

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н.ВОРОЖЦОВА  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Чернышов Владимир Владимирович

**Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из  
[2.2.1]бициклических кетонов и их производных**

1.4.3. – Органическая химия

**Диссертация**

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н.

Яровая Ольга Ивановна

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	11
ФОРМИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО АЗОТСОДЕРЖАЩЕГО ЯДРА В РЕАКЦИЯХ МОНОТЕРПЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ .....	14
1.1. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, связанного с монотерпеновым фрагментом экзоциклической С-С или С-N связью .....	14
1.2. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, связанного с монотерпеновым фрагментом через линкер .....	22
1.3. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, конденсированного с монотерпеновым фрагментом .....	29
1.4. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, спиросочлененного с монотерпеновым фрагментом .....	48
1.5. Синтез АГС из монотерпенов и монотерпеноидов, сопровождающийся разрывом монотерпенового остова .....	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	57
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	59
2.1. Взаимодействие [2.2.1]бициклических кетонов с <i>o</i> -замещенными анилинами .....	61
2.2. Синтез конденсированных гетероциклических соединений из (+)-камфорной кислоты ..	85
2.3. Синтез циклических имидов (+)-камфорной кислоты .....	93
2.4. Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из (+)-кетопиновой кислоты .....	99
2.5. Формирование азотсодержащих гетероциклических ядер с двумя атомами азота модификацией карбоксильной группы (+)-камфолоновой кислоты .....	106
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	111
РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ .....	163
Список сокращений и условных обозначений .....	164
Список литературы .....	166

## ВВЕДЕНИЕ

Монотерпены представляют собой большую группу распространенных в природе соединений, образованных сочетанием двух изопреновых фрагментов [1]. Кислородсодержащие производные монотерпенов называются монотерпеноидами. Интерес к данному структурно и стереохимически разнообразному семейству природных соединений постоянно растет по двум основным причинам. Во-первых, благодаря особенностям строения, доступности и высокой энантиомерной чистоте, монотерпены и монотерпеноиды представляют собой перспективный исходный материал для дальнейших химических модификаций. Во-вторых, за счёт наличия липофильного монотерпенового фрагмента, обладающего нативной фармакологической активностью [2], продукты химических модификаций монотерпенов и монотерпеноидов могут обладать широким спектром разнообразной фармакологической активности [3,4].

**Актуальность темы исследования.** Одним из направлений медицинской химии, позволяющим получать субстанции эффективных лекарственных препаратов, является синтетическая трансформация природных соединений. Использование доступных вторичных метаболитов растений, обладающих фармакологической активностью, в качестве исходных соединений для дальнейших химических трансформаций является одним из эффективных подходов к получению полусинтетических лекарственных веществ.

Азотсодержащие гетероциклы входят в состав большого числа лекарственных веществ, синтетического и природного происхождения [5]. Число новых молекул, содержащих одно или несколько азотсодержащих гетероциклических ядер, с полезными фармакологическими свойствами регулярно растет. В ближайшее десятилетие ожидается рост доли новых азотсодержащих фармацевтических препаратов [6].

Объединение в одной молекуле двух фрагментов с доказанной фармакологической активностью представляет один из перспективных подходов к поиску органических соединений с направленным биологическим действием. Такая стратегия может привести к получению соединений, обладающих новым спектром фармакологических свойств по сравнению с исходными молекулами.

Таким образом, объединение азотсодержащих гетероциклов с монотерпеновыми фрагментами в одной молекуле является актуальной задачей, и может рассматриваться как многообещающий подход к синтезу соединений, обладающих перспективными видами активности в сочетании с низкой токсичностью [7–9].

**Степень разработанности темы.** В течение последних двух десятилетий наблюдается рост количества научных работ, посвященных синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений из монотерпенов и монотерпеноидов. В настоящее время в периодической литературе имеется множество научных публикаций, посвященных химическим трансформациям монотерпенов и их производных, приводящих к соединениям, содержащим как азотсодержащее гетероциклическое ядро, так и ациклический (циклический или бициклический) монотерпеновый остаток. Большинство работ посвящено простым модификациям карбонильных, карбоксильных и гидроксильных групп монотерпеноидов, приводящим к сложным эфирам, амидам, иминам и, реже, к тиоэфирам, содержащим одно или несколько азотсодержащих гетероциклических ядер. Однако работ, в которых монотерпен является базой для создания гетероциклического ядра – ограниченное количество. Наличие стереогенных центров в молекулах этих веществ может положительно сказываться на уровне энантиоселективности их фармакологического действия в сравнении с ахиральными аналогами и прототипами.

В связи с этим, синтез новых азотсодержащих гетероциклических соединений (АГС) из монотерпенов и их производных представляет важную и актуальную задачу не только медицинской химии, но и органической химии в целом.

**Цели и задачи.** Целью настоящей диссертационной работы является получение новых соединений из кетонов каркасного строения и их производных, содержащих карбоксильную группу, путем формирования пяти- и шестичленного гетероциклического ядра с одним и двумя атомами азота, а также *N*-замещенных 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов, и оценка противовирусных свойств полученных производных гетероциклических соединений.

Основными задачами данной работы являются:

1. Исследование кислотно-катализируемого взаимодействия кетонов каркасного строения ((+)-камфоры, (-)-фенхона, норкамфоры) с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом, 1,2-фенилендиамином.
2. Изучение реакции циклоконденсации (+)-камфорной кислоты с ароматическими/алифатическими диаминами, приводящей к формированию пяти- и шестичленных гетероциклов с двумя атомами азота.
3. Изучение реакции имидизации (+)-камфорной кислоты с участием первичных аминов и гидразидов.
4. Получение функциональных производных 1,2,4-оксадиазола, содержащих бициклический фрагмент в положении 5 гетероцикла, из (+)-кетопиновой кислоты.

5. Изучение построения гетероциклических систем 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола модификациями карбоксильной группы (+)- $\alpha$ -камфолоновой кислоты.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.** В результате проведенных исследований был синтезирован ряд новых соединений, содержащих гетероциклическую систему бензоксазола, бензтиазола, бензимидазола, хиनाзолина, оксадиазола, тиадиазола, перимидина, пириимидина, имидазола и (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-диона.

Исследована ранее не описанная в литературе реакция [2.2.1]бициклических кетонов ((+)-камфоры, (-)-фенхона и норкамфоры) с *o*-замещенными анилинами, сопровождающаяся раскрытием бициклического остова кетона и образованием бензоазолов, замещенных по положению 2 гетероцикла. Исходя из строения конечных продуктов, которое достоверно было установлено методами рентгеноструктурного анализа (РСА) и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляции, был предложен путь образования целевых бензоазолов из кетонов каркасного строения и *o*-замещенных анилинов, который включает в себя стадии формирования радикальных частиц. Интерпретация полученных результатов экспериментов ЭПР показала, что в исследуемых превращениях происходит образование радикальных частиц, причем с увеличением температуры и времени экспериментов, происходит увеличение концентрации радикальных частиц.

Впервые показана возможность одностадийного синтеза спироциклических производных (-)-фенхона, содержащих ядро хиназолинона, и исследована кристаллическая структура подобных соединений на примере (1*R*,2*S*,4*S*)-1,3,3-триметил-1'*H*-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она.

Осуществлен одnoreакторный синтез полициклических соединений, содержащих гетероциклические системы бензимидазола, перимидина, хиназолина, имидазолина и дигидропириимидина. Предложена эффективная методика синтеза целевых соединений, заключающаяся в нагревании (+)-камфорной кислоты с ароматическими диаминами без катализатора и растворителя, с алифатическими диаминами – кипячением смеси реагентов в феноле.

Изучена реакция имидизации (+)-камфорной кислоты с участием первичных алифатических аминов, первичных полифункциональных аминов и гидразидов. Найдены эффективные условия синтеза целевых имидов (+)-камфорной кислоты. Показано, что получение амидов (+)-камфорной кислоты активацией карбоксильных групп кислоты и последующим взаимодействием с N-нуклеофилами значительно затрудняется

преимущественным превращением (+)-камфорной кислоты в ангидрид бициклического строения.

Впервые осуществлен синтез ряда производных 1,2,4-оксадиазола, содержащих в положении 5 гетероцикла фрагмент бицикло[2.2.1]гептанона-2, а в положении 3 – алифатический, ароматический или гетероароматический заместитель. В качестве стартового соединения использовали (+)-кетопиновую кислоту, синтез которой осуществляли из производного (+)-камфоры – (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты.

Исследована возможность синтеза дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов модификацией карбоксильной группы (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты, синтез которой осуществлялся также из (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты.

Сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера исследована противовирусная активность всех синтезированных в работе соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1): рассчитаны значения полумаксимальной цитотоксической концентрации (CC<sub>50</sub>), концентрации полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) и показатели индексов селективности (SI, CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>). Результаты биологических исследований показали, что 1,2,4-оксадиазолы и их предшественники – имидамиды, полученные из (+)-кетопиновой кислоты представляют собой класс потенциальных противовирусных препаратов. Большинство полученных соединений являются нетоксичными *in vitro*, а некоторые из них также обладают низкими концентрациями полумаксимального ингибирования, вследствие чего имеют высокий показатель индекса селективности. Детальные исследования противовирусной активности 1,2,4-оксадиазолов и имидамидов, полученных из (+)-кетопиновой кислоты, проводятся в настоящее время. Полициклические соединения, полученные из (+)-камфорной кислоты и ароматических/алифатических диаминов обладают умеренной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1). Полицикл, содержащий ядро хиназолина, проявляет активность и в отношении других штаммов вируса гриппа А (H3N2, H5N2). Исследование противовирусной активности имидов (+)-камфорной кислоты в отношении флавивирусов (вируса Зика и вируса желтой лихорадки) показало, что имид, содержащий 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропильный заместитель у атома азота, обладает низкой концентрацией полумаксимального ингибирования в сочетании с низкой токсичностью, что делает его перспективным для дальнейших исследований.

Полученные результаты по противовирусной активности синтезированных азотсодержащих гетероциклических соединений, доступность исходных веществ ((+)-камфоры, (+)-камфорной кислоты и (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты), приемлемые выходы и масштабируемость изученных превращений позволяют считать рассматриваемые подходы перспективными в дизайне новых потенциальных фармакологических агентов.

**Методология и методы исследования.** В основе методологии исследования лежат работы, посвященные модификациям монотерпенов и их производных. В настоящей работе использовались существующие литературные методики синтеза целевых соединений. Выделение и очистка продуктов осуществлялась методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, колоночной хроматографии. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе гетероядерные  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и гомоядерные  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляции, масс-спектрометрия, включая масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, инфракрасная спектроскопия. Также для всех соединений определялись удельное вращение и температура плавления.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Кислотно-катализируемое взаимодействие [2.2.1]бициклических кетонов ((+)-камфоры, (-)-фенхона и норкамфоры) с *o*-замещенными анилинами происходит при нагревании без растворителя или кипячении в феноле, сопровождается раскрытием бициклического остова исходного кетона и приводит к образованию смесей диастереомерных производных бензоазолов.
2. Предложенный путь формирования бензоазолов в исследуемых превращениях кетонов каркасного строения включает в себя стадии образования радикальных частиц, наличие радикальных частиц в исследуемых превращениях показано методом ЭПР *in situ*.
3. Циклоконденсация (+)-камфорной кислоты с алифатическими и ароматическими диаминами является эффективным подходом к синтезу конденсированных полициклических соединений, в составе которых присутствует азотсодержащая гетероциклическая система.
4. Реакции имидизации ангидрида (+)-камфорной кислоты с использованием первичных алифатических аминов, первичных полифункциональных аминов и гидразидов, позволяют получать соответствующие производные 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-диона.
5. Трансформация карбоксильных групп (+)-кетопиновой и (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислот позволяет получать функциональные производные 1,2,4-оксадиазола, содержащие в положении 5 гетероцикла бициклический и моноциклический заместитель соответственно.

**Степень достоверности и апробация результатов.** При выполнении данного исследования было синтезировано 111 соединений, из них 85 ранее не описаны (включая 2

комплексных соединения с солями одновалентных металлов и 6 веществ, представляющих собой смеси двух диастереомеров). Строение и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии (в некоторых случаях с применением двумерных корреляционных спектров), масс-спектрометрии (в том числе и высокого разрешения), инфракрасных спектров, поляриметрии, в некоторых случаях данными рентгеноструктурного анализа.

Полученные результаты представлялись на российских и международных конференциях: I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), Международная конференция «Химическая биология», посвященная 90-летию Академика Кнорре (Новосибирск, 2016), XX молодёжная школа-конференция по органической химии (Казань, 2017), 4-я Российская Конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019» (Екатеринбург, 2019), V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Судак, Крым, 2019), XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2021).

По материалам диссертации опубликовано 6 тезисов, 4 статьи [10–13] в международных научных журналах, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ, рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования, получен 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 179 страницах, содержит 8 таблиц, 15 рисунков и 61 схему. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов, перечня используемых сокращений, списка литературы. Список цитируемой литературы включает 200 наименований.

**Личный вклад соискателя.** Представленные в работе результаты получены автором, при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение и очистка новых продуктов, а также структурная идентификация продуктов с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях.

**Благодарности.** Автор благодарен всем, с кем было связано появление настоящей диссертации. Прежде всего, автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю д.х.н. Яровой Ольге Ивановне, заведующему Лаборатории физиологически

активных веществ чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинову Нариману Фаридовичу, руководителю Лаборатории направленных трансформаций природных соединений к.х.н. Сулову Евгению Владимировичу. Отдельные слова благодарности автор хотел бы выразить сотрудникам НИОХ СО РАН к.х.н. Попадюк Ирине Игоревне, к.х.н. Саломатиной О.В., д.х.н. Лузиной О.А., заведующему Лаборатории терпеновых соединений д.х.н., проф. Ткачеву А.В., к.х.н. Пантелеевой Е.В., к.х.н. Селивановой Г.А. за помощь и всестороннюю поддержку. Автор выражает искреннюю признательность сотруднику Института Химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН к.х.н. Борисевич С.С., сотруднику Института Органической Химии имени Н.Д. Зелинского д.х.н., проф. Вацадзе С.З. и сотрудникам Лаборатории исследования процессов в средах повышенной плотности ИК СО РАН: д.х.н., проф. Мартьянову О.Н. и к.ф.-м.н. Трухану С.Н. за совместно проведенные исследования. Особую признательность автор выражает сотруднику группы рентгеноструктурных исследований НИОХ СО РАН д.х.н. Гатилову Ю.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и интерпретацию полученных результатов. Автор благодарит к.х.н. Фадеева Д.С.; сотрудников Кафедры Органической Химии ФЕН НГУ: к.х.н. Ельцова И.В. и к.х.н. Пешкова Р.Ю.; сотрудников НИОХ СО РАН: к.х.н. Шернюкова А.В. и к.х.н. Генаева А.М. и за запись спектров ЯМР и помощь в их расшифровке. Также автор выражает глубокую признательность коллективу исследователей под руководством д.б.н. Зарубаева В.В. из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и вирусологии имени Пастера за исследование противовирусной активности синтезированных соединений. Автор также признателен сотрудникам института Биохимии им. А.Н. Баха под руководством д.б.н. Макарова В.А. за исследование противотуберкулезной активности синтезированных соединений. Автор бесконечно благодарен сотрудникам центра спектральных исследований НИОХ СО РАН на базе Химического сервисного центра СО РАН: руководителю центра спектральных исследований к.ф.-м.н. Половяненко Д.Н.; сотрудникам группы ядерно-магнитного резонанса: Скоровой А.Б., Кандауровой В.В. за запись ЯМР спектров; сотруднику группы масс-спектрометрии: Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; сотрудникам группы оптической спектроскопии: Волкову А.В., к.х.н. Карповой Е.В., к.х.н. Чуйкову И.П., Сагалаевой Н.И. за запись ИК-спектров и определение удельного вращения; зав. Лабораторией микроанализа, к.х.н. Тиховой В.Д. и сотрудникам за измерение температур плавления. Отдельные слова благодарности автор выражает руководителю группы масс-спектрометрии к.х.н. Нефедову А.А. за исследование энантиомерной чистоты синтезированных соединений методом ГХ-МС. Наконец, автор выражает огромную благодарность всем сотрудникам Новосибирского Института Органической Химии имени

Ворожцова Н.Н. и особенно коллективу Лаборатории физиологически активных веществ за содействие в научной работе, поддержку и дружескую атмосферу.

В диссертацию включены научные результаты, полученные соискателем при выполнении исследований по Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук (проект НИР НИОХ СО РАН "Разработка методов создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений", 2016-2021 гг., руководитель НИР чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Н.Ф. Салахутдинов), гранту РФФИ № 19-33-90080.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Синтез новых соединений, обладающих ценными фармакологическими или физико-химическими свойствами, из веществ растительного происхождения является перспективным направлением исследований в органической и медицинской химии.

Моноотерпены представляют собой самый большой класс вторичных метаболитов растений, ингредиентов эфирных масел с широким спектром фармакологической активности [14–16], например, противораковой, антимикробной, антиоксидантной, противовирусной, обезболивающей [17,18], противовоспалительной [19,20]. В частности, бициклические моноотерпены, имеющие два конденсированных цикла, также проявляют достаточно разнообразную фармакологическую активность [8,21,22]. Вследствие нативной фармакологической активности, моноотерпены и их производные являются ключевыми стартовыми молекулами в разработке и производстве новых потенциальных лекарственных субстанций [2]. В научной литературе приведено значительное число обзоров по фармакологической активности и применению в медицинской химии моноотерпенов и их производных [9,20,23,24]. Однако, помимо этого, моноотерпены и их производные обладают высокой энантиомерной чистотой, что делает их перспективным исходным материалом для синтеза комплексных соединений, применяемых далее в гетерогенном катализе [25,26]. Количество работ, посвященных химическим модификациям, физико-химическим характеристикам и фармакологической активности моноотерпенов и их производных, растет с каждым годом.

В то же время химия азотсодержащих гетероциклических соединений (АГС), содержащих как алифатические, так и ароматические гетероциклические ядра, является важным и уникальным разделом среди прикладных областей органической химии. Большое количество исследований направлено на разработку новых молекул и исследование их физико-химических и фармакологических свойств. Молекулы, в составе которых есть ядро азотсодержащего гетероцикла, привлекают все большее внимание химиков в последние несколько десятилетий. Они получили известность в быстроразвивающихся областях органической и медицинской химии, а также в фармацевтической промышленности [27,28], благодаря их разнообразной фармакологической активности, а также способности как легко протонироваться или депротонироваться, так и образовывать различные слабые взаимодействия, такие как водородные связи, диполь-дипольные взаимодействия,  $\pi$ -стекинг. Способность АГС к образованию вышеупомянутых взаимодействий позволяет им легко образовывать связи с

разнообразными ферментами и рецепторами в биологических мишенях, что повышает их значение в области медицинской химии [6].

Объединение в одной молекуле двух фрагментов с доказанной фармакологической активностью представляет один из перспективных подходов к поиску органических соединений с направленным биологическим действием. Такая стратегия может привести к получению соединений, обладающих новым спектром фармакологических свойств по сравнению с исходными молекулами. Так, например, было показано, что соединения, полученные взаимодействием эпоксида вербенола и (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола с замещенными бензальдегидами, проявляют обезболивающую активность [29]. В работах [30,31] было показано, что азотсодержащие производные камфоры обладают высокой противовирусной и миорелаксантной активностью, а наличие бициклического фрагмента камфоры в них значительно влияет на активность данных производных. Продукт взаимодействия (-)-миртеналя с 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном показал значительную обезболивающую активность [32]. Также 4-[(3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,5,7*a*-гексагидро-3,3,6-триметилизобензофуран-1-ил]-2-метоксифенол, полученный из (+)-2-карена и ванилина, показал значительную нейропротекторную активность [33,34]. Таким образом, вещества, объединяющие в своей структуре гетероциклическое ядро и монотерпеновый остаток, могут оказаться ценным материалом, как для органической химии, так и для медицинской химии.

До настоящего времени данные по химическим модификациям монотерпенов и монотерпеноидов, приводящие к образованию соединений, в составе которых есть ядро азотсодержащего гетероцикла, не были обобщены и систематизированы с точки зрения химических превращений. В данном обзоре мы попытались обобщить литературные данные о получении и применении производных АГС, синтезированных из монотерпенов и/или монотерпеноидов за период с 2000 по 2020 г.

Существует два основных подхода к синтезу молекул, которые содержат как гетероциклическое ядро, так и монотерпеновый остаток.

Первый подход заключается в синтезе подобных молекул, не включающем в себя синтез гетероциклической системы, т.е. объединение гетероциклического и монотерпенового фрагментов напрямую или через линкер. Чаще всего линкером в подобных молекулах выступает сложноэфирная или амидная группа, которые достаточно легко образуются за счет модификаций нативных гидроксильных групп монотерпеновых производных [31,35–37], введения в структуру монотерпенов amino- или карбоксильных групп, а также использование сульфокислот в качестве исходных соединений [38–41]. Подобные сложные эфиры и амиды обладают высокой противовирусной активностью в отношении разных вирусов [31,35–38,42], ингибирующей активностью в отношении разных изоформ фермента карбоангидразы

млекопитающих [41], ингибирующими свойствами в отношении внутриклеточных выводящих насосов, ответственных за возникновение резистентности к антибиотикам у некоторых бактерий [43], а также каталитической активностью [39].

Объединение в одной молекуле монотерпенового и азотсодержащего гетероциклического фрагментов напрямую может происходить посредством образования C-N, C-S или C-C связей. В периодической литературе присутствуют работы [44], посвященные синтезу иминов (+)-камфоры, обладающих противотуберкулезной активностью [45], агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов, потенциальных мишеней для купирования острых симптомов астмы из (R)-(+)-борниламина и (+)-изопинокамфениламина [46]. Удобным подходом к синтезу соединений, объединяющих азотсодержащую гетероциклическую систему и монотерпеновый фрагмент, является использование нативной OH группы монотерпеноидов в реакциях нуклеофильного замещения с SH группой АГС. Например, тиоэфиры, полученные из (-)-ментола, 4-изокаранола и *цис/транс*-миртанолола, обладают антиоксидантной активностью [47,48]. Формирование простой C-C связи между монотерпеном и азотсодержащим гетероциклом без использования линкеров или стадий сборки гетероцикла является нетривиальной задачей. Стоит отметить, что весьма ограниченное число работ посвящено таким превращениям: восстановительное сочетание галогензамещенных АГС с монотерпенами, содержащими кратную C=C связь и реакции металлорганических соединений с карбонильной группой монотерпеноидов описаны в работах [49] и [50] соответственно.

Вторым подходом к синтезу молекул, содержащих азотсодержащее гетероциклическое ядро и остаток монотерпена, является модификация монотерпенов или их производных, включающая в себя стадии формирования гетероциклического ядра. Данный подход будет подробно рассмотрен в настоящем литературном обзоре, структурирован в соответствии со строением целевых соединений, а также будут представлены данные о биологической или каталитической активности полученных соединений.

## **ФОРМИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО АЗОТСОДЕРЖАЩЕГО ЯДРА В РЕАКЦИЯХ МОНОТЕРПЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Синтез азотсодержащих гетероциклических соединений (АГС) является обширной областью синтетической органической химии. В настоящем литературном обзоре будут рассмотрены подходы к синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений из монотерпенов или их производных, включающие стадии формирования гетероциклического ядра.

Синтез производных, в которых азотсодержащий гетероцикл и монотерпеновый остаток связаны посредством экзоциклических С-С или С-N связей осуществляется на основе монотерпеноидов и их производных путем получения производных карбоновых кислот, реакций восстановительного аминирования, или синтеза семикарбазонов с последующей циклизацией полученных промежуточных соединений. В случае соединения монотерпенового фрагмента и гетероциклического ядра через линкер, как правило, используются реакции получения полифункциональных иминов и тиосемикарбазонов из монотерпеноидов и их последующая циклизация. Для синтеза гетероциклического ядра аннелированного с монотерпеном, в большинстве случаев, используются реакции циклоприсоединения по кратной связи монотерпенов или их производных, домино-реакции или функционализация исходного монотерпеноида с последующим замыканием гетероцикла, за счет, например, реакций конденсации. Синтез гетероциклического ядра спиросочлененного с монотерпеновым остовом, чаще всего, осуществляется из кето-группы монотерпеноида. Формирование гетероцикла может происходить одновременно с разрывом монотерпенового остова. Разрыв остова может происходить как во время реакции, так и на предварительной стадии синтеза.

### **1.1 Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, связанного с монотерпеновым фрагментом экзоциклической С-С или С-N связью**

Ядро гетероцикла зачастую формируется из карбоксильной группы реакциями этерификации или амидирования с последующей циклизацией. В таком случае гетероцикл оказывается связанным экзоциклической С-С связью с остатком карбоновой кислоты. Конденсация карбонильных соединений с аминами, синтезированными из монотерпеноидов, приводит к образованию гетероцикла, связанного с остатком монотерпеноида экзоциклической С-N связью.

Авторы работы [51] синтезировали 1,2,4-оксадиазолы **6-8** и 1,3,4-оксадиазолы **11, 12** из карбоновых кислот **(-)-1**, **(+)-2**, содержащих бициклический остов  $\alpha$ -**(-)**-пинена и **(+)**-карена соответственно по известной методике [52] (Схема 1). Синтез гетероциклического ядра 1,2,4-оксадиазола осуществляли в три стадии: на первой проводили активацию карбоксильной группы соединений **(-)-1** и **(+)-2**, *N,N*-карбонилдимидазолом (CDI) в хлористом метиле, далее проводили реакцию этерификации с ароматическими *N*-гидросимидами с образованием эфиров **3-5**, и на заключительной стадии проводили внутримолекулярную циклизацию в присутствии тетрабутиламмоний фторида (TBAF) в качестве основания, что в результате приводило к образованию 1,2,4-оксадиазолов **6-8** с выходами 73-89%. Синтез 1,3,4-оксадиазолов **11** и **12** осуществлялся по схожей методике: последовательной активацией карбоксильной группы с помощью CDI и взаимодействием с гидразидом бензойной кислоты были получены *N*-бензоилгидразиды **9** и **10**, замыкание 1,3,4-оксадиазольного цикла осуществлялось под действием  $\text{POCl}_3$  и последующей обработкой водным раствором гидрокарбоната натрия. Стоит отметить, что при обработке соединения **10** хлорокисью фосфора происходила перегруппировка 2-каренового остова, сопровождающаяся потерей хиральности, что привело к образованию соединения **12**.

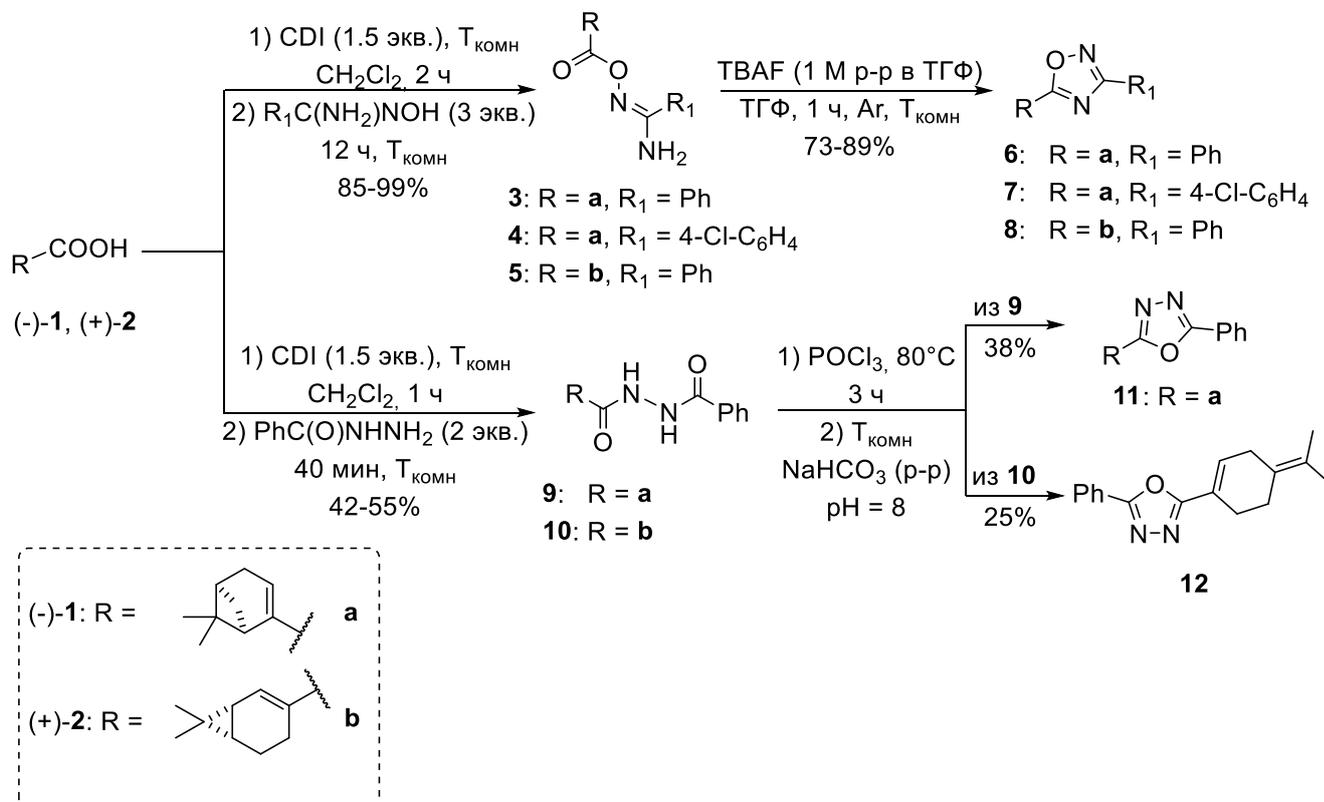
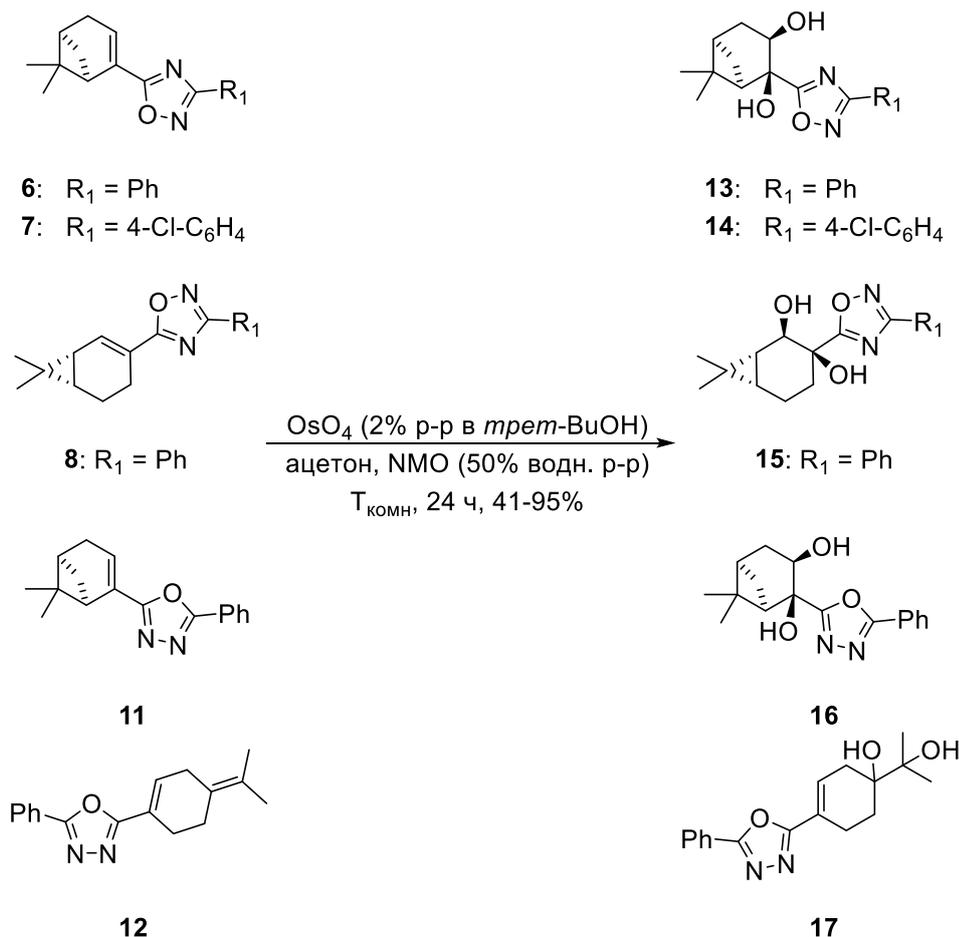


Схема 1.

Последующее стереоселективное *син*-гидроксилирование всех полученных гетероциклических соединений реакцией Криге (взаимодействие с  $\text{OsO}_4$ ) привело к образованию диолов **13-17**, соединение **17** было получено в виде рацемической смеси (Схема 2).



### Схема 2.

Для соединений **13-17** была исследована каталитическая активность в энантиоселективном присоединении диэтилцинка к бензальдегиду. Наиболее активным катализатором в данной работе оказался диол **13**, использование которого привело к образованию (*S*)-1-фенилпропанола-1 с выходом 87% и энантиомерным избытком *ee* 74%.

В работе [51] также была исследована противораковая активность соединений **3-9**, **11**, **13**, **14**, **16** в отношении опухолевых клеточных линий шейки матки, яичников и груди (HeLa, A2780, MCF7 и MDA-MB-231 соответственно). Соединения **3-5** показали ингибирующую активность в отношении клеточных линий HeLa (значения концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) варьировались от 11.46 до 13.62 мкМ) сопоставимую с препаратом сравнения цисплатином ( $IC_{50} = 12.43$  мкМ). В отношении клеточных линий A2780 соединения **3-5** показали ингибирующую активность (значения  $IC_{50}$  варьировались от 1.44 до 2.05 мкМ), меньшую, чем у препарата сравнения цисплатина ( $IC_{50} = 1.30$  мкМ). Соединения **3-5** не показали ингибирующей активности в отношении опухолевых клеточных линий груди (MCF7 и MDA-MB-231). Оксадиазолы **6-8**, **11**, **13**, **14**, **16** не показали активности в отношении всех исследуемых опухолевых клеточных линий.

Производные триазола, содержащие монотерпеновый фрагмент, были синтезированы еще одним авторским коллективом [53] из миртеналя **18**. Так, синтезирован ряд новых тиоэфиров 1,2,4-триазола **21a-n**, содержащих бициклический фрагмент миртеналя (Схема 3). Стоит отметить, что в работах [53,54] миртеналь **18** был синтезирован окислением  $\alpha$ -пинена диоксидом селена. Однако конфигурация стереоцентров в алифатическом цикле в работах [53,54] не указана. На первой стадии синтеза миртеналя **18** окисляли хлоритом натрия в растворе, содержащем ацетонитрил, дигидрофосфат натрия, перекись водорода и полиэтиленгликоль (PEG-400) с получением кислоты **1** с выходом 80%. Последующим взаимодействием тионилхлорида с кислотой **1** был получен хлорангидрид **19**. Дальнейшее ацилирование метилтиосемикарбазида хлорангидридом **19** привело к образованию соединения **20**. Далее, соединения **21a-n**, содержащие гетероциклическое ядро 1,2,4-триазола, были получены последовательными реакциями циклизации соединения **20** в спиртовом растворе гидроксида калия под действием микроволнового излучения и нуклеофильного замещения различными алкилгалогенидами. Была оценена противогрибковая активность целевых соединений **21a-n in vitro** в отношении нескольких видов грибов (*Fusarium oxysporum*, *Physalospora piricola*, *Alternaria solani*, *Cercospora arachidicola*, *Gibberella zeae*) в концентрации 50 мкг/мл. Соединения **21a,c,l** показали 91-98%-ную степень ингибирования роста *Physalospora piricola*, сопоставимую с 96%-ной степенью ингибирования коммерческого препарата сравнения азоксистробинома.

В рамках продолжения работы по поиску новых фармакологически активных производных миртеналя этими же авторами была выполнена работа [54] по синтезу и исследованию противогрибковой и гербицидной активностей ряда *N*-ацилированных производных **23a-p**, синтезированных из 4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона **22** (Схема 3). Соединение **22**, в свою очередь, было получено циклизацией тиосемикарбазида **20** в присутствии гидроксида калия под действием микроволнового излучения. Авторы предполагали, что ацилирование триазольного фрагмента позволит получить более активные вещества по сравнению с соединениями **21a-n**. Однако противогрибковая активность синтезированных соединений оказалась ниже. Но при этом большинство соединений показали отличную гербицидную активность (более 80% ингибирования роста *Brassica campestris* в концентрации 100 мг/л). При этом, было показано, что исходный миртеналь проявляет слабую гербицидную активность – 20% ингибирования роста *B. Campestris*, а препарат сравнения флумиоксазин показал 63% степень ингибирования роста *B. Campestris* в концентрациях 100 мг/л. Таким образом, авторам удалось синтезировать ряд перспективных для дальнейших биологических исследований соединений, содержащих фрагменты миртеналя и триазола.

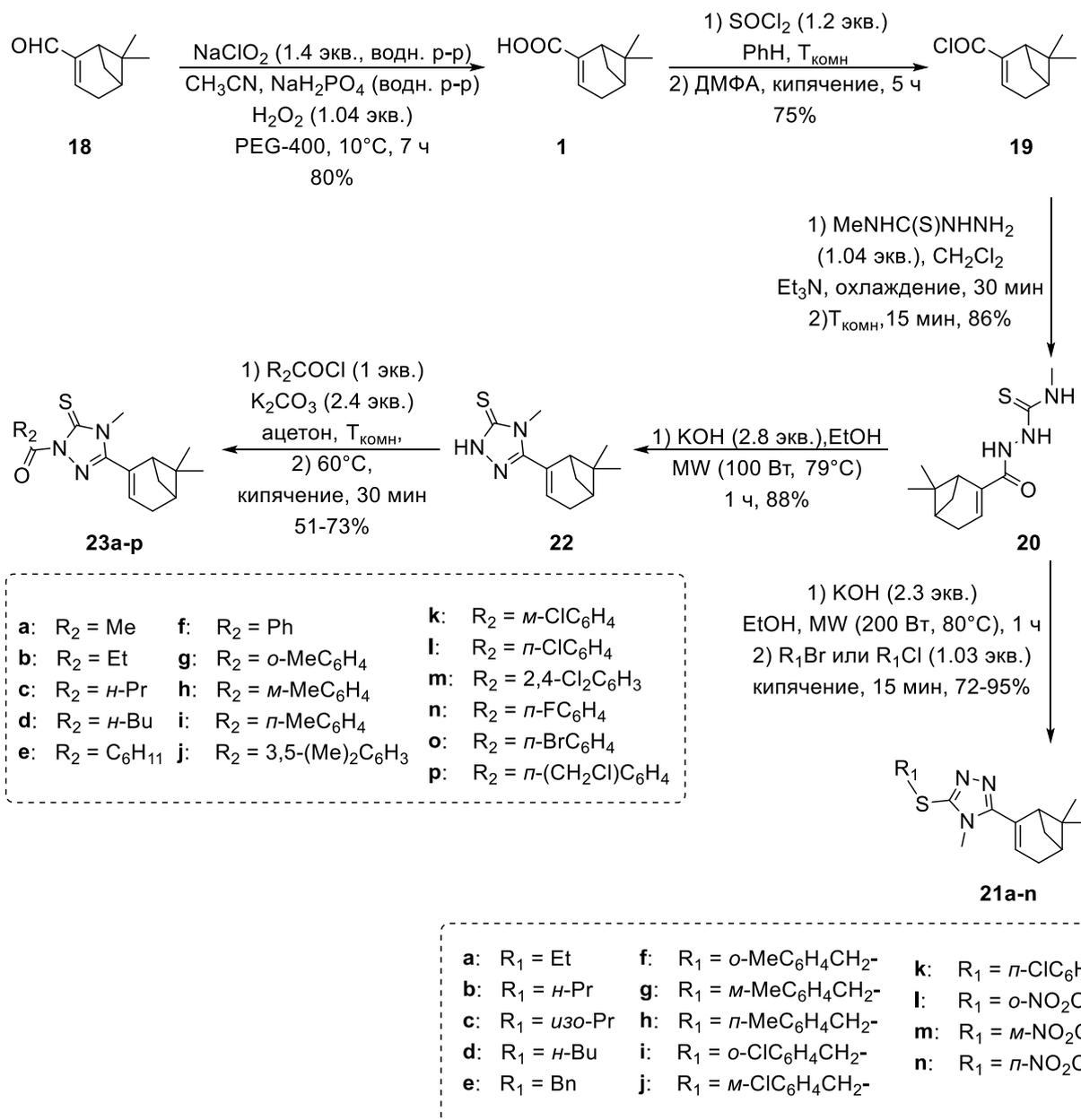
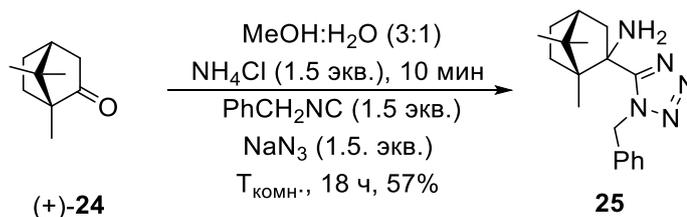


Схема 3.

Другим подходом к созданию гетероциклического ядра на базе монотерпеноидов является модификация карбонильной группы. Так, авторы работы [55] синтезировали ряд из более чем 50 производных тетразола с помощью реакции Уги. В работе проведен подбор условий и показано, что оптимальными условиями для синтеза тетразольных производных, содержащих свободную аминогруппу (по которой потом можно проводить множество превращений с целью синтеза потенциальных фармакологически активных веществ) являются взаимодействие кетонов с изоцианидами в смеси, содержащей азид натрия и хлорид аммония в смеси метанола с водой. Было обнаружено, что алифатические кетоны отлично вступают в исследуемые превращения и целевые тетразолы получают с хорошим выходами. Кроме того,

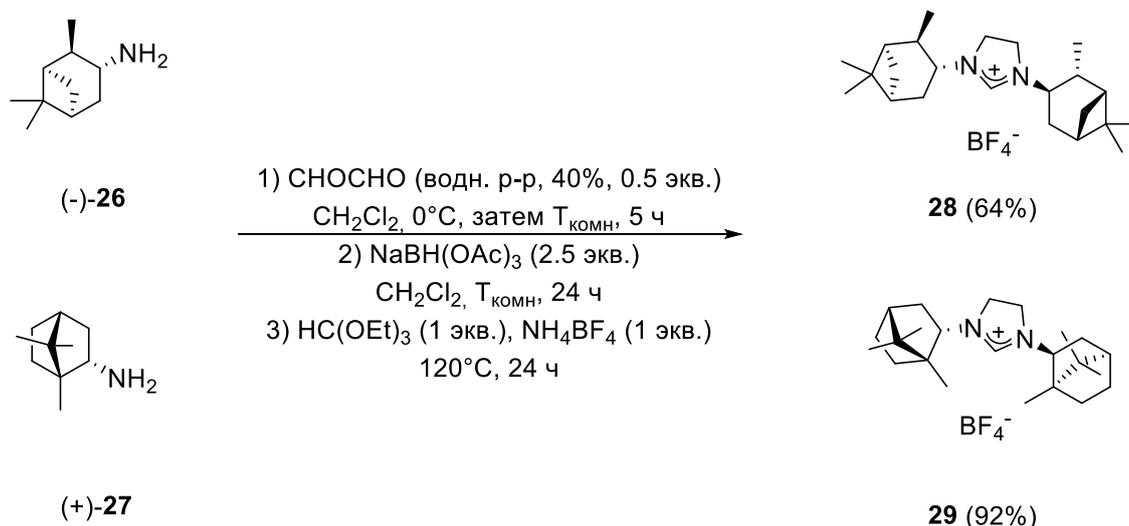
стерически затрудненная (+)-камфора (+)-**24** вступает в реакцию с образованием соединения **25** с выходом 57% (Схема 4). Другие монотерпеноиды не использовались авторами этой работы.



**Схема 4.**

Синтез соединений, содержащих имидазолиновый цикл и монотерпеновый фрагмент осуществляют путем димеризации исходного монотерпеноида реакцией карбонильной группы с диамином или аминогруппы производного монотерпеноида с диальдегидом с последующей циклизацией. В таком случае гетероциклическое ядро оказывается связанным напрямую с монотерпеновым остатком экзоциклической C-N связью.

В работе [56] описан синтез имидазолиновых солей **28** и **29** из бициклических аминов – (–)-изопинокамфениламина (–)-**26** и (+)-борниламина (+)-**27** соответственно (Схема 5). Синтез солей **28** и **29** осуществлялся взаимодействием аминов (–)-**26** и (+)-**27** с глиоксалем, последующим восстановлением связи C=N триацетоксиборгидридом натрия и конденсацией с триэтилортоформиатом в присутствии тетрафторобората аммония на заключительной стадии. Выход солей **28** и **29** на заключительной стадии составил 64 и 92% соответственно. Эти соли далее использовались в качестве лигандов в асимметрическом синтезе оксидолов.



**Схема 5.**

Авторы работы [57] предположили, что увеличение объема заместителей в имидазолиновых солях может привести к увеличению энантиоселективности в асимметрических реакциях. Так, ими была синтезирована соль **35** из (–)-фенхона (–)-**30** (Схема б). Взаимодействие (–)-фенхона с гидроксилмином в присутствии пиридина в качестве

основания привело к образованию оксима **31**, нагревание которого с водным раствором нитрита натрия позволило получить нитроимин **32**. Реакция соединения **32** с недостатком этилендиамина сопровождалась образованием диимина **33** с количественным выходом. Восстановление диимина **33** боргидридом натрия в этиловом спирте привело к образованию соединения **34** с выходом 96%. Конденсация диамина **34** с триэтилортоформатом в присутствии тетрафторбората аммония привела к образованию соли имидазолия **35** с выходом 36%. Авторы работы планировали синтезировать *N*-гетероциклический карбен взаимодействием соли **35** с *tert*-амилатом калия и трифлатом меди(II) на второй стадии, однако данная реакция привела к неожиданному превращению имидазолинового ядра соединения **35** в смесь замещенных пиперазин-2-она **36** и имидазолидин-2-она **37**. Механизм данной реакции подробно обсуждается в работе. Биологическая или каталитическая активность полученных соединений не исследовалась.

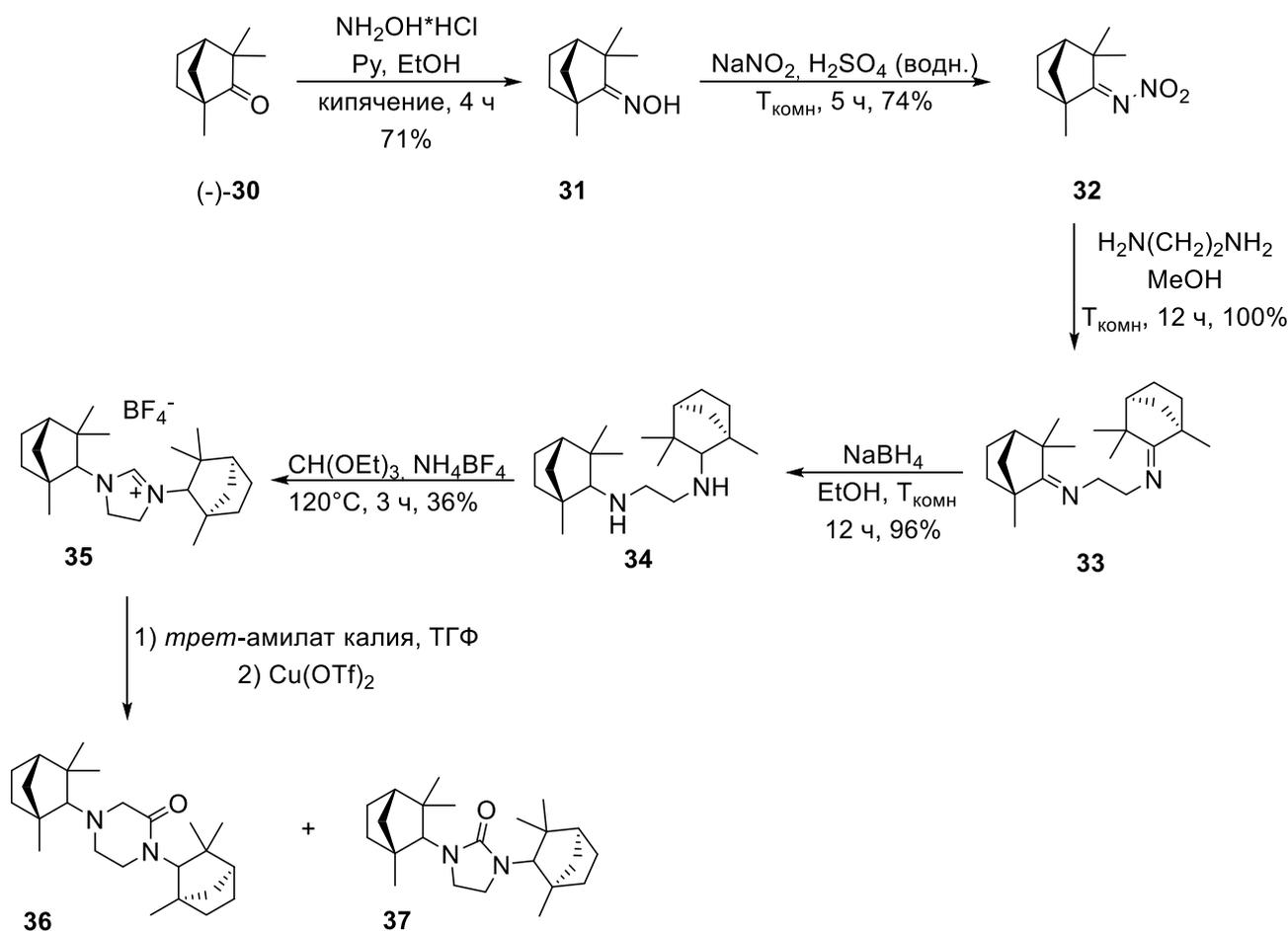


Схема 6.

Ацилирование и последующая внутримолекулярная циклизация производных монотерпенов, содержащих амино-группу, также может приводить к образованию гетероциклических соединений интересного строения. Например, в работе [58] описан синтез хиральных бензисселеназол-3(2*H*)-онов, функционализированных монотерпеновым

фрагментом по атому азота и исследованы их антиоксидантные и противораковые свойства. Так, из кислоты **38** был синтезирован ряд соединений **40a-h**, содержащих в своей структуре остатки *l*-ментана **40a-c**, пинена **40d-f** и карена **40g,h** (Схема 7). Кислота **38** была получена в несколько стадий из антраниловой кислоты, последующая реакция с тионилхлоридом привела к образованию хлорангирида **39** [59]. Взаимодействие дихлорида **39** с рядом монотерпеновых аминов позволило получить соединения **40a-h** с выходами от 20 до 90%. Для всех синтезированных соединений была проверена способность восстанавливать перекись водорода с помощью часто используемой процедуры, в которой селеносодержащий катализатор восстанавливает пероксид и в окисленной форме способен преобразовывать дитиол в дисульфид. Ярко-выраженные антиоксидантные свойства наблюдались у соединений с остатком пинена **40d,f**, при использовании которых полная конверсия субстрата наблюдалась за 30 и 60 минут соответственно. Соединение **40d** показало себя самым активным при исследовании противораковой активности в отношении клеточной линии рака крови HL-60 ( $IC_{50}(\mathbf{40d}) = 7.1 \pm 0.4$  мкМ). При этом, стоит отметить, что наличие метиленовых групп между фрагментами АГС и монотерпена (соединение **40f**) значительно снижает противораковую активность ( $IC_{50}(\mathbf{40f}) = 250.0 \pm 24.7$  мкМ). В то же время, соединение **40c** ингибирует рост раковых клеток молочной железы MCF-7 в концентрации  $11.9 \pm 0.2$  мкМ и является соединением-лидером в данной работе. В другой работе [59] этого же авторского коллектива соединение **40i**, содержащее бициклический остаток *экзо*-борнеола, показало высокую антиоксидантную активность (полная конверсия субстрата наблюдалась за 15 минут) (Схема 7).

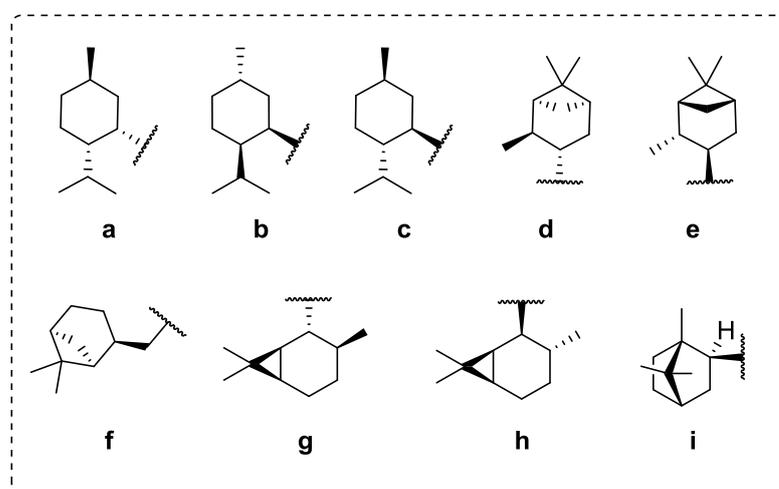
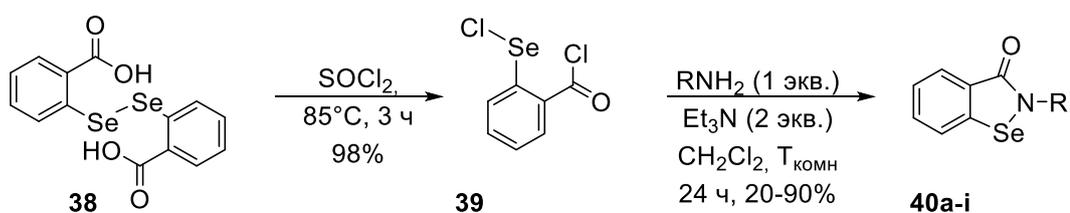
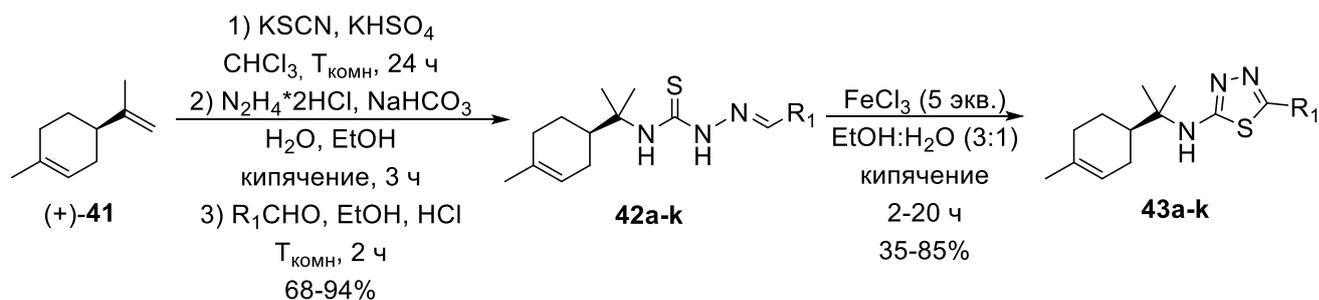


Схема 7.

## 1.2. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, связанного с монотерпеновым фрагментом через линкер

Общим подходом к синтезу производных АГС, которые связаны через линкер с монотерпеновым остатком, является модификация монотерпена/монотерпеноида линкером, например, тиосемикарбазидом, полифункциональными аминами, или ароматическим фрагментом, которые далее используются для формирования гетероциклического ядра. В таком случае между ядром гетероцикла и монотерпеновым остатком находится ациклический или алициклический линкер.

Синтез 1,3,4-тиадиазолов **43a-k**, содержащих ароматический заместитель и остаток *R*-(+)-лимонена и обладающих трипаноцидной активностью в отношении паразитических одноклеточных организмов *Trypanosoma cruzi* описан в работе [60] (Схема 8). Авторы синтезировали ряд 1,3,4-тиадиазолов **43a-k** с аминогруппой, замещенной остатком *R*-(+)-лимонена. Синтез целевых соединений осуществлялся циклизацией **42a-k** при кипячении в водно-спиртовом растворе треххлористого железа с выходами 35-85%. Соединения **42a-k** были получены последовательными реакциями из *R*-(+)-лимонена (+)-**41**. На первом этапе получали изотиоцианат, затем проводили его реакцию с гидразином с образованием замещенного тиосемикарбазида. На заключительной стадии проводили взаимодействие тиосемикарбазида с альдегидами различного строения [61]. Результаты биологических исследований показали, что фрагмент лимонена значительно повышает трипаноцидную активность 1,3,4-тиадиазолов, поскольку соединения **43a-k** оказались гораздо более активными, чем аналогичные производные, но со свободной аминогруппой. Также все соединения содержащие остаток лимонена оказались менее цитотоксичными, по сравнению с соединениями со свободной аминогруппой. Концентрация полумаксимального ингибирования в отношении *T. Cruzi* соединения **43k**, содержащего атом фтора в 4-ом положении бензольного кольца, составляла  $6.9 \pm 1.6$  мкМ. Сравнение активности соединений **43e-g** показало, что наиболее низкой действующей концентрацией обладает соединение с нитрогруппой в *o*-положении бензольного кольца, однако наименее токсичным при этом оказалось соединение **43g**, содержащее нитрогруппу в *n*-положении. Среди хлорсодержащих соединений **43h-j** наименьшая концентрация полумаксимального ингибирования наблюдалась у вещества **43i** ( $IC_{50}(\mathbf{43i}) = 1.6$  мкМ), однако, оно оказалось наиболее цитотоксичным ( $CC_{50}(\mathbf{43h}) = 950.0 \pm 25.4$  мкМ,  $CC_{50}(\mathbf{43i}) = 166.7 \pm 17.9$  мкМ,  $CC_{50}(\mathbf{43j}) = 793.3 \pm 60.4$  мкМ,  $CC_{50}$  – полумаксимальная цитотоксическая концентрация).



- |   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| a: R <sub>1</sub> = Ph  | b: R <sub>1</sub> = <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | c: R <sub>1</sub> = <i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | d: R <sub>1</sub> = <i>p</i> -N(Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |
| e: R <sub>1</sub> = <i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | f: R <sub>1</sub> = <i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | g: R <sub>1</sub> = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | h: R <sub>1</sub> = <i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |
| i: R <sub>1</sub> = <i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | j: R <sub>1</sub> = <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | k: R <sub>1</sub> = <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                |  |

### Схема 8.

Авторы работы [62] синтезировали «гибридные молекулы», содержащие в своей структуре изоборнилфенольный и бензимидазольный фрагменты с целью получить фармакологически активные соединения. Так, конденсацией замещенных бензальдегидов **44a-d** и *o*-фенилендиамина был синтезирован ряд соединений **45a-d** (Схема 9). Полученные соединения были исследованы на антиоксидантную и мембранозащитную активности. Антиоксидантную активность оценивали по способности ингибировать накопление продуктов вторичного перекисного окисления липидов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой. Концентрация 2-тиобарбитуровой кислоты в субстрате, не содержащем соединений (контроль) составляла 88.0±1.3 нмоль/мл. Наибольшая антиоксидантная активность наблюдалась у соединений **45c,d**, которые содержат бициклический и алифатический заместитель в *o*-положении фенола (в концентрации соединений **45c,d** 100 ммоль/л концентрация 2-тиобарбитуровой кислоты составляла менее 4.6 нмоль/мл, в концентрации соединений 10 ммоль/л – менее 5.8 нмоль/мл). Соединения с двумя изоборнильными фрагментами **45a,b** проявили меньшую активность. Также соединения **45c,d** проявили мембранозащитную активность (процент гемолиза (разрушение эритроцитов крови) после 5 часов эксперимента был составлял 5.8±0.3 и 16.1±0.7 для соединений **45c,d** соответственно, в то время как в контрольном эксперименте процент гемолиза составил 49.8±0.7).

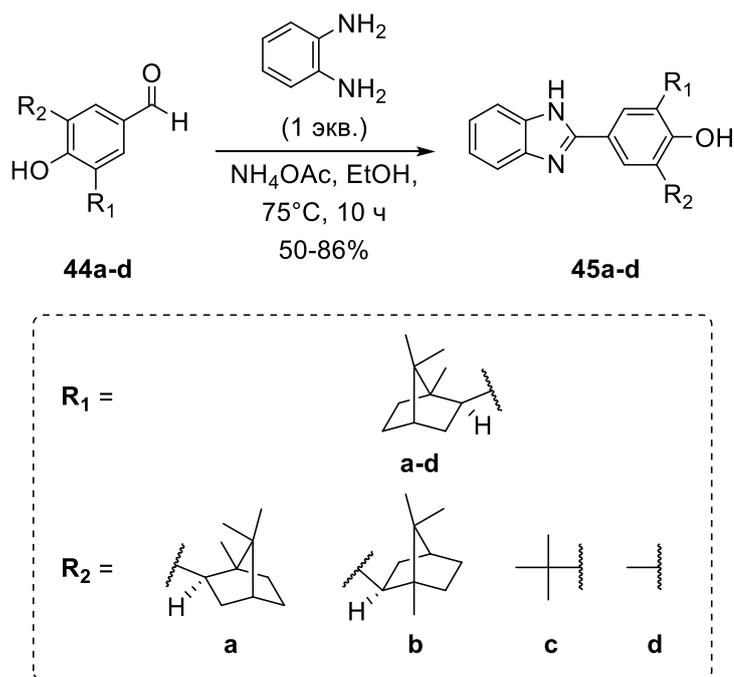


Схема 9.

В недавно опубликованной работе [63] описан синтез производных тиазолина **50a-x** из  $\beta$ -пинена **46** (Схема 10). Стоит отметить, что конфигурация стереоцентров в исходном  $\beta$ -пинене не указана в работе. На первой стадии  $\beta$ -пинен окисляли перманганатом калия с образованием соединения **47**. Последующей альдольно-кетоновой конденсацией кетона **47** с рядом 4-замещенных бензальдегидов были получены соединения **48a-f**, дальнейшее нуклеофильное присоединение тиосемикарбазида к соединениям **48a-f** приводило к образованию тиосемикарбазонов **49a-f**. На заключительной стадии соединения **49a-f** вступали в циклизацию с *n*-замещенными фенолцилбромидами с образованием целевых соединений **50a-x**, содержащих замещенный тиазолиновый гетероцикл. Таким образом было синтезировано более 20 соединений из  $\beta$ -пинена, содержащих тиазолиновое и бензольные кольца. Все полученные соединения были исследованы на противораковую активность в отношении опухолевых клеточных линий раковых клеток шейки матки, толстой кишки и печени (Hela, CT-26, SMMC-7721 соответственно). Среди синтезированных тиазолинов обнаружено несколько активных соединений, которые обладают концентрацией полумаксимального ингибирования сравнимой с таковой у препарата сравнения – этопозида ( $\text{IC}_{50}^{\text{(Hela)}} = 7.89 \pm 1.37 \text{ мкМ}$ ;  $\text{IC}_{50}^{\text{(CT-26)}} = 2.22 \pm 1.26 \text{ мкМ}$ ;  $\text{IC}_{50}^{\text{(SMMC-7721)}} = 40.44 \pm 0.29 \text{ мкМ}$ ). Соединением-лидером оказалось соединение **50g** ( $\text{IC}_{50}^{\text{(Hela)}} = 3.48 \pm 0.14 \text{ мкМ}$ ,  $\text{IC}_{50}^{\text{(SMMC-7721)}} = 6.69 \pm 0.15 \text{ мкМ}$ ). Также в работе исследован механизм действия соединения **50g**.

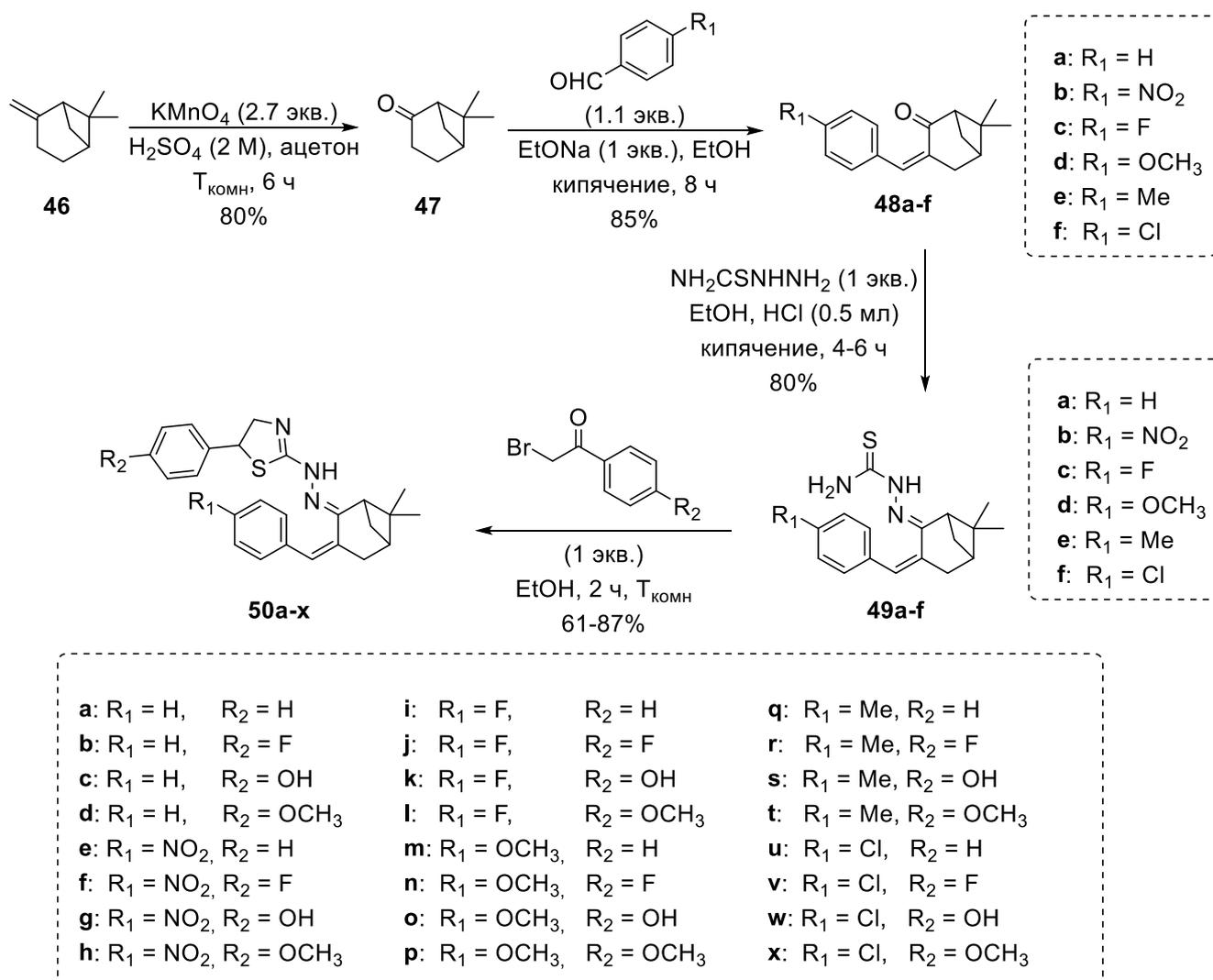


Схема 10.

В работе [64] описан синтез ряда АГС из (+)-камфоры, содержащих тиазольное и тиазолидиноновое ядро (Схема 11). На первом этапе был синтезирован тиосемикарбазон (+)-камфоры **51** из тиосемикарбазида и (+)-камфоры (+)-**24**. Далее, взаимодействием **51** с рядом *n*-замещенных фенацилбромидов были получены соединения **52a-g**, содержащие тиазольное ядро. Взаимодействие тиосемикарбазона **51** с этилбромоацетатом привело к образованию тиазолидинона **53** с выходом 59%. Модификацией соединения **51** были получены производные **54a-d**, содержащие различные заместители у атома азота гетероциклического ядра, тиазолидинтион **55** и соединения **56a,b**, содержащие ароматический заместитель в 5-ом положении гетероциклического ядра. Все синтезированные соединения были исследованы на противовирусную активность в отношении вируса коровьей оспы. Показатели концентрации полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) для соединений **52b,c,e**, содержащих тиазольный и ароматический фрагменты варьировались от 2.4 до 3.7 мкМ. Однако полумаксимальная цитотоксическая концентрация (TC<sub>50</sub>) данных соединений была низкой и варьировалась от 64.1 до 93.6 мкМ. В работе показано, что модификации соединения **51** (TC<sub>50</sub> = 305.2±74.3 мкМ)

приводят к повышению цитотоксичности у его производных **54-56** ( $TC_{50} = 17.5 - 287.8$  мкМ). Из всех производных триазолидин-4-она можно выделить соединение **56b**, которое проявляет умеренную противовирусную активность и является наименее цитотоксичным ( $IC_{50} = 9.5 \pm 2.5$  мкМ;  $TC_{50} = 120.5 \pm 4.7$  мкМ). Стоит отметить, что все синтезированные в данной работе соединения оказались более цитотоксичными по сравнению с противовирусным препаратом цидофовиром, используемым в качестве препарата сравнения ( $IC_{50} = 40.01 \pm 2.8$  мкМ;  $TC_{50} = 475.3 \pm 74.9$  мкМ).

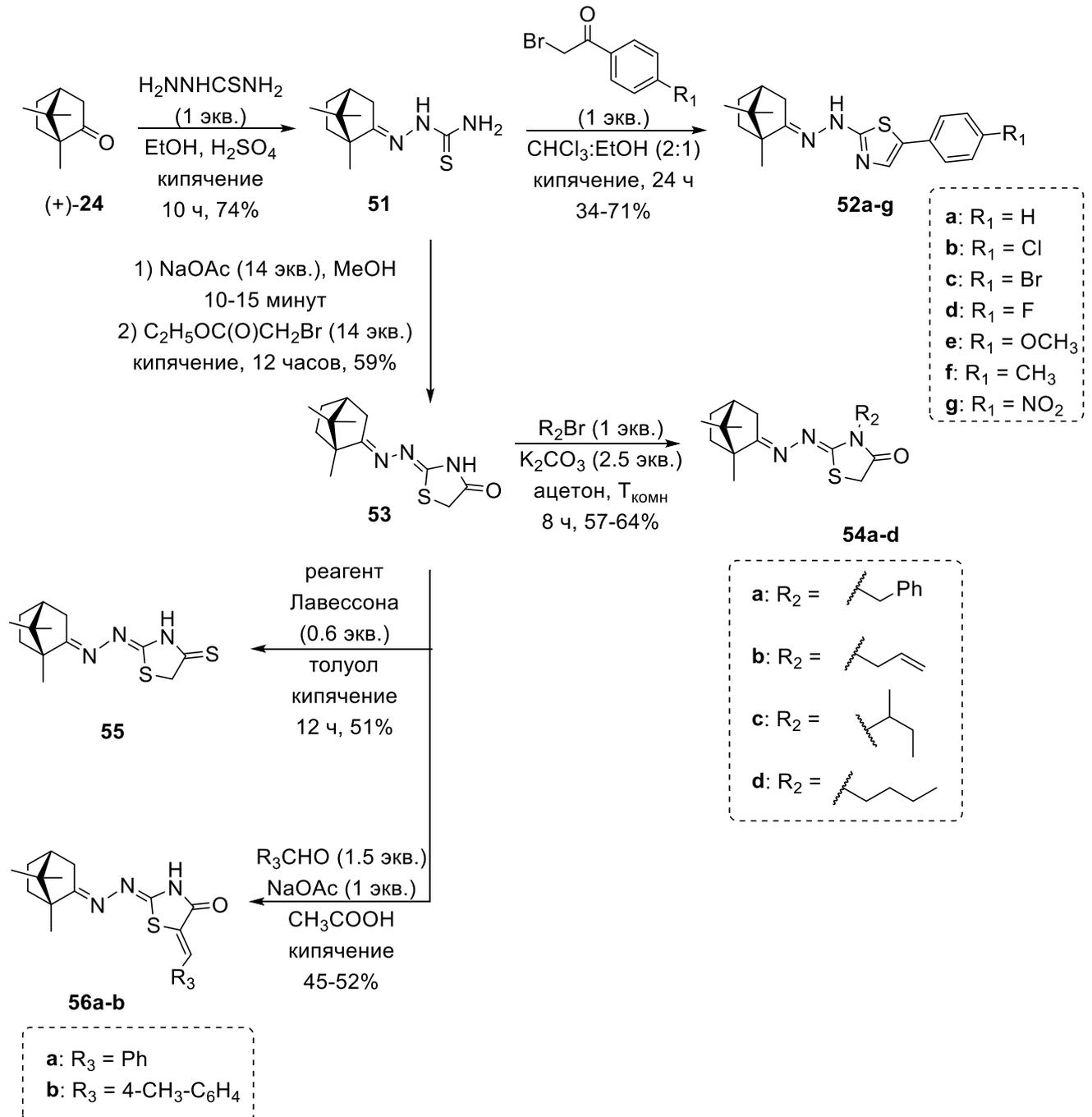


Схема 11.

Ряд триазольных производных **59a-d**, **62a-j**, содержащих остаток (+)-камфоры (+)-**24** был синтезирован в работе [65] реакцией [2+3] циклоприсоединения азидов к алкинам,

катализируемой солями меди(II) (Схема 12). На первой стадии проводили взаимодействие (+)-камфоры с 2-аминоэтанолом, в результате чего было получено соединение **57**. Дальнейшие превращения проводили со спиртовой группой линкера, вследствие чего углеродная цепь этанола выступала в качестве линкера между остатком (+)-камфоры и гетероциклическим ядром. Взаимодействие **57** с гидридом натрия и последующая реакция нуклеофильного замещения с 3-бромпропином привели к образованию соединения **58**, содержащего пропаргиловый фрагмент, который при взаимодействии с рядом азидов давал 1,2,3-триазольное ядро. Таким образом были получены соединения **59a-d**, содержащие заместитель у атома азота, с выходами 54-86%. Соединение **61** было получено последовательным взаимодействием спирта **57** с метансульфохлоридом и последующим нуклеофильным замещением с азидом натрия. Дальнейшая реакция азида **61** с рядом замещенных терминальных алкинов привела к образованию целевых 1,2,3-триазолов **62a-j**, содержащих заместитель у 4-го атома углерода в гетероциклическом ядре, с выходами 44-91%. Для всех синтезированных триазолов исследована цитотоксичность и противовирусная активность *in vitro* в отношении вируса гриппа А (A/Puerto Rico/8/34(H1N1)). Так, соединениями-лидерами оказались соединения **62d,e,g,j**, а также соединение **59a**. Цитотоксичная концентрация всех этих веществ превышала 800 мкМ, в то время как концентрация полумаксимального ингибирования была ниже 60 мкМ, вследствие чего все эти соединения обладали индексом селективности (отношением цитотоксичной концентрации к действующей), превышающим 100. Также стоит отметить, что соединения-лидеры оказались активнее трех препаратов сравнения (амантадин (SI = 4), римантадин (SI = 5) и дейтифорин (SI = 6)) и менее цитотоксичными, что делает перспективным дальнейшие исследования в этой области.

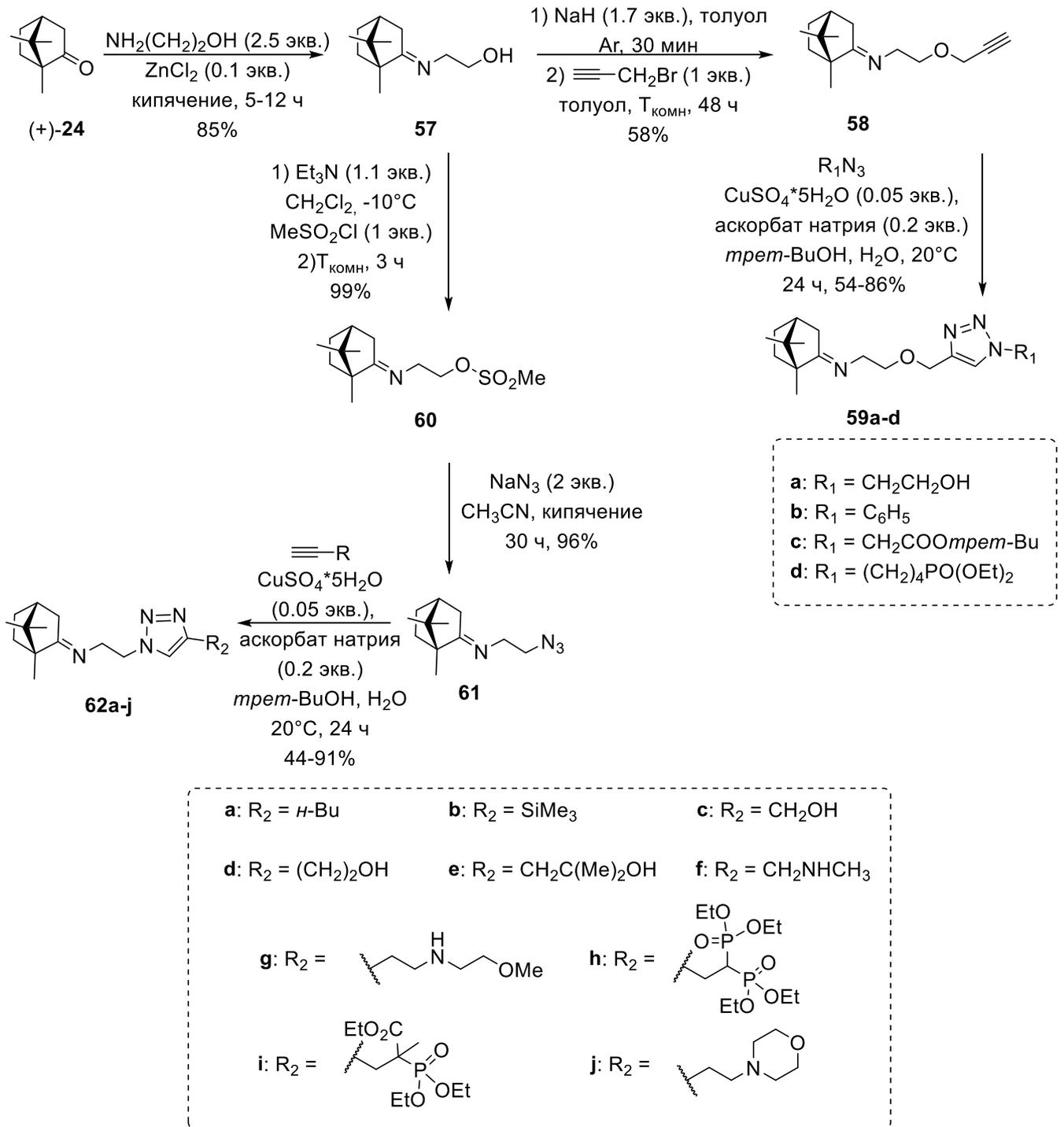


Схема 12.

В рамках продолжения работы по синтезу триазольных производных (+)-камфоры этим же исследовательским коллективом [66] был проведен синтез гибридных молекул на основе производных (+)-камфоры (+)-**24** и (-)-цитизина **63** и изучена их противовирусная активность (Схема 13). Объединение двух фармакофорных блоков также осуществлялось за счет реакции [2+3] циклоприсоединения азидов к алкинам, катализируемого солями меди(II). Стоит отметить, что в данном случае ядро 1,2,3-триазола выступало в качестве линкера между остатком цитизина и остатком (+)-камфоры. Цитизин **63** вступал в реакцию нуклеофильного

замещения с бромазидами с образованием соединений **64a-d**. Далее полученные азиды вступали в реакцию с соединением **58**, синтез которого из (+)-камфоры описан ранее. Соединение **67** было получено взаимодействием азида **61** и пропаргила **66** с выходом 70%. Исследование противовирусной активности в отношении вируса гриппа А (A/Puerto Rico/8/34(H1N1)) всех синтезированных соединений выявило соединение-лидер **65d** ( $IC_{50} = 8.0 \pm 1.0$  мкМ), которое оказалось эффективнее препарата сравнения римантадина ( $IC_{50} = 67.0 \pm 5.0$  мкМ). Концентрация полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) остальных соединений варьировалась от 65 до 519 мкМ.

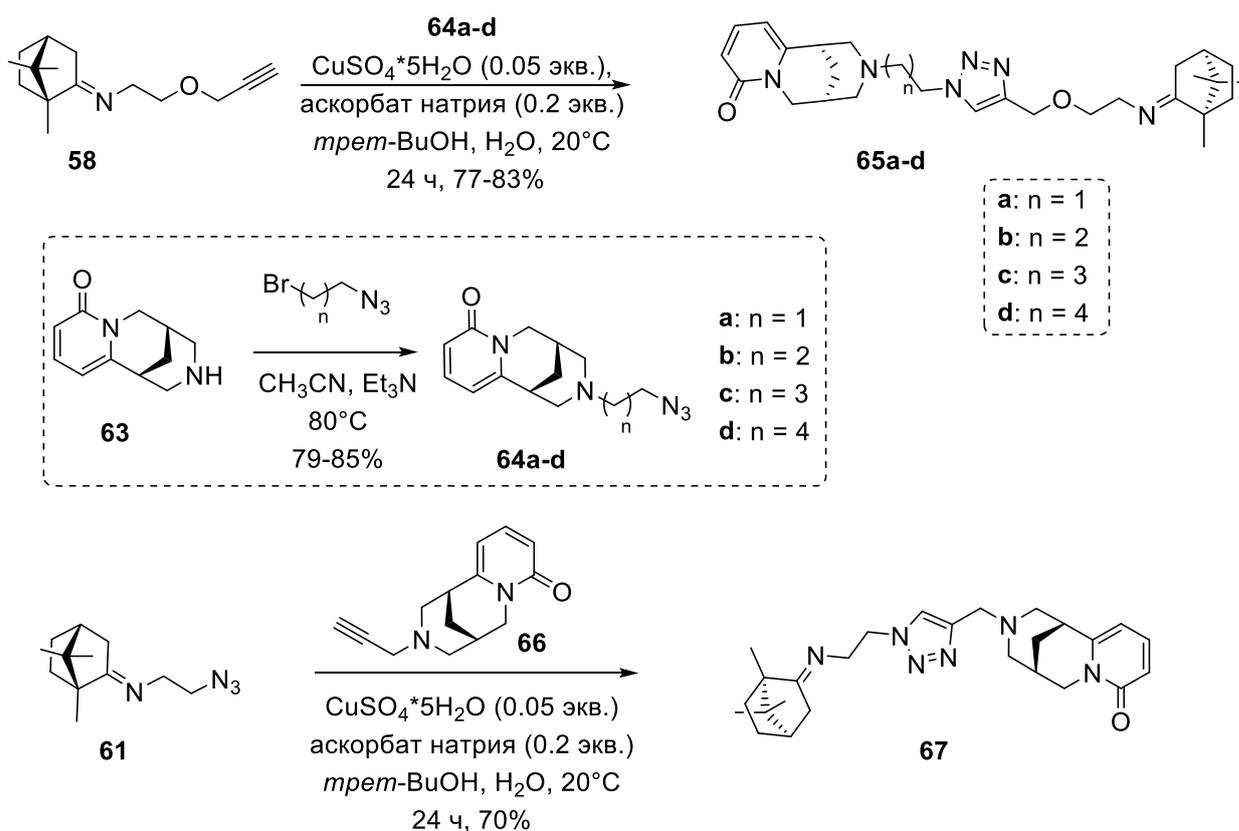
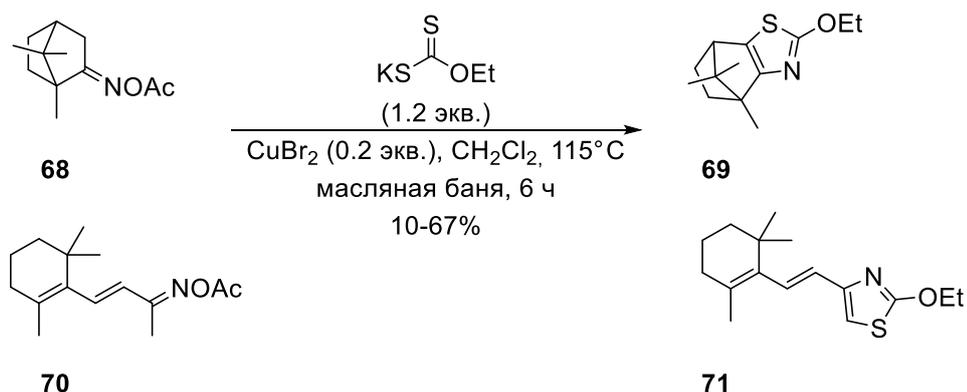


Схема 13.

### 1.3. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, конденсированного с монотерпеновым фрагментом

Основными подходами к синтезу производных АГС, конденсированных с монотерпеновым циклом являются реакции циклоприсоединения к кратным С-С связям, а также модификация нативных или введение новых функциональных групп в исходный монотерпен/монотерпеноид и дальнейшие реакции, приводящие к формированию гетероциклического ядра, например, конденсации.

В работе [67] был предложен метод синтеза тиазольного ядра из оксимацетатов и этилксантогената калия с использованием солей двухвалентной меди в качестве катализатора. Авторами показано, что данное превращение применимо к широкому кругу соединений, как ароматических и алифатических, так и природных. Так, реакцией [3+2] аннелирования были получены тиазол-2-иловые эфиры **69** и **71**, содержащие фрагменты циклоцитраля и камфоры соответственно (Схема 14). В работе также представлен механизм исследуемых превращений. Биологическая или каталитическая активность полученных соединений не исследовалась.



**Схема 14.**

Для удобного одностадийного синтеза пятичленных гетероциклических соединений часто используют реакции 1,3-диполярного присоединения. Например, циклоприсоединение нитрилоксидов к кратным связям имеет огромную синтетическую ценность, поскольку в результате реакции образуется гетероциклическое ядро изоксазола, встречающегося во многих соединениях, обладающих широким спектром фармакологической активности [68,69].

В работе [70] реакцией 1,3-диполярного присоединения были синтезированы соединения **78a-c**, **79b-83b** (Схема 15), содержащие изоксазолиновый цикл конденсированный с бициклическим монотерпеновым остовом. Целевые продукты были получены взаимодействием нитрилоксидов **73a-c** с бициклическими соединениями, содержащими двойную связь такими как (1*R*)-(+)- $\alpha$ -пинен (+)-**74**, (1*S*)-(-)- $\alpha$ -пинен (-)-**74**, (1*R*)-(-)-миртенол (-)-**75**, (1*R*)-(-)-миртенилацетат (-)-**76**, (1*S*)-(-)-вербенон (-)-**77**, (1*R*)-(-)-миртеналь (-)-**18** с выходами 28-74%. Биологическая активность синтезированных соединений **78a-c**, **79b-83b** не исследовалась, авторы предполагают, что целевые соединения могут найти применение в качестве лигандов в асимметрическом синтезе.

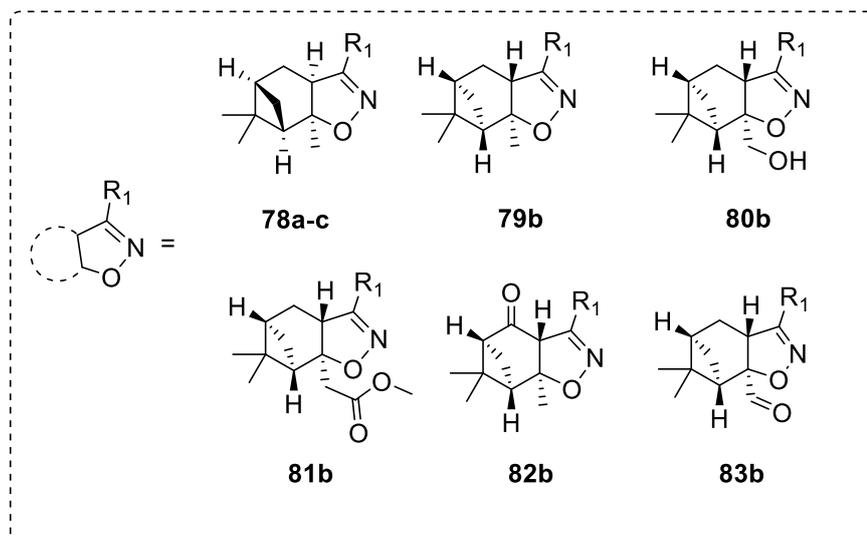
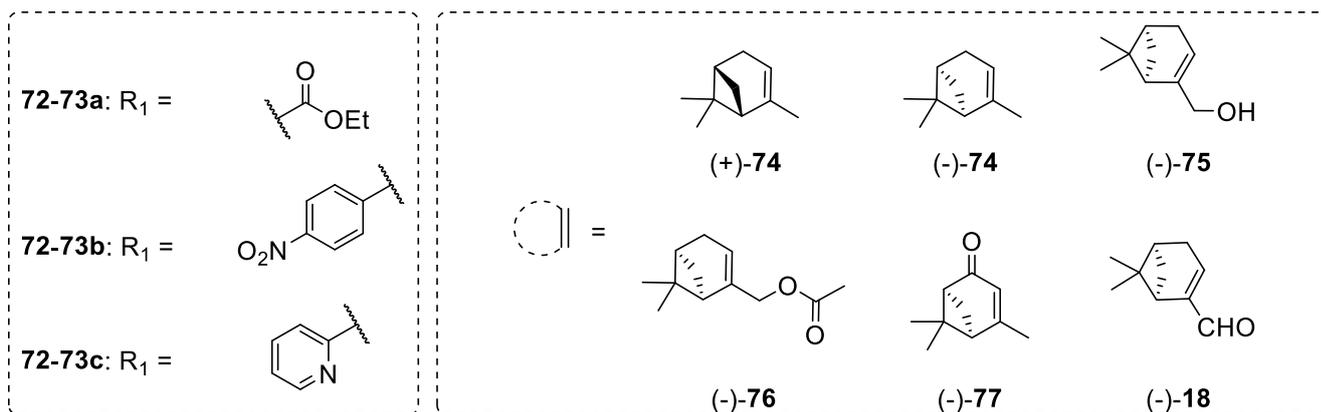
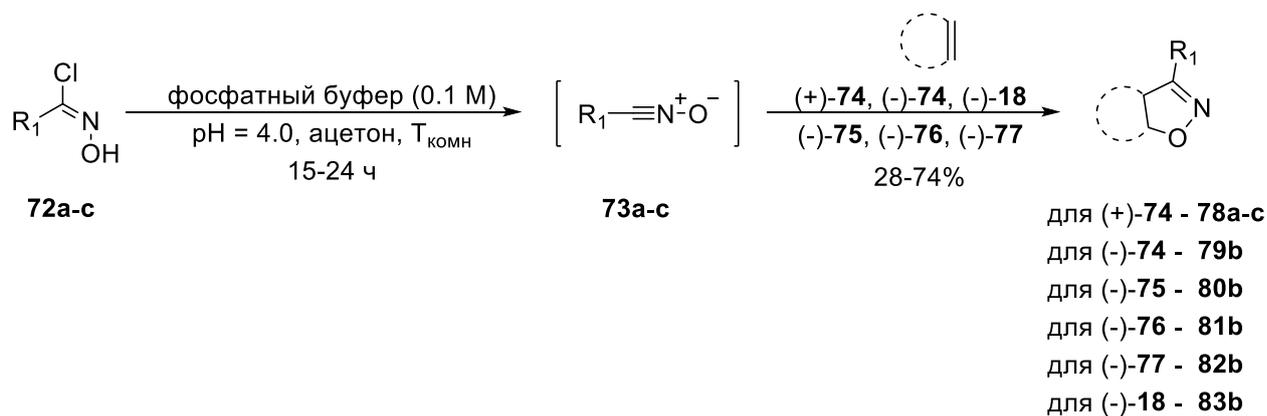
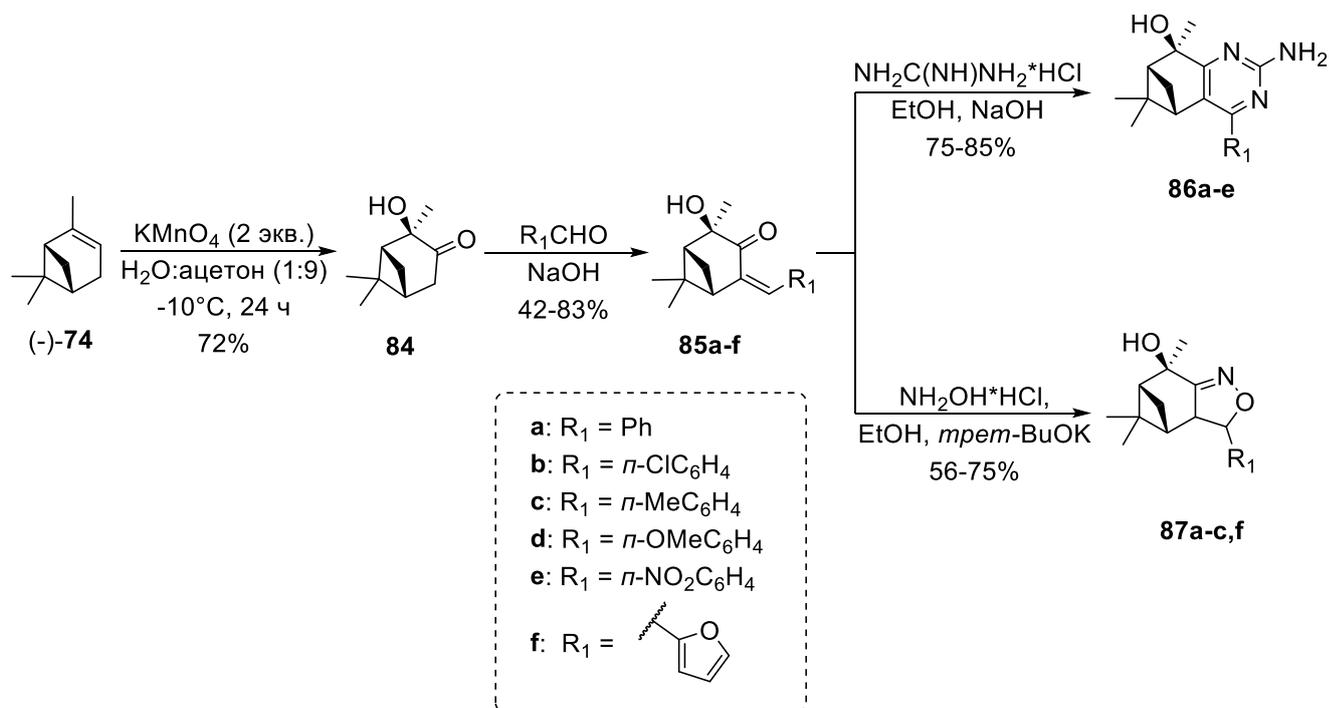


Схема 15.

Авторы работы [71] синтезировали ряд 2-аминопиридинов **86a-e** и изоксазолинов **87a-c,f**, конденсированных с бициклическим спиртом, полученным из  $\alpha$ -(-)-пинена (-)-**74** (Схема 16). На первой стадии  $\alpha$ -(-)-пинен (-)-**74** окисляли перманганатом калия с получением  $\alpha$ -гидроксикетона **84**. Последующая альдольно-кетоновая конденсация соединения **84** с ароматическими альдегидами привела к образованию непредельных карбонильных соединений **85a-f** с выходами 42-83%. Взаимодействие непредельных кетонов **85a-f** с гуанидином или гидросиламином в спирте привела к образованию целевых 2-аминопиримидинов **86a-e** и изоксазолинов **87a-c,f** соответственно. Исследование антибактериальной активности

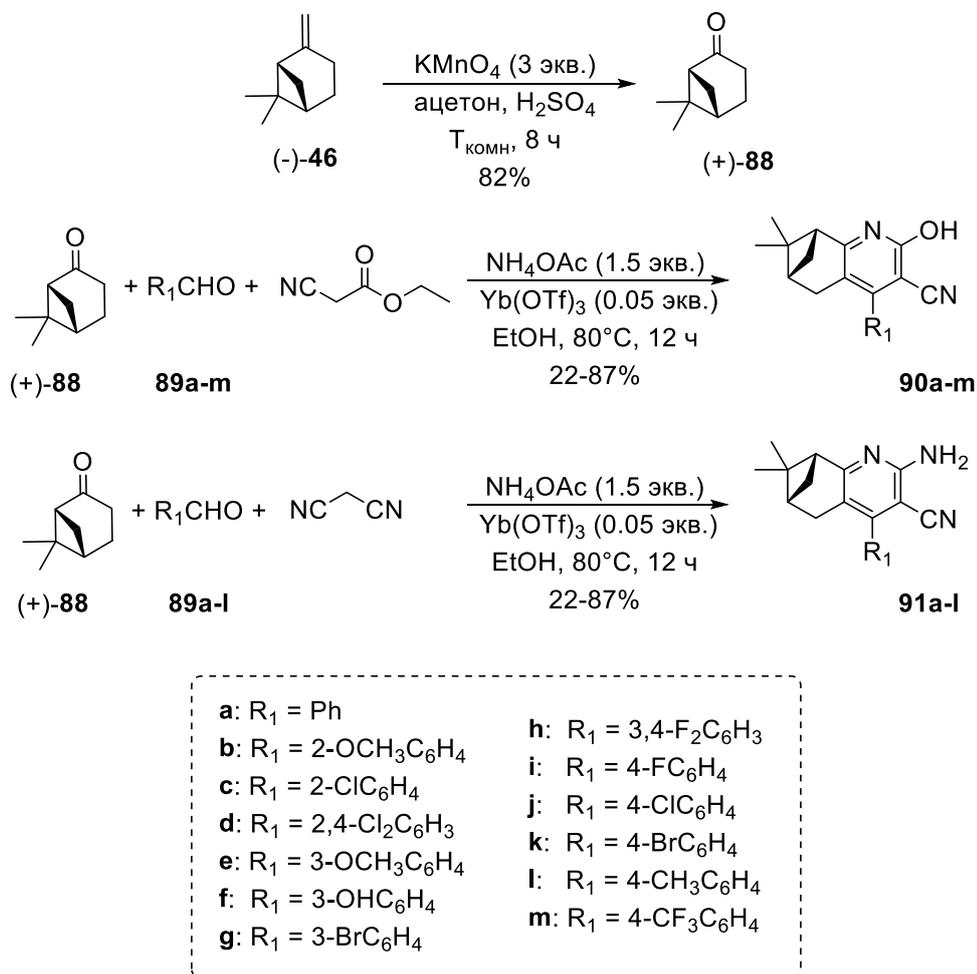
полученных соединений показало, что соединения **86b, 87b** проявляют сильную антибактериальную активность в отношении бактерий *E. coli* (MIC = 3.9 мг/мл, MIC – минимальная ингибирующая концентрация), а соединения **86a,d,e** проявили умеренную активность в отношении бактерий *E. coli* (MIC = 7.8 мг/мл). Соединения **86b,e** проявили умеренную антибактериальную активность в отношении бактерий *B. Subtilis* (MIC = 7.8 мг/мл).



**Схема 16.**

Авторами работы [72] синтезирован ряд новых полициклических соединений **90a-m, 91a-l** из β-(–)-пинена (–)-**46**, содержащих пиридин, конденсированный с бициклическим остовом с помощью одностадийной четырехкомпонентной реакции (Схема 17). На первой стадии был синтезирован (+)-нопинон (+)-**88** окислением коммерчески доступного β-(–)-пинена (–)-**46** перманганатом калия. Далее с помощью одностадийной четырехкомпонентной домино-реакции между нопиноном (+)-**88**, рядом ароматических альдегидов **89a-m**, этилцианоацетатом или малононитрилом и ацетатом аммония с использованием трифлата иттербия в качестве катализатора были синтезированы соединения **90a-m** и **91a-l** соответственно. Авторы работы [72] предполагали, что объединение двух молекул, обладающих антимикробной активностью – цианопиридина [73] и пинена, приведут к увеличению данного вида активности. Полученные в работе соединения были исследованы на антимикробную активность в отношении четырех бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*). Среди всех синтезированных соединений, самым активным оказалось соединение **90h**, содержащее ароматическое кольцо с

двумя атомами фтора (MIC = 15.6 мг/л), в отношении бактерий *S. epidermidis* и *E. aerogenes*, в то время как минимальная ингибирующая концентрация препаратов сравнения канамицина и рифампицина составляла 3.9 мг/л.



**Схема 17.**

В работе [74] представлен простой метод синтеза хирального жесткого бис-нопинен-аннелированного биридина **93** и получения продуктов его окисления **94** и **95** (Схема 18). Синтез соединения **93** осуществлялся нагреванием оксима (+)-пинокарвона (+)-**92** с 2-морфолино-циклопент-2-еноном в присутствии ионов железа(III). Окисление соединения **93** диоксидом селена привело к образованию смеси соединений **94** и **95**, последнее из которых было получено в качестве продукта окислительной димеризации. Структура полученных соединений **93-95** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

В рамках продолжения вышеизложенной работы, авторы работы [75] получили хирально-люминесцентные комплексы строения  $\text{ZnLCl}_2$  и  $[\text{CdLCl}_2]_n$ , где в качестве лиганда (L) выступало соединение **93**, и исследовали их флуоресцентные свойства. Таким образом, в работе показано, что в комплексах  $\text{ZnLCl}_2$  и  $[\text{CdLCl}_2]_n$  (L = **93**) проявляется эффект усиления флуоресценции при хелатировании.

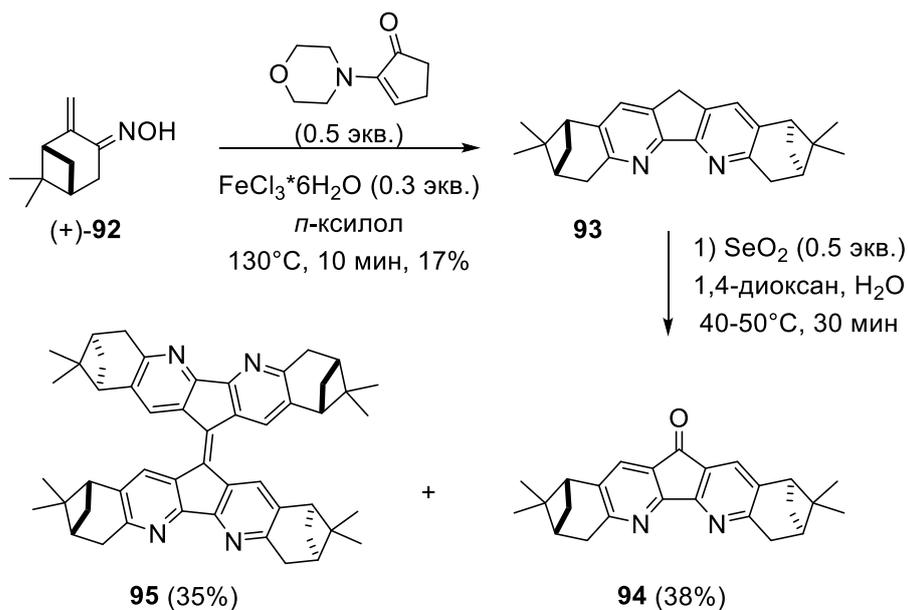


Схема 18.

В другой работе [76] описан синтез хиральных *1H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, конденсированных с остовом нопинена из оксима (+)-пинокарвона (+)-**92** (Схема 19). Взаимодействие оксима (+)-**92** с 1-арил-1*H*-пиразол-5-аминами без растворителя в присутствии соли железа(III) при нагревании приводила к образованию соответствующих 3-метил-1-арил-1*H*-пиразоло-[3,4-*b*]пиридинов **96a-d** и **97** с выходами 11-35%. Соединения **96a-d** и **97** были также получены под действием микроволнового излучения при нагревании до 180°C, добавление гексагидрата хлорида железа(III) выход целевых продуктов не увеличивал. Биологическая активность или другое применение в работе не описаны, однако авторы планируют в дальнейшем использовать синтезированные соединения **96a-d** и **97** в качестве лигандов или флуоресцентных меток.

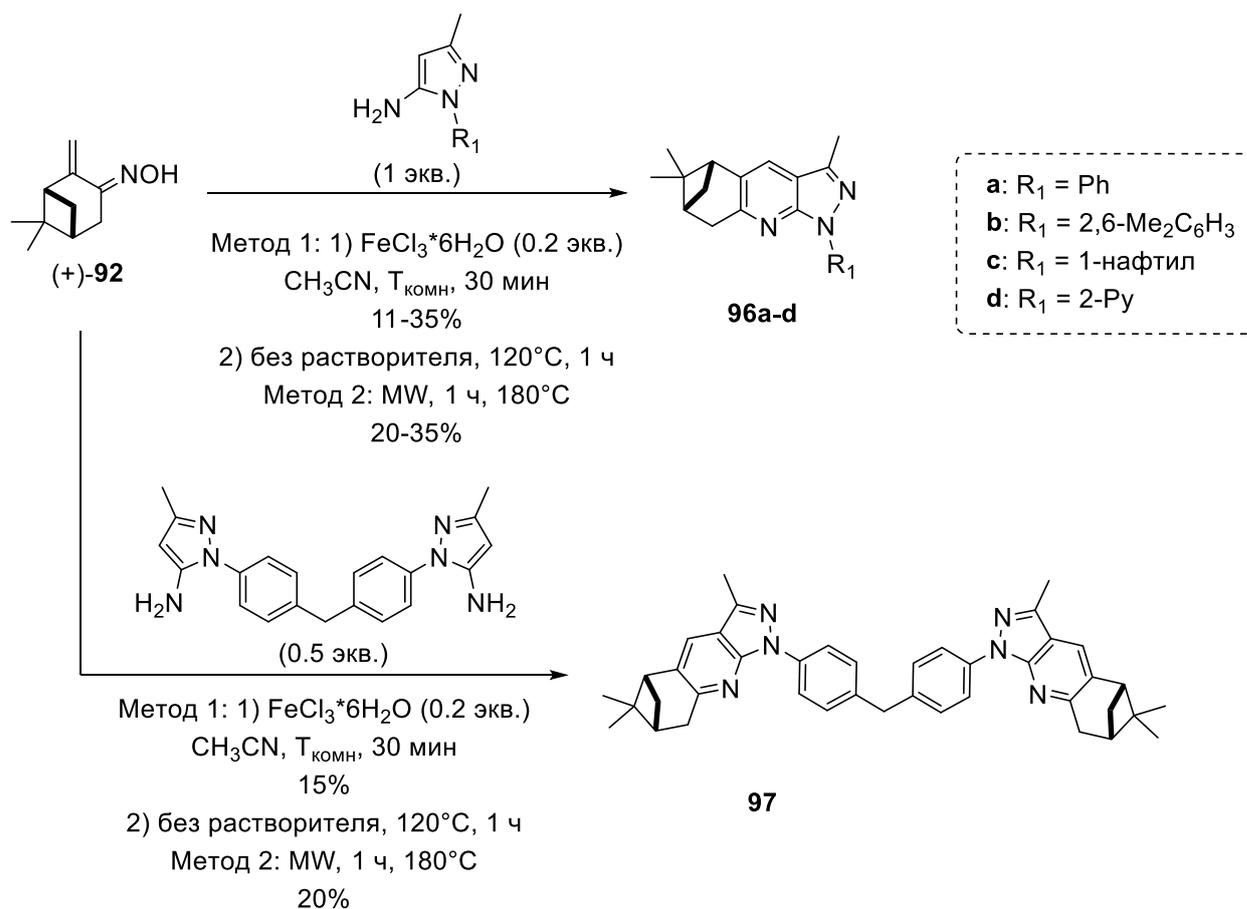


Схема 19.

Производные пиридина **107a,b** и 1,3-оксазина **105** были синтезированы авторами работы [77] из (+)-3-карена (+)-**98** (Схема 20). На первой стадии (+)-3-карен (+)-**98** вступал в реакцию циклоприсоединения с хлорсульфонил изоцианатом (CSI), что приводило к стереоселективному образованию соединения **99** с выходом 76%. Последующей реакцией лактама **99** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом было получено соединение **100** с выходом 82%, щелочной гидролиз которого приводил к образованию *N*-*Вос*-защищенного эфира **101** с выходом 98%. Удаление *Вос*-защитной группы с помощью трифторуксусной кислоты (TFA) привело к образованию эфира **102** с выходом 96%. Эфир **102** восстанавливали алюмогидридом лития в ТГФ, что приводило к образованию аминок спирта **103** с выходом 95%. Реакцией аминогруппы соединения **103** с фенилизотиоцианатом был получен тиосемикарбазид **104**, который далее был превращен в 2-фенилимино-1,3-оксазин **105**, конденсированный с остатком исходного (+)-3-карена. При взаимодействии метилового эфира β-аминокислоты **102** с фенилизотиоцианатом и фенилизотиоцианатом были получены семикарбазид **106a** и тиосемикарбазид **106b** с выходами 76 и 91% соответственно. Соединения **106a,b**, в свою очередь, под действием основания легко превращались в 2-тиоксо-4-пиридинон **107b** и 2,4-пиридиндион **107a**, конденсированные с остовом исходного (+)-3-карена. Биологическая активность или другое применение целевых соединений в работе не обсуждались.

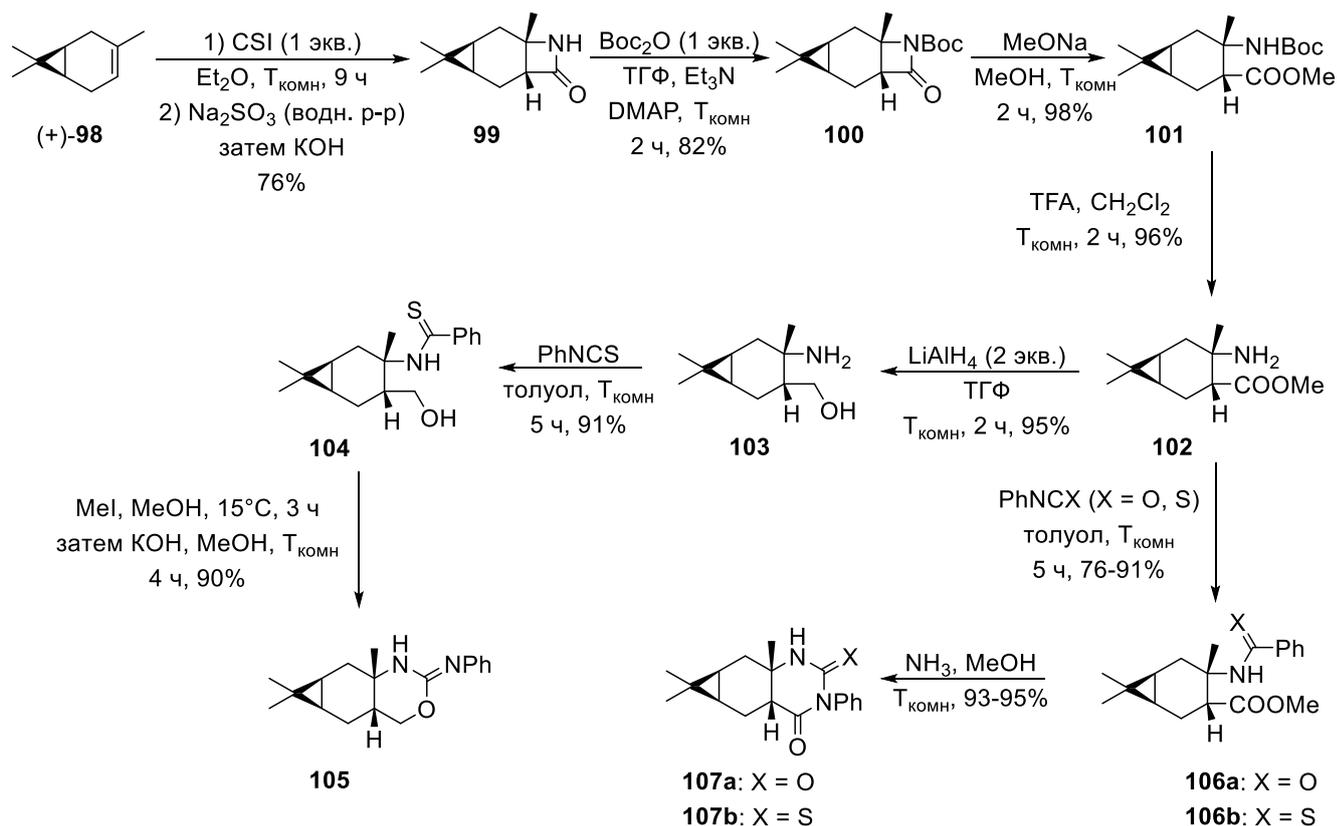


Схема 20.

Авторы работы [78] синтезировали ряд соединений, содержащих аннелированный пиразольный гетероцикл, в частности соединение **109** было синтезировано в одну стадию из (+)-гидроксиметиленкамфоры (+)-**108** и 2-гидразинилпиридина (Схема 21). Целевое пиразольное производное **109** было получено конденсацией (+)-**108** с 2-гидразинилпиридином по реакции Кнорра с выходом 72%. Исследований биологических или каталитических свойств не осуществлялось, однако авторы предполагают, что полученные производные пиразола могут использоваться в качестве лигандов в хелатных комплексных соединениях переходных металлов, которые будут обладать люминесцентными свойствами.

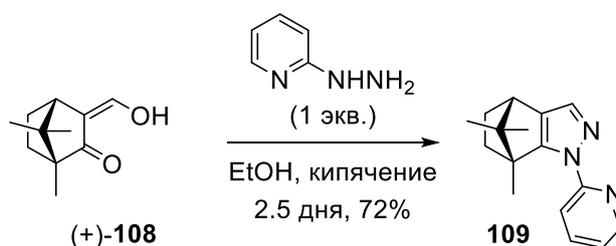


Схема 21.

Синтез соединений **112**, **114**, **116a,b**, содержащих пиразольный гетероцикл, аннелированный с остатком монотерпена из (+)-камфоры (+)-**24**, (-)-ментона (-)-**110**, (+)-пулегона (+)-**111** описан в работе [79] (Схема 22). На первом этапе кетоны (+)-**24** и (-)-**110** вступали в конденсацию с этилформиатом в присутствии гидрида калия и метилата натрия

соответственно в качестве основания. Полученная в результате конденсации (+)-гидроксиметиленкамфора (+)-**108** далее вступала в реакцию циклоконденсации с гидразином в метаноле, в результате чего было получено соединение **112**, содержащее аннелированный пиразольный гетероцикл. Конденсация (-)-ментона (-)-**110** с этилформиатом привела к образованию соединения **113** в виде смеси оптических изомеров в соотношении 13:1. Циклоконденсация смеси изомеров **113** с гидразином привела к образованию целевых соединений с пиразольным гетероциклом. Разделение изомеров осуществлялось обработкой соляной кислотой и дальнейшей перекристаллизацией изомера *цис*-**114** из смеси хлороформ/*трет*-бутилметилэфир с последующей обработкой гидрокарбонатом натрия с выходом 37%. Изомер *транс*-**114** из смеси выделить не удалось. Соединение **115** в виде смеси изомеров *цис/транс* в соотношении 1:2 было получено взаимодействием (+)-пулегона (+)-**111** с реактивом Гриньяра и последующей конденсацией с этилформиатом, аналогично синтезу **113** и (+)-**108**. Дальнейшая циклоконденсация смеси изомеров **115** с гидразином привела к образованию смеси пиразольных производных **116a,b**, которые разделяли в виде гидрохлоридов перекристаллизацией из гексана (*транс*-изомер) и толуола (*цис*-изомер). После обработки гидрокарбонатом натрия были получены целевые соединения **116a,b** с выходами 37 и 13% соответственно. Биологическая активность или другое применение в работе не описаны.

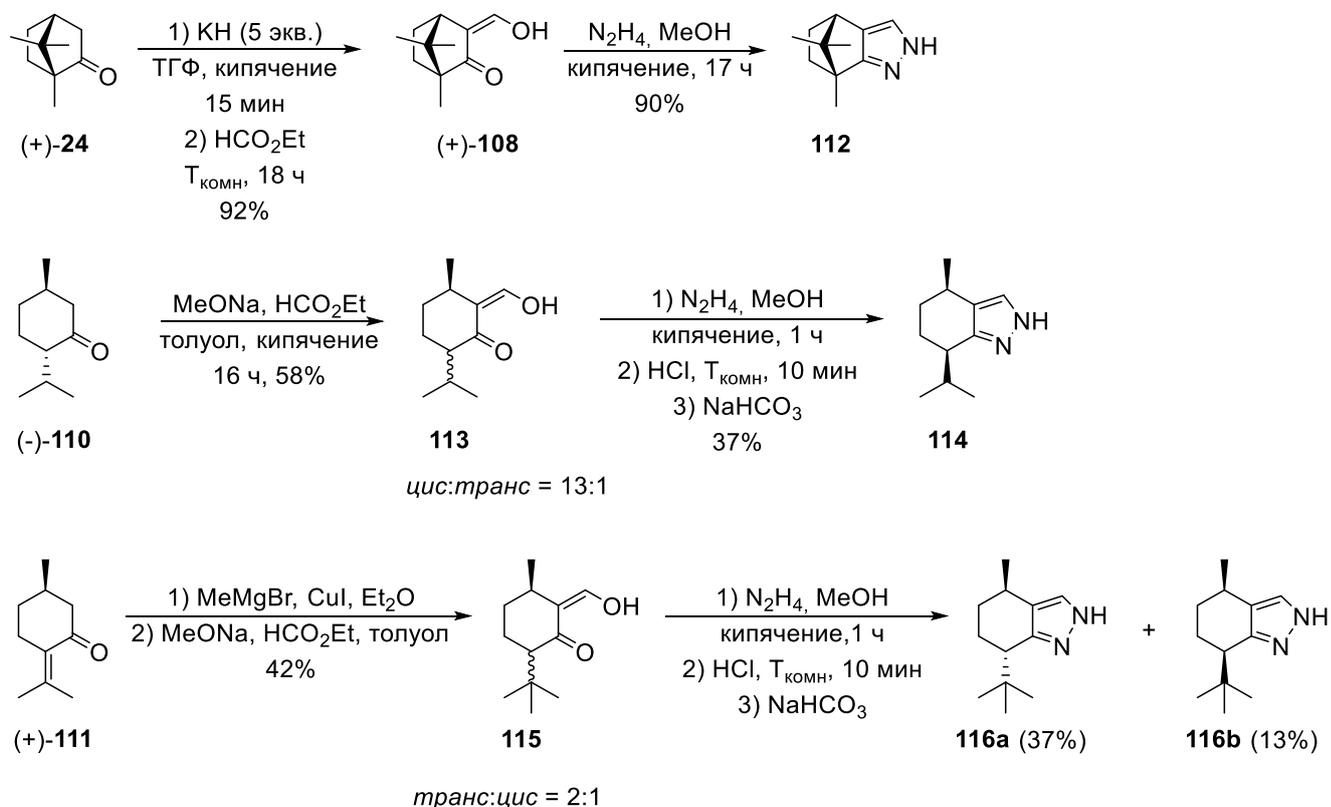


Схема 22.

Ряд имидазолов **119a-d**, **121a-d** и пиразинов **120a-e**, **122a-e**, конденсированных с бициклическим остовом (+)-камфоры и остатком (+)-нопинона был синтезирован в работе [80]

(Схема 23). Синтез целевых соединений осуществлялся в одну стадию, конденсацией ряда первичных аминов с камфор-3-оксимом **117** и нопинон-3-оксимом **118**. Стоит отметить, что при взаимодействии оксимов **117** и **118** с первичными аминами, в качестве побочных продуктов наблюдались пиазины **120a-e**, **122a-e**, однако при увеличении количества реагирующих аминов до 2.5 эквивалентов – основным продуктом конденсации становились пиазины **120a-e**, **122a-e**. Использование аминов, содержащих алифатический заместитель у  $\alpha$ -углеродного атома, приводило к образованию только лишь иминооксимов. Биологическая активность синтезированных соединений в данной работе не исследовалась.

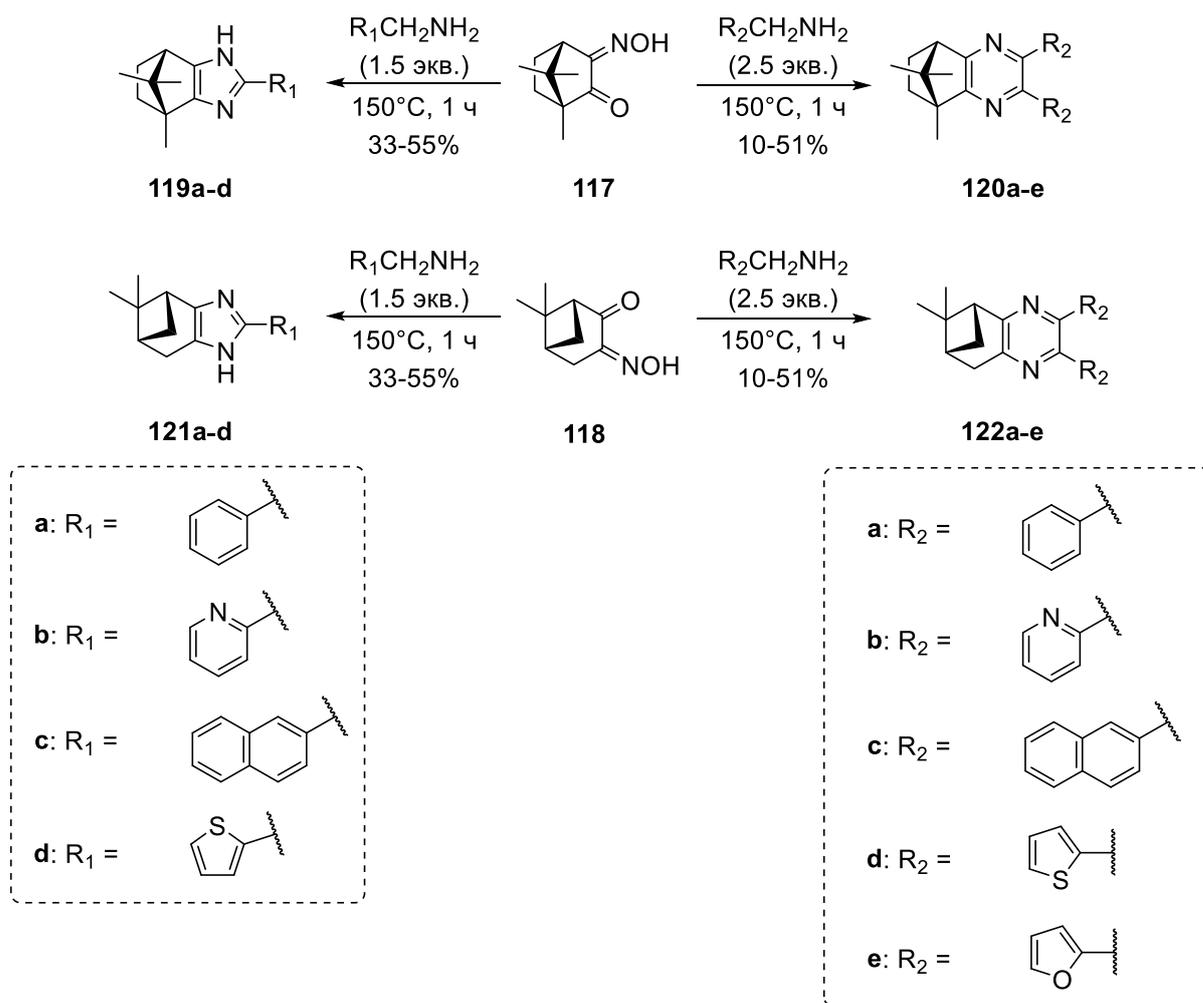


Схема 23.

В работе [81] описан синтез триазолиевых солей **128a-e** из (+)-гидроксиметиленкамфоры (+)-**108** (Схема 24). Синтез начинался с (+)-гидроксиметиленкамфоры (+)-**108**, взаимодействие которой с карбамоилметилтрифенилфосфоний хлоридом приводило к соединению **123**. При нагревании соединения **123** в ацетатном буфере в течение 40 часов происходило замыкание 2-пиридинового цикла, что приводило к образованию соединения **124** с выходом 58%, в котором бициклический остаток (+)-камфоры конденсирован с азотсодержащим гетероциклом [82]. Нагревание соединения **124** с трифторметансульфоновым ангидридом в присутствии

триэтиламина приводило к смещению таутомерного равновесия и образованию производного пиридина **125**. В качестве ключевой стадии синтеза целевых соединений выступало Pd-катализируемое сочетание арилгидразидов с пиридилтрифлатом **125** в результате которого были получены соединения **126a-e**. Дальнейшее удаление *Boc*-защитной группы под действием ацилхлорида или 2,6-диметилпиридина с *трет*-бутилдиметилсилилтрифлатом (TBSOTf) (метод А и метод Б соответственно) приводило к образованию гидразинов **127a-e**. На заключительной стадии синтеза соединения **127a-e** вступали в конденсацию триметилортоформиатом в присутствии гексафторфосфата аммония с образованием солей триазолия **128a-e**.

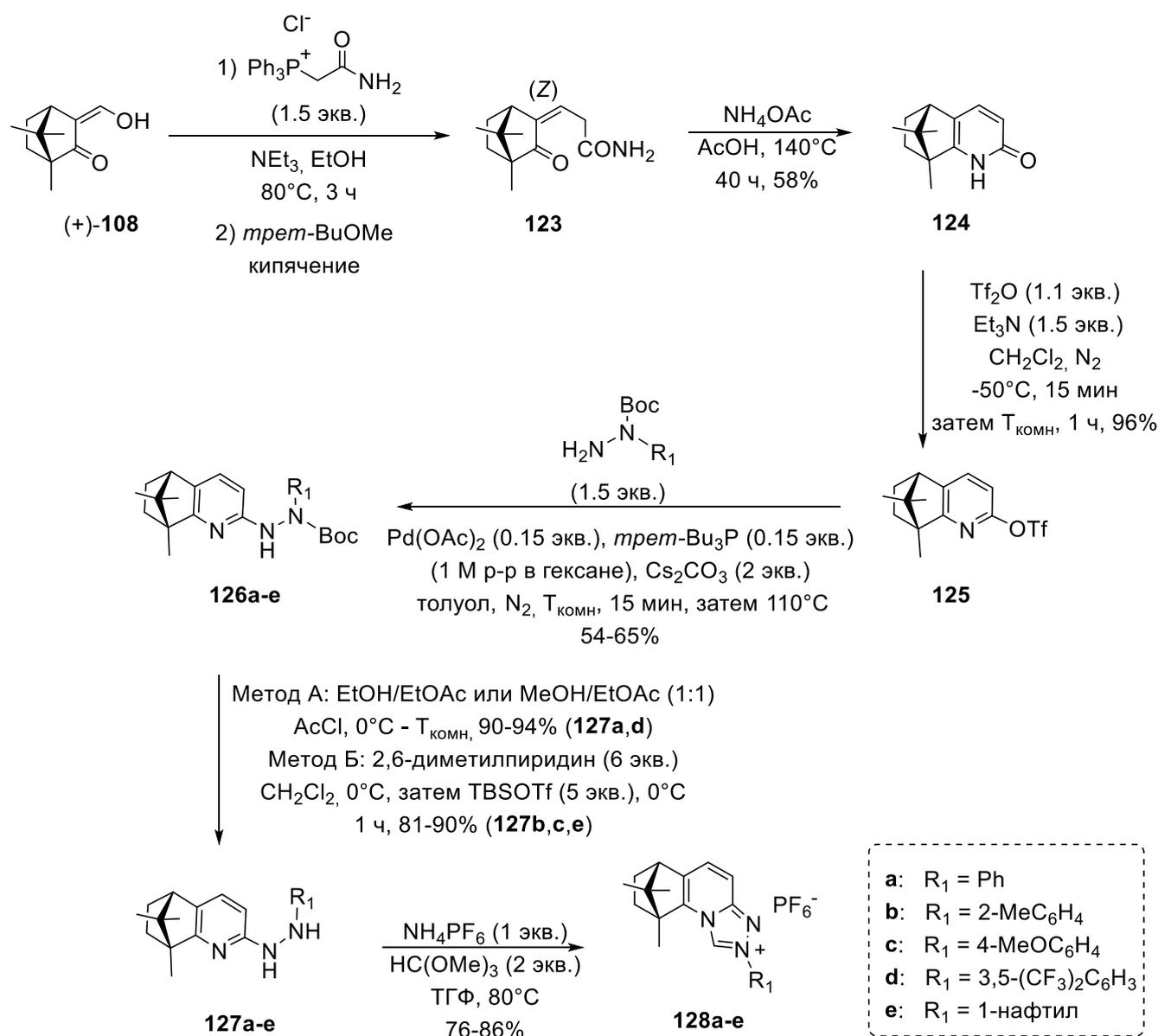


Схема 24.

Полученные соли триазолия используются в качестве прекурсоров для получения *N*-гетероциклических карбенов, которые нашли широкое применение в качестве лигандов и катализаторов в асимметрическом синтезе [83–86]. При взаимодействии солей триазолия **128a-e** с *трет*-бутилатом калия происходит отщепление гексафторфосфат-иона и протона из

гетероциклического ядра триазола, электроны двойной C=N связи при этом смещаются на атом азота и образуются устойчивые *N*-гетероциклические карбены **129a-e** (Рисунок 1). Аннелирование карбенов алифатическими кольцами, содержащими асимметрические атомы углерода, может рассматриваться как перспективный подход к синтезу лигандов и катализаторов, обладающих высокой реакционной способностью и энантио/диастереоселективностью [87–89].



Рисунок 1.

В работе [90] также были синтезированы хиральные соли триазолия **132a-e** из (+)-камфоры (+)-**24** и исследована их каталитическая активность в реакции внутримолекулярной бензоиновой конденсации 2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензальдегида (Схема 25). На первой стадии по известной методике из камфоры и изоамиланитрита в присутствии *трет*-бутилата калия был синтезирован камфорхинон-3-оксим **117** с выходом 89% [91]. Восстановление оксима **117** алюмогидридом лития в инертной атмосфере привело к образованию *экзо*-аминоизоборнеола **130** с выходом 92%. Последующее взаимодействие аминок спирта **130** с хлорангидридом хлоруксусной кислоты привело к образованию соединения **171**, в котором цикл морфолин-3-она конденсирован с бициклическим остовом (+)-камфоры. На следующей стадии взаимодействием соединения **131** с гидразидами и дальнейшей их конденсацией с триэтилортоформиатом в соответствии с разработанной ранее методикой синтезировали ряд триазолиевых солей **132a-e** [92].

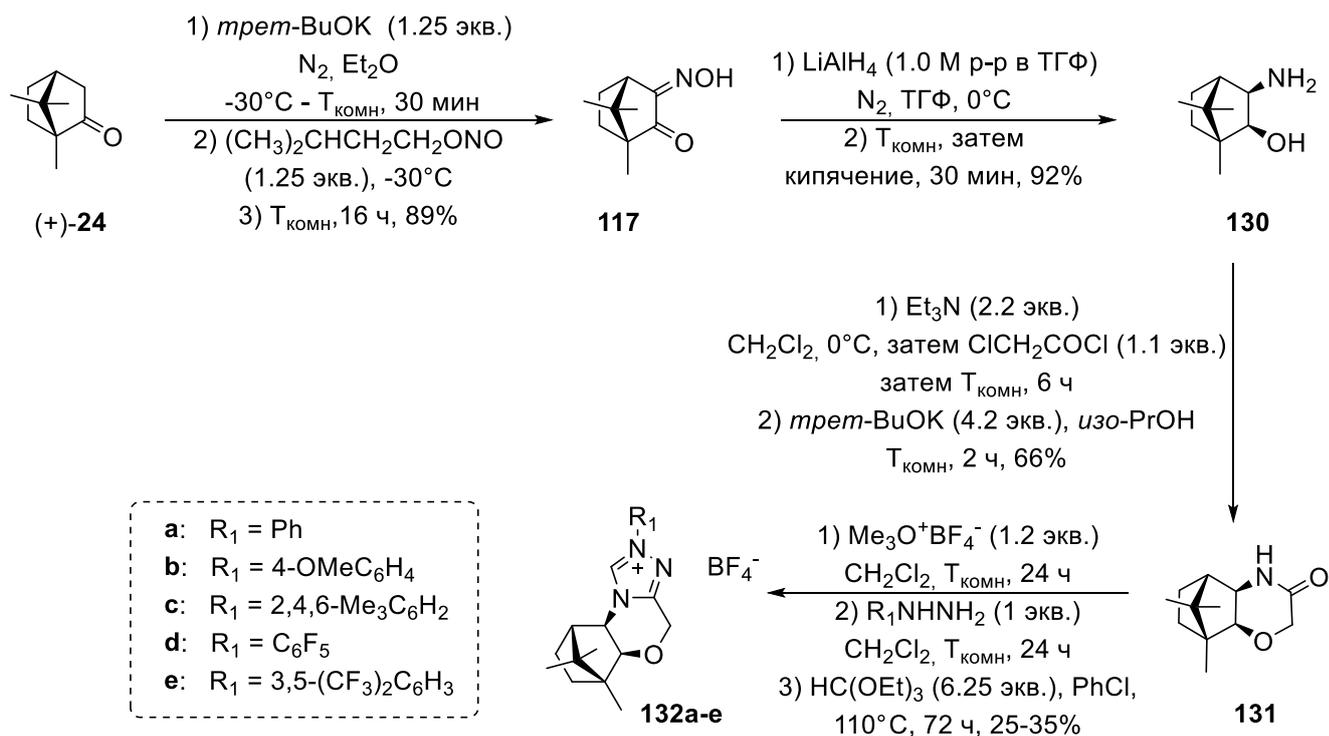
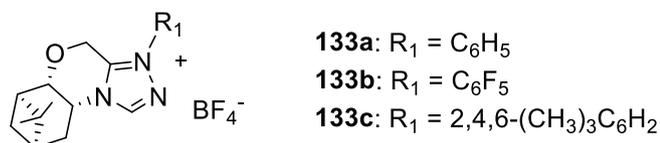


Схема 25.

Все полученные соли **132a-e** исследовали на каталитическую активность во внутримолекулярной бензоиновой конденсации в присутствии 10 мольн. % триэтиламина в качестве основания. Наилучшие результаты (95% выход, энантиомерный избыток (*ee*) 71%) наблюдались при использовании соли **132d** (12 мольн. %) в качестве катализатора для внутримолекулярной циклизации 2-(2-оксо-2-фенилэтокс)бензальдегида в оптически активный третичный спирт. При использовании солей **132a-c** в качестве катализаторов наблюдались лишь следовые количества желаемого  $\alpha$ -гидроксикетона. Соль **132e** проявляла гораздо меньшую каталитическую активность по сравнению с солью **132d**. Авторы работы исследовали полученный хиральный катализатор **132d** в реакциях внутримолекулярной бензоиновой конденсации других бензальдегидов, замещенных по положению 2: энантиомерная чистота целевых продуктов превышала 76%, выходы составляли 90% и более (при использовании 6 мольн. % **132d**). Использование соли **132d** в качестве прекурсора *N*-гетероциклического карбена и каталитическая активность последнего во внутримолекулярных бензоиновых конденсациях других альдегидов описаны в работе [93]. Стоит отметить, что в последующих работах коллектива было обнаружено, что соли **132a-e** можно также использовать в качестве катализаторов для асимметрической внутримолекулярной реакции Михаэля. Использование соединения-лидера **132c** (в 5 мольн. % количестве) позволяет получить целевые продукты внутримолекулярной реакции Михаэля с выходами выше 70% и энантиомерной чистотой свыше 95% [94]. В следующих работах [95,96], выполненных данным

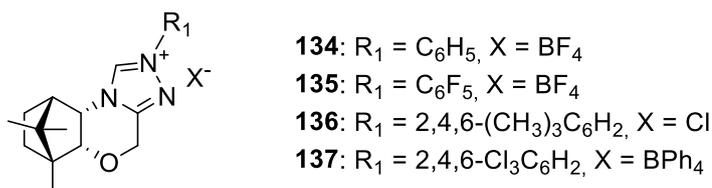
авторским коллективом показано, что соли **132a-e** являются высокоэффективными катализаторами для асимметричной внутримолекулярной реакции Штеттера (взаимодействие альдегидов с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными соединениями). Однако в данных работах соль **132c** не показала каталитической активности, но при использовании 10 мольн. % соединения **132d** в работе [95] в присутствии диизопропилэтиламина (10 мольн. %), целевые продукты внутримолекулярной реакции Штеттера получались с выходами выше 75% и энантиомерной чистотой близкой к 90% и более. В работе [96] самым активным катализатором также оказалось соединение **132d** (для целевых продуктов: выход > 50%, *ee* > 70%).

Другим научным коллективом [97] по вышеупомянутой методике были синтезированы хиральные соли триазолия **133a-c** из (-)- $\beta$ -пинена (Рисунок 2). Показано, что соль триазолия **133b** проявляет отличную каталитическую активность во внутримолекулярной реакции Штеттера. Также авторами работы показано, что использование триазолиевых солей **133a**, **133c** в качестве катализатора значительно уменьшали выход целевых продуктов в реакции Штеттера.



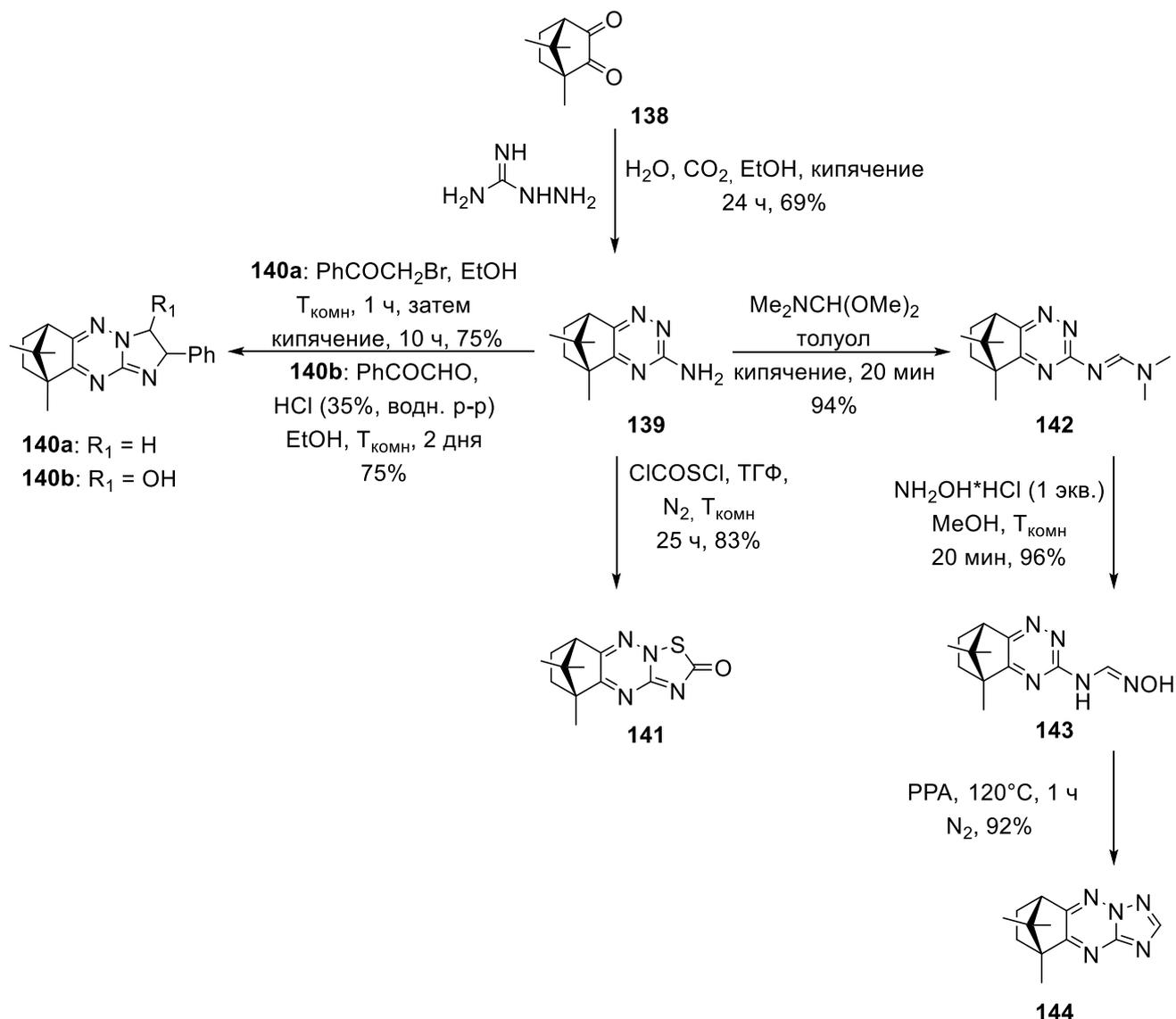
**Рисунок 2.**

Авторы работы [98] синтезировали триазолиевые соли **134-137** аналогично вышеупомянутой методике (Рисунок 3), однако в данном случае синтез солей осуществлялся из *эндо*-аминоборнеола, полученного по известной методике [99]. В работе была исследована каталитическая активность полученных солей в реакции внутримолекулярной бензоиновой конденсации 2-(2-оксо-2-фенилэтокс)бензальдегида и его производных. Стоит отметить, что при использовании всех синтезированных солей триазолия, содержащих бициклический остов (+)-камфоры, в качестве катализатора не наблюдалось продукта альдольно-кетоновой конденсации. Целевые ацилоины получались с выходами выше 80% (после колоночной хроматографии) и с энантиомерной чистотой более 90% при использовании 15 мольн. % соли **137** в качестве катализатора. Также стоит отметить, что соль **137** оказалась настолько эффективным катализатором, что полная конверсия исходных 2-замещенных бензальдегидов наблюдалась уже через 1 час реакции.



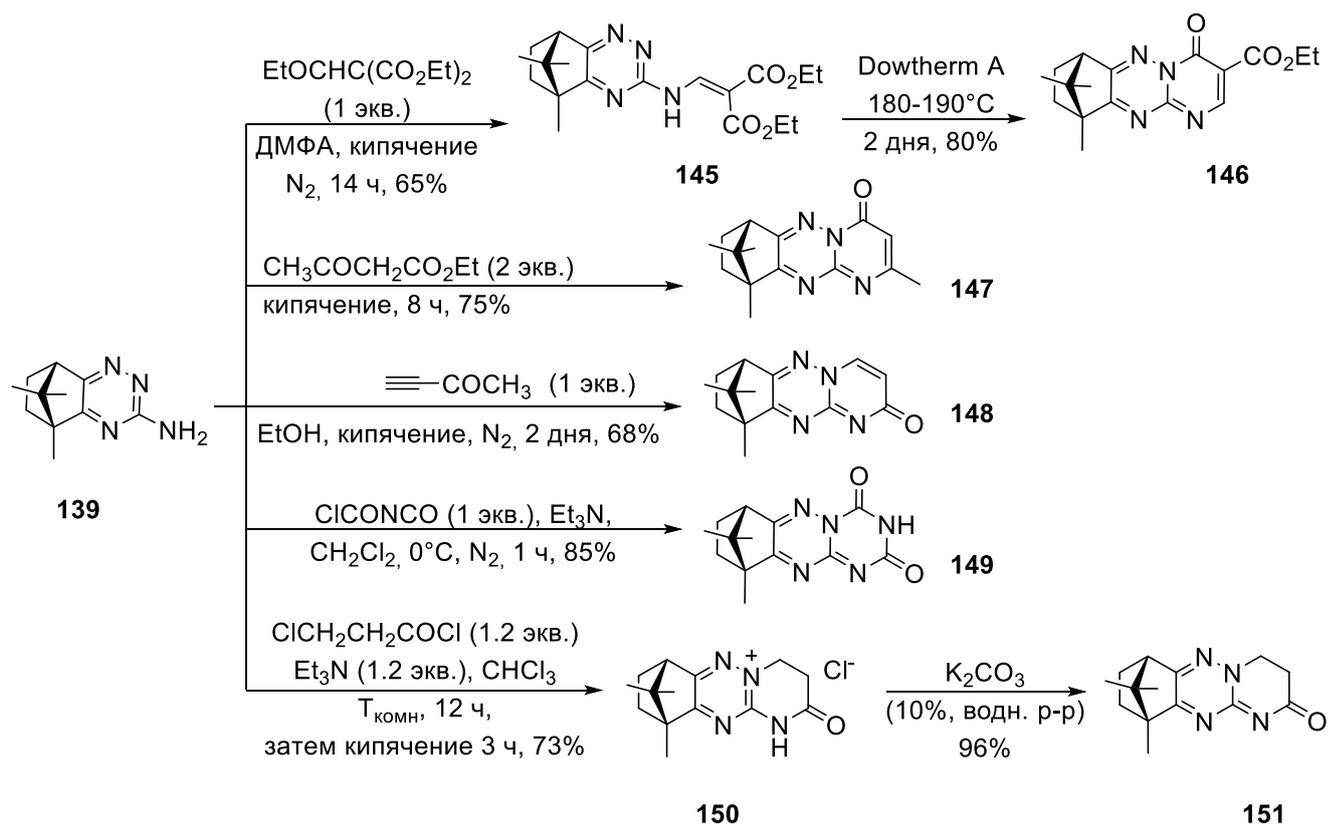
**Рисунок 3.**

В работе [100] был описан синтез производных соединения **139**, содержащего бициклический остов (+)-камфоры, конденсированной с 3-амино-1,2,4-триазином. Соединение **139** было получено в одну стадию конденсацией камфорхинона **138** с бикарбонатом гуанидина. Синтез триазинов, сопряженных с пятичленными азотсодержащими гетероциклами и конденсированных с бициклическим остовом камфоры **140a,b**, **141** и **144**, представлен на схеме 26. Соединения **140a,b** были получены конденсацией соединения **139** с 2-бром-1-фенилэтан-1-оном и 2-оксо-2-фенилацетальдегидом соответственно. Кипячение амина **139** с хлоркарбонилсульфенилхлоридом привело к образованию соединения **141**, содержащего тиadiaзолинон. Соединение **144**, содержащее триазольный цикл было синтезировано из 2-аминотриазина **139** в три стадии. На первом этапе амин **139** вступал в реакцию конденсации с 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметиламином с образованием имина **142**, из которого далее был получен оксим **143**. Кипячение соединения **143** в полифосфорной кислоте (PPA) приводило к образованию целевого триазолотриазина **144** с выходом 92%.



## Схема 26.

Синтез производных **146-151**, содержащих уже шестичленные гетероциклы, сопряженные с исходным циклом триазина в соединении **139**, представлен на схеме 27. Конденсация соединения **139** с диэтил-2-этоксиметиленмалонатом и последующая циклизация при нагревании в эвтектической смеси бифенила с дифенилоксидом (Dowtherm A) привела к образованию соединения **146** с выходом 80%. Его структурный аналог – соединение **147** было получено конденсацией соединения **139** с ацетоуксусным эфиром. Кипячение 2-аминотриазина **139** с метилпропиолатом в этаноле привело к образованию соединения **148**. Бифункциональный электрофильный реагент *N*-(хлорокарбонил)-изоцианат реагировал с соединением **139** в присутствии триэтиламина с образованием соединения **149**. Кипячение 2-аминотриазина **139** с 3-хлоропропионилхлоридом позволило получить соль **150**, которая далее при нагревании в щелочной среде превратилась в соединение **151**. Исследование всех полученных соединений (Схема 26, 27) на стимулирующее действие в отношении центральной нервной системы (ЦНС) показало, что целевые соединения не обладают данной активностью.



## Схема 27.

В продолжение своей работы по поиску стимуляторов ЦНС вышеупомянутый авторский коллектив исследовал реакцию циклоприсоединения 1,2,3-триазина **152**, сопряженного с бициклическим остовом камфоры к дифенилциклопропенону и окисление триазина **152** *m*-хлорнадбензойной кислотой [101] (Схема 28). Взаимодействие триазина **152** с

дифенилциклопропеноном привело к образованию двух региоизомеров **153a,b** в соотношении 2:1. Окисление триазина **152** привело к образованию триазин-2-оксида **154** в качестве основного продукта и триазин-2,3-диоксида **155** в качестве побочного. Исследование стимулирующего действия соединений **153** и **154** на ЦНС показало, что самым сильным действием обладает соединение **154** в дозе 50 мг/кг. Его активность оказалась сравнимой с таковой у препарата сравнения пентилентетразола. Соединения **153a,b** не оказывали стимулирующего действия на ЦНС. Синтез соединения **152** в работе [101] не описан.

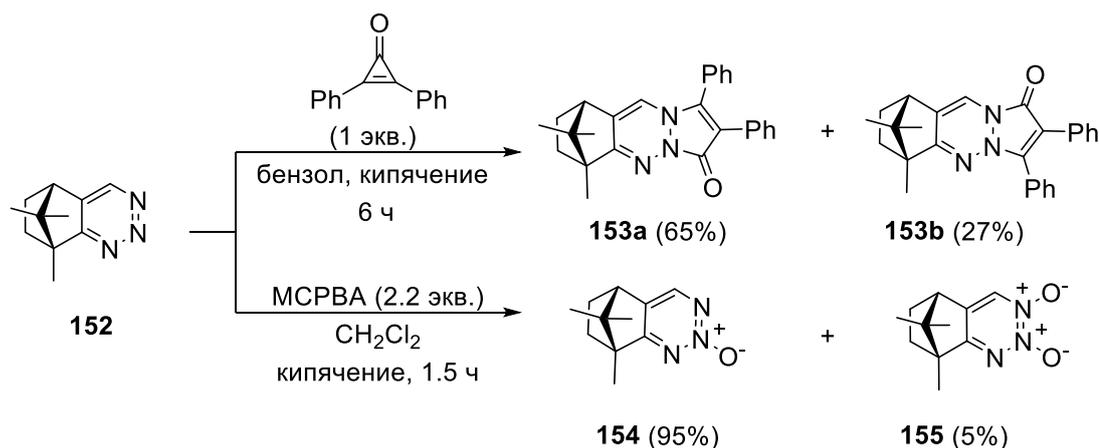


Схема 28.

Авторами работы [102] синтезирована рацемическая смесь индольных производных камфоры **157a,b** взаимодействием изатина **156** с ( $\pm$ )-камфорой **24** в присутствии *tert*-BuOK (Схема 29). Образование смеси **157a,b** происходило за счет классической альдольно-кетоновой конденсации с суммарным выходом 60%. Авторам работы не удалось разделить изомеры **157a,b** ни перекристаллизацией, ни колоночной хроматографией. Дальнейшая конденсация смеси **157a,b** с *o*-фенилендиамином, этилендиамином, мочевиной и тиомочевиной сопровождалась образованием как спироциклических соединений **159**, **161**, **163**, **165**, так и полициклических соединений **160**, **162**, **164**, **166**, каждое из которых было выделено в индивидуальном виде. Взаимодействие 2-аминопиридина со смесью **157a,b** привело к образованию спироциклического соединения **158** в качестве единственного продукта реакции.

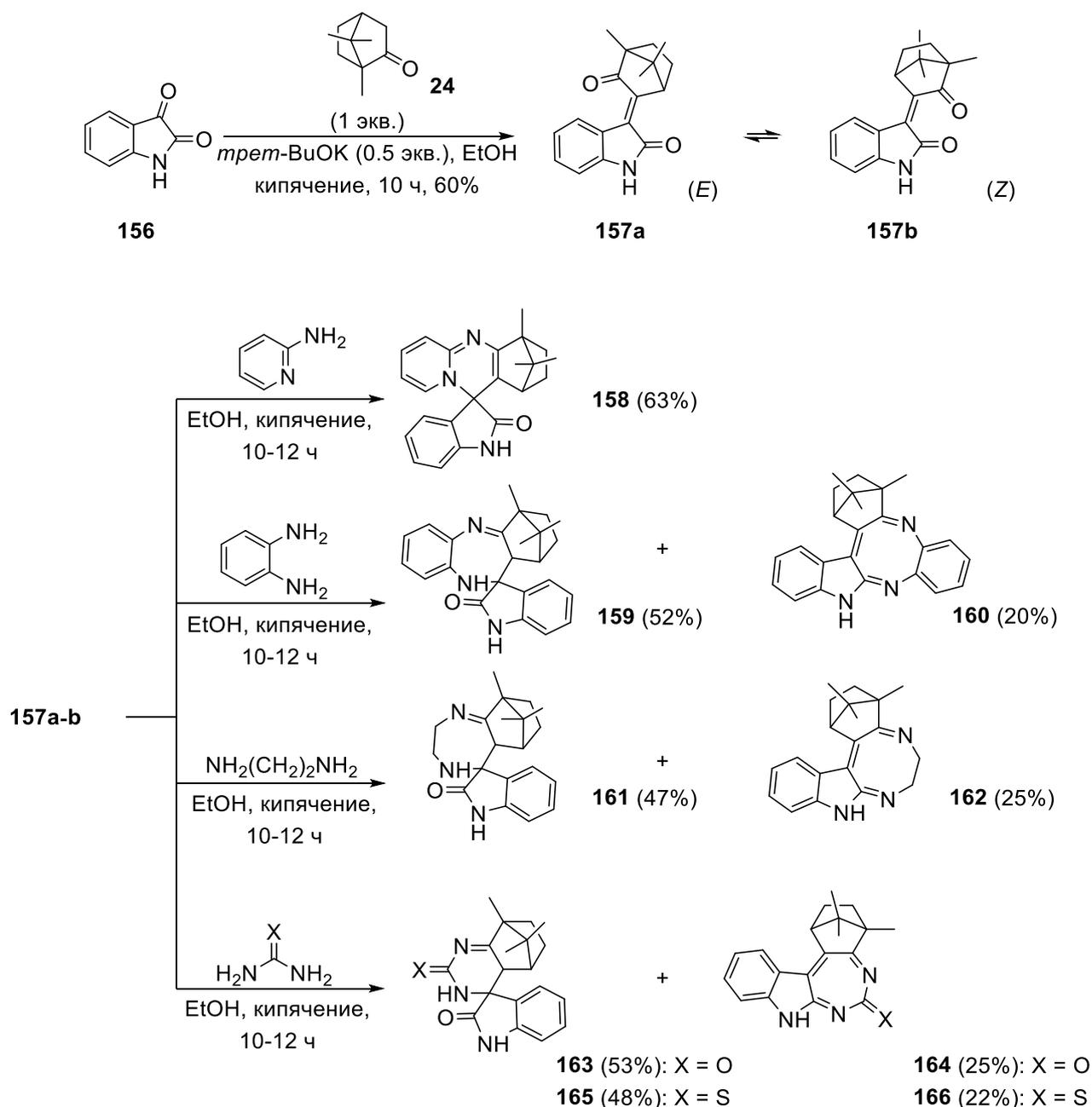


Схема 29.

В рамках вышеупомянутой работы [102] был также проведен одностадийный синтез рацемической смеси индольных производных (–)-ментона **167a,b** взаимодействием изатина **156** с (–)-ментом (–)-**110** (Схема 30). Дальнейшая конденсация смеси **167a,b** с *o*-фенилендиамином, этилендиамином, мочевиной и тиомочевиной привела к образованию смесей спироциклических соединений **169, 171, 173, 175**, и конденсированных циклов **170, 172, 174, 176**. При взаимодействии 2-аминопиридина со смесью **167a,b** образовалось спироциклическое соединение **168** в качестве единственного продукта реакции. Все полученные производные камфоры (Схема 29) и (–)-ментона (Схема 30) исследовали на антибактериальную активность в отношении бактерий *E. coli*, *B. subtilis* and *B. cereus* и на противогрибковую активность в отношении *Aspergillus niger*, *Penicillium species* и *Cladosporium*.

Антибактериальную и противогрибковую активности исследовали методом диффузии в агар. Образовавшиеся зоны ингибирования измеряли в мм. Однако ни одно из синтезированных соединений не показало ни антибактериальной (10-22 мм), ни противогрибковой (12-21 мм) активности, сравнимой с препаратами сравнения – норфлоксацином (26-28 мм) и флуконазолом (23-32 мм).

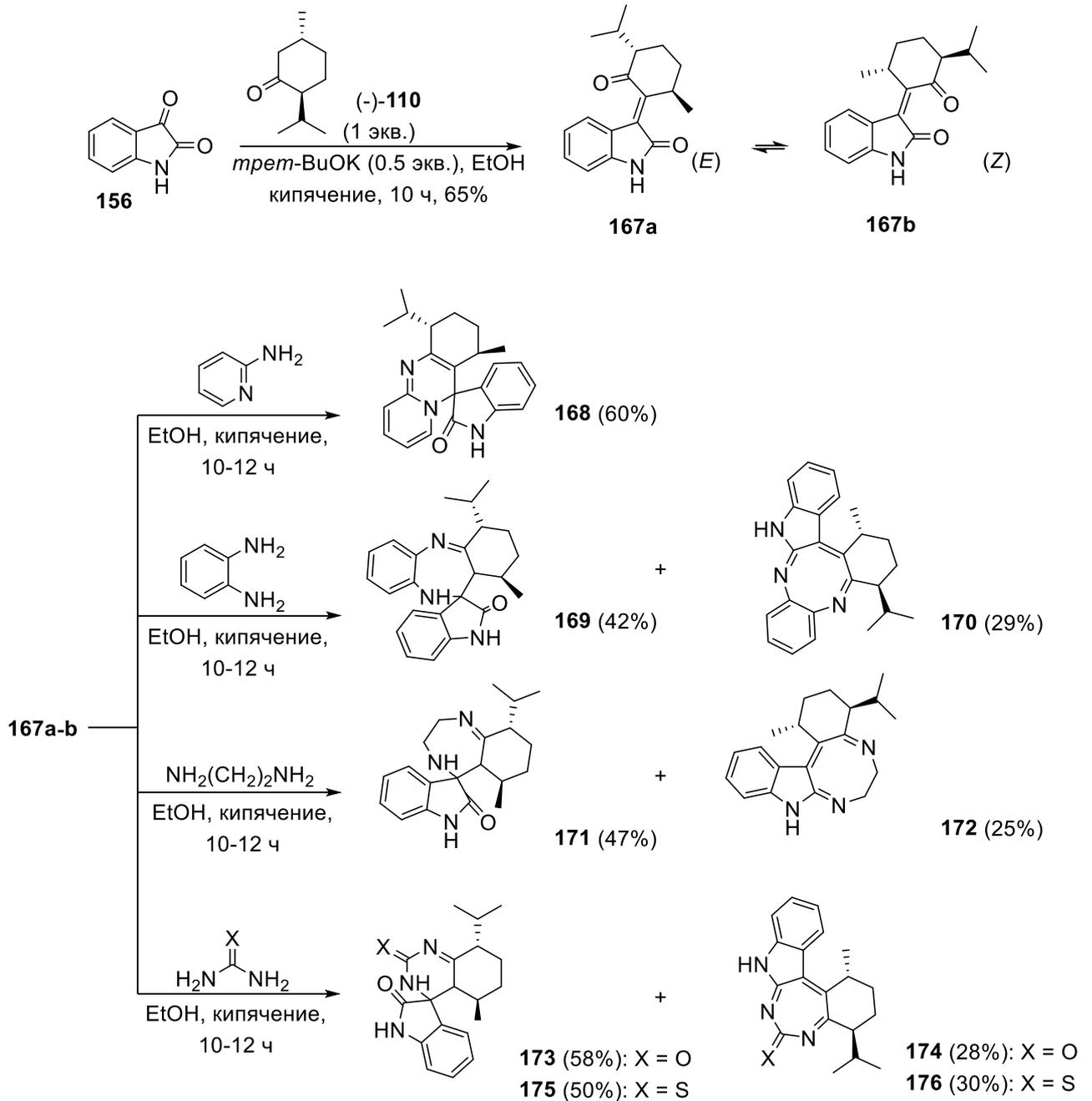


Схема 30.

#### 1.4. Формирование ядра азотсодержащего гетероцикла, спиросочлененного с монотерпеновым фрагментом

Основным подходом к синтезу азотсодержащего гетероциклического ядра, спиросочлененного с монотерпеновым остатком, является реакция нуклеофильного присоединения по карбонильной группе монотерпеноидов с одновременной или последующей циклизацией гетероциклического ядра.

В работе [103] взаимодействием 2-гуанидинобензимидазола **177** с рядом кетонов различного строения, в том числе и с камфорой **24** были синтезированы спироциклические триазиновые производные. На схеме 31 представлен синтез производного **178**, полученного за счет взаимодействия камфоры с 2-гуанидинобензимидазолом. Стоит отметить, что в работе не указано, какой изомер камфоры использовался в синтезе. Синтез осуществлялся за счет реакции нуклеофильного присоединения иминогруппы гуанидина по кето-группе камфоры с последующей циклизацией за счет нуклеофильного присоединения атома азота бензимидазольного ядра. Авторы работы исследовали антибактериальную активность всех синтезированных соединений, содержащих ядро 1,3,5-триазина, соединение **178** обладало самым слабым антибактериальным действием.

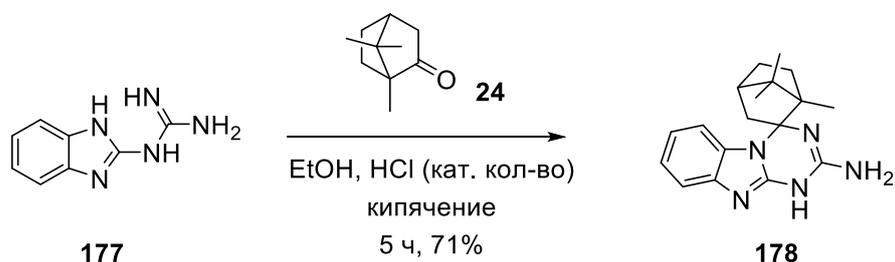


Схема 31.

В работе [104] описан синтез хиральных спироциклических 1,3,4-тиадиазолиновых производных **181-183**, содержащих монотерпеновый фрагмент (Схема 32). Синтез осуществлялся взаимодействием ( $\pm$ )-камфоры **24**, (-)-фенхона (-)-**30**, (-)-ментона (-)-**110** с тиосемикарбазидом на первой стадии. Тиосемикарбазоны **51**, **179**, **180** были получены с выходами 40-99%. На следующей стадии тиосемикарбазоны вступали в реакцию циклизации с уксусным ангидридом с образованием спироциклических соединений **181-183**. Реакция протекала с образованием преимущественно одного стереоизомера в каждом случае. Абсолютную конфигурацию спироциклического центра устанавливали с помощью методов рентгеноструктурного анализа и двумерной ЯМР-спектроскопии. Так, для спироциклических соединений **181** и **182** (полученных из ( $\pm$ )-камфоры и (-)-фенхона соответственно) спироциклический центр обладал *R*-конфигурацией, а для соединения **183** (полученного из

ментона) – *S*-конфигурацией. Биологическая или каталитическая активность полученных соединений не исследовалась.

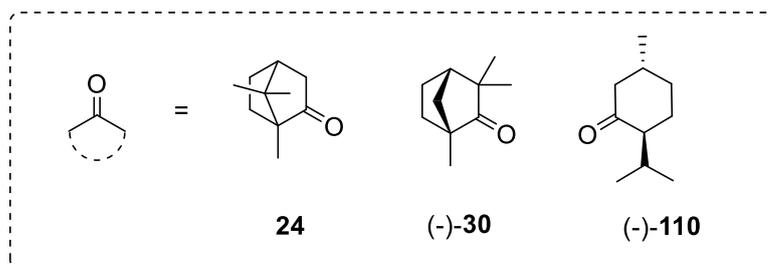
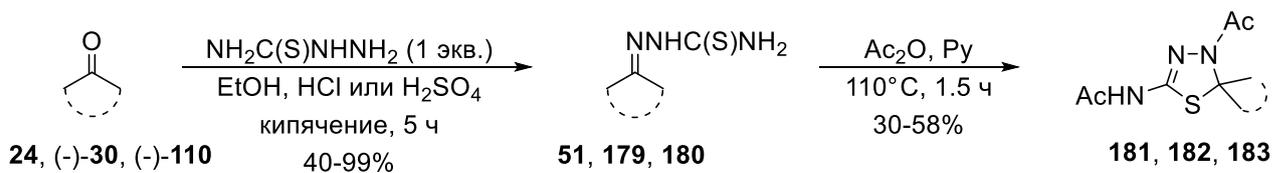


Схема 32.

В продолжение работ, посвященных синтезу триазолиевых солей и исследованию их каталитической активности, были синтезированы триазолиевые соли (+)-камфоры **187a-c**, спиросочлененные по 2-му положению бициклического остова (+)-камфоры с морфолиновым циклом [105] (Схема 33). На первой стадии синтеза (+)-камфора (+)-**24** диастереоселективно реагировала с триметилсилилцианидом с образованием соединения **184**. Дальнейшее восстановление соединения **184** алюмогидридом лития приводило почти к количественному образованию аминспирта **185**. Получение спироциклического лактама **186** происходило в две стадии: на первой стадии аминспирт **185** ацилировали хлорангидридом хлоруксусной кислоты, затем циклизовали полученный амид под действием *трет*-бутилата калия, выход целевого продукта **186** составил 93%. Дальнейшее взаимодействие морфолин-3-она **186** с арилгидразинами и конденсация с триэтилортоформиатом привели к спироциклическим солям 1,2,4-триазолия **187a-c**. Полученные соединения исследовали на каталитическую активность (в количестве 10 мольн. %) в реакции бензоиновой конденсации бензальдегида. Наибольшая энантиомерная чистота (*ee*) 71% бензоина (*R*)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтан-1-она наблюдалась при использовании соли **187a** в качестве катализатора, однако выход целевого продукта составил лишь 31%. В то же время выход 99% наблюдался при использовании соли **187b** в качестве катализатора, но в этом случае энантиомерная чистота не превышала 52%.

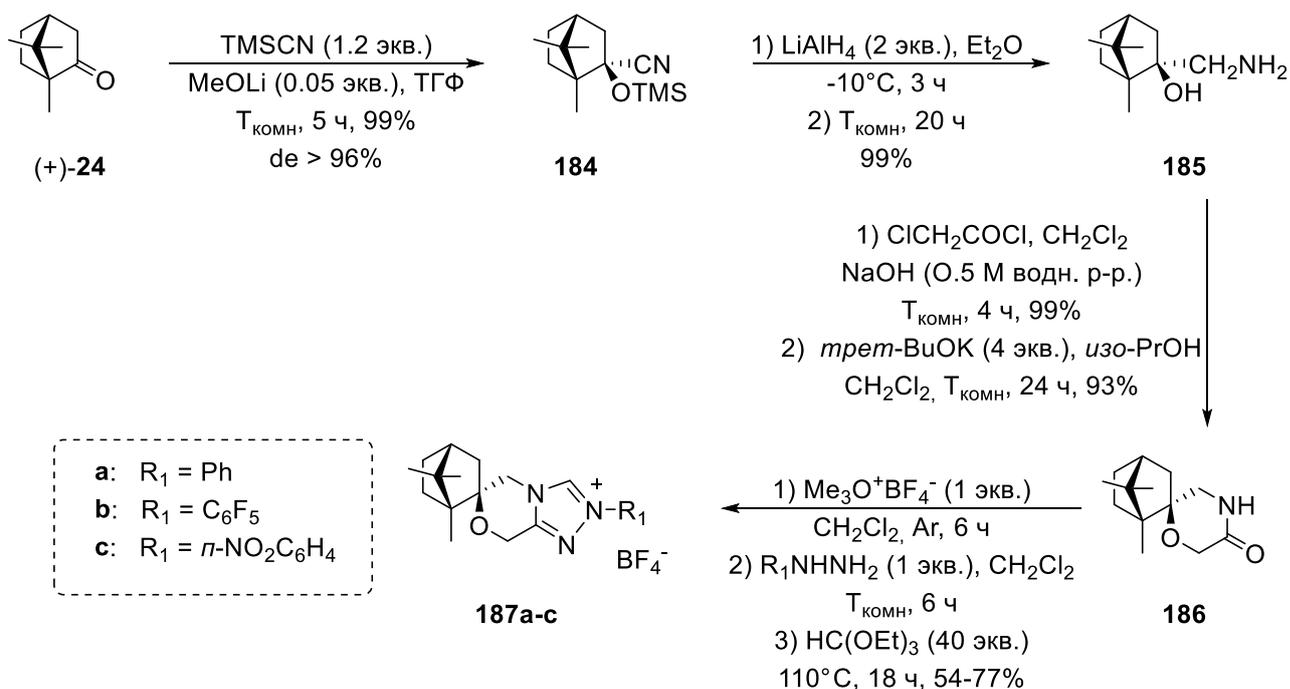


Схема 33.

Авторам работы [105] удалось синтезировать триазилиевую соль **190** из спироциклического лактама **186** (Схема 34). Взаимодействием лактама **186** с тетрафтороборатом триметиллоксония было получено соединение **188** с выходом 97%. На следующей стадии из соединения **188** и гидрохлорида 2,4,6-триметилгидразина была получена соль **189** с выходом 84%. Конденсация соли **189** с триэтилортоформиатом привела к образованию триазилиевой соли **190**. В работе показано, что использование соли **190** в качестве катализатора в условиях бензоиновой конденсации бензальдегида приводит к получению целевого бензоина с высокой энантиомерной чистотой ( $ee$  72%) и выходом 99%. Также в работе было показано, что соль **190** в количестве 10 мольн. % катализирует межмолекулярную бензоиновую конденсацию замещенных бензальдегидов. Выходы целевых ацилоинов при этом варьируются в интервале 20-93%, энантиомерная чистота – в интервале от 62 до 82%.

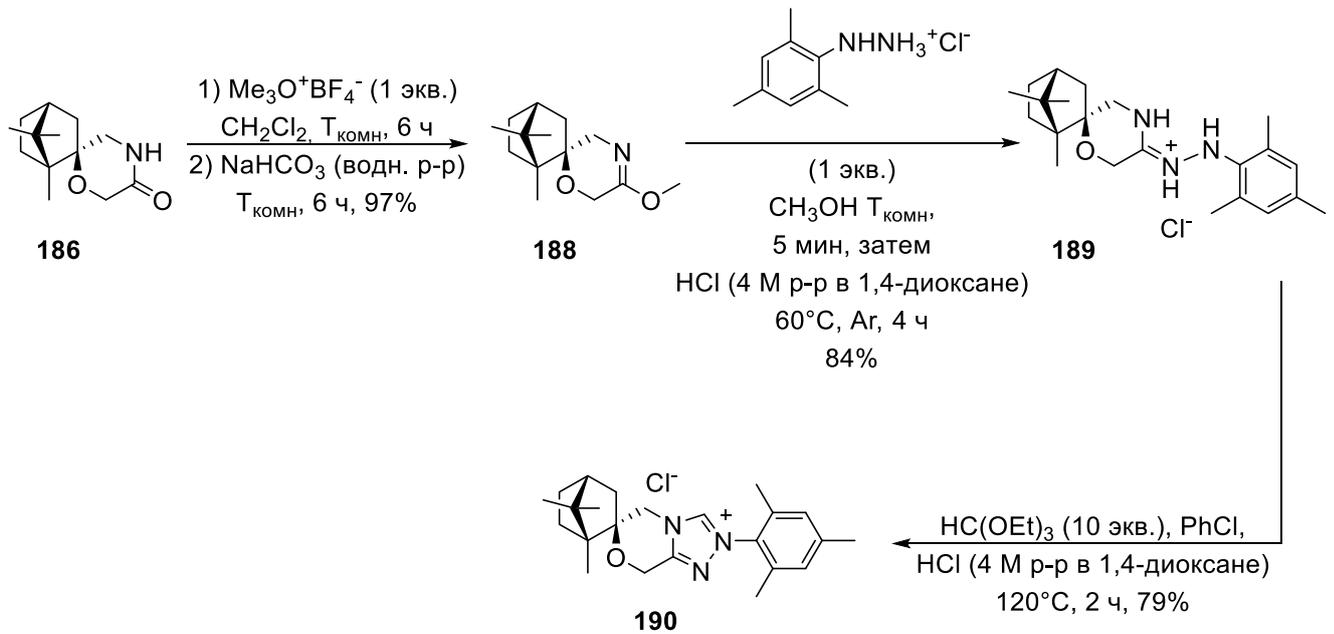


Схема 34.

В работе [106] описано получение спироциклических триазилиевых солей **191**, **192a,b**, **193a,b** из (+)-фенхона и камфорхинона и исследована их каталитическая активность в реакциях бензоиновой конденсации (Рисунок 4). Синтез осуществлялся аналогично вышеописанным методикам, за исключением синтеза солей **193a,b** – производных камфорхинона, где на первой стадии синтеза защищали кето-группу в 3-ем положении. Выходы на рисунке 4 указаны для последней стадии синтеза целевых соединений. Самым активным в качестве хирального катализатора для бензоиновой конденсации бензальдегида и его производных оказалось соединение **193b**. Целевые ацилоины были получены с выходами до от 27 до 92% и энантиомерной чистотой *ee* от 70 до 80%.

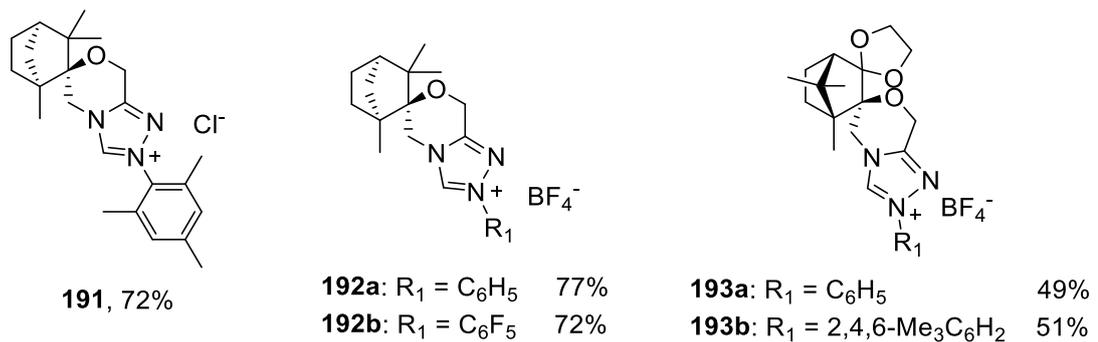


Рисунок 4.

### 1.5. Синтез АГС из монотерпенов и монотерпеноидов, сопровождающийся разрывом монотерпенового остова

Бициклические монотерпены и монотерпеноиды обладают жесткой и напряженной структурой. Некоторые монотерпены содержат в структуре циклопропановое или циклобутановое кольцо. Потому в ходе химических реакции целостность структуры таких монотерпенов и монотерпеноидов может нарушаться, приводя к разрывам остова. Синтез новых гетероциклических соединений, из монотерпенов и монотерпеноидов, в ходе которого происходит разрыв бициклического остова природной молекулы, является актуальным направлением исследований. Такие превращения открывают путь к получению оптически активных соединений, содержащих липофильный заместитель – перспективных объектов для изучения их фармакологических или каталитических свойств.

В работе [107] описан синтез и исследование гербицидной активности производных 1,3,4-тиадиазола, синтезированных из  $\alpha$ -пинена **74** (конфигурация стереоцентров в работе не указана) (Схема 35). На первой стадии синтеза проводили окисление  $\alpha$ -пинена перманганатом калия с образованием кислоты **194**. Дальнейшее окисление под действием гипобромита натрия привело к образованию дикислоты **195**, содержащей циклобутановое кольцо. Последовательные реакции этерификации и нуклеофильного замещения с гидразином привели к образованию дигидразида **196**. Взаимодействие последнего с изотиоцианатами привело к образованию соединений **197a-h**, внутримолекулярной циклизацией которых в кислой среде были получены *N*-замещенные 2-аминотиазолы **198a-h**, соединенные через метиленициклобутановый линкер. В работе отсутствует ряд экспериментальных данных, включая выходы целевых и промежуточных продуктов синтеза. В результате биологических исследований было обнаружено два соединения-лидера – **198b,c**, которые в концентрации 100 мг/мл ингибировали рост *B. campestris* на 72% и 68% соответственно. В ходе работы, авторами было показано, что соединение **197a-h** не проявляют гербицидной активности, в отличие от соединений **198a-h**. Таким образом, авторы утверждают, что циклизация соединений **197a-h** улучшает гербицидную активность.

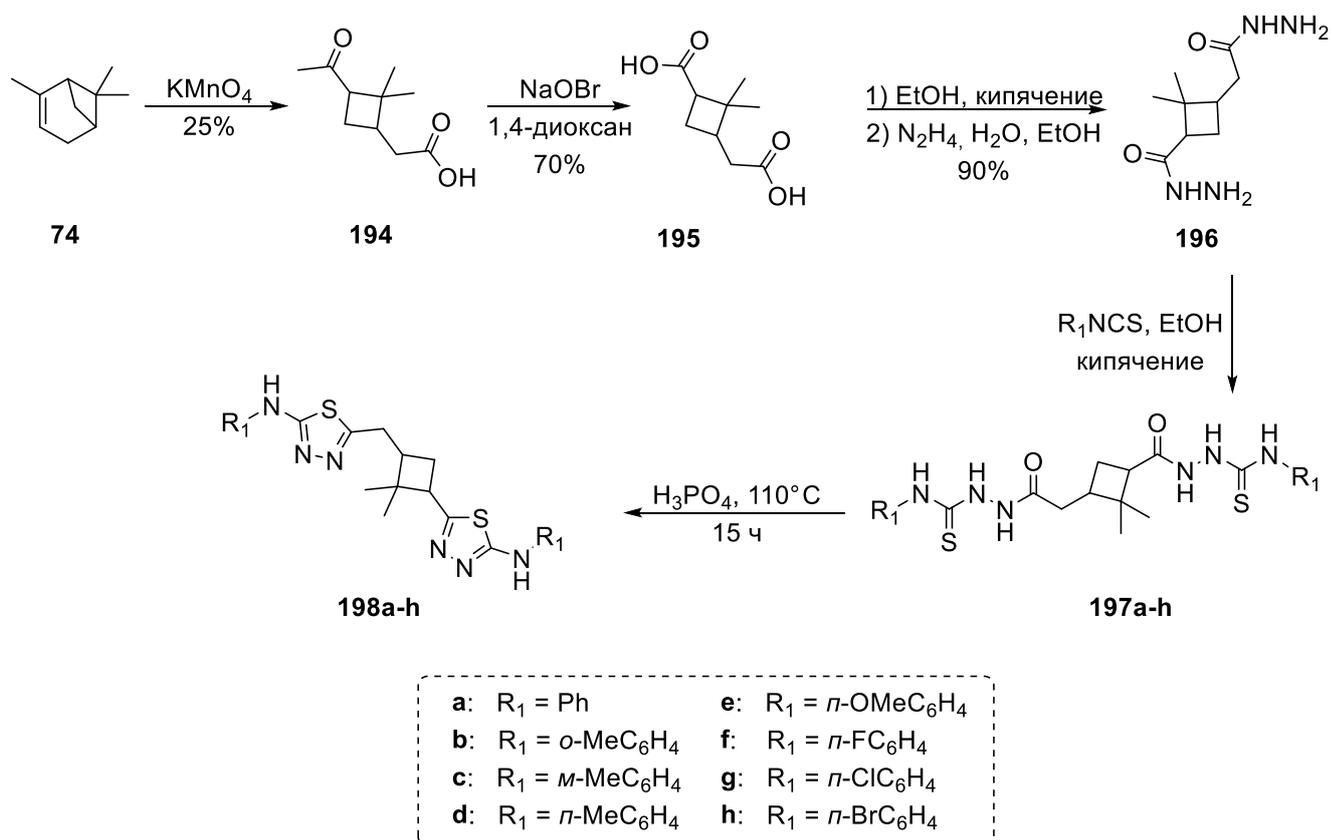


Схема 35.

Авторы работы [108] исходя из (+)-3-карена (+)-**98** синтезировали производные пиразола **203a-c** и 2-изоксазолина **204, 205a-c** (Схема 36). Так, из (+)-3-карена (+)-**98** в несколько стадий по известной методике [109] был получен замещенный циклопропан **199** с выходом 58%, содержащее циано- и кето-группы. Последующая внутримолекулярная циклизация соединения **199** под действием основания привела к образованию бициклического енаминона **200** [110]. Его обработка соляной кислотой в водно-спиртовом растворе привела к гидролизу фрагмента енамина и образованию енола **202** с выходом 85%. Соединение **202** было также синтезировано и другим путем: окислительным расщеплением двойной связи (+)-3-карена по известной методике [111] синтезировали замещенный циклопропан **201** с выходом 63%, последующая внутримолекулярная циклизация соединения **201** под действием метилата натрия привела к образованию целевого продукта **202** с выходом 81%. Пиразолы **203a** и **203c** были получены взаимодействием соединения **200** с гидразином и соединения **202** с фенилгидразином соответственно. Соединение **203b** было получено ацилированием **203a** в присутствии пиридина. 2-изоксазолин **204** был получен взаимодействием соединения **202** с гидросиламином. Последующим замещением гидроксильной группы на атом хлора, метокси-группу или ацетокси-группу были синтезированы соединения **205a-c**. Биологическая активность полученных соединений в работе не исследовалась и применения не обсуждались.

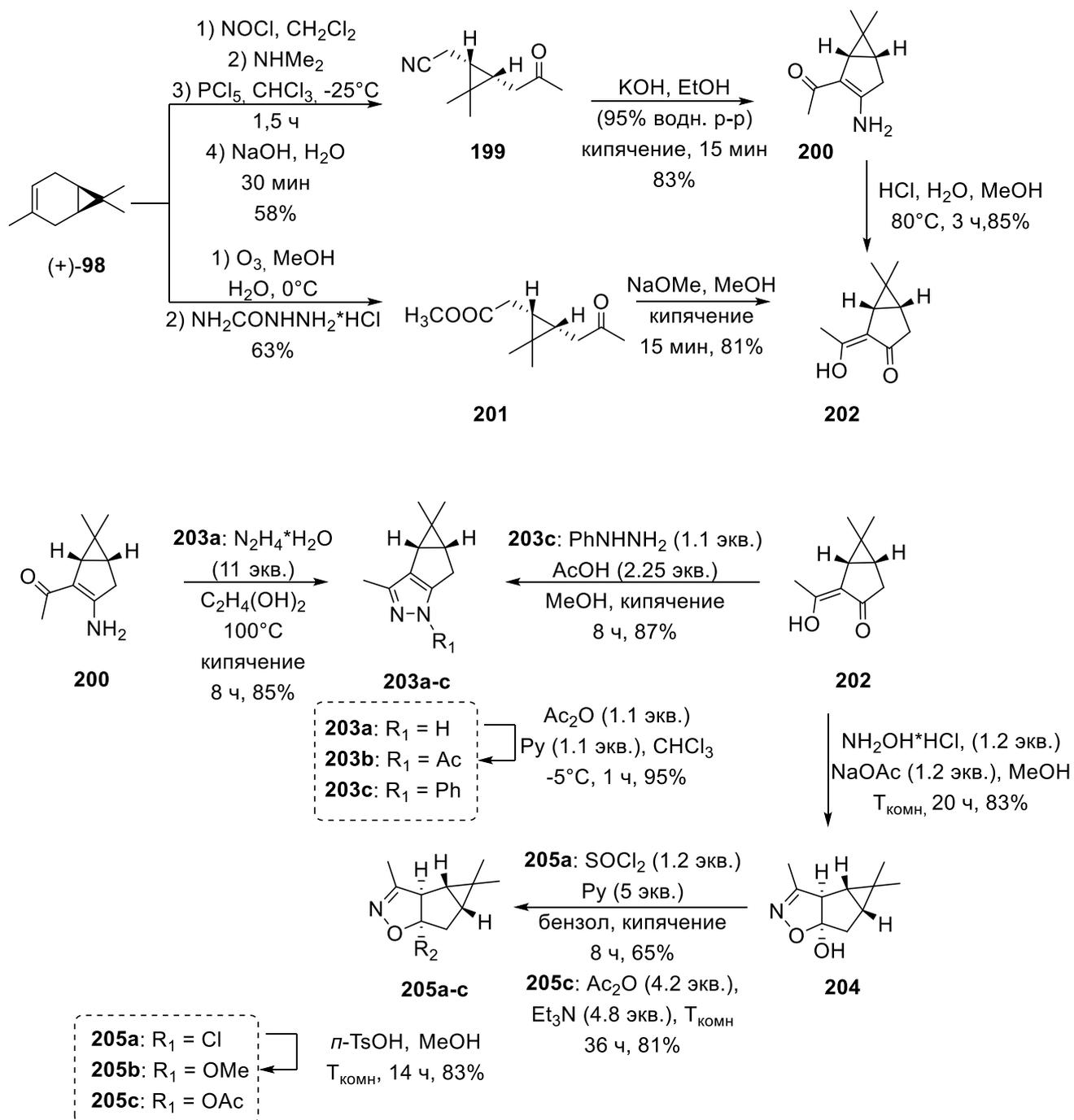


Схема 36.

В работе [112] описан синтез замещенных 1,3,4-тиадиазолов **210a-l** из  $\alpha$ -пинена **74** (конфигурация стереоцентров в работе не указана) и исследование их противогрибковой активности в отношении *Fusarium graminearum* и *Phylospora piricola* (Схема 37). Нуклеофильным присоединением тиосемикарбазида к камфоленовому альдегиду **207**, который был получен эпоксидированием  $\alpha$ -пинена **74** и дальнейшей перегруппировкой под действием хлористого цинка в толуоле [113], было синтезировано соединение **208**. Его последующая циклизация при кипячении в водно-спиртовом растворе треххлористого железа привела к образованию 5-замещенного 2-амино-1,3,4-тиадиазола **209**. Ацилированием свободной аминогруппы хлорангидридами кислот различного строения были получены целевые амиды

**210a-l.** Биологические исследования показали, что соединения **210h,j** ингибируют рост грибов вида *Physalospora piricola* и *Fusarium graminearum* на 98 и 94% соответственно.

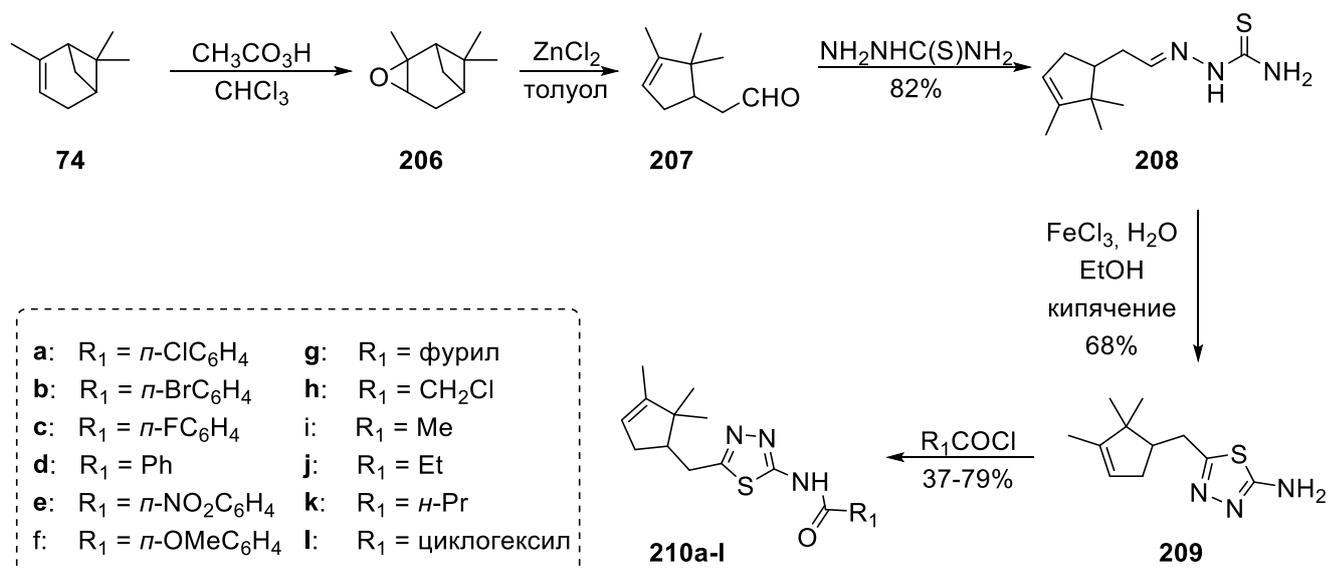


Схема 37.

Тетразолы и их производные считаются важными фармакофорами в медицинской химии из-за их уникальной структуры и фармакокинетического профиля, включающего в себя широкий спектр фармакологической активности [114–116]. Потому для медицинской химии огромный интерес представляет собой синтез производных тетразола, содержащих монотерпеновый фрагмент в структуре. Синтез 1,5-дизамещенного тетразола **211** с помощью одностадийной (+)-камфоры (+)-**24** с азидом натрия без растворителя, с использованием хлорида алюминия в качестве катализатора описан в работе [117] (Схема 38). Преимуществами данного метода синтеза 1,5-дизамещенных тетразолов являются короткое время реакции и хорошие выходы. Биологическая или каталитическая активность полученных соединений не исследовалась.

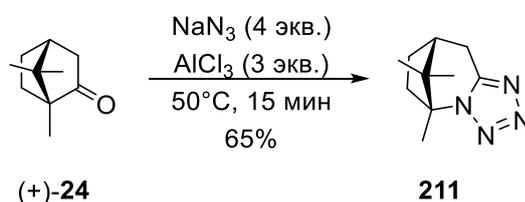
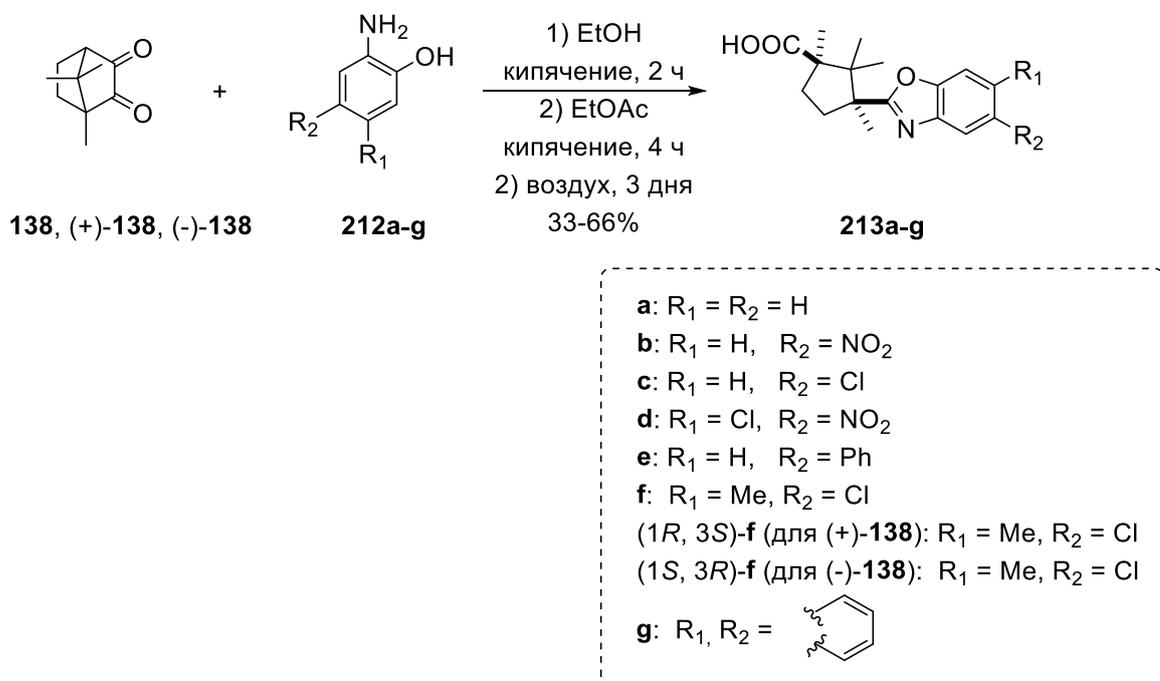


Схема 38.

В работе [118] описано раскрытие бициклического остова камфоры в конденсации камфорхинона **138** и ряда 4,5-дизамещенных *o*-аминофенолов **212a-g** (Схема 39). В результате кипячения ( $\pm$ )-камфорхинона **138**, (+)-камфорхинона (+)-**138**, (-)-камфорхинона (-)-**138** с *o*-аминофенолами **212a-g** в этаноле и последующим медленным упариванием растворителя на воздухе в течение 3 дней были получены *цис*-(бензоксазол-2-ил)циклопентанкарбоновые кислоты **213a-g** с выходами от 33 до 66%. При использовании энантиомерных камфорхинонов

((+)-**138** и (-)-**138**) были получены соединения (1*R*, 3*S*)-**213f** и (1*S*, 3*R*)-**213f** соответственно. Структура соединения **213f** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. В работе [118] был проведен подбор растворителя и окислителя для исследуемого превращения, и показано, что использование вместо кислорода воздуха других окислителей существенно увеличивает число побочных продуктов, и выделение целевых соединений становится невозможным. Как показано в работе, оптимальными условиями синтеза целевых циклопентанкарбоновых кислот **213a-g** является кипячение камфорхинона с *o*-аминофенолом в этаноле в течение 2 часов с последующим удалением растворителя и кипячением в течение 4 часов в этилацетате и медленным упариванием этилацетата на воздухе в течение 3 дней. Биологическая активность или другое использование целевых кислот **213a-g** в работе не обсуждались.



**Схема 39.**

Таким образом, в данном обзоре были рассмотрены модификации карбоксильных, карбонильных и аминогрупп монотерпенов, монотерпеноидов или их производных, включающие стадии формирования азотсодержащего гетероцикла. Полученные в результате модификаций целевые соединения содержат в себе гетероцикл с одним или несколькими атомами азота, связанный с монотерпеновым остатком или продуктом разрыва его остова.

Соединение данных фрагментов может быть напрямую или через линкер. В таких соединениях гетероциклическое ядро и остов монотерпена соединены С–С или С–N связью (в случаях соединения напрямую) или С=N и С–С связями (в случаях соединения через линкер). В случаях, когда цикл монотерпена или его производного не разрушается, целевые продукты могут содержать аннелированные или спиросоочлененные циклы. Синтез азотсодержащих

гетероциклов, конденсированных с монотерпеновым остовом, осуществляется за счет проведения реакций циклоприсоединения по кратным связям монотерпенов или их производных; альдольно-кетоновой конденсации с карбонилсодержащими монотерпеноидами или синтеза на их основе вицинальных аминспиртов с последующим взаимодействием с нуклеофильными агентами, сопровождающимся замыканием гетероцикла; или многокомпонентных домино-реакций с карбонилсодержащими монотерпеноидами. Получение функционализированных азотсодержащих гетероциклов, конденсированных с остовом монотерпена, позволяет синтезировать конденсированные полициклические системы формированием еще одного пяти- или шестичленного гетероциклического ядра на базе уже имеющегося в молекуле гетероцикла. Ярким примером стали триазолиевые соли, нашедшие применение в качестве катализаторов в асимметрическом синтезе. На основе карбонилсодержащих монотерпеноидов формируются гетероциклические ядра спиросочлененные с остовом монотерпена. Также был рассмотрен синтез азотсодержащих гетероциклов, содержащих циклоалкильные заместители, сопровождающийся разрывом остова исходного монотерпена или его производного.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре рассмотрены химические превращения монотерпенов, монотерпеноидов или их производных, включающие стадии формирования гетероциклического азотсодержащего ядра. Рассмотрены фармакологические свойства, каталитическая активность и прочее применение полученных производных.

Трансформация карбоксильной группы производных монотерпенов в 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолы приводила к соединениям, в которых ядро гетероцикла и монотерпеновый остаток связаны простой C–C связью, такие производные исследовались на каталитическую и противораковую активность.

Введение в молекулу монотерпена/монотерпеноида фрагмента тиосемикарбазида позволяет в дальнейшем формировать различные замещенные меркаптотриазолы, 1,3,4-тиадиазолы, тиазолы и тиазолины, которые могут обладать противогрибковой, гербицидной, противоопухолевой, антипаразитарной и противовирусной активностью.

Реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения по двойной C=C связи получают 2-изоксазолины конденсированные с остовом монотерпена/монотерпеноида. Альдольно-кетоновая конденсация с участием карбонилсодержащих монотерпеноидов с последующим взаимодействием с бинуклеофилами приводит к формированию

2-изоксазолинов, 2-аминопиримидинов, проявляющих антибактериальные свойства. Domino-реакциями с участием карбонилсодержащих монотерпеноидов получают замещенные пиридины, конденсированные с природным остовом, такие соединения проявили антимикробную активность. Конденсированным полициклическим системам посвящена большая часть настоящего обзора. Первоначальный синтез функционализированных азотсодержащих гетероциклических ядер конденсированных или спиросочлененных с остовом монотерпена, позволяет синтезировать еще один или несколько гетероциклов на базе предыдущего. Соли триазолия, синтезированные таким образом, проявляют каталитическую активность в асимметрическом синтезе.

Взаимодействием карбонилсодержащих монотерпеноидов с бинуклеофилами получают гетероциклы спиросочлененные с остовом монотерпена, некоторые из полученных соединений обладают антибактериальной активностью.

Реакции, сопровождающиеся разрывом монотерпенового остова, и последующее или одновременное формирование азотсодержащего гетероциклического ядра приводят к образованию не менее ценных производных, проявляющих гербицидную или противогрибковую активность, содержащих в структуре циклопропановое, циклобутановое или циклопентановое кольцо.

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенный в главе 1 анализ литературных данных по синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений (АГС) из монотерпенов и монотерпеноидов, свидетельствует о том, что в последние два десятилетия значительно возрос интерес к синтезу соединений, содержащих гетероциклическое азотсодержащее ядро и циклический углеводородный заместитель (в частности, монотерпеновый остаток или продукт его разрыва). В литературном обзоре были рассмотрены различные реакции с монотерпенами и монотерпеноидами, которые приводят к образованию соединений, обладающих ценной фармакологической или каталитической активностью.

Объектом исследования данной работы является (+)-камфора (+)-**24** и ее производные – (+)-камфорная кислота (+)-**214**, (+)-кетопиновая кислота (+)-**215** и (+)-камфоленовая кислота (+)-**216** (Рисунок 5).

Камфора распространена в природе, входит в состав многих эфирных масел (в частности, большое количество камфоры находится в масле камфорного лавра). Камфора с давних пор известна на Востоке: в Китае использовали камфору в качестве стимулятора кровообращения и аналептика. В настоящее время камфора широко используется в качестве ароматизатора и исходного объекта для синтеза хиральных молекул, что делает ее одним из наиболее известных и широко распространенных коммерчески важных реактивов, рыночная стоимость которого составляет 80-100 миллионов долларов США в год [22]. Данный бициклический монотерпеноид обладает рядом ценных фармакологических свойств, таких как антимикробное, противовирусное, противокашлевое [119–123]. Как было показано в главе 1, многие АГС, содержащие остаток камфоры в качестве заместителя, обладают рядом ценных фармакологических и каталитических активностей.

Таким образом, целью настоящей диссертационной работы является получение новых соединений из кетонов каркасного строения и их производных, содержащих карбоксильную группу, путем формирования пяти- и шестичленного гетероциклического ядра с одним и двумя атомами азота, а также *N*-замещенных 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов, и оценка противовирусных свойств полученных производных гетероциклических соединений.

Работу условно можно разделить на две основные части – синтез новых АГС модификацией карбонильной группы (+)-камфоры (+)-**24**, синтез новых АГС из производных (+)-камфоры: (+)-камфорной кислоты (+)-**214**, (+)-кетопиновой кислоты (+)-**215** и (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты (+)-**216** модификацией одной или нескольких карбоксильных групп (Рисунок 5).

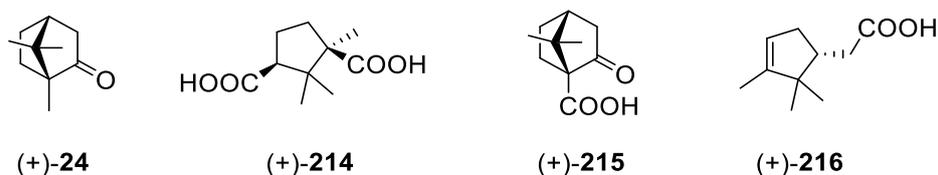


Рисунок 5.

Рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений осуществлялся сотрудником НИОХ СО РАН д.х.н. Гатиловым Юрием Васильевичем. Исследование энантиомерной чистоты смесей бензоазолов методом ГХ-МС проводилось сотрудником НИОХ СО РАН к.х.н. Нефедовым Андреем Алексеевичем, а спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , включая двумерные спектры, регистрировались сотрудниками кафедры органической химии ФЕН НГУ к.х.н. Ельцовым Ильей Владимировичем и к.х.н. Пешковым Романом Юрьевичем. Эксперименты *in situ* по обнаружению радикальных частиц методом ЭПР были проведены сотрудниками ИК СО РАН к.ф.-м.н. Труханом Сергеем Николаевичем, д.х.н., проф. Мартьяновым Олегом Николаевичем. Исследование противовирусной активности полученных соединений проводилось сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера под руководством д.б.н. Зарубаева Владимира Викторовича (Санкт-Петербург) и сотрудниками института медицинских исследований Rega Prof. J. Neyts, Dr. D. Jochmans, C. Collard (Лёвен, Бельгия). Исследование противотуберкулезной активности синтезированных соединений проводилось сотрудниками института Биохимии им. А.Н. Баха под руководством д.б.н. Макарова Вадима Альбертовича (Москва). Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН.

## 2.1. Взаимодействие [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами

Ранее в Лаборатории Физиологически Активных Веществ НИОХ СО РАН был синтезирован большой ряд иминов (+)-камфоры **217a-d** по новой разработанной методике, которая заключалась в нагревании (+)-камфоры (+)-**24** с первичными аминами в присутствии 5 мольных % безводного хлористого цинка с обратным холодильником без растворителя (Схема 40), и было показано, что имины (+)-камфоры **217a-d** обладают сильной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1/pdm09) [124,125], в то время как исходная (+)-камфора противовирусной активности не показала. Стоит отметить, что синтезированные в вышеописанных работах имины (+)-камфоры были преимущественно синтезированы из алифатических аминов (в некоторых случаях, содержащих дополнительную функциональную группу) и ароматических аминов (не содержащих дополнительных функциональных групп).

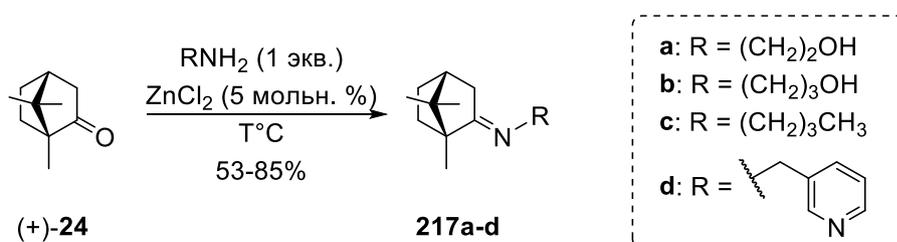
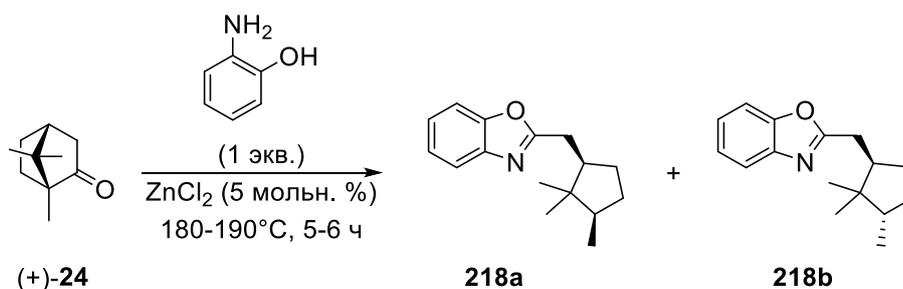


Схема 40.

С целью синтеза новых фармакологически активных производных (+)-камфоры, проявляющих противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, была поставлена задача синтезировать имины (+)-камфоры типа **217** взаимодействием (+)-камфоры с ароматическими полифункциональными аминами, дополнительные функциональные группы которых пригодны для дальнейших модификаций. Для начала в качестве полифункциональных аминов были выбраны *o*-замещенные анилины, такие как *o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол и *o*-фенилендиамин. Однако при проведении реакции (+)-камфоры с *o*-аминофенолом в присутствии 5 мольных % безводного хлористого цинка, согласно разработанной ранее методике [125], вместо образования ожидаемого имиона (+)-камфоры наблюдался разрыв бициклического остова исходного монотерпеноида. В результате наблюдалось образование смеси двух замещенных бензоксазолов **218a,b** с суммарным выходом 76% и в соотношении 2:1 по данным ГХ-МС и ЯМР <sup>1</sup>H после обработки реакционной смеси (Схема 41). Стоит отметить, что подобный разрыв монотерпенового остова наблюдался в конденсации камфорхинона **138** и ряда 4,5-дизамещенных *o*-аминофенолов **212a-g** в работе [118] (Схема 39).



суммарный выход **218a,b** - 76%  
 соотношение **218a:218b** (по данным ГХ-МС) - 2:1

### Схема 41.

С целью выяснения области применения данной реакции и изучения механизма обнаруженного нами превращения в данной части работы была поставлена цель исследовать взаимодействие (+)-камфоры с *o*-замещенными анилинами. Таким образом, основными задачами данной части работы стали:

1. Выделение изомеров **218a,b** в индивидуальном виде и установление их строения.
2. Изучение влияния катализатора и растворителя на ход реакции и конечный состав реакционной смеси (+)-камфоры и *o*-аминофенола.
3. Синтез структурных аналогов соединений **218a,b** из (+)-камфоры и *o*-аминотиофенола и *o*-фенилендиамина.
4. Поиск других кетонов, способных вступать в аналогичные превращения с *o*-замещенными анилинами.
5. Изучение механизма исследуемых превращений.

Разделение изомеров **218a,b** колоночной хроматографией на силикагеле или оксиде алюминия не привело к выделению изомеров **218a** и **218b** в индивидуальном виде (ни увеличением соотношения массы силикагеля к массе смеси, ни подбором элюента). При разделении смеси **218a,b** колоночной хроматографией на силикагеле, с использованием в качестве элюента *n*-гексана, были получены фракции, обогащенные изомером **218a** (3:1 по данным ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$ ). На основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  были сделаны следующие выводы: во-первых, в реакции (+)-камфоры и *o*-аминофенола однозначно образуется бензоксазольное ядро, поскольку наблюдаются характерные сигналы гетероциклической системы. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы гетероциклического ядра изомеров **218a,b** находились на  $\delta$  110.4, 119.6, 124.1, 124.4 м.д. для  $\text{CH}(\text{Ar})$  141.6, 150.9, 167.6 м.д. для  $\text{C}(\text{Ar})$ . Протоны ароматической системы расположены на  $\delta$  7.28-7.32, 7.48-7.49, 7.67-7.68 м.д. Стоит отметить, что в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  четко наблюдались сигналы как изомера **218a**, так и изомера **218b**, в то

время как в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  большинство мультиплетов представляли собой сигналы протонов обоих изомеров.

Во-вторых – в ходе реакции происходит разрыв связи  $\text{C}_1\text{-C}_2$  в бициклическом остове (+)-камфоры и в случае образования изомера **218a**, и в случае образования **218b**. Можно заметить, что в случае разрыва бициклического остова по связи  $\text{C}_2\text{-C}_3$  должно было наблюдаться образование 2-замещенного бензоксазола **218a'**, содержащего четыре метильные группы в циклопентановом заместителе 3- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ , 9- $\text{CH}_3$ , 10- $\text{CH}_3$  (Схема 42).

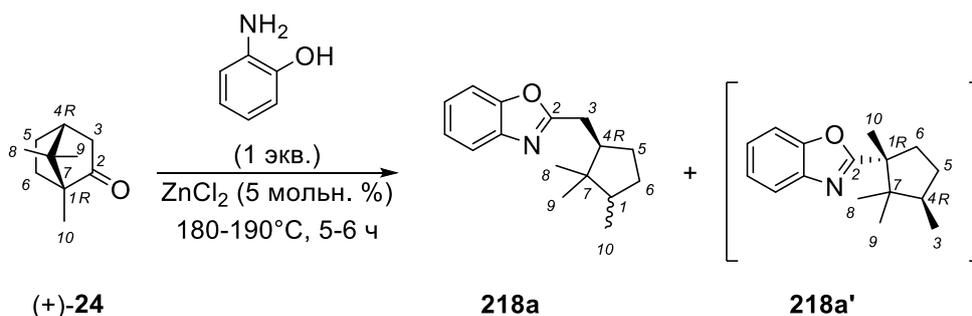


Схема 42.

Нумерация некоторых атомов в бензоксазолах на схеме 42 дана для комментирования далее и не совпадает с правилами ИЮПАК. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  четко наблюдались сигналы трех метильных групп у обоих изомеров: на  $\delta$  14.0, 14.5, 25.5 м.д. для изомера **218a**, на  $\delta$  16.3, 23.6, 24.0 м.д. для изомера **218b**. Таким образом, можно утверждать, что происходит разрыв лишь связи  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , в противном случае мы наблюдали бы сигналы семи метильных групп (в случае образования **218a** и **218a'**) или восьми метильных групп (в случае только разрыва связи  $\text{C}_2\text{-C}_3$ ) в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Протоны метильных групп изомеров **218a,b** расположены на  $\delta$  0.65 и 0.99 м.д. в виде синглетов и 0.86 м.д. в виде дублета ( $J = 6.6$  Гц). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  изомеров **218a,b** также четко наблюдался двойной набор сигналов для остальных углеродных атомов за исключением ароматических, т.е. одинаковое число вторичных, третичных, четвертичных атомов в соединениях **218a** и **218b**. Таким образом, установлено наличие ядра бензоксазола, метиленового линкера, соединяющего циклопентановый фрагмент с бензоксазолом (3- $\text{CH}_2$ , кросс-пики между протонами 3- $\text{CH}_2$  и атомом 2-С по данным спектра НМВС, Схема 42, **218a**), трех метильных групп, одна из которых (10- $\text{CH}_3$ , Схема 42, **218a**) присутствует в виде триплета, третичного атома углерода 1- $\text{CH}$ , соединенного с 10- $\text{CH}_3$  (кросс-пик между протонами 10- $\text{CH}_3$  и атомом 1-С по данным спектра НМВС, Схема 42, **218a**). Обнаружены кросс-пики другого третичного атома углерода (4- $\text{CH}$ , Схема 42, **218a**) с протонами метиленового линкера 3- $\text{CH}_2$ , протонами вторичного атома углерода и кросс-пики протона группы 4- $\text{CH}$  с четвертичным атомом углерода, который связан с двумя метильными группами (кросс-пики между 7-С и протонами 8- $\text{CH}_3$ , 9- $\text{CH}_3$ ), а также протоном 1- $\text{CH}$ . При этом в спектре НМВС четко видно, что каждый из углеродных атомов 1- $\text{CH}$  и 4- $\text{CH}$  имеет кросс-пик с протонами разных вторичных

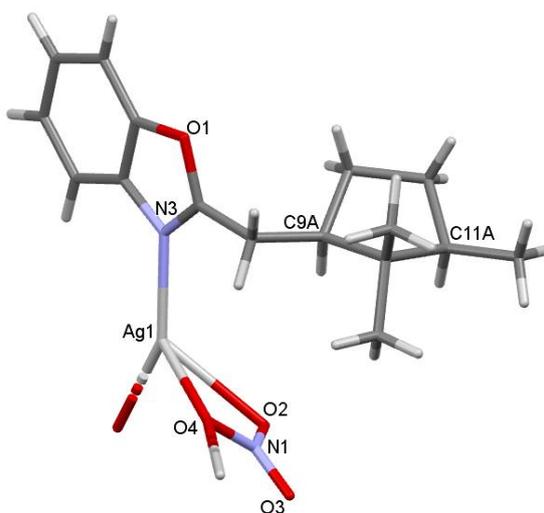
углеродных атомов (5-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>, Схема 42, **218a**), причем каждый из которых связан друг с другом, согласно двумерным экспериментам ЯМР.

На основании спектров ЯМР <sup>13</sup>C можно сделать вывод, что в реакции *o*-аминофенола и (+)-камфоры происходит разрыв только связи C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> в бициклическом остове, и, таким образом, полученные соединения **218a,b** являются оптическими изомерами, а не структурными. В таком случае, либо в ходе реакции образуется пара энантиомеров, либо пара диастереомеров. Важно отметить, что конфигурация асимметрического атома углерода 4-C в ходе реакции, скорее всего, сохраняется, поскольку данный стереоцентр не затрагивается в ходе реакции (Схема 42). В то же время при разрыве связи C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> в бициклическом остове затрагивается стереоцентр 1-C, и, как следствие, может происходить его частичная инверсия с образованием двух оптических изомеров – с сохранением конфигурации атома 1-C исходной (+)-камфоры и с ее обращением. Тогда, мы предположили, что в ходе реакции *o*-аминофенола и (+)-камфоры происходит образование диастереомерных бензоксазолов. Данное предположение хорошо согласуется не только с данными ЯМР <sup>13</sup>C, но и с данными ГХ-МС анализа смеси **218a,b**, полученными с использованием хиральной хроматографической колонки (Cyclosil-B, 30 м, 250 мкм, 0.25 мкм). Данные ГХ-МС показали, что исследуемая смесь состоит из двух соединений **218a** и **218b** с одинаковым молекулярным ионом ( $[M^+] = 243.2$ ). Масс-спектры соединений **218a** и **218b** незначительно отличаются интенсивностями отдельных осколков, что говорит о том, что исследуемая смесь не содержит структурных изомеров. Таким образом, анализ данных нескольких физических методов исследования смеси **218a,b** показал, что, вероятнее всего, соединения **218a** и **218b** являются парой диастереомеров (энантиомеры имеют одинаковые масс-спектры и спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

Так, нами было установлено, что в ходе реакции *o*-аминофенола и (+)-камфоры образуется 2-{{(1'*R*)-2',2',3'-триметилциклопентил]метил}-1,3-бензоксазол в виде двух диастереомеров **218a** и **218b** (3*R* и 3*S*). Однако вопрос, касающийся абсолютной конфигурации асимметрических атомов углерода в соединениях **218a** и **218b**, все еще оставался нерешенным, поскольку мы не знали абсолютную конфигурацию атома 1-C исходной (+)-камфоры в целевых продуктах исследуемого превращения (Схема 42).

Ответ на вышестоящий вопрос был найден в попытке разделить изомеры **218a,b** методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля, импрегнированного нитратом серебра, используемого в лабораторной практике для разделения смесей изомеров [126,127]. При разделении смеси бензоксазолов **218a,b** ожидаемого разделения изомеров не произошло, однако на выходе из хроматографической колонки были получены светло-розовые кристаллы комплексного соединения бензоксазола **218a** с нитратом серебра **218a·AgNO<sub>3</sub>**. Для полученных кристаллов был выполнен рентгеноструктурный анализ, строение молекулы **218a·AgNO<sub>3</sub>**

(асимметрической части) в кристалле представлено на рисунке 6. Стоит отметить, что кристалла комплексного соединения **218b** с нитратом серебра, пригодного для рентгеноструктурного анализа обнаружено не было. Так была установлена абсолютная конфигурация стереоцентров (явление аномальной дифракции рентгеновских лучей позволяет непосредственно определить абсолютные конфигурации молекул, содержащих тяжелые атомы [128]) в цикlopentanовом заместителе предположительно 2-замещенного бензоксазола **218a** – 2-(((1*R*,3*R*)-2,2,3-триметилциклопентил)метил)бенз[*d*]оксазола. Таким образом, взаимодействие *o*-аминофенола и (+)-камфоры вероятно приводит к образованию 2-замещенного бензоксазола **218a** с сохранением конфигурации стереоцентров исходной (+)-камфоры. В таком случае, основываясь на вышеописанных данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  можно утверждать, что, вероятнее всего, вторым продуктом исследуемого превращения является 2-(((1*R*,3*S*)-2,2,3-триметилциклопентил)метил)бенз[*d*]оксазол **218b** – результат обращения конфигурации стереоцентра 1-С исходной (+)-камфоры (Схема 41).



**Рисунок 6.**

Следующей задачей данной части работы стал подбор альтернативных условий проведения реакции, представленной на схеме 41, в которых вероятно может получиться лишь один из изомеров **218a,b**, либо значительно измениться соотношение целевых диастереомеров.

Так, мы решили исследовать влияние различных кислот Льюиса на конечный состав реакционной смеси в реакции (+)-камфоры и *o*-аминофенола (Схема 41). Состав реакционных смесей определяли методом ГХ-МС. Результаты эксперимента представлены в таблице 1. Можно заметить, что увеличение количества хлористого цинка от 5 до 20 мольн. % не приводит к увеличению конверсии исходной (+)-камфоры или изменению соотношения целевых бензоксазолов (Таблица 1, №1-3), однако при увеличении количества  $\text{ZnCl}_2$  до 20 мольн. % происходит увеличение количества неидентифицирующихся продуктов. В то же время замена

ZnCl<sub>2</sub> на другие кислоты Льюиса либо не приводит к образованию целевых бензоксазолов **218a,b** (Таблица 1, №4-5), либо значительно увеличивает число побочных неидентифицирующихся продуктов и уменьшает суммарное содержание целевых бензоксазолов **218a,b** в реакционной смеси (Таблица 1, №6-10). Таким образом, в качестве наиболее подходящего катализатора для реакции (+)-камфоры и *o*-аминофенола был выбран безводный хлористый цинк в количестве от 5 до 10 мольн. %. Также стоит отметить, что при проведении реакции (+)-камфоры и *o*-аминофенола в высококипящих растворителях, таких как *o*-ксилол, *n*-крезол, ДМСО, ДМФА, образования целевых бензоксазолов **218a,b** не происходит в течение 8-10 часов (анализ состава реакционных смесей проводили методом ГХ-МС).

Таким образом, первоначально выбранные условия проведения реакции (+)-камфоры и *o*-аминофенола – нагревание реагентов без растворителя в присутствии 5-10 мольн. % ZnCl<sub>2</sub>, являются наиболее эффективными.

**Таблица 1.** Влияние кислот Льюиса на состав реакционной смеси в реакции (+)-камфоры с *o*-аминофенолом<sup>a</sup>.

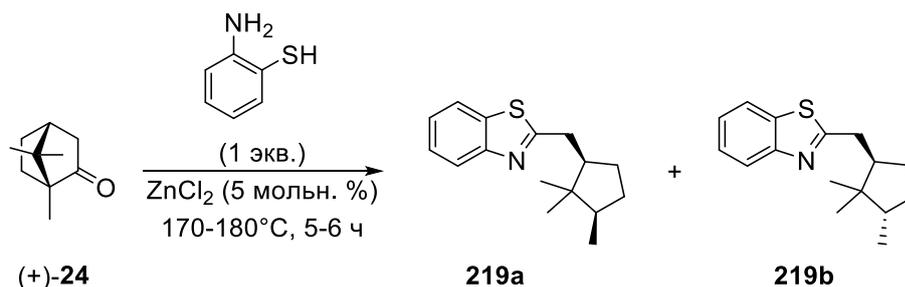
№	Катализатор, количество (мольн. %)	Содержание (+)- <b>24</b> , % <sup>b</sup>	Содержание <b>218a</b> , % <sup>b</sup>	Содержание <b>218b</b> , % <sup>b</sup>
1	ZnCl <sub>2</sub> (20%)	18.7	5.9	27.9
<b>2</b>	<b>ZnCl<sub>2</sub> (10%)</b>	<b>14.7</b>	<b>24.4</b>	<b>49.1</b>
<b>3</b>	<b>ZnCl<sub>2</sub> (5%)</b>	<b>19.5</b>	<b>26.7</b>	<b>48.7</b>
4	AlCl <sub>3</sub> (5%)	17	0	0
5	CoCl <sub>2</sub> (5%)	0	0	0
6	SbF <sub>3</sub> (5%)	7.7	7.4	32.2
7	GdCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (5%)	3.3	5.9	20.2
8	CuCl <sub>2</sub> (5%)	6.2	5.8	23.3
9	SnCl <sub>2</sub> (5%)	17.5	5.4	20.1
10	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (5%)	36.3	2.8	11.3

<sup>a</sup> – камфору смешивали с эквивалентным количеством *o*-аминофенола, добавляли необходимое количество кислоты Льюиса, и реакционные смеси нагревали в течение 2 часов без растворителя при температуре 180-220°C. После охлаждения реакционные смеси растворяли в гексане и промывали водным раствором хлорида натрия, органический слой собирали и сушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после чего записывали хромато-масс-спектры.

<sup>b</sup> – относительное содержание (в %) согласно данным ГХ-МС, остальные продукты не были идентифицированы.

После того, как была установлена структура соединений **218a,b** и был проведен подбор условий для реакции (+)-камфоры и *o*-аминофенола (Схема 41), мы приступили к синтезу структурных аналогов соединений **218a,b**. Используя разработанные ранее условия реакции (+)-камфоры с аминами, были синтезированы бензтиазолы **219a,b** (Схема 42). Разделение

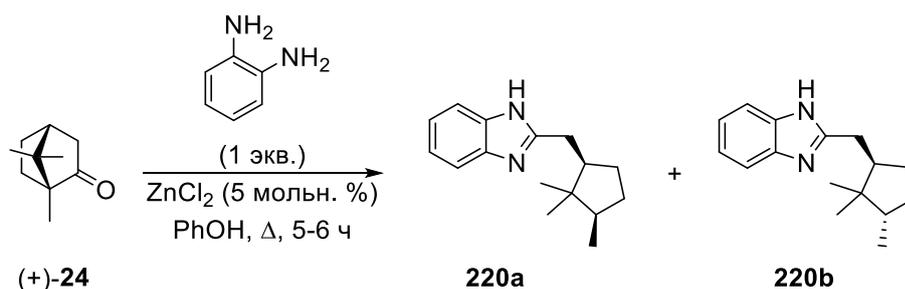
изомеров осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле, в результате были получены фракции, обогащенные изомером **219a** (3:1 по данным ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).



суммарный выход **219a,b** - 63%  
соотношение **219a:219b** (по данным ГХ-МС) - 1.5:1

#### Схема 42.

Взаимодействие (+)-камфоры с *o*-фенилендиамином в тех же условиях сопровождалось сильной возгонкой (+)-камфоры. Тогда, мы занялись поиском подходящего растворителя для данного превращения. В качестве высококипящих растворителей использовались *o*-ксилол, *n*-крезол, ДМСО, ДМФА, однако образования целевых продуктов в данных условиях не наблюдалось в течение 8-10 часов. Тогда в качестве растворителя был выбран фенол, и при кипячении смеси (+)-камфоры и *o*-фенилендиамина в феноле, в присутствии хлористого цинка были получены 2-замещенные бензимидазолы **220a,b** с суммарным выходом 57% (Схема 43). Смесь бензимидазолов **220a,b**, представляющую собой белый порошок, насыщали изомером **220a** с помощью колоночной хроматографии с внешним подогревом. В результате были получены фракции с соотношением 17:3 по данным ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (**220a:220b** соответственно).



суммарный выход **220a,b** - 57%  
соотношение **220a:220b** (по данным ГХ-МС) - 2.5:1

#### Схема 43.

Перекристаллизацией смеси **220a,b** (в соотношении 17:3 соответственно) из ацетонитрила, удалось получить бесцветные кристаллы. Исследованием методом рентгеноструктурного анализа полученных кристаллов было установлено строение бензимидазола **220a** в кристалле (Рисунок 7). Кристалла изомерного бензимидазола **220b**,

пригодного для рентгеноструктурного анализа обнаружено не было. К сожалению, мы можем лишь предполагать, что методом РСА установлено строение именно изомера **220a**, а не его диастереомера **220b**, основываясь на низком содержании последнего в смеси и неоднократных попытках обнаружить изомер **220b** методом рентгеноструктурного анализа. Стоит отметить, что относительная конфигурация асимметрических атомов углерода в молекуле бензимидазола **220a** совпадала с таковой у соединения **218a**·AgNO<sub>3</sub> (*цис*-расположение заместителей в циклопентановом заместителе).

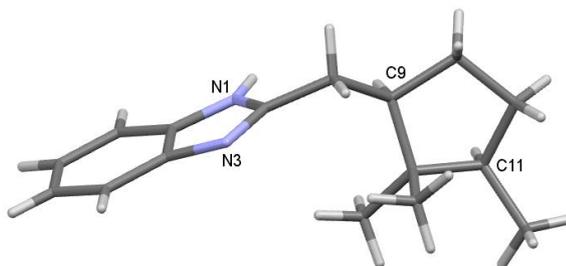
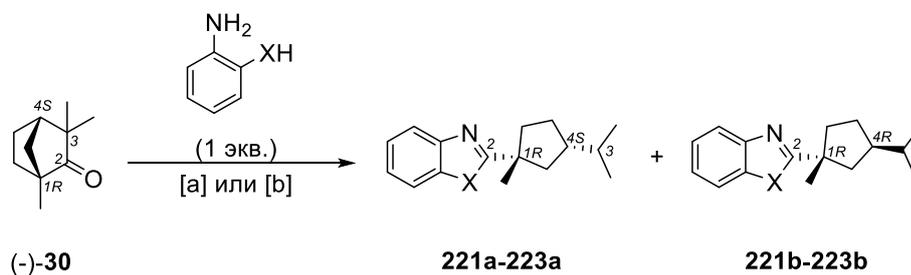


Рисунок 7.

Структура синтезированных соединений **219a,b** и **220a,b** установлена методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ГХ-МС аналогично бензоксазолам **218a,b**. Мы также наблюдали двойной набор сигналов в ЯМР <sup>13</sup>C с одинаковым числом вторичных, третичных и первичных атомов углерода, установлено наличие метиленовых линкеров и циклопентановых заместителей во 2-ом положении ядра бензоксазола соединений **219a,b** и **220a,b**. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H насыщенных основным изомером смесей **219a,b** и **220a,b** согласуются со спектром ЯМР <sup>1</sup>H для насыщенной основным изомером смеси **218a,b**. Методом ГХ-МС с использованием хиральной колонки также установлено, что смеси не содержат структурных изомеров. Результаты рентгеноструктурного анализа бензимидазола **220a** согласуются с данными ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и строением бензоксазола **218a,b**.

Следующим этапом данной работы стал поиск кетонов, способных вступать в исследуемые превращения. Нами показано, что моноциклические кетоны, такие как циклогексанон, (–)-ментон, (–)-карвон не вступают в аналогичные превращения. Однако другой бициклический монотерпеноид – (–)-фенхон (–)-**30** взаимодействовал с *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом и *o*-фенилендиамином аналогичным (+)-камфоре образом с образованием диастереоизомерных смесей бензоксазолов, бензтиазолов и бензимидазолов (Схема 44). Смесей диастереомерных бензоксазолов и бензтиазолов **221a,b–222a,b** очищались вакуумной перегонкой, смесь бензимидазолов **223a,b** – перекристаллизацией из ацетонитрила, суммарные выходы после очистки составили 66, 47 и 37% соответственно. Насыщение смесей основными изомерами **221a–223a** выполняли методом колоночной хроматографии (в случае

бензимидазолов **223a,b** использовали внешний подогрев хроматографической колонки), в результате были получены смеси с соотношением изомеров 4:1 (**221a,b**), 3:1 (**222a,b**) и 19:1 (**223a,b**).



[a] - ZnCl <sub>2</sub> (5 мольн. %), 180-190°C, без растворителя, 7-8 ч	смесь	X	условия	сум. выход	a:b <sup>[c]</sup>
[b] - ZnCl <sub>2</sub> (5 мольн. %), Δ, фенол, 7-8 ч	<b>221a,b:</b>	X = O	[a]	66%	2:1
[c] - соотношение изомеров по данным ГХ-МС после обработки реакционной смеси	<b>222a,b:</b>	X = S	[a]	47%	1.5:1
	<b>223a,b:</b>	X = NH	[b]	37%	1.5:1

#### Схема 44.

Строение соединений **221a,b–222a,b** устанавливали методом ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C. Нумерация некоторых углеродных атомов в бензоазолах на схеме 44 дана для комментирования далее и не совпадает с правилами ИЮПАК. Аналогично спектрам ЯМР насыщенных основным изомером смесей **218a,b-220a,b**, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C смесей изомеров **221a,b-223a,b** четко наблюдались сигналы, как основного компонента смеси изомеров, так и побочного. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H большинство мультиплетов представляли собой сигналы протонов сразу от обоих изомеров. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C полученных смесей показали наличие ядра бензоазола, наличие трех метильных групп, протоны двух из которых были представлены в виде дублетов ( $J = 6.4–6.9$ ), протоны третьей метильной группы находились на  $\delta$  1.54 м.д. в виде синглета. Мы также четко наблюдали наличие двух третичных углеродных атомов, связанных друг с другом (наличие кросс-пигов 4-С–3-Н, 3-С–4-Н в двумерном спектре НМВС). В спектрах ЯМР наблюдалось наличие четвертичного атома углерода, связанного лишь с одной метильной группой и С-2 атомом бензоазольного ядра. Согласно спектру НМВС четвертичный атом углерода имеет кросс-пики с протонами двух метиленовых групп, одна из которых связана с третичным атомом углерода, а другая с еще одной метиленовой группой, протоны которой имеют соответствующие кросс-пики с тем же третичным атомом углерода. Стоит отметить, что в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C насыщенных основным изомером смесей **221a,b–223a,b** наблюдался двойной набор сигналов за исключением ароматических атомов углерода, что, как и в случае со смесями, полученными из (+)-камфоры, свидетельствовало о наличии двух оптических изомеров в смеси. Таким образом, согласно спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и спектру НМВС была установлено, что взаимодействие (–)-фенхона с *o*-замещенными анилинами сопровождается

разрывом связи C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> в остове (-)-фенхона с образованием смесей двух оптических изомеров **221a,b–223a,b**. Смесей были также исследованы на энантиомерную чистоту методом ГХ-МС с использованием хиральной хроматографической колонки Cysclosil-B, в результате чего также было показано, что смеси **221a,b–223a,b** не содержат структурных изомеров. Можно заметить, что в ходе реакции (-)-фенхона с *o*-замещенными анилинами не затрагиваются асимметрические атомы углерода исходного (1*R*, 4*S*)-(-)-фенхона. Таким образом, мы предположили, что основным продуктом взаимодействия (-)-фенхона с *o*-замещенными анилинами **221a–223a** образуется с сохранением конфигурации стереоцентров исходного (-)-фенхона, аналогично реакциям с (+)-камфорой (Схема 44). Тогда, вероятно, что у минорных продуктов реакций происходит инверсия одного или двух стереоцентров исходного (-)-фенхона и они являются диастереомерами или энантиомерами соединений **221a–223a** соответственно.

Кипячение обогащенной смеси бензимидазолов **223a,b** (соотношение изомеров 19:1 согласно данным ГХ-МС) с хлоридом одновалентной меди в смеси ацетонитрила и воды с последующим медленным упариванием растворителя на воздухе привело к образованию светло-зеленых кристаллов. Рентгеноструктурный анализ кристаллов подтвердил образование комплексного соединения состава 2(**223a**)·CuCl, строение которого в кристалле представлено на рисунке 8. Мы предполагаем, что методом РСА установлено строение именно изомера **223a**, а не его диастереомера **223b**, основываясь на низком содержании последнего в исходной смеси и неоднократных попытках обнаружить изомерный комплекс 2(**223b**)·CuCl методом рентгеноструктурного анализа. В результате, мы полагаем, что нам удалось установить конфигурацию стереоцентров в циклопентановом заместителе у основного продукта реакции (-)-фенхона и *o*-фенилендиамина (1*R*, 3*S*)-**223a**. Таким образом, конфигурация первого и четвертого атомов углерода исходного (1*R*, 4*S*)-(-)-фенхона при образовании бензимидазола **223a** полностью сохранялась, что в таком случае согласуется с результатами, полученными в аналогичных модификациях (+)-камфоры.

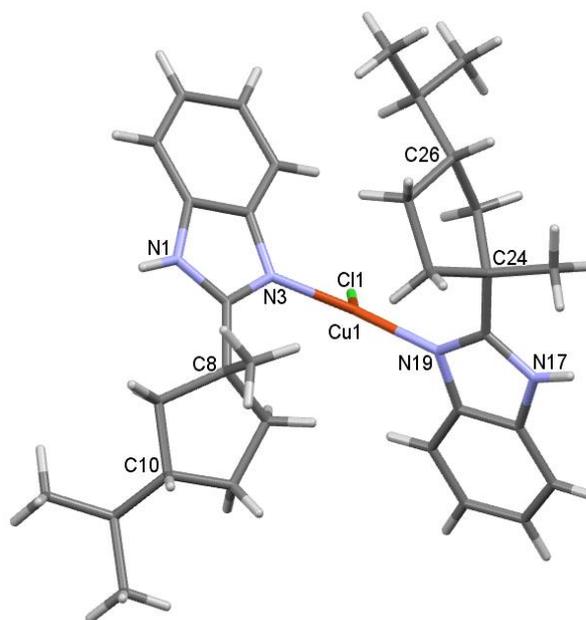


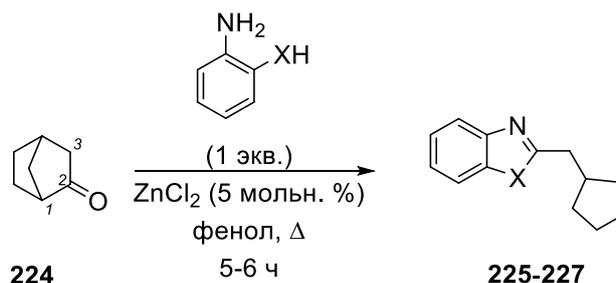
Рисунок 8.

Вероятнее всего, конфигурация асимметрических атомов углерода в циклопентановом фрагменте в бензоксазоле **221a** и бензтиазоле **222a** аналогична таковой в бензимидазоле **223a**. Основываясь на спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ГХ-МС можно сказать, что целевые смеси бензоазолов **221a,b–223a,b** являются диастереомерными. Таким образом, образование продуктов **221b–223b** происходит за счет инверсии одного из исходных стереоцентров (–)-фенхона. Мы предполагаем, что, как и в случае реакций *o*-замещенных анилинов с (+)-камфорой, происходит инверсия стереоцентра, содержащего алкильную группу. В случае с (+)-камфорой происходило изменение конфигурации атома 1-С исходной (+)-камфоры, содержащего метильную группу, при образовании побочных бензоазолов **218b–220b**. Мы полагаем, что в случае с (–)-фенхоном происходит инверсия конфигурации атома 4-С исходного кетона, содержащего изопропильный заместитель с образованием бензоазолов (1*R*,3*R*)-**221b**-(1*R*,3*R*)-**223b**.

В результате было показано, что взаимодействие бициклических монотерпеноидов (+)-камфоры и (–)-фенхона с *o*-замещенными анилинами при нагревании без растворителя (или кипячении в феноле) в присутствии 5 мольн. % безводного хлористого цинка сопровождается разрывом бициклического остова по  $\text{C}_1\text{-C}_2$  и  $\text{C}_2\text{-C}_3$  связи соответственно. В результате исследуемых превращений образуются диастереомерные смеси бензоазолов, замещенных по положению 2 гетероцикла. Конфигурация стереоцентров целевых продуктов в циклопентановом заместителе основных диастереомерных бензоазолов **218a,b–223a,b** определена методом рентгеноструктурного анализа кристаллов бензимидазола (1*R*,3*R*)-**220a** и комплексных соединений (1*R*,3*R*)-**218a** и (1*R*,3*S*)-**223a** с солями серебра и меди(I) соответственно. Нами показано, что с высокой долей вероятности взаимодействие

монотерпеноидов с *o*-замещенными анилинами приводит к полному (у основных продуктов реакции) или частичному (у побочных продуктов реакции) сохранению абсолютной конфигурации стереоцентров 1-С и 4-С исходных монотерпеноидов.

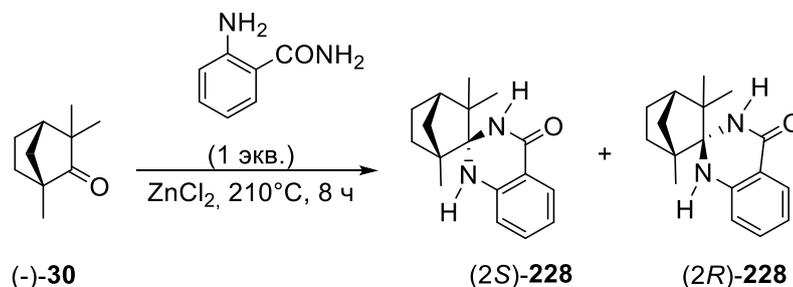
Следующим объектом наших исследований стал простейший [2.2.1]бициклический кетон – норкамфора **224**. Взаимодействие норкамфоры **224** с *o*-замещенными анилинами в присутствии 5 мольн. % безводного хлористого цинка и кипячения в феноле приводило к образованию соответствующих ахиральных бензоазолов **225-227** в качестве единственных продуктов реакции с выходами 50-65% (Схема 45).



соединение	X	выход
<b>225:</b>	X = O	65%
<b>226:</b>	X = S	60%
<b>227:</b>	X = NH	50%

Схема 45.

Также в качестве *o*-замещенного анилина в исследуемых превращениях был использован антраниламид. Однако взаимодействие антраниламида с (+)-камфорой и норкамфорой в ранее разработанных условиях сопровождалось осмолением реакционной смеси. В то же время (–)-фенхон (–)-**30** реагировал с антраниламидом при нагревании без растворителя в присутствии 5 мольн. % безводного хлорида цинка с образованием смеси диастереомерных спироциклических соединений (2*S*)-**228** и (2*R*)-**228**, содержащих ядро хинозалинона (Схема 46). Диастереомерный избыток (*de*) изомера (2*S*)-**228** составляет 30% после полной конверсии (–)-фенхона.



*de* (2*S*)-**228** после завершения реакции 30%

Схема 46.

Очистка смеси диастереомеров (2*S*)-**228** и (2*R*)-**228** методом колоночной хроматографии позволяет повысить содержание (2*S*)-**228** в смеси до 80% (*de* 60%). Последующая перекристаллизация смеси диастереомеров из этанола приводит к образованию кристаллов, содержащих (2*S*)-**228** и (2*R*)-**228** в соотношении 85:15 соответственно согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H. Методом рентгеноструктурного анализа установлено строение (2*S*)-**228** в кристалле. Кристаллическую структуру формируют димеры (2*S*)-**228**, связанные водородными связями N-H...O (Рисунок 9). Кристалла изомера (2*R*)-**228**, пригодного для рентгеноструктурного анализа, обнаружено не было.

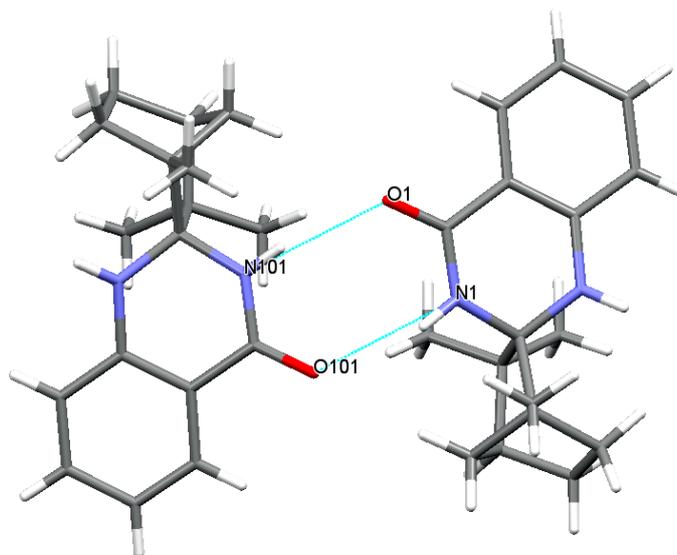


Рисунок 9.

Стоит отметить, что в базе данных Кембриджского центра структурных данных (CCDC) не содержится информации о кристаллических структурах подобных спироциклических соединений. Потому, совместно с д.х.н. Юрием Васильевичем Гатиловым и сотрудником ИИХ СО РАН д.х.н. Брылевым Константином Александровичем выполнено исследование кристаллической структуры соединения (2*S*)-**228** и его пористости. Показано, что в молекуле наблюдается удлинение связи C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> в норборнановом остоле до 1.603(5) Å. Аналогичное удлинение связи C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> в остове фенхона наблюдалось и в других работах [129,130], посвященным исследованиям кристаллических структур спироциклических производных (-)-фенхона. В кристаллической упаковке обнаружено образование димеров (2*S*)-**228** за счет водородных связей N-H...O и сквозные полости, занимающие 33.7 % от общего объема ячейки (в которых были обнаружены молекулы этанола из которого выполнялась перекристаллизация). В кристаллической структуре не обнаружено π-стекинг взаимодействий. Изотермы адсорбции азота (при 77 К) и углекислого газа (при 195 К) полученные для соединения кристаллов (2*S*)-**228** принадлежат к изотермам III типа, в соответствии ИЮПАК классификации для непористых соединений. По-видимому удаление молекул растворителя из полостей приводит к

разрушению структуры и исчезновению потенциальной пористости. Подробнее с исследованием кристаллической структуры (2*S*)-**228** можно ознакомиться в работе [10].

Поскольку в данной части работы нами была обнаружена необычная реакция [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами ранее не описанная в литературе (за исключением работы [118], в которой исследовалось взаимодействие камфорхинона с 4,5-дизамещенными *o*-аминофенолами (Схема 39)), мы решили исследовать ее механизм. Стоит отметить, что механизм реакции камфорхинона с 4,5-дизамещенными *o*-аминофенолами в работе [118] не изучали.

В результате анализа литературных данных были обнаружены работы [131,132], посвященные динамической газовой термоизомеризации (DGPTI) (–)-2-фенилизоборнеолов **229a-d** и (–)- $\alpha$ -2-замещенных фенхиловых спиртов **231a-d**, сопровождающиеся разрывом бициклического остова по связям C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> и C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> соответственно с образованием соединений **230a-d**, **232a-d** (Схема 47). В работах достоверно установлена структура синтезированных соединений **230a-d**, **232a-d** с использованием методов двумерной ЯМР спектроскопии. Авторы работ [131,132] предположили, что разрыв бициклического остова камфоры и фенхона в исследуемых превращениях происходит за счет разрыва наиболее замещенной C-C связи с образованием бирадикальных интермедиатов и последующего 1,7-Н сдвига.

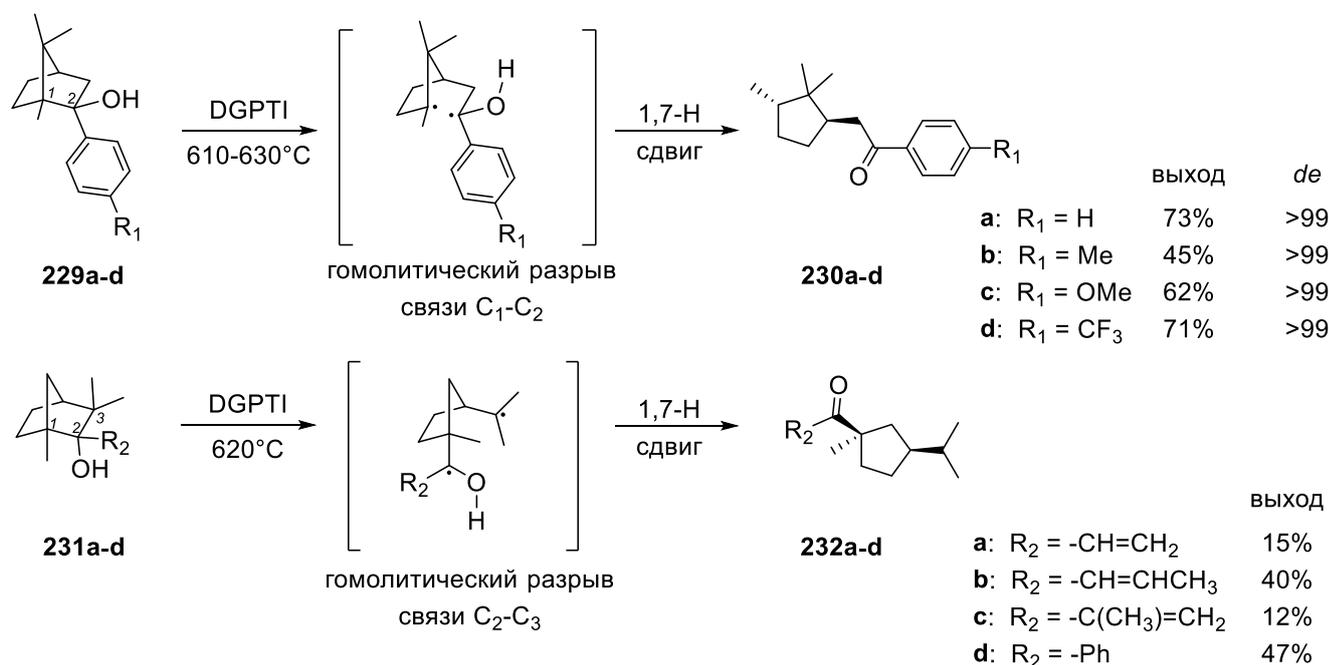


Схема 47.

Таким образом, мы обнаружили в литературе лишь несколько примеров [118,131,132] раскрытия остова [2.2.1]бициклических монотерпеноидов с образованием замещенного циклопентана в ходе химических превращений (Схема 39, 47). Основываясь на вышеупомянутых работах и полученных экспериментальных данных, мы предположили, что

исследуемые реакции [2.2.1]бициклических кетонов (+)-**24**, (-)-**30**, **224** с *o*-замещенными анилинами протекают через образование радикальных частиц. Таким образом, исходя из строения конечных бензоазолов, мы предположили следующий путь формирования гетероциклического ядра на примере взаимодействия *o*-аминофенола с (+)-камфорой (+)-**24** и (-)-фенхоном (-)-**30** (Схема 48). Нумерация некоторых атомов на схеме 48 дана для комментирования далее и не совпадает с правилами ИЮПАК.

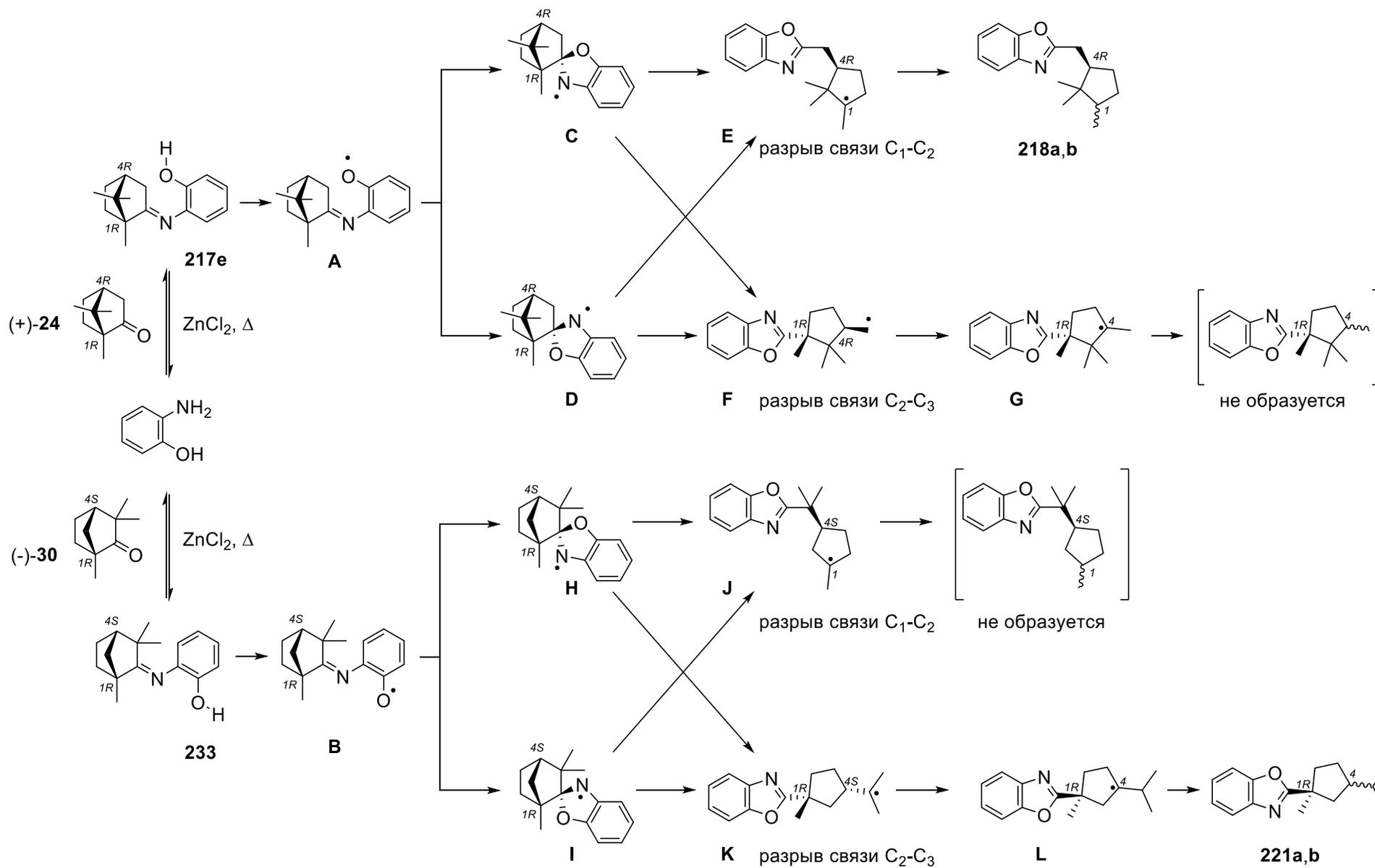


Схема 48.

Мы предположили, что на первом этапе происходит образование соответствующих иминов (+)-камфоры и (-)-фенхона **217e** и **233** соответственно за счет нуклеофильного присоединения амина по карбонильной группе, катализируемого кислотой Льюиса. На втором этапе может происходить образование феноксильных радикалов структуры **A** и **B** из иминов **217e** и **233** соответственно. Образование феноксильных радикалов является подробно изученным процессом, как с точки зрения термодинамики [133], так и с точки зрения кинетики [134,135]. Образование их структурных аналогов – тиофеноксильного радикала и аминильного радикала (в реакциях кетонов с *o*-аминотиофенолом и *o*-фенилендиамином соответственно) также вероятно [136,137]. Важно отметить работу [138], в которой были сгенерированы феноксильный, тиофеноксильный, аминильный и бензильный радикалы, функционализированные в *o*-положении азотсодержащим заместителем (-NHPh) в газовой фазе методом флэш-вакуумного пиролиза. Авторы работы [139] успешно выделили стабильные феноксильные радикалы **P1-P3**, связанные межмолекулярно с замещенным фенолом за счет водородной связи O...H и координированные хлоридом цинка(II), выполнили их рентгеноструктурный анализ и зарегистрировали спектры ЭПР (Рисунок 10). Можно заметить, что радикалы **P1-P3** имеют структуру схожую с радикалами **A** и **B**, представленными на схеме 48: ключевым фрагментом в обоих случаях является имин, содержащий в *o*-положении феноксильную группу, хлористый цинк также присутствует в реакционной смеси, что не исключает возможности его координации. Однако, вероятнее всего, радикалы **A** и **B** являются менее стабильными, чем радикалы **P1-P3**, потому выделение **A** и **B** не представляется возможным. Таким образом, основываясь на литературных данных, мы полагаем, что образование феноксильных радикалов **A** и **B** или феноксильных радикалов более сложной структуры является вероятным в исследуемых превращениях.

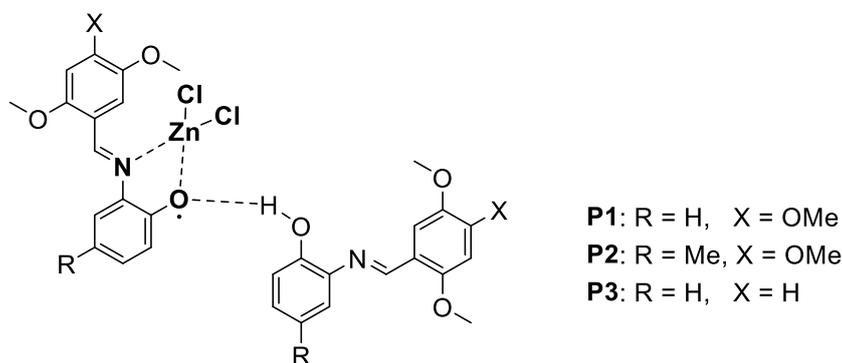


Рисунок 10.

Следующая стадия предполагаемого пути заключается в циклизации радикалов **A** и **B** в изомерные радикальные частицы **C**, **D** и **H**, **I** соответственно, отличающиеся конфигурацией атома 2-С бициклического остова (+)-камфоры или (-)-фенхона. Последующий разрыв бициклического остова может происходить как через разрыв связи C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, так и разрыв связи

$C_2-C_3$  для каждой из частиц **C**, **D**, **H**, **I**. В результате могут получиться углерод-центрированные радикалы **E**, **G** и **J**, **K** из азот-центрированных радикалов **C**, **D** и **H**, **I** соответственно. Стоит заметить, что конфигурация стереоцентра 4-С исходной (+)-камфоры в радикале **E** не изменяется, а стереоцентр 1-С становится радикальным центром. Из радикала **E** далее могут получиться диастереомерные бензоксазолы **218a,b**, за счет, например, взаимодействия с имином **217e** (цепной механизм). В то же время конфигурация двух стереоцентров (1-С, 4-С) в радикале **F** сохраняется. Менее стабильный первичный радикал **F** может превратиться в более стабильный третичный радикал **G** за счет 1,2-Н сдвига, из которого далее могла бы образоваться диастереомерная смесь бензоксазолов, структурных изомеров **218a,b**, образования которых мы не наблюдали в эксперименте. По-видимому это связано с тем, что образование радикала **E**, с точки зрения термодинамической устойчивости, более вероятно и из интермедиата **C**, и из интермедиата **D**. Дополнительным аргументом в пользу предпочтительного образования радикала **E** является то, что разрыв бициклического остова (+)-камфоры происходит по наиболее замещенной связи  $C_1-C_2$ , что также согласуется с результатами исследований в вышеупомянутых работах [131,132] (Схема 48).

Взаимодействие (-)-фенхона с *o*-аминофенолом приводит к образованию имина **233**, который далее может превращаться в соответствующий феноксильный радикал **V**. Феноксильный радикал **V** может трансформироваться в диастереомерные азот-центрированные радикальные частицы **H**, **I**, которые далее могут превращаться в третичные углерод-центрированные радикалы **J**, **K** за счет разрыва связи  $C_1-C_2$  или  $C_2-C_3$ . При этом стоит отметить, что конфигурация стереоцентров 1-С, 4-С исходного (-)-фенхона сохраняется в случае образования радикала **K**, в случае образования радикала **J** один из стереоцентров (1-С) превращается в радикальный центр. В эксперименте мы наблюдаем лишь образование 2-замещенных диастереомерных бензоазолов **221a,b**, которые могут образоваться лишь из радикала **L**, в котором исчезает стереоцентр 4-С исходного (-)-фенхона стал радикальным центром. Такое превращение теоретически может произойти за счет 1,2-Н сдвига, неоднократно встречающегося в литературе [140–142]. В пользу разрыва связи  $C_2-C_3$  в остове (-)-фенхона можно упомянуть работы [131,132], в которых также наблюдали разрыв связи  $C_2-C_3$ , как наиболее замещенной.

Предполагаемый механизм взаимодействия норкамфоры с *o*-аминофенолом не представлен на схеме 48, поскольку он, по нашему мнению, будет аналогичен таковому для реакции с камфорой. Стоит лишь отметить, что разрыв остова норкамфоры по связи  $C_1-C_2$ , сопровождается образованием ахирального бензоксазола **225**, что мы и наблюдали в эксперименте.

Конечно, стоит отметить, что механизм образования бензоксазолов **218a,b**, **221a,b**, представленный на схеме 48, является предполагаемым. Однозначное установление механизма исследуемых превращений требует длительных и сложных исследований. На схеме 48 представлен своего рода «эскиз» механизма, работа по доказательству которого на данный момент все еще ведется. Поэтому далее будет коротко рассказано о той работе, что на данный момент уже проделана нами для подтверждения пути формирования гетероциклических ядер в исследуемых превращениях.

Сперва мы проверили возможность синтеза целевых бензоксазолов **218a,b** из имида **217e**. Для этого был осуществлен синтез имида **217e** по известной методике [143] – кипячением смеси *o*-аминофенола с (+)-камфорой в тетраэтоксисилане с каталитическим количеством концентрированной серной кислоты в течение 20 часов с выходом 50% (Схема 49).

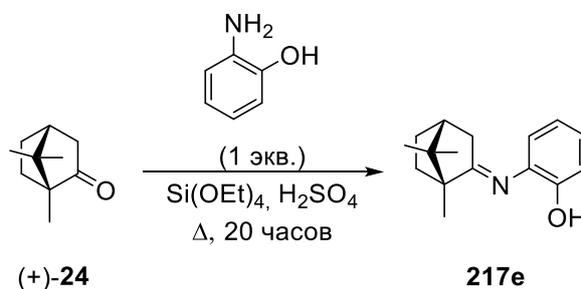


Схема 49.

Далее мы провели два эксперимента, с использованием имида **217e** в качестве исходного соединения: первый заключался в выдерживании при 180°C имида в закрытой ампуле ЯМР в атмосфере аргона в течение 6 часов с последующей записью ЯМР и ГХ-МС спектров (эксперимент проведен сотрудником НИОХ СО РАН к.х.н. Генаевым Александром Михайловичем), второй заключался в нагревании имида в закрытой ампуле на песчаной бани с постепенным увеличением температуры бани, начиная со 100°C. Второй эксперимент проводили с целью выяснить могут ли целевые бензоксазолы получаться при более низких температурах из имида **217e**, чем 180-200°C. Результаты экспериментов представлены в таблице 2. Анализируя полученные результаты, можно заметить, что целевые бензоксазолы **218a,b** образуются нагреванием имида **217e**, при этом их образование не требует хлористого цинка, что указывает на необходимость его наличия лишь в получении промежуточного имида *in situ* (Схема 41). В то же время получение бензоксазолов **218a,b** из имида **217e** не требует высоких температур, напротив, после выдерживания при 180°C имида **217e** в смеси наблюдается большое количество камфоры (Таблица 2, №2). Подходящими условиями получения бензоксазолов **218a,b** является нагревание имида **217e** до 120°C и последующее его выдерживание при данной температуре (Таблица 2, №3-4). Однако стоит заметить, что получение бензоксазолов **218a,b** из имида **217e** не является эффективным способом синтеза

целевой смеси продуктов, поскольку значительно уменьшается суммарный выход целевых соединений и увеличивается количество неидентифицирующихся продуктов, по сравнению с получением **218a,b** из (+)-камфоры и *o*-аминофенола (Таблица 2, №1).

**Таблица 2.** Получение **218a,b** из имина **217e** и (+)-камфоры (+)-**24**.

№	Эксперимент	(+)- <b>24</b> , % <sup>a</sup>	<b>217e</b> , % <sup>a</sup>	<b>218a</b> , % <sup>a</sup>	<b>218b</b> , % <sup>a</sup>
1	(+)- <b>24</b> , 2-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH, ZnCl <sub>2</sub> , 6 ч	–	–	<b>51</b>	<b>25</b>
2	<b>217e</b> , ампула ЯМР, 180°C, 6 часов	22	19	36	8
3	<b>217e</b> , баня, 100°C <sup>b</sup> , 1 час	–	100	–	–
4	<b>217e</b> , баня, 120°C <sup>b</sup> , 5 часов	–	4	38	10

<sup>a</sup> – относительное содержание (в %) согласно данным ГХ-МС, остальные продукты не были идентифицированы.

<sup>b</sup> – температура измерена непосредственно в песчаной бане.

Поскольку мы предположили, что в ходе реакции образуются радикальные частицы, мы решили проверить эту гипотезу с использованием метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Эксперименты *in situ* по обнаружению радикальных частиц методом ЭПР заключались в нагревании образцов в количестве ~50 мг в кварцевой ампуле при различных температурах в течение различного времени. Спектры ЭПР регистрировали при различных температурах в диапазоне от -130 до 180°C (T<sub>рег</sub>). В качестве исследуемых образцов выступали:

1. Смесь (+)-камфоры (+)-**24**, *o*-аминофенола, 5 мольн. % хлористого цинка (Образец I).
2. Смесь (+)-камфоры (+)-**24**, *n*-аминофенола, 5 мольн. % хлористого цинка (Образец II).
3. Имин **217e** (Образец III).
4. Смесь (+)-камфоры (+)-**24**, *o*-фенилендиамина, 5 мольн. % хлористого цинка (Образец IV).

Так, образование радикалов в концентрации около 10 мкМ фиксировалось уже после 1 минуты прогрева образца I при 130°C и последующей записи ЭПР спектра при -130°C (T<sub>рег</sub>) (Рисунок 11.1(a)). В образце III концентрация радикалов достигала значения 1 мкМ только спустя 1 час выдерживания образца при 130°C (Рисунок 11.3(a)). Спектры ЭПР образцов I и III, зарегистрированные при температуре (T<sub>рег</sub>) -130°C имеют линии поглощения с  $g = 2.003 \pm 0.001$  с шириной ~ 15 и 8 Гс, соответственно (Рисунок 11.1(a), 11.3(a)). Для образца I проявляется плохо разрешенная структура сверхтонкого взаимодействия (СТВ). После прогрева образцов I и III при 130°C в течение 4 часов концентрация радикалов достигает значений 500 и 20 мкМ

соответственно (Рисунок 11.1(b, c), 11.3(b, c)). Спектры ЭПР образцов при температуре регистрации  $T_{\text{рег}} = 20^\circ\text{C}$  являются плохо разрешенными, вероятно в связи с усреднением анизотропных взаимодействий из-за высокой вязкости образцов (Рисунок 11.1(b), 11.3(b)). В то же время, концентрация радикальных частиц в образце II достигала значения 20 мкМ после выдерживания образца при  $140^\circ\text{C}$  в течение 30 минут (Рисунок 11.2(a)). В спектрах ЭПР образцов I, II и III, зарегистрированных при высоких температурах ( $T_{\text{рег}} = 180^\circ\text{C}$ ) проявляется СТВ-структура, состоящая из семи эквидистантных линий с характерным расщеплением порядка  $\sim 12$  МГц (Рисунок 11.1(d), 11.2(b), 11.3(d)). Концентрация радикальных частиц в образце IV достигала значения 60 мкМ после выдерживания образца при  $140^\circ\text{C}$  в течение 10 минут (Рисунок 11.4(a)). После выдерживания образца IV при  $180^\circ\text{C}$  в течение 1 часа в спектре ЭПР, зарегистрированным при  $T_{\text{рег}} = 180^\circ\text{C}$ , проявляется СТВ-структура, состоящая из девяти линий с расщеплением порядка  $\sim 9$  МГц (Рисунок 11.4(b)).

Спектры ЭПР образцов I, II и III с наилучшим разрешением можно объяснить образованием стабильных моно-радикалов, в которых неспаренный электрон взаимодействует с ядрами азота и водорода. Действительно, спектры образцов I, II и III, в которых второй компонент содержит один атом азота, могут быть смоделированы (Рисунок 11.1(e), 11.2(c), 11.3(e)) с хорошей точностью в предположении СТВ неспаренного электрона с ядром азота и четырьмя эквивалентными протонами (Таблица 3, №1-3). Спектр образца IV, в котором второй компонент содержит два ядра азота, можно смоделировать (Рисунок 11.4(c)) с хорошей точностью с учетом СТВ неспаренного электрона с двумя эквивалентными ядрами азота и двумя парами эквивалентных протонов (Таблица 3, №4). Стоит отметить, что константы СТВ, полученные в ходе моделирования ЭПР спектров образцов I, II и III, имеют значения сопоставимые с таковыми в радикалах похожей структуры, описанных в литературе [139], для радикальных частиц **P1-P3** (Рисунок 10).

Стоит отметить, что в результате аналогичных экспериментов ЭПР *in situ* с чистым 2-аминофенолом радикальных частиц зарегистрировано не было.

**Таблица 3.** Моделирование спектров ЭПР для образцов I-IV (Рисунок 11.1(e), 11.2(c), 11.3(e), 11.4(c)).

№	Образец	Константы СТВ, МГц	g-фактор	$\Delta H_{\text{pp}}^{\text{Gaussian}}$ , МТ
1	I	$A_{\text{N}}^{\text{iso}} = A_{\text{H},1}^{\text{iso}} = A_{\text{H},2}^{\text{iso}} = A_{\text{H},3}^{\text{iso}} = A_{\text{H},4}^{\text{iso}} = 12$	2.0035	0.43
2	II	$A_{\text{N}}^{\text{iso}} = A_{\text{H},1}^{\text{iso}} = A_{\text{H},2}^{\text{iso}} = A_{\text{H},3}^{\text{iso}} = A_{\text{H},4}^{\text{iso}} = 10.5$	2.0042	0.36
3	III	$A_{\text{N}}^{\text{iso}} = A_{\text{H},1}^{\text{iso}} = A_{\text{H},2}^{\text{iso}} = A_{\text{H},3}^{\text{iso}} = A_{\text{H},4}^{\text{iso}} = 12.5$	2.0035	0.39
4	IV	$A_{\text{N},1}^{\text{iso}} = A_{\text{N},2}^{\text{iso}} = A_{\text{H},1}^{\text{iso}} = A_{\text{H},2}^{\text{iso}} = 9.3$ $A_{\text{H},3}^{\text{iso}} = A_{\text{H},4}^{\text{iso}} = 18.3$	2.0032	0.30

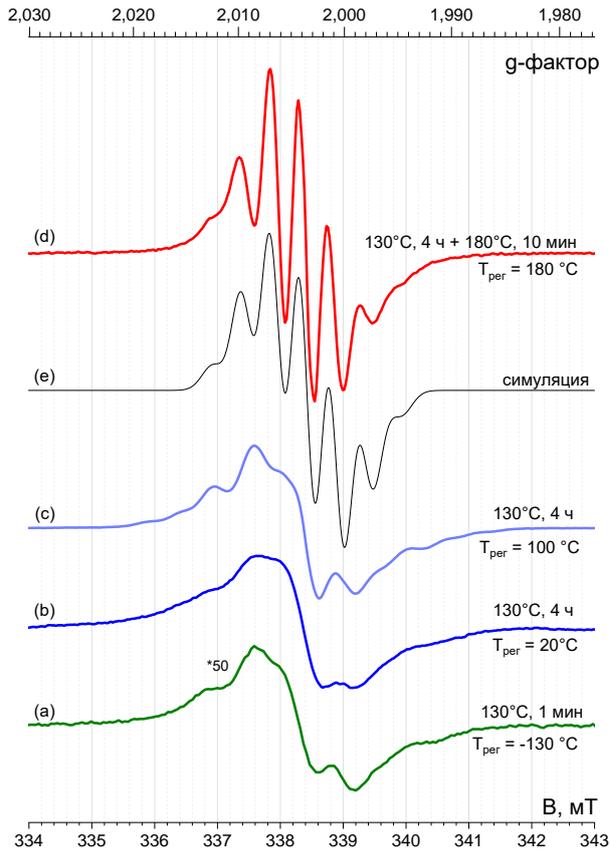


Рисунок 11.1.

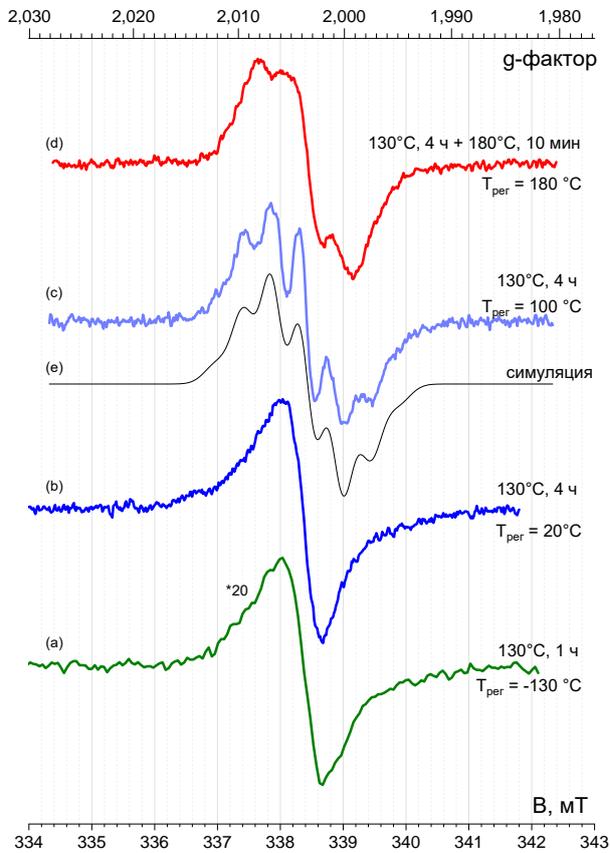


Рисунок 11.3.

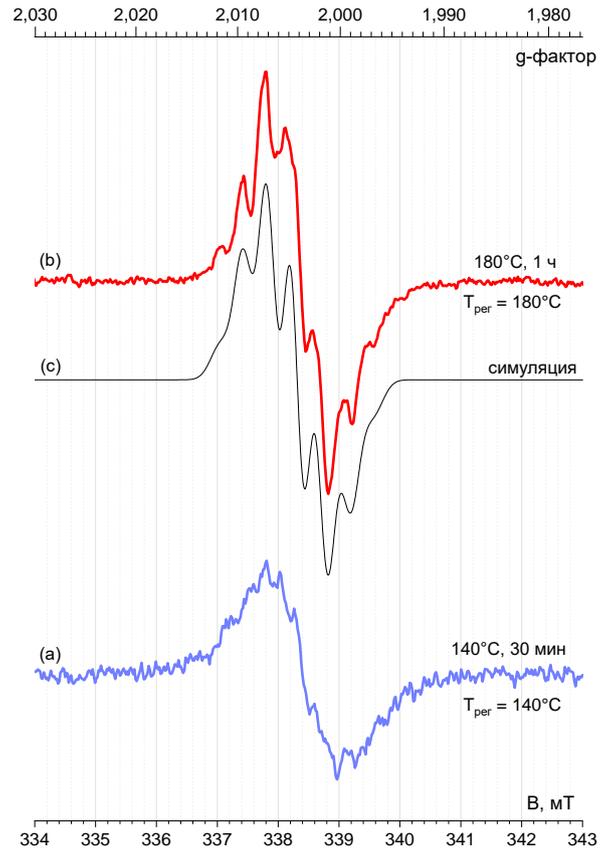


Рисунок 11.2.

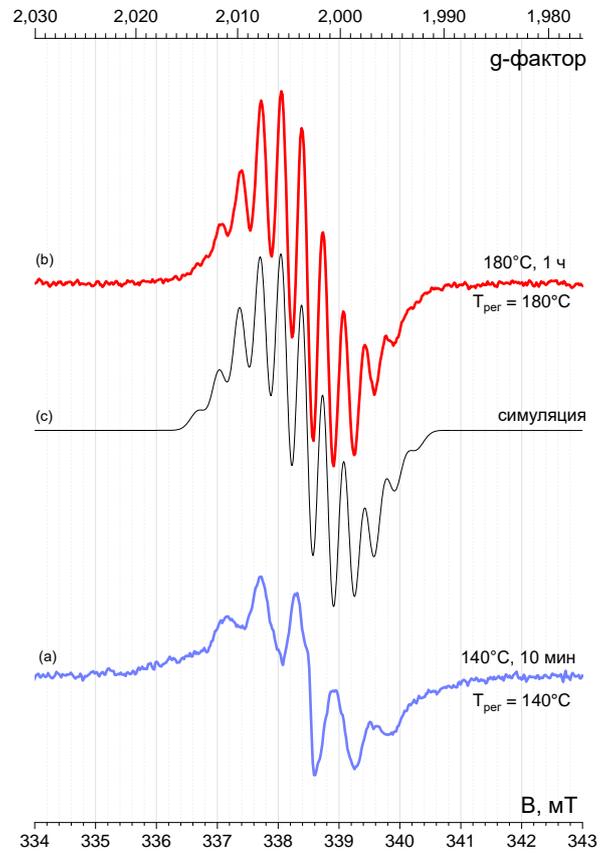


Рисунок 11.4.

Таким образом, было показано, что в исследуемых превращениях происходит образование радикальных частиц, причем с увеличением температуры и увеличением времени выдерживания реакционных смесей (образцов I-IV), происходит увеличение концентрации радикальных частиц. Различия экспериментальных и смоделированных ЭПР спектров можно объяснить, во-первых, тем, что ядра в радикалах могут быть не полностью эквивалентными, во-вторых, усреднением анизотропных взаимодействий из-за высокой вязкости образцов, в-третьих, возможным образованием радикальных частиц разного типа, которые могут впоследствии давать побочные продукты.

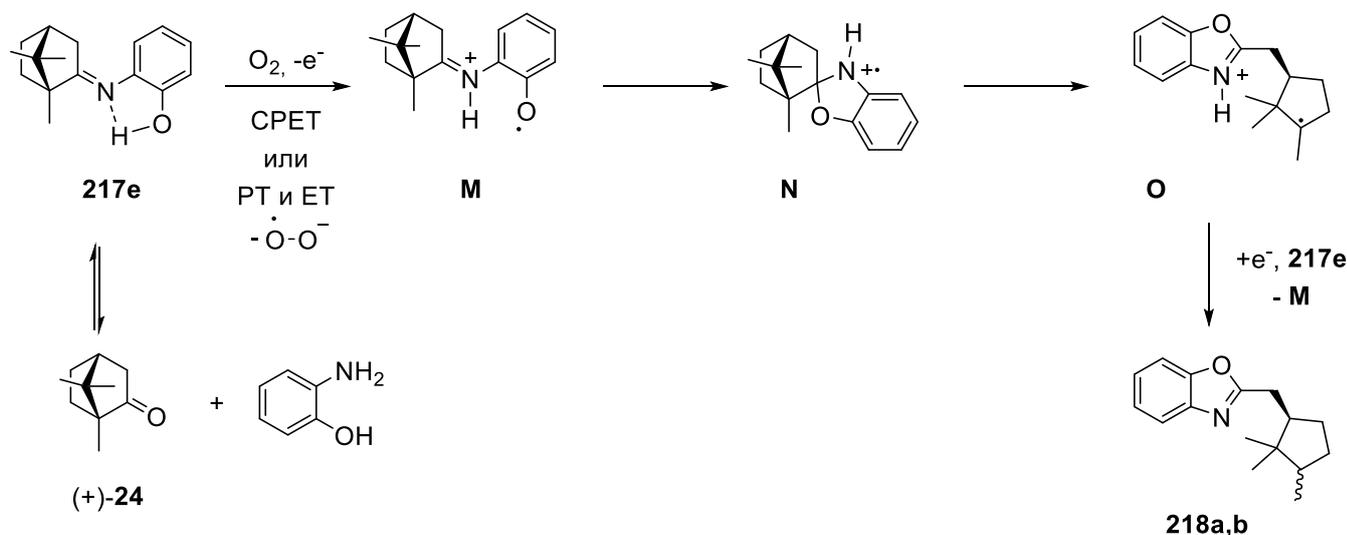
Исходя из схожести ЭПР спектров образцов I, II, III, можно сказать, что все они вероятно могут принадлежать феноксильному радикалу **A** или его изомеру (для образца II) (Схема 48). Образец II содержал смесь 4-аминофенола и (+)-камфоры, взаимодействие которых может привести к имину (+)-камфоры, однако дальнейшая циклизация в спироциклический азот-центрированный радикал, структурно схожий с частицами **C** и **D**, маловероятна.

Таким образом, мы не утверждаем, что установили структуру образующихся радикалов в ходе исследуемых реакций [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами, однако наличие радикалов в реакционной смеси, факт которого установлен с использованием метода ЭПР, может служить аргументом в пользу возможного пути формирования гетероциклических ядер в исследуемых превращениях, включающего в себя стадии формирования радикальных частиц.

Не исключено, что механизм исследуемых превращений может быть гораздо сложнее, чем изображено на схеме 48. Другим вариантом пути образования гетероциклов в исследуемых превращениях может быть перенос электронов, связанный с протонами (CPET – Coupled Proton-Electron Transfer). Стоит отметить, что CPET-процессы описаны в литературе на примерах реакций с фенолами [135,144–146] и аминофенолами [147,148]. Имин **217e** может подвергаться либо одновременному, либо последовательному переносу протона на атом азота и окислению под действием кислорода воздуха с образованием частицы **M** (Схема 50). Частица **M** может далее превратиться в катион-радикал **N**, разрыв бициклического остова в котором с образованием катион-радикала **O**, должен происходить легче, чем разрыв соответствующих спироциклических радикалов **C** или **D**, изображенных на схеме 48. Катион-радикал **O** может далее взаимодействовать с имином **217e**, превращая его в частицу **M**, с одновременным переносом протона от ядра азота к ядру атома углерода с образованием смеси диастереомерных **218a,b**, превращая исследуемые взаимодействия, таким образом, в цепную реакцию. Стоит отметить, что при высоких температурах имин **217e** может превращаться обратно в (+)-камфору (+)-**24**. Путь, представленный на схеме 50 согласуется с экспериментальными данными, полученными при нагревании ими́на **217e** в ампуле ЯМР в атмосфере аргона (Таблица 2, №2).

Мы наблюдали, что проведение реакции в атмосфере аргона приводит к низкому выходу целевой смеси бензоазолов **218a,b** и образованию большого количества (+)-камфоры согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

Конечно, не стоит забывать о том, что наличие в реакционной смеси хлористого цинка может способствовать образованию промежуточных частиц другого строения. Например, в литературе встречаются работы, в которых описаны СРЕТ-процессы, сопровождающиеся образованием радикалов и ион-радикалов, координированных солями переходных металлов, при взаимодействии соединений, структурно близких к исследуемым нами объектам [134,136,139].



**Схема 50.**

Также мы не можем отрицать возможность еще одного альтернативного механизма, включающего в себя образование иминов [2.2.1]бициклических кетонов и их дальнейшую циклизацию в незаряженные спироциклические интермедиаты (структурно похожие на соединение **228**) на первой стадии. На следующей стадии – гомолитический разрыв наиболее замещенной С-С связи с образованием бирадикальных интермедиатов, которые далее могут превращаться в целевые бензоазолы **218a,b-223a,b** и **225-227** за счет 1,7-Н сдвига, согласно литературным данным [131,132] (Схема 47).

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно сказать, что нами проделана существенная работа по исследованию взаимодействия [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами. Обнаружена ранее не описанная в литературе реакция [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами, протекающая без растворителя в присутствии каталитического количества безводного хлористого цинка и синтезированы диастереомерные смеси 2-замещенных бензоазолов **218a,b-223a,b** и индивидуальные 2-замещенные бензоазолы **225-227**. Показано, что моноциклические кетоны не вступают в исследуемые превращения. Структура полученных соединений установлена с помощью

спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  с привлечением в двумерных спектров гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляции  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC. Синтезированы два комплексных соединения бензоксазола **218a** и бензимидазола **223a** с нитратом серебра и хлоридом меди(I), рентгеноструктурный анализ кристаллов которых позволил установить строение предположительно основных продуктов взаимодействия (+)-камфоры и (-)-фенхона с *o*-замещенными анилинами. Предложен путь формирования гетероциклов в исследуемых превращениях, включающий в себя формирование радикальных частиц. Факт наличия радикальных частиц на данный момент неизвестной структуры подтвержден методом ЭПР. Для достоверного установления механизма исследуемых превращений, необходимо провести дополнительные исследования и, в настоящее время, все еще ведется работа по данной части работы. С имеющимися в настоящее время результатами данного исследования подробнее можно ознакомиться в работе [13].

## 2.2. Синтез конденсированных гетероциклических соединений из (+)-камфорной кислоты

Карбоксильная группа играет важную роль в разработке фармакологически активных соединений. Как было показано в главе 1, соединения, содержащие модифицированную карбоксильную группу, например амидную или сложноэфирную, не только могут проявлять фармакологическую активность, но и служить отличным стартовым материалом для конструирования гетероциклических ядер.

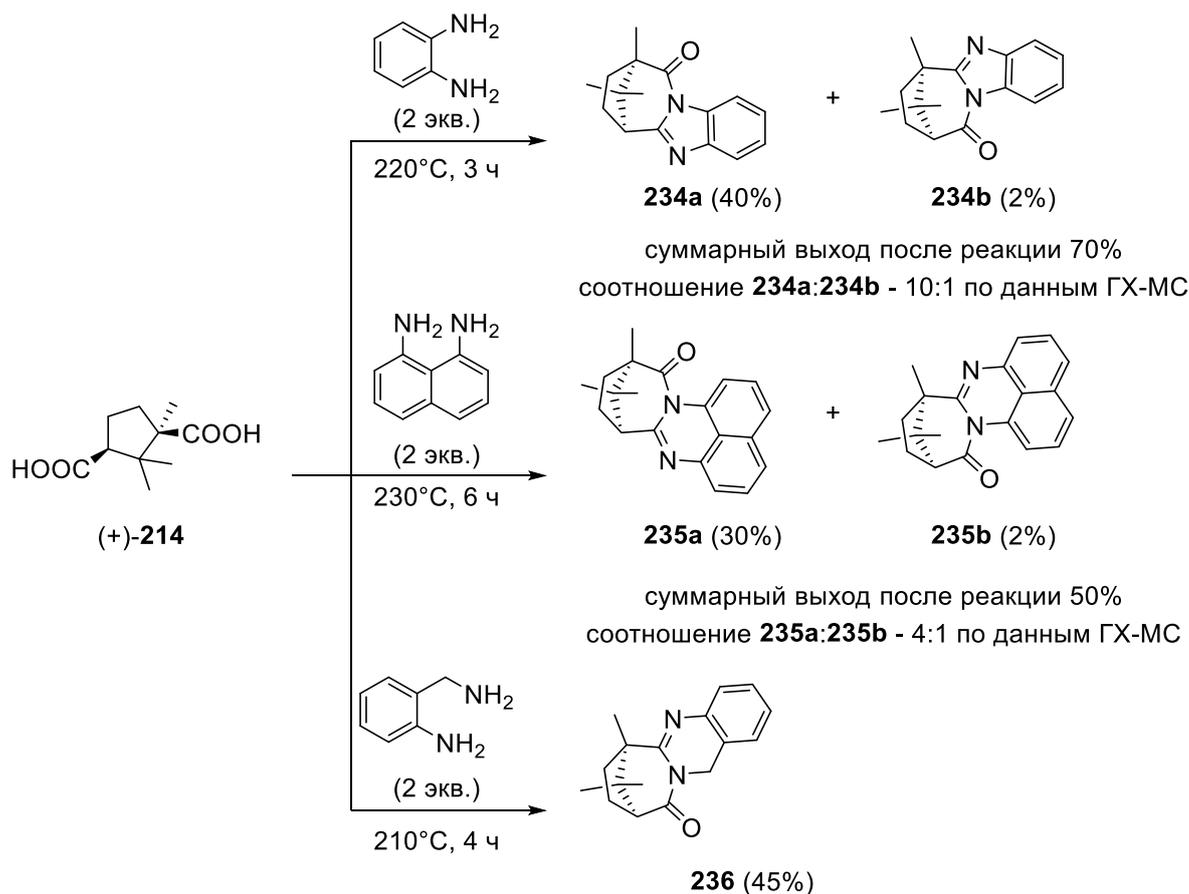
(+)-Камфорная кислота или (1*R*,3*S*)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновая кислота содержит две карбоксильные группы у первого и третьего атомов углерода, причем первый углеродный атом также содержит и дополнительную метильную группу. В литературе практически нет примеров синтеза новых АГС из (+)-камфорной кислоты за исключением одной работы [149], в которой исследовались каталитические свойства борной кислоты в получении бензимидазолов из *o*-фенилендиамина и карбоновых кислот различного строения. Однако, получить соединение с двумя бензимидазольными ядрами, авторам не удалось. Поскольку авторы работы [149] целью своей работы ставили исследование каталитических свойств борной кислоты в конденсации *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами, подробно исследовать данное превращение они не стали.

В предыдущей части нашей работы мы показали, что взаимодействие [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами сопровождается образованием 2-замещенных бензоазолов, содержащих во 2-ом положении гетероциклического ядра циклопентановый заместитель. Данное исследование началось с попытки синтезировать новые

АГС из (+)-камфорной кислоты, взаимодействием последней с *o*-замещенными анилинами. Мы полагали, что взаимодействие (+)-камфорной кислоты с *o*-замещенными анилинами в условиях, разработанных ранее (кипячение реагентов без растворителя в присутствии 5 мольн. % хлористого цинка), приведет к модификации одной или двух карбоксильных групп (+)-камфорной кислоты в ядра бензоазолов по реакции Филлипса-Ладенбурга [150–153]. В результате мы бы получили либо соединения с двумя ядрами бензоазола, соединенных циклопентановым линкером, либо бензоазолы, замещенные по второму положению гетероцикла циклопентановым фрагментом со свободной карбоксильной группой, по которой далее могли бы осуществлять дальнейшие химические модификации.

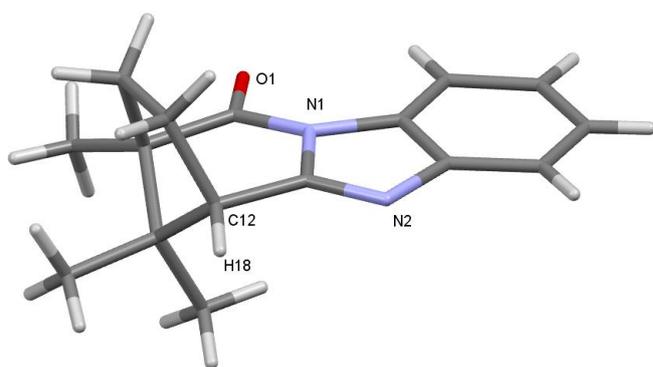
Так, было показано, что взаимодействие (+)-камфорной кислоты (+)-**214** с двумя эквивалентами *o*-фенилендиамин в разработанных ранее условиях (нагревании реагентов без растворителя в присутствии 5 мольн. % хлористого цинка) сопровождается образованием двух структурных изомеров **234a,b** с суммарным выходом 70% и соотношением 10:1 соответственно согласно данным ГХ-МС (Схема 51). Аналогичный результат был получен при взаимодействии (+)-**214** и *o*-фенилендиамин без хлористого цинка и при взаимодействии в феноле в присутствии хлористого цинка. Таким образом, эффективными условиями для синтеза соединений **234a,b** является кипячение смеси без растворителя и катализаторов, поскольку не требует дальнейшей обработки реакционной смеси. Разделение структурных изомеров **234a,b** методом колоночной хроматографии позволило выделить изомеры в индивидуальном виде с выходами 40 и 2% соответственно. Стоит отметить, что строение соединений **234a,b** совпадает с литературными данными [149], однако получение целевых соединений **234a,b** в разработанных нами условиях значительно сократило время реакции *o*-фенилендиамин и (+)-камфорной кислоты и увеличило выход основного продукта данного превращения **234a**.

Аналогичным образом протекала реакция (+)-камфорной кислоты с 1,8-диаминонафталином с образованием двух структурных изомеров **235a** и **235b** с общим выходом 50% в соотношении 4:1 соответственно согласно данным ГХ-МС. Изомеры были также выделены в индивидуальном виде с выходами 30 и 2% соответственно. Взаимодействие *o*-аминобензиламина с кислотой (+)-**214** протекало с образованием смеси соединения **236** и его структурного изомера в соотношении 10:1 соответственно согласно данным ГХ-МС с суммарным выходом 70%. Методом колоночной хроматографии нам удалось выделить лишь соединение **236** с выходом 45% (Схема 51). В данном случае, вероятно, основной продукт реакции получался в результате первоначального образования циклического имида из алифатической аминогруппы и последующей нуклеофильной атаки ароматической аминогруппы по атому углерода стерически менее доступной амидной группы циклического имида.

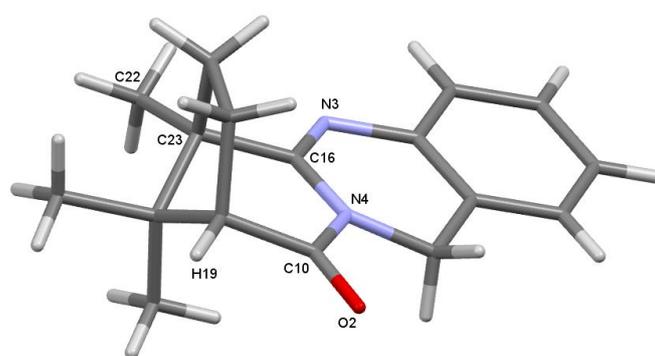


**Схема 51.**

Строение всех полученных соединений, представленных на схеме 51, установлено на основе анализа двумерных спектров гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляций на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия. Перекристаллизацией соединений **280a** и **282** из этанола и *n*-гексана соответственно были получены кристаллы. Строение соединений **280a** и **282** в кристалле установлено методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 12).



280a



282

Рисунок 12.

Взаимодействие (+)-камфорной кислоты (+)-**214** с алифатическими диаминами – этилендиамином и 1,3-диаминопропаном без растворителя сопровождалось сильным осмолением реакционной смеси. Был проведен подбор растворителя для данных превращений. В качестве растворителей были выбраны высококипящие растворители, такие как фенол, толуол, *o*-ксилол, ДМСО. При кипячении смеси (+)-**214** и диаминов в феноле, соединения **237**, **238** были получены с выходами 80 и 90% соответственно после колоночной хроматографии (Схема 52). Образование структурных изомеров соединений **237**, **238** не наблюдалось согласно данным ГХ-МС. Использование в качестве растворителя толуола или *o*-ксилола приводило к низкой конверсии (+)-**214** в течение первых 24 часов, а использование ДМСО в качестве растворителя приводило к снижению выхода целевых соединений **237**, **238** в 2-3 раза. Таким образом, подходящие условия для синтеза целевых соединений **237**, **238** является кипячение реагентов в феноле. Стоит отметить, что, вероятно, образование имидазольного и пиримидинового ядер происходит за счет первоначального образования циклического имида и последующей нуклеофильной атаки второй свободной аминогруппы по атому углерода стерически более доступной амидной группы образовавшегося циклического имида, аналогично реакциям с *o*-фенилендиамином и 1,8-диаминонафталином. В то же время взаимодействие 1,3-диаминопропанола-2 с камфорной кислотой (+)-**214** сопровождалось образованием сложной смеси продуктов.

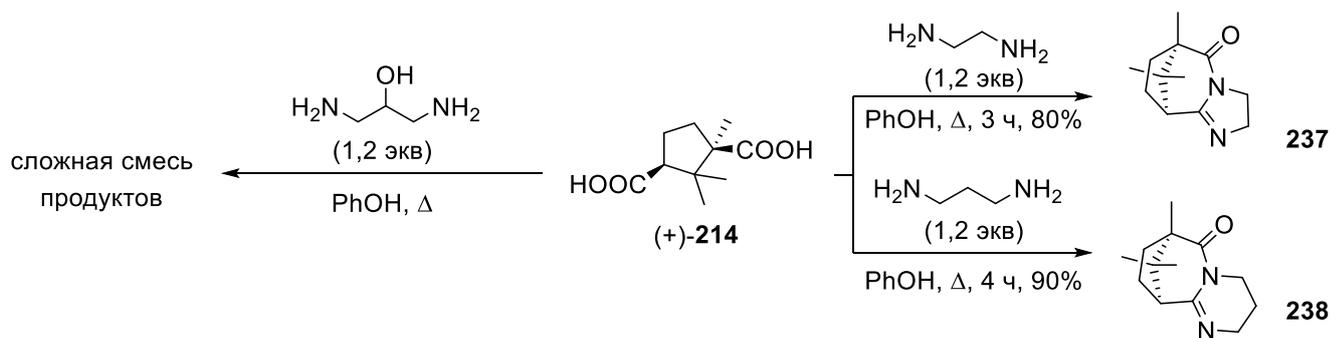


Схема 52.

Кристаллы соединения **237**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, были получены перекристаллизацией **237** из ацетонитрила. Кристаллы соединения **238** не удалось получить перекристаллизацией из доступных органических растворителей. Попытки получить комплексные соли меди(I) и соединения **238** не увенчались успехом. Перекристаллизацией **238** из ацетонитрила с добавлением хлорной кислоты, получили кристаллы соединения **238**· $\text{HClO}_4$ . Строение соединений **237** и **238**· $\text{HClO}_4$  в кристалле установлено методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 13).

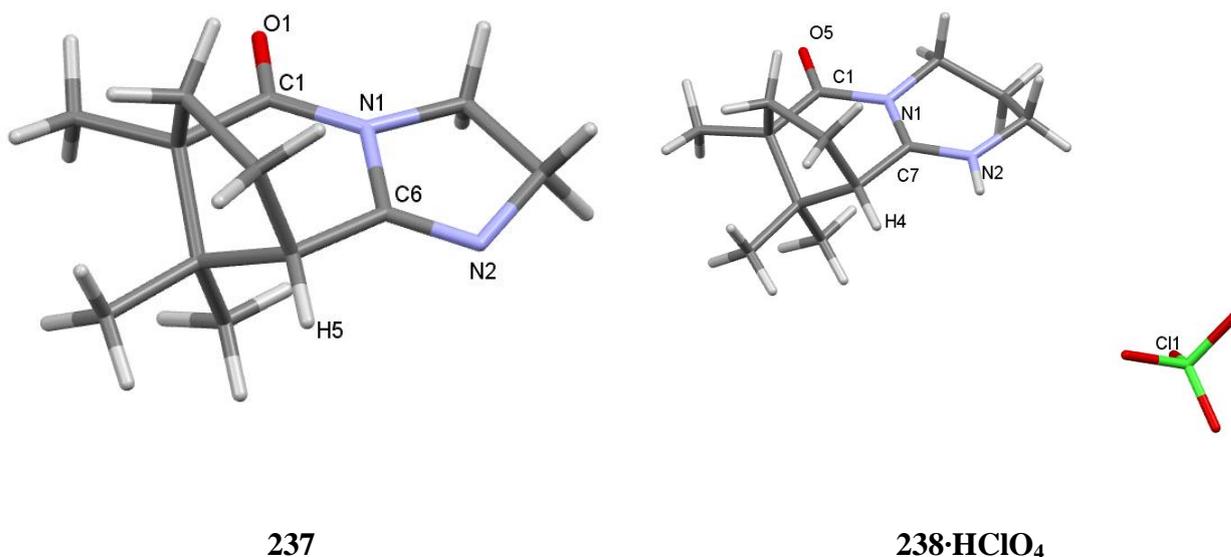


Рисунок 13.

На следующем этапе данной работы, мы решили синтезировать соединения, содержащие в своей структуре два остатка камфорной кислоты из алифатических диаминов и избытка камфорной кислоты с целью получения соединений с высокой фармакологической активностью, вызванной наличием двух монотерпеновых остатков в структуре. Был проведен подбор низкокипящих растворителей для данной реакции, в качестве растворителя рассматривались этиловый и изопропиловый спирты. При кипячении смеси (+)-камфорной кислоты (+)-**214**, взятой в 10-кратном избытке, и этилендиамина в этаноле в течение 24 часов, наблюдалось лишь образование полицикла **237** в количестве 15% по данным ГХ-МС. Кипячение этилендиамина с (+)-**214** в изопропанол в течение 24 часов привело к образованию

смеси соединений **239** и **237** в соотношении 1:5 по данным ГХ-МС. Разделение полученной смеси колоночной хроматографией позволило выделить имид (+)-камфорной кислоты **239** с выходом 10% (Схема 53). Кипячение 1,3-диаминопропанола-2 с (+)-камфорной кислотой (+)-**214** в изопропанол в течение 24 часов привело к образованию имида **240** и нескольких неидентифицирующихся продуктов. Соединение **240** удалось выделить методом колоночной хроматографии с выходом 25% (Схема 53). В то же время реакция (+)-**214** с 1,3-диаминопропаном сопровождалась образованием смеси полициклического соединения **238**, циклического имида и некоторого числа неидентифицирующихся продуктов, однако содержание целевого имида составляло менее 15% по данным ГХ-МС, в результате чего выделить его методом колоночной хроматографии не удалось.

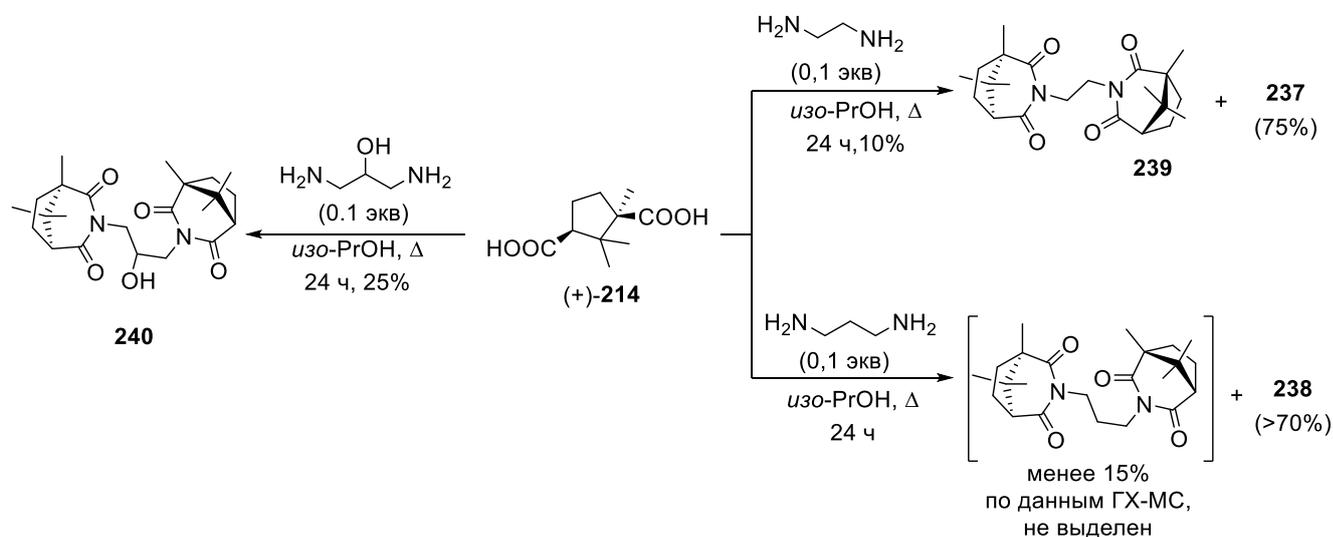


Схема 53.

Перекристаллизацией из ацетонитрила соединения **240** удалось получить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, строение имида **240** в кристалле представлено на рисунке 14.

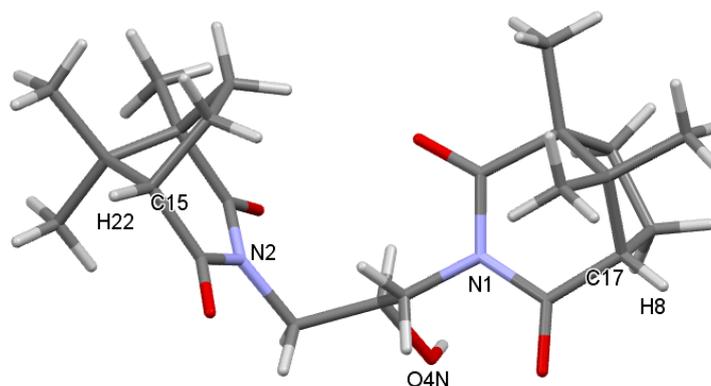


Рисунок 14.

Синтезированные полициклические соединения **234-238** можно отнести к синтетическим аналогам алкалоидов (хиназолиновых и имидазольных). В настоящее время природные алкалоиды и их синтетические аналоги привлекают большое внимание исследовательских групп, благодаря их разнообразной фармакологической активности [154]. Например, хиназолиновые алкалоиды растений рода *Peganum* [155] являются наиболее распространенными активными метаболитами, обладающие широким спектром нативной фармакологической активности: нейропротективной, антипаразитарной, инсектицидной, анальгетической, противовирусной [156–161].

Поскольку азотсодержащие гетероциклические соединения, синтезированные ранее из камфоры, показали высокую противовирусную активность [31,65,66], мы решили исследовать противовирусную активность соединений **234-239** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Исследование противовирусной активности проводилось сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера. Для каждого из соединений **234-239** были рассчитаны значения полумаксимальной цитотоксической концентрации ( $CC_{50}$ ), концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) и показатели индексов селективности ( $SI$ ,  $CC_{50}/IC_{50}$ ), результаты представлены в таблице 4. В качестве препаратов сравнения использовались ингибиторы слияния римантадин, амантадин и дейтифорин (Таблица 4, № 9-11), в связи с их каркасным строением. Анализ полученных данных показал, что соединения **234b**, **236**, **237**, **239** оказались менее цитотоксичными, чем все препараты сравнения. В то же время концентрация полумаксимального ингибирования соединений **235a**, **236** была меньше таковой у препаратов сравнения. В связи с этим, соединением-лидером в данном ряду полициклических соединений являлось хиназолиновое производное **236** (Таблица 4, № 5). Полициклы **234b**, **237**, а также циклический имид **239** проявили умеренную противовирусную активность ( $SI$  варьируется от 21 до 37), превышающую таковую у препаратов сравнения (Таблица 4, № 2, 6, 8). Стоит отметить, что соединения **234b**, **237**, **239** менее цитотоксичны, чем соединение-лидер **236**, однако их концентрация полумаксимального ингибирования выше более чем в 2 раза (Таблица 4, № 2, 5, 6, 8).

**Таблица 4.** Противовирусная активность соединений **234-239** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

№	Соединение	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI
1	<b>234a</b>	264.2 ± 2.2	43.3 ± 3.2	6
2	<b>234b</b>	<b>1179.6 ± 91.2</b>	55.1 ± 6.1	<b>21</b>
3	<b>235a</b>	136.7 ± 10.8	<b>18.7 ± 1.9</b>	7
4	<b>235b</b>	> 985.6	> 985.6	1
5	<b>236</b>	> <b>1117.9</b>	<b>17.9 ± 2.0</b>	<b>62</b>
6	<b>237</b>	> <b>1456.3</b>	51.5 ± 6.0	<b>28</b>
7	<b>238</b>	> 772.2	> 772.2	1
8	<b>239</b>	> <b>1361.7</b>	36.8 ± 4.1	<b>37</b>
9	Римантадин	374.0 ± 26.0	61.0 ± 5.0	6
10	Амантадин	329.0 ± 21.0	60.0 ± 7.0	5
11	Дейтифорин	956.0 ± 68.0	142.00 ± 11.0	7

CC<sub>50</sub> – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC<sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования

SI – индекс селективности, отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации к концентрации полумаксимального ингибирования

Для соединения-лидера **236** была исследована противовирусная активность в отношении других штаммов вируса гриппа А (A/Aichi/2/68 (H3N2), A/mallard/Pennsylvania (H5N2)), результаты представлены в таблице 5. Показано, что соединение **236** обладает противовирусной активностью в отношении трех штаммов вируса гриппа А. Противовирусная активность полицикла **236** в отношении вируса гриппа А (H5N2) сравнима с таковой у препаратов сравнения (Таблица 5, №1). Однако концентрация полумаксимального ингибирования репликации вируса гриппа А (H3N2) соединения **236** превышает таковую у препаратов сравнения более чем в 1.5 раза, вследствие чего хиназолиновое производное **236** обладает более слабой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H3N2) (Таблица 5, №1).

**Таблица 5.** Противовирусная активность соединения **236** в отношении вирусов гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/Aichi/2/68 (H3N2), A/mallard/Pennsylvania (H5N2).

№	Соединение	CC <sub>50</sub> , мкМ	A/H1N1		A/H3N2		A/H5N2	
			IC <sub>50</sub> , мкМ	SI	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI
1	<b>236</b>	> <b>1117.9</b>	<b>17.9 ± 2.0</b>	<b>62</b>	27.4 ± 4.0	41	21.0 ± 3.0	<b>53</b>
2	Римантадин	374.0 ± 26.0	61.0 ± 5.0	6	5.0 ± 1.0	75	7.0 ± 2.0	53
3	Амантадин	329.0 ± 21.0	60.0 ± 7.0	5	4.0 ± 0.0	82	6.0 ± 1.0	55
4	Дейтифорин	956.0 ± 68.0	142.00 ± 11.0	7	17.0 ± 2.0	56	19.0 ± 0.0	50

CC<sub>50</sub> – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC<sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования

SI – индекс селективности, отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации к концентрации полумаксимального ингибирования

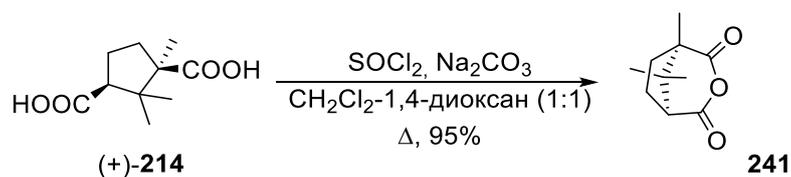
Таким образом, мы синтезировали новые полициклические АГС из (+)-камфорной кислоты, структурно схожие с хиναзолиновыми и имидазольными алкалоидами. Исследование противовирусной активности полициклических соединений **236-238**, показало, что многие из них обладают противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1), а соединение **236** (структурно схожее с хинаязолиновыми алкалоидами) обладает противовирусной активностью в отношении трех штаммов вируса гриппа А: H1N1, H3N2, H5N2. Подробнее с результатами данной части нашего исследования можно ознакомиться в работе [11].

### 2.3. Синтез циклических имидов (+)-камфорной кислоты

Как было сказано в главе 1, амиды являются одними из важнейших азотсодержащих соединений в фармакохимии [162] и обладают широким спектром фармакологической активности, включая противовоспалительную, антибактериальную, антипаразитарную, противораковую, противовирусную и т.д. [163–165]. Соединения, содержащие амидную связь, синтезированные из монотерпенов или их производных, также проявляют разнообразную фармакологическую активность [35,43,166]. В частности сотрудниками нашей лаборатории показано, что амиды, содержащие бициклический (+)-камфоры проявляют высокую противовирусную активность [35].

Основываясь на вышесказанном, мы решили синтезировать амиды (+)-камфорной кислоты и исследовать их противовирусную активность. Активация карбоксильных групп (+)-камфорной кислоты с помощью CDI (карбонилдиимидазол) или HBTU

(2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруониум гексафторофосфат) сопровождалась образованием сложной смеси продуктов, включающих в себя продукт активации менее стерически затрудненной карбоксильной группы, ангидрид (+)-камфорной кислоты и другие вещества, которые не были идентифицированы. Превращение (+)-камфорной кислоты в хлорангидрид сопровождалось образованием преимущественно ангидрида (+)-камфорной кислоты. Тогда было решено синтезировать ангидрид (+)-камфорной кислоты **241** и использовать его в качестве ацилирующего агента. Синтез осуществляли кипячением (+)-камфорной кислоты с тионилхлоридом в присутствии карбоната натрия в смеси хлористый метилен:1,4-диоксан (1:1), согласно литературной методике [167], в результате был получен ангидрид (+)-камфорной кислоты **241** с выходом 95% (Схема 54).



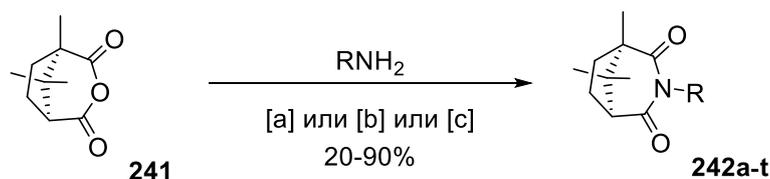
**Схема 54.**

Далее, используя ангидрид камфорной кислоты **241** в качестве ацилирующего агента, мы пытались синтезировать амиды (+)-камфорной кислоты, однако, даже при использовании большого избытка соответствующих аминов, реакция сопровождалась образованием только лишь циклических имидов (+)-камфорной кислоты. По-видимому, бициклическая форма (ангидрид и циклические имиды) более термодинамически устойчива, чем ациклическая форма ((+)-камфорная кислота, амиды (+)-камфорной кислоты).

Поскольку циклический имид симметричной структуры **239**, синтезированный из (+)-камфорной кислоты и этилендиамина, по результатам биологических исследований показал низкую токсичность и умеренную противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) (Таблица 4, № 8), мы решили синтезировать ряд имидов (+)-камфорной кислоты.

Так, получен ряд циклических имидов **242a-r** и гидразидов **242s,t** (+)-камфорной кислоты (Схема 68). Стоит отметить, что ангидрид **241** не взаимодействовал с алифатическими аминами, аминспиртами, а также с (4-метоксифенил)метиламином ни в одном из доступных растворителей, однако, при нагревании смеси **241** и соответствующего амина без растворителя и катализатора в течение 30-60 минут, образовывались целевые продукты **242a-j,o** с выходами более 65% после очистки колоночной хроматографией. Имиды **242k,l,p** удалось получить только при кипячении реагентов в *o*-ксилоле в течение 10-15 часов с выходами, не превышающими 55%, что связано с неполной конверсией исходного ангидрида. В то же время целевые имиды **242m,n,q,r** и гидразиды **242s,t** были получены при кипячении исходных веществ в этаноле с выходами более 70%. Стоит отметить, что соединения **242q,r** были

получены с выходами 20% из-за осмоления реакционной смеси и потерями в ходе колоночной хроматографии.



[a]: без растворителя,  $\Delta$ , 0.5-1 ч

[b]: *o*-ксилол,  $\Delta$ , 10-15 ч

[c]: этанол,  $\Delta$ , 2-6 ч

a: R =  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$

b: R =  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

c: R =  $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$

d: R =  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$

e: R =  $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$

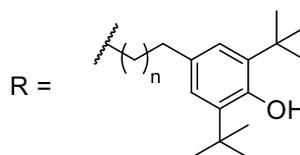
f: R =  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$

g: R =  $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$

h: R =  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$

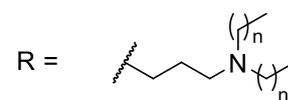
i: R =  $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

j: R =  $(\text{CH}_2)_5\text{OH}$



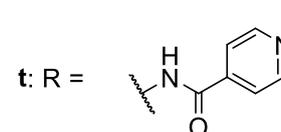
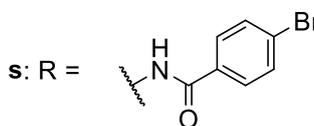
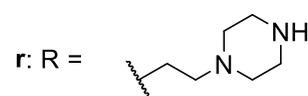
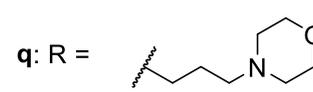
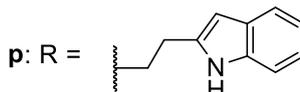
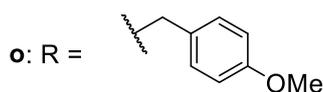
k: n = 1

l: n = 2



m: n = 1

n: n = 3



### Схема 55.

В периодической литературе неоднократно встречаются работы, в которых утверждается, что существует взаимосвязь между липофильностью соединений и их противотуберкулезной активностью [168–172]. Сотрудниками института Биохимии им. А.Н. Баха была исследована противотуберкулезная активность соединений **242d-g**, содержащих длинный алифатический заместитель. К сожалению, биологические исследования показали, что имиды **242d-g** не обладают противотуберкулезной активностью (MIC > 50 мкМ). Соединение **242t**, синтезированное из ангидрида **241** и изониазида (известного противотуберкулезного препарата [173]) также не показало противотуберкулезной активности.

Как было сказано ранее, циклический имид (+)-камфорной кислоты **239** обладает умеренной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1). Тогда было решено исследовать противовирусную активность имидов и гидразидов **242a-t** в отношении вируса гриппа А (H1N1) и сравнить полученные данные с полученными ранее результатами для соединений **234-239**. Результаты биологических исследований, выполненных сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера, противовирусной активности

синтезированных иминов **242a-r** и гидразидов **242s,t** в отношении вируса гриппа А (H1N1) представлены в таблице 6. Показано, что циклические имины (+)-камфорной кислоты не оказывают ингибирующей активностью в отношении вируса гриппа А ( $SI < 9$ ), однако, стоит отметить, что больше половины соединений не являются цитотоксичными (Таблица 6, №8-10, 12-15, 17-20).

**Таблица 6.** Противовирусная активность соединений **242a-t** в отношении вируса гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1).

№	Соединение	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI
1	<b>242a</b>	398	> 398	1
2	<b>242b</b>	392	> 377	1
3	<b>242c</b>	97	> 36	3
4	<b>242d</b>	89	17	5
5	<b>242e</b>	< 31	< 31	1
6	<b>242f</b>	< 29	14	1
7	<b>242g</b>	< 23	12	1
8	<b>242h</b>	> <b>1333</b>	> 1333	1
9	<b>242i</b>	> <b>1255</b>	> 1255	1
10	<b>242j</b>	> <b>1124</b>	> 1124	1
11	<b>242k</b>	269	218	1
12	<b>242l</b>	> <b>703</b>	> 703	1
13	<b>242m</b>	> <b>1020</b>	116	9
14	<b>242n</b>	> <b>857</b>	257	3
15	<b>242o</b>	> <b>997</b>	> 997	1
16	<b>242p</b>	< 19	> 9	1
17	<b>242q</b>	> <b>974</b>	516	2
18	<b>242r</b>	> <b>1024</b>	> 1024	1
19	<b>242s</b>	> <b>794</b>	746	1
20	<b>242t</b>	> <b>997</b>	> 997	1

CC<sub>50</sub> – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC<sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования

SI – индекс селективности, отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации к концентрации полумаксимального ингибирования

Поскольку синтезированные имины **242a-t** не проявили противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, относящегося к семейству ортомиксовирусов, было решено исследовать их активность в отношении другого семейства вирусов. В качестве исследуемого

семейства вирусов были выбраны флавивирuсы – вирус Зика и вирус желтой лихорадки, против которых в настоящее время нет лекарственных препаратов.

Сотрудниками института медицинских исследований Rega была исследована противовирусная активность некоторых циклических имилов (+)-камфорной кислоты в отношении вируса Зика, результаты представлены в таблице 7. Соединения для биологических исследований выбирали на основе результатов, представленных в таблице 6. Соединение **242b** наименее цитотоксичное из всех циклических имилов **242a-g**, содержащих алифатический заместитель, не показало активности (Таблица 7, № 1). Имил **242h**, полученный из 2-аминоэтанола, выбор которого для исследований был основан на противовирусной активности родственного соединения – 2-(((1*R*,4*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этанола (продукта взаимодействия (+)-камфоры с 2-аминоэтанолом) [125] также не обладает активностью. В то же время исследование противовирусной активности соединений **242k,l**, одно из которых не является цитотоксичным, а другое обладает более низкой концентрацией полумаксимального ингибирования (Таблица 6, № 11, 12), показало, что данные имилов обладают противовирусной активностью в отношении вируса Зика (Таблица 7, № 3, 4). Причем концентрация полумаксимального ингибирования соединения **242l** в 14 раз ниже, чем у соединения **242k**. Соединения с третичной аминогруппой **242m,n** обладали самыми низкими концентрациями полумаксимального ингибирования в отношении вируса гриппа А, однако противовирусной активности в отношении вируса Зика они не показали (Таблица 7, №5, 6), как и соединения **242q-t** (Таблица 7, №7-10).

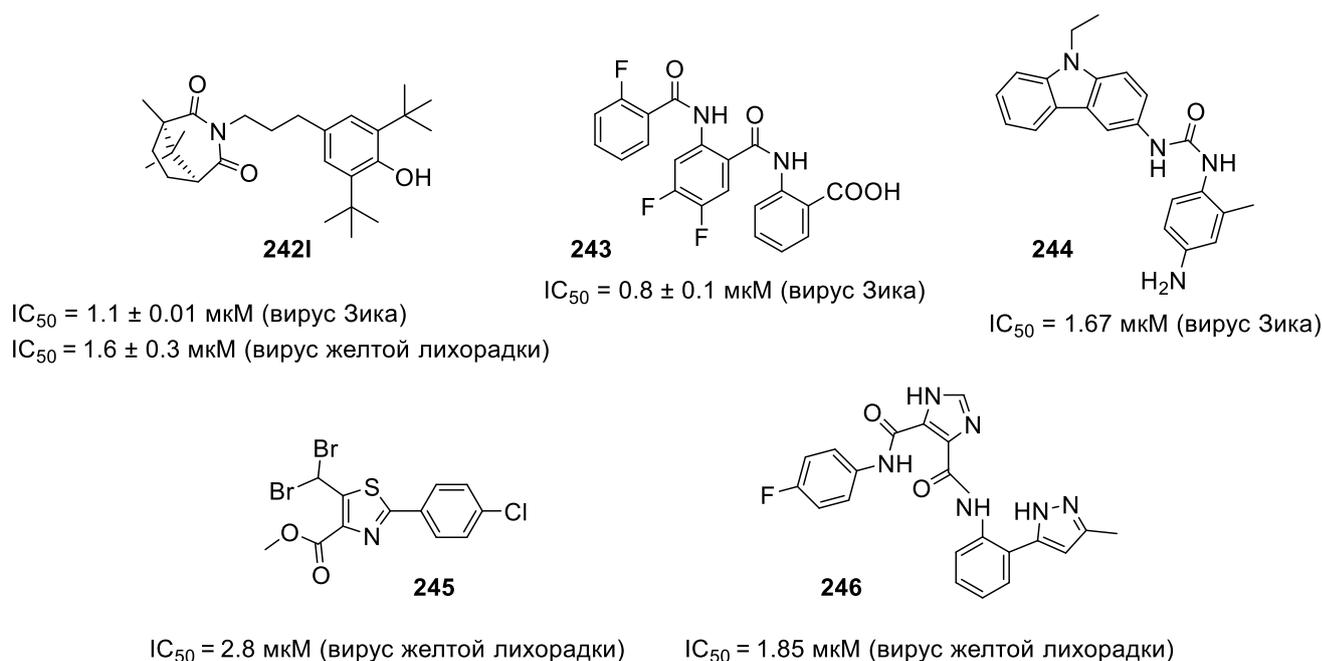
**Таблица 7.** Противовирусная активность циклических имилов и гидразидов в отношении вируса Зика.

№	Соединение	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ
1	<b>242b</b>	392	> 100
2	<b>242h</b>	> 1333	> 100
3	<b>242k</b>	269	14 ± 6
4	<b>242l</b>	> <b>703</b>	<b>1.1 ± 0.01</b>
5	<b>242m</b>	> 1020	> 20
6	<b>242n</b>	> 857	> 100
7	<b>242q</b>	> 974	> 100
8	<b>242r</b>	> 1024	> 100
9	<b>242s</b>	> 794	> 20
10	<b>242t</b>	> 997	> 100

CC<sub>50</sub> – полумаксимальная цитотоксическая концентрация

IC<sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования

Соединение-лидер **242I** также было исследовано на противовирусную активность в отношении вируса желтой лихорадки. Концентрация полумаксимального ингибирования соединения ( $IC_{50}$ ) **242I** составила  $1.6 \pm 0.3$  мкМ. Таким образом, соединение **242I** проявляет противовирусную активность в отношении двух флавивирусов. Как уже было отмечено ранее, на данный момент нет лекарственных препаратов против вируса Зика и желтой лихорадки, однако есть работы [174–177], посвященные изучению противовирусной активности различных классов органических соединений, среди которых можно выделить некоторые отдельные примеры (Рисунок 15). Сравнение представленных на рисунке 15 данных по противовирусной активности в отношении флавивирусов соединений **243-246** и **242I** демонстрирует, что соединение **242I** обладает концентрацией полумаксимального ингибирования в отношении вируса Зика сравнимой с таковой у соединений **243**, **244**, а концентрация полумаксимального ингибирования в отношении вируса желтой лихорадки ниже таковой у соединений **245**, **246**. В связи с вышесказанным, можно сказать, что соединение **242I** является перспективным для дальнейших детальных биологических исследований.



**Рисунок 15.**

Таким образом, в данной части работы найден удобный одnoreакторный способ синтеза циклических имидов (+)-камфорной кислоты из ангидрида (+)-камфорной кислоты и ряда первичных алифатических, первичных полифункциональных аминов и гидразидов. Исследование противовирусной активности синтезированных имидов (+)-камфорной кислоты показало, что полученные имиды не обладают противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1), однако циклический имид (+)-камфорной кислоты **242I**, содержащий 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропильный заместитель у атома азота проявляет

противовирусную активность в отношении двух флавивирусов – вируса Зика и вируса желтой лихорадки. Подробнее с результатами данной части нашего исследования можно ознакомиться в работе [12].

#### 2.4. Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из (+)-кетопиновой кислоты

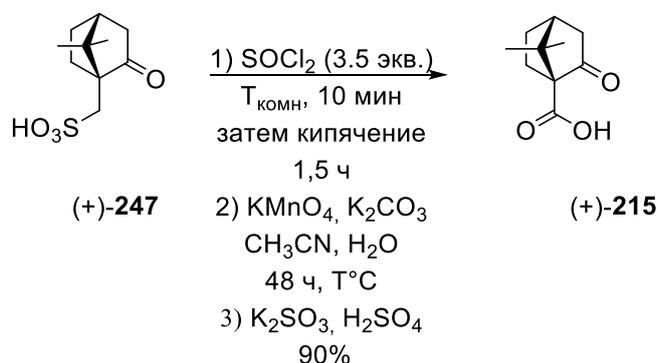
Важным классом биоизостеров карбоновых кислот являются пятичленные гетероциклы, такие как 1,2,4- или 1,3,4-оксадиазолы или тиадиазолы. Данные классы гетероциклических соединений обладают широким спектром фармакологической активности [178–180]. На следующем этапе нашей работы мы решили расширить класс АГС, синтезируемых из (+)-камфоры и ее производных, с целью поиска соединений с высокой фармакологической активностью.

Как уже было отмечено в прошлом разделе, активация карбоксильных групп (+)-камфорной кислоты или превращение ее в хлорангидрид – непростая задача, поскольку неоднократные попытки активировать карбоксильные группы различными реагентами не привели нас к необходимому результату. Попытки получить хлорангидрид (+)-камфорной кислоты приводили лишь к образованию ангидрида (+)-камфорной кислоты, устойчивого к действию избытка нуклеофильных реагентов. В разделе 2.2. было показано, что взаимодействие ангидрида (+)-камфорной кислоты с аминами сопровождается лишь образованием циклических имидов, т.е. раскрытие ангидрида (+)-камфорной кислоты не представляется возможным в настоящее время.

Ранее в нашей лаборатории было показано [38], что сульфонамиды, содержащие ядро азотсодержащего гетероцикла и бициклический фрагмент (+)-камфоры, синтезированные из (1S)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты обладают высокой противовирусной активностью в отношении вирусов Эболы и Марбурга. Наиболее активным веществом в отношении псевдовирусной системы, имеющей на своей поверхности гликопротеин G вируса Эболы (SI = 1764) оказалось производное 1,2,4-триазола, содержащее в качестве заместителя бициклический остов (+)-камфоры. Тогда мы предположили, что синтез пятичленных АГС, содержащих в качестве заместителя бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент (остаток (+)-камфоры) может позволить нам обнаружить ряд новых противовирусных агентов.

Таким образом, в качестве исходного объекта для дальнейших химических модификаций мы выбрали (+)-кетопиновую кислоту (+)-**215**, которую синтезировали из (1S)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (+)-**247** (Схема 56). Синтез (+)-**215** осуществляли

через получение соответствующего сульфохлорида и его дальнейшее окисление перманганатом калия в щелочной среде по известной методике [181] с выходом 90%.



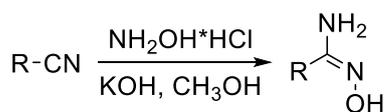
### Схема 56.

В настоящее время в литературе есть множество работ посвященных синтезу 1,2,4-оксадиазольного, 1,3,4-оксадиазольного и 1,3,4-тиадиазольного ядра из карбоновых кислот и их производных [51,52,182–186]. В то же время в литературе практически нет примеров работ, посвященных синтезу гетероциклических производных (+)-кетопиновой кислоты (+)-**215** и изучению их фармакологической активности, кроме одной работы направленной на синтез производных оксазола [187].

Данная часть работы посвящена синтезу 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих бициклический фрагмент (+)-камфоры в третьем положении гетероциклического ядра, из (+)-кетопиновой кислоты. Выбор, в первую очередь, пал на конструирование 1,2,4-оксадиазольного ядра из карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты, поскольку данный синтез предполагает меньшее число стадий. Синтез 1,3,4-оксадиазольного и тиадиазольного ядра требует получения промежуточных гидразидов и тиосемикарбазидов соответственно из (+)-кетопиновой кислоты. В молекуле (+)-кетопиновой кислоты есть свободная карбонильная группа, которая очень активно вступает в реакции нуклеофильного присоединения даже в случае активированной карбоксильной группы, что мы наблюдали на практике. Таким образом, синтез тиосемикарбазидов и гидразидов (+)-кетопиновой кислоты может быть осуществлен только при наличии защищенной карбонильной группы. Работа по данному направлению начинается в настоящее время, а в данной части работы мы расскажем о синтезе 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алифатический, ароматический или гетероароматический заместитель в положении 3 гетероцикла, заместитель каркасного строения в положении 5 гетероцикла.

На первом этапе мы синтезировали ряд *N'*-гидрокси(алкил/арил)имидамидов **249a-t**, нуклеофильным присоединением гидроксиламина к нитрилам **248a-t**, согласно литературной методике [52] (Схема 57). Контроль реакции осуществляли с помощью тонкослойной

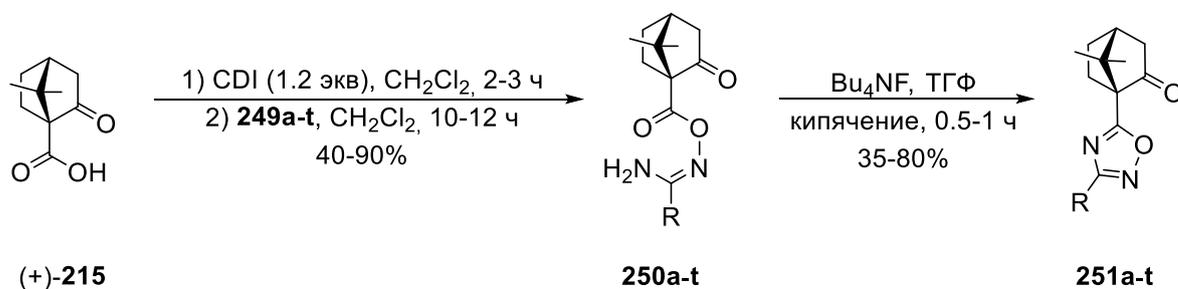
хроматографии (ТСХ), полученные соединения **249a-t** использовались в следующей стадии синтеза без очистки.

**248a-t****249a-t**

<b>a:</b> R = Me	<b>f:</b> R = Ph	<b>k:</b> R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>p:</b> R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
<b>b:</b> R = Et	<b>g:</b> R = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>l:</b> R = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>q:</b> R = 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>c:</b> R = <i>изо</i> -Pr	<b>h:</b> R = 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>m:</b> R = 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>r:</b> R = 2-Py
<b>d:</b> R = <i>мрем</i> -Bu	<b>i:</b> R = 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>n:</b> R = 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>s:</b> R = 3-Py
<b>e:</b> R = CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>j:</b> R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>o:</b> R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>t:</b> R = 4-Py

### Схема 57.

Активация карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты (+)-**215** карбонилдиимидазолом (CDI) и последующее взаимодействие с *N'*-гидроксиимидамидами **249a-t** в хлористом метиле приводило к образованию имидамидов **250a-t** с выходами 40-90% (Схема 58). Целевые 1,2,4-оксадиазолы **251a-t** получали циклизацией промежуточных имидамидов **250a-t** в присутствии фторида тетрабутиламмония при кипячении в ТГФ, согласно известной методике [52] с выходами 35-80% (Схема 58). Полученные 1,2,4-оксадиазолы содержат заместитель каркасного строения в положении 5 гетероцикла и алифатический **251a-e**, ароматический **251f-q** или гетероароматический **251r-t** фрагменты в положении 3 гетероцикла.



<b>a:</b> R = Me	<b>f:</b> R = Ph	<b>k:</b> R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>p:</b> R = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
<b>b:</b> R = Et	<b>g:</b> R = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>l:</b> R = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>q:</b> R = 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>c:</b> R = <i>изо</i> -Pr	<b>h:</b> R = 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>m:</b> R = 3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>r:</b> R = 2-Py
<b>d:</b> R = <i>мрем</i> -Bu	<b>i:</b> R = 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>n:</b> R = 2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>s:</b> R = 3-Py
<b>e:</b> R = CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>j:</b> R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>o:</b> R = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	<b>t:</b> R = 4-Py

### Схема 58.

Можно заметить, что большая часть синтезированных 1,2,4-оксадиазолов **251a-t** содержат акцепторные группы. Мы делали акцент на синтез фторсодержащих 1,2,4-оксадиазолов, поскольку подобные 1,2,4-оксадиазолы обладают противотуберкулезной активностью, согласно литературным данным [188]. Мы предполагали, что наличие липофильного заместителя каркасного строения в положении 5 гетероцикла может также

способствовать появлению противотуберкулезной активности у целевых соединений **251a-t**, согласно литературным данным [168–172]. Однако, исследование противотуберкулезной активности 1,2,4-оксадиазолов **251a-t** сотрудниками института Биохимии им. А.Н. Баха, показало, что целевые соединения не обладают данной активностью ( $MIC > 50$ ).

Производные (+)-камфоры, как и (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты обладают высокой противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А, Эболы и Марбург [38,124,125]. В то же время, производные 1,2,4-оксадиазолов также обладают противовирусной активностью, что неоднократно обсуждалось в литературе [188]. Потому мы решили исследовать противовирусную активность синтезированных имидамидов **250a-t** и 1,2,4-оксадиазолов **251a-t**.

Так, сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера исследована противовирусная активность синтезированных имидамидов **250a-t** и 1,2,4-оксадиазолов **251a-t** в отношении вируса гриппа А (H1N1): рассчитаны значения полумаксимальных цитотоксических концентраций ( $CC_{50}$ ), концентраций полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) и показателей индексов селективности ( $SI$ ,  $CC_{50}/IC_{50}$ ), результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Противовирусная активность соединений **250a-t**, **251a-t** в отношении вируса гриппа А (H1N1).

№	Соединение	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI	№	Соединение	CC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI
1	<b>250a</b>	840	118	7	21	<b>251a</b>	> 1364	> 1364	1
2	<b>250b</b>	1190	179	7	22	<b>251b</b>	> 1282	30	43
3	<b>250c</b>	752	< 15	50	23	<b>251c</b>	> 1210	214	6
4	<b>250d</b>	> 1071	804	1	24	<b>251d</b>	1145	> 382	3
5	<b>250e</b>	448	< 11	41	25	<b>251e</b>	> 1145	802	1
6	<b>250f</b>	133	27	5	26	<b>251f</b>	184	3.5	53
7	<b>250g</b>	201	7.5	27	27	<b>251g</b>	<b>257</b>	<b>0.67</b>	<b>384</b>
8	<b>250h</b>	160	< 13	12	28	<b>251h</b>	<b>&gt; 1000</b>	<b>1.7</b>	<b>560</b>
9	<b>250i</b>	261	16	16	29	<b>251i</b>	373	< 10	37
10	<b>250j</b>	255	9	28	30	<b>251j</b>	38	22	2
11	<b>250k</b>	214	< 8	27	31	<b>251k</b>	35	6	6
12	<b>250l</b>	130	> 100	1	32	<b>251l</b>	306	> 105	3
13	<b>250m</b>	877	> 301	3	33	<b>251m</b>	<b>320</b>	<b>1.6</b>	<b>200</b>
14	<b>250n</b>	904	45	20	34	<b>251n</b>	306	83	4
15	<b>250o</b>	95	< 9	11	35	<b>251o</b>	> 910	27	34
16	<b>250p</b>	41	8	5	36	<b>251p</b>	> 802	16	50
17	<b>250q</b>	> 815	239	4	37	<b>251q</b>	<b>&gt; 857</b>	<b>9.1</b>	<b>94</b>
18	<b>250r</b>	831	13	64	38	<b>251r</b>	> 1060	> 1060	1
19	<b>250s</b>	> 997	103	10	39	<b>251s</b>	<b>&gt; 1060</b>	<b>7.8</b>	<b>136</b>
20	<b>250t</b>	967	73	13	40	<b>251t</b>	997	28	36

Анализ полученных результатов показал, что в большинстве случаев образование оксадиазольных циклов из соответствующих имидамидов приводит к увеличению цитотоксической концентрации, за исключение лишь нескольких пар соединений (Таблица 8, № 10, 20, № 11, 21, № 13, 33, № 14, 34, № 20, 40). При этом не наблюдается четкой зависимости концентрации полумаксимального ингибирования от перехода имидамидов в оксадиазолы,  $IC_{50}$  может, как увеличиваться, так и уменьшаться. Потому далее мы приведем лишь сравнение противовирусной активности для отдельных групп изомерных и гомологичных соединений.

Соединения, синтезированные из алифатических нитрилов, практически все являются нетоксичными, однако практически все они обладают и высокой концентрацией полумаксимального ингибирования (Таблица 8, № 1-5, № 21-25), за исключением имидамидов **250c,e** и оксадиазола **251b** (Таблица 8, № 3, 5, 22). В данной серии соединений не наблюдается четкой взаимосвязи между концентрацией полумаксимального ингибирования целевых имидамидов и оксадиазолов и липофильностью заместителя в исходном нитриле. При этом при замене алифатического заместителя на бензольное кольцо (соединения **250f, 251f**) наблюдается снижение, как цитотоксической концентрации, так и концентрации полумаксимального ингибирования (Таблица 8, № 6, 26).

При сравнении соединений, содержащих фрагмент фторзамещенного бензольного кольца, можно заметить, что единственным нетоксичным соединением является **251h**, содержащее *m*-фторзамещенное бензольное кольцо (Таблица 8, № 7-9, № 27-29). Но при этом имидамиды **250g-i** и оксадиазолы **251g-i** все без исключения, обладают низкими концентрациями полумаксимального ингибирования, не превышающими 5 мкМ. И, таким образом, соединение **251h** обладает крайне высокой цитотоксической концентрацией в сочетании с низкой концентрацией полумаксимального ингибирования, что, в результате делает его соединением-лидером среди всех синтезированных соединений **250a-t, 251a-t** с индексом селективности равным 560 (Таблица 8, № 28). При этом, 1,2,4-оксадиазол **251g**, содержащий *n*-фторзамещенное бензольное кольцо в качестве заместителя обладает меньшей концентрацией полумаксимального ингибирования по сравнению с соединением-лидером **251h**, однако оно является и более токсичным, потому его индекс селективности составляет 384 (Таблица 8, № 27).

При сравнении имидамидов **250g,j,k** и оксадиазолов **251g,j,k**, содержащих ядро *n*-галогензамещенного бензола, видно, что в случае имидамидов природа галогена не влияет ни на цитотоксичность, ни на концентрацию полумаксимального ингибирования исследуемых соединений – все они проявляют слабую противовирусную активность. Аналогично не наблюдается зависимости  $CC_{50}$  и  $IC_{50}$  от природы галогена для оксадиазолов **251j,k**, однако замена атома хлора или брома на фтор приводит к резкому снижению концентрации

полумаксимального ингибирования и, как следствие, увеличение индекса селективности соединения **251g** (Таблица 8, № 7, 27, № 10, 30, № 11, 31).

При появлении метиленового линкера между ядрами оксадиазола и *n*-хлор(бром)замещенного бензола в имидамидах **250o,p** наблюдается снижение цитотоксической концентрации, вследствие чего наблюдается снижение индекса селективности более, чем в 3 раза, по сравнению с имидамидами **250j,k** (Таблица 8, № 10-11, № 15-16). Однако, противоположный эффект наблюдается в оксадиазолах **251o,p** – появление метиленового линкера приводит к снижению токсичности оксадиазолов в 25 раз, вследствие чего происходит увеличение индекса селективности более, чем в 8 раз по сравнению с оксадиазолами **251j,k** (Таблица 8, № 30-31, № 35-36). При появлении метиленового линкера между ядрами оксадиазола и фторзамещенного бензола наблюдается уже существенное увеличение концентрации полумаксимального ингибирования, как в имидамидах **250l-m**, так и в оксадиазолах **251l-m** по сравнению с их гомологами **250g-i** и **251g-i** соответственно (Таблица 8, № 7-9, № 12-14, № 27-29, № 32-34). Исключением является лишь оксадиазол **251m**, содержащий *m*-фторзамещенный бензол в качестве заместителя, его концентрация полумаксимального ингибирования не отличается от гомологичного **251h** и составляет 1.7 мкМ, при этом наблюдается снижение цитотоксической концентрации в 3 раза и, как следствие, пропорциональное снижение индекса селективности (Таблица 8, № 28, 33).

При сравнении всех имидамидов и оксадиазолов, содержащих фрагмент *n*-замещенного бензольного кольца, можно отметить, что наличие трифторметильной группы в 4-ом положении бензольного кольца увеличивает цитотоксическую концентрацию имидамида **250q** более чем в 3,5 раза по сравнению с имидамидами **250g,j,l,o,p**, однако также увеличивает и концентрацию полумаксимального ингибирования более чем в 2,5 раза (Таблица 8, № 7, 10, 12, 15-17). Аналогично имидамиду **250q**, оксадиазол **251q** также является нетоксичным, однако его концентрация полумаксимального ингибирования меньше таковой у имидамида почти в 28 раз (Таблица 8, № 17, 37).

При сравнении соединений **251r-t** можно заметить, что наличие β-замещенного ядра пиридина в 1,2,4-оксадиазолах значительно снижает концентрацию полумаксимального ингибирования (Таблица 8, № 38-40). В то же время наличие α-замещенного ядра пиридина в имидамидах **250r-t** приводит к значительному снижению концентрации полумаксимального ингибирования (Таблица 8, № 18-20). Также стоит отметить, что имидамиды и оксадиазолы, содержащие ядро пиридина, являются нетоксичными (Таблица 8, № 18-20, № 38-40).

Основываясь на первоначальных биологических исследованиях противовирусной активности соединений **250a-t** и **251a-t** (Таблица 8), можно сказать, что:

1. Соединения **251g,h,m,q,s** являются перспективными для более детальных биологических исследований, поскольку обладают индексом селективности более 90. При этом особого внимания заслуживают соединения **251h,q,s**, которые в дополнение ко всему, обладают и высоким значением цитотоксической концентрации.
2. Соединения **250c,e,r** и **251b,f,p** являются не менее важным материалом для дальнейшего поиска высокоактивных противовирусных агентов, поскольку обладают индексом селективности более 40. При этом особого внимания заслуживают соединения **250c,r** и **251b,p**, обладающие высокой цитотоксической концентрацией.

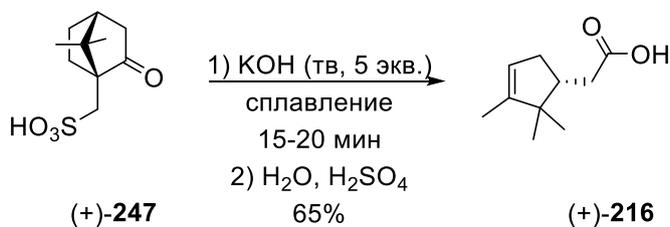
Таким образом, в данной части работы нам удалось синтезировать ряд имидамидов **250a-t** и 1,2,4-оксадиазолов **251a-t** из (+)-кетопиновой кислоты (+)-**215** и исследовать их противовирусную активность совместно с сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера в отношении вируса гриппа А (H1N1). Обнаружено, что многие соединения обладают ярко-выраженной противовирусной активностью, некоторые из которых обладают очень низкой концентрацией полумаксимального ингибирования в сочетании с низкой токсичностью, что делает их перспективными для дальнейших исследований противовирусной активности в отношении других вирусов. В настоящее время нами продолжается работа по синтезу производных АГС, содержащих пятичленные гетероциклические ядра с двумя атомами азота, из (+)-кетопиновой кислоты (1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов) и исследованию их фармакологической активности, а также по исследованию противовирусной активности соединений **250a-t** и **251a-t**.

## 2.5. Формирование азотсодержащих гетероциклических ядер с двумя атомами азота модификацией карбоксильной группы (+)-камфолоеновой кислоты

Как было сказано в предыдущем разделе, нам удалось обнаружить новый класс потенциальных противовирусных агентов, синтезированных из (+)-кетопиновой кислоты. Подробные биологические исследования, в том числе и механизма действия 1,2,4-оксадиазолов на вирус гриппа А (H1N1), проводятся в настоящее время.

Анализ литературных данных привел нас еще к одной кислоте, которую можно синтезировать из (1S)-(+)-камфор-10-сульфоеновой кислоты (+)-**247** – (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоте (+)-**216**. Синтез кислоты (+)-**216** осуществляли через сплавление

(1S)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (+)-**247** с гидроксидом калия с последующей обработкой серной кислотой, согласно литературным методикам [189,190], с выходом 65% (Схема 59). Стоит отметить, что при нагревании в течение 2-4 минут можно получить (+)-изокамфоленовую кислоту – структурный изомер (+)-**216**, содержащий экзоциклическую двойную связь. Однако на данный момент нам не удалось выделить (+)-изокамфоленовую кислоту в индивидуальном виде, потому это направление работы будет развиваться в будущем.



**Схема 59.**

Как было упомянуто в прошлом разделе, направление работы, посвященное синтезу 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов из (+)-кетопиновой кислоты, развивается в настоящее время. В то же время, в прошлой части работы было показано, что 1,2,4-оксадиазолы, синтезированные из (+)-кетопиновой кислоты проявляют противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1).

В настоящее время в литературе крайне мало работ, посвященных синтезу производных (+)--α-камфоленовой кислоты, особенно содержащих азотсодержащее гетероциклическое ядро, и исследованию их фармакологической активности. В литературе на данный момент есть лишь одна работа, посвященная исследованию антибактериальной активности амидов (+)-изокамфоленовой кислоты [191].

Таким образом, используя в качестве исходного реагента (+)--α-камфоленовую кислоту, можно развернуть несколько синтетических направлений. Первое – синтез 1,2,4-оксадиазолов, исследование их противовирусной активности, и сравнение полученных результатов с таковыми для 1,2,4-оксадиазолов, синтезированных из (+)-кетопиновой кислоты. Таким образом, можно исследовать влияние бициклического остатка (+)-камфоры на противовирусную активность 1,2,4-оксадиазолов. Второе направление заключается в синтезе 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов из (+)--α-камфоленовой кислоты, что позволит не только отработать методику получения данных пятичленных гетероциклических ядер, которую затем можно применить к защищенной (+)-кетопиновой кислоте, но и получить ряд новых гетероциклических соединений, потенциально обладающих высокой противовирусной активностью.

Таким образом, данная часть работы посвящена отработке методик получения 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов, а также синтезу 1,2,4-оксадиазолов из (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты.

На первом этапе нашей работы мы синтезировали имидамиды **252a,b** из (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты (+)-**216** и *N'*-гидроксиимидамидов **249a,f** с выходами 80-90% (Схема 60). Синтез осуществляли через активацию карбоксильной группы карбонилдимидазолом и последующим взаимодействием с *N'*-гидроксиимидамидами **249a,f** в хлористом метиле. Дальнейшая циклизация под действием тетрабутиламмоний фторида в качестве основания соединений **252a,b** привела к образованию 1,2,4-оксадиазолов **253a,b** с выходами более 90%. Стоит отметить, что выходы целевых 1,2,4-оксадиазолов в случае синтеза из (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты (+)-**216** выше, чем в случае синтеза из (+)-кетопиновой кислоты. По-видимому, это связано со стерической доступностью карбоксильной группы в (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты (+)-**216**. Таким образом, мы убедились, что синтез 1,2,4-оксадиазолов из (+)- $\alpha$ -камфоленовой кислоты по известной методике [52] протекает хорошо и при использовании алифатического *N'*-гидроксиимидамида, и при использовании ароматического. В настоящее время мы расширяем ряд 1,2,4-оксадиазолов, содержащих метилциклопентеновый заместитель в 5-ом положении оксадиазольного ядра, и далее планируем исследовать их противовирусную активность, совместно с сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера.

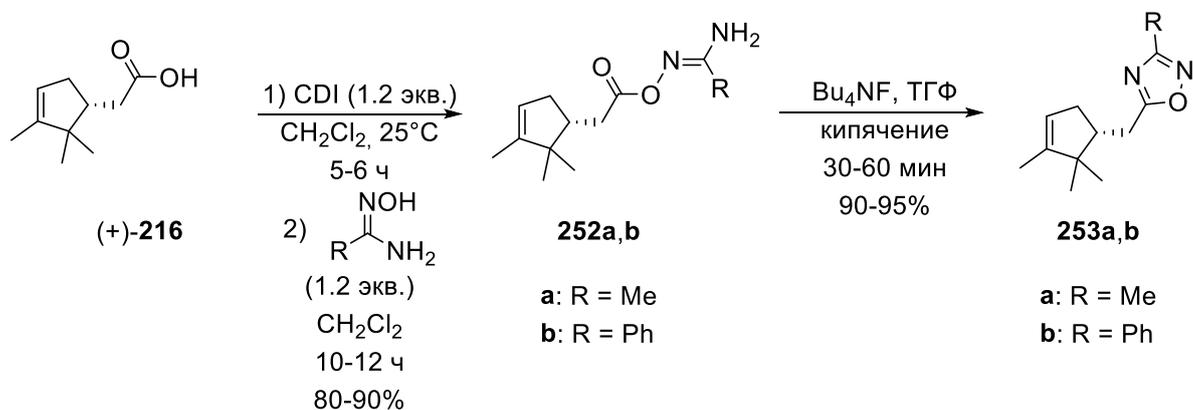


Схема 60.

Соединения, содержащие в своей структуре ядро 1,3,4-тиадиазола обладают достаточно разнообразной фармакологической активностью, что регулярно освещается в литературе [192]. В частности, есть примеры работ, посвященных синтезу производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов, замещенных по 5-ому положению как алифатическими, так и ароматическими заместителями, обладающих слабой противотуберкулезной и гербицидной активностями [107,193]. В то же время, соединения, в составе которых присутствует 1,3,4-оксадиазольное ядро, зачастую обладают разнообразной фармакологической активностью

[180], в частности есть работы, в которых исследована противораковая и противовоспалительная активность производных данного класса гетероциклических соединений [194–196]. Основываясь на литературных данных, можно сказать, что синтез 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов из (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоты является актуальной задачей для медицинской химии.

Так, на следующем этапе нашей работы мы синтезировали соединения **255** и **257**, содержащие ядро 1,3,4-тиадиазола и 1,3,4-оксадиазола соответственно из (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоты (+)-**216** (Схема б1). Синтез 1,3,4-тиадиазольного ядра осуществлялся в две стадии: на первой стадии получали гидразид (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоты **254**, на второй стадии гидразид **254** вступал в реакцию нуклеофильного присоединения к аллилизотиоцианату с последующей циклизацией в присутствии триэтиламина с образованием соединения **255** с выходом 40%. Стоит отметить, что синтез гидразида (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоты **254** сложно осуществить классической реакцией нуклеофильного замещения эфира (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоты с  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , из-за одновременного восстановления кратной C=C связи и образования смеси двух гидразидов – содержащего кратную C=C связь и его восстановленной формы. Полученный гидразид **254** при стоянии на воздухе способен к быстрому образованию ацилированного гидразида – соединения, содержащего два метилциклопентеновых заместителя. Поэтому гидразид **254** далее быстро смешивали с аллилизотиоцианатом и кипятили в этаноле в течение 1,5 часов с образованием тиадиазола **255** с выходом 40% после колоночной хроматографии.

Взаимодействие хлорангидрида (+)- $\alpha$ -камфолоеновой кислоты с изониазидом в присутствии пиридина в качестве основания, согласно литературной методике [197], сопровождалось образованием соединения **256** с выходом 80%, которое далее циклизовали 2,5-дизамещенный 1,3,4-оксадиазол **257** под действием тозилхлорида в присутствии диизопропилэтиламина с выходом 55%, согласно известной методике [198]. Стоит отметить, что из соединения **256** можно также получить 2,5-дизамещенный 1,3,4-тиадиазол – структурный аналог соединения **257**, кипячением **256** в толуоле с реагентом Лавессона по известной методике [199], синтезом которого мы занимаемся в настоящее время.

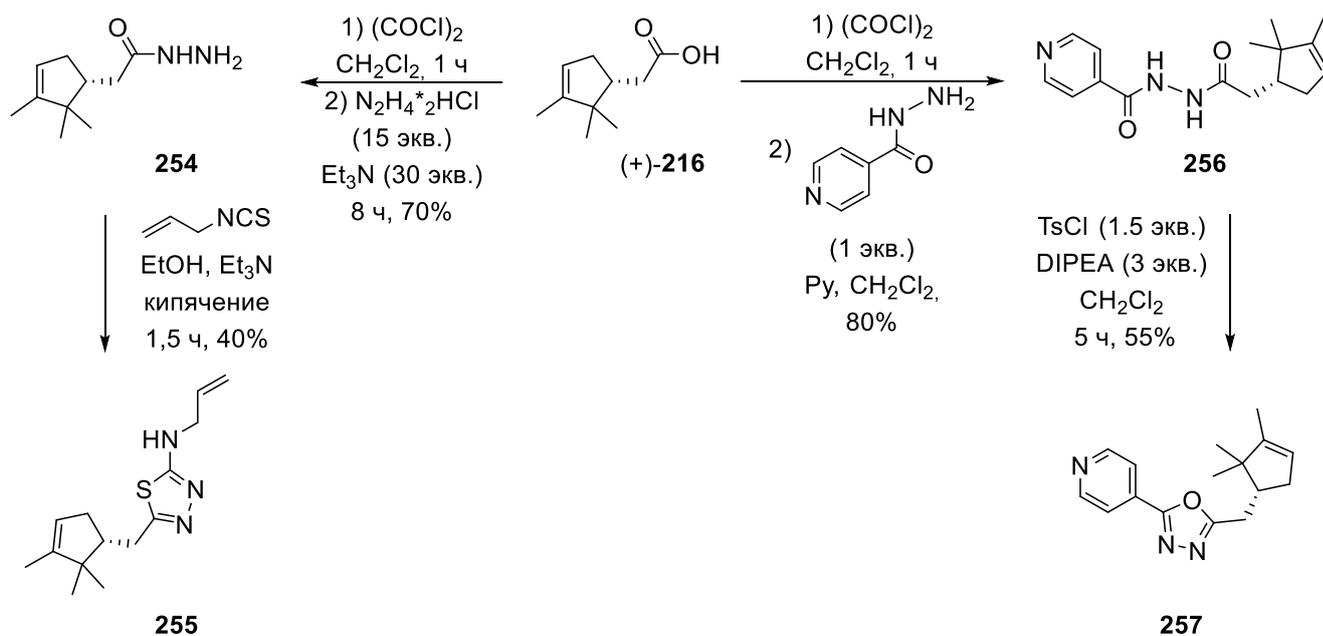


Схема 61.

Таким образом, в данной части работы опробована методика синтеза 1,2,4-оксадиазолов, содержащих метилциклопентеновый заместитель в положении 5 гетероцикла, и показано, что синтез целевых 1,2,4-оксадиазолов из (+)-камфолоеновой кислоты протекает лучше, чем из (+)-кетопиновой кислоты, вероятно, в связи со стерической доступностью карбоксильной группы. Опробованы методики синтеза 1,3,4-тиадиазолов, содержащих замещенную аминогруппу в положении 2 гетероцикла, 1,3,4-оксадиазолов из (+)-камфолоеновой кислоты.

В настоящее время мы работаем над усовершенствованием методик их получения с целью увеличения выхода целевых соединений, после чего будут синтезированы ряды вышеупомянутых АГС и исследована их противовирусная активность. Параллельно с продолжением данной части работы, мы сможем аналогичным образом «собрать» ядра 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов из карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты. Исследование противовирусной активности данных библиотек соединений и анализ зависимости структура-активность, возможно, помогут нам не только найти перспективные противовирусные агенты, но и открыть новые пути к синтезу потенциальных фармакологически активных АГС из монотерпеноидов и их производных.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН, ЯМР спектры для соединений **218-223**, **225-227** записывались сотрудниками кафедры органической химии ФЕН НГУ к.х.н. Ельцовым Ильей Владимировичем и к.х.н. Пешковым Романом Юрьевичем. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 (рабочая частота на ядрах  $^1\text{H}$  – 300.13 МГц, на ядрах  $^{13}\text{C}$  – 75.47 МГц), AV-400 (рабочая частота на ядрах  $^1\text{H}$  – 400.13 МГц, на ядрах  $^{13}\text{C}$  – 100.61 МГц), DRX-500 00 (рабочая частота на ядрах  $^1\text{H}$  – 500.13 МГц, на ядрах  $^{13}\text{C}$  – 125.76 МГц), AV-600 (рабочая частота на ядрах  $^1\text{H}$  – 600.30 МГц, на ядрах  $^{13}\text{C}$  – 150.95 МГц), Avance III 500 (рабочая частота на ядрах  $^1\text{H}$  – 500.03 МГц, на ядрах  $^{13}\text{C}$  – 125.74 МГц). Химические сдвиги сигналов ( $\delta$ ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант взаимодействия ( $J$ ) в герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.24,  $\delta_{\text{C}}$  76.90 м.д.),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.31,  $\delta_{\text{C}}$  49.00 м.д.). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляции ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY) и двумерных спектров гетероядерной  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  корреляции ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC).

Хромато-масс-спектральный анализ проводили на газовом хроматографе Agilent 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975 С в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS 30000·0.25 мм, газ носитель – гелий (поток газа 2 мл/мин). Энантиомерная чистота определялась с использованием газового хроматографа Agilent 6890 N с масс-анализатором Agilent 5973 N в следующих условиях: скорость потока газа-носителя (гелий) 1 мл/мин, объем пробы 0.2-2.0 мкл; Cyclosil-B в качестве хроматографической колонки (30 м, 250 мкм, 0.25 мкм); температура инжектора 240°C; условия нагрева – 2 минуты (50°C), затем нагревание со скоростью 4°C/мин до 220°C с последующим выдерживанием в течение 10 минут (220°C). Точные значения масс молекулярных ионов определяли на масс-спектрометре высокого разрешения с двойной фокусировкой «DFS» (Double Focusing Sector Mass Spectrometer, DFS High Resolution GC/MS) Thermo Scientific в режиме полного сканирования (15-500 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямое введение образца).

Рентгеноструктурный анализ соединений (**218a**· $\text{AgNO}_3$ , **220a**, **2(223a)**· $\text{CuCl}$ , **228**, **234a**, **236**, **237**, **238**· $\text{HClO}_4$ ) проводился на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II CCD (графитовый монохроматор,  $\lambda_{\text{МОК}\alpha}$  0.71073 Å, температура 296 К,  $\varphi$ ,  $\omega$ -сканирование). Поправки на поглощение применялись с помощью программного обеспечения SADABS (Siemens Area Detector Absorbtion Correction Software). Структуры были расшифрованы прямым методом, все

расчеты выполнялись с использованием пакета программ SHELX-2018/3. Все данные рентгеноструктурного анализа депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (номера приведены в методиках получения кристаллов).

Температуры плавления определяли на приборе METTLER TOLEDO FP900 и не корректировали. Оптические вращения измерялись с помощью поляриметра PolAАg 3005. Удельное вращение выражено в  $(\text{град}\cdot\text{мл})\cdot(\text{г}\cdot\text{дм})^{-1}$ , концентрация раствора выражена в  $\text{г}\cdot(100\text{ мл})^{-1}$ . ИК-спектры были записаны на спектрометре Bruker Vector 22 FT-IR с таблетками KBr.

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 50 F<sub>254</sub>; элюент хлороформ, гексан или системы: хлороформ-метанол, хлороформ-гексан, гексан-этилацетат в различных соотношениях (соотношения приведены в экспериментальных методиках). Разделение и выделение продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля (Merck, 60-200 mesh, или 600-200 мкм, Masherey-Nagel GmbH & Co. KG). Все растворители, используемые в работе, очищены по известным литературным методикам [200].

Эксперименты ЭПР *in situ* проводили с помощью ЭПР спектрометра Bruker EleXsys 500 в X-диапазоне с использованием стандартной ячейки ER 4102ST и системы охлаждения и нагрева образца ER 4131VT. Образцы в количестве ~50 мг помещали в кварцевую ампулу с внутренним диаметром 3 мм и прогревали при различных температурах в течение различного времени. Спектры ЭПР регистрировали при различных температурах в диапазоне от -130 до 180°C. Концентрацию радикалов оценивали путем сравнения интегральной интенсивности спектров поглощения образцов и раствора TEMPO такого же объема с известной концентрацией 100 мкМ. Точность определения концентрации радикалов составляла не менее 50%.

В работе использовались коммерчески доступные (+)-камфора фирмы TCI (Tokyo Chemical Industry) > 98%, (-)-фенхон фирмы SIGMA-ALDRICH > 98%, норкамфора фирмы SIGMA-ALDRICH 98%, безводный ZnCl<sub>2</sub> фирмы Alfa Aesar > 98%, (+)-камфорная кислота фирмы ACROS ORGANICS 99%, (+)-камфор-10-сульфоновая кислота фирмы ACROS ORGANICS 99%.

(+)-Кетопиновая кислота (+)-**215**, (+)- $\alpha$ -камфоленовая кислота (+)-**216**, имин (+)-камфоры **217e**, ангидрид (+)-камфорной кислоты **241** были получены согласно литературным методикам [181], [189], [143], [167] соответственно. Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C совпадают с приведенными в работах.

## Общая методика взаимодействия (+)-камфоры (+)-**24** и (-)-фенхона (-)-**30** с 2-аминофенолом и 2-аминотиофенолом.

Монотерпеноид (2.0 г, 13.2 ммоль, 1.0 экв.), 2-аминофенол (1.4 г, 13.2 ммоль, 1.0 экв.) или 2-аминотиофенол (1.6 г, 13.2 ммоль, 1.0 экв.) и безводный хлорид цинка (90 мг, 0.7 ммоль, 0.05 экв.) смешали в круглодонной двугорлой колбе. Смесь нагревали до 170-180°C в колбонагревателе с обратным холодильником до образования гомогенной смеси желтого цвета, затем кипятили при 170-190°C 6-8 часов с обратным холодильником в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного монотерпеноида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ).

После окончания реакции смесь охладили до комнатной температуры, растворили в  $\text{CHCl}_3$  (30 мл) и промыли 20% водным раствором гидроксида натрия в делительной воронке (3·50 мл). Водный слой повторно экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удалили на роторном испарителе. Полученный сырой продукт, представляющий собой грязно-оранжевое масло, очищали вакуумной перегонкой.

В результате были получены смеси 2-замещенных бензоксазолов **218a,b** (2.4 г, общий выход 76%, соотношение изомеров **a:b** = 2:1) и **221a,b** (2.3 г, общий выход 66%, соотношение изомеров **a:b** = 1.5:1), смеси 2-замещенных бензтиазолов **219a,b** (2.2 г, общий выход 63%, соотношение изомеров **a:b** = 1.5:1) и **222a,b** (1.6 г, общий выход 47%, соотношение изомеров **a:b** = 1.5:1) в виде желтых масел. Соотношение изомеров определяли с помощью ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

Образцы смесей (1 г), полученных после вакуумной перегонки очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , гексан). В результате были получены фракции, насыщенные основным продуктом превращений **218a** (0.35 г, выход 35%, *de* 50%), **219a** (0.3 г, выход 30%, *de* 50%), **221a** (0.25 г, выход 25%, *de* 60%), **222a** (0.15 г, выход 15%, *de* 50%) в виде бесцветных масел. Соотношение изомеров **218a:218b**, **219a:219b**, **221a:221b**, **222a:222b** в них составляло 3:1, 3:1, 4:1, 3:1 соответственно по данным ГХ-МС.

Далее выходы целевых продуктов будут указаны в пересчете на исходные соединения.

## Влияние кислот Льюиса на конечный состав реакционной смеси в реакции (+)-камфоры с *o*-аминофенолом.

В 10 пенициллиновых флаконов поместили одинаковые навески (+)-камфоры (100 мг, 0.66 ммоль, 1 экв.) и *o*-аминофенола (72 мг, 0.66 ммоль, 1 экв.). В 8 пенициллиновых флаконов поместили различные кислоты Льюиса (0.05 экв.):  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{SbF}_3$ ,  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,

$\text{SnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . В оставшиеся 2 пенициллиновых флакона поместили навески безводного  $\text{ZnCl}_2$  массой 9 мг (0.066 ммоль, 0.1 экв.) и 18 мг (0.13 ммоль, 0.2 экв.) соответственно. Реакционные смеси выдерживали одновременно в песчаной бане в атмосфере воздуха, поддерживая температуру бани 200-210°C в течение 2.5 часов. После окончания реакций смеси охладили до комнатной температуры, растворили в  $\text{CHCl}_3$  (5 мл), последовательно промыли 20% водным раствором гидроксида натрия и дистиллированной водой в делительной воронке (10 мл и 15 мл соответственно). Объединенные органические фазы сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Хлороформные растворы концентрировали на роторном испарителе, затем отбирали небольшие порции растворов и регистрировали ГХ-МС спектры. Полученные результаты о составе реакционных смесей представлены в таблице 1.

### Получение смеси бензоксазолов **218a,b** из имида **217e**.

Навеску имида **217e** массой 20 мг в закрытой ампуле, наполненной воздухом, поместили в песчаную баню. Нагрели песчаную баню до 100°C (температура измеряли непосредственно в песчаной бане). Имин **217e** выдерживали при 100°C в течение одного часа, затем отбирали небольшую порцию металлическим шпателем, которую растворяли в метаноле и далее регистрировали ГХ-МС спектр, по данным которого реакционная смесь содержала 100% количество имида **217e**.

Далее плавно повышали температуру с шагом в 10°C и выдерживали смесь при заданной температуре в течение одного часа, брали небольшую пробу, растворяли в метаноле и регистрировали ГХ-МС спектр.

После выдерживания имида **217e** в течение одного часа при температуре 120°C наблюдали образование целевых бензоксазолов **218a,b** в количестве 10 и 2% соответственно, содержание имида **217e** в смеси составляло 70% по данным ГХ-МС, остальные продукты идентифицированы не были. Далее выдерживали имин **217e** при температуре 120°C еще в течение 4 часов, записывая ГХ-МС спектры в течение каждого часа.

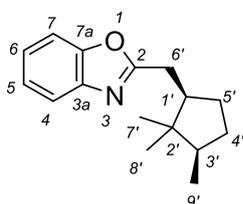
Спустя 5 часов выдерживания имида **217e** при температуре 120°C, реакционная смесь содержала 4% имида **217e**, 38% бензоксазола **218a** и 10% бензоксазола **218b** по данным ГХ-МС соответственно, остальные продукты идентифицированы не были.

### Получение кристалла **218a·AgNO<sub>3</sub>**.

Смесь бензоксазолов **218a,b** (100 мг, соотношение **218a:218b** 3:1 по данным ГХ-МС) разделяли колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , импрегнированный  $\text{AgNO}_3$  (10%), элюент градиент  $\text{EtOAc}$  0-50% в *n*-гексане). В результате на выходе из хроматографической колонки были получены светло-розовые кристаллы комплексного соединения **218a·AgNO<sub>3</sub>** (50 мг) и

фракции **218a,b** (60 мг, соотношение **218a:218b** 3:1). Структура **218a·AgNO<sub>3</sub>** в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 2019526.

**2-[[*(1'R,3'R)*-2',2',3'-триметилциклопентил]метил]-1,3-бензоксазол (**218a**).**



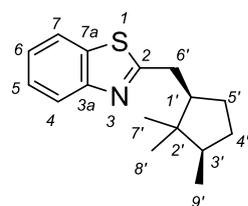
Бесцветное масло (350 мг, выход 26%, соотношение изомеров 3:1).

$[\alpha]_D^{28.5} = -34$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH,  $c = 1.8$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 243.1618; найдено 243.1615. ИК (см<sup>-1</sup>): 3059, 2956, 2870, 1659, 1572, 1456, 1242, 1146, 930, 839, 744. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.65 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 0.86 (д, 3H,  $J = 6.6$ , 9'-CH<sub>3</sub>), 0.99 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 1.19–1.27 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.34–1.42 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 1.55–1.63 (м, 1H, 3'-CH), 1.77–1.82 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.82–1.86 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 2.07–2.14 (м, 1H, 1'-CH), 2.68 (дд, 1H,  $J = 14.8$ ,  $J = 10.9$ , 6'-CH<sub>2</sub>), 3.00 (дд, 1H,  $J = 14.8$ ,  $J = 4.2$ , 6'-CH<sub>2</sub>), 7.28–7.32 (м, 2H, 6-CH, 5-CH), 7.48–7.49 (м, 1H, 7-CH), 7.67–7.68 (м, 1H, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.0 (C-9'), 14.5 (C-7' или C-8'), 25.5 (C-7' или C-8'), 28.4 (C-5'), 29.97 (C-4' или C-6'), 30.05 (C-4' или C-6'), 42.7 (C-2'), 45.0 (C-3'), 48.9 (C-1'), 110.4 (C-7), 119.6 (C-4), 124.1 (C-6), 124.4 (C-5), 141.6 (C-3a), 150.9 (C-7a), 167.6 (C-2).

**2-[[*(1'R,3'S)*-2',2',3'-триметилциклопентил]метил]-1,3-бензоксазол (**218b**).**

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 16.3 (C-9'), 23.6 (C-7' или C-8'), 24.0 (C-7' или C-8'), 29.3 (C-5'), 30.7 (C-4' или C-6'), 31.4 (C-4' или C-6'), 42.5 (C-2'), 43.7 (C-3'), 46.8 (C-1'), 110.4 (C-7), 119.6 (C-4), 124.1 (C-6), 124.4 (C-5), 141.6 (C-3a), 150.9 (C-7a), 167.6 (C-2).

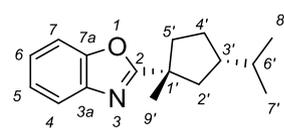
**2-[[*(1'R,3'R)*-2',2',3'-триметилциклопентил]метил]-1,3-бензотиазол (219a).**



Бесцветное масло (300 мг, выход 20%, соотношение изомеров 3:1).  $[\alpha]_D^{28.0} = -22$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, *c* = 1.2). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 259.1389; найдено 259.1392. ИК (см<sup>-1</sup>): 3063, 2955, 2870, 1595, 1518, 1435, 1367, 1126, 758. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.68 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 0.86 (д, 3H, *J* = 6.8, 9'-CH<sub>3</sub>), 0.99 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 1.20-1.31 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.37-1.44 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 1.57-1.65 (м, 1H, 3'-CH), 1.75-1.83 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.80-1.84 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.09 (м, 1H, 1'-CH), 2.88 (дд, 1H, *J* = 14.3, *J* = 11.2, 6'-CH<sub>2</sub>), 3.25 (дд, 1H, *J* = 14.5, *J* = 3.8, 6'-CH<sub>2</sub>), 7.32 (ддд, 1H, *J* = 8.1, *J* = 7.2, *J* = 1.1, 6-CH), 7.43 (ддд, 1H, *J* = 8.1, *J* = 7.2, *J* = 1.1, 5-CH), 7.81 (д, 1H, *J* = 8.0, 7-CH), 7.96 (д, 1H, *J* = 8.0, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.0 (C-9'), 14.7 (C-7' или C-8'), 25.7 (C-7' или C-8'), 28.3 (C-5'), 30.1 (C-4'), 35.8 (C-6'), 43.0 (C-2'), 45.0 (C-3'), 51.3 (C-1'), 121.5 (C-7), 122.6 (C-4), 124.7 (C-6), 126.0 (C-5), 135.3 (C-7a), 153.3 (C-3a), 172.5 (C-2).

**2-[[*(1'R,3'S)*-2',2',3'-триметилциклопентил]метил]-1,3-бензотиазол (219b):** <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 16.3 (C-9'), 23.8 (C-7' или C-8'), 24.2 (C-7' или C-8'), 29.2 (C-5'), 31.4 (C-4'), 36.4 (C-6'), 42.8 (C-2'), 43.8 (C-3'), 49.2 (C-1'), 121.5 (C-7), 122.6 (C-4), 124.7 (C-6), 126.0 (C-5), 135.3 (C-7a), 153.3 (C-3a), 172.5 (C-2).

**2-[[*(1'R,3'S)*-3'-изопропил-1'-метилциклопентил]-1,3-бензоксазол (221a).**

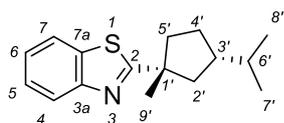


Бесцветное масло (250 мг, выход 20%, соотношение изомеров 4:1).  $[\alpha]_D^{23.0} = -24$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, *c* = 0.8). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 243.1618; найдено 243.1619. ИК (см<sup>-1</sup>): 3057, 2955, 2870, 1740, 1562, 1456, 1092, 930, 750. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.93-0.95 (д, 6H, *J* = 6.4, 7'-CH<sub>3</sub>, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.26-1.30 (м, 1H, 3'-CH), 1.48-1.52 (м, 1H, 6'-CH), 1.54 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub>), 1.76-1.82 (м, 1H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.84-1.91 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.96-2.02 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>, 2H, 5'-CH<sub>2</sub>), 2.38-2.43 (м, 1H, 2'-CH<sub>2</sub>), 7.28-7.30 (м, 2H, 6-CH, 5-CH), 7.48-7.50 (м, 1H, 7-CH), 7.69-7.72 (м, 1H, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 21.58 (C-7') 21.62 (C-8'), 26.5 (C-9'), 30.3 (C-4'), 33.7 (C-6'), 38.7 (C-2'), 44.0 (C-5'), 44.4 (C-1'), 46.9 (C-3'), 110.35 (C-7), 119.83 (C-4), 124.00 (C-6), 124.35 (C-5), 141.5 (C-3a), 151.1 (C-7a), 173.9 (C-2).

**2-[[*(1'R,3'R)*-3'-изопропил-1'-метилциклопентил]-1,3-бензоксазол (221b).**

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 21.53 (C-7') 21.1 (C-8'), 24.1 (C-9'), 28.3 (C-4'), 34.6 (C-6'), 37.2 (C-2'), 44.6 (C-5'), 45.7 (C-1'), 48.2 (C-3'), 110.33 (C-7), 119.76 (C-4), 123.97 (C-6), 124.32 (C-5), 141.4 (C-3a), 150.9 (C-7a), 173.2 (C-2).

**2-[(1'R,3'S)-3'-изопропил-1'-метилциклопентил]-1,3-бензотиазол (222a).**



Бесцветное масло (150 мг, выход 10%, соотношение изомеров 3:1).  $[\alpha]_D^{23.0} = -23$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH,  $c = 2.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub><sup>32</sup>S<sub>1</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 259.1389; найдено 259.1391. ИК (см<sup>-1</sup>): 2955, 2868, 1510, 1439, 1009, 758, 729. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.918 (д, 3H,  $J = 6.6$ , 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 0.921 (д, 3H,  $J = 6.6$ , 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 1.45-1.49 (м, 1H, 6'-CH), 1.49-1.55 (м, 1H, 3'-CH), 1.53 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub>), 1.83-1.92 (м, 1H, 2'-CH<sub>2</sub>, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.93-2.01 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 2.06 (дд, 1H,  $J = 12.1$ ,  $J = 6.9$ , 5'-CH<sub>2</sub>), 2.33 (ддд, 1H,  $J = 12.8$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 5.0$ , 2'-CH<sub>2</sub>), 7.31 (ддд, 1H,  $J = 8.1$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 1.2$ , 6-CH), 7.42 (ддд, 1H,  $J = 8.1$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 1.2$ , 5-CH), 7.83 (ддд, 1H,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.1$ ,  $J = 0.6$ , 7-CH), 7.98 (ддд, 1H,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.1$ ,  $J = 0.6$ , 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 21.58 (C-7' или C-8'), 21.61 (C-7' или C-8'), 29.0 (C-9'), 30.0 (C-4'), 33.8 (C-6'), 40.7 (C-2'), 46.2 (C-5'), 46.8 (C-3'), 49.2 (C-1'), 121.50 (C-7), 122.8 (C-4), 124.53 (C-6), 125.8 (C-5), 135.2 (C-7a), 153.4 (C-3a), 182.3 (C-2).

**2-[(1'R,3'R)-3'-изопропил-1'-метилциклопентил]-1,3-бензотиазол (222b).**

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 20.0 (C-7' или C-8'), 21.1 (C-7' или C-8'), 29.0 (C-9'), 28.4 (C-4'), 34.6 (C-6'), 37.4 (C-2'), 46.2 (C-5'), 50.1 (C-3'), 49.2 (C-1'), 121.43 (C-7), 122.9 (C-4), 124.49 (C-6), 125.7 (C-5), 135.2 (C-7a), 153.3 (C-3a), 182.3 (C-2).

**Общая методика взаимодействия (+)-камфоры (+)-24 и (-)-фенхона (-)-30 с *o*-фенилендиамином.**

Моноотерпеноид (2 г, 13.2 ммоль, 1.0 экв.), *o*-фенилендиамин (1.4 г, 13.0 ммоль, 1.0 экв.), безводный хлорид цинка (90 мг, 0.7 ммоль, 0.05 экв.) и избыток фенола смешали в круглодонной колбе. Смесь нагревали в колбонагревателе с обратным холодильником до образования гомогенной смеси желтого цвета, затем кипятили в течение 6-8 часов с обратным холодильником в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного моноотерпеноида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 9:1).

После окончания реакции смесь охладили до комнатной температуры, растворили в CHCl<sub>3</sub> (30 мл) и промыли 20% водным раствором гидроксида натрия в делительной воронке (5:50 мл). Водный слой повторно экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удалили на роторном испарителе. Полученную твердую субстанцию светло-коричневого цвета растворили в минимальном количестве хлороформа (~15 мл) при нагревании, затем добавили избыток *n*-гексана (~35 мл) и оставили в холодильнике на 24 часа. Выпавший белый осадок, содержащий целевые

бензимидазолы, отфильтровали и несколько раз промыли гексаном (3·5-10 мл), высушили на воздухе и перекристаллизовали из ацетонитрила.

В результате были получены целевые 2-замещенные бензимидазолы **220a,b** (1.8 г, общий выход 57%, соотношение изомеров **a:b** = 2.5:1) и бензимидазолы **223a,b** (1.2 г, общий выход 37%, соотношение изомеров **a:b** = 1.5:1). Все целевые продукты представляли собой белые порошкообразные вещества. Соотношение изомеров определяли с помощью ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

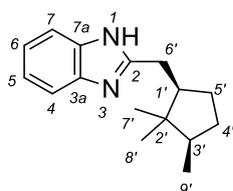
Образцы смесей бензимидазолов (1 г), полученных после перекристаллизации, далее очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ :гексан = 3:7) с внешним подогревом, чтобы избежать кристаллизации бензимидазолов. В результате были получены фракции, насыщенные основным продуктом превращений **220a** (0.2 г, выход 20%, *de* 70%), **223a** (0.1 г, выход 10%, *de* 90%) в виде белых порошков. Соотношение изомеров **220a,b** и **223a,b** в них составляло 17:3 и 19:1 соответственно по данным ГХ-МС.

Кристаллы бензимидазола **220a** пригодные для рентгеноструктурного анализа получали перекристаллизацией смеси бензимидазолов **220a,b** (в соотношении 17:3 по данным ГХ-МС из ацетонитрила). Так, структура **220a** в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 2019527.

### Получение кристалла 2(223a)·CuCl.

Смесь бензимидазолов **223a,b** (54 мг, 0.22 ммоль, 1 экв.) растворили в смеси ацетонитрила (~20 мл) и воды (~5 мл). В полученный раствор добавили навеску хлорида меди(I) (22 мг, 0.22 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили в ацетонитриле в течение 2 часов. Половину растворителя удалили на ротаторном испарителе. Оставшуюся смесь оставили на воздухе. В результате медленного испарения растворителя, образовались светло-зеленые кристаллы соединения 2(223a)·CuCl. Структура 2(223a)·CuCl в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 2019528.

### 2-[[*(1'R,3'R)*-2',2',3'-триметилциклопентил]метил]-1*H*-бензимидазол (220a).



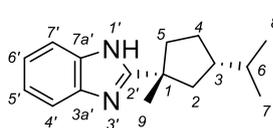
Белый порошок (200 мг, выход 10%, соотношение изомеров 17:3).  $T_{\text{пл.}}$  193.9-200.9°C.  $[\alpha]_D^{23.0} = +20$  ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $c = 0.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2^+$  242.1778; найдено 242.1779. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 2955, 2870, 1625, 1540, 1422, 1274, 1015, 750.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.55 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 0.79 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 0.79 (д, 3H,  $J = 6.7$ , 9'-CH<sub>3</sub>), 1.11-1.19 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.32-1.40 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 1.41-1.49 (м, 1H, 3'-CH), 1.63-1.79 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>),

2.03-2.10 (м, 1H, 1'-CH), 2.71 (дд, 1H,  $J = 14.3$ ,  $J = 11.3$ , 6'-CH<sub>2</sub>), 3.08 (дд, 1H,  $J = 14.0$ ,  $J = 3.9$ , 6'-CH<sub>2</sub>), 7.19-7.22 (м, 2H, 6-CH, 5-CH), 7.53-7.56 (м, 2H, 7-CH, 4-CH), 10.04 (с, 1H, 1-NH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.0 (C-9'), 14.5 (C-7' или C-8'), 25.4 (C-7' или C-8'), 28.4 (C-5'), 29.9 (C-4'), 30.3 (C-6'), 42.7 (C-2'), 45.0 (C-3'), 50.1 (C-1'), 114.6 (C-7, C-4), 122.6 (C-6, C-5), 137.8 (C-3а, C-7а), 155.4 (C-2).

**2-[(1'R,3'S)-2',2',3'-триметилциклопентил]метил}-1H-бензимидазол (220b).**

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 16.1 (C-9'), 23.5 (C-7' или C-8'), 24.0 (C-7' или C-8'), 29.3 (C-5'), 30.9 (C-4'), 31.3 (C-6'), 42.3 (C-2'), 43.6 (C-3'), 47.9 (C-1'), 114.6 (C-7, C-4), 122.6 (C-6, C-5), 137.8 (C-3а, C-7а), 155.5 (C-2).

**2-[(1'R,3'S)-3'-изопропил-1'-метилциклопентил]-1H-бензимидазол (223а).**



Белый порошок (100 мг, выход 5%, соотношение изомеров 19:1). Т<sub>пл.</sub> 198.8-199.7°C.  $[\alpha]_D^{23.0} = +9$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH,  $c = 0.8$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 242.1778; найдено 242.1775. ИК (см<sup>-1</sup>): 3051, 2956, 1622, 1531, 1411, 1276, 992, 751. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.83 (д, 3H,  $J = 6.9$ , 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 0.84 (д, 3H,  $J = 6.9$ , 7'-CH<sub>3</sub> или 8'-CH<sub>3</sub>), 1.35-1.38 (м, 1H, 3'-CH), 1.40-1.43 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.43 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub>), 1.78-1.86 (м, 1H, 2'-CH<sub>2</sub>, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>, 1H, 6'-CH), 1.89-1.96 (м, 1H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.97-2.03 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 2.27 (ддд, 1H,  $J = 15.4$ ,  $J = 9.8$ ,  $J = 5.5$ , 2'-CH<sub>2</sub>), 3.66 (с, 1H, 1-NH), 7.14-7.16 (м, 1H, 6-CH, 1H, 5-CH), 7.51-7.53 (м, 1H, 7-CH, 1H, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ): 21.4 (C-7' или C-8'), 21.5 (C-7' или C-8'), 27.5 (C-9'), 29.6 (C-3'), 33.8 (C-4'), 38.7 (C-2'), 44.2 (C-1'), 44.5 (C-5'), 46.3 (C-6'), 114.6 (C-7, C-4), 122.4 (C-6, C-5), 137.6 (C-3а, C-7а), 162.6 (C-2).

**2-[(1'R,3'R)-3'-изопропил-1'-метилциклопентил]-1H-бензимидазол (223b).**

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ): 20.4 (C-7' или C-8'), 20.9 (C-7' или C-8'), 24.1 (C-9'), 28.2 (C-3'), 34.4 (C-4'), 39.0 (C-2'), 44.2 (C-1'), 44.5 (C-5'), 49.0 (C-6'), 114.6 (C-7, C-4), 122.4 (C-6, C-5), 137.6 (C-3а, C-7а), 162.6 (C-2).

**Общая методика получения 2-замещенного бензоксазола 225, бензтиазола 226 и бензимидазола 227 из норкамфоры 224.**

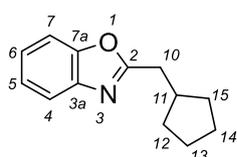
Норкамфору **224** (300 мг, 2.73 ммоль, 1.0 экв.), *o*-замещенный анилин (2.73 ммоль, 1.0 экв.), безводный хлорид цинка (19 мг, 0.14 ммоль, 0.05 экв.) и избыток фенола смешали в круглодонной колбе. Смесь нагрели в колбонагревателе с обратным холодильником до образования гомогенной смеси желтого цвета, затем кипятили в течение 5 часов с обратным

холодильником в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного кетона (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ).

После окончания реакции, смесь охладили до комнатной температуры, растворили в  $\text{CHCl}_3$  (~30 мл) и промыли 20% водным раствором гидроксида натрия в делительной воронке (5·30 мл). Водный слой повторно экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удалили на роторном испарителе.

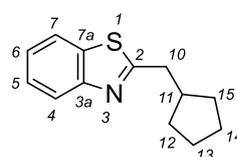
Полученный сырой продукт, представляющий собой желтое масло (соединение **225** и **226**) или светло-коричневое порошкообразное вещество (соединение **227**), очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ :гексан = 1:19). В результате получили соединения **225** (356 мг, выход 65%), **226** (355 мг, выход 60%) в виде бесцветных масел, **227** (273 мг, выход 50%) в виде белого порошка.

### 2-(циклопентилметил)-1,3-бензоксазол (225).

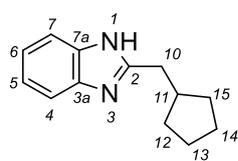


Бесцветное масло (356 мг, выход 65%).  $[\alpha]_D^{28.5} = +30$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.2$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1^+$  201.1148; найдено 201.1149. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 2953, 1570, 1456, 1242, 1169, 837, 746.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27-1.34 (м, 1H, 12- $\text{CH}_2$ , 1H, 15- $\text{CH}_2$ ), 1.53-1.61 (м, 1H, 13- $\text{CH}_2$ , 1H, 14- $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.71 (м, 1H, 13- $\text{CH}_2$ , 1H, 14- $\text{CH}_2$ ), 1.83-1.89 (м, 1H, 12- $\text{CH}_2$ , 1H, 15- $\text{CH}_2$ ), 2.47 (гептет, 1H,  $J = 7.7$ , 11-CH), 2.93 (д, 2H,  $J = 7.5$ , 10- $\text{CH}_2$ ), 7.26-7.29 (м, 1H, 6-CH, 1H, 5-CH), 7.44-7.48 (м, 1H, 7-CH), 7.64-7.67 (м, 1H, 4-CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.1 (C-13, C-14), 32.6 (C-12, C-15), 34.6 (C-10), 38.3 (C-11), 110.4 (C-7), 119.7 (C-4), 124.1 (C-6), 124.5 (C-5), 141.6 (C-3a), 150.9 (C-7a), 167.1 (C-2).

### 2-(циклопентилметил)-1,3-бензтиазол (226).



Бесцветное масло (355 мг, выход 60%).  $[\alpha]_D^{27.7} = +28$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.0$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{32}\text{S}_1\text{N}_1^+$  217.0920; найдено 217.0923. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3063, 2951, 1518, 1437, 1311, 1244, 1105, 758.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28-1.35 (м, 1H, 12- $\text{CH}_2$ , 1H, 15- $\text{CH}_2$ ), 1.53-1.61 (м, 1H, 13- $\text{CH}_2$ , 1H, 14- $\text{CH}_2$ ), 1.64-1.70 (м, 1H, 13- $\text{CH}_2$ , 1H, 14- $\text{CH}_2$ ), 1.82-1.88 (м, 1H, 12- $\text{CH}_2$ , 1H, 15- $\text{CH}_2$ ), 2.39 (гептет, 1H,  $J = 7.6$ , 11-CH), 3.10 (д, 2H,  $J = 7.5$ , 10- $\text{CH}_2$ ), 7.33 (ддд, 1H,  $J = 8.4$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 1.2$ , 6-CH), 7.43 (ддд, 1H,  $J = 8.4$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 1.2$ , 5-CH), 7.82 (ддд, 1H,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.1$ ,  $J = 0.6$ , 7-CH), 7.96 (ддд, 1H,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.1$ ,  $J = 0.6$  Hz, 4-CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.2 (C-13, C-14), 32.7 (C-12, C-15), 40.5 (C-10), 40.7 (C-11), 121.6 (C-7), 122.7 (C-4), 124.7 (C-6), 125.9 (C-5), 135.4 (C-7a), 153.4 (C-3a), 171.9 (C-2).

**2-(циклопентилметил)-1H-бензимидазол (227).**

Белый порошок (273 мг, выход 50%).  $T_{пл}$  213.3-214.4°C.  $[\alpha]_D^{28.0} = +24$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 200.1308; найдено 200.1310. ИК (см<sup>-1</sup>): 3084, 2945, 2864, 2683, 1624, 1541, 1435, 1275, 1030, 743. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.22–1.30 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 1.47-1.54 (м, 1H, 13-CH<sub>2</sub>, 1H, 14-CH<sub>2</sub>), 1.56-1.63 (м, 1H, 13-CH<sub>2</sub>, 1H, 14-CH<sub>2</sub>), 1.75-1.81 (м, 1H, 12-CH<sub>2</sub>, 1H, 15-CH<sub>2</sub>), 2.43 (гептет, 1H,  $J = 7.8$ , 11-CH), 2.95 (д, 2H,  $J = 7.6$ , 10-CH<sub>2</sub>), 7.19-7.22 (м, 1H, 6-CH, 1H, 5-CH), 7.52-7.56 (м, 1H, 7-CH, 1H, 4-CH), 11.55 (с, 1H, 1-NH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 25.1 (C-13, C-14), 32.8 (C-12, C-15), 35.5 (C-10), 39.5 (C-11), 114.8 (C-7, C-4), 122.2 (C-6, C-5), 138.7 (C-3a, C-7a), 155.1 (C-2).

**Взаимодействие (-)-фенхона (-)-30 и антраниламида.**

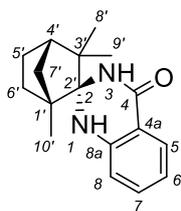
*L*-(-)-фенхон (-)-30 (1.52 г, 10 ммоль, 1 экв.), антраниламид (1.36 г, 10 ммоль, 1 экв.) и безводный хлористый цинк (68 мг, 0.5 ммоль, 0.05 экв.) смешали в круглодонной двугорлой колбе и нагрели с обратным холодильником до образования гомогенной смеси грязно-желтого цвета, затем кипятили в течение 8 часов при температуре 210°C в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного (-)-фенхона (ход реакции контролировали ТСХ, элюент EtOAc:гексан = 1:4).

После окончания реакции, смесь охладил до комнатной температуры, растворили в CHCl<sub>3</sub> (~20 мл) и обработали 10% водным раствором гидроксида натрия в делительной воронке (2·30 мл). Водный слой повторно экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удалили на роторном испарителе.

В результате была получена грязно-желтая порошкообразная смесь двух диастереомерных спироциклических соединений (2*R*)-228 и (2*S*)-228 (1.4 г, выход 80%, соотношение 7:13 соответственно по данным ГХ-МС, *de* 30%). Полученную смесь (2*R*)-228 и (2*S*)-228 (1.4 г) очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент EtOAc 0-100% в гексане). В результате получили фракции, насыщенные изомером (2*S*)-228 (910 мг, выход 65%, *de* 60%).

Перекристаллизация обогащенных (2*S*)-228 фракций из этанола привела к образованию желтых кристаллов (2*S*)-228 (455 мг, выход 50%, *de* 70%). Структура (2*S*)-228 в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 1950034. Далее выход целевого продукта будет указан в пересчете на исходные соединения.

**(1*R*,2*S*,4*S*)-1,3,3-триметил-1'*H*-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он**  
**((2*S*)-228).**



Желтый порошок (455 мг, выход 26%, соотношение изомеров 17:3).

$T_{пл}$  122.4°C.  $[\alpha]_D^{18.5} = -70$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.9$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 270.1727; найдено 270.1728. ИК (см<sup>-1</sup>): 3381, 3211, 2953, 1655,

1493, 754. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.93 (с, 3H, 8'-CH<sub>3</sub> или 9'-CH<sub>3</sub>), 1.05 (с,

3H, 8'-CH<sub>3</sub> или 9'-CH<sub>3</sub>), 1.12 (с, 3H, 10'-CH<sub>3</sub>), 1.19-1.24 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 1.28-1.40

(м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.50 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 1.54-1.69 (м, 1H, 5'-CH<sub>2</sub>, 2H, 6'-CH<sub>2</sub>, 1H, 4'-CH),

6.55-6.62 (м, 1H, 6-CH), 6.65-6.72 (м, 1H, 8-CH), 7.20-7.23 (м, 1H, 7-CH), 7.76-7.79 (м, 1H, 5-CH).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 17.05 (C-10'), 23.9 (C-8' или C-9'), 24.6 (C-8' или C-9'), 24.9 (C-5'),

29.3 (C-6'), 39.6 (C-7'), 48.2 (C-4'), 49.2 (C-1'), 52.5 (C-3'), 80.2 (C-2), 113.9 (C-8), 114.1 (C-6),

117.9 (C-4a), 127.9 (C-5), 133.7 (C-7), 146.9 (C-8a), 164.4 (C-4).

**(1*R*,2*R*,4*S*)-1,3,3-триметил-1'*H*-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он**  
**((2*R*)-228).**

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 17.12 (C-10'), 23.9 (C-8' или C-9'), 24.6 (C-8' или C-9'), 24.6 (C-5'),

28.9 (C-6'), 40.1 (C-7'), 48.1 (C-4'), 49.1 (C-1'), 53.4 (C-3'), 80.0 (C-2), 113.2 (C-8), 114.2 (C-6),

117.3 (C-4a), 127.9 (C-5), 134.1 (C-7), 147.0 (C-8a), 164.7 (C-4).

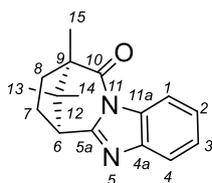
**Общая методика взаимодействия (1*R*, 3*S*)-камфорной кислоты (+)-214 с ароматическими**  
**диаминами.**

Камфорную кислоту (+)-**214** (3.00 г, 15 ммоль, 1.0 экв.) и диамин (*o*-фенилендиамин, 1,8-диаминонафталин или 2-аминобензиламин) (30 ммоль, 2.0 экв.) смешали в круглодонной колбе, нагрели до образования гомогенной смеси с обратным холодильником, затем кипятили с обратным холодильником в течение 3-6 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход реакции контролировали ТСХ, элюент CHCl<sub>3</sub>). После окончания реакции смесь охладили до комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

В результате были получены соединения **234a** (1.5 г, выход 40%), **234b** (76.0 мг, выход 2%) из камфорной кислоты (+)-**214** и *o*-фенилендиамина; **235a** (1.4 г, выход 30%), **235b** (91.0 мг, выход 2%) из камфорной кислоты (+)-**214** и 1,8-диаминонафталина; **236** (1.8 г, выход 45%) из камфорной кислоты (+)-**214** и 2-аминобензиламина. Все полициклические соединения представляли собой окрашенные порошкообразные вещества (цвет каждого будет указан далее).

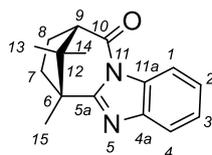
Перекристаллизация соединения **234a** из этанола и соединения **236** из гексана привела к образованию окрашенных кристаллов. Структура **234a** и **236** в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 1838814 и CCDC 1838815 соответственно.

**(6S,9R)-9,12,12-триметил-6,7,8,9-тетрагидро-10H-6,9-метаноазепино[1,2-a]бензимидазол-10-он (234a).**



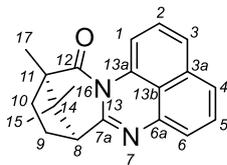
Розовый порошок (1.5 г, выход 40%).  $T_{пл}$  96–98°C.  $[\alpha]_D^{29.3} = +67$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.1$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 254.1414; найдено 254.1411. ИК (см<sup>-1</sup>): 2968, 1722, 1616, 1562, 1452, 1346, 1149, 1041, 756. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.84 (с, 3H, 13-CH<sub>3</sub> или 14-CH<sub>3</sub>), 1.12 (с, 3H, 13-CH<sub>3</sub> или 14-CH<sub>3</sub>), 1.33 (с, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1.77-1.81 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.05-2.08 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.39-2.46 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.31 (д, 1H,  $J = 6.4$ , 6-CH), 7.34 (ддд, 2H,  $J = 7.2$ ,  $J = 11.1$ ,  $J = 21.9$ , 2-CH, 3-CH), 7.66-7.68 (м, 1H, 1-CH), 8.14-8.17 (м, 1H, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.6 (C-15), 19.4 (C-13 или C-14), 22.9 (C-13 или C-14), 27.2 (C-7), 33.9 (C-8), 48.9 (C-12), 49.1 (C-6), 55.1 (C-9), 115.0 (C-1), 119.3 (C-4), 124.5 (C-2), 124.8 (C-3), 130.9 (C-4a), 143.0 (C-11a), 158.8 (C-5a), 174.8 (C-10).

**(6R,9S)-6,12,12-триметил-6,7,8,9-тетрагидро-10H-6,9-метаноазепино[1,2-a]бензимидазол-10-он (234b).**



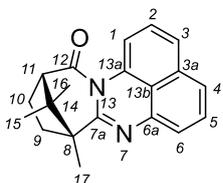
Розовый порошок (76.0 мг, выход 2%).  $T_{пл}$  134.4°C.  $[\alpha]_D^{19.0} = -20$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.7$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 254.1414; найдено 254.1420. ИК (см<sup>-1</sup>): 2974, 1722, 1548, 1348, 1176, 773. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.84 (с, 3H, 13-CH<sub>3</sub> или 14-CH<sub>3</sub>), 1.09 (с, 3H, 13-CH<sub>3</sub> или 14-CH<sub>3</sub>), 1.56 (с, 3H, 15-CH<sub>3</sub>), 1.83-1.88 (м, 1H, 8-CH<sub>2</sub>), 1.92-1.96 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.16-2.21 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.33-2.40 (м, 1H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.83 (д, 1H,  $J = 7.5$ , 9-CH), 7.33 (ддд, 2H,  $J = 7.2$ ,  $J = 11.2$ ,  $J = 22.0$ , 2-CH, 3-CH), 7.66-7.68 (м, 1H, 1-CH), 8.14-8.17 (м, 1H, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.3 (C-15), 19.2 (C-13 или C-14), 22.0 (C-13 или C-14), 24.7 (C-8), 35.7 (C-7), 48.8 (C-12), 49.9 (C-6), 56.9 (C-9), 114.9 (C-4), 119.4 (C-1), 124.6 (C-2), 124.8 (C-3), 131.2 (C-4a), 142.9 (C-11a), 161.9 (C-5a), 172.7 (C-10).

**(8*S*,11*R*)-11,14,14-триметил-8,9,10,11-тетрагидро-12*H*-8,11-метаноазепино[1,2-*a*]перимидин-12-он (235а).**



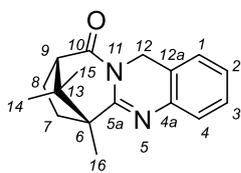
Красный порошок (1.4 г, выход 30%).  $T_{пл}$  111.6°C.  $[\alpha]_D^{25.7} = +36$  (EtOH,  $c = 1.1$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{20}H_{20}O_1N_2^+$  304.1570; найдено 304.1569. ИК (см<sup>-1</sup>): 2960, 1710, 1631, 1579, 1371, 1305, 1257, 1174, 1109, 827, 769, 565. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.04 (с, 3H, 15-CH<sub>3</sub> или 16-CH<sub>3</sub>), 1.10 (с, 3H, 15-CH<sub>3</sub> или 16-CH<sub>3</sub>), 1.26 (с, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 1.95-2.02 (м, 1H, 9-CH<sub>2</sub>, 1H, 10-CH<sub>2</sub>), 2.09-2.14 (м, 1H, 10-CH<sub>2</sub>), 2.24-2.30 (м, 1H, 9-CH<sub>2</sub>), 2.92 (д, 1H,  $J = 6.6$ , 8-CH), 7.04 (дд, 1H,  $J = 1.1$ ,  $J = 7.2$ , 1-CH), 7.30-7.34 (м, 1H, 2-CH, 1H, 5-CH), 7.38 (дд, 1H,  $J = 1.0$ ,  $J = 8.4$ , 4-CH), 7.42-7.44 (м, 1H, 3-CH), 8.23 (дд, 1H,  $J = 0.8$ ,  $J = 8.0$ , 6-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.5 (C-17), 19.7 (C-15 или C-16), 21.9 (C-15 или C-16), 26.2 (C-9), 34.4 (C-10), 42.5 (C-14), 56.3 (C-8), 56.4 (C-11), 113.9 (C-6), 118.2 (C-1), 121.3 (C-3a), 122.8 (C-3), 123.3 (C-4), 126.9 (C-5), 127.4 (C-2), 132.8 (C-13b), 133.9 (C-6a), 138.1 (C-13a), 157.2 (C-7a), 176.2 (C-12).

**(8*R*,11*S*)-11,14,14-триметил-8,9,10,11-тетрагидро-12*H*-8,11-метаноазепино[1,2-*a*]перимидин-12-он (235b).**



Красный порошок (91.0 мг, выход 2%).  $T_{пл}$  113.4°C.  $[\alpha]_D^{25.0} = -142$  (EtOH,  $c = 1.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{20}H_{20}O_1N_2^+$  304.1570; найдено 304.1566. ИК (см<sup>-1</sup>): 2971, 1707, 1635, 1579, 1395, 1371, 1228, 1157, 821, 764. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 0.93 (с, 3H, 15-CH<sub>3</sub> или 16-CH<sub>3</sub>), 0.98 (с, 3H, 15-CH<sub>3</sub> или 16-CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 1.84-1.95 (м, 1H, 9-CH<sub>2</sub>, 1H, 10-CH<sub>2</sub>), 2.00-2.05 (м, 1H, 9-CH<sub>2</sub>), 2.14-2.20 (м, 1H, 10-CH<sub>2</sub>), 2.70 (д, 1H,  $J = 6.7$ , 11-CH), 7.00 (дд, 1H,  $J = 1.1$ ,  $J = 7.2$ , 1-CH), 7.21-7.25 (м, 2H, 2-CH, 5-CH), 7.30 (дд, 1H,  $J = 0.9$ ,  $J = 8.3$ , 4-CH), 7.33-7.35 (м, 1H, 3-CH), 8.05 (дд, 1H,  $J = 0.8$ ,  $J = 8.0$  Hz, 6-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ): 16.2 (C-17), 19.4 (C-15 или C-16), 21.8 (C-15 или C-16), 25.5 (C-10), 34.8 (C-9), 42.5 (C-14), 52.9 (C-11), 58.4 (C-8), 114.2 (C-6), 118.8 (C-1), 120.7 (C-3a), 122.6 (C-3), 123.4 (C-4), 126.7 (C-5), 127.3 (C-2), 132.5 (C-13b), 133.6 (C-6a), 137.6 (C-13a), 158.5 (C-7a), 174.6 (C-12).

**(6*R*,9*S*)-6,13,13-триметил-6,8,9,12-тетрагидро-6,9-метаноазепино[2,1-*b*]хиназолин-10(7*H*)-он (236).**



Желтый порошок (1.8 г, выход 45%).  $T_{\text{пл.}} 95^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{29.7} = -25$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_1\text{N}_2^+$  268.1570; найдено 268.1568. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2875, 1695, 1507, 1459, 1356, 1190, 784. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.98 (с, 3H, 14- $\text{CH}_3$  или 15- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (с, 3H, 14- $\text{CH}_3$  или 15- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (с, 3H, 16- $\text{CH}_3$ ), 1.78-1.83 (м, 1H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.96-2.01 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.21 (м, 1H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.69 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 9-CH), 4.80 (дд, 1H,  $J = 0.9$ ,  $J = 16.5$ , 12- $\text{CH}_2$ ), 4.87 (дд, 1H,  $J = 0.8$ ,  $J = 16.5$ , 12- $\text{CH}_2$ ), 7.03-7.04 (м, 1H, 4-CH), 7.10-7.14 (м, 1H, 3-CH), 7.20-7.23 (м, 2H, 2-CH, 1-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 15.6 (C-16), 19.3 (C-14 или C-15), 22.2 (C-14 или C-15), 25.9 (C-8), 35.8 (C-7), 42.1 (C-12), 43.4 (C-13), 52.1 (C-6), 56.4 (C-9), 121.9 (C-12a), 125.5 (C-4), 126.0 (C-2), 126.3 (C-3), 128.1 (C-1), 139.8 (C-4a), 158.1 (C-5a), 174.9 (C-10).

**Общая методика взаимодействия (1*R*, 3*S*)-камфорной кислоты (+)-214 с алифатическими диаминами.**

Методика А: Камфорную кислоту (+)-**214** (3.00 г, 15 ммоль, 1.0 экв.), этилендиамин (1.80 г, 30 ммоль, 2.0 экв.) или 1,3-диаминопропан (2.22 г, 30 ммоль, 2.0 экв.) и избыток фенола смешали в круглодонной колбе и нагрели до образования гомогенной смеси, затем кипятили с обратным холодильником в течение 2-4 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ).

После окончания реакции смесь охладили до комнатной температуры, растворили в  $\text{CHCl}_3$  (~40 мл) и промыли 10% раствором гидроксида натрия в делительной воронке (3-50 мл). Водный слой повторно экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли на ротонном испарителе. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ).

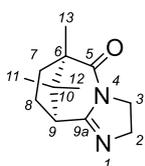
В результате были получены соединения **237** (2.5 г, выход 80%), **238** (3.0 г, выход 90%) в виде белых порошков. Перекристаллизация **237** из ацетонитрила привела к образованию бесцветных кристаллов. Так, структура **237** в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 1838812.

**Получение кристалла 238·HClO<sub>4</sub>.**

Соединение **238** (100 мг, 0.45 ммоль, 1 экв.) растворили в 6 мл смеси ацетонитрила и метанола (1:1). К раствору по каплям добавили хлорную кислоту (30 мл,  $\rho = 1.67 \text{ г/см}^3$ ,

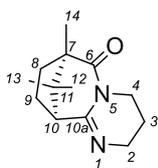
0.5 ммоль, 1.1 экв.). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, затем удалили половину растворителя на ротаторном испарителе и оставили на воздухе на 24 часа. Последующее медленное испарение растворителя в течение 24 часов привело к образованию кристаллов соединения **238·НСlO<sub>4</sub>**. Структура перхлората **238·НСlO<sub>4</sub>** в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 1838813.

**(6R,9S)-6,10,10-триметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-5H-6,9-метаноимидазо[1,2-a]азепин-5-он (237).**



Белый порошок (2.5 г, выход 80%).  $T_{пл}$  55.2–62.7°C.  $[\alpha]_D^{28.5} = +30$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.1). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 206.1414; найдено 206.1415. ИК (см<sup>-1</sup>): 2974, 2877, 1691, 1645, 1392, 1356, 1263, 980. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.83 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub> или 12-CH<sub>3</sub>), 0.95 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub> или 12-CH<sub>3</sub>), 1.10 (с, 3H, 13-CH<sub>3</sub>), 1.63-1.68 (м, 1H, 8-CH<sub>2</sub>), 1.79-1.86 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.93-1.97 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.17 (м, 1H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.71 (д, 1H, *J* = 6.7, 9-CH), 3.60-3.62 (м, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.63-3.67 (м, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.72-3.78 (м, 1H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.79-3.84 (м, 1H, 3-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.4 (C-13), 19.2 (C-11 или C-12), 22.1 (C-11 или C-12), 26.2 (C-8), 35.3 (C-7), 42.2 (C-2), 44.9 (C-10), 48.7 (C-9), 53.0 (C-6), 53.3 (C-3), 163.0 (C-9a), 174.6 (C-5).

**(7R,10S)-7,11,11-триметил-3,4,7,8,9,10-гексагидро-7,10-метаноимидазо[1,2-a]азепин-6(2H)-он (238).**



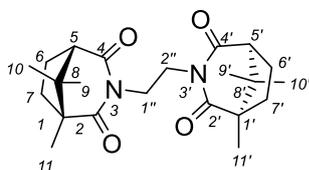
Белый порошок (3.0 г, выход 90%).  $T_{пл}$  42.2–44.3°C.  $[\alpha]_D^{29.5} = +52$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.0). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 220.1570; найдено 220.1567. ИК (см<sup>-1</sup>): 2964, 2877, 1693, 1645, 136, 1307, 1218, 981. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.88 (с, 3H, 12-CH<sub>3</sub> или 13-CH<sub>3</sub>), 0.90 (с, 3H, 12-CH<sub>3</sub> или 13-CH<sub>3</sub>), 1.12 (с, 3H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.64-1.73 (м, 2H, 9-CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>), 1.78-1.84 (м, 1H, 3-CH<sub>2</sub>), 1.82-1.86 (м, 1H, 8-CH<sub>2</sub>), 1.87-1.89 (м, 1H, 8-CH<sub>2</sub>), 2.09-2.15 (м, 1H, 9-CH<sub>2</sub>), 2.50 (д, 1H, *J* = 6.9, 10-CH), 3.31 (дд, 1H, *J* = 4.3, *J* = 12.8, 2-CH<sub>2</sub>), 3.38-3.42 (м, 1H, 2-CH<sub>2</sub>), 3.48 (ддд, 1H, *J* = 4.2, *J* = 9.2, *J* = 13.4, 4-CH<sub>2</sub>), 3.60-3.64 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-14), 19.2 (C-12 или C-13), 20.6 (C-12 или C-13), 21.9 (C-3), 26.3 (C-9), 35.1 (C-8), 39.3 (C-4), 43.2 (C-11), 44.6 (C-2), 54.0 (C-7), 55.5 (C-10), 156.6 (C-10a), 176.6 (C-6).

**Общая методика взаимодействия (1*R*, 3*S*)-камфорной кислоты (+)-**214** с алифатическими диаминами.**

Методика Б: Смесь этилендиамина (250 мг, 4.17 ммоль, 1.0 экв.) или 1,3-диаминопропанола-2 (250 мг, 2.78 ммоль, 1.0 экв.), (+)-камфорной кислоты (+)-**214** (10 экв.) растворили в 15 мл изопропилового спирта и кипятили с обратным холодильником в течение 12-16 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). После окончания реакции, растворитель удалили на роторном испарителе, а сырой продукт очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , гексан).

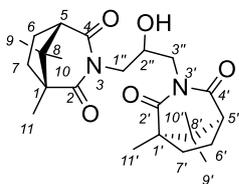
В результате были получены циклические имиды **239** (160 мг, выход 10%) и **240** (290 мг, выход 25%) в виде белых порошков. Перекристаллизация **240** из ацетонитрила привела к образованию игольчатых бесцветных кристаллов. Структура соединения **240** в кристалле установлена методом рентгеноструктурного анализа, данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 1874453.

**(1*R*,5*S*,1'*R*,5'*S*)-3,3'-этан-1'',2''-диилбис(1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (239).**



Белый порошок (160 мг, выход 10%).  $T_{\text{пл}}$  145.2°C.  $[\alpha]_D^{29.5} = +22$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.55$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2^+$  388.2357; найдено 388.2352. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2971, 1726, 1670, 1362, 1175, 1105. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.89 (с, 3H, 9- $\text{CH}_3$  или 10- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (с, 3H, 9'- $\text{CH}_3$  или 10'- $\text{CH}_3$ ), 0.91 (с, 3H, 9- $\text{CH}_3$  или 10- $\text{CH}_3$ ), 0.91 (с, 3H, 9'- $\text{CH}_3$  или 10'- $\text{CH}_3$ ), 1.13 (с, 6H, 11- $\text{CH}_3$  и 11'- $\text{CH}_3$ ), 1.76-1.83 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ , 6'- $\text{CH}_2$ ), 1.84-1.95 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ , 7'- $\text{CH}_2$ ), 1.98-2.05 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ , 7'- $\text{CH}_2$ ), 2.09-2.20 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ , 6'- $\text{CH}_2$ ), 2.62 (д, 2H,  $J = 6.7$ , 5-CH, 5'-CH), 3.82-3.91 (м, 4H, 1''- $\text{CH}_2$ , 2''- $\text{CH}_2$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.9 (C-11, C-11'), 19.1 (C-9, C-9' или C-10, C-10'), 21.8 (C-9, C-9' или C-10, C-10'), 24.9 (C-6, C-6'), 33.8 (C-7, C-7'), 37.8 (C-1'', C-2''), 44.3 (C-8, C-8'), 54.2 (C-1, C-1'), 56.4 (C-5, C-5'), 176.3 (C-4, C-4'), 178.3 (C-2, C-2').

**(1R,5S,1'R,5'S)-3,3'-(2''-гидроксипропан-1'',3''-диил)бис(1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион) (240).**

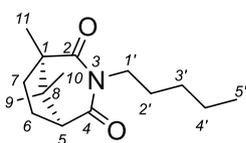


Белый порошок (290 мг, выход 25%).  $T_{пл}$  128.0°C.  $[\alpha]_D^{23.5} = +19$  (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH,  $c = 2.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 418.2462; найдено 418.2461. ИК (см<sup>-1</sup>): 3516, 3412, 2970, 1730, 1680, 1338, 1178, 1080, 1025. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.92 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.92 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub> или 10'-CH<sub>3</sub>), 0.97 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.97 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub> или 10'-CH<sub>3</sub>), 1.15 (с, 6H, 11-CH<sub>3</sub> и 11'-CH<sub>3</sub>), 1.76-1.85 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>), 1.86-1.99 (м, 4H, 7-CH<sub>2</sub>, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.20 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.68 (д, 2H,  $J = 6.7$ , 5-CH, 5'-CH), 3.69-3.73 (м, 2H, 1''-CH<sub>2</sub> или 3''-CH<sub>2</sub>), 3.77-3.82 (м, 2H, 1''-CH<sub>2</sub> или 3''-CH<sub>2</sub>), 3.86-3.89 (м, 1H, 2''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11 и C-11'), 19.2 (C-9, C-9' или C-10, C-10'), 21.8 (C-9, C-9' или C-10, C-10'), 25.2 (C-6, C-6'), 34.1 (C-7, C-7'), 42.8 (C-1'', C-3''), 44.2 (C-8, C-8'), 54.4 (C-1, C-1'), 56.4 (C-5, C-5'), 68.8 (C-2''), 176.9 (C-4 или C-4'), 177.2 (C-4 или C-4'), 178.8 (C-2 или C-2'), 179.2 (C-2 или C-2').

**Общая методика взаимодействия ангидрида (1R, 3S)-камфорной кислоты 241 с аминами.**

Методика А: Ангидрид (+)-камфорной кислоты **241** (1.00 г, 5.5 ммоль, 1.0 экв.) смешали с соответствующим амином (5.5 ммоль, 1.0 экв.) в круглодонной колбе и нагревали в колбонагревателе до образования гомогенной смеси, затем кипятили с обратным холодильником в течение 0.5-1 часа в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного ангидрида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент CHCl<sub>3</sub>). После окончания реакции, реакционную смесь растворяли в минимальном объеме смеси *n*-гексан-этилацетат (5:1) и очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, *n*-гексан-этилацетат (19:1)). В результате были получены соединения **242a-j** (выход 70-90%), **242o** (1.1 г, выход 65%) в виде бесцветных аморфных субстанций.

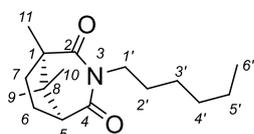
**(1R,5S)-1,8,8-триметил-3-пентил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242a).**



Бесцветная аморфная субстанция (1.1 г, выход 80%).  $[\alpha]_D^{26.2} = +9$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> 251.1880; найдено 251.1884. ИК (см<sup>-1</sup>): 2960, 1728, 1676, 1354, 1086. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.84 (т, 3H,  $J = 7.2$ , 5'-CH<sub>3</sub>), 0.92 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.93 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.20-1.26 (м, 2H, 3'-CH<sub>2</sub>), 1.26-1.31 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.47 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.69-1.74 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.83-1.91 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.19 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.66 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.58-3.65 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.8 (C-5'), 13.9

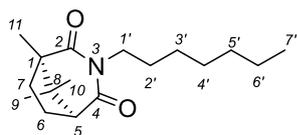
(C-11), 19.0 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 22.2 (C-4'), 25.2 (C-6), 27.1 (C-2'), 29.0 (C-3'), 34.1 (C-7), 39.2 (C-1'), 44.0 (C-8), 54.3 (C-1), 56.5 (C-5), 176.2 (C-4), 178.2 (C-2).

**(1R,5S)-3-гексил-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242b).**

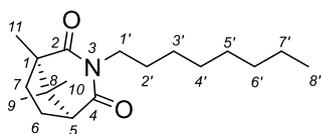


Бесцветная аморфная субстанция (1.2 г, выход 80%).  $[\alpha]_D^{25.5} = +8$  (CH<sub>3</sub>OH,  $c = 0.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> 265.2036; найдено 265.2035. ИК (см<sup>-1</sup>): 2958, 1728, 1678, 1352, 1088. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.83 (т, 3H,  $J = 6.9$ , 6'-CH<sub>3</sub>), 0.92 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.93 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.23-1.27 (м, 6H, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>), 1.40-1.44 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.73 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.82-1.91 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.19 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.65 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.60-3.62 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-6'), 14.0 (C-11), 19.0 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 22.4 (C-5'), 25.2 (C-6), 26.5 (C-3'), 27.4 (C-2'), 31.3 (C-4'), 34.1 (C-7), 39.2 (C-1'), 44.0 (C-8), 54.2 (C-1), 56.5 (C-5), 176.2 (C-4), 178.2 (C-2).

**(1R,5S)-3-гептил-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242с).**

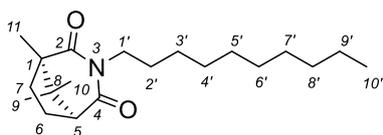


Бесцветная аморфная субстанция (1.2 г, выход 75%).  $[\alpha]_D^{24.5} = +12$  (EtOH,  $c = 1.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> 279.2193; найдено 279.2191. ИК (см<sup>-1</sup>): 2958, 1728, 1678, 1352, 1090. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.83 (т, 3H,  $J = 7.0$ , 7'-CH<sub>3</sub>), 0.92 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.93 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.18-1.28 (м, 8H, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>), 1.41-1.46 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.73 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.83-1.91 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.19 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.65 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.58-3.65 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-7'), 14.0 (C-11), 19.1 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 22.4 (C-6'), 25.2 (C-6), 26.8 (C-3'), 27.4 (C-2'), 28.8 (C-4'), 31.6 (C-5'), 34.1 (C-7), 39.2 (C-1'), 44.0 (C-8), 54.3 (C-1), 56.5 (C-5), 176.2 (C-4), 178.2 (C-2).

**(1R,5S)-1,8,8-триметил-3-октил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242d).**

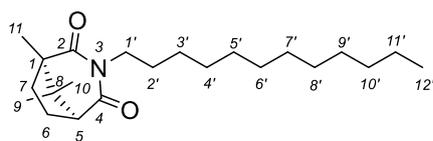
Бесцветная аморфная субстанция (1.1 г, выход 70%).  $[\alpha]_D^{25.0} = +9$  (EtOH,  $c = 1.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> 293.2349; найдено 293.2351. ИК (см<sup>-1</sup>): 2958, 1728, 1678, 1352, 1088.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.83 (т, 3H,  $J = 7.0$ , 8'-CH<sub>3</sub>), 0.91 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.92 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.21-1.26 (м, 10H, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>, 7'-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.45 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.73 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.82-1.90 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.12-2.19 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.65 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.57-3.64 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-8'), 14.0 (C-11), 19.1 (C-9 или C-10), 21.9 (C-9 или C-10), 22.5 (C-7'), 25.2 (C-6), 26.9 (C-3'), 27.4 (C-2'), 29.0 (C-4'), 29.1 (C-5'), 31.6 (C-6'), 34.1 (C-7), 39.2 (C-1'), 44.0 (C-8), 54.2 (C-1), 56.5 (C-5), 176.2 (C-4), 178.2 (C-2).

**(1R,5S)-3-децил-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242e).**

Бесцветная аморфная субстанция (1.2 г, выход 70%).  $[\alpha]_D^{19.5} = +5$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sup>+</sup> 321.2662; найдено 321.2670. ИК (см<sup>-1</sup>): 2958, 1730, 1678, 1354, 1092.

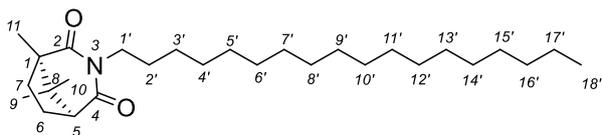
<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.87 (т, 3H,  $J = 6.9$ , 10'-CH<sub>3</sub>), 0.95 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.96 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.25-1.30 (м, 14H, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>, 7'-CH<sub>2</sub>, 8'-CH<sub>2</sub>, 9'-CH<sub>2</sub>), 1.45-1.49 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.77 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.85-1.95 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.23 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.69 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.59-3.63 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.2 (C-10'), 14.3 (C-11), 19.3 (C-9 или C-10), 22.1 (C-9 или C-10), 22.7 (C-9'), 25.4 (C-6), 27.1 (C-3'), 27.7 (C-2'), 29.4 (C-4', C-7'), 29.6 (C-5', C-6'), 32.0 (C-8'), 34.4 (C-7), 39.5 (C-1'), 44.2 (C-8), 54.5 (C-1), 56.8 (C-5), 176.4 (C-4), 178.4 (C-2).

**(1R,5S)-3-додecil-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242f).**

Бесцветная аморфная субстанция (1.3 г, выход 70%).

$[\alpha]_D^{19.4} = +6$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.4). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 349.2975; найдено 349.2974. ИК (см<sup>-1</sup>): 2956,

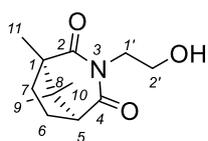
1730, 1678, 1352, 1082. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.88 (т, 3H, *J* = 6.9, 12'-CH<sub>3</sub>), 0.96 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.97 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.20 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.25-1.29 (м, 18H, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>, 7'-CH<sub>2</sub>, 8'-CH<sub>2</sub>, 9'-CH<sub>2</sub>, 10'-CH<sub>2</sub>, 11'-CH<sub>2</sub>), 1.46-1.49 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.72-1.78 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.86-1.95 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.16-2.23 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.70 (д, 1H, *J* = 6.9, 5-CH), 3.58-3.66 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.2 (C-12'), 14.3 (C-11), 19.3 (C-9 или C-10), 22.1 (C-9 или C-10), 22.8 (C-11'), 25.4 (C-6), 27.1 (C-3'), 27.7 (C-2'), 29.4 (C-4', C-7'), 29.6 (C-5', C-6'), 29.7 (C-9', C-10'), 32.0 (C-8'), 34.4 (C-7), 39.5 (C-1'), 44.2 (C-8), 54.5 (C-1), 56.8 (C-5), 176.4 (C-4), 178.4 (C-2).

**(1R,5S)-1,8,8-триметил-3-октадецил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242g).**

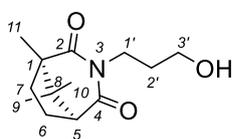
Бесцветная аморфная субстанция (1.7 г,

выход 70%).  $[\alpha]_D^{23.0} = +6$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.6). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 433.3914;

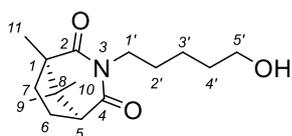
найдено 433.3914. ИК (см<sup>-1</sup>): 2954, 1730, 1678, 1354, 1086. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.89 (т, 3H, *J* = 6.9, 18'-CH<sub>3</sub>), 0.97 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.98 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.21 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.26-1.31 (м, 30H, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>, 7'-CH<sub>2</sub>, 8'-CH<sub>2</sub>, 9'-CH<sub>2</sub>, 10'-CH<sub>2</sub>, 11'-CH<sub>2</sub>, 12'-CH<sub>2</sub>, 13'-CH<sub>2</sub>, 14'-CH<sub>2</sub>, 15'-CH<sub>2</sub>, 16'-CH<sub>2</sub>, 17'-CH<sub>2</sub>), 1.47-1.51 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.73-1.78 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.87-1.96 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.17-2.24 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.70 (д, 1H, *J* = 6.9, 5-CH), 3.59-3.70 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.2 (C-18'), 14.3 (C-11), 19.4 (C-9 или C-10), 22.1 (C-9 или C-10), 22.8 (C-17'), 25.5 (C-6), 27.1 (C-3'), 27.7 (C-2'), 29.4 (C-4'), 29.5 (C-15'), 29.6 (C-5'), 29.6(7) (C-6'), 29.7(3) (C-14'), 29.7(6) (C-7'), 29.8 (C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13'), 32.0 (C-16'), 34.4 (C-7), 39.5 (C-1'), 44.3 (C-8), 54.6 (C-1), 56.8 (C-5), 176.5 (C-4), 178.4 (C-2).

**(1R,5S)-3-(2'-гидроксиэтил)-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242h).**

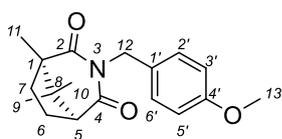
Бесцветная аморфная субстанция (1.1 г, выход 90%).  $[\alpha]_D^{22.0} = +2$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.6$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 226.1440; найдено [M<sup>+</sup>-H] 225.1359. ИК (см<sup>-1</sup>): 3483, 2968, 1728, 1674, 1343, 1036. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.93 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.98 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.17 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.73-1.78 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.89-1.92 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.21 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.70 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.68-3.71 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 3.88-3.90 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.1 (C-9 или C-10), 21.9 (C-9 или C-10), 25.1 (C-6), 34.1 (C-7), 41.5 (C-1'), 44.2 (C-8), 54.4 (C-1), 56.4 (C-5), 61.2 (C-2'), 177.3 (C-4), 179.2 (C-2).

**(1R,5S)-3-(3'-гидроксипропил)-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242i).**

Бесцветная аморфная субстанция (1.1 г, выход 85%).  $[\alpha]_D^{28.0} = +6$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 239.1516; найдено 239.1522. ИК (см<sup>-1</sup>): 3495, 2966, 1726, 1674, 1350, 1176. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.93 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.94 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.66-1.71 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.74 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.84-1.94 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.16-2.22 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.69 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.45 (т, 2H,  $J = 5.8$ , 3'-CH<sub>2</sub>), 3.75-3.81 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.2 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 25.3 (C-6), 30.7 (C-2'), 34.2 (C-7), 35.5 (C-1'), 44.1 (C-8), 54.4 (C-1), 56.4 (C-5), 58.9 (C-3'), 176.2 (C-4), 178.2 (C-2).

**(1R,5S)-3-(5'-гидроксипентил)-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242j).**

Бесцветная аморфная субстанция (1.25 г, выход 85%).  $[\alpha]_D^{28.0} = +4$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 2.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 267.1829; найдено 267.1830. ИК (см<sup>-1</sup>): 3470, 2939, 1726, 1674, 1352, 1080. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.923 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.925 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.15 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.29-1.34 (м, 2H, 3'-CH<sub>2</sub>), 1.45-1.50 (м, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 1.52-1.57 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.73 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.82-1.91 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.18 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.66 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.59 (т, 2H,  $J = 6.5$ , 5'-CH<sub>2</sub>), 3.61-3.64 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.0 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 23.0 (C-3'), 25.2 (C-6), 27.1 (C-4'), 32.1 (C-2'), 34.1 (C-7), 39.0 (C-1'), 44.0 (C-8), 54.3 (C-1), 56.5 (C-5), 62.5 (C-5'), 176.3 (C-4), 178.3 (C-2).

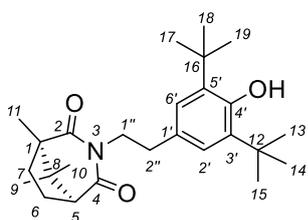
**(1R,5S)-3-(4'-метоксибензил)-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242o).**

Бесцветная аморфная субстанция (1.1 г, выход 65%).  $[\alpha]_D^{24.5} = +1$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_1^+$  301.1673; найдено 301.1669. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2966, 1726, 1676, 1514, 1346, 1248, 984. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.82 (с, 3H, 9- $\text{CH}_3$  или 10- $\text{CH}_3$ ), 0.90 (с, 3H, 9- $\text{CH}_3$  или 10- $\text{CH}_3$ ), 1.15 (с, 3H, 11- $\text{CH}_3$ ), 1.65-1.69 (м, 1H, 6- $\text{CH}_2$ ), 1.78-1.88 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 2.11-2.18 (м, 1H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.68 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5- $\text{CH}$ ), 3.74 (с, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 4.76 (с, 2H, 12- $\text{CH}_2$ ), 6.76-6.77 (м, 2H, 3'- $\text{CH}$ , 5'- $\text{CH}$ ), 7.26-7.27 (м, 2H, 2'- $\text{CH}$ , 6'- $\text{CH}$ ). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.0 (C-9 или C-10), 21.9 (C-9 или C-10), 25.1 (C-6), 34.0 (C-7), 41.8 (C-12), 44.1 (C-8), 54.3 (C-1), 55.0 (C-13), 56.4 (C-5), 113.5 (C-3', C-5'), 129.4 (C-1'), 130.1 (C-2', C-6'), 158.6 (C-4'), 176.1 (C-4), 178.1 (C-2).

**Общая методика взаимодействия ангидрида (1R, 3S)-камфорной кислоты 241 с аминами.**

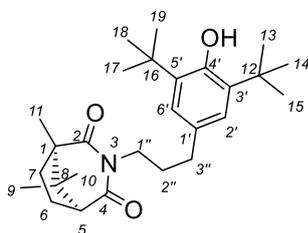
Методика Б: Смесь ангидрида (+)-камфорной кислоты **241** (1.00 г, 5.5 ммоль, 1.0 экв.), соответствующего амина (5.5 ммоль, 1.0 экв.) растворили в 50 мл *o*-ксилола, и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 10-15 часов в атмосфере воздуха (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). После того, как количество исходного ангидрида в смеси перестало меняться (согласно ГХ-МС), растворитель удалили на роторном испарителе, а сырой продукт растворили в минимальном объеме смеси *n*-гексан- $\text{CHCl}_3$  (3:1) и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , *n*-гексан-  $\text{CHCl}_3$  (3:1)). В результате были получены соединения **242k** (1.25 г, выход 55%), **242l** (1.17 г, выход 50%) в виде красных аморфных субстанций и соединение **242p** (0.89 г, выход 50%) в виде желтого порошка.

**(1*R*,5*S*)-3-[2''-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)этил]-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242k).**



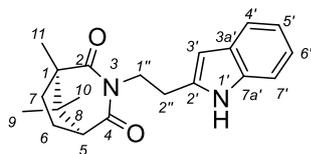
Красная аморфная субстанция (1.25 г, выход 55%).  $[\alpha]_D^{19.0} = +4$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 413.2925; найдено 413.2920. ИК (см<sup>-1</sup>): 3643, 2958, 1728, 1674, 1356, 1109, 1018, 922. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.89 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.90 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.13 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.40 (с, 18H, 13-CH<sub>3</sub>, 14-CH<sub>3</sub>, 15-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>, 19-CH<sub>3</sub>), 1.41-1.46 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.50-1.55 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.73-1.78 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.08 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.60 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 2.74 (т, 2H,  $J = 7.6$ , 2''-CH<sub>2</sub>), 3.92-3.95 (м, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>), 5.05 (ш.с, 1H, OH), 7.00 (с, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.1 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 25.0 (C-6), 30.1 (C-13, C-14, C-15, C-17, C-18, C-19), 33.1 (C-2''), 33.9 (C-7), 34.1 (C-12, C-16), 39.7 (C-1''), 44.0 (C-8), 54.2 (C-1), 56.5 (C-5), 125.5 (C-2', C-6'), 128.6 (C-1'), 135.5 (C-3', C-5'), 152.2 (C-4'), 176.2 (C-4), 178.1 (C-2).

**(1*R*,5*S*)-3-[3''-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропил]-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242l).**



Красная аморфная субстанция (1.17 г, выход 50%).  $[\alpha]_D^{28.0} = +9$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.8$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub><sup>+</sup> 427.3081; найдено 427.3084. ИК (см<sup>-1</sup>): 3639, 2960, 1728, 1676, 1358, 1173, 1040, 887. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.94 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.95 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.41 (с, 18H, 13-CH<sub>3</sub>, 14-CH<sub>3</sub>, 15-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>, 19-CH<sub>3</sub>), 1.70-1.74 (м, 1H, 2''-CH<sub>2</sub>), 1.73-1.77 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.78-1.80 (м, 1H, 2''-CH<sub>2</sub>), 1.84-1.92 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.21 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.50-2.53 (м, 2H, 3''-CH<sub>2</sub>), 2.69 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.71-3.74 (м, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>), 5.02 (ш.с, 1H, OH), 6.96 (с, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.0 (C-11), 19.2 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 25.2 (C-6), 29.8 (C-2''), 30.2 (C-13, C-14, C-15, C-17, C-18, C-19), 33.3 (C-3''), 34.1 (C-12, C-16), 34.2 (C-7), 39.3 (C-1''), 44.0 (C-8), 54.3 (C-1), 56.5 (C-5), 124.7 (C-2', C-6'), 132.0 (C-1'), 135.6 (C-3', C-5'), 151.8 (C-4'), 176.2 (C-4), 178.2 (C-2).

**(1*R*,5*S*)-3-[2''-(1'*H*-индол-2'-ил)этил]-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242*p*).**

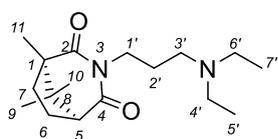


Желтый порошок (890 мг, выход 50%).  $T_{пл}$  167.9°C.  $[\alpha]_D^{18.5} = +15$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 324.1832; найдено 324.1831. ИК (см<sup>-1</sup>): 3356, 2962, 1724, 1670, 1350, 743. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.94 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.97 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.20 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.59-1.63 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.75-1.79 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 1.83-1.88 (м, 1H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.16 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.69 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 2.94 (т, 2H,  $J = 7.9$ , 2''-CH<sub>2</sub>), 3.94-4.02 (м, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>), 7.02-7.03 (м, 1H, 4'-CH), 7.10-7.13 (м, 1H, 5'-CH), 7.15-7.18 (м, 1H, 6'-CH), 7.32-7.33 (м, 1H, 3'-CH), 7.78-7.80 (м, 1H, 7'-CH), 8.03 (м, 1H, 1'-NH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 14.0 (C-11), 19.2 (C-9 или C-10), 21.9 (C-9 или C-10), 23.2 (C-2''), 25.1 (C-6), 34.0 (C-7), 39.7 (C-1''), 44.1 (C-8), 54.3 (C-1), 56.5 (C-5), 110.8 (C-3'), 112.6 (C-2'), 119.1 (C-7'), 119.3 (C-5'), 121.9 (C-6'), 122.0 (C-4'), 127.5 (C-3a'), 136.0 (C-7a'), 176.3 (C-4), 178.3 (C-2).

**Общая методика взаимодействия ангидрида (1*R*, 3*S*)-камфорной кислоты **241** с аминами и гидразидами.**

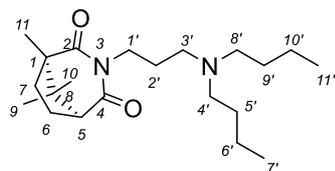
Методика В: Раствор ангидрида (+)-камфорной кислоты **241** (1.00 г, 5.5 ммоль, 1.0 экв.) и соответствующего амина или гидразида (5.5 ммоль, 1.0 экв.) в 50 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение 2-6 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного ангидрида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент гексан:этилцетат = 3:1). После окончания реакции растворитель удалили на ротаторном испарителе, а сырой продукт растворили в минимальном объеме *n*-гексана и очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, гексан:этилцетат = 19:1). В результате были получены соединения **242m,n** (выход 70-75%), **242q,r** (выход 20%) в виде желтых аморфных субстанций и соединение **242s** (1.6 г, выход 75%) в виде белого порошка. Соединение **242t** (1.5 г) было получено с выходом 90% после колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 5:1) в виде белого порошка.

**(1*R*,5*S*)-3-[3'-(диэтиламино)пропил]-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242m).**



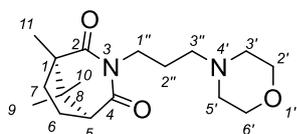
Желтая аморфная субстанция (1.2 г, выход 75%).  $[\alpha]_D^{25.2} = +10$  (EtOH,  $c = 0.6$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 294.2302; найдено 294.2298. ИК (см<sup>-1</sup>): 2966, 1726, 1678, 1356, 1113. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.900 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.904 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.97 (т, 6H,  $J = 7.2$ , 5'-CH<sub>3</sub>, 7'-CH<sub>3</sub>), 1.14 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.59-1.64 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.67-1.71 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.81-1.89 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.17 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.43 (т, 2H,  $J = 7.3$ , 3'-CH<sub>2</sub>), 2.50 (к, 4H,  $J = 7.2$ , 4'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.64 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.61-3.64 (м, 2H, 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 11.1 (C-5', C-7'), 13.9 (C-11), 19.1 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 24.5 (C-2'), 25.1 (C-6), 34.1 (C-7), 37.6 (C-1'), 44.0 (C-8), 46.4 (C-4', C-6'), 49.7 (C-3'), 54.2 (C-1), 56.4 (C-5), 176.1 (C-4), 178.1 (C-2).

**(1*R*,5*S*)-3-[3'-(дибутиламино)пропил]-1,8,8-триметил-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242n).**



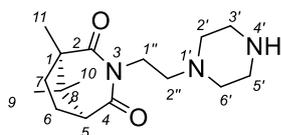
Желтая аморфная субстанция (1.3 г, выход 70%).  $[\alpha]_D^{25.2} = +29$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.7$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 350.2928; найдено 350.2930. ИК (см<sup>-1</sup>): 2958, 1730, 1678, 1354, 1074. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.86 (т, 6H,  $J = 7.3$ , 7'-CH<sub>3</sub>, 11'-CH<sub>3</sub>), 0.92 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.93 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.22-1.28 (м, 4H, 6'-CH<sub>2</sub>, 10'-CH<sub>2</sub>), 1.33-1.38 (м, 4H, 5'-CH<sub>2</sub>, 9'-CH<sub>2</sub>), 1.56-1.61 (м, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 1.69-1.73 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.83-1.91 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.19 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.33 (к, 4H,  $J = 7.3$ , 4'-CH<sub>2</sub>, 8'-CH<sub>2</sub>), 2.38 (т, 2H,  $J = 7.3$ , 3'-CH<sub>2</sub>), 2.66 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 3.64 (т, 2H,  $J = 7.5$ , 1'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.90 (C-11), 13.93 (C-7', C-11'), 19.1 (C-9 или C-10), 20.6 (C-6', C-10'), 21.8 (C-9 или C-10), 25.1 (C-2'), 25.2 (C-6), 29.2 (C-5', C-9'), 34.1 (C-7), 37.8 (C-1'), 44.0 (C-8), 51.5 (C-3'), 53.6 (C-4', C-8'), 54.3 (C-1), 56.5 (C-5), 176.2 (C-4), 178.1 (C-2).

**(1*R*,5*S*)-1,8,8-триметил-3-[3''-(морфолин-4'-ил)пропил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242q).**

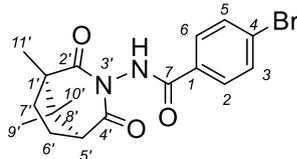


Желтая аморфная субстанция (340 мг, выход 20%).  $[\alpha]_D^{26.0} = +9$  (EtOH,  $c = 1.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 308.2094; найдено 308.2100. ИК (см<sup>-1</sup>): 2960, 1726, 1676, 1354, 1119. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.920 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.922 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.15 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.61-1.66 (м, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 1.68-1.72 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.82-1.91 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.19 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.31 (т, 2H,  $J = 7.3$ , 3''-CH<sub>2</sub>), 2.36-2.43 (м, 4H, 3'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>), 2.65 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 6-CH), 3.65-3.69 (м, 6H, 2'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>, 1''-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.0 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 24.4 (C-2''), 25.1 (C-6), 34.1 (C-7), 37.5 (C-1''), 44.0 (C-8), 53.4 (C-3', C-5'), 54.2 (C-1), 56.2 (C-3''), 56.4 (C-5), 66.9 (C-2', C-6'), 176.2 (C-4), 178.1 (C-2).

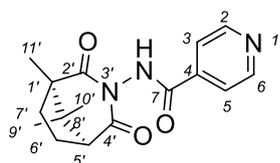
**(1*R*,5*S*)-1,8,8-триметил-3-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (242r).**



Желтая аморфная субстанция (320 мг, выход 20%).  $[\alpha]_D^{25.2} = +2$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 293.2098; найдено 293.2095. ИК (см<sup>-1</sup>): 3340, 2960, 1728, 1674, 1346, 1106, 1013. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.91 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 0.98 (с, 3H, 9-CH<sub>3</sub> или 10-CH<sub>3</sub>), 1.15 (с, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 1.72-1.77 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.84-1.92 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.12-2.18 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.39-2.46 (м, 4H, 2'-CH<sub>2</sub>, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.38-2.50 (м, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 2.65 (д, 1H,  $J = 6.9$ , 5-CH), 2.76-2.78 (м, 4H, 3'-CH<sub>2</sub>, 5'-CH<sub>2</sub>), 3.74-3.82 (м, 2H, 1''-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13.9 (C-11), 19.1 (C-9 или C-10), 21.8 (C-9 или C-10), 25.2 (C-6), 34.2 (C-7), 35.8 (C-1''), 44.0 (C-8), 45.9 (C-3', C-5'), 54.2 (C-1), 54.3 (C-2''), 55.5 (C-2', C-6'), 56.6 (C-5), 176.3 (C-4), 178.2 (C-2).

**4'-бromo-N-[(1R,5S)-1,8,8-триметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]бензамид (242s).**

Белый порошок (1.6 г, выход 75%).  $T_{пл}$  149.9°C.  $[\alpha]_D^{23.3} = +39$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.8$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{19}O_3N_2^{79}Br_1^+$  378.0574; найдено 378.0575. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3259, 2973, 1709, 1637, 1265, 841. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.45 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub> или 10'-CH<sub>3</sub>), 1.79 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub> или 10'-CH<sub>3</sub>), 1.87 (с, 3H, 11'-CH<sub>3</sub>), 1.99-2.07 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.30-2.39 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.68-2.77 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 3.02-3.14 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 3.32-3.36 (м, 1H, 5'-CH), 8.11-8.12 (м, 2H, 2-CH, 6-CH), 8.27-8.29 (м, 2H, 3-CH, 5-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 21.2 (C-9' или C-10'), 21.9 (C-9' или C-10'), 22.7 (C-11'), 23.0 (C-6'), 33.0 (C-7'), 46.9 (C-8'), 52.2 (C-1'), 56.5 (C-5'), 127.1 (C-4), 129.6 (C-3, C-5), 131.5 (C-1), 132.1 (C-2, C-6), 166.9 (C-7), 173.7 (C-4'), 178.9 (C-2').

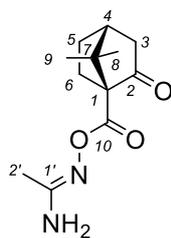
**N-[(1R,5S)-1,8,8-триметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]изоникотинамид (242t).**

Белый порошок (1.5 г, выход 90%).  $T_{пл}$  169.7-171.2°C.  $[\alpha]_D^{25.2} = +74$  (EtOH,  $c = 1.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{19}O_3N_3^+$  301.1421; найдено 301.1424. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3265, 2974, 1670 1535, 1276, 846. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3+CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 0.88 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub> или 10'-CH<sub>3</sub>), 1.22 (с, 3H, 9'-CH<sub>3</sub> или 10'-CH<sub>3</sub>), 1.30 (с, 3H, 11'-CH<sub>3</sub>), 1.46-1.57 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 1.76-1.89 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.21 (м, 1H, 7'-CH<sub>2</sub>), 2.46-2.57 (м, 1H, 6'-CH<sub>2</sub>), 2.76-2.81 (м, 1H, 5'-CH), 7.75-7.77 (м, 2H, 3-CH, 5-CH), 8.65-8.71 (м, 2H, 2-CH, 6-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3+CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 21.4 (C-9' или C-10'), 22.1 (C-9' или C-10'), 22.9 (C-11'), 23.2 (C-6'), 33.1 (C-7'), 47.1 (C-8'), 52.4 (C-1'), 56.8 (C-5'), 122.5 (C-3, C-5), 141.0 (C-4), 150.3 (C-2, C-6), 165.7 (C-7), 173.9 (C-4'), 179.1 (C-2').

**Общая методика взаимодействия (+)-кетопиновой кислоты (+)-215 с N-гидроксиимидами.**

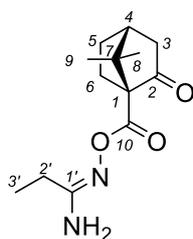
(+)-Кетопиновую кислоту (+)-215 (300 мг, 1.65 ммоль, 1.0 экв.) и CDI (320 мг, 1.98 ммоль, 1.2 экв.) растворили в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3-5 часов в атмосфере воздуха. Затем в раствор добавляли соответствующий N-гидроксиимид (1.98 ммоль, 1.2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 8-10 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $CHCl_3$ ). Затем раствор концентрировали до минимального объема на ротаторном испарителе и очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ ,  $CHCl_3$ ). В результате были получены целевые соединения **250a-t** с выходами 40-90% в виде белых порошков.

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)этанимидаид (250a).**



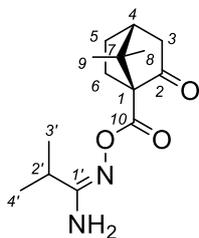
Белый порошок (330 мг, выход 85%).  $T_{пл}$  112.3-113.9°C.  $[\alpha]_D^{22.5} = +45$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 238.1312; найдено 238.1313. ИК (см<sup>-1</sup>): 3417, 3323, 2962, 1747, 1641, 1425, 1325, 1229, 1122, 1022, 536. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.131 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.133 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.41 (ддд, 1H,  $J = 4.1$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.77 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.961 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 1.964 (с, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.02-2.09 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.13 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.45-2.48 (м, 1H, 4-CH), 2.50-2.56 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 16.6 (C-2'), 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.7 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.4 (C-7), 67.3 (C-1), 158.0 (C-1'), 167.0 (C-10), 212.9 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)пропанимидаид (250b).**



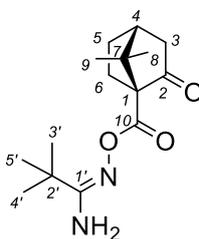
Белый порошок (310 мг, выход 75%).  $T_{пл}$  78.3-78.9°C.  $[\alpha]_D^{24.6} = +25$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 252.1468; найдено 252.1469. ИК (см<sup>-1</sup>): 3402, 3313, 2970, 1732, 1641, 1456, 1315, 1221, 1095, 1018, 592. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.13 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.14 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (т, 3H,  $J = 7.7$ , 3'-CH<sub>3</sub>), 1.41 (ддд, 1H,  $J = 4.1$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.77 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.3$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.96 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.09 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.13 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.29 (к, 2H,  $J = 7.6$ , 2'-CH<sub>2</sub>), 2.45-2.49 (м, 1H, 4-CH), 2.50-2.56 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 11.0 (C-3'), 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 24.2 (C-2'), 26.6 (C-5), 26.7 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.3 (C-7), 67.4 (C-1), 162.1 (C-1'), 167.0 (C-10), 213.0 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-2'-метилпропанимидаид (250с).**



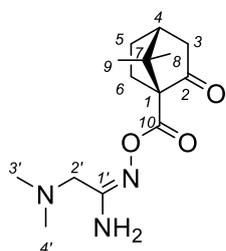
Белый порошок (350 мг, выход 80%).  $T_{пл}$  126.1-126.7°C.  $[\alpha]_D^{22.5} = +11$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 266.1625; найдено 266.1622. ИК (см<sup>-1</sup>): 3477, 3340, 2971, 1718, 1632, 1321, 1223, 1121, 874, 509. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.13 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.14 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (д, 3H,  $J = 1.5$ , 3'-CH<sub>3</sub> или 4'-CH<sub>3</sub>), 1.21 (д, 3H,  $J = 1.6$ , 3'-CH<sub>3</sub> или 4'-CH<sub>3</sub>), 1.41 (ддд, 1H,  $J = 4.1$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.78 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.3$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.96 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.01-2.09 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.12 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.44-2.47 (м, 1H, 4-CH), 2.50-2.56 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.59 (секстет, 1H,  $J = 7.0$ , 2'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.1 (C-3', C-4'), 20.9 (C-8 или C-9), 26.5 (C-5), 26.8 (C-6), 30.5 (C-2'), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.3 (C-7), 67.4 (C-1), 165.3 (C-1'), 167.1 (C-10), 213.1 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-2',2'-диметилпропанимидаид (250d).**



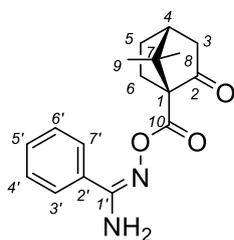
Белый порошок (275 мг, выход 60%).  $T_{пл}$  112.1-115.8°C.  $[\alpha]_D^{25.5} = -13$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.9$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 280.1781; найдено 280.1780. ИК (см<sup>-1</sup>): 3468, 3369, 2974, 1720, 1628, 1315, 1223, 1097, 860, 534. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.14 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 9H, 3'-CH<sub>3</sub>, 4'-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.41 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.5$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.80 (ддд, 1H,  $J = 4.8$ ,  $J = 9.5$ ,  $J = 14.3$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.96 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.00-2.08 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.12 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.42-2.48 (м, 1H, 4-CH), 2.49-2.56 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 27.0 (C-6), 28.0 (C-3', C-4', C-5'), 35.0 (C-2'), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 49.0 (C-7), 67.4 (C-1), 167.1 (C-1'), 167.4 (C-10), 213.1 (C-2).

**2'-(диметиламино)-N'-({[(1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-этанимидаид (250e).**



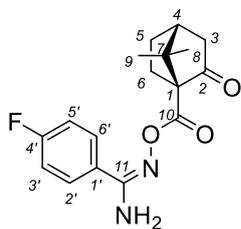
Белый порошок (345 мг, выход 75%).  $T_{пл}$  77.7-78.7°C.  $[\alpha]_D^{21.5} = +28$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 281.1734; найдено [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N] 238.1316. ИК (см<sup>-1</sup>): 3450, 3336, 2947, 1732, 1641, 1456, 1323, 1213, 1099, 1016, 868, 561. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.13 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.15 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.42 (ддд, 1H,  $J = 3.8$ ,  $J = 9.2$ ,  $J = 12.4$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.79 (ддд, 1H,  $J = 4.4$ ,  $J = 9.2$ ,  $J = 13.9$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.96 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.01-2.09 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.14 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.25 (с, 6H, 3'-CH<sub>3</sub>, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.43-2.59 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.03 (с, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 21.0 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.7 (C-6), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 45.3 (C-3', C-4'), 49.4 (C-7), 57.6 (C-2'), 67.4 (C-1), 159.5 (C-1'), 167.0 (C-10), 212.7 (C-2).

**N'-({[(1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-бензимидаид (250f).**



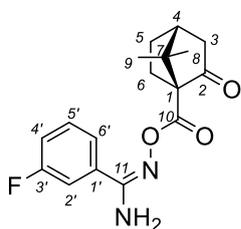
Белый порошок (290 мг, выход 60%).  $T_{пл}$  143.8-146.1°C.  $[\alpha]_D^{24.5} = +9$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 300.1468; найдено 300.1467. ИК (см<sup>-1</sup>): 3477, 3311, 2970, 1730, 1626, 1412, 1321, 1024, 775, 511. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.44 (ддд, 1H,  $J = 3.8$ ,  $J = 9.5$ ,  $J = 12.7$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.83 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.98 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.13 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.13-2.14 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.49-2.53 (м, 1H, 4-CH), 2.53-2.58 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.36-7.46 (м, 3H, 4'-CH, 5'-CH, 6'-CH), 7.69-7.71 (м, 2H, 3'-CH, 7'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 126.7 (C-3', C-7'), 128.5 (C-4', C-6'), 130.9 (C-5'), 131.0 (C-2'), 159.2 (C-1'), 166.8 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
4'-фторбензол-1'-карбоксимидамид (250g).**



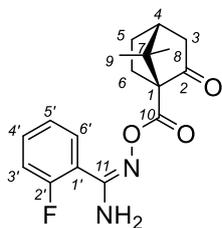
Белый порошок (280 мг, выход 55%).  $T_{пл}$  115.1-121.8°C.  $[\alpha]_D^{26.0} = +3$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 318.1374; найдено 318.1379. ИК (см<sup>-1</sup>): 3489, 3377, 2970, 1722, 1630, 1516, 1410, 1313, 1227, 1099, 856. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.18 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 12.9$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.83 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.00 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.13 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.17 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.49-2.53 (м, 1H, 4-CH), 2.55-2.60 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.06-7.10 (м, 2H, 3'-CH, 5'-CH), 7.69-7.72 (м, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.8 (C-6), 43.6 (C-3), 44.0 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 115.5 (C-2' или C-6'), 115.7 (C-2' или C-6'), 126.9 (C-1',  $J^F = 3.1$ ), 128.75 (C-3' или C-5'), 128.82 (C-3' или C-5'), 158.4 (C-11), 164.3 (C-4',  $J^F = 251.4$ ), 166.9 (C-10), 212.9 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
3'-фторбензол-1'-карбоксимидамид (250h).**



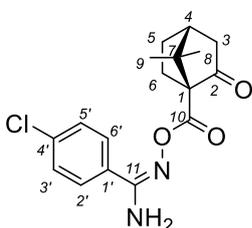
Белый порошок (390 мг, выход 75%).  $T_{пл}$  140.4-141.6°C.  $[\alpha]_D^{21.5} = +23$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.9$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 318.1374; найдено 318.1371. ИК (см<sup>-1</sup>): 3475, 3307, 2972, 1730, 1628, 1570, 1400, 1319, 1225, 1119, 1021, 933, 795. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.18 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 12.9$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.83 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.99 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.13 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.16 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.49-2.53 (м, 1H, 4-CH), 2.54-2.60 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.13-7.17 (м, 1H, 4'-CH), 7.34-7.39 (м, 1H, 6'-CH), 7.42-7.45 (м, 1H, 5'-CH), 7.47-7.49 (м, 1H, 2'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 114.1 (C-2',  $J^F = 23.6$ ), 118.0 (C-4',  $J^F = 21.0$ ), 122.3 (C-6',  $J^F = 3.0$ ), 130.3 (C-5',  $J^F = 8.4$ ), 133.0 (C-1',  $J^F = 8.4$ ), 158.2 (C-11), 162.5 (C-3',  $J^F = 247.1$ ), 166.8 (C-10), 212.9 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
2'-фторбензол-1'-карбоксимидамид (250i).**



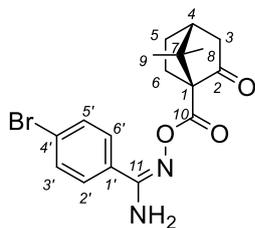
Белый порошок (470 мг, выход 90%).  $T_{пл}$  143.4-144.0°C.  $[\alpha]_D^{21.5} = +25$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.9$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 318.1374; найдено 318.1377. ИК (см<sup>-1</sup>): 3454, 3323, 2964, 1736, 1628, 1454, 1412, 1317, 1225, 1097, 1020, 912, 768, 507. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.84 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.00 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.05-2.13 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.16 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.50-2.53 (м, 1H, 4-CH), 2.55-2.60 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.09-7.13 (дд, 1H,  $J = 0.9$ ,  $J = 8.4$ , 3'-CH), 7.15-7.18 (м, 1H, 5'-CH), 7.39-7.44 (м, 1H, 4'-CH), 7.83-7.87 (м, 1H, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.6 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.5 (C-7), 67.4 (C-1), 116.2 (C-3',  $J^F = 22.4$ ), 118.2 (C-1',  $J^F = 10.6$ ), 124.4 (C-5',  $J^F = 3.3$ ), 130.4 (C-6',  $J^F = 2.2$ ), 132.5 (C-4',  $J^F = 9.1$ ), 156.2 (C-11), 160.4 (C-2',  $J^F = 250.7$ ), 166.8 (C-10), 212.7 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
4'-хлорбензол-1'-карбоксимидамид (250j).**



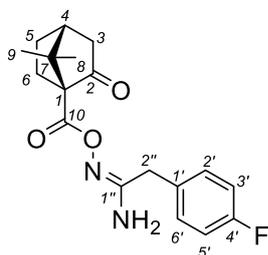
Белый порошок (380 мг, выход 70%).  $T_{пл}$  139.7-139.9°C.  $[\alpha]_D^{22.0} = +25$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 334.1079; найдено 334.1077. ИК (см<sup>-1</sup>): 3469, 3313, 2947, 1730, 1626, 1412, 1319, 1230, 1088, 1013, 849, 509. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.18 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 12.8$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.83 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.99 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.05-2.12 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.14-2.17 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.48-2.52 (м, 1H, 4-CH), 2.53-2.60 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.35-7.38 (м, 2H, 3'-CH, 5'-CH), 7.63-7.66 (м, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.5 (C-7), 67.4 (C-1), 128.1 (C-2', C-6'), 128.8 (C-3', C-5'), 129.3 (C-1'), 137.1 (C-4'), 158.4 (C-11), 166.9 (C-10), 212.9 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-4'-бромбензол-1'-карбоксимидамид (250к).**



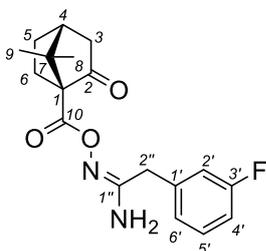
Белый порошок (370 мг, выход 60%).  $T_{пл}$  150.6-151.0°C.  $[\alpha]_D^{22.5} = +13$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 378.0574; найдено 378.0572. ИК (см<sup>-1</sup>): 3425, 3319, 2958, 1732, 1630, 1414, 1317, 1225, 1117, 1009, 837, 530. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.166 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.174 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 4.1$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.82 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.99 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.05-2.12 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.14-2.16 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.48-2.52 (м, 1H, 4-CH), 2.53-2.59 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.51-7.53 (м, 2H, 3'-CH, 5'-CH), 7.56-7.59 (м, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 125.4 (C-4'), 128.3 (C-2', C-6'), 129.8 (C-1'), 131.8 (C-3', C-5'), 158.4 (C-11), 166.9 (C-10), 212.9 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-2''-(4'-фторфенил)этанамидамид (250l).**



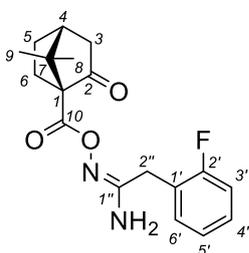
Белый порошок (440 мг, выход 80%).  $T_{пл}$  91.2-101.4°C.  $[\alpha]_D^{26.0} = +20$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.7$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 332.1531; найдено 332.1528. ИК (см<sup>-1</sup>): 3435, 3321, 2970, 1726, 1632, 1510, 1394, 1317, 1223, 1097, 1016, 860, 781, 536. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.15 (с, 6H, 8-CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 1.42 (ддд, 1H,  $J = 3.7$ ,  $J = 9.6$ ,  $J = 12.7$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.78 (ддд, 1H,  $J = 4.8$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.1$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.95 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.01-2.09 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.14 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.44-2.57 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.54 (с, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 6.98-7.04 (м, 2H, 3'-CH, 5'-CH), 7.24-7.30 (м, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.8 (C-6), 36.3 (C-2''), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 115.6 (C-3' или C-5'), 115.9 (C-3' или C-5'), 130.4 (C-2' или C-6'), 130.5 (C-2' или C-6'), 132.8 (C-1'), 159.7 (C-1''), 162.1 (C-4'),  $J^F = 246.3$ , 167.0 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
2''-(3'-фторфенил)этанимидамид (250m).**



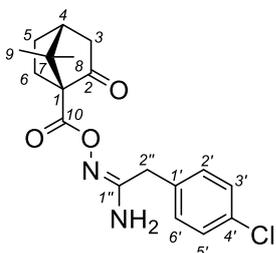
Белый порошок (220 мг, выход 40%).  $T_{пл}$  162.2-162.4°C.  $[\alpha]_D^{26.5} = +24$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 332.1531; найдено 332.1535. ИК (см<sup>-1</sup>): 3458, 3325, 2966, 1718, 1630, 1487, 1315, 1227, 1101, 876, 766, 544. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.15 (с, 6H, 8-CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 1.42 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 12.9$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.78 (ддд, 1H,  $J = 5.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.96 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.03-2.11 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.12-2.14 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.46-2.55 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.53-3.60 (м, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 6.94-6.98 (м, 1H, 6'-CH), 7.02-7.05 (м, 1H, 4'-CH), 7.09-7.10 (м, 1H, 2'-CH), 7.27-7.31 (м, 1H, 5'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.8 (C-6), 36.8 (C-2''), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 114.4 (C-2',  $J^F = 21.0$ ), 115.8 (C-4',  $J^F = 21.8$ ), 124.5 (C-6',  $J^F = 2.8$ ), 130.4 (C-5',  $J^F = 8.3$ ), 137.2 (C-1',  $J^F = 7.4$ ), 159.3 (C-1''), 162.9 (C-3',  $J^F = 246.9$ ), 167.0 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
2''-(2'-фторфенил)этанимидамид (250n).**



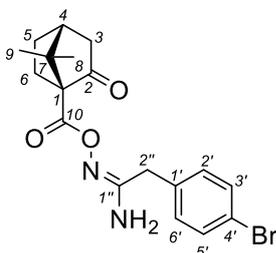
Белый порошок (330 мг, выход 60%).  $T_{пл}$  150.7-151.9°C.  $[\alpha]_D^{22.0} = +29$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 332.1531; найдено 332.1533. ИК (см<sup>-1</sup>): 3452, 3317, 2966, 1722, 1630, 1493, 1321, 1228, 1101, 768, 546. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.14 (с, 6H, 8-CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 1.41 (ддд, 1H,  $J = 3.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 12.9$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.77 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.3$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.95 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.01-2.13 (м, 2H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.44-2.55 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.61 (с, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 7.03-7.13 (м, 2H, 5'-CH, 6'-CH), 7.22-7.27 (м, 1H, 3'-CH), 7.36-7.40 (м, 1H, 4'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.8 (C-6), 30.2 (C-2'',  $J^F = 2.9$ ), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 115.4 (C-3',  $J^F = 22.0$ ), 122.1 (C-1',  $J^F = 15.6$ ), 124.7 (C-5',  $J^F = 3.5$ ), 129.2 (C-4',  $J^F = 8.1$ ), 131.3 (C-6',  $J^F = 3.8$ ), 159.3 (C-1''), 160.8 (C-2',  $J^F = 244.5$ ), 167.0 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
2''-(4'-хлорфенил)этанимидамид (250o).**



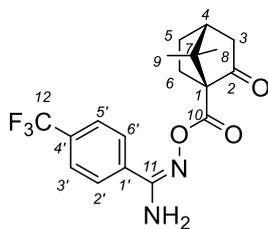
Белый порошок (430 мг, выход 75%).  $T_{пл}$  112.3-115.9°C.  $[\alpha]_D^{26.0} = +22$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 348.1235; найдено 348.1232. ИК (см<sup>-1</sup>): 3435, 3321, 2970, 1730, 1635, 1491, 1392, 1317, 1223, 1092, 1016, 802. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.15 (с, 6H, 8-CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 1.42 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 12.7$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.78 (ддд, 1H,  $J = 5.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.95 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.10 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.12-2.14 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.45-2.55 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.54 (с, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 7.24-7.28 (м, 4H, 2'-CH, 3'-CH, 5'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.8 (C-6), 36.4 (C-2''), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 129.0 (C-3', C-5'), 130.2 (C-2', C-6'), 133.3 (C-4'), 133.6 (C-1'), 159.5 (C-1''), 167.0 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-  
2''-(4'-бромфенил)-этанимидамид (250p).**



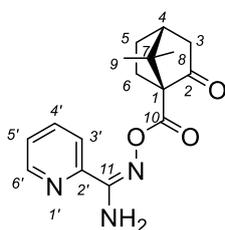
Белый порошок (510 мг, выход 80%).  $T_{пл}$  132.8-135.0°C.  $[\alpha]_D^{26.0} = +9$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub><sup>79</sup>BrO<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 392.0730; найдено 392.0725. ИК (см<sup>-1</sup>): 3475, 3306, 3165, 2968, 1730, 1641, 1487, 1414, 1315, 1221, 1095, 1013, 800, 500. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.15 (с, 6H, 8-CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 1.42 (ддд, 1H,  $J = 3.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 12.7$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.78 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.95 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.02-2.10 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.12-2.14 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.45-2.56 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.53 (с, 2H, 2''-CH<sub>2</sub>), 7.18-7.20 (м, 2H, 3'-CH, 5'-CH), 7.43-7.45 (м, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.8 (C-6), 36.5 (C-2''), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 121.4 (C-4'), 130.5 (C-2', C-6'), 131.9 (C-3', C-5'), 133.8 (C-1'), 159.4 (C-1''), 167.0 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-4'--(трифторметил)бензол-1'-карбоксимидамид (250q).**



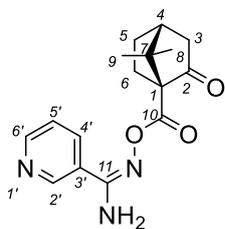
Белый порошок (480 мг, выход 80%).  $T_{пл}$  145.4-146.6°C.  $[\alpha]_D^{25.0} = +13$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 368.1342; найдено 368.1344. ИК (см<sup>-1</sup>): 3435, 3327, 2972, 1738, 1630, 1416, 1323, 1132, 1065, 1014, 851. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.18 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.46 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.84 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.01 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.07-2.14 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.16-2.18 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.50-2.61 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.65-7.67 (м, 2H, 3'-CH, 5'-CH), 7.83-7.85 (м, 2H, 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.5 (C-7), 67.4 (C-1), 125.5 (C-3' или C-5'), 125.6 (C-3' или C-5'), 127.2 (C-2', C-6'), 132.6 (C-1'), 132.9 (C-12), 134.3 (C-4'), 158.2 (C-11), 166.8 (C-10), 212.9 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-пиридин-2'-карбоксимидамид (250r).**



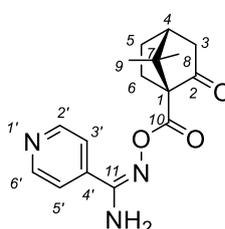
Белый порошок (340 мг, выход 70%).  $T_{пл}$  100.3-107.1°C.  $[\alpha]_D^{25.0} = +10$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 301.1421; найдено 301.1418. ИК (см<sup>-1</sup>): 3448, 3338, 2960, 1730, 1637, 1585, 1475, 1398, 1319, 1213, 1092, 1014, 800. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.20 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 3.7$ ,  $J = 9.1$ ,  $J = 12.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.86 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.1$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.00 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.04-2.12 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.14-2.17 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.48-2.63 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.35 (дд, 1H,  $J = 1.1$ ,  $J = 4.9$ , 4'-CH), 7.70 (дд, 1H,  $J = 1.7$ ,  $J = 7.6$ , 5'-CH), 8.14-8.17 (м, 1H, 3'-CH), 8.55-8.57 (м, 1H, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.6 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.4 (C-1), 121.3 (C-3'), 125.4 (C-5'), 136.6 (C-4'), 147.4 (C-2'), 148.3 (C-6'), 156.4 (C-11), 166.9 (C-10), 212.3 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-пиридин-3'-карбоксимидамид (250s).**



Белый порошок (440 мг, выход 90%).  $T_{пл}$  142.0-142.6°C.  $[\alpha]_D^{25.2} = +13$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 301.1421; найдено 301.1424. ИК (см<sup>-1</sup>): 3472, 3325, 2926, 1727, 1624, 1397, 1309, 1219, 1094, 1022, 918, 813, 715. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.18 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.46 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 12.9$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.85 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 4.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.00 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.14 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.17 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.50-2.53 (м, 1H, 4-CH), 2.55-2.60 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.32 (дд, 1H,  $J = 0.8$ ,  $J = 8.0$ , 5'-CH), 8.03-8.06 (м, 1H, 4'-CH), 8.68 (дд, 1H,  $J = 1.7$ ,  $J = 4.9$ , 6'-CH), 8.92-8.93 (м, 1H, 2'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.6 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.0 (C-6), 43.7 (C-3), 44.1 (C-4), 49.4 (C-7), 67.5 (C-1), 123.3 (C-6'), 127.2 (C-3'), 134.5 (C-4'), 147.7 (C-2'), 152.0 (C-6'), 157.2 (C-11), 166.8 (C-10), 212.8 (C-2).

***N'*-({[(1*S*,4*R*)-7,7-диметил-2-оксобикакло[2.2.1]гепт-1-ил]карбонил}окси)-пиридин-4'-карбоксимидамид (250t).**

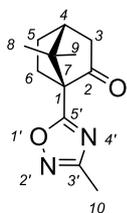


Белый порошок (390 мг, выход 80%).  $T_{пл}$  144.5-145.6°C.  $[\alpha]_D^{26.0} = +14$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.6$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 301.1421; найдено 301.1417. ИК (см<sup>-1</sup>): 3387, 3217, 2978, 1724, 1659, 1543, 1450, 1416, 1315, 1205, 1095, 1007, 833, 555. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.17 (с, 6H, 8-CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 1.45 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 12.8$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.83 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 1.99 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.05-2.14 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.14-2.17 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.47-2.52 (м, 1H, 4-CH), 2.54-2.60 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.59 (дд, 2H,  $J = 1.7$ ,  $J = 4.5$ , 3'-CH, 5'-CH), 8.66 (дд, 2H,  $J = 1.6$ ,  $J = 4.4$ , 2'-CH, 6'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 26.9 (C-6), 43.7 (C-3), 44.0 (C-4), 49.5 (C-7), 67.4 (C-1), 120.8 (C-3', C-5'), 138.5 (C-4'), 150.3 (C-2', C-6'), 157.2 (C-11), 166.7 (C-10), 212.8 (C-2).

**Общая методика циклизации карбоксимидамов 250a-t под действием тетрабутиламмония.**

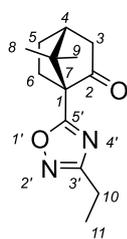
К раствору соответствующего карбоксимидамида **250a-t** (1 экв.) в 5 мл ТГФ добавили  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (0.25 экв.) (в виде раствора  $\text{Bu}_4\text{NF}$  в ТГФ (1 ммоль на 1 мл)) и кипятили с обратным холодильником в течение 30-60 минут в атмосфере воздуха до полной конверсии исходных имидамов **250a-t** (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). После завершения реакции растворитель удаляли на роторном испарителе, а сырой продукт растворяли в минимальном объеме хлороформа и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). В результате были получены целевые соединения **251a-t** с выходами 35-80% в виде белых порошков или бесцветных аморфных субстанций.

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-(3'-метил-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251a).**



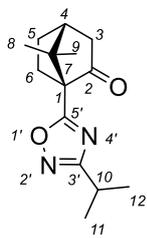
Бесцветная аморфная субстанция (200 мг, выход 65%).  $[\alpha]_D^{25.6} = +63$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.4$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2^+$  220.1206; найдено 220.1207. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3487, 2972, 1757, 1578, 1396, 1342, 1047, 951, 872, 689.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.02 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.54 (ддд, 1H,  $J = 4.1$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.01 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.1$ , *эндо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.06 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3- $\text{CH}_2$ ), 2.11-2.19 (м, 1H, *экзо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.23-2.24 (м, 1H, *экзо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.40 (с, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ), 2.54-2.60 (м, 1H, 4-CH), 2.60-2.66 (м, 1H, *экзо*-3- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.5 (C-10), 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.1 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.3 (C-1), 166.9 (C-3'), 175.7 (C-5'), 209.7 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-(3'-этил-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251b).**



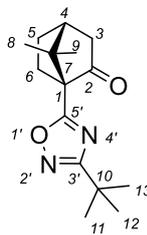
Бесцветная аморфная субстанция (210 мг, выход 75%).  $[\alpha]_D^{25.6} = +48$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.8$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2^+$  234.1363; найдено 234.1359. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3487, 2976, 1757, 1576, 1462, 1383, 1248, 1047, 951, 872.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.02 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.31 (т, 3H,  $J = 7.6$ , 11- $\text{CH}_3$ ), 1.51-1.56 (м, 1H, *эндо*-5- $\text{CH}_2$ ), 1.98-2.04 (м, 1H, *эндо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.06 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3- $\text{CH}_2$ ), 2.13-2.19 (м, 1H, *экзо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.23-2.25 (м, 1H, *экзо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.55-2.65 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3- $\text{CH}_2$ ), 2.76 (к, 2H,  $J = 7.5$ , 10- $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.2 (C-11), 19.5 (C-8 или C-9), 19.7 (C-10), 20.7 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.4 (C-7), 62.4 (C-1), 171.3 (C-3'), 175.5 (C-5'), 209.8 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-(3'-изопропил-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251c).**



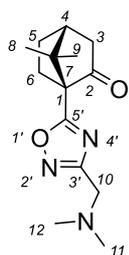
Бесцветная аморфная субстанция (240 мг, выход 75%).  $[\alpha]_D^{25.6} = +58$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.5). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 248.1569; найдено 248.1516. ИК (см<sup>-1</sup>): 3487, 2972, 1757, 1578, 1468, 1391, 1261, 1065, 951, 789. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.20 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.31 (д, 3H, *J* = 1.8, 11-CH<sub>3</sub> или 12-CH<sub>3</sub>), 1.32 (д, 3H, *J* = 1.8, 11-CH<sub>3</sub> или 12-CH<sub>3</sub>), 1.52 (ддд, 1H, *J* = 4.1, *J* = 9.4, *J* = 13.0, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.00 (ддд, 1H, *J* = 4.8, *J* = 9.3, *J* = 14.1, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.04 (д, 1H, *J* = 18.6, *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.17 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.21-2.23 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.54-2.58 (м, 1H, 4-CH), 2.59-2.65 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.07 (секстет, 1H, *J* = 7.0, 10-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.2 (C-11 или C-12), 20.4 (C-11 или C-12), 20.7 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 26.8 (C-10), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.0 (C-4), 50.4 (C-7), 62.4 (C-1), 174.7 (C-3'), 175.3 (C-5'), 209.9 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-(3'-*трет*-бутил-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251d).**



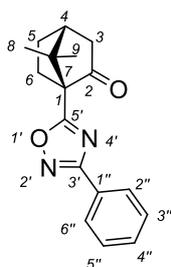
Белый порошок (150 мг, выход 60%). *T*<sub>пл.</sub> 46.3-48.6°C.  $[\alpha]_D^{26.0} = +27$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.3). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 262.1676; найдено 262.1678. ИК (см<sup>-1</sup>): 3471, 2974, 1751, 1578, 1468, 1352, 1194, 1047, 951, 889, 633. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.01 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.21 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.35 (с, 9H, 11-CH<sub>3</sub>, 12-CH<sub>3</sub>, 13-CH<sub>3</sub>), 1.53 (ддд, 1H, *J* = 4.0, *J* = 9.3, *J* = 13.0, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.01 (ддд, 1H, *J* = 4.9, *J* = 9.4, *J* = 14.2, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.03 (д, 1H, *J* = 18.6, *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.17 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.22-2.23 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.54-2.59 (м, 1H, 4-CH), 2.60-2.65 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 28.3 (C-11, C-12, C-13), 32.3 (C-10), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.3 (C-7), 62.4 (C-1), 175.1 (C-3'), 177.3 (C-5'), 210.0 (C-2).

**(1R,4R)-1-{3'-[(диметиламино)метил]-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил}-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он (251e).**



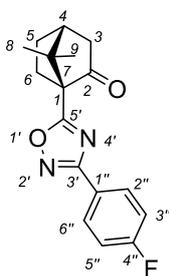
Желтая аморфная субстанция (160 мг, выход 50%).  $[\alpha]_D^{26.5} = +76$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1.5). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 263.1628; найдено [M<sup>+</sup>-H] 262.1553. ИК (см<sup>-1</sup>): 3481, 2970, 2773, 1757, 1574, 1456, 1338, 1045, 951, 852. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.00 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.20 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.53 (ддд, 1H, *J* = 4.0, *J* = 9.6, *J* = 13.0, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.00-2.07 (м, 1H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.04 (д, 1H, *J* = 18.6, *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.18 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.22-2.24 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.31 (с, 6H, 11-CH<sub>3</sub>, 12-CH<sub>3</sub>), 2.60-2.66 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 3.63 (с, 2H, 10-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 45.2 (C-11, C-12), 50.6 (C-7), 53.6 (C-10), 62.5 (C-1), 167.4 (C-3'), 176.1 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-(3'-фенил-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251f).**



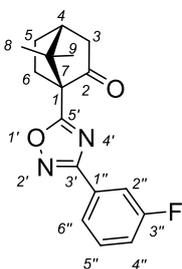
Бесцветная аморфная субстанция (160 мг, выход 60%).  $[\alpha]_D^{26.0} = +43$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 2.0). HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 282.1363; найдено 282.1366. ИК (см<sup>-1</sup>): 3487, 2970, 1755, 1568, 1446, 1364, 1288, 1088, 1028, 951, 694. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.07 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.29 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.57 (ддд, 1H, *J* = 4.5, *J* = 9.3, *J* = 13.0, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.09 (д, 1H, *J* = 18.5, *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.22 (м, 2H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.25-2.27 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.70 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.42-7.49 (м, 3H, 3''-CH, 4''-CH, 5''-CH), 8.07-8.09 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.5 (C-1), 126.8 (C-1''), 127.4 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3'', C-5''), 130.9 (C-4''), 168.1 (C-3'), 176.0 (C-5'), 209.7 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(4'-фторфенил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251g).**



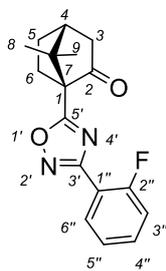
Белый порошок (140 мг, выход 55%).  $T_{пл}$  65.4-67.7°C.  $[\alpha]_D^{22.5} = +5$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 300.1269; найдено 300.1272. ИК (см<sup>-1</sup>): 3439, 2970, 1755, 1576, 1483, 1418, 1356, 1217, 1157, 1086, 1024, 847, 627. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.07 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.28 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.57 (ддд, 1H,  $J = 4.1, J = 9.2, J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.09 (д, 1H,  $J = 18.4$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.12 (м, 1H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.22 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.26-2.28 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.69 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.11-7.16 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 8.06-8.10 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.5 (C-1), 115.7 (C-2'' или C-6''), 115.9 (C-2'' или C-6''), 123.0 (C-1'',  $J^F = 3.1$ ), 129.5 (C-3'' или C-5''), 129.6 (C-3'' или C-5''), 164.4 (C-4'',  $J^F = 251.3$ ), 167.3 (C-3'), 176.1 (C-5'), 209.7 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(3'-фторфенил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251h).**



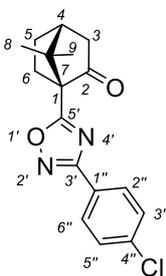
Белый порошок (180 мг, выход 50%).  $T_{пл}$  77.7-78.4°C.  $[\alpha]_D^{21.5} = +45$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 300.1269; найдено 300.1270. ИК (см<sup>-1</sup>): 3448, 2968, 1755, 1574, 1485, 1364, 1202, 1068, 860, 847, 783, 677. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.07 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.29 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.57-1.62 (м, 1H, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.06-2.29 (м, 4H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>, *эндо*-3-CH<sub>2</sub>, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.61-2.70 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.14-7.20 (м, 1H, 4''-CH), 7.39-7.46 (м, 1H, 2''-CH), 7.77-7.80 (м, 1H, 6''-CH), 7.87-7.90 (м, 1H, 5''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.2 (C-4), 50.5 (C-7), 62.6 (C-1), 114.6 (C-2'',  $J^F = 23.8$ ), 117.9 (C-4'',  $J^F = 21.2$ ), 123.1 (C-6'',  $J^F = 3.3$ ), 128.8 (C-1'',  $J^F = 8.6$ ), 130.3 (C-5'',  $J^F = 8.1$ ), 162.8 (C-3'',  $J^F = 246.8$ ), 167.3 (C-3',  $J^F = 3.0$ ), 176.3 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(2''-фторфенил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251i).**



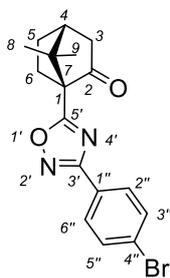
Бесцветная аморфная субстанция (290 мг, выход 65%).  $[\alpha]_D^{25.0} = +21$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.8$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_2\text{N}_2^+$  300.1269; найдено 300.1271. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3487, 2970, 1757, 1570, 1487, 1354, 1230, 1078, 951, 754, 665. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.07 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.29 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.58 (ддд, 1H,  $J = 3.8$ ,  $J = 9.0$ ,  $J = 12.7$ , *эндо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.09 (д, 1H,  $J = 18.4$ , *эндо*-3- $\text{CH}_2$ ), 2.07-2.14 (м, 1H, *эндо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.22 (м, 1H, *экзо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.27-2.28 (м, 1H, *экзо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.63-2.70 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3- $\text{CH}_2$ ), 7.18-7.27 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 7.44-7.49 (м, 1H, 4''-CH), 8.06-8.09 (м, 1H, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.2 (C-4), 50.5 (C-7), 62.5 (C-1), 115.1 (C-1'',  $J^F = 12.3$ ), 116.5 (C-3'',  $J^F = 21.0$ ), 124.2 (C-5'',  $J^F = 3.6$ ), 130.9 (C-6'',  $J^F = 1.8$ ), 132.5 (C-4'',  $J^F = 8.3$ ), 160.6 (C-2',  $J^F = 257.5$ ), 165.0 (C-3',  $J^F = 5.5$ ), 175.6 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(4''-хлорфенил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251j).**



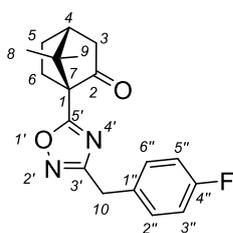
Белый порошок (250 мг, выход 70%).  $T_{\text{пл.}} 77.3\text{-}78.0^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{24.0} = +27$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.9$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{35}\text{ClO}_2\text{N}_2^+$  316.0973; найдено 316.0971. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 2972, 1753, 1585, 1564, 1470, 1406, 1358, 1094, 1014, 951, 839, 515. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.07 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.28 (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$  или 9- $\text{CH}_3$ ), 1.54-1.61 (м, 1H, *эндо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.07-2.23 (м, 3H, *эндо*-6- $\text{CH}_2$ , *эндо*-3- $\text{CH}_2$ , *экзо*-6- $\text{CH}_2$ ), 2.26-2.28 (м, 1H, *экзо*-5- $\text{CH}_2$ ), 2.61-2.70 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3- $\text{CH}_2$ ), 7.42-7.44 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 8.01-8.03 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.2 (C-4), 50.5 (C-7), 62.6 (C-1), 125.3 (C-1''), 128.8 (C-2'', C-6''), 129.0 (C-3'', C-5''), 137.1 (C-4''), 167.4 (C-3'), 176.3 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-1-[3'-(4''-бромфенил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он (251k).**



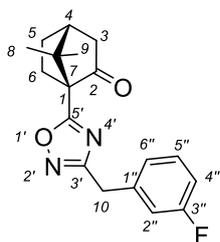
Белый порошок (120 мг, выход 35%).  $T_{пл}$  89.0-90.3°C.  $[\alpha]_D^{25.6} = +25$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.1$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>BrO<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 360.0468; найдено 360.0464. ИК (см<sup>-1</sup>): 3483, 2960, 1753, 1581, 1562, 1468, 1402, 1356, 1134, 1088, 1013, 951, 897, 835, 783, 630, 525. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.06 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.27 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.54-1.63 (м, 1H, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.07-2.27 (м, 4H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>, *эндо*-3-CH<sub>2</sub>, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.68 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.58-7.59 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 7.94-7.96 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.6 (C-1), 125.5 (C-1''), 125.7 (C-4''), 128.9 (C-2'', C-6''), 131.9 (C-3', C-5'), 167.4 (C-3'), 176.3 (C-5'), 209.2 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(4''-фторбензил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251l).**



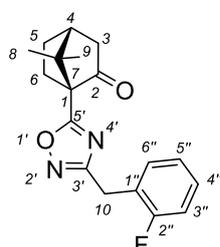
Бесцветная аморфная субстанция (270 мг, выход 65%).  $[\alpha]_D^{26.0} = +39$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.3$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 314.1425; найдено 314.1423. ИК (см<sup>-1</sup>): 2970, 1757, 1574, 1510, 1366, 1225, 1047, 951, 794, 530. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.99 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.53 (ддд, 1H,  $J = 4.2$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.1$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.00 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.2$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.06 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.17 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.22-2.24 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.53-2.59 (м, 1H, 4-CH), 2.60-2.65 (м, 1H, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 4.05 (с, 2H, 10-CH<sub>2</sub>), 6.96-7.00 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 7.25-7.29 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 27.1 (C-6), 31.4 (C-10), 43.6 (C-3), 44.0 (C-4), 50.5 (C-7), 62.4 (C-1), 115.2 (C-3'' или C-5''), 115.4 (C-3'' или C-5''), 130.35 (C-2'' или C-6''), 130.41 (C-2'' или C-6''), 131.0 (C-1'',  $J^F = 3.1$ ), 161.8 (C-4'',  $J^F = 245.3$ ), 169.0 (C-3'), 176.1 (C-5'), 209.7 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(3'-фторбензил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251m).**



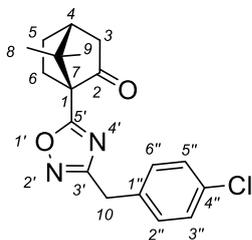
Бесцветная аморфная субстанция (100 мг, выход 50%).  $[\alpha]_D^{25.0} = +37$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.8$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 314.1425; найдено 314.1421. ИК (см<sup>-1</sup>): 2970, 1757, 1574, 1489, 1367, 1248, 1140, 1047, 951, 775, 683. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.00 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.51-1.56 (м, 1H, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 1.98-2.04 (м, 1H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.06 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.17 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.23-2.24 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.53-2.65 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2H, 10-CH<sub>2</sub>), 6.91-6.94 (м, 1H, 2''-CH), 7.02-7.04 (м, 1H, 4''-CH), 7.07-7.08 (м, 1H, 6''-CH), 7.24-7.28 (м, 1H, 5''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 27.1 (C-6), 31.9 (C-10), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.4 (C-1), 113.9 (C-2'',  $J^F = 21.0$ ), 115.9 (C-4'',  $J^F = 21.8$ ), 124.5 (C-6'',  $J^F = 2.7$ ), 129.9 (C-5'',  $J^F = 8.3$ ), 137.6 (C-1'',  $J^F = 7.7$ ), 162.7 (C-3',  $J^F = 246.1$ ), 168.6 (C-3'), 176.2 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(2''-фторбензил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251n).**



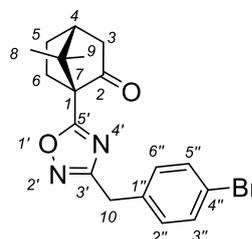
Бесцветная аморфная субстанция (170 мг, выход 55%).  $[\alpha]_D^{21.5} = +32$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.6$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 314.1425; найдено 314.1423. ИК (см<sup>-1</sup>): 3485, 2970, 1755, 1574, 1495, 1373, 1234, 1097, 1034, 951, 758. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.00 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.53 (ддд, 1H,  $J = 4.2$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.01 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.0$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.05 (д, 1H,  $J = 18.4$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.09-2.18 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.22-2.24 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.53-2.66 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 4.13 (с, 2H, 10-CH<sub>2</sub>), 7.01-7.09 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 7.20-7.28 (м, 1H, 4''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 25.5 (C-10,  $J^F = 4.1$ ), 26.7 (C-5), 27.1 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.4 (C-1), 115.3 (C-3'',  $J^F = 21.7$ ), 122.4 (C-1'',  $J^F = 15.6$ ), 124.0 (C-5'',  $J^F = 3.6$ ), 128.7 (C-4'',  $J^F = 8.1$ ), 130.8 (C-6'',  $J^F = 3.8$ ), 160.7 (C-2'',  $J^F = 246.5$ ), 168.3 (C-3'), 176.1 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(4''-хлорбензил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251o).**



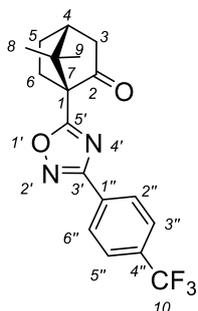
Белый порошок (200 мг, выход 50%).  $T_{пл}$  88.3-89.7°C.  $[\alpha]_D^{23.0} = +35$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.6$ ). HRMS ( $ESI^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{19}^{35}ClO_2N_2^+$  330.1130; найдено 330.1129. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3442, 2970, 1755, 1572, 1493, 1414, 1362, 1288, 1092, 1014, 951, 856, 773, 505.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.99 (с, 3H, 8- $CH_3$  или 9- $CH_3$ ), 1.18 (с, 3H, 8- $CH_3$  или 9- $CH_3$ ), 1.53 (ддд, 1H,  $J = 4.0$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5- $CH_2$ ), 2.00 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 14.1$ , *эндо*-6- $CH_2$ ), 2.05 (д, 1H,  $J = 18.3$ , *эндо*-3- $CH_2$ ), 2.10-2.17 (м, 1H, *экзо*-6- $CH_2$ ), 2.22-2.24 (м, 1H, *экзо*-5- $CH_2$ ), 2.52-2.58 (м, 1H, 4-CH), 2.60-2.65 (м, 1H, *экзо*-3- $CH_2$ ), 4.05 (с, 2H, 10- $CH_2$ ), 7.23-7.27 (м, 4H, 2''-CH, 3''-CH, 5''-CH, 6''-CH).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 26.6 (C-5), 27.1 (C-6), 31.6 (C-10), 43.6 (C-3), 44.0 (C-4), 50.5 (C-7), 62.4 (C-1), 128.6 (C-3'', C-5''), 130.2 (C-2'', C-6''), 132.8 (C-1''), 133.8 (C-4''), 168.8 (C-3'), 176.2 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-1-[3'-(4''-бромбензил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он (251p).**



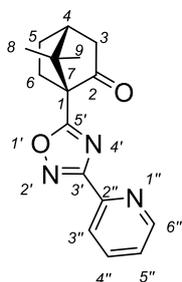
Белый порошок (320 мг, выход 65%).  $T_{пл}$  110.1-113.5°C.  $[\alpha]_D^{23.0} = +18$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.9$ ). HRMS ( $ESI^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{19}^{79}BrO_2N_2^+$  374.0624; найдено 374.0619. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3485, 2970, 1757, 1572, 1489, 1416, 1360, 1097, 1068, 1011, 951, 771, 679, 498.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.99 (с, 3H, 8- $CH_3$  или 9- $CH_3$ ), 1.18 (с, 3H, 8- $CH_3$  или 9- $CH_3$ ), 1.53 (ддд, 1H,  $J = 4.2$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 13.1$ , *эндо*-5- $CH_2$ ), 2.00 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.4$ ,  $J = 14.1$ , *эндо*-6- $CH_2$ ), 2.06 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3- $CH_2$ ), 2.10-2.18 (м, 1H, *экзо*-6- $CH_2$ ), 2.22-2.24 (м, 1H, *экзо*-5- $CH_2$ ), 2.52-2.58 (м, 1H, 4-CH), 2.60-2.65 (м, 1H, *экзо*-3- $CH_2$ ), 4.03 (с, 2H, 10- $CH_2$ ), 7.18-7.19 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 7.41-7.42 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.7 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.1 (C-6), 31.7 (C-10), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.5 (C-7), 62.4 (C-1), 120.9 (C-4''), 130.6 (C-3'', C-5''), 131.6 (C-2'', C-6''), 134.3 (C-1''), 168.7 (C-3'), 176.2 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(4''-(трифторметил)фенил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251q).**



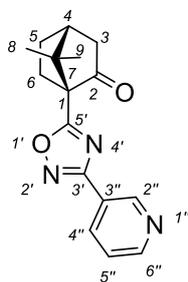
Белый порошок (360 мг, выход 80%).  $T_{пл}$  51.6°C.  $[\alpha]_D^{25.5} = +31$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.9$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> 350.1237; найдено 350.1241. ИК (см<sup>-1</sup>): 2972, 1759, 1568, 1418, 1325, 1169, 1130, 1065, 854. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.07 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.29 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.59 (ддд, 1H,  $J = 2.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.09 (ддд, 1H,  $J = 4.9$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 13.9$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.10 (д, 1H,  $J = 18.4$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.16-2.23 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.28-2.29 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.63-2.71 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.71 (д, 2H,  $J = 8.1$ , 3''-CH, 5''-CH), 8.21 (д, 2H,  $J = 8.1$ , 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.2 (C-4), 50.6 (C-7), 62.6 (C-1), 122.8 (C-10), 124.6 (C-4''), 125.6 (C-3'' или C-5''), 125.7 (C-3'' или C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 130.2 (C-1''), 167.2 (C-3'), 176.6 (C-5'), 209.5 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(пиридин-2''-ил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251r).**



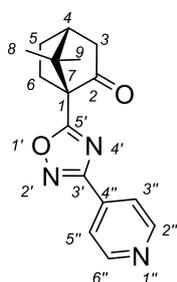
Белый порошок (200 мг, выход 65%).  $T_{пл}$  141.4-141.6°C.  $[\alpha]_D^{25.5} = +33$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup> 283.1315; найдено 283.1313. ИК (см<sup>-1</sup>): 3460, 2958, 1743, 1585, 1365, 1159, 1022, 951, 746, 714. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.06 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.28 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.55-1.60 (м, 1H, *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.10 (д, 1H,  $J = 18.6$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.11-2.28 (м, 3H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.64-2.80 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.39 (дд, 1H,  $J = 1.0$ ,  $J = 7.6$ , 4''-CH), 7.73 (дд, 1H,  $J = 1.7$ ,  $J = 7.7$ , 5''-CH), 8.14-8.17 (м, 1H, 3''-CH), 8.78-8.79 (м, 1H, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 19.6 (C-8 или C-9), 20.9 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.3 (C-6), 43.6 (C-3), 44.2 (C-4), 50.7 (C-7), 62.7 (C-1), 123.3 (C-3''), 125.3 (C-5''), 136.8 (C-4''), 146.4 (C-2''), 150.3 (C-6''), 167.9 (C-3'), 177.0 (C-5'), 209.5 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(пиридин-3''-ил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251s).**



Белый порошок (250 мг, выход 60%).  $T_{пл.}$  78.6-79.7°C.  $[\alpha]_D^{25.5} = +32$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.7$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{17}O_2N_3^+$  283.1315; найдено 283.1317. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3468, 2957, 1751, 1566, 1433, 1354, 1088, 1026, 949, 822, 708. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.07 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.28 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.58 (ддд, 1H,  $J = 4.3$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 13.0$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.10 (д, 1H,  $J = 18.7$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.11 (ддд, 1H,  $J = 4.8$ ,  $J = 9.5$ ,  $J = 14.3$ , *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.16-2.23 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.27-2.29 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.70 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.38-7.41 (м, 1H, 5''-CH), 8.34-8.36 (м, 1H, 4''-CH), 8.71-8.72 (дд, 1H,  $J = 1.7$ ,  $J = 4.9$ , 6''-CH), 9.30-9.32 (м, 1H, 2''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.2 (C-6), 43.6 (C-3), 44.1 (C-4), 50.6 (C-7), 62.6 (C-1), 123.0 (C-3''), 123.4 (C-5''), 134.7 (C-4''), 148.6 (C-2''), 151.8 (C-6''), 166.2 (C-3'), 176.6 (C-5'), 209.6 (C-2).

**(1R,4R)-7,7-диметил-1-[3'-(пиридин-4''-ил)-1',2',4'-оксадиазол-5'-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-он (251t).**



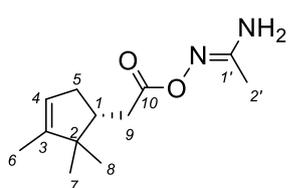
Белый порошок (240 мг, выход 65%).  $T_{пл.}$  60.8-61.5°C.  $[\alpha]_D^{25.0} = +29$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.4$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{17}O_2N_3^+$  283.1315; найдено 283.1315. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3481, 2970, 1757, 1583, 1556, 1472, 1416, 1369, 1311, 1213, 951, 837, 752, 696. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.08 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.29 (с, 3H, 8-CH<sub>3</sub> или 9-CH<sub>3</sub>), 1.59 (ддд, 1H,  $J = 4.2$ ,  $J = 9.5$ ,  $J = 12.9$ , *эндо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.09 (д, 1H,  $J = 18.5$ , *эндо*-3-CH<sub>2</sub>), 2.10-2.14 (м, 1H, *эндо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.17-2.22 (м, 1H, *экзо*-6-CH<sub>2</sub>), 2.27-2.29 (м, 1H, *экзо*-5-CH<sub>2</sub>), 2.62-2.69 (м, 2H, 4-CH, *экзо*-3-CH<sub>2</sub>), 7.94-7.95 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 8.74-8.75 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 19.5 (C-8 или C-9), 20.8 (C-8 или C-9), 26.7 (C-5), 27.3 (C-6), 43.6 (C-3), 44.2 (C-4), 50.6 (C-7), 62.7 (C-1), 121.3 (C-2'', C-6''), 134.2 (C-4''), 150.5 (C-3'', C-5''), 166.7 (C-3'), 177.0 (C-5'), 209.2 (C-2).

**Общая методика взаимодействия (+)-камфоленовой кислоты (+)-216 с N-гидроксиимидами.**

(+)-Камфоленовую кислоту (+)-216 (300 мг, 1.80 ммоль, 1.0 экв.) и CDI (350 мг, 2.15 ммоль, 1.2 экв.) растворили в  $CH_2Cl_2$  (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3-5 часов в атмосфере воздуха. Затем в раствор добавляли соответствующий N-гидроксиимид (2.15 ммоль, 1.2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в

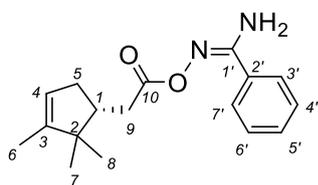
течение 8-10 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). Затем раствор концентрировали до минимального объема на роторном испарителе и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). В результате были получены целевые соединения **252a,b** с выходами 90, 80% соответственно в виде белых порошков.

***N'*-({2-[(1*R*)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]ацетил}окси)этанамид (252a).**



Белый порошок (360 мг, выход 90%).  $T_{\text{пл.}}$  57.5-58.9°C.  $[\alpha]_D^{24.0} = +6$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.5$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2^+$  224.1519; найдено 224.1516. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3414, 3331, 3201, 2958, 1736, 1655, 1431, 1298, 1192, 1130, 1012, 876. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.77 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.56-1.59 (м, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.85-1.92 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ ), 1.95 (с, 3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 2.24-2.50 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ , 1H, 1-CH, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 4.76 (ш.с., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.19 (ш.с., 1H, 4-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.5 (C-7 или C-8), 16.9 (C-2'), 19.7 (C-7 или C-8), 25.4 (C-6), 34.1 (C-5), 35.5 (C-9), 46.3 (C-1), 46.5 (C-2), 121.4 (C-4), 147.8 (C-3), 154.8 (C-1'), 170.7 (C-10).

***N'*-({2-[(1*R*)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]ацетил}окси)бензимидамид (252b).**



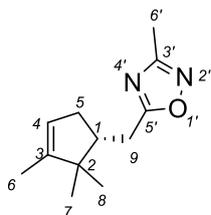
Белый порошок (400 мг, выход 80%).  $T_{\text{пл.}}$  96.7-100.6°C.  $[\alpha]_D^{24.0} = +11$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2^+$  286.1676; найдено 286.1677. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3483, 3333, 2959, 1740, 1630, 1566, 1408, 1367, 1298, 1186, 1134, 885, 777, 706. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.80 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.01 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.59-1.60 (м, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.92-2.00 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.26-2.36 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.42 (т, 1H,  $J = 10.8$ , 1-CH), 2.42-2.50 (м, 1H, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.56-2.61 (м, 1H, 9- $\text{CH}_2$ ), 5.10 (ш.с., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.22 (ш.с., 1H, 4-CH), 7.36-7.47 (м, 3H, 4'-CH, 5'-CH, 6'-CH), 7.67-7.70 (м, 2H, 3'-CH, 7'-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.5 (C-7 или C-8), 19.8 (C-7 или C-8), 25.4 (C-6), 34.1 (C-5), 35.5 (C-9), 46.2 (C-1), 46.8 (C-2), 121.4 (C-4), 126.6 (C-3', C-7'), 128.6 (C-4', C-6'), 130.9 (C-5'), 131.0 (C-2'), 147.8 (C-3), 156.0 (C-1'), 170.9 (C-10).

**Общая методика циклизации карбоксимидамов **252a,b** под действием тетрабутиламония.**

К раствору соответствующего карбоксимидама **252a,b** (1 экв.) в 5 мл ТГФ добавили  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (0.25 экв.) (в виде раствора  $\text{Bu}_4\text{NF}$  в ТГФ (1 ммоль на 1 мл)) и кипятили с обратным холодильником в течение 30-60 минут в атмосфере воздуха до полной конверсии имидамов **252a,b** (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). После завершения реакции

растворитель удаляли на ротормном испарителе, а сырой продукт растворяли в минимальном объеме хлороформа и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). В результате были получены целевые соединения **253a,b** с выходами 90, 95% соответственно в виде бесцветных аморфных субстанций.

### 3'-метил-5'-{[(1R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]метил}-1',2',4'-оксадиазол (253a).

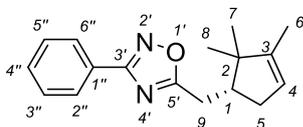


Белая аморфная субстанция (290 мг, выход 90%).  $[\alpha]_D^{24.0} = +5$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.6$ ).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ON}_2^+$  206.1414; найдено 206.1418.

ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2868, 1583, 1437, 1392, 1340, 1221, 1144, 1014, 798.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.84 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 0.97 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.585-1.589 (м, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.89-1.98 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.23-2.33 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ , 1-CH), 2.35 (с, 3H, 6'- $\text{CH}_3$ ), 2.76-2.81 (м, 1H, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.91-2.95 (м, 1H, 9- $\text{CH}_2$ ), 5.19 (ш.с., 1H, 4-CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.5 (C-7 или C-8), 12.5 (C-6'), 19.6 (C-7 или C-8), 25.4 (C-6), 27.1 (C-5), 35.2 (C-9), 46.8 (C-2), 47.7 (C-1), 121.2 (C-4), 147.7 (C-3), 166.9 (C-3'), 181.2 (C-5').

### 3'-фенил-5'-{[(1R)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]метил}-1',2',4'-оксадиазол (253b).



Белая аморфная субстанция (350 мг, выход 95%).  $[\alpha]_D^{24.0} = -4$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.1$ ).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ON}_2^+$  268.1570; найдено 268.1548. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3039, 2956, 1570, 1446, 1364, 1117, 1070, 1014, 906, 777, 692, 579.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.89 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.01 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.609-1.614 (м, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 1.99-2.04 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.32-2.43 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ , 1-CH), 2.87-2.93 (м, 1H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.02-3.06 (м, 1H, 9- $\text{CH}_2$ ), 5.23 (ш.с., 1H, 4-CH), 7.44-7.48 (м, 3H, 3''-CH, 4''-CH, 5''-CH), 8.05-8.07 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.5 (C-7 или C-8), 19.7 (C-7 или C-8), 25.4 (C-6), 27.3 (C-5), 35.3 (C-9), 46.9 (C-2), 47.7 (C-1), 121.3 (C-4), 126.8 (C-1''), 127.3 (C-2'', C-6''), 128.7 (C-3'', C-5''), 130.9 (C-4''), 147.8 (C-3), 168.1 (C-3'), 179.9 (C-5').

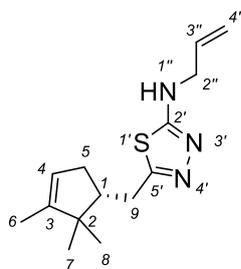
### Синтез 1,3,4-тиадиазола **255** из (+)-камфоленовой кислоты (+)-**216**.

К раствору (+)-камфоленовой кислоты (+)-**216** (100 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.) в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили оксалилхлорид (52 мкл, 0.6 ммоль, 1 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). Растворитель упарили на ротормном испарителе, полученный хлорангидрид (+)-камфоленовой кислоты использовали в следующей стадии синтеза.

Гидразин солянокислый ( $N_2H_4 \cdot 2HCl$ ) (950 мг, 9 ммоль, 1 экв.) растворили в 10 мл  $CH_2Cl_2$  при перемешивании в ледяной бане в присутствии триэтиламина (1.5 мл, 1.2 экв.). В полученную смесь добавляли раствор хлорангидрида (+)-камфоленовой кислоты (~0.066 экв.), полученный ранее, в 5 мл  $CH_2Cl_2$  небольшими порциями в течение 5-6 часов. После окончания добавления, смесь перемешивали при охлаждении еще 1 час в атмосфере воздуха. Далее смесь обработали дистиллированной водой в делительной воронке (2·20 мл). Водный слой повторно экстрагировали  $CH_2Cl_2$ . Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель удалили на роторном испарителе, а полученный гидразид (+)-камфоленовой кислоты сразу растворили в 10 мл этанола и добавили аллилизотиоцианат (58 мкл, 0.6 ммоль, 1 экв.), триэтиламин (1 мл). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии гидразида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $CHCl_3$ ). После окончания реакции, растворитель удалили на роторном испарителе, сырой продукт растворили в 1 мл смеси  $CHCl_3$ :гексан (1:4) и очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , элюент градиент  $CHCl_3$  20-50% в *n*-гексане).

В результате был получен 1,3,4-тиадиазол **255** (60 мг, выход 40%) в виде желтого порошка.

***N''*-аллил-5'-{[(1*R*)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]метил}-1',3',4'-тиадиазол-2'-амин (255).**



Желтый порошок (60 мг, выход 40%).  $T_{пл}$  101.9°C.  $[\alpha]_D^{22.0} = +40$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 0.2$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $C_{14}H_{21}N_3^{32}S^+$  263.1451; найдено 263.1449. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3097, 2937, 2760, 1570, 1499, 1440, 1356, 1273, 1192, 1086, 987, 932, 777. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.83 (с, 3H, 7- $CH_3$  или 8- $CH_3$ ), 0.99 (с, 3H, 7- $CH_3$  или 8- $CH_3$ ), 1.59 (ш.с., 3H, 6- $CH_3$ ), 1.85-1.90 (м, 1H, 5- $CH_2$ ), 2.19-2.32 (м, 2H, 5- $CH_2$ , 1-CH), 2.55 (дд, 1H,  $J = 11.1$ ,  $J = 15.3$ , 9- $CH_2$ ), 2.68 (м, дд, 1H,  $J = 3.9$ ,  $J = 15.3$ , 9- $CH_2$ ), 4.58-4.73 (м, 2H, 4''- $CH_2$ ). 5.11 (д, 1H,  $J = 17.2$ , 2''- $CH_2$ ), 5.20 (ш.с., 1H, 4-CH), 5.26 (д, 1H,  $J = 10.5$ , 2''- $CH_2$ ), 5.83-5.91 (м, 1H, 3''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 12.5 (C-7 или C-8), 19.6 (C-7 или C-8), 25.4 (C-6), 26.1 (C-5), 35.3 (C-9), 45.8 (C-2''), 46.5 (C-1), 46.8 (C-2), 118.3 (C-4''), 121.4 (C-4), 130.4 (C-3''), 147.6 (C-3), 152.5 (C-2'), 167.1 (C-5').

**Синтез 1,3,4-оксадиазола 257 из (+)-камфоленовой кислоты (+)-216.**

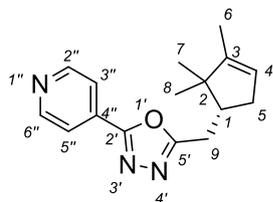
К раствору (+)-камфоленовой кислоты (+)-**216** (100 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.) в 5 мл  $CH_2Cl_2$  добавили оксалилхлорид (52 мкл, 0.6 ммоль, 1 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере воздуха до полной конверсии исходной кислоты (ход

реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). Растворитель упарили на роторном испарителе, полученный хлорангидрид (+)-камфоленовой кислоты растворили в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и добавили изониазид (82 мг, 0.6 ммоль, 1 экв.), пиридин (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 8 часов в атмосфере воздуха до полной конверсии хлорангидрида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ). После окончания реакции, полученный смешанный гидразид (+)-камфоленовой кислоты без обработки и выделения растворили в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавили DIPEA (300 мкл, 1.8 ммоль, 3 экв.), *n*-тозилхлорид (170 мг, 0.09 ммоль, 1.5 экв.). Раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре в атмосфере воздуха до полной конверсии исходного гидразида (ход реакции контролировали ТСХ, элюент  $\text{CHCl}_3$ ).

Смесь обработали насыщенным водным раствором хлорида натрия в делительной воронке (3·20 мл). Водный слой повторно экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удалили на роторном испарителе. Полученный сырой продукт растворили в 1мл  $\text{CHCl}_3$  и очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

В результате был получен 1,3,4-оксадиазол **257** (88 мг, выход 55%) в виде белого порошка.

**4''-(5'-{[(1*R*)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]метил}-1',3',4'-оксадиазол-2'-ил)пиридин (257).**



Белый порошок (88 мг, выход 55%).  $T_{\text{пл.}}$  59.3-63.3°C.  $[\alpha]_D^{24.5} = -11$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 2.0$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ON}_3^+$  269.1523; найдено 269.1517. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3043, 2953, 2845, 1556, 1414, 1217, 1014, 968, 833, 708, 521. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.89 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$  или 8- $\text{CH}_3$ ), 1.601-1.604 (м, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.00-2.06 (м, 1H, 5- $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.37 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ , 1-CH), 2.89 (дд, 1H,  $J = 10.5$ ,  $J = 15.1$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.68 (м, дд, 1H,  $J = 4.2$ ,  $J = 15.1$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 5.21 (ш.с., 1H, 4-CH), 7.86-7.87 (м, 2H, 3''-CH, 5''-CH), 8.77-8.78 (м, 2H, 2''-CH, 6''-CH). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.4 (C-7 или C-8), 19.5 (C-7 или C-8), 25.4 (C-6), 26.1 (C-5), 35.2 (C-9), 46.8 (C-2), 47.4 (C-1), 120.0 (C-3'', C-5''), 121.1 (C-4), 130.9 (C-4''), 147.8 (C-3), 150.7 (C-2'', C-6''), 162.7 (C-5'), 167.9 (C-2').

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Реакция бицикло[2.2.1]гептанов-2 ((+)-камфоры, (-)-фенхона, норкамфоры) с анилинами, содержащими OH, SH, или NH<sub>2</sub> группу в положении 2, при нагревании без растворителя или кипячении в феноле, в присутствии каталитического количества безводного хлористого цинка, приводит к разрыву бициклического остова по связи C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> для (+)-камфоры и норкамфоры и по связи C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> для (-)-фенхона, с образованием производных бензоазолов.
2. Циклоконденсация (+)-камфорной кислоты с 1,2-диаминами без растворителя или в расплаве фенола приводит к образованию конденсированных производных имидазола, а с 1,3-диаминами – конденсированных производных пиримидина.
3. Найден удобный одnoreакторный способ синтеза *N*-замещенных 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионон реакцией ангидрида (+)-камфорной кислоты с: первичными алифатическими аминами и аминоспиртами без растворителя; первичными аминами, содержащими дополнительную вторичную или третичную аминогруппу, в этаноле; первичными аминами, содержащими (гетеро)ароматический заместитель, в *o*-ксилоле.
4. Впервые показана возможность конструирования ядра 1,2,4-оксадиазола за счет модификации карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты, в результате которой образуются замещенные оксадиазолы, содержащие фрагмент каркасного строения в положении 5 гетероцикла.

## Список сокращений и условных обозначений

- АГС – азотсодержащее гетероциклическое соединение
- ГХ-МС – газовая хроматография-масс спектрометрия
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамид
- m* – *мета*-положение
- o* – *орто*-положение
- p* – *пара*-положение
- РСА – рентгеноструктурный анализ
- СТВ – сверхтонкое взаимодействие
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ЦНС – центральная нервная система
- экв. – эквивалент
- ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
- ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
- A2780 – опухолевые клеточные линии яичников
- Ac – ацил
- Ar – арил
- Bn – бензил
- Boc – *трет*-бутоксикарбонильная группа
- Bu – бутил
- CC<sub>50</sub> – концентрация, подавляющая жизнеспособность клеток на 50% по сравнению с контролем
- CDI – *N,N*-карбонилдиимидазол
- CPET – перенос электронов, связанный с протонами (Coupled Proton-Electron Transfer)
- CSI – хлорсульфонил изоцианат
- CT-26 – опухолевые клеточные линии толстой кишки
- de* – диастереомерный избыток
- DGPTI – динамическая газофазная термоизомеризация
- DIPEA – диизопропилэтиламин
- DMAP – 4-диметиламинопиридин
- Dowtherm A – эвтектическая смесь бифенила и дифенилоксида
- ee* – энантиомерный избыток

Et – этил  
NBUTU – 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурониум гексафторофосфат  
HeLa – опухолевые клеточные линии шейки матки  
HL-60 – клеточные линии рака крови  
IC<sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования  
*in situ* – в реакционной смеси  
*in vitro* – эксперименты вне живого организма  
MCF7 – опухолевые клеточные линии груди  
MCPBA – *meta*-хлорнадбензойная кислота  
MDA-MB-231 – опухолевые клеточные линии груди  
Me – метил  
MIC – минимальная ингибирующая концентрация  
MW – микроволновое излучение  
NMO – *N*-оксид *N*-метилморфолина  
PEG – полиэтиленгликоль  
Ph – фенил  
pH – показатель кислотности среды  
PPA – полифосфорная кислота  
Pr – пропил  
Py – пиридин  
SMMC-7721 – опухолевые клеточные линии печени  
SI – индекс селективности (отношение 50%-токсической концентрации соединения и 50%-ингибирующей активности)  
TBAF – тетрабутиламмоний фторид  
TBSOTf – *tert*-бутилдиметилсилилтрифлат  
TC<sub>50</sub> – концентрация, подавляющая жизнеспособность клеток на 50% по сравнению с контролем  
Tf – трифторметансульфонат  
TFA – трифторуксусная кислота  
TsCl – тозилхлорид  
TsOH – толуолсульфоновая кислота  
TMS – триметилсилил

## Список литературы

1. Christianson D.W. Unearthing the roots of the terpenome // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008. Vol. 12, № 2. P. 141–150.
2. Zielińska-Błajet M., Feder-Kubis J. Monoterpenes and their derivatives—recent development in biological and medical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 19. P. 1–38.
3. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Yarovaya O.I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure Appl. Chem.* 2017. P. 1–13.
4. Bhoi M.N. et al. Synthesis, biological evaluation and computational study of novel isoniazid containing 4H-Pyrimido[2,1-b]benzothiazoles derivatives // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS*, 2019. Vol. 177. P. 12–31.
5. Naito T. Development of new synthetic reactions for nitrogen-containing compounds and their application // *Chem. Pharm. Bull.* 2008. Vol. 56, № 10. P. 1367–1383.
6. Kerru N. et al. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications // *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 8.
7. Danielli L.J. et al. Influence of monoterpenes in biological activities of nectandra megapotamica (Spreng.) mez essential oils // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, № 3.
8. Koziol A. et al. An Overview of the Pharmacological Properties and Potential Applications of Natural Monoterpenes // *Mini-Reviews Med. Chem.* 2014. Vol. 14, № 14. P. 1156–1168.
9. Koziol A. et al. Synthesis of nitrogen-containing monoterpenoids with antibacterial activity // *Nat. Prod. Res. Taylor & Francis*, 2020. Vol. 34, № 8. P. 1074–1079.
10. Chernyshov V. V et al. The first example of the stereoselective synthesis and crystal structure of a spirobicycloquinazolinone based on (–)-fenchone and anthranilamide // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 2019. Vol. 75, № 12. P. 1675–1680.
11. Chernyshov V. V. et al. Single-stage synthesis of heterocyclic alkaloid-like compounds from (+)-camphoric acid and their antiviral activity // *Mol. Divers.* 2020. Vol. 24, № 1. P. 61–67.
12. Chernyshov V. V. et al. Synthesis of cyclic D-(+)-camphoric acid imides and study of their antiviral activity // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020. Vol. 56, № 6. P. 763–768.
13. Chernyshov V. V. et al. Unexpected Ring Opening During the Imination of Camphor-Type Bicyclic Ketones // *European J. Org. Chem.* 2021. Vol. 2021, № 3. P. 452–463.
14. Santos P.L. et al. Preparation, Characterization, and Pharmacological Activity of Cymbopogon winterianus Jowitt ex Bor (Poaceae) Leaf Essential Oil of  $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes // *Evidence-based Complement. Altern. Med.* 2015. Vol. 2015.
15. De Souza Siqueira Quintans J. et al. Improvement of p-cymene antinociceptive and anti-

- inflammatory effects by inclusion in  $\beta$ -cyclodextrin // *Phytomedicine*. Elsevier GmbH., 2013. Vol. 20, № 5. P. 436–440.
16. Aumeeruddy-Elalfi Z. et al. Selected essential oils inhibit key physiological enzymes and possess intracellular and extracellular antimelanogenic properties in vitro // *J. Food Drug Anal.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 26, № 1. P. 232–243.
  17. Guimarães A.G., Quintans J.S.S., Quintans-Júnior L.J. Monoterpenes with analgesic activity - A systematic review // *Phyther. Res.* 2013. Vol. 27, № 1. P. 1–15.
  18. Siqueira-Lima P.S. et al.  $\beta$ -Cyclodextrin Complex Containing *Lippia grata* Leaf Essential Oil Reduces Orofacial Nociception in Mice - Evidence of Possible Involvement of Descending Inhibitory Pain Modulation Pathway // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014. Vol. 114, № 2. P. 188–196.
  19. Brito R.G. et al. Citronellol, a monoterpene alcohol, reduces nociceptive and inflammatory activities in rodents // *J. Nat. Med.* 2012. Vol. 66, № 4. P. 637–644.
  20. De Cássia Da Silveira E Sá R., Andrade L.N., De Sousa D.P. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes // *Molecules*. 2013. Vol. 18, № 1. P. 1227–1254.
  21. Dadalıođlu I., Evrendilek G.A. Chemical compositions and antibacterial effects of essential oils of Turkish oregano (*Origanum minutiflorum*), bay laurel (*Laurus nobilis*), Spanish lavender (*Lavandula stoechas* L.), and fennel (*Foeniculum vulgare*) on common foodborne pathogens // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52, № 26. P. 8255–8260.
  22. Chen W., Vermaak I., Viljoen A. Camphor-A fumigant during the black death and a coveted fragrant wood in ancient egypt and babylon-A review // *Molecules*. 2013. Vol. 18, № 5. P. 5434–5454.
  23. Marmulla R., Harder J. Microbial monoterpene transformationsâ€”a review // *Front. Microbiol.* 2014. Vol. 5. P. 1–14.
  24. Khaleel C., Tabanca N., Buchbauer G.  $\alpha$ -Terpineol, a natural monoterpene: A review of its biological properties // *Open Chem.* 2018. Vol. 16, № 1. P. 349–361.
  25. Liu L. et al. Gold and silver nanoparticles supported on metal-organic frameworks: a highly active catalyst for three-component coupling reaction // *Chem. Res. Chinese Univ.* 2016. Vol. 32, № 3. P. 443–450.
  26. Serra M.E.S., Murtinho D., Paz V. Enantioselective alkylation of aromatic aldehydes with (+)-camphoric acid derived chiral 1,3-diamine ligands // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017. Vol. 28, № 2. P. 381–386.
  27. Fang W.-Y. et al. Synthetic approaches and pharmaceutical applications of chloro-containing molecules for drug discovery: A critical review // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson SAS, 2019. Vol. 173. P. 117–153.
  28. Kerru N. et al. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson SAS, 2018. Vol. 152. P. 436–488.

29. Mikhalchenko O. et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic compounds derived from monoterpenoids // *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22, № 6. P. 3026–3034.
30. Sokolova A.S. et al. Curare-like camphor derivatives and their biological activity // *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2015. Vol. 41, № 2. P. 178–185.
31. Sokolova A.S. et al. Synthesis and in vitro study of novel borneol derivatives as potent inhibitors of the influenza A virus // *Medchemcomm.* 2017. Vol. 8, № 5. P. 960–963.
32. Ponomarev K. et al. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene moieties // *Med. Chem. Res. Springer US*, 2015. Vol. 24, № 12. P. 4146–4156.
33. Il'ina I. V. et al. Unusual reactions of (+)-Car-2-ene and (+)-Car-3-ene with aldehydes on K10 clay // *Helv. Chim. Acta.* 2010. Vol. 93, № 11. P. 2135–2150.
34. Pavlova A. et al. Potent Neuroprotective Activity of Monoterpene Derived 4-[(3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-Hexahydro-3,3,6-trimethylisobenzofuran-1-yl]-2-methoxyphenol in MPTP Mice Model // *Lett. Drug Des. Discov.* 2014. Vol. 11, № 5. P. 611–617.
35. Sokolova A.S. et al. Discovery of a New Class of Inhibitors of Vaccinia Virus Based on (–)-Borneol from *Abies sibirica* and (+)-Camphor // *Chem. Biodivers.* 2018. Vol. 15, № 9.
36. Kononova A.A. et al. N-Heterocyclic borneol derivatives as inhibitors of Marburg virus glycoprotein-mediated VSIV pseudotype entry // *Medchemcomm. Royal Society of Chemistry*, 2017. Vol. 8, № 12. P. 2233–2237.
37. Sokolova A.S. et al. Synthesis and biological activity of heterocyclic borneol derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53, № 3. P. 371–377.
38. Sokolova A.S. et al. Synthesis of (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid derivatives and investigations in vitro and in silico of their antiviral activity as the inhibitors of flavivirus infections // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68, № 5. P. 1041–1046.
39. Vega-Peñaloza A. et al. Stereoselective synthesis of chiral pyrrolidine derivatives of (+)- $\alpha$ -pinene containing a  $\beta$ -amino acid moiety // *Synth.* 2013. Vol. 45, № 17. P. 2458–2468.
40. Davis F.A. et al. Chemistry of Oxaziridines. 3. Asymmetric Oxidation of Organosulfur Compounds Using Chiral 2-Sulfonyloxaziridines // *J. Am. Chem. Soc.* 1982. Vol. 104, № 20. P. 5412–5418.
41. Maresca A., Supuran C.T. (R)-/(S)-10-Camphorsulfonyl-substituted aromatic/heterocyclic sulfonamides selectively inhibit mitochondrial over cytosolic carbonic anhydrases // *Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier Ltd*, 2011. Vol. 21, № 5. P. 1334–1337.
42. Sokolova A. et al. Synthesis and analgesic activity of new  $\alpha$ -truxillic acid derivatives with monoterpene fragments // *Med. Chem. Res. Springer US*, 2016. Vol. 25, № 8. P. 1608–1615.
43. Thota N. et al. Citral derived amides as potent bacterial NorA efflux pump inhibitors // *Bioorganic Med. Chem.* 2008. Vol. 16, № 13. P. 6535–6543.

44. Afanasyev O.I. et al. Direct Reductive Amination of Camphor Using Iron Pentacarbonyl as Stoichiometric Reducing Agent: Features and Limitations // *European J. Org. Chem.* 2020. Vol. 2020, № 39. P. 6289–6294.
45. da Silva E.T. et al. Synthesis and biological activities of camphor hydrazone and imine derivatives // *Sci. Pharm.* 2016. Vol. 84, № 3. P. 467–483.
46. Beattie D. et al. A physical properties based approach for the exploration of a 4-hydroxybenzothiazolone series of  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists as inhaled long-acting bronchodilators // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* Elsevier Ltd, 2010. Vol. 20, № 17. P. 5302–5307.
47. Gyrdymova Y. V. et al. Synthesis and Antioxidant Activity of New Neomenthyl and Caranyl Thiotriazoles // *Chem. Nat. Compd.* 2018. Vol. 54, № 5. P. 883–888.
48. Gyrdymova Y. V. et al. Synthesis and Antioxidant Activity of Myrtanylthiotriazoles // *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53, № 5. P. 895–900.
49. Arora A., Teegardin K.A., Weaver J.D. Reductive Alkylation of 2-Bromoazoles via Photoinduced Electron Transfer: A Versatile Strategy to Csp2-Csp3 Coupled Products // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17, № 15. P. 3722–3725.
50. Wunderlich S., Knochel P. Atom-economical preparation of aryl- And heteroaryl-lanthanum reagents by directed ortho metalation by using tmp3[La] // *Chem. - A Eur. J.* 2010. Vol. 16, № 11. P. 3304–3307.
51. Gonda T. et al. Stereoselective Synthesis, Synthetic and Pharmacological Application of Monoterpene-Based 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 19, № 1. P. 81.
52. Gangloff A.R. et al. Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42, № 8. P. 1441–1443.
53. Lin G.S. et al. Synthesis and antifungal activity of novel myrtenal-based 4-Methyl-1,2,4-triazole-thioethers // *Molecules.* 2017. Vol. 22, № 2. P. 4–13.
54. Lin G. et al. Synthesis and Biological Activity of Novel Myrtenal-Derived 2-Acyl-1,2,4-triazole-3-thione Compounds // *Chinese J. Org. Chem.* 2018. Vol. 38, № 8. P. 2085–2092.
55. Patil P. et al. Versatile Protecting-Group Free Tetrazolomethane Amine Synthesis by Ugi Reaction // *ACS Comb. Sci.* 2016. Vol. 18, № 3. P. 170–175.
56. Lee S., Hartwig J.F. Improved catalysts for the palladium-catalyzed synthesis of oxindoles by amide  $\alpha$ -arylation. Rate acceleration, use of aryl chloride substrates, and a new carbene ligand for asymmetric transformations // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66, № 10. P. 3402–3415.
57. Pelegrí A.S. et al. Unexpected ring expansion of an enantiopure imidazoline carbene ligand // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8, № 14. P. 3049–3051.
58. Obieziurska M. et al. Bioselectivity induced by chirality of new terpenyl organoselenium compounds // *Materials (Basel).* 2019. Vol. 12. P. 3579.

59. Pacuła A.J. et al. New chiral ebselen analogues with antioxidant and cytotoxic potential // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 492.
60. Martins S.C. et al. Synthesis and evaluation of the trypanocidal activity of a series of 1,3,4-thiadiazoles derivatives of R-(+)-limonene benzaldehyde-thiosemicarbazones // *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25, № 6. P. 1193–1203.
61. Vandresen F. et al. Novel R-(+)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS*, 2014. Vol. 79. P. 110–116.
62. Dvornikova I.A. et al. Synthesis and antioxidant properties of benzimidazole derivatives with isobornylphenol fragments // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68, № 5. P. 1000–1005.
63. Wang Y. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel  $\beta$ -pinene-based thiazole derivatives as potential anticancer agents via mitochondrial-mediated apoptosis pathway // *Bioorg. Chem. Elsevier*, 2019. Vol. 84, № September 2018. P. 468–477.
64. Sokolova A.S. et al. Synthesis and antiviral activity of camphor-based 1,3-thiazolidin-4-one and thiazole derivatives as Orthopoxvirus-reproduction inhibitors // *Medchemcomm. Royal Society of Chemistry*, 2018. Vol. 9, № 10. P. 1746–1753.
65. Artyushin O.I. et al. Synthesis of camphene derivatives using click chemistry methodology and study of their antiviral activity // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27, № 10. P. 2181–2184.
66. Artyushin O.I. et al. Synthesis of Camphene and Cytisine Conjugates Using Click Chemistry Methodology and Study of Their Antiviral Activity // *Chem. Biodivers.* 2019. Vol. 16, № 11.
67. Zhu Z. et al. Copper-catalyzed synthesis of thiazol-2-yl ethers from oxime acetates and xanthates under redox-neutral conditions // *Chem. Commun. Royal Society of Chemistry*, 2018. Vol. 54, № 30. P. 3767–3770.
68. Basappa et al. Solution-phase synthesis of novel  $\Delta^2$ -isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties // *Bioorganic Med. Chem.* 2003. Vol. 11, № 21. P. 4539–4544.
69. Sadashiva M.P. et al. Anti-cancer activity of novel dibenzo[b,f]azepine tethered isoxazoline derivatives // *BMC Chem. Biol.* 2012. Vol. 12.
70. Kesornpun C. et al. Water-Assisted Nitrile Oxide Cycloadditions: Synthesis of Isoxazoles and Stereoselective Syntheses of Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2016. Vol. 55, № 12. P. 3997–4001.
71. Wei B. et al. Synthesis and antibacterial activity of new pinanyl nitrogen-containing heterocycles // *Chinese J. Org. Chem.* 2013. Vol. 33, № 10. P. 2196–2204.
72. Liao S. et al. One-pot synthesis and antimicrobial evaluation of novel 3-cyanopyridine derivatives of (-)- $\beta$ -pinene // *Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 26, № 6. P. 1512–1515.

73. Vyas D.H. et al. Synthesis and antimicrobial activity of some new cyanopyridine and cyanopyrans towards mycobacterium tuberculosis and other microorganisms // *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* 2009. Vol. 48, № 6. P. 833–839.
74. Vasilyev E.S., Bagryanskaya I.Y., Tkachev A. V. Syntheses of chiral nopinane-annelated pyridines of C<sub>2</sub> and D<sub>2</sub>-symmetry: X-ray structures of the fused derivatives of 4,5-diazafluorene, 4,5-diaza-9H-fluoren-9-one, and 9,9'-bi-4,5-diazafluorenylidene // *Mendeleev Commun. Elsevier Srl*, 2017. Vol. 27, № 2. P. 128–130.
75. Kokina T.E., Glinskaya L.A., Tkachev A. V. STRUCTURE AND PHOTOLUMINESCENCE OF Zn ( II ) AND Cd ( II ) COMPLEXES WITH CHIRAL bis-PYRIDINE CONTAINING FRAGMENTS OF NATURAL (–) -  $\alpha$  -PINENE // *J. Struct. Chem.* 2017. Vol. 58, № 5. P. 1032–1041.
76. Ustimenko Y.P. et al. Synthesis of chiral nopinane annelated 3-methyl-1-aryl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines by condensation of pinocarvone oxime with 1-aryl-1H-pyrazol-5-amines // *Mendeleev Commun. Elsevier Srl*, 2018. Vol. 28, № 6. P. 584–586.
77. Gyónfalvi S., Szakonyi Z., Fülöp F. Synthesis and transformation of novel cyclic  $\beta$ -amino acid derivatives from (+)-3-carene // *Tetrahedron Asymmetry*. 2003. Vol. 14, № 24. P. 3965–3972.
78. Nozari M. et al. New Pyrazole- and Benzimidazole-derived Ligand Systems // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55, № 6. P. 1291–1307.
79. LeCloux D.D. et al. Optically Active and C<sub>3</sub>-Symmetric Tris(pyrazolyl)hydroborate and Tris(pyrazolyl)phosphine Oxide Ligands: Synthesis and Structural Characterization // *Organometallics*. 1994. Vol. 13, № 7. P. 2855–2866.
80. Kulhánek J., Ludwig M., Bureš F. One-step and Solvent-free synthesis of terpene-fused pyrazines // *Arkivoc*. 2010. Vol. 2010, № 2. P. 315–322.
81. Chen L.-A. et al. Design and Synthesis of Camphor-derived Chiral [1,2,4]Triazolo[4,3- a ]tetrahydroquinoline N-Heterocyclic Carbene Precursors by Pd-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Hydrazides with a Pyridyl Triflate Derivative // *Asian J. Org. Chem.* 2013. Vol. 2, № 4. P. 294–298.
82. Hintermann L. et al. The AZARYPHOS family of ligands for ambifunctional catalysis: Syntheses and use in ruthenium-catalyzed anti-markovnikov hydration of terminal alkynes // *Chem. - A Eur. J.* 2009. Vol. 15, № 29. P. 7167–7179.
83. Gaillard S., Cazin C.S.J., Nolan S.P. N-Heterocyclic carbene gold(I) and copper(I) complexes in C-H bond activation // *Acc. Chem. Res.* 2012. Vol. 45, № 6. P. 778–787.
84. Ingleson M.J., Layfield R.A. N-Heterocyclic carbene chemistry of iron: Fundamentals and applications // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48, № 30. P. 3579–3589.
85. Wang F. et al. Chiral NHC-metal-based asymmetric catalysis // *Coord. Chem. Rev. Elsevier B.V.*, 2012. Vol. 256, № 9–10. P. 804–853.
86. Dröge T., Glorius F. Das Maß aller Ringe - N-heterocyclische Carbene // *Angew. Chemie*.

2010. Vol. 122, № 39. P. 7094–7107.
87. Zhao X., Dirocco D.A., Rovis T. N-heterocyclic carbene and Brønsted acid cooperative catalysis: Asymmetric synthesis of trans - $\gamma$ -Lactams // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133, № 32. P. 12466–12469.
  88. Dirocco D.A., Rovis T. Catalytic asymmetric intermolecular Stetter reaction of enals with nitroalkenes: Enhancement of catalytic efficiency through bifunctional additives // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133, № 27. P. 10402–10405.
  89. Jian T.Y. et al. N-heterocyclic carbene catalysis: Enantioselective formal [2+2] cycloaddition of ketenes and N-sulfinylanilines // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2011. Vol. 50, № 39. P. 9104–9107.
  90. Li Y., Feng Z., You S.L. D-Camphor-derived triazolium salts for catalytic intramolecular crossed aldehyde-ketone benzoin reactions // *Chem. Commun.* 2008. № 19. P. 2263–2265.
  91. Chen Y.K. et al. (2S)-(-)-3-exo-(MORPHOLINO)ISOBORNEOL [(-)-MIB] ([1R-(exo,exo)]-1,7,7-Trimethyl-3-morpholin-4-yl-bicyclo[2.2.1] heptan-2-ol) // *Org. Synth.* 2005. Vol. 82. P. 87–92.
  92. Kerr M.S., Read De Alaniz J., Rovis T. An efficient synthesis of achiral and chiral 1,2,4-triazolium salts: Bench stable precursors for N-heterocyclic carbenes // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70, № 14. P. 5725–5728.
  93. Jia M., You S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Intramolecular N-Tethered Aldehyde–Ketone Benzoin Reactions // *ACS Catal.* 2013. Vol. 3, № 4. P. 622–624.
  94. Li Y. et al. Highly enantioselective intramolecular Michael reactions by d-camphor-derived triazolium salts // *Chem. Commun.* 2009. № 39. P. 5823–5825.
  95. Rong Z.Q. et al. D-camphor-derived triazolium salts for enantioselective intramolecular Stetter reactions // *Synlett.* 2011. № 7. P. 1033–1037.
  96. Jia M.Q., You S.L. Desymmetrization of cyclohexadienones via D-camphor-derived triazolium salt catalyzed intramolecular Stetter reaction // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48, № 51. P. 6363–6365.
  97. Rafiński Z., Kozakiewicz A., Rafińska K. (-)- $\beta$ -Pinene-Derived N-Heterocyclic Carbenes: Application to Highly Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction // *ACS Catal.* 2014. Vol. 4, № 5. P. 1404–1408.
  98. Rafiński Z., Kozakiewicz A. Enantioselective Synthesis of Chromanones Bearing Quaternary Substituted Stereocenters Catalyzed by (1R)-Camphor-Derived N-Heterocyclic Carbenes // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80, № 15. P. 7468–7476.
  99. Bosiak M.J., Pakulski M.M. Asymmetric reduction of  $\alpha$ -keto aldoxime o -ethers // *Synthesis (Stuttg).* 2011. № 2. P. 316–324.
  100. Nagai S.-I. et al. Synthesis and central nervous system stimulant activity of camphor-1,2,4-benzotriazines fused with five and six-membered heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* 1998.

Vol. 35, № 2. P. 293–296.

101. Nagai S., Ueda T. Synthesis and Central Nervous System Stimulant Activity of Camphor-1,2,3-triazine fused with Diphenylcyclopropanone and Camphor-1,2,3-triazine N-Oxides. // *J. Heterocycl. Chem.* 2000. Vol. 37. P. 1663–1664.
102. Sharma R.L. et al. Synthesis of some indole based spiro and condensed heterocycles as potential biologically active agents // *J. Heterocycl. Chem.* 2008. Vol. 45, № 6. P. 1775–1781.
103. Soliman A.M. et al. Synthesis and biological activity of dihydroimidazole and 3,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,3,5]triazins // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS*, 2012. Vol. 47, № 1. P. 138–142.
104. Brousse B.N. et al. Behavior of thiosemicarbazones derived from some terpenones under acetyating conditions // *Arkivoc.* 2002. Vol. 2002, № 10. P. 14–23.
105. Rafiński Z., Kozakiewicz A., Rafińska K. Highly efficient synthesis of spirocyclic (1R)-camphor-derived triazolium salts: Application in the catalytic asymmetric benzoin condensation // *Tetrahedron.* 2014. Vol. 70, № 35. P. 5739–5745.
106. Rafiński Z. Enantioselective benzoin condensation catalyzed by spirocyclic terpene-based N-heterocyclic carbenes // *Tetrahedron.* 2016. Vol. 72, № 15. P. 1860–1867.
107. Lin G.S. et al. Synthesis and biological activities of  $\alpha$ -pinenebased dithiadiazoles // *Holzforchung.* 2014. Vol. 68, № 1. P. 75–83.
108. Popov S.A. et al. Synthesis of new chiral heterocycles of the pyrazole and 2-isoxazoline types from (+)-3-carene. // *Tetrahedron: Asymmetry.* 1994. Vol. 5, № 3. P. 479–489.
109. Tkachev A. V. et al. Conversion of terpenic compounds to  $\omega$ -ketonitriles // *Synth. Commun.* 1990. Vol. 20, № 14. P. 2123–2132.
110. Tkachev A. V., Rukavishnikov A. V. Enaminones of the 2-Acetylcyclopent-1-en-1-ylamine Type Derived from the Terpenic Compounds Limonene, 3-Carene and  $\delta$ -Cadinol // *Mendeleev Commun.* 1992. Vol. 2, № 4. P. 161–162.
111. Ishmuratov G.Y. et al. Transformations of peroxide olefin ozonolysis products in methanol in the presence of water // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49, № 10. P. 1415–1419.
112. Huang D. et al. Synthesis and Antifungal Activities of 2-Substituted Acylamino-5-( $\alpha$ -campholenic aldehyde)-based-1, 3, 4-thiadiazole Compounds // *Chem. Ind. For. Prod.* 2016. Vol. 36, № 1. P. 61–69.
113. Vrbková E. et al. Solvent Influence on Selectivity in  $\alpha$ -Pinene Oxide Isomerization Using MoO<sub>3</sub>-Modified Zeolite BETA // *Catalysts.* 2020. Vol. 10, № 11. P. 1244.
114. Wei C.X., Bian M., Gong G.H. Tetrazolium compounds: Synthesis and applications in medicine // *Molecules.* 2015. Vol. 20, № 4. P. 5528–5553.
115. Jung M.E., Lal H., Gatch M.B. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: Recent developments // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002. Vol. 26, № 4. P.

- 429–439.
116. Aziz H. et al. Synthesis, single crystal analysis, biological and docking evaluation of tetrazole derivatives // *Heliyon*. 2018. Vol. 4, № 9.
  117. Eshghi H., Hassankhani A. Preparation of 1,5-fused tetrazoles under solvent-free conditions // *Synth. Commun.* 2005. Vol. 35, № 8. P. 1115–1120.
  118. Nowicka-Scheibe J. Easy Access to cis -3- ( Benzoxazol-2- yl ) cyclopentanecarboxylic Acids from Camphorquinone and o-Aminophenols via an Unexpected Opening of Camphor Ring // *Synth. Commun.* 2013. Vol. 43. P. 2198–2207.
  119. Juteau F. et al. Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil // *Fitoterapia*. 2002. Vol. 73, № 6. P. 532–535.
  120. Tirillini B., Velasquez E., Pellegrino R. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Piper angustifolium* // *Planta Med.* 1996. Vol. 62, № 04. P. 372–373.
  121. Kamdem D.P., Gage D.A. Chemical composition of essential oil from the root bark of *Sassafras albidum* // *Planta Med.* 1995. Vol. 61, № 6. P. 574–575.
  122. Viljoen A. et al. *Osmitopsis asteriscoides* (Asteraceae)-the antimicrobial activity and essential oil composition of a Cape-Dutch remedy // *J. Ethnopharmacol.* 2003. Vol. 88, № 2–3. P. 137–143.
  123. Hammerschmidt F.J. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Jasonia candicans* and *J. montana* // *Planta Med.* 1993. Vol. 59, № 1. P. 68–70.
  124. Sokolova A.S. et al. Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1 // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 127. P. 661–670.
  125. Sokolova A.S. et al. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 105. P. 263–273.
  126. Aponte J.C. et al. Separation of unsaturated organic compounds using silver-thiolate chromatographic material // *J. Chromatogr. A.* Elsevier B.V., 2012. Vol. 1240. P. 83–89.
  127. Aponte J.C., Dillon J.T., Huang Y. The unique liquid chromatographic properties of Group 11 transition metals for the separation of unsaturated organic compounds // *J. Sep. Sci.* 2013. Vol. 36, № 16. P. 2563–2570.
  128. Zubavichus Y. V., Slovokhotov Y.L. X-ray synchrotron radiation in physicochemical studies // *Usp. Khim.* 2001. Vol. 70, № 5. P. 458–463.
  129. Okuma K. et al. First Isolation of Thione-Propiolic Acid Adducts  $\gamma$ . Synthesis of // *European J. Org. Chem.* 2003. P. 3727–3729.
  130. Okuma K. et al. Reaction of selenofenchone with propiolic acid: first instance of Wagner-Meerwein rearrangement in selone // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48, № 47. P. 8311–8313.
  131. Rüedi G., Nagel M., Hansen H.-J. Stereo- and Regioselectivity in Dynamic Gas-Phase

- Thermoisomerization (DGPTI): Novel Route to  $\alpha$ -Campholanic Acid and Derivatives // *Org. Lett.* 2003. Vol. 5, № 15. P. 2691–2693.
132. Rüedi G., Laikov D.N., Hansen H.-J. An Unusual DominoRetro-Ene–Conia Reaction: Regio- and Stereoselective One-Carbon Ring Expansion of Fenchol Derivatives // *Helv. Chim. Acta.* 2004. Vol. 87, № 8. P. 1990–2021.
133. Brinck T., Haerberlein M., Jonsson M. A computational analysis of substituent effects on the O–H bond dissociation energy in phenols: Polar versus radical effects // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119, № 18. P. 4239–4244.
134. Chaudhuri P., Wieghardt K. Phenoxyl Radical Complexes // *Progress in Inorganic Chemistry.* 2002. Vol. 50. P. 151–216.
135. Weinberg D.R. et al. Proton-Coupled Electron Transfer // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112, № 7. P. 4016–4093.
136. Kundu S. et al. Proton-Coupled Oxidation of a Diarylamine: Amido and Aminyl Radical Complexes of Ruthenium(II) // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57, № 19. P. 11948–11960.
137. Cheng C.W., Lee Y.P., Witek H.A. Theoretical investigation of molecular properties of the first excited state of the thiophenoxyl radical // *J. Phys. Chem. A.* 2008. Vol. 112, № 47. P. 11998–12006.
138. Cadogan J.I.G. et al. Reactions of 2-(pyrrol-1-yl)benzyl radicals and related species under flash vacuum pyrolysis conditions // *Org. Biomol. Chem.* 2009. Vol. 7, № 24. P. 5173–5183.
139. Samanta D., Saha P., Ghosh P. Proton-Coupled Oxidation of Aldimines and Stabilization of H-Bonded Phenoxyl Radical-Phenol Skeletons // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58, № 22. P. 15060–15077.
140. Brooks M.A., Scott L.T. 1,2-Shifts of Hydrogen Atoms in Aryl Radicals // *J. Am. Chem. Soc.* 1999. Vol. 121, № 23. P. 5444–5449.
141. Van Hoomissen D.J., Vyas S. 1,2-H Atom Rearrangements in Benzyloxyl Radicals // *J. Phys. Chem. A.* 2019. Vol. 123, № 2. P. 492–504.
142. Wright A.D., Bowen R.D. Investigation of the mechanism of alkyl radical elimination from ionised pentenyl methyl and hexenyl methyl ethers by analysis of the collision-induced dissociation mass spectra of C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sup>+</sup> and C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup> ions // *Can. J. Chem.* 1993. Vol. 71, № 7. P. 1073–1085.
143. Gavrilov K. et al. P,N-Bidentate Phosphites with a Chiral Ketimine Fragment, Their Application in Enantioselective Allylic Substitution and Comparison with Phosphine-Analogues // *Synthesis (Stuttg).* 2007. № 11. P. 1717–1723.
144. Orio M. et al. Geometric and electronic structures of phenoxyl radicals hydrogen bonded to neutral and cationic partners // *Chem. - A Eur. J.* 2012. Vol. 18, № 17. P. 5416–5429.
145. Wanke R. et al. Persistent hydrogen-bonded and non-hydrogen-bonded phenoxyl radicals //

- Chem. - A Eur. J. 2011. Vol. 17, № 42. P. 11882–11892.
146. Huynh M.H. V., Meyer T.J. Proton-coupled electron transfer // *Chem. Rev.* 2007. Vol. 107, № 11. P. 5004–5064.
  147. Rhile I.J., Mayer J.M. One-electron oxidation of a hydrogen-bonded phenol occurs by concerted proton-coupled electron transfer // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126, № 40. P. 12718–12719.
  148. Benisvy L. et al. Phenoxyl radicals hydrogen-bonded to imidazolium: Analogues of tyrosyl D. of photosystem II: High-field EPR and DFT studies // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2005. Vol. 44, № 33. P. 5314–5317.
  149. Maraš N., Kočevar M. Boric acid-catalyzed direct condensation of carboxylic acids with benzene-1,2-diamine into benzimidazoles // *Helv. Chim. Acta.* 2011. Vol. 94, № 10. P. 1860–1874.
  150. Mamedov V.A., Murtazina A.M. Recyclization reactions leading to benzimidazoles // *Russ. Chem. Rev.* 2011. Vol. 80, № 5. P. 397–420.
  151. Lee Y.S. et al. Significant facilitation of metal-free aerobic oxidative cyclization of imines with water in synthesis of benzimidazoles // *Tetrahedron. Elsevier Ltd*, 2015. Vol. 71, № 4. P. 532–538.
  152. Bachhav H.M., Bhagat S.B., Telvekar V.N. Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline, benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent // *Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd*, 2011. Vol. 52, № 43. P. 5697–5701.
  153. Sri Ramya P.V. et al. Hypervalent iodine(III) catalyzed rapid and efficient access to benzimidazoles, benzothiazoles and quinoxalines: Biological evaluation of some new benzimidazole-imidazo[1,2-a]pyridine conjugates // *Arab. J. Chem. King Saud University*, 2020. Vol. 13, № 1. P. 120–133.
  154. Wang D., Gao F. Quinazoline derivatives: Synthesis and bioactivities // *Chem. Cent. J.* 2013. Vol. 7, № 1. P. 1–15.
  155. Jinous Asgarpanah. Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. // *African J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 6, № 22. P. 1573–1580.
  156. Liu W. et al. Rapid and sensitive detection of the inhibitive activities of acetyl- and butyryl-cholinesterases inhibitors by UPLC-ESI-MS/MS // *J. Pharm. Biomed. Anal. Elsevier B.V.*, 2014. Vol. 94. P. 215–220.
  157. Astulla A. et al. Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities // *J. Nat. Med.* 2008. Vol. 62, № 4. P. 470–472.
  158. Nenaah G. Toxicity and growth inhibitory activities of methanol extract and the  $\beta$ -carboline alkaloids of *Peganum harmala* L. against two coleopteran stored-grain pests // *J. Stored Prod. Res. Elsevier Ltd*, 2011. Vol. 47, № 3. P. 255–261.
  159. Rashmi A. et al. Quinazolinone: an Overview // *Int. Res. J. Pharm.* 2011. Vol. 2, № 12. P. 22–

- 28.
160. Peng J. et al. Antiviral alkaloids produced by the mangrove-derived fungus *cladosporium* sp. PJX-41 // *J. Nat. Prod.* 2013. Vol. 76, № 6. P. 1133–1140.
161. Kumar K.S. et al. Synthesis, antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinazoline-4(3)H-ones // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS*, 2010. Vol. 45, № 11. P. 5474–5479.
162. Valeur E., Bradley M. Amide bond formation: Beyond the myth of coupling reagents // *Chem. Soc. Rev.* 2009. Vol. 38, № 2. P. 606–631.
163. Chandrika P.M. et al. Synthesis of novel 4,6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell lines // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43, № 4. P. 846–852.
164. Tipparaju S.K. et al. Identification and Development of Novel Inhibitors of *Toxoplasma gondii* Enoyl Reductase // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53, № 17. P. 6287–6300.
165. Sun A. et al. Nonpeptide inhibitors of measles virus entry // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49, № 17. P. 5080–5092.
166. Bhat M.A., Al-Omar M.A. Synthesis, characterization, and in vitro anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of terpene Schiff bases // *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22, № 9. P. 4522–4528.
167. Kazemi F., Kiasat A.R., Mombaini B. Simple preparation of symmetrical carboxylic acid anhydrides by means of  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{SOCl}_2$  // *Synth. Commun.* 2007. Vol. 37, № 18. P. 3219–3223.
168. Makarov V. et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones // *EMBO Mol. Med.* 2014. Vol. 6, № 3. P. 372–383.
169. Dashti Y., Grkovic T., Quinn R.J. Predicting natural product value, an exploration of anti-TB drug space // *Nat. Prod. Rep.* 2014. Vol. 31, № 8. P. 990–998.
170. Goldman R.C. Why are membrane targets discovered by phenotypic screens and genome sequencing in *Mycobacterium tuberculosis*? // *Tuberculosis. Elsevier Ltd*, 2013. Vol. 93, № 6. P. 569–588.
171. Ekins S. et al. Computational databases, pathway and cheminformatics tools for tuberculosis drug discovery // *Trends Microbiol. Elsevier Ltd*, 2011. Vol. 19, № 2. P. 65–74.
172. Piccaro G. et al. Activity of lipophilic and hydrophilic drugs against dormant and replicating *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antibiot. (Tokyo). Nature Publishing Group*, 2015. Vol. 68, № 11. P. 711–714.
173. Sistanizad M. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Iranian tuberculosis patients: Role of isoniazid metabolic Polymorphism // *Iran. J. Pharm. Res.* 2011. Vol. 10, № 3. P. 633–639.

174. Gwon Y. et al. Antiviral Activity of Benzavir-2 against Emerging Flaviviruses // *Viruses*. 2020. Vol. 12, № 3. P. 351.
175. Singh I.P., Gupta S., Kumar S. Thiazole Compounds as Antiviral Agents: An Update // *Med. Chem. (Los. Angeles)*. 2020. Vol. 16, № 1. P. 4–23.
176. Saudi M. et al. Synthesis and evaluation of imidazole-4,5- and pyrazine-2,3-dicarboxamides targeting dengue and yellow fever virus // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS*, 2014. Vol. 87. P. 529–539.
177. Spizzichino S. et al. Design, Synthesis and Discovery of N,N'-Carbazoyl-aryl-urea Inhibitors of Zika NS5 Methyltransferase and Virus Replication // *ChemMedChem*. 2020. Vol. 15, № 4. P. 385–390.
178. Macor J.E. et al. Synthesis and use of 5-vinyl-1,2,4-oxadiazoles as Michael acceptors. A rapid synthesis of the potent muscarinic agonist L-670,548 // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61, № 10. P. 3228–3229.
179. Arshad M., Khan T.A., Khan M.A. 1,2,4-Oxadiazole Nucleus With Versatile Biological Applications. // *Int. J. Pharma Sci. Res.* 2014. Vol. 5, № 7. P. 303–316.
180. Arshad M. 1,3,4-Oxadiazole Nucleus With Versatile Pharmacological Applications: a Review. // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2014. Vol. 5, № 4. P. 1124–1137, 14 pp.
181. Huynh U. et al. Formation, Alkylation, and Hydrolysis of Chiral Nonracemic N-Amino Cyclic Carbamate Hydrazones: An Approach to the Enantioselective  $\alpha$ -Alkylation of Ketones // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83, № 21. P. 12951–12964.
182. Kovács D. et al. A facile access to novel steroidal 17-2'-(1',3',4')-oxadiazoles, and an evaluation of their cytotoxic activities in vitro // *Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier Ltd*, 2014. Vol. 24, № 5. P. 1265–1268.
183. Yang S.-J. et al. Regioselective Synthesis of 2-Amino-Substituted 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Reagent-Based Cyclization of Thiosemicarbazide Intermediate // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78, № 2. P. 438–444.
184. Kovács D. et al. An efficient approach to novel 17-5'-(1',2',4')-oxadiazolyl androstenes via the cyclodehydration of cytotoxic O-steroidacylamidoximes, and an evaluation of their inhibitory action on 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase // *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Ltd*, 2013. Vol. 70. P. 649–660.
185. Braga A.L. et al. "One-pot" synthesis of chiral N-protected  $\alpha$ -amino acid-derived 1,2,4-oxadiazoles // *Synthesis (Stuttg)*. 2004. № 10. P. 1589–1594.
186. Das B.C. et al. Design and synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazole containing retinoids from a retinoic acid receptor agonist // *Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd*, 2011. Vol. 52, № 19. P. 2433–2435.
187. Barroso S. et al. New chiral hydroxyoxazolines based on ketopinic acid and their use in the asymmetric Diels-Alder reaction // *Synlett*. 2007. № 17. P. 2659–2662.

188. Zhang H.Z., Zhao Z.L., Zhou C.H. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson SAS, 2018. Vol. 144. P. 444–492.
189. Sauers R.R. Oxidation of Camphor with Peracetic Acid // *J. Am. Chem. Soc.* 1959. Vol. 81, № 4. P. 925–927.
190. Hu H., Faraldos J.A., Coates R.M. Scope and mechanism of intramolecular aziridination of cyclopent-3-enyl- methylamines to 1-azatricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptanes with lead tetraacetate // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131, № 33. P. 11998–12006.
191. Grošelj U. et al. Synthesis and preliminary biological evaluations of (+)-isocampholenic acid-derived amides // *Mol. Divers.* 2016. Vol. 20, № 3. P. 667–676.
192. Jain A.K. et al. 1,3,4-thiadiazole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities // *Chem. Biol. Drug Des.* 2013. Vol. 81, № 5. P. 557–576.
193. Glotova T.E. et al. Synthesis and tuberculostatic activity of 3,5-substituted 2-acylmethyl-1,3,4-thiadiazoles // *Pharm. Chem. J.* 1990. Vol. 24, № 11. P. 830–832.
194. Rathore A. et al. In vivo anti-inflammatory activity and docking study of newly synthesized benzimidazole derivatives bearing oxadiazole and morpholine rings // *Bioorganic Chemistry.* 2017. Vol. 70. 107–117 p.
195. Husain A. et al. Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* Elsevier Ltd, 2012. Vol. 22, № 17. P. 5438–5444.
196. Kovács D. et al. Efficient access to novel androsteno-17-(1',3',4')-oxadiazoles and 17 $\beta$ -(1',3',4')-thiadiazoles via N-substituted hydrazone and N, N'-disubstituted hydrazine intermediates, and their pharmacological evaluation in vitro // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 98. P. 13–29.
197. Kadi A.A. et al. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42, № 2. P. 235–242.
198. Damalanka V.C. et al. Oxadiazole-Based Cell Permeable Macrocyclic Transition State Inhibitors of Norovirus 3CL Protease // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59, № 5. P. 1899–1913.
199. Nagendra G. et al. A convenient synthesis of 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole based peptidomimetics employing diacylhydrazines derived from amino acids // *Tetrahedron Lett.* Elsevier Ltd, 2010. Vol. 51, № 48. P. 6338–6341.
200. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. 1976. 1–541 p.