иминоэфир **2** (500 мг, 1.95 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (27.5 мкл, 0.195 ммоль), *трет*-бутилакрилат (313 мкл, 2.13 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч по ТСХ регистрировали интенсивное пятно продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/ $\text{AcOEt}$  2:1.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**41**) [128]. Бесцветные кристаллы (653 мг, 87%): т.пл.  $84\text{ }^\circ\text{C}$ . 90% *ee* (HPLC, Chiralpak OD-H,  $t_R$  8.7 мин). Однократная перекристаллизация из гексана повышает *ee* до 99%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.07 (с, 9H,  $\text{COO}^t\text{Bu}$ ); 2.31 (д.д.д, 1H,  $J$  13.3, 8.2 and 6.3, H-3B); 2.43 (dt, 1H,  $J$  13.3 and 8.2, H-3A); 3.22-3.27 (м, 1H, H-4); 3.81 (с, 3H,  $\text{COOMe}$ ); 3.94 (т, 1H,  $J$  8.4, H-2); 4.43 (д, 1H,  $J$  7.8, H-5); 7.26 (д, 1H,  $J$  8.6,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.45 (д, 1H,  $J$  8.6,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**41**) [128]. Бесцветные кристаллы (653 мг, 87%): т.пл.  $\text{mp } 84\text{ }^\circ\text{C}$ . 93% *ee* (HPLC, Chiralpak OD-H,  $t_R$  7.0 мин). Однократная перекристаллизация из гексана повышает *ee* до >99%.  $^1\text{H}$  ЯМР идентичен спектру (-)-**41**.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**40** [71]. Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл.  $75\text{-}77\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{26} -33.7^\circ$  ( $c$  1.16,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.01 (с, 9H), 2.30-2.34 (м, 1H), 2.38-2.44 (м, 1H), 3.21-3.29 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.93 (т,  $J$  8.4, 1H), 4.46 (д,  $J$  7.9, 1H), 7.22-7.36 (м, 5H). HPLC: 99.4% *ee*, определено на Chiralcel AS колонке, гептан/*i*-PrOH 95:5, 1 мл/мин,  $t_R(\text{minor})$  7.40 мин,  $t_R(\text{major})$  9.08 мин.

AgOAc/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ глутаматных иминоэфиров 34, 36, 37 и метилакрилата/диметилмалеата/диметилфумарата (Таблицы 2.13 и 2.14).

Растворяли 2.0 ммоль иминоэфира в 10 мл толуола в инертной атмосфере. Добавляли 2.4 ммоль диполярфила и 0.37 г (2.2 ммоль) AgOAc. К полученной суспензии по каплям прибавляли раствор 0.24 г (2.4 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 20 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре без доступа света 24-48 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле.

Диметил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**73**). Выход 85%, светло-желтые кристаллы, т.пл. 60-62 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.95-2.03 м (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.06-2.12 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20-2.24 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.33-2.40 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.49 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 5.0, 13.5), 3.11 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.12 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.35 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.55 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.54 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.8), 7.21-7.34 м (5H, Ar). Найдено, %: С 61.92; Н 6.34; N 3.85. С<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 61.88; Н 6.64; N 4.01.

Диметил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**74**). Выход 62%, маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.95-2.01 м (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.03-2.08 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.19-2.22 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.32-2.39 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.43-2.46 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.04 д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 9.0), 3.20 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.56 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 с (9H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.8), 6.72 д.д (1H, Ar, *J* 2.0, 8.5), 6.82 д (1H, Ar, *J* 2.0), 6.88 д (1H, Ar, *J* 8.5). Найдено, %: С 58.58; Н 6.70; N 3.62. С<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.67; Н 6.65; N 3.42.

Диметил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**75**). Выход 84%, желтые кристаллы, т.пл. 60-61 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.97-2.03 м (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.08-2.13 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.22-2.25 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.33-2.39 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.48-2.56 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.13 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.44 д.т (1H, H<sup>4</sup>, *J* 6.3, 7.5), 3.56 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72

с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 уш.с (1H, H<sup>5</sup>), 7.33 д.д (1H, Ar, *J* 4.8, 8.0), 7.62 д.т (1H, Ar, *J* 1.8, 8.0), 8.44 м (2H, Ar). Найдено, %: С 58.09; Н 6.52; N 7.69. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 58.28; Н 6.33; N 8.00.

Триметил (2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-фенилпирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**76**). Выход 68%, маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.06-2.27 м (3H), 2.41-2.45 м (1H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.14 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.53 м (3H, H<sup>1</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>), 3.55 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.49 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 4.9, 11.0), 7.23-7.26 м (5H, Ar). Найдено, %: С 60.15; Н 6.15; N 3.68. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.96; Н 6.19; N 3.44.

Триметил (2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**77**). Выход 64%, бесцветные кристаллы, т.пл. 105-107 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.01-2.11 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16-2.22 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.24-2.29 м (1H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.38-2.45 м (1H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.21 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36-3.47 м (3H, H<sup>1</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>), 3.56 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 4.3, 10.4), 6.77-6.81 м (1H, Ar), 6.89-6.92 м (2H, Ar). Найдено, %: С 56.72; Н 6.37; N 2.95. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub>. Вычислено, %: С 56.53; Н 6.25; N 3.00.

Триметил (2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**78**). Выход 88%, маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.01-2.22 м (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.24-2.26 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.40-2.47 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.15 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.49-3.60 м (3H, H<sup>1</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>), 3.62 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.58 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.1, 10.4), 7.36 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.9, 7.8), 7.71 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 8.0), 8.47 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 3.1), 8.51 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 1.8). Найдено, %: С 56.00; Н 5.95; N 6.97. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 55.88; Н 5.92; N 6.86.

Триметил (2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-фенилпирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**79**). Выход 74%, маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.91-1.95 м (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.24-2.32 м

(1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.39-2.46 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.09 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31 уш.с (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.57 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 м (1H), 3.79 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 м (1H), 4.71 т (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  8.1), 7.26-7.32 м (5H, Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.98, 20.62, 27.67, 29.02, 51.25, 52.04, 52.70, 54.05, 59.69, 61.85, 69.13, 127.14, 127.93, 140.08, 170.29, 171.02, 172.96, 173.09. Найдено, %: С 58.88; Н 6.17; N 3.64.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ . Вычислено, %: С 58.96; Н 6.19; N 3.44.

Триметил (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-5-оксо-3-фенилтетрагидро-1*H*-пирролизин-1,2,7*a*(5*H*)-трикарбоксилат (**80**). Выход 12%, бесцветные кристаллы, т.пл. 118-120 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.00-2.09 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 2.26-2.33 м (2H,  $\text{H}^6$ ), 2.71-2.80 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 3.13 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 д.д (1H,  $\text{H}^1$ ,  $J$  5.3, 8.8), 4.07 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  5.6), 5.35 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  8.8), 7.24-7.31 м (5H, Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.89, 32.49, 50.64, 51.41, 52.30, 52.99, 53.11, 61.08, 74.06, 126.64, 127.93, 137.45, 170.00, 170.65, 172.85, 176.61. Найдено, %: С 60.75; Н 5.62; N 3.93.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ . Вычислено, %: С 60.79; Н 5.64; N 3.73. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **80** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 640006.

Триметил (2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**81**). Выход 3%, маслообразное вещество. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.84-1.90 м (2H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 2.23-2.31 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.37-2.43 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.18 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 д (1H,  $\text{H}^1$ ,  $J$  7.1), 3.56 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 м (1H), 3.72 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 м (1H), 3.77 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 т (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  7.5), 6.77 д.д (1H, Ar,  $J$  2.0, 8.3), 6.87 д (1H, Ar,  $J$  8.3), 6.93 д (1H, Ar,  $J$  2.0). Найдено, %: С 56.74; Н 6.24; N 3.15.  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{10}$ . Вычислено, %: С 56.53; Н 6.25; N 3.00.

Триметил (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-3-(3,4-диметоксифенил)-5-оксотетрагидро-1*H*-пирролизин-1,2,7*a*(5*H*)-трикарбоксилат (**82**). Выход 71%, бесцветные кристаллы, т.пл. 170-172 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.01-2.07 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 2.25-2.31 м (2H,  $\text{H}^6$ ), 2.71-2.78 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 3.23 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 д.д (1H,  $\text{H}^1$ ,  $J$  6.6, 8.8), 4.11 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$



6.6), 5.28 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.6), 6.72 д.д (1H, Ar, *J* 1.5, 8.1), 6.80 д (1H, Ar, *J* 2.0), 6.86 д (1H, Ar, *J* 8.3). Найдено, %: С 57.88; Н 5.86; N 3.14. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 57.93; Н 5.79; N 3.22.

Триметил (2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(5-пиридин-3-ил)пирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**83**). Выход 55%, маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.88-1.95 м (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.41-2.45 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.08 с (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.12 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 с (1H, H<sup>4</sup>), 3.82 с (1H, H<sup>3</sup>), 4.79 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.1), 7.34 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.8, 8.1), 7.72 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 7.8), 8.45 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.3), 8.50 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 1.5). Найдено, %: С 56.02; Н 6.00; N 6.70. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 55.88; Н 5.92; N 6.86.

Триметил (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-3-(пиридин-3-ил)-5-оксотетрагидро-1*H*-пирролизин-1,2,7*a*(5*H*)-трикарбоксилат (**84**). Выход 13%, маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.99-2.08 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.25-2.34 м (2H, H<sup>6</sup>), 2.71-2.78 м (1H, H<sup>7</sup>), 3.07 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 3.5), 4.06 д.д (1 H, H<sup>2</sup>, *J* 3.7, 8.8), 5.37 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 9.1), 7.31 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.8, 7.8), 7.71 д.т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 1.8, 8.1), 8.43 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 1.4, 4.8), 8.52 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 2.0). Найдено, %: С 57.58; Н 5.39; N 7.43. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 57.44; Н 5.36; N 7.44.

AgOAc/Et<sub>3</sub>N-индуцируемое 1,3-ДЦ иминоэфиров и дивинилсульфона (Таблица 2.15, Схема 2.15).

Растворили 2.0 ммоль иминоэфира в 10 мл толуола в инертной атмосфере. Добавляли 2.4 ммоль дивинилсульфона и 0.37 г (2.2 ммоль) AgOAc. К полученной суспензии по каплям прибавляли раствор 0.24 г (2.4 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 20 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре без доступа света 24-48 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**85**). Выход 13%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 111-112 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.66-2.80 м (2Н, Н-3); 3.09 уш.с (1Н, NH); 3.76 д.д.д (1Н, Н-4, *J* 8.3, 6.3, 6.3); 3.84 с (3Н, COOCH<sub>3</sub>); 4.02 д.д (1Н, Н-2, *J* 8.3, 8.3); 4.57 д (1Н, Н-5, *J* 6.3); 5.39 д.д (1Н, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.4, 9.9); 5.61 д (1Н, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 9.9); 5.92 д (1Н, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.4, CH<sub>2</sub>=CH); 7.31-7.39 м (3Н, Ar); 7.42-7.46 м (2Н, Ar). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 30.74; 52.54; 58.46; 64.26; 67.27; 128.25 (2С); 128.33 (2С); 128.40; 129.53; 134.97; 136.10; 172.35. Найдено, %: С, 56.81; Н, 5.87; N, 4.48. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 56.93%; Н, 5.80%; N, 4.74.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-5-(4-бромфенил)-4-(винилсульфонил)пирролидин-2-карбоксилат (**86**). Выход 24%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 158-159 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.37 (д.д.д, 1Н, Н(3), *J* 14.0, *J* 8.0, *J* 6.6), 2.51-2.57 (м, 1Н, Н(3)), 3.50 (т, 1Н, NH, *J* 7.7), 3.70 (с, 3Н, COOCH<sub>3</sub>), 3.90 (кв, 1Н, Н(2), *J* 8.2), 4.05-4.10 (м, 1Н, Н(4)), 4.52 (т, 1Н, Н(5), *J* 7.5), 5.74 (д, 1Н, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.5), 5.85 (д, 1Н, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 9.9), 6.28 (д.д, 1Н, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.5, *J* 9.9), 7.38 (д, 2Н<sub>аром.</sub>, *J* 8.6), 7.48 (д, 2Н<sub>аром.</sub>, *J* 8.6). ЯМР <sup>13</sup>С (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 30.36, 52.40, 57.72, 62.42, 65.05, 120.91, 129.15, 130.75 (2С), 131.15 (2С), 136.50, 137.97, 173.12. Найдено (%): С, 45.18; Н, 4.35; N, 3.63. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>S. Вычислено (%): С, 44.93; Н, 4.31; N, 3.74.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)5-(2-фторфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**87**). Выход 26%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 97-99 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.73-2.89 м (2Н, Н-3); 3.20 уш.с (1Н, NH); 3.85 с (3Н, COOCH<sub>3</sub>); 3.87-3.92 м (1Н, Н-4); 3.99 д.д (1Н, Н-2, *J* 9.1, 7.6); 4.61 д (1Н, Н-5, *J* 6.1); 5.65 м (1Н, CH<sub>2</sub>=CH); 5.81-5.85 м (2Н, CH<sub>2</sub>=CH); 6.99-7.06 м (1Н, Ar); 7.21 т (1Н, Ar, *J* 7.6); 7.30-7.37 м (1Н, Ar); 7.56 т (1Н, Ar, *J* 7.3). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 30.97; 52.54; 58.11; 58.70; 64.39; 114.63 д (*J*<sub>CF</sub> 21.2); 123.25 д (*J*<sub>CF</sub> 13.9); 124.22; 128.36 д (*J*<sub>CF</sub> 3.7); 129.75 д (*J*<sub>CF</sub> 8.7); 129.80; 135.08; 160.77 д (*J*<sub>CF</sub> 245.9); 171.99. Найдено, %: С, 53.87; Н, 5.07; N, 4.68. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 53.66; Н, 5.15; N, 4.47.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)5-(3-фторфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**88**). Выход 19%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 99-100 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н

(CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.64-2.78 м (2H, H-3); 3.00 уш.с (1H, NH); 3.77 д.д.д (1H, H-4, *J* 7.8, 6.6, 6.6); 3.84 с (3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.01 т (1H, H-2, *J* 8.3); 4.58 д (1H, H-5, *J* 6.6); 5.60-5.75 м (2H, CH<sub>2</sub>=CH); 5.98 д (1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.2); 7.03 т.д (1H, Ar, *J* 8.3, 1.5); 7.18-7.27 м (2H, Ar); 7.34 д.д.д (1H, Ar, *J* 7.8, 7.8, 6.1). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 30.61; 52.57; 58.28; 63.56; 66.76; 115.25 д (*J*<sub>CF</sub> 21.2); 115.40 д (*J*<sub>CF</sub> 22.7); 124.03; 129.77 д (*J*<sub>CF</sub> 8.1); 129.86; 134.90; 139.01 д (*J*<sub>CF</sub> 7.3); 162.65 д (*J*<sub>CF</sub> 247.4); 172.25. Найдено, %: С, 53.52; Н, 5.05; N, 4.28. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 53.66; Н, 5.15; N, 4.47. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **88** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 713365.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)-2-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**89**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 73-75 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.56 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (д.д, 1H, H(3), *J* 14.8, *J* 8.2), 3.13 (д.д, 1H, H(3), *J* 14.8, *J* 5.0), 3.78 (д.д.д, 1H, H(4), *J* 8.2, *J* 6.3, *J* 5.0), 3.85 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.74 (д, 1H, H(5), *J* 6.3), 5.38 (д.д, 1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.4, *J* 10.0), 5.59 (д, 1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 10.0), 5.90 (д, 1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.4), 7.30-7.38 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.40-7.43 (м, 2H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 27.46, 37.69, 52.83, 62.95, 64.35, 68.18, 128.17 (2C), 128.37 (3C), 129.45, 134.89, 136.22, 175.29. Найдено (%): С, 58.38; Н, 6.27; N, 4.66. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено (%): С, 58.23; Н, 6.19; N, 4.53.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-2-бензил-4-(винилсульфонил)-5-(3-фторфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**90**). Выход 64%. Маслообразное вещество. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.39 (д.д, 1H, H(3), *J* 14.4, *J* 8.3), 2.75 (д.д, 1H, H(3), *J* 14.4, *J* 6.0), 3.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (д, 1H, NH, *J* 8.5), 3.67 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.16 (кв, 1H, H(4), *J* 6.9), 4.82 (т, 1H, H(5), *J* 7.6), 5.72 (д, 1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.5), 5.82 (д, 1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 9.9), 6.24 (д.д, 1H, CH<sub>2</sub>=CH, *J* 16.5, *J* 9.9), 7.06-7.15 (м, 2H<sub>аром.</sub>), 7.18-7.36 (м, 7H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 34.99, 44.37, 52.46, 61.23, 65.47, 68.75, 114.72 (д, *J* 21.0), 115.72 (д, *J* 22.0), 124.91, 127.16, 128.60 (2C), 129.07, 129.85 (д, *J* 8.0), 130.27 (2C), 136.37, 137.11, 141.46 (д, *J* 6.6), 162.20 (д, *J* 242.0), 174.11. Найдено (%): С, 62.35; Н, 5.37; N, 3.69. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>S. Вычислено (%): С, 62.52; Н, 5.50; N, 3.47.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**91**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 148-150 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.04 т (2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, *J* 7.5), 2.21-2.24 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.31-2.34 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.37-2.40 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.82 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 4.0, 15.2), 3.40 д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 11.0), 3.53 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 м (1H, H<sup>4</sup>), 4.64 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.0, 11.0), 5.61 д (1H, CH=CH<sub>2</sub>, *J* 16.5), 5.65 д (1H, CH=CH<sub>2</sub>, *J* 9.8), 5.94 д.д (1H, CH=CH<sub>2</sub>, *J* 9.8, 16.5), 7.26-7.36 м (5H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 29.56, 33.68, 36.48, 51.22, 52.38, 61.83, 66.03, 66.68, 127.51, 127.62, 127.95, 128.12, 135.70, 136.65, 172.75, 173.94. Найдено, %: С 56.52; Н 5.92; N 4.02. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 56.68; Н 6.08; N 3.67. Полные кристаллографические параметры для соединения **91** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 245808.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-карбоксилат (**92**). Выход 67%. Маслообразное вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): δ 6.92 (д, *J* 2.0, 1H, Ar), 6.87 (д, *J* 8.1, 1H, Ar), 6.82 (д.д, *J* 8.1, 2.0, 1H, Ar), 5.93 (д.д, *J* 16.4, 9.6, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.74-5.63 (м, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.54 (д.д, *J* 10.0, 6.0, 1H, H-5), 4.05 (м, 1H, H-4), 3.72 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (д, *J* 10.0, 1H, NH), 2.76 (д.д, *J* 15.0, 4.2, 1H, H-3), 2.38-2.26 (м, 2H, H-3, CH<sub>2</sub>COOMe), 2.23-2.15 (м, 1H, CH<sub>2</sub>COOMe), 2.00 (т, *J* 7.6, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe). Найдено, %: С, 54.48; Н, 6.14; N, 3.25. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>S. Вычислено (%): С, 54.41; Н, 6.16; N, 3.17.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-(винилсульфонил)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксилат (**93**). Выход 72%. Бежевые кристаллы, т.пл. 118-120 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): δ 8.54 (д, *J* 2.0, 1H, Py), 8.44 (д.д, *J* 4.8, 1.6, 1H, Py), 7.72 (д.т, *J* 8.0, 1.6, 1H, Py), 7.33 (д.д, *J* 8.0, 4.8, 1H, Py), 6.40 (д.д, *J* 16.4, 9.6, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.80 (д, *J* 9.6, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.63 (д, *J* 16.4, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.74 (д.д, *J* 9.2, 6.8, 1H, H-5), 4.22-4.17 (м, 1H, H-4), 3.72 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (д, *J* 9.2, 1H, NH), 2.75 (д.д, *J* 14.8, 5.2, 1H, H-3), 2.40-2.32 (м, 2H, H-3, CH<sub>2</sub>COOMe), 2.28-2.20 (м, 1H, CH<sub>2</sub>COOMe), 2.04 (т, *J* 8.0, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe).

Найдено, %: С, 53.33; Н, 5.74; N, 7.32.  $C_{17}H_{22}N_2O_6S$ . Вычислено (%): С, 53.39; Н, 5.80; N, 7.32.

Метилловый эфир (*S*)-4-оксо-2-фталимидобутановой кислоты ((-)-**94**) [99]. К раствору 31.1 г (0.106 моль) метилового эфира (*S*)-4-метилсульфанил-2-фталимидобутановой кислоты в 150 мл  $CCl_4$  добавляли одной порцией 14.15 г (0.106 моль) *N*-хлорсукцинимид, перемешивали в инертной атмосфере 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали в инертной атмосфере, фильтрат промывали  $CCl_4$  (3 x 30 мл). Добавляли к объединённым органическим фазам 640 мл воды и барботировали аргон при перемешивании 20 ч, поглощая выделяющиеся газы конц.  $HNO_3$ . Из водной фазы продукты реакции экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (3 x 100 мл). Объединённые органические фазы промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , водой и сушили  $Na_2SO_4$ , упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (градиентное элюирование в системе петролейный эфир /  $EtOAc$  10:1, 5:1, 1:1). Выход 27%,  $[\alpha]_D^{20} -30.0^\circ$  ( $CHCl_3$ , *c* 1.49), *ee* 62%. Лит.:  $[\alpha]_D^{20} -44.4^\circ$  ( $CHCl_3$ , *c* 1.49), *ee* 92% [99]. ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.27 д.д (1H, *J* 7.8, 18.3), 3.55 д.д (1H, *J* 6.3, 18.3), 3.74 с (3H), 5.50 т (1H, *J* 7.0), 7.72-7.95 м (4H), 9.80 с (1H).

Метилловый эфир (*SR*)-4-оксо-2-фталимидобутановой кислоты (**94**) (Схема 2.17) получен по методу для оптически активного аналога [99] из метилового эфира DL-метионина. Бесцветные кристаллы, т.пл. 122-123 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.28 д.д (1H, *J* 18.4, 7.6), 3.55 д.д (1H, *J* 18.4, 6.0), 3.74 с (3H,  $OCH_3$ ), 5.50 д.д (1H,  $CHCOOCH_3$ , *J* 7.6, 6.0), 7.74-7.79 м (2H, Ph<sub>t</sub>), 7.85-7.90 м (2H, Ph<sub>t</sub>), 9.81 с (1H,  $CHO$ ).

Метил 4-(винилсульфонил)-5-((*S*)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метокси-3-оксопропил)-2-(3-метокси-3-оксопропил)пирролидин-2-карбоксилат ((-)-**96**). Выход 19%,  $[\alpha]_D^{20} -15.0^\circ$  ( $CHCl_3$ , *c* 1.0), бесцветные кристаллы, т.пл. 73-75 °С. ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) (основной изомер): 1.62-1.78 м (2H), 1.79-1.88 м (2H), 2.09-2.18 м (1H), 2.29-2.37 м (1H), 2.45 м (1H), 2.93 д.т (1H,  $H^8$ , *J* 4.8, 14.5), 3.45 м (1H), 3.54 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.55 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.66 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.67 м (1H), 5.17 д.д (1H,  $H^9$ , *J* 4.8, 9.0), 6.17 д (1H,  $CH=CH_2$ , *J* 16.5), 6.28 д (1H,  $CH=CH_2$ , *J* 10.0),

6.97 д.д (1H,  $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$ ,  $J$  10.0, 16.5), 7.91 м (4H, Ar). Найдено, %: С 53.72; Н 5.24; N 5.26.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ . Вычислено, %: С 53.72; Н 5.26; N 5.22.

Циклоприсоединение  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфона (**97**) и иминоглицинатов **1** и **2** (Таблица 2.16).

$\text{Et}_3\text{N}$  (0.597 г, 0.822 мл, 5.9 ммоль) или DBU (0.183 г, 0.179 мл, 1.2 ммоль) добавили по каплям к перемешиваемому раствору  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфона (**97**) [101] (1.458 г, 5.9 ммоль), иминоэфира **1** или **2** (5.9 ммоль) и  $\text{AgOAc}$  (0.985 г, 5.9 ммоль или 0.200 г, 1.2 ммоль) в 25 мл растворителя (Таблица 2.16) в атмосфере аргона. Суспензию перемешивали 24 ч при комнатной температуре, фильтровали через Celite и промыли водой (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и хроматографировали на силикагеле.

Метил (2*S*\*,4*R*\*,5*S*\*)-4-бром-5-(4-бромфенил)-4-(фенилсульфонил)-пирролидин-2-карбоксилат (**100**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 160-162 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.77 (д.д,  $J$  15.2, 8.2, 1H, H-3), 3.26 (уш.с, 1H, NH), 3.38 (д.д,  $J$  15.2, 8.2, 1H, H-3), 3.86 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.21 (т,  $J$  8.2, 1H, H-2), 4.93 (с, 1H, H-5), 7.38-7.44 (м, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57-7.64 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  44.11, 52.83, 57.98, 74.71, 80.72, 122.96, 128.51 (2C), 130.11 (2C), 131.01 (2C), 131.27 (2C), 133.60, 134.12, 136.00, 171.80. Найдено, %: С, 43.12; Н, 3.45; N, 2.75.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 42.96; Н, 3.41; N, 2.78. Полные кристаллографические параметры для соединения **100** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 832673.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-4-бром-5-(4-бромфенил)-4-(фенилсульфонил)-пирролидин-2-карбоксилат (**101**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 107-108 °С. Найдено, %: С, 43.21; Н, 3.67; N, 2.78.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 42.96; Н, 3.41; N, 2.78. Полные кристаллографические параметры для соединения **101** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 1498644.

Общий метод синтеза 5-арилпиррол-2-карбоксилатов **102-109** (Таблица 2.17).

Раствор DBU (0.309 г, 0.304 мл, 2.03 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавили по каплям к перемешиваемой суспензии AgOAc (0.027 г, 0.16 ммоль), сульфона **97** (0.200 г, 0.81 ммоль) и иминоглицината (0.81 ммоль) в 15 мл ТГФ в атмосфере аргона. Перемешивали 24 ч при комнатной температуре и 10 ч при кипении смеси. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали 5% HCl (2 x 10 мл), и H<sub>2</sub>O (2 x 10 мл). Органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и хроматографировали на силикагеле.

Метил 5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**102**). Выход 70%. Белые кристаллы, т.пл. 145-147 °С. Лит.: т.пл. 145-146 °С [103]. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.87 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.55 д.д (1H, CH, *J* 3.8, 2.8), 6.98 д.д (1H, CH, *J* 3.9, 2.4), 7.27-7.31 м (1H, H<sub>аром</sub>), 7.39 т (2H, H<sub>аром</sub>, *J* 7.6), 7.62 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* 7.3), 9.96 уш. с (1H, NH).

Метил 5-(4-бромфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**103**). Выход 62%. Белые кристаллы, т.пл. 182-183 °С. Лит.: т.пл. 182-183 °С [103]. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.67 д (1H, CH, *J* 3.8), 6.98 д (1H, CH, *J* 4.0), 7.56 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* 8.6), 7.80 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* 8.6).

Метил 5-(2-фторфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**104**). Выход 52%. Белые кристаллы, т.пл. 105-107 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.90 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.67-6.69 (м, 1H, H<sub>пиррол</sub>), 6.99-7.01 (м, 1H, H<sub>пиррол</sub>), 7.14-7.23 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25-7.30 (м, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.67 (т.д, *J* 7.8, 1.7, 1H, H<sub>Ar</sub>), 9.75 (с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 51.61, 109.71, 116.14, 116.51 (д, *J* 22.3), 119.02 (д, *J* 11.3), 123.37, 124.82, 127.44, 128.92 (д, *J* 8.4), 131.29, 158.86 (д, *J* 247.0), 161.42. Найдено, %: C, 65.68; H, 4.75; N, 6.20. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 65.75; H, 4.60; N, 6.39.

Метил 5-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**105**). Выход 60%. Белые кристаллы, т.пл. 197-198 °С. Лит.: т.пл. 196-197 °С [103]. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.79 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.53 д.д (1H, CH, *J* 3.8, 2.7), 6.83 д.д (1H, CH, *J* 3.9, 2.3), 7.53 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* 7.1), 7.85 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* 8.2).

Метил 5-(4-хлорфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**106**). Выход 65%. Белые кристаллы, т.пл. 177-179 °С. Лит.: т.пл. 177-179 °С [104]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.90 с (3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.54 д.д (1Н, СН, *J* 3.85, 2.72), 6.86 д.д (1Н, СН, *J* 3.85, 2.46), 7.35-7.37 м (2Н, Н<sub>аром</sub>), 7.50-7.52 м (2Н, Н<sub>аром</sub>), 9.55 уш. с (1Н, NH).

Метил 5-(3,5-дихлорфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**107**). Выход 39%. Белые кристаллы, т.пл. 189-191 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 3.77 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.48 (д.д, *J* 3.8, 2.5, 1Н, Н<sub>пиррол</sub>), 6.79 (д.д, *J* 3.8, 2.5, 1Н, Н<sub>пиррол</sub>), 7.12 (т, *J* 1.8, 1Н, Н<sub>Ar</sub>), 7.69 (д, *J* 1.8, 2Н, Н<sub>Ar</sub>), 11.90 (с, 1Н, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 51.28, 109.77, 116.57, 123.37 (2С), 124.24, 126.18 (2С), 133.82, 134.57 (2С), 160.55. Найдено, %: С, 53.25; Н, 3.40; N, 5.02. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 53.36; Н, 3.36; N, 5.19.

Метил 5-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**108**). Выход 75% %. Белые кристаллы, т.пл. 110-112 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.86 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (с, 6Н, OCH<sub>3</sub>), 6.46 (д.д, *J* 3.7, 2.5, 1Н, Н<sub>пиррол</sub>), 6.75 (с, 2Н, Н<sub>Ar</sub>), 6.94 (д.д, *J* 3.7, 2.5, 1Н, Н<sub>пиррол</sub>), 9.42 (с, 1Н, NH). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 51.64, 56.37 (3С), 61.05, 102.49 (2С), 108.02, 116.94, 122.90, 127.25, 137.17, 153.84 (2С), 161.86. Вычислено, % C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>: С, 61.85; Н, 5.88; N, 4.81. Найдено, %: С, 61.98; Н, 5.92; N, 4.81. Полные кристаллографические параметры для соединения **108** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 833574.

Метил 5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**109**). Выход 55%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 106-107 °С. Лит.: т.пл. 105-106 °С [103]. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.89 с (3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.44 д.д (1Н, СН, *J* 3.8, 2.7), 6.94 д.д (1Н, СН, *J* 3.8, 2.5), 6.94 д.д (1Н, СН, *J* 5.05, 3.66), 7.25-7.28 м (2Н, Н<sub>тиенил</sub>).

Синтез диэтил (4*S*\*,5*S*\*)-5-((*R*\*)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метокси-3-оксопропил)-4-(фенилсульфонил)пиролидин-2,2-дикарбоксилата (**110**) (Схема 2.17).

2.33 г (8.92 ммоль) метилового эфира (*SR*)-4-оксо-2-фталимидобутановой кислоты (**94**) растворили в 50 мл сухого ТГФ в инертной атмосфере.



Последовательно добавили в реакционную смесь 1.50 г (8.92 ммоль) фенилвинилсульфона, 1.89 г (8.93 ммоль) гидрохлорида диэтилового эфира аминомалоновой кислоты, 2.23 г (13.36 ммоль) AgOAc и 2.90 мл (2.11 г, 20.81 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Перемешивали в темноте при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 24 ч. Отфильтровали реакционную смесь через Celite, фильтрат упарили в вакууме и перекристаллизовали остаток из EtOAc. Получили 3.14 г (60%) бесцветных кристаллов, т.пл. 153-154 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.16 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0), 1.28 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0), 2.43-2.51 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.57 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CH(NPht), *J* 15.0, 7.8), 2.89 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CH(NPht), *J* 15.0, 6.0), 3.12-3.19 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.28 уш.с (1H, NH), 3.60-3.72 м (2H, H<sup>5</sup>, H<sup>4</sup>), 3.74 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.0), 4.18-4.34 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.37 д.д (1H, CHCOOCH<sub>3</sub>, *J* 9.0, 6.0), 7.59-7.63 м (2H, PhSO<sub>2</sub>), 7.67-7.71 м (1H, PhSO<sub>2</sub>), 7.74-7.77 м (2H, Pht), 7.85-7.88 м (2H, Pht), 7.94 д (2H, PhSO<sub>2</sub>, *J* 7.6). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.84, 14.01, 30.34, 34.84, 49.72, 52.85, 59.77, 62.41, 62.51, 64.94, 71.28, 123.60 (2C), 128.44 (2C), 129.44 (2C), 131.91, 133.98, 134.21 (2C), 139.05, 167.54 (2C), 169.20, 169.30, 171.09. Найдено, %: С 57.50; Н 5.16; N 4.69. C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S. Вычислено, %: С 57.33; Н 5.15; N 4.78. Полные кристаллографические параметры для соединения **110** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 756746.

Синтез метил (2R\*,3S\*,5S\*)-5-((2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)-2-фенилпирролидин-3-карбоксилата (**111**) (Схема 2.18). В атмосфере аргона 2.47 мл (1.793 г, 18 ммоль) Et<sub>3</sub>N добавили к суспензии 2.900 г (16 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицилглицина и 3.500 г (29 ммоль) MgSO<sub>4</sub> в 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре к реакционной смеси прибавили бензальдегид (1.592 г, 15 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч. Отфильтровали, фильтрат сконцентрировали в вакууме, перерастворили в 30 мл толуола и отфильтровали снова. Получили раствор иминоэфира **39**. Метилакрилат (1.463 г, 17 ммоль), AgOAc (2.660 г, 16 ммоль) и 2.40 мл (1.742 г, 17 ммоль) Et<sub>3</sub>N добавили последовательно при перемешивании в атмосфере аргона. Полученную суспензию перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Смесь

разбавили 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промыли насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 10 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , сконцентрировали и растворили в  $\text{MeOH}$ . Пропускали слабый ток  $\text{HCl}$  при 0 °С. Белый осадок гидрохлорида целевого продукта фильтровали и высушивали. Выход 54% (2.890 г). Бесцветные кристаллы, т.пл. 170-180 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  9.32 (т,  $J$  5.6, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{COOCH}_3$ ), 7.39 (с, 5H, Ar), 5.09 (д,  $J$  8.6, 1H, H-2), 4.52 (т,  $J$  9.2, 1H, H-3), 4.08-3.96 (м, 2H,  $\text{NHCH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.74-3.67 (м, 1H, H-5), 3.68 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.76 (д.д.д,  $J$  13.5, 7.7, 7.6, 1H, H-4), 2.44-2.36 (м, 1H, H-4). Найдено, %: С, 53.68; Н, 5.79; N, 7.76.  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ . Вычислено, %: С, 53.86; Н, 5.93; N, 7.85.

Взаимодействие иминоглицината **1** с NMM в присутствии L- $\alpha$ -аминокислот (Таблица 2.18, Схемы 2.19 и 2.20).

К раствору 500 мг иминоэфира в 5 мл соответствующего растворителя при комнатной температуре добавляли 1 мольный эквивалент диполярфила, после чего вносили 0.2-0.4 мольных эквивалента исследуемого катализатора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения конверсии исходных реагентов. Осадок отфильтровывали. Продукты реакции отделяли от аминокислоты из осадка многократным промыванием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и/или из упаренного фильтрата хроматографией на силикагеле.

Метилвый эфир (1*S*,3*R*,3*aS*,6*aR*)-5-метил-4,6-диоксо-3-фенилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоновой кислоты (**112**).  $[\alpha]_D^{20} +16.7^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c$  0.42). Бесцветные кристаллы, т.пл. 216-218 °С. Лит.: т.пл. 215-216°С [108]. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.44 уш. с (1H, NH), 2.88 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.44 д.д (1H, H<sup>3a</sup>,  $J$  8.4, 8.0), 3.58 д.д (1H, H<sup>6a</sup>,  $J$  8.0, 6.8), 3.89 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 д (1H, H<sup>1</sup>,  $J$  6.8), 4.51 д (1H, H<sup>3</sup>,  $J$  8.4), 7.30-7.40 м (5H, Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 24.35, 47.78, 48.89, 51.34, 60.86, 62.78, 127.14, 127.24 (2C), 127.70 (2C), 138.52, 170.24, 175.05, 176.40. Найдено, %: С 62.75; Н 5.66; N 9.58.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 62.49; Н 5.59; N 9.72. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **112** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 724034.

Метилловый эфир (1*R*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-фенилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоновой кислоты (**113**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 141-143 °С. Лит.: т.пл. 141-142 °С [108]. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.61 уш.с (1H, NH), 2.92 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.38 д.д (1H, H<sup>3a</sup>, *J* 8.6, 7.8), 3.69 д (1H, H<sup>6a</sup>, *J* 7.8), 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 с (1H, H<sup>1</sup>), 4.63 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.6), 7.29-7.37 м (5H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 25.11, 48.48, 48.68, 52.74, 61.51, 63.13, 127.08 (2C), 128.23, 128.36 (2C), 137.56, 172.95, 175.05, 177.48.

Трёхкомпонентный синтез рацемических октагидропирроло[3,4-с]пирролов **112, 114-117** (Таблица 2.19).

Et<sub>3</sub>N (0.340 мл, 2.41 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси ароматического альдегида (1.15 ммоль), *N*-метилмалеимида (130 мг, 1.15 ммоль), гидрохлорида метилового эфира глицина (158 мг, 1.30 ммоль) и молекулярных сит 4 Å (200 мг) в толуоле (5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали 48 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли к остатку CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), суспензию фильтровали через Celite, промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (2 x 10 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и хроматографировали на силикагеле.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-фенилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоксилат (**112**). Выход 49%.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-(4-бромфенил)-5-метил-4,6-диоксо-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоксилат (**114**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т. пл. 245-247 °С. Лит.: т.пл. 228-230 °С [340]. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 6:1), δ, м.д.: 2.89 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.43 т (1H, CH, *J* 8.2), 3.58 т (1H, CH, *J* 7.3), 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 д (1H, CH, *J* 6.9), 4.47 д (1H, CH, *J* 8.6), 7.25 д (2H, H<sub>аром</sub>), 7.48 д (2H, H<sub>аром</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 6:1), δ, м.д.: 24.38, 47.41, 48.67, 51.64, 60.92, 63.32, 126.72, 127.64, 127.72, 136.04, 169.40, 174.4, 174.14, 175.37.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-(2-(трифторметил)фенил)-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-карбоксилат (**115**). Выход 41%. Бесцветные

кристаллы, т.пл. 183-185 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.61 (с, 3Н, NCH<sub>3</sub>), 3.28 (т, 1Н, Н-3а, *J* 8.2), 3.40 (т, 1Н, Н-6а, *J* 7.3), 3.64 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (д, 1Н, Н-1, *J* 6.7), 4.59 (д, 1Н, Н-3, *J* 8.6), 7.20 (т, 1Н, Ar, *J* 7.6), 7.30 (т, 1Н, Ar, *J* 7.6), 7.61 (д, 1Н, Ar, *J* 7.6). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 24.94, 47.31, 48.92, 52.26, 58.89, 61.04, 123.02, 125.84, 125.89, 128.06, 128.23, 131.96, 135.74, 169.84, 174.30, 175.78. Найдено, %: С, 54.12; Н, 4.27; N, 7.78. С<sub>16</sub>Н<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Рассчитано, %: С, 53.94; Н, 4.24; N, 7.86. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **115** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 925127.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-(4-(трифторметил)фенил)-октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилат (**116**). Выход 95%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 243-245° С. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 6:1), δ, м.д. : 2.45 с (3Н, NCH<sub>3</sub>), 2.80 уш.с (1Н, NH), 3.14 т (1Н, СН, *J* 8.1), 3.25 т (1Н, СН, *J* 7.3), 3.45 с (3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.73 д (1Н, СН, *J* 6.8), 4.18 д (1Н, СН, *J* 8.6), 7.14-7.20 м (4Н, Н<sub>аром</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 6:1), δ, м.д.: 24.05, 46.78, 48.09, 51.21, 60.55, 62.19, 124.12, 127.01, 140.79, 169.02, 173.72, 174.95. Найдено, %: С, 53.83; Н, 4.50; N, 7.74. С<sub>16</sub>Н<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 53.94; Н, 4.24; N, 7.86.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-(тиофен-2-ил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилат (**117**). Выход 12%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 205-207 °С. Лит.: т.пл. 193-195 °С [340]. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 6:1), δ, м.д. : 2.72 с (3Н, NCH<sub>3</sub>), 3.30 т (1Н, СН, *J* 8.2), 3.46 т (1Н, СН, , *J* 7.1), 3.69 с (3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.97 д (1Н, СН, *J* 6.4), 4.72 д (1Н, СН, *J* 8.84), 6.83 м (1Н, Н<sub>аром</sub>), 6.94 д (1Н, Н<sub>аром</sub>, , *J* 3.2), 7.08 д (1Н, Н<sub>аром</sub>, , *J* 4.3). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 6:1), δ, м.д.: 24.93, 47.63, 49.08, 52.10, 59.29, 60.92, 125.09, 125.20, 126.80, 155.75, 169.28, 174.25, 175.56.

Общий метод синтеза ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот  
118-124 (Таблица 2.20).

К раствору 1.37 г (14 ммоль) малеинового ангидрида в 15 мл в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили одной порцией раствор 14 ммоль иминоэфира в 25 мл в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 0.25 г (1.4 ммоль) *N*-Вос-глицина. Перемешивали в течение 24-48 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме до половины объёма, охлаждали до  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  и снова отфильтровывали осадок. При необходимости для инициирования кристаллизации добавляли 0.1 мл гексана.

Метил (3*aR*\*,4*S*\*,6*R*\*,6*aS*\*)-4-метил-1,3-диоксо-6-фенилгексагидро-1*H*-фууро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**118**). Выход 79%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 208-210  $^\circ\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.48 уш.с (1H, NH), 3.65 д (1H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $J$  8.0), 3.71 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 д.д (1H,  $\text{H}^{6a}$ ,  $J$  8.8, 8.0), 4.78 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  8.8), 7.23-7.28 м (1H<sub>аром.</sub>), 7.31-7.38 м (4H<sub>аром.</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.92, 50.50, 52.38, 55.85, 61.10, 67.47, 127.65 (2C), 128.14, 128.51 (2C), 139.07, 170.29, 172.17, 172.68. Найдено, %: C 62.00; H 5.34; N 4.99.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 62.28; H 5.23; N 4.84.

Метил (3*aR*\*,4*S*\*,6*R*\*,6*aS*\*)-6-(4-бромфенил)-4-метил-1,3-диоксогексагидро-1*H*-фууро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**119**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 168-169  $^\circ\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 уш.с (1H, NH), 3.65 д (1H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $J$  8.0), 3.70 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 д.д (1H,  $\text{H}^{6a}$ ,  $J$  8.6, 8.0), 4.80 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  8.6), 7.33 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J$  8.3), 7.54 д (2H<sub>аром.</sub>,  $J$  8.3). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.93, 50.32, 52.41, 55.68, 60.33, 67.45, 121.13, 129.80 (2C), 131.46 (2C), 138.73, 170.44, 172.06, 172.59. Найдено, %: C 49.04; H 3.81; N 4.02.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$ . Вычислено, %: C 48.93; H 3.83; N 3.80.

Метил (3*aR*\*,4*S*\*,6*R*\*,6*aS*\*)-4-метил-1,3-диоксо-6-(4-хлорфенил)гексагидро-1*H*-фууро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**120**). Выход 87%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 164-165  $^\circ\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 д (1H, NH,  $J$  3.4), 3.65 д (1H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $J$  8.0), 3.71 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 д.д (1H,  $\text{H}^{6a}$ ,  $J$  8.8, 8.0), 4.80 д.д (1H,

H<sup>δ</sup>, *J* 8.8, 3.4), 7.40 с (4H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 22.93, 50.37, 52.41, 55.69, 60.28, 67.45, 128.55 (2C), 129.44 (2C), 132.55, 138.30, 170.44, 172.08, 172.60. Найдено, %: С 55.71; Н 4.38; N 4.43. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 55.65; Н 4.36; N 4.33. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **120** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 851697.

Метил (3a*R*\*,4*S*\*,6*R*\*,6a*S*\*)-6-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-метил-1,3-диоксогексагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**121**). Выход 61%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 213-215 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7.10 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 6.87 (с, 1H, OH), 4.67 (д.д, *J* 9.1, 4.8, 1H, H-6), 3.81-3.85 (м, 1H, H-6a), 3.71 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (д, *J* 8.1, 1H, H-3a), 3.29 (д, *J* 4.8, NH), 1.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 172.73, 172.34, 170.48, 153.85, 139.02 (2C), 129.65, 124.26 (2C), 67.28, 62.01, 56.10, 52.38, 50.73, 34.98, 30.82 (3C), 23.01. Найдено, %: С, 65.89; Н, 7.39; N, 3.56. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С, 66.17; Н, 7.48; N, 3.35.

Метил (3a*R*\*,4*S*\*,6*R*\*,6a*S*\*)-4-метил-1,3-диоксо-6-(4-цианофенил)-гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**122**). Выход 78%. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **122** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 1498645.

Метил (3a*R*\*,4*S*\*,6*R*\*,6a*S*\*)-4-бензил-1,3-диоксо-6-(3-фторфенил)-гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**123**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 180-181 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.85 д (1H, NH, *J* 3.8), 3.17 д (1H, CH<sub>2</sub>Ph, *J* 14.0), 3.26 д (1H, CH<sub>2</sub>Ph, *J* 14.0), 3.72 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 д (1H, H<sup>3a</sup>, *J* 8.0), 4.06 д.д (1H, H<sup>6a</sup>, *J* 9.4, 8.0), 5.07 д.д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 9.4, 3.8), 7.07-7.19 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.21-7.32 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.34-7.42 м (1H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 50.43, 52.29, 55.13, 59.72, 71.82, 114.20 д (*J* 8.0), 115.10 д (*J* 8.0), 123.70, 127.54, 129.08 (2C), 130.08 (2C), 130.62 д (*J* 4.0), 135.65, 141.73, 162.50 д (*J* 96.0), 170.01, 170.83, 171.85.

Найдено, %: С 65.98; Н 4.76; N 3.75. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 65.79; Н 4.73; N 3.65.

Метил (3a*R*\*,4*S*\*,6*R*\*,6a*S*\*)-4-(3-метокси-3-оксопропил)-1,3-диоксо-6-(4-хлорфенил)гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол-4-карбоксилат (**124**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 96-99 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.42-7.37 (м, 4H, Ar), 4.70 (д, *J* 9.1, 1H, H<sup>6</sup>), 3.98 (д.д, *J* 9.1, 7.8, 1H, H<sup>6a</sup>), 3.75 (д, *J* 7.8, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.72 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.58-2.52 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.18-2.14 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.02 (м, 1H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 173.07, 171.89, 171.23, 170.31, 137.99, 132.61, 129.44 (2C), 128.54 (2C), 70.40, 59.87, 55.64, 52.61, 51.92, 50.38, 29.60, 28.54. Найдено, %: С, 54.79; Н, 4.55; N, 3.81. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С, 54.62; Н, 4.58; N, 3.54.

Общий метод синтеза октагидропирроло[3,4-*c*]пирролов с пространственно затруднённым фенольным заместителем **125-131** (Таблица 2.21).

К раствору 0.500 г (1.6 ммоль) иминоэфира **26** в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли раствор *N*-арилмалеимидов (1.6 ммоль) в 5 мл в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 0.100 г (0.5 ммоль) *N*-ВосAla. Перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме и хроматографировали на силикагеле.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3a*S*\*,6a*R*\*)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-4,6-диоксо-5-фенилоктагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилат (**125**). Выход 59%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 106-108 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.39 (м, 3H, Ar), 7.29-7.33 (м, 1H, Ar), 7.18 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 7.04 (д, *J* 7.8, 2H, Ar), 5.21 (с, 1H, OH), 4.85 (д, *J* 9.1, 1H, H-3), 3.90 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (д.д, *J* 9.1, 7.6, 1H, H-3a), 3.46 (д, *J* 7.6, 1H, H-6a), 2.74 (уш., 1H, NH), 1.65 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 174.92, 173.55, 173.01, 153.76, 135.78 (2C), 131.60, 128.88 (2C), 128.33, 127.32, 125.95 (2C), 123.92 (2C), 67.49, 63.32, 56.10, 52.72, 50.46, 34.35, 30.21 (3C), 24.53. Найдено, %: С, 70.79; Н, 7.29; N, 5.66. C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 70.71; Н, 7.37; N, 5.69.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-5-(4-бромфенил)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилат (**126**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 195-197 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (д, *J* 8.8, 2H, Ar), 7.16 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 6.93 (д, *J* 8.8, 2H, Ar), 5.22 (с, 1H, OH), 4.85 (м, 1H, H-3), 3.89 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (д.д, *J* 9.2, 7.6, 1H, H-3*a*), 3.44 (д, *J* 7.6, 1H, H-6*a*), 2.69 (уш., 1H, NH), 1.65 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 174.60, 173.24, 172.96, 153.79, 135.83 (2C), 132.04 (2C), 130.57, 127.45 (2C), 127.28, 123.86 (2C), 122.07, 67.47, 63.20, 55.98, 52.74, 50.40, 34.34, 30.22 (3C), 24.54. Найдено, %: C, 61.23; H, 6.27; N, 4.71. C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 60.95; H, 6.17; N, 4.90.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-5-(4-метоксифенил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилат (**127**). Выход 61%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 107-109 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 6.95 (д, *J* 8.8, 2H, Ar), 6.86 (д, *J* 8.8, 2H, Ar), 5.20 (с, 1H, OH), 4.83 (д, *J* 9.1, 1H, H-3), 3.89 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (д.д, *J* 9.1, 7.6, 1H, H-3*a*), 3.43 (д, *J* 7.6, 1H, H-6*a*), 2.74 (уш., 1H, NH), 1.64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 175.07, 173.70, 172.97, 159.19, 153.67, 135.70 (2C), 127.28, 127.17 (2C), 124.27, 123.86 (2C), 114.13 (2C), 67.42, 63.27, 56.05, 55.40, 52.65, 50.38, 34.29, 30.17 (3C), 24.48. Найдено, %: C, 68.91; H, 7.27; N, 5.32. C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **127** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 800128.

Метил (1*S*\*,3*R*\*,3*aS*\*,6*aR*\*)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-5-(2,6-диметилфенил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-карбоксилат (**128**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 126-128 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 7.16-7.20 (м, 1H, Ar), 7.06-7.10 (м, 2H, Ar), 5.18 (с, 1H, OH), 4.90 (д.д, *J* 9.1, 9.1, 1H, H-3), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (д.д, *J* 9.1, 7.8, 1H, H-3*a*), 3.52 (д, *J* 7.8, 1H, H-6*a*), 2.86 (д, *J* 9.1, 1H, NH), 2.11 (с, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.01



(с, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.72 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 174.84, 173.16, 172.73, 153.38, 135.77, 135.47 (2C), 135.32, 130.28, 129.42, 128.50, 128.36, 125.82, 123.53 (2C), 67.76, 62.77, 56.36, 52.79, 50.18, 34.37, 30.29 (3C), 23.81, 18.40, 17.70. Найдено, %: С, 71.58; Н, 7.70; N, 5.63. C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 71.51; Н, 7.74; N, 5.38.

Метил (1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-4,6-диоксо-5-(2,3,5,6-тетрафторфенил)октагидропирроло[3,4-*с*]пиррол-1-карбоксилат (**129**). Выход 54%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 220-222 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.13-7.21 (м, 1H, Ar), 7.15 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 5.20 (с, 1H, OH), 4.83 (д,д, *J* 8.8, 8.8, 1H, H-3), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (д,д, *J* 8.8, 7.8, 1H, H-3a), 3.56 (д, *J* 7.8, 1H, H-6a), 2.86 (д, *J* 8.8, 1H, NH), 1.69 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 172.91, 172.13, 171.14, 153.77, 135.77 (2C), 125.72, 123.70 (4C), 107.61, 107.39 (2C), 107.16, 68.07, 63.66, 56.76, 52.79, 51.28, 34.32, 30.15 (3C), 23.91. Найдено, %: С, 61.52; Н, 5.76; N, 5.18. C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 61.70; Н, 5.71; N, 4.96.

Метил (1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-5-(нафталин-1-ил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*с*]пиррол-1-карбоксилат (**130**). Выход 55%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 140-141 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83-7.91 (м, Ar), 7.37-7.61 (м, Ar), 7.29-7.33 (м, 1H, Ar), 7.28 (уш., H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 7.23 (уш., H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 6.93 (д, *J* 7.3, Ar), 5.21 (с, OH), 5.13 (с, OH), 4.86-4.94 (м, 1H, H-3), 3.87 (с, OCH<sub>3</sub>), 3.86-3.90 (м, H-3a), 3.81 (с, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (т, *J* 8.1, H-3a), 3.66 (д, *J* 7.8, H-6a), 3.51 (д, *J* 8.1, H-6a), 2.75-2.85 (м, 1H, NH), 1.76 (с, CH<sub>3</sub>), 1.71 (с, CH<sub>3</sub>), 1.44 (с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 175.28, 173.79, 172.72, 153.58, 135.58, 134.34, 129.98, 129.85, 128.62, 128.30, 127.37, 127.01, 126.44, 126.34, 125.92, 125.16, 124.05, 123.94, 122.93, 121.95, 67.54, 63.38, 63.32, 56.26, 56.11, 52.78, 50.88, 50.51, 34.41, 34.29, 30.28, 30.23, 24.86, 23.91. Вычислено (%): С, 73.04; Н, 7.06; N, 5.16. C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Найдено, %: С, 73.19; Н, 7.29; N, 5.01.

Метил (1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-метил-5-(2-нитрофенил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*с*]пиррол-1-карбоксилат

(131). Выход 57%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 142-144 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (д, *J* 8.1, 1H, Ar), 7.62 (т, *J* 7.0, 1H, Ar), 7.53 (т, *J* 7.6, 1H, Ar), 7.21 (с, 2H, H<sub>ArOH-2</sub>, H<sub>ArOH-6</sub>), 6.89 (д, *J* 6.8, 1H, Ar), 5.21 (с, 1H, OH), 4.88 (д, *J* 8.9, 1H, H-3), 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77-3.82 (м, 1H, H-3а), 3.55 (д, *J* 7.6, 1H, H-6а), 2.78 (уш., 1H, NH), 1.67 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (с, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 174.13, 173.03, 172.48, 153.70, 144.96, 135.77 (2C), 134.04, 130.38, 129.92 (2C), 127.31, 125.68, 123.89 (2C), 67.37, 62.93, 56.39, 52.75, 50.97, 34.37, 30.25 (3C), 24.63. Найдено, %: С, 64.93; Н, 6.62; N, 7.66. C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено (%): С, 64.79; Н, 6.56; N, 7.82.

Трёхкомпонентный синтез 2-(3-арил-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамидов 132-139 (Таблица 2.22).

4.5 ммоль ароматического альдегида, 4.5 ммоль L-аспарагина и 4.5 ммоль NMM или NBM нагревали при 120 °С в 24 мл ДМФА в инертной атмосфере в течение 3-4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и хроматографировали на силикагеле. Полученные фракции перекристаллизовывали из смеси гексан/АсОEt.

2-((1*S*\*,3*R*\*,3а*S*\*,6а*R*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-фенилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид (132). Бесцветные кристаллы, т.пл. 205-206 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 7.45 (с, 1H); 7.22 (м, 5H); 6.92 (с, 1H); 4.60 (м, H<sub>3</sub>); 3.90 (т, H<sub>1</sub>); 3.42 (т, H<sub>3а</sub>); 3.20 (д, H<sub>6а</sub>); 3.00 (с, NH); 2.70 (с, 3H); 2.32 (м, 2H). Найдено, %: С, 62.79; Н, 5.90; N, 14.36. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 62.71; Н, 5.96; N, 14.62.

2-((1*S*\*,3*R*\*,3а*S*\*,6а*R*\*)-5-метил-3-(3,4-диметоксифенил)-4,6-диоксо-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид (133). Бесцветные кристаллы, т.пл. 180-182 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 7.45 (с, 1H); 6.91 (с, 1H); 6.80 (м, 3H); 4.55 (д, *J* 8.3, H<sub>3</sub>); 3.90 (т, *J* 7.4, H<sub>1</sub>); 3.74 (с, 3H); 3.67 (с, 3H); 3.35 (т, *J* 8.3, H<sub>3а</sub>); 3.18 (д, *J* 8.3, H<sub>6а</sub>); 3.00 (с, NH); 2.70 (с, 3H); 2.32 (м, 2H). Найдено, %: С, 59.00; Н, 6.12; N, 11.88. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 58.78; Н, 6.09; N, 12.10.

2-((1*S*\*,3*R*\*,3а*S*\*,6а*R*\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-(пиридин-3-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид (134). Бесцветные кристаллы,

т.пл. 225-226 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.49 (с, 1Н); 8.43 (д, J 4.9, 1Н); 7.62 (д, J 7.9, 1Н); 7.47 (с, 1Н); 7.28 (д,д, J 4.9, 7.9, 1Н); 6.93 (с, 3Н); 4.68 (д, J 8.3, Н<sub>3</sub>); 3.93 (т, J 7.4, Н<sub>1</sub>); 3.51 (т, J 8.3, Н<sub>3а</sub>); 3.24 (д, J 8.3, Н<sub>6а</sub>); 3.16 (с, NH); 2.70 (с, 3Н); 2,38 (м, 2Н). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 178.59, 175.89, 172.49, 148.89, 148.24, 134.80, 122.92, 58.94, 57.70, 50.98, 49.34, 38.72, 24.09. Найдено, %: С, 58.33; Н, 5.57; N, 19.24. С<sub>14</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 58.33; Н, 5.59; N, 19.43. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **134** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 244700.

2-((1S\*,3R\*,3aS\*,6aR\*)-5-метил-4,6-диоксо-3-(фуран-2-ил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид **135**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 191-192 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 7.43 (с, 1Н); 6.90 (с, 1Н); 6.04 (д, J 3.0, 1Н); 5.90 (д,д, J 3.0, 0.5; 1Н); 4.56 (д, J 8.5, Н<sub>3</sub>); 3.83 (т, J 7.3, Н<sub>1</sub>); 3.40 (т, J 8.5, Н<sub>3а</sub>); 3.19 (д, Н<sub>6а</sub>); 3.00 (с, NH); 2.73 (с, 3Н); 2.29 (м, 2Н); 2.18 (с, 3Н). Найдено, %: С, 57.87; Н, 5.92; N, 14.62. С<sub>14</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 57.72; Н, 5.88; N, 14.42.

(2-((1S\*,3R\*,3aR\*,6aS\*)-5-метил-3-(3,4-диметоксифенил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид (**136**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 213-214 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 7.36 (с, 1Н); 7.01 (с, 1Н), 6.93 (д, J 8.2, 1Н); 6.86 (с, 1Н); 6.85 (д, J 8.2, 1Н); 4.46 (с, Н<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3Н); 3,74 (с, 3Н); 3.62 (м, Н<sub>1</sub>); 3.48 (д, J 8.5, Н<sub>3а</sub>); 3.30 (т, J 8.5, Н<sub>6а</sub>); 3.05 (с, NH); 2.85 (с, 3Н); 2.52 (д,д, J 15.9, 9.1, 1Н), 2,12 (д,д, J 15.9, 3.8, 1Н). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 178.95, 177.08, 172.69, 148.71, 147.61, 134.86, 118.03, 111.76, 110.37, 62.05, 55.58, 55.41, 54.87, 53.12, 47.82, 36.24, 24.67. Найдено, %: С, 58.87; Н, 6.05; N, 12.02. С<sub>17</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 58.78; Н, 6.09; N, 12.10.

2-((1R\*,3R\*,3aR\*,6aS\*)-5-Бензил-4,6-диоксо-3-фенилооктагидропирроло[3,4-с]пиррол-1-ил)ацетамид (**139**). Выход 22%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 148-149 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, J/Гц): 2.44 (д,д, 1Н, J 15.0, 8.8); 2.58 (д,д, 1Н, J 15.0, 3.5); 3.23 (д,д, 1Н, J 8.8, 7.5); 3.42 (д,т, 2Н, J 8.1, 3.5); 4.15 (д, 1Н, J 7.5); 4.57 (с, 2Н); 6.93 (с, 1Н); 7.25-7.31(м, 4Н); 7.32-7.40 (м, 5Н); 7.46 (уш.с, 1Н); 7.47-7.51 (м, 2Н). Найдено, %: С, 69.34; Н, 5.85; N, 11.78.

$C_{21}H_{21}N_3O_3$ . Вычислено, %: С, 69.41; Н, 5.82; N, 11.56. Полные кристаллографические параметры для соединения **139** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 858310.

Трёхкомпонентная реакция Glu (Gln), ароматических альдегидов и NMM (Схема 2.22, Таблица 2.24).

К 20 мл ДМФА добавили 0.74 г (5 ммоль) Glu (*метод А*) (или 0.73 г (5 ммоль) Gln (*метод В*)), 5 ммоль ароматического альдегида и 0.56 г (5 ммоль) NMM. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 145 °С в течение 3-4 часов. После охлаждения упарили летучие компоненты в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле.

(3aS\*,4R\*,8aS\*,8bR\*)-2-Метил-4-(3,4-диметоксифенил)гексагидропирроло-[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**140**). Получен по общей методике из вератрового альдегида. Выход 23% (метод А), 36% (метод В). Т.пл. 224-226 °С. ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ): 1.93-2.03 (м, 1H); 2.25 (д.д., 1H,  $J$  16.0, 8.6); 2.40-2.53 (м, 1H); 2.46 (с, 3H, NMe); 2.60-2.69 (м, 1H); 3.48 (д.д., 1H, H(8b),  $J$  9.2, 4.8); 3.70 (с, 6H, OMe); 4.05 (т, 1H, H(3a),  $J$  9.6); 4.60 (д.д., 1H, H(8a),  $J$  12.8, 7.2); 5.31 (д, 1H, H(4),  $J$  9.6); 6.60 (д, 1H, Ar,  $J$  8.4); 6.64 (с, 1H, Ar); 6.81 (д, 1H, Ar,  $J$  8.4). Найдено (%): С, 62.73; Н, 5.87; N, 8.15.  $C_{18}H_{20}N_2O_5$ . Вычислено (%): С, 62.78; Н, 5.85; N 8.13. Полные кристаллографические параметры для соединения **140** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 762415.

(3aR\*,4R\*,8aS\*,8bS\*)-2-Метил-4-(3,4-диметоксифенил)гексагидропирроло-[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**141**). Получен по общей методике из вератрового альдегида. Выход 10% (метод А), 15% (метод В). Т.пл. 182-183 °С. ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ): 1.89-2.00 (м, 1H); 2.12-2.26 (м, 2H); 2.53-2.62 (м, 1H); 2.87 (с, 3H, NMe); 3.62 (т, 1H, H(8b),  $J$  8.4); 3.70 (д, 1H, H(3a),  $J$  5.2); 3.75 (с, 3H, OMe); 3.78 (с, 3H, OMe); 4.44 (д.д., 1H, H(8a),  $J$  16.0, 7.2); 5.18 (с, 1H, H(4)); 6.80-6.84 (м, 2H, Ar); 6.93-6.96 (м, 1H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.44 (C(8)), 24.89 (NMe), 32.53 (C(7)), 46.86 (C(8b)), 55.27 (C(3a)), 55.61 (OMe), 55.62 (OMe), 58.00 (C(4)), 60.48 (C(8a)), 109.76 (C(Ar6)), 112.02 (C(Ar5)), 117.68 (C(Ar2)), 132.08 (C(Ar1)), 148.37 (C(Ar3)), 149.08

(C(Ar4)), 173.40 (C(6)), 175.84 (C(1)), 177.42 (C(3)). Найдено (%): С, 62.74; Н, 5.84; N, 7.89. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 62.78; Н, 5.85; N 8.13.

(3a*S*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*R*\*)-2-Метил-4-фенилгексагидропирроло[3,4-*a*]-пирролизин-1,3,6-трион (**142**). Получен по общей методике из бензальдегида. Выход 52% (метод А), 52% (метод В). Т.пл. 184-185 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.95-2.05 (м, 1Н); 2.23-2.30 (м, 1Н); 2.43 (с, 3Н, NMe); 2.44-2.52 (м, 1Н); 2.60-2.69 (м, 1Н); 3.48 (д.д., 1Н, Н(8b), *J* 9.6, 5.6); 4.10 (т, 1Н, Н(3a), *J* 9.6); 4.58 (д.д., 1Н, Н(8a), *J* 12.4, 7.2); 5.35 (д, 1Н, Н(4), *J* 9.6); 7.10-7.12 (м, 2Н, Ar); 7.23-7.26 (м, 3Н, Ar). Найдено (%): С, 67.64; Н, 5.52; N, 9.81. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 67.59; Н, 5.67; N 9.85.

(3a*R*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*S*\*)-2-Метил-4-фенилгексагидропирроло[3,4-*a*]-пирролизин-1,3,6-трион (**143**). Получен по общей методике из бензальдегида. Выход 8% (метод А), 24% (метод В). Т.пл. 255-266 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.92-2.02 (м, 1Н); 2.14-2.28 (м, 2Н); 2.54-2.66 (м, 1Н); 2.87 (с, 3Н, NMe); 3.61 (т, 1Н, Н(8b), *J* 8.4); 3.70 (д.д., 1Н, Н(3a), *J* 8.0, 1.6); 4.45 (д.д., 1Н, Н(8a), *J* 16.0, 7.2); 5.21 (с, 1Н, Н(4)); 7.30-7.34 (м, 3Н, Ar); 7.39-7.43 (м, 2Н, Ar). Найдено (%): С, 67.68; Н, 5.67; N, 10.10. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 67.59; Н, 5.67; N 9.85. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **143** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 762416.

(3a*S*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*R*\*)-2-Метил-4-(4-метоксифенил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**146**). Получен по общей методике из анисового альдегида. Выход 33% (метод В). Т.пл. 185-186 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.81-1.93 (м, 1Н); 2.32-2.38 (м, 1Н); 2.48 (с, 3Н, NMe); 2.56-2.70 (м, 2Н); 3.18 (д.д., 1Н, Н(8b), *J* 9.4, 4.6); 3.67 (с, 3Н, OMe); 3.81 (т, 1Н, Н(3a), *J* 9.4); 4.57-4.62 (м, 1Н, Н(8a)); 5.42 (д, 1Н, Н(4), *J* 9.4); 6.71 (д, 1Н, Ar, *J* 8.4); 6.93 (д, 1Н, Ar, *J* 8.4). ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 24.49, 29.60, 33.50, 52.57, 52.64, 55.21, 58.61, 62.86, 113.75 (2С), 127.82 (2С), 128.62, 159.23, 173.65, 174.69, 176.51. Найдено (%): С, 65.07; Н, 5.82; N, 8.75. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 64.96; Н, 5.77; N 8.91.

(3a*R*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*S*\*)-2-Метил-4-(4-метоксифенил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**147**). Получен по общей методике из анисового альдегида. Выход 17% (метод В). Т.пл. 215-216 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2.16-2.38 (м, 3H); 2.58-2.64 (м, 1H); 2.95 (с, 3H, NMe); 3.35 (т, 1H, H(8b), *J* 8.0); 3.59 (д, 1H, H(3a), *J* 8.0); 3.75 (с, 3H, OMe); 4.37 (д.д., 1H, H(8a), *J* 14.8, 7.6); 5.45 (с, 1H, H(4)); 6.85 (д, 1H, Ar, *J* 8.2); 7.17 (д, 1H, Ar, *J* 8.2). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 21.11 (C(8)), 25.44 (NMe), 33.03 (C(7)), 47.23 (C(8b)), 55.36 (C(3a)), 55.38 (OMe), 58.54 (C(4)), 61.35 (C(8a)), 114.36 (2C), 128.83 (2C), 130.96, 159.25, 173.90 (C(6)), 175.38 (C(1)), 176.60 (C(3)). Найдено (%): С, 65.15; Н, 5.76; N, 8.99. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 64.96; Н, 5.77; N 8.91.

(3a*S*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*R*\*)-2-Метил-4-(пиридин-3-ил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**148**). Получен по общей методике из никотинового альдегида. Выход 49% (метод В). Т.пл. 195-197 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.00-2.10 (м, 1H); 2.26-2.32 (м, 1H); 2.40-2.50 (м, 1H); 2.51 (с, 3H, NMe); 2.60-2.70 (м, 1H); 3.47 (д.д., 1H, H(8b), *J* 9.6, 6.0); 4.19 (т, 1H, H(3a), *J* 10.0); 4.58 (д.д., 1H, H(8a), *J* 13.6, 7.2); 5.43 (д, 1H, H(4), *J* 10.0); 7.29 (д.д., 1H, Ar, *J* 7.6, 4.8); 7.56-7.58 (м, 1H, Ar); 8.41-8.44 (м, 2H, Ar). Найдено (%): С, 63.28; Н, 5.27; N, 14.53. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 63.15; Н, 5.30; N 14.73.

(3a*R*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*S*\*)-2-Метил-4-(пиридин-3-ил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**149**). Получен по общей методике из никотинового альдегида. Выход 9% (по ЯМР <sup>1</sup>H смесовой фракции (**148+149**), метод В). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.90-2.05 (м, 1H); 2.10-2.25 (м, 1H); 2.55-2.71 (м, 2H); 2.87 (с, 3H, NMe); 3.67 (т, 1H, H(8b), *J* 8.4); 3.78 (д.д., 1H, H(3a), *J* 8.0, 1.6); 4.48 (д.д., 1H, H(8a), *J* 16.0, 7.2); 5.26 (с, 1H, H(4)); 7.44 (д.д., 1H, Ar, *J* 7.2, 4.4); 7.74-7.76 (м, 1H, Ar); 8.50-8.75 (м, 2H, Ar).

(3a*S*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*R*\*)-2-Метил-4-(фуран-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**150**). Получен по общей методике из фурфурола. Выход 33% (метод В). Т.пл. 184-185 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.85-2.10 (м, 1H); 2.41 (д.д., 1H, *J* 14.2, 9.8); 2.55-2.70 (м, 2H); 2.80 (с, 3H, NMe); 3.23 (д.д., 1H, H(8b), *J* 9.8,

5.5); 3.86 (т, 1H, H(3a), *J* 9.8); 4.54 (д.д., 1H, H(8a), *J* 12.5, 6.8); 5.54 (д, 1H, H(4), *J* 9.8); 6.26 (д.д., 1H, Ar, *J* 3.0, 2.0); 6.33-6.34 (м, 1H, Ar); 7.19-7.20 (м, 1H, Ar). Найдено (%): С, 61.48; Н, 4.93; N, 10.25. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 61.31; Н, 5.14; N, 10.21.

(3a*R*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*S*\*)-2-Метил-4-(фуран-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**151**). Получен по общей методике из фурфурола. Выход 35% (метод В). Т.пл. 167-168 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2.05-2.35 (м, 3H); 2.45-2.60 (м, 1H); 2.93 (с, 3H, NMe); 3.47 (т, 1H, H(8b), *J* 8.5); 3.67 (д.д., 1H, H(3a), *J* 8.0, 1.2); 4.40-4.52 (м, 1H, H(8a)); 5.47 (с, 1H, H(4)); 6.26-6.31 (м, 2H, Ar); 7.33 (д, 1H, Ar, *J* 2.0). Найдено (%): С, 61.53; Н, 5.08; N, 10.44. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 61.31; Н, 5.14; N, 10.21.

Амид 3-((1*S*\*,3*R*\*,3a*S*\*,6a*R*\*)-5-метил-3-(фуран-2-ил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-ил)пропионовой кислоты (**152**). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.84-1.92 (м, 2H); 2.35-2.47 (м, 3H); 2.86 (с, 3H, NMe); 3.09 (д.д., 1H, H(6a), *J* 8.5, 2.5); 3.53 (т, 1H, H(3a), *J* 8.5); 3.76 (д.т., 1H, H(1), *J* 7.3, 2.5); 4.73 (д, 1H, H(3), 8.5); 5.95 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>); 6.20 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>); 6.23-6.25 (м, 1H, Ar); 6.29-6.31 (м, 1H, Ar); 7.29 (с, 1H, Ar).

Амид 3-((1*S*\*,3*R*\*,3a*R*\*,6a*S*\*)-5-метил-3-(фуран-2-ил)-4,6-диоксооктагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-1-ил)пропионовой кислоты (**153**). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.73-2.03 (м, 2H); 2.23-2.35 (м, 1H); 2.44-2.56 (м, 1H); 2.75 (уш.с, 1H, NH); 2.95-2.98 (м, 1H, H(6a)); 2.97 (с, 3H, NMe); 3.29 (т, 1H, H(3a), *J* 7.5); 3.48-3.53 (м, 1H, H(1)); 4.72 (с, 1H, H(3)); 5.87 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>); 6.08 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>); 6.18-6.19 (м, 1H, Ar); 6.29-6.33 (м, 1H, Ar); 7.35 (с, 1H, Ar).

(3a*S*\*,4*R*\*,8a*S*\*,8b*R*\*)-2-Метил-4-(5-метилфуран-2-ил)гексагидропирроло[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**154**). Получен по общей методике из 5-метилфурфурола. Выход 26% (метод В). Т.пл. 192 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.94-2.05 (м, 1H); 2.15 (с, 3H, Me); 2.41 (д.д., 1H, *J* 14.4, 9.6); 2.62-2.72 (м, 2H); 2.86 (с, 3H, NMe); 3.24 (д.д., 1H, H(8b), *J* 9.6, 5.6); 3.86 (т, 1H, H(3a), *J* 9.6); 4.57 (д.д., 1H, H(8a), *J* 12.6, *J* 6.6); 5.50 (д, 1H, H(4), *J* 9.2); 5.85-5.86 (м, 1H, Ar); 6.23 (д, 1H, Ar, *J*

3.2). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.49, 24.83, 27.87, 33.16, 50.82, 51.82, 52.80, 61.85, 106.52, 110.09, 148.11, 152.19, 173.64, 173.74, 176.34. Найдено (%): С, 62.61; Н, 5.56; N, 9.60.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 62.49; Н, 5.59; N, 9.72.

(3aR\*,4R\*,8aS\*,8bS\*)-2-Метил-4-(5-метилфуран-2-ил)гексагидропирроло-[3,4-*a*]пирролизин-1,3,6-трион (**155**). Получен по общей методике из 5-метилфурурола. Выход 32% (метод В). Т.пл. 177 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.17-2.25 (м, 1H); 2.27 (с, 3H, Me); 2.27-2.37 (м, 2H); 2.56-2.65 (м, 1H); 2.99 (с, 3H, NMe); 3.49 (т, 1H, H(8b), *J* 8.0); 3.70 (д, 1H, H(3a), *J* 8.0); 4.51 (д.д., 1H, H(8a), *J* 14.4, 7.6); 5.48 (с, 1H, H(4)); 5.91 (с, 1H, Ar); 6.18 (с, 1H, Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.68, 20.91, 25.49, 32.90, 46.99, 52.75, 53.18, 61.28, 106.49, 108.19, 149.59, 152.70, 173.44, 175.46, 176.12. Найдено (%): С, 62.38; Н, 5.55; N, 10.00.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 62.49; Н, 5.59; N, 9.72.

(1R\*,2R\*,3R\*,7aS\*)-3-(3,4-Диметоксифенил)-2-метилкарбамоил-5-оксогексагидропирролизин-1-карбоновая кислота (**156**). К раствору 4.20 г (74.9 ммоль) КОН в 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавили по 20 мл MeOH и ТГФ и 1.00 г (2.9 ммоль) соединения **140**. Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 60 °С в течение 4 часов, охладили и подкислили  $\text{HCl}_{\text{конц}}$  до pH 6. Отфильтровали выпавший осадок, фильтрат упарили в вакууме и перекристаллизовали из AcOEt. Выход 42%. Т.пл. 246-247 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.97-2.07 (м, 1H); 2.28-2.39 (м, 2H); 2.60 (д, 3H, NMe, *J* 2.0); 2.61-2.70 (м, 1H); 2.87 (т, 1H, H(1), *J* 10.0); 3.14 (д.д., 1H, H(2), *J* 10.0, *J* 8.0); 3.72 (с, 3H, OMe); 3.73 (с, 3H, OMe); 4.26-4.32 (м, 1H, H(7a)); 4.79 (д, 1H, H(3), *J* 8.0); 6.73 (д, 1H, Ar, *J* 8.4); 6.75 (с, 1H, Ar); 6.89 (д, 1H, Ar, *J* 8.4); 8.08 (д, 1H, NHMe, *J* 2.0). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 24.41 C(7), 25.82(NMe), 32.83 C(6), 54.08 C(1), 55.43 (OMe), 55.60 (OMe), 59.03 C(2), 60.64 C(3), 63.88 C(7a), 109.58 (C(Ar2)), 111.87 (C(Ar5)), 117.48 (C(Ar6)), 134.09 (C(Ar1)), 148.01 (C(Ar3)), 148.83 (C(Ar4)), 170.74 (CONH), 171.94 (COOH), 174.66 (C(5)). Найдено (%): С, 59.88; Н, 6.16; N, 7.50.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено (%): С, 59.66; Н, 6.12; N, 7.73.



Асимметрическое 1,3-ДЦ иминоглицинатов 1, 2, 7, 10, 38 и оптически активных ментилакрилатов (Таблица 2.25).

Раствор Et<sub>3</sub>N (1.90 мл, 1.40 г, 14 ммоль) в 15 мл сухого толуола добавляли по каплям к перемешивающейся смеси соответствующего иминоэфира ArCH=NCH<sub>2</sub>COOR (11 ммоль), AgOAc (2.50 г, 14 ммоль), L-ментилакрилата (или D-ментилакрилата) (2.31 г, 11 ммоль) в 75 мл сухого толуола в инертной атмосфере. Реакционную колбу защищали от света алюминиевой фольгой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12–48 ч. Затем фильтровали через Celite, фильтрат промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/AcOEt 3:1.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**157**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 103-105 °С,  $[\alpha]_D^{33} +9.3^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). Лит.: т.пл. 110 °С,  $[\alpha]_D -10.6^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [67]. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.19-0.28 (м, 1H), 0.52 (д, *J* 6.9, 3H), 0.60-0.70 (м, 1H), 0.70 (д, *J* 6.9, 3H), 0.75 (д, *J* 6.9, 3H), 0.79-0.86 (м, 1H), 0.87-0.95 (м, 1H), 1.04-1.21 (м, 2H), 1.46-1.53 (м, 3H), 2.17 (д.д.д, *J* 12.8, 8.1, 6.2, 1H), 2.34 (д.т, *J* 12.8, 8.1, 1H), 3.27-3.33 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.88 (т, *J* 8.0, 1H), 4.20 (т.д, *J* 10.8, 4.3, 1H), 4.43 (д, *J* 8.0, 1H), 7.17-7.21 (м, 1H), 7.24-7.28 (м, 2H), 7.29-7.31 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16.00, 20.48, 21.67, 22.72, 25.45, 30.47, 32.94, 33.55, 39.36, 46.01, 48.36, 51.74, 58.77, 64.22, 72.86, 126.91, 127.23 (2C), 127.74 (2C), 140.18, 171.86, 173.47.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**158**). Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 120-122 °С,  $[\alpha]_D^{20} +7.1^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.17-0.26 (м, 1H), 0.53 (д, *J* 6.9, 3H), 0.61-0.70 (м, 1H), 0.75 (д, *J* 6.9, 6H), 0.81-0.91 (м, 2H), 1.04-1.11 (м, 1H), 1.13-1.23 (м, 1H), 1.45-1.53 (м, 3H), 2.17 (д.д.д, *J* 12.7, 8.1, 6.2, 1H), 2.31 (д.т, *J* 12.7, 8.1, 1H), 3.27-3.33 (м, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.87 (т, *J* 7.8, 1H), 4.21 (т.д, *J* 10.8, 4.4, 1H), 4.44 (д, *J* 7.8, 1H), 7.25-7.29 (м, 2H), 7.43-7.47 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР

(DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16.01, 20.44, 21.82, 22.73, 25.45, 30.41, 32.44, 33.53, 39.35, 45.97, 48.10, 51.69, 58.67, 63.30, 72.94, 120.13, 129.59 (2C), 130.62 (2C), 139.94, 171.63, 173.37. Найдено, %: С 59.23, Н 7.08, N 2.74. C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 59.23, Н 6.92, N 3.00.

4-((1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2S,4S,5R)-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**159**). Выход 88%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 67-69 °С,  $[\alpha]_D^{25} +3.9^\circ$  (с 1.25, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.14 (кв, J 12.1, 1H), 0.55-0.62 (м, 1H), 0.62 (д, J 7.0, 3H), 0.64 (д, J 6.6, 3H), 0.71-0.78 (м, 1H), 0.78 (д, J 7.0, 3H), 0.81-0.89 (м, 1H), 1.01-1.20 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.62-1.71 (м, 1H), 2.39-2.44 (м, 1H), 2.48-2.55 (м, 1H), 2.61 (уш.с, 1H), 3.31 (т.д, J 8.4, 6.6, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.91 (т, J 8.2, 1H), 4.24 (т.д, J 10.9, 4.5, 1H), 4.84 (д, J 8.6, 1H), 7.31 (т, J 7.7, 1H), 7.49 (т, J 7.7, 1H), 7.59 (д, J 7.7, 1H), 7.78 (д, J 7.7, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.36, 20.61, 21.71, 23.31, 26.18, 30.88, 33.38, 33.89, 39.35, 46.51, 48.55, 52.19, 59.44, 60.33, 74.13, 124.33 (кв, J 250.8), 125.50, 125.7, 127.51, 128.99, 132.03, 138.40, 172.10, 173.37. Найдено, %: С 63.49, Н 7.13, N 3.21. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.28, Н 7.08, N 3.07.

4-((1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2S,4S,5R)-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**160**). Выход 44%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 69-72 °С,  $[\alpha]_D^{20} +0.7^\circ$  (с 1.13, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.34 (кв, 1H, J 12.0), 0.57 (д, J 6.9, 3H), 0.68-0.78 (м, 1H), 0.76 (д, J 6.9, 3H), 0.79 (д, J 6.9, 3H), 0.81-0.92 (м, 1H), 1.12-1.27 (м, 3H), 1.49-1.57 (м, 3H), 2.36 (д.д.д, J 13.2, 8.0, 5.8, 1H), 2.46 (д.т, J 13.2, 8.0, 1H), 3.30 (т.д, J 8.0, 5.4, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.97 (т, J 8.0, 1H), 4.37 (т.д, J 10.8, 4.3, 1H), 4.46 (д, J 8.0, 1H), 7.18-7.27 (м, 3H), 7.33 (с, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.12, 20.72, 21.77, 23.24, 26.10, 31.09, 34.03, 39.92, 46.61, 49.04, 52.29, 59.75, 65.06, 74.50, 125.35, 127.55, 127.64, 129.58, 134.20, 141.30, 172.03, 173.41. Найдено, %: С 65.19, Н 7.58, N 3.25. C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 65.47, Н 7.64, N 3.32.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2S,4S,5R)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**161**). Выход 85%. Бесцветные

кристаллы, т.пл. 133-135 °С,  $[\alpha]_D^{20} +1.4^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). Лит.: т.пл. 134-135 °С,  $[\alpha]_D -29.5^\circ$  (*c* 2.0 мг/мл, CHCl<sub>3</sub>) [130]. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.26-0.35 (м, 1H), 0.52 (д, *J* 6.9, 3H), 0.62-0.71 (м, 1H), 0.70 (д, *J* 6.9, 3H), 0.74 (д, *J* 6.9, 3H), 0.78-0.89 (м, 1H), 1.04-1.13 (м, 2H), 1.14-1.25 (м, 1H), 1.38-1.46 (м, 1H), 1.49 (с, 9H), 1.49-1.53 (м, 2H), 2.24 (д.д.д, *J* 13.3, 8.0, 5.9, 1H), 2.43 (д.т, *J* 13.3, 8.0, 1H), 3.29 (т.д, *J* 8.0, 5.9, 1H), 3.81 (т, *J* 8.3, 1H), 4.34 (т.д, *J* 10.9, 4.4, 1H), 4.44 (д, *J* 7.8, 1H), 7.17-7.21 (м, 1H), 7.24-7.28 (м, 2H), 7.30-7.33 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  15.99, 20.75, 21.75, 23.10, 25.83, 28.07 (3C), 31.03, 34.01, 34.75, 39.79, 46.55, 49.38, 60.66, 65.74, 73.99, 81.39, 127.09 (2C), 127.31, 128.22 (2C), 139.31, 172.30, 172.47.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**162**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 103-105 °С,  $[\alpha]_D^{33} -8.3^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.17-0.26 (м, 1H), 0.53 (д, *J* 6.9, 3H), 0.62-0.70 (м, 1H), 0.70 (д, *J* 6.9, 3H), 0.75 (д, *J* 6.9, 3H), 0.79-0.89 (м, 1H), 1.03-1.22 (м, 3H), 1.42-1.53 (м, 3H), 2.34 (д.д.д, *J* 13.0, 8.0, 5.4, 1H), 2.46 (д.т, *J* 13.0, 8.0, 1H), 3.30 (т.д, *J* 7.6, 5.4, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.94-3.98 (м, 1H), 4.31 (т.д, *J* 10.8, 4.3, 1H), 4.47 (д, *J* 7.6, 1H), 7.18-7.22 (м, 1H), 7.24-7.29 (м, 2H), 7.32-7.33 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16.00, 20.48, 21.67, 22.72, 25.45, 30.47, 32.94, 33.55, 39.36, 46.01, 48.36, 51.74, 58.77, 64.22, 72.86, 126.91, 127.23 (2C), 127.74 (2C), 140.18, 171.86, 173.47. Найдено, %: С 71.42, Н 8.65, N 3.49. C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.29, Н 8.58, N 3.61.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**163**). Выход 71 %. Бесцветные кристаллы, т.пл. 67-69 °С,  $[\alpha]_D^{25} -4.2^\circ$  (*c* 1.31, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0.14 (кв, *J* 12.1, 1H), 0.55-0.62 (м, 1H), 0.62 (д, *J* 7.0, 3H), 0.64 (д, *J* 6.6, 3H), 0.71-0.78 (м, 1H), 0.78 (д, *J* 7.0, 3H), 0.81-0.89 (м, 1H), 1.01-1.20 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 1.62-1.71 (м, 1H), 2.39-2.44 (м, 1H), 2.48-2.55 (м, 1H), 2.61 (уш.с, 1H), 3.31 (т.д, *J* 8.4, 6.6, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.93 (т, *J* 8.2, 1H), 4.24 (т.д, *J* 10.9, 4.5, 1H), 4.85 (д, *J* 8.6, 1H), 7.32 (т, *J* 7.7, 1H), 7.49 (т, *J* 7.7, 1H), 7.59 (д, *J* 7.7, 1H), 7.78 (д, *J* 7.7, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.36, 20.61, 21.71, 23.31, 26.18, 30.88, 33.38, 33.89, 39.35, 46.51, 48.55,

52.19, 59.44, 60.33, 74.13, 124.33 (кв,  $J$  250.8), 125.50, 125.7, 127.51, 128.99, 132.03, 138.40, 172.10, 173.37.  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -58.64 (с, минорный ротамер), -58.46 (с, основной ротамер). Найдено, %: С 63.57, Н 7.13, N 3.21.  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 63.28, Н 7.08, N 3.07.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**164**). Выход 61%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 69-72 °С,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.2° ( $c$  1.13, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.34 (кв, 1H,  $J$  12.0), 0.57 (д,  $J$  6.9, 3H), 0.68-0.78 (м, 1H), 0.76 (д,  $J$  6.9, 3H), 0.79 (д,  $J$  6.9, 3H), 0.81-0.92 (м, 1H), 1.12-1.27 (м, 3H), 1.49-1.57 (м, 3H), 2.36 (д.д.д,  $J$  13.2, 8.0, 5.8, 1H), 2.46 (д.т,  $J$  13.2, 8.0, 1H), 3.30 (т.д,  $J$  8.0, 5.4, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.97 (т,  $J$  8.0, 1H), 4.37 (т.д,  $J$  10.8, 4.3, 1H), 4.46 (д,  $J$  8.0, 1H), 7.18-7.27 (м, 3H), 7.33 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.12, 20.72, 21.77, 23.24, 26.10, 31.09, 34.03, 39.92, 46.61, 49.04, 52.29, 59.75, 65.06, 74.50, 125.35, 127.55, 127.64, 129.58, 134.20, 141.30, 172.03, 173.41. Найдено, %: С 65.68, Н 7.30, N 3.39.  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$ . Вычислено, %: С 65.47, Н 7.64, N 3.32.

Кинетическое расщепление рацемического 5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилата **41** при помощи энантиомерно чистых хлорангидридов *N*-модифицированных  $\alpha$ -аминокислот и получение соединений (+)-**165** и **166** (Схема 2.25) изложено в работе [128].

Общий метод циклоприсоединительной олигомеризации: синтез альтернированных пирролидиновых олигомеров (Таблицы 3.1 и 3.2).

Синтез акриламидов мономерных и олигомерных производных 5-Аг-2-ПКК

0.58 мл (0.42 г, 4.2 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  добавили к охлаждённому раствору мономерного/олигомерного производного 5-Аг-2-ПКК (2.6 ммоль) в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0 °С. Акрилоихлорид (0.31 мл, 0.35 г, 3.9 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой реакционной смеси в инертной атмосфере. Охлаждающую баню убрали через 15 мин после окончания добавления акрилоихлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем промывали водой (25

мл), насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили органическую фазу над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт выделяли хроматографированием на силикагеле, элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100:1.

1,3-ДЦ акриламидов мономерных/олигомерных производных 5-Ar-2-ПКК и иминоглицинатов

Раствор  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.39 мл, 0.28 г, 2.8 ммоль) в 5 мл сухого толуола добавляли по каплям к перемешиваемой смеси соответствующего иминоэфира  $\text{ArCH}=\text{NCH}_2\text{COOR}$  (2.2 ммоль),  $\text{AgOAc}$  (0.50 г, 2.8 ммоль), полученного на предыдущей стадии акриламида мономерного/олигомерного производного 5-Ar-2-ПКК (1.9 ммоль) в 40 мл сухого толуола в инертной атмосфере. Реакционную колбу защищали от света алюминиевой фольгой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12–48 ч. Затем летучие компоненты удаляли в вакууме, остаток суспендировали в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и отфильтровывали. Фильтрат промывали 25 мл воды, 25 мл насыщенного солевого раствора, сушили органическую фазу над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт выделяли хроматографированием на силикагеле, элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100:1.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**167**). Выход 69%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 89-91 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.14 (с, 9H), 2.34-2.41 (м, 1H), 2.44-2.53 (м, 1H), 3.39-3.46 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 4.46 (д.д, *J* 11.3, 6.8, 1H), 5.25 (д, *J* 8.9, 1H), 5.52 (д.д, *J* 10.2, 1.9, 1H), 6.04-6.13 (м, 1H), 6.29-6.36 (м, 1H), 7.28-7.37 (м, 3H), 7.64 (д, *J* 7.0, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.61, 28.81, 50.58, 52.37, 59.20, 63.15, 81.69, 127.69, 128.17, 128.26, 128.50, 129.23, 138.40, 165.46, 167.63, 172.08. HRMS (FAB) *m/z* рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  360.1811, найдено 360.1814.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**167**). Выход 73%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 61-63 °С,  $[\alpha]_D^{26}$  -21.4° (с 1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.14 (с, 9H), 2.34-2.41 (м, 1H), 2.44-2.53 (м, 1H), 3.39-3.46 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 4.46 (д.д, *J* 11.3, 6.8, 1H), 5.25 (д, *J* 8.9, 1H), 5.52 (д.д, *J* 10.2, 1.9, 1H), 6.04-6.13 (м, 1H), 6.29-6.36 (м, 1H), 7.28-7.37 (м, 3H), 7.64

(д,  $J$  7.0, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.61, 28.81, 50.58, 52.37, 59.20, 63.15, 81.69, 127.69, 128.17, 128.26, 128.50, 129.23, 138.40, 165.46, 167.63, 172.08. HPLC 95% *ee* определено на Chiralcel AS колонке, гептан/*i*-PrOH 95:5, 0.7 мл/мин,  $t_R$ (minor) 15.55 мин,  $t_R$ (major) 17.87 мин. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.1811, найдено 360.1814.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-акрилоил-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**168**). Выход 65%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 83-85 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (с, 9H), 2.34-2.46 (м, 2H), 3.37-3.46 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 4.43 (д,д,  $J$  11.0, 7.2, 1H), 5.20 (д,  $J$  8.9, 1H), 5.54 (д,д,  $J$  10.4, 7.2, 1H), 5.97-6.06 (м, 1H), 6.30-6.36 (м, 1H), 7.47 (д,  $J$  8.5, 2H), 7.55-7.57 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.71, 28.77, 50.52, 52.45, 59.18, 62.53, 82.02, 122.47, 127.44, 129.65, 129.91, 131.67, 137.53, 165.31, 167.47, 172.11. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NBBrO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  438.0916, найдено 438.0918.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**169**). Выход 70%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 158-160 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.09 (с, 9H), 2.35-2.43 (м, 4H), 2.94-3.01 (м, 1H), 3.69-3.83 (м, 8H), 4.32 (д,  $J$  7.2, 1H), 4.48 (д,  $J$  7.6, 1H), 7.26-7.29 (м, 10H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.60, 28.32, 34.37, 47.65, 49.89, 52.11, 52.23, 58.71, 60.18, 62.69, 67.22, 61.31, 127.42, 128.14, 128.19, 128.39, 128.44, 128.68, 137.85, 138.27, 167.51, 172.13, 172.28, 173.38. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  537.2601, найдено 537.2598. Полные кристаллографические параметры для соединения **169** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 911207.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**169**). Выход 90%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 85-87 °C,  $[\alpha]_D^{26}$  -13.8° (с 1.14,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.09 (с, 9H), 2.35-2.43 (м, 4H), 2.94-3.01 (м, 1H), 3.69-3.83 (м, 8H), 4.32 (д,  $J$  7.2, 1H), 4.48 (д,  $J$  7.6, 1H), 7.26-7.29 (м, 10H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.60, 28.32, 34.37, 47.65, 49.89, 52.11, 52.23, 58.71, 60.18, 62.69, 67.22, 61.31, 127.42,

128.14, 128.19, 128.39, 128.44, 128.68, 137.85, 138.27, 167.51, 172.13, 172.28, 173.38. HPLC 97% *ee* определено на Chiralcel OD колонке, гептан/*i*-PrOH 80:20, 0.7 мл/мин,  $t_R(\text{minor}) = 13.63$  min,  $t_R(\text{major}) = 11.88$  мин. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{30}H_{37}N_2O_7$   $[M+H]^+$  537.2601, найдено 537.2598.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**170**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 243-245 °С.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.17 (с, 9H), 2.01-2.16 (м, 3H), 2.23-2.40 (м, 2H), 3.72-3.86 (м, 8H), 4.28 (д,  $J$  7.2, 1H), 4.42 (д,  $J$  8.3, 1H), 7.26-7.30 (м, 2H), 7.43 (д,  $J$  2.8, 4H), 7.54 d (2H,  $J$  8.5).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  27.72, 28.21, 34.25, 47.58, 49.96, 52.18, 52.34, 58.67, 59.98, 62.08, 66.34, 81.82, 122.18, 122.50, 129.07, 129.75, 131.63, 131.76, 136.72, 137.54, 167.15, 171.84, 171.95, 173.22. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{30}H_{35}N_2Br_2O_7$   $[M+H]^+$  693.0812, найдено 693.0810.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**171**). Выход 76%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 122-124 °С.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.19 (с, 9H), 2.25-2.63 (м, 4H), 3.04-3.18 (м, 1H), 3.24 (с, 3H), 3.37-3.86 (м, 4H), 4.27 (д,д,  $J$  9.5, 7.5, 1H), 5.31 (д,д,  $J$  23.1, 8.3, 2H), 5.59 (д,  $J$  10.5, 1H), 6.08 (д,д,  $J$  16.4, 10.4, 1H), 6.35 (д,  $J$  16.9, 1H), 7.26-7.40 (м, 6H), 7.50 (д,  $J$  6.8, 2H), 7.66 (д,  $J$  7.2, 2H).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  27.42, 27.60, 28.56, 29.35, 48.06, 50.83, 52.28, 53.19, 59.05, 59.30, 62.49, 62.98, 82.11, 81.57, 126.73, 127.13, 127.72, 127.19, 127.94, 128.63, 128.74, 128.84, 128.89, 128.98, 129.49, 137.60, 138.40, 165.44, 167.39, 167.43, 171.68, 171.76. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{33}H_{39}N_2O_8$   $[M+H]^+$  591.2706, найдено 591.2709.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**171**). Выход 78%. Жёлтые кристаллы, т.пл. 129-131 °С,  $[\alpha]_D^{26} -82.21^\circ$  (с 0.97,  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.19 (с, 9H), 2.25-2.63 (м, 4H), 3.04-3.18 (м, 1H), 3.24 (с, 3H), 3.37-3.86 (м, 4H), 4.27 (д,д,  $J$  9.5, 7.5, 1H), 5.31 (д,д,  $J$  23.1, 8.3,

2H), 5.59 (д,  $J$  10.5, 1H), 6.08 (д.д,  $J$  16.4, 10.4, 1H), 6.35 (д,  $J$  16.9, 1H), 7.26-7.40 (м, 6H), 7.50 (д,  $J$  6.8, 2H), 7.66 (д,  $J$  7.2, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.42, 27.60, 28.56, 29.35, 48.06, 50.83, 52.28, 53.19, 59.05, 59.30, 62.49, 62.98, 82.11, 81.57, 126.73, 127.13, 127.72, 127.19, 127.94, 128.63, 128.74, 128.84, 128.89, 128.98, 129.49, 137.60, 138.40, 165.44, 167.39, 167.43, 171.68, 171.76. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  591.2706, найдено 591.2709.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)-пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**172**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 137-139 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.14 (с, 9H), 1.80-1.89 (м, 1H), 2.08-2.22 (м, 2H), 2.30-2.39 (м, 1H), 3.10-3.19 (м, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.70-3.79 (м, 2H), 4.16 (д.д,  $J$  11.4, 6.7, 1H), 5.59 (д.д,  $J$  9.1, 3.2, 1H), 5.79 (д,  $J$  8.7, 1H), 5.94 (д,  $J$  8.3, 1H), 6.11-6.16 (м, 1H), 7.46 (д,  $J$  8.5, 2H), 7.52-7.59 (м, 5H), , 7.67-7.70 (м, 2H). HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{Br}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  747.0917, найдено 747.0916.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**173**). Выход 94%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 136-138 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (с, 9H), 1.58-1.69 (м, 1H), 1.94-1.97 (м, 1H), 2.16-2.24 (м, 1H), 2.25-2.35 (м, 3H), 2.71-2.74 (м, 1H), 2.97-3.00 (м, 1H), 3.07-3.11 (м, 1H), 3.66-3.81 (м, 13H), 4.33 (д,  $J$  7.4, 1H), 4.66 (д,  $J$  8.9, 1H), 5.01 (д,  $J$  8.5, 1H), 7.32-7.46 (м, 13H), 7.60 (д,  $J$  6.0, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.69, 28.44, 29.56, 34.62, 47.40, 47.83, 50.63, 52.11, 52.15, 52.24, 59.09, 59.17, 60.12, 62.65, 62.76, 66.55, 82.07, 127.03, 127.06, 128.04, 128.24, 128.55, 128.65, 128.96, 137.53, 138.61, 138.93, 167.45, 167.45, 167.99, 177.65, 171.72, 172.77. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  768.3496, найдено 768.3497.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**173**).



Выход 87%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 144-146 °С,  $[\alpha]_D^{26} +22.07^\circ$  (*c* 0.97, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.17 (с, 9H), 1.58-1.69 (м, 1H), 1.94-1.97 (м, 1H), 2.16-2.24 (м, 1H), 2.25-2.35 (м, 3H), 2.71-2.74 (м, 1H), 2.97-3.00 (м, 1H), 3.07-3.11 (м, 1H), 3.66-3.81 (м, 13H), 4.33 (д, *J* 7.4, 1H), 4.66 (д, *J* 8.9, 1H), 5.01 (д, *J* 8.5, Гц 1H), 7.32-7.46 (м, 13H), 7.60 (д, *J* 6.0, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 27.69, 28.44, 29.56, 34.62, 47.40, 47.83, 50.63, 52.11, 52.15, 52.24, 59.09, 59.17, 60.12, 62.65, 62.76, 66.55, 82.07, 127.03, 127.06, 128.04, 128.24, 128.55, 128.65, 128.96, 137.53, 138.61, 138.93, 167.45, 167.45, 167.99, 177.65, 171.72, 172.77. HPLC 95% *ee* определено на Chiralpack IB колонке, гептан/*i*-PrOH 75:25, 0.7 мл/мин, *t*<sub>R</sub>(minor) 15.88 мин, *t*<sub>R</sub>(major) 18.99 мин. HRMS (FAB) *m/z* рассчитано для C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 768.3496, найдено 768.3497. Полные кристаллографические параметры для соединения (+)-**173** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 911209.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**174**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 195-197 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (с, 9H), 1.70-1.79 (м, 1H), 1.98-2.37 (м, 4H), 2.67-2.81 (м, 1H), 2.91-2.99 (м, 2H), 3.22-3.31 (м, 1H), 3.72-3.88 (м, 13H), 4.29 (д, *J* 7.2, 1H), 4.74 (д, *J* 8.7, 1H), 5.04 (д, *J* 8.5, 1H), 7.24-7.63 (м, 12H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 27.46, 27.73, 34.70, 47.51, 50.75, 52.20, 52.26, 52.42, 52.68, 58.84, 59.17, 59.95, 62.07, 62.48, 65.69, 82.60, 121.97, 122.82, 123.14, 125.25, 128.18, 128.49, 128.80, 128.99, 129.48, 130.78, 131.63, 132.18, 132.21, 136.37, 137.49, 137.82, 138.05, 167.06, 171.50, 171.52, 171.66. HRMS (FAB) *m/z* рассчитано для C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1002.0813, найдено 1002.0810. Полные кристаллографические параметры для соединения **174** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 911208.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-

дикарбоксилат (**175**). Выход 77%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 166-168 °С. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{46}H_{52}N_3O_{11}$   $[M+H]^+$  822.3524, найдено 822.3521.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**175**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 172-174 °С,  $[\alpha]_D^{23} +34.79^\circ$  ( $c$  0.91,  $CH_2Cl_2$ ). HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{46}H_{52}N_3O_{11}$   $[M+H]^+$  822.3524, найдено 822.3521.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-1-((2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-1-((2*S*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**176**). Выход 90%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 194-196 °С. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{46}H_{49}Br_3N_3O_{11}$   $[M+H]^+$  1056.0918, найдено 1056.0916.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-1-((2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**177**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 165-167 °С. HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{56}H_{63}N_4O_{13}$   $[M+H]^+$  999.4391, найдено 999.4390.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**177**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 174-176 °С,  $[\alpha]_D^{23} -3.78^\circ$  ( $c$  0.91,  $CH_2Cl_2$ ). HRMS (FAB)  $m/z$  рассчитано для  $C_{56}H_{63}N_4O_{13}$   $[M+H]^+$  999.4391, найдено 999.4390. Полные кристаллографические параметры для соединения (-)-**177** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номерами CCDC 977711 (ДМФА) и 977712 (MeOH).

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2,4-дикарбоксилат (**178**). Выход 90%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 195-197 °С. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>56</sub>H<sub>59</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1311.0808, найдено 1311.0785.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**179**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 200-202 °С, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -45.05° (*c* 1.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>59</sub>H<sub>65</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1053.4491, найдено 1053.4488.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**180**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 225-227 °С. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>59</sub>H<sub>61</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1365.0914, найдено 1365.0908.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**181**). Выход 93%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 230-232 °С, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> 0° (*c* 1.24, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -7.37° (*c* 0.346, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>69</sub>H<sub>76</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1230.5281, найдено 1230.5263.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-

бромфенил)-1-((2*S*\*,3*R*\*,5*R*\*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2,4-дикарбоксилат (**182**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 213-215 °С. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>69</sub>H<sub>71</sub>Br<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1620.0809, найдено 1620.0808. Найдено, %: С, 50.96; Н, 4.45; N, 4.12. C<sub>69</sub>H<sub>70</sub>Br<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub>. Вычислено, %: С, 51.01; Н, 4.34; N, 4.31.

Общий метод асимметрической циклоприсоединительной олигомеризации: синтез оптически активных гомохиральных и альтернированных пирролидиновых олигомеров (Таблицы 3.6, 3.7, 3.9, 3.10).

Синтез акриламидов хиральных мономерных и олигомерных производных 5-Аг-2-ПКК

1.16 мл (0.84 г, 8.4 ммоль) Et<sub>3</sub>N добавили к охлаждённому раствору хирального мономерного/олигомерного производного 5-Аг-2-ПКК (5.2 ммоль) в 70 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0 °С. Акрилоихлорид (0.62 мл, 0.70 г, 7.8 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой реакционной смеси в инертной атмосфере. Охлаждающую баню убрали через 15 мин после окончания добавления акрилоихлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем промывали водой (40 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили органическую фазу над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Продукт выделяли хроматографированием на силикагеле, элюент гексан/АсОEt 3:1 → 1:2.

1,3-ДЦ акриламидов мономерных/олигомерных производных 5-Аг-2-ПКК и иминоглицинатов

Раствор Et<sub>3</sub>N (0.39 мл, 0.28 г, 2.8 ммоль) в 5 мл сухого толуола добавляли по каплям к перемешиваемой смеси соответствующего иминоэфира ArCH=NCH<sub>2</sub>COOR (2.2 ммоль), AgOAc (0.50 г, 2.8 ммоль), полученного на предыдущей стадии акриламида мономерного/олигомерного производного 5-Аг-

2-ПКК (1.9 ммоль) в 40 мл сухого толуола в инертной атмосфере. Реакционную колбу защищали от света алюминиевой фольгой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12–48 ч. Затем летучие компоненты удаляли в вакууме, остаток суспендировали в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и отфильтровывали. Фильтрат промывали 25 мл воды, 25 мл насыщенного солевого раствора, сушили органическую фазу над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт выделяли хроматографированием на силикагеле, элюент гексан/ $\text{AcOEt}$  3:1  $\rightarrow$  1:2.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**183**). Выход 91%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 61-62 °С,  $[\alpha]_D^{21} +71.4^\circ$  (*c* 1.05, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.49 (д, *J* 7.0, 3H), 0.74 (д, *J* 7.0, 3H), 0.75-0.80 (м, 2H), 0.80 (д, *J* 7.0, 3H), 0.85-0.95 (м, 1H), 1.17-1.32 (м, 2H), 1.17-1.32 (м, 2H), 1.34-1.46 (м, 2H), 1.52-1.58 (м, 2H), 2.20-2.29 (м, 1H), 2.33-2.39 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.75-3.78 (м, 1H), 4.27-4.34 (м, 1H), 4.37-4.41 (м, 1H), 5.45 (д, *J* 8.6, 1H), 5.53 (д,д, *J* 9.8, 2.6, 1H), 6.05 (д,д, *J* 16.7, 2.6, 1H), 6.13 (д,д, *J* 16.7, 9.8, 1H), 7.27-7.33 (м, 3H), 7.63 (д, *J* 7.0, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  16.08, 20.54, 21.77, 22.74, 25.31, 28.55, 30.61, 33.51, 38.87, 46.10, 48.50, 51.97, 58.66, 61.82, 73.92, 127.87, 127.97 (2C), 128.12 (2C), 128.29, 128.36, 139.20, 164.07, 168.24, 172.04. Найдено, %: С 70.72, Н 7.69, N 2.87.  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 70.72, Н 7.99, N 3.17.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-акрилоил-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**184**). Выход 90 %. Бесцветные кристаллы, т.пл. 127-129 °С,  $[\alpha]_D^{20} +19.2^\circ$  (*c* 1.05, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.29-0.37 (м, 1H), 0.59 (д, *J* 7.0, 3H), 0.65-0.75 (м, 2H), 0.74 (д, *J* 6.6, 3H), 0.78 (д, *J* 7.0, 3H), 0.81-0.89 (м, 1H), 1.01-1.20 (м, 2H), 1.45-1.65 (м, 3H), 2.42-2.51 (м, 1H), 2.56-2.66 (м, 1H), 3.45-3.60 (м, 1H), 3.86-3.90 (м, 3H), 4.18-4.35 (м, 1H), 4.68-4.78 (м, 1H), 5.44-5.48 (м, 1H), 5.65-5.78 (м, 1H), 5.89-5.95 (м, 1H), 6.26-6.32 (м, 1H), 7.24-7.65 (м, 3H), 7.99-8.41 (м, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -58.99 (с, минорный конформер), -57.94 (с, основной конформер).

Найдено, %: С 66.97, Н 7.01, N 2.71.  $C_{27}H_{34}F_3NO_5$ . Вычислено, %: С 63.64, Н 6.73, N 2.75.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-акрилоил-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**185**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 84-86 °С,  $[\alpha]_D^{20} -46.2^\circ$  (*c* 1.07, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0.52 (д, *J* 7.0, 3H), 0.77 (д, *J* 7.0, 3H), 0.78-0.84 (м, 2H), 0.83 (д, *J* 7.0, 3H), 0.88-0.96 (м, 1H), 1.23-1.31 (м, 2H), 1.43-1.48 (м, 2H), 1.53-1.60 (м, 2H), 2.15-2.24 (м, 1H), 2.34-2.41 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.74-3.80 (м, 1H), 4.31-4.41 (м, 2H), 5.53 (д, *J* 8.8, 1H), 5.56 (д.д, *J* 9.8, 2.6, 1H), 6.07 (д.д, *J* 16.6, 2.6, 1H), 6.15 (д.д, *J* 16.6, 9.8, 1H), 7.31-7.36 (м, 2H), 7.62-7.66 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  16.04, 20.47, 21.75, 22.73, 25.41, 28.49, 30.59, 33.51, 40.18, 46.11, 48.38, 51.97, 58.66, 61.01, 74.06, 126.47, 127.87, 127.89, 128.11, 128.62, 130.02, 132.86, 141.70, 164.01, 168.10, 172.09. Найдено, %: С 65.91, Н 7.25, N 2.85.  $C_{26}H_{34}ClNO_5$ . Вычислено, %: С 65.60, Н 7.20, N 2.94.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**186**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 96-98 °С,  $[\alpha]_D^{21} +40.4^\circ$  (*c* 0.955, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  0.51 (д, *J* 6.8, 3H), 0.70-0.77 (м, 1H), 0.80 (д, *J* 6.8, 3H), 0.82 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85-0.95 (м, 1H), 1.21-1.29 (м, 2H), 1.31-1.36 (м, 1H), 1.39-1.48 (м, 1H), 1.54-1.60 (м, 2H), 1.85-1.97 (м, 2H), 1.99-2.08 (м, 2H), 2.27 (д.д.д, *J* 13.0, 8.2, 6.0, 1H), 2.88-2.95 (м, 2H), 3.65 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.66-3.70 (м, 2H), 4.23 (д.д, *J* 10.8, 4.2, 1H), 4.37-4.40 (м, 1H), 4.61 (д, *J* 8.4, 1H), 7.27-7.32 (м, 4H), 7.38-7.44 (м, 4H), 7.48-7.51 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  16.17, 20.52, 21.74, 22.80, 25.43, 27.73, 30.55, 33.15, 33.50, 40.08, 46.19, 46.46, 48.20, 51.66, 51.87, 58.21, 58.88, 61.65, 65.41, 73.91, 127.29 (2C), 127.62, 128.00 (3C), 128.08 (2C), 128.23 (2C), 137.97, 139.23, 167.58, 171.65 (2C), 173.20. Найдено, %: С 69.53, Н 7.49, N 4.36.  $C_{36}H_{46}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 69.88, Н 7.49, N 4.53.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-

карбонил)-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**187**). Выход 53%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 81-83°C,  $[\alpha]_D^{20} -5.5^\circ$  (*c* 0.46, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (*Z*-конформер) 0.18 (кв, *J* 12.0, 1H), 0.56 (д, *J* 7.0, 3H), 0.65-0.70 (м, 1H), 0.71 (д, *J* 6.2, 3H), 0.77 (д, *J* 7.0, 3H), 0.78-0.88 (м, 1H), 1.00-1.21 (м, 2H), 1.42-1.57 (м, 2H), 1.76 (д.д.д, *J* 13.9, 8.0, 7.8, 1H), 1.93-2.00 (м, 1H), 2.13-2.20 (м, 1H), 2.34-2.40 (м, 1H), 2.95 (кв, *J* 6.9, 1H), 3.17-3.22 (м, 1H), 3.67-3.74 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 4.23 (т.д, *J* 10.8, 4.3, 1H), 4.30 (д.д, *J* 8.6, 5.5, 1H), 4.61 (д, *J* 7.0, 1H), 5.26 (д, *J* 8.6, 1H), 7.39 (кв, *J* 7.4, 2H), 7.56 (кв, *J* 7.8, 2H), 7.62-7.65 (м, 2H), 7.79 (д, *J* 8.2, 1H), 8.38 (д, *J* 7.8, 1H).  $\delta$  (*E*-конформер) -0.39 ÷ -0.30 (м, 1H), 0.60 (д, *J* 7.0, 3H), 0.63 (д, *J* 6.6, 3H), 0.71-0.78 (м, 2H), 0.78 (д, *J* 7.0, 3H), 1.00-1.21 (м, 3H), 1.42-1.57 (м, 3H), 2.29-2.31 (м, 1H), 2.41-2.64 (м, 3H), 3.36-3.40 (м, 1H), 3.55-3.57 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 3.97 (д.д, *J* 9.6, 6.0, 1H), 4.05 (т.д, *J* 10.8, 4.3, 1H), 4.39 (д, *J* 6.0, 1H), 4.60 (д, *J* 9.2, 1H), 5.53 (д, *J* 9.0, 1H), 6.98-7.02 (м, 1H), 7.05-7.07 (м, 1H), 7.13-7.21 (м, 2H), 7.33-7.35 (м, 1H), 7.51-7.61 (м, 2H), 7.69-7.71 (м, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.21, 20.59, 21.76, 23.26, 26.16, 30.95, 31.05, 33.88, 34.88, 39.39, 46.49, 47.13, 48.76, 52.18, 52.28, 59.61, 59.75, 60.23, 60.73, 74.24, 125.59, 125.65, 126.32, 126.38, 127.69, 128.32, 129.60, 130.02, 131.63, 132.53, 137.27, 137.70, 170.08, 171.32, 172.41, 172.99. Сингналы <sup>13</sup>C CF<sub>3</sub>-групп не накоплены. Найдено, %: С 60.76, Н 6.19, N 3.43. С<sub>38</sub>H<sub>44</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 60.47, Н 5.88, N 3.71.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-(трифторметил)фенил)-пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**188**). Выход 42%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 73-75 °C,  $[\alpha]_D^{20} -48.5^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (*E*-конформер) -0.27 ÷ -0.18 (м, 1H), 0.48-0.54 (м, 1H), 0.56 (д, *J* 7.0, 3H), 0.61 (д, *J* 6.6, 3H), 0.69-0.74 (м, 1H), 0.72 (д, *J* 7.0, 3H), 0.78-0.85 (м, 1H), 1.04-1.12 (м, 2H), 1.43-1.61 (м, 4H), 2.21-2.33 (м, 2H), 2.39-2.51 (м, 2H), 2.81 (уш.с, 1H), 2.99-3.03 (м, 1H), 3.27-3.31 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.81-3.86 (м, 1H), 3.91-4.01 (м, 1H), 4.09 (т.д, *J* 10.9, 4.4, 1H), 4.57-4.63 (м, 1H), 5.08 (д, *J* 8.6, 1H), 7.21-7.24 (м, 1H), 7.33-7.46 (м, 2H), 7.51-7.62 (м, 2H), 7.65-7.78 (м, 3H).  $\delta$  (*Z*-конформер) 0.36-0.45 (м, 1H), 0.48-0.54 (м, 1H), 0.55 (д, *J* 7.0, 3H), 0.61 (д, *J* 6.6, 3H), 0.68-0.74

(м, 1H), 0.74 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.92-0.98 (м, 2H), 1.04-1.13 (м, 1H), 1.18-1.24 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 2.23-2.33 (м, 2H), 2.43-2.50 (м, 2H), 2.99-3.03 (м, 1H), 3.34-3.40 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.91-4.01 (м, 2H), 4.24 (т.д,  $J$  10.9, 4.0, 1H), 4.52 (т,  $J$  8.2, 1H), 5.50 (д,  $J$  8.8, 1H), 6.91 (т,  $J$  7.8, 1H), 7.34-7.46 (м, 2H), 7.52-7.62 (м, 2H), 7.65-7.78 (м, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (*E*-конформер) 16.26, 20.41, 21.52, 23.20, 26.15, 30.69, 31.65, 33.70, 34.62, 38.88, 46.31, 46.61, 47.54, 52.05, 52.59, 59.25, 59.95, 61.27, 61.80, 74.02, 125.40, 125.80, 126.90 (2C), 128.00 (2C), 128.20, 129.10, 132.00, 132.10, 136.70, 136.90, 171.30, 171.40, 171.80, 172.40. Сингналы  $^{13}\text{C}$   $\text{CF}_3$ -групп не накоплены.  $\delta$  (*Z*-конформер) 16.08, 20.52, 21.68, 23.14, 26.03, 30.91, 31.20, 33.81, 35.95, 39.64, 45.02, 46.47, 49.16, 52.20, 52.29, 59.43, 59.47, 59.81, 62.40, 74.78, 125.40, 125.60, 126.50, 127.00, 127.30, 127.60, 129.30, 129.40, 132.10 (2C), 134.10, 136.40, 169.60, 171.00, 172.30, 174.70. Сингналы  $^{13}\text{C}$   $\text{CF}_3$ -групп не накоплены.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -57.87 (с, *Z*-конформер); -57.50 (с, *E*-конформер); -56.72 (с, *E*-конформер), -56.32 (с, *Z*-конформер). Найдено, %: С 60.75, Н 6.11, N 3.64.  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 60.47, Н 5.88, N 3.71.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(3-хлорфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-(4-метоксифенил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**189**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 97-99 °С,  $[\alpha]_D^{21}$  -17.1° (с 1.13,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  0.53 (д,  $J$  6.7, 3H), 0.75-0.81 (м, 1H), 0.82 (с, 3H), 0.84 (с, 3H), 0.86-0.98 (м, 2H), 1.26-1.32 (м, 2H), 1.39-1.59 (м, 4H), 1.87-1.94 (м, 2H), 1.99-2.04 (м, 1H), 2.04-2.14 (м, 1H), 2.35-2.42 (м, 1H), 2.84-2.89 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.69-3.76 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 4.28 (т.д,  $J$  10.8, 4.5, 1H), 4.37 (д,  $J$  7.4, 1H), 4.66 (д,  $J$  8.6, 1H), 6.92-6.97 (м, 2H), 7.31-7.35 (м, 4H), 7.53-7.58 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  16.01, 20.58, 21.78, 22.69, 25.42, 27.80, 30.60, 33.09, 33.53, 40.13, 46.18, 46.41, 48.14, 51.64, 51.93, 55.10, 58.30, 58.83, 61.01, 64.77, 74.11, 113.59 (2C), 116.16, 126.45, 127.88, 128.12, 128.35 (2C), 130.08, 130.90, 132.86, 140.52, 158.79, 167.56, 171.83, 173.21. HRMS (ESI)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{ClN}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  683.3094, найдено 683.3120. Полные кристаллографические параметры для соединения (-)-**189** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 1032603.



4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**190**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 61-63 °С,  $[\alpha]_D^{21} -71.0^\circ$  (*c* 0.925, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.48 (д, *J* 6.9, 3H), 0.74 (д, *J* 6.9, 3H), 0.74-0.82 (м, 2H), 0.82 (д, *J* 6.9, 3H), 0.86-0.95 (м, 1H), 1.18-1.34 (м, 3H), 1.55-1.61 (м, 3H), 2.36-2.43 (м, 1H), 2.49-2.58 (м, 1H), 3.43-3.53 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 4.39-4.49 (м, 2H), 5.30 (д, *J* 8.4, 1H), 5.52 (д,д, *J* 10.3, 1.6, 1H), 6.06 (д,д, *J* 16.6, 10.3, 1H), 6.31 (д,д, *J* 16.6, 1.6, 1H), 7.25-7.33 (м, 3H), 7.63 (д, *J* 7.0, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16.08, 20.54, 21.77, 22.74, 25.31, 28.55, 30.61, 33.51, 38.87, 46.10, 48.50, 51.97, 58.66, 61.82, 73.92, 127.87, 127.97 (2C), 128.12 (2C), 128.29, 128.36, 139.20, 164.07, 168.24, 172.04. Найдено, %: С 70.58, Н 7.72, N 3.17. С<sub>26</sub>Н<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 70.72, Н 7.99, N 3.17.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**191**). Выход 90%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 70-72 °С,  $[\alpha]_D^{20} -32.0^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.48 (д, *J* 7.0, 3H), 0.71-0.77 (м, 1H), 0.74 (д, 3H, *J* 7.0, 3H), 0.81 (д, *J* 7.0, 3H), 0.84-0.93 (м, 1H), 1.15-1.40 (м, 4H), 1.50-1.58 (м, 2H), 2.15-2.25 (м, 1H), 2.15-2.25 (м, 1H), 2.35-2.41 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.72-3.79 (м, 1H), 4.32 (т,д, *J* 11.0, 4.3, 1H), 4.32 (д,д, *J* 11.0, 7.0, 1H), 5.49 (д, *J* 9.0, 1H), 5.55 (д,д, *J* 10.0, 2.6, 1H), 6.06 (д,д, *J* 16.6, 2.6, 1H), 6.14 (д,д, *J* 16.6, 10.0, 1H), 7.50-7.57 (м, 4H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.01, 20.70, 21.91, 23.05, 25.81, 28.65, 31.19, 33.96, 40.76, 46.67, 49.93, 52.48, 59.14, 62.31, 75.36, 122.66, 127.36, 129.71, 129.84 (2C), 131.79 (2C), 137.23, 165.27, 167.93, 172.03. Найдено, %: С 60.25, Н 6.53, N 2.60. С<sub>26</sub>Н<sub>34</sub>BrNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 60.00, Н 6.58, N 2.69.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-(3-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**193**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 84-86 °С,  $[\alpha]_D^{20} +52.3^\circ$  (*c* 1.13, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.52 (д, *J* 7.0, 3H), 0.77 (д, *J* 7.0, 3H), 0.78-0.84 (м, 2H), 0.83 (д, *J* 7.0, 3H), 0.88-0.96 (м, 1H), 1.23-1.31 (м, 2H), 1.43-1.48 (м, 2H), 1.53-1.60 (м, 2H), 2.15-2.24 (м, 1H), 2.34-2.41 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.74-3.80 (м, 1H), 4.31-4.41 (м, 2H), 5.53

(д,  $J$  8.8, 1H), 5.56 (д.д,  $J$  9.8, 2.6, 1H), 6.07 (д.д,  $J$  16.6, 2.6, 1H), 6.15 (д.д,  $J$  16.6, 9.8, 1H), 7.31-7.36 (м, 2H), 7.62-7.66 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  16.04, 20.47, 21.75, 22.73, 25.41, 28.49, 30.59, 33.51, 40.18, 46.11, 48.38, 51.97, 58.66, 61.01, 74.06, 126.47, 127.87, 127.89, 128.11, 128.62, 130.02, 132.86, 141.70, 164.01, 168.10, 172.09. Найдено, %: С 65.81, Н 7.17, N 2.79.  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5$ . Вычислено, %: С 65.60, Н 7.20, N 2.94.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**194**). Выход 95%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 64-66 °С,  $[\alpha]_D^{20}$   $-60.7^\circ$  ( $c$  1.13, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.52 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.76 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.79-0.84 (м, 1H), 0.84 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.86-0.95 (м, 1H), 1.22-1.38 (м, 3H), 1.50-1.59 (м, 3H), 1.54 (с, 9H), 2.34-2.41 (м, 1H), 2.45-2.54 (м, 1H), 3.42-3.49 (м, 1H), 4.33 (д.д,  $J$  11.6, 6.6, 1H), 4.41-4.48 (м, 1H), 5.26 (д,  $J$  8.7, 1H), 5.49 (д.д,  $J$  10.4, 1.8, 1H), 6.04 (д.д,  $J$  16.8, 10.4, 1H), 6.29 (д.д,  $J$  16.8, 1.8, 1H), 7.25-7.33 (м, 3H), 7.61-7.64 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.18, 20.75, 21.90, 23.21, 25.86, 28.05 (3C), 28.73, 31.22, 34.03, 40.73, 46.79, 49.66, 60.25, 63.06, 75.12, 81.67, 128.13 (3C), 128.29, 128.47 (2C), 128.79, 138.30, 165.43, 168.28, 170.25. Найдено, %: С 71.78, Н 8.34, N 2.74.  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 72.02, Н 8.55, N 2.90.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**195**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 96-98 °С,  $[\alpha]_D^{21}$   $-39.3^\circ$  ( $c$  0.915, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.51 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.70-0.77 (м, 1H), 0.80 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.82 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.85-0.95 (м, 1H), 1.21-1.29 (м, 2H), 1.31-1.36 (м, 1H), 1.39-1.48 (м, 1H), 1.54-1.60 (м, 2H), 1.85-1.97 (м, 2H), 1.99-2.08 (м, 2H), 2.27 (д.д.д,  $J$  13.0, 8.2, 6.0, 1H), 2.88-2.95 (м, 2H), 3.65 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.66-3.70 (м, 2H), 4.23 (д.д,  $J$  10.8, 4.2, 1H), 4.37-4.40 (м, 1H), 4.61 (д,  $J$  8.4, 1H), 7.27-7.32 (м, 4H), 7.38-7.44 (м, 4H), 7.48-7.51 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  16.17, 20.52, 21.74, 22.80, 25.43, 27.73, 30.55, 33.15, 33.50, 40.08, 46.19, 46.46, 48.20, 51.66, 51.87, 58.21, 58.88, 61.65, 65.41, 73.91, 127.29 (2C), 127.62, 128.00

(3C), 128.08 (2C), 128.23 (2C), 137.97, 139.23, 167.58, 171.65 (2C), 173.20. Найдено, %: С 70.14, Н 7.51, N 4.58.  $C_{36}H_{46}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 69.88, Н 7.49, N 4.53.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**196**). Выход 79%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 110-108 °С,  $[\alpha]_D^{20} +2.6^\circ$  (*c* 1.13, MeOH).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.50 (д, *J* 6.8, 3H), 0.67-0.78 (м, 2H), 0.80 (д, *J* 6.8, 3H), 0.84 (д, *J* 6.8, 3H), 0.84-0.95 (м, 1H), 1.17-1.37 (м, 3H), 1.52-1.63 (м, 3H), 2.01-2.20 (м, 3H), 2.27-2.40 (м, 2H), 2.86-2.91 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.74-3.78 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.83 (д.д, *J* 10.6, 7.0, 1H), 4.25-4.31 (м, 1H), 4.38 (т.д, *J* 10.8, 4.2, 1H), 4.49 (д, *J* 8.2, 1H), 7.30 (д, *J* 8.3 Гц 4H), 7.41 (с, 4H), 7.53 (д, *J* 8.3 Гц, 2H).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  15.95, 20.84, 21.90, 22.99, 25.76, 28.16, 31.14, 33.95, 34.11, 40.72, 46.78, 47.43, 49.16, 52.21, 52.36, 58.63, 59.94, 61.97, 66.29, 75.22, 122.22, 122.69, 129.12 (2C), 129.77 (2C), 131.72 (2C), 131.75 (2C), 136.44, 137.34, 167.64, 171.82, 171.87, 173.15. HRMS (FAB) *m/z* рассчитано для  $C_{36}H_{44}O_7N_2^{79}Br_2$  774.1510, найдено 774.1510.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**197**). Выход 47 %. Бесцветные кристаллы, т.пл. 81-83 °С,  $[\alpha]_D^{20} +9.3^\circ$  (*c* 1.13, MeOH).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (*Z*-конформер) 0.18 (кв, *J* 12.0, 1H), 0.56 (д, *J* 7.0, 3H), 0.65-0.70 (м, 1H), 0.71 (д, *J* 6.2, 3H), 0.77 (д, *J* 7.0, 3H), 0.78-0.88 (м, 1H), 1.00-1.21 (м, 2H), 1.42-1.57 (м, 2H), 1.76 (д.д.д, *J* 13.9, 8.0, 7.8, 1H), 1.93-2.00 (м, 1H), 2.13-2.20 (м, 1H), 2.34-2.40 (м, 1H), 2.95 (кв, *J* 6.9, 1H), 3.17-3.22 (м, 1H), 3.67-3.74 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 4.23 (т.д, *J* 10.8, 4.3, 1H), 4.30 (д.д, *J* 8.6, 5.5, 1H), 4.61 (д, *J* 7.0, 1H), 5.26 (д, *J* 8.6, 1H), 7.39 (кв, *J* 7.4, 2H), 7.56 (кв, *J* 7.8, 2H), 7.62-7.65 (м, 2H), 7.79 (д, *J* 8.2, 1H), 8.38 (д, *J* 7.8, 1H).  $\delta$  (*E*-конформер) -0.39 ÷ -0.30 (м, 1H), 0.60 (д, *J* 7.0, 3H), 0.63 (д, *J* 6.6, 3H), 0.71-0.78 (м, 2H), 0.78 (д, *J* 7.0, 3H), 1.00-1.21 (м, 3H), 1.42-1.57 (м, 3H), 2.29-2.31 (м, 1H), 2.41-2.64 (м, 3H), 3.36-3.40 (м, 1H), 3.55-3.57 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 3.97 (д.д, *J* 9.6, 6.0, 1H), 4.05 (т.д, *J* 10.8, 4.3, 1H), 4.39 (д, *J* 6.0,

1H), 4.60 (д,  $J$  9.2, 1H), 5.53 (д,  $J$  9.0, 1H), 6.98-7.02 (м, 1H), 7.05-7.07 (м, 1H), 7.13-7.21 (м, 2H), 7.33-7.35 (м, 1H), 7.51-7.61 (м, 2H), 7.69-7.71 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.21, 20.59, 21.76, 23.26, 26.16, 30.95, 31.05, 33.88, 34.88, 39.39, 46.49, 47.13, 48.76, 52.18, 52.28, 59.61, 59.75, 60.23, 60.73, 74.24, 125.59, 125.65, 126.32, 126.38, 127.69, 128.32, 129.60, 130.02, 131.63, 132.53, 137.27, 137.70, 170.08, 171.32, 172.41, 172.99. Сингналы  $^{13}\text{C}$   $\text{CF}_3$ -групп не накоплены.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -58.89 (с, *E*-конформер); -58.31 (с, *E*-конформер); -58.21 (кв,  $J$  5.5, *Z*-конформер), -57.52 (кв,  $J$  5.5, *Z*-конформер). Найдено, %: С 60.80, Н 6.12, N 3.75.  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 60.47, Н 5.88, N 3.71.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**198**). Выход 38%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 73-75 °С,  $[\alpha]_D^{20} +49.0^\circ$  (с 1.1, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (*E*-конформер) -0.24 ÷ -0.15 (м, 1H), 0.52-0.58 (м, 1H), 0.58 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.65 (д,  $J$  6.6, 3H), 0.71-0.78 (м, 1H), 0.76 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.81-0.89 (м, 1H), 1.07-1.16 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 4H), 2.25-2.37 (м, 2H), 2.43-2.55 (м, 2H), 3.03-3.07 (м, 1H), 3.30-3.35 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.85-3.90 (м, 1H), 3.95-4.05 (м, 1H), 4.12 (т.д,  $J$  10.9, 4.4, 1H), 4.63 (д,  $J$  8.6, 1H), 5.11 (д,  $J$  8.6, 1H), 7.24-7.28 (м, 1H), 7.37-7.50 (м, 2H), 7.55-7.66 (м, 2H), 7.68-7.81 (м, 3H).  $\delta$  (*Z*-конформер) 0.39-0.48 (м, 1H), 0.52-0.58 (м, 1H), 0.57 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.63 (д,  $J$  6.6, 3H), 0.71-0.78 (м, 1H), 0.78 (д,  $J$  7.0, 3H), 0.93-1.02 (м, 2H), 1.07-1.16 (м, 1H), 1.20-1.24 (м, 2H), 1.47-1.52 (м, 2H), 2.25-2.37 (м, 2H), 2.43-2.55 (м, 2H), 3.03-3.07 (м, 1H), 3.38-3.44 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.95-4.05 (м, 2H), 4.28 (т.д,  $J$  10.9, 4.0, 1H), 4.56 (т,  $J$  8.2, 1H), 5.53 (д,  $J$  8.8, 1H), 6.94 (т,  $J$  7.8, 1H), 7.37-7.50 (м, 2H), 7.55-7.66 (м, 2H), 7.68-7.81 (м, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (*E*-конформер) 16.26, 20.41, 21.52, 23.20, 26.15, 30.69, 31.65, 33.70, 34.62, 38.88, 46.31, 46.61, 47.54, 52.05, 52.59, 59.25, 59.95, 61.27, 61.80, 74.02, 125.40, 125.80, 126.90 (2C), 128.00 (2C), 128.20, 129.10, 132.00, 132.10, 136.70, 136.90, 171.30, 171.40, 171.80, 172.40. Сингналы  $^{13}\text{C}$   $\text{CF}_3$ -групп не накоплены.  $\delta$  (*Z*-конформер) 16.08, 20.52, 21.68, 23.14, 26.03, 30.91, 31.20, 33.81, 35.95, 39.64, 45.02, 46.47, 49.16, 52.20, 52.29, 59.43, 59.47, 59.81, 62.40, 74.78, 125.40, 125.60, 126.50,

127.00, 127.30, 127.60, 129.30, 129.40, 132.10 (2C), 134.10, 136.40, 169.60, 171.00, 172.30, 174.70. Сингналы  $^{13}\text{C}$   $\text{CF}_3$ -групп не накоплены. Найдено, %: С 60.65, Н 5.90, N 3.65.  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 60.47, Н 5.88, N 3.71.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(3-хлорфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-(4-метоксифенил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**199**). Выход 60%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 97-99 °С,  $[\alpha]_D^{21} +14.1^\circ$  (с 1.13,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.53 (д,  $J$  6.7, 3H), 0.75-0.81 (м, 1H), 0.82 (с, 3H), 0.84 (с, 3H), 0.86-0.98 (м, 2H), 1.26-1.32 (м, 2H), 1.39-1.59 (м, 4H), 1.87-1.94 (м, 2H), 1.99-2.04 (м, 1H), 2.04-2.14 (м, 1H), 2.35-2.42 (м, 1H), 2.84-2.89 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.69-3.76 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 4.28 (т.д,  $J$  10.8, 4.5, 1H), 4.37 (д,  $J$  7.4, 1H), 4.66 (д,  $J$  8.6, 1H), 6.92-6.97 (м, 2H), 7.31-7.35 (м, 4H), 7.53-7.58 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  16.01, 20.58, 21.78, 22.69, 25.42, 27.80, 30.60, 33.09, 33.53, 40.13, 46.18, 46.41, 48.14, 51.64, 51.93, 55.10, 58.30, 58.83, 61.01, 64.77, 74.11, 113.59 (2C), 116.16, 126.45, 127.88, 128.12, 128.35 (2C), 130.08, 130.90, 132.86, 140.52, 158.79, 167.56, 171.83, 173.21. HRMS (ESI)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{ClN}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  683.3094, найдено 683.3120.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**200**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 86-88 °С,  $[\alpha]_D^{21} -36.9^\circ$  (с 0.83, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.53 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.70-0.77 (м, 1H), 0.79 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.83 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.83-0.95 (м, 1H), 1.21-1.35 (м, 3H), 1.38-1.51 (м, 1H), 1.41 (с, 18H), 1.54-1.58 (м, 2H), 1.84-2.07 (м, 4H), 2.31 (д.д.д,  $J$  13.0, 8.2, 6.2, 1H), 2.77-2.85 (м, 2H), 3.54-3.60 (м, 1H), 3.62 (д.д,  $J$  11.2, 6.6, 1H), 4.22 (т.д,  $J$  10.8, 4.3, 1H), 4.27-4.34 (м, 1H), 4.45 (д,  $J$  8.5, 1H), 7.26-7.32 (м, 4H), 7.39-7.48 (м, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  16.23, 20.49, 20.71, 21.74, 22.87, 25.51, 27.55 (3C), 27.71 (3C), 30.54, 33.51, 34.15, 40.47, 46.25, 46.55, 48.14, 59.38, 59.72, 61.56, 65.91, 73.89, 80.11, 80.60, 127.02 (2C), 127.59, 127.92, 127.96 (2C), 128.03 (2C), 128.35 (2C), 138.17, 139.14, 167.65, 169.95, 171.66, 172.18. HRMS (EI)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_7$  702.4239, найдено 702.4236.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**201**). Выход 94%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 117-119 °С,  $[\alpha]_D^{21} +52.8^\circ$  (*c* 0.64, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.50 (д, *J* 6.8, 3H), 0.72-0.81 (м, 1H), 0.76 (д, *J* 6.8, 3H), 0.83 (д, *J* 6.8, 3H), 0.84-0.93 (м, 2H), 1.25-1.31 (м, 2H), 1.40-1.50 (м, 2H), 1.53-1.62 (м, 2H), 1.76-1.82 (м, 1H), 2.14-2.26 (м, 2H), 2.30-2.37 (м, 1H), 3.11 (д.д.д, *J* 12.0, 8.4, 6.2, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.71-3.83 (м, 2H), 4.10 (д.д, *J* 11.3, 6.8, 1H), 4.38 (т.д, *J* 10.8, 4.2, 1H), 5.55 (д.д, *J* 10.0, 2.4, 1H), 5.84 (д, *J* 8.6, 1H), 5.96 (д, *J* 8.4, 1H), 6.08 (д.д, *J* 16.8, 2.4, 1H), 6.20 (д.д, *J* 16.8, 10.0, 1H), 7.23-7.35 (м, 6H), 7.50 (д, *J* 7.4, 2H), 7.72-7.75 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.68, 20.43, 21.58, 22.33, 24.87, 28.31, 28.76, 30.43, 33.32, 40.06, 45.85, 46.98, 48.63, 51.59, 51.65, 58.32, 58.75, 60.23, 60.89, 73.71, 126.61 (2C), 127.33, 127.70 (2C), 127.81 (2C), 127.89 (2C), 127.99 (2C), 128.55, 138.55, 139.65, 163.84, 166.77, 167.88, 171.51, 171.73. Найдено, %: C 69.42, H 7.05, N 3.96. C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 69.62, H 7.19, N 4.16.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**202**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 135-137 °С,  $[\alpha]_D^{20} +26.0^\circ$  (*c* 1.13, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.49 (д, *J* 6.1, 3H), 0.72-0.81 (м, 1H), 0.75 (д, *J* 6.5, 3H), 0.83 (д, *J* 6.5, 3H), 0.85-0.95 (м, 2H), 1.19-1.36 (м, 3H), 1.43-1.48 (м, 1H), 1.53-1.60 (м, 2H), 1.81-1.88 (м, 1H), 2.07-2.23 (м, 2H), 2.34-2.40 (м, 1H), 3.07-3.14 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.76-3.80 (м, 1H), 3.84-3.91 (м, 1H), 4.13 (д.д, *J* 11.4, 6.8, 1H), 4.36-4.43 (м, 1H), 5.59 (д.д, *J* 9.8, 2.6, 1H), 5.88 (д, *J* 8.7, 1H), 5.98 (д, *J* 8.5, 1H), 6.09 (д.д, *J* 16.8, 2.6, 1H), 6.19 (д.д, *J* 16.8, 9.8, 1H), 7.15-7.74 (м, 8H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.54, 20.39, 21.58, 22.20, 24.88, 28.30, 28.77, 30.39, 33.26, 40.06, 45.75, 46.91, 48.69, 51.72 (2C), 58.27, 58.84, 59.47, 60.23, 73.82, 120.65, 121.45, 128.16, 128.39, 128.81 (2C), 129.85 (2C), 130.95 (2C), 137.92, 139.27, 163.74, 166.73, 167.78, 170.56, 171.94. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>46</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 828.1620, найдено 828.1622.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**203**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 114-116 °С,  $[\alpha]_D^{21} +31.9^\circ$  (*c* 0.69, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.51-0.56 (м, 3H), 0.76-0.94 (м, 9H), 1.15-1.58 (м, 23H), 1.71-1.77 (м, 1H), 2.04-2.23 (м, 3H), 2.25-2.34 (м, 1H), 2.98-3.07 (м, 1H), 3.58-3.68 (м, 1H), 3.70-3.84 (м, 1H), 3.91 (д.д, *J* 11.4, 6.8, 1H), 4.34-4.43 (м, 1H), 5.53 (д.д, *J* 9.7, 2.8, 1H), 5.81 (д, *J* 8.0, 1H), 5.92 (д, *J* 8.4, 1H), 6.04-6.21 (м, 2H), 7.23-7.39 (м, 5H), 7.45-7.61 (м, 3H), 7.71-7.73 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.95, 20.61, 21.80, 22.60, 25.17, 27.56 (8C), 30.63, 33.52, 40.24, 46.11 (2C), 47.10, 59.54, 60.06, 60.34, 61.23, 73.88, 80.11, 80.65, 126.88 (2C), 127.94 (4C), 128.01 (4C), 128.13 (2C), 138.87, 139.98, 163.96, 166.84, 168.22, 169.95, 170.22. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 756.4344, найдено 756.4343.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**204**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 144-146 °С,  $[\alpha]_D^{21} -20.4^\circ$  (*c* 1.01, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.52 (д, *J* 6.8, 3H), 0.71-0.82 (м, 1H), 0.77 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85-0.98 (м, 2H), 1.23-1.34 (м, 2H), 1.41-1.47 (м, 1H), 1.50-1.61 (м, 4H), 1.68 (д.т, *J* 12.5, 7.6, 1H), 1.92 (д.д.д, *J* 12.5, 9.3, 7.6, 1H), 1.98-2.07 (м, 1H), 2.14-2.23 (м, 1H), 2.29-2.37 (м, 1H), 2.82 (д.д.д, *J* 11.5, 8.2, 6.6, 1H), 3.00-3.07 (м, 1H), 3.08-3.13 (м, 2H), 3.53 (с, 3H), 3.59 (с, 3H), 3.64 (с, 3H), 3.64-3.69 (м, 1H), 3.74-3.80 (м, 2H), 4.40 (т.д, *J* 10.9, 4.3, 1H), 4.66 (т, *J* 7.6, 1H), 5.61 (д, *J* 8.6, 1H), 5.90 (д, *J* 8.6, 1H), 7.10-7.19 (м, 3H), 7.20-7.30 (м, 2H), 7.33-7.43 (м, 6H), 7.60 (д, *J* 7.3, 2H), 7.72-7.75 (м, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.92, 20.64, 21.80, 22.55, 25.11, 28.60, 29.06, 30.65, 30.91, 33.35, 33.51, 40.25, 46.11, 46.42, 46.96, 48.98, 51.69, 51.81, 58.23, 58.98, 59.13, 60.47, 61.19, 63.21, 74.03, 126.86 (3C), 126.97 (2C), 127.49 (2C), 127.53 (2C), 127.64, 128.08 (2C), 128.17, 128.40 (2C), 138.79, 139.35, 141.04, 166.94, 168.19, 171.27, 171.57, 171.64, 173.32. Найдено, %: C 68.83, H 6.79, N 4.71. C<sub>49</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. Вычислено, %: C 69.24, H 7.00, N 4.94.

Полные кристаллографические параметры для соединения (–)-**204** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 981128.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((–)-**205**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 155-157 °С,  $[\alpha]_D^{21} -24.4^\circ$  (*c* 1.13, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 0.51 (д, *J* 6.8, 3H), 0.71-0.82 (м, 1H), 0.77 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85-0.98 (м, 2H), 1.23-1.43 (м, 4H), 1.48-1.61 (м, 4H), 1.65-1.76 (м, 1H), 1.85-2.02 (м, 2H), 2.10-2.22 (м, 1H), 2.33-2.41 (м, 1H), 2.77-2.85 (м, 1H), 3.09 (кв, *J* 8.0, 1H), 3.19 (д,д, *J* 11.0, 7.0, 1H), 3.54 (с, 3H), 3.61 (с, 3H), 3.64 (с, 3H), 3.64-3.72 (м, 1H), 3.83-3.92 (м, 2H), 4.42 (т.д, *J* 10.7, 4.3, 1H), 4.68 (д, *J* 8.5, 1H), 5.75 (д, *J* 8.6, 1H), 6.06 (д, *J* 8.6, 1H), 7.21-7.29 (м, 4H), 7.56 (с, 4H), 7.61-7.69 (м, 4H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 16.01, 20.75, 21.94, 22.05, 22.98, 25.76, 28.16, 29.45, 31.22, 33.89, 34.48, 40.73, 46.61, 47.42, 47.50, 50.14, 52.28, 58.81, 59.11, 59.80, 62.04, 62.16, 65.47, 66.05, 75.73, 122.06, 122.85, 123.33, 128.52, 128.75, 128.91, 129.40, 129.74, 130.81, 131.19, 131.29, 131.67, 131.82, 132.18, 132.35, 136.13, 137.41, 137.71, 167.29, 167.57, 171.37, 171.48, 171.74, 173.02. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>57</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1084.1589, найдено 1084.1603. Найдено, %: C 53.75, H 5.15, N 3.56. C<sub>49</sub>H<sub>56</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. Вычислено, %: C 54.16, H 5.19, N 3.87.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((–)-**206**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 127-129 °С,  $[\alpha]_D^{21} -16.6^\circ$  (*c* 1.71, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.54-0.59 (м, 3H), 0.77-1.01 (м, 10H), 1.19-1.71 (м, 37H), 1.93-1.97 (м, 1H), 2.18-2.42 (м, 3H), 2.69-2.73 (м, 1H), 2.93-2.98 (м, 1H), 3.20-3.27 (м, 1H), 3.63-3.68 (м, 2H), 4.34 (д, *J* 7.2, 1H), 4.52 (т.д, *J* 10.8, 4.1, 1H), 4.73 (д, *J* 8.6, 1H), 5.08 (д, *J* 8.4, 1H),



7.17-7.58 (м, 15H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.35, 20.74, 21.94, 23.34, 26.01, 27.94 (6C), 28.03 (3C), 28.41, 29.44, 31.25, 34.03, 35.00, 40.80, 46.81, 47.57, 47.89, 49.61, 59.99, 60.17, 60.64, 62.35, 62.62, 66.29, 75.44, 81.18, 81.39, 81.59, 126.94 (2C), 127.06 (2C), 127.94 (2C), 128.11, 128.39, 128.55 (2C), 128.57 (2C), 128.62, 128.82 (2C), 137.48, 138.77, 139.22, 167.35, 168.06, 169.60, 169.81, 171.84, 171.92. HRMS (EI)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{58}\text{H}_{78}\text{N}_3\text{O}_{10}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  976.5682, найдено 976.5680.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**207**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 169-171 °C,  $[\alpha]_D^{21}$   $-57.5^\circ$  ( $c$  0.445, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.51 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.72-0.81 (м, 1H), 0.76 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.82 (д,  $J$  6.8, 3H), 0.84-0.95 (м, 2H), 1.20-1.34 (м, 3H), 1.39-1.49 (м, 1H), 1.54-1.60 (м, 3H), 1.76-1.83 (м, 1H), 1.93-1.99 (м, 1H), 2.02-2.12 (м, 1H), 2.19-2.29 (м, 2H), 2.33-2.40 (м, 1H), 2.98-3.05 (м, 1H), 3.17-3.34 (м, 2H), 3.51 (с, 3H), 3.60-3.72 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 3.85-3.90 (м, 1H), 4.22 (д.д,  $J$  11.5, 6.6, 1H), 4.42 (т.д,  $J$  10.8, 4.2, 1H), 5.64 (д.д,  $J$  8.0, 4.2, 1H), 5.96-5.98 (м, 2H), 6.16-6.21 (м, 2H), 7.03-7.07 (м, 2H), 7.16-7.21 (м, 2H), 7.27-7.41 (м, 7H), 7.65 (д,  $J$  7.3, 2H), 7.79-7.81 (м, 2H). HRMS (EI)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{N}_3\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  904.4379, найдено 904.4382. Найдено, %: C 68.79, H 6.67, N 4.58.  $\text{C}_{52}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{11}$ . Вычислено, %: C 69.08, H 6.80, N 4.65.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**208**). Выход 86%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 175-177 °C,  $[\alpha]_D^{21}$   $-22.0^\circ$  ( $c$  0.66, MeOH). HRMS (ESI)  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{52}\text{H}_{59}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  1138.1694, найдено 1138.1702. Найдено, %: C 54.60, H 5.28, N 3.37.  $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_{11}$ . Вычислено, %: C 54.75, H 5.13, N 3.68.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**209**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 144-146 °С,  $[\alpha]_D^{21} -39.3^\circ$  (с 0.585, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 0.54 (д, *J* 7.3, 3H), 0.74-0.95 (м, 10H), 1.31 (с, 9H), 1.39 (с, 9H), 1.44 (с, 9H), 1.48-1.61 (м, 6H), 1.78-1.80 (м, 1H), 1.93-1.95 (м, 1H), 2.02-2.06 (м, 1H), 2.18-2.28 (м, 2H), 2.33-2.35 (м, 1H), 2.96-2.98 (м, 1H), 3.09-3.14 (м, 2H), 3.82-3.86 (м, 1H), 3.95 (д,д, *J* 11.0, 6.6, 1H), 4.04 (д,д, *J* 11.7, 5.9, 1H), 4.42-4.46 (м, 1H), 5.61 (д, *J* 8.8, 1H), 5.96 (д, *J* 8.8, 2H), 6.14-6.21 (м, 2H), 7.04-7.07 (м, 2H), 7.12-7.21 (м, 3H), 7.25-7.33 (м, 2H), 7.37-7.44 (м, 4H), 7.65 (д, *J* 7.3, 2H), 7.80 (д, *J* 7.3, 2H). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>61</sub>H<sub>80</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1030.5787, найдено 1030.5821.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**210**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 179-181 °С,  $[\alpha]_D^{21} -18.0^\circ$  (с 0.25, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>62</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>13</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1103.4988, найдено 1103.4998.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2,4-дикарбоксилат ((+)-**211**). Выход 86%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 228-230 °С,  $[\alpha]_D^{21} +7.2^\circ$  (с 1.13, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>62</sub>H<sub>69</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1393.1589, найдено 1393.1663. Найдено, %: С 53.56, Н 5.28, N 3.95. C<sub>62</sub>H<sub>68</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>. Вычислено, %: С 53.31, Н 4.91, N 4.01.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(*трет*-

бутоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**212**). Выход 81%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 150-152°C,  $[\alpha]_D^{21} -23.4^\circ$  (*c* 0.535, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.52 (д, *J* 7.3, 3H), 0.58 (д, *J* 7.3, 3H), 0.73-0.80 (м, 3H), 0.83 (д, *J* 7.3, 3H), 0.88-0.98 (м, 3H), 1.30 (с, 9H), 1.32-1.37 (м, 3H), 1.38-1.42 (м, 28H), 1.61-1.65 (м, 1H), 1.79-1.83 (м, 1H), 1.84-1.87 (м, 1H), 1.92-1.95 (м, 1H), 1.97-2.00 (м, 1H), 2.06-2.11 (м, 1H), 2.15-2.21 (м, 1H), 2.30-2.37 (м, 1H), 2.81 (т, *J* 10.3, 1H), 2.91-2.94 (м, 1H), 3.07-3.11 (м, 1H), 3.16-3.19 (м, 1H), 3.29 (д,д, *J* 10.3, 7.3, 1H), 3.59-3.63 (м, 1H), 3.85-3.93 (м, 2H), 4.38 (д,д, *J* 10.3, 7.3, 1H), 4.41-4.45 (м, 1H), 4.73 (д, *J* 8.8, 1H), 5.33 (д, *J* 8.8, 1H), 5.54 (д, *J* 8.8, 1H), 7.18-7.20 (м, 2H), 7.26-7.52 (м, 14H), 7.55 (д, *J* 7.3, 2H), 7.78 (д, *J* 5.9, 2H). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>74</sub>H<sub>97</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1249.6974, найдено 1249.7102.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**213**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 194-196 °C,  $[\alpha]_D^{21} +36.7^\circ$  (*c* 0.30, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>65</sub>H<sub>74</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>14</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1157.5106, найдено 1157.5106.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**214**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 220-222 °C. Найдено, %: C 53.56, H 5.20, N 3.95. C<sub>65</sub>H<sub>70</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>. Вычислено, %: C 53.81, H 4.86, N 3.86.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**215**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 178-180 °С,  $[\alpha]_D^{21} -32.8^\circ$  (*c* 0.355, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>77</sub>H<sub>99</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1303.7152, найдено 1303.7211.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**216**). Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 205-207 °С,  $[\alpha]_D^{21} -5.1^\circ$  (*c* 0.47, MeOH). HRMS (ESI) found 1312.6048, *m/z* рассчитано для C<sub>75</sub>H<sub>86</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1312.6064.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**217**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 216-218 °С,  $[\alpha]_D^{21} -13.1^\circ$  (*c* 0.29, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>75</sub>H<sub>81</sub>Br<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1702.1563, найдено 1702.1625.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**218**). Выход 81%. Бесцветные

кристаллы, т.пл. 176-178 °С,  $[\alpha]_D^{21} -1.55^\circ$  (*c* 0.75, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>90</sub>H<sub>116</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1522.8412, найдено 1522.8465.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**219**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 221-223 °С,  $[\alpha]_D^{21} -36.0^\circ$  (*c* 0.25, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>78</sub>H<sub>87</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>17</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1388.5994, найдено 1388.5999.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**220**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 230-232 °С,  $[\alpha]_D^{21} -29.6^\circ$  (*c* 0.27, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>78</sub>H<sub>83</sub>N<sub>5</sub>Br<sub>5</sub>O<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1756.1700, найдено 1756.1702.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**221**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 148-150 °С,  $[\alpha]_D^{21} -31.0^\circ$  (*c* 0.59, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>93</sub>H<sub>118</sub>N<sub>5</sub>O<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1576.8523, найдено 1576.8580.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-

5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**222**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 208-210 °С,  $[\alpha]_D^{21} -15.0^\circ$  (с 0.86, MeOH). HRMS (ESI)  $m/z$  рассчитано для C<sub>88</sub>H<sub>99</sub>N<sub>6</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1543.6960, найдено 1543.7035.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**223**). Выход 71%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 224-226 °С,  $[\alpha]_D^{21} +35.6^\circ$  (с 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). HRMS (ESI),  $m/z$  рассчитано для C<sub>88</sub>H<sub>93</sub>Br<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup> 2011.1596, найдено 2011.1590.

2-(*трет*-Бутил) 4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат((-)-**224**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 188-190 °С,  $[\alpha]_D^{21} -19.7^\circ$  (с 0.39, MeOH). HRMS (ESI)  $m/z$  рассчитано для C<sub>106</sub>H<sub>135</sub>N<sub>6</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1795.9782, найдено 1795.9785.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**225**). Выход 90%. Желтоватые

кристаллы, т.пл. 117-119 °С,  $[\alpha]_D^{21} -52.0^\circ$  (*c* 1.01, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.50 (д, *J* 6.8, 3H), 0.72-0.81 (м, 1H), 0.76 (д, *J* 6.8, 3H), 0.83 (д, *J* 6.8, 3H), 0.84-0.93 (м, 2H), 1.25-1.31 (м, 2H), 1.40-1.50 (м, 2H), 1.53-1.62 (м, 2H), 1.76-1.82 (м, 1H), 2.14-2.26 (м, 2H), 2.30-2.37 (м, 1H), 3.11 (д.д.д, *J* 12.0, 8.4, 6.2, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.71-3.83 (м, 2H), 4.10 (д.д, *J* 11.3, 6.8, 1H), 4.38 (т.д, *J* 10.8, 4.2, 1H), 5.55 (д.д, *J* 10.0, 2.4, 1H), 5.84 (д, *J* 8.6, 1H), 5.96 (д, *J* 8.4, 1H), 6.08 (д.д, *J* 16.8, 2.4, 1H), 6.20 (д.д, *J* 16.8, 10.0, 1H), 7.23-7.35 (м, 6H), 7.50 (д, *J* 7.4, 2H), 7.72-7.75 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  15.68, 20.43, 21.58, 22.33, 24.87, 28.31, 28.76, 30.43, 33.32, 40.06, 45.85, 46.98, 48.63, 51.59, 51.65, 58.32, 58.75, 60.23, 60.89, 73.71, 126.61 (2C), 127.33, 127.70 (2C), 127.81 (2C), 127.89 (2C), 127.99 (2C), 128.55, 138.55, 139.65, 163.84, 166.77, 167.88, 171.51, 171.73. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  673.3483, найдено 673.3483. Найдено, %: С 69.42, Н 7.05, N 3.96.  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$ . Вычислено, %: С 69.62, Н 7.19, N 4.16.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**226**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 144-146 °С,  $[\alpha]_D^{21} +19.9^\circ$  (*c* 0.94, MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0.52 (д, *J* 6.8, 3H), 0.71-0.82 (м, 1H), 0.77 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85 (д, *J* 6.8, 3H), 0.85-0.98 (м, 2H), 1.23-1.34 (м, 2H), 1.41-1.47 (м, 1H), 1.50-1.61 (м, 4H), 1.68 (д.т, *J* 12.5, 7.6, 1H), 1.92 (д.д.д, *J* 12.5, 9.3, 7.6, 1H), 1.98-2.07 (м, 1H), 2.14-2.23 (м, 1H), 2.29-2.37 (м, 1H), 2.82 (д.д.д, *J* 11.5, 8.2, 6.6, 1H), 3.00-3.07 (м, 1H), 3.08-3.13 (м, 2H), 3.53 (с, 3H), 3.59 (с, 3H), 3.64 (с, 3H), 3.64-3.69 (м, 1H), 3.74-3.80 (м, 2H), 4.40 (т.д, *J* 10.9, 4.3, 1H), 4.66 (т, *J* 7.6, 1H), 5.61 (д, *J* 8.6, 1H), 5.90 (д, *J* 8.6, 1H), 7.10-7.19 (м, 3H), 7.20-7.30 (м, 2H), 7.33-7.43 (м, 6H), 7.60 (д, *J* 7.3, 2H), 7.72-7.75 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  15.92, 20.64, 21.80, 22.55, 25.11, 28.60, 29.06, 30.65, 30.91, 33.35, 33.51, 40.25, 46.11, 46.42, 46.96, 48.98, 51.69, 51.81, 58.23, 58.98, 59.13, 60.47, 61.19, 63.21, 74.03, 126.86 (3C), 126.97 (2C), 127.49 (2C), 127.53 (2C), 127.64, 128.08 (2C), 128.17, 128.40 (2C), 138.79, 139.35, 141.04, 166.94, 168.19, 171.27, 171.57, 171.64, 173.32. Найдено, %: С 69.56, Н 6.87, N 4.87.  $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10}$ . Вычислено, %: С 69.24, Н 7.00, N 4.94.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**227**). Выход 84%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 169-171 °С,  $[\alpha]_D^{21} +57.1^\circ$  (с 0.515, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 0.51 (д, *J* 6.8, 3H), 0.72-0.81 (м, 1H), 0.76 (д, *J* 6.8, 3H), 0.82 (д, *J* 6.8, 3H), 0.84-0.95 (м, 2H), 1.20-1.34 (м, 3H), 1.39-1.49 (м, 1H), 1.54-1.60 (м, 3H), 1.76-1.83 (м, 1H), 1.93-1.99 (м, 1H), 2.02-2.12 (м, 1H), 2.19-2.29 (м, 2H), 2.33-2.40 (м, 1H), 2.98-3.05 (м, 1H), 3.17-3.34 (м, 2H), 3.51 (с, 3H), 3.60-3.72 (м, 1H), 3.63 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 3.85-3.90 (м, 1H), 4.22 (д,д, *J* 11.5, 6.6, 1H), 4.42 (т.д, *J* 10.8, 4.2, 1H), 5.64 (д,д, *J* 8.0, 4.2, 1H), 5.96-5.98 (м, 2H), 6.16-6.21 (м, 2H), 7.03-7.07 (м, 2H), 7.16-7.21 (м, 2H), 7.27-7.41 (м, 7H), 7.65 (д, *J* 7.3, 2H), 7.79-7.81 (м, 2H). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup> 904.4379, найдено 904.4382.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**228**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 179-181 °С,  $[\alpha]_D^{21} +18.8^\circ$  (с 0.67, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>62</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>13</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1103.4988, найдено 1103.4998. Найдено, %: C 68.77, H 6.69, N 4.96. C<sub>62</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>. Вычислено, %: C 68.87, H 6.71, N 5.18. Полные кристаллографические параметры для соединения (+)-**228** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номерами CCDC 981129 (MeOH) и 981130 (AcOEt).

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**229**). Выход 85%. Бесцветные



кристаллы, т.пл. 194-196 °С,  $[\alpha]_D^{21} -37.1^\circ$  (*c* 0.52, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>65</sub>H<sub>74</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>14</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1157.5106, найдено 1157.5094.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**230**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 205-207 °С,  $[\alpha]_D^{21} +6.1^\circ$  (*c* 0.78, MeOH). HRMS (ESI) found 1312.6048, *m/z* рассчитано для C<sub>75</sub>H<sub>86</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1312.6064. Найдено, %: С 68.81, Н 6.47, N 5.10. C<sub>75</sub>H<sub>85</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub>. Вычислено, %: С 68.63, Н 6.53, N 5.34.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**231**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 221-223 °С,  $[\alpha]_D^{21} +38.6^\circ$  (*c* 0.49, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>78</sub>H<sub>87</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>17</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 1388.5994, найдено 1388.5999.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**232**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 208-210 °С,  $[\alpha]_D^{21} +15.5^\circ$  (*c* 0.58, MeOH). HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для C<sub>88</sub>H<sub>99</sub>N<sub>6</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1543.6960, найдено 1543.7035. Найдено, %: С 68.69, Н 6.89, N 5.51. C<sub>88</sub>H<sub>98</sub>N<sub>6</sub>O<sub>19</sub>. Вычислено, %: С 68.47, Н 6.40, N 5.44.

Общий метод синтеза *N*-метил-2-арилпирролидин-3-карбоновых кислот 233-252 (Таблица 4.1).

5-Арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты (**40-55**, **57-60**) (36.0 ммоль) растворяли в 98% HCO<sub>2</sub>H (180 мл), добавляли 37% водный формальдегид (27 мл) и перемешиваемую реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 30-40 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (150 мл), и осторожно нейтрализовали твёрдым Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до нейтральной среды. Полученную смесь тщательно экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5 x 70 мл). Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/этилацетат 10:1 → 1:1.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (**233**). Выход 41%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 136–138 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (DMCO-d<sub>6</sub>) 2.13 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.17-2.34 (м, 2H, H-4a, H-4b), 3.23-3.29 (м, 2H, H-3, H-5), 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (д, *J* 10.0, 1H, H-2), 7.20-7.23 (м, 1H, Ar), 7.26-7.29 (м, 2H, Ar), 7.32-7.34 (м, 2H, Ar), 11.75 (уш.с, 1H, COOH). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (DMCO-d<sub>6</sub>) 31.30, 39.37, 47.44, 51.66, 66.50, 71.61, 127.21, 127.66 (2C), 128.34 (2C), 139.83, 172.65, 172.93. Найдено, %: C, 64.01; H, 6.68; N, 5.48. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-Бромфенил)-1-метил-5-метоксикарбонилпирролидин-3-карбоновая кислота (**234**). Выход 95%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 163 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.22 с (3H, NCH<sub>3</sub>); 2.30-2.38 м (2H, H<sup>4</sup>); 3.16 т.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.0, 6.2); 3.24 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.4); 3.70 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 8.0); 3.74 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 7.18-7.21 м (2H<sub>аром</sub>); 7.36-7.39 м (2H<sub>аром</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 30.96, 39.29, 48.82, 52.38, 66.59, 71.77, 121.91, 129.79 (2C), 131.46 (2C), 136.41, 173.08, 175.26. Найдено, %: C 49.27; H 4.79; N 4.28. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 49.14; H 4.71; N 4.09.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-метоксикарбонил-2-(2-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**235**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 126 °С. Выход 51%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 2.15 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.23-2.36 (м, 2H, H-4); 3.24-3.35 (м, 2H, H-3, H-5); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.11 (д, 1H, *J* 10.0, H-2); 7.09 (д.д.д, 1H, *J* 9.5, 8.3, 1.0, Ar);

7.15 (д.д.д, 1H, J 7.6, 7.6, 1.0, Ar); 7.23-7.30 (м, 1H, Ar); 7.50 (д.д.д, 1H, J 7.6, 7.6, 1.7, Ar); 11.80 (с, 1H, COOH). Найдено, %: C, 60.01; H, 5.69; N, 4.79. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 59.78; H, 5.73; N, 4.98.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-метоксикарбонил-2-(2,3-дифторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**237**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 140 °С. Выход 40%. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2.18 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.24-2.33 (м, 2H, H-4); 3.29-3.40 (м, 2H, H-3, H-5); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.17 (д, J 10.0, 1H, H-2); 7.13-7.20 (м, 1H, Ar); 7.24-7.34 (м, 2H, Ar); 11.90 (с, 1H, COOH). Найдено, %: C, 56.35; H, 5.10; N, 4.89. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 56.19; H, 5.05; N, 4.68. Полные кристаллографические параметры для рацемического соединения **237** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 604160.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-метоксикарбонил-2-(5-метокси-2-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**238**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 95 °С. Выход 46%. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2.15 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.27 (т.д, 2H, J 8.3, 4.0, H-4); 3.23-3.31 (м, 2H, H-3, H-5); 3.69 (с, 6H, COOCH<sub>3</sub>, ArOCH<sub>3</sub>); 4.06 (д, J 9.9, 1H, H-2); 6.79 (dt; J 8.8, 3.7, 1H, Ar); 6.98-7.05 (2H, m; Ar); 11.85 (уш.с, 1H, COOH). Найдено, %: C, 57.99; H, 5.75; N, 4.71. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C, 57.87; H, 5.83; N, 4.50.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-метоксикарбонил-2-(3-хлорфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**239**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 120-122 °С. Выход 57%. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2.15 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.17-2.34 (м, 2H, H-4); 3.23-3.33 (м, 2H, H-3, H-5); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.85 (д, J 10.0, 1H, H-2); 7.26-7.33 (м, 3H, Ar); 7.38 (д.д, J 1.7, 1.7, 1H, Ar). Найдено, %: C, 56.54; H, 5.46; N, 4.81. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 56.48; H, 5.42; N, 4.70.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-метоксикарбонил-2-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (**241**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 156 °С. Выход 50%. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.89 (д.д, 1H, J 11.7, 7.8, H-4); 2.06 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.60 (д.д, 1H, J 11.7, 11.7, H-4); 3.40 (д.д.д, 1H, J 10.5, 10.5, 7.8, H-3); 3.70 (с, 3H,

COOCH<sub>3</sub>); 3.99 (д, 1H, *J* 10.5, H-2); 7.16-7.29 (м, 3H, Ar); 7.31-7.35 (м, 2H, Ar); 11.72 (с, 1H, COOH). Найдено, %: С, 64.78; Н, 6.93; N, 5.25. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 64.97; Н, 6.91; N, 5.05.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-2-(4-Бромфенил)-1,5-диметил-5-метоксикарбонил-пирролидин-3-карбоновая кислота (**242**). Выход 64%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 127 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.37 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.03 д.д (1H, H<sup>4a</sup>, *J* 13.1, 8.1); 2.21 с (3H, NCH<sub>3</sub>); 2.69 д.д (1H, H<sup>4b</sup>, *J* 13.1, 7.7); 3.29-3.35 м (1H, H<sup>3</sup>); 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 4.00 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 8.8); 7.26 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.5); 7.42 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.5). Найдено, %: С 50.37; Н 5.25; N 4.01. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 50.58; Н 5.09; N 3.93.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-метоксикарбонил-2-(*o*-толил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**243**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 121-122 °С. Выход 50%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.93 (д.д, *J* 12.0, 8.1, 1H, H-4); 2.02 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.33 (с, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2.61 (д.д, *J* 12.0, 10.3, 1H, H-4); 3.43 (д.д.д, *J* 10.3, 10.3, 8.1, 1H, H-3); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.22 (д, *J* 10.3, 1H, H-2); 7.03-7.14 (м, 3H, Ar); 7.50 (д, *J* 7.3, 1H, Ar). Найдено, %: С, 65.70; Н, 7.20; N, 5.03. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 65.96; Н, 7.27; N, 4.81.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-метоксикарбонил-2-(2-(трифторметил)фенил)-пирролидин-3-карбоновая кислота (**244**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 136-138 °С. Выход 86%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.28 с (3H, C(5)CH<sub>3</sub>), 1.94-2.00 м (1H, H-4a), 2.00 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 2.64-2.72 м (1H, H-4b), 3.34-3.44 м (1H, H-3), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 д (1H, H-2, *J* 10.2), 7.43 д.д (1H, H<sub>аром</sub>, *J* 7.5, 7.5), 7.61-7.65 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.81 д (1H, H<sub>аром</sub>, *J* 7.6), 11.71 с (1H, CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23.42, 36.94, 37.89, 44.19, 51.87, 66.02, 67.71, 124.85, 125.68 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 273.9), 126.81, 127.56, 129.67, 131.19, 134.72, 175.36, 176.18. Найдено, %: С, 55.47; Н, 5.31; N, 4.20. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 55.65; Н, 5.25; N, 4.06.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-(метоксикарбонил)-2-(3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**245**). Выход 74%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 111-113 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (DMCO-d<sub>6</sub>) 1.27 (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.90 (д.д, *J* 12.2, 7.8, 1H, H-4a), 2.07 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.53-2.59 (м, 1H, H-4b), 3.43 (т.д, *J* 10.6,

7.8, 1H, H-3), 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (д, *J* 10.6, 1H, H-2), 7.03 (т.д, *J* 8.4, 2.2, 1H, Ar), 7.12-7.17 (м, 2H, Ar), 7.28-7.34 (м, 1H, Ar), 11.89 (уш.с, 1H, COOH). Найдено, %: C, 61.22; H, 6.03; N, 4.88. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 61.01; H, 6.14; N, 4.74.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-(метоксикарбонил)-2-(2-хлорфенил)-пирролидин-3-карбоновая кислота (**247**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 130-131 °С. Выход 35%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.97 (д.д, *J* 12.2, 8.1, 1H, H-4); 2.06 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.61 (д.д, *J* 12.2, 9.8, 1H, H-4); 3.45 (т.д, *J* 10.0, 8.1, 1H, H-3); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.43 (д, *J* 10.0, 1H, H-2); 7.23 (д.д.д, *J* 7.6, 1.7, 1.7, 1H, Ar); 7.30 (д.д.д, *J* 7.6, 1.5, 1.5, 1H, Ar); 7.34 (д.д, *J* 7.6, 1.5, 1H, Ar); 7.58 (д.д, *J* 7.6, 1.7, 1H, Ar). Найдено, %: C, 57.85; H, 5.80; N, 4.30. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 57.79; H, 5.82; N, 4.49.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-(метоксикарбонил)-2-(4-хлорфенил)-пирролидин-3-карбоновая кислота (**248**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 135-137 °С. Выход 50%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.90 (д.д, *J* 11.7, 7.8, 1H, H-4); 2.06 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.56 (д.д, *J* 11.7, 11.7, 1H, H-4); 3.41 (д.д.д, *J* 10.5, 10.5, 7.8, 1H, H-3); 3.70 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.02 (д, *J* 10.5, 1H, H-2); 7.30-7.37 (м, 4H, Ar); 11.81 (уш.с, 1H, COOH). Найдено, %: C, 57.77; H, 5.70; N, 4.32. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 57.79; H, 5.82; N, 4.49.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-(метоксикарбонил)-2-(4-фторфенил)-5-этилпирролидин-3-карбоновая кислота (**249**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 123-125 °С. Выход 67%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 0.85 (т, *J* 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.50-1.60 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.88-1.98 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.02 (д.д, *J* 13.0, 7.8, 1H, H-4); 2.18 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.66 (д.д, *J* 13.0, 10.8, 1H, H-4); 3.33 (д.д.д, *J* 10.8, 10.3, 7.8, 1H, H-3); 3.69 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 4.09 (д, *J* 10.3, 1H, H-2); 7.04-7.10 (м, 2H, Ar); 7.29 (д.д.д, *J* 12.0, 5.4, 3.1, 2H, Ar); 11.78 (с, 1H, COOH). Найдено, %: C, 62.31; H, 6.38; N, 4.54. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 62.13; H, 6.52; N, 4.53.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-(метоксикарбонил)-2-(4-метоксифенил)-5-этилпирролидин-3-карбоновая кислота (**250**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 94-95 °С. Выход 36%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 0.84 (т, *J* 7.3, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.53 (д.д.д, *J* 7.3,

7.3, 7.3, 1H,  $CH_2CH_3$ ); 1.92 (д.д.д, J 7.3, 7.3, 7.3, 1H,  $CH_2CH_3$ ); 2.00 (д.д, J 12.5, 7.8, 1H, H-4); 2.17 (с, 3H, N- $CH_3$ ); 2.67 (д.д, J 12.5, 12.5, 1H, H-4); 3.24-3.33 (м, 1H, H-3); 3.69 (с, 3H,  $COOCH_3$ ); 3.71 (с, 3H,  $ArOCH_3$ ); 4.01 (д, J 10.3, 1H, H-2); 6.81 (д, J 8.8, 2H, Ar); 7.18 (д, J 8.8, 2H, Ar); 11.69 (уш.с, 1H,  $COOH$ ). Найдено, %: C, 63.66; H, 7.20; N, 4.57.  $C_{17}H_{23}NO_5$ . Вычислено, %: C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-Изобутил-1-метил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (**251**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 159 °С. ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0.88 (д, J 6.8, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.00 (д, J 6.8, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.43 (д.д, J 13.6, 4.8, 1H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 1.60-1.70 (м, 1H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 1.99 (д.д, J 13.6, 7.2, 1H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2.14 (д.д, J 13.2, 7.6, 1H, H-4a), 2.31 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.91 (д.д, J 13.2, 9.2, 1H, H-4b), 3.27 (д.д.д, J 9.2, 9.2, 7.6, 1H, H-3), 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.03 (д, J 9.2, 1H, H-2), 7.20-7.32 (м, 5H, Ar). Найдено, %: C, 67.92; H, 7.81; N, 4.64.  $C_{18}H_{25}NO_4$ . Вычислено, %: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-Изобутил-1-метил-5-(метоксикарбонил)-2-(пиридин-3-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**252**). Бесцветные кристаллы, т.пл. 156 °С. Выход 37%.  $^1H$  ЯМР( $DMCO-d_6$ ) :  $\delta$  0.81 (д, 3H, J 6.6,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 0.94 (д, 3H, J 6.6,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 1.43 (д.д, 1H, J 13.0, 5.1,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 1.53-1.62 (м, 1H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 1.78-1.87 (м, 2H, H-4,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ); 2.15 (с, 3H, N- $CH_3$ ); 2.73 (д.д, 1H, J 12.7, 12.7, H-4); 3.04 (д.д.д, 1H, J 12.7, 10.5, 7.1, H-3); 3.66 (с, 3H,  $COOCH_3$ ); 3.84 (д, 1H, J 10.5, H-2); 7.14 (д.д, 1H, J 7.8, 4.7, Ar); 7.60 (д.д.д, 1H, J 7.8, 1.7, 1.7, Ar); 8.27 (д.д, 1H, J 4.7, 1.7, Ar); 8.38 (д, 1H, J 1.7, Ar). Найдено, %: C, 63.61; H, 7.48; N, 8.84.  $C_{17}H_{24}N_2O_4$ . Вычислено, %: C, 63.73; H, 7.55; N, 8.74.

Восстановительное алкилирование рацемических 4-замещённых 5-Ar-2-ПКК **40**, **56**, **86**, **87** и получение N-алкил-2-арилпирролидин-3-карбоновых кислот **258**, **259** (Таблица 4.2).

Восстановительное алкилирование **40**, **56**, **86**, **87**. К раствору 1.5 ммоль производного 5-Ar-2-ПКК 20 мл  $CH_2Cl_2$  добавили 1.65 ммоль альдегида. При перемешивании добавили порциями 0.444 г (2.10 ммоль)  $NaBH(OAc)_3$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч, затем добавили

10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу отделили, водную фазу экстрагировали 2 x 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединённую органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осадок отфильтровывали, фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент  $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-фенил-1-(4-хлорбензил)-пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**253**) получен из **40** и 4-хлорбензальдегида. Выход 81%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 103–105 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.00 (с, 9H, *t*- $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 2.19 (д.д.д, *J* 12.6, 7.6, 6.2, 1H, H-3a), 2.60 (д.т, *J* 12.6, 10.3, 1H, H-3b), 3.17 (т.д, *J* 10.3, 8.0, 1H, H-4), 3.48 (д.д, *J* 10.3, 6.2, 1H, H-2), 3.59 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (д, *J* 14.1, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.84 (д, *J* 14.1, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.08 (д, *J* 10.3, 1H, H-5), 7.07 (д, *J* 8.3, 2H, Ar), 7.17-7.20 (м, 2H, Ar), 7.21-7.31 (м, 3H, Ar), 7.42-7.45 (м, 2H, Ar);  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 27.41(3C), 31.83, 48.57, 51.82, 55.38, 64.50, 68.69, 80.48, 127.51, 127.96 (4C), 129.13 (2C), 131.08 (2C), 132.86 134.86, 140.14, 170.31, 173.52. Найдено, %: C, 67.30; H, 6.43; N, 3.38.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4$ . Вычислено, %: C, 67.05; H, 6.56; N, 3.26.

4-(*трет*-Бутил) 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(2-метоксифенил)-1-циннамилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**254**) получен **56** и коричневого альдегида. Выход 95%. Бесцветное масло. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.98 (с, 9H, *t*- $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 1.41 (с, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.93 (д.д, *J* 12.2, 8.0, 1H, H-3a), 2.86 (т, *J* 12.2, 1H, H-3b), 3.19-3.24 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 3.35-3.45 (м, 2H, H-4,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ), 3.65 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.73 (д, *J* 10.4, 1H, H-5), 5.48-5.92 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.28 (д, *J* 16.0, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.65 (д, *J* 8.4, 1H, Ar), 6.98 (т, *J* 7.6, 1H, Ar), 7.06 (д, *J* 8.4, 2H, Ar), 7.10-7.21 (м, 4H, Ar), 7.75 (д, *J* 7.6, 1H, Ar). Найдено, %: C, 72.51; H, 7.68; N, 3.30.  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C, 72.23; H, 7.58; N, 3.01.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*S*\*)-5-(4-бромфенил)-4-(винилсульфонил)-1-пропилпирролидин-2-карбоксилат (**255**). Получен по общей методике из **86** и пропаналя. Выход 53%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 102-103 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.64 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ , *J* 7.3), 1.06-1.25 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.47 (м, 3H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , H(3)), 2.54-2.61 (м, 1H, H(3)), 3.55 (д.д, 1H, H(4), *J* 9.6, 6.8), 3.70 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.18-4.23 (м, 2H, H(5), H(2)), 5.82 (д, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ , *J* 16.4), 5.94 (д, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ , *J*

9.9), 6.28 (д.д, 1H,  $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$ ,  $J$  16.4, 9.9), 7.44-7.48 (м, 4H<sub>аром.</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.94, 20.81, 30.65, 52.43, 56.11, 64.20, 64.36, 66.84, 121.19, 130.10, 130.62 (2C), 132.27 (2C), 136.19, 139.49, 173.44. Найдено (%): С, 49.16; Н, 5.34; N, 3.53.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4\text{S}$ . Вычислено (%): С, 49.04; Н, 5.33; N, 3.36.

Метил (2S\*,4S\*,5S\*)-5-(4-бромфенил)-4-(винилсульфонил)-1-циннамилпирролидин-2-карбоксилат (**256**). Получен по общей методике из винилсульфона **86** и коричневого альдегида. Выход 90%. Маслообразное вещество. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.56 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  8.5), 3.30 (д.д, 1H, H(3),  $J$  14.4,  $J$  8.0), 3.54 (д.д, 1H, H(3),  $J$  14.4, 5.8), 3.64 (т, 1H, H(2),  $J$  8.0), 3.70 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.82 (кв, 1H, H(4),  $J$  8.8), 4.32 (д, 1H, H(5),  $J$  8.8), 5.61 (д.д, 1H,  $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$ ,  $J$  16.4,  $J$  9.9), 5.82 (д, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ,  $J$  9.9), 6.02 (д, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ,  $J$  16.4), 6.06-6.13 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.40 (д, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}$ ,  $J$  15.9), 7.24-7.32 (м, 5H<sub>аром.</sub>), 7.49-7.54 (м, 4H<sub>аром.</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.41, 52.32, 54.16, 62.92, 65.99, 66.11, 122.46, 124.06, 126.35 (2C), 127.81, 128.59 (2C), 130.81, 131.19 (2C), 131.87 (2C), 134.15, 134.35, 136.42, 136.65, 172.78. Найдено (%): С, 56.56; Н, 5.07; N, 2.58.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$ . Вычислено (%): С, 56.33; Н, 4.93; N, 2.86.

(2S\*,4S\*,5S\*)-Метил 4-(винилсульфонил)-5-(2-фторфенил)-1-циннамилпирролидин-2-карбоксилат (**257**). Получен по общей методике из **87** и коричневого альдегида. Выход 71%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 122-123 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.38 (д.т, 1H, H(3),  $J$  12.9, 8.8), 2.51-2.57 (м, 1H, H(3)), 3.30 (д.д, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  14.5, 8.0), 3.39-3.44 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.57 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.62 (д.д, 1H, H(2),  $J$  8.8, 7.3), 4.19 (кв, 1H, H(4),  $J$  8.6), 4.53 (д, 1H, H(5),  $J$  8.8), 5.76 (д, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ,  $J$  16.4), 5.93 (д, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ,  $J$  9.9), 6.14 (д.д.д, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  16.0, 8.0, 6.3), 6.34 (д, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}$ ,  $J$  16.0), 6.40 (д.д, 1H,  $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$ ,  $J$  16.4, 9.9), 7.01-7.06 (м, 1H<sub>аром.</sub>), 7.17-7.24 (м, 2H<sub>аром.</sub>), 7.25-7.33 (м, 5H<sub>аром.</sub>), 7.71-7.75 (м, 1H<sub>аром.</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.40, 52.34, 54.22, 59.30, 63.05 (2C), 114.97 (д,  $J$  21.0), 123.97, 124.85 (д,  $J$  12.0), 125.53, 126.62 (2C), 128.03, 128.99 (2C), 130.00 (д,  $J$  8.0), 130.32, 131.82, 133.25, 136.11, 136.83, 161.48 (д,  $J$  245.0), 173.03.



Найдено (%): С, 64.45; Н, 5.57; N, 3.55.  $C_{23}H_{24}FNO_4S$ . Вычислено (%): С, 64.32; Н, 5.63; N, 3.26.

Для гидролиза спектрально чистые соединения **253** и **254** растворяли в  $CHCl_3$  (50 мл), через полученный раствор пропускали слабый ток  $HCl$  при  $0\text{ }^\circ C$  до полной конверсии исходных веществ. Добавили воду (50 мл) и нейтрализовали  $NaHCO_3$ . Экстрагировали смесь  $CHCl_3$  (3 x 30 мл). Органическую фазу отделили, сушили над  $Na_2SO_4$ . Осадок отфильтровывали, фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент  $CHCl_3 \rightarrow CHCl_3/MeOH$  10:1.

( $2R^*, 3S^*, 5S^*$ )-5-(Метоксикарбонил)-2-фенил-1-(4-хлорбензил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**258**). Выход 58%. Бесцветные кристаллы, т.пл.  $177\text{ }^\circ C$ . ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2.35 (т,  $J$  7.5, 2H, H-4a, H-4b), 3.23 (кв,  $J$  7.1, 1H, H-3), 3.50 (т,  $J$  8.2, 1H, H-5), 3.58 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.58 (д,  $J$  13.9, 1H,  $NCH_2$ ), 3.93 (д,  $J$  13.9, 1H,  $NCH_2$ ), 4.06 (д,  $J$  8.0, 1H, H-2), 7.08 (д,  $J$  8.2, 2H, Ar), 7.25 (д,  $J$  8.2, 2H, Ar), 7.30-7.37 (м, 3H, Ar), 7.44-7.46 (м, 2H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta_C$  31.00, 49.20, 52.25, 55.09, 63.44, 69.47, 128.13 (3C), 128.23 (2C), 128.47 (2C), 131.22 (2C), 133.35, 134.00, 137.31, 174.34, 174.70. Найдено, %: С, 64.15; Н, 5.43; N, 3.98.  $C_{20}H_{20}ClNO_4$ . Вычислено, %: С, 64.26; Н, 5.39; N, 3.75.

( $2R^*, 3S^*, 5S^*$ )-5-Метил-5-(метоксикарбонил)-2-(2-метоксифенил)-1-циннамилпирролидин-3-карбоновая кислота (**259**). Выход 57%. Бесцветные кристаллы, т.пл.  $170\text{ }^\circ C$ . ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1.49 (с, 3H,  $5-CH_3$ ), 2.08 (д,д,  $J$  13.6, 8.4, 1H, H-4a), 2.59 (д,д,  $J$  13.6, 6.0, 1H, H-4b), 3.26 (д,д,  $J$  14.0, 8.4, 1H,  $CH_2CH=$ ), 3.40-3.51 (м, 2H, H-3,  $CH_2CH=$ ), 3.63 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.73 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.67 (д,  $J$  6.0, 1H, H-2), 6.05-6.13 (м, 1H,  $CH_2CH=CH$ ), 6.36 (д,  $J$  16.0, 1H,  $CH_2CH=CH$ ), 6.79 (д,  $J$  8.0, 1H, Ar), 7.00 (т,  $J$  7.6, 1H, Ar), 7.19-7.25 (м, 6H, Ar), 7.65 (д,  $J$  7.6, 1H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ) :  $\delta_C$  18.12, 40.53, 47.46, 49.90, 52.72, 55.27, 60.81, 65.95, 110.20, 120.59, 126.21 (2C), 127.21, 127.48 (2C), 128.47 (3C), 132.06, 136.78, 157.28, 174.63, 177.55. Найдено, %: С, 70.49; Н, 6.68; N, 3.38.  $C_{24}H_{27}NO_5$ . Вычислено, %: С, 70.40; Н, 6.65; N, 3.42.

N-ацильная структурная модификация рацемических и оптически активных диэфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот **40, 41, 48, 56** (Таблица 4.3).

Синтез эфиров 1-(2-(4-(хлорфенил)тио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот (общая методика). К раствору 20 ммоль диэфира пирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты (**40, 41, 48, 56**) в 50 мл ТГФ добавили в атмосфере аргона 2.63 г (26 ммоль, 3.63 мл) Et<sub>3</sub>N. Реакционную смесь охладили и при перемешивании добавили раствор 2.71 г (24 ммоль, 1.91 мл) хлорацетилхлорида в 20 мл ТГФ с такой скоростью, чтобы температура не превышала +5°C. Перемешивали 5 ч при комнатной температуре, осадок Et<sub>3</sub>N·HCl отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме на роторном испарителе. Остаток, представляющий собой N-хлорацетильное производное соединения (**40, 41, 48, 56**), растворили в атмосфере аргона в 120 мл ДМФА. К полученному раствору добавили 2.76 г (20 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и при перемешивании добавили раствор 2.90 г (20 ммоль) 4-хлортиофенола в 40 мл ДМФА. Перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем ДМФА упарили в вакууме. Добавили 60 мл воды и 60 мл 1 н. NaOH, экстрагировали 3 x 60 мл EtOAc. Объединённые органические вытяжки промыли 20 мл насыщенного раствора NaCl, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.осушитель отфильтровали, фильтрат сконцентрировали в вакууме на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20:1.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-фенил-1-(2-((4-хлорфенил)тио)-ацетил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**260**). Получен по общей методике из соединения **40**. Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 135 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.14 (с, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.35-2.42 (м, 1H, H(3)), 2.48-2.58 (м, 1H, H(3)), 3.37 (с, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.40-3.48 (м, 1H, H(4)), 3.84 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.41 (д.д, 1H, H(2), *J* 11.4, *J* 6.8), 5.30 (д, 1H, H(5), *J* 9.1), 7.20-7.26 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7.32-7.38 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.61 (д, 2H<sub>аром.</sub>, *J* 6.8). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 27.62 (3C), 28.91, 36.98, 50.53, 52.46, 59.69, 63.29, 81.83, 128.34 (2C), 128.64, 128.72 (2C), 129.10 (2C), 131.20 (2C), 132.90,

133.39, 137.61, 167.53, 167.63, 171.87. Найдено (%): С, 61.25; Н, 5.92; N, 2.99.  $C_{25}H_{28}ClNO_5S$ . Вычислено (%): С, 61.28; Н, 5.76; N, 2.86.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-бромфенил)-1-(2-((4-хлорфенил)тио)ацетил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**261**). Получен по общей методике из соединения **41**. Выход 71%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 124-125 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.18 (с, 9H,  $(CH_3)_3$ ), 2.34-2.49 (м, 2H, H(3)), 3.29-3.37 (м, 2H,  $CH_2S$ ), 3.42 (д.д.д, 1H, H(4),  $J$  12.7, 8.6, 6.8), 3.83 (с, 3H,  $COOCH_3$ ), 4.41 (д.д, 1H, H(2),  $J$  11.1, 7.1), 5.26 (д, 1H, H(5),  $J$  8.6), 7.22-7.27 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7.47-7.52 (м, 4H<sub>аром.</sub>). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 27.70 (3C), 28.81, 37.12, 50.46, 52.54, 59.64, 62.63, 82.13, 122.82, 129.17 (2C), 130.00 (2C), 131.61 (2C), 131.82 (2C), 133.04, 133.26, 136.69, 167.33, 167.56, 171.90. Найдено (%): С, 52.89; Н, 4.82; N, 2.39.  $C_{25}H_{27}BrClNO_5S$ . Вычислено (%): С, 52.78; Н, 4.78; N, 2.46.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)-1-(2-((4-хлорфенил)тио)ацетил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((-)-**261**). Получен по общей методике из соединения (-)-**41**. Бесцветные кристаллы (740 мг, 65%): т.пл. 65 °С. 98.4% *ee* (HPLC, Chiralpak OD-H,  $t_R$  21.5 мин).  $[\alpha]_D^{20} -73.3^\circ$  ( $c$  0.15,  $C_6H_6$ ).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.14 (с, 9H,  $COO^tBu$ ); 2.14-2.24 (м, 1H, H-3A); 2.36 (д.д.д, 1H,  $J$  12.8, 6.9, 6.6, H-3B); 3.24 (д, 1H,  $J$  16.0,  $CH_2S$ ); 3.61 (д.д.д, 1H,  $J$  12.8, 8.9, 6.6, H-4); 3.71 (с, 3H,  $COOMe$ ); 4.00 (д, 1H,  $J$  16.0,  $CH_2S$ ); 4.33 (д.д, 1H,  $J$  11.3, 6.9, H-2); 5.44 (д, 1H,  $J$  8.9, H-5); 7.08-7.12 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>); 7.27-7.31 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>); 7.56-7.61 (м, 4H, H<sub>Ar</sub>). Найдено (%): С, 52.87; Н, 4.80; N, 2.40.  $C_{25}H_{27}BrClNO_5S$ . Вычислено (%): С, 52.78; Н, 4.78; N, 2.46.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-(2-((4-хлорфенил)тио)-ацетил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат ((+)-**261**). Получен по общей методике из соединения (+)-**41**. Бесцветные кристаллы (819 мг, 72%): т.пл. 65 °С. >99.0% *ee* (HPLC, Chiralpak OD-H,  $t_R$  10.3 мин).  $[\alpha]_D^{20} +100.0^\circ$  ( $c$  0.15,  $C_6H_6$ ). ЯМР  $^1H$  спектр идентичен спектру (-)-**41**. Найдено (%): С, 52.88; Н, 4.80; N, 2.50.  $C_{25}H_{27}BrClNO_5S$ . Вычислено (%): С, 52.78; Н, 4.78; N, 2.46.

4-*tert*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-фенил-1-(2-((4-хлорфенил)-тио)ацетил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**262**). Получен по общей методике из соединения **48**. Выход 72%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 122-123 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.11 (с, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.55 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.99 (д.д, 1H, H(3), *J* 12.8, 6.4), 2.77 (т, 1H, H(3), *J* 13.3), 3.23 (с, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.66 (д.д.д, 1H, H(4), *J* 13.3, 9.3, 6.4), 3.82 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5.38 (д, 1H, H(5), *J* 9.3), 7.22 (с, 4H<sub>аром.</sub>), 7.30-7.39 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.64 (д, 2H<sub>аром.</sub>, *J* 6.8). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 20.49, 27.56 (3C), 36.98, 37.60, 49.45, 52.66, 63.22, 66.41, 81.75, 128.45 (2C), 128.61 (2C), 128.76 (2C), 129.06 (2C), 131.44 (2C), 133.10, 138.16, 166.61, 167.88, 173.47. Найдено (%): С, 62.25; Н, 5.93; N, 2.98. C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>5</sub>S. Вычислено (%): С, 61.96; Н, 6.00; N, 2.78.

4-*tert*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-метил-5-(2-метоксифенил)-1-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (**263**). Получен по общей методике из соединения **56**. Выход 68%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 153-154 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1.08 (с, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.56 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.03 (д.д, 1H, H(3), *J* 12.8, 6.7), 2.82 (т, 1H, H(3), *J* 13.1), 3.20 (д, 1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.6), 3.31 (д, 1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 14.6), 3.66 (д.д.д, 1H, H(4), *J* 13.1, *J* 9.5, 6.7), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.00 (д, 1H, H(5), *J* 9.5), 6.84 (д, 1H<sub>аром.</sub>, *J* 8.3), 7.02 (д, 1H<sub>аром.</sub>, *J* 7.5), 7.17-7.21 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7.26-7.30 (м, 1H<sub>аром.</sub>), 7.96 (д.д, 1H<sub>аром.</sub>, *J* 7.5, *J* 1.6). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 20.50, 27.38 (3C), 37.17, 38.03, 48.80, 52.60, 54.82, 55.33, 66.16, 81.12, 109.92, 121.41, 126.99, 128.91 (2C), 129.52 (2C), 130.90 (2C), 132.50, 133.90, 156.37, 166.59, 168.22, 173.50. Найдено (%): С, 61.01; Н, 5.91; N, 2.89. C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>6</sub>S. Вычислено (%): С, 60.72; Н, 6.04.; N, 2.62. Полные кристаллографические параметры для соединения **263** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 844658.

Синтез 5-(метоксикарбонил)-2-фенил-1-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-пирролидин-3-карбоновых кислот (общая методика). В раствор 2.0 ммоль 4-*tert*-бутилового эфира замещённой пирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты (**260**, **262**) в 30 мл сухого CHCl<sub>3</sub> пропускали газообразный HCl в течение 2 ч и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем добавляли 5 мл насыщенного раствора

NaHCO<sub>3</sub> (до pH 5), промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали растворитель в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из Et<sub>2</sub>O/MeOH 20:1.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-(Метоксикарбонил)-2-фенил-1-(2-((4-хлорфенил)-тио)ацетил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**264**). Получена по общей методике из соединения **260**. Выход 87%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 189-190 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.20 (кв, 1H, H(4), *J* 12.5), 2.34 (дт, 1H, H(4), *J* 12.5, *J* 6.5), 3.23 (д, 1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 15.9), 3.62 (д.д.д, 1H, H(3), *J* 12.5, 8.9, 6.5), 3.71 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.96 (д, 1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 15.9), 4.36 (д.д, 1H, H(5), *J* 11.3, *J* 6.8), 5.34 (д, 1H, H(2), *J* 8.9), 7.08 (д, 1H, 2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.6), 7.26-7.32 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.37 (т, 2H<sub>аром.</sub>, *J* 7.5), 7.64 (д, 2H<sub>аром.</sub>, *J* 7.5), 12.48 (уш.с, COOH). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 29.00, 36.41, 49.40, 52.49, 59.64, 62.68, 128.28 (2C), 128.43, 128.70 (2C), 129.17 (2C), 129.79 (2C), 130.86, 135.29, 138.99, 167.11, 170.63, 172.29. Найдено (%): C, 58.05; H, 4.71; N, 3.02. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>5</sub>S. Вычислено (%): C, 58.13; H, 4.65; N, 3.23.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-Метил-5-(метоксикарбонил)-2-фенил-1-(2-((4-хлорфенил)-тио)ацетил)пирролидин-3-карбоновая кислота (**265**). Получена по общей методике из соединения **262**. Выход 94%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 108-109°С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.48 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.95 (д.д, 1H, H(4), *J* 12.4, 6.2), 2.46-2.53 (м, 1H, H(4)), 3.09 (д, 1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 15.7), 3.69 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.74 (д, 1H, CH<sub>2</sub>S, *J* 15.7), 3.81 (д.д.д, 1H, H(3), *J* 13.6, 9.0, 6.2), 5.50 (д, 1H, H(2), *J* 9.0), 7.02-7.06 (м, 2H<sub>аром.</sub>), 7.25-7.29 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.33-7.37 (м, 2H<sub>аром.</sub>), 7.64-7.66 (м, 2H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 20.62, 36.85, 37.19, 48.88, 52.70, 62.99, 66.28, 128.31, 128.45 (2C), 128.69 (2C), 129.15 (2C), 129.92 (2C), 130.91, 135.11, 139.53, 165.90, 171.04, 173.71. Найдено (%): C, 59.17; H, 4.92; N, 3.30. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>5</sub>S. Вычислено (%): C, 58.99; H, 4.95; N, 3.13.

N-ацильная структурная модификация рацемических диэфиров 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот 40, 48 с введением фрагмента азотистого основания (Таблица 4.4, Схема 4.1).

Замещение атома хлора в замещённых N-(2-хлорацетил)-5-Ar-2ПКК урацилом проводили по методу, изложенному для синтеза эфиров 1-(2-(4-(хлорфенил)тио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот, с заменой 4-хлортиофенола урацилом.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-1-(2-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)ацетил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**266**). Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 213-215 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.16 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 2.42-2.65 м (2H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 3.42 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 3.46-3.54 м (1H, CHCOO(*t*-Bu)), 3.89 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.52 д,д (1H, CHCOOMe, *J* 11.0, 7.0), 4.84 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 5.49 д (1H, NHC(O)CH, *J* 9.1), 5.68 д,д (1H, CHPh, *J* 8.0, 1.9), 7.03 д (1H, C(O)NCH, *J* 8.0), 7.31-7.41, 7.62-7.65 м (5H, Ar), 9.27 с (1H, C(O)NHC(O)). Найдено, %: С 60.49; Н 5.92; N 9.29. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 60.39; Н 5.95; N 9.19.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-1-(2-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)ацетил)-2-метил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**267**). Выход 69%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 256 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.09 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.50 с (3H, CH<sub>3</sub>CCOOMe), 1.98–2.06 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 2.49-2.57 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 3.59 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 3.71 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.79-3.90 м (1H, CHCOO(*t*-Bu)), 4.45 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 5.49 д (1H, NHC(O)CH, *J* 9.6), 5.68 д,д (1H, CHPh, *J* 7.9, 1.8), 7.29 д (1H, C(O)NCH, *J* 7.8), 7.30-7.43, 7.62-7.68 м (5H, Ar), 11.18 с (1H, C(O)NHC(O)). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.52, 27.70, 31.14, 48.87, 49.26, 52.83, 62.47, 66.25, 81.12, 101.08, 128.61, 128.72, 128.84, 139.91, 146.51, 151.14, 164.15, 166.00, 168.26, 173.57. Найдено, %: С 61.02; Н 6.15; N 8.81. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 61.14; Н 6.20; N 8.91.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-(2-(2,4-Диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)ацетил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (**268**) получена из

**266** по методу, изложенному для **264**. Выход 53%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 253-255 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.11-2.22 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 2.29-2.37 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 3.42 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 3.58-3.66 м (1H, CHCOOH), 3.71 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.33 д.д (1H, CHCOOMe, *J* 11.4, 6.57), 4.84 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 5.49 д (1H, NHC(O)CH, *J* 9.1), 4.60 д (1H, CHPh, *J* 16.7), 7.03 д (1H, C(O)NCH, *J* 7.9), 7.31-7.41, 7.62-7.65 м (5H, Ph), 9.27 с (1H, C(O)NHC(O)). Найдено, %: C 57.02; H 4.65; N 10.41. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 56.86; H 4.77; N 10.47.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-(2-(2,4-Диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)ацетил)-5-метил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота (**269**) получена из **267** по методу, изложенному для **264**. Выход 54%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 256 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.51 с (3H, CH<sub>3</sub>CCOOMe), 1.99 д.д (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>, *J* 12.4, 6.3), 2.42-2.51 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 3.62 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 3.71 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.79-3.88 м (1H, CHCOOH), 4.42 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.4), 5.49 д (2H, NHC(O)CH, CHPh, *J* 8.3), 7.27-7.33, 7.34-7.40 м (4H, Ph), 7.66 д (2H, C(O)NCH, Ph *J* 7.3), 11.21 с (1H, C(O)NHC(O)). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.84, 38.03, 48.83, 49.28, 52.95, 62.11, 66.13, 102.01, 128.48, 128.53, 128.34, 138.73, 144.87, 151.14, 159.65, 165.46, 168.73, 179.37. Найдено, %: C 57.72; H 4.95; N 10.21. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 57.83; H 5.10; N 10.12.

Трансформация урацильного остатка в цитозинный фрагмент (общая методика, Схема 4.1).

Растворили 4.43 г (64 ммоль) 1*H*-1,2,4-триазола в 30 мл ТГФ. Смесь охладил до 0 °С, прибавляли последовательно по каплям 3.12 г (20 ммоль, 1.90 мл) POCl<sub>3</sub>, раствор 6.4 ммоль урацилзамещённого соединения (**266**, **267**) в 20 мл ТГФ. Через 30 мин прибавляли по каплям раствор 6.44 г (64 ммоль, 8.87 мл) Et<sub>3</sub>N в 20 мл ТГФ, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 0 °С. По окончании добавления снимали охлаждение и перемешивали 3 ч. Затем по каплям при 0 °С прибавляли смесь 5.15 г (51 ммоль, 7.10 мл) Et<sub>3</sub>N и 2.30 г (127 ммоль, 2.30 мл) воды. После этого реакционную смесь упарили. Образовавшиеся жёлтые кристаллы 1,2,4-триазолил-производного растворили в 30 мл диоксана и прибавили 15 мл 25% NH<sub>3</sub>водн.

Образовавшийся гомогенный раствор оставляли на 4 ч (контроль прохождения реакции по ТСХ). Реакционную смесь упарили, высушили в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из системы эфир/метанол 10:1.

*4-трет-Бутил 2-метил (2S\*,4S\*,5R\*)-1-(2-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)ацетил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (270)* получен из **266**. Выход 43%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 218-219 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.11 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 2.18-2.40 м (2H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 3.56-3.65 м (1H, CHCOO(*t*-Bu)), 3.70 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.72 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.2), 4.32 д.д (1H, CHCOOMe, *J* 11.1, 6.8), 4.52 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 16.2), 5.50 д (1H, CHPh, *J* 9.1), 5.58 д (1H, NHС(O)CH, *J* 7.3), 7.05 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.30 д (1H, C(O)NCH, *J* 7.3), 7.31-7.42, 7.60-7.65 м (5H, Ar), 9.27 с (1H, C(O)NHС(O)). Найдено, %: С 60.70; Н 6.19; N 12.10. С<sub>23</sub>Н<sub>28</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 60.52; Н 6.18; N 12.27.

*4-трет-Бутил 2-метил (2S\*,4S\*,5R\*)-2-метил-1-(2-(4-амино-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)ацетил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (271)* получен из **267**. Выход 54%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 259-261 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.09 с (9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.48 с (3H, CH<sub>3</sub>CCOOMe), 1.97-2.04 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 2.46-2.56 м (1H, CH(COOMe)CH<sub>2</sub>), 3.46 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 15.7), 3.79 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.78-3.90 м (1H, CHCOO(*t*-Bu)), 4.39 д (1H, NC(O)CH<sub>2</sub>N, *J* 15.7), 5.50 д (1H, CHPh, *J* 9.6), 5.56 д (1H, NHС(O)CH, *J* 7.1), 7.00 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.24 д (1H, C(O)NCH, *J* 7.1), 7.30-7.43, 7.62-7.68 м (5H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.39, 27.36, 37.05, 48.83, 40.51, 52.38, 62.87, 66.10, 81.30, 93.79, 128.11, 128.23, 128.47, 138.56, 146.07, 156.17, 166.16, 166.24, 167.63, 173.30. Найдено, %: С 60.98; Н 6.50; N 12.12. С<sub>24</sub>Н<sub>30</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 61.26; Н 6.43; N 11.91.

Модификация 2-го положения пирролидинового фрагмента в рацемических 4-циано-5-Аг-2-ПКК **65** и **70** (Таблица 4.5).

N-метилирование рацемических 4-циано-5-Аг-2-ПКК **65** и **70**. К раствору 42 ммоль соединения (**65**, **70**) в 80 мл ДМФА в атмосфере аргона при перемешивании добавили 26.00 г (188 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> и раствор 11.90 г (83 ммоль, 5.20 мл) MeI в 20 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 48 ч в инертной атмосфере при



комнатной температуре, затем сконцентрировали в вакууме. К остатку добавили 60 мл Et<sub>2</sub>O и 40 мл H<sub>2</sub>O, промыли 2 x 30 мл насыщенного раствора NaCl. Органическую фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упарили в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из MeOH.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*S*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-1-метил-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (**272**). Выход 62%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 82-83 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 2.49-2.64 м (2H, H<sup>3</sup>), 3.25-3.30 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>), 3.68 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.8), 3.83 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.34-7.43 м (3H, Ar), 7.51 д (2H, Ar, *J* 7.1). Найдено, %: C, 68.95; H, 6.68; N, 11.34. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*S*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-1,2-диметил-5-фенил-4-цианопирролидин-2-карбоксилат (**273**). Выход 79%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 62-63 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (д.д, 1H, H(3), *J* 13.2, 8.4), 2.26 (с, 1H, NCH<sub>3</sub>), 2.88 (д.д, 1H, H(3), *J* 13.2, 5.4), 3.27-3.33 (м, 1H, H(4)), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (д, 1H, H(5), *J* 7.2), 7.34-7.43 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.47-7.49 (м, 2H<sub>аром.</sub>). Найдено, %: C, 70.01; H, 6.98; N, 10.94. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Вычислено, %: C, 69.74; H, 7.02; N, 10.84.

Получение 5-фенилпропиолов. К раствору 11 ммоль N-метилпроизводного (**272**, **273**) (11 ммоль) в 50 мл сухого ТГФ прибавляли LiBH<sub>4</sub> (0.200 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем добавили дополнительное количество LiBH<sub>4</sub> (0.200 г, 11 ммоль) и нагревали при 40 °С в течение 18 ч. После охлаждения полученную смесь отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. К охлажденному до 0 °С остатку прибавляли порциями 120 мл MeOH, выдерживали при комнатной температуре 2 ч. Затем растворитель упаривали до ¼ объёма, осадок отфильтровывали. Раствор концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/EtOAc 1:1.

(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,5*S*<sup>\*</sup>)-5-Гидроксиметил-1-метил-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**274**). Выход 89 %, бесцветные кристаллы, т.пл. 98-99 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-7.40 (м, 4H, Ar), 7.39-7.34 (м, 1H, Ar), 3.87 (д.д, *J* 11.4, 2.6, 1H,

$CH_2O$ ), 3.66 (д,  $J$  6.4, 1H, H-2), 3.64-3.58 (м, 1H,  $CH_2O$ ), 3.24-3.19 (м, 1H, H-3), 2.75 (уш., 1H, OH), 2.48-2.34 (м, 3H, H-4, H-5), 2.25 (с, 3H,  $NCH_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  138.48, 128.71, 128.68 (2C), 127.98 (2C), 120.15, 72.60, 65.39, 60.94, 38.24, 35.67, 30.81. Найдено, %: C, 72.20; H, 7.55; N, 12.89.  $C_{13}H_{16}N_2O$  Вычислено (%): C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-Гидроксиметил-1,5-диметил-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**275**). Выход 90 %, бесцветные кристаллы, т. пл. 77-79 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.03 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.05 (д.д, 1H, H(4),  $J$  13.2, 8.4), 2.08 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.58 (д.д, 1H, H(4),  $J$  13.2, 5.6), 2.87 (д, 1H, OH,  $J$  10.4), 3.24-3.32 (м, 1H, H(3)), 3.36 (д, 1H,  $CH_2OH$ ,  $J$  10.8), 3.53 (д, 1H,  $CH_2OH$ ,  $J$  10.8), 3.92 (д, 1H, H(2),  $J$  7.6), 7.35-7.43 (м, 5H<sub>аром.</sub>). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 16.48, 31.90, 34.40, 38.30, 63.71, 64.67, 68.99, 120.18, 128.08 (2C), 128.67 (2C), 128.70, 137.52. Найдено (%): C, 72.81; H, 8.09; N, 12.08.  $C_{14}H_{18}N_2O$ . Вычислено (%): C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16.

Алкилирование  $N^3$ -бензоилурацила и  $N^3$ -бензоилтимина аминоспиртами **274**, **275** по Мицунобу (Таблица 4.5). К раствору 4 ммоль аминоспирта (**274**, **275**) в 50 мл сухого ТГФ добавляли  $PPh_3$  (2.100 г, 8.0 ммоль) и 8 ммоль  $N^3$ -бензоилированного пиримидинового основания в инертной атмосфере. Через капельную воронку в течение 5 часов прикапывали DEAD (1.400 г, 8.0 ммоль), растворённого в 60 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/ $EtOAc$  3:2  $\rightarrow$  0:1.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-(3-Бензоил-5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1-метил-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**276**). Получен по общей методике из  $N^3$ -бензоилтимина [341] и аминоспирта **274**. Выход 14%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 224-226 °С.  $^1H$  ЯМР ( $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.00 (д,  $J$  7.6, 2H, Ar), 7.79-7.75 (м, 2H, Ar,  $CH=$ ), 7.56 (т, 4H,  $J$  7.6, 2H, Ar), 7.38-7.30 (м, 5H, Ar), 4.12 (д.д,  $J$  14.4, 2.8, 1H,  $CH_2N$ ), 3.84 (д.д,  $J$  14.4, 4.4, 1H,  $CH_2N$ ), 3.73 (д,  $J$  6.0, 1H, H-2), 3.54-3.50 (м, 1H, H-3), 3.00-2.93 (м, 1H, H-5), 2.50-2.41 (м, 1H, H-4), 2.23 (с, 3H,

$\text{NCH}_3$ ), 1.99-1.93 (м, 1H, H-4), 1.93 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С, 70.04; Н, 5.68; N, 13.12.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  Вычислено (%): С, 70.08; Н, 5.65; N, 13.08.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-((3-Бензоил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1,5-диметил-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**277**). Получен по общей методике из  $\text{N}^3$ -бензоилурацила [341] и аминоспирта **275**. Выход 52%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 228-229 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1.08 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04 (д,д, 1H, H(4),  $J$  14.0, 9.0), 2.09 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.15 (д,д, 1H, H(4),  $J$  14.0, 3.6), 3.49-3.54 (м, 1H, H(3)), 3.72 (д, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  14.5), 3.95 (д, 1H, H(2),  $J$  6.3), 4.03 (д, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  14.5), 5.98 (д, 1H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ,  $J$  8.0), 7.32-7.40 (м, 5 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.54 (т, 2 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.8), 7.67 (д, 1H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ,  $J$  8.0), 7.76 (т, 1 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.4), 8.02 (д, 2 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.4). Найдено (%): С, 70.20; Н, 5.62; N, 13.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 70.08; Н, 5.65; N, 13.08.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-((3-Бензоил-5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1,5-диметил-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**278**). Получен по общей методике из  $\text{N}^3$ -бензоилтимина и аминоспирта **275**. Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 270-271 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1.08 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96 (с, 3H,  $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 2.04 (д,д, 1H, H(4),  $J$  14.0, 8.8), 2.11 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.15 (д,д, 1H, H(4),  $J$  14.0, 3.8), 3.54 (д,д,д, 1H, H(3),  $J$  8.8, 6.6, 3.8), 3.65 (д, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  14.5), 3.96 (д, 1H, H(2),  $J$  6.6), 4.02 (д, 1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  14.5), 7.31-7.39 (м, 5 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.52-7.56 (м, 2 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $\text{NCH}=\text{CCH}_3$ ), 7.76 (т, 1 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.4), 8.00 (д, 2 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ,  $J$  7.4). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12.29, 19.25, 32.21, 34.58, 38.25, 50.94, 63.51, 68.18, 108.28, 121.28, 128.45 (3C), 128.72 (2C), 129.83 (2C), 130.74 (2C), 131.85, 135.81, 138.76, 144.41, 151.12, 163.44, 170.28. Найдено (%): С, 70.65; Н, 6.01; N, 12.78.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 70.57; Н, 5.92; N, 12.66.

Общий метод дебензоилирования соединений **276-278** (Таблица 4.5).

25 мл  $\text{MeOH}$  насытили газообразным аммиаком. Соединения **276-278** (0.5 ммоль) добавляли к этому раствору и перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1-Метил-5-((5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2*H*-пиримидин-1-ил)метил)-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**279**). Выход 79%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 209-211 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 11.40 (уш., 1Н, NH), 7.49 (с, 1Н, CH=), 7.38-7.36 (м, 4Н, Ar), 7.35-7.28 (м, 1Н, Ar), 4.06 (д.д, *J* 14.2, 3.4, 1Н, CH<sub>2</sub>N), 3.72-3.68 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>N, H-2), 3.50-3.45 (м, 1Н, H-3), 2.93-2.89 (м, 1Н, H-5), 2.39 (д.т, *J* 13.6, 9.2, 1Н, H-4), 2.19 (с, 3Н, NCH<sub>3</sub>), 2.02-1.97 (м, 1Н, H-4), 1.83 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 164.81, 152.18, 143.05, 138.52, 128.72(2С), 128.44, 128.23(2С), 120.93, 108.57, 71.45, 63.53, 48.70, 38.75, 35.20, 31.49, 12.40. Найдено, %: С, 66.79; Н, 6.06; N, 17.15. С<sub>18</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 66.65; Н, 6.21; N, 17.27. Полные кристаллографические параметры для соединения **279** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 701397.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-5-((2,4-Диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1,5-диметил-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**280**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 244-246 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 1.06 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 2.00 (д.д, 1Н, H(4), *J* 13.9, 9.0), 2.06 (с, 3Н, NCH<sub>3</sub>), 2.26 (д.д, 1Н, H(4), *J* 13.9, 3.7), 3.44-3.48 (м, 1Н, H(3)), 3.53 (д, 1Н, CH<sub>2</sub>N, *J* 14.4), 3.90 (д, 1Н, H(2), *J* 6.6), 4.05 (д, 1Н, CH<sub>2</sub>N, *J* 14.4), 5.67 (д, 1Н, NCH=CH, *J* 7.8), 7.28-7.40 (м, 5Н<sub>аром.</sub>, NCH=CH), 11.20 (с, 1Н, NH). ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 19.20, 32.21, 34.48, 38.40, 50.78, 63.51, 68.41, 100.79, 120.85, 128.40, 128.51 (2С), 128.68 (2С), 138.81, 147.67, 152.65, 164.24. Найдено (%): С, 66.52; Н, 6.10; N, 17.13. С<sub>18</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 66.65; Н, 6.21.; N, 17.27.

(2*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-1,5-Диметил-5-((5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-2-фенилпирролидин-3-карбонитрил (**281**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 240-242 °С. ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 1.06 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 1.87 (с, 3Н, C=CCH<sub>3</sub>), 2.00 (д.д, 1Н, H(4), *J* 13.7, 9.1), 2.07 (с, 3Н, NCH<sub>3</sub>), 2.24 (д.д, 1Н, H(4), *J* 13.7, 4.1), 3.47 (д, 1Н, CH<sub>2</sub>N, *J* 14.4), 3.46-3.50 (м, 1Н, H(3)), 3.91 (д, 1Н, H(2), *J* 6.8), 4.04 (д, 1Н, CH<sub>2</sub>N, *J* 14.4), 7.26-7.37 (м, 5Н<sub>аром.</sub>, NCH=CCH<sub>3</sub>), 11.19 (с, 1Н, NH). ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 12.45, 19.24, 32.19, 34.39, 38.40, 50.51, 63.60, 68.34, 108.01, 120.83, 128.41 (3С), 128.66 (2С), 139.02, 143.53, 152.55, 164.76. Найдено (%): С, 67.49; Н, 6.79; N, 16.60. С<sub>19</sub>Н<sub>22</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 67.44; Н,

6.55.; N, 16.56. Полные кристаллографические параметры для соединения **281** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 1498646.

Общий метод синтеза рацемических 4-(гидроксиметил)-5-Аг-2-ПКК **282-286** (Таблица 4.6).

Раствор 19 ммоль *N*-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (**233**, **240**, **243**, **244**, **246**) в 120 мл ТГФ охладили при перемешивании до  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавили последовательно по каплям растворы 2.4 г (21 ммоль, 2.3 мл) изобутилхлорформиата в 20 мл ТГФ и 2.1 г (21 ммоль, 2.3 мл) *N*-метилморфолина в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем прибавили 2.2 г (57 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  в 80 мл  $\text{H}_2\text{O}$  при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Перемешивали при комнатной температуре 40 мин, затем добавили 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 60 мл). Органическую фазу промыли 10% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/ $\text{EtOAc}$ .

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-(гидроксиметил)-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**282**). Выход 77%. Желтое маслообразное вещество. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.99 (д.д.д,  $J$  13.0, 7.0, 3.3, 1 H), 2.23 (с, 3 H), 2.30-2.39 (м, 1 H), 2.39-2.49 (м, 1 H), 3.18 (д.д,  $J$  10.0, 7.0, 1 H), 3.22 (д,  $J$  4.7, 2 H), 3.65 (д,  $J$  6.7, 1 H), 3.75 (с, 3 H), 7.22-7.40 (м, 5 H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 31.00, 40.02, 43.79, 51.94, 63.28, 67.02, 73.40, 127.39, 127.75 (2C), 128.44 (2C), 138.12, 173.66. Найдено (%): C, 67.69; H, 7.79; N, 5.60.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ . Вычислено (%): C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-(гидроксиметил)-1-метил-5-(2,4-дихлорфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**283**). Выход 55%. Бесцветное маслообразное вещество. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.03 (д.д.д,  $J$  13.2, 7.2, 3.8, 1 H), 2.22 (с, 3 H), 2.43-2.52 (м, 1 H), 2.61-2.70 (м, 1 H), 3.06-3.19 (м, 2 H), 3.25 (д.д,  $J$  9.7, 7.2, 1 H), 3.76 (с, 3 H), 3.98 (д,  $J$  7.1, 1 H), 7.24-7.29 (м, 1 H), 7.36 (д,  $J$  2.0, 1 H), 7.61 (д,  $J$  8.3, 1 H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 31.16, 40.27, 40.91, 52.10, 63.51, 66.92, 69.24, 127.20,

129.30, 130.01, 133.37, 134.28, 134.73, 173.76. Найдено (%): С, 52.69; Н, 5.59; N, 4.60.  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ . Вычислено (%): С, 52.85; Н, 5.39; N, 4.40.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-(гидроксиметил)-1,2-диметил-5-(*o*-толил)-пирролидин-2-карбоксилат (**284**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 90-93 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.38 (с, 3 Н), 2.04 (д,д,  $J$  13.0, 8.5, 1 Н), 2.18 (с, 3 Н), 2.27-2.32 (м, 1 Н), 2.34 (с, 3 Н), 2.54-2.63 (м, 1 Н), 3.08-3.23 (м, 2 Н), 3.77 (с, 3 Н), 4.10 (д,  $J$  7.6, 1 Н), 7.13-7.19 (м, 2 Н), 7.21-7.27 (м, 1 Н), 7.64 (д,  $J$  7.4, 1 Н). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 17.27, 19.41, 34.19, 40.18, 40.70, 52.08, 63.93, 65.81, 66.86, 126.13, 126.76, 127.28, 130.26, 135.94, 137.12, 176.21. Найдено (%): С, 69.20; Н, 8.49; N, 5.20.  $C_{16}H_{23}NO_3$ . Вычислено (%): С, 69.29; Н, 8.36; N, 5.05.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-(гидроксиметил)-1,2-диметил-5-(2-(трифторметил)-фенил)пирролидин-2-карбоксилат (**285**). Выход 54%. Желтое маслообразное вещество. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.39 (с, 3 Н), 2.07-2.12 (м, 1 Н), 2.14 (с, 3 Н), 2.30 (д,д,  $J$  12.1, 7.0, 1 Н), 2.57-2.68 (м, 1 Н), 3.05-3.21 (м, 2 Н), 3.78 (с, 3 Н), 4.26 (д,  $J$  8.2, 1 Н), 7.37 (т,  $J$  7.4, 1 Н), 7.57 (т,  $J$  7.3, 1 Н), 7.65 (д,  $J$  7.8, 1 Н), 7.99 (д,  $J$  7.8, 1 Н). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 17.00, 34.16, 41.30, 42.57, 52.45, 64.45, 65.26, 67.34, 125.93(кв,  $J$  6.1), 127.45, 127.55 (кв,  $J$  273.9), 129.29, 130.15, 132.07 (кв,  $J$  1.22), 138.95 (кв,  $J$  1.22), 176.34. Найдено (%): С, 58.20; Н, 6.19; N, 4.15.  $C_{16}H_{20}F_3NO_3$ . Вычислено (%): С, 58.00; Н, 6.08; N, 4.23.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-(гидроксиметил)-1,2-диметил-5-(4-фторфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**286**). Выход 68%. Желтое маслообразное вещество. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.37 (с, 3 Н), 2.02 (д,д,  $J$  13.0, 8.2, 1 Н), 2.18 (с, 3 Н), 2.30 (д,д,  $J$  13.0, 6.2, 1 Н), 2.41-2.52 (м, 1 Н), 3.21 (д,  $J$  5.3, 2 Н), 3.77 (с, 3 Н), 3.92 (д,  $J$  7.7, 1 Н), 7.05 (т,  $J$  8.6, 2 Н), 7.34-7.42 (м, 2 Н). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 17.35, 33.92, 40.11, 42.81, 52.15, 63.53, 66.89, 69.45, 115.03, 115.24, 129.51, 129.58, 135.06, 162.00 (д,  $J$  245.0), 176.08. Найдено (%): С, 64.26; Н, 7.25; N, 5.15.  $C_{15}H_{20}FNO_3$ . Вычислено (%): С, 64.04; Н, 7.17; N, 4.98.

Синтез рацемических 4-((гетероарил)метил)-5-Аг-2-ПКК 287-295 по Мицунобу (Таблица 4.7).

Алкилирование N<sup>3</sup>-бензоилурацила и N<sup>3</sup>-бензоилтимина аминспиртом **282** проводили по методике получения соединений **276-278**. Дебензоилирование соединений **287**, **288** проводили по методике получения соединений **279-281**.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-4-((3-бензоил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**287**) получен из N<sup>3</sup>-бензоилурацила и **282**. Выход 42%, бесцветные кристаллы, т.пл. 96-98 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.92-1.95 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.29-2.34 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.37 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 2.89-2.92 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.35 д.д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 9.5, 5.1), 3.44-3.45 м (2H, CH<sub>2</sub>N, H<sup>5</sup>), 3.81-3.82 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.64 д (1H, NCH=CH, *J* 8.1), 7.24-7.37 м (6H, Ar), 7.45-7.49 т (2H, Ar), 7.63 т (1H, NCH=CH, *J* 7.5), 7.86 д (2H, Ar, *J* 7.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 30.79, 40.31, 40.72, 51.76, 52.28, 66.44, 72.89, 101.16, 127.72, 127.87, 128.70, 129.13, 130.39, 131.47, 135.04, 137.81, 145.79, 149.78, 162.54, 168.87. Найдено (%): С, 67.21; Н, 5.62; N, 9.48. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 67.10; Н, 5.63; N, 9.39.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-4-((3-бензоил-5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**288**) получен из N<sup>3</sup>-бензоилтимина и **282**. Выход 47%, бесцветные кристаллы, т.пл. 101-102 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.84 с (3H, C=CCH<sub>3</sub>), 1.91-1.94 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.32-2.40 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.37 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 2.93-2.97 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.33 д.д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 9.2, 5.9), 3.40-3.44 м (2H, H<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>N), 3.80-3.82 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.24-7.35 м (2H, Ar), 7.35-7.41 м (4H, Ar), 7.45-7.49 м (2H, Ar), 7.63 т (1H, HC=CCH<sub>3</sub>, *J* 7.3), 7.86 д (2H, Ar, *J* 7.3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.34, 31.51, 40.21, 40.74, 51.74, 52.18, 66.54, 72.67, 109.42, 127.64, 128.05, 128.64, 129.11, 130.34, 131.65, 134.93, 138.14, 141.69, 149.82, 163.16, 169.15, 174.57. Найдено (%): С, 67.53; Н, 5.98; N, 9.14. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 67.66; Н, 5.90; N, 9.10.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-4-((2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**289**) получен из **287**. Выход 53%,

бесцветные кристаллы, т.пл. 82-84 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.83-1.89 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 2.27 д.д.д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  13.3, 8.8, 8.7), 2.33 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.89-2.91 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 3.28-3.34 м (3H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.77-3.79 м (1H,  $\text{H}^5$ ), 3.79 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.49 д (1H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ,  $J$  7.8), 6.97 д (1H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ,  $J$  7.8), 7.24-7.38 м (5H, Ar), 9.59 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 31.21, 40.19, 40.53, 51.52, 52.19, 66.57, 72.71, 101.22, 127.64, 127.98, 128.64, 138.04, 145.92, 150.90, 164.13, 174.64. Найдено (%): С, 62.79; Н, 6.23; N, 12.27.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 62.96; Н, 6.16.; N, 12.24.

Метил (2*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-4-((5-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)метил)-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**290**) получен из **288**. Выход 76%, бесцветные кристаллы, т.пл. 88-89 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.74 с (3H,  $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 1.81-1.87 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 2.24-2.27 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 2.30 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.88-2.97 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 3.24-3.36 м (3H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  6.6.), 3.78 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.52 с (1H,  $\text{HC}=\text{CCH}_3$ ), 7.23-7.37 м (5H, Ar), 9.75 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.22, 31.88, 40.10, 40.52, 51.51, 52.11, 66.67, 72.52, 109.33, 127.54, 128.15, 128.55, 138.34, 141.83, 151.08, 164.73, 174.38. Найдено (%): С, 63.99; Н, 6.39; N, 11.66.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 63.85; Н, 6.49.; N, 11.76.

Общий метод синтеза 4-((пурин-9-ил)метил)-5-Ar-2-ПКК **291-295** из 2,6-дихлор-9*H*-пурина и аминоспиртов **282-286** (Таблица 4.7).

К охлаждённому до 0 °С раствору 3.8 ммоль аминоспирта (**282-286**), 0.720 г (3.8 ммоль) 2,6-дихлор-9*H*-пурина [342] и 1.990 г  $\text{Ph}_3\text{P}$  (7.6 ммоль) в 50 мл ТГФ медленно добавили раствор 1.536 г (7.6 ммоль) DIAD в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем реакционную смесь сконцентрировали в вакууме. Остаток дважды хроматографировали на силикагеле, элюенты дихлорметан/метанол 50:1, гексан/АсОEt 1:1, затем кристаллизовали из эфира. В некоторых случаях получали продукт в виде гидрохлорида растворением в ТГФ и добавлением 4М HCl в диоксане.

Метил (2*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-4-((2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)метил)-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**291**). Получен в виде дигидрохлорида. Выход 17%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 124-126 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.01



(д.д.д,  $J$  13.3, 9.6, 6.9, 1 Н), 2.66 (с, 3 Н), 3.43-3.53 (м, 2 Н), 3.77 (с, 3 Н), 3.90 (д.д,  $J$  13.9, 7.3, 1 Н), 4.09-4.19 (м, 2 Н), 4.57 (д,  $J$  8.6, 1 Н), 7.20-7.26 (м, 1 Н), 7.30 (т,  $J$  7.3, 2 Н), 7.49 (д,  $J$  7.2, 2 Н), 8.41 (с, 1 Н). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 32.09, 37.82, 45.53, 51.88, 65.60, 67.46, 109.53, 127.33, 128.49, 130.08, 130.69, 132.29, 134.53, 147.94, 149.16, 150.54, 152.95, 172.94. Найдено (%): С, 46.51; Н, 3.93; N, 14.25,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 46.27; Н, 4.29; N, 14.20.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-4-((2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)метил)-1-метил-5-(2,4-дихлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**292**). Выход 49%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 124-126 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.70-1.77 (м, 1Н), 2.17 (с, 3Н), 2.32-2.37 (м, 1Н), 3.35-3.47 (м, 1Н), 3.39-3.46 (м, 1Н), 3.71 (с, 3Н), 3.75-3.86 (м, 2Н), 4.03 (д, 1Н,  $J$  7.4), 7.32 (д, 1Н,  $J$  2.4), 7.38 (д.д, 1Н,  $J$  8.4, 2.2), 7.64 (д, 1Н,  $J$  8.6), 8.49 (с, 1Н). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 32.09, 37.82, 45.53, 51.88, 65.60, 67.46, 109.53, 127.33, 128.49, 130.08, 130.69, 132.29, 134.53, 147.94, 149.16, 150.54, 152.95, 172.94. Найдено (%): С, 46.81; Н, 3.73; N, 14.25,  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 46.65; Н, 3.50; N, 14.32.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-4-((2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)метил)-1,2-диметил-5-(*o*-толил)пирролидин-2-карбоксилат (**293**). Выход 47%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 125-130 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.35 (с, 3 Н), 1.92 (д.д,  $J$  13.3, 8.2, 3 Н), 2.14 (с, 3 Н), 2.16-2.23 (м, 1 Н), 2.20 (с, 3 Н), 3.15 - 3.26 (м, 1 Н), 3.71 (д.д,  $J$  13.9, 6.6, 1 Н), 3.79 (д,  $J$  0.4, 3 Н), 3.82 - 3.89 (м, 1 Н), 4.14 (д,  $J$  7.5, 1 Н), 7.07 - 7.12 (м, 1 Н), 7.16 (т.д,  $J$  7.4, 1.03, 1 Н), 7.25 (т,  $J$  7.2, 1 Н), 7.38 (с, 1 Н), 7.63 (д,  $J$  7.5, 1 Н). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 17.56, 19.09, 33.91, 37.65, 40.64, 47.00, 52.36, 65.88, 66.54, 126.21, 127.32, 127.61, 130.72, 130.83, 136.34, 146.54, 151.24, 152.49, 153.05, 175.60. Найдено (%): С, 56.41; Н, 5.23; N, 15.45,  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 56.26; Н, 5.17; N, 15.62. Полные кристаллографические параметры для соединения **293** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 1498648.

Метил (2*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-4-((2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)метил)-1,2-диметил-5-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-2-карбоксилат (**294**). Получен в виде

гидрохлорида. Выход 20%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 155-160 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.25 (с, 3 H), 1.89 (д.д, *J* 12.4, 8.0, 1 H), 2.05 (с, 3 H), 2.16 (д.д, *J* 12.2, 9.1, 1 H), 3.23-3.36 (м, 1 H), 3.62-3.75 (м, 2 H), 3.72 (с, 3 H), 4.21 (д, *J* 9.1, 1 H), 7.50 (т, *J* 7.7, 1 H), 7.64 (д, *J* 7.6, 1 H), 7.79 (т, *J* 7.6, 1 H), 8.06 (д, *J* 8.1, 1 H), 8.38 (с, 1 H). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 15.98, 34.19, 38.83, 41.08, 46.52, 52.62, 64.63, 67.15, 126.05, 128.53, 130.64, 130.68, 133.23, 138.14, 148.50, 149.68, 151.10, 153.67, 174.84. Найдено (%): С, 47.07; Н, 4.30; N, 12.98. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 46.81; Н, 3.93; N, 13.00.

Метил (2*S*\*,4*R*\*,5*R*\*)-4-((2,6-дихлор-9*H*-пурин-9-ил)метил)-1,2-диметил-5-(4-фторфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**295**). Получен в виде гидрохлорида. Выход 61%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 157-160 °С (разл.). ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.50 (с, 3 H), 2.13-2.26 (м, 1 H), 2.34-2.45 (м, 1 H), 3.44-3.59 (м, 1 H), 3.75 (с, 3 H), 3.88 (д.д, *J* 13.7, 7.4, 1 H), 4.07 (д, *J* 8.2, 1 H), 4.72 (уш.с, 1 H), 7.11 (т, *J* 8.8, 2 H), 7.64 (уш.с, 2 H), 8.49 (с, 1 H). ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 17.21, 30.93, 31.10, 34.54, 45.84, 53.16, 69.36, 115.66, 115.88, 130.55, 148.23, 149.70, 151.06, 153.49, 161.04, 163.47. Найдено (%): С, 49.13; Н, 4.25; N, 14.05. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 49.15; Н, 4.33; N, 14.33.

Синтез амидов из рацемических N-алкилпирролидин-3-карбоновых кислот **233, 234, 238, 242, 245, 248, 250, 251, 258** и **259** (Таблица 4.8).

К раствору 10 ммоль 2-арил-1-алкил-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты в 30 мл ТГФ, охлаждённому до -15 °С, в атмосфере аргона прибавляли последовательно 1.50 г (11 ммоль) изобутилхлорформиата и раствор 1.21 г (12 ммоль) N-метилморфолина в 5 мл ТГФ с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала -15 °С. Перемешивали 1 ч при -10 °С. Затем реакционную смесь охладили до -20 °С и пропускали при этой температуре сухой аммиак либо добавляли 11 ммоль соответствующего производного бензиламина. Через 30 мин охлаждение убрали и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат

концентрировали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этилацетата или хроматографировали на силикагеле.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-1-метил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**296**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 170–172 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2.24 (д.д.д, *J* 14.0, 6.0, 2.0, 1H, H-3a), 2.32 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.62 (д.д.д, *J* 14.0, 10.2, 10.0, 1H, H-3b), 3.08 (д.д, *J* 8.0, 6.0, 1H, H-4), 3.32 (д.д, *J* 10.0, 6.0, 1H, H-2), 3.76 (д, *J* 6.8, 1H, H-5), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.21 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7.12 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7.25-7.29 (м, 1H, Ar), 7.34 (т, *J* 7.2, 2H, Ar), 7.40 (д, *J* 7.2, 2H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 31.51, 39.49, 52.07, 52.42, 66.76, 72.91, 127.73 (2C), 127.84, 128.37 (2C), 136.38, 174.74, 175.23. Найдено, %: C, 64.15; H 6.94; N 10.54. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(4-бромфенил)-1-метил-4-((4-фторбензил)-карбамоил)пирролидин-2-карбоксилат (**297**). Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 109 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.21 д.д.д (1H, H<sup>3a</sup>, *J* 14.2, 6.1, 2.5); 2.26 с (3H, NCH<sub>3</sub>); 2.59 д.д.д (1H, H<sup>3b</sup>, *J* 14.2, 10.7, 9.2); 3.10 д.д.д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 9.2, 6.8, 2.5); 3.30 д.д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 10.7, 6.1); 3.71 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.8); 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 4.11-4.21 м (2H, NCH<sub>2</sub>); 6.96-7.02 м (2H<sub>аром.</sub>); 7.08-7.12 м (4H<sub>аром.</sub>); 7.30-7.38 м (3H, CONH, 2H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 31.62, 39.57, 42.64, 51.60, 52.41, 66.79, 72.20, 115.14, 115.35, 121.50, 128.35 (2C), 129.85, 129.93, 131.40 (2C), 134.19, 135.61, 162.03 д (*J*<sub>CF</sub> 245.1), 172.24, 174.43. Найдено, %: C 56.37; H 4.89; N 6.38. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 56.14; H 4.94; N 6.23.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-1-метил-5-(5-метокси-2-фторфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**298**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 133–135 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2.26 (д.д.д, *J* 14.0, 6.4, 2.4, 1H, H-3a), 2.34 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.62 (д.д.д, *J* 14.0, 10.4, 9.1, 1H, H-3b), 3.20 (д.д, *J* 8.8, 6.8, 1H, H-4), 3.34 (д.д, *J* 10.4, 6.4, 1H, H-2), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (д, *J* 6.8, 1H, H-5), 5.18 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>), 6.74 (д.т, *J* 8.8, 3.6, 1H, Ar), 6.96 (т, *J* 9.2, 1H, Ar), 7.05 (уш.с, 1H, CONH<sub>2</sub>), 7.08 (д.д, *J* 5.8, 3.1, 1H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 31.48, 39.69, 49.92, 52.50, 55.77, 65.41, 66.67, 113.24 (д, *J*<sub>CF</sub> 3.6), 114.12 (д, *J*<sub>CF</sub> 1.6), 115.60 (д, *J*<sub>CF</sub> 9.2),

124.66 (д,  $J_{CF}$  6.0), 155.49 (д,  $J_{CF}$  240.0), 155.52, 174.72, 174.88. Найдено, %: С, 58.18; Н, 6.19; N, 9.24.  $C_{15}H_{19}FN_2O_4$ . Вычислено, %: С, 58.06; Н, 6.17; N, 9.03.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-(бензилкарбамоил)-5-(4-бромфенил)-1,2-диметилпирролидин-2-карбоксилат (**299**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 150-152 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (3H,  $CH_3$ ), 2.12 д.д (1H,  $H^{3a}$ ,  $J$  13.9, 8.8), 2.16 с (3H,  $NCH_3$ ), 2.68 д.д (1H,  $H^{3b}$ ,  $J$  13.9, 4.3), 3.13 т.д (1H,  $H^4$ ,  $J$  7.5, 4.3), 3.63 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.99 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  7.5), 4.08 д.д (1H,  $NCH_2$ ,  $J$  14.4, 5.1), 4.19 д.д (1H,  $NCH_2$ ,  $J$  14.4, 5.1), 6.87 уш.с (1H,  $CONH$ ), 7.11 д ( $2H_{аром.}$ ,  $J$  7.1), 7.17 д ( $2H_{аром.}$ ,  $J$  8.3), 7.28-7.37 м ( $5H_{аром.}$ ). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.84, 33.63, 40.42, 43.59, 50.74, 52.36, 67.19, 69.57, 121.46, 127.34, 128.24 (2C), 128.55 (2C), 129.79 (2C), 131.30 (2C), 136.89, 138.12, 171.93, 176.01. Найдено, %: С 59.45; Н 5.72; N 6.48.  $C_{22}H_{25}BrN_2O_3$ . Вычислено, %: С 59.33; Н 5.66; N 6.29.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-1,2-диметил-5-(3-фторфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**300**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 120–122 °С. ЯМР  $^1H$ :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1.39 (с, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.12 (д.д,  $J$  14.2, 8.8, 1H, H-3a), 2.21 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.66 (д.д,  $J$  14.2, 4.0, 1H, H-3b), 3.09 (т.д,  $J$  8.0, 4.0, 1H, H-4), 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.00 (д,  $J$  7.6, 1H, H-5), 5.30 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 6.85 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 6.93-6.97 (м, 1H, Ar), 7.12-7.16 (м, 2H, Ar), 7.25-7.31 (м, 1H, Ar). ЯМР  $^{13}C$ :  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 17.83, 33.60, 40.42, 50.99, 52.63, 67.14, 69.59, 114.69 (д,  $J_{CF}$  10.0), 114.90 (д,  $J_{CF}$  10.0), 123.89, 129.66 (д,  $J_{CF}$  3.2), 140.50 (д,  $J_{CF}$  2.8), 162.80 (д,  $J_{CF}$  245.0), 174.75, 176.41. Найдено, %: С, 60.98; Н 6.55; N 9.30.  $C_{15}H_{19}FN_2O_3$ . Вычислено, %: С, 61.21; Н, 6.51; N, 9.52.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-1,2-диметил-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**301**). Выход 80%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 178-180 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38 с (3H,  $CH_3$ ), 2.10 д.д (1H,  $H^{3a}$ ,  $J$  14.0, 9.0), 2.18 с (3H,  $NCH_3$ ), 2.66 д.д (1H,  $H^{3b}$ ,  $J$  14.0, 4.0), 3.04-3.09 м (1H,  $H^4$ ), 3.80 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.97 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  7.6), 5.37 уш.с (1H,  $CONH_2$ ), 6.76 уш.с (1H,  $CONH_2$ ), 7.26-7.34 м ( $4H_{аром.}$ ). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.80, 33.54, 40.43, 51.09, 52.65, 67.11, 69.43, 128.44 (2C), 129.42

(2C), 133.44, 136.09, 174.81, 176.50. Найдено, %: С 57.88; Н 6.15; N 9.20.  $C_{15}H_{19}ClN_2O_3$ . Вычислено, %: С 57.97; Н 6.16; N 9.01.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-бензилкарбамоил-1,2-диметил-5-(4-хлорфенил)-пирролидин-2-карбоксилат (**302**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 141-142°C. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (3H,  $CH_3$ ), 2.10 д.д (1H,  $H^{3a}$ ,  $J$  13.9, 8.8), 2.16 с (3H,  $NCH_3$ ), 2.68 д.д (1H,  $H^{3b}$ ,  $J$  13.9, 4.0), 3.11-3.15 м (1H,  $H^4$ ), 3.62 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.97 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  7.6), 4.08 д.д (1H,  $NCH_2$ ,  $J$  14.3, 5.0), 4.21 д.д (1H,  $NCH_2$ ,  $J$  14.3, 5.0), 6.90 уш.с (1H,  $CONH$ ), 7.12 д ( $2H_{аром.}$ ,  $J$  7.3), 7.20-7.24 м ( $4H_{аром.}$ ), 7.28-7.34 м ( $3H_{аром.}$ ). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.85, 33.62, 40.40, 43.58, 50.80, 52.37, 67.23, 69.55, 127.33, 128.21 (2C), 128.38 (2C), 128.53 (2C), 129.43 (3C), 136.34, 138.11, 171.98, 175.95. Найдено, %: С 65.99; Н 6.19; N 6.77.  $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$ . Вычислено, %: С 65.91; Н 6.29; N 6.99.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-1,2-диметил-4-((4-фторбензил)карбамоил)-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (**303**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 156 °С. ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1.37 (с, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.11 (д.д,  $J$  14.0, 9.2, 1H,  $H-3a$ ), 2.16 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.65 (д.д,  $J$  14.0, 4.0, 1H,  $H-3b$ ), 3.08-3.14 (м, 1H,  $H-4$ ), 3.67 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.96 (д,  $J$  7.2, 1H,  $H-5$ ), 4.05 (д.д,  $J$  14.4, 5.6, 1H,  $NCH_2$ ), 4.16 (д.д,  $J$  14.4, 5.6, 1H,  $NCH_2$ ), 6.95-7.09 (м, 5H,  $CONH$ , Ar), 7.20 (с, 4H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  :  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 17.90, 33.64, 40.47, 42.71, 50.78, 52.47, 67.16, 69.44, 115.17, 115.38, 128.34 (2C), 129.40 (2C), 129.82, 129.89, 133.26, 134.06, 136.25, 162.07 (д,  $J_{CF}$  250.0), 172.08, 176.21. Найдено, %: С, 63.17; Н 5.79; N 6.78.  $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3$ . Вычислено, %: С, 63.08; Н, 5.77; N, 6.69.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-1-метил-5-(4-метоксифенил)-2-этилпирролидин-2-карбоксилат (**304**). Выход 69%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 99–100 °С. ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0.84 (т,  $J$  7.2, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.43-1.53 (м, 1H,  $CH_2CH_3$ ), 1.95-2.03 (м, 1H,  $CH_2CH_3$ ), 2.09 (д.д,  $J$  14.4, 8.8, 1H,  $H-3a$ ), 2.17 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.66 (д.д,  $J$  14.4, 4.0, 1H,  $H-3b$ ), 2.91-3.02 (м, 1H,  $H-4$ ), 3.66 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.70 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.95 (д,  $J$  7.2, 1H,  $H-5$ ), 5.12 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 6.65 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 6.72 (д,  $J$

8.8, 2H, Ar), 7.14 (д,  $J$  8.8, 2H, Ar). Найдено, %: C, 63.86; H 7.45; N 8.67.  $C_{17}H_{24}N_2O_4$ . Вычислено, %: C, 63.73; H, 7.55; N, 8.74.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-2-изобутил-1-метил-4-карбамоил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**305**). Выход 75 %. Бесцветные кристаллы, т.пл. 126 °С. ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0.86 (д,  $J$  6.8, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.02 (д,  $J$  8.4, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.50 (д,д,  $J$  13.6, 8.8 1H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 1.64-1.74 (м, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 2.00 ( $J$  13.6, 8.8, 1H,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2.24 (д,д,  $J$  14.4, 9.2, 1H, H-3a), 2.29 (с, 3H,  $NCH_3$ ), 2.92 (д,д, 14.4, 4.8, 1H, H-3b), 3.08-3.14 (м, 1H, H-4), 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.04 (д,  $J$  8.0, 1H, H-5), 5.30 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 6.65 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 7.21-7.34 (м, 5H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  :  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 22.37, 24.93 (2C), 33.50, 34.50, 38.54, 50.80, 52.27, 69.66, 71.26, 127.67, 127.95 (2C), 128.14 (2C), 138.44, 174.85, 175.49. Найдено, %: C, 68.09; H 8.08; N 8.93.  $C_{18}H_{26}N_2O_3$ . Вычислено, %: C, 67.90; H, 8.23; N, 8.80.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-5-фенил-1-(4-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксилат (**306**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 152 °С. ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2.15-2.20 (д,д,  $J$  14.4, 5.6, 1H, H-3a), 2.47-2.56 (м, 1H, H-3b), 3.09 (т,  $J$  8.0, 1H, H-4), 3.37 (д,  $J$  13.6, 1H,  $NCH_2$ ), 3.42-3.46 (м, 1H,  $NCH_2$ ), 3.46 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.96 (уш.с, 1H, H-2), 3.99 (д,  $J$  9.6, 1H, H-5), 5.45 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 7.14 (д,  $J$  8.0, 2H, Ar), 7.27 (д,  $J$  8.0, 2H, Ar), 7.29-7.34 (м, 1H, Ar), 7.39 (т,  $J$  8.0, 2H, Ar), 7.43 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 7.52 (д,  $J$  8.0, 2H, Ar). ЯМР  $^{13}C$  :  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 31.69, 51.89, 52.19, 55.89, 63.71, 71.07, 127.88 (2C), 128.18, 128.22 (2C), 128.65 (2C), 131.33 (2C), 133.43, 134.26, 136.45, 174.99, 175.77. Найдено, %: C, 64.28; H 5.55; N 7.74.  $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ . Вычислено, %: C, 64.43; H, 5.68; N, 7.51.

Метил (2*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-4-карбамоил-2-метил-5-(2-метоксифенил)-1-циннамилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (**307**). Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 143 °С. ЯМР  $^1H$  :  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1.48 (с, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.12 (д,д,  $J$  13.9, 8.8, 1H, H-3a), 2.61 (д,д,  $J$  13.9, 5.3, 1H, H-3b), 3.18 (д,д,  $J$  14.0, 8.8, 1H,  $NCH_2$ ), 3.27-3.32 (м, 1H, H-4), 3.48 (д,д,  $J$  14.0, 5.1, 1H,  $NCH_2$ ), 3.58 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 3.79 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4.60 (д,  $J$  7.8, 1H, H-5), 5.18 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 6.09-6.16 (м, 1H,  $CH_2CH=$ ), 6.37 (д,  $J$  16.0, 1H,  $CH_2CH=CH$ ), 6.82 (д,  $J$  8.4, 1H, Ar), 6.99 (уш.с, 1H,  $CONH_2$ ), 7.00

(т,  $J$  7.6, 1H, Ar), 7.07-7.30 (м, 6H, Ar), 7.67 (д,  $J$  7.6, 1H, Ar). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 18.24, 41.18, 48.43, 49.91, 52.47, 55.45, 61.16, 65.95, 110.28, 120.53, 126.18 (2C), 126.66, 127.41, 127.75, 128.28, 128.48 (2C), 128.64, 131.67, 136.93, 157.28, 175.29, 177.94. Найдено, %: С, 70.76; Н 6.95; N 6.67.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 70.57; Н, 6.91; N, 6.86.

Общий метод синтеза 7-арил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов 308-323 внутримолекулярной конденсацией 4-карбамоил-5-Ar-2-ПКК (Таблицы 5.1 и 5.2; Схема 5.2).

В 30 мл ДМФА растворяли 3 ммоль метилового эфира 5-арил-4-карбамоил-1-алкилпирролидин-2-карбоновой кислоты, добавляли  $\text{CuCN}$  (0.269 г, 3 ммоль) и нагревали при 140 °С в течение 48 ч при перемешивании в атмосфере аргона. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/ $\text{AcOEt}$  1:1.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-7-(4-Бромфенил)-6-метил-3-(4-фторбензил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**308**) и 4-[(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-6-метил-2,4-диоксо-3-(4-фторбензил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]окт-7-ил]бензонитрил (**309**) получены из амида **297** в виде смеси 1:1. Выход 86 %. Бесцветные кристаллы. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.25-2.37 м (4H,  $\text{H}^8$ ), 2.60 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.61 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.42-3.43 м (1H,  $\text{H}'$ ), 3.46-3.47 м (1H,  $\text{H}'$ ), 3.75 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  4.8), 3.79 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  4.8), 4.01 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  4.8), 4.09 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  4.8), 4.60-4.69 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.93-6.97 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.18-7.28 м (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.38-7.40 (1 $\text{H}_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.94, 41.26, 42.65, 52.95, 67.42, 71.58, 71.64, 111.56, 114.96 д ( $J_{\text{CF}}$  20.0), 115.14 д ( $J_{\text{CF}}$  20.0), 118.66, 121.50, 127.37, 128.26, 131.46, 131.54, 131.55, 132.26, 132.61, 132.63, 136.31, 142.94, 161.05, 163.50, 171.45, 171.84, 172.61, 172.85. Найдено, %: С 62.89; Н 4.51; N 9.01.  $\text{C}_{20.48}\text{H}_{18}\text{Br}_{0.52}\text{FN}_{2.48}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 62.79; Н 4.60; N 8.87. Полные кристаллографические параметры для сокристаллизата (**308+309**) помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 816287.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-5,6-Диметил-7-(4-хлорфенил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**310**). Выход 78%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 171-173 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 д.д (1H, H<sup>8b</sup>, *J* 12.1, 4.0), 2.29 д (1H, H<sup>8a</sup>, *J* 12.1), 2.43 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.26-3.29 м (1H, H<sup>l</sup>), 4.22 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 4.8), 7.25-7.32 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.59 с (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.10, 34.96, 38.72, 51.16, 64.22, 71.81, 127.87 (2C), 128.93 (2C), 133.73, 136.35, 172.24, 174.16. Найдено, %: С 60.49; Н 5.50; N 10.08. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.33; Н 5.42; N 10.05.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-3-Бензил-5,6-диметил-7-(4-хлорфенил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**311**). Выход 90%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 135-136 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.56 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 д.д (1H, H<sup>8b</sup>, *J* 12.0, 4.0), 2.23 д (1H, H<sup>8a</sup>, *J* 12.0), 2.38 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.34 т (1H, H<sup>l</sup>, *J* 4.0), 4.12 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 4.0), 4.74 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.96 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.4), 7.05 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.4), 7.28-7.32 м (5H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 16.10, 35.19, 38.27, 42.51, 51.26, 64.65, 71.91, 127.49, 127.92 (2C), 128.27 (2C), 128.68 (2C), 129.71 (2C), 133.27, 136.27, 136.96, 172.17, 174.46. Найдено, %: С 68.40; Н 5.81; N 7.57. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.38; Н 5.74; N 7.59.

4-((1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-5-Метил-2,4-диоксо-3,6-диазабицикло[3.2.1]окт-7-ил)-бензонитрил (**312**). Выход 64 %. Бесцветные кристаллы, т.пл. 178 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 1.38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (д.д, *J* 11.8, 4.0, 1H, H-8a), 2.31 (д, *J* 11.8, 1H, H-8b), 3.37 (уш.с, 1H, H-1), 3.59 (д, *J* 7.8, 1H, N(6)H), 4.93 (д.д, *J* 7.8, 5.8, 1H, H-7), 7.55 (д, *J* 8.3, 2H, Ar), 7.73 (д, *J* 8.3, 2H, Ar), 10.42 (с, 1H, N(3)H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 18.73, 40.82, 52.78, 62.73, 63.09, 109.99, 119.42, 128.01 (2C), 132.33 (2C), 147.52, 174.04, 176.39. Найдено, %: С, 65.92; Н, 5.17; N, 16.63. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 65.87; Н, 5.13; N, 16.46. Полные кристаллографические параметры для соединения **312** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 886945.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-5-Изобутил-7-(пиридин-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**313**). Выделен в виде дигидрохлорида. Выход 57%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 241–242 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (DMCO-d<sub>6</sub>) 0.90 (д, *J* 6.3, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),



0.95 (д,  $J$  6.3, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.72-1.83 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.15 (д.д,  $J$  13.9, 6.0, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.20 (д.д,  $J$  12.2, 3.7, 1H, H-8a), 2.71 (д,  $J$  12.2, 1H, H-8b), 3.71 (с, 1H, H-1), 5.34 (д,  $J$  4.0, 1H, H-7), 8.17 (уш.с, 1H, Py), 8.59 (д,  $J$  7.7, 1H, Py), 9.18 (уш.с, 2H, Py), 11.02 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  (DMCO- $d_6$ ) 24.44, 24.49, 24.97, 36.63, 39.35, 51.10, 60.08, 68.12, 140.73, 141.83, 142.01, 144.22 (2C), 172.54, 172.66. Найдено, %: C, 51.92; H, 6.17; N, 11.93.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ . Вычислено, %: C, 52.03; H, 6.11; N, 12.14.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-6-Метил-7-фенил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**314**). Выход 56%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 240–241 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$  + DMCO- $d_6$ ) 2.20 (д,  $J$  12.0, 1H, H-8a), 2.27-2.33 (м, 1H, H-8b), 2.54 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.20-3.22 (м, 1H, H-1), 3.50 (д,  $J$  5.2, 1H, H-5), 4.03 (д,  $J$  5.2, 1H, H-7), 7.13-7.16 (м, 1H, Ar), 7.21 (т,  $J$  7.2, 2H, Ar), 7.29 (д,  $J$  7.2, 2H, Ar), 10.23 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$  + DMCO- $d_6$ ) 31.27, 42.67, 52.99, 67.05, 72.19, 126.84 (2C), 127.67, 128.41 (2C), 138.20, 173.00, 174.11; HRMS (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  найдено 253.0946, вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2$  253.0947. Найдено, %: C, 67.67; H, 6.19; N, 11.99.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-6-Метил-7-(5-метокси-2-фторфенил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2,4-дион (**315**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 210–211 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.32 (д,  $J$  12.0, 1H, H-8a), 2.37-2.42 (м, 1H, H-8b), 2.65 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.55-3.58 (м, 1H, H-1), 3.67 (д,  $J$  4.8, 1H, H-5), 3.75 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.31 (д,  $J$  4.8, 1H, H-7), 6.74 (д.т,  $J$  8.8, 3.6, 1H, Ar), 6.97 (т,  $J$  8.8, 1H, Ar), 7.10 (д.д,  $J$  5.6, 3.6, 1H, Ar), 7.54 (с, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 31.00, 42.59, 50.59, 55.71, 66.11, 66.31, 112.42 (д,  $J_{\text{CF}}$  1.6), 113.48 (д,  $J_{\text{CF}}$  3.2), 115.70 (д,  $J_{\text{CF}}$  9.2), 125.50 (д,  $J_{\text{CF}}$  9.2), 154.14, 156.30 (д,  $J_{\text{CF}}$  18.0), 171.87, 172.84; HRMS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  найдено 279.1139, вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3$  279.1139. Найдено, %: C, 60.30; H, 5.29; N, 10.24.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C, 60.43; H, 5.43; N, 10.07.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-3-Бензил-7-(4-бромфенил)-5,6-диметил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**316**). Выход 42%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 133 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.56 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 д.д (1H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $J$  12.0, 3.5), 2.23 д (1H,  $\text{H}^{8a}$ ,  $J$  12.0), 2.38 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.35 т (1H,  $\text{H}^1$ ,  $J$  4.2), 4.10 уш.с (1H,  $\text{H}^7$ ), 4.74 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ),

6.90 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.4), 7.20 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.4), 7.28-7.32 м (5H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 16.11, 35.26, 38.24, 42.50, 51.17, 64.67, 71.92, 121.44, 127.52, 128.29 (4C), 129.74 (2C), 131.63 (2C), 136.93, 172.19, 174.47. Найдено, %: С 60.97; Н 5.17; N 6.84. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.03; Н 5.12; N 6.78.

4-[(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-3-Бензил-5,6-диметил-2,4-диоксо-3,6-диазабицикло[3.2.1]-окт-7-ил]бензонитрил (**317**). Выход 38%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 147-148 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.58 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.17 д.д (1H, H<sup>8b</sup>, *J* 12.0, 4.0), 2.28 д (1H, H<sup>8a</sup>, *J* 12.0), 2.39 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.37 т (1H, H<sup>l</sup>, *J* 4.4), 4.18 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 4.4), 4.66 д (1H, NCH<sub>2</sub>, *J* 13.4), 4.77 д (1H, NCH<sub>2</sub>, *J* 13.4), 7.10 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.0), 7.27-7.33 м (7H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 16.08, 35.41, 38.27, 42.46, 51.04, 64.84, 72.11, 111.42, 118.75, 127.28 (2C), 127.65, 128.31 (2C), 129.88 (2C), 132.30 (2C), 136.84, 143.40, 171.79, 174.22. Найдено, %: С 73.81; Н 5.87; N 11.74. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 73.52; Н 5.89; N 11.69. Полные кристаллографические параметры для соединения **317** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 652668.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-5,6-Диметил-7-(3-фторфенил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**318**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 165–166 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1.54 (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.18 (д.д, *J* 12.0, 4.0, 1H, H-8a), 2.29 (д, *J* 12.0, 1H, H-8b), 2.45 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.28-3.30 (м, 1H, H-1), 4.24 (д, *J* 5.2, 1H, H-7), 6.96 (т.д, *J* 8.4, 2.2, 1H, Ar), 7.05-7.12 (м, 2H, Ar), 7.27-7.33 (м, 1H, Ar), 7.66 (с, 1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 15.13, 35.05, 38.75, 51.17, 64.24, 71.92, 113.30 (д, *J*<sub>CF</sub> 9.2), 115.01 (д, *J*<sub>CF</sub> 8.4), 122.31, 130.26 (д, *J*<sub>CF</sub> 3.2), 140.76 (д, *J*<sub>CF</sub> 2.4), 163.23 (д, *J*<sub>CF</sub> 98.0), 172.24, 174.20; HRMS (ESI) [M+Na]<sup>+</sup> найдено 285.1007, вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 285.1010. Найдено, %: С, 63.99; Н, 5.68; N, 10.78. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 64.11; Н, 5.76; N, 10.68.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-5,6-Диметил-3-(4-фторбензил)-7-(4-хлорфенил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**319**). Выход 76%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 137–138 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1.55 (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.13 (д.д, *J* 12.0, 4.0, 1H, H-8a), 2.22 (д, *J* 12.0, 1H, H-8b), 2.38 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.34 (т, *J* 4.0, 1H, H-1), 4.12 (д, *J* 4.8,

1H, H-7), 4.68 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.93-6.97 (м, 4H, Ar), 7.05-7.07 (м, 2H, Ar), 7.26-7.30 (м, 2H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 16.06, 35.36, 38.16, 41.68, 51.12, 64.64, 71.83, 114.91, 115.11, 127.81 (2C), 128.64 (2C), 131.62, 131.70, 132.78, 133.28, 136.24, 162.22 (*J*<sub>CF</sub> 250.0), 172.23, 174.41; HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> найдено 387.1270, вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 387.1270. Найдено, %: C, 65.40; H, 5.27; N, 7.46. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 65.20; H, 5.21; N, 7.24.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-6-Метил-7-(4-метоксифенил)-5-этил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**320**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 123–124 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1.02 (т, *J* 7.6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.67-1.75 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.07 (д,д, *J* 12.0, 4.0, 1H, H-8a), 2.25-2.36 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.34 (д, *J* 12.0, 1H, H-8b), 2.42 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.26-3.28 (м, 1H, H-1), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.24 (д, *J* 4.8, 1H, H-7), 6.86 (д, *J* 8.8, 2H, Ar), 7.20 (д, *J* 8.8, 2H, Ar), 7.61 (с, 1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 9.81, 22.03, 34.00, 35.75, 51.33, 55.21, 67.70, 71.50, 114.10 (2C), 127.66 (2C), 129.49, 159.31, 172.75, 173.20; HRMS (ESI) [M+Na]<sup>+</sup> найдено 311.1364, вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 311.1366. Найдено, %: C, 66.73; H, 7.02; N, 9.91. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-5-Изобутил-6-метил-7-фенил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**321**). Выход 75%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 154–155 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (DMCO-d<sub>6</sub>) 0.91 (д, *J* 6.4, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (д, *J* 6.4, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.57-1.64 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03 (д,д, *J* 12.8, 5.4, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.14 (д,д, *J* 12.0, 4.0, 1H, H-8a), 2.27 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.38 (д, *J* 12.0, 1H, H-8b), 3.16 (т, *J* 4.0, 1H, H-1), 4.18 (д, *J* 5.0, 1H, H-7), 7.20-7.25 (м, 3H, Ar), 7.28-7.31 (м, 2H, Ar), 10.43 (с, 1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (DMCO-d<sub>6</sub>) 24.50, 24.81, 25.45, 34.85, 35.44, 36.90, 51.37, 66.95, 71.46, 127.08 (2C), 127.83, 128.70 (2C), 139.27, 173.43, 174.36; HRMS (ESI) [M+Na]<sup>+</sup> найдено 309.1574, вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 309.1573. Найдено, %: C, 71.22; H, 7.72; N, 9.93. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78.

(1*R*\*,5*R*\*,7*S*\*)-7-Фенил-6-(4-хлорбензил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**322**). Выход 73%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 236–237 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub> + DMCO-d<sub>6</sub>) 2.19 (с, 2H, H-8a, H-8b), 3.23-3.25 (м, 1H, H-1), 3.56-3.58 (м, 1H,

H-5), 3.74 (д,  $J$  14.0, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.85 (д,  $J$  14.0, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.27 (д,  $J$  4.8, 1H, H-7), 7.16-7.25 (м, 7H, Ar), 7.35(д,  $J$  8.0, 2H, Ar), 9.95 (с, 1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub> + ДМСО-d<sub>6</sub>) 31.44, 52.38, 57.99, 63.48, 70.33, 126.84 (2C), 127.92, 128.51 (4C), 129.92 (2C), 132.87, 136.93, 137.72, 172.77, 173.41; HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> найдено 341.1071, вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 341.1051. Найдено, %: C, 67.07; H, 5.09; N, 8.39. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 66.96; H, 5.03; N, 8.22.

(1R\*,5R\*,7S\*)-5-Метил-7-(2-метоксифенил)-6-(циннамил)-3,6-диазацикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**323**). Выход 72%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 144–145 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.13 (д,д,  $J$  12.0, 4.0, 1H, H-8a), 2.22 (д,  $J$  12.0, 1H, H-8b), 3.44-3.50 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>, H-1), 3.61 (д,д,  $J$  15.6, 6.8, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.79 (д,  $J$  4.8, 1H, H-7), 6.03 (д,т,  $J$  15.6, 6.4, 1H, CH<sub>2</sub>CH=), 6.34 (д,  $J$  15.6, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 6.77 (д,  $J$  8.4, 1H, Ar), 6.87 (т,  $J$  7.6, 1H, Ar), 7.14-7.24 (м, 6H, Ar), 7.36 (уш.с, 1H, NH), 7.41 (д,  $J$  7.6, 1H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 15.88, 39.39, 48.20, 50.68, 55.36, 63.46, 64.37, 110.20, 120.66, 126.18, 126.28 (2C), 126.36, 127.43, 127.71, 128.47 (2C), 128.71, 132.09, 136.94, 157.20, 172.93, 174.19. Найдено, %: C, 73.52; H, 6.50; N, 7.28. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 73.38; H, 6.43; N, 7.44.

Синтез (1R\*,5R\*,7S\*)-3-Бензил-5,6-диметил-7-(4-хлорфенил)-3,6-диза-бицикло[3.2.1]октана (**324**) (Схема 5.3). Раствор йода (1.120 г, 4.41 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили во каплям к перемешиваемому раствору NaBH<sub>4</sub> (0.404 г, 10.68 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. После этого раствор **311** (0.513 г, 1.39 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили во каплям при перемешивании при 0 °С в атмосфере аргона. По окончании добавления охлаждение сняли, кипятили при перемешивании 6 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охладили, добавили во каплям 3N HCl (5 мл) при 0 °С и перемешивали 1 ч. Нейтрализовали 10% NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали AcOEt (3 x 20 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, сконцентрировали и перекристаллизовали из CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100:1. Получили гидройодид соединения **324** (0.352 г, 54%) в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 260 °С (разл.). ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 1.42 (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.87 (д,  $J$  12.4, 1H, H-2), 2.02 (д,  $J$  11.4, 1H, H-8), 2.30-2.34 (м, 2H, H-2, H-8), 2.42 (д,  $J$  11.5, 1H, H-4), 2.71-

2.73 (м, 1H, H-1), 2.79 (д,  $J$  5.1, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.16 (д,  $J$  11.5, 1H, H-4), 3.30 (д,  $J$  12.7, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.62 (д,  $J$  12.7, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (т,  $J$  5.7, 1H, H-7), 7.01-7.03 (м, 2H, Ar), 7.20-7.23 (м, 3H, Ar), 7.45 (д,  $J$  8.6, 2H, Ar), 7.56 (д,  $J$  8.6, 2H, Ar), 8.71 (с, 1H,  $\text{NH}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ) 18.89, 38.69, 39.15, 49.65, 60.93, 62.12, 70.12, 76.78, 79.68, 127.59, 128.39 (2C), 128.91 (2C), 129.64 (2C), 129.81 (2C), 131.95, 133.47, 136.43. HRMS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  найдено 341.1782, вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_2$  341.1779. Найдено, %: C, 53.94; H, 5.57; N, 5.76.  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_2$ . Вычислено, %: C, 53.80; H, 5.59; N, 5.98. Полные кристаллографические параметры для соединения **324·HI** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 943548.

Общий метод синтеза рацемических 4,6-диоксо-2-арилоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот **325-328** из ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот **118-120, 123** (Таблица 5.3).

К раствору 2.7 ммоль ангидрида пирролидин-2,3,4-трикарбоновой кислоты в 50 мл ТГФ добавили одной порцией 0.338 г (0.310 мл, 2.7 ммоль) 4-фторбензил-амина. Перемешивали в течение 48-72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-6*a*-Метил-4,6-диоксо-2-фенил-5-(4-фторбензил)-октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**325**). Получена по общей методике из ангидрида **118**. Выход 61%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 248-250 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.48 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.47-3.56 м (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3a}$ ), 4.46 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>,  $J$  15.2), 4.60 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>,  $J$  15.2), 4.83 д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  4.3), 7.08-7.17 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.17-7.43 м (7H<sub>аром.</sub>), 12.00 уш.с (1H, COOH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.63, 41.33, 52.33, 54.60, 65.93, 66.26, 115.46, 115.67, 127.46 (2C), 127.88, 128.24 (2C), 130.00, 130.09, 132.75, 138.94, 161.90 д ( $J$  96.0), 172.10, 176.13, 179.07. Найдено, %: C 65.80; H 5.09; N 7.26.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 65.96; H 5.01; N 7.33.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-2-(4-Бромфенил)-6*a*-метил-4,6-диоксо-5-(4-фторбензил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**326**). Получена по общей методике из ангидрида **119**. Выход 56%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 232 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.48-3.55 м (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>3*a*</sup>), 4.46 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>, *J* 15.2), 4.59 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>, *J* 15.2), 4.83 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 4.5), 7.13 т (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.28-7.38 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.47 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.3 Гц), 11.82 уш.с (1H, COOH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 22.48, 41.32, 52.09, 54.30, 65.48, 65.78, 115.46, 115.67, 120.72, 129.76 (2C), 130.01, 130.09, 131.10 (2C), 132.72, 138.70, 161.85 д (*J* 96.0), 171.84, 176.06, 179.02. Найдено, %: С 54.39; Н 4.10; N 6.00. С<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 54.68; Н 3.93; N 6.07.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-6*a*-Метил-4,6-диоксо-5-(4-фторбензил)-2-(4-хлорфенил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**327**). Получена по общей методике из ангидрида **120**. Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 234 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.46-3.54 м (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>3*a*</sup>), 4.45 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>, *J* 15.2), 4.59 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>, *J* 15.2), 4.84 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 4.3), 7.11-7.15 м (2H<sub>аром.</sub>), 7.32-7.38 м (6H<sub>аром.</sub>), 12.00 уш.с (1H, COOH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 22.48, 41.32, 52.14, 54.30, 65.44, 65.77, 115.46, 115.67, 128.19 (2C), 129.39 (2C), 130.01, 130.09, 132.16, 132.75, 138.27, 161.85 д (*J* 96.8), 171.86, 176.07, 179.02. Найдено, %: С 60.32; Н 4.28; N 6.74. С<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.51; Н 4.35; N 6.72.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-6*a*-Бензил-4,6-диоксо-5-(4-фторбензил)-2-(3-фторфенил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**328**). Получена по общей методике из ангидрида **123**. Выход 49%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 254 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.04 д (1H, PhCH<sub>2</sub>, *J* 12.9), 3.18 д (1H, PhCH<sub>2</sub>, *J* 12.9), 3.46 д-д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 9.2, 6.0), 3.61 д (1H, H<sup>3*a*</sup>, *J* 9.2), 4.18 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>, *J* 15.0), 4.41 д (1H, 4-FPhCH<sub>2</sub>, *J* 15.0), 4.77 д (1H, H<sup>2</sup>, *J* 6.0), 6.88 д-д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 8.5, 5.6 Гц), 6.93-7.03 м (3H<sub>аром.</sub>), 7.08-7.19 м (7H<sub>аром.</sub>), 7.25-7.31 м (1H<sub>аром.</sub>), 11.95 уш.с (1H, COOH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 41.04, 41.28, 50.28, 52.43, 65.58, 70.24, 114.01 д (*J* 8.0), 114.61 д (*J* 8.0), 115.27, 115.49, 123.76, 127.44, 128.96 (2C), 129.75, 129.83,

130.23 д (*J* 4.0), 130.36 (2С), 132.17, 135.43, 142.24 д (*J* 2.0), 161.70 д (*J* 96.0), 162.37 д (*J* 96.0), 171.74, 175.86, 178.16. Найдено, %: С 68.21; Н 4.64; N 6.07. C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.06; Н 4.65; N 5.88. Полные кристаллографические параметры для соединения **328** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 761401.

N-(4-(2-аминоэтил)тиазол-2-ил)-4-хлорбензамид (330) (Схема 5.4) получен из 2-(2-(2-аминотиазол-4-ил)этил)изоиндолин-1,3-диола (**329**) [179] последовательным бензоилированием 4-хлорбензоилхлоридом и гидролизом фталимидной группы. Желтоватые кристаллы, т.пл. 249-250 °С. Найдено, %: С 51.32; Н 4.28; N 14.74. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 51.15; Н 4.29; N 14.91.

Общий метод синтеза рацемических октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот 331-335 из ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот (Схема 5.4, Таблица 5.4).

Тиазолиламин **330** (0.676 г, 2.4 ммоль) растворили в 10 мл ДМФА. Добавили при перемешивании 2.4 ммоль соответствующего ангидрида пирролидин-2,3,4-трикарбоновой кислоты и перемешивали при комнатной температуре 48–120 ч до полной конверсии исходных веществ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из эфира с добавлением 1-5% объёмных ДМФА.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-6а-Метил-4,6-диоксо-2-фенил-5-(2-(2-(4-хлорбензамидо)тиазол-4-ил)этил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**331**). Выход 56%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 303-305 °С (разл.). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (с, 3Н, 6а-CH<sub>3</sub>), 2.86 (т, *J* 7.6, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.42 (д, *J* 9.2, 1Н, Н-3а), 3.50-3.52 (м, 2Н, Н-3), 3.61-3.71 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 4.81 (д, *J* 5.4, 1Н, Н-2), 7.02 (с, 1Н, =CH-S), 7.20-7.28 (м, 1Н, Ar), 7.28 (т, *J* 7.3, 2Н, Ar), 7.33-7.35 (м, 2Н, Ar), 7.62 (д, *J* 8.6, 2Н, *p*-ClPh), 8.11 (д, *J* 8.6, 2Н, *p*-ClPh), 11.98 (уш.с, 1Н, NHCO), 11.98 (уш.с, 1Н, COOH). <sup>13</sup>С ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 22.76, 29.16, 38.08, 52.59, 54.51, 65.91, 66.21, 110.04, 127.41 (2С), 127.21, 128.26 (2С), 129.17 (2С), 130.50 (2С), 131.42, 137.90, 138.94, 172.15, 176.12, 179.00 (некоторые четвертичные углеродные атомы не проявились). Найдено, %:

C, 58.09; H, 4.38; N, 10.20. C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C, 57.94; H, 4.30; N, 10.39. Полные кристаллографические параметры для соединения **331** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 1498647.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-2-(4-Бромфенил)-6*a*-метил-4,6-диоксо-5-(2-(2-(4-хлорбензамидо)тиазол-4-ил)этил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**332**). Выход 40%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 298-300 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (с, 3H, 6*a*-CH<sub>3</sub>), 2.85 (т, *J* 7.6, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (д, *J* 9.2, 1H, H-3*a*), 3.50 (д,д, *J* 9.2, 6.2, 1H, H-3), 3.57-3.70 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.81 (д, *J* 6.2, 1H, H-2), 7.01 (с, 1H, =CH-S), 7.31 (д, *J* 8.3, 2H, Ar), 7.48 (д, *J* 8.3, 2H, Ar), 7.62 (д, *J* 8.6, 2H, *p*-ClPh), 8.11 (д, *J* 8.6, 2H, *p*-ClPh), 12.01 (уш.с, 1H, NHCO), 12.74 (уш.с, 1H, COOH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 22.63, 29.14, 38.08, 52.35, 54.20, 65.44, 65.74, 110.03, 120.72, 129.16 (2C), 129.72 (2C), 130.50 (2C), 131.11 (2C), 131.43, 137.90, 138.73, 171.87, 176.05, 178.97 (некоторые четвертичные углеродные атомы не проявились). Найдено, %: C, 58.15; H, 4.27; N, 10.61. C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C, 57.94; H, 4.30; N, 10.39.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-2-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-6*a*-метил-4,6-диоксо-5-(2-(2-(4-хлорбензамидо)тиазол-4-ил)этил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**333**). Выход 36%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 257-259 °С (разл.). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 (с, 18H, 2 *t*-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (с, 3H, 6*a*-CH<sub>3</sub>), 2.85 (т, *J* 7.2, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (уш.с, 1H, NH), 3.37-3.39 (м, 1H, H-3*a*), 3.45-3.48 (м, 2H, H-3), 3.59-3.71 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.64 (уш.с, 1H, H-2), 6.82 (с, 1H, OH), 7.03 (с, 1H, =CH-S), 7.09 (с, 2H, Ar), 7.62 (д, *J* 8.5, 2H, *p*-ClPh), 8.11 (д, *J* 8.5, 2H, *p*-ClPh), 12.10 (уш.с, 1H, NHCO), 12.73 (уш.с, 1H, COOH). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 22.84, 29.20, 30.84 (6C), 34.99, 44.47, 52.62, 54.91, 66.10, 66.96, 110.14, 123.76 (2C), 129.17 (2C), 129.34, 130.50 (2C), 138.81, 172.83, 176.19, 178.92 (некоторые четвертичные углеродные атомы не проявились). Найдено, %: C, 61.48; H, 5.78; N, 8.58. C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: C, 61.21; H, 5.89; N, 8.40.

(2*R*\*,3*S*\*,3*aR*\*,6*aS*\*)-6*a*-Метил-4,6-диоксо-5-(2-(2-(4-хлорбензамидо)тиазол-4-ил)этил)-2-(4-цианофенил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая



кислота (**334**). Выход 47%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 288-290 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (с, 3H, 6a- $\text{CH}_3$ ), 2.86 (т,  $J$  6.8, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42 (д,  $J$  9.2, 1H, H-3a), 3.54-3.70 (м, 3H, H-3,  $\text{CH}_2$ ), 4.92 (д,  $J$  5.0, 1H, H-2), 7.01 (с, 1H, = $\text{CH-S}$ ), 7.55 (д,  $J$  7.7, 2H, Ar), 7.62 (д,  $J$  8.2, 2H, p-ClPh), 7.77 (д,  $J$  7.7, 2H, Ar), 8.11 (д,  $J$  8.2, 2H, p-ClPh), 12.06 (уш.с, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 12.72 (уш.с, 1H,  $\text{COOH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.56, 29.14, 38.10, 52.55, 54.01, 65.61, 66.75, 110.04, 110.38, 119.36, 128.59 (2C), 129.16 (2C), 130.50 (2C), 132.19 (2C), 137.90, 145.37, 171.68, 175.96, 178.91 (некоторые четвертичные углеродные атомы не проявились). Найдено, %: C, 57.69; H, 3.99; N, 12.59.  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C, 57.50; H, 3.93; N, 12.42.

(2*R*\*,3*S*\*,3a*R*\*,6a*S*\*)-6a-Бензил-4,6-диоксо-2-(3-фторфенил)-5-(2-(2-(4-хлорбензамидо)тиазол-4-ил)этил)октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновая кислота (**335**). Выход 52%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 257-259 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50-2.60 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.08 (д,  $J$  12.8, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.08 (д,  $J$  12.8, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.39-3.52 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.42 (д,д,  $J$  9.2, 6.0, 1H, H-3), 3.61 (д,  $J$  9.2, 1H, H-3a), 4.75 (д,  $J$  6.0, 1H, H-2), 6.89 (с, 1H, = $\text{CH-S}$ ), 7.06 (т.д,  $J$  8.0, 1.6, 1H, Ar), 7.15 (д,  $J$  8.0, 2H, Ar), 7.20-7.36 (м, 6H, Ar), 7.62 (д,  $J$  8.6, 2H, p-ClPh), 8.10 (д,  $J$  8.6, 2H, p-ClPh), 12.06 (уш.с, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 12.74 (уш.с, 1H,  $\text{COOH}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.03, 37.74, 41.35, 50.47, 52.41, 65.68, 70.23, 109.77, 113.98 (д,  $J_{\text{CF}}$  22.0), 114.60 (д,  $J_{\text{CF}}$  22.0), 123.69, 127.49, 128.90 (2C), 129.15 (2C), 130.18 (д,  $J_{\text{CF}}$  8.0), 130.38 (2C), 130.50 (2C), 131.38, 135.69, 137.91, 142.30, 147.80, 158.73, 162.30 (д,  $J_{\text{CF}}$  240.0), 164.15, 171.76, 175.61, 178.37. Найдено, %: C, 60.65; H, 4.13; N, 8.98.  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C, 60.71; H, 4.14; N, 8.85.

Синтез (3a*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,9a*S*\*)-1,3,7-триоксо-2-(4-фторбензил)-5-(4-хлорфенил)октагидро-7*H*-пирроло[3,4-*g*]пирролизин-4-карбоновой кислоты (**336**) (Схема 5.5).

Ангидрид **124** (1.000 г, 2.53 ммоль) растворили 25 мл сухого ТГФ, добавили 0.300 мл (0.320 г, 2.53 ммоль) 4-фторбензиламина. Реакционную смесь перемешивали 72 ч при комнатной температуре, сконцентрировали в вакууме, добавили к остатку 25 мл MeCN. Раствор нагревали при 82 °С в течение 24 ч,

сконцентрировали в вакууме, перекристаллизовали из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ . 0.703 г (61 %). Бесцветные кристаллы, т.пл. 282-283 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta$  13.36 (уш.с, 1H, COOH), 7.15 (д,  $J$  8.6, 2H, Ar), 7.04-7.02 (м, 2H, Ar), 7.01-6.94 (м, 4H, Ar), 5.42 (с, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.27-4.16 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.76 (с, 1H,  $\text{H}^4$ ), 3.67 (с, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.99 (д.д.д,  $J$  16.4, 11.2, 9.2, 1H,  $\text{H}^8$ ), 2.58 (д.д,  $J$  12.8, 9.2, 1H,  $\text{H}^8$ ), 2.45-2.39 (м, 1H,  $\text{H}^9$ ), 2.30 (д.д,  $J$  12.8, 11.2, 1H,  $\text{H}^9$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta$  178.06, 177.69, 175.66, 173.24, 161.94 ( $J$  243.7), 137.34, 132.90, 131.23, 130.72, 130.64, 128.94 (2C), 127.04 (2C), 115.68, 115.47, 73.10, 61.57, 53.93, 52.41, 41.88, 32.89, 29.73. Найдено, %: С, 60.69; Н, 4.05; N, 6.01.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ . Вычислено (%): С, 60.47; Н, 3.97; N, 6.13. Полные кристаллографические параметры для соединения **336** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 761400.

Лактамизация производных 5-Ar-2-ПКК **73, 75, 76, 78** в основных условиях (Таблица 5.5).

К раствору 1.1 ммоль производного 5-Ar-2-ПКК в 20 мл MeOH добавляли 0.111 г (1.1 ммоль, 0.153 мл)  $\text{Et}_3\text{N}$  и кипятили с обратным холодильником в инертной атмосфере 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и хроматографировали на силикагеле.

Триметил (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-фенилпирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**337**). Выход 42%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.11-2.20 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 2.23-2.35 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 2.40-2.46 м (2H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.25 дд (1H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  10.4, 10.4), 3.46 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  10.4), 3.53 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.59 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29 дд (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  9.2, 9.2), 7.25-7.40 м (5H, Ar). Найдено, %: С, 58.79; Н, 6.05; N, 3.21.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ . Вычислено, %: С, 58.96; Н, 6.19; N, 3.44.

Триметил (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-5-оксо-3-фенилтетрагидро-1*H*-пирролизин-1,2,7*a*(5*H*)-трикарбоксилат (**338**). Выход: 34%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.38-2.46 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 2.58-2.64 м (2H,  $\text{H}^2$ ), 2.79-2.93 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.62 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72-3.75 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 3.79-3.86 м (1H,  $\text{H}^6$ ), 4.93 д (1H,  $\text{H}^5$ ,

*J* 8.6), 7.10-7.40 м (5H, Ar). Найдено, %: С, 60.99; Н, 5.85; N, 3.51. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено, %: С, 60.79; Н, 5.64; N, 3.73. Полные кристаллографические параметры для соединения **338** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 246800.

Триметил (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,5*R*\*)-2-(3-метокси-3-оксопропил)-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2,3,4-трикарбоксилат (**339**). Выход: 49%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.08-2.20 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.25-2.37 м (1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.42-2.45 м (1H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.30-3.32 м (1H, H<sup>d</sup>), 3.47-3.51 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.55 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 с (1H, H<sup>l</sup>), 3.60 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 дд (1H, H<sup>5</sup>, *J* 9.8, 7.9), 7.40 дд (1H, Ar, *J* 7.9, 4.9), 7.85 д (1H, Ar, *J* 7.9), 8.50 д (1H, Ar, *J* 3.7), 8.53 д (1H, Ar, *J* 1.2). Найдено, %: С, 55.79; Н, 6.08; N, 6.81. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С, 55.88; Н, 5.92; N, 6.86.

Триметил (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-5-оксо-3-(пиридин-3-ил)тетрагидро-1*H*-пирролизин-1,2,7*a*(5*H*)-трикарбоксилат (**340**). Выход: 24%. Т.пл. 84-86 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.31-2.47 м (1H, H<sup>l</sup>), 2.58-2.65 м (2H, H<sup>2</sup>), 2.77-2.87 м (1H, H<sup>l</sup>), 3.64 с (9H, 3 OCH<sub>3</sub>), 3.74 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 4.3), 3.89 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 11.6), 5.02 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.6), 7.41 дд (1H, Ar, *J* 7.9, 4.9), 7.70 д (1H, Ar, *J* 7.9), 8.51 м (2H, Ar). Найдено, %: С, 57.63; Н, 5.45; N, 7.21. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С, 57.44; Н, 5.36; N, 7.44. Полные кристаллографические параметры для соединения **340** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 245810.

Лактамизация производных 5-Ar-2-ПКК в кислых условиях (Таблица 5.6).

К раствору 1.4 ммоль производного 5-Ar-2-ПКК в 20 мл толуола добавляли 2.0 мл CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H и перемешивали при 110 °С в инертной атмосфере 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и хроматографировали на силикагеле.

Диметил (2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-5-оксо-3-фенилтетрагидро-1*H*-пирролизин-2,7*a*(5*H*)-дикарбоксилат (**341**). Выход 100%. Маслообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.21-2.36 м (4H, H<sup>7</sup>, H<sup>6</sup>), 2.61-2.70 м (1H, H<sup>l</sup>), 2.77 д.д (1H, H<sup>l</sup>, *J* 2.4, 13.4),

2.99 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70-3.77 м (1H, H<sup>2</sup>), 5.22 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.5), 7.21-7.31 м (5H, Ar). Найдено, %: С, 64.60; Н, 5.95; N, 4.21. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 64.34; Н, 6.04; N, 4.41.

Диметил (2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-3-(3,4-диметоксифенил)-5-оксотетрагидро-1*H*-пирролизин-2,7*a*(5*H*)-дикарбоксилат (**342**). Выход 97%. Маслообразное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.18-2.34 м (4H, H<sup>7</sup>, H<sup>6</sup>), 2.65-2.69 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.76 д.д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 3.7, 13.4), 3.11 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64-3.67 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.69 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.17 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.5), 6.78 д.д (1H, *J* 8.5, 1.8), 6.84 д (1H, Ar, *J* 8.5), 6.91 д (1H, Ar, *J* 1.8). Найдено, %: С, 60.66; Н, 5.93; N, 4.01. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено, %: С, 60.47; Н, 6.14; N, 3.71.

Диметил (2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-5-оксо-3-(пиридин-3-ил)тетрагидро-1*H*-пирролизин-2,7*a*(5*H*)-дикарбоксилат (**343**). Выход 100%. Белые кристаллы, т.пл. 105-107 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.28-2.37 м (4H, H<sup>7</sup>, H<sup>6</sup>), 2.69-2.72 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.76 д.д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 13.4, 2.0), 3.00 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 д.т (1H, H<sup>2</sup>, *J* 8.5, 1.8), 5.26 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.5), 7.29 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 7.9, 4.9), 7.71 д.т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 8.1, 1.8), 8.43 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.8, 1.4), 8.52 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 2.0). Найдено, %: С, 60.58; Н, 5.85; N, 9.01. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 60.37; Н, 5.70; N, 8.80. Полные кристаллографические параметры для соединения **343** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 245809.

Триметил (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,7*aS*\*)-3-(3,4-диметоксифенил)-5-оксотетрагидро-1*H*-пирролизин-1,2,7*a*(5*H*)-трикарбоксилат (**344**). Выход 99%. Белые кристаллы, т.пл. 207-209 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.27-2.40 м (2H, H<sup>6</sup>), 2.58-2.63 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.71-2.77 м (1H, H<sup>7</sup>), 3.02 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 с (9H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.77 м (1H, H<sup>2</sup>), 5.08 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 8.1), 6.82 с (2H, Ar), 6.98 с (1H, Ar). Найдено, %: С 58.13; Н 5.77; N 2.91. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 57.93; Н 5.79; N 3.22.

Метил (2*S*\*,3*S*\*,7*aS*\*)-2-винилсульфонил-5-оксо-3-фенилтетрагидро-пирролизин-7*a*-карбоксилат (**345**). Выход 99%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 69-70 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7.34-7.31 (м, 2H, Ar), 7.26-7.23 (м, 3H, Ar), 6.05 (д.д, *J*

16.8, 10.0, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.73 (д, *J* 10.0, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.62 (д, *J* 16.8, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.27 (д, 1H, *J* 8.0, H-3), 4.52 (д.д.д, *J* 13.6, 8.0, 4.6, 1H, H-2), 3.74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.12 (д.д, *J* 13.6, 4.6, 1H, H-1), 2.75-2.66 (м, 1H, H-7), 2.54 (д.д, *J* 13.6, 8.0, 1H, H-1), 2.35-2.31 (м, 2H, H-6), 2.26-2.20 (м, 1H, H-7). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 177.73, 173.71, 136.76, 135.93, 129.47, 129.23(2C), 128.22, 127.95(2C), 72.69, 67.70, 61.38, 52.13, 35.54, 35.07, 33.74. Найдено, %: С, 58.26; Н, 5.36; N, 4.14. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено (%): С, 58.44; Н, 5.48; N, 4.01.

Метил (2*S*\*,3*S*\*,7*aS*\*)-2-винилсульфонил-3-(3,4-диметоксифенил)-5-оксотетрагидропирролизин-7*a*-карбоксилат (**346**). Выход 87%. Бежевые кристаллы, т.пл. 95-97 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 6.94 (с, 1H, Ar), 6.83 (с, 2H, Ar), 6.06 (д.д, *J* 16.8, 10.0, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.78 (д, *J* 10.0, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.68 (д, *J* 16.8, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.22 (д, *J* 8.0, 1H, H-3), 4.51-4.46 (м, 1H, H-2), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.07 (д.д, *J* 14.0, 5.6, 1H, H-1), 2.75-2.66 (м, 1H, H-7), 2.56-2.50 (м, 1H, H-1), 2.36-2.32 (м, 2H, H-6), 2.26-2.21 (м, 1H, H-7). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 177.62, 173.20, 149.22, 148.66, 134.69, 130.09, 127.46, 121.08, 112.31, 110.56, 72.52, 69.63, 61.15, 56.00 (2C), 53.14, 36.49, 35.92, 33.66. Найдено, %: С, 55.35; Н, 5.45; N, 3.20. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>S. Вычислено (%): С, 55.73; Н, 5.66; N, 3.42.

Метил (2*S*\*,3*S*\*,7*aS*\*)-2-винилсульфонил-5-оксо-3-(пиридин-3-ил)-тетрагидропирролизин-7*a*-карбоксилат (**347**). Выход 69%. Маслообразное вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8.55 (с, 1H, Py), 8.43 (д, *J* 4.0, 1H, Py), 7.77 (д, *J* 8.0, 1H, Py), 7.30 (д.д, *J* 8.0, 4.0, 1H, Py), 6.46 (д.д, *J* 16.8, 10.0, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.82 (д, *J* 10.0, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.60 (д, *J* 16.8, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.38 (д, *J* 8.0, 1H, H-3), 4.64-4.59 (м, 1H, H-2), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (д.д, *J* 14.4, 3.2, 1H, H-1), 2.78-2.69 (м, 1H, H-7), 2.62 (д.д, *J* 14.4, 8.8, 1H, H-1), 2.39-2.26 (м, 3H, H-6, H-7). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 177.31, 172.94, 149.75, 149.57, 136.73, 134.78, 131.34, 130.81, 123.36, 72.57, 68.80, 58.95, 53.25, 36.43, 36.32, 33.77. Найдено, %: С, 55.03; Н, 5.15; N, 8.09. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено (%): С, 54.85; Н, 5.18; N, 7.99.

(2S\*,4S\*,5S\*)-Метил 4-(винилсульфонил)-2-метил-5-фенил-1-(4-фторбензоил)пирролидин-2-карбоксилат (348) (Схема 7.2). 0.272 г (0.88 ммоль) винилсульфона **89** растворили в 20 мл ТГФ и добавили 0.135 мл (0.098 г, 0.97 ммоль) Et<sub>3</sub>N. При перемешивании добавили по каплям 0.117 мл (0.154 г, 0.97 ммоль) 4-фторбензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем добавили 20 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 мл), органическую фазу отделили и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Осадок отфильтровывали, фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/АсОEt 2:1. Получили 0.352 г бесцветного вещества, закристаллизовавшегося при хранении в холодильнике. Выход 93%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 167-168 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.69 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (д.д, 1H, H(3), J 12.3, J 6.2), 2.62 (т, 1H, H(3), J 13.3), 3.80 (с, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.73 (д.д.д, 1H, H(4), J 14.2, J 8.2, J 6.2), 5.41 (д, 1H, H(5), J 8.2), 5.74-5.80 (м, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.88-5.93 (м, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 6.95-7.05 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7.10-7.17 (м, 3H<sub>аром.</sub>), 7.29-7.32 (м, 2H<sub>аром.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 20.89, 36.82, 53.04, 62.80, 64.74, 65.68, 115.11, 115.33, 127.85 (2C), 128.37, 128.47, 128.56, 129.68 (2C), 131.72, 133.34, 134.65, 137.61, 161.22, 168.07, 172.98. Найдено (%): C, 61.48; H, 5.18; N, 3.51. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>5</sub>S. Вычислено (%): C, 61.24; H, 5.14; N, 3.25.

Общий метод синтеза стирилтиазолинов 349-357 (Таблица 7.2) [216].

Растворяли 19.8 ммоль соответствующего ароматического альдегида в 50 мл бензола. Добавляли 19.8 ммоль 2-метилтиазолина и 0.1 мл пиперидина одной порцией. Реакционную смесь кипятили в течение 24 ч в колбе, оснащённой насадкой Дина-Старка. Осадок отфильтровывали, промывали бензолом и хроматографировали на силикагеле.

(*E*)-2-(2-Метилстирил)-4,5-дигидротиазол (**349**). Выход 39%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 47-49 °С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2.44 (с, 3H); 3.36 (т, J 8.2, 2H); 4.40 (т, J 8.2, 2H); 6.97 (д, J 15.9, 1H); 7.19-7.28 (м, 3H); 7.38 (д, J 15.9, 1H); 7.54-7.57 (м, 1H). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 19.80, 33.03, 64.79, 123.79, 126.07, 126.40, 129.26,

130.65, 134.34, 136.76, 138.97, 168.09. Найдено (%): С, 70.72; Н, 6.44; N, 6.65.  $C_{12}H_{13}NS$ . Вычислено (%): С, 70.90; Н, 6.45; N, 6.89.

(*E*)-2-(3-Метилстирил)-4,5-дигидротиазол (**350**). Выход 56%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 72-74 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.38 (с, 3H); 3.34 (т, *J* 8.2, 2H); 4.39 (т, *J* 8.2, 2H); 7.02-7.12 (м, 2H); 7.16 (д, *J* 7.3, 1H); 7.25-7.29 (м, 1H); 7.31 (уш.с, 2H). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.38, 33.03, 64.79, 122.50, 124.58, 128.24, 128.75, 130.27, 135.30, 138.47, 141.34, 167.89. Найдено (%): С, 70.66; Н, 6.28; N, 6.74.  $C_{12}H_{13}NS$ . Вычислено (%): С, 70.90; Н, 6.45; N, 6.89.

(*E*)-2-(4-Метилстирил)-4,5-дигидротиазол (**351**). Выход 41%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 92-94 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.37 (с, 3H); 3.34 (т, *J* 8.2, 2H); 4.38 (т, *J* 8.2, 2H); 7.00 (д, *J* 16.1, 1H); 7.01 (д, *J* 16.1, 1H); 7.19 (д, *J* 7.8, 2H); 7.40 (д, *J* 7.8, 2H). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.41, 33.03, 64.77, 121.75, 127.42 (2C), 129.59 (2C), 132.62, 139.67, 141.16, 167.92. Найдено (%): С, 70.76; Н, 6.38; N, 6.71.  $C_{12}H_{13}NS$ . Вычислено (%): С, 70.90; Н, 6.45; N, 6.89.

(*E*)-2-(2,3-Диметилстирил)-4,5-дигидротиазол (**352**). Выход 43%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 75-77 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.32 (с, 6H); 3.35 (т, *J* 8.2, 2H); 4.40 (т, *J* 8.2, 2H); 6.91 (д, *J* 15.9, 1H); 7.11-7.17 (м, 2H); 7.39 (д, *J* 7.3, 1H); 7.47 (д, *J* 15.9, 1H). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.47, 20.63, 33.03, 64.84, 124.27, 125.84, 130.84, 134.72, 135.22, 137.20, 140.04, 168.05. Найдено (%): С, 71.63; Н, 6.71; N, 6.36.  $C_{13}H_{15}NS$ . Вычислено (%): С, 71.85; Н, 6.96; N, 6.45.

(*E*)-2-(2,6-Диметилстирил)-4,5-дигидротиазол (**353**). Выход 53%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 85-86 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.38 (с, 6H); 3.36 (т, *J* 8.2, 2H); 4.41 (т, *J* 8.2, 2H); 6.64 (д, *J* 16.4, 1H); 7.08-7.16 (м, 3H); 7.22 (д, *J* 16.4, 1H). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.05 (2C), 32.92, 64.83, 127.90, 128.13 (2C), 128.32, 134.76, 136.30 (2C), 139.94, 168.03. Найдено (%): С, 71.73; Н, 6.79; N, 6.26.  $C_{13}H_{15}NS$ . Вычислено (%): С, 71.85; Н, 6.96; N, 6.45.

(*E*)-2-(2-Хлорстирил)-4,5-дигидротиазол (**354**). Выход 43%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 64-66 °С. ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.36 (т, *J* 8.2, 2H); 4.40 (т, *J* 8.2,

2H); 7.03 (д,  $J$  16.1, 1H); 7.25-7.31 (м, 2H); 7.39-7.45 (м, 1H); 7.52 (д,  $J$  16.1, 1H); 7.61-7.64 (м, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 33.15, 64.90, 125.13, 127.12, 127.17, 130.02, 130.26, 133.55, 134.21, 136.91, 167.81. Найдено (%): С, 59.13; Н, 4.58; N, 6.35.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ . Вычислено (%): С, 59.06; Н, 4.51; N, 6.26.

(*E*)-2-(4-Хлорстирил)-4,5-дигидротиазол (**355**). Выход 55%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 133-135 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.35 (т,  $J$  8.2, 2H); 4.39 (т,  $J$  8.2, 2H); 6.98-7.08 (м, 2H); 7.34-7.36 (м, 2H); 7.41-7.44 (м, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 33.12, 64.85, 123.28, 128.59, 129.10, 133.86, 135.22, 139.61, 167.52. Найдено (%): С, 59.18; Н, 4.32; N, 6.37.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ . Вычислено (%): С, 59.06; Н, 4.51; N, 6.26.

(*E*)-2-(2,3-Дихлорстирил)-4,5-дигидротиазол (**356**). Выход 53%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 105-107 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.38 (т,  $J$  8.3, 2H); 4.41 (т,  $J$  8.3, 2H); 7.00 (д,  $J$  16.1, 1H), 7.22 (т,  $J$  8.0, 1H); 7.45 (д,д,  $J$  8.0, 1.4, 1H); 7.50-7.53 (м, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 33.22, 64.95, 125.36, 126.29, 127.41, 130.76, 132.28, 133.83, 135.92, 136.83, 167.55. Найдено (%): С, 51.24; Н, 3.47; N, 5.38.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NS}$ . Вычислено (%): С, 51.18; Н, 3.51; N, 5.43.

(*E*)-2-(2,4-Дихлорстирил)-4,5-дигидротиазол (**357**). Выход 55%. Бесцветные кристаллы. Т.пл. 111-113 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.37 (т,  $J$  8.3, 2H); 4.40 (т,  $J$  8.3, 2H); 7.00 (д,  $J$  16.1, 1H), 7.25-7.28 (м, 1H); 7.41-7.45 (м, 2H); 7.55 (д,  $J$  8.3, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 33.21, 64.94, 125.54, 127.58, 127.87, 129.83, 132.16, 134.70, 135.45, 135.63, 167.57. Найдено (%): С, 51.26; Н, 3.58; N, 5.67.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NS}$ . Вычислено (%): С, 51.18; Н, 3.51; N, 5.43.

Синтез диазаадамантиновых солей **358-361** и *N*-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **362-369** (Таблица 8.4) осуществлён по методу, разработанному для соединений **358/362/366** в работе [237].

5,7-Диметил-6-оксо-1-(4-фторбензил)-1-азония-3-азаадамтан хлорид (**359**). Выход 90%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 244–245 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.87 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.04 (д,  $J$  13.1, 2H, H-4a, H-8a), 3.30-3.51 (H-4e, H-8e, under the  $\text{H}_2\text{O}$  signal), 3.65 (д,  $J$  11.8, 2H, H-9a, H-10a), 3.79 (д,  $J$  11.5, 2H, H-9e, H-10e), 4.40 (с, 2H,



$\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.81 (с, 2H,  $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$ ), 7.35 (т,  $J$  8.7, 2H, H-3(Ar), H-5(Ar)), 7.56 (д.д,  $J$  8.5, 5.7, 2H, H-2(Ar), H-6(Ar)). Найдено, %: C, 63.05; H, 6.96; N, 8.41.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C, 62.86; H, 6.83; N, 8.62.

5,7-Диметил-6-оксо-1-(4-хлорбензил)-1-азония-3-азаадамантан бромид (**360**). Выход 96%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 237–240 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 0.87 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 3.04 (д,  $J$  14.1, 2H, H-4a, H-8a), 3.67 (д,  $J$  12.1, 2H, H-4e, H-8e), 3.67 (д,  $J$  11.6, 2H, H-9a, H-10a), 3.78 (д,  $J$  10.6, 2H, H-9e, H-10e), 4.40 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.81 (с, 2H,  $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$ ), 7.52, 7.60 (оба д,  $J$  8.5, оба 2H, H-3(Ar), H-5(Ar), H-2(Ar), H-6(Ar)). Найдено, %: C, 52.77; H, 5.53; N, 7.38.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C, 52.94; H, 5.75; N, 7.26.

1-(4-Бромбензил)-5,7-диметил-6-оксо-1-азония-3-азаадамантан бромид (**361**). Выход 83%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 281–282 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 0.87 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 3.03 (д,  $J$  13.7, 2H, H-4a, H-8a); 3.35-3.48 (H-4e, H-8e, under the  $\text{H}_2\text{O}$  signal); 3.67 (д,  $J$  12.9, 2H, H-9a, H-10a); 3.83 (д,  $J$  11.5, 2H, H-9e, H-10e); 4.42 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 4.85 (с, 2H,  $^+\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$ ); 7.43-7.49, 7.69-7.75 (оба м, оба 2H, H-3(Ar), H-5(Ar), H-2(Ar), H-6(Ar)). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  (ДМСО- $d_6$ ): 15.4, 45.4, 61.7, 63.6, 64.4, 78.3, 124.7, 125.8, 132.5, 135.4, 206.5. Найдено, %: C, 47.15; H, 5.33; N, 6.28.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C, 47.47; H, 5.16; N, 6.51.

(1*R*,5*S*,9*S*)-9-Гидрокси-1,5-диметил-7-(4-фторбензил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-3-карбальдегид (**363**). Выход 89%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 205–208 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  :  $\delta_{\text{H}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 0.74, 0.76 (оба с, оба 3H, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.13-2.31 (м, 4H, H-6a, H-6e, H-8a, H-8e), 2.43-2.54 (H-4a), 2.98 (д,  $J$  13.1, 1H, H-2a), 3.07-3.16 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ , H-9), 3.25 (д,  $J$  12.9, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.46 (д,  $J$  13.1, 1H, H-2e), 4.12 (д,  $J$  12.9, 1H, H-4e), 4.96 (д,  $J$  5.1, 1H, OH), 7.08 (т,  $J$  8.8, 2H, H-3(Ar), H-5(Ar)), 7.24 (т.д,  $J$  8.3, 5.8, 2H, H-2(Ar), H-6(Ar)), 7.85 (с, 1H, CHO). ЯМР  $^{13}\text{C}$  :  $\delta_{\text{C}}$  (ДМСО- $d_6$ ) 21.3, 21.6, 35.7, 36.1, 50.0, 56.3, 57.2, 58.0, 62.4, 76.3, 115.2 (д,  $J$  21.0, 2C), 130.8 (д,  $J$  7.0, 2C), 135.3, 161.6 (д,  $J$  241.0), 162.0. Найдено, %: C, 66.90; H, 7.60; N, 9.25.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 66.64; H, 7.57; N, 9.14.

(1*R*,5*S*,9*s*)-9-Гидрокси-1,5-диметил-7-(4-хлорбензил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-3-карбальдегид (**364**). Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 198–200 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 0.74, 0.76 (оба с, оба 3H, 2CH<sub>3</sub>), 2.14-2.31 (м, 4H, H-6a, H-6e, H-8a, H-8e), 2.42-2.56 (H-4a), 2.98 (д, *J* 13.4, 1H, H-2a), 3.08-3.17 (м, 2H, CH<sub>2</sub>Ar, H-9), 3.25 (д, *J* 13.4, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.47 (д, *J* 13.4, 1H, H-2e), 4.12 (д, *J* 13.4, 1H, H-4e), 4.97 (д, *J* 5.3, 1H, OH), 7.24, 7.32 (оба д, *J* 8.6, оба 2H, H-3(Ar), H-5(Ar), H-2(Ar), H-6(Ar)), 7.85 (с, 1H, CHO). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 21.2, 21.6, 35.7, 36.1, 50.0, 56.3, 57.2, 58.0, 62.4, 76.2, 128.5 (2C), 130.9 (2C), 131.6, 138.3, 162.0. Найдено, %: C, 63.16; H, 7.31; N, 8.55. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 63.25; H, 7.18; N, 8.68.

(1*R*,5*S*,9*s*)-7-(4-Бромбензил)-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-3-карбальдегид (**365**). Выход 99%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 215–216 °С. ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 0.74, 0.76 (оба с, оба 3H, 2CH<sub>3</sub>), 2.13-2.31 (м, 4H, H-6a, H-6e, H-8a, H-8e), 2.43-2.54 (м, 1H, H-4a), 2.98 (д, *J* 13.1, 1H, H-2a), 3.09 (д, *J* 13.2, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.13 (д, *J* 5.0, 1H, H-9), 3.23 (д, *J* 13.1, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.47 (д, *J* 13.4, 1H, H-2e), 4.12 (д, *J* 12.9, 1H, H-4e), 4.97 (д, *J* 5.2, 1H, OH), 7.18, 7.45 (оба д, *J* 8.3, оба 2H, H-2(Ar), H-6(Ar), H-3(Ar), H-5(Ar)), 7.86 (с, 1H, CHO). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>) 20.9, 21.1, 35.7, 36.1, 50.2, 56.7, 56.8, 57.9, 62.5, 78.3, 120.9, 130.8 (2C), 131.4 (2C), 137.6, 162.1. Найдено, %: C, 55.62; H, 6.01; N, 7.75. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 55.59; H, 6.31; N, 7.63.

(1*R*,5*S*,9*r*)-1,5-Диметил-3-(4-фторбензил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (**367**). Выход 65%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 210–220 °С (субл.). ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 0.77 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.36 (д,д, *J* 11.3, 2.4, 2H, H-4a, H-2a); 2.46 (д, *J* 11.3, 2H, H-4e, H-2e); 2.56 (д, *J* 14.0, 2H, H-6a, H-8a); 2.88 (д, *J* 14.0, 2H, H-6e, H-8e); 3.23 (с, 1H, H-9); 3.30 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); 3.69-3.97 (уш.с, 1H, NH); 7.00 (т, *J* 8.6, 2H, H-3(Ar), H-5(Ar)); 7.16-7.29 (м, 2H, H-2(Ar), H-6(Ar)). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (ДМСО-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>OD+CF<sub>3</sub>COOH) 19.9 (2C); 35.3 (2C); 53.6 (2C); 56.4 (2C); 61.1; 73.2; 115.2 (д, *J* 21.0, 2C); 131.5 (2C); 133.2; 161.8 (д, *J* 241.0). Найдено, %: C, 68.70; H, 8.28; N, 10.14. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OF. Вычислено, %: C, 69.04; H, 8.33; N, 10.06.

(1*R*,5*S*,9*r*)-1,5-Диметил-3-(4-хлорбензил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (**368**)  
 Выход 74 %. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CF<sub>3</sub>COOH): 0.77 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.36 (д, 2H, H<sub>2a</sub>, H<sub>4a</sub>, *J* 10.6); 2.48 (д, 2H, H<sub>2e</sub>, H<sub>4e</sub>, *J* 12.4); 2.86 (д, 2H, H<sub>6a</sub>, H<sub>8a</sub>, *J* 11.9); 3.21 (д, 2H, H<sub>6e</sub>, H<sub>8e</sub>, *J* 12.6); 3.24 (с, 1H, H<sub>9</sub>); 3.43 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); 7.34-7.43 (м, 4H, H(Ar)). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CF<sub>3</sub>COOH): 20.3 (2CH<sub>3</sub>); 35.4 (C1, C5); 53.7 (C6, C8); 56.5 (C2, C4); 61.2 (CH<sub>2</sub>Ar); 73.4 (C9); 117.4, 128.7, 131.7, 136.0 (C(Ph)). Найдено, %: C, 65.52; H, 7.98; N, 9.35. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OCl. Вычислено, %: C, 65.20; H, 7.81; N, 9.51. Полные кристаллографические параметры для соединения **368** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 896331.

(1*R*,5*S*,9*r*)-3-(4-Бромбензил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (**369**). Выход 81%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 215–217 °C (субл.). ЯМР <sup>1</sup>H : δ<sub>H</sub> (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 0.63 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.23-2.41 (м, 6H, H-6a, H-8a, H-4e, H-4a, H-2e, H-2a), 2.72 (д, *J* 12.6, 2H, H6-e, H-8e), 2.99 (д, *J* 4.3, 1H, H-9), 3.17-3.63 (2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.74 (д, *J* 4.0, 1H, OH), 7.22, 7.51 (оба д, *J* 8.2, оба 2H, H-2(Ar), H-6(Ar), H-3(Ar), H-5(Ar)); δ<sub>H</sub> (ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CF<sub>3</sub>COOH) δ 0.77 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.33 (д, *J* 10.6, 2H, H-2a, H-4a), 2.45 (д, *J* 10.9, 2H, H-2e, H-4e), 2.86 (д, *J* 12.1, 2H, H-6a, H-8a), 3.15-3.27 (м, 3H, H-6e, H-8e, H-9), 3.38 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 7.33, 7.51 оба д, *J* 8.1, оба 2H, H-2(Ar), H-6(Ar), H-3(Ar), H-5(Ar)). ЯМР <sup>13</sup>C : δ<sub>C</sub> (ДМСО-*d*<sub>6</sub>+CF<sub>3</sub>COOH) 20.4 (2C), 35.4 (2C), 53.8 (2C), 56.6 (2C), 61.2, 73.5, 120.9, 131.6, 132.0, 136.8. Найдено, %: C, 56.95; H, 6.91; N, 8.28. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C, 56.64; H, 6.83; N, 8.26.

Синтез метил (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролината ((-)-372)  
 (Таблица 9.2). Смесь 0.750 г (4.5 ммоль) бензо[*b*][1,4]оксатиин-2(3*H*)-она (**370**) [343], 0.670 г (4.0 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *L*-пролина и 0.63 мл Et<sub>3</sub>N в сухом тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и хроматографировали на силикагеле в системе гексан/этилацетат 3:1, затем кристаллизовали из смеси этилацетата и гексана. Получили 1.069 г (90%) бесцветного кристаллического вещества, т.пл. 151 °C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –162.5° (с 0.25, MeOH). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.82-2.23 (м, 4H); 3.34-3.69 (м, 4H); 3.73 (с, 3H); 4.54 (д,д, 1H, *J*

8.4, 3.6); 6.81 (т.д,  $J$  7.5, 1.3, 1H), 6.97 (д.д,  $J$  8.0, 1.3, 1H), 7.27 (м, 1H), 7.51 (д.д,  $J$  7.7, 1.7, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.65, 29.05, 40.68, 47.13, 52.34, 59.41, 116.87, 118.87, 120.15, 131.82, 137.17, 159.22, 168.91, 172.01. Найдено, %: С, 57.27; Н, 6.00; N, 4.81; S, 10.74.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 56.93; Н, 5.80; N, 4.74; S, 10.85.

Метил (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-*L*-лейцинат ((-)-**371**). Получен из бензо[*b*][1,4]оксатиин-2(3*H*)-она (**370**) и гидрохлорида метилового эфира *L*-лейцина по приведённой для (-)-**372** методике. Выход 82%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 93-95 °С.  $[\alpha]_D^{25} -22.5^\circ$  ( $c$  1.05,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (кв, 6H,  $J$  4.9), 1.48-1.55 (м, 2H), 1.58-1.63 (м, 1H), 3.45-3.54 (м, 2H), 3.73 (с, 3H), 4.61-4.67 (м, 1H), 6.67 (д, 1H, NH,  $J$  8.7), 6.83 (т.д, 1H<sub>Ar</sub>,  $J$  6.5,  $J$  8.4), 6.96 (д.д, 1H<sub>Ar</sub>,  $J$  7.8), 7.12-7.28 (м, 1H<sub>Ar</sub>), 7.46 (д.д, 1H<sub>Ar</sub>,  $J$  7.5). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.68, 29.09, 40.65, 47.20, 52.38, 59.47, 116.19, 120.21, 131.85, 137.21. Найдено (%): С, 57.89; Н, 6.77; N, 4.51.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено (%): С, 57.86; Н, 6.80; N, 4.50.

Метил (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-*L*-аланинат ((-)-**373**). Получен из бензо[*b*][1,4]оксатиин-2(3*H*)-она (**370**) и гидрохлорида метилового эфира *L*-аланина по приведённой для (-)-**372** методике. Выход 87%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 103-104 °С.  $[\alpha]_D^{25} -16.8^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Найдено (%): С, 53.69; Н, 5.65; N, 5.31.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено (%): С, 53.52; Н, 5.61; N, 5.20.

Метил (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-*L*-метионинат ((+)-**374**). Получен из бензо[*b*][1,4]оксатиин-2(3*H*)-она (**370**) и гидрохлорида метилового эфира *L*-метионина по приведённой для (-)-**372** методике. Выход 85%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 71-72 °С.  $[\alpha]_D^{20} +19.67^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17 (уш.с, 1H), 7.47 (д,  $J$  7.8, 1H), 7.28-7.24 (м, 1H), 6.96 (д,  $J$  8.1, 1H), 6.92 (д,  $J$  7.6, 1H), 6.84 (т,  $J$  7.8, 1H), 4.74-4.69 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.55-3.47 (м, 2H), 2.39 (д.д.д,  $J$  19.4, 13.4, 6.2, 2H), 2.14 (т.д,  $J$  13.4, 7.2, 1H), 2.06 (с, 3H), 1.96 (д.кв,  $J$  14.6, 7.2, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.05, 169.63, 157.83, 136.01, 131.65, 120.71, 118.50, 116.47, 52.71, 52.17, 40.53, 31.35, 29.76, 15.42. Найдено, %: С, 50.92; Н, 5.71; N, 4.39.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С, 51.04; Н, 5.81; N, 4.25.

N<sup>6</sup>-(2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-лизин 375 получен из бензо[*b*][1,4]оксатиин-2(3*H*)-она (**370**) и L-лизина [344]. Выход 54%. Кремовые кристаллы, т.пл. 198-199 °С. Лит.: т.пл. 198-199 °С [344].

2-Бром-4-арил-тиазолы 376-379 (Таблица 10.2) получены из ацетофенонов, по методу, представленному в работе [345].

Синтез 2-(1*H*-имидазол-1-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазола (380) (Таблица 10.2). 2-Бром-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол (**376**) (0.800 г, 2.60 ммоль) добавили к перемешиваемой суспензии имидазола (0.345 г, 5.07 ммоль), CuI (0.209 г, 1.10 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.830 г, 5.62 ммоль) в 30 мл ДМФА в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре и затем 7 ч при 115 °С. После охлаждения реакционную смесь отфильтровали, осадок промыли 30 мл ДМФА. Фильтрат сконцентрировали в вакууме и разбавили 80 мл AcOEt. Органическую фазу промыли водой (2 x 10 мл) и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (1 x 10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле, элюент CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:0 → 50:1. Выход 368 мг (48%). Желтоватые кристаллы, т.пл. 99–100 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 5:1): δ 7.16 (с, 1H), 7.52-7.56 (м, 2H), 7.67 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 8.09-8.11 (м, 1H), 8.15 (с, 1H), 8.40 (с, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/DMCO-d<sub>6</sub> 5:1): δ 111.88, 118.24, 122.95, 122.98, 125.00, 125.03, 129.59, 129.66, 130.17, 130.62, 134.35, 135.63, 150.89, 157.05. Найдено, %: С, 52.95; Н, 2.69; N, 14.20. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 52.88; Н, 2.73; N, 14.23. Полные кристаллографические параметры для соединения **380** помещены в базу данных Кембриджского кристаллографического центра под номером CCDC 925185.

2-(1*H*-имидазол-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол (**383**). Получен из 2-бромтиазола **379** по методике для **380**. Выход 36%. Желтоватые кристаллы, т.пл. 72-74 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7.18 (с, 1H), 7.77 (д, *J* 8.1, 2H), 7.89 (с, 1H), 8.05-8.27 (м, 3H), 8.48 (с, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 119.13, 128.02, 130.73 130.94 (2C), 131.74 (2C), 133.55, 142.15, 160.21, 162.60. Вычислено, %: С, 52.88; Н, 2.73; N, 14.23. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S. Найдено, %: С, 52.65; Н, 2.79; N, 14.11.

## 11.2. Методы молекулярного моделирования

Моделирование взаимодействия винилсульфонов **85, 87, 88, 92, 93, 345-347**, карбонитрилов **279-281** и *S. aureus* SrtA (Глава 6, с. 185, Рисунки 6.6 и 6.7).

Оптимизацию геометрии лигандов проводили методом DFT (функционал PBE [346], базисы L1 и rL1 [347]) с использованием программы Природа [348]. Отбор конформеров проводили с помощью программного пакета MarvinBeans 5.5 (<http://www.chemaxon.com>). Молекулярный докинг лигандов в структуру Сортазы А проводили при помощи программы Dock 6.4 [202] с использованием алгоритма Anchor-and-Grow. Компьютерная модель активного центра фермента построена на основе кристаллографических данных Сортазы А, депонированных в Protein Data Bank (<http://www.pdb.org/>, PDB ID 1T2P и 1T2W, разрешение 2.00 Å). При подготовке фермента в структуре 1T2W изменён аминокислотный остаток Ala184 на Cys184. Добавление недостающих атомов, расчёты зарядов молекул фермента и лигандов проводили методом AM1-BCC [349]. Визуализацию результатов докинга осуществляли с помощью программы UCSF Chimera 1.5 [350].

Моделирование взаимодействия производных 5-Ar-2-ПКК с тромбином и трипсином (Глава 8, с. 207; Таблицы 8.1, 8.2, 8.3, 8.5, 8.6, 8.7; Рисунки 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.8, 8.9, 8.11).

В качестве основы для построения модели тромбина использовали комплекс тромбина и трипептидомиметика **CXXXIX** [229], PDB ID 2ZC9. В рамках процедуры подготовки белковой структуры все молекулы кристаллографической воды, ионы, а также молекула лиганда были удалены. Недостающие протоны были добавлены посредством программы Chimera, после чего координаты добавленных протонов были релаксированы в процессе короткой минимизации энергии силового поля при сохранении фиксированными положений гетероатомов. После этого пространственная модель была обработана средствами AutoDockTools [232] с тем, чтобы добавить атомные заряды по Гастайгеру, а также для объединения неполярных атомов водорода со связанными атомами углерода. Для оценки энергий белок-лигандных взаимодействий при проведении докинга была

построена решётка размерности 61 x 61 x 61 (22.5 x 22.5 x 22.5 Å), центрированная таким образом, чтобы окружить сайт связывания фермента. Пространственные модели для изученных соединений были построены «с чистого листа», после чего были квантово-химически оптимизированы (RHF/6-31G\*) при помощи пакета FireFly (бывший PC-GAMESS). Атомы водорода и заряды по Гастайгеру лигандам были добавлены посредством AutoDockTools. Типы атомов и вращаемые связи были определены пакетом AutoDockTools с последующей коррекцией в некоторых случаях. Для проведения докинга при помощи AutoDock использовали стандартный протокол из 100 запусков Ламарковского генетического алгоритма для каждой исследуемой структуры. Аналогичным образом построена модель трипсина (PDB 1K1L) и проведён докинг низкомолекулярных соединений в активный сайт трипсина.

Моделирование взаимодействия известных лигандов простагландиновых EP рецепторов CXLIII–CLII и соединений 111, 129, (–)-372, (+)-375 с простагландиновыми EP рецепторами (Глава 9, с. 253; Таблицы 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9; Рисунки 9.3, 9.4, 9.5).

Структуры рецепторов были подготовлены к докингу при помощи скрипта prepare\_receptor4.py из набора MGLTools (Auto Dock Tools) [351], который удаляет все молекулы воды и другие молекулы, после чего объединяет неполярные атомы водорода со смежными гетероатомами. Поскольку структуры из базы данных приведены к одной системе координат, то положение и размеры коробки для докинга были одинаковыми для всех структур: центр {6,0; 0,0; 0,0} Å, размеры 25 x 25 x 25 Å.

Подготовка структур рецепторов к докингу средствами программы FRED (OpenEye Scientific Software) [236] была проведена отдельно при помощи программы fred\_receptor (OpenEye Scientific Software).

Пространственные координаты лигандов CXLIII–CLII и 111, 129, (–)-372, (+)-375 были построены при помощи средств пакета OpenBabel (--gen3d), исходя из SMILES представлений с указанием хиральности стереоцентров. Для соединений

**111** и **129** моделировались обе энантиомерные формы. Все структуры были визуально проверены на соответствие. Полученные структуры были подготовлены к докингу путём их обработки скриптом `prepare_ligand4.py` из набора MGLTools.

Для подготовки лигандов к проведению докинга средствами FRED использовался генератор конформаций `omega2` (OpenEye Scientific Software) [352], использующий в качестве входной информации SMILES представления исследуемых лигандов.

Моделирование связывания проводилось при помощи программ AutoDock Vina [235] и FRED [236] для молекулярного докинга. Вследствие большого количества вращаемых связей у исследованных лигандов уровень полноты поиска в AutoDock Vina был установлен в максимально доступное значение (`exhaustiveness = 16`). Моделирование проводилось на 6-ядерной вычислительной Linux станции.

Пространственные структуры комплексов анализировались при помощи средств визуализации AutoDockTools, PyMol (Version 1.2r2, Schrödinger, LLC) и Chimera [350].

Построение 3D-моделей каталитического АТФ-связывающего сайта киназы Аврора-А и проведение докинга низкомолекулярных ингибиторов (Глава 10, с. 281).

Исследование лиганд-белковых взаимодействий проводили с помощью программного обеспечения Fred v.3.0.0 и v.2.2.5 [236] компании OpenEye с использованием различных оценочных функций: ChemGauss4 [353], ChemGauss3, Shapeguass, Screenscore, Chemscore, PLP. Для докинга каждого соединения было сгенерировано 200 конформеров с помощью программного обеспечения (ПО) `omega2 v.2.4.6`. Структуры белков были приготовлены в автоматическом режиме с помощью ПО `fred_receptor v.2.2.5` для докинг-исследований с помощью Fred v.2.2.5 и `make_receptor v.3.0.0` для докинг-исследований с помощью Fred d.3.0.0.

Структуры белков киназ Аврора-А были отобраны из sc-PDB, версия 2011 года [354]. Были взяты только белки человека, а также отсеяны белки с мутациями



аминокислот в активном центре или в непосредственной близости от него. Итоговый список включал в себя 25 структур: 1MQ4, 1MUO, 2DWB, 2J4Z, 2J50, 2NP8, 2W1E, 2W1F, 2W1G, 2X6D, 2X81, 2XNG, 2XRU, 3E5A, 3EFW, 3FDN, 3H0Y, 3H0Z, 3H10, 3HA6, 3K5U, 3LAU, 3M11, 3MYG, 3P9J.

Для того, чтобы выбрать лучшую оценочную функцию (ОФ), способную отделять активные соединения от неактивных, проведен виртуальный скрининг двух соответствующих групп соединений. Активные соединения были отобраны из базы данных ChEMBL [355], а неактивные соединения были сгенерированы с помощью сервиса DUD-e service [356]. Неактивные соединения DUD-e обладают схожими физико-химическими свойствами с активными соединениями: липофильностью, количеством вращающихся связей, молекулярным весом и топологической поверхностью (TPSA). Соединения ChEMBL были отобраны согласно следующим критериям:  $K_i$  или  $IC_{50} < 20 \mu\text{M}$ ; % ингибирования  $\geq 50$  при концентрации исследуемого вещества  $20 \mu\text{M}$  или меньше. Общее количество активных соединений, отобранных из ChEMBL, составило 1424.

Для виртуального скрининга была выбрана средняя структура киназ Аврора-А согласно пространственному выравниванию активных центров, эта функция доступна в БД sc-PDB. Средняя структура (PDB ID 2BMC) обладала мутацией в активном центре, поэтому использовали среднюю точку, находящуюся в иерархическом древе сразу после – структуру PDB ID 2J50. Лучшая оценочная функция – Chemgauss4 (ChG4) с ROC AUC 0.73 – была выбрана на основе ROC-кривой и соответствующих значений ROC AUC, полученных с помощью ПО ROCR package [357] в статистическом ПО R.

### 11.3. Методы исследования биологической активности

Исследование ингибирования сортазы А *S. aureus* соединениями, содержащими структурный фрагмент 5-Ar-2-ПКК (Глава 6).

Для *in vitro* исследований экспрессировался белок SrtA $_{\Delta N24}$  с отсутствующими 24-мя аминокислотными остатками с N-конца и His<sub>6</sub>-маркированный по N-концу при помощи клеток BL21(DE3), содержащих плазмиду pET15bSrtA $_{\Delta N24}$  [84]. Концентрация SrtA $_{\Delta N24}$  рассчитывалась по коэффициенту экстинкции ( $\epsilon_{280} = 17,420 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Сортазный пептидный субстрат Abz-LPETG-Dap(DNP)-NH<sub>2</sub> синтезировали твердофазным Fmoc/пиперидин-пептидным синтезом на PAL смоле в масштабе 0.25 ммоль. Сырой пептид очищали ВЭЖХ с использованием полупрепаративной колонки C18 Jupiter™ (21.2 x 250 мм, 10 мкм, Phenomenex, Inc.) до чистоты  $\geq 98\%$ . Для идентификации очищенного продукта использовали масс-спектрометрию MALDI-TOF (Abz-LPETG-Dap(DNP)-NH<sub>2</sub>:  $m/z$  885.3). Очищенный и лиофилизированный пептид хранили при  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Методы определения IC<sub>50</sub> и измерения констант второго порядка инаktivации фермента  $k_{\text{inact}}^{\text{app}}/K_{\text{I}}^{\text{app}}$  представлены в работе [84]. Последние величины были скорректированы на фракцию SrtA в активном состоянии 0.06% [201], что приводит к константам  $k_{\text{inact}}/K_{\text{I}}$  (Таблица 6.1).

Изучение ингибирования прокоагулянтной активности тромбоцитов (Глава 7).

В работе были использованы тромбин (“Haemotologic Technologies”, США); простагландин E1 (“MP Biochemicals”, США); флуоресцеин(FITC)-конъюгированный аннексин V (“Southern Bioech”, США). Остальные реагенты для биохимических исследований получены от “Sigma” (США).

*Выделение тромбоцитов.* Тромбоциты получали из крови здоровых доноров, заготовленной на 3.8% растворе цитрата натрия, pH 5.5. Соотношение кровь/цитрат составляло 9:1. Для предотвращения активации тромбоцитов в исходную кровь добавляли простагландин E1 (1 мкМ) и апиразу (0.1 ед/мл). Кровь

центрифугировали при 100 g и комнатной температуре в течение 8 мин. После центрифугирования крови отбирали слой обогащенной тромбоцитами плазмы и для предотвращения агрегации клеток добавляли в неё 3.8% раствор цитрата натрия, pH 5.5 (в соотношении плазма/цитрат 3:1). Тромбоциты концентрировали центрифугированием при 400 g в течение 5 мин при комнатной температуре, ресуспендировали в 300 мкл буфера А (20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.4 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mM глюкозы, 0.5% бычий сывороточный альбумин, pH 7.4) и окончательно очищали от белков плазмы с помощью гель-хроматографии на колонке (ширина × высота = 1×6), заполненной Сефарозой CL-2B и уравновешенной буфером А.

*Определение влияния ингибиторов на формирование гетерогенности тромбоцитов при активации.* Гель-фильтрованные тромбоциты в концентрации 20 тыс/мкл активировали в течение 15 мин при комнатной температуре в отсутствие (контроль) или в присутствии ингибиторов. Концентрация ингибиторов подбиралась так, чтобы конечная концентрация ДМСО была 0.2%. Клетки активировали, добавляя рассчитанные количества растворов тромбина в буфере А (с 100 нмоль/л), CaCl<sub>2</sub> (с 2.5 ммоль/л) и 0.2% флуоресцентно меченного аннексина V. Степень активации оценивалась по количеству клеток, связывающих флуоресцентно меченный аннексин V, на проточном цитометре FACSCalibur (BD Biosciences), используя программу WinMDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Research Institute, La Jolla, CA, США).

*Изучение агрегации тромбоцитов.* Гель-фильтрованные тромбоциты в концентрации 100 тыс/мкл инкубировали 3 мин при 37 °C в присутствии ингибиторов и 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>. Концентрация ингибиторов подбиралась так, чтобы конечная концентрация ДМСО была 0.2%. Клетки активировали, добавляя 100 нМ тромбина в буфере А или 10мкМ АДФ, в присутствии 1 мг/мл фибриногена. Степень агрегации оценивали на агрегометре Chrono-log (Havertown, PA, США) при перемешивании со скоростью 1200 оборотов/мин в течение 5 мин при 37 °C.

*Измерение активности тромбина.* Для определения степени ингибирования тромбина исследуемыми соединениями использовали следующую схему эксперимента. Соединения разводились в физиологическом буфере до концентраций, указанных в Таблицах 7.1 и 7.2 (эти концентрации подбирались так, чтобы при добавлении к веществам тромбина в пробе было 0.2% ДМСО), и разливались по 50 мкл в планшеты. Затем добавляли в лунки по 50 мкл тромбина в концентрации 0.4 нМ. Далее инкубировали смеси в течение 10 мин. Затем в каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл хромогенного тромбинового субстрата (Chromozym TH) в конечной концентрации 0.1 мМ. Измерение изменения оптической плотности раствора проводили на планшетном спектрофотометре на длине волны 405 нм при 37 °С в течение 20 мин.

Остаточная активность тромбина определялась по скорости гидролиза хромогенного субстрата. Дальнейший анализ проводился в программе OriginPro 7.5, в которой по полученным данным строились графики изменения оптической плотности во времени, после чего находилась скорость расщепления субстрата в начальный момент времени (активность тромбина). Активность тромбина без ингибитора принимали за 100%, а значения в присутствии соединений рассчитывали пропорционально, деля коэффициент наклона кривой с ингибитором на коэффициент наклона кривой без ингибитора и умножая на 100%. Для получения процента ингибирования из 100% отнимали полученный результат.

Исследование ингибирования тромбина, фактора Ха и трипсина. Измерение показателей гемостаза в присутствии ингибиторов сериновых протеаз (Глава 8, с. 235, Таблица 8.8).

Амидазную активность тромбина (Sigma) определяли по скорости расщепления хромогенного субстрата Z-Gly-Pro-Arg-*n*-нитроанилид (Sigma) при длине волны  $\lambda=405$  нм. Состав реакционной смеси:

контроль – 8 нМ тромбина в буфере (0.01 М Tris, 0.15 М NaCl, 0.1% PEG-6000), pH 7.6; 0.6 мМ Z-Gly-Pro-Arg-*n*-нитроанилида в буфере (0.01 М Tris и 0.15 М NaCl), pH 7.6 и 5% ДМСО;

опыт – 8 нМ тромбина в буфере (0.01 М Tris, 0.15 М NaCl, 0.1% PEG-6000), pH 7.6; 0.6 mM Z-Gly-Pro-Arg-*n*-нитроанилида в буфере (0.01 М Tris и 0.15 М NaCl), pH 7.6 и исследуемые соединения в концентрациях 0.1, 1.0, 5.0 10.0 и 25.0 мкМ в ДМСО (конечная концентрация ДМСО – 5%).

Амидазную активность фактора Ха определяли согласно инструкции к набору «Sensolyte Rh110 Factor Xa Assay Kit “Fluorometric”», AnaSpec. Inc. при длине волны  $\lambda=490$  nm. Состав реакционной смеси:

контроль – (1) фактор Ха, ДМСО, субстрат; (2) буфер, ДМСО, субстрат; (3) буфер, исследуемое соединение, субстрат;

опыт – фактор Ха, исследуемое соединение, субстрат (конечная концентрация ДМСО – 1.7 %).

Амидазную активность трипсина (Sigma) определяли по скорости расщепления хромогенного субстрата Z-Gly-Pro-Arg-*n*-нитроанилид (Sigma) при длине волны  $\lambda=405$ . Состав реакционной смеси:

контроль – 10 нМ трипсина в буфере (0.1 М Tris, 0.15 М NaCl и 0.01 М CaCl<sub>2</sub>), pH 7.6; 1.2 mM Z-Gly-Pro-Arg-*n*-нитроанилида в буфере (0.1 М Tris, 0.15 М NaCl и 0.01 М CaCl<sub>2</sub>), pH 7.6 и 5% ДМСО;

опыт – 10 нМ трипсина в буфере (0.1 М Tris, 0.15 М NaCl и 0.01 М CaCl<sub>2</sub>), pH 7.6; 1.2 mM Z-Gly-Pro-Arg-*n*-нитроанилида в буфере (0.1 М Tris, 0.15 М NaCl и 0.01 М CaCl<sub>2</sub>), pH 7.6) и исследуемые соединения в концентрациях 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 и 25.0 мкМ в ДМСО (конечная концентрация ДМСО – 5%).

Исследование амидазной активности тромбина, фактора Ха и трипсина проводили на планшетном ридере Victor, Perkin Elmer при температуре 25 °С.

Исследование показателей гемостаза проводили по стандартным методам с использованием наборов «МЛТ-ТРОМБОПЛАСТИН» для определения протромбинового времени, «МЛТ-АЧТВ» для определения активированного частичного тромбопластинового времени фирмы ООО ЭМКО и бычьего тромбина

фирмы «РЕНАМ» для определения тромбинового времени. Использовали плазму крови крыс (беспородные самцы, вес 250-350 г). Время реакций регистрировали на четырёхканальном анализаторе показателей гемостаза (коагулометр) АПГ4-02-П фирмы ООО ЭМКО и ЗАО НПП «Техномедика». Коэффициент вариации результатов определения ТВ, ПВ и АЧТВ составлял не более 10%.

Исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенатах мозга крыс (Глава 9, с. 239, Таблица 9.1).

За сутки до проведения эксперимента взрослые крысы (самцы линии Wistar) были подвергнуты пищевой депривации. В день эксперимента животных подвергали эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере и последующей декапитации. Все работы с животными проводились в соответствии с Руководством по экспериментам с животными ИФАВ РАН. Мозги быстро извлекались, гомогенизировались в 0.12 М HBS (HEPES buffered saline) при pH 7.4 (10% веса к объёму), затем субклеточная фракция, полученная центрифугированием, сразу использовалась в тестировании. Коцентрация белка в гомогенате мозга определялась биуретовым анализом, с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [358].

*Исследование ПОЛ.* Степень ПОЛ оценивалась по уровню малонового альдегида, измеряемого количественным анализом соединений, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (TBARS). Исследование влияния соединений на ПОЛ проводили при 30 °С в течение 40 мин в 0.25 мл гомогената мозга в HBS (2 мг белка•мл<sup>-1</sup>) в присутствии или отсутствии соединения или носителя (ДМСО). ПОЛ индуцировали 0.5 мМ Fe(NH<sub>4</sub>)(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> [359] или *трет*-бутилгидропероксида. Затем 0.25 мл аликвоты смешивали с ТВА-средой, содержащей 250 мМ HCl, 15% трихлоруксусной кислоты и 3 мМ тиобарбитуровой кислоты, нагревали 15 мин при 95 °С, охлаждали до 4 °С и центрифугировали (10 мин при 10 000 g). Супернатанты переносили в 96-луночный планшет и измеряли поглощение при λ 530-620 нм на Wallac Victor 1420 Multilabel Counter (PerkinElmer Wallac). Все эксперименты проводились в четырёх независимых сериях с разными пробами гомогенатов. Данные стандартизированы по контрольной пробе с окислителем и пустой пробе

без окислителя. Значения выражены в средних величинах  $\% \pm$  стандартная ошибка среднего.  $IC_{50}$  соединений определены анализом концентрационной зависимости степени ПОЛ.

Изучение профилактического и терапевтического действия низкомолекулярных соединений на животных моделях язвенной болезни желудка (Глава 9, с. 248; Рисунки 9.2, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 9.10, 9.11, 9.12, 9.13; Таблицы 9.3, 9.4).

В исследованиях использованы животные разведения вивария Учебно-научного центра «Институт биологии» Киевского национального университета имени Тараса Шевченко. Животные содержались на стандартном рационе в условиях аккредитованного вивария согласно "Стандартным правилам по упорядочиванию, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник (вивариев)". Исследования проведены на белых лабораторных крысах линии Wistar. Все работы с животными проводились в соответствии с Законом Украины от 21.02.2006 г. № 3447-IV «О защите животных от жестокого обращения» и в соответствии с этическими нормами и правилами работы с лабораторными животными [360].

В каждой из поликарбонатных клеток для крыс размером 550 x 350 x 180 мм, с крышками из оцинкованной стали и стеклянными поилками для воды содержалось по 7 животных. Для подстилки использовали тырсу лиственных пород деревьев. В помещении для содержания животных поддерживались следующие условия: температура  $20 \div 25$  °C, влажность  $50 \div 55\%$ , 12-ти часовой световой день. Крысам скармливали стандартный корм для лабораторных животных, поставляемый фирмой "РЕЗОН-1"(Украина). Доступ к воде неограниченный.

Все животные, отобранные для эксперимента, были подвергнуты ветеринарному осмотру, акклиматизации в течение пяти дней, после чего разделялись методом рандомизации на группы, нумеровались и соответствующим образом помечались. За сутки до проведения эксперимента животные были подвергнуты пищевой депривации со свободным доступом к воде.

Контрольным животным за 30 мин до нанесения ulcerogenic фактора внутрибрюшинно (в/б) вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на крысу массой 200 г. Исследуемые низкомолекулярные органические соединения вводили в дозе 1 мг/кг при в/б введении, в объеме 0.4 мл на крысу весом 200 г. Растворимые в воде соединения растворяли в физиологическом растворе. Нерастворимые в воде соединения растворяли в ДМСО в количестве 2 мг вещества в 20 мкл ДМСО с последующим доведением до объема 2 мл физиологическим раствором.

### *Исследования эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка*

#### *Стрессовая модель язвообразования в СОЖ*

Группы животных:

Интактный контроль: Крысам за 30 мин до эвтаназии в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы крыс (7 животных).

Контрольная группа: Крысам за 30 мин до ulcerogenic фактора (нанесение стресса) вводили в/б 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы крыс (7 животных).

Экспериментальная группа: Крысам за 30 мин до ulcerogenic фактора (нанесение стресса) вводили в/б низкомолекулярные органические соединения в дозе 1 мг/кг, в объеме 0.4 мл на 200 г веса крысы – самцы крыс (в каждой серии экспериментов по 7 животных).

Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка крыс во второй и третьей группах вызывали методом иммобилизационного водоиммерсионного стресса [266,267], согласно которому животных иммобилизовали в металлических перфорированных цилиндрах с прозрачными и перфорированными плексигласовыми окнами в основаниях, погружали на 3 ч в ванну с водой при температуре 22-23 °С по уровень шеи. Через 3 ч крыс умертвляли. Далее извлекали желудок, разрезали его по малой кривизне, выворачивали СОЖ наружу и тщательно промывали физиологическим раствором. При помощи



экспериментального гастроскопа при трансиллюминационном освещении исследовали состояние СОЖ при четырехкратном увеличении (лупа). В каждом желудке рассчитывали площадь язв и длину эрозий и усредняли на один желудок в каждой группе крыс.

#### *Этаноловая модель язвообразования в СОЖ*

Группы животных:

Интактный контроль: Крысам за 30 мин до эвтаназии в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы (7 животных).

Контрольная группа: Крысам за 30 мин до ulcerogenic фактора (введение спирта) в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы крыс (7 животных).

Экспериментальная группа: Крысам за 30 мин до ulcerogenic фактора (введение спирта) вводили исследуемые соединения в дозе 1 мг/кг при в/б введении, в объеме 0.4 мл на 200 г веса крысы – самцы крыс (в каждой серии экспериментов по 7 животных).

Язвенно-эрозивные поражения слизистой оболочки желудка крыс во второй и третьей группах вызывали при помощи интрагастрального введения 96% этанола в объеме 1 мл/200 г веса животного [281]. Через 1 ч после введения этанола животных умертвляли и анализировали состояние СОЖ, как указано выше для стрессорной модели.

#### *Индометациновая модель язвообразования в СОЖ*

Интактный контроль: Крысам за 30 мин до эвтаназии в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы (7 животных).

Контрольная группа: Крысам за 30 мин до ulcerogenic фактора (введение индометацина) в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы крыс (7 животных).

Экспериментальная группа: Крысам за 30 мин до ulcerogenic фактора (введение индометацина) в/б вводили низкомолекулярные органические

соединения в дозе 1 мг/кг, в объеме 0.4 мл на 200 г веса крысы – самцы крыс (в каждой серии экспериментов по 7 животных).

Язвенно-эрозивные поражения слизистой оболочки желудка крыс во второй и третьей группах были вызваны внутрижелудочным введением индометацина в дозе 20 мг/кг в физиологическом растворе дважды с интервалом в 4 ч [286]. Через 6 ч после введения индометацина животных умертвляли и анализировали состояние СОЖ, как указано выше для стрессорной модели.

#### *Аспириновая модель язвообразования в СОЖ*

Интактный контроль: Крысам за 30 мин до эвтаназии в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы (7 животных).

Контрольная группа: Крысам за 30 мин до ulcerогенного фактора (введение аспирина) в/б вводили 0.4 мл физиологического раствора (плацебо) на 200 г веса крысы – самцы крыс (7 животных).

Экспериментальная группа: Крысам за 30 мин до ulcerогенного фактора (введение аспирина) в/б вводили низкомолекулярные органические соединения в дозе 1 мг/кг, в объеме 0.4 мл на 200 г веса крысы – самцы крыс (в каждой серии экспериментов по 7 животных).

Язвенно-эрозивные поражения слизистой оболочки желудка крыс во второй и третьей группах вызывали при помощи интрагастрального введения аспирина (ацетилсалициловая кислота) в дозе 100 мг/кг (ЗАО «Технолог», Украина). Аспирин растворяли в 0.2 N HCl (20 мг/0.5 мл); крысе весом 200 г вводили 0.5 мл раствора аспирина в HCl [287]. Через 2 ч животных умертвляли при помощи летальной дозы наркоза (уретан, 3 г/кг, в/б) и анализировали состояние СОЖ, как указано выше для стрессорной модели.

#### *Лечебное действие соединений*

В качестве животных моделей язвенной болезни желудка для изучения терапевтического действия полученных в работе соединений были использованы рассмотренные выше условия для индуцирования стрессорных [266,267],

этаноловых [281], индометациновых [286] и аспириновых [287] повреждений СОЖ. Крысам в экспериментальных группах в течение трёх дней после индуцирования поражений СОЖ одним из ulcerогенных факторов/агентов один раз в день внутрибрюшинно вводили растворы низкомолекулярных органических соединений в физиологическом растворе или физиологическом растворе, содержащем 1% ДМСО, в дозе 1 мг/кг. Крысам в контрольных группах по такому же графику в/б вводили физиологический раствор. На четвёртые сутки животных умертвляли, извлекали желудки и анализировали состояние СОЖ, как описано выше при изучении профилактического действия соединений.

#### *Использованные статистические методы*

Статистическую и математическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методам вариационной статистики. Полученные результаты исследований проверяли на нормальность распределения с помощью W-теста Шапиро-Уилкоксона. Если данные не соответствовали закону нормального распределения, то сравнение двух несвязанных выборок производили по критерию Манна-Уитни. При нормальном распределении сравнение разницы между контрольными и опытными замерами проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, уровень значимости  $p < 0.05$ . Данные представляли в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m).

Изучение антипролиферативной активности соединений на клеточных линиях гормонорезистентного рака простаты. Исследование биологических механизмов, приводящих к замедлению роста и гибели неопластических клеток, под действием антипролиферативных агентов (Глава 10).

Детальные описания использованных экспериментальных методов, реагентов и материалов, протоколов, оборудования приведены в работах [144,307].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенная работа отражает эволюцию воззрений автора, который начинал свою научную карьеру как химик-органик [344]. Под влиянием *академика Николая Серафимовича Зефирова* у автора возник интерес к применению знаний и умений, связанных с трансформациями органических молекулярных объектов, для проектов в области начальных этапов современной разработки лекарств.

В представленном диссертационном исследовании предполагалось получение сфокусированных библиотек биологически активных соединений с использованием теоретических и экспериментальных методов медицинской и органической химии. В качестве основополагающей стратегии для решения поставленных задач автором использована *концепция привилегированных структур*, позволившая идентифицировать *новую привилегированную структуру – 5-арилпирролидин-2-карбоновую кислоту*. Практическая реализация сформулированной гипотезы о привилегированности каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты основывалась на выборе универсального метода получения соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, дизайне и разработке структурных модификаций указанного молекулярного каркаса и изучении биологической активности синтезированных сфокусированных библиотек новых органических соединений.

В диссертации продемонстрирована высокая эффективность применения методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов для получения 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, содержащих разнообразные функциональные группы и заместители в пирролидиновом кольце привилегированной структуры. Автором были использованы как известные комбинации реагентов для 1,3-диполярного циклоприсоединения, так и новые и малоизученные диполярофилы – диэфиры *N*-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот,  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфон, малеиновый ангидрид, дивинилсульфон, которые обеспечили получение новых классов пирролидиновых циклоаддуктов мономерного и олигомерного строения. Разработанные методы

обеспечили встраивание нескольких привилегированных структурных фрагментов 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в олигомерные соединения  $\beta$ -пептидной природы, что является специфическим усложнением упорядоченного молекулярного каркаса, увеличивающим в арифметической прогрессии количество стереогенных центров в получаемых молекулах. Присутствие в изученной привилегированной структуре 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты функциональных амино- и карбоксильной групп обеспечило структурные модификации, осуществлённые по этим положениям молекулярного каркаса. Кроме того, введение в молекулярный каркас дополнительной карбоксильной функциональной группы в 4-е положение пирролидинового кольца и аннелирование с ангидридным функциональным фрагментом послужило для экспериментального воплощения ранее неизвестных методов сочетания функциональных групп в производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и получения новых полициклических насыщенных соединений – 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов и октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот.

Проведённые исследования биологической активности новых органических соединений, синтезированных в представленном диссертационном исследовании, подтвердили соответствие указанных молекулярных объектов возлагаемым на них функциям. Среди изученных соединений были обнаружены новые ингибиторы бактериального фермента сортазы А, обеспечивающего вирулентность грамположительных микроорганизмов, новые ингибиторы прокоагулянтной активности тромбоцитов и сериновых протеаз коагуляционного каскада, новые низкомолекулярные агенты, обладающие доказанным профилактическим и терапевтическим действием *in vivo* по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка различной этиологии, новые молекулярные объекты, замедляющие пролиферацию и вызывающие апоптоз клеток гормонорезистентного рака простаты различного происхождения.

По полученным в ходе выполнения диссертационной работы результатам автором сделаны следующие **выводы**:

1) Сформулирована и реализована новая стратегия синтетического дизайна биологически активных соединений, базирующаяся на концепциях *привилегированных структур* и *диверсифицированно-ориентированного синтеза* и позволяющая получать сфокусированные библиотеки соединений, характеризующихся высокой степенью молекулярного разнообразия и занимающих различные области биологически значимого химического пространства.

2) Установлена *новая привилегированная структура* в медицинской химии – *5-арилпирролидин-2-карбоновая кислота*.

3) Разработаны синтетические методы получения и структурных модификаций новых соединений, содержащих фрагмент *5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты*, в том числе приводящих к глубокой перестройке исходного молекулярного каркаса.

4) Разработан метод получения нового класса олигомерных соединений, в том числе энантимерно и диастеремерно чистых, с упорядоченной молекулярной организацией – *циклоприсоединительная олигомеризация*, позволяющая получать функционализированные альтернированные поли- $\beta$ -пролины. Метод характеризуется высокой стереоселективностью синтетических стадий и не требует введения защитных и активирующих функциональных групп.

5) Развита методология *1,3-диполярного циклоприсоединения* азометиновых илидов в направлениях применения новых диполярофилов и стереоэлектронного контроля. Установлен эффект конформационной фиксации трифторметильной группы, позволяющей получать оптически активные гомохиральные  $\beta$ -дипептиды без введения защитных и активирующих функциональных групп.

6) Установлена ингибиторная активность сфокусированной библиотеки соединений, содержащих структурные фрагменты *5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты* и винилсульфона, по отношению к определяемым

цистеиновыми аминокислотными фрагментами функциям бактериального фермента Сортаза А и прокоагулянтному действию тромбоцитов.

7) Обоснован выбор привилегированной структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты для направленного дизайна ингибиторов сериновых протеаз системы гемостаза. Получены новые антикоагулянтные низкомолекулярные агенты, ингибирующие ферментативную активность тромбина и фактора Ха.

8) Разработан новый класс противоязвенных соединений – N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильные производные  $\alpha$ -аминокислот, включающие привилегированную структуру 2-(арилтио)ацетата. Соединения этого класса продемонстрировали высокую эффективность в профилактике и терапии язвенной болезни желудка различной этиологии на животных моделях.

9) Установлена системная антипролиферативная активность альтернированных поли- $\beta$ -пролинов по отношению к клеточным линиям гормонорезистентного рака простаты различных генных типов. Изучены сигнальные пути и ферменты, подверженные влиянию новых антипролиферативных агентов, вызывающих блокирование клеточного цикла и апоптоз раковых клеток.

**Автор благодарит всех коллег, содействовавших достижению поставленных целей и на различных этапах принимавших участие в выполнении представленных результатов. Отдельные слова любви и признательности адресуются *моей семье – Елене, Дмитрию и Виктору*, без которых этот труд не приобрёл бы завершённых форм.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1,3-ДЦ – 1,3-диполярное циклоприсоединение

3D – three-dimensional (*англ.*), трёхмерный

5-Ar-2-ПКК – 5-арилпирролидин-2-карбоновая кислота; 5-арилпирролидин-2-карбоксилат

АДФ – аденозиндифосфат

АИ – азометиновый илид

АМФ – аденозинмонофосфат

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТФ – аденозинтрифосфат

$H^+, K^+$ -АТФаза – водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза. *Эквивалентные названия:*  $H^+/K^+$ -аденозинтрифосфатаза; протонная помпа; протонный насос

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

АФК – активные формы кислорода

БАВ – биологически активное(ые) вещество(а)

ББВ – белок-белковое(ые) взаимодействие(я)

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЧЛ – гормоночувствительная липаза

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-диметилформаид



ДОС – диверсифицированно-ориентированный синтез (DOS – Diversity-Oriented Synthesis (*англ.*))

ДПП IV – дипептидилпептидаза IV

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

ИПП – ингибитор(ы) протонной помпы

КД – круговой дихроизм

ЛДА – литийдиизопропиламид

ЛЭ – лигандная эффективность (ligand efficiency (LE) (*англ.*))

МА – малеиновый ангидрид

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МС – молекулярные сита

НМО – новый молекулярный объект (New Molecular Entity (NME) (*англ.*))

НПВЛС – нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

НСМО – нижняя свободная молекулярная орбиталь

НЭП – нейтральная эндопептидаза

ОФ – оценочная функция

ПГ – простагландин(ы)

ПНК – пептидно-нуклеиновая кислота

ПО – программное обеспечение

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПС – привилегированная (суб)структура

РзРп – РНК-зависимая РНК полимераза

РСА – рентгеноструктурный анализ

СОД – супероксиддисмутаза

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ССВ – спин-спиновые взаимодействия

ФГ – функциональная группа

ФПОЛ – фрагментарный подход к открытию лекарств (Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) (*англ.*)). Тж. *Фрагономика (Fragonomics)*.

ХВЭ – хиральный вспомогательный элемент

ЦНС – центральная нервная система

ЭФР – эпидермальный фактор роста

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

AIF – апоптоз-индуцирующий фактор

Akt – Protein kinase B, serine/threonine-specific protein kinase

АМРА –  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

АМРК – АМФ-активируемая протеинкиназа

$\beta$ -Ala –  $\beta$ -аланин

Asn – аспарагин

Asp – аспарагиновая кислота

Bcl-2 – B-cell lymphoma 2

Bn – бензил,  $\text{CH}_2\text{Ph}$

Boc – *трет*-бутоксикарбонил

Bz – бензоил,  $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$

CCDC – The Cambridge Crystallographic Data Centre

CDK – cyclin-dependent kinase, циклинзависимая киназа

CFSE – carboxyfluorescein succinimidyl ester

COX-2 – cyclooxygenase-2, циклооксигеназа-2

Cys – цистеин

DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

DBU – 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DFT – Density Functional Theory, теория функции плотности

*de* – диастереомерный избыток

DEAD – diethyl azodicarboxylate, диэтилазодикарбоксилат

DIAD – diisopropyl azodicarboxylate, диизопропилазодикарбоксилат

*ee* – энантиомерный избыток

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста

EWG – electron-withdrawing group, электроноакцепторная группа

fIIa – фактор IIa, тромбин

FDA – Food and Drug Administration (US), Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств

GI<sub>50</sub> – the concentration of a compound that is required to achieve 50% inhibition in a growth inhibition assay; концентрация исследуемого соединения, на 50% уменьшающая рост популяции клеток по сравнению с контролем

Gln – глутамин

Glu – глутаминовая кислота

GlyGly – глицилглицин

GPCR – G-protein-coupled receptor; рецептор, сопряженный с G-белком

His – гистидин

HMBC – **h**eteronuclear **m**ulti **b**ond **c**orrelation

IC<sub>50</sub> – the concentration of a compound that is required to achieve 50% inhibition in a biochemical or cellular assay

iGluRs – ионотропные глутаматные рецепторы

Ile – изолейцин

KA – каиновая кислота, каинат

LA – Lewis acid, кислота Льюиса

Leu – лейцин

LE – ligand efficiency, лигандная эффективность

L-Glu – L-глутаминовая кислота

L-Hyp – *транс*-4-гидрокси-L-пролин

L-Pro – L-пролин

L-Pyr – L-пироглутаминовая кислота

L-Trp – L-триптофан

Lys – лизин

MD – molecular dynamics, молекулярная динамика

MeOH – метиловый спирт

MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк

mTOR – mammalian target of rapamycin

НБМ – N-бензилмалеимид

НММ – N-метилмалеимид

NAD – Nicotinamide adenine dinucleotide, никотинамидадениндинуклеотид

NOE – nuclear Overhauser effect, ядерный эффект Оверхаузера

NOESY – Nuclear Overhauser effect spectroscopy

Nu – нуклеофил, нуклеофильный агент

НФМ – N-фенилмалеимид

PARP-1 – поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1

PDB ID – Protein Data Bank identification, идентификационный номер базы данных  
Protein Data Bank

PG – protective group, защитная группа

PGDH – 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-гидроксипростагландин-  
дегидрогеназа

PGE<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>

Phe – фенилаланин

PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase, фосфатидилинозитол-3-киназа

PPI(s) – protein-protein interaction(s)

β-Pro – β-пролин, пирролидин-3-карбоновая кислота

PSA – polar surface area, surface area of the polar atoms in the molecule

PTEN – phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10

ROESY – Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy

SAR – structure-activity relationship, соотношение структура-активность

Ser – серин

SRB – sulforhodamine B

*Staphylococcus aureus*, *S. aureus* – золотистый стафилококк

TBARS – 2-Thio**barbituric acid reactive substances**; соединения, реагирующие с  
2-тиобарбитуровой кислотой

Thr – треонин

TOCSY – Total correlation spectroscopy

TRPV1 – transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

Tyr – тирозин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Duarte, C. D. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates [Текст] / C. D. Duarte, E. J. Barreiro, C. A. Fraga // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7, N 11. – P. 1108–1119.
2. Müller, G. Medicinal chemistry of target family-directed masterkeys [Текст] / G. Müller // *Drug Discov. Today.* – 2003. – Vol. 8, N 15. – P. 681–691.
3. Bemis, G. W. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks [Текст] / G. W. Bemis, M. A. Murcko // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, N 15. – P. 2887–2893.
4. Bemis, G. W. The properties of known drugs. 2. Side chains [Текст] / G. W. Bemis, M. A. Murcko // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, N 25. – P. 5095–5099.
5. Barker, A. Expanding medicinal chemistry space [Текст] / A. Barker, J. G. Kettle, T. Nowak, J. E. Pease // *Drug Discov. Today.* – 2013. – Vol. 18, N 5-6. – P. 298–304.
6. Maclean, D. Glossary of terms used in combinatorial chemistry (technical report) [Текст] / D. Maclean, J. J. Baldwin, V. T. Ivanov, Y. Kato, A. Shaw, P. Schenider, E. M. Gordon // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – Vol. 71, N 12. – P. 2349–2365.
7. Evans, B. E. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystikinin antagonists [Текст] / B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31, N 12. – P. 2235–2246.
8. Patchett, A. A. Privileged structures – an update [Текст] / A. A. Patchett, R. P. Nargund // *Annu. Rep. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 289–298.
9. Horton, D. A. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures [Текст] / D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103, N 3. – P. 893–930.
10. Overington, J. P. How many drug targets are there? [Текст] / J. P. Overington, B. Al-Lazikani, A. L. Hopkins // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – Vol. 5, N 12. – P. 993–996.
11. Klekota, J. Chemical substructures that enrich for biological activity [Текст] / J. Klekota, F. P. Roth // *Bioinformatics.* – 2008. – Vol. 24, N 21. – P. 2518–2525.
12. DeSimone, R. W. Privileged structures: applications in drug discovery [Текст] / R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, J. W. Darrow, D. A. Pippin // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2004. – Vol. 7, N 5. – P. 473–494.

13. Costantino, L. Privileged structures as leads in medicinal chemistry [Текст] / L. Costantino, D. Barlocco // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 65–85.

14. Kim, J. Privileged structures: efficient chemical "navigators" toward unexplored biologically relevant chemical spaces [Текст] / J. Kim, H. Kim, S. B. Park // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136, N 42. – P. 14629–14638.

15. Schreiber, S. L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery [Текст] / S. L. Schreiber // *Science.* – 2000. – Vol. 287, N 5460. – P. 1964–1969.

16. Burke, M. D. A planning strategy for diversity-oriented synthesis [Текст] / M. D. Burke, S. L. Schreiber // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, N 1. – P. 46–58.

17. Nielsen, T. E. Towards the optimal screening collection: a synthesis strategy [Текст] / T. E. Nielsen, S. L. Schreiber // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 48–56.

18. Thomas, G. L. Anti-MRSA agent discovery using diversity-oriented synthesis [Текст] / G. L. Thomas, R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsay, C. Bryant, D. F. J. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D. R. Spring // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47, N 15. – P. 2808–2812.

19. Zartler, E. R. Fragonomics: fragment-based drug discovery [Текст] / E. R. Zartler, M. J. Shapiro // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2005. – Vol. 9, N 4. – P. 366–370.

20. Congreve, M. Recent developments in fragment-based drug discovery [Текст] / M. Congreve, G. Chessari, D. Tisi, A. J. Woodhead // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, N 13. – P. 3661–3680.

21. Murray, C. W. The rise of fragment-based drug discovery [Текст] / C. W. Murray, D. C. Rees // *Nat. Chem.* – 2009. – Vol. 1, N 3. – P. 187–192.

22. Baker, M. Fragment-based lead discovery grows up [Текст] / M. Baker // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 5–7.

23. Murray, C. W. Experiences in fragment-based drug discovery [Текст] / C. W. Murray, M. L. Verdonk, D. C. Rees // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 33, N 5. – P. 224–232.

24. Lovering, F. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success [Текст] / F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, N 21. – P. 6752–6756.

25. Clemons, P. A. Small molecules of different origins have distinct distributions of structural complexity that correlate with protein-binding profiles [Текст] / P. A. Clemons, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N.

Koehler, S. L. Schreiber // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107, N 44. – P. 18787–18792.

26. Lovering, F. Escape from flatland 2: complexity and promiscuity [Текст] / F. Lovering // Med. Chem. Commun. – 2013. – Vol. 4, N 3. – P. 515–519.

27. Liu, W. C. Siderochelin, a new ferrous-ion chelating agent produced by *Nocardia* [Текст] / W. C. Liu, S. M. Fisher, J. S. Wells Jr., C. S. Ricca, P. A. Principe, W. H. Trejo, D. P. Bonner, J. Z. Gougoutos, B. K. Toeplitz, R. B. Sykes // J. Antibiot. (Tokyo). – 1981. – Vol. 34, N 7. – P. 791–799.

28. Murphy, M. M. Combinatorial organic synthesis of highly functionalized pyrrolidines: identification of a potent angiotensin converting enzyme inhibitor from a mercaptoacyl proline library [Текст] / M. M. Murphy, J. R. Schullek, E. M. Gordon, M. A. Gallop // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – Vol. 117, N 26. – P. 7029–7030.

29. Fournie-Zaluski, M. C. Design of orally active dual inhibitors of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme with long duration of action [Текст] / M. C. Fournie-Zaluski, P. Coric, V. Thery, W. Gonzalez, H. Meudal, S. Turcaud, J. B. Michel, B. P. Roques // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39, N 13. – P. 2594–2608.

30. Srinivasan, J. Evaluation of a novel shape-based computational filter for lead evolution: application to thrombin inhibitors [Текст] / J. Srinivasan, A. Castellino, E. K. Bradley, J. E. Eksterowicz, P. D. Grootenhuis, S. Putta, R. V. Stanton // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, N 12. – P. 2494–2500.

31. Slee, D. H. Pyrrolopyrazinedione-based inhibitors of human hormone-sensitive lipase [Текст] / D. H. Slee, A. S. Bhat, T. N. Nguyen, M. Kish, K. Lundeen, M. J. Newman, S. J. McConnell // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, N 7. – P. 1120–1122.

32. Dondas, H. A. Synthesis, crystal structure and antifungal/antibacterial activity of some novel highly functionalized benzoylaminocarbothioyl pyrrolidines [Текст] / H. A. Dondas, Y. Nural, N. Duran, C. Kilner // Turk. J. Chem. – 2006. – Vol. 30. – P. 573–583.

33. Unver, N. An unusual pentacyclic dinitrogenous alkaloid from *Galanthus gracilis* [Текст] / N. Unver, G. I. Kaya // Turk. J. Chem. – 2005. – Vol. 29. – P. 547–553.

34. Tian, S. Potentially biomimetic total synthesis and relative stereochemical assignment of (±)-gracilamine [Текст] / S. Tian, W. Zi, D. Ma // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51, N 40. – P. 10141–10144.

35. Zubia, A. Application of stereocontrolled stepwise [3+2] cycloadditions to the preparation of inhibitors of  $\alpha_4\beta_1$ -integrin-mediated hepatic melanoma metastasis [Текст] / A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossio // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – Vol. 44, N 19. – P. 2903–2907.



36. San Sebastián, E. Design, synthesis, and functional evaluation of leukocyte function associated antigen-1 antagonists in early and late stages of cancer development [Текст] / E. San Sebastián, T. Zimmerman, A. Zubia, Y. Vara, E. Martin, F. Sirockin, A. Dejaegere, R. H. Stote, X. Lopez, D. Pantoja-Uceda, M. Valcárcel, L. Mendoza, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, F. J. Blanco // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56, N 3. – P. 735–747.

37. Burton, G. Identification of small molecule inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase from a pyrrolidine combinatorial mixture [Текст] / G. Burton, T. W. Ku, T. J. Carr, T. Kiesow, R. T. Sarisky, J. Lin-Goerke, A. Baker, D. L. Earnshaw, G. A. Hofmann, R. M. Keenan, D. Dhanak // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, N 6. – P. 1553–1556.

38. Slater, M. J. Optimization of novel acyl pyrrolidine inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase leading to a development candidate [Текст] / M. J. Slater, E. M. Amphlett, D. M. Andrews, G. Bravi, G. Burton, A. G. Cheasty, J. A. Corfield, M. R. Ellis, R. H. Fenwick, S. Fernandes, R. Guidetti, D. Haigh, C. D. Hartley, P. D. Howes, D. L. Jackson, R. L. Jarvest, V. L. Lovegrove, K. J. Medhurst, N. R. Parry, H. Price, P. Shah, O. M. Singh, R. Stocker, P. Thommes, C. Wilkinson, A. Wonacott // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, N 5. – P. 897–900.

39. Burton, G. Studies on acyl pyrrolidine inhibitors of HCV RNA-dependent RNA polymerase to identify a molecule with replicon antiviral activity [Текст] / G. Burton, T. W. Ku, T. J. Carr, T. Kiesow, R. T. Sarisky, J. Lin-Goerke, G. A. Hofmann, M. J. Slater, D. Haigh, D. Dhanak, V. K. Johnson, N. R. Parry, P. Thommes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, N 7. – P. 1930–1933.

40. Sofia, M. J. Nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA-polymerase [Текст] / M. J. Sofia, W. Chang, P. A. Furman, R. T. Mosley, B. S. Ross // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, N 6. – P. 2481–2531.

41. Mayhoub, A. S. Hepatitis C RNA-dependent RNA polymerase inhibitors: a review of structure-activity and resistance relationships; different scaffolds and mutations [Текст] / A. S. Mayhoub // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, N 10. – P. 3150–3161.

42. Pei, Z. Discovery, structure-activity relationship, and pharmacological evaluation of (5-substituted-pyrrolidinyl-2-carbonyl)-2-cyanopyrrolidines as potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors [Текст] / Z. Pei, X. Li, K. Longenecker, T. W. von Geldern, P. E. Wiedeman, T. H. Lubben, B. A. Zinker, K. Stewart, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, A. K. Mika, D. W. A. Beno, M. Long, H. Wells, A. J. Kempf-Grote, D. J. Madar, T. S. McDermott, L. Bhagavatula, M. G. Fickes, D. Pireh, L. R. Solomon, M. R. Lake, R.

Edalji, E. H. Fry, H. L. Sham, J. M. Trevillyan // *J. Med. Chem.* – 2006. –Vol. 49, N 12. – P. 3520–3535.

43.Colandrea, V. J. 2,5-Disubstituted pyrrolidine carboxylates as potent, orally active sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonists [Текст] / V. J. Colandrea, I. E. Legiec, P. Huo, L. Yan, J. J. Hale, S. G. Mills, J. Bergstrom, D. Card, G. Chebret, R. Hajdu, C. A. Keohane, J. A. Milligan, M. J. Rosenbach, G. J. Shei, S. M. Mandala // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. –Vol. 16, N 11. – P. 2905–2908.

44.Vaswani, R. G. Design, synthesis, and biological evaluation of a scaffold for iGluR ligands based on the structure of (-)-kaitocephalin [Текст] / R. G. Vaswani, A. Limon, J. M. Reyes-Ruiz, R. Miledi, A. R. Chamberlin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. –Vol. 19, N 1. – P. 132–135.

45.Marcaurelle, L. A. Diversity-oriented synthesis of a cytosine-inspired pyridone library leading to the discovery of novel inhibitors of Bcl-2 [Текст] / L. A. Marcaurelle, C. Johannes, D. Yohannes, B. P. Tillotson, D. Mann // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. –Vol. 19, N 9. – P. 2500–2503.

46.Trunkfield, A. E. Inhibition of *Escherichia coli* glycosyltransferase MurG and *Mycobacterium tuberculosis* Gal transferase by uridine-linked transition state mimics [Текст] / A. E. Trunkfield, S. S. Gurcha, G. S. Besra, T. D. Bugg // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. –Vol. 18, N 7. – P. 2651–2663.

47.Tripathi, R. P. Search of antimycobacterial activities in hybrid molecules with benzopyran skeleton [Текст] / R. P. Tripathi, S. S. Bisht, V. P. Pandey, S. K. Pandey, S. Singh, S. K. Sinha, V. Chaturvedi // *Med. Chem. Res.* – 2011. –Vol. 20. – P. 1515–1522.

48.Antonchick, A. P. Highly enantioselective synthesis and cellular evaluation of spirooxindoles inspired by natural products [Текст] / A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann // *Nat. Chem.* – 2010. – Vol. 2, N 9. – P. 735–740.

49.Takayama, H. Discovery of inhibitors of the Wnt and Hedgehog signaling pathways through the catalytic enantioselective synthesis of an iridoid-inspired compound collection [Текст] / H. Takayama, Z. J. Jia, L. Kremer, J. O. Bauer, C. Strohmann, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. –Vol. 52, N 47. – P. 12404–12408.

50.Narayan, R. Catalytic enantioselective synthesis of functionalized tropanes reveals novel inhibitors of hedgehog signaling [Текст] / R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. –Vol. 52, N 49. – P. 12892–12896.

51.Painter, T. O. Constrained TRPV1 agonists synthesized via silver-mediated intramolecular azo-methine ylide cycloaddition of  $\alpha$ -iminoamides [Текст] / T. O. Painter, K. Kaszas, J. Gross, J. T. Douglas, V. W. Day, M. J. Iadarola, C. Santini // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 963–968.

52.Gothelf, K. V. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions [Текст] / K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen // *Chem. Rev.* – 1998. – Vol. 98, N 2. – P. 863–910.

53.Hashimoto, T. Recent advances of catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions [Текст] / T. Hashimoto, K. Maruoka // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115, N 11. – P. 5366–5412.

54.Pandey, G. Construction of enantiopure pyrrolidine ring system via asymmetric [3+2]-cycloaddition of azomethine ylides [Текст] / G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106, N 11. – P. 4484–4517.

55.Husinec, S. Chiral catalysts in the stereoselective synthesis of pyrrolidine derivatives via metallo-azomethine ylides [Текст] / S. Husinec, V. Savic // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2005. – Vol. 16, N 12. – P. 2047–2061.

56.Yu, J. Brønsted-acid-catalyzed asymmetric multicomponent reactions for the facile synthesis of highly enantioenriched structurally diverse nitrogenous heterocycles [Текст] / J. Yu, F. Shi, L. Z. Gong // *Acc. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 44, N 11. – P. 1156–1171.

57.Grigg, R. Prototropic routes to 1,3- and 1,5-dipoles, and 1,2-ylides: Applications to the synthesis of heterocyclic compounds [Текст] / R. Grigg // *Chem. Soc. Rev.* – 1987. – Vol. 16. – P. 89–121.

58.Mancebo-Aracil, J. Kinetic study of thermal 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides by using differential scanning calorimetry [Текст] / J. Mancebo-Aracil, M. J. Munoz-Guillena, I. Such-Basanez, J. M. Sansano-Gil // *ChemPlusChem.* – 2012. – Vol. 77, N 9. – P. 770–777.

59.Grigg, R. Brønsted and Lewis acid catalysis of  $X=Y-ZH$  cycloadditions [Текст] / R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1982. – P. 384–386.

60.Grigg, R. The mechanism of the racemization of  $\alpha$ -amino acids in the presence of aldehydes [Текст] / R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – Vol. 24, N 41. – P. 4457–4460.

61.Grigg, R. The decarboxylative route to azomethine ylides. Stereochemistry of 1,3-dipole formation [Текст] / R. Grigg, S. Surendrakumar, S. Thianpatanagul, D. Vipond // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – P. 47–49.

62. Grigg, R. The decarboxylative route to azomethine ylides. Mechanism of 1,3-dipole formation [Текст] / R. Grigg, J. Idle, P. McMeekin, D. Vipond // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1987. – P. 49–51.

63. Tsuge, O. Recent advances in azomethine ylide chemistry [Текст] / O. Tsuge, S. Kanemasa // Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. A. R. Katritzky. – Academic Press: San Diego. – 1989. – Vol. 45. – P. 231–349.

64. Tsuge, O. Lithium bromide/triethylamine induced cycloaddition of N-alkylidene 2-amino esters and amides to electron-deficient olefins with high regio- and stereoselectivity [Текст] / O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53, N 7. – P. 1384–1391.

65. Barr, D. A. X=Y–ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 15. Amine generated azaallyl anions versus metallo-1,3-dipoles in cycloadditions of  $\alpha$ -amino acid esters. Facile regio- and stereo-specific formation of pyrrolidines [Текст] / D. A. Barr, R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, P. McMeekin, V. Sridharan // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44, N 2. – P. 557–570.

66. Grigg, R. Asymmetric cascade 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines [Текст] / R. Grigg // Tetrahedron: Asymmetry. – 1995. – Vol. 6, N 10. – P. 2475–2486.

67. Barr, D. A. X=Y–ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 43. Metal ion catalysed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines and menthyl acrylate [Текст] / D. A. Barr, M. J. Dorrity, R. Grigg, S. Hargreaves, J. F. Malone, J. Montgomery, J. Redpath, P. Stevenson, M. Thornton-Pett // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51, N 1. – P. 273–294.

68. Kanemasa, S. Diastereoselective cycloaddition of N-lithiated azomethine ylides to (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters bearing a C<sub>2</sub>-symmetric imidazolidine chiral controller [Текст] / S. Kanemasa, T. Hayashi, J. Tanaka, H. Yamamoto, T. Sakurai // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56, N 14. – P. 4473–4481.

69. De Cózar, A. Stereocontrolled (3+2) cycloadditions between azomethine ylides and dipolarophiles: a fruitful interplay between theory and experiment [Текст] / A. De Cózar, F. P. Cossío // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2011. – Vol. 13, N 23. – P. 10858–10868.

70. Allway, P. Chiral Co(II) and Mn(II) catalysts for the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides derived from arylidene imines of glycine [Текст] / P. Allway, R. Grigg // Tetrahedron Lett. – 1991. – Vol. 32, N 41. – P. 5817–5820.

71. Dogan, O. New zinc(II)-based catalyst for asymmetric azomethine ylide cycloaddition reactions [Текст] / O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8, N 21. – P. 4687–4690.

72.Кудрявцев, К. В. Катализируемое  $\alpha$ -аминокислотами 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинов и электронодефицитных алкенов [Текст] / К. В. Кудрявцев, А. А. Загуляева // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44, Вып. 3. – С. 384–393.

73.Chen, X. H. Asymmetric organocatalytic three-component 1,3-dipolar cycloaddition: control of stereochemistry via a chiral Brønsted acid activated dipole [Текст] / X. H. Chen, W. Q. Zhang, L. Z. Gong // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 130, N 17. – P. 5652–5653.

74.He, L. Binaphthol-derived bisphosphoric acids serve as efficient organocatalysts for highly enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to electron-deficient olefins [Текст] / L. He, X. H. Chen, D. N. Wang, S. W. Luo, W. Q. Zhang, J. Yu, L. Ren, L. Z. Gong // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – Vol. 133, N 34. – P. 13504–13518.

75.Kissane, M. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of acrylamides [Текст] / M. Kissane, A. R. Maguire // Chem. Soc. Rev. – 2010. – Vol. 39, N 2. – P. 845–883.

76.Waldmann, H. Asymmetric control of 1,3-dipolar cycloaddition reactions with azomethine ylides by means of proline esters as chiral auxiliary groups [Текст] / H. Waldmann, E. Blaser, M. Jansen, H. P. Letschert // Chem. Eur. J. – 1995. – Vol. 1, N 2. – P. 150–154.

77.Nyerges, M. Silver acetate-catalysed asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of imines and chiral acrylamides [Текст] / M. Nyerges, D. Bendell, A. Arany, D. E. Hibbs, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, P. W. Groundwater, O. Meth-Cohn // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61, N 15. – P. 3745–3753.

78.Adrio, J. Novel dipolarophiles and dipoles in the metal-catalyzed enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides [Текст] / J. Adrio, J. C. Carretero // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47, N 24. – P. 6784–6794.

79.Adrio, J. Recent advances in the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides [Текст] / J. Adrio, J. C. Carretero // Chem. Commun. – 2014. – Vol. 50, N 83. – P. 12434–12446.

80.Kudryavtsev, K. V. Phenyl  $\alpha$ -bromovinyl sulfone in cycloadditions with azomethine ylides: an unexpected facile aromatization of the cycloadducts into pyrroles [Текст] / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, V. A. Vasin // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, N 33. – P. 4300–4303.

81.Kudryavtsev, K. V. Alternating asymmetric self-induction in functionalized pyrrolidine oligomers [Текст] / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Bräse // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52, N 48. – P. 12736–12740.

82. Кудрявцев, К. В. Стереоселективный синтез функционализированных производных 2-(2-карбоксиэтил)пирролидин-2-карбоновой кислоты [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. В. Нуколова, О. В. Кокорева, Е. С. Смолин // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 42, Вып. 3. – С. 424–434.

83. Кудрявцев, К. В. Синтез производных 5-фенилпролинов, обладающих антибактериальной активностью [Текст] / К. В. Кудрявцев, М. Ю. Центалович // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2007. – Т. 48, № 5. – С. 308–313.

84. Kudryavtsev, K. V. Probing of the *cis*-5-phenyl proline scaffold as a platform for the synthesis of mechanism-based inhibitors of the *Staphylococcus aureus* sortase SrtA isoform [Текст] / K. V. Kudryavtsev, M. L. Bentley, D. G. McCafferty // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17, N 7. – P. 2886–2893.

85. Кудрявцев, К. В. Ангидриды пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот: I. Органокаталитический синтез и аннелирование под действием *n*-фторбензиламина [Текст] / К. В. Кудрявцев, Е. В. Трофимова, А. О. Борисова. // Журн. орг. химии. – 2011. – Т. 47, Вып. 4. – С. 554–560.

86. Пат. 2472794 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> C07D 487/04, A61P 39/06. Новые бициклические производные пирролидинов, обладающие антиоксидантной активностью, и способ их получения [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. Т. Берберова, В. П. Осипова, Н. А. Антонова; заявитель и патентообладатель Астрахан. госуд. технич. ун-т. – № 2011121184/04; заявл. 25.05.2011; опубл. 20.01.2013, Бюл. № 2. – 12 с.

87. Осипова, В. П. Редокс-свойства новых производных пирролидина, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола [Текст] / В. П. Осипова, Н. А. Антонова, Н. Т. Берберова, А. И. Поддельский, К. В. Кудрявцев // Электрохимия. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1200–1204.

88. Kudryavtsev, K. V. Highly diastereoselective synthesis of chimeras of proline and glutamate [Текст] / K. V. Kudryavtsev, M. Yu. Tsentalovich, A. S. Yegorov, E. L. Kolychev // J. Heterocyclic Chem. – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1461–1466.

89. Kudryavtsev, K. V. Synthesis of novel bridged dinitrogen heterocycles and their evaluation as potential fragments for the design of biologically active compounds [Текст] / K. V. Kudryavtsev, D. A. Shulga, V. I. Chupakhin, E. I. Sinauridze, F. I. Ataullakhanov, S. Z. Vatsadze // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70, N 43. – P. 7854–7864.

90. Cabrera, S. Highly enantioselective copper(I)-fesulphos-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides [Текст] / S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, N 47. – P. 16394–16395.

91. Mattsson, S. A mild hydrolysis of esters mediated by lithium salts [Текст] / S. Mattsson, M. Dahlström, S. Karlsson // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, N 14. – P. 2497–2499.

92. Kudryavtsev, K. V. Bis[5-(4-bromophenyl)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylato]copper(II) dihydrate [Текст] / K. V. Kudryavtsev, A. V. Churakov, O. Dogan // *Acta Crystallogr. Sect. E.* – 2011. – Vol. 67, Part 11. – P. m1623.

93. Longmire, J. M. Highly enantioselective Ag(I)-catalyzed [3 + 2] cycloaddition of azomethine ylides [Текст] / J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, N 45. – P. 13400–13401.

94. Despinoy, X. L. M. The synthesis of 1,(7)-substituted pyrrolizidin-3-ones [Текст] / X. L. M. Despinoy, H. McNab // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56, N 35. – P. 6359–6383.

95. Nájera, C. Desulfonylation reactions: recent developments [Текст] / C. Nájera, M. Yus // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55, N 35. – P. 10547–10658.

96. Liang, G. Silver acetate/TF-BiphamPhos-catalyzed endo-selective enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with vinyl phenyl sulfone [Текст] / G. Liang, M. C. Tong, C. J. Wang // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – Vol. 351, N 18. – P. 3101–3106.

97. Кудрявцев, К. В. Ингибирование прокоагулянтной активности тромбоцитов крови винилсульфонилпроизводными пирролидин-2-карбоновой кислоты [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. А. Подоплелова, А. А. Новикова, М. А. Пантелеев, Д. В. Заболотнев, Н. С. Зефирова // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2011. – № 4. – С. 665–670.

98. Barr, D. A. Tandem Michael addition–1,3-dipolar cycloaddition of imines of  $\alpha$ -amino acid esters and aminoacetonitrile [Текст] / D. A. Barr, G. Donegan, R. Grigg // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1989. – P. 1550–1551.

99. Meffre, P. Methyl (S)-2-phthalimido-4-oxobutanoate [Текст] / P. Meffre, P. Durand, F. Le Goffic // *Org. Syn.* – 1999. – Vol. 76. – P. 123–132.

100. Grigg, R. X=Y–ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 39. Metallo-azomethine ylides from aliphatic aldimines. Facile regio- and stereo-specific cycloaddition Reactions [Текст] / R. Grigg, J. Montgomery, A. Somasunderam // *Tetrahedron.* – 1992. – Vol. 48, N 47. – P. 10431–10442.

101. Clive, D. L. J. Construction of five-membered rings by Michael addition–radical cyclization [Текст] / D. L. J. Clive, T. L. B. Boivin, A. G. Angoh // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52, N 22. – P. 4943–4953.

102. Roger, J. Regioselective C-2 or C-5 direct arylation of pyrroles with aryl bromides using a ligand-free palladium catalyst [Текст] / J. Roger, H. Doucet. // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – Vol. 351, N 11-12. – P. 1977–1990.
103. Dong, H. Transition metal-catalyzed synthesis of pyrroles from dienyl azides [Текст] / H. Dong, M. Shen, J. E. Redford, B. J. Stokes, A. L. Pumphrey, T. G. Driver // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, N 25. – P. 5191–5194.
104. U.S. Patent 5,306,827. Haloalkylthio, -sulfinyl and -sulfonyl arylpyrrole insecticidal and acaricidal agents [Текст] / Barnes K. D., Kamhi V. M., Diehl R. E.; American Cyanamid Company (Wayne, NJ) – 26.04.1994. – 27 pp. (Chem. Abstr. – 1993. – Vol. 119 – 225812).
105. Кудрявцев, К. В. Стереоселективный трехкомпонентный одностадийный синтез полифункционального производного 2-пирролидинкарбоновой кислоты [Текст] / К. В. Кудрявцев // *Журн. орг. химии.* – 2008. – Т. 44, Вып. 11. – С. 1709–1711.
106. Garner, P. A concise [C+NC+CC] coupling-enabled synthesis of kaitocephalin [Текст] / P. Garner, L. Weerasinghe, I. Van Houten, J. Hu // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50, N 38. – P. 4908–4910.
107. Kudryavtsev, K. V. Pharmacological correction of stress-induced gastric ulceration by novel small-molecule agents with antioxidant profile [Текст] / K. V. Kudryavtsev, A. O. Markevich, O. V. Virchenko, T. M. Falalyeyeva, T. V. Beregova, L. I. Ostapchenko, D. V. Zabolotnev, N. S. Zefirov // *Sci. World J.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 217039, 6 p.
108. Tsuge, O. Simple generation of ester-stabilized azomethine ylides from 2-amino esters and carbonyl compounds. Stereochemistry of their cycloadditions [Текст] / O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, K. Yorozu, S. Takenaka, K. Ueno // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1987. – Vol. 60. – P. 4067–4078.
109. Oderaotoshi, Y. Exo- and enantioselective cycloaddition of azomethine ylides generated from N-alkylidene glycine esters using chiral phosphine-copper complexes [Текст] / Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, N 26. – P. 5043–5046.
110. Kudryavtsev, K. V. (1*SR*,3*RS*,3*aSR*,6*aRS*)-Methyl 5-methyl-4,6-dioxo-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)octahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate [Текст] / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov // *Acta Crystallogr. Sect. E.* – 2013. – Vol. 69, Part 2. – P. o161–o162.



111. Kudryavtsev, K. V. Efficient synthesis of functionalized diazacyclopenta[*c*]pentalene with multiple intermolecular interactions in crystal [Текст] / K. V. Kudryavtsev // Heterocycles. – 2011. – Vol. 83, N 2. – P. 323–330.

112. Grigg, R. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of imines of  $\alpha$ -amino-acid esters: X-ray crystal and molecular structure of methyl 4-(2-furyl)-2,7-diphenyl-6,8-dioxo-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octane-2-carboxylate [Текст] / R. Grigg, J. Kemp, G. Sheldrick, J. Trotter // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1978. – P. 109–111.

113. Amornraksa, K. X=Y–ZH Systems as potential 1,3-dipoles. Part 8. Pyrrolidines and  $\Delta^5$ -pyrrolines (3,7-Diazabicyclo[3.3.0]octenes) from the reaction of imines of  $\alpha$ -amino acids and their esters with cyclic dipolarophiles. Mechanism of racemisation of  $\alpha$ -Amino acids and their esters in the presence of aldehydes [Текст] / K. Amornraksa, R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, J. Kemp, V. Sridharan // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1987. – P. 2285–2296.

114. Marquez, A. Regio and stereospecific synthesis of bicyclic pyrrolidines [Текст] / A. Marquez, H. Rodriguez, J. Medina, K. K. Cheung // Synth. Commun. – 1993. – Vol. 23, N 9. – P. 1321–1328.

115. Grigg, R. Decarboxylation of  $\alpha$ -amino acids by pyruvic acid and its derivatives. Evidence for azomethine ylides in *in vitro* analogues of pyruvoyl enzymic processes [Текст] / R. Grigg, D. Henderson, A. J. Hudson // Tetrahedron Lett. – 1989. – Vol. 30, N 21. – P. 2841–2844.

116. Betschmann, P. Structure-based design of nonpeptidic thrombin inhibitors: Exploring the D-pocket and the oxyanion hole [Текст] / P. Betschmann, S. Sahli, F. Diederich, U. Obst, V. Gramlich // Helv. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 85, N 5. – P. 1210–1245.

117. Kudryavtsev, K. V. Three-component synthesis of polysubstituted homoproline analogs [Текст] / K.V. Kudryavtsev, V.V. Irkha // Molecules. – 2005. – Vol. 10, N 7. – P. 755–761.

118. Grigg, R. X=Y–ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 12. Mechanism of formation of azomethine ylides *via* the decarboxylative route from  $\alpha$ -amino acids [Текст] / R. Grigg, J. Idle, P. McMeekin, S. Surendrakumar, D. Vipond // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1988. – P. 2703–2713.

119. Kudryavtsev, K. V. 2-[(1*RS*,3*RS*,3*aRS*,6*aSR*)-5-Benzyl-4,6-dioxo-3-phenyloctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-1-yl]acetamide [Текст] / K. V. Kudryavtsev, A. V. Churakov, O. Dogan // Acta Crystallogr. Sect. E. – 2011. – Vol. 67, Part 12. – P. o3186.

120. Кудрявцев, К. В. Трехкомпонентный синтез трициклических лактамов, содержащих пирролизидин-3-оновый фрагмент [Текст] / К. В. Кудрявцев // Изв. Акад. наук. Сер. хим. – 2008. – № 11. – С. 2318–2325.
121. Caner, H. Trends in the development of chiral drugs [Текст] / H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat // Drug Discov. Today. – 2004. – Vol. 9, N 3. – P. 105–110.
122. Waldeck, B. Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements [Текст] / B. Waldeck // Pharmacol. Toxicol. – 2003. – Vol. 93, N 5. – P. 203–210.
123. Smith, S. W. Chiral toxicology: it's the same thing...only different [Текст] / S. W. Smith // Toxicol. Sci. – 2009. – Vol. 110, N 1. – P. 4–30.
124. Agranat, I. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches [Текст] / I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell // Nat. Rev. Drug Discov. – 2002. – Vol. 1, N 10. – P. 753–768.
125. Kudryavtsev, K. V. Menthols as chiral auxiliaries for asymmetric cycloadditive oligomerization: syntheses and studies of  $\beta$ -proline hexamers [Текст] / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, C. Muhle-Goll, A. V. Churakov, M. N. Sokolov, A. V. Dyuba, A. M. Arutyunyan, J. A. K. Howard, C. C. Yu, J. H. Guh, N. S. Zefirov, S. Bräse // Org. Lett. – 2015. – Vol. 17, N 24. – P. 6178–6181.
126. Kudryavtsev, K. V. Control of azomethine cycloaddition stereochemistry by  $\text{CF}_3$  group: structural diversity of fluorinated  $\beta$ -proline dimers [Текст] / K. V. Kudryavtsev, A. B. Mantsyzov, P. M. Ivantcova, M. N. Sokolov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, V. I. Polshakov // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18, N 18. – P. 4698–4701.
127. Ayan, S. Asymmetric synthesis and molecular docking study of enantiomerically pure pyrrolidine derivatives with potential antithrombin activity [Текст] / S. Ayan, O. Dogan, P. M. Ivantcova, N. G. Datsuk, D. A. Shulga, V. I. Chupakhin, D. V. Zabolotnev, K. V. Kudryavtsev // Tetrahedron: Asymmetry. – 2013. – Vol. 24, N 13–14. – P. 838–843.
128. Chulakov, E. N. Enantiomers of all-*cis*-5-(4-bromophenyl)-4-*tert*-butoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl pyrrolidine. Preparative HPLC and acylative kinetic resolution of the racemate [Текст] / E. N. Chulakov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, K. V. Kudryavtsev, V. P. Krasnov // Tetrahedron: Asymmetry. – 2012. – Vol. 23, N 24. – P. 1683–1688.
129. Oertling, H. Applications of menthol in synthetic chemistry [Текст] / H. Oertling, A. Reckziegel, H. Surburg, H. J. Bertram // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107, N 5. – P. 2136–2164.

130. Jovanović, P. Substituted proline derivatives as organocatalysts in the Michael reaction [Текст] / P. Jovanović, J. Ranđelović, B. Ivković, C. Suteu, Z. Tokić Vujošević and V. Savić // J. Serb. Chem. Soc. – 2014. – Vol. 79, N 7. – P. 767–778.
131. Eröksüz, S. A new chiral phosphine oxide ligand for enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides [Текст] / S. Eröksüz, O. Dogan, P. P. Garner // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – Vol. 21, N 20. – P. 2535–2541.
132. Chen, C. Catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of azomethine ylides. Development of a versatile stepwise, three-component reaction for diversity-oriented synthesis [Текст] / C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 125, N 34. – P. 10174–10175.
133. Krasnov, V. P. Nonenzymatic acylative kinetic resolution of racemic amines and related compounds [Текст] / V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 2012, N 8. – P. 1471–1493.
134. Kagan, H. B. Kinetic Resolution [Текст] / H. B. Kagan, J. C. Fiaud // Topics in Stereochemistry / Eds E. L. Eliel and S. H. Wilen. – John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA. – 1988. – Vol. 18. – P. 249–330.
135. Milroy, L. G. Modulators of protein-protein interactions [Текст] / L. G. Milroy, T. N. Grossmann, S. Hennig, L. Brunsveld, C. Ottmann // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, N 9. – P. 4695–4748.
136. Thiel, P. Small-molecule stabilization of protein-protein interactions: an underestimated concept in drug discovery? [Текст] / P. Thiel, M. Kaiser, C. Ottmann // Angew. Chem. Int. Ed. – 2012. – Vol. 51, N 9. – P. 2012–2018.
137. Wells, J. A. Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces [Текст] / J. A. Wells, C. L. McClendon // Nature. – 2007. – Vol. 450, N 7172. – P. 1001–1009.
138. Pelay-Gimeno, M. Structure-based design of inhibitors of protein-protein interactions: mimicking peptide binding epitopes [Текст] / M. Pelay-Gimeno, A. Glas, O. Koch, T. N. Grossmann // Angew. Chem. Int. Ed. – 2015. – Vol. 54, N 31. – P. 8896–8927.
139. Fischer, G. Alternative modulation of protein-protein interactions by small molecules [Текст] / G. Fischer, M. Rossmann, M. Hyvönen // Curr. Opin. Biotechnol. – 2015. – Vol. 35. – P. 78–85.
140. Berg, T. Modulation of protein-protein interactions with small organic molecules [Текст] / T. Berg // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – Vol. 42, N 22. – P. 2462–2481.

141. Yin, H. Strategies for targeting protein-protein interactions with synthetic agents [Текст] / H. Yin, A. D. Hamilton // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44, N 27. – P. 4130–4163.
142. Azzarito, V. Inhibition of  $\alpha$ -helix-mediated protein-protein interactions using designed molecules [Текст] / V. Azzarito, K. Long, N. S. Murphy, A. J. Wilson // *Nat. Chem.* – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 161–173.
143. Pattabiraman, V. R. Rethinking amide bond synthesis [Текст] / V. R. Pattabiraman, J. W. Bode // *Nature.* – 2011. – Vol. 480, N 7378. – P. 471–479.
144. Kudryavtsev, K. V. Structural studies and anticancer activity of a novel class of  $\beta$ -peptides [Текст] / K. V. Kudryavtsev, C. C. Yu, P. M. Ivantcova, V. I. Polshakov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, J. H. Guh // *Chem. Asian J.* – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. 383–389.
145. Mantsyzov, A. B. Solution NMR structures of beta-proline alternating homooligomers [Текст] / A. B. Mantsyzov, P. M. Ivantcova, K. V. Kudryavtsev, V. I. Polshakov // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях». – Изд. Казанск. ун-та, Казань. – 2015. – С. 144–145.
146. Brünger, A. T. Crystallography & NMR system: A new software suite for macromolecular structure determination [Текст] / A. T. Brünger, P. D. Adams, G. M. Clore, W. L. DeLano, P. Gros, R. W. Grosse-Kunstleve, J. S. Jiang, J. Kuszewski, M. Nilges, N. S. Pannu, R. J. Read, L. M. Rice, T. Simonson, G. L. Warren // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* – 1998. – Vol. 54, N 5. – P. 905–921.
147. Schüttelkopf, A. W. PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes. [Текст] / A. W. Schüttelkopf, D. M. van Aalten // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* – 2004. – Vol. 60, N 8. – P. 1355–1363.
148. Wolinski, K. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations [Текст] / K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Vol. 112, N 23. – P. 8251–8260.
149. Circular Dichroism: Principles and Applications [Текст] / Eds N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody. – 2nd ed. – Wiley-VCH: New York. – 2000. – 912 P.
150. Kuemin, M. Tuning the cis/trans conformer ratio of Xaa-Pro amide bonds by intramolecular hydrogen bonds: the effect on PPII helix stability [Текст] / M. Kuemin, Y. A. Nagel, S. Schweizer, F. W. Monnard, C. Ochsenfeld, H. Wennemers // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49, N 36. – P. 6324–6327.

151. Newberry, R. W.  $n \rightarrow \pi^*$  Interactions of amides and thioamides: implications for protein stability [Текст] / R. W. Newberry, B. VanVeller, I. A. Guzei, R. T. Raines // J. Am. Chem. Soc. – 2013. – Vol. 135, N 21. – P. 7843–7846.
152. Gorske, B. C. "Bridged"  $n \rightarrow \pi^*$  interactions can stabilize peptoid helices [Текст] / B. C. Gorske, R. C. Nelson, Z. S. Bowden, T. A. Kufe, A. M. Childs // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78, N 22. – P. 11172–11183.
153. Newberry, R. W. A key  $n \rightarrow \pi^*$  interaction in N-acyl homoserine lactones [Текст] / R. W. Newberry, R. T. Raines // ACS Chem. Biol. – 2014. – Vol. 9, N 4. – P. 880–883.
154. Aurelio, L. Synthetic preparation of N-methyl- $\alpha$ -amino acids [Текст] / L. Aurelio, R. T. Brownlee, A. B. Hughes // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104, N 12. – P. 5823–5846.
155. Gibson, H. W. Chemistry of formic acid and its simple derivatives [Текст] / H. W. Gibson // Chem. Rev. – 1969. – Vol. 69, N 5. – P. 673–692.
156. Abdel-Magid, A. F. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures [Текст] / A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, N 11. – P. 3849–3862.
157. Кудрявцев, К. В. Дизайн низкомолекулярных ингибиторов тромбина на основе *цис*-5-фенилпролинового молекулярного каркаса [Текст] / К. В. Кудрявцев, Д. А. Шульга, В. И. Чупахин, А. В. Чураков, Н. Г. Дацук, Д. В. Заболотнев, Н. С. Зефирова // Изв. Акад. наук. Сер. хим. – 2011. – № 4. – С. 671–679.
158. Kumar, V. A. Conformationally constrained PNA analogues: structural evolution toward DNA/RNA binding selectivity [Текст] / V. A. Kumar, K. N. Ganesh // Acc. Chem. Res. – 2005. – Vol. 38, N 5. – P. 404–412.
159. Анцыпович, С. И. Пептидно-нуклеиновые кислоты: структура, свойства, применение, стратегии и практика химического синтеза [Текст] / С. И. Анцыпович // Усп. химии. – 2002. – Т. 71, Вып. 1. – С. 81–96.
160. Divakar, K. J. 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)- and 4-(3-nitro-1,2,4-triazol-1-yl)-1-( $\beta$ -D-2,3,5-tri-*O*-acetyl-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1*H*)-ones. Valuable intermediates in the synthesis of derivatives of 1-( $\beta$ -D-arabinofuranosyl)cytosine (Ara-C) [Текст] / K. J. Divakar, C. B. Reese // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I – 1982. – P. 1171–1176.
161. Romeo, G. Chemical synthesis of heterocyclic-sugar nucleoside analogues [Текст] / G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro, P. Merino // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110, N 6. – P. 3337–3370.

162. Merino, P. Heterocyclic nucleosides: chemical synthesis and biological properties [Текст] / P. Merino // *Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents*. – 2002. – Vol. 1, N 4. – P. 389–411.

163. Merino, P. Heterocyclic nucleosides: chemical synthesis and biological properties [Текст] / P. Merino // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13, N 5. – P. 539–545.

164. Yokoyama, M. Synthesis and biological activity of azanucleosides [Текст] / M. Yokoyama, A. Momotake // *Synthesis*. – 1999. – N 9. – P. 1541–1554.

165. Swamy, K. C. Mitsunobu and related reactions: advances and applications [Текст] / K. C. Swamy, N. N. Kumar, E. Balaraman, K. V. Kumar // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, N 6. – P. 2551–2651.

166. Ludek, O. R. Synthesis of carbocyclic pyrimidine nucleosides using the Mitsunobu reaction – Part I: Influence of the alcohol on N1- versus O<sup>2</sup>-Alkylation [Текст] / O. R. Ludek, C. Meier // *SYNLETT*. – 2005. – N 20. – P. 3145–3147.

167. Ludek, O. R. Synthesis of carbocyclic pyrimidine nucleosides using the Mitsunobu reaction – Part II: Influence of the solvent on N1- versus O<sup>2</sup>-Alkylation [Текст] / O. R. Ludek, C. Meier // *SYNLETT*. – 2006. – N 2. – P. 324–326.

168. Kozai, S. Synthesis and biological activity of 9-(2,6-difluorobenzyl)-9H-purines bearing chlorine [Текст] / S. Kozai, T. Maruyama // *Chem. Pharm. Bull.* – 1999. – Vol. 47, N 4. – P. 574–575.

169. Lu, W. Mitsunobu coupling of nucleobases and alcohols: an efficient, practical synthesis for novel nonsugar carbon nucleosides [Текст] / W. Lu, S. Sengupta, J. L. Petersen, N. G. Akhmedov, X. Shi // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, N 13. – P. 5012–5015.

170. Кудрявцев, К. В. Синтез мостиковых гетероциклов из *цис*-2,4-пирролидиндикарбоновых кислот: I. 3,6-диазабицикло[3.2.1]октаны [Текст] / К. В. Кудрявцев // *Журн. орг. химии*. – 2010. – Т. 46, Вып. 3. – С. 379–386.

171. Dow, M. Towards the systematic exploration of chemical space [Текст] / M. Dow, M. Fisher, T. James, F. Marchetti, A. Nelson // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, N 1. – P. 17–28.

172. Mowry, D. T. The preparation of nitriles [Текст] / D. T. Mowry // *Chem. Rev.* – 1948. – Vol. 42, N 2. – P. 189–283.

173. Fray, A. H. A convenient synthesis of 3,6-disubstituted 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonanes and 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octanes [Текст] / A. H. Fray, D. J. Augeri, E. F. Kleinman // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, N 4. – P. 896–899.

174. Gurjar, M. K. Synthesis of rigid bicycloheterocyclic scaffolds from Vince's lactam (enzymatic resolution of Vince's lactam) [Текст] / M. K. Gurjar, S. Bera, R. R. Joshi, R. A. Joshi // Heterocycles. – 2003. – Vol. 60, N 10. – P. 2293–2303.
175. Singh, R. K. A general and efficient synthesis of 3,6-diazabicyclo[3.2.1]octanes [Текст] / R. K. Singh, S. Jain, N. Sinha, A. Mehta, F. Naqvi, N. Anand // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, N 17. – P. 4011–4017.
176. Wulff, G. Preparation of novel heterocyclic amino acids from N-(arylmethylene)dehydroalanine methyl esters [Текст] / G. Wulff, H. T. Klinken // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48, N 29. – P. 5985–5990.
177. Nicolaou, K.C. Total synthesis of thiostrepton. Retrosynthetic analysis and construction of key building blocks [Текст] / K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zecri, S. Bulat // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, N 31. – P. 11159–11175.
178. Kudryavtsev, K. V. 4-[(1*RS*,5*RS*,7*SR*)-5-Methyl-2,4-dioxo-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-yl]benzotrile [Текст] / K. V. Kudryavtsev, A. V. Churakov // Acta Crystallogr. Sect. E. – 2012. – Vol. 68, Part 6. – P. o1718.
179. Zheng, W. 2-Amino-4-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridines: novel selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonists [Текст] / W. Zheng, V. I. Nikulin, A. A. Konkar, S. S. Vansal, G. Shams, D. R. Feller, D. D. Miller // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42, N 12. – P. 2287–2294.
180. Lawrence, A. K. Aza-annulation strategies in alkaloid total synthesis [Текст] / A. K. Lawrence, K. Gademann // Synthesis. – 2008. – N 3. – P. 331–351.
181. Olsen, J. A. Fluorine interactions at the thrombin active site: protein backbone fragments H–C $\alpha$ –C=O comprise a favorable C–F environment and interactions of C–F with electrophiles [Текст] / J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Muller, F. Diederich // ChemBioChem. – 2004. – Vol. 5, N 5. – P. 666–675.
182. Imai, Y. N. Cl- $\pi$  interactions in protein-ligand complexes [Текст] / Y. N. Imai, Y. Inoue, I. Nakanishi, K. Kitaura // Protein Sci. – 2008. – Vol. 17, N 7. – P. 1129–1137.
183. Boger, D. L. Solution-phase combinatorial libraries: modulating cellular signaling by targeting protein-protein or protein-DNA interactions [Текст] / D. L. Boger, J. Desharnais, K. Capps // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – Vol. 42, N 35. – P. 4138–4176.

184. Cascioferro, S. Sortase A: an ideal target for anti-virulence drug development [Текст] / S. Cascioferro, M. Totsika, D. Schillaci // *Microb. Pathog.* – 2014. – Vol. 77. – P. 105–112.

185. Typas, A. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology [Текст] / A. Typas, M. Banzhaf, C. A. Gross, W. Vollmer // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol. 10, N 2. – P. 123–136.

186. Mazmanian, S. K. *Staphylococcus aureus* sortase, an enzyme that anchors surface proteins to the cell wall [Текст] / S. K. Mazmanian, G. Liu, H. Ton-That, O. Schneewind // *Science.* – 1999. – Vol. 285, N 5428. – P. 760–763.

187. Marraffini, L. A. Sortases and the art of anchoring proteins to the envelopes of gram-positive bacteria [Текст] / L. A. Marraffini, A. C. Dedent, O. Schneewind // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2006. – Vol. 70, N 1. – P. 192–221.

188. Dramsi, S. Sorting sortases: a nomenclature proposal for the various sortases of Gram-positive bacteria [Текст] / S. Dramsi, P. Trieu-Cuot, H. Bierre // *Res. Microbiol.* – 2005. – Vol. 156, N 3. – P. 289–297.

189. Ton-That, H. Anchor structure of staphylococcal surface proteins. IV. Inhibitors of the cell wall sorting reaction [Текст] / H. Ton-That, O. Schneewind // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, N 34. – P. 24316–24320.

190. Ton-That, H. Anchoring of surface proteins to the cell wall of *Staphylococcus aureus*. Sortase catalyzed in vitro transpeptidation reaction using LPXTG peptide and NH(2)-Gly(3) substrates [Текст] / H. Ton-That, S. K. Mazmanian, K. F. Faull, O. Schneewind // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 13. – P. 9876–9881.

191. Perry, A. M. Anchoring of surface proteins to the cell wall of *Staphylococcus aureus*. III. Lipid II is an in vivo peptidoglycan substrate for sortase-catalyzed surface protein anchoring [Текст] / A. M. Perry, H. Ton-That, S. K. Mazmanian, O. Schneewind // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, N 18. – P. 16241–16248.

192. Mazmanian, S. K. *Staphylococcus aureus* mutants defective in the display of surface proteins and in the pathogenesis of animal infections [Текст] / S. K. Mazmanian, G. Liu, E. R. Jensen, E. Lenoy, O. Schneewind // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, N 10. – P. 5510–5515.

193. Jonsson, I. M. On the role of *Staphylococcus aureus* sortase and sortase-catalyzed surface protein anchoring in murine septic arthritis [Текст] / I. M. Jonsson, S. K. Mazmanian, O. Schneewind, M. Verdrengh, T. Bremell, A. Tarkowski // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, N 10. – P. 1417–1424.



194. Jonsson, I. M. The role of *Staphylococcus aureus* sortase A and sortase B in murine arthritis [Текст] / I. M. Jonsson, S. K. Mazamania, O. Schneewind, T. Bremell, A. Tarkowski // *Microbes Infect.* – 2003. – Vol. 5, N 9. – P. 775–780.
195. Weiss, W. J. Effect of *srtA* and *srtB* gene expression on the virulence of *Staphylococcus aureus* in animal models of infection [Текст] / W. J. Weiss, E. Lenoy, T. Murphy, L. Tardio, P. Burgio, S. J. Projan, O. Schneewind, L. Alksne // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53, N 3. – P. 480–486.
196. Frankel, B. A. Vinyl sulfones: inhibitors of SrtA, a transpeptidase required for cell wall protein anchoring and virulence in *Staphylococcus aureus* [Текст] / B. A. Frankel, M. Bentley, R. G. Kruger, D. G. McCafferty // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, N 11. – P. 3404–3405.
197. Oh, K. B. Discovery of diarylacrylonitriles as a novel series of small molecule sortase A inhibitors [Текст] / K. B. Oh, S. H. Kim, J. Lee, W. J. Cho, T. Lee, S. Kim // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, N 10. – P. 2418–2421.
198. Suree, N. Recent advances towards new anti-infective agents that inhibit cell surface protein anchoring in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive pathogens [Текст] / N. Suree, M. E. Jung, R. T. Clubb // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7, N 10. – P. 991–1000.
199. Kruger, R. G. Development of a high-performance liquid chromatography assay and revision of kinetic parameters for the *Staphylococcus aureus* sortase transpeptidase SrtA [Текст] / R. G. Kruger, P. Dostal, D. G. McCafferty // *Anal. Biochem.* – 2004. – Vol. 326, N 1. – P. 42–48.
200. Singh, J. The resurgence of covalent drugs [Текст] / J. Singh, R. C. Petter, T. A. Baillie, A. Whitty // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 307–317.
201. Frankel, B. A. *Staphylococcus aureus* sortase transpeptidase SrtA: insight into the kinetic mechanism and evidence for a reverse protonation catalytic mechanism [Текст] / B. A. Frankel, R. G. Kruger, D. E. Robinson, N. L. Kelleher, D. G. McCafferty // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44, N 33. – P. 11188–11200.
202. Lang, P. T. DOCK 6: combining techniques to model RNA-small molecule complexes [Текст] / P. T. Lang, S. R. Brozell, S. Mukherjee, E. F. Pettersen, E. C. Meng, V. Thomas, R. C. Rizzo, D. A. Case, T. L. James, I. D. Kuntz // *RNA.* – 2009. – Vol. 15, N 6. – P. 1219–1230.
203. Clatworthy, A. E. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy [Текст] / A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung // *Nat. Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 3, N 9. – P. 541–548.

204. Oh, K. B. Therapeutic effect of (Z)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl) acrylonitrile (DMMA) against *Staphylococcus aureus* infection in a murine model [Текст] / K. B. Oh, K. W. Nam, H. Ahn, J. Shin, S. Kim, W. Mar // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 396, N 2. – P. 440–444.

205. Zhang, J. Antiinfective therapy with a small molecule inhibitor of *Staphylococcus aureus* sortase [Текст] / J. Zhang, H. Liu, K. Zhu, S. Gong, S. Dramsi, Y. T. Wang, J. Li, F. Chen, R. Zhang, L. Zhou, L. Lan, H. Jiang, O. Schneewind, C. Luo, C. G. Yang // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – Vol. 111, N 37. – P. 13517–13522.

206. Potashman, M. H. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design [Текст] / M. H. Potashman, M. E. Duggan // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, N 5. – P. 1231–1246.

207. Lorand, L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: from basic research to medicine [Текст] / L. Lorand // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3, N 7. – P. 1337–1348.

208. Gachet, C. P2Y<sub>12</sub> receptors in platelets and other hematopoietic and non-hematopoietic cells [Текст] / C. Gachet // Purinergic Signal. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 609–619.

209. Norgard, N. B. Clopidogrel attenuates coated-platelet production in patients undergoing elective coronary catheterization [Текст] / N. B. Norgard, S. Saya, C. L. Hann, T. A. Hennebry, E. Schechter, G. L. Dale // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2008. – Vol. 52, N 6. – P. 536–539.

210. Heemskerk, J. W. Platelet activation and blood coagulation [Текст] / J. W. Heemskerk, E. M. Bevers, T. Lindhout // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 88, N 2. – P. 186–193.

211. Dale, G. L. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface [Текст] / G. L. Dale, P. Friese, P. Batar, S. F. Hamilton, G. L. Reed, K. W. Jackson, K. J. Clemetson, L. Alberio // Nature. – 2002. – Vol. 415, N 6868. – P. 175–179.

212. Pantelev, M. A. Two subpopulations of thrombin-activated platelets differ in their binding of the components of the intrinsic factor X-activating complex [Текст] / M. A. Pantelev, N. M. Ananyeva, N. J. Greco, F. I. Ataulakhanov, E. L. Saenko // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3, N 11. – P. 2545–2553.

213. Котова, Я. Н. Влияние ингибиторов цистеиновых протеиназ на тромбоцитарное и плазменное звенья системы свертывания крови [Текст] / Я. Н. Котова, Е. А. Костанова, М. А. Розенфельд, Е. И. Синауридзе, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // Биол. мембраны. – 2009. – Т. 26, № 6. – С. 514–520.

214. Santos, M. M. Michael acceptors as cysteine protease inhibitors [Текст] / M. M. Santos, R. Moreira // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7, N 10. – P. 1040–1050.
215. Meadows, D. C. Vinyl sulfones: synthetic preparations and medicinal chemistry applications [Текст] / D. C. Meadows, J. Gervay-Hague // *Med. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 26, N 6. – P. 793–814.
216. U.S. Patent 3,930,001. 2-(Substituted)-5,6-dihydro-4H-1,4-thiazines used for the control of rice blast [Текст] / Koch R. C.; Pfizer Inc. (New York, NY) – 30.12.1975. – 5 pp.
217. Gaumont, A. C. Overview of the chemistry of 2-thiazolines [Текст] / A. C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, N 3. – P. 1371–1401.
218. Flaumenhaft, R. Discovery-based strategies for studying platelet function [Текст] / R. Flaumenhaft, J. R. Dilks // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 350–357.
219. Spring, D .R. Chemical genetics to chemical genomics: small molecules offer big insights [Текст] / D .R. Spring // *Chem. Soc. Rev.* – 2005. – Vol. 34, N 6. – P. 472–482.
220. Jackson, S. P. Arterial thrombosis – insidious, unpredictable and deadly [Текст] / S. P. Jackson // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 1423–1436.
221. Mackman, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis [Текст] / N. Mackman // *Nature.* – 2008. – Vol. 451, N 7181. – P. 914–918.
222. БУТЫЛИН, А. А. Пространственная динамика свёртывания крови [Текст] / А. А. БУТЫЛИН, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева).* – 2007. – Т. LI, № 1. – С. 45–50.
223. Hughes, B. First oral warfarin alternative approved in the US [Текст] / B. Hughes // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2010. – Vol. 9, N 12. – P. 903–906.
224. Nar, H. The role of structural information in the discovery of direct thrombin and factor Xa inhibitors [Текст] / H. Nar // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 33, N 5. – P. 279–288.
225. Schweizer, E. Multipolar interactions in the D pocket of thrombin: large differences between tricyclic imide and lactam inhibitors [Текст] / E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, J. A. Olsen, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, D. W. Banner, F. Diederich // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4, N 12. – P. 2364–2375.
226. Straub, A. Oral, direct thrombin and factor Xa inhibitors: the replacement for warfarin, leeches, and pig intestines? [Текст] / A. Straub, S. Roehrig, A. Hillisch // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50, N 20. – P. 4574–4590.

227. Stempelj, M. Histamine release, an undesired effect of thrombin inhibitors with basic character, is mediated through direct activation of G<sub>i</sub> proteins [Текст] / M. Stempelj, M. Zorko, L. Peternel, U. Urleb, I. Ferjan // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 538, N 1-3. – P. 182–187.

228. Tucker, T. J. Design and synthesis of a series of potent and orally bioavailable noncovalent thrombin inhibitors that utilize nonbasic groups in the P1 position [Текст] / T. J. Tucker., S. F. Brady, W. C. Lumma, S. D. Lewis, S. J. Gardell, A. M. Naylor-Olsen, Y. Yan, J. T. Sisko, K. J. Stauffer, B. J. Lucas, J. J. Lynch, J. J. Cook, M. T. Stranieri, M. A. Holahan, E. A. Lyle, E. P. Baskin, I. W. Chen, K. B. Dancheck, J. A. Krueger, C. M. Cooper, J. P. Vacca // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, N 17. – P. 3210–3219.

229. Baum, B. More than a simple lipophilic contact: a detailed thermodynamic analysis of nonbasic residues in the S1 pocket of thrombin [Текст] / B. Baum, M. Mohamed, M. Zayed, C. Gerlach, A. Heine, D. Hangauer, G. Klebe // *J. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 390, N 1. – P. 56–69.

230. Halgren, T. A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94 [Текст] / T. A. Halgren // *J. Comput. Chem.* – 1996. – Vol. 17, N 5-6. – P. 490–519.

231. O'Boyle, N. M. Open Babel: An open chemical toolbox [Текст] / N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, G. R. Hutchison // *J. Cheminform.* – 2011. – Vol. 3. – P. 33.

232. Morris, G. M. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility [Текст] / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, A. J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2009. – Vol. 30, N 16. – P. 2785–2791.

233. Lu, Y. Halogen bonding – a novel interaction for rational drug design? [Текст] / Y. Lu, T. Shi, Y. Wang, H. Yang, X. Yan, X. Luo, H. Jiang, W. Zhu // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, N 9. – P. 2854–2862.

234. Wu, E. L. Selectivity of neutral/weakly basic P1 group inhibitors of thrombin and trypsin by a molecular dynamics study [Текст] / E. L. Wu, K. Han, J. Z. H. Zhang // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14, N 28. – P. 8704–8714.

235. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [Текст] / O. Trott, A. J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2010. – Vol. 31, N 2. – P. 455–461.

236. McGann, M. FRED pose prediction and virtual screening accuracy [Текст] / M. McGann // *J. Chem. Inf. Model.* – 2011. – Vol. 51, N 3. – P. 578–596.

237. Вацадзе, С. З. Новая стереоселективная внутримолекулярная окислительно-восстановительная реакция в системе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она [Текст] / С. З. Вацадзе, В. С. Тюрин, А. И. Зацман, М. А. Манаенкова, В. С. Семашко, Д. П. Крутько, Н. В. Зык, А. В. Чураков, Л. Г. Кузьмина // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 42, Вып. 8. – С. 1244–1249.

238. Kudryavtsev, K. V. *syn*-3-(4-Chlorobenzyl)-1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol [Текст] / K. V. Kudryavtsev, S. Z. Vatsadze, V. S. Semashko, A. V. Churakov // Acta Crystallogr. Sect. E. – 2012. – Vol. 68, Part 8. – P. o2373.

239. Nilsson, M. Compounds binding to the S2-S3 pockets of thrombin [Текст] / M. Nilsson, M. Hämäläinen, M. Ivarsson, J. Gottfries, Y. Xue, S. Hansson, R. Isaksson, T. Fex // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, N 9. – P. 2708–2715.

240. Matter, H. Evidence for C-Cl/C-Br... $\pi$  interactions as an important contribution to protein-ligand binding affinity [Текст] / H. Matter, M. Nazaré, S. Güssregen, D. W. Will, H. Schreuder, A. Bauer, M. Urmann, K. Ritter, M. Wagner, V. Wehner // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48, N 16. – P. 2911–2916.

241. Metrangolo, P. Halogen bonding based recognition processes: a world parallel to hydrogen bonding [Текст] / P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati // Acc. Chem. Res. – 2005. – Vol. 38, N 5. – P. 386–395.

242. Free, S. M. Jr. A mathematical contribution to structure-activity studies [Текст] / S. M. Free Jr., J. W. Wilson // J. Med. Chem. – 1964. – Vol. 7, N 4. – P. 395–399.

243. Lipinski, C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [Текст] / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Adv. Drug Delivery Rev. – 1997. – Vol. 23, N 1-3. – P. 3–25.

244. Congreve, M. A 'rule of three' for fragment-based lead discovery? [Текст] / M. Congreve, R. Carr, C. Murray, H. Jhoti // Drug Discov. Today. – 2003. – Vol. 8, N 19. – P. 876–877.

245. Zbinden, K. G. Design of novel aminopyrrolidine factor Xa inhibitors from a screening hit [Текст] / K. G. Zbinden, L. Anselm, D. W. Banner, J. Benz, F. Blasco, G. Decoret, J. Himber, B. Kuhn, N. Panday, F. Ricklin, P. Risch, D. Schlatter, M. Stahl, S. Thomi, R. Unger, W. Haap // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, N 7. – P. 2787–2795.

246. Кольтовер, В. К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам [Текст] / В. К. Кольтовер // Изв. Акад. наук. Сер. хим. – 2010. – № 1. – С. 37–43.

247. Grune, T. Lipid peroxidation research in Europe and the COST B35 action 'Lipid Peroxidation Associated Disorders' [Текст] / T. Grune, N. Zarkovic, K. Kalliopi // *Free Radic. Res.* – 2010. – Vol. 44, N 10. – P. 1095–1097.

248. Guéraud, F. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products [Текст] / F. Guéraud, M. Atalay, N. Bresgen, A. Cipak, P. M. Eckl, L. Huc, I. Jouanin, W. Siems, K. Uchida // *Free Radic. Res.* – 2010. – Vol. 44, N 10. – P. 1098–1124.

249. Пат. 2473540 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> C07C 323/18, A61K 31/095, A61P 39/06. Амиды 2-(2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты, обладающие антиоксидантной активностью, и способ их получения [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. Т. Берберова, В. П. Осипова, Н. А. Антонова; заявитель и патентообладатель Астрахан. госуд. технич. ун-т. – № 2011122906/04; заявл. 06.06.2011; опубл. 27.01.2013, Бюл. № 3. – 11 с.

250. Amorati, R. Modulation of the antioxidant activity of phenols by non-covalent interactions [Текст] / R. Amorati, L. Valgimigli // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, N 21. – P. 4147–4158.

251. Day, B. J. Antioxidant therapeutics: Pandora's box [Текст] / B. J. Day // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 66. – P. 58–64.

252. Zhang, H. Y. Evolutionary inspirations for drug discovery [Текст] / H. Y. Zhang, L. L. Chen, X. J. Li, J. Zhang // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, N 10. – P. 443–448.

253. Yehye, W. A. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): a review [Текст] / W. A. Yehye, N. A. Rahman, A. Ariffin, S. B. Abd Hamid, A. A. Alhadi, F. A. Kadir, M. Yaeghoobi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 295–312.

254. Martins, N. In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps [Текст] / N. Martins, L. Barros, I. C. F. R. Ferreira // *Trends Food Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1–12.

255. Suzuki, H. Roles of oxidative stress in stomach disorders [Текст] / H. Suzuki, T. Nishizawa, H. Tsugawa, S. Mogami, T. Hibi // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 50, N 1. – P. 35–39.

256. Yuan, Y. Peptic ulcer disease today [Текст] / Y. Yuan, I. T. Padol, R. H. Hunt // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 80–89.

257. Sostres, C. Gastrointestinal effects of aspirin [Текст] / C. Sostres, A. Lanas // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8, N 7. – P. 385–394.

258. Mullin, J. M. Proton pump inhibitors: actions and reactions [Текст] / J. M. Mullin, M. Gabello, L. J. Murray, C. P. Farrell, J. Bellows, K. R. Wolov, K. R. Kearney, D. Rudolph, J. J. Thornton // *Drug Discov. Today*. – 2009. – Vol. 14, N 13-14. – P. 647–660.
259. Szabo, S. "Gastric cytoprotection" is still relevant [Текст] / S. Szabo // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29, Suppl. 4. – P. 124–132.
260. Das, D. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration [Текст] / D. Das, D. Bandyopadhyay, M. Bhattacharjee, R. K. Banerjee // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 23, N 1. – P. 8–18.
261. Bandyopadhyay, D. Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin [Текст] / D. Bandyopadhyay, A. Chattopadhyay // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13, N 10. – P. 1187–1202.
262. Naito, Y. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities [Текст] / Y. Naito, T. Yoshikawa // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 4, N 3. – P. 261–270.
263. Spirt, M. J. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy [Текст] / M. J. Spirt // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol. 26, N 2. – P. 197–213.
264. Falalyeyeva, T. M. Effect of Glyprolines on homeostasis of gastric mucosa in rats with stress ulcers [Текст] / T. M. Falalyeyeva, G. E. Samonina, T. V. Beregovaya, L. A. Andreeva, E. V. Dvorshchenko // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 149, N 1. – P. 26–28.
265. Falalyeyeva, T. M. Effect of Glyprolines PGP, GP, and PG on homeostasis of gastric mucosa in rats with experimental ethanol-induced gastric ulcers [Текст] / T. M. Falalyeyeva, G. E. Samonina, T. V. Beregovaya, L. A. Andreeva, E. A. Dvorshchenko // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 149, N 6. – P. 699–701.
266. Takagi, K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats [Текст] / K. Takagi, Y. Kasuya, K. Watanabe // *Chem. Pharm. Bull.* – 1964. – Vol. 12, N 4. – P. 465–472.
267. Uramoto, H. Gastric mucosal protection induced by restraint and water-immersion stress in rats [Текст] / H. Uramoto, T. Ohno, T. Ishihara // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 54, N 3. – P. 287–298.
268. Sasaki, M. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents [Текст] / M. Sasaki, T. Joh // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2007. – Vol. 40. – P. 1–12.

269. deFoneska, A. Gastroduodenal mucosal defense [Текст] / A. deFoneska, J. D. Kaunitz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26, N 6. – P. 604–610.
270. Takeuchi, K. Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity [Текст] / K. Takeuchi, S. Kato, K. Amagase // *J. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 114, N 3. – P. 248–261.
271. Dey, I. Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract [Текст] / I. Dey, M. Lejeune, K. Chadee // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 149, N 6. – P. 611–623.
272. Sugimoto, Y. Prostaglandin E receptors [Текст] / Y. Sugimoto, S. Narumiya // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, N 16. – P. 11613–11617.
273. Hirata, T. Prostanoid receptors [Текст] / T. Hirata, S. Narumiya // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111, N 10. – P. 6209–6230.
274. Millar, R. P. The year in G protein-coupled receptor research [Текст] / R. P. Millar, C. L. Newton // *Mol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 261–274.
275. Vroiling, B. GPCRDB: information system for G protein-coupled receptors [Текст] / B. Vroiling, M. Sanders, C. Baakman, A. Borrmann, S. Verhoeven, J. Klomp, L. Oliveira, J. de Vlieg, G. Vriend // *Nucleic Acids Res.* – 2011. – Vol. 39, Database iss. – P. D309–D319.
276. Larkin, M. A. Clustal W and Clustal X version 2.0 [Текст] / M. A. Larkin, G. Blackshields, N. P. Brown, R. Chenna, P. A. McGettigan, H. McWilliam, F. Valentin, I. M. Wallace, A. Wilm, R. Lopez, J. D. Thompson, T. J. Gibson, D. G. Higgins // *Bioinformatics.* – 2007. – Vol. 23, N 21. – P. 2947–2948.
277. Kedzie, K. M. A single amino-acid substitution in the EP2 prostaglandin receptor confers responsiveness to prostacyclin analogs [Текст] / K. M. Kedzie, J. E. Donello, H. A. Krauss, J. W. Regan, D. W. Gil // *Mol. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54, N 3. – P. 584–590.
278. Ramachandran, G. N. Stereochemistry of polypeptide chain configurations [Текст] / G. N. Ramachandran, C. Ramakrishnan, V. Sasisekharan // *J. Mol. Biol.* – 1963. – Vol. 7. – P. 95–99.
279. Liu, S. Quercetin protects against ethanol-induced oxidative damage in rat primary hepatocytes [Текст] / S. Liu, W. Hou, P. Yao, B. Zhang, S. Sun, A. K. Nussler, L. Liu // *Toxicol. in Vitro.* – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 516–522.
280. Franke, A. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach [Текст] / A. Franke, S. Teyssen, M. V. Singer // *Dig. Dis.* – 2005. – Vol. 23, N 3-4. – P. 204–213.



281. Ramesh, S. T. Effect of central administration of ondansetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist on gastric and duodenal ulcers [Текст] / S. T. Ramesh, M. Asad, S. S. Dhamanigi, V. S. Prasad // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23, N 3. – P. 303–309.
282. Hawkey, C. J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. Facts and figures multiply, but do they add up? [Текст] / C. J. Hawkey // *BMJ.* – 1990. – Vol. 300. – P. 278–284.
283. Halter, F. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives [Текст] / F. Halter, A. Tarnawski, A. Schmassmann, B. Peskar // *Gut.* – 2001. – Vol. 49, N 3. – P. 443–453.
284. Ng, S. C. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury [Текст] / S. C. Ng, F. K. L. Chan // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26, N 6. – P. 611–617.
285. Laine, L. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside [Текст] / L. Laine, K. Takeuchi, A. Tarnawski // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135, N 1. – P. 41–60.
286. Seo, P. J. Comparison of indomethacin, diclofenac and aspirin-induced gastric damage according to age in rats [Текст] / P. J. Seo, N. Kim, J. H. Kim, B. H. Lee, R. H. Nam, H. S. Lee, J. H. Park, M. K. Lee, H. Chang, H. C. Jung, I. S. Song // *Gut Liver.* – 2012. – Vol. 6, N 2. – P. 210–217.
287. Shea-Donohue, T. Aspirin-induced changes in gastric function: role of endogenous prostaglandins and mucosal damage [Текст] / T. Shea-Donohue, L. Steel, E. Montcalm-Mazzilli, A. Dubois // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 98, N 2. – P. 284–292.
288. Маркевич, А. А. Скрининг синтезированных низкомолекулярных органических соединений по их эффективности в профилактике поражений слизистой оболочки желудка [Текст] / А. А. Маркевич, Е. П. Гадилия, Т. М. Фалалеева, Л. И. Остапченко, К. В. Кудрявцев // *Вестн. пробл. биол. медиц.* – 2013. – Т. 1 (102), № 3. – С. 116–121.
289. Кудрявцев, К. В. Использование новых низкомолекулярных органических соединений в профилактике вызванных аспирином эрозивно-язвенных поражений у крыс [Текст] / К. В. Кудрявцев, А. А. Маркевич, А. В. Вирченко, Т. М. Фалалеева, Т. В. Береговая, Л. И. Остапченко // В сб. «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – Киев–Луганск. – 2012. – Вып. 5 (113). – С. 458–464.

290. Song, Y. Heterocycle-thioacetic acid motif: a privileged molecular scaffold with potent, broad-ranging pharmacological activities [Текст] / Y. Song, P. Zhan, X. Liu // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19, N 40. – P. 7141–7154.

291. Forman, H. J. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo [Текст] / H. J. Forman, K. J. A. Davies, F. Ursini // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 66. – P. 24–35.

292. Гадилия, Е. П. Скрининг синтезированных низкомолекулярных органических соединений по их эффективности в лечении язв на лабораторных животных [Текст] / Е. П. Гадилия, Л. И. Остапченко, А. А. Маркевич, Т. М. Фалалеева, К. В. Кудрявцев // *Мир медиц. биол.* – 2013. – Т. 9, № 3 (39). – С. 16–20.

293. Пат. 2527683 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К 31/10, А61Р 1/04. Способ профилактики и лечения язвенной болезни желудка, вызываемой стрессом [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. С. Зефилов, Т. М. Фалалеева, Т. В. Береговая, Л. И. Остапченко; заявитель и патентообладатель Моск. госуд. ун-т, Киев. нац. ун-т. – № 2013122042/15; заявл. 14.05.2013; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 25. – 16 с. : ил.

294. Пат. 2527334 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К 31/10, А61К 31/095, А61Р 1/04. Способ профилактики и лечения язвенной болезни желудка, вызываемой приёмом этанолсодержащих жидкостей [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. С. Зефилов, Т. М. Фалалеева, Т. В. Береговая, Л. И. Остапченко; заявитель и патентообладатель Моск. госуд. ун-т, Киев. нац. ун-т. – № 2013122041/15; заявл. 14.05.2013; опубл. 27.08.2014, Бюл. № 24. – 13 с. : ил.

295. Пат. 2530615 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К 31/16, А61Р 1/04. Способ профилактики и лечения язвенных поражений желудка, вызываемых приёмом нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [Текст] / К. В. Кудрявцев, Н. С. Зефилов, Т. М. Фалалеева, Т. В. Береговая, Л. И. Остапченко; заявитель и патентообладатель Моск. госуд. ун-т, Киев. нац. ун-т. – № 2013122040/15; заявл. 14.05.2013; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 28. – 18 с. : ил.

296. Parker, W. B. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer [Текст] / W. B. Parker // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, N 7. – P. 2880–2893.

297. New (*RS*)-benzoxazepin-purines with antitumour activity: The chiral switch from (*RS*)-2,6-dichloro-9-[1-(*p*-nitrobenzenesulfonyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-9*H*-purine [Текст] / L. C. López-Cara, A. Conejo-García, J. A. Marchal, G. Macchione, O. Cruz-López, H. Boulaiz, M. A. García, F. Rodríguez-Serrano, A. Ramírez, C. Cativiela, A. I. Jiménez, J. M. García-Ruiz, D. Choquesillo-Lazarte, A. Aránega, J. M. Campos // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, N 1. – P. 249–258.

298. Conejo-García, A. Synthesis and anticancer activity of (*RS*)-9-(2,3-dihydro-1,4-benzoxaheteroin-2-ylmethyl)-9*H*-purines [Текст] / A. Conejo-García, M. E. García-Rubiño, J. A. Marchal, M. C. Núñez, A. Ramírez, S. Cimino, M. Á. García, A. Aránega, M. A. Gallo, J. M. Campos // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46, N 9. – P. 3795–3801.

299. Morales, F. *p*-Nitrobenzenesulfonamides and their fluorescent dansylsulfonamides derived from *N*-alkylated *o*-(purine-methyl)anilines as novel antitumour agents [Текст] / F. Morales, A. Conejo-García, A. Ramirez, C. Morata, J. A. Marchal, J. M. Campos // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 76615–76619.

300. Ramírez, A. HER2-signaling pathway, JNK and ERKs kinases, and cancer stem-like cells are targets of Bozopinib small compound [Текст] / A. Ramírez, H. Boulaiz, C. Morata-Tarifa, M. Perán, G. Jiménez, M. Picon-Ruiz, A. Agil, O. Cruz-López, A. Conejo-García, J. M. Campos, A. Sánchez, M. A. García, J. A. Marchal // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5, N 11. – P. 3590–3606.

301. Cookson, M. S. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline [Текст] / M. S. Cookson, B. J. Roth, P. Dahm, C. Engstrom, S. J. Freedland, M. Hussain, D. W. Lin, W. T. Lowrance, M. H. Murad, W. K. Oh, D. F. Penson, A. S. Kibel // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, N 2. – P. 429–438.

302. van der Crujisen-Koeter, I. W. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam [Текст] / I. W. van der Crujisen-Koeter, A. N. Vis, M. J. Roobol, M. F. Wildhagen, H. J. de Koning, T. H. van der Kwast, F. H. Schröder // J. Urol. – 2005. – Vol. 174, N 1. – P. 121–125.

303. Mazerski, J. The geometry of intercalation complex of antitumor mitoxantrone and ametantrone with DNA: molecular dynamics simulations [Текст] / J. Mazerski, S. Martelli, E. Borowski // Acta Biochim. Pol. – 1998. – Vol. 45, N 1. – P. 1–11.

304. Hauser, A. R. Estramustine phosphate sodium [Текст] / A. R. Hauser, R. Merryman // Drug Intell. Clin. Pharm. – 1984. – Vol. 18, N 5. – P. 368–374.

305. Rowinsky, E. K. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) [Текст] / E. K. Rowinsky, E. A. Eisenhauer, V. Chaudhry, S. G. Arbuck, R. C. Donehower // Semin. Oncol. – 1993. – Vol. 20, N 4, Suppl 3. – P. 1–15.

306. Kudryavtsev, K. V. 2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-4-(3-(trifluoromethyl)-phenyl)thiazole [Текст] / K. V. Kudryavtsev, A. V. Churakov, J. H. Guh // Acta Crystallogr. Sect. E. – 2013. – Vol. 69, Part 2. – P. o238.

307. Yu, C. C. KUD773, a phenylthiazole derivative, displays anticancer activity in human hormone-refractory prostate cancers through inhibition of tubulin

polymerization and anti-Aurora A activity [Текст] / C. C. Yu, S. P. Liu, J. L. Hsu, J. T. A. Hsu, K. V. Kudryavtsev, J. H. Guh // *J. Biomed. Sci.* – 2015. – Vol. 22. – Art. 2.

308. Foster, I. Cancer: A cell cycle defect [Текст] / I. Foster // *Radiography.* – 2008. – Vol. 14. – P. 144–149.

309. Williams, G. H. The cell cycle and cancer [Текст] / G. H. Williams, K. Stoeber // *J. Pathol.* – 2012. – Vol. 226, N 2. – P. 352–364.

310. Diaz-Moralli, S. Targeting cell cycle regulation in cancer therapy [Текст] / S. Diaz-Moralli, M. Tarrado-Castellarnau, A. Miranda, M. Cascante // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 138, N 2. – P. 255–271.

311. Sarkar, T. Interaction of pseudolaric acid B with the colchicine site of tubulin [Текст] / T. Sarkar, T. L. Nguyen, Z. W. Su, J. Hao, R. Bai, R. Gussio, S. X. Qiu, E. Hamel // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84, N 4. – P. 444–450.

312. Lens, S. M. Shared and separate functions of polo-like kinases and aurora kinases in cancer [Текст] / S. M. Lens, E. E. Voest, R. H. Medema // *Nat. Rev. Cancer.* – 2010. – Vol. 10, N 12. – P. 825–841.

313. Liu, Q. Aurora A, mitotic entry, and spindle bipolarity [Текст] / Q. Liu, J. V. Ruderman // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2006. – Vol. 103, N 15. – P. 5811–5816.

314. Cowley, D. O. Aurora-A kinase is essential for bipolar spindle formation and early development [Текст] / D. O. Cowley, J. A. Rivera-Pérez, M. Schliekelman, Y. J. He, T. G. Oliver, L. Lu, R. O'Quinn, E. D. Salmon, T. Magnuson, T. Van Dyke // *Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 29, N 4. – P. 1059–1071.

315. Keen, N. Aurora-A kinase inhibitors as anticancer agents [Текст] / N. Keen, S. Taylor // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 927–936.

316. Yan, A. Aurora-A kinase inhibitor scaffolds and binding modes [Текст] / A. Yan, L. Wang, S. Xu, J. Xu // *Drug Discov. Today.* – 2011. – Vol. 16, N 5-6. – P. 260–269.

317. Zhang, J. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors [Текст] / J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – Vol. 9, N 1. – P. 28–39.

318. Martin, M. P. A novel mechanism by which small molecule inhibitors induce the DFG flip in Aurora A [Текст] / M. P. Martin, J. Y. Zhu, H. R. Lawrence, R. Pireddu, Y. Luo, R. Alam, S. Ozcan, S. M. Sebti, N. J. Lawrence, E. Schönbrunn // *ACS Chem. Biol.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. 698–706.

319. Jubb, H. Structural biology and drug discovery for protein–protein interactions [Текст] / H. Jubb, A. P. Higuieruelo, A. Winter, T. L. Blundell // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 33, N 5. – P. 241–248.

320. Ivanov, A. A. Targeting protein–protein interactions as an anticancer strategy [Текст] / A. A. Ivanov, F. R. Khuri, H. Fu // Trends Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 34, N 7. – P. 393–400.
321. Mah, R. Drug discovery considerations in the development of covalent inhibitors [Текст] / R. Mah, J. R. Thomas, C. M. Shafer // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 24, N 1. – P. 33–39.
322. Guha, M. Imbruvica – next big drug in B-cell cancer – approved by FDA [Текст] / M. Guha // Nat. Biotechnol. – 2014. – Vol. 32, N 2. – P. 113–115.
323. Ayeni, D. Emerging agents and new mutations in EGFR-mutant lung cancer [Текст] / D. Ayeni, K. Politi, S. B. Goldberg // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, N 17. – P. 3818–3820.
324. Liu, Q. mTOR Mediated Anti-Cancer Drug Discovery [Текст] / Q. Liu, C. Thoreen, J. Wang, D. Sabatini, N. S. Gray // Drug Discov. Today Ther. Strateg. – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 47–55.
325. Chan, S. Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer [Текст] / S. Chan // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 91, N 8. – P. 1420–1424.
326. Ola, M. S. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis [Текст] / M. S. Ola, M. Nawaz, H. Ahsan // Mol. Cell. Biochem. – 2011. – Vol. 351, N 1-2. – P. 41–58.
327. Schneider, P. Apoptosis induced by death receptors [Текст] / P. Schneider, J. Tschopp // Pharm. Acta Helv. – 2000. – Vol. 74, N 2-3. – P. 281–286.
328. Persad, R. A. Modern chemotherapy strategies for management of ‘Hormone Resistant Prostate Cancer’ (HRPC) – When should the urologist refer? [Текст] / R. A. Persad, A. Bahl // Br. J. Med. Surg. Urol. – 2009. – Vol. 2. – P. 92–99.
329. Seng, S. M. Cytotoxic chemotherapy for castration resistant prostate cancer: 2010 and beyond [Текст] / S. M. Seng, C.-K. Tsao, M. D. Galsky, W. K. Oh // Drug Discov. Today Ther. Strateg. – 2010. – Vol. 7. – P. 17–22.
330. Edlind, M. P. PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance [Текст] / M. P. Edlind, A. C. Hsieh // Asian J. Androl. – 2014. – Vol. 16, N 3. – P. 378–386.
331. Vincent, E. E. Akt phosphorylation on Thr308 but not on Ser473 correlates with Akt protein kinase activity in human non-small cell lung cancer [Текст] / E. E. Vincent, D. J. Elder, E. C. Thomas, L. Phillips, C. Morgan, J. Pawade, M. Sohail, M. T.

May, M. R. Hetzel, J. M. Tavaré / *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104, N 11. – P. 1755–1761.

332. Moldoveanu, T. Many players in BCL-2 family affairs [Текст] / T. Moldoveanu, A. V. Follis, R. W. Kriwacki, D. R. Green // *Trends Biochem. Sci.* – 2014. – Vol. 39, N 3. – P. 101–111.

333. Wu, S. B. Role of AMPK-mediated adaptive responses in human cells with mitochondrial dysfunction to oxidative stress [Текст] / S. B. Wu, Y. T. Wu, T. P. Wu, Y. H. Wei // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840, N 4. – P. 1331–1344.

334. Hausmann, M. BCL-2 modifying factor (BMF) is a central regulator of anoikis in human intestinal epithelial cells [Текст] / M. Hausmann, K. Leucht, C. Ploner, S. Kiessling, A. Villunger, H. Becker, C. Hofmann, W. Falk, M. Krebs, S. Kellermeier, M. Fried, J. Schölmerich, F. Obermeier, G. Rogler // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 30. – P. 26533–26540.

335. Peinado, H. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis [Текст] / H. Peinado, F. Portillo, A. Cano // *Int. J. Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 48, N 5-6. – P. 365–375.

336. Carracedo, A. The PTEN-PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks [Текст] / A. Carracedo, P. P. Pandolfi // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27, N 41. – P. 5527–5541.

337. Velcheti, V. Pathogenesis of prostate cancer: lessons from basic research [Текст] / V. Velcheti, S. Karnik, S. F. Bardot, O. Prakash // *Ochsner J.* – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 213–218.

338. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals [Текст] / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – 5th ed. – Butterworth-Heinemann: Bodmin, Cornwall. – 2003. – 609 P.

339. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX [Текст] / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A.* – 2008. – Vol. 64, N 1. – P. 112–122.

340. Yavuz, S. Facile method for 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides: highly stereoselective synthesis of substituted pyrrolidine derivatives [Текст] / S. Yavuz, H. Özkan, G. Tok, A. Dişli // *J. Heterocyclic Chem.* – 2013. – Vol. 50, N 11. – P. 1437–1440.

341. Zhou, J. A short synthesis of 1-vinyluracil and 1-vinylthimine [Текст] / J. Zhou, P. B. Shevlin // *Synth. Comm.* – 1997. – Vol. 27, N 20. – P. 3591–3597.

342. Kawashima, H. Studies of purine N-oxides. II. The reaction of hypoxanthine 1-N-oxide and 2',3',5'-tri-O-acetylinosine 1-N-oxide with phosphoryl chloride [Текст] /

H. Kawashima, I. Kumashiro // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1967. – Vol. 40, N 3. – P. 639–641.

343. Кудрявцев, К. В. Новый подход к синтезу дибензодитиа- и бензотиаазакраун-эфиров с использованием реакции ароматизации 2-алкилтио(арилтио)циклогексанонов при бромировании [Текст] / К. В. Кудрявцев, В. В. Самошин // Химия гетероцикл. соединений. – 1997. – № 1. – С. 121–127.

344. Кудрявцев, К. В. Ароматизация алкилтио(арилтио)циклогексанов при бромировании и ее использование в синтезе [Текст]: дис ... канд. хим. наук: 02.00.03: защищена 30.05.96: утв. 30.11.96 / Кудрявцев Константин Викторович. – М., 1996. – 117 с. – Библиогр.: с. 105–117.

345. U.S. Patent Appl. 2008/0045560. Pyrrolidine and related derivatives useful as PR modulators [Текст] / Commons T. J., Fensome A., Hefferan G. D., McComas C. C. et al.; Wyeth (Madison, NJ) – 21.02.2008. – 25 pp.

346. Perdew, J. P. Generalized gradient approximation made simple [Текст] / J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // Phys. Rev. Lett. – 1996. – Vol. 77, N 18. – P. 3865–3868.

347. Laikov, D. N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules [Текст] / D. N. Laikov // Chem. Phys. Lett. – 2005. – Vol. 416, N 1-3. – P. 116–120.

348. Laikov, D. N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets [Текст] / D. N. Laikov // Chem. Phys. Lett. – 1997. – Vol. 281, N 1-3. – P. 151–156.

349. Jakalian, A. Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation [Текст] / A. Jakalian, D. B. Jack, C. I. Bayly // J. Comput. Chem. – 2002. – Vol. 23, N 16. – P. 1623–1641.

350. Pettersen, E. F. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis [Текст] / E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin // J. Comput. Chem. – 2004. – Vol. 25, N 13. – P. 1605–1612.

351. Sanner, M. F. Python: a programming language for software integration and development [Текст] / M. F. Sanner // J. Mol. Graph. Model. – 1999. – Vol. 17, N 1. – P. 57–61.

352. Hawkins, P. C. Conformer generation with OMEGA: algorithm and validation using high quality structures from the Protein Databank and Cambridge Structural Database [Текст] / P. C. Hawkins, A. G. Skillman, G. L. Warren, B. A. Ellingson, M. T. Stahl // J. Chem. Inf. Model. – 2010. – V. 50, N 4. – P. 572–584.

353. McGann, M. FRED and HYBRID docking performance on standardized datasets [Текст] / M. McGann // J. Comput. Aided Mol. Des. – 2012. – Vol. 26, N 8. – P. 897–906.
354. Kellenberger, E. sc-PDB: an annotated database of druggable binding sites from the Protein Data Bank [Текст] / E. Kellenberger, P. Muller, C. Schalon, G. Bret, N. Foata, D. Rognan // J. Chem. Inf. Model. – 2006. – Vol. 46, N 2. – P. 717–727.
355. Gaulton, A. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery [Текст] / A. Gaulton, L. J. Bellis, A. P. Bento, J. Chambers, M. Davies, A. Hersey, Y. Light, S. McGlinchey, D. Michalovich, B. Al-Lazikani, J. P. Overington // Nucleic Acids Res. – 2012. – Vol. 40, Database iss. – P. D1100–D1107.
356. Mysinger, M. M. Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E): better ligands and decoys for better benchmarking [Текст] / M. M. Mysinger, M. Carchia, J. J. Irwin, B. K. Shoichet // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, N 14. – P. 6582–6594.
357. Sing, T. ROCR: visualizing classifier performance in R [Текст] / T. Sing, O. Sander, N. Beerenwinkel, T. Lengauer // Bioinformatics. – 2005. – Vol. 21, N 20. – P. 3940–3941.
358. Gornall, A. G. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction [Текст] / A. G. Gornall, C. J. Bardawill, M. M. David // J. Biol. Chem. – 1949. – Vol. 177, N 2. – P. 751–766.
359. Callaway, J. K. A reliable procedure for comparison of antioxidants in rat brain homogenates [Текст] / J. K. Callaway, P. M. Beart, B. Jarrott // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 1998. – Vol. 39, N 3. – P. 155–162.
360. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Текст] / National Research Council. – 7th ed. – National Academy Press: Washington, DC. – 1996. – 125 P.