

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

НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи



Соколова Анастасия Сергеевна

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ПРОИЗВОДНЫХ КАМФОРЫ И БОРНЕОЛА**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., профессор
Салахутдинов Н.Ф.

Новосибирск – 2016

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Превращения камфоры и борнеола, приводящие к биологически активным веществам (литературный обзор)	7
1.1 Химические трансформации камфоры протекающие по карбонильной группе	8
1.2 Модификация камфоры по C-3 положению	13
1.3 Модификация камфоры по C-10 положению	19
1.4 Модификация камфоры по C-1 и C-10 положению.....	21
1.5 Борнеол в синтезе биологически активных соединений	23
1.6 Получение и применение борниламина в синтезе биологически активных веществ	26
1.7 Заключение.....	31
Глава 2. Обсуждение результатов	33
2.1 Синтез иминопроводных (+)-камфоры	33
2.2 Синтез аналогов 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола	37
2.3 Синтез симметричных дииминов на основе (+)-камфоры.....	40
2.4 Синтез дикватернизованных производных камфоры	44
2.5 Синтез гетероциклических производных (-)-борнеола.....	46
2.5.1 Синтез азотсодержащих гетероциклов (-)-борнеола	48
2.5.2 Синтез гетероциклических производных (-)-борнеола, на основе трансформаций 2-меркаптобензимидазола и его аналогов	50
2.6 Синтез производных α -труксировой кислоты, содержащих природный фрагмент борнильной структуры	54
2.7 Разработка и валидация аналитической методики количественного определения Камфецина в плазме крови	59
2.7.1 Разработка аналитической методики количественного определения Камфецина в плазме крови	60
2.7.2 Валидация методики определения Камфецина в плазме крови	63
Глава 3. Результаты фармакологических исследований синтезированных производных (+)-камфоры и (-)-борнеола	69
3.1 Противовирусная активность некоторых производных в отношении вируса гриппа	69
3.2 Анальгетическая активность производных α -труксировой кислоты.....	76
3.3 Миорелаксантная активность дикватернизованных производных (+)-камфоры.....	76
3.4 Оценка токсичности и мутагенности некоторых кватернизованных солей, содержащих терпеновый фрагмент	77
Глава 4. Экспериментальная часть	79

Выводы.....	133
Список сокращений.....	135
Список используемой литературы	136

Введение

Актуальность темы исследования. Интерес исследователей к химическим превращениям терпеновых соединений обусловлен доступностью и оптической чистотой этого класса веществ. Предметом исследования настоящей работы являются химические модификации монотерпеноидов, содержащих в своем остове бицикло-[2.2.1]-каркасный фрагмент – (+)-камфора и (-)-борнеол. Камфора и борнеол, в нативном виде активно используются в качестве лекарственных препаратов. Так, камфора входит в состав различных мазей, которые используются для борьбы с симптомами простуды. Камфорный раствор в масле при парентеральном введении оказывает аналептическое, кардиотоническое действие, при наружном применении оказывает противомикробное, местнораздражающее, анальгезирующее и противовоспалительное действие. Борнеол традиционно применялся в китайской и японской медицине при потере сознания и судорогах. Как и камфора, он входит в состав многих лекарственных препаратов, как для внутреннего, так и для наружного применения. При приеме внутрь оказывает общетонизирующее действие, уменьшает стресс, тонизирует сердечную деятельность.

Исходя из опубликованных в настоящее время данных, можно констатировать, что, несмотря на разнообразную биологическую активность данных терпеноидов в нативном виде, химическим превращениям камфоры и борнеола с целью получения биологически активных веществ не уделено должного внимания. В связи с этим синтез новых производных камфоры и борнеола представляет важную и актуальную задачу медицинской химии.

Цель и задачи работы. Целью диссертационного исследования является разработка способов синтеза новых производных (+)-камфоры и (-)-борнеола с разнообразным набором азотсодержащих функциональных групп для дальнейшего исследования биологической активности и установления взаимосвязи “структура-активность”.

Основными задачами данного исследования стали:

- Синтез библиотеки иминопроизводных камфоры для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости “структура-активность”.
- Разработка способов синтеза димерных производных камфоры и борнеола.
- Разработка методик синтеза производных борнеола, содержащих фрагменты гетероциклов.
- Определение соединения-лидера, проявившего максимальную биологическую активность и выявление фармакофорных групп.
- Разработка и валидация методики количественного определения соединения-лидера в биологической среде.

Научная новизна и практическая значимость. В результате проведённых исследований были разработаны способы синтеза большого ряда иминопроизводных камфоры, включая C-2 симметричные диимины. Подобраны оптимальные условия для стереоселективного восстановления синтезированных иминов в соответствующие амины. Изучена реакция окисления иминогруппы в соответствующие оксазиридины. Детальное изучение взаимосвязи “структура-активность” позволило обнаружить соединение-лидер – 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанол, проявившее максимальную вирусингибирующую активность в отношении вируса гриппа H1N1. Высокая противовирусная активность *in vitro* и *in vivo*, и низкая токсичность позволила приступить к доклиническим исследованиям данного соединения. В рамках доклинических исследований разработана и валидирована методика количественного определения 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола в плазме крови.

Разработаны способы синтеза серии симметричных четвертичных аммониевых производных (+)-камфоры с различной степенью экранирования атома азота и расстоянием между заряженными группами. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в результате экспериментов *in vivo* выявлены дикватернизованные соли, обладающие миорелаксантами активностью.

На основе (-)-борнеола осуществлен синтез новых производных, включающих серу-и/или азотсодержащие гетероциклические фрагменты: пиперазиновый, пирролидиновый, пиперидиновый, морфолиновый, 2-меркаптобензимидазольный, 2-меркаптобензоксазольный, 2-меркаптобензотиазольный, 3-меркапто-1,2,4-триазольный. Показана возможность алкилирования амбидентных нуклеофилов, как по атому азота, так и по атому серы.

Получен ряд производных включающих циклобутановое кольцо и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановые фрагменты. Исследования в лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН позволили выявить производные, обладающие анальгетической активностью.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждена тремя патентами и заключается в разработке методов синтеза ряда производных камфоры, которые являются привлекательными для дальнейших фармакологических исследований.

Степень достоверности. При выполнении данного исследования было синтезировано 111 соединений из них 80 ранее не описаны. Строение и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии (в том числе с применением двумерных корреляционных спектров NOESY, COSY), масс-спектрометрии высокого разрешения. Пространственное строение трех полученных соединений подтверждено методом РСА.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 148 страницах и состоит из введения, литературного обзора на тему «Превращения камфоры и борнеола, приводящие к биологически активным веществам», обсуждения полученных результатов, главы о фармакологических исследованиях, экспериментальной части, выводов, перечня используемых сокращений, списка литературы. Список цитируемой литературы включает 135 наименований. Диссертация содержит 8 таблиц, 22 рисунка и 69 схем.

Аппробация результатов. Полученные результаты многократно представлялись на российских и международных научных конференциях и симпозиумах (10 тезисов). Опубликовано 5 статей в научных журналах, рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования.

Работа была поддержана следующими грантами и программами: грант № 4208 от 11.12.14 “Фонда содействия инновациям” в рамках программы УМНИК по теме “Разработка нового противовирусного препарата на основе камфоры”; грант РФФИ № 15-03-00193А; грант РНФ № 15-13-00017; грант РФФИ мол_а_вед № 5-33-20198 «Разработка фундаментальных основ создания анальгетиков новых структурных типов исходя из монотерпеноидов»; грант мэрии города Новосибирска «Подготовка нового противовирусного препарата к доклиническим исследованиям», госконтракт «Доклинические исследования противовирусного лекарственного средства на основе иминопроизводного природного монотерпеноида» № 14411.2049999.19.085 от 22.10.14.

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Нариману Фаридовичу Салахутдинову и непосредственному куратору к.х.н. Ольге Ивановне Яровой за всестороннюю поддержку, научные консультации и помощь в получении новых экспериментальных навыков, коллективу Лаборатории физиологически активных веществ за полезные советы и дружескую атмосферу.

Также автор выражает благодарность к.х.н. А.В. Шернюкову и к.х.н. Д.В. Корчагиной за помощь в установлении строения ряда полученных производных, д.х.н. Ю.В. Гатилову за рентгеноструктурные эксперименты, Комаровой Н.И. за проведение анализов методом ВЭЖХ, А.А. Нефедову за помощь при разработке и валидации аналитической методики. Автор также выражает признательность всем сотрудникам ЛФМИ за запись ЯМР-, ИК-, масс-спектров и определение удельного оптического вращения полученных соединений.

Глава 1. Превращения камфоры и борнеола, приводящие к биологически активным веществам (литературный обзор)

Интерес к химии камфоры и её производным не ослабевает на протяжении всей истории химии природных соединений. Камфора, вероятно, является первым растительным метаболитом, выделенным человеком в химически индивидуальном виде. В Китае и Японии камфора известна с глубокой древности, когда была освоена примитивная технология её выделения из древесины камфорного дерева. Борнеол **2** и изоборнеол **i-2** (изомер по расположению гидроксильной группы (рисунок 1)) – имеют подобный 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов и являются доступными и широко известными бициклическими монотерпеноидами. Для камфоры и борнеола установлена различная нативная биологическая активность: противомикробная, противовирусная, противокашлевая и анальгетическая [1] [2].

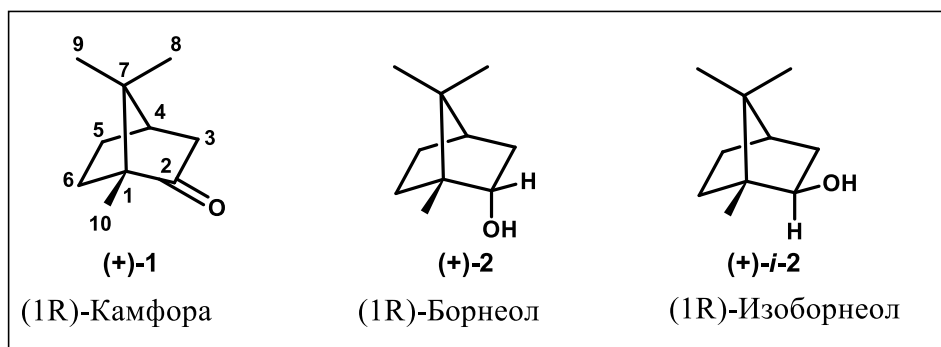


Рисунок 1

С середины XX века и до настоящего времени широко распространено использование камфоры и борнеола как источника хиральности в асимметрическом синтезе, что обусловлено доступностью индивидуальных энантиомерных форм. Химические модификации остова камфоры и борнеола можно проводить по положениям C-3, C-5, C-8, C-9 и C-10 либо непосредственно, либо косвенно с использованием региоспецифического и энантиоспецифического синтеза [3],[4]. Многочисленные исследования, посвященные синтезу производных камфоры как лигандов в асимметрическом синтезе, обобщены ранее в обзоре [5].

В настоящем литературном обзоре рассмотрены данные по направленным структурным модификациям камфоры и ее производных, приводящим к получению новых биологически активных соединений. Химические трансформации камфоры объединены по типам: модификация по C-2 положению; по C-2 – C-3 атомам углерода; трансформации по C-10 и C-3 атомам углерода. Отдельно выделены химические модификации борнеола и борниламина, приводящие к биологически активным соединениям.

1.1 Химические трансформации камфоры протекающие по карбонильной группе

Карбонильная группа при С-2 атоме углерода в камфоре подвергается характерным реакциям с образованием соединений, которые обладают биологической активностью либо выступают в роли прекурсоров для синтеза биологически активных веществ.

Реакция конденсации камфоры с первичными аминами с отщеплением воды и образованием соответствующих азометинов (основания Шиффа) впервые проведена в 60-х годах прошлого века. Образование оснований Шиффа, как правило, катализируется кислотами и сопровождается азеотропной отгонкой воды. В качестве катализатора используют различные кислоты Льюиса: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 [6], 10-камфоросульфокислоту [7], *para*-толуолсульфокислоту [8] либо минеральные кислоты. В ряде работ описано взаимодействие ароматических аминов с камфорой в присутствии $\text{Si}(\text{OEt})_4$ в качестве дегидратирующего агента [9].

Как уже было отмечено, иминопроизводные камфоры широко используются как хиральные лиганды в асимметрическом синтезе. Нами найден единственный пример, где показана биологическая активность такого типа соединений. Так, основание Шиффа **3** полученное взаимодействием (+)-камфоры с метанаминопиридин-3-илом в присутствии уксусной кислоты [10] (схема 1), в коразол-индуцированном тесте проявило выраженную противосудорожную активность в течение 0.5 ч после введения исследуемого вещества. Кроме того, была проведена оценка нейротоксичности данного соединения с помощью метода “вращающегося стержня”. Установлено, что TD_{50} (доза, при которой ухудшается двигательная координация у 50% тестируемых животных) составляет 175.7 мг/кг, что превышает аналогичный показатель у препаратов сравнения фенитоина (65.5 мг/кг) и фенobarбитала (69 мг/кг), что свидетельствует о низкой нейротоксичности соединения **3**.

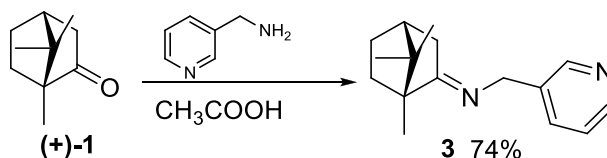


Схема 1

Ввиду того, что структура камфоры близка с известным антагонистом никотиновых рецепторов – мекамиламином – авторами [11] проведен синтез его аналогов, в том числе получены производные, содержащие 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов. Интерес в данном случае представляет способ получения основания Шиффа. Показано, что N,N-диметилиминивая соль **4** при обработке метилом лития (CH_3Li) претерпевает перегруппировку камфанового остова в 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый с образованием основания

Шиффа 5. Авторами не представлены полные спектральные данные соединения **5**, однако показано, что восстановление имина **5** приводит к амину **6**, который был независимо получен восстановительным алкилированием камфоры с помощью метиламина и NaBH_4 (схема 2).

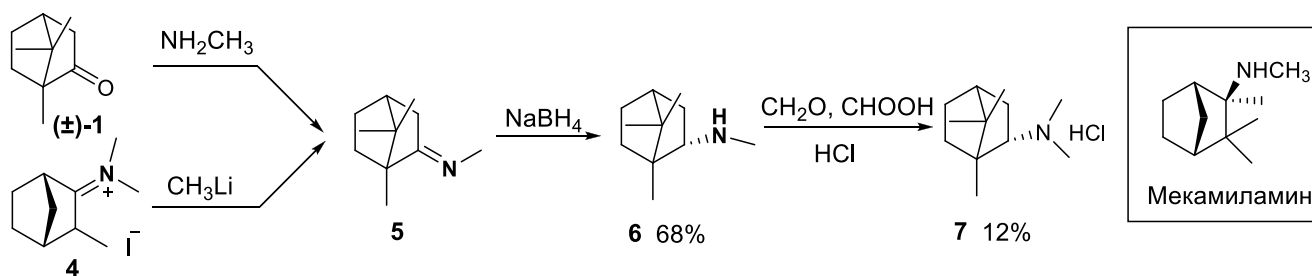


Схема 2

Исследования подавления активности никотиновых рецепторов и антиноцицептивной активности *in vivo* показали, что эффективные дозы для соединений **6** и **7** оказались выше почти в 10 раз в сравнении с мекамиламином.

Одним из простых и доступных предшественников в синтезе производных по С-2 положению, имеющих 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов, является оксим камфоры. Первые сведения о его синтезе относятся ещё к 19 веку, однако как билдинг-блок для синтеза биологически активных веществ оксим камфоры стали использовать совсем недавно. Синтетический путь производных оксима, как правило, включает образование нуклеофильного центра на кислороде, который далее взаимодействует с различными электрофилами. В качестве электрофилов используют галогениды ароматического и алифатического строения, хлорангидриды карбоновых кислот либо активированную электроноакцепторными заместителями двойную связь. В роли оснований выступают NaNH , NaOMe , NaNH_2 , NaOH , K_2CO_3 , пиридин. Впервые биологическая активность производных окима камфоры исследована в работах Будаи [12], где полученные эфиры **9 а-е** изучены в качестве активаторов роста растений и инсектицидов (схема 3).

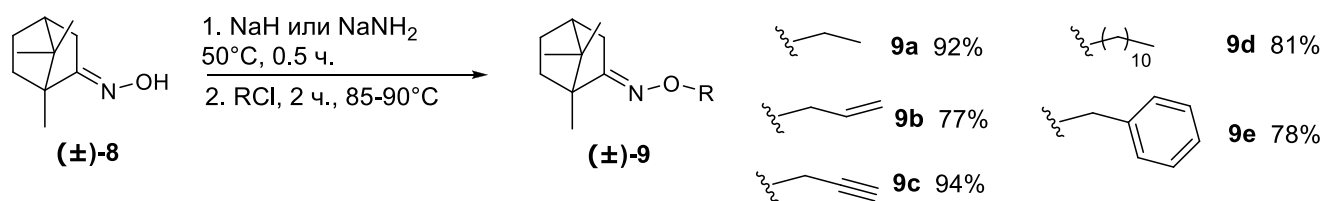


Схема 3

В исследовании влияния предпосевной обработки семян на увеличение выхода зеленой массы растений обнаружено, что рацемический эфир **9с** увеличивает рост растений на величину от 18 до 40%, в зависимости от типа растений. Другим активным соединением оказался эфир **9а**, который увеличивает зеленую биомассу злаковых растений на 87% в дозе 4 кг/гектар. Кроме

того, обнаружена инсектицидная активность соединений **9 а-е** в отношении личинок домашних мух (*Musca domestica*) и жуков (*Acanthoscelides obtectus*).

В работе [13] показан альтернативный способ получения эфира **9с**. Взаимодействием карбонильной группы камфоры **(-)-1** или тиокарбонильной группы тиокамфоры **(+)-10** с О-(пропинил-2)гидроксиламином получены энантиомерные эфиры **(-)-9с** и **(+)-9с** (схема 4). Оба оптических изомера **(-)-9с** и **(+)-9с** увеличивают зеленую массу злаковых растений на 25% в сравнении с необработанными семенами.

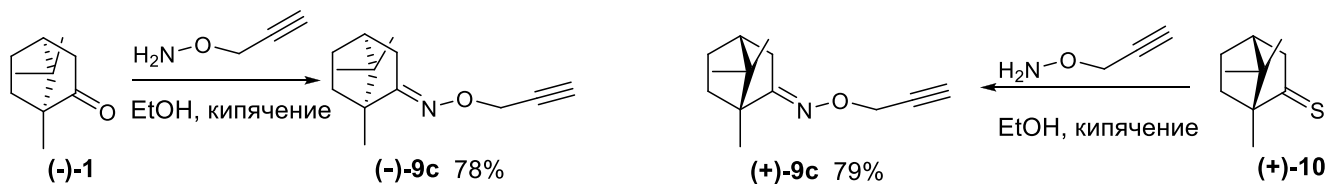


Схема 4

Большая группа О-[2-гидрокси-3-(диалкиламино)пропиловых] эфиров оксима камфоры была представлена в работе [14] (схема 5). Превращение эфира **11** в гидроксипроизводные **12** осуществили через стадию раскрытия эпоксидной группы азотцентрированными нуклеофилами. Синтезированные соединения **12 а-г** протестированы на противовоспалительную, анальгетическую, антиаритмическую, гипотензивную активности. Исследование взаимосвязи структура-активность позволило выявить наиболее активные соединения. Эфир **12h** показал умеренную антиаритмическую активность, а соединение **12d** проявило анальгетический эффект в тесте «уксусные корчи».

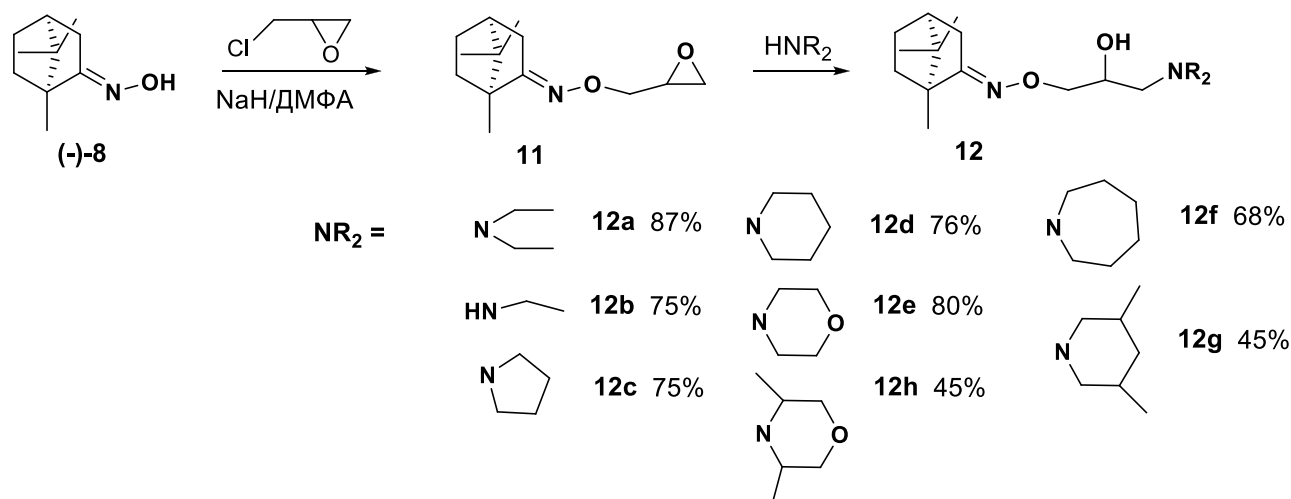


Схема 5

Весьма легко осуществляется взаимодействие камфоры с тиосемикарбазидом и семикарбазидом при кипячении в спирте с образованием, соответственно, тиосемикарбазона **13** и семикарбазона **14**. Тиосемикарбазон камфоры **13** нашёл более широкое применение в

органическом синтезе, нацеленном на получение биологически активных соединений в сравнении с семикарбазоном **14**. Так, тиосемикарбазон в реакции с α -Cl или α -Br замещенными ацетофенонами образует производные **15a-j**, **16**, **17**, которые исследованы на антибактериальную и противогрибковую активности (схема 6) [15].

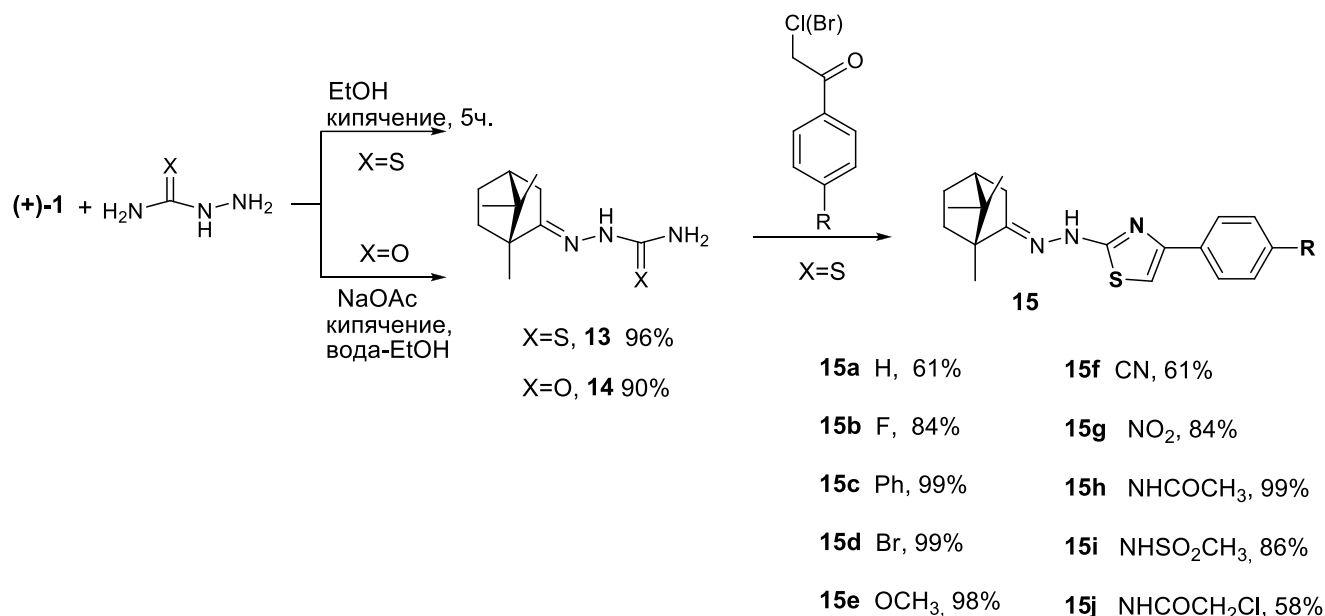


Схема 6

Из тиосемикарбазона **13** аналогично **15 a-j** синтезированы димерное производное **16** и тиазол **17** с 1,3-оксазолидин-2-оновым фрагментом (рисунок 2).

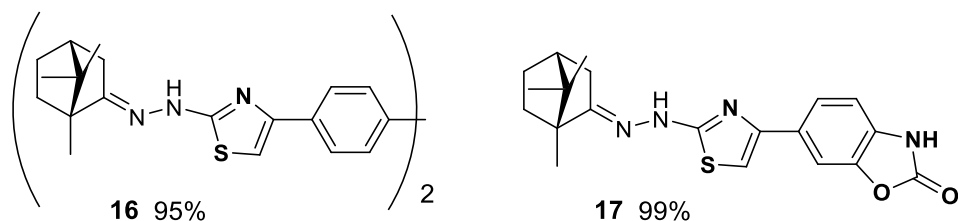


Рисунок 2

Среди полученных соединений производные **15j** и **17** показали самую высокую антимикробную активность с бактериостатическим или бактерицидным действием в отношении дрожжей, принадлежащих к *Candida* spp., и грамположительных бактерий, в том числе патогенных золотистого стафилококка и оппортунистических *Staphylococcus epidermidis*. Их активность сравнима с активностью противогрибкового средства флуконазола и антибактериального препарата ципрофлоксацин.

Тио- и семикарбазоны камфоры образуют устойчивые комплексные соединения с переходными металлами [16]. Оценка антиоксидантной активности спектрофотометрией свободных радикалов DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) показала, что соединения **18-20**, представленные на рисунке 3, эффективно восстанавливают радикалы. Эффективная доза

(концентрация соединения необходимая для нейтрализации 50% свободных радикалов DPPH) для комплекса **18** ниже, чем у референс-соединения – аскорбиновой кислоты.

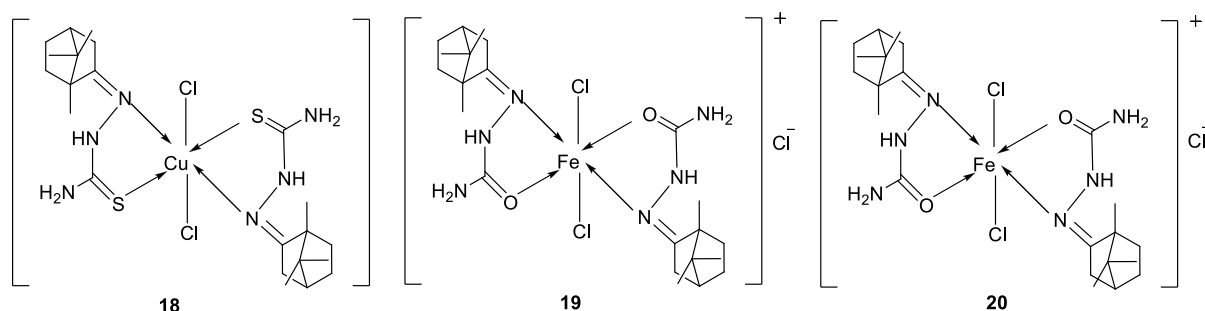


Рисунок 3

Карбонильная группа камфоры вступает в [5+1] гетероциклизацию с 2-гуанидинобензоимидазолом, которая приводит к производному **21** (схема 7). Изучена противобактериальная активность соединения **21** на широком спектре бактерий (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Micrococcus roseus*) [17], однако данное соединение не проявило значительной ингибирующей активности в отношении указанных бактерий.

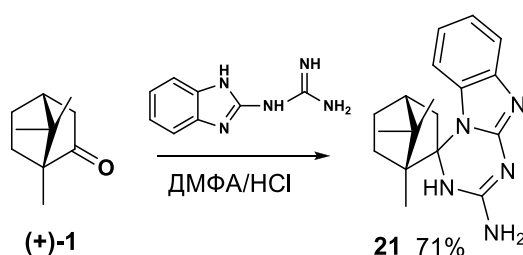


Схема 7

Взаимодействие (+)-камфоры с реагентом TosMIC (p-толуенсульфонилметил изоцианидом) приводит к образованию нитрильной группы в эндо-C(2) положении [18]. При восстановлении нитрила **22** LiAlH_4 получен амин **23**, который выделен в виде гидрохлорида. Кислотный гидролиз нитрила **22** приводит к кислоте **24**, при взаимодействии которой с метилом лития (MeLi) в стандартных условиях образуется кетон **25**. Превращение кетона **25** в соответствующий оксим и последующее восстановление приводят к амину **26** (схема 8).

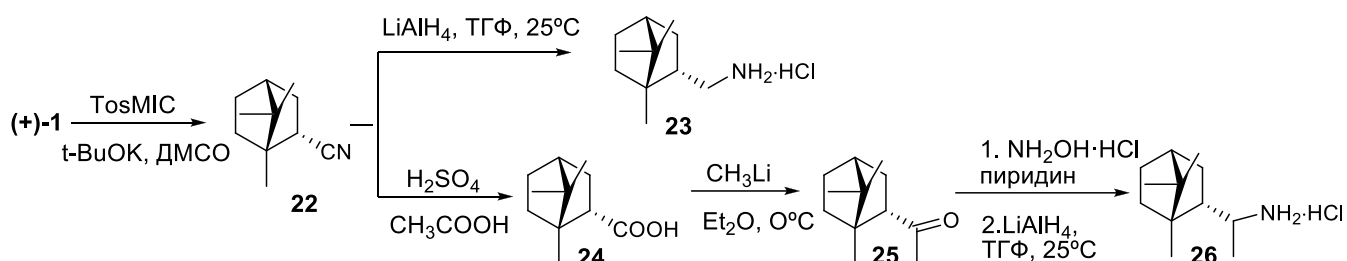


Схема 8

Полученные производные исследованы на противовирусную активность, в качестве блокаторов ионного канала M2. Белок M2 находится в мембране вируса гриппа и он необходим

вирусу для инфицирования клетки, соответственно, соединения, блокирующие белок M2, могут выступать в качестве противовирусных агентов. В исследовании производных камфоры **22-26** наиболее активным ингибитором оказалось соединение **26** в 5 раз более активное, чем амантадин (препарат сравнения). Молекулярное моделирование взаимодействия соединения **26** с биологической мишенью – ионным каналом M2 – показало, что амин **26**, возможно, занимает большее пространство в канале M2, чем амантадин, что обуславливает его повышенную активность.

Жесткий бициклический фрагмент камфоры может быть использован при конструировании лигандов к эстрогеновым рецепторам типа ER α и ER β [19]. Авторами осуществлено алкилирование карбонильной группы камфоры, используя двухстадийную стратегию. На первой стадии (+)-камфора была превращена в тиокетопроизводное (+)-**10** с использованием модифицированного сульфида олова. Последующая реакция с дифенилдиазометаном **27** привела к тиадиазолевому интермедиату, который десульфуризацией с помощью трибутилфосфина был превращен в целевой алкен **28** (схема 9). Данная методика алкилирования стерически затрудненных тиопроизводных впервые была предложена Бартоном и Келлогом [20].

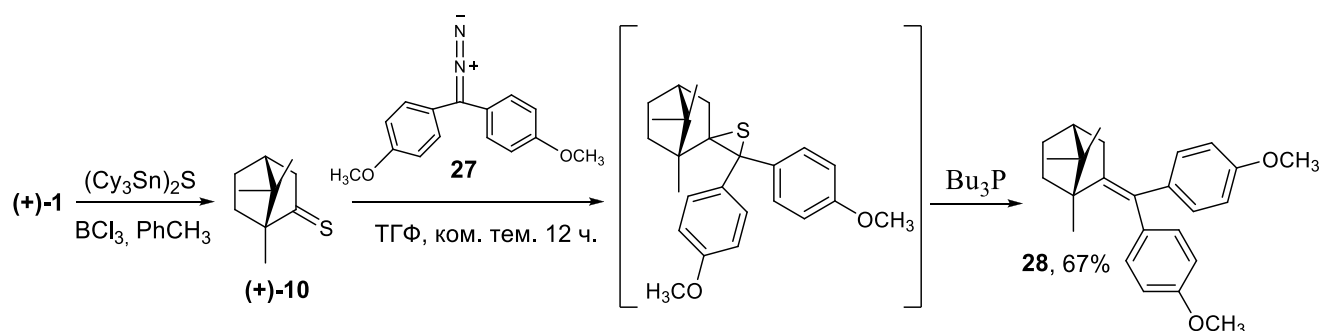


Схема 9

Соединение **28** исследовали на сродство к эстрогеновым рецепторам типа ER α и ER β . Показано, что аффинность к ER β выше почти в 4 раза по сравнению с ER α . Ввиду того, что целевая ER β терапия, включающая увеличение концентрации ER β специфического лиганда, может составлять основу нового терапевтического подхода [21], соединение **28** является потенциальным агентом при лечении рака.

1.2 Модификация камфоры по С-3 положению

Позиция 3 в камфоре показывает высокую степень реакционной способности, возможно, даже выше, чем можно было ожидать для обычных активных метиленовых групп. Значительное число С-3 замещенных производных камфоры было рассмотрено в обзоре [3], мы же в данной работе постарались сделать акцент на С-3 производных камфоры, обладающих биологической активностью.

Наиболее популярный метод модификации С-3 атома углерода – окисление. Известные методы окисления камфоры по С-3 положению до камфорохинона **29** базируются на использовании селен-содержащих реагентов [22]. Карбонильная группа в С-3 позиции камфорохинона более стерически доступна, что открывает путь для синтеза монозамещенных производных камфоры. Так, обработка дикетона **29** гидроксиламином гидрохлоридом и ацетатом натрия приводит к оксиму **30** в более стабильной анти-форме. Последующее восстановление с помощью LiAlH_4 приводит к 3-экзо-аминоизоборнеолу **31** (схема 10) [23].

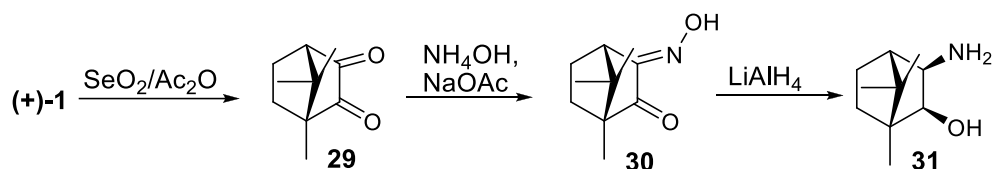


Схема 10

Синтетические модификации 3-экзо-аминоизоборнеола **31** позволили получить ряд пептидомиметиков, потенциальных противотуберкулезных агентов [24]. Амидоспирты **32 a-d** получены взаимодействием аминоспирта **31** с различными хлорангидридами в стандартных условиях ацилирования (0 °C, Et_3N в сух. CH_2Cl_2). Соединение **32e** синтезировано аминотизом соответствующего эфира при 90-100 °C в течение четырех дней (схема 11).

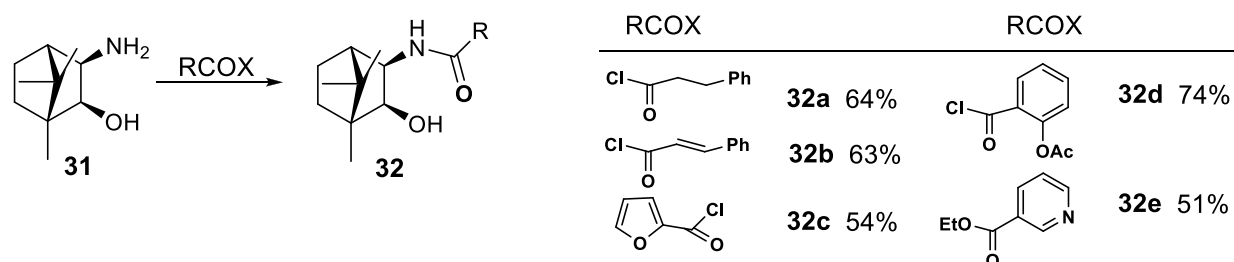


Схема 11

Взаимодействием аминоспирта **31** с дифенилфосфин хлоридом получено фосфиновое производное **33**. При конденсации соединения **31** с этилизоцианатом с высоким выходом образуется производное мочевины **34** (схема 12).

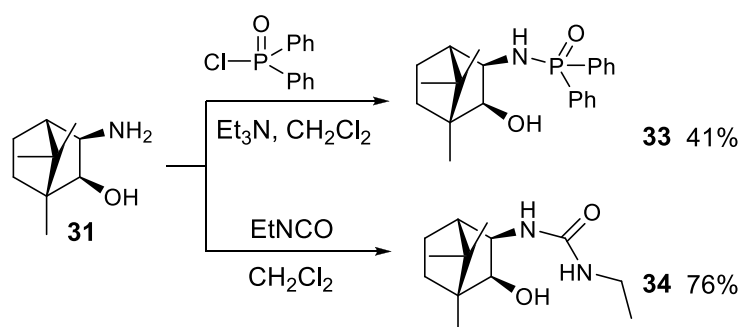


Схема 12

Амидоспирты **32 a-e**, **33**, **34** показали высокую активность против микобактерии туберкулеза H37Rv. Соединения **32a** и **32b**, отличающиеся только кратной связью, обладают

одинаковой МИК (минимальная ингибирующая концентрация) 0.33 μM , по-видимому, наличие двойной связи, не влияет на противотуберкулезную активность. Введение гетероциклического фрагмента (фуран-2-карбоксамидоспирт **32c** и никотинамидоспирт **32e**) также привело к схожим результатам (МИК 0.38 и 0.36 μM соответственно). Самым активным оказалось соединение **32d** с МИК 0.30 μM . Изменение амидоэфирного фрагмента на дифенилфосфиновый привело к резкому падению активности, так МИК составила 13.55 мМ. В то время как производное мочевины **34** проявило умеренную активность с МИК 0.41 μM . Очевидно, что наличие карбоксамидной группы имеет решающее значение для активности против микобактерии туберкулеза H37Rv.

В рамках продолжения поиска эффективных противотуберкузных агентов на основе камфоры получен ряд амидодиолов. Соединения **35 a-e** синтезированы конденсацией соответствующих α -гидроксикислот с 3-экзо-аминоизоборнеолом в условиях пептидного синтеза (EDC/HOBt) (схема 13). Исследование противотуберкулезной активности показало, что данные соединения обладают значительной активностью против микобактерии туберкулеза H37Rv. Амидодиол **35b**, отличающийся только гидроксильной группой от 3-фенилпропанамидоспирта **32a** показал МИК (6.30 μM) сравнимую с эффективной концентрацией этамбутола (7.22 μM). Интересно, что производные валина и метионина соединения **35c** и **35e** проявили активность более чем в 25 раз превышающую активность классического агента – этамбутола [24].

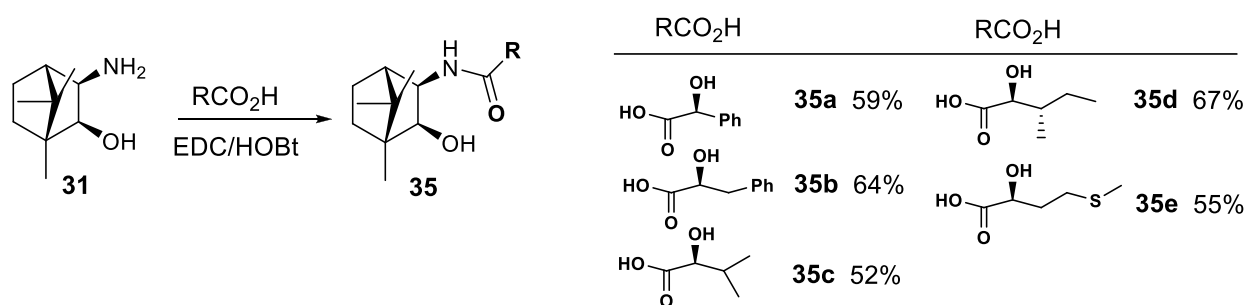


Схема 13

На основе энантиомеров камфорхинона были синтезированы платиновые комплексы камфордиамина **44**, **45** [25]. Синтетический путь включал 4 стадии. На первой стадии конденсацией камфорхинона с ($\pm$)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамином получены циклические диимины **36**, **37**. Восстановление иминогрупп под действием NaBH_4 привело к производным пиперазина **38**, **39**, при этом аминогруппы расположены в цис-положении по отношению к остову камфоры, поскольку гидрид ион атакует преимущественно с эндо-стороны бициклической системы. Трансформация пиперазинов **38**, **39** в гидрохлориды **40**, **41** и последующий гидрогенолиз под действием формиата аммония привела к продуктам **42** и **43**.

Комплексы платины (II) **44** и **45** получены взаимодействием K_2PtCl_4 с аминами **42** и **43** соответственно (схема 14).

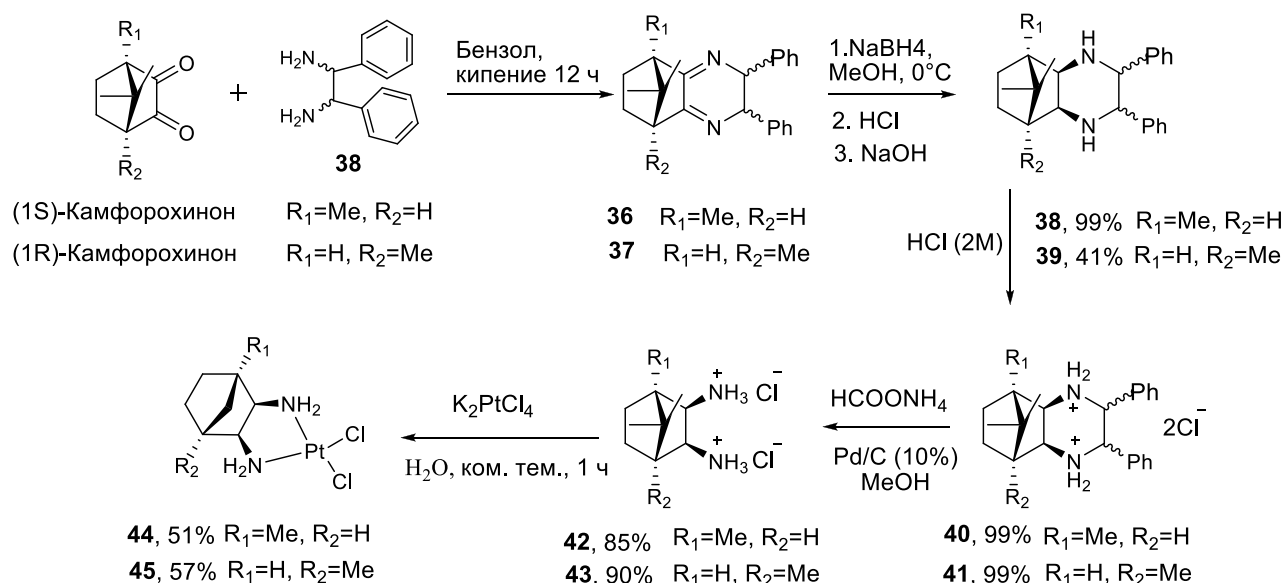


Схема 14

При исследовании антипролиферативной активности энантиомеров **44** и **45** на клеточной линии HL-60 (промиелоцитарный лейкоз) было обнаружено, что при коротком времени инкубации энантиомер **44** ($IC_{50} = 35.25 \mu M$) в два раза более активен, чем изомер **45** ($IC_{50} = 71.48 \mu M$). Показано, что цитотоксическое действие соединения **44** обусловлено его способностью индуцировать апоптоз опухолевых клеток.

При обработке камфоры сильным основанием, таким как ЛДА, в инертном растворителе (ТГФ) при $-78^\circ C$, в α -положении карбонильной группы образуется карбанион. Последующее взаимодействие с углекислым газом приводит к смеси *экзо*- и *эндо*- камфоркарбоновых кислот **46**. Полученная кетокислота может быть превращена в соответствующий хлорангидрид **47** или сложный эфир **48** традиционными методами (схема 15).

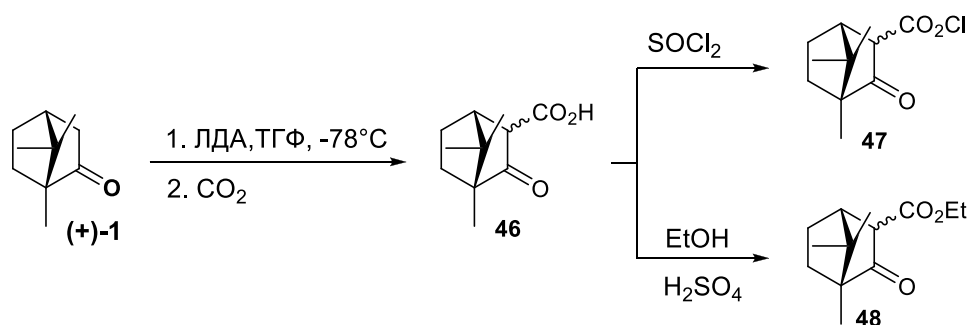


Схема 15

Авторы работы использовали производные **47** и **48** в синтезе конденсированных гетероциклов **49** (схема 16), потенциальных ингибиторов фермента $11\beta HSD1$, который отвечает за превращения кортизола в кортизон и наоборот [26].

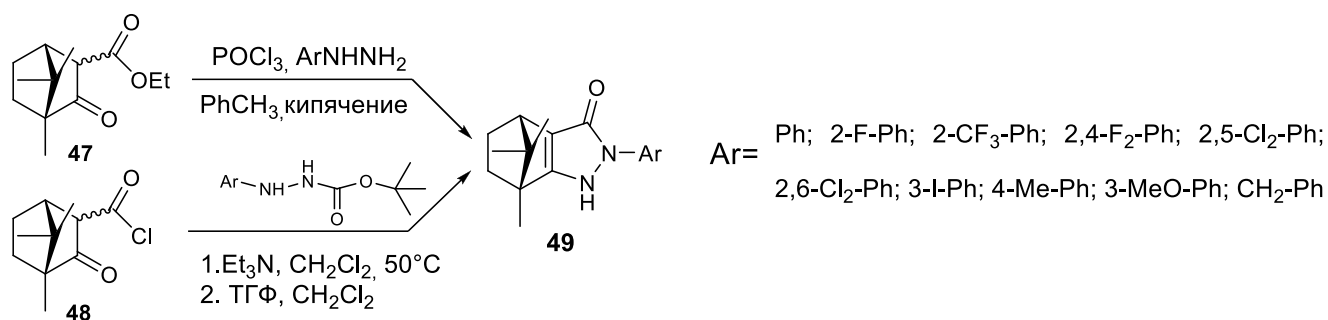


Схема 16

Взаимодействием производных **49** с различными галогенидами получен ряд N-замещенных пиразолонов **50**. Показано, что проведение реакции в присутствии NaOH приводит к значительному образованию продукта O-метилирования **51** (рисунок 4).

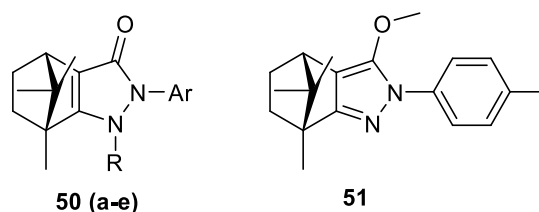


Рисунок 4

В таблице 1 представлены условия синтеза данных соединений.

Таблица 1. Условия синтеза соединений **50 a-e**, **51**.

Соединение	R	Ar	Реагенты
50a	<i>n</i> -Pr	2-F-Ph	<i>n</i> -PrI, ДМФА, 100 °С, МВ-нагрев
50b	Et	Ph	C ₂ H ₅ Br, K ₂ CO ₃ , MeOH, Me ₂ CO, 20 °С
50c	PhCH ₂	2-F-Ph	PhCH ₂ Br, ДМФА, 100 °С
50d	<i>i</i> -Pr	2-F-Ph	<i>i</i> -PrI, ДМФА, 100 °С
50e	PhCH ₂ CH ₂	2,4-F ₂ -Ph	<i>n</i> -Bu ₄ NI, ДМФА, 100 °С
51	Me	4-Me-Ph	Me ₂ SO ₄ , NaOH, MeOH

При изучении зависимости структура - ингибирующая активность соединений **49**, **50 a-e** и **51** в отношении фермента 11βHSD1 обнаружено, что наиболее активными оказались соединения **50 a-e**. О-метилированное производное **51** не активно в отношении фермента 11βHSD1.

Другим примером синтеза гетероциклических систем является работа по созданию пиразольного кольца конденсированного с камфорным остовом (схема 17) [27]. Взаимодействие (+)-камфоры с этилформиатом в присутствии гидрида натрия привело к α, β-непредельному карбонильному соединению **52**, последующей конденсацией которого с гидразин гидратом получен гетероцикл **53**. Соединение **53** исследовано в качестве ингибитора NO-синтазы, ингибирующая активность составила 20%.

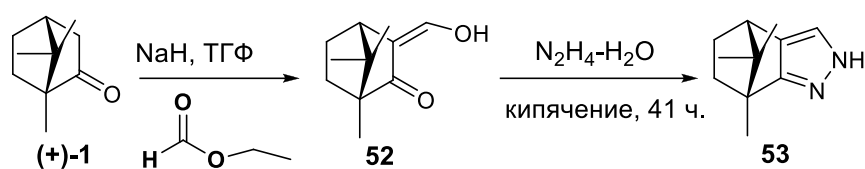


Схема 17

Группа C2-C3 модифицированных производных камфоры синтезирована конденсацией с изатином **54** (схема 18) [28]. Образующееся в результате реакции соединение **55** находится в двух изомерных формах *E* и *Z*, которые не могут быть разделены перекристаллизацией или колоночной хроматографией. Наличие двух форм с отличающимся пространственным расположением карбонильных групп, приводит к различным продуктам в реакциях с соединениями, включающими две первичные аминогруппы. Так, авторами показано, что взаимодействие **55** с мочевиной, тиомочевиной, этилендиамином и *орто*-фенилдиамином приводит к продуктам, содержащим либо шестичленное кольцо соединения **56-59a**, либо семичленное кольцо кумулированное с остовом камфоры производные **56-59b**.

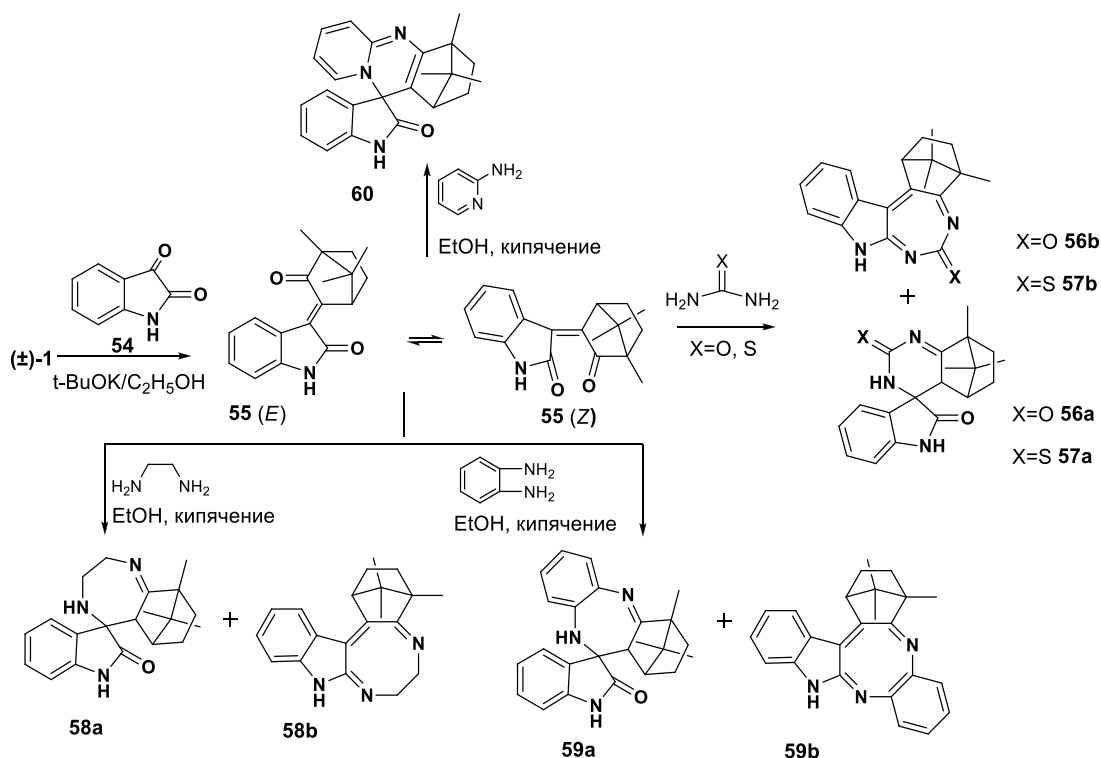


Схема 18

Полученные гетероциклы протестированы на антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* и противогрибковую активность на *Aspergillus niger*, *Penicillium* sp. и *Cladosporium* sp. Умеренную антибактериальную и противогрибковую активность проявили соединения **58a**, **59a**, **60**.

1.3 Модификация камфоры по C-10 положению

Региоспецифичная и стереоспецифичная функционализация камфоры по C-10 положению может быть достигнута сульфированием. Механизм C-10 сульфирования включает перегруппировку Вагнера-Меервейна, последующее сульфирование до интермедиата **61** и восстановление борнанового остова с образованием 10-камфорсульфоновой кислоты **62** (схема 19).

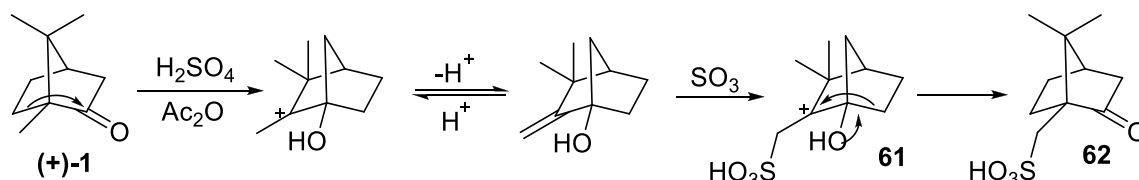


Схема 19

Превращение 10-камфорсульфоновой кислоты **62** в хлорангидрид **63** открывает путь к различным C-10 производным камфоры. Так, на основе 10-камфорсульфонилхлорида авторы работы [29] осуществили синтез ряда аминспиртов - потенциальных противотуберкулезных агентов. Взаимодействие 10-камфорсульфонил хлорида **63** с диазометаном в присутствии триэтиламина привело к эписульфону **64**, который последующим элиминированием превращен в алкен **65**. Эпоксидированием *m*-хлорнадбензойной кислотой алкена **65** получена диастереомерная смесь эпоксидов **66a** и **66b**. Аммонолиз соответствующих эпоксидов с различными вторичными аминами при 50°C в ацетонитриле в присутствии LiClO₄ привел к ряду аминспиртов **67** – **68 a-k** (схема 20) [30].

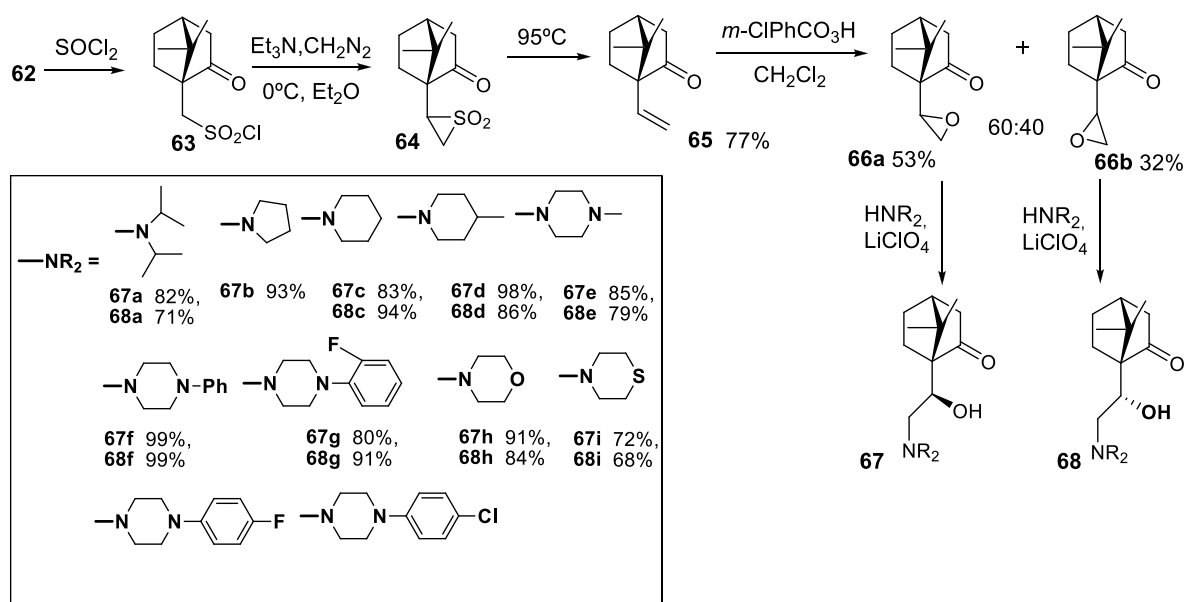


Схема 20

Изучена *in vitro* противотуберкулезная активность представленных аминспиртов **67 a-k** и **68 a-k** в отношении *M. tuberculosis* H37Rv. Некоторые из синтезированных соединений **67 a**,

с, d, g, j, h и 68 d, g, j, k проявили крайне высокую активность, от 10 до 27 раз выше, чем препарат сравнения – этамбутол. Можно предположить, что метилпиперидиновый и пиперазиновый фрагмент, соединенный с F- или Cl- замещенным ароматическим кольцом, оказываются благоприятными группами для проявления противотуберкулезной активности.

В рамках поиска новых антагонистов хемокиновых рецепторов CXCR3, участвующих в регуляции иммунного ответа, в работе [31] на основе 10-камфорсульфонилхлорида **63** синтезированы сульфонамиды **72 a-e**. Одним из способов получения целевых камфорсульфонамидов выступила реакция замещения арилгалогенидов с трет-бутил пиперазин - карбоксилатом **69** (схема 21). Альтернативный способ включал взаимодействие N-арилзамещенных пиперазинов **71** с 10-камфорсульфонилхлоридом **63**. Соединения **72 a-e**, содержащие трифторметильную группу оказались активными в качестве агонистов хемокиновых рецепторов CXCR3.

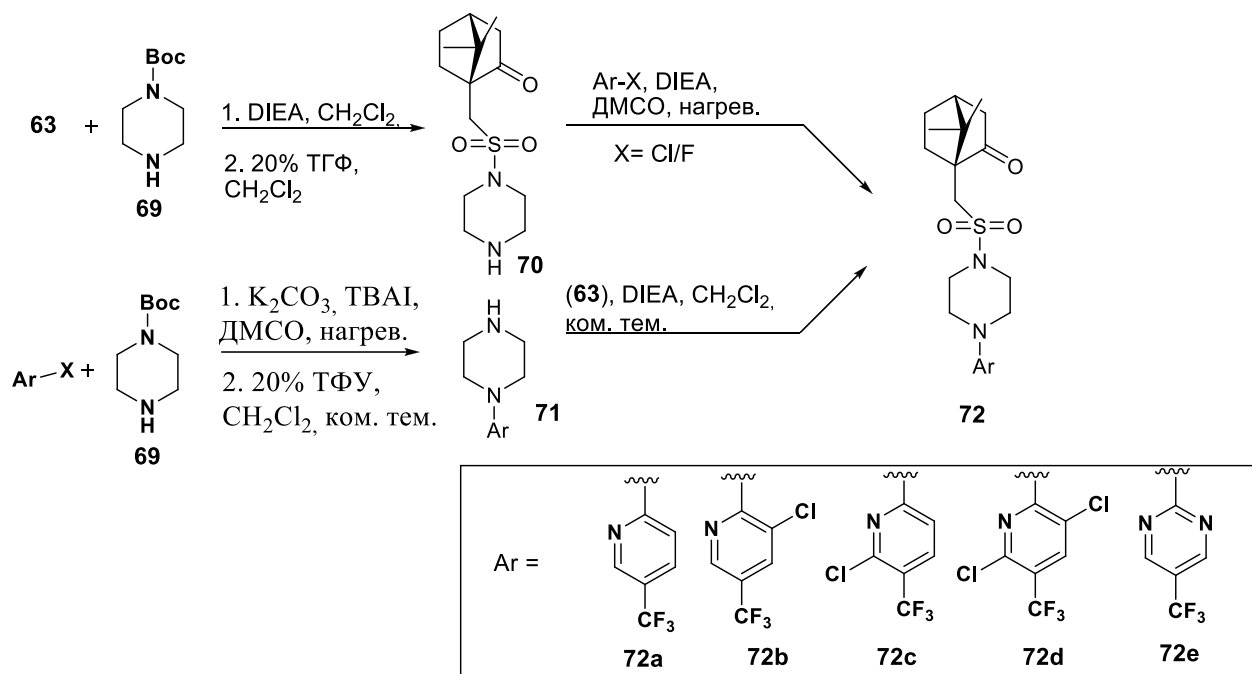


Схема 21

Одновременно другой коллектив авторов [32] работал над синтезом четвертичных аммониевых производных **76 a-g**, **77 a-g** (Схема 22) сульфонида камфоры. Изучена их противобактериальную активность в отношении грамотрицательных *Escherichia coli*, грамположительных *Staphylococcus aureus* и грибковых *Candida albicans* бактерий.

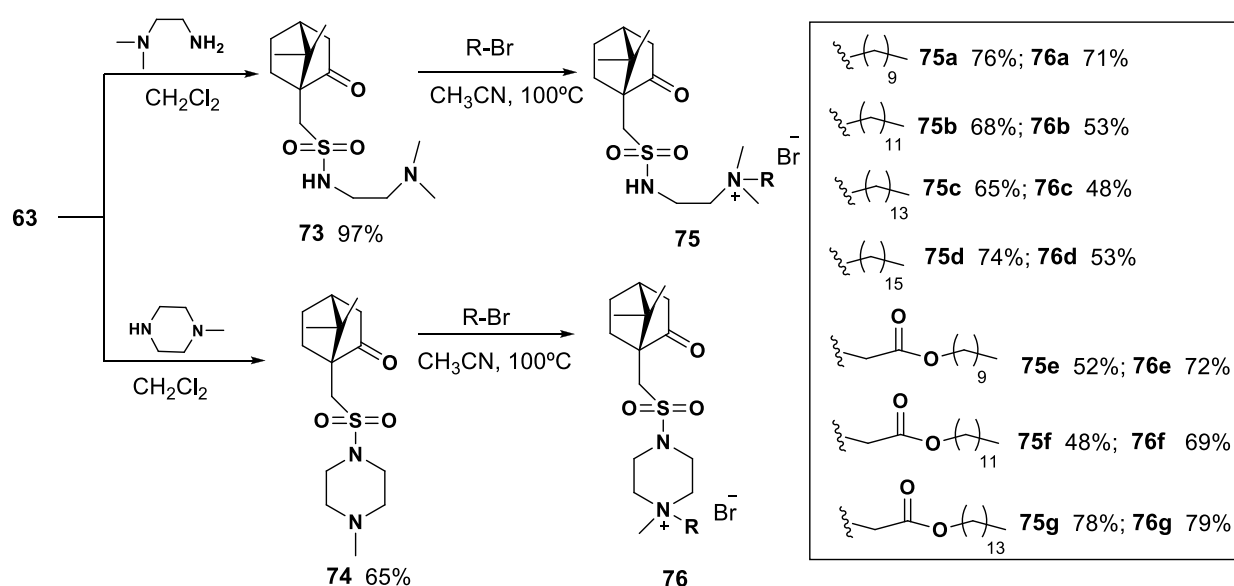


Схема 22

Большая часть из представленных соединений, за исключением **75a**, **75e**, **76a** и **76g** показали высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* в сравнении с препаратом сравнения ВАВ (бензалкония бромид). Похожая тенденция в активности наблюдалась в отношении *E. coli*, в этом случае неактивными оказались соединения **75a**, **76d**, **76g**. В случае с грибковыми бактериями *C. albicans* неактивными соединения были **75 a-b**, **76 a-d**.

1.4 Модификация камфоры по С-1 и С-10 положению

В продолжение поиска антагонистов CXCR3 рецепторов, авторы работы [33] осуществили разнообразную функционализацию камфоры одновременно по положению С-1 и С-10. Так, проведена модификация производного **72a** (схема 23) с целью выявления фрагмента, отвечающего за связывание с хемокиновым рецептором CXCR3. Как уже отмечено выше, данные рецепторы участвуют в регуляции иммунного ответа. Связывание природных лигандов с данными рецепторами приводит к направленному движению активированных Т-лимфоцитов к месту воспаления. Соответственно, блокада активации CXCR3 антагонистами может быть использована в лечение воспалительных заболеваний - рассеянный склероз, артрит и астма.

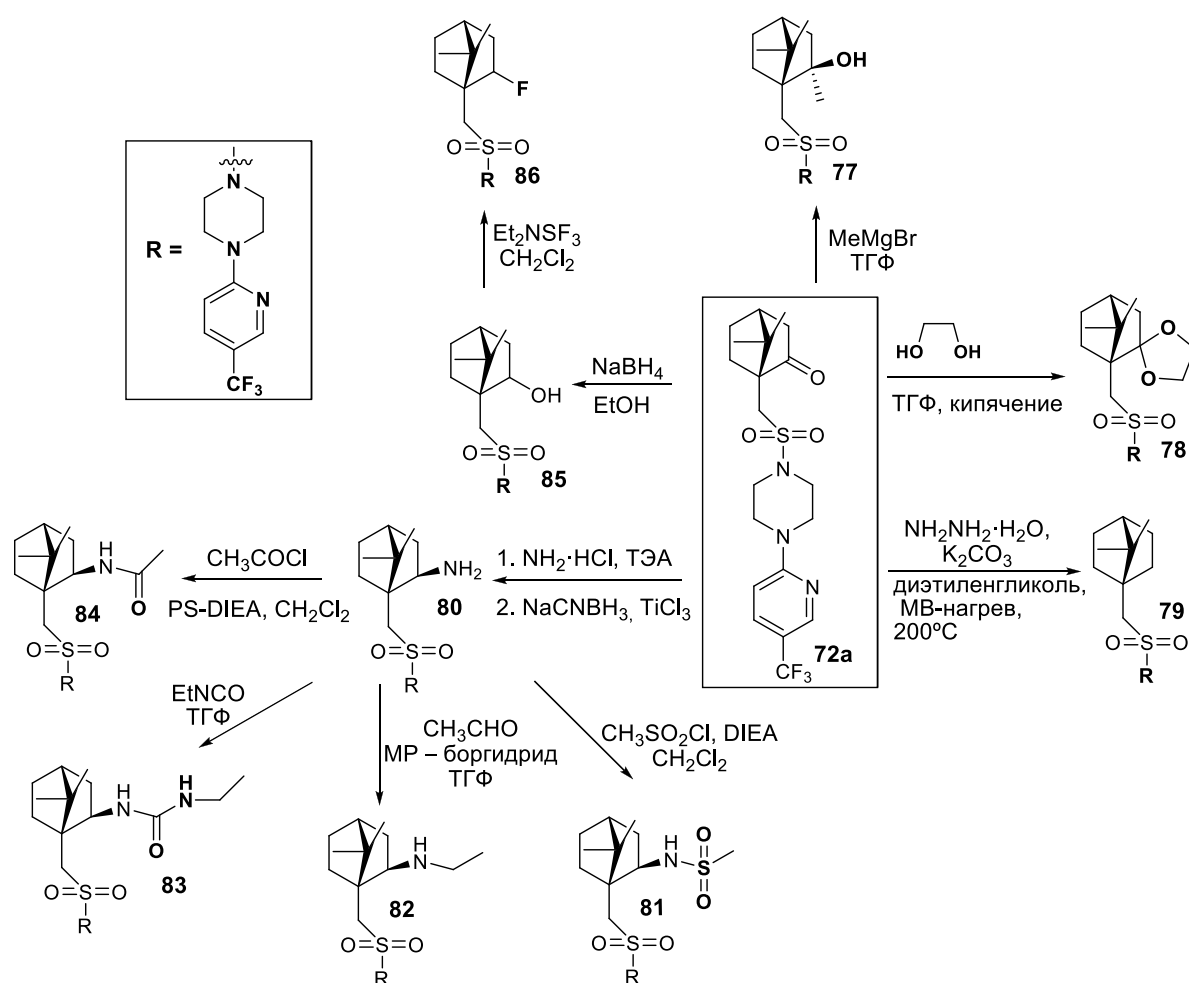


Схема 23

Схема 23 наглядно иллюстрирует реакционную способность карбонильной группы. Так, взаимодействие с реактивом Гриньяра приводит к образованию соответствующего третичного спирта **77**. При этом показано, что присоединение металлоорганических соединений протекает в эндо-положение. Кипячением с этиленгликолем получен кеталь **78**. Восстановление карбонильной группы по методу Кижнера-Вольфа приводит к соответствующему производному **79**.

Исследование аффинности к хемокиновому CXCR3 рецептору показало, наибольшее связывание у третичного спирта **77** и циклического кетала **78**. Превращение карбонильной группы в аминопроизводное **80**, создает возможности для дальнейших модификаций. Так, авторами показана возможность получать сульфонамид **81**, проводить восстановительное аминирование до вторичного амина **82** с помощью тетраалкиламмония боргидрида, связанного с полимерной подложкой (MP-боргидрид). Реакция с изоцианатами привела к производным мочевины **83**, ацилированием получен амид **84**. Замена карбонильной группы на меньшие по размеру заместители, например F в соединении **86** приводит к уменьшению сродства к рецептору [31].

Группа исследователей [34], [35] провела широкую синтетическую работу по модификации сульфохлорида камфоры **63** по положениям C-1 и C-10 с целью получения биодоступного не пептидного антагониста окситоцина. Антагонисты рецепторов окситоцина играют важную роль в остановке преждевременных родов. Синтетический путь, представленный на схеме 24, включает конденсацию спиро[инден-1,4'-пиперидина] **87** с сульфохлоридом камфоры **63**, последующее взаимодействие полученного сульфонида **88** с (2-этокси-2-оксоэтил)литием с образованием эфира **89**. Щелочным гидролизом на заключительной стадии была получена кислота **90**.

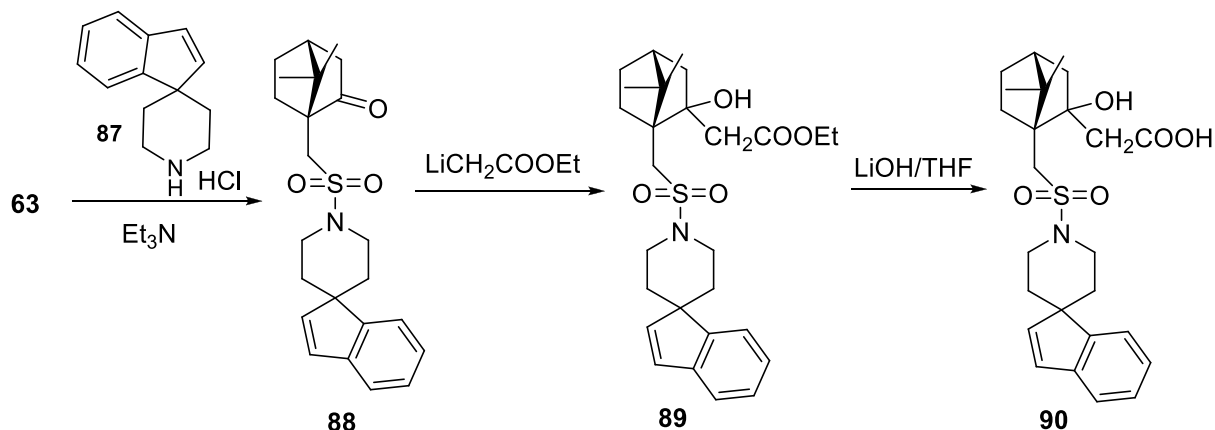


Схема 24

Кроме того, в работах [36], [37], [38] были получены и другие примеры синтеза производных камфоры аналогичных структуре **90**, которые проиллюстрированы на рисунке 5. Восстановительное аминирование карбонильной группы соединения **88** и последующее присоединение хлорангидрида 2-(1H-имидазол-4-ил)уксусной кислоты привело к продукту **91**. В основе синтеза соединения **92** лежит присоединение литийорганического фрагмента к карбонильной группе производного **88**. Соединения **91** и **92** также являются эффективным антагонистом рецептора окситоцина.

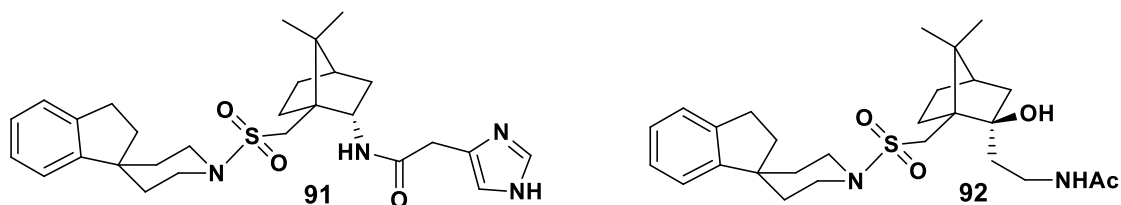


Рисунок 5

1.5 Борнеол в синтезе биологически активных соединений

Основное направление химической модификации борнеола - это получение сложных эфиров. Этерификация борнеола описана во многих работах с применением современных методов, включая использование трифлатов металлов, таких как $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ [39], $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ [40], перхлоратов, например LiClO_4 [41], $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, или гетерогенных катализаторов типа

поливинилпиридина перхлората [42]. В данном разделе акцентировано внимание на синтезе сложных эфиров борнеола как биологически активных соединений.

Как отмечено выше, ацилирование пространственно-затрудненного борнеола, обычно требует присутствие катализатора; так, дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) в присутствии ДМАП является эффективным ацилирующим агентом. Одним из многих примеров использования данной системы для синтеза эфиров борнеола может служить современная работа по получению ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) **93 а-с** [43] (схема 25).

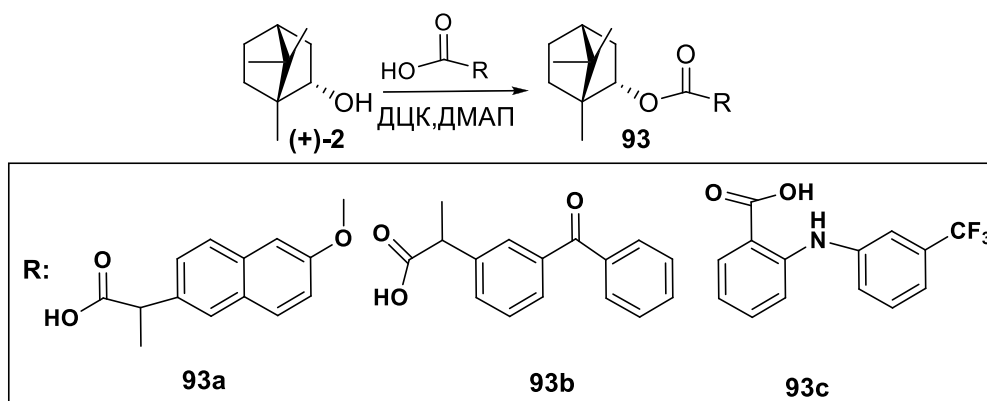
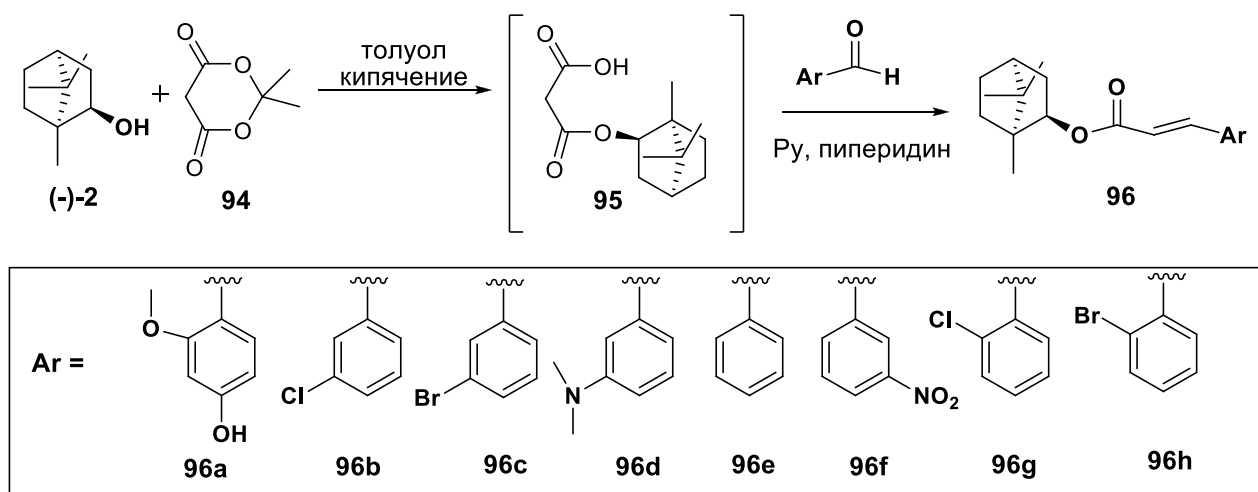


Схема 25

В работе [44] показан синтез эфиров (-)-борнеола при помощи кислоты Мельдрума **94**. Общая схема синтеза сложных эфиров борнеола через конденсацию Кневенагеля-Дебнера с использованием кислоты Мельдрума изображена на схеме 26. Обнаружено, что некоторые синтетические производные **96 а-е** проявляют высокую антипаразитарную активность и низкую цитотоксичность в сравнении с природными аналогами, при этом наиболее активным оказалось соединение **96е**. Изучена цитотоксическая активность соединений **96 е-н** в отношении раковых клеток (HeLa, Siha, Bewo, HL-60, SGC-7901, HepG-2) [45]. Соединение **96f** проявило высокую цитотоксичность на линии клеток Bewo.



Взаимодействие (-)-борнеола с хлорангидридом хлорукусной кислоты **97** приводит к хлорацетату борнеола **98**. Обнаружено, что целлюлоза **99**, модифицированная эфиром борнеола проявляет хорошую противогрибковую активность в отношении грибов *M. racemosus* и *A.niger* [46] (схема 27).

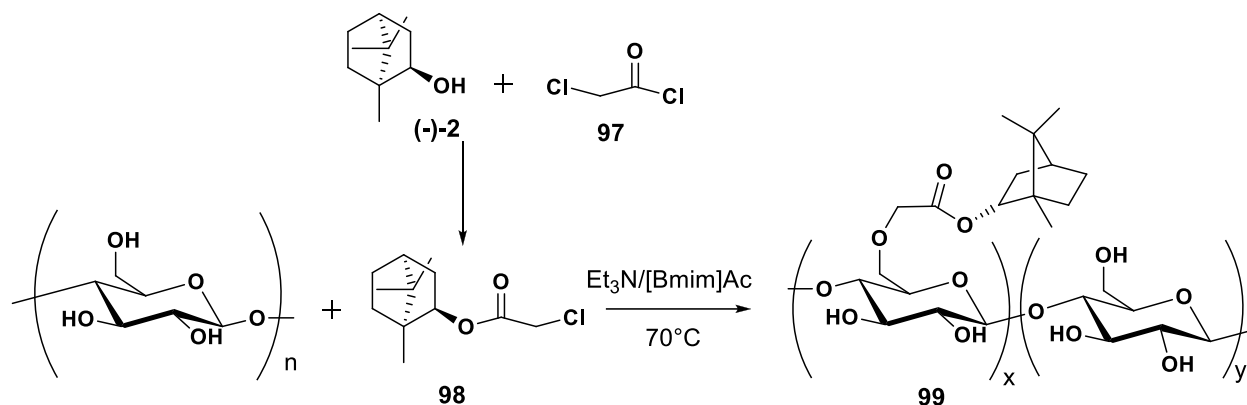


Схема 27

Конденсацией 6-((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)никотиновой кислоты **100** с (-)-борнеолом был получен эфир **101**, последующее снятие защитной группы и взаимодействие с комплексом платины (II) привело к дихлорплатиновому комплексу **103** (схема 28). Исследование цитотоксичности на пяти линиях раковых клеток, показало, что наибольшая цитотоксичность наблюдается в отношении клеток лейкемии HL60 [47].

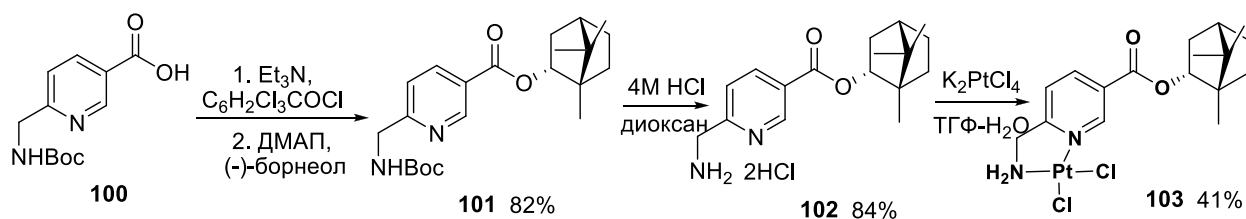


Схема 28

В работе [48] (-)-борнеол (-)-2 и 6-хлорпурин **104** являются прекурсором в синтезе нового класса ингибиторов вируса Коксаки. Синтез конечного производного **105** осуществлен с помощью реакции Мицунобу (схема 29). Соединение **105** показало ингибирующую активность в микромолярной концентрации с минимальной токсичностью.

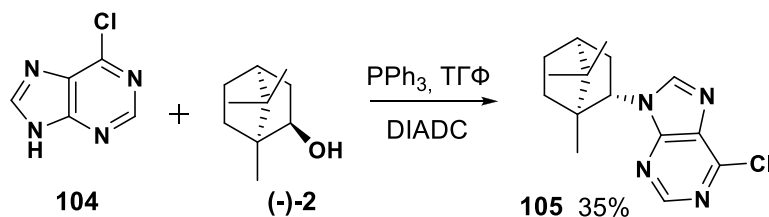


Схема 29

Метансульфонат (-)-борнеола **106**, полученный взаимодействием метансульфонилхлорида и (-)-борнеола, проявил антибактериальную активность в отношении патогенных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Candida Albicans* и *Escherichia coli* [49].



Схема 30

1.6 Получение и применение борниламина в синтезе биологически активных веществ

Впервые борниламин был получен в конце 19 века восстановлением оксима камфоры. К настоящему времени разработано множество различных восстановительных систем: комплексные гидриды металлов, водород в присутствии катализатора, Na в спирте. Особенное внимание уделено NaBH_4 , который избирательно атакует пространственно затрудненный субстрат с наиболее доступной стороны. Так, авторы работы [50] показали, что восстановление оксима камфоры **(+)-8** NaBH_4 в присутствии соли Ni^{2+} приводит к экзо-изомеру (изоборниламин **(+)-107**). С другой стороны, реакция с натрием в *n*-пентаноле приводит к иной стереохимии продукта, образуется более термодинамически стабильный *эндо*-борниламин **(+)-108** [51], [52] (схема 31). В работе описан способ получения борниламинов каталитическим гидрированием оксима камфоры [53]. В этом случае реакция проводится в автоклаве при температуре 20-100°C, давлении водорода 1-50 атм в присутствии гетерогенных катализаторов на основе Pt или Pd.

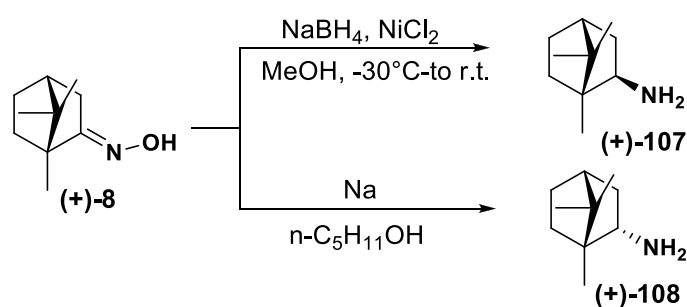


Схема 31

Имеются и другие способы синтеза борниламина исходя из доступной камфоры. Так, исследована реакция восстановительного аминирования водородом на гетерогенных катализаторах, показано, что наиболее эффективно реакция проходит при использовании в качестве катализатора гидрирования Pd/C или Ru/C [54]. В 1886 году Лейкарт показал, что нагревание (+)-камфоры с аммиаком или аминами в присутствии муравьиной кислоты в запаянной ампуле и последующий гидролиз формамида **109** приводит к смеси *экзо*- и *эндо*-

изомеров борниламина [55]. Позже авторы работы [56] усовершенствовали метод Лейкарта, увеличив выход смеси изомеров до 62%, при этом содержание изоборниламина **(+)-107** составило 70% (Схема 32).

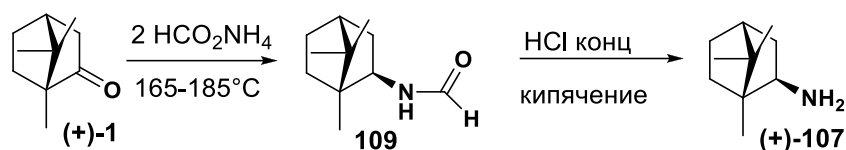


Схема 32

Синтез производных борниламина нацеленных на биологическую активность был впервые представлен в 60-х годах прошлого века. Так, авторами [57] были синтезированы сульфамиловые производные мочевины **110** и **111**, которые проявили умеренную гипогликемическую активность (Рисунок 6).

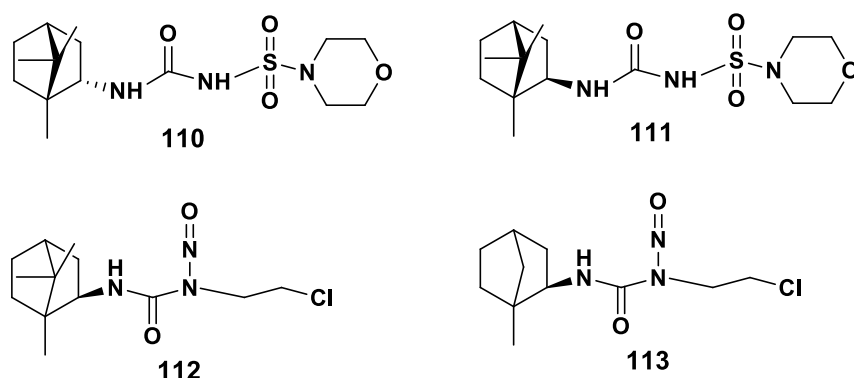


Рисунок 6

В тоже время было получено N-нитропроизводное **112** (рисунок 6), исследование противораковой активности на клетках лейкемии L1210, показало, что соединение **112** имеет высокую терапевтическую дозу, то есть низкую цитотоксичность, в то время как 2-норборнильное производное **113**, не содержащее гемдиметильной группы обладает высокой цитотоксической активностью в отношении раковых клеток [58].

Восстановительным алкилированием экзо-борниламина **(+)-107** *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилатом **114** получено производное **115**. Последующим взаимодействием с различными ароматическими альдегидами синтезирован ряд замещенных пиперидинов **116** (схема 33) [59]. Полученные соединения были протестированы на аффинность к хемокиновому рецептору CXCR3. Производные, содержащие фторированные и хлорированные бензильные группы, показали хорошую константу связывания к данному рецептору ($pK_i=6.3$) в сравнении с референс-соединением ($pK_i=8.5$). Показано, что конфигурация аминогруппы в борниламине не влияет на сродство к рецептору. Так, экзо и эндо-борниламин показали одинаковую константу связывания с хемокиновым рецептором CXCR3 $pK_i=6.2$.

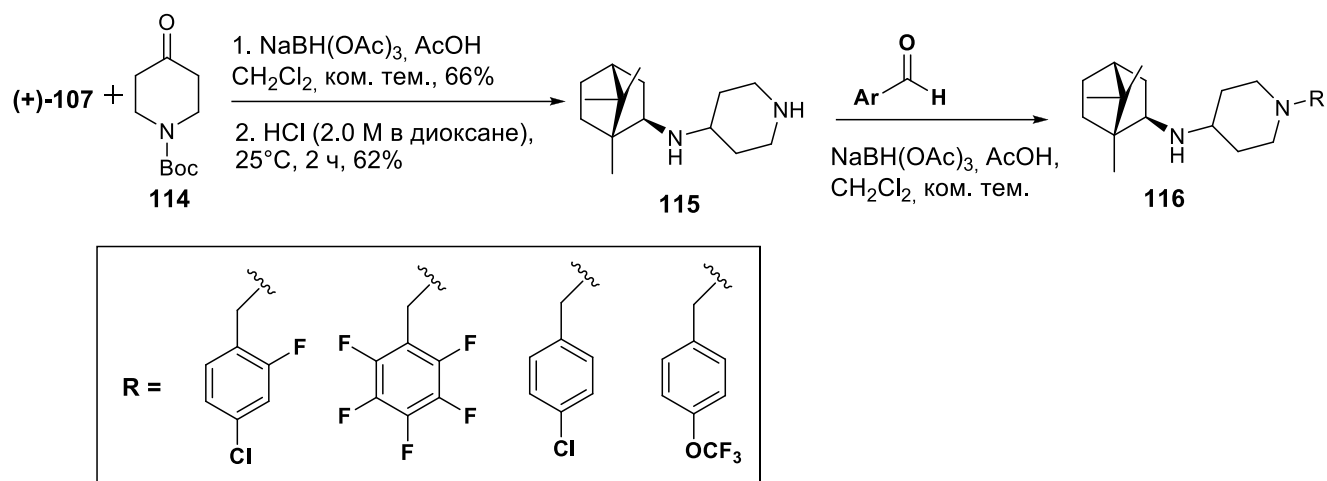


Схема 33

Большая группа биологически активных амидов синтезирована конденсацией с различными карбоновыми кислотами. Так, в работе [60], были получены амиды **117 a-f** с использованием *N*-[3-(диметиамино)пропил]-*N*-этилкарбодиимида (EDC) в присутствии 1-гидроксibenзотриазола (HOBT) (схема 34).

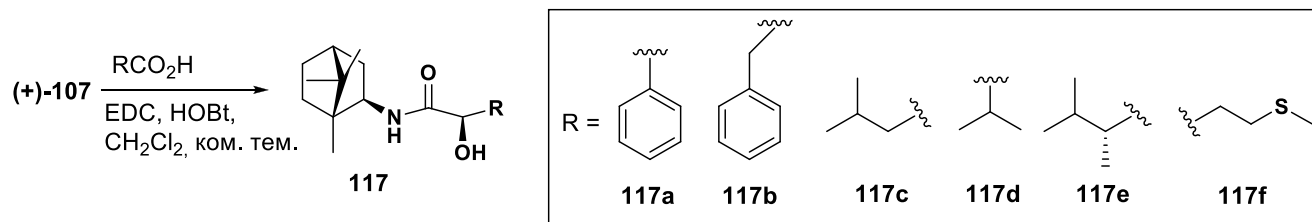


Схема 34

Соединения **117 a-f** были изучены *in vitro* в отношении бактерии *M. tuberculosis* H37Rv используя метод Канетти. Амидоспирты **117a** и **117b** показали высокую ингибирующую активность с концентрацией 0.17 и 0.16 μM соответственно. Кроме того, изучена цитотоксичность на линии эмбриональных клеток почки человека 293T. Соединения **117a** и **117f** показали как высокую противотуберкулезную активность, так и низкую токсичность, терапевтический индекс: 618.8 для **117a** и 1008.8 для **117f**.

Аналогичный метод синтеза амидов был использован при взаимодействии борниламина **(+)\text{-108}** с кислотой **118** (схема 35). Было изучено связывание соединения **119** с каннабиноидными рецепторами CB2 и CB1, показана высокая селективность амида **119** к рецептору CB2 [61].

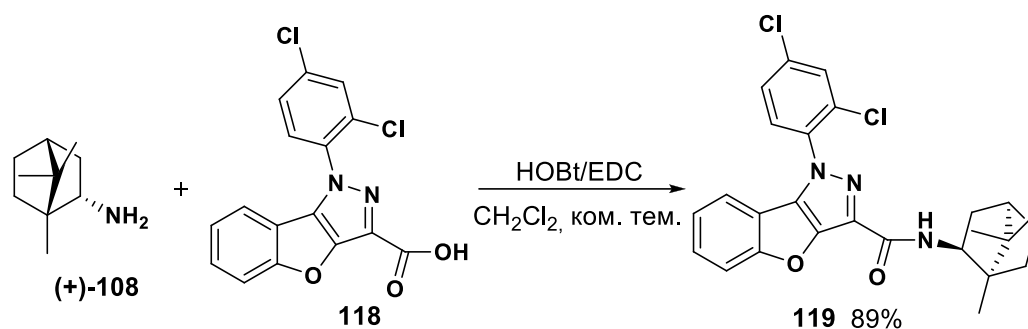


Схема 35

В продолжении данного исследования авторы работы [62] на основе карбоновой кислоты **120**, включающую фенилпирольный фрагмент осуществлен синтез другого конформационно жесткого амид **121**, вовлеченного в трициклическую систему (схема 36). *In vitro* исследование по связыванию соединения **121** к каннабиноидному рецептору CB2 показало низкую аффинность к данному рецептору.

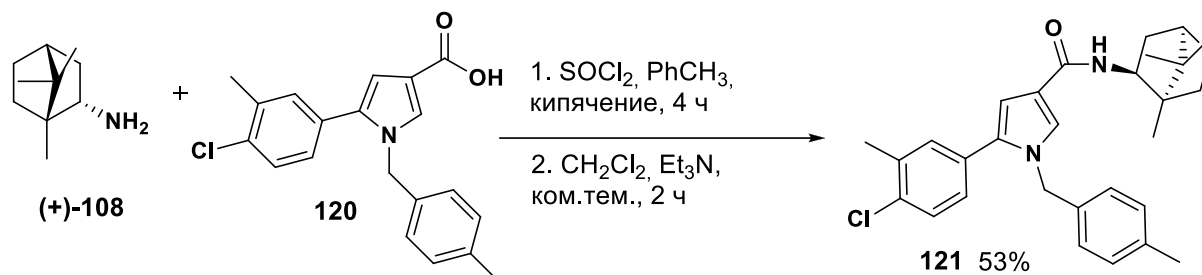


Схема 36

На основе (-)-изоборниламина **107** и кислоты **122** в присутствии бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфониум гексафторфосфата (BOP) и диизопропилэтиламина (DIPEA) было получено соединение **123** (схема 37). Амид **123** изучен в качестве ингибитора 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -HSD1) 1-го типа, однако его эффективная концентрация была на порядок меньше, чем у препаратов сравнения [63].

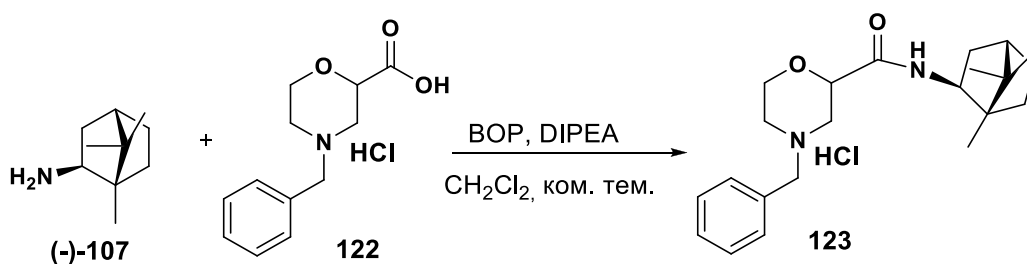


Схема 37

Другим примером синтеза ингибиторов 11 β -HSD1 на основе борниламина являются работы [64] и [65], датируемые 2013 и 2015 годом соответственно. В работе [64] авторы, представили синтез ряда α -сульфонамидо-N-адамантанкарбоксамидов. Для установления влияния типа бициклического фрагмента на ингибирующую активность, адамантановый остов

был заменен на 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый (Рисунок 7). Исследования ингибирующей активности амида **124** показало, что при замене адамантанового фрагмента ингибирующая активность исчезает. В работе [65], представлен синтез (*R*)-1-арилсульфонилпиперидин-2-карбоксиамида **125**, показано, что амид **125** проявляет ингибирующую активность в отношении 11 β -HSD1 в наномолярной концентрации.

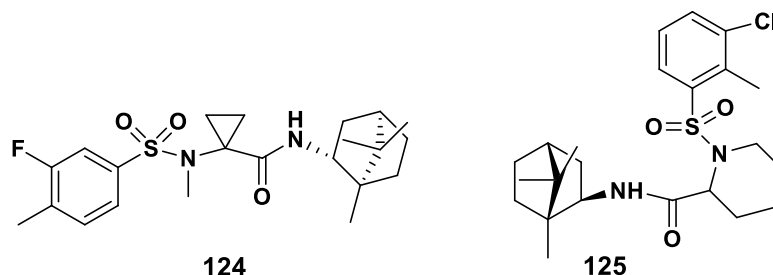


Рисунок 7

В работе [66] осуществлен синтез амида (+)-изоборниламина через промежуточное образование активированного эфира **126** с помощью N-гидроксисукцинимид (схема 38). Авторы показали, что соединение **127** имеет аффинность к TR β_1 рецептору в 15 раз больше, в сравнении с TR α_1 . Биологическое действие тироидных гормонов (TR α_1 , TR β_1 , TR β_2) распространяется на множество физиологических функций организма. В частности, гормоны регулируют скорость основного обмена, поэтому тиромиметики могут применяться как средства против ожирения. При разработке препаратов, ускоряющих скорость метаболизма, необходимо, чтобы соединение селективно связывалось с TR β_1 рецептором, поскольку ингибирование, TR α_1 приводит к серьезным заболеваниям сердца в виду нахождения их в сердечной ткани.

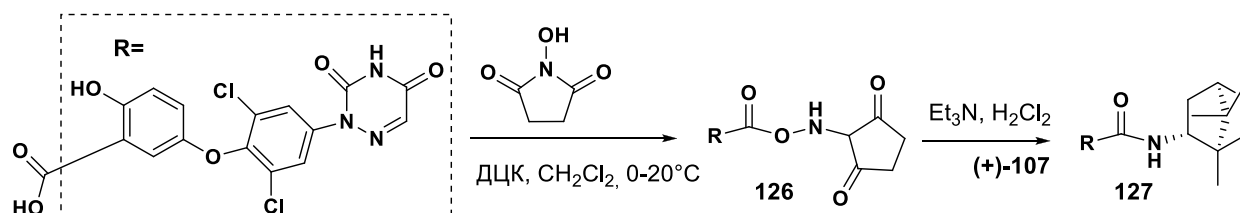


Схема 38

Обнаружено, что [2.2.1]-бициклогептановый фрагмент является фармакофорной группой в лигандах к бомбезиновым рецепторам. Бомбезинподобные лиганды регулируют экзокринные и эндокринные процессы, обмен веществ и поведение человека. Авторы работы [67] провели нуклеофильное ароматическое замещение борниламином (+)-**107** в 4-хлорпиперидин-3-сульфоамиде **128** и последующим взаимодействием с *трет*-бутилизоцианатом был получен сульфонамид **129** (схема 39). Результаты исследования связывания с бомбезиновым рецептором BRS-3 показали, что продукт **129** показал умеренную ингибирующую активность рецептора

BRS-3, при этом важную роль играла конфигурация аминогруппы в борниламине: S-изомер в 2 раза более активен, чем R-изомер.

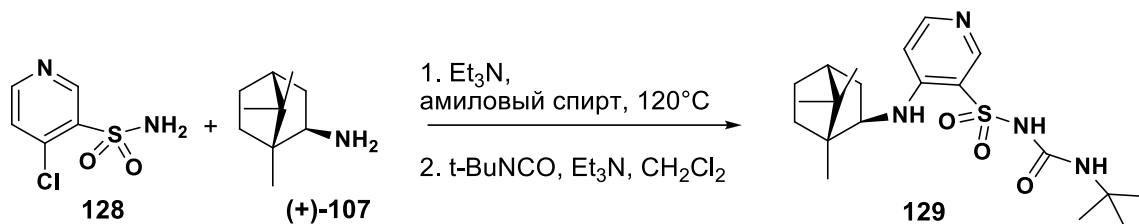


Схема 39

С целью получения новых антидепрессивных средств, взаимодействием (+)-изоборниламина (+)-107 с арилзамещенными цианамидами **130** были синтезированы N,N'-орто-толилгуанидиновые аналоги **131** (Схема 40) [68].

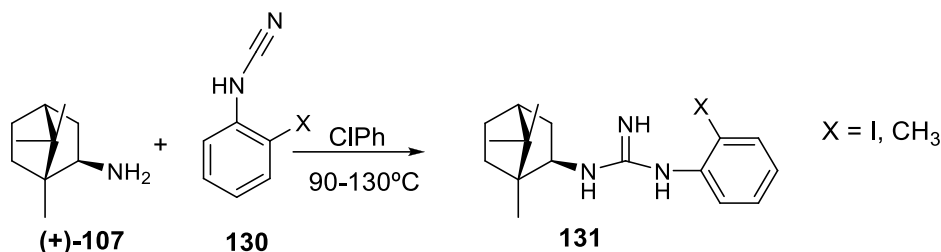


Схема 40

В качестве мишени психофармакологического исследования выбраны σ -рецепторы центральной нервной системы. Исследование связывания синтетических лигандов **131** с данными σ -рецепторами показало достаточно высокую аффинность. При этом, производные не содержащие гемдиметильную группу оказались в 4 раза более активны по сравнению с соединениями **131**.

1.7 Заключение

Из анализа литературных данных по превращениям камфоры и её производных направленных на получение новых лекарственных агентов можно сделать следующие выводы. Камфора, ввиду своего бициклического каркасного строения остова и различной биологической активности является привлекательной платформой не только в создании лигандов для асимметрического синтеза, но и в поиске фармакологически активных агентов.

Серьезные успехи достигнуты в создании антагонистов рецептора окситоцина на основе 10-камфорсульфоновой кислоты, получены соединения с высокой биодоступностью. Накоплен большой экспериментальный материал, связывающий влияние заместителей в 10-камфорсульфоновой кислоте на противотуберкулезную, антибактериальную активности, кроме того синтезировано множество потенциальных ингибиторов хемокиновых рецепторов CXCR3. Производны камфоры, такие как, борниламин и борнеол и их стереоизомеры являются также

привлекательной основой для синтеза биологически активных веществ. Так, на основе борнеола получены сложные эфиры, обладающие антипаразитарной, противогрибковой, противоопухолевой и противовирусной активностями, а также ингибиторы циклооксигеназы. На основе борниламина синтезировано множество амидов, аминов и других азотсодержащих производных с противотуберкулезными, противоопухолевыми, и другими свойствами. Однако, на наш взгляд, синтетический потенциал камфоры и борнеола, в качестве стартовых молекул в синтезе агентов с разнообразной биоактивностью, далеко не исчерпан. Нативная биологическая активность, центры хиральности и предрасположенность этих молекул к химическим трансформациям делают эти структуры весьма перспективными объектами для синтеза терапевтических агентов. Кроме того, следует отметить, что в литературе отсутствуют обзоры по модификациям камфорного остова, приводящим к синтезу биологически активных соединений.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Синтез иминопроизводных (+)-камфоры

Имины, являющиеся одним из важнейших классов азотсодержащих органических соединений, широко используются как в общем органическом синтезе, так и в синтезе фармакологически активных соединений [69]. Сведения о синтезе иминов на основе камфоры в литературе имеются, однако внимание исследователей было направлено на поиск лигандов для асимметрического синтеза [6]. Данная работа включает синтез различных иминов камфоры для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимостей «структура – активность».

Для создания библиотеки иминов на основе (+)-камфоры на начальном этапе, в качестве исходных аминов выбраны простейшие представители данного класса – неразветвленные алифатические амины.

Исходя из литературных данных образование оснований Шиффа, как правило, катализируется кислотами Льюиса и сопровождается выделением воды, которую в процессе эксперимента удаляют азеотропной отгонкой. При попытке воспроизвести литературные условия взаимодействия (+)-камфоры с бутиламинем (кипячение в толуоле с использованием насадки Дина-Старка и катализатора $ZnCl_2$) [70], был зафиксирован процесс накопления бутиламина и растворителя в ловушке, что приводит к значительному снижению концентрации амина в реакционной смеси и уменьшению выхода целевого продукта реакции. Испарение бутиламина из реакционной смеси происходит ввиду не высокой температуры кипения (77 °C).

Проведение реакции в закрытой системе с использованием микроволнового облучения позволяет избежать снижения концентрации амина в реакционной смеси и приводит к увеличению выхода целевого продукта. Так, нами показано, что взаимодействие (+)-камфоры с пропиламинем и бутиламинем в присутствии $Ti(iOPr)_4$ в качестве дегидратирующего агента в микроволновой печи СЕМ (Discover® SP System), привело к соответствующим иминам **132**, **133** с выходом 42-51% (схема 41).

Наличие циклопропильного фрагмента часто увеличивает биологическую активность продукта [71], [72]. В связи с этим нами был синтезирован имин **134**, содержащий такой фрагмент. Исходный циклопропиламин имеет низкую температуру кипения (50°C) поэтому взаимодействие с камфорой проводили в условиях аналогичных получения **132-133** (схема 41).

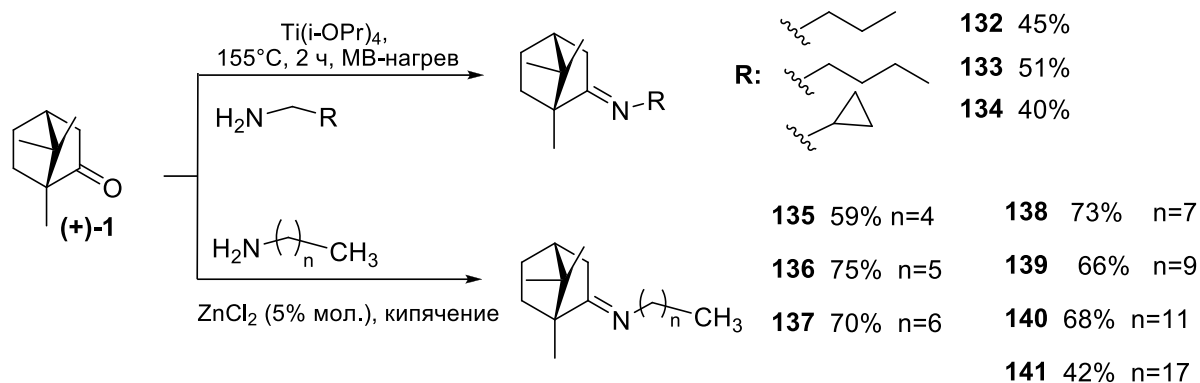


Схема 41

При переходе к более тяжелым гомологам бутиламина меняются условия синтеза соответствующих иминов. Нами показано, что в случае $n \geq 4$ (схема 41) оптимальными условиями синтеза иминов **135-141** является нагревание до кипения исходных реагентов без растворителя с использованием в качестве катализатора ZnCl_2 (схема 41). Стоит отметить, что выход иминов сильно зависит от качества катализатора, для достижения более высоких выходов необходимо использовать безводный ZnCl_2 . Время превращения варьировалось от 8 до 20 ч в зависимости от строения амина. Контроль реакции осуществляли отбором проб и анализом с помощью ГХ-МС.

Строение соединений **132-141** устанавливали путем анализа спектров ЯМР ^{13}C и ^1H , ИК. Об образовании иминогруппы свидетельствует сигнал атома C1 на 180 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H наблюдали характерный мультиплет от метиленовых протонов соседних с иминогруппой в области 3.12 м.д. В ИК спектрах производных **132-141** отсутствует полоса поглощения в области $\sim 1745 \text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ группы камфоры, и наблюдается полоса поглощения $\text{C}=\text{N}$ группы продуктов на 1685- 1687 см^{-1} .

Фармакологически ценной группой соединений могут стать иминоспирты на основе камфоры, поскольку введение гидроксильной группы может увеличивать как биодоступность, так и растворимость соединения. Так, в результате взаимодействия (+)-камфоры с рядом аминоспиртов: 2-аминоэтанол, 3-аминопропанол-1 и 5-аминопентанол-1 были получены иминопроизводные **142-144** с выходами 48-85% (схема 42).

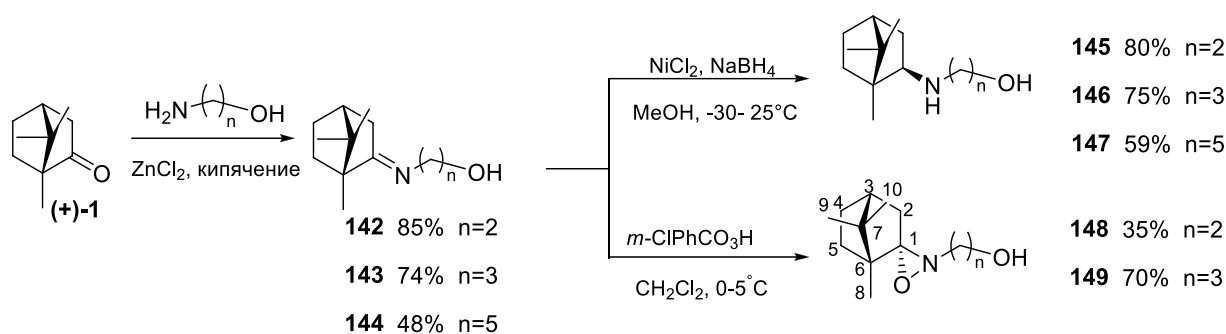


Схема 42

Наличие иминогруппы в соединениях **142-144** обуславливает ещё два направления трансформации: восстановление и окисление. Из литературных данных известно, что система $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ эффективно и стереоселективно восстанавливает имины [73]. Действительно, восстановление соединений **142-144** в указанной выше системе приводит к экзо аминам **145-147** (схема 42). Отметим, что реакции проводились при пониженной температуре с целью уменьшить разложение боргидрида натрия.

Эндо-расположение протона Н-1 в соединениях **145-147** подтверждается величинами констант спин-спиновой взаимодействия его с протонами Н-2эндо и Н-2экзо (8.8 Гц и 7.5 Гц соответственно). В случае экзо-расположения атома Н-1 его КССВ с протоном Н-2экзо должна была бы составлять величину ~12-13 Гц. Отсутствие дальней КССВ между протонами Н-5экзо и Н-1 также свидетельствует в пользу эндо-расположения последнего (рисунок 8).

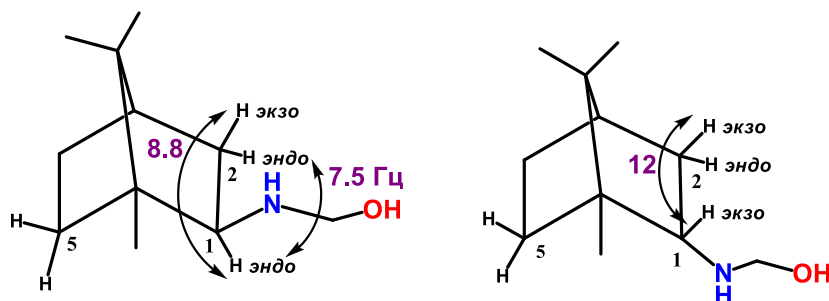


Рисунок 8

Известно, что окисление оснований Шиффа при пониженной температуре приводит к оксазиридинам. Нами было проведено окисление иминов **142** и **143** м-хлорнадбензойной кислотой при 0 °С, в результате были выделены транс-оксазиридины **148**, **149**. Транс-расположение гетероцикла подтверждается смещением сигнала метильной группы Ме-8 в сильное поле в спектре ЯМР ^1H , в тоже время сигналы Ме-9 и Ме-10 практически не изменились, что свидетельствует в пользу транс-расположения оксазиридинового кольца [74].

Для расширенного изучения зависимости структура-активность, нами были получены иминопроизводные **150-166**, содержащие различные функциональные группы, ароматические и гетероароматические фрагменты. Взаимодействие (+)-камфоры с различными аминами осуществлено в условиях найденных нами ранее, для соединений **135-144** (схема 43). Так,

получено соединение **150**, содержащее иминную и сложноэфирную группу; синтезированы производные, включающие дополнительную первичную либо третичную аминогруппу, фрагменты морфолина, циклогексана, а именно, продукты **151-156**; получен набор ароматических и гетероароматических иминов на основе камфоры **157-165**; синтезировано соединение, содержащее два фрагмента природного остова – **166**.

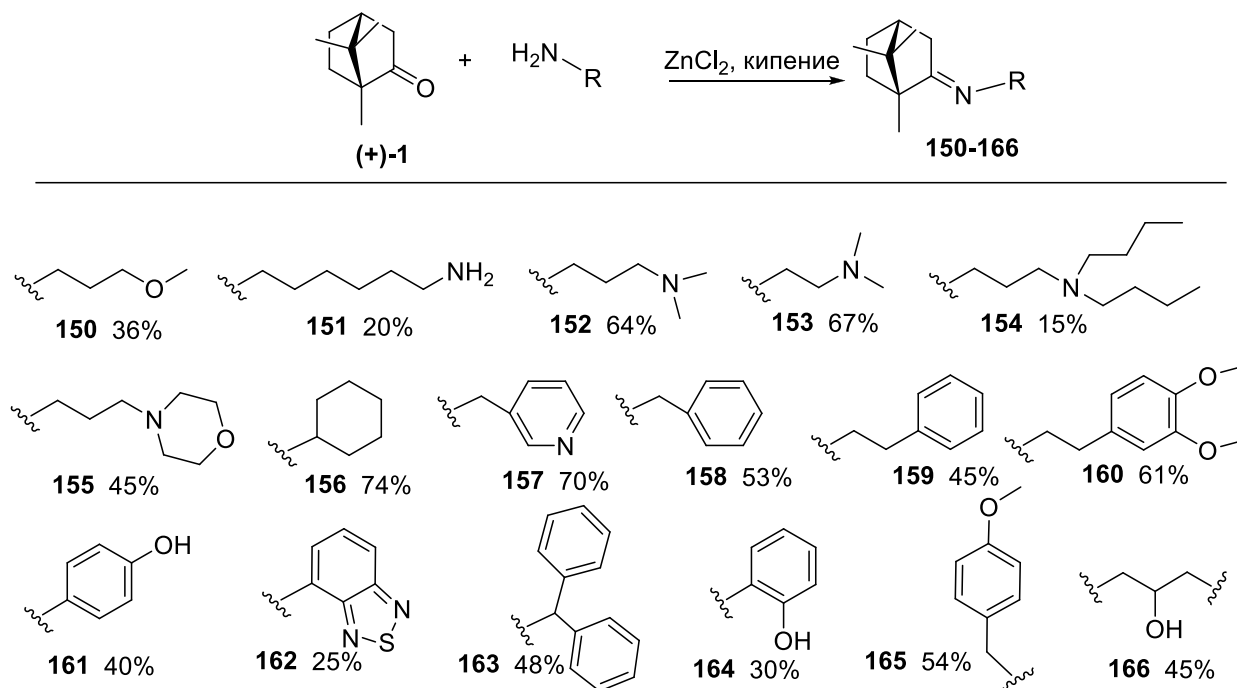


Схема 43

Строение всех соединений подтверждено данными масс-спектров высокого разрешения и данными ЯМР-спектров. Строение соединений **142** и **161** дополнительно подтверждено методом PCA (рисунок 9). Геометрия иминоборнанового фрагмента соединений **142** и **161** обычная и близка к геометрии аналогичных соединений. В молекуле **142** гидроксипропиловый фрагмент выведен из плоскости иминогруппы, торсионные углы $\text{C}2\text{N}1\text{C}11\text{C}12$ и $\text{N}1\text{C}11\text{C}12\text{O}1$ равны -95.7 и 70.5° . В молекуле **161** фенольный фрагмент также выведен из плоскости иминогруппы, торсионный угол $\text{C}2\text{N}1\text{C}11\text{C}12$ находится в интервале $75.3 - 88.0^\circ$ (для четырёх независимых молекул). В кристалле **142** молекулы связаны в цепочки с помощью водородных связей $\text{O}1-\text{H}\dots\text{N}1$ ($\text{H}\dots\text{N}$ $1.95(2)$ Å, $\text{O}-\text{H}\dots\text{N}$ $173(2)^\circ$). В кристалле **161** образуются цепочки молекул двух ориентаций. Первая цепочка направлена вдоль оси a , а вторая цепочка ориентирована вдоль направления $a+c$. Параметры водородных связей $\text{O}-\text{H}\dots\text{N}$: $\text{H}\dots\text{N}$ $1.99 - 2.10$ Å, $\text{O}-\text{H}\dots\text{N}$ $161 - 175^\circ$.

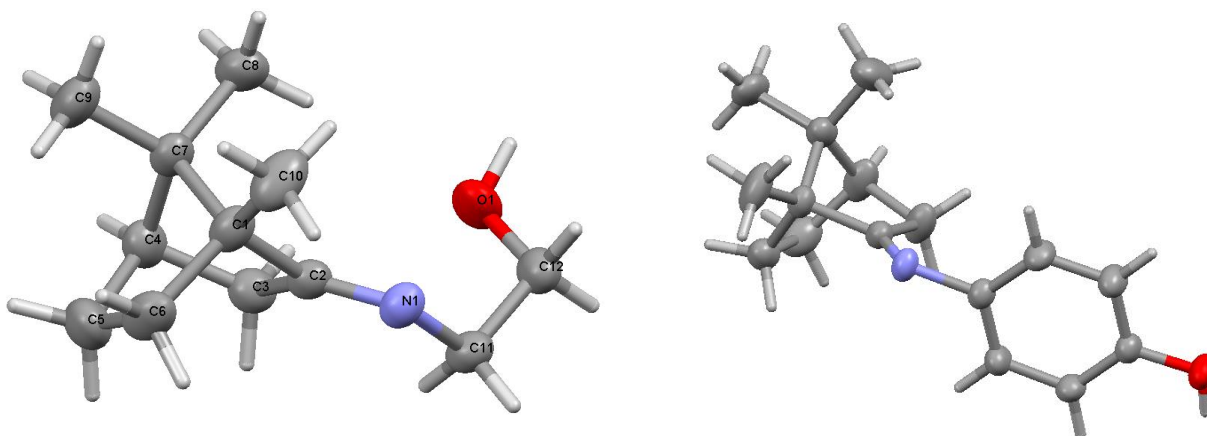


Рисунок 9. Молекулярная структура соединения **142** (слева) и **161** (справа) по данным РСА

Соединения **132-166** были изучены в качестве противовирусных агентов в отношении вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Результаты представлены в Главе 3. Соединения **132**, **134**, **135**, **137-141**, **143-144**, **146-149**, **150-152**, **154-155**, **159-160**, **162**, **165-166** ранее в литературе не описаны. Вещества **133** [75], **136**, **156** [76], **142**, **145**, **164** [77], **153** [8], **161** [78], **158** [6], **163** [9] ранее были получены, однако их биологическая активность не изучалась. Продукт взаимодействия 3-аминометилпиридина и камфоры **157** ранее был описан и изучена его противосудорожная активность [10]. Изучение противовирусной активности полученных соединений было проведено впервые.

Таким образом, взаимодействием (+)-камфоры с простыми алифатическими аминами, а также аминами, содержащими в своей структуре ароматические, гетероароматические фрагменты, дополнительные амино- и гидроксигруппы, получен большой набор соответствующих иминов. Показана возможность окисления и восстановления иминогруппы в некоторых синтезированных иминоспиртах. Соединения **142-145**, **150**, **144**, **152** запатентованы в качестве эффективных ингибиторов вируса гриппа [79], [80]. Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работе [81].

2.2 Синтез аналогов 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола

Исследования биологической активности синтезированных соединений, проведённые в отношении вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09), показали их высокую эффективность как ингибиторов репродукции этого вируса. Нами было выбрано соединение-лидер, основываясь на следующих критериях: высокая противовирусная активность, низкая токсичность и достаточно хорошая растворимость. По совокупности данных критериев таким

соединением оказалось иминоперициклопропан 142, полученное на основе (+)-камфоры и аминоэтанола.

Далее, для более детального исследования зависимости структура-активность, нами была поставлена задача определить фармакофорные группы, отвечающие за противовирусную активность.

На первом этапе мы провели варьирование природного остова, чтобы выяснить насколько важным для проявления противовирусной активности является наличие фрагмента (+)-камфоры. На рисунке 10 представлены монотерпеноиды, которые имеют карбонильную группу и сходны по структуре с остовом камфоры. При создании новых лекарственных веществ, имеющих хиральные центры, следует иметь в виду, что различные энантиомеры могут обладать различным, и даже противоположным биологическим действием. Поэтому необходимо было синтезировать энантиомер соединения – лидера 142 – соответствующий имин на основе (-)-камфоры. Кроме того, для изучения влияния природного остова на биологическую активность в качестве модельного кетона был выбран циклогексанон 172.

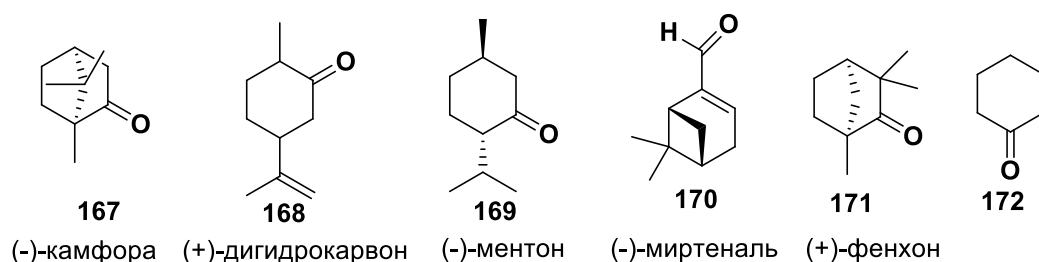


Рисунок 10

Имин 173 на основе (-)-камфоры 167 был синтезирован альтернативным путем при взаимодействии исходных реагентов в среде $\text{Si}(\text{OEt})_4$. (-)-Миртеналь вступает в реакцию с аминоэтанолом при комнатной температуре в присутствии безводного Na_2SO_4 . Стоит отметить, что образующийся имин 174 нестабилен, возможно, это связано с наличием сопряжения иминогруппы и двойной связи. Попытки ввести (+)-дигидрокарвон, (-)-ментон, (+)-фенхон во взаимодействие с аминоэтанолом оказались безуспешными. При исследовании реакции аминоэтанола с циклогексаноном 172 обнаружено, что превращение протекает с образованием спирооксазилидина 175. В спектре ЯМР ^{13}C отсутствует характерный сигнал иминогруппы на 180 м.д., при этом наблюдается сигнал C1 в области 95 м.д. Образование подобного спирооксазилидина ранее показано в работе [82] (схема 44). Таким образом, на данном этапе нами показано, что имины на основе камфоры более устойчивы, чем имины на основе некоторых других монотерпеноидов, а также более доступны синтетически, что важно для биологически активных веществ.

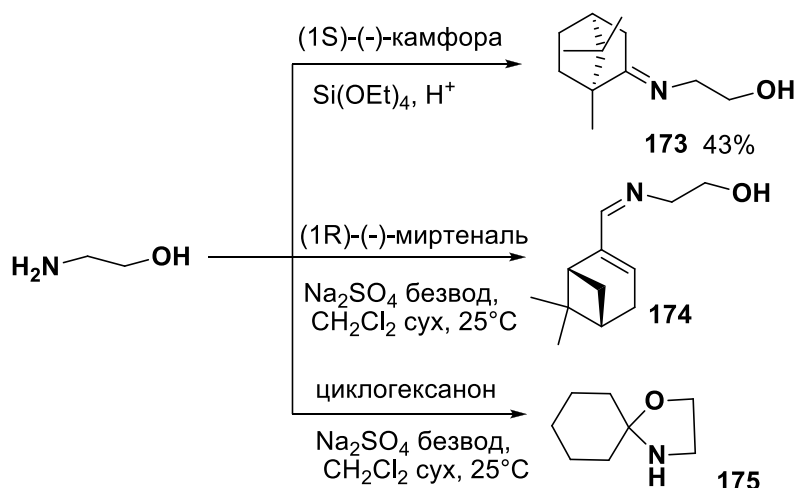


Схема 44

Следующим шагом при изучении соотношения структура-активность была модификация гидроксильной группы в соединении лидера **142** с получением метилового эфира **176** и сложных эфиров **177** и **178**. Метилирование проводили диазометаном, который генерировали действием щёлочи на нитрозометилмочевину. Превращение иминоспирта **142** в метиловый эфир **176** сопровождается побочными реакциями, чем объясняется умеренный выход продукта реакции. Ацетат **177** получен взаимодействием уксусного ангидрида с иминоспиртом **142**. Сложный эфир **178** синтезирован из хлорангирида коричной кислоты и иминоспирта **142** в присутствии Et_3N и ДМФА (схема 45).

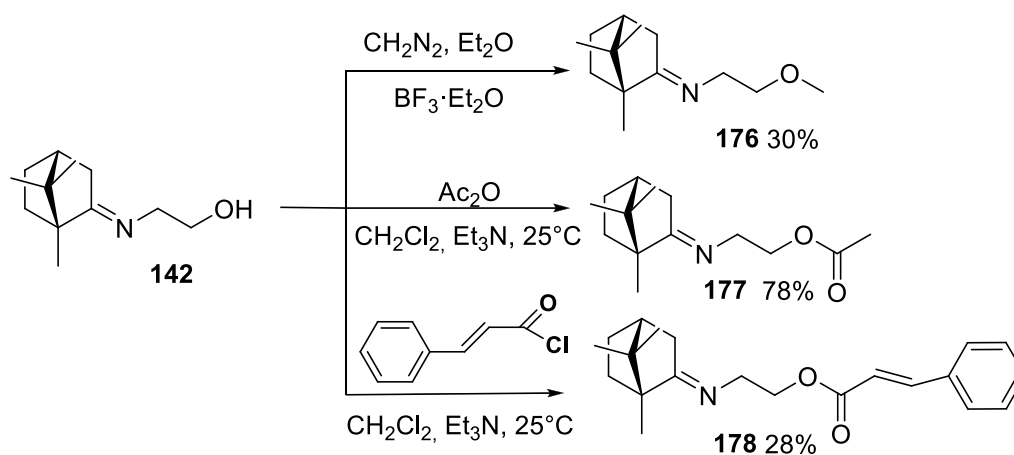


Схема 45

Результаты исследования ингибирования репродукции вируса гриппа синтезированных производных **173** и **176-178** представлены в Главе 3.

2.3 Синтез симметричных дииминов на основе (+)-камфоры

Интересным примером функционализации природных соединений является получение симметричных азотсодержащих молекул, сочетающих в своей структуре связанные между собой линкерными группами фрагменты, полученные на основе природных соединений. При этом тип природных фрагментов крайне разнообразен: это могут быть алкалоиды, стероиды, моно- или дитерпены. Так, например, авторами работы [83] получены димерные и тримерные производные артемизина, обладающие выраженными противоопухолевыми свойствами. Комплексы, включающие различные стероидные остовы, успешно исследовались в качестве аналогов ювенильных гормонов [84]. Стратегия димеризации природных молекул успешно реализуется в поиске ингибиторов ацетилхолинэстеразы. В качестве исходных природных объектов используются алкалоиды тарцин [85] и галантамин, полученные на их основе бис-производные обладают высоким потенциалом в качестве препаратов для лечения болезни Альцгеймера.

В данной работе были разработаны методы синтеза симметричных азотсодержащих производных на основе (+)-камфоры. Ключевой стадией в синтезе целевых соединений является взаимодействие (+)-камфоры с диаминами различного строения. Так, нами было показано, что взаимодействие (+)-камфоры с 1,3-диаминопропаном, 1,6-диаминогексаном, 1,7-диаминогептаном, 1,8-диаминооктаном и 1,12-диаминододеканом в условиях азеотропной отгонки воды и в присутствии каталитических количеств $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ приводит к образованию соответствующих оснований Шиффа **179 a-e** в качестве основных продуктов (схема 46). Степень конверсии контролировалась отбором проб и анализом с помощью ГЖХ, ХМС. Превращения идут достаточно медленно, при кипении в течение 10-30 часов. Установлено, что с удлинением алифатической цепочки линкера увеличивается время необходимое для получения целевых соединений.

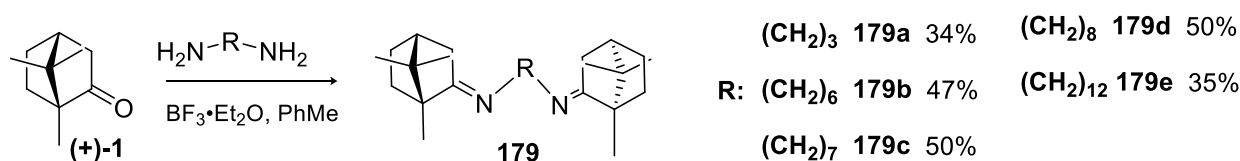


Схема 46

Поскольку одна из задач данного исследования – изучение зависимости структурно-свойство – необходимо было понять влияние иминогруппы на специфическую активность и токсичность. С этой целью три представителя дииминов **179 b,c,e** были трансформированы с высокими выходами в соответствующие экзо, экзо - диамины **180 b,c,e** (схема 47). Восстановление проводили с использованием системы $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$.

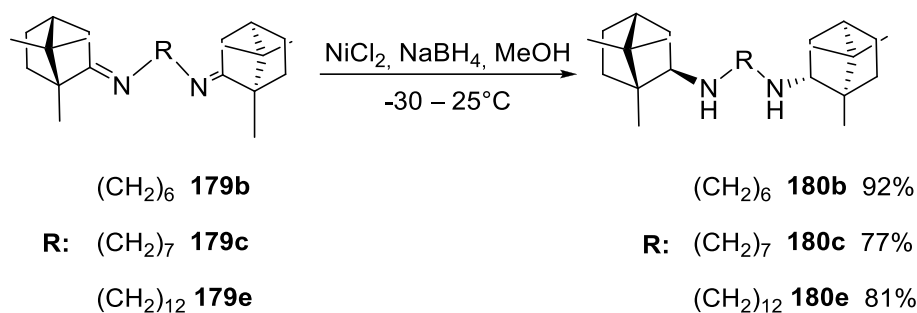


Схема 47

Восстановление диимина **179b** NaBH_4 без добавления NiCl_2 идет не стереоселективно. По данным ГЖХ анализа образуется смесь изомерных диаминов в соотношении 1:4:4 (рисунок 11). Таким образом, добавка соли NiCl_2 обеспечивает стереоселективность процесса восстановления.

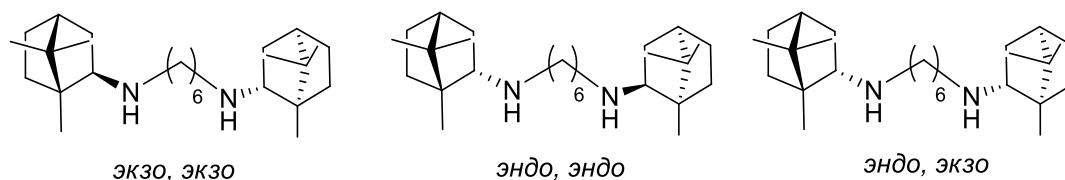


Рисунок 11

С целью изучения влияния жесткости и электронной структуры линкера на биологическую активность конечных продуктов, в качестве азотсодержащей компоненты нами были использованы ароматические диамины **181 a,b**. Проведение реакций с ароматическими диаминами в условиях синтеза соединений **179 a-e** не привело к получению ожидаемых оснований Шиффа. Из литературных данных известно, что взаимодействие камфоры с ароматическими аминами в присутствии эквимольного количества $\text{Si}(\text{OEt})_4$, используемого в качестве дегидратирующего агента, приводит к образованию соответствующих иминов [9]. Так, проведением реакции камфоры с 4,4'-метиленадианилином и 4,4'-оксидианилином в данных условиях, нами были получены соответствующие основания Шиффа **182 a,b**. Ввиду низкой реакционной способности ароматических аминов также были выделены аминоимины **183 a,b** (схема 48). Соединения очищены колоночной хроматографией, за ходом реакции следили с помощью ТСХ.

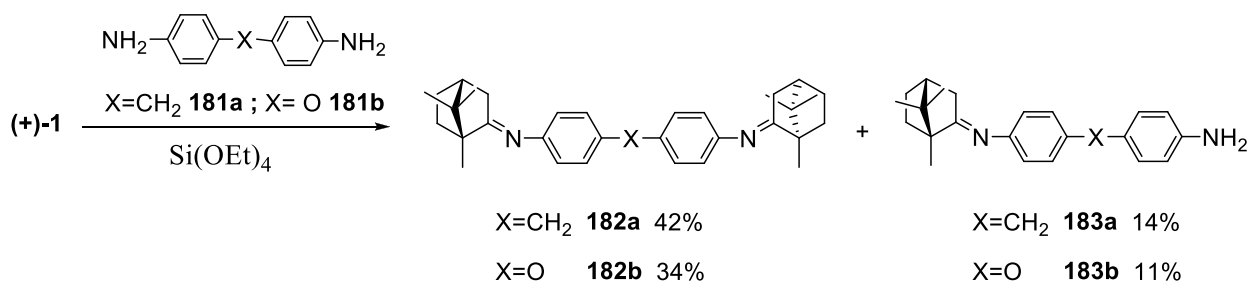


Схема 48

Восстановление дииминов **182 a,b** NaBH_4 в присутствии NiCl_2 , привело к образованию соответствующих ароматических вторичных аминов **184 a,b** (схема 49), в этом случае конверсия была не полной, наблюдали образование продуктов частичного восстановления **185 a,b**.

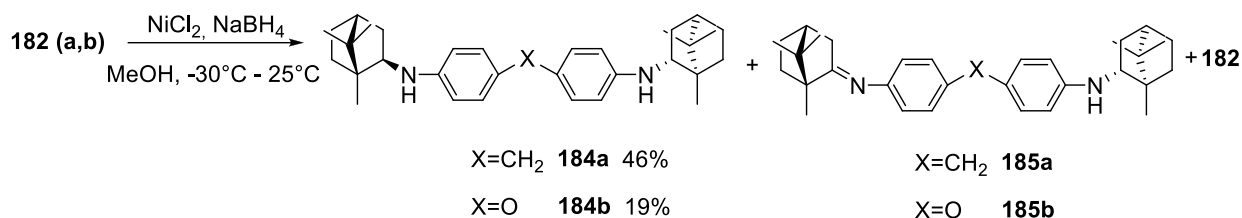


Схема 49

С целью увеличения выхода целевых диаминов **184 a,b** нами был проведен поиск условий восстановления на примере имида **182a**. Было показано, что применение более сильных восстановителей, чем NaBH_4 , таких, как $\text{LiAlH}_4/\text{ТГФ}$, полиметилгидросилоксан (PMHS)/ ZnCl_2 , не приводит к полному восстановлению исходного имида **182a**. Проведены эксперименты по восстановлению соединения **182a** водородом в проточном реакторе H-cube (ThalesNano), варьируя тип катализатора (Ni-Re , 10% Pd/C), температуру и давление. Однако, полной конверсии исходного продукта достичь не удалось. Как видно из таблицы 2, максимальная конверсия (16%) достигалась при использовании никеля Ренея в качестве катализатора. Соотношения продуктов приведены по данным ХМС анализа.

Таблица 2

Р, бар	Т, °С	Скорость мл/мин	Катализатор	184a	185a	182a
1	50	1	10% Pd/C	4%	63%	25%
60	60	1	Ni-Re	16%	36%	32%
60	70	1	10% Pd/C	9%	29%	27%

Высокая конверсия реакции восстановления ароматического диимида **182a** (70%) наблюдалась при использовании в качестве восстановительной системы комплекса пролина с дибораном, сгенерированным *in situ* с помощью NaBH_4/I_2 [86]. Тем не менее, восстановление проходило не стереоселективно: по результатам ЯМР образовывалась смесь стереоизомеров.

В результате, подобранная ранее методика ($\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$), является наиболее эффективной и стереоселективной для восстановления ароматических дииминов на основе (+)-

камфоры. Полученные диамины далее могут быть превращены в другие функциональные группы, например, третичные амины или четвертичные аммониевые соли.

В связи с высокой противовирусной активностью соединения **142** нами была проведена его димеризация, с помощью дихлорангидридов янтарной и адипиновой кислот. На схеме 50 представлен синтетический путь к целевым сложным эфирам **187 a-b**.

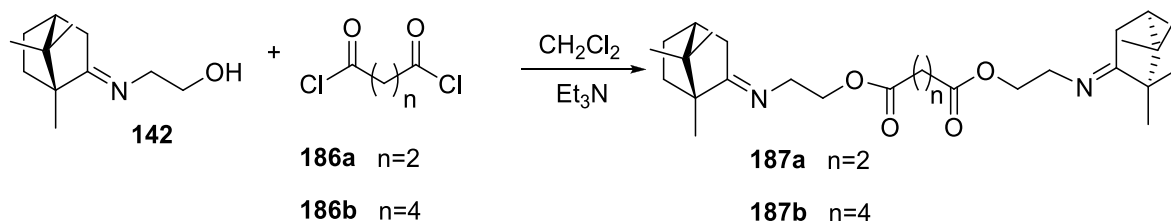


Схема 50

Проведение подобного рода реакций требует исключительно сухих растворителей и инертной атмосферы. Но даже при соблюдении этих условий превращения протекают с низким выходом 15-20%. Для увеличения выхода были предприняты попытки проведения данных превращений с использованием реагентов “сшивки” ДЦЦ/ДМАП и этерификации в классических условиях (катализ H_2SO_4 конц.). Однако они не привели к успеху.

Таким образом, нами была синтезирована группа дииминов на основе (+)-камфоры; подобраны оптимальные условия для стереоселективного восстановления синтезированных дииминов в *экзо-экзо*-диамины; на основе 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтанола **142**, проявившего высокую противовирусную активность, синтезированы симметричные сложноэфирные производные. Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работах [87], [88].

2.4 Синтез дикватернизованных производных камфоры

Известно, что симметричные соединения, имеющие в своем остове два заряженных атома азота, разделенные линкерами разной длины, обладают разнообразной биологической активностью [89]. Наиболее широкое распространение такие вещества получили в качестве миорелаксантов [90] и антималярийных агентов [91]. Авторами работы [92] получены аммонийные производные дитерпеноидов стевиола и изостевиолола, обладающие противомикробными свойствами. В продолжение исследования свойств димерных азотсодержащих производных (+)-камфоры в данной работе синтезированы симметричные аммониевые соли выбранного монотерпеноида.

Одним из общих методов синтеза аммониевых солей является алкилирование третичных аминов различными галогенидами. Для синтеза целевых соединений на первом этапе получен третичный амин **188** взаимодействием (+)-камфоры с N,N-диэтилэтан-1,2-диамином в условиях азеотропной отгонки воды в толуоле в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с выходом 90%. Для получения симметричных “димерных” молекул в качестве линкеров использовали дигалогениды алифатического строения с разной длиной цепи. В результате получили ряд азотсодержащих производных камфоры, имеющих заряженный атом азота **189 a-f**. С целью изучения влияния жесткости линкера на свойства конечных продуктов получено соединение **190** с ароматическим кольцом. Действием на иминоамин **188** йодистым метилом или бромистым этилом были синтезированы монокватернизованные соли **191** и **192** (схема 51).

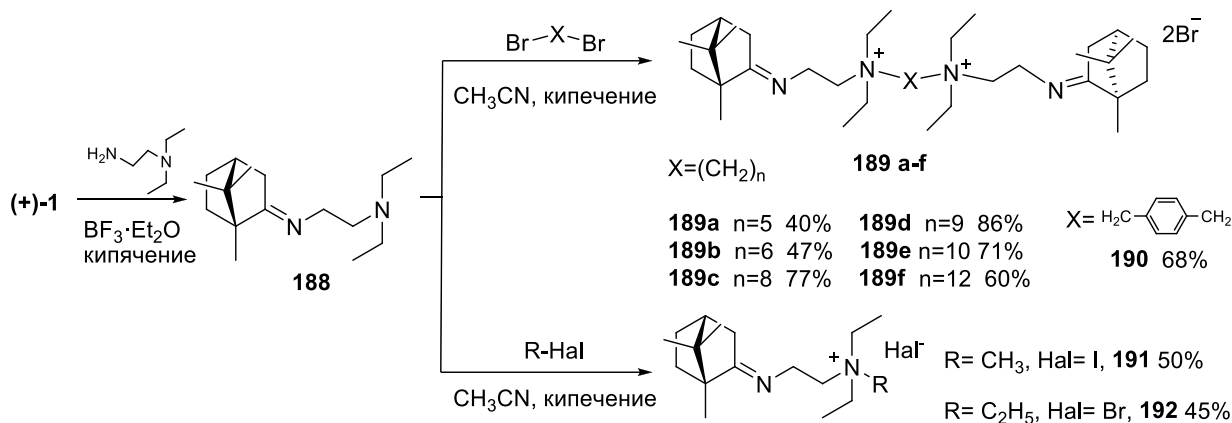


Схема 51

Для всех полученных иминов было предложено строение с *E*-конфигурацией имино-группы. Основаниями для этого послужили данные NOESY и квантово-химический расчет методом DFT для соединения **188**. Так, в спектре производного **188** имеются NOE-кросс-пики между сигналами протонов при углеродах C-2 и C-11 (расстояние между наиболее близкими протонами указанных групп составляет из расчета для *E* ~ 2.4Å, а для *Z* ~ 4.4Å). При этом наблюдаются также кросс-пики между Me-10 и H-4экзо, H-5экзо и между Me-9 и H-2экзо, что позволяет однозначно соотнести их сигналы (рисунок 12). Из данных расчета следует, что *E*-

конфигурация выгоднее на 5 ккал/моль по сравнению с *Z*-конфигурацией. Отметим, что ранее подобные имины камфоры также были отнесены к *E*-изомерам [93].

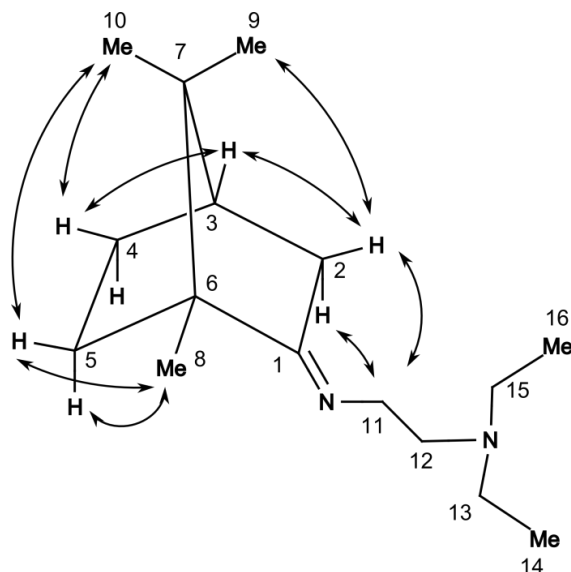


Рисунок 12 Основные NOE-кросс-пики в спектре NOESY соединения **188**.

Ввиду плохой растворимости полученных кватернизованных солей в CDCl_3 , спектры ЯМР некоторых соединений были записаны в $\text{MeOH-}d_4$. При этом наблюдали вхождение атома дейтерия во второе экзо-положение борнанового остова. Степень замещения варьировалась от образца к образцу, что, вероятно, связано с различным временем контакта с растворителем и слегка отличающейся кислотностью среды в образцах. Следует отметить, что дейтерирование иминов в винильное положение в растворе $\text{MeOH-}d_4$ наблюдается достаточно часто и связано с нахождением в таутомерном равновесии с енаминовой формой [94]. При этом в спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений наблюдали уширенные сигналы для некоторых атомов углерода, а в особенности – сигнала атома углерода имино-группы C-1. Добавление эквимольного количества триэтиламина растворенного в $\text{MeOH-}d_4$, приводит к “заморозке” обменных процессов и сужению линий в спектрах.

Исследование миорелаксантной активности на мышах, проведенное сотрудниками лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН показало, что из ряда соединений **189 a-f** и **191, 192** только продукт **190**, содержащий *para*-замещенное ароматическое кольцо в линкерной цепочке, в дозах 10 мг/кг и 15 мг/кг способен вызывать мышечное расслабление у животных.

С целью изучения влияния экранированности заряженного атома азота на биологическую активность исследуемых соединений нами в качестве другой стартовой молекулы был синтезирован иминоамин **153** путем взаимодействия (+)-камфоры с N,N-диметил-1,2-диамином. Соединение **193** получено в аналогичных условиях взаимодействием иминоамина **153** с *para*-ксилилен дибромидом. Для изучения влияния взаимного расположения заместителей в ароматическом кольце и расстояния между четвертичными атомами азота

аналогичным взаимодействием *мета*-ксилилен дибромида с соединением **153** получена соль **194** (схема 52).

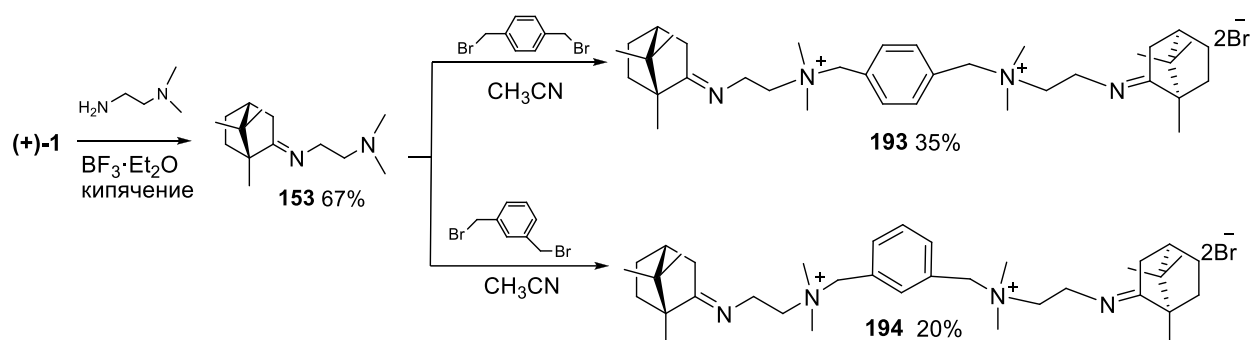


Схема 52

Ранее в разделе 2.3 был показан синтез симметричных аминов на основе камфоры. Данные амины могут служить предшественниками в синтезе четвертичных аммониевых солей. Было проведено исчерпывающее метилирование соединений **180 b,c** под действием MeI. Поскольку структуры **180 b,c** имеют две аминогруппы, возникает сложность с селективным превращением по обоим центрам. Прямое взаимодействие с йодистым метилом приводит к образованию смеси солей. В связи с этим, нами было проведено метилирование диметилсульфатом до третичных аминов **195 b,c**, которые были очищены с помощью колоночной хроматографии. Затем метилированием йодистым метилом получили дикватернизованные соли **196 b,c** в индивидуальном виде (схема 53).

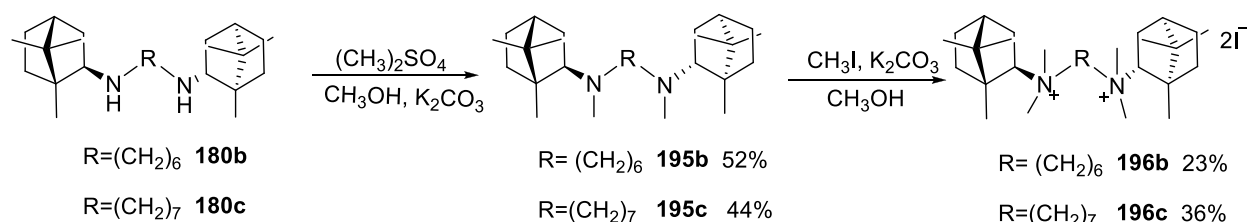


Схема 53

Наряду с изучением миорелаксантной активности, проведено исследование противовирусной активности, токсичности и мутагенности некоторых кватернизованных солей, содержащих терпеновый фрагмент. Результаты представлены в Главе 3.

Таким образом, впервые осуществлен синтез димерных аммониевых производных (+)-камфоры с различной степенью экранирования и расстоянием между заряженными атомами азота. Результаты, представленные в этом разделе, опубликованы в работах [95], [96].

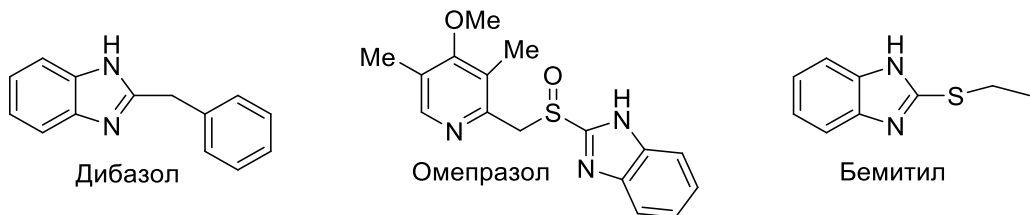
2.5 Синтез гетероциклических производных (-)-борнеола

Борнеол – бициклический монотерпеноид – существует в виде двух энантиомеров: (+) и (-)-форме. Обе формы борнеола встречаются в природе, например, в розмариновом, пихтовом и других маслах, в экстрактах валерьяны (*Valeriana officinalis*), ромашки (*Matricaria chamomilla*), лаванды (*Lavandula officinalis*) и других растений. Борнеол издавна применялся в традиционной

китайской и японской медицине в качестве анестезирующего [97] средства. В настоящее время показано, что изоборнеол (изомер борнеола по расположению гидроксильной группы) проявляет противовирусную активность в отношении вируса герпеса типа 1 [98]; оба энантиомера борнеола являются ингибиторами ГАМК рецепторов; (-)-борнеол проявляет ингибирующее действие на различные патогенные организмы [99]. На основе борнеола синтезированы производные, которые используются в качестве эффективных хиральных лигандов [100] или хиральных ионных жидкостей [101]. Анализ литературных данных показал, что количество примеров химических трансформаций борнеола с целью получения биологически активных веществ ограничено. Одним из немногих примеров является противогрибковая активность метансульфоната (-)-борнеола **106** [49]. В связи с этим, а также учитывая структурную близость (-)-борнеола к камфоре, было принято решение об исследовании химических трансформаций этого терпеноида.

Общий подход к синтезу целевых библиотек соединений включал в себя синтез галогензамещенных сложноэфирных производных (-)-борнеола и последующее введение различных гетероциклов.

Серу- и азотсодержащие гетероциклы являются привлекательными структурными блоками в медицинской химии. В настоящее время представлено множество высокоэффективных лекарственных средств, действующее вещество которых содержит азотсодержащие гетероциклы такие, как пиперазин, пиперидин, морфолин [102]. Среди известных классов серусодержащих гетероароматических структур важную роль в медицинской химии играют бензимидазолы и их аналоги: 2-меркаптобензооксазол, 2-меркаптобензотиазол, 2-меркаптобензимидазол. Так, Дибазол – производное бензимидазола – нашел широкое применение в медицинской практике в качестве спазмолитического и сосудорасширяющего агента [103]. Из производных 2-меркаптобензимидазола в терапии используется препарат Омепразол – представитель лекарственных средств с выраженной противоязвенной активностью за счет ингибирования желудочной секреции. Также следует упомянуть препарат-антигипоксанта Бемитил, обладающий психостимулирующим действием и увеличивающий работоспособность.



В литературе содержится множество примеров и других производных 2-меркаптобензимидазола, 2-меркаптобензооксазола, 2-меркаптобензотиазола, обладающих противомикробной, противовоспалительной, противораковой активностью [104].

В данной работе осуществлен синтез производных (-)-борнеола включающих указанные выше гетероциклы. Такое сочетание природного фрагмента и фармакофорных гетероциклических групп позволяет надеяться на получение новых производных перспективных для оценки их фармакологических свойств.

2.5.1 Синтез азотсодержащих гетероциклов (-)-борнеола

Синтез целевых азотсодержащих гетероциклов (-)-борнеола (-)-2 представлен на схеме 54. На первой стадии взаимодействием (-)-борнеола с хлорангидами хлоруксусной и хлорпропионовой кислот были получены соответствующие α - и β -хлорсодержащие эфиры **197**, **198**. Последующее алкилирование гетероциклических N-нуклеофилов галогенсодержащими эфирами **197**, **198** привело к гетероциклическим производным **199-214** с высоким выходом. Алкилирование проводили при комнатной температуре в метаноле в присутствии триэтиламина. Полученные эфиры были выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Для исследования влияния гетероциклического фрагмента на биологическую активность конечных продуктов в реакцию с галогенсодержащими эфирами **197**, **198** был введен алифатический амин – дибутиламин. Найденные для реакции с азотсодержащими гетероциклами оптимальные условия проведения процесса (MeOH, Et₃N, 25°C) оказались эффективными и для реакции с дибутиламином (схема 54).

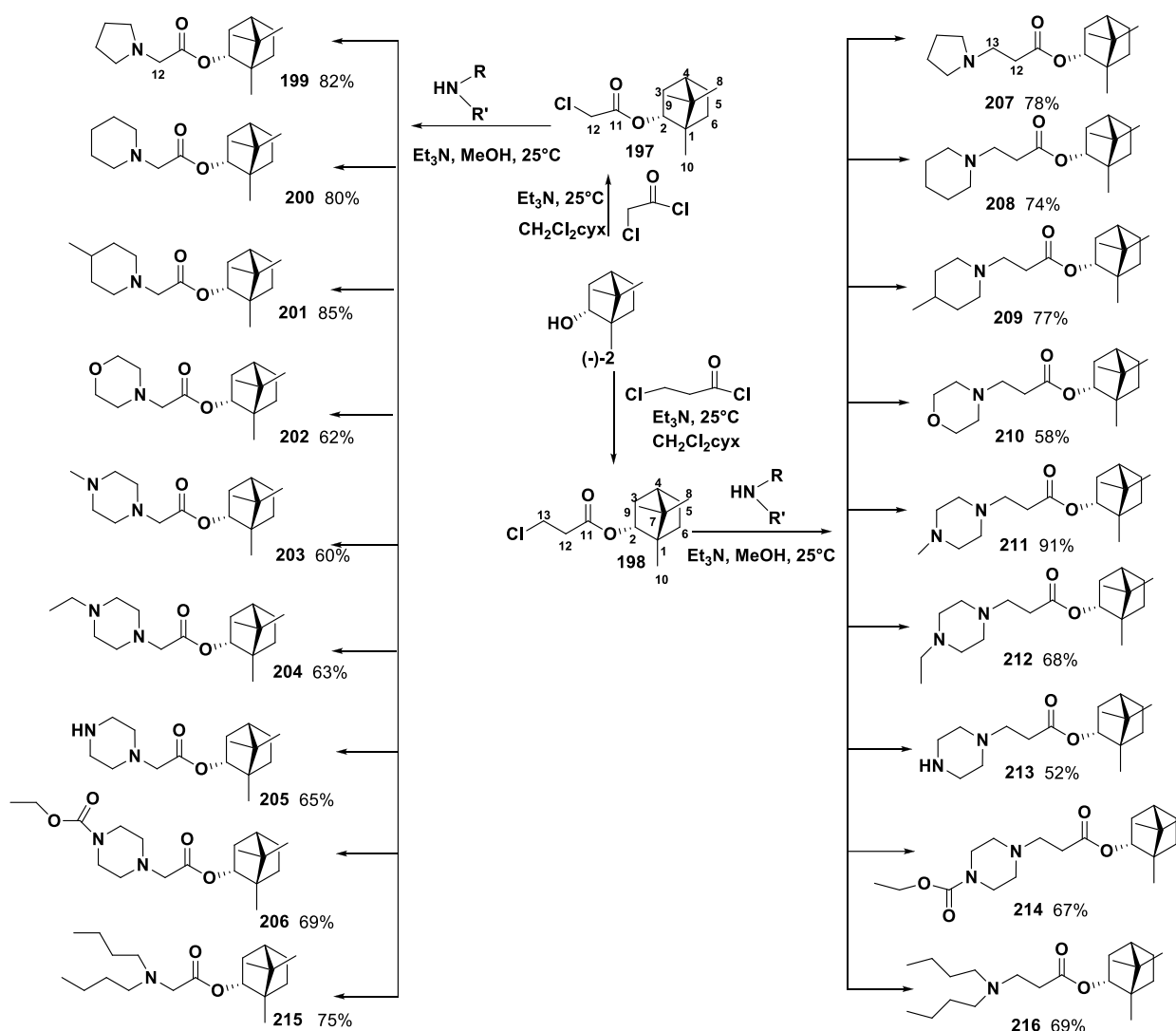


Схема 54

Состав и строение всех полученных соединений подтверждены данными масс-, ИК- и ЯМР-спектров. В ИК-спектрах сложных эфиров наблюдалась интенсивная полоса $\text{C}=\text{O}$ группы в области $1724\text{--}1735\text{ см}^{-1}$. В спектре ЯМР ^1H исходного эфира **198** сигналы метиленовых протонов $\text{H}_{12}\text{--H}_{13}$ обнаруживались при δ 2.77 и 3.74 м.д, соответственно. Введение гетероциклических частей в молекулу **198** приводило к смещению сигнала протонов H_{13} в сильное поле. Так, в спектрах соединений **207**–**214** и **216** сигналы метиленовой группы --N-CH_2 наблюдали в виде характерного мультиплета при $\delta \sim 2.6\text{--}2.8$ м.д. В спектре ЯМР ^1H соединений **199**–**206** и **215** наблюдали смещение синглетного сигнала от метиленовой группы $\text{CH}_2\text{--}12$ в сильное поле на 3.1 м.д. по сравнению с сигналами H_{12} исходного эфира **197**, которые наблюдаются при 4.03 м.д.

Триазолы и их производные представляют собой важный класс органических соединений с разнообразной биологической активностью. Данные производные применяются как в сельском хозяйстве [105], так и в медицине, в том числе они обладают антимикробной [106], антималярийной [107] и противовоспалительной [108] активностями. Кроме того,

тиазолидин-2,4-дион является привлекательным билдинг-блоком в тонком органическом синтезе и медицинской химии. Нуклеофильный центр, локализованный на атоме азота, и подвижные атомы водорода при α -углеродном атоме позволяют проводить различные трансформации, приводящие к получению биологически активных веществ [109], [110]. В связи с этим, на основе соединения **198** был осуществлен синтез гетероциклических производных борнеола содержащих 1,2,4-триазольный и тиазолидин-2,4-дионовый фрагменты.

Нуклеофильное замещение атома хлора в β -хлорпропаноате борнеола **198** в реакции с 1,2,4-триазолом и тиазолидин-2,4-дионом при использовании указанной выше методики (MeOH, Et₃N, 25°C) не происходило. (1S)-эндо-(-)-борнил-3-(2,4-диоксотиазолидин-3-ил)пропаноат **217** удалось получить нагреванием соединения **198** с диазабициклоундеценом (ДБУ) в ацетонитриле. Аналогично было получено производное 1,2,4-триазола **218** с выходом 45% (схема 55).

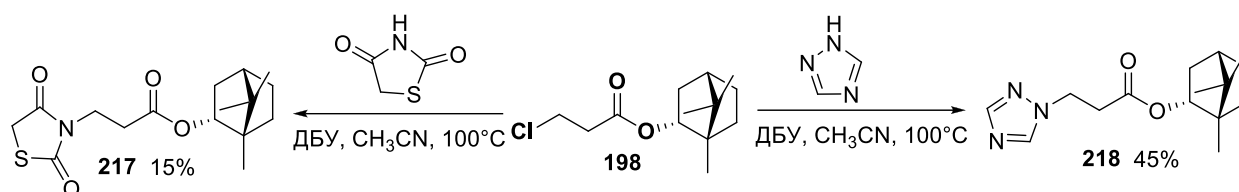


Схема 55

2.5.2 Синтез гетероциклических производных (-)-борнеола, на основе трансформаций 2-меркаптобензимидазола и его аналогов

Одним из основных методов трансформации 2-меркаптобензимидазола и его аналогов является нуклеофильное замещение с участием тиольной группы. В данной работе показано, что реакция хлорацетата борнеола **197** с 2-меркаптобензотиазолом **219** гладко протекает при комнатной температуре в ацетоне и при использовании K₂CO₃ в качестве основания. Отметим что, аналогичное превращение с 2-меркаптобензоксазолом **220** и 2-меркаптобензимидазолом **221** в данных условиях не приводит к соответствующим продуктам. На примере взаимодействия галогенида **197** с 2-меркаптобензоксазолом **220** нами подобраны оптимальные условия алкилирования. В качестве растворителей были исследованы ацетон, ацетонитрил, изопропанол при этом варьировали основания Et₃N, ДБУ, K₂CO₃, КОН. Система *изо*-пропанол и водный раствор КОН (18 М) оказалась оптимальной в синтезе (1S)-эндо-(-)-борнил-2-(1H-бензоксазол-2-илтио)ацетата **223**. Данная методика также успешно нашла применение и в синтезе производного 2-меркаптобензимидазола **224** (схема 56).

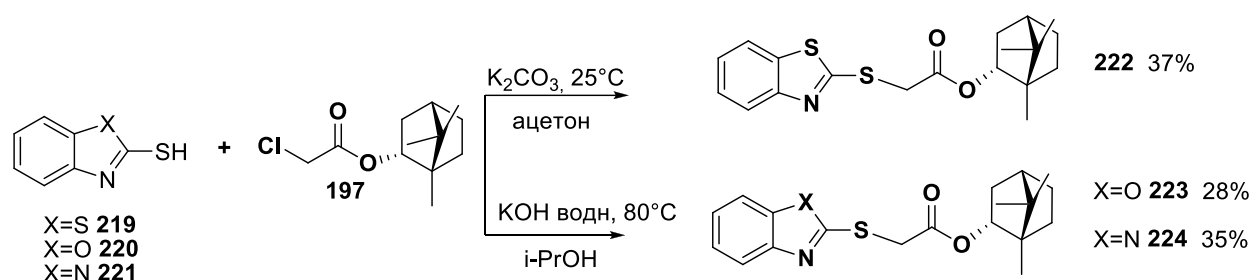


Схема 56

Иная картина наблюдалась в случае 3-хлорпропаноата борнеола **198**. Поскольку в исходной структуре галогенида присутствует подвижный атом водорода в β -положении к сложноэфирной группе, под действием нуклеофильного агента может протекать элиминирование. В связи с этим мы наблюдаем конкуренцию двух возможных превращений: элиминирование по механизму E2 и нуклеофильное замещение SN2 типа (схема 57).

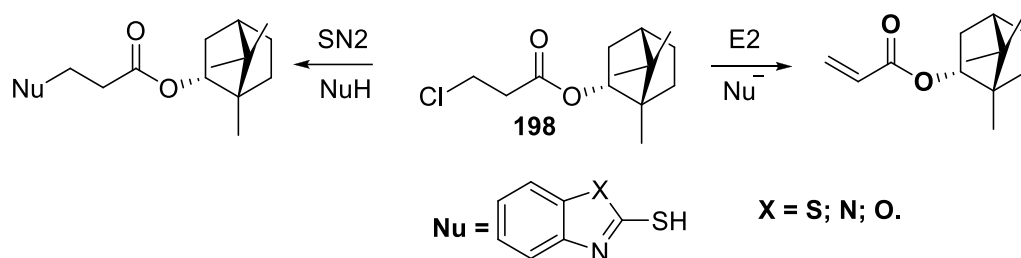


Схема 57

2-Меркаптобензотиазол **219** и его аналоги **220**, **221** в основной среде существуют в резонансно стабилизированной анионной форме, где основной вклад вносят канонические структуры **219-221 a,b** (схема 58). Поэтому тиолы **219-221** под действием основания реагируют как амбидентные нуклеофилы, и, в зависимости от условий реакции, возможно как образование продуктов S-замещения, так и N-замещения.

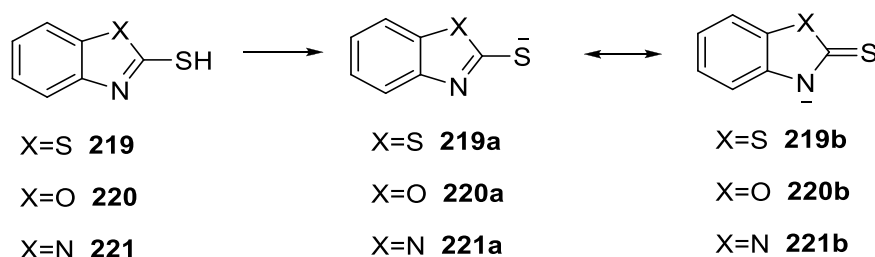


Схема 58

Ранее в литературе было показано, что во всех реакциях, протекающих по механизму SN2 типа, например, с участием алкилгалагенидов, диалкилсульфатов, наблюдается продукт S-алкилирования. С другой стороны, присоединение различных непредельных систем и ацилирование преимущественно протекает по атому азота. Эти данные согласуются с принципом ЖМКО. Более электроотрицательный атом азота амбидентного нуклеофила – это

более жесткое основание, чем менее электроотрицательный атом серы. В связи с этим можно предположить, что при изменении типа электрофильного центра от алкилгалогенида до двойной связи вероятность атаки по более жесткому атому азота амбидентного нуклеофила возрастает.

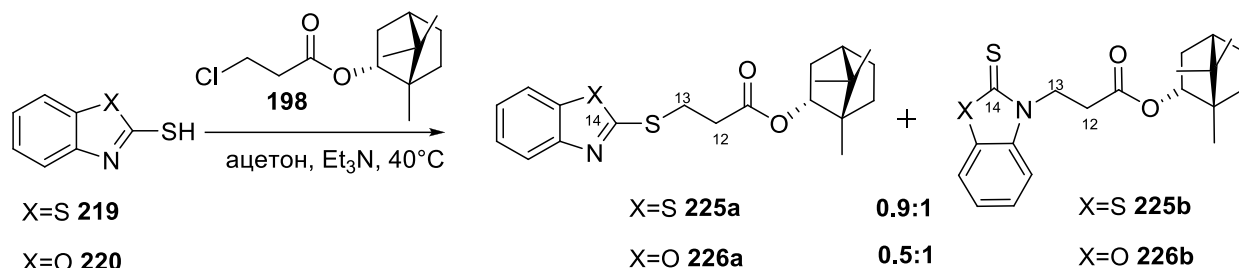


Схема 59

Нами показано, что в случае 2-меркаптобензотиазола **219** и 2-меркаптобензоксазола **220** реакция протекает в ацетоне при слабом нагревании с образованием двух продуктов S- и N-алкилирования (схема 59). По данным спектров ЯМР ^1H соотношение **225a** и **225b** примерно 1:1, соотношение в случае **226a** и **226b** 0.5:1. Сложные эфиры **225 a-b** и **226 a-b** были выделены колоночной хроматографией и охарактеризованы в индивидуальном виде. Образование продукта N-алкилирования можно объяснить тем, что протекающий процесс элиминирования в исходном галогениде **198** приводит к образованию соединения **227** с двойной связью, активированной электроноакцепторным заместителем к нуклеофильному замещению. При этом исходный алкилгалогенид **198** в форме галогенида реагирует по атому серы, а образующийся алкен **227** реагирует по атому азота.

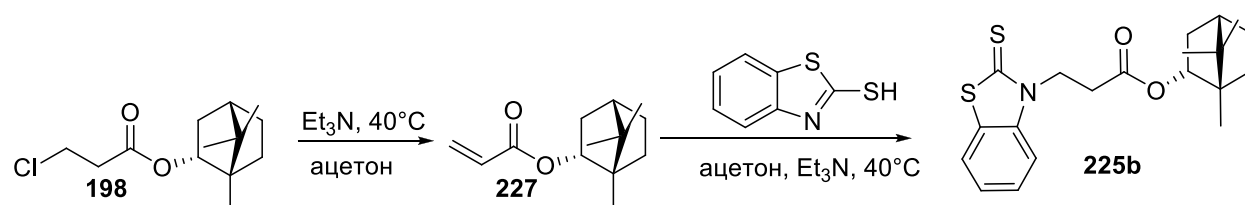


Схема 60

Для того чтобы подтвердить протекание реакции алкена **227** исключительно по азоту, предварительно данный олефин был выделен, и проведено взаимодействие с 2-меркаптобензотиазолом **219**. В результате был выделен продукт **225b**, соответствующий алкилированию по азоту, при этом продукт S-алкилирования обнаружен не был (схема 60). Полученный результат согласуется с проводившимися ранее исследованиями по акрилатам на более простых объектах [111].

Структуры данных соединений подтверждены данными масс- и ЯМР-спектров. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **225b**, **226b** присутствуют сигналы углерода C=S при δ 188.9 и 179.9 м.д. Для соединений **225a**, **226a** отмечено смещение данного сигнала от углерода C-14 в более сильное поле 165.8 и 164.3 м.д. соответственно. Также стоит обратить внимание на

отличающиеся химические сдвиги в спектре ЯМР ^1H метиленовых протонов при C-13 в соединениях **225a**, **226a** и **225b**, **226b**. В продуктах замещения по атому серы S-CH₂ сигналы протонов наблюдаются при δ 3.60 для **225a** и 3.54 м.д. для **226a**. В то время, как для соединений **225b** и **226b** сигналы N-CH₂ протонов оказываются в области 4.70 и 4.45 м.д., соответственно. Такое сильное смещение в область слабого поля в соединениях **225b** и **226b** возможно связано с экранированием метиленовых протонов тиокарбонильной группой.

Стоит отметить, что реакция алкилирования 2-меркаптобензимидазола **221** хлоридом **198** в условиях, описанных выше (ацетон, Et₃N), протекает с невысокой конверсией. Заметно увеличить конверсию и выход удалось заменой растворителя на ацетонитрил, а основания – на диазобициклоундецен (ДБУ). При этом образование продукта S-алкилирования не наблюдалось, замещение проходило исключительно по обоим атомам азота с образованием димерного продукта **228** (схема 61). Возможно, это связано с тем, что при использовании сильного основания такого, как ДБУ, исходный 2-меркаптобензимидазол **221** находится исключительно в тионовой форме **221b**. Такое направление реакции согласуется с литературными данными: ранее в работах [112], [113] показаны аналогичные превращения 2-меркаптобензоимидазола, приводящие к симметричным продуктам.

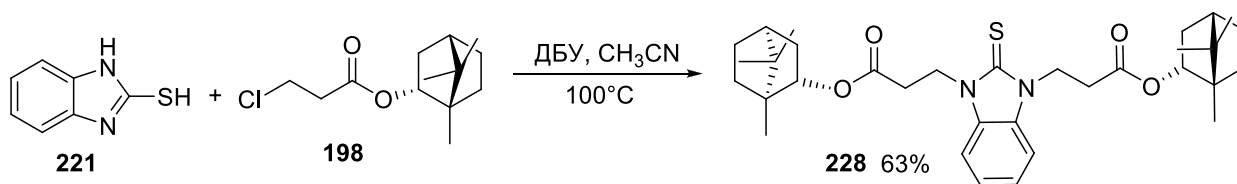


Схема 61

Как уже было отмечено выше, триазольный гетероциклический фрагмент является привлекательным билдинг-блоком в медицинской химии. В связи с этим, нами проведено взаимодействие 3-хлорпропаноата борнеола **198** с 1,2,4-триазол-3-тиолом **229**, в результате чего был выделен продукт S-алкилирования **230**, продукта замещения по атому азота не наблюдали (схема 62).

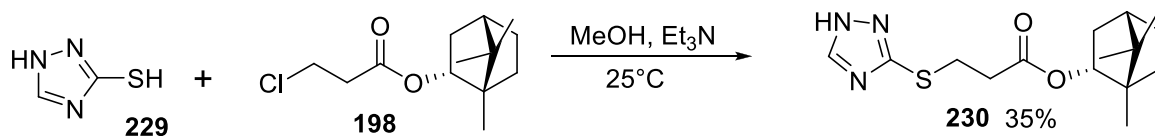


Схема 62

Таким образом, нами впервые осуществлен синтез производных (-)-борнеола, содержащих 2-меркаптобензимидазольный, 2-меркаптобензоксазольный, 2-меркаптобензотиазольный, 3-меркапто-1,2,4-триазольный фрагмент.

2.6 Синтез производных α -труксиловой кислоты, содержащих природный фрагмент борнильной структуры

Аналоги α -труксиловой кислоты – уникальная группа органических соединений, имеющих в своем осто́ве четырехчленное кольцо и проявляющих различные биологические активности. На рисунке 13 представлены некоторые примеры природных биологически активных соединений, имеющих циклобутановый фрагмент. Так, алкалоид инкарвилатеин (incarvillateine) проявляет значительную антиноцицептивную активность [114]. Другой пример – алкалоид тезин (thesine), выделенный из растения *Thesium minkwizianum*, показал миорелаксантную активность [115]. Сантиагунин (santiaguine), содержащийся в растении *Adenocarpus complicates*, проявил активность на сердечно-сосудистую систему [116], [117].

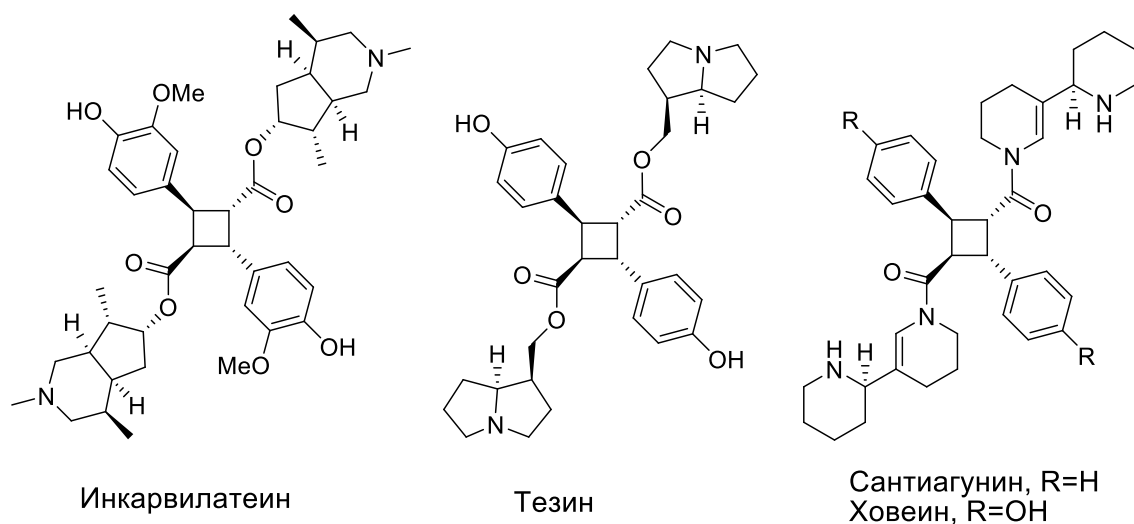


Рисунок 13. Структуры некоторых природных соединений имеющие циклобутановый фрагмент.

Синтетические производные α -труксиловой кислоты, например, дикватернизованные аммониевые соли, проявляют миорелаксантную активность [118], являются активаторами PPARs (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором) [119].

В данной работе осуществлен синтез производных, включающих циклобутановый фрагмент и борнильный остов.

Эффективным методом получения циклобутанового фрагмента является фотодимеризация (*E*)-коричной кислоты. Детали данного превращения были изучены ранее в работах Шмидта [120]. Так, было установлено, что реакция [2+2] фотодимеризации подчиняется “топохимическому контролю”. Шмидт классифицировал кристаллическую упаковку коричной кислоты на три типа, отличающихся взаимным расположением функциональных групп и расстоянием между соседними двойными связями: α -форма (расстояние между двойными связями 3.6-4.1 Å), β -форма (3.9-4.1 Å) и γ -форма (4.7-5.1 Å). В

кристаллах α -модификации, в соответствии со структурой решетки, образуется всегда только труксиловая кислота, в кристаллах β -модификации – труксиновая, γ -форма не образует продуктов димеризации ввиду большого расстояния между двойными связями (схема 63).

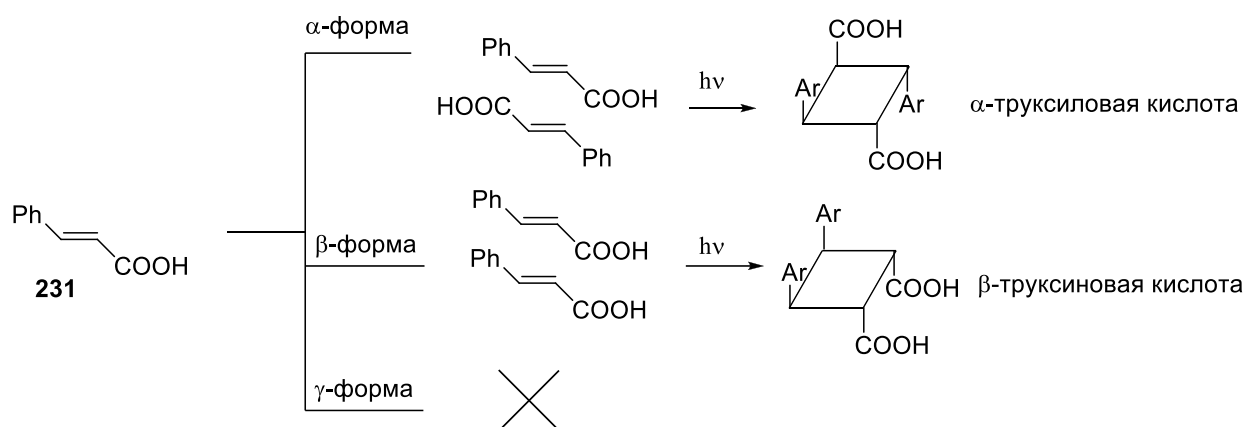


Схема 63

Исходя из литературных данных, фотокаталитическую циклодимеризацию коричной кислоты **231** проводят либо, используя воду как растворитель, либо в твёрдом состоянии. При проведении фотодимеризации в воде нами обнаружен побочный процесс изомеризации коричной кислоты (*E*-изомер) в аллокориновую кислоту (*Z*-изомер), которая не дает циклоаддуктов. Проведением фотодимеризации в твердом теле удалось избежать побочного процесса изомеризации и тем самым увеличить выход α -труксиловой кислоты **232** (схема 64).

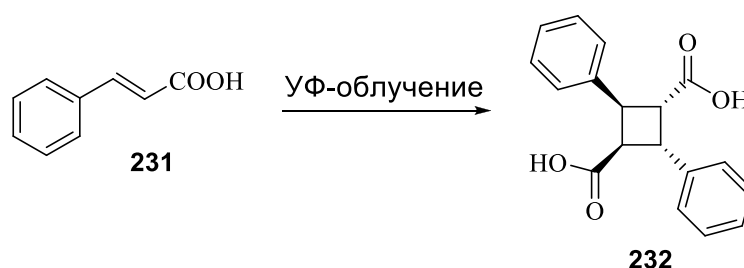


Схема 64

В качестве соединений, содержащих борнильный фрагмент, нами были выбраны (-)-борнеол **(-)-2**, 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтанол **142** и 1,7,7-триметил[2.2.1]гептан-2-амин (борниламин). Для синтеза борниламина нами выбраны два подхода: первый заключается в использовании реакции Риттера [121] с последующим гидролизом образующегося ацетамида, второй подход включает синтез оксима камфоры и его стереоселективное восстановление.

В условиях реакции Риттера превращение (+)-камфена **233** привело к рацемическому ($\pm$)-экзо-N-борнилацетамиду **234**, последующим кислотным гидролизом получили рацемический экзо-амин **107** с выходом $\sim 20\%$. При реализации второго подхода, на первой стадии был

успешно получен оксим камфоры **(+)-8**, и последующим восстановлением $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ в метаноле при -30°C выделили оптически чистый **(+)-экзо-амин 107** (схема 65). Попытки осуществить восстановление оксима **(+)-8** другими методиками, например, $\text{LiAlH}_4/\text{ТГФ}$, $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$, Na/EtOH , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ (50°C , 30 атм) не привели к желаемому амину.

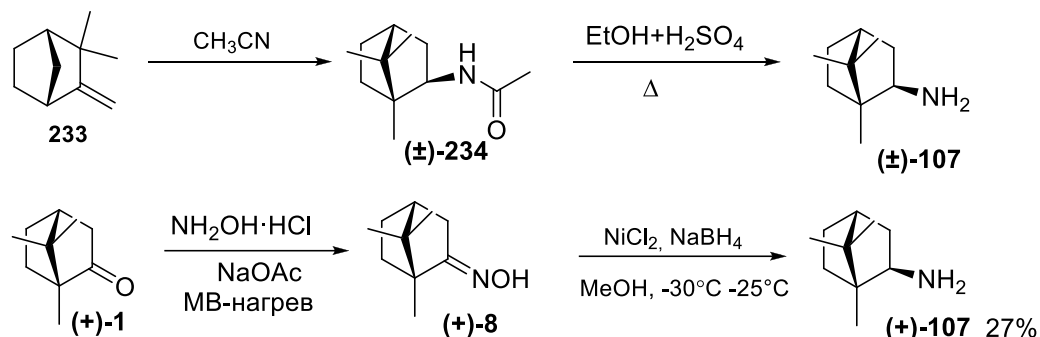


Схема 65

Ключевой стадией в синтезе целевых соединений является взаимодействие хлорангидрида α -труксировой кислоты **235** с аминами и спиртами, имеющими борнильный фрагмент. Так, нами показано, что взаимодействие соединения **235** с **(-)-борнеолом** и иминоспиртом **142** приводит к соответствующим эфирам **236a** и **236b**. Амид **236f** получен конденсацией α -труксировой кислоты с **(+)-экзо-борниламином 107**, используя реагент Мукайямы (схема 66).

С целью изучения влияния терпенового фрагмента на биологическую активность целевых соединений, также были синтезированы производные, не содержащие природный фрагмент: диэтиловый эфир α -труксировой кислоты **236c**, дипропиловый амид α -труксировой кислоты **236d** и амид **236e**, содержащий метоксигруппы в ароматическом кольце. Соединения **236 c-e** получены в условиях аналогичных **236 a,b** за ходом реакции следили с помощью ВЭЖХ.

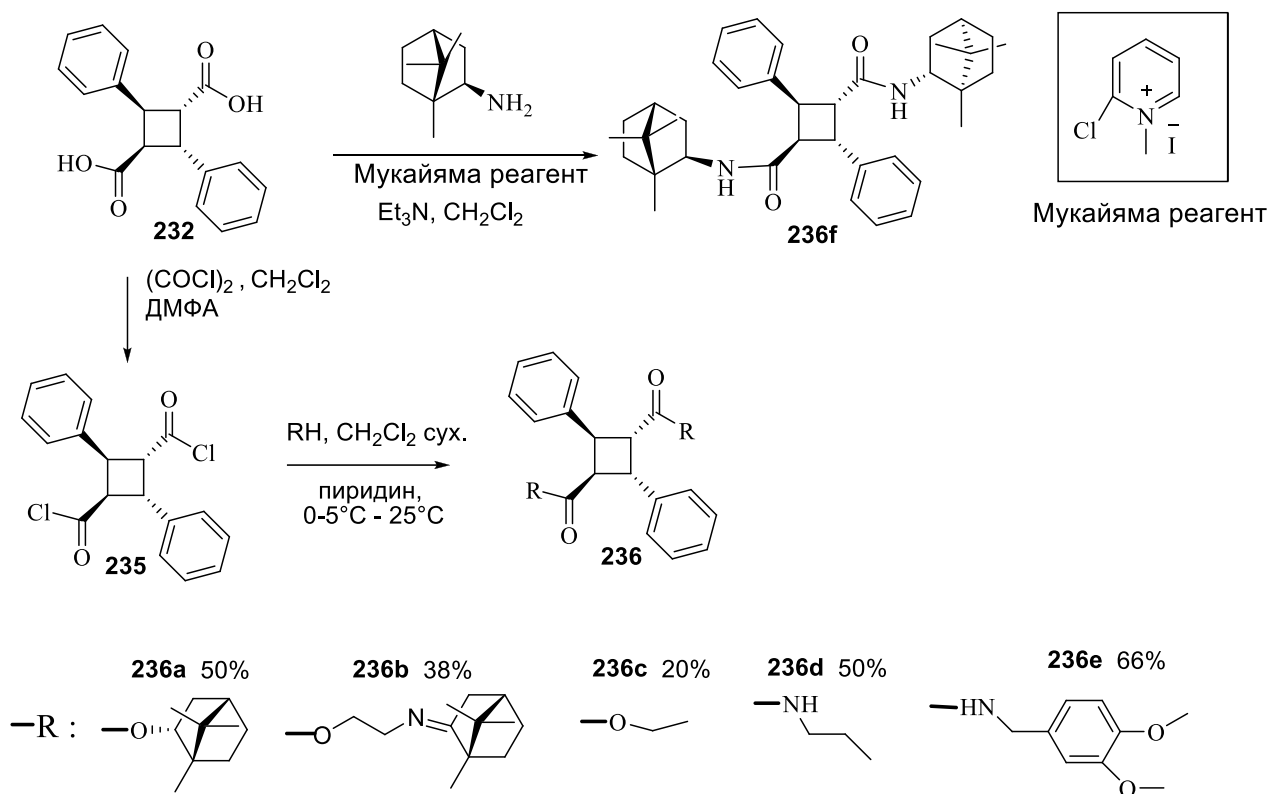


Схема 66

В спектре ЯМР соединений **236 a,b,f** наблюдались некоторые особенности, связанные с отсутствием симметрии и магнитной анизотропией от ароматических фрагментов. На рисунке 14 представлены спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединения **236f**. Поскольку данный амид содержит хиральный фрагмент, то симметрия нарушается и в спектре ЯМР присутствует двойной набор сигналов от диастереотопных групп с интенсивностью 1:1. Сигналы от метильной группы Me-8 смещены в область сильного поля на -0.04 м.д., возможно, это обусловлено близким расположением ароматического кольца. В спектре соединений **236 c-e**, которые не содержат хиральный заместитель, наблюдается один набор сигналов.

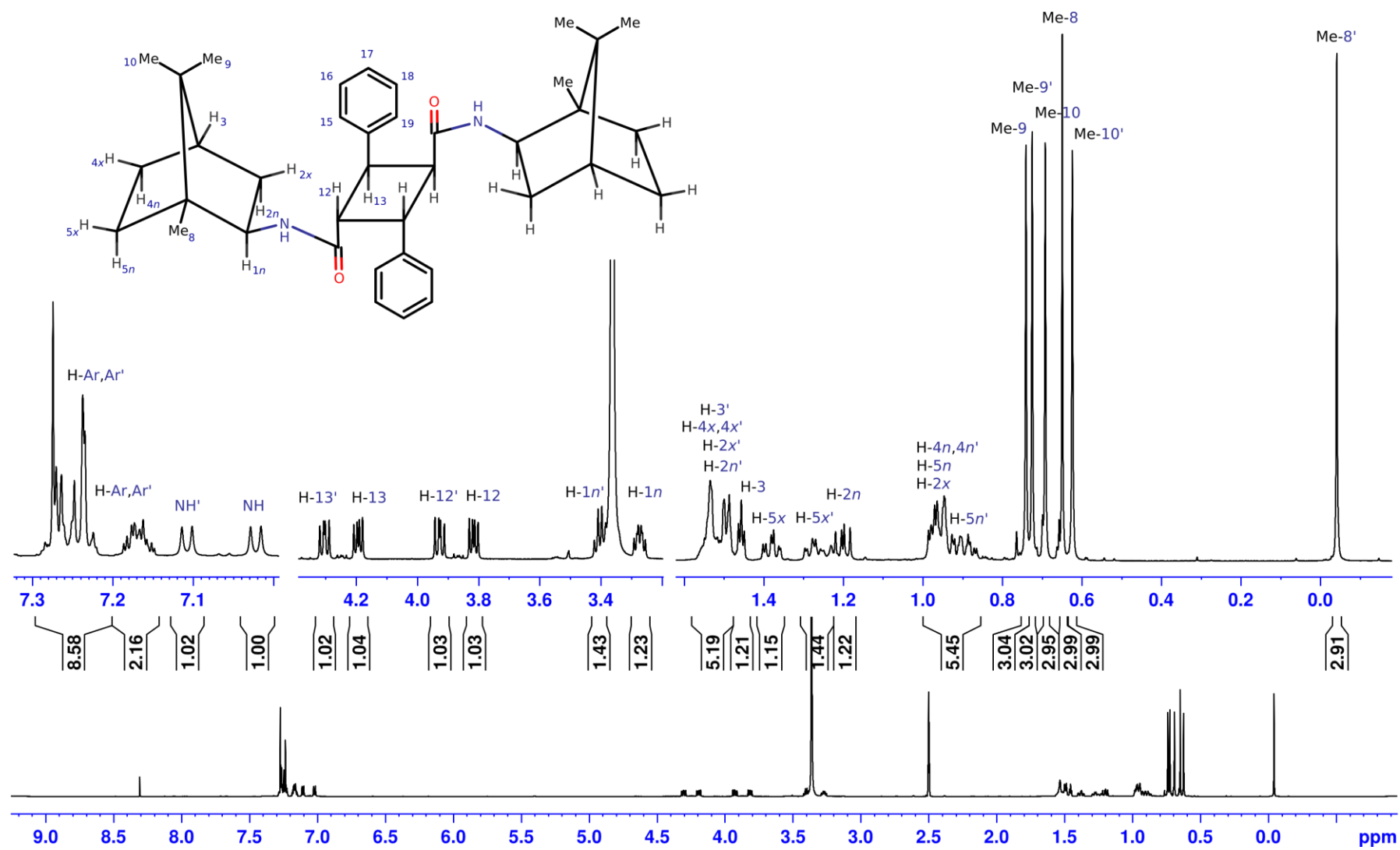


Рисунок 14

Строение соединения **236a** также подтверждено методом РСА (рисунок 15). Четырёхчленный цикл молекулы плоский в пределах $\pm 0.010(2)$ Å. Такая же плоская конформация циклобутила и близкие длины связей наблюдаются в аналогичных соединениях, содержащих транс-2,4-дифенилциклобутил-транс-1,3-дикарбоксилатный фрагмент, например в дивинил 2,4-бис(4-ацетоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилате [122]. Длины связей борнильных фрагментов близки к таковым в аналогичных производных [123].

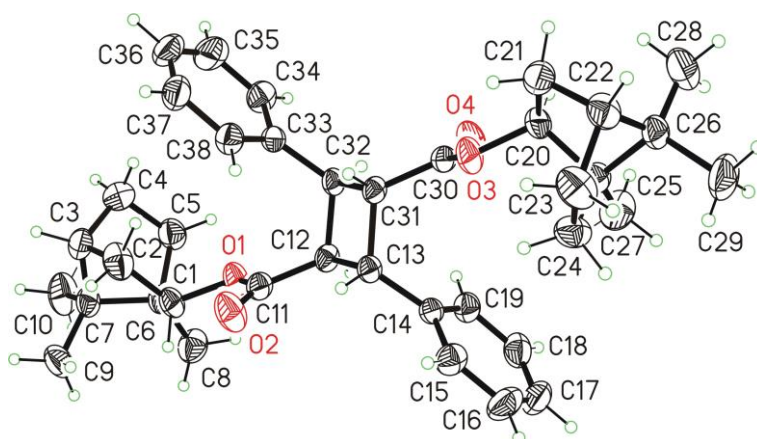


Рисунок 15. Молекулярная структура соединения **236a** по данным РСА.

Синтезированные соединения **236 a-f** были исследованы на анальгетическую активность в тестах «горячая пластина», «уксусные корчи». Было обнаружено, что соединения **236f** и **236a** проявляют анальгетическую активность, в то время как исходная α -труксильная кислота и производные, не содержащие терпеновый фрагмент, такой активности не показали.

Таким образом, фотокаталитическая димеризация коричной кислоты и последующее взаимодействие с различными аминами и спиртами природной структуры является эффективным методом синтеза производных α -труксильной кислоты – потенциальных анальгетических агентов.

2.7 Разработка и валидация аналитической методики количественного определения Камфецина в плазме крови

В связи с высокой противовирусной активностью *in vitro* и *in vivo* и низкой токсичностью, соединение **142** поступило на доклинические исследования. При проведении подобного рода исследований важным аспектом получения фармацевтических данных является измерение концентрации лекарственных препаратов в биологических матрицах. Высокий уровень требований к подобным методикам строго регламентирован на международном уровне [124].

В рамках данного исследования перед нами была поставлена задача разработать и валидировать аналитическую методику количественного определения соединения **142** в плазме крови. Для соединения **142** нами было предложено рабочее название – Камфецин (рисунок 16).

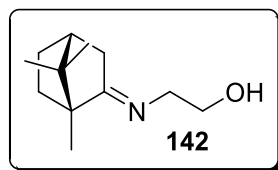


Рисунок 16. Структура Камфецина.

2.7.1 Разработка аналитической методики количественного определения Камфецина в плазме крови

Подбор условий хроматографирования

В современной практике определения лекарственных препаратов в биологических объектах наиболее предпочтительно использование методов ВЭЖХ и хромато-масс-спектрометрии. В рамках данной работы рассматриваются два метода анализа Камфецина в плазме крови: ВЭЖХ с УФ-детектированием и метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС).

Основным лимитирующим фактором применения ВЭЖХ для определения Камфецина является практически отсутствие поглощения в диапазоне излучения 190-700 нм. Максимум поглощения наблюдается при длине волны 210 нм, что отрицательно сказывается на чувствительности метода. Дериватизация исследуемой молекулы позволяет решить эту проблему введением хромофорных групп. Так, нами было проведено взаимодействие Камфецина с эффективным ацилирующим агентом – хлористым бензоилом **237** – в результате получен сложный эфир **238** с количественным выходом (схема 67).

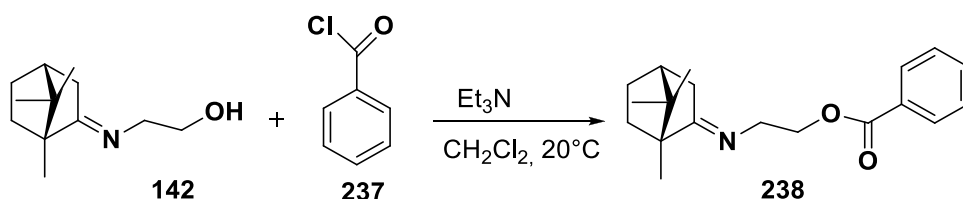


Схема 67

На рисунках 17 и 18 представлены хроматограммы Камфецина и продукта дериватизации **238**. Сравнение данных хроматограмм показывает, что максимум поглощения Камфецина находится при длине волны 210 нм (рисунок 17). Отличная картина наблюдается на рисунке 18: наличие хромофорных групп сдвигает максимум поглощения соединения **238** в область 230-240 нм.

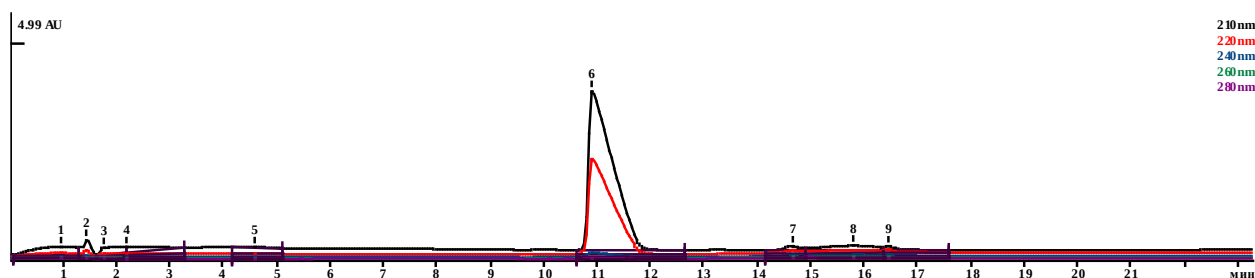


Рисунок 17. Хроматограмма Камфецина

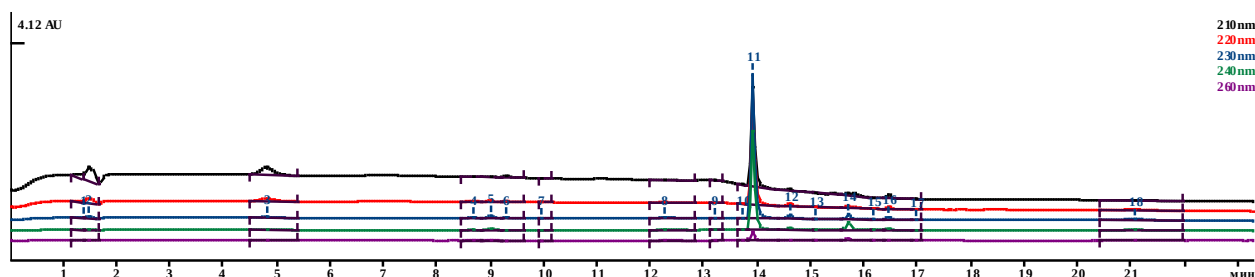


Рисунок 18. Хроматограмма эфира 238

Однако эксперименты по извлечению Камфецина из плазмы крови, включая стадию дериватизации, показали, что пик дериватизированного продукта 238 (14 мин) имеет недостаточное разрешение с другими компонентами плазмы (рисунок 19). В связи с этим, описанная процедура дериватизации не приемлема для анализа Камфецина в плазме крови.

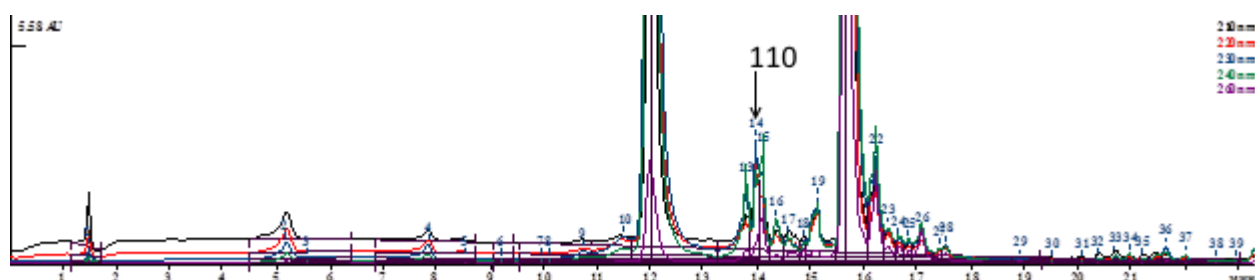


Рисунок 19. Хроматограмма образца выделения из плазмы с дериватизацией.

Дальнейшие исследования были направлены на поиск условий хроматографирования методом ГХ-МС. Было показано, что предел обнаружения Камфецина в растворе MeOH методом ГХ-МС (газовый хроматограф Agilent 7890A с квадрупольным детектором Agilent 5975C) в режиме SCAN (полный ионный ток) 5000 нг/мл, в режиме SIM (регистрация индивидуальных ионов) 40 нг/мл. Большая чувствительность в режиме SIM связана с тем, что параметры квадрупольного детектора устанавливаются для измерения ионов определенной массы, что обеспечивает более высокую чувствительность и селективность для выбранных соединений или их фрагментов. При сканировании в режиме SCAN регистрируются все ионы, находящиеся в заданном интервале. Хотя предел обнаружения Камфецина в метаноле в режиме SIM составляет 40 нг/мл, на практике, при анализе из плазмы предел обнаружения будет ниже,

поскольку Камфецин не полностью извлекается из плазмы. С целью повысить предел обнаружения методом ГХ-МС нами также проведена дериватизация Камфецина.

Наиболее часто для модификации гидроксильных групп при анализе методом ГХ-МС используют дериватизацию с получением метиловых, триметилсилиловых эфиров, а также ацилирование гидроксильной группы. Нами было проведено ацилирование уксусным и трифторуксусным ангидридами. Взаимодействие камфецина с уксусным ангидридом описано в разделе 2.2, реакцию проводили при комнатной температуре, в качестве катализатора использовали ДМАП, в результате получили продукт **239** (схема 68).

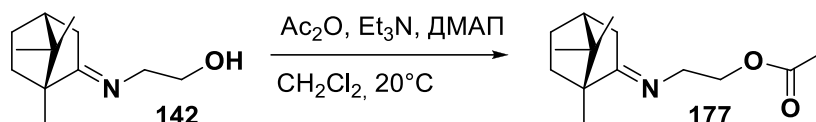


Схема 68

Предел количественного определения (ПКО) сложного эфира **239** в растворе MeOH, в режиме SCAN составил 4 мкг/мл, в режиме SIM – 0.4 мкг/мл. Таким образом, увеличения чувствительности в случае дериватизации уксусным ангидридом не наблюдалось.

Взаимодействие Камфецина с трифторуксусным ангидридом по данным ГХ-МС анализа приводит к двум продуктам с молекулярными ионами 291 и 387. Молекулярный ион 291 соответствует имину **239**. В качестве продукта с M^+ 387 было предположено образование иминивой соли **240** (схема 69). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **240** наблюдали сигнал в области 206 м.д., что соответствует углероду, связанному с иминивой солью. Добавление в ампулу Et_3N приводило к переходу соли **240** в форму имина **239**. Так, в спектре ЯМР ^{13}C исчезает сигнал при δ 206 м.д., в то время как при δ 185 м.д. сигнал появляется, что соответствует обычному сигналу углерода от иминогруппы.

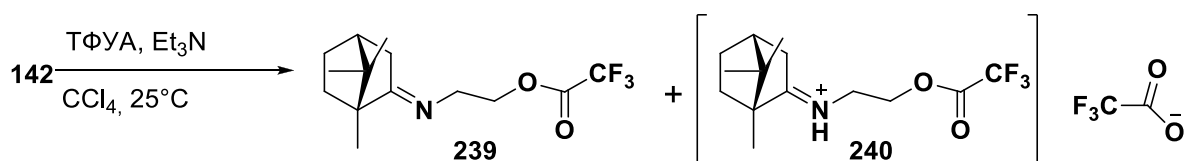


Схема 69

В результате, дериватизация трифторуксусным ангидридом не подходит для количественного определения, поскольку сопровождается побочными продуктами, а в случае дериватизации уксусным ангидридом, наблюдается ухудшение чувствительности. Таким образом, рациональным было исключить стадию дериватизации при разработке методики количественного извлечения Камфецина из плазмы крови.

Подбор условий пробоподготовки

Для достижения наиболее полного извлечения Камфецина из плазмы крови, было проведено варьирование условий пробоподготовки. Так, проведены эксперименты с

высаливанием, добавлением детергентов, изменением pH среды. Однако значительно улучшить степень извлечения не удалось. В результате была выбрана следующая процедура пробоподготовки: в пластмассовую пробирку типа «Эппендорф» вместимостью 2 мл помещают 250 мкл плазмы крови, добавляют 250 мкл раствора Камфецина в необходимой концентрации, 500 мкл метанола. Раствор встряхивают на шейкере в течение 3 мин, далее центрифугируют 10 минут при 10000 об/мин. Надосадочную жидкость отделяют и упаривают досуха, далее к сухому остатку прибавляют 100 мкл этилацетата. Раствор встряхивают на шейкере 2 минуты, центрифугируют при 10000 об/мин в течение 5 мин, надосадочную жидкость переносят в вials для хроматографа.

Таким образом, нами была разработана аналитическая методика количественного определения Камфецина в плазме крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии и соответствующая процедура пробоподготовки.

2.7.2 Валидация методики определения Камфецина в плазме крови

Валидацию методики проводили на основании руководства по валидации биоаналитических методик FDA [125] и EMA [126] по следующим характеристикам: селективность, линейность, правильность, прецизионность, предел количественного определения, перенос пробы, стабильность образца.

Селективность.

Селективность определяли путем анализа 6 различных образцов плазмы крови. Все образцы проверены на отсутствие интерференций на времени удерживания Камфецина.

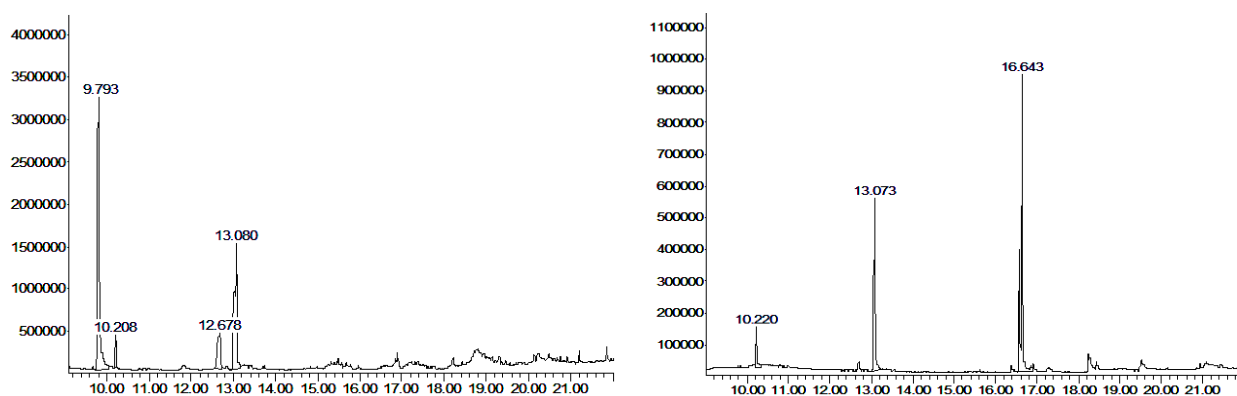


Рисунок 20. Хроматограмма плазмы, содержащей раствор стандартного образца Камфецина с концентрацией 100 нг/мл, время удерживание Камфецина 12.6 мин. (слева). Хроматограмма холостого образца плазмы, не содержащей раствор стандартного образца Камфецина (справа).

На хроматограмме холостого образца плазмы крови показано отсутствие пиков веществ, совпадающих по времени удерживания с пиком определяемого вещества (рисунок 20). Таким образом, подтверждена селективность разработанной аналитической методики, что позволяет

провести количественное определение Камфецина в плазме крови в присутствии других компонентов.

Линейность.

Для построения калибровочной прямой проводили анализ 5 образцов плазмы с добавлением стандартного раствора Камфецина до получения концентраций 0.1 мкг/мл, 0.5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 1.5 мкг/мл, 2 мкг/мл. На рисунке 21 приведена зависимость площади пиков хроматограммы от концентрации вещества. Критерий приемлемости – квадрат коэффициента корреляции линейной зависимости вида « $y=a \cdot x+b$ » должен быть не менее 0.99. Полученные результаты удовлетворяют данному критерию, значение квадрата коэффициента корреляции составляет 0.9977.

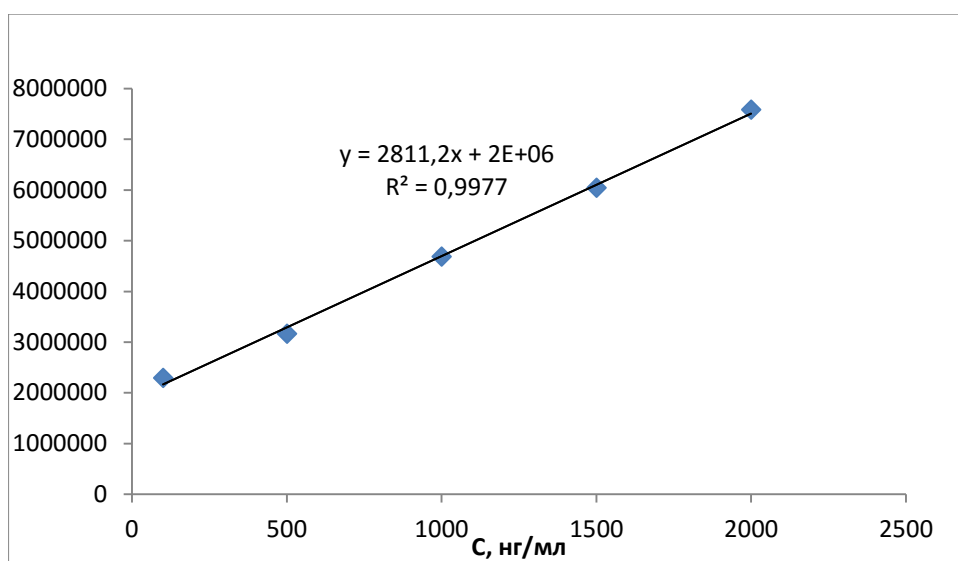


Рисунок 21. Зависимость площади пика хроматограммы от концентрации камфецина в плазме (C).

Проведен обратный расчет концентраций калибровочного раствора по полученной кривой. Результаты обратного расчета концентраций камфецина в плазме крови представлены в таблице 3. Критерий приемлемости методики: результаты обратного расчета концентраций калибровочных растворов должны быть в пределах $100 \pm 15\%$ от теоретического значения. Для концентрации на нижнем пределе количественного определения допускается отклонение от теоретического значения $\pm 20\%$.

Таблица 3. Отклонения концентраций калибровочных растворов от фактических значений

С _{факт} , НГ/МЛ	100	500	1000	1500	2000
С _{рассчит} , НГ /МЛ	103	0,462	956	1437	1896
ε, %	2.7%	7.6%	4.4%	4.2%	5.2%
Норма	Не более 20%	Не более 15%			

Как видно из таблицы 3, отклонение полученных значений концентраций от теоретических значений варьируется в пределах от 2.7% до 7.6%, что удовлетворяет критерию приемлемости методики.

Таким образом, подтверждена линейность аналитической методики в диапазоне концентраций от 0.1 мкг/мл до 2.0 мкг/мл. Рассматриваемый диапазон пригоден для количественного определения Камфецина в биологической среде.

Правильность и прецизионность

Правильность аналитической методики характеризует степень соответствия полученных с помощью методики значений к номинальным концентрациям определяемого вещества и выражается в процентах. Прецизионность аналитической методики представляет собой степень близости значений между отдельными повторными измерениями.

Для оценки правильности и прецизионности проводили анализ трех образцов чистой плазмы с прибавлением стандартного раствора Камфецина до получения концентраций: 0.1 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл. Исследования проводили в течение первого дня (intra-day) и второго дня (inter-day). Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ϵ , %), приведенные в таблицах 4, 5.

Таблица 4. Правильность и прецизионность методики (intra-day)

Введено (нг/мл)	Найдено (нг/мл)	Найдено (нг/мл), среднее значение (n=3)	RSD, % (n=3)	ϵ , %
100	114.9	104	14.4	4
	87.6			
	110,5			
1000	1021.7	1038.4	1.39	3.8
	1044.9			
	1048.5			
2000	1766.3	1805.7	3.4	9.7
	1773.7			
	1877			

Таблица 5. Правильность и прецизионность методики (inter-day)

Введено (нг/мл)	Найдено (нг/мл)	Найдено (нг/мл), среднее значение (n=3)	RSD, % (n=3)	ϵ , %
--------------------	--------------------	--	-----------------	----------------

100	88.1	103.2	12.8	3.2
	108.5			
	113.1			
1000	1143.4	1116.8	2.4	11.7
	1118.7			
	1088.4			
2000	1942.1	1991.1	3.4	0.4
	1962.8			
	2068.3			

Как видно из таблиц 4, 5, полученные значения относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ϵ , %) варьируются от 0.4% до 14.4%, что удовлетворяет критерию приемлемости методики. Отклонения не должны превышать 15% для всех калибровочных точек, кроме точки на нижнем пределе количественного определения, для которой отклонения не должны превышать 20%. Таким образом, предложенная аналитическая методика обладает достаточной прецизионностью и правильностью.

Предел количественного определения

Предел количественного определения (ПКО) методики определяли на основании данных линейности, правильности и прецизионности. За ПКО методики принималась минимальная концентрация Камфецина в плазме, для которой возможно количественное определение со значением RSD и ϵ не более 20%. Предел количественного определения методики составил 100 нг/мл. Хроматограмма, демонстрирующая ПКО методики, приведена на рисунке 22.

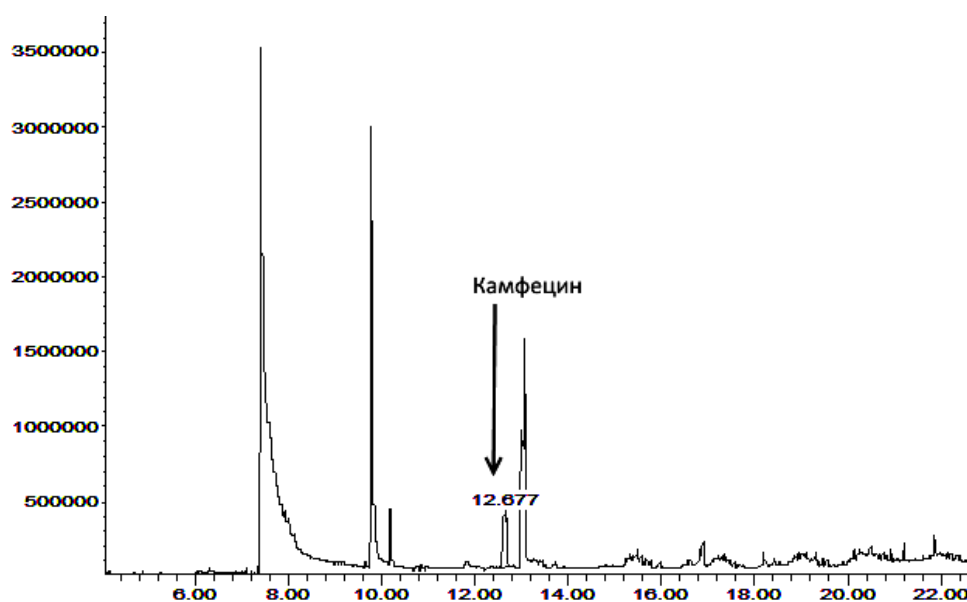


Рисунок 22. Хроматограмма плазмы с содержанием камфецина на уровне ПКО.

Перенос

Перенос оценивался введением холостого образца после анализа образцов с концентрацией 2000 нг/мл. Критерий приемлемости: перенос сигнала от определяемого вещества в холостой образец после стандарта с высокой концентрацией не должен превышать 20% от величины нижнего предела количественного определения.

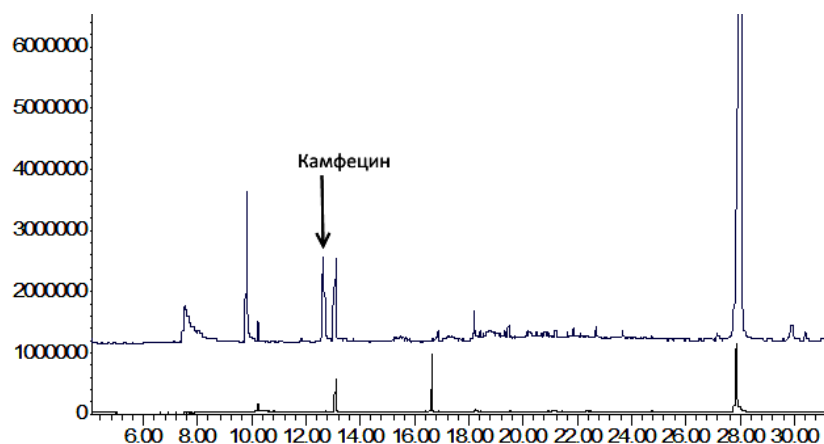


Рисунок 23. Хроматограмма чистого экстракта плазмы крови после введения образца с концентрацией 2000 нг/мл (снизу), хроматограмма образца содержащего камфецин в концентрации 2000 нг/мл (сверху).

На хроматограмме снизу (рисунок 23) показано отсутствие пика Камфецина после анализа образцов с концентрацией 2000 нг/мл, соответствующей 100% калибровочной кривой.

Стабильность.

Для изучения стабильности Камфецина анализировали по 3 пробы на двух уровнях концентраций (таблица 6). Показано, что изменение содержания аналита в образце в процессе хранения относительно свежеприготовленных образцов не превышает допустимый предел 15%.

Таблица 6. Стабильность

Условия	Отклонения от концентрации свежеприготовленного образца, %	
	100 нг/мл	2000 нг/мл
3 цикла замораживания/размораживания образцов	14.3	10.5
Хранение приготовленных проб в течение 72ч	9	5.6

Таким образом, разработана и валидирована методика количественного определения Камфецина в плазме крови методом ГХ/МС. Данная методика обладает достаточной

чувствительностью, правильностью и селективностью для определения субстанции в плазме крови. Методика была валидирована по показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, стабильность, перенос.

Глава 3. Результаты фармакологических исследований синтезированных производных (+)-камфоры и (-)-борнеола

Изучение биологической активности в отношении вируса гриппа проведены в НИИ Гриппа г. Санкт-Петербурга под руководством к.б.н. Зарубаева В.В.

Определение возможного мутагенного и токсического действия симметричных кватернизованных производных камфоры проводили в НИИ Биохимии СО РАМН в лаборатории генной инженерии под руководством д.б.н. Беклемишева А.Б.

Изучение анальгетической и миорелаксантной активности проводили в лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т. Г. Толстиковой.

3.1 Противовирусная активность некоторых производных в отношении вируса гриппа

Исследования биологической активности производных (+)-камфоры и (-)-борнеола, проведённые в отношении вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09), показали их высокую эффективность как ингибиторов репродукции этого вируса. Важной характеристикой биологической активности исследуемых соединений является терапевтический индекс или индекс селективности. Терапевтический индекс, или индекс селективности (SI, selectivity index) – это соотношение между количеством вещества, которое вызывает повреждение здоровых клеток (CTD₅₀, cytotoxic dose), и дозировкой, которая необходима для достижения определенного уровня активности действия данного вещества (ED₅₀, effective dose). Это соотношение отражает эффективность и безопасность исследуемого соединения. Принято считать, что соединения, терапевтический индекс которых превышает 10, проявляют изучаемую активность. Данные SI, CTD₅₀ и ED₅₀ изученных нами веществ представлены в таблице 7. Исследования на штамме A/California/07/09 (H1N1)pdm09 показали высокую активность синтезированных соединений в качестве ингибиторов репродукции вируса гриппа. Терапевтический индекс некоторых соединений оказался выше в сто и более раз, чем у препаратов сравнения – римантадина, амантадина и дейтифорина. Как видно из представленной таблицы, наибольшую активность проявило соединение **142** – продукт взаимодействия камфоры и аминоэтанола, SI данного иминоспирта более 500.

Высокую противовирусную активность проявили метиловый эфир **150** и соединения **152**, **153**, имеющие в своем осто́ве иминную и третичную аминную группы. При этом показано, что увеличение экранированности третичного атома азота при переходе от метильных радикалов к бутильным **154** или морфолиновому **155** фрагменту приводит к увеличению токсичности исследуемых соединений. Производные орто- и пара-гидроксианилинов **161** и **164** проявили высокую вирус-ингибирующую активность наряду с высокой токсичностью, что показывает

сравнительно низкий терапевтический индекс. Введение в молекулу бензтиазольного фрагмента также понижало противовирусную активность полученного соединения **162**. Ароматические имины **157** и **158** не проявили высокой активности и были токсичными в условиях проведения эксперимента, в то время как соединение **160**, содержащее метоксигруппы, проявило высокую активность, наряду с относительно невысокой токсичностью. Замена ароматического фрагмента на бисароматический приводило к резкому увеличению токсичности в соединении **163**. Восстановление иминогруппы до аминогруппы в соединениях **145-147** приводило к значительному снижению активности за счет увеличения токсичности. Следует отметить, что исходная камфора не проявила противовирусной активности и не была токсичной, а терапевтический индекс равен 2.

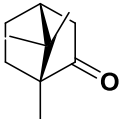
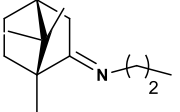
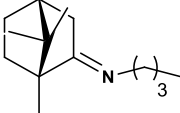
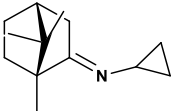
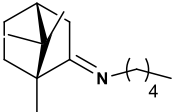
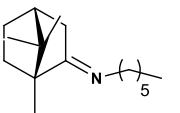
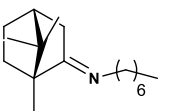
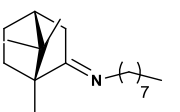
Симметричные диимины на основе камфоры также проявили активность в отношении вируса гриппа. Интересно отметить, что восстановление иминогруппы и дальнейшее метилирование приводили к снижению специфической активности и увеличению токсичности, что снижало терапевтический индекс.

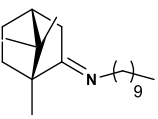
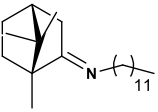
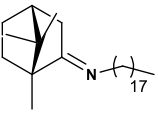
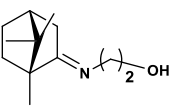
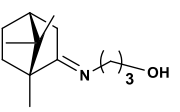
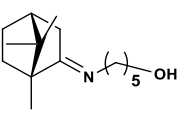
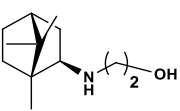
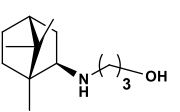
Была изучена зависимость структура-активность библиотеки кватернизованных производных камфоры. Наиболее активными были симметричные производные, имеющие алифатический линкер. Длина алифатической цепочки, в первую очередь, влияет на токсичность соединений. Так, наименее токсичными были соединения **189 b,c**, имеющие в своем остове $-C_6H_{12}-$ и $-C_8H_{16}-$ линкеры, соответственно. Наибольшую противовирусную активность проявило соединение **189c**, индекс селективности которого превзошел таковые у препаратов сравнения в 7 и более раз.

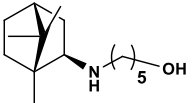
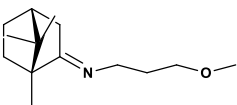
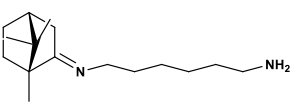
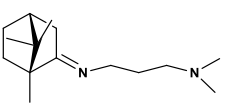
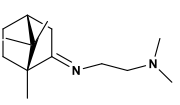
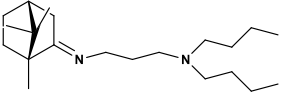
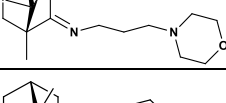
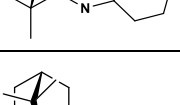
Гетероциклические производные (-)-борнеола показали умеренную ингибирующую активность в отношении вируса гриппа. Наиболее активными оказались производные **202** и **210**, содержащие морфолиновый фрагмент.

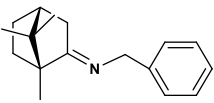
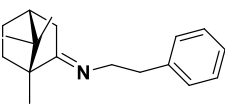
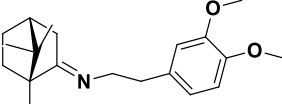
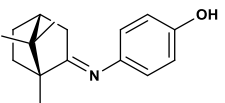
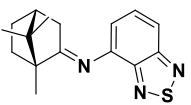
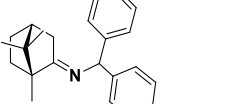
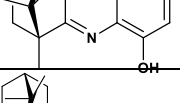
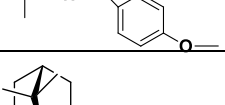
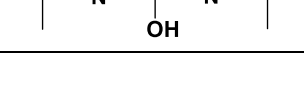
В результате данной работы, обнаружено, что наиболее важными ключевыми структурными блоками для проявления противовирусной активности можно считать природный камфорный остов, иминногруппу и алифатический радикал.

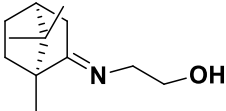
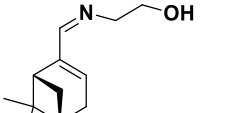
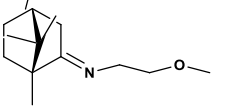
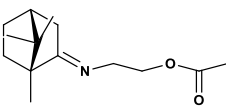
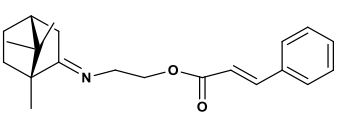
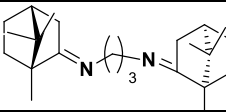
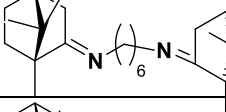
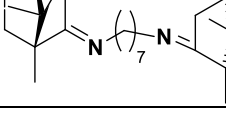
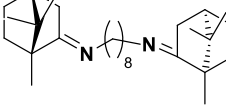
Таблица 7.

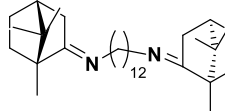
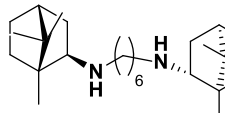
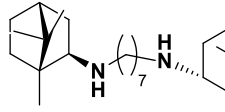
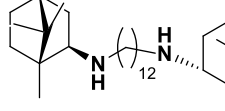
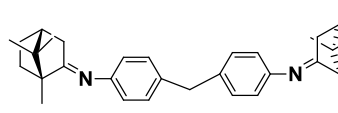
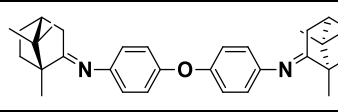
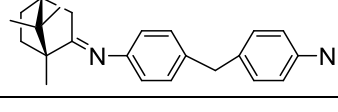
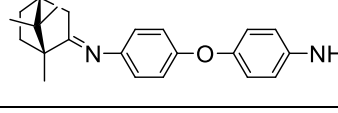
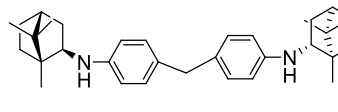
Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	1	3289.5	1644.7	2
	132	2590.7	19.7±2.2	131
	133	2415.5±172.4	7.7±1.1	312
	134	1664.9±108.5	591.6±64.7	3
	135	801.4±62.1	7.7±2.1	104
	136	468.1±28.9	26.0±3.4	18
	137	234.1±14.8	1.4±0.5	171
	138	97.3±6.2	64.6±6.4	2

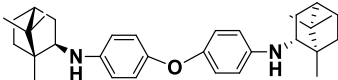
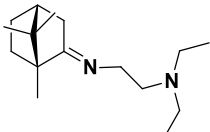
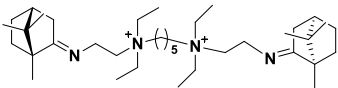
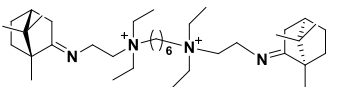
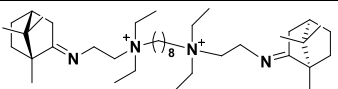
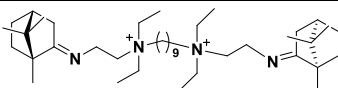
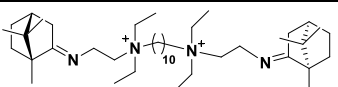
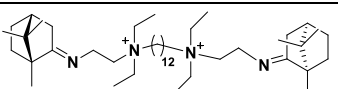
Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	139	50.9±3.8	17.2±2.0	3
	140	62.1±5.9	15.7±2.7	4
	141	>744.4	744.4±74.4	>1
	142	2564±60.2	5.1±0.7	503
	143	>2392.3	6.7±0.4	357
	144	2109.7±156.1	18.6±2.2	114
	145	2538.1±1495	83.8±10.4	30
	146	312.3±24.1	9.5±1.3	32.9

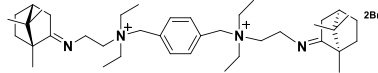
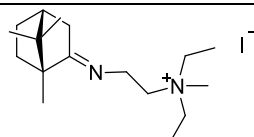
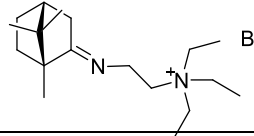
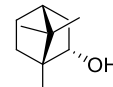
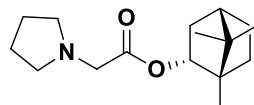
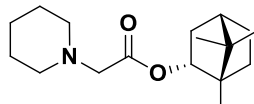
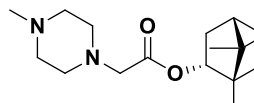
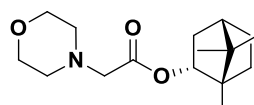
Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	147	305.0±26.8	14.2±2.7	21.4
	150	2242.2±211.3	17.5±1.4	128
	151	196.0±14.4	5.2±0.6	38
	152	>2118.6	21.2±0.1	100
	153	>2252.3	52.7±0.4	42.7
	154	346.9±28.1	26.3±3.2	13
	155	460.4±29.5	5.0±0.2	91
	156	>300	12.9	23
	157	249.0±11.8	34.9±2.9	7.14

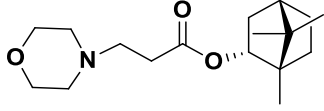
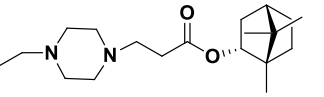
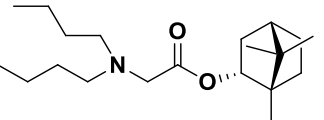
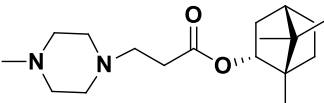
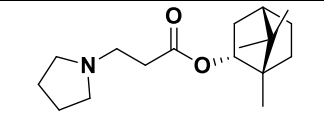
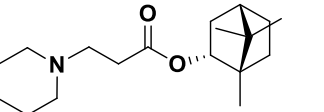
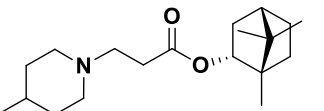
Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	158	249.0±11.8	34.9±2.9	7.1
	159	368.6±21.1	14.9±2.6	24.7
	160	1530.2±116.4	8.3±1.7	186
	161	139.1±9.4	5.8±0.5	24
	162	163.2±9.9	29.8±3.1	5.5
	163	22.1±1.7	11.4±2.2	1.9
	164	78.2±6.5	4.1±0.3	19
	165	250	0.16	500
	166	173.2±8.2	2.0±0.4	88

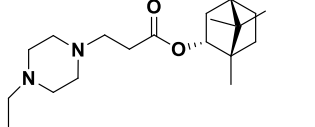
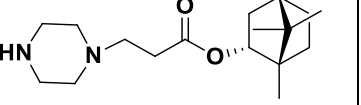
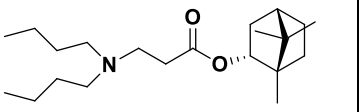
Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	173	226	25.5	9
	44	-	-	-
	176	>1435.4	23.4±2.8	61
	177	>1265.8	35.4±2.9	36
	178	149.8±8.7	24.0±3.0	6.2
	179a	283.6±25.4	9.3±0.8	30
	179b	1346.6±126.1	15.1±1.1	89
	179c	1256.3±114.2	22.8±2.3	55
	179d	390.1±35.9	24.2±2.1	16

Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	179d	2216.2±214.8	45.0±3.9	49
	180b	5.4±0.4	0.77±0.1	7
	180c	10.4±1.0	3.2±0.2	3
	180d	14.4±1.5	4.4±0.3	3
	182a	>1067.0	373.4±35	3
	182b	>1072.9	351.4±32	3
	183a	30.1±2.9	15.0±1.2	2
	183b	32.9±2.7	4.2±0.0	8
	184a	>638.2	153.2±11	4

Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	184b	>635.5	207.6±19	3
	188	806.8±75.2	10.0±0.6	81
	189a	1281.8±114.4	14.7±1.1	87
	189b	1712.3±169.8	81.2±6.3	21
	189c	552.5±49.1	13.2±1.2	42
	189d	577.6±46.5	6.9±0.4	82
	189e	285.3±26.4	55.3±3.7	5
	189f	127.5±11.6	59.9±4.4	2

Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	190	1446.4±138.2	43.4±2.6	33
	191	1784.9±154.4	139.8±9.4	13
	192	1886.8±176.1	40.4±3.8	47
	(-)-2	>330	24	14
	199	80	9	9
	200	38.4	4.2	9
	203	29.4	1.3	23
	202	163	2	82

Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	210	163	3.6	45
	204	15.9	1	16
	215	22.4	>11	2
	211	14.8	0.6	25
	207	34.8	4	9
	208	20.4	2.3	9
	209	17.3	4.7	4

Структура	Соед.	CTD ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	SI
	212	10.2	2.7	4
	213	3.7	2	2
	216	14.1	2.4	6
Амантадин		284.1	64.2	4
Дейтифорин		1266.2	208.6	6
Римантадин		335.2	67.0	5

В результате проведения детального изучения зависимости структура-свойство было выбрано соединение лидер для более глубокого изучения фармакологических свойств и возможного механизма действия. Так, в работе [127] представлены данные по изучению спектра активности соединения **142** на вирусах гриппа различного происхождения и серотипа. Проведены эксперименты по изучению противовирусной активности в зависимости от времени добавления к инфицированным клеткам. Показано, что наиболее выраженные вирус-ингибирующие свойства проявляются в период 0-2 часа после инфицирования. Предположено, что вероятный механизм действия заключается в ингибировании вирусного белка гемагглютинаина, который обеспечивает способность вируса присоединяться к клетке-хозяина.

3.2 Анальгетическая активность производных α -труксировой кислоты

Анальгетическая активность соединений **236 a-f** была исследована в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластина». В результате проведенных экспериментов установили, что соединения **236b** и **142** достоверно снижали количество корчей у животных, вызванных введением уксусной кислоты. Соединение **236f** достоверно снижало количество корчей и проявило тенденцию к увеличению латентного времени нахождения животных на горячей пластине. Таким образом, обнаружено, что соединения, содержащие циклобутановый и природные фрагменты, в дозе 10 мг/кг показали анальгетическую активность в тесте уксусные корчи, в то время как α -труксировая кислота не проявила анальгетической активности в данном тесте.

3.3 Миорелаксантная активность дикватернизованных производных (+)-камфоры

Исследование миорелаксантной активности соединений **189 a-f**, **190-194** содержащих камфорный остов и один или два четвертичных атома азота, показало, что в этом ряду только соединения **190** и **193**, содержащие *para*-замещенное ароматическое кольцо в линкерной цепочке, в дозах 10 мг/кг и 15 мг/кг способны вызывать мышечное расслабление у мышей. В тесте «вращающийся стержень» у животных, которым вводили эти соединения, снижалась способность удерживаться на стержне, в результате чего существенно сокращалось латентное время первого падения со стержня. Также часть животных (от 14 до 33% в зависимости от дозы), которым вводили соединения, проявили неспособность удерживаться на наклонной пластине, что явилось ещё одним показателем, подтверждающим миорелаксантную активность введенного им агента. Монокватернизованные соли **191** и **192** в дозах 10-20 мг/кг не проявили миорелаксантной активности ни в одном из использованных тестов. Надо отметить, что удлинение линкерной цепочки в ряду соединений **189 a-f** никак не влияет на способность агентов вызывать мышечное расслабление, но влияет на токсичность соединений: соединений

189f с самой длинной алифатической цепочкой оказалось самым токсичным (LD_{50} 4.1 мг/кг), тогда как для всех остальных соединений из этой группы величина LD_{50} находится в интервале 9.2-12.5 мг/кг.

3.4 Оценка токсичности и мутагенности некоторых кватернизованных солей, содержащих терпеновый фрагмент

В настоящей работе для оценки возможных токсичных и мутагенных свойств исследуемых соединений были использованы две цельноклеточные биосенсорные тест-системы на основе клеток *E.coli*, содержащих плазмиды *pRAC-gfp* и *pETm-gfp*. В качестве репортерного белка в этих тест-системах использовался зелёный флуоресцирующий белок (GFP, green fluorescent protein). В клетках биосенсора, несущего плазмиду *pRAC-gfp*, экспрессия гена белка GFP контролируется состыкованной с ним регуляторной областью гена *recA Proteus mirabilis*. Второй вариант цельноклеточного биосенсора на основе штамма *E.coli* BL-21(DE3), несущего плазмиду *pETm-gfp*, обеспечивает индуцируемую изопропил- β -D-1-тиогалактопиранозидом (ИПТГ) экспрессию входящего в её состав гена *gfp*. Токсическое воздействие каких-либо исследуемых веществ на клетки биосенсора сопровождается подавлением макромолекулярных синтезов, в том числе синтеза белка и, в частности, индуцируемого ИПТГ синтеза GFP. По величине снижения индуцируемого синтеза GFP можно судить об общетоксическом влиянии на клетку исследуемых соединений.

Результаты исследования мутагенного и токсического действия синтезированных кватернизованных солей на клетки биосенсорных штаммов *E.coli* BL-21(DE3), несущих плазмиду *pRAC-gfp* или *pETm-gfp*, представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Обозначение соединения	Концентрация соединения (мкМ) в среде культивирования биосенсора	Значение флуоресценции белка GFP, синтезируемого клетками биосенсора		Ингибирование/индукция синтеза репортерного белка GFP (%)	
		Biosensor	Biosensor	<i>E.coli/pRAC-gfp</i>	<i>E.coli/pETm-gfp</i>
		<i>E.coli/pRAC-gfp</i>	<i>E.coli/pETm-gfp</i>		
1	2	3	4	5	6
188	150	171.4 $\pm$ 14.5	512.7 $\pm$ 32.4	-	-
189a	150	168.9 $\pm$ 13.5	546.9 $\pm$ 65.6	-	-
189b	150	186.2 $\pm$ 22.9	495.5 $\pm$ 15.2	-	-
189c	150	81.7 $\pm$ 3.6	165.5 $\pm$ 8.1	57%	67%
189d	150	95.9 $\pm$ 4.3	172.3 $\pm$ 6.2	51%	65%
189e	150	56.9 $\pm$ 3.1	110.7 $\pm$ 7.2	70%	78%
189f	150	49.3 $\pm$ 2.1	51.3 $\pm$ 4.6	74%	89%
190	150	170.87 $\pm$ 8.9	466.46 $\pm$ 4.1	-	-

191	150	189.21±17.7	535.72±307	-	-
192	150	176.9±16.9	547.9±40.8	-	-
*Контроль	-	* ¹ 188.4±7.4.	* ² 495.3±18.9	-	-
**Контроль	(10мкг/мл НА)	** ² 913.29±61.3	-	индукция 500%	-

В столбцах 3 и 4 приведены значения флуоресценции белка GFP, синтезируемого клетками двух типов цельноклеточных биосенсоров *E.coli/pRAC-gfp* и *E.coli/pETm-gfp*. В контролях *1 и **2 в культуры клеток *E.coli/pRAC-gfp* вместо анализируемых соединений вносили воду (отрицательный контроль) или налидиксовую кислоту в концентрации 10 мкг/мл (положительный контроль), соответственно. В контроле *2 в культуру клеток *E.coli/pETm-gfp* вместо анализируемых соединений вносили воду и через 1,5 часа вносили ИПТГ до конечной концентрации 1мМ.

Из результатов, представленных в таблице 8, следует, что соединения **188, 189a, 189b, 190, 191** и **192** не оказывают токсического или мутагенного действия на бактериальные индикаторные клетки *E.coli/pETm-gfp* и *E.coli/pRAC-gfp*. Более того, ни одно из испытанных соединений не оказывает генотоксического воздействия на клетки биосенсорного штамма *E.coli/pRAC-gfp*. Однако соединения **189c, 189d, 189e** и **189f** оказались высокотоксичными для двух типов индикаторных клеток. Причём прослеживается прямая зависимость возрастания токсичности исследуемых симметричных димерных молекул с увеличением длины алифатических линкеров. Соединения **189c, 189d, 189e** и **189f** содержат в своем остове алифатические линкеры $-C_8H_{16}-$, $-C_9H_{18}-$, $-C_{10}H_{20}-$, $-C_{12}H_{24}-$, соответственно. Наибольшей токсичностью обладали соединения **189e** и **189f**.

Глава 4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 [рабочие частоты 300.13 МГц (^1H), 75.47 МГц (^{13}C)], AV-400 [рабочие частоты 400.13 МГц (^1H) и 100.78 МГц (^{13}C)], DRX-500 [рабочие частоты 500.13 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C)], AV-600 [рабочие частоты 600.30 МГц (^1H), 150.95 МГц (^{13}C)]. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа (δH 7.24, δC 76.90 м.д.), ДМСО (δH 2.50, δC 39.50 м.д), MeOH (δH 3.31, δC 49.00). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с привлечением спектров двойного резонанса ^1H - ^1H , двумерных спектров гомоядерной ^1H - ^1H корреляции (^1H - ^1H COSY) и двумерных спектров гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции на прямых (C-H COSY, ^1J C,H 160 Гц) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC, $2,3\text{J}_{\text{C,H}}$ 10 Гц). Масс-спектры высокого разрешения записывали на спектрометрах DFS ThermoScientific и Agilent 7200 Accurate Mass Q-TOF в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 0-500, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Хромато-масс-спектры записывали на газовом хроматографе Agilent 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975С в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS 30000×0.25 мм, газ-носитель – гелий. Для подтверждения структуры дикватернизованных соединений была использована ВЭЖХ-МС система включающая в себя жидкостной хроматограф Agilent 1200 и гибридный квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр microTOF-Q (фирма Bruker). Метод ионизации: электростатическое распыление при атмосферном давлении (API-ES). Сканирование ионов в диапазоне m/z = 80-3000. Поток газа - осушителя (азот): 4 л/мин, температура: 190°C, давление на распылителе: 1.0 бар. ГЖХ анализ осуществляли на приборе Agilent 7820А (США), кварцевая колонка HP-5 длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина пленки стационарной фазы 0.25 μm , детектор пламенно-ионизационный, газ носитель He (поток 2 мл/мин, деление потока 99 : 1). ВЭЖХ анализ осуществляли на приборе Milichrom A-02 (Эконова, Россия). Используя в качестве сорбента - ProntoSIL-120-5-C18 AQ (размер частиц 5 μm , колонка 75x2 мм) при температуре 35°C, давлении 30-36 атм, скорость потока 150 $\mu\text{л}/\text{мин}$. Линейный градиент элюента от 100% А до 100% В в течение 25 минут (растворитель А - 0.1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в H_2O ; растворитель В - MeOH) и одновременная детекция на восьми длинах волн (210, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 360 нм). Величины удельного вращения $[\alpha]_{589}$ определяли на спектрометре PolAАg 3005. ИК-спектры записывали на приборе Vector-22 в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Кофлера (производство ГДР). Рентгеноструктурное исследование проводили на дифрактометре Bruker Карра APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор). Вводили поправку на поглощение по

программе SAINT. Структуру расшифровали прямым методом по программе SHELXS-97 и уточняли методом наименьших квадратов в анизотропно-изотропном (для атомов Н) приближении по программе SHELXL-97. Положения атомов водорода были рассчитаны геометрически (модель наездника).

Разработку и валидацию аналитической методики проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5975C. Данные обрабатывали при помощи программного обеспечения ChemStation, Agilent Technologies, США. При проведении пробоподготовки использовали шейкер BIOSAN (Multi-Vortex V-32), центрифугу BIOSAN (Microspin 12). Дозирование реактивов и биоматериала по объему осуществляли с помощью дозаторов Ленпипет Лайт 20-200 мкл и 100-1000 мкл (Россия).

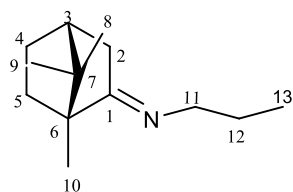
Протекание реакции и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ с использованием хлороформа и систем: хлороформ-ацетонитрил и хлороформ-метанол в различных соотношениях и методом ХМС на газовом хроматографе Agilent 7890 A с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C в качестве детектора. Разделение и выделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-200 мк, Masherey-Nagel). Использовали свежеперегнанные растворители и реагенты квалификации «ч».

Нумерация атомов в соединениях дана для отнесения сигналов в спектрах ЯМР и не совпадает с нумерацией атомов в номенклатурном названии. Удельное вращение выражено в (град·мл)·(г·дм)⁻¹, концентрация раствора (г)·(100мл)⁻¹.

Общая методика получения оснований Шиффа с использованием микроволнового излучения (метод А).

В виалу для микроволновой печи объемом 10 мл поместили рассчитанные количества соответствующего амина (1.5 экв), (+)-камфоры (1 экв) и Ti(iOPr)₄ (1 экв). Затем виалу поместили в микроволновую печь СЕМ (Discover). Время проведения реакции 1.5 часа, температура 140°C. По окончании реакцию смесь охладили до комнатной температуры, добавили 0.1 М КОН, перемешивали 15 мин. Образующийся осадок отфильтровали, супернатант разбавили насыщ. NaCl, экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель удалили на ротационном испарителе. Очищали колоночной хроматографией на 10 г SiO₂, элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

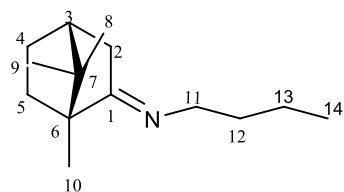
N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)пропан-1-амин 132 (метод А).



Выход 45%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.71 (3H, с, Me-9), 0.84 (3H, т, J=7.4, Me-13), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.92 (3H, с, Me-8), 1.14 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{4эндо}, ⁵J_{эндо}=9.3, J_{4эндо}, ⁵J_{экзо}=4.2, H-

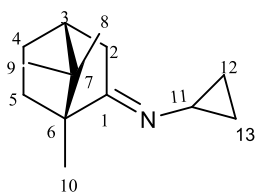
4эндо), 1.30 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{эндо}}=9.3$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{экзо}}=4.5$, H-5эндо), 1.51-1.65 (3H, м, H-5экзо, 2H-12), 1.76-1.85 (1H, м, H-4экзо), 1.74-1.84 (1H, м, H-4экзо), 1.78 (1H, д, $^2J=17.2$, H-2эндо), 1.87 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=J_3, 4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.83 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}, 3}=4.5$, $J_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}}=3.8$, H-2экзо), 3.06-3.19 (2H, м, H-11). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.9 с (C-1), 53.7 т (C-11), 52.9 с (C-6), 46.3 с (C-7), 43.4 д (C-3), 34.9 т (C-2), 31.8 т (C-5), 27.0 т (C-4), 23.3 т (C-12), 19.1 к (C-10), 18.5 к (C-9), 11.5 к (C-13), 11.0 к (C-8). $[\alpha]_D^{25}=32.4$ (CHCl_3 , $c=0.74$). Найдено: m/z 193.1827 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено: $M=193.1825$.

N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)бутан-1-амин 133 (метод А).



Выход 51%. Соединение 133 получено ранее в работах [70], [77], однако спектральных характеристики не представлены. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): δ 0.70 (3H, с, Me-9), 0.86 (3H, т, $J=7.4$, Me-14), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.91 (3H, с, Me-8), 1.14 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{эндо}}=9.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{экзо}}=4.2$, H-4эндо), 1.19-1.37 (3H, м, H-13, H-5эндо), 1.47-1.55 (2H, м, 2H-12) 1.56-1.64 (1H, м, H-5экзо), 1.73-1.84 (1H, м, H-4экзо), 1.77 (1H, д, $^2J=16.7$, H-2эндо), 1.87 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=J_3, 4\text{экзо}=4.4$, H-3), 2.28 (1H, ддд, $^2J=17.0$, $J_{2\text{экзо}, 3}=4.5$, $J_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}}=3.8$, H-2экзо), 3.09-3.22 (2H, м, H-11). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.6 с (C-1), 52.9 с (C-6), 51.6 т (C-11), 46.3 с (C-7), 43.4 д (C-3), 34.8 т (C-2), 32.3 т (C-12), 31.7 т (C-5), 27.0 т (C-4), 20.2 т (C-13), 19.0 к (C-10), 18.5 к (C-9), 13.5 к (C-14), 10.9 к (C-8). $[\alpha]_D^{19}=26.1$ (CHCl_3 , $c=0.88$). Найдено: m/z 207.1979 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено: $M=207.1982$.

N-((1R,4R)-1,7,7-триметибицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)циклопропанамин 134 (метод А).



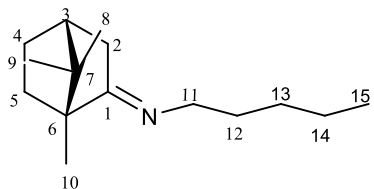
Выход 40%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.63-0.70 (4H, м, 2H-12, 2H-13), 0.72 (3H, с, Me-9), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 1.19 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{эндо}}=9.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{экзо}}=4.2$, H-4эндо), 1.33 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{эндо}}=9.3$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{экзо}}=4.5$, H-5эндо), 1.60 (1H, ддд, $^2J=J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}}=12.3$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{эндо}}=4.2$, H-5экзо), 1.76-1.85 (1H, м, H-4экзо), 1.89 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=J_3, 4\text{экзо}=4.5$, H-3), 1.94 (1H, д, $^2J=17.2$, H-2эндо), 2.43 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}, 3}=4.5$, $J_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}}=3.8$, H-2экзо), 2.64-2.70 (1H, м, H-11). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.4 с (C-1), 52.6 с (C-6), 46.5 с (C-7), 43.5 д (C-3), 35.6 т (C-2), 33.3 д (C-11), 31.7 т (C-5), 27.0 т (C-4), 19.1 к (C-10), 18.5 к (C-9), 10.9 к (C-8), 7.1 т (C-12), 6.9 т (C-13). $[\alpha]_D^{27}=-12$ (CHCl_3 , $c=0.58$). Найдено: m/z 191.1667 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$. Вычислено: $M=191.1669$.

Общая методика синтеза оснований Шиффа без растворителя (метод В).

Смесь (+)-камфоры 1 г (0.006 моль) и соответствующего амина (0.01 моль) помещали в круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником. Добавляли каталитическое количество ZnCl_2 (5% моль). Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 8-24 ч в

зависимости от строения амина. За ходом реакции следили по ХМС. После завершения реакции, добавили диэтиловый эфир, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали досуха. Полученный продукт очищали либо вакуумной перегонкой (135-138, 142, 143), либо колоночной хроматографией на 20 г SiO₂. Элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)пентан-1-амин 135 (метод В).

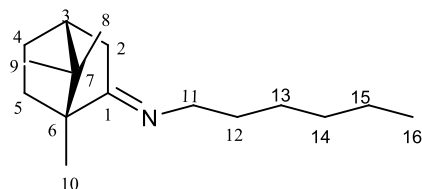


Выход 59%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.67 (3H, с, Me-9), 0.81 (3H, т, J=7.4, Me-15), 0.84 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 1.11 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{4эндо, 5эндо}=9.3, J_{4эндо, 5экзо}=4.2, H-4эндо), 1.15-1.30 (5H, м, H-14, H-13, H-5эндо), 1.45-1.53 (2H, 2H-

12) 1.53-1.62 (1H, м, H-5экзо), 1.71-1.81 (1H, м, H-4экзо), 1.75 (1H, д, ²J=16.7, H-2эндо), 1.84 (1H, дд, J_{3, 2экзо}=J_{3, 4экзо}=4.4, H-3), 2.25 (1H, ддд, ²J=17.0, J_{2экзо, 3}=4.5, J_{2экзо, 4экзо}=3.8, H-2экзо), 3.04-3.19 (2H, м, H-11). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 181.2 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.2 т (C-11), 46.6 с (C-7), 43.6 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.0 т (C-12), 30.1 т (C-5), 29.6 т (C-13), 27.3 т (C-4), 22.4 т (C-14), 19.3 к (C-10), 18.8 к (C-9), 13.9 к (C-15), 11.3 к (C-8). [α]_D¹⁹ = 26.1 (CHCl₃, c=0.88).

Найдено: *m/z* 221.2138 [M]⁺ C₁₅H₂₇N. Вычислено: M=221.2136. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1685 (C=N).

N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)гексан-1-амин 136 (метод В).

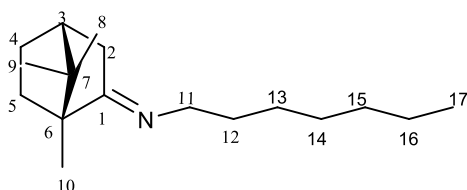


Выход 75%. Спектральные характеристики соединения 136 идентичны спектральным данным, приведенным в работе [76].

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, т, J=6.6, Me-16), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.91 (3H, с, Me-8), 1.14 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{4эндо, 5эндо}=9.3, J_{4эндо, 5экзо}=4.2, H-4эндо), 1.18-1.33 (7H, м, H-13, H-14, H-15, H-5эндо), 1.46-1.54 (3H, м, 2H-12, H-5экзо), 1.72-1.84 (1H, м, H-4экзо), 1.77 (1H, д, ²J=16.7, H-2эндо), 1.87 (1H, дд, J_{3, 2экзо}=J_{3, 4экзо}=4.4, H-3), 2.28 (1H, ддд, ²J=17.0, J_{2экзо, 3}=4.5, J_{2экзо, 4экзо}=3.8, H-2экзо), 3.09-3.22 (2H, м, H-11).

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 180.9 с (C-1), 53.1 с (C-6), 52.2 т (C-11), 46.6 с (C-7), 43.6 д (C-3), 35.1 т (C-2), 32.0 т (C-12), 31.5 т (C-5), 30.3 т (C-13), 27.3 т (C-4), 27.0 т (C-14), 22.4 т (C-15), 19.3 к (C-10), 18.8 к (C-9), 13.8 к (C-16), 11.3 к (C-8). [α]_D²⁷ = -14.5 (CHCl₃, c=0.8). Найдено: *m/z* 235.2293 [M]⁺ C₁₆H₂₉N. Вычислено: M=235.2295.

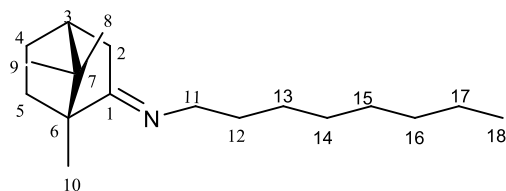
N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)гептан-1-амин 137 (метод В).



Выход 70%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.82 (3H, т, J=6.8, Me-17), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.91 (3H, с, Me-8), 1.08-1.34 (10H, м, H-4эндо, H-5эндо, 2H-13, 2H-14, 2H-15, 2H-16), 1.46-1.65 (3H, м, 2H-12, H-5экзо),

1.73-1.84 (1H, м, Н-4экзо), 1.77 (1H, д, $^2J=16.7$, Н-2эндо), 1.87 (1H, дд, $J_3, 2_{экзо}=J_3, 4_{экзо}=4.4$, Н-3), 2.28 (1H, ддд, $^2J=17.0$, $J_{2_{экзо}, 3}=4.5$, $J_{2_{экзо}, 4_{экзо}}=3.8$, Н-2экзо), 3.07-3.22 (2H, м, Н-11). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.0 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.2 т (C-11), 46.6 с (C-7), 43.6 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.0 т (C-5), 31.7 т (C-12), 30.4 т (C-13), 29.0 т (C-14), 27.3 т (C-4 и C-15), 22.4 т (C-16), 19.3 к (C-10), 18.8 к (C-9), 13.9 к (C-17), 11.3 к (C-8). $[\alpha]_D^{30} = 16.7$ (CHCl_3 , $c=1.0$). Найдено: m/z 249.2449 $[\text{M}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}$. Вычислено: $M=249.2451$.

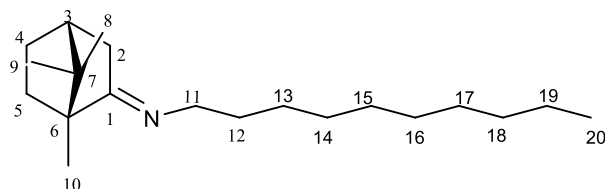
N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)октан-1-амин 138 (метод В).



Выход 73%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, т, $J=6.6$, Me-18), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.91 (3H, с, Me-8), 1.07-1.44 (14H, м, Н-4эндо, Н-5эндо, 2H-12, 2H-13, 2H-14, 2H-15, 2H-16, 2H-17), 1.44-1.67 (3H, м, 2H-12, Н-5экзо), 1.72-1.84 (1H, м, Н-4экзо),

1.77 (1H, д, $^2J=16.7$, Н-2эндо), 1.87 (1H, дд, $J_3, 2_{экзо}=J_3, 4_{экзо}=4.4$, Н-3), 2.28 (1H, ддд, $^2J=17.0$, $J_{2_{экзо}, 3}=4.5$, $J_{2_{экзо}, 4_{экзо}}=3.8$, Н-2экзо), 3.05-3.24 (2H, м, Н-11). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.9 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.2 т (C-11), 46.6 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.1 т (C-5), 31.7 т (C-12), 30.4 т (C-13), 29.3 т (C-14), 29.1 т (C-15), 27.4 т (C-16), 27.4 т (C-4), 22.5 т (C-17), 19.4 к (C-10), 18.8 к (C-9), 13.9 к (C-18), 11.3 к (C-8). $[\alpha]_D^{26} = -9.5$ (CHCl_3 , $c=1.28$). Найдено: m/z 263.2601 $[\text{M}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}$. Вычислено: $M=263.2608$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1687 (C=N).

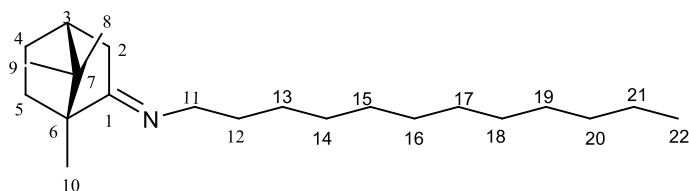
N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)декан-1-амин 139 (метод В).



Выход 66%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, т, $J=6.8$, Me-20), 0.88 (3H, с, Me-10), 0.92 (3H, с, Me-8), 1.11 - 1.35 (16H, м, Н-4эндо, Н-5эндо, 2H-13, 2H-14, 2H-15, 2H-16, 2H-17, 2H-18, 2H-19), 1.47-1.66

(3H, м, 2H-12, Н-5экзо), 1.73-1.85 (1H, м, Н-4экзо), 1.79 (1H, д, $^2J=16.7$, Н-2эндо), 1.88 (1H, дд, $J_3, 2_{экзо}=J_3, 4_{экзо}=4.4$, Н-3), 2.29 (1H, ддд, $^2J=17.0$, $J_{2_{экзо}, 3}=4.5$, $J_{2_{экзо}, 4_{экзо}}=3.8$, Н-2экзо), 3.09-3.23 (2H, м, Н-11). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.1 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.3 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.1 т (C-5), 31.8 т (C-12), 30.4 т (C-13), 29.5 т (C-14), 29.4 т (C-15), 29.4 т (C-16), 29.2 т (C-17), 27.4 т (C-18), 27.4 т (C-4), 22.5 т (C-19), 19.3 к (C-10), 18.9 к (C-9), 14.0 к (C-20), 11.4 к (C-8). $[\alpha]_D^{30} = -15.3$ (CHCl_3 , $c=0.6$). Найдено: m/z 291.2920 $[\text{M}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}$. Вычислено: $M=291.2921$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1687 (C=N).

N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)додекан-1-амин 140 (метод В).



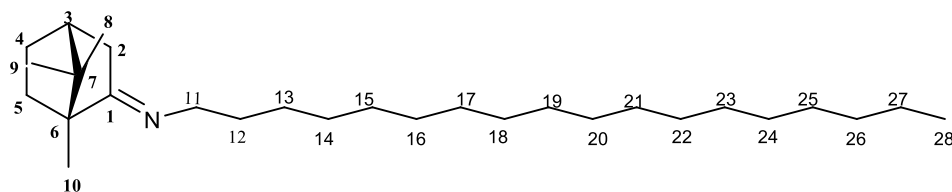
Выход **68 %**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.72 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, т, J=6.7, Me-22), 0.89 (3H, с, Me-10), 0.94 (3H, с, Me-8), 1.11-1.36 (22H, м, H-4эндо, H-5эндо, 2H-13, 2H-14, 2H-15, 2H-16, 2H-17, 2H-18, 2H-19, 2H-20, 2H-21), 1.47-1.68 (3H, м, 2H-12, H-5экзо), 1.75-1.86 (1H, м, H-4экзо), 1.80 (1H, д, $^2J=16.7$, H-2эндо), 1.89 (1H, дд, J_3 , $_{2\text{экзо}}J_3$, $_{4\text{экзо}}J_3=4.4$, H-3), 2.30 (1H, ддд, $^2J=17.0$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.8$, H-2экзо), 3.1-3.24 (2H, м, H-11).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.0 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.3 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.1 т (C-12), 31.8 т (C-5), 30.4 т (C-13), 29.5 т (C-14), 29.5 т (C-15, C-16, C-17), 29.2 т (C-18), 29.2 т (C-19), 27.4 т (C-20), 27.4 т (C-4), 22.5 т (C-21), 19.4 к (C-10), 18.9 к (C-9), 14.0 к (C-22), 11.4 к (C-8). $[\alpha]_D^{29} = -12$ (CHCl_3 , $c=0.9$). Найдено: m/z **319.3236** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}$. Вычислено: $M=319.3234$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1684 (C=N).

Методика синтеза оснований Шиффа с использованием аппарата Сокслета (метод С).

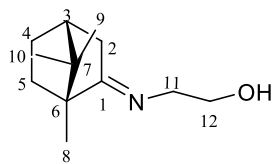
Смесь (+)-камфоры (2.0 экв), октадекан-1-амин (1.0 экв) и безводного ZnCl_2 (0.1 % моль) в бензоле кипятили в течение 24 ч с использованием аппарата Сокслета, куда были помещены молекулярные сита для удаления воды. После завершения реакции, добавили CHCl_3 (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl , сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на 10 г SiO_2 , элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-илиден)октодекан-1-амин 141 (метод С).



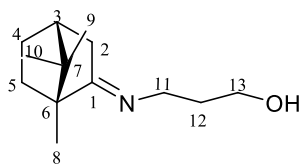
Выход **74%**. ЯМР ^1H (400МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.73 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, т, J=6.7, Me-28), 0.90 (3H, с, Me-10), 0.95 (3H, с, Me-8), 1.11 -1.36 (32H, м, H-4эндо, H-5эндо, 2H-13, 2H-14, 2H-15, 2H-16, 2H-17, 2H-18, 2H-19, 2H-20, 2H-21, 2H-22, 2H-23, 2H-24, 2H-25, 2H-26, 2H-27), 1.47-1.68 (3H, м, 2H-12, H-5экзо), 1.75-1.86 (1H, м, H-4экзо), 1.80 (1H, д, $^2J=16.7$, H-2эндо), 1.89 (1H, dd, J_3 , $_{2\text{экзо}}J_3$, $_{4\text{экзо}}J_3=4.4$, H-3), 2.30 (1H, ддд, $^2J=17.0$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.8$, H-2экзо), 3.1-3.24 (2H, м, H-11). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.1 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.3 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.1 т (C-12), 31.8 т (C-5), 30.4 т (C-13), 29.5 т, 29.4 т, 29.4 т, 29.2 т, 27.4 т (C-14-C-26), 27.4 т (C-4), 22.5 т (C-27), 19.4 к (C-10), 18.9 к (C-9), 14.0 к (C-28), 11.4 к (C-8). $[\alpha]_D^{27} = 2$ (CHCl_3 , $c=0.8$). Найдено: m/z **403.4173** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{N}$. Вычислено: $M=403.4173$.

2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)этанол 142 (метод В).



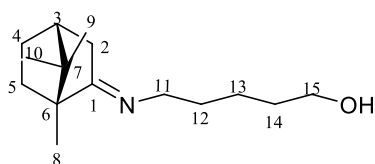
Выход **85%**. Тпл.=64 °С. Спектральные характеристики соединения **142** идентичны спектральным данным, приведенным в работе [128]. **ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$):** 0.71 (3H, с, Me-9), 0.90 (3H, с, Me-10), 0.93 (3H, с, Me-8), 1.17 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.4$, $\text{J}_{4\text{эндо},5\text{эндо}}=9.4$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.31 (1H, ддд, $^2\text{J}=13.1$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.4$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.64 (1H, дддд, $^2\text{J}=13.1$, $\text{J}_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=11.5$, $\text{J}_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, $\text{J}_{5\text{экзо}}, 2\text{экзо}=0.5$, H-5экзо), 1.80 (1H, д, $^2\text{J}=16.8$, H-2эндо), 1.82 (1H, ддддд, $^2\text{J}=12.4$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=11.5$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=4.5$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 3=4.4$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.1$, H-4экзо), 1.92 (1H, дд, $\text{J}_3, 2\text{экзо}=4.6$, $\text{J}_3, 4\text{экзо}=4.4$, H-3), 2.31 (1H, дддд, $^2\text{J}=16.8$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 3=4.6$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.1$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 5\text{экзо}=0.5$, H-2экзо), 2.71 (1H, ушир.сиг, OH), 3.20-3.33 (2H, м, H-11), 3.72-3.81 (2H, м, H-12). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 184.2 с (C-1), 62.0 т (C-12), 53.7 с (C-6), 53.6 т (C-11), 46.9 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.8 т (C-2), 31.9 т (C-5), 27.2 т (C-4), 19.4 к (Me-9), 18.7 к (Me-10), 11.01 к (Me-8). $[\alpha]_D^{31} = -25.0$ (CHCl_3 , $c=0.96$). Найдено: m/z **195.1616** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ON}$. Вычислено: $\text{M}=195.1618$.

2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)пропан-1-ол 143 (метод В).



Выход **74%**. **ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$):** 0.69 (3H, с, Me-9), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.87 (3H, с, Me-8), 1.15 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.28 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.61 (1H, ддд, $^2\text{J}=\text{J}_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=12.3$, $\text{J}_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, H-5экзо), 1.71-1.79 (2H, м, H-12), 1.75 (1H, д, $^2\text{J}=16.9$, H-2эндо), 1.81 (1H, ддддд, $^2\text{J}=\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=12.3$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=\text{J}_{4\text{экзо}}, 3=4.5$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.91 (1H, дд, $\text{J}_3, 2\text{экзо}=\text{J}_3, 4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.28 (1H, ддд, $^2\text{J}=16.9$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 3=4.5$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 3.28-3.39 (2H, м, H-11), 3.78-3.85 (2H, м, H-13). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 182.8 с (C-1), 63.9 т (C-13), 53.5 с (C-6), 51.9 т (C-11), 46.9 с (C-7), 43.6 д (C-3), 35.1 т (C-2), 31.7 т (C-12), 31.7 т (C-5), 27.2 т (C-4), 19.4 к (Me-9), 18.7 к (Me-10), 11.0 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = 35.0$ (CHCl_3 , $c=0.92$). Найдено: m/z **209.1776** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ON}$. Вычислено: $\text{M}=209.1774$.

2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)пентан-1-ол 144 (метод В).



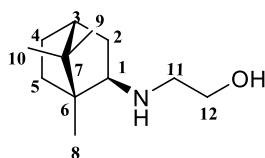
Выход **48%**. **ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$):** 0.70 (3H, с, Me-9), 0.80 (3H, с, Me-10), 0.92 (3H, с, Me-8), 1.14 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.29 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.33-1.41 (2H, м, H-13), 1.51-1.66 (5H, м, H-12, H-14, H-5экзо), 1.78 (1H, д, $^2\text{J}=16.9$, H-2эндо), 1.80 (1H, ддддд, $^2\text{J}=\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=12.3$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=\text{J}_{4\text{экзо}}, 3=4.5$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.88 (1H, дд, $\text{J}_3, 2\text{экзо}=\text{J}_3, 4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.28 (1H, ддд, $^2\text{J}=16.9$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 3=4.5$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 2.75 (1H, ушир.сиг, OH), 3.10-3.22 (2H, м, H-11), 3.60 (2H, т, $\text{J}_{15,14}=6.6$, H-15). **ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 ,**

δ, м.д.): 182.1 с (C-1), 61.8 т (C-15), 53.3 с (C-6), 51.8 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.5 д (C-3), 35.3 т (C-2), 32.1 т (C-14), 31.9 т (C-5), 29.6 т (C-12), 27.2 т (C-4), 23.5 т (C-13), 19.3 к (Me-9), 18.7 к (Me-10), 11.1 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = 21.0$ (CHCl₃, c=0.82). Найдено: m/z **237.2090** [M]⁺ C₁₅H₂₇ON. Вычислено: M=**237.2087**.

Общая методика восстановления иминов до соответствующих аминов (метод D).

К раствору соответствующего ими́на (5 ммоль) в 20 мл метанола охлажденного до -30 °С добавили при перемешивании 2.37 г (10 ммоль) NiCl₂·6H₂O. Через 15 мин в течение часа порциями добавляли 1.9 г (50 ммоль) NaBH₄. Затем реакционная смесь перемешивалась в течение часа при -30 °С и 4 часа при комнатной температуре. Далее обработали 7 мл 25% NaOH и насыщенным раствором NaCl. Экстрагировали серным эфиром, объединенный слой еще раз промывали насыщ NaCl. Сушили над Na₂SO₄. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией, на 10 г SiO₂, элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

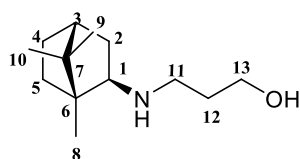
2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)этанол 145 (метод D).



Выход **80%**. Спектральные характеристики согласуются с представленными в литературе [128], дополнительно нами приведено более детальное описание спектров ЯМР. **ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 0.78 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, с, Me-8), 0.96 (3H, с, Me-10),

0.98-1.08 (2H, м, H-4эндо,5эндо), 1.43-1.72 (5H, м, H-2экзо, 2-эндо, 3, 4-экзо, 5-экзо), 2.50 (1H, дд, J_{1эндо,2эндо}=8.0, J_{1эндо,2экзо}=5.2, H-1эндо), 2.61-2.74 (2H, м, H-11) 3.51-3.55 (2H, м, H-12). **ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 66.4 д (C-1), 60.9 т (C-12), 49.8 т (C-11), 48.3 с (C-6), 46.5 с (C-7), 45.0 д (C-3), 39.1 т (C-2), 36.8 т (C-5), 27.1 т (C-4), 20.5 к и 20.4 к (Me-9 и Me-10), 12.1 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = 72.0$ (CHCl₃, c=1.0). Найдено: m/z **197.1778** [M]⁺ C₁₂H₂₃ON. Вычислено: **197.1774**.

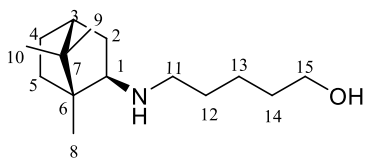
3-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)пропан-1-ол 146 (метод D).



Выход **75%**. **ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 0.76 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-8), 0.90 (3H, с, Me-10), 0.98-1.07 (2H, м, H-4эндо,5эндо), 1.42-1.70 (7H, м, H-2экзо, 2-эндо, 3, 4-экзо, 5-экзо, H-12), 2.42 (1H, дд, J_{1эндо,2эндо}=7.8, J_{1эндо,2экзо}=5.4, H-1эндо), 2.65 (1H,

ддд, ²J=11.6, J_{11',12}=6.7, J_{11',12'}=3.7, H-11'), 2.81 (1H, ддд, ²J=11.6, J_{11,12'}=7.8, J_{11,12}=3.8, H-11), 3.74 (2H, т, J_{13,12}=5.2, H-13). **ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 67.0 д (C-1), 64.6 т (C-13), 49.2 т (C-11), 48.1 с (C-6), 46.5 с (C-7), 44.9 д (C-3), 38.5 т (C-2), 36.8 т (C-5), 30.9 т (C-12), 27.0 т (C-4), 20.3 к и 20.3 к (Me-9 и Me-10), 12.0 к (Me-8). $[\alpha]_D^{26} = 88.0$ (CHCl₃, c=0.7). Найдено: m/z **211.1932** [M]⁺ C₁₃H₂₅ON. Вычислено: **211.1931**.

5-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)пентан-1-ол 147 (метод D).

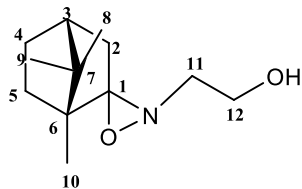


Выход **59%**. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.76 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-8), 0.96 (3H, с, Me-10), 0.98-1.05 (2H, м, H-4эндо, 5эндо), 1.30-1.69 (11H, м, H-2экзо, 2-эндо, 3, 4-экзо, 5-экзо, H-12, H-13, H-14), 2.39-2.55 (3H, м, H-1эндо, 11), 3.59 (2H, т, $J_{15, 14}=6.6$, H-15). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 66.6 д (C-1), 62.3 т (C-15), 48.4 т (C-11), 48.2 с (C-6), 46.5 с (C-7), 44.9 д (C-3), 38.6 т (C-2), 36.8 т (C-5), 32.3 т (C-12), 29.5 т (C-14), 27.1 т (C-4), 23.4 т (C-13), 20.4 т и 20.3 т (Me-9 и Me-10), 12.0 т (Me-8). $[\alpha]_D^{26}=84.0$ (CHCl_3 , $c=0.84$). Найдено: m/z **239.2243** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{ON}$. Вычислено: **239.2244**.

Общая методика окисления оснований Шиффа (метод E).

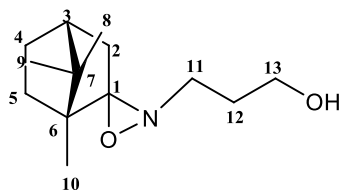
К соответствующему имину (1.6 ммоль), в сухом CH_2Cl_2 при 0 °С добавляли небольшой избыток *m*-хлорнадбензойной кислоты (2.3 ммоль) растворённой в сухом CH_2Cl_2 . После перемешивания при охлаждении в течение 5 часов, раствор последовательно промыли Na_2SO_3 , дважды насыщ. NaHCO_3 , водой. Далее экстрагировали разбавленной HCl для удаления имина или амина, образующегося в результате гидролиза имина. Органический раствор сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли на ротационном испарителе.

2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,3'-[1,2]оксазиридин]-2'-ил)этанол 148 (метод E).



Выход **15%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.62 (3H, с, Me-8), 0.82 (3H, с, Me-9), 0.89 (3H, с, Me-10), 1.31 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{H}, 5\text{H}}=9.3$, $J_{4\text{H}, 5\text{K}}=4.2$, H-4эндо), 1.40-1.48 (1H, м, H-5экзо), 1.44 (1H, д, $^2J=14.4$, H-2эндо), 1.51-1.59 (1H, м, H-5эндо), 1.75-1.85 (1H, м, H-4экзо), 1.87 (1H, дд, $J_{3, 2\text{K}}=4.8$, $J_{3, 4\text{K}}=4.5$, H-3), 2.25 (1H, ддд, $^2J=14.4$, $J_{2\text{K}, 3}=4.8$, $J_{2\text{K}, 4\text{K}}=3.1$, H-2экзо), 2.37 (1H, ддд, $^2J=13.4$, $J_{11, 12}=6.6$, $J_{11, 12'}=5.5$, H-11), 3.02 (1H, ддд, $^2J=13.4$, $J_{11', 12}=7.5$, $J_{11', 12'}=5.8$, H-11'), 3.87-3.92 (2H, м, H-12). Найдено: m/z **211.2** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вычислено: **211.305**.

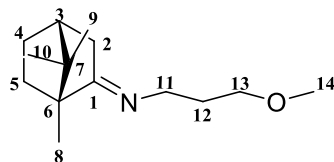
3-((1R,4R)-1,7,7-Триметилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,3'-[1,2]оксазиридин]-2'-ил)пропан-1-ол 149 (метод E).



Выход **35%**. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.59 (3H, с, Me-8), 0.82 (3H, с, Me-9), 0.87 (3H, с, Me-10), 1.29 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{H}, 5\text{H}}=9.3$, $J_{4\text{H}, 5\text{K}}=4.2$, H-4эндо), 1.42 (1H, д, $^2J=14.4$, H-2эндо), 1.42 (1H, ддд, $^2J=13.2$, $J_{5\text{K}, 4\text{K}}=11.7$, $J_{5\text{K}, 4\text{H}}=4.2$, H-5экзо), 1.54 (1H, ддд, $^2J=13.2$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.5$, H-5эндо), 1.79 (1H, дддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{K}, 5\text{K}}=11.7$, $J_{4\text{K}, 5\text{H}}=J_{4\text{K}, 3}=4.5$, $J_{4\text{K}, 2\text{K}}=3.1$, H-4экзо), 1.83-1.98 (2H, м, H-12), 1.85 (1H, дд, $J_{3, 2\text{K}}=4.8$, $J_{3, 4\text{K}}=4.5$, H-3), 2.24 (1H, ддд, $^2J=14.4$, $J_{2\text{K}, 3}=4.8$, $J_{2\text{K}, 4\text{K}}=3.1$, H-2экзо), 2.43 (1H, ддд, $^2J=13.4$, $J_{11, 12}=6.6$, $J_{11, 12'}=5.5$, H-11), 2.64 (1H,

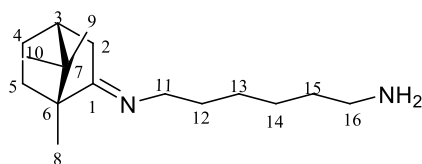
ш.с, ОН), 2.93 (1H, ддд, $^2J=13.4$, $J_{11',12}=7.5$, $J_{11',12'}=5.8$, H-11'), 3.77-3.84 (2H, м, H-13). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.):** 94.3 с (C-1), 61.8 т (C-13), 53.6 т (C-11), 49.1 с (C-6), 46.7 с (C-7), 44.3 д (C-3), 32.7 т (C-2), 30.7 т (C-12), 29.2 т (C-5), 27.0 т (C-4), 19.3 к (Me-9), 19.2 к (Me-10), 9.1 к (Me-8). Найдено: m/z 225.2 $[M]^+$ $C_{13}H_{23}NO_2$. Вычислено: 225.170.

3-Метокси-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)пропан-1-амин 150 (метод В).



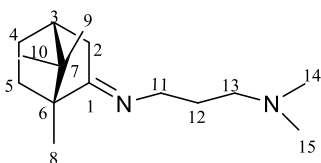
Выход 36%. ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.69 (3H, с, Me-9), 0.86 (3H, с, Me-10), 0.90 (3H, с, Me-8), 1.13 (1H, ддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.4$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.28 (1H, ддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.4$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.60 (1H, дддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=11.5$, $J_{5\text{экзо}}, 2\text{экзо}=0.6$, H-5экзо), 1.78 (1H, ддддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=11.5$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=4.5$, $J_{4\text{экзо}}, 3=4.4$, $J_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.1$, H-4экзо), 1.79 (1H, д, $^2J=16.8$, H-2эндо), 1.79-1.86 (2H, м, H-12), 1.87 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=4.6$, $J_3, 4\text{экзо}=4.4$, H-3), 2.29 (1H, дддд, $^2J=16.8$, $J_{2\text{экзо}}, 3=4.6$, $J_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.1$, $J_{2\text{экзо}}, 5\text{экзо}=0.6$, H-2экзо), 3.17-3.28 (2H, м, H-11), 3.26 (3H, с, OMe-14), 3.33 (2H, т, $J_{13,12}=6.3$, H-13). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.):** 182.0 с (C-1), 70.4 т (C-13), 58.3 к (OMe-14), 53.3 с (C-6), 48.6 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.6 д (C-3), 35.3 т (C-2), 32.0 т (C-5), 30.3 т (C-12), 27.3 т (C-4), 19.3 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 11.3 к (Me-8). $[\alpha]_D^{23}=21.0$ ($CHCl_3$, $c=0.84$). Найдено: m/z 223.1934 $[M]^+$ $C_{14}H_{25}ON$. Вычислено: M=223.1931.

N¹-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)гексан-1,6-диамин 151 (метод В).



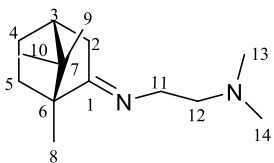
Выход 20%. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.67 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 1.11 (1H, ддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.4$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.20-1.54 (9H, м, H-5эндо, 12, 13, 14, 15), 1.58 (1H, дддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=11.5$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, $J_{5\text{экзо}}, 2\text{экзо}=0.5$, H-5экзо), 1.75 (1H, д, $^2J=16.8$, H-2эндо), 1.77 (1H, ддддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=11.5$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=4.5$, $J_{4\text{экзо}}, 3=4.4$, $J_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.1$, H-4экзо), 1.85 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=4.6$, $J_{3,4\text{экзо}}=4.4$, H-3), 2.25 (1H, дддд, $^2J=16.8$, $J_{2\text{экзо}}, 3=4.6$, $J_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.1$, $J_{2\text{экзо}}, 5\text{экзо}=0.5$, H-2экзо), 2.60 (2H, т, $J_{16,15}=6.9$, H-16), 3.06-3.19 (2H, м, H-11). **ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.):** 181.1 с (C-1), 53.2 с (C-6), 52.1 т (C-11), 46.6 с (C-7), 43.6 д (C-3), 41.9 т (C-16), 35.2 т (C-2), 33.6 т (C-15), 32.0 т (C-5), 30.3 т (C-12), 27.3 т (C-4), 27.2 т (C-13), 26.6 т (C-14), 19.3 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 11.3 к (Me-8). $[\alpha]_D^{26}=-17.7$ ($CHCl_3$, $c=0.96$). Найдено: m/z 250.2406 $[M]^+$ $C_{16}H_{30}N_2$. Вычислено: 250.2404.

N¹,N¹-Диметил-N³-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)пропан-1,3-диамин 152 (метод В).



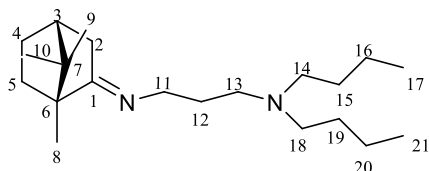
Выход **64%**. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.69 (3H, с, Me-9), 0.86 (3H, с, Me-10), 0.90 (3H, с, Me-8), 1.12 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.3$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.28 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.3$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.59 (1H, ддд, $^2J=J_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=12.3$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, H-5экзо), 1.66-1.74 (2H, м, H-12), 1.78 (1H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо), 1.78 (1H, ддддд, $^2J=J_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=12.3$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=J_{4\text{экзо}}, 3=4.5$, $J_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.86 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=J_3, 4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.15 (6H, с, Me-14 и Me-15), 2.20-2.24 (2H, м, H-13), 2.28 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}}, 3=4.5$, $J_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 3.15 и 3.20 (каждый 1H, дт, $^2J=12.2$, $J_{11, 12}=7.2$, H-11). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.5 с (C-1), 57.8 т (C-13), 53.3 с (C-6), 50.2 т (C-11), 46.7 с (C-7), 45.4 к (Me-14 и Me-15), 43.6 д (C-3), 35.2 т (C-2), 32.0 т (C-5), 28.5 т (C-12), 27.3 т (C-4), 19.4 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 11.3 к (Me-8). $[\alpha]_D^{27}=2.0$ (CHCl_3 , $c=0.58$). Найдено: m/z 236.2245 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2$. Вычислено: 236.2247.

N¹,N¹-Диметил-N²-((1R,4R)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-илиден)этан-1,2-диамин 153 (метод В).



Выход **67%**. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.57 (3H, с, Me-9), 0.74 (3H, с, Me-10), 0.77 (3H, с, Me-8), 1.02 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.3$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.16 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.3$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.47 (1H, ддд, $^2J=J_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=12.3$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, H-5экзо), 1.67 (1H, д, $^2J=16.9$, H-2экзо), 1.67 (1H, дддд, $^2J=J_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=12.3$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=J_{4\text{экзо}}, 3=4.5$, $J_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.78 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}=J_3, 4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.10 (6H, с, Me-13 и Me-14), 2.18 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}}, 3=4.5$, $J_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 2.35 (2H, т, $J_{12, 11}=7.6$, H-12), 3.14 и 3.19 (оба 1H, дт, $^2J=12.1$, $J_{11, 12}=7.6$, H-11). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 182.2 с (C-1), 59.5 т (C-12), 53.1 с (C-6), 50.6 т (C-11), 46.5 с (C-7), 45.5 к (Me-13 и Me-14), 43.4 д (C-3), 35.1 т (C-2), 31.8 т (C-5), 27.1 т (C-4), 19.1 к (Me-9), 18.6 к (Me-10), 11.0 к (Me-8). $[\alpha]_D^{22}=-19.8$ (CHCl_3 , $c=1.1$). Найдено: m/z 222.2092 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2$. Вычислено: M=222.2091.

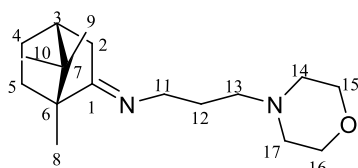
N¹,N¹-Диметил-N³-((1R,4R)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-илиден)пропан-1,3-диамин 154 (метод В).



Выход **15%**. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.69 (3H, с, Me-9), 0.85 (6H, т, $J_{17, 16}=7.3$, Me-17, 21), 0.87 (3H, с, Me-10), 0.90 (3H, с, Me-8), 1.13 (1H, ддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.4$, $J_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.24 (4H, дт, $J_{15, 16}=7.6$, $J_{16, 17}=7.3$, H-16, 20), 1.28 (1H, ддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.4$, $J_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.34-1.40 (4H, м, H-15, 19), 1.60 (1H, дддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=11.5$, $J_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, $J_{5\text{экзо}}, 2\text{экзо}=0.6$, H-5экзо), 1.66-1.72 (2H, м, H-12), 1.77 (1H, д, $^2J=16.8$, H-2эндо), 1.79 (1H, ддддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=11.5$, $J_{4\text{экзо}},$

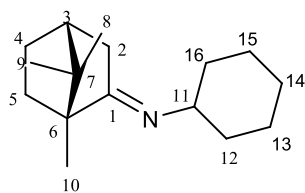
$J_{5\text{эндо}}=4.5$, $J_{4\text{экзо}, 3}=4.4$, $J_{4\text{экзо}, 2\text{экзо}}=3.1$, $H\text{-}4\text{экзо}$), 1.87 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}}=4.6$, $J_3, 4\text{экзо}}=4.4$, $H\text{-}3$), 2.27 (1H, дддд, $^2J=16.8$, $J_{2\text{экзо}, 3}=4.6$, $J_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}}=3.1$, $J_{2\text{экзо}, 5\text{экзо}}=0.6$, $H\text{-}2\text{экзо}$), 2.36-2.39 (4H, м, $H\text{-}14, 18$), 2.42-2.45 (2H, м, $H\text{-}13$), 3.11-3.20 (2H, м, $H\text{-}11$). **ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 181.6 с (C-1), 53.6 т (C-14, 18), 53.3 с (C-6), 51.6 т (C-13), 50.2 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.3 т (C-2), 32.0 т (C-5), 28.8 т (C-15, 19), 27.3 т (C-4), 27.3 т (C-12), 20.6 т (C-16, 20), 19.4 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 13.9 к (Me-17,21), 11.3 к (Me-8). $[\alpha]_D^{32}=-9.8$ (CHCl_3 , $c=0.96$). Найдено: m/z 320.3183 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_2$. Вычислено: 320.3186.

3-Морфолино-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)пропан-1-амин 155 (метод В).



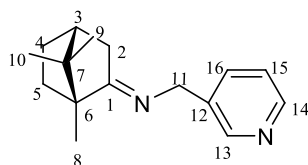
Выход 45%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.88 (3H, с, Me-10), 0.91 (3H, с, Me-8), 1.14 (1H, ддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{эндо}}=9.4$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{экзо}}=4.2$, $H\text{-}4\text{эндо}$), 1.29 (1H, ддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{эндо}}=9.4$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{экзо}}=4.5$, $H\text{-}5\text{эндо}$), 1.61 (1H, дддд, $^2J=13.1$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}}=11.5$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{эндо}}=4.2$, $J_{5\text{экзо}, 2\text{экзо}}=0.6$, $H\text{-}5\text{экзо}$), 1.70-1.78 (2H, м, $H\text{-}12$), 1.80 (1H, ддддд, $^2J=12.4$, $J_{4\text{экзо}, 5\text{экзо}}=11.5$, $J_{4\text{экзо}, 5\text{эндо}}=4.5$, $J_{4\text{экзо}, 3}=4.4$, $J_{4\text{экзо}, 2\text{экзо}}=3.1$, $H\text{-}4\text{экзо}$), 1.81 (1H, д, $^2J=16.8$, $H\text{-}2\text{эндо}$), 1.89 (1H, дд, $J_3, 2\text{экзо}}=4.6$, $J_3, 4\text{экзо}}=4.4$, $H\text{-}3$), 2.27-2.34 (3H, м, $H\text{-}2\text{экзо}, H\text{-}13$), 2.35-2.41 (4H, м, $H\text{-}14, 17$), 3.14-3.27 (2H, м, $H\text{-}11$), 3.65-3.68 (4H, м, $H\text{-}15, 16$). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 181.7 с (C-1), 66.9 т (C-15, 16), 56.7 т (C-13), 53.6 т (C-14, 17), 53.4 с (C-6), 49.9 т (C-11), 46.7 с (C-7), 43.7 д (C-3), 35.3 т (C-2), 32.1 т (C-5), 27.4 т (C-4), 27.3 т (C-12), 19.4 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 11.3 к (Me-8). $[\alpha]_D^{27}=18.0$ (CHCl_3 , $c=0.9$). Найдено: m/z 278.2350 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ON}_2$. Вычислено: 278.2353.

N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)циклогексанамин 156 (метод В).



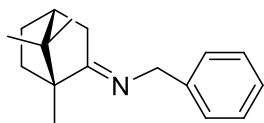
Выход 74%. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.86 (3H, с, Me-10), 0.91 (3H, с, Me-8), 1.11-1.30 (5H, м, $H\text{-}4\text{эндо}, H\text{-}14a, H\text{-}13a, H\text{-}15a, H\text{-}5\text{эндо}$), 1.35-1.43 (2H, м, $H\text{-}12a, H\text{-}16a$), 1.46-1.52 (2H, м, $H\text{-}12e, H\text{-}16e$), 1.55-1.61 (2H, м, $H\text{-}14e, H\text{-}5\text{экзо}$), 1.68-1.75 (2H, м, $H\text{-}13e, H\text{-}15e$), 1.78 (1H, ддддд, $^2J=J_{4\kappa, 5\kappa}=12.2$, $J_{4\kappa, 5H}=J_{4\kappa, 3}=4.4$, $J_{4\kappa, 2\kappa}=3.1$, $H\text{-}4\text{экзо}$), 1.81 (1H, д, $^2J=16.7$, $H\text{-}2\text{эндо}$), 1.85 (1H, дд, $J_3, 2\kappa}=4.6$, $J_3, 4\kappa}=4.4$, $H\text{-}3$), 2.31 (1H, дддд, $^2J=16.7$, $J_{2\kappa, 3}=4.6$, $J_{2\kappa, 4\kappa}=3.1$, $J_{2\kappa, 5\kappa}=0.9$, $H\text{-}2\text{экзо}$), 3.02 (1H, дддд, $J_{11a, 12a}=J_{11a, 16a}=10.7$, $J_{11a, 12e}=J_{11a, 16e}=4.2$, $H\text{-}11a$). **ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 178.7 с (C-1), 60.4 д (C-11), 55.6 к (C-20), 54.0 т (C-11), 52.8 с (C-6), 46.5 с (C-7), 43.7 д (C-3), 34.9 т (C-2), 33.2 т и 33.2 т (C-12, 16), 32.0 т (C-5), 27.4 т (C-4), 25.5 т (C-14), 24.9 т и 24.9 т (C-13, 15), 19.3 к (C-9), 18.8 к (C-10), 11.4 к (C-8). $[\alpha]_D^{31}=-13.6$ (CHCl_3 , $c=1$). Найдено: m/z 233.2140 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено: $M=233.2138$.

1-(Пиридин-3-ил)-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)метанамин 157
(метод **B**).



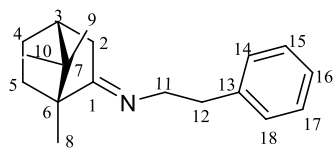
Выход **53%**. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.71 (3H, с, Me-9), 0.90 (3H, с, Me-10), 0.97 (3H, с, Me-8), 1.17 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}}$, $5\text{эндо}=9.3$, $J_{4\text{эндо}}$, $5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.35 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо}}$, $4\text{эндо}=9.3$, $J_{5\text{эндо}}$, $4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.66 (1H, ддд, $^2J=J_{5\text{экзо}}$, $4\text{экзо}=12.3$, $J_{5\text{экзо}}$, $4\text{эндо}=4.2$, H-5экзо), 1.83 (1H, ддддд, $^2J=J_{4\text{экзо}}$, $5\text{экзо}=12.3$, $J_{4\text{экзо}}$, $5\text{эндо}=J_{4\text{экзо}}$, $3=4.5$, $J_{4\text{экзо}}$, $2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.86 (1H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо), 1.93 (1H, дд, J_3 , $2\text{экзо}=J_3$, $4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.36 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}}$, $3=4.5$, $J_{2\text{экзо}}$, $4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 4.36 и 4.42 (каждый 1H, д, $^2J=15.4$, H-11), 7.19 (1H, ддд, $J_{15,16}=7.8$, $J_{15,14}=4.8$, $J_{15,13}=0.6$, H-15), 7.60 (1H, ддд, $J_{16,15}=7.8$, $J_{16,13}=2.2$, $J_{16,14}=1.7$, H-16), 8.41 (1H, дд, $J_{14,15}=4.8$, $J_{14,16}=1.7$, H-14), 8.49 (1H, дд, $J_{13,16}=2.2$, $J_{13,15}=0.6$, H-13). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 184.3 с (C-1), 148.9 д (C-13), 147.6 д (C-14), 135.8 с (C-12), 134.9 д (C-16), 123.1 д (C-15), 53.9 с (C-6), 52.9 т (C-11), 47.0 с (C-7), 43.6 д (C-3), 35.7 т (C-2), 31.9 т (C-5), 27.2 т (C-4), 19.4 к (C-9), 18.7 к (C-10), 11.2 к (C-8). $[\alpha]_D^{27}=20.0$ (CHCl_3 , $c=0.86$). Найдено: m/z **242.1776** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Вычислено: **242.1778**.

1-Фенил-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)метанамин 158
(метод **B**).



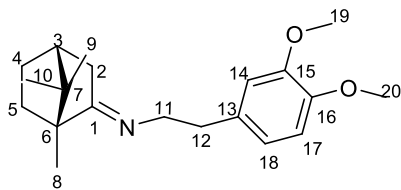
Выход **70%**. Спектральные характеристики полученного соединения **158** совпадают с представленными в работе [129]. $[\alpha]_D^{32}=-4.6$ (CHCl_3 , $c=0.82$). Найдено: m/z **241.1822** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено: **241.1825**.

2-Фенил-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)этанамин 159 (метод **B**).



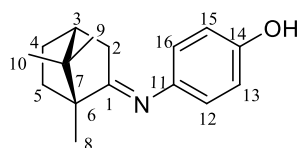
Выход **45%**. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.58 (3H, с, Me-9), 0.86 (3H, с, Me-10), 0.94 (3H, с, Me-8), 0.97 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}}$, $5\text{эндо}=9.3$, $J_{4\text{эндо}}$, $5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.25 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо}}$, $4\text{эндо}=9.3$, $J_{5\text{эндо}}$, $4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.54 (1H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо), 1.58 (1H, ддд, $^2J=J_{5\text{экзо}}$, $4\text{экзо}=12.3$, $J_{5\text{экзо}}$, $4\text{эндо}=4.2$, H-5экзо), 1.74 (1H, ддддд, $^2J=J_{4\text{экзо}}$, $5\text{экзо}=12.3$, $J_{4\text{экзо}}$, $5\text{эндо}=J_{4\text{экзо}}$, $3=4.5$, $J_{4\text{экзо}}$, $2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.79 (1H, дд, J_3 , $2\text{экзо}=J_3$, $4\text{экзо}=4.5$, H-3), 2.15 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}}$, $3=4.5$, $J_{2\text{экзо}}$, $4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 2.85-2.83 (2H, м, H-12), 3.18 и 3.25 (каждый 1H, дт, $^2J=11.9$, $J_{11,12}=7.3$, H-11), 7.13-7.16 (1H, м, H-16), 7.16-7.19 (2H, м, H-14, H-18), 7.21-7.25 (2H, м, H-15, H-17). ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 182.2 с (C-1), 140.5 с (C-13), 128.9 д (C-14, H-18), 128.1 д (C-15, H-17), 125.7 д (C-16), 53.9 т (C-11), 53.4 с (C-6), 46.6 с (C-7), 43.5 д (C-3), 36.8 т (C-12), 35.3 т (C-2), 32.0 т (C-5), 27.2 т (C-4), 19.2 к (C-9), 18.8 к (C-10), 11.3 к (C-8). $[\alpha]_D^{27}=29$ (CHCl_3 , $c=0.9$). Найдено: m/z **255.1986** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено: **255.1982**.

2-(3,4-Диметоксифенил)-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)этанамин 160 (метод В).



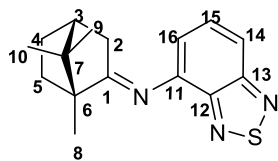
Выход 61%. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.57 (3H, с, Me-9), 0.84 (3H, с, Me-10), 0.92 (3H, с, Me-8), 0.99 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{эндо}=9.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}}, 5\text{экзо}=4.2$, H-4эндо), 1.23 (1H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{эндо}=9.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}}, 4\text{экзо}=4.5$, H-5эндо), 1.57 (1H, д, $^2\text{J}=16.9$, H-2эндо), 1.58 (1H, ддд, $^2\text{J}=\text{J}_{5\text{экзо}}, 4\text{экзо}=12.3$, $\text{J}_{5\text{экзо}}, 4\text{эндо}=4.2$, H-5экзо), 1.73 (1H, дддд, $^2\text{J}=\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{экзо}=12.3$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 5\text{эндо}=\text{J}_{4\text{экзо}}, 3=4.5$, $\text{J}_{4\text{экзо}}, 2\text{экзо}=3.2$, H-4экзо), 1.79 (1H, дд, $\text{J}_{3, 2\text{экзо}}=\text{J}_{3, 4\text{экзо}}=4.5$, H-3), 2.14 (1H, ддд, $^2\text{J}=16.9$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 3=4.5$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 2.77-2.87 (2H, м, H-12), 3.38 и 3.45 (каждый 1H, дт, $^2\text{J}=12.0$, $\text{J}_{11, 12}=7.2$, H-11), 3.79 (3H, с, OMe-19), 3.81 (3H, с, OMe-20), 6.68-6.78 (3H, м, H-14, H-17, H-18). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 182.0 с (C-1), 148.5 с (C-16), 147.1 с (C-15), 133.3 с (C-13), 120.7 д (C-18), 112.4 д (C-14), 111.1 д (C-17), 55.8 к (C-19), 55.6 к (C-20), 54.0 т (C-11), 53.3 с (C-6), 46.6 с (C-7), 43.5 д (C-3), 36.4 т (C-12), 35.2 т (C-2), 32.0 т (C-5), 27.2 т (C-4), 19.2 к (Me-9), 18.7 к (Me-10), 11.3 к (Me-8). $[\alpha]_D^{27}=24.4$ (CHCl_3 , $c=1.6$). Найдено: m/z **315.2186** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: **315.2193**.

4-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)фенол 161 (метод В).



Выход 40%. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.82 (3H, с, Me-9), 0.93 (3H, с, Me-10), 1.09 (3H, с, Me-8), 1.18-1.24 (1H, м, H-4эндо), 1.45-1.52 (1H, м, H-5эндо), 1.72-1.78 (1H, м, H-5экзо), 1.77 (1H, д, $^2\text{J}=18.0$, H-2эндо), 1.81-1.88 (2H, м, H-4экзо, H-3), 2.21 (1H, ддд, $^2\text{J}=18.0$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 3=4.8$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=2.9$, H-2экзо), 6.55 (2H, д, $\text{J}_{12, 13}=8.8$, H-12,16), 6.62 (2H, д, $\text{J}_{13, 12}=8.8$, H-13,15), 8.05 (1H, ушир. сигнал, OH-14). **ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 186.8 с (C-1), 152.9 с (C-14), 142.9 с (C-11), 120.8 д (C-12, 16), 115.9 д (C-13, 15), 54.2 с (C-6), 47.2 с (C-7), 43.6 д (C-3), 36.5 т (C-2), 31.9 т (C-5), 27.2 т (C-4), 19.4 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 11.1 к (Me-8). $[\alpha]_D^{27}=-19.3$ (CHCl_3 , $c=1.1$). Найдено: m/z **243.1621** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}$. Вычислено: **243.1618**.

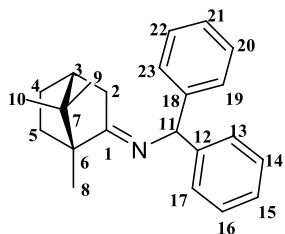
N-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)бензол[1,2,5]тиадиазол-4-амин 162 (метод В).



Выход 25%. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.98 (6H, с, Me-9 и Me-10), 1.18 (3H, с, Me-8), 1.21-1.29 (1H, м, H-4эндо), 1.60 (1H, д, $^2\text{J}=17.7$, H-2эндо), 1.63-1.71 (1H, м, H-5эндо), 1.77-1.93 (3H, м, H-5экзо, 4экзо, 3), 2.14 (1H, ддд, $^2\text{J}=17.7$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 3=4.6$, $\text{J}_{2\text{экзо}}, 4\text{экзо}=3.2$, H-2экзо), 6.84 (1H, д, $\text{J}_{16, 15}=7.1$, H-16), 7.49 (1H, дд, $\text{J}_{15, 14}=8.8$, $\text{J}_{15, 16}=7.1$, H-15), 7.65 (1H, д, $\text{J}_{14, 15}=8.8$, H-14). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 188.1 с (C-1), 155.7 с (C-13), 148.3 с (C-12), 144.2 с (C-11), 129.9 д (C-15), 115.8 д и 115.6 д (C-14 и C-16), 54.5 с (C-6), 47.4 с (C-7), 43.6 д (C-3), 36.9

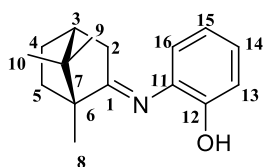
т (C-2), 32.1 т (C-5), 27.1 т (C-4), 19.5 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 10.9 к (Me-8). Найдено: m/z 285.1 [M]⁺ C₁₆H₁₉N₃S. Вычислено: 285.4150.

(1,1-Дифенил-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)метанамина (метод В). 163



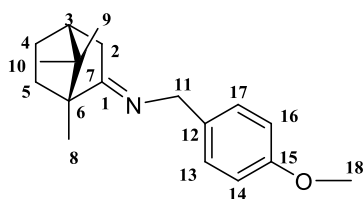
Выход **48%**. Спектральные характеристики полученного соединения **163** совпадают с представленными в литературе [78] нами приведено более детальное описание спектров ЯМР. ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.66 (3H, с, Me-9), 0.93 (3H, с, Me-10), 1.10 (3H, с, Me-8), 1.14 (1H, ддд, ²J=12.4, J_{4эндо, 5эндо}=9.4, J_{4эндо, 5экзо}=4.2, H-4эндо), 1.37 (1H, ддд, ²J=13.1, J_{5эндо, 4эндо}=9.4, J_{5эндо, 4экзо}=4.5, H-5эндо), 1.68 (1H, дддд, ²J=13.1, J_{5экзо, 4экзо}=11.5, J_{5экзо, 4эндо}=4.2, J_{5экзо, 2экзо}=0.6, H-5экзо), 1.83 (1H, ддддд, ²J=12.4, J_{4экзо, 5экзо}=11.5, J_{4экзо, 5эндо}=4.5, J_{4экзо, 3}=4.4, J_{4экзо, 2экзо}=3.1, H-4экзо), 1.90 (1H, дд, J_{3, 2экзо}=4.6, J_{3, 4экзо}=4.4, H-3), 1.91 (1H, д, ²J=16.8, H-2эндо), 2.36 (1H, дддд, ²J=16.8, J_{2экзо, 3}=4.6, J_{2экзо, 4экзо}=3.1, J_{2экзо, 5экзо}=0.6, H-2экзо), 5.47 (1H, с, H-11), 7.16-7.22 (2H, м, H-15,21), 7.25-7.32 (4H, м, H-14, 16, 20, 22), 7.36-7.43 (4H, м, H-13, 17, 19, 23). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 181.5 с (C-1), 144.8 с и 144.8 с (C-12 и C18), 132.3 д (C-Ph), 129.9 д (C-Ph), 128.1 д (C-Ph), 128.1 д (C-Ph), 128.0 д (C-Ph), 127.4 д (C-Ph), 127.3 д (C-Ph), 126.3 д и 126.3 д (C-15 и C-21), 68.1 д (C-11), 53.9 с (C-6), 46.9 с (C-7), 43.8 д (C-3), 35.8 т (C-2), 31.8 т (C-5), 27.3 т (C-4), 19.4 к (Me-9), 18.9 к (Me-10), 11.4 к (Me-8). [α]_D²⁷=22.3 (CHCl₃, c=0.6). Найдено: m/z 317.2135 [M]⁺ C₂₃H₂₇N. Вычислено: 317.2138.

4-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамина)фенол 164



В колбу, снабженную обратным холодильником добавили (+)-камфоры (13 ммоль), 2-аминофенола (14 ммоль) и каплю конц. H₂SO₄. Затем добавили Si(OEt)₄ (14 ммоль) и нагрели до 150 °С в течение 12ч. После завершения реакции добавили CHCl₃ (50 мл) и промыли насыщенным раствором NaHCO₃, затем H₂O (25 мл каждый). Сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удалили. Полученный продукт был очищен колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент гексан-этилацетат). Выход **30%**. Спектральные характеристики полученного соединения **164** совпадают с литературными [6].

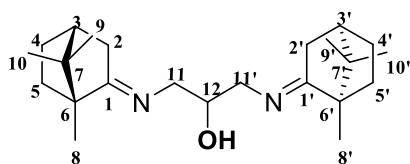
1-(4-Метоксифенил)-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илилиден)метанамина 165 (метод В).



Выход **54%**. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д, J/Гц): 0.74 (3H, с, Me-9), 0.92 (3H, с, Me-10), 1.00 (3H, с, Me-8), 1.19 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{4эндо, 5эндо}=9.3, J_{4эндо, 5экзо}=4.2, H-4эндо), 1.39 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{5эндо, 4эндо}=9.3, J_{5эндо, 4экзо}=4.5, H-5эндо), 1.67 (1H, ддд,

$^2J = J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}} = 12.3$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{эндо}} = 4.2$, Н-5экзо), 1.80-1.91 (1Н, м, Н-4экзо), 1.88 (1Н, д, $^2J = 16.8$, Н-2эндо), 1.93 (1Н, дд, $J_3, 2\text{экзо} = J_3, 4\text{экзо} = 4.5$, Н-3), 2.38 (1Н, ддд, $^2J = 16.8$, $J_{2\text{экзо}, 3} = 4.5$, $J_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}} = 3.2$, Н-2экзо), 3.77 (3Н, с, Ме-18), 4.35 и 4.41 (оба 1Н, д, $^2J = 14.6$, Н-11), 6.82 (2Н, д, $J_{14,13} = 8.8$, Н-14,16), 7.17 (2Н, д, $J_{13,14} = 8.8$, Н-13,17). **ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 183.06 с (С-1), 158.03 с (С-15), 132.53 с (С-12), 128.32 д (С-13, С-17), 113.54 д (С-14, С-16), 55.11 к (С-18), 54.88 т (С-11), 53.72 с (С-6), 46.95 с (С-7), 43.73 д (С-3), 35.66 т (С-2), 32.06 т (С-5), 27.33 т (С-4), 19.49 к (С-9), 18.85 к (С-10), 11.33 к (С-8). $[\alpha]_D^{32} = -5.6$ (CHCl_3 , $c = 0.82$). Найдено: m/z **271.1928** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ON}$. Вычислено: **271.1931**.

1-(((1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)-3-(((1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)пропан-2-ол 166 (метод В).



Выход 45%. ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 и 0.71 (каждый 3Н, с, Ме-9, Ме-9'), 0.90 (6Н, с, Ме-10, Ме-10'), 0.92 и 0.93 (каждый 3Н, с, Ме-8, Ме-8'), 1.17 и 1.17 (каждый 1Н, ддд, $^2J = 12.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{эндо}} = 9.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{экзо}} = 4.2$, Н-4эндо, Н-4эндо'), 1.31 и 1.31 (каждый 1Н, ддд, $^2J = 12.3$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{эндо}} = 9.3$, $J_{5\text{эндо}, 4\text{экзо}} = 4.5$, Н-5эндо, Н-5эндо'), 1.64 (2Н, ддд, $^2J = J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}} = 12.3$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{эндо}} = 4.2$, Н-5экзо, Н-5экзо'), 1.79 и 1.81 (каждый 1Н, д, $^2J = 16.9$, Н-2эндо, Н-2эндо'), 1.79-1.81 (2Н, м., Н-4экзо, Н-4экзо'), 1.91 (2Н, дд, $J_3, 2\text{экзо} = J_3, 4\text{экзо} = 4.5$, Н-3, Н-3'), 2.28-2.34 (2Н, м, Н-2экзо, Н-2экзо'), 3.21-3.32 (4Н, м, Н-11, Н-11'), 4.02 (1Н, квинтет, $J_{12,11} = 6.1$, Н-12). **ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 183.76 с и 183.64 с (С-1, С-1'), 70.86 д (С-12), 55.50 т и 55.40 т (С-11, С-11'), 53.74 с (С-6, С-6'), 47.01 с (С-7, С-7'), 43.77 д (С-3, С-3'), 35.99 т и 35.93 т (С-2, С-2'), 32.09 т и 32.04 т (С-5, С-5'), 27.37 т и 27.34 т (С-4, С-4'), 19.48 к (Ме-9, Ме-9'), 18.86 к (Ме-10, Ме-10'), 11.24 к (Ме-8, Ме-8'). $[\alpha]_D^{27} = 24.8$ (CHCl_3 , $c = 1.0$). Найдено: m/z **358.2975** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{ON}_2$. Вычислено: **358.2979**.

Синтез аналога соединения-лидера на основе (-)-камфоры 173.

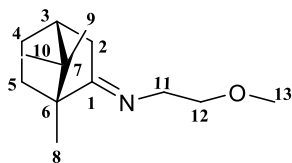
К 1 г (6 ммоль) камфоры добавили 1.2 г (20 ммоль) аминоэтанола и 0.01 мл H_2SO_4 конц, добавили 1.6 г (8 ммоль) $\text{Si}(\text{OEt})_4$, кипятили 15 часов. Удалили остатки спирта, который образовывался из тетраэтоксисилана, добавили насыщенный раствор NaHSO_3 , экстрагировали эфиром. Органический слой сушили Na_2SO_4 , удалили растворитель. Далее в реакционную смесь добавили 2 мл 1М KOH и 10 мл EtOH . Перемешивали в течение 20 минут, затем отфильтровали, промыли насыщенным раствором NaCl , экстрагировали эфиром, сушили Na_2SO_4 , растворитель упарили. Выход **45%**.

2-Метокси-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)этанамин 176.

Получение диазометана: к охлажденной смеси 30 мл диэтилового эфира и раствора 40% KOH в H_2O при аккуратном перемешивании прибавили порциями 3 г нитрозометилмочевины.

Перемешивали до окрашивания эфирного слоя в ярко-желтый цвет, органическую фазу декантировали и осушили прибавлением твердого КОН.

К охлажденному до 0 °С раствору иминоспирта **142** 0.3 г (1.5 ммоль) в 5 мл Et₂O при интенсивном перемешивании прибавляли порциями раствор CH₂N₂ в диэтиловом эфире, добавили раствор 20 мг BF₃·Et₂O в эфире. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре на ночь. Растворитель удалили на ротационном испарителе. Очищали колоночной хроматографией на 10 г SiO₂.



Выход 30%. ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.71 (3H, с, Me-

9), 0.88 (3H, с, Me-10), 0.92 (3H, с, Me-8), 1.16 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{4эндо},

5эндо=9.3, J_{4эндо}, 5экзо=4.2, H-4эндо), 1.31 (1H, ддд, ²J=12.3, J_{5эндо}, 4эндо=9.3,

J_{5эндо}, 4экзо=4.5, H-5эндо), 1.61 (1H, ддд, ²J=J_{5экзо}, 4экзо=12.3, J_{5экзо},

4эндо=4.2, H-5экзо), 1.80 (1H, ддддд, ²J=J_{4экзо}, 5экзо=12.3, J_{4экзо}, 5эндо= J_{4экзо},

3= 4.5, J_{4экзо}, 2экзо=3.2, H-4экзо), 1.82 (1H, д, ²J=16.9, H-2эндо), 1.88 (1H, дд, J₃, 2экзо=J₃, 4экзо=4.5,

H-3), 2.33 (1H, ддд, ²J=16.9, J_{2экзо}, 3=4.5, J_{2экзо}, 4экзо=3.2, H-2экзо), 3.31 (3H, с, OMe-13), 3.33 (1H,

дт, ²J=12.7, J_{11,12}=6.3, H-11), 3.38 (1H, дт, ²J=12.7, J_{11',12}=6.3, H-11'), 3.53-3.59 (2H, м, H-12). ЯМР

¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 183.49 с (C-1), 72.69 т (C-12), 58.77 к (OMe-13), 53.48 с (C-6),

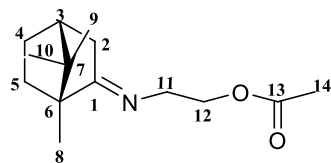
52.05 т (C-11), 46.82 с (C-7), 43.69 д (C-3), 35.62 т (C-2), 31.98 т (C-5), 27.32 т (C-4), 19.35 к (Me-

9), 18.82 к (Me-10), 11.28 к (Me-8). [α]_D²⁹ = -12.3 (CHCl₃, c=0.34). Найдено: m/z 209.1775 [M]⁺

C₁₃H₂₃ON. Вычислено: M=209.1774.

2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)этил ацетат 177.

1.00 мл триэтиламина, 0.50 мл уксусного ангидрида и один кристалл ДМАП были добавлены к раствору соединения **142** (300 мг, 1.5 ммоль) в 5 мл диэтилового эфира. Через 4 ч реакционная смесь была промыта насыщенным раствором NaCl, органический слой сушили над Na₂SO₄, растворитель упарили. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на 10 г SiO₂ (элюент гексан-этилацетат).



Выход 71%. ЯМР ¹H (600МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.73 (3H,

с, Me-9), 0.89 (3H, с, Me-10), 0.93 (3H, с, Me-8), 1.16 (1H, ддд,

²J=12.4, J_{4эндо,5эндо}=9.4, J_{4эндо,5экзо}=4.2, H-4эндо), 1.31 (1H, ддд,

²J=13.1, J_{5эндо}, 4эндо=9.4, J_{5эндо,4экзо}=4.5, H-5эндо), 1.64 (1H, дддд,

²J=13.1, J_{5экзо}, 4экзо=11.5, J_{5экзо}, 4эндо=4.2, J_{5экзо,2экзо}=0.5, H-5экзо), 1.82 (1H, ддддд, ²J=12.4,

J_{4экзо,5экзо}=11.5, J_{4экзо}, 5эндо=4.5, J_{4экзо}, 3=4.4, J_{4экзо}, 2экзо=3.1, H-4экзо), 1.83 (1H, д, ²J=16.8, H-2эндо),

1.91 (1H, дд, J_{3,2экзо}=4.6, J₃, 4экзо=4.4, H-3), 1.99 (3H, с, Me-14), 2.32 (1H, дддд, ²J=16.8, J_{2экзо}, 3=4.6,

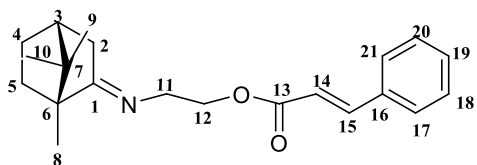
J_{2экзо}, 4экзо=3.1, J_{2экзо}, 5экзо=0.5, H-2экзо), 3.33-3.44 и 3.45-3.50 (каждый 1H, м, H-11' и H-11), 4.22-

4.28 (2H, м, H-12). ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 184.38 с (C-1), 170.87 с (C-13), 64.36 т

(C-12), 53.71 с (C-6), 50.72 т (C-11), 46.78 с (C-7), 43.65 д (C-3), 35.64 т (C-2), 31.96 т (C-5), 27.34 т (C-4), 20.84 к (Me-14), 19.35 к (Me-9), 18.78 к (Me-10), 11.23 к (Me-8). $[\alpha]_D^{26} = -5.7$ (CHCl₃, c=0.56). Найдено: m/z 237.1718 [M]⁺ C₁₄H₂₃O₂N. Вычислено: M=237.1723.

2-((1R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)этил циннамат 178.

Смесь коричной кислоты (1.5 г, 10 ммоль), оксалил хлорида (1.7 мл, 20 ммоль), ДМФА (одна капля) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Избыток оксалил хлорида удалили на ротационном испарителе. К полученному хлорангидриду коричной кислоты (10 ммоль) в CH₂Cl₂ добавили соединение **142** (10 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ и пиридин (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении до 0-5°C в течение 1 ч. Затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч в атмосфере Ar. После завершения реакции, промыли насыщенным раствором NaCl и экстрагировали Et₂O. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на 15 г SiO₂ (элюент CHCl₃).



Выход **28%**. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.75

(3H, с, Me-9), 0.90 (3H, с, Me-10), 0.95 (3H, с, Me-8), 1.17

(1H, ддд, ²J=12.4, J_{4эндо}, 5эндо=9.4, J_{4эндо}, 5экзо=4.2, H-4эндо),

1.34 (1H, ддд, ²J=13.1, J_{5эндо}, 4эндо=9.4, J_{5эндо}, 4экзо=4.5, H-

5эндо), 1.64 (1H, дддд, ²J=13.1, J_{5экзо}, 4экзо=11.5, J_{5экзо},

4эндо=4.2, J_{5экзо}, 2экзо=0.5, H-5экзо), 1.82 (1H, ддддд, ²J=12.4, J_{4экзо}, 5экзо=11.5, J_{4экзо}, 5эндо=4.5, J_{4экзо},

3=4.4, J_{4экзо}, 2экзо=3.1, H-4экзо), 1.86 (1H, д, ²J=16.8, H-2эндо), 1.92 (1H, дд, J₃, 2экзо=4.6, J₃, 4экзо=4.4,

H-3), 2.35 (1H, дддд, ²J=16.8, J_{2экзо}, 3=4.6, J_{2экзо}, 4экзо=3.1, J_{2экзо}, 5экзо=0.5, H-2экзо), 3.46-3.60 (2H, м,

H-11), 4.37-4.67 (2H, м, H-12), 6.38 (1H, д, J_{14,15}=16.0, H-14), 7.33-7.38 (3H, м, H-18, H-19, H-20),

7.44-7.50 (2H, м, H-17, H-21), 7.64 (1H, д, J_{15,14}=16.0, H-15). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):

184.2 с (C-1), 166.7 с (C-13), 144.6 д (C-15), 134.2 с (C-16), 130.1 д (C-19), 128.7 д (C-18,20),

127.9 д (C-17,21), 117.8 д (C-14), 64.3 т (C-12), 53.7 с (C-6), 50.9 т (C-11), 46.8 с (C-7), 43.7 д (C-

3), 35.6 т (C-2), 31.9 т (C-5), 27.3 т (C-4), 19.4 к (Me-9), 18.8 к (Me-10), 11.2 к (Me-8). $[\alpha]_D^{31} = -15.8$

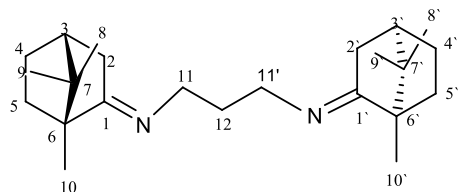
(CHCl₃, c=0.62). Найдено: m/z 325.2041 [M]⁺ C₂₁H₂₇O₂N. Вычислено: M=325.2036.

Общая методика взаимодействия (+)-камфоры с алифатическими диаминами (метод F).

К раствору 3 г (+)-камфоры (19.7 ммоль) в толуоле (30 мл) добавили соответствующего диамина (9.8 ммоль), 0.14 мл BF₃·Et₂O в 5 мл толуола. Реакцию вели при постоянном кипении в течение 12-24 ч в зависимости от строения амина, при этом с помощью насадки Дина-Старка азеотропно удаляли воду. Контроль над реакцией осуществлялся по ГЖХ и ХМС. После завершения реакции в реакционную смесь добавили насыщенный раствор NaCl, экстрагировали

CH_2Cl_2 , сушили Na_2SO_4 , удалили растворитель. Полученный продукт очищали колоночной хроматографии на 30 г SiO_2 , элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол(1%).

N^1, N^3 -Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)пропан-1,3-диамин 179a (метод F).

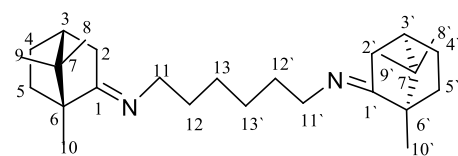


Выход 34%. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.68

(6H, с, Me-9, Me-9'), 0.86 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.90 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.12 (2H, ддд, H-4эндо, H-4эндо', $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо},5\text{эндо}}=9.3$, $J_{4\text{эндо},5\text{экзо}}=4.2$ Гц), 1.28 (2H, ддд, H-5эндо, H-5эндо', $^2J=13.0$, $J_{5\text{эндо},4\text{эндо}}=9.3$, $J_{5\text{эндо},4\text{экзо}}=4.4$ Гц), 1.59 (2H,

ддд, H-5экзо, H-5экзо' $^2J=13.0$, $J_{5\text{экзо},4\text{экзо}}=12.2$, $J_{5\text{экзо},4\text{эндо}}=4.2$ Гц), 1.77 (2H, д, H-2эндо, H-2'эндо, $^2J=16.9$ Гц), 1.73 – 1.83 (4H, м, H-4экзо, H-4'экзо, 2H-12), 1.86 (2H, дд, H-3, H-3' $J_{3,2\text{экзо}} = J_{3,4\text{экзо}} = 4.4$ Гц), 2.27 (2H, ддд, H-2экзо, H-2'экзо, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.4$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.3$ Гц), 3.17 (2H, дт, H-11a, H-11'a, $^2J=12.2$, $J_{11a,12}=7.3$ Гц), 3.22 (2H, дт, H-11b, H-11'b, $^2J=12.2$, $J_{11b,12}=7.3$ Гц). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 181.4 с (C-1, C-1'), 53.3 с (C-6, C-6'), 49.9 т (C-11, C-11'), 46.7 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 35.2 т (C-2, C-2'), 32.1 т (C-5, C-5'), 31.3 т (C-12, C-12'), 27.3 т (C-4, C-4'), 19.4 к (C-9, C-9'), 18.8 к (C-8, C-8'), 11.3 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{26} = -31$ (CHCl_3 , $c=0.72$). Найдено: m/z 342.3029 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2$. Вычислено: $M=342.3030$.

N^1, N^6 -Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)гексан-1,6-диамин 179b (метод F).

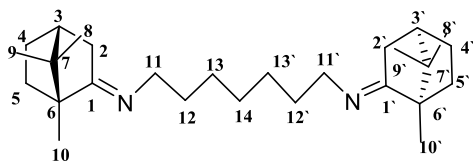


Выход 47%. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.70

(6H, с, Me-9, Me-9'), 0.87 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.91 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.14 (2H, ддд, H-4эндо, H-4эндо', $^2J=12.5$, $J_{4\text{эндо},5\text{эндо}}=9.3$, $J_{4\text{эндо},5\text{экзо}}=4.1$ Гц), 1.24–1.32 (6H, м, 2H-13,

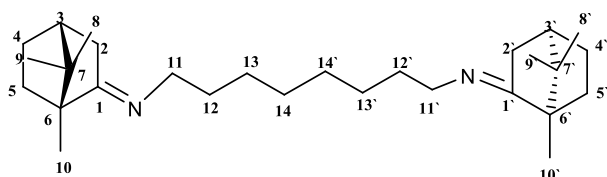
2H-13', H-5эндо, H-5'эндо), 1.50–1.57 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.60 (2H, ддд, H-5экзо, H-5'экзо, $^2J=13.0$, $J_{5\text{экзо},4\text{экзо}}=12.2$, $J_{5\text{экзо},4\text{эндо}}=4.1$ Гц), 1.77 (2H, д, H-2эндо, H-2'эндо, $^2J=16.8$ Гц), 1.79 (2H, дддд, H-4экзо, H-4'экзо, $^2J=12.2$, $J_{4\text{экзо},5\text{экзо}}=12.2$, $J_{4\text{экзо},5\text{эндо}}=J_{4\text{экзо},3}=4.3$, $J_{4\text{экзо},2\text{экзо}}=3.2$ Гц), 1.87 (2H, дд, H-3, H-3', $J_{3,2\text{экзо}}=J_{3,4\text{экзо}}=4.3$ Гц), 2.27 (2H, ддд, H-2экзо, H-2'экзо, $^2J=16.8$, $J_{2\text{экзо},3}=4.3$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$ Гц), 3.12 (H-11a, дт, H-11'a, $^2J=12.0$, $J_{11a,12}=7.3$ Гц), 3.17 дт (H-11b, H-11'b, $^2J=12.0$, $J_{11b,12}=7.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.9 с (C-1, C-1'), 53.2 с (C-6, C-6'), 52.2 т (C-11, C-11'), 46.6 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 35.2 т (C-2, C-2'), 32.0 т (C-5, C-5'), 30.4 т (C-12, C-12'), 27.4 т (C-4, C-4'), 27.3 т (C-13, C-13'), 19.4 к (C-9, C-9'), 18.8 к (C-8, C-8'), 11.3 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{22} = 18$ (CHCl_3 , $c=1.0$). Найдено: m/z 384.3499 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2$. Вычислено: $M=384.3503$.

N¹,N⁷-Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)гептан-1,7-диамин 179с
(метод F).



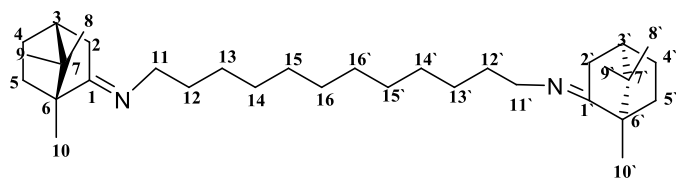
Выход 50%. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.70 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.87 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.91 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.14 (2H, ддд, H-4эндо, H-4'эндо ^{12'} ²J=12.2, J_{4эндо,5эндо}=9.3, J_{4эндо,5экзо}=4.2), 1.20–1.29 (6H, м, 2H-13, 2H-13', 2H-14), 1.30 (2H, ддд, H-5эндо, H-5'эндо, ²J=12.8, J_{5эндо,4эндо}=9.3, J_{5эндо,4экзо}=4.3), 1.49–1.56 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.60 (2H, ддд, H-5экзо, H-5'экзо, ²J=12.8, J_{5экзо,4экзо}=12.2, J_{5экзо,4эндо}=4.2), 1.77 (2H, д, H-2эндо, H-2'эндо, ²J=16.8), 1.79 (2H, дддд, H-4экзо, H-4'экзо ²J=12.2, J_{4экзо,5экзо}=12.2, J_{4экзо,5эндо}=4.3, J_{4экзо,3}=4.3, J_{4экзо,2экзо}=3.2), 1.87 (2H, дд, H-3, H-3', J_{3,4экзо}=4.3, J_{3,2экзо}=4.3), 2.28 (2H, ддд, H-2экзо, H-2'экзо, ²J=16.8, J_{2экзо,3}=4.3, J_{2экзо,4экзо}=3.2), 3.12 (2H, дт, H-11a, H-11a', ²J=12.1, J_{11a,12}=7.3), 3.17 (2H, дт, H-11b, H-11b', ²J=12.1, J_{11b,12}=7.3). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 180.9 с (C-1, C-1'), 53.2 с (C-6, C-6'), 52.2 т (C-11, C-11'), 46.7 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 35.2 т (C-2, C-2'), 32.1 т (C-5, C-5'), 30.4 т (C-12, C-12'), 29.3 т (C-14), 27.4 т (C-4, C-4'), 27.4 т (C-13, C-13'), 19.4 к (C-9, C-9'), 18.8 к (C-8, C-8'), 11.3 к (C-10, C-10'). [α]_D²⁵ = 20.7 (CHCl₃, c=0.66). Найдено: m/z 398.3656 [M]⁺ C₂₇H₄₆N₂. Вычислено: M=398.3653.

N¹,N⁸-Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)октан-1,8-диамин 179д
(метод F).



Выход 50%. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.69 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.86 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.91 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.13 (2H, ддд, H-4эндо, H-4'эндо ²J=12.3, J_{4эндо,5эндо}=9.3, J_{4эндо,5экзо}=4.2), 1.19–1.30 (8H, м, 2H-13, 2H-13', 2H-14, 2H-14'), 1.29 (2H, ддд, H-5эндо, H-5'эндо, ²J=13.0, J_{5эндо,4эндо}=9.3, J_{5эндо,4экзо}=4.4), 1.47–1.56 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.59 (2H, ддд, H-5экзо, H-5'экзо, ²J=13.0, J_{5экзо,4экзо}=12.2, J_{5экзо,4эндо}=4.2), 1.77 (2H, д, H-2эндо, H-2'эндо, ²J=16.7), 1.74–1.82 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.86 (2H, дд, H-3, H-3', J_{3,2экзо}=4.4, J_{3,4экзо}=4.4), 2.27 (2H, ддд, H-2экзо, H-2'экзо, ²J=16.7, J_{2экзо,3}=4.4, J_{2экзо,4экзо}=3.2), 3.12 (2H, дт, H-11a, H-11a', ²J=12.1, J_{11a,12}=7.3), 3.16 (2H, дт, H-11b, H-11b', ²J=12.1, J_{11b,12}=7.3). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 180.0 с (C-1, C-1'), 53.2 с (C-6, C-6'), 52.2 т (C-11, C-11'), 46.7 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 35.2 т (C-2, C-2'), 32.1 т (C-5, C-5'), 30.4 т (C-12, C-12'), 27.3 т (C-4, C-4'), 29.3 т (C-14, C-14'), 27.3 т (C-13, C-13'), 19.4 к (C-8, C-8'), 18.8 к (C-9, C-9'), 11.3 к (C-10, C-10'). [α]_D²⁵ = -32.0 (CHCl₃, c=0.92). Найдено: m/z 412.3813 [M]⁺ C₂₈H₄₈N₂. Вычислено: M=412.3812.

(N¹²,N¹)-Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)додекан-1,12-диамин 179e (метод F).



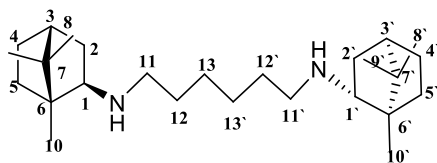
Выход 35%. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.71 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.88 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.92 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.15 (2H, ддд,

Н-4эндо, Н-4'эндо ²J=12.2, J_{4эндо, 5эндо}=9.3, J_{4эндо, 5экзо}=4.2 Гц), 1.18–1.28 (16H, м, 2H-13, 2H-13', 2H-14, 2H-14', 2H-15, 2H-15', 2H-16, 2H-16'), 1.30 (2H, ддд, Н-5эндо, Н-5'эндо, ²J=12.8, J_{5эндо, 4эндо}=9.3, J_{5эндо, 4экзо}=4.3 Гц), 1.49–1.57 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.61 (2H, ддд, Н-5экзо, Н-5'экзо, ²J=12.8, J_{5экзо, 4экзо}=12.2, J_{5экзо, 4эндо}=4.2 Гц), 1.78 (2H, д, Н-2эндо, Н-2'эндо, ²J=16.8 Гц), 1.76–1.84 (2H, м, Н-4экзо, Н-4'экзо), 1.88 (2H, дд, Н-3, Н-3', J_{3,2экзо}=4.4, J_{3,4экзо}=4.4 Гц), 2.28 (2H, ддд, Н-2экзо, Н-2'экзо, ²J=16.8, J_{2экзо, 3}=4.4, J_{2экзо, 4экзо}=3.2 Гц), 3.12 (2H, дт, Н-11a, Н-11'a, ²J=12.1, J_{11a, 12}=7.3 Гц), 3.13 (2H, дт, Н-11b, Н-11'b, ²J=12.1, J_{11b, 12}=7.3 Гц). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 180.9 с (C-1, C-1'), 53.2 с (C-6, C-6'), 52.3 т (C-11, C-11'), 46.7 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 35.2 т (C-2, C-2'), 32.1 т (C-5, C-5'), 30.4 т (C-12, C-12), 29.5 т (C-16, C-16'), 29.5 т (C-15, C-15'), 29.34 т (C-14, C-14'), 27.4 т (C-13, C-13'), 27.4 т (C-4, C-4'), 19.4 к (C-9, C-9'), 18.8 к (C-8, C-8'), 11.3 к (C-10, C-10'). [α]_D²⁵ = -32.7 (CHCl₃, c=0.8). Найдено: m/z 468.4435 [M]⁺ C₃₂H₅₆N₂. Вычислено: M=468.4435

Общая методика восстановления дииминов (метод G).

К раствору (2.8 ммоль) диимина в 30 мл метанола охлажденного в термостате до -30 °C добавили при перемешивании 2.7 г (11.4 ммоль) NiCl₂·6H₂O. В течение часа порциями добавляли 2,17 г (57.2 ммоль) измельченного NaBH₄. Реакционную смесь перемешивали час при -30 °C и 2 часа при комнатной температуре. Обработывали 8 мл 25% NaOH, насыщенным раствором NaCl. Экстрагировали серным эфиром, сушили Na₂CO₄. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на 15 г SiO₂, элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

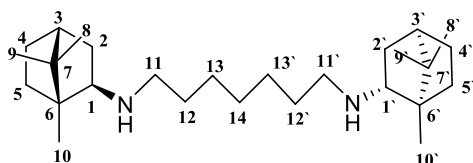
N¹,N⁶-Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)гексан-1,6-диамин 180b (метод G).



Выход 92%. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.77 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.83 (6H, с, Me-10, Me-10'), 0.98 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.99–1.07 (4H, м, Н-4эндо, Н-4'эндо, Н-5эндо, Н-5'эндо), 1.25–1.32 (4H, м, 2H-13, 2H-13'), 1.35–1.44 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.44–1.55 (6H, м, Н-5экзо, Н-5'экзо, 2H-2, 2H-2'), 1.60–1.69 (4H, м, Н-3, Н-3', Н-4экзо, Н-4'экзо), 2.40 (2H, дт, Н-11a, Н-11'a, ²J=11.3, J_{11a, 12}=7.0 Гц), 2.46 (2H, дд, Н-1эндо, Н-1'эндо, J_{1эндо, 2эндо}=7.0, J_{1эндо, 2экзо}=6.2), 2.50 (2H, дт, Н-11b, Н-11'b,

$^2J=11.3$, $J_{11b,12}=7.2$). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 66.8 д (C-1, C-1'), 48.7 т (C-11, C-11'), 48.2 с (C-6, C-6'), 46.5 с (C-7, C-7'), 45.2 д (C-3, C-3'), 36.9 т (C-5, C-5'), 39.1 т (C-2, C-2'), 30.4 т (C-12, C-12'), 27.3 т (C-13, C-13'), 27.3 т (C-4, C-4'), 20.5 к (C-9, C-9'), 20.4 к (C-8, C-8'), 12.0 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{28} = 55$ (CHCl_3 с = 0.72). Найдено: m/z 388.3812 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_2$. Вычислено: $M=388.3808$.

N¹,N⁷-Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)гептан-1,7-диамин 180с (метод G).

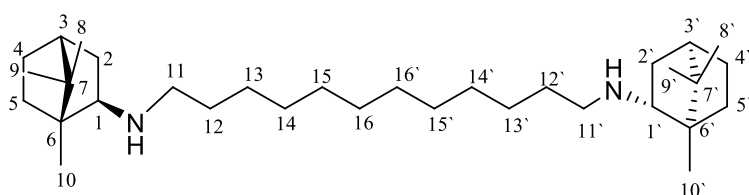


Выход 77%. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц):

0.77 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.84 (6H, с, Me-10, Me-10'), 0.98 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.99–1.07 (4H, м, H-4эндо, H-4'эндо, H-5эндо, H-5'эндо), 1.23–1.31 (6H, м, 2H-13, 2H-13', 2H-

14), 1.35–1.43 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.43–1.56 (6H, м, H-5экзо, H-5'экзо, 2H-2, 2H-2'), 1.61–1.70 (4H, м, H-3, H-3', H-4экзо, H-4'экзо), 2.40 (2H, дт, H-11a, H-11'a, $^2J=11.3$, $J_{11a,12}=7.0$ Гц), 2.47 (2H, дд, H-1эндо, H-1'эндо, $J_{1эндо,2эндо}=7.0$, $J_{1эндо,2экзо}=6.2$), 2.50 (2H, дт, H-11b, H-11'b, $^2J=11.3$, $J_{11b,12}=7.2$). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 66.8 д (C-1, C-1'), 48.8 т (C-11, C-11'), 48.2 с (C-6, C-6'), 46.5 с (C-7, C-7'), 45.2 д (C-3, C-3'), 39.1 т (C-2, C-2'), 36.9 т (C-5, C-5'), 30.4 т (C-12, C-12'), 29.4 т (C-14, C-14'), 27.4 т (C-13, C-13'), 27.3 т (C-4, C-4'), 20.5 к (C-9, C-9'), 20.4 к (C-8, C-8'), 12.0 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{28} = 75.1$ (CHCl_3 , с=0.66). Найдено: m/z 402.3960 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{N}_2$. Вычислено: $M=402.3965$.

(N¹²,N¹)-Бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)додекан-1,12-диамин 180е (метод G).



Выход 81%. ЯМР ^1H (500 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.84 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.99 (6H, с, Me-10, Me-10'), 0.99-1.07 (4H, м, H-4эндо, H-4'эндо, H-5эндо,

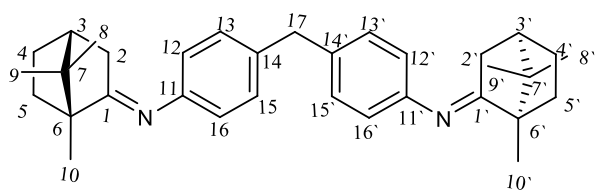
H-5'эндо), 1.21–1.30 (16H, м, 2H-13, 2H-13', 2H-14, 2H-14', 2H-15, 2H-15', 2H-16, 2H-16'), 1.36–1.43 (4H, м, 2H-12, 2H-12'), 1.43–1.54 (2H, м, H-5экзо, H-5'экзо), 1.49-1.58 (4H, м, 2H-2, 2H-2'), 1.61-1.64 (2H, м, H-3, H-3'), 1.63-1.71 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 2.41 (2H, дт, H-11a, H-11'a, $^2J=11.3$, $J_{11a,12}=7.0$), 2.47 (2H, дд, H-1эндо, H-1'эндо, $J_{1эндо,2эндо}=7.0$, $J_{1эндо,2экзо}=6.2$), 2.51 (2H, дт, H-11b, H-11'b, $^2J=11.3$, $J_{11b,12}=7.3$). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 66.9 с (C-1, C-1'), 48.9 т (C-11, C-11'), 48.2 с (C-6, C-6'), 46.5 с (C-7, C-7'), 45.2 д (C-3, C-3'), 39.1 т (C-2, C-2'), 36.9 т (C-5, C-5'), 30.4 т (C-12, C-12'), 29.5 т (C-14, C-14'), 29.5 т (C-15, C-15'), 29.5 т (C-16, C-16'), 27.3 т (C-4,

C-4'), 27.4 т (C-13, C-13'), 20.5 к (C-9, C-9'), 20.4 к (C-8, C-8'), 12.1 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{25} = -88.6$ (CHCl₃, c=1). Найдено: m/z 472.4752 [M]⁺ C₃₂H₆₀N₂. Вычислено: M=472.4751

Взаимодействие (+)-камфоры с ароматическими диаминами (метод K).

К 3г (19.8 ммоль) камфоры добавили соответствующего амина (9.9 ммоль), 0.1 мл H₂SO₄ конц. и 4.1 мл (19.8 ммоль) Si(OEt)₄, нагревали до 150°C в течение 10 часов. Затем удаляли остатки спирта, добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, экстрагировали эфиром. Органический слой сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Далее в реакционную смесь добавили 4 мл 1М КОН и 20 мл EtOH. Перемешивали в течение 20 минут, затем отфильтровали, промыли насыщенным раствором NaCl, экстрагировали эфиром, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на 40 г SiO₂, элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%). В результате получали соответствующий диимин и продукт присоединения одного природного фрагмента.

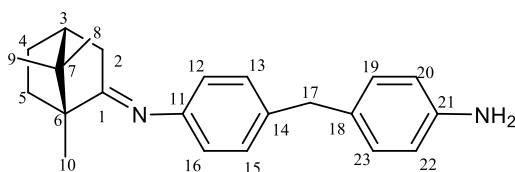
N,N'-4,4'-Метиленбис(N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден))анилин 182a (метод K).



Выход 42%. T_{пл}=129-130 °C. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м. д., Гц): 0.84 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.95 (6H, с, Me-8, Me-8'), 1.06 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.18–1.26 (2H, м, H-4эндо, H-4'эндо), 1.49

(2H, ддд, H-5эндо, H-5'эндо, ²J=13.0, J_{5эндо,4эндо}=9.5, J_{5эндо,4экзо}=4.3), 1.73 (2H, д, H-2эндо, H-2эндо', ²J=17.7), 1.74 (2H, ддд, H-5экзо, H-5'экзо, ²J=13.0, J_{5экзо,4экзо}=12.2, J_{5экзо,4эндо}=4.3), 1.81-1.88 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.87 (2H, дд, H-3, H-3' J_{3,2экзо}=4.3, J_{3,4экзо}=4.3), 2.19 (2H, ддд, H-2экзо, H-2'экзо, ²J=17.7, J_{2экзо,3}=4.3, J_{2экзо,4экзо}=3.2), 3.87 (2H, с, 2H-17), 6.63 (4H, д, H-12, H-12', H-16, H-16', J_{12,13(16,15)}=8.2), 7.04 (4H, д, H-13, H-13', H-15, H-15', J_{13,12(15,16)}=8.2). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 184.4 с (C-1, C-1'), 150.0 с (C-11, C-11'), 135.8 с (C-14, C-14'), 129.2 д (C-15, C-15'), 119.4 д (C-16, C-16'), 119.37 д (C-12, C-12'), 129.24 д (C-13, C-13'), 53.81 с (C-6, C-6'), 46.99 с (C-7, C-7'), 43.71 д (C-3, C-3'), 40.58 т (C-17), 36.14 т (C-2, C-2'), 31.97 т (C-5, C-5'), 27.34 т (C-4, C-4'), 19.45 к (C-9, C-9'), 18.93 к (C-8, C-8'), 11.12 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{30} = 29$ (CHCl₃, c=0.6). Найдено: m/z 466.3343 [M]⁺ C₃₃H₄₂N₂. Вычислено: M=466.3347

4-(4-аминобензил)-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илидену)анилин 183a (метод K).

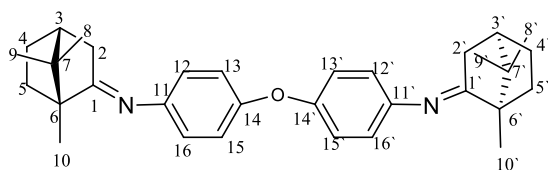


Выход 14%. T_{пл}=132 °C. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м. д., Гц): 0.84 (3H, с, Me-9), 0.95 (3H, с, Me-8), 1.07 (3H, с, Me-10), 1.19 – 1.26 (1H, м, H-4эндо), 1.50 (1H, ддд, H-5эндо, ²J=12.8, J_{5эндо,4эндо}=9.5, J_{5эндо,4экзо}=4.3), 1.73 (1H, д,

Н-2эндо, $^2J=17.7$), 173-1.78 (1H, м, Н-5экзо), 1.82-1.90 (2H, м, Н-4экзо, Н-3), 2.18 (1H, ддд, Н-2экзо, $^2J=17.7$, $J_{2экзо,3}=4.3$, $J_{2экзо,4экзо}=3.2$), 3.53 уш. с. (NH₂), 3.81 (2H, с, 2H-17), 6.60 (2H, д, Н-12, Н-16, $J_{12,13(16,15)}=8.2$), 6.95 (2H, д, Н-13, Н-15, $J_{13,12}=8.2$). **ЯМР ^{13}C (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 184.4 с (C-1), 149.9 с (C-11), 144.2 с (C-21), 136.2 с (C-14), 131.5 с (C-18), 129.5 д (C-19, C-23), 129.1 д (C-13, C-15), 119.3 д (C-12, C-16), 115.1 д (C-20, C-22), 53.8 с (C-6), 46.9 с (C-7), 43.7 д (C-3), 40.3 т (C-17), 36.1 т (C-2), 31.9 т (C-5), 27.3 т (C-4), 19.4 к (C-9), 18.9 к (C-8), 11.1 к (C-10). $[\alpha]_D^{30}=18$ (CHCl₃, с=0.6). Найдено: m/z 332.2247 [M]⁺ C₂₃H₂₈N₂. Вычислено: M=332.2244.

N-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)-4-(4-(1,7,7-

триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)фенокси)анилин 182b (метод К).

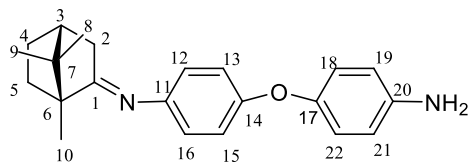


Выход 34%. Т_{плав}=165 °С. ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃,

δ, м. д., Гц): 0.83 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.95 (6H, с, Me-8, Me-8'), 1.06 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.18–1.26 (2H, м, Н-4эндо, Н-4'эндо), 1.49 (2H, ддд, Н-5эндо, Н-5'эндо,

$^2J=13.0$, $J_{5эндо,4эндо}=9.4$, $J_{5эндо,4экзо}=4.3$), 1.75 (2H, ддд, Н-5экзо, Н-5'экзо, $^2J=13.0$, $J_{5экзо,4экзо}=12.2$, $J_{5экзо,4эндо}=4.2$), 1.76 (2H, д, Н-2эндо, Н-2'эндо, $^2J=17.7$), 1.82-1.90 (4H, м, Н-4экзо, Н-4'экзо, Н-3, Н-3'), 2.21 (2H, ддд, Н-2экзо, Н-2'экзо, $^2J=17.7$, $J_{2экзо,3}=4.4$, $J_{2экзо,4экзо}=3.2$), 6.67 (4H, д, Н-12, Н-12', Н-16, Н-16', $J_{12,13(16,15)}=8.8$), 6.89 (4H, д, Н-13, Н-13', Н-15, Н-15', $J_{13,12(15,16)}=8.8$). **Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 184.9 с (C-1, C-1'), 153.4 с (C-14, C-14'), 147.3 с (C-11, C-11'), 120.5 д (C-12, C-12'), 120.5 д (C-16, C-16'), 118.9 д (C-13, C-13'), 118.9 д (C-15, C-15'), 53.9 с (C-6, C-6'), 46.9 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 36.2 т (C-2, C-2'), 31.9 т (C-5, C-5'), 27.3 т (C-4, C-4'), 19.4 к (C-9, C-9'), 18.9 к (C-8, C-8'), 11.1 к (C-10, C-10'). $[\alpha]_D^{31}=30.3$ (CHCl₃, с=0.56). Найдено: m/z 468.3138 [M]⁺ C₃₂H₄₀N₂O. Вычислено: M=468.3135.

4-(4-Аминофенокси)-N-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)анилин 183b (метод К).



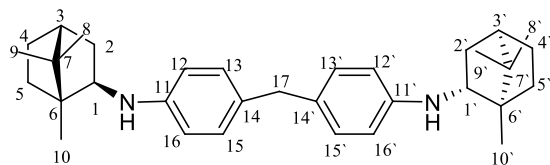
Выход 11%. Т_{плав}=118-120 °С. ЯМР 1H (500 МГц, CDCl₃,

δ, м. д., Гц): 0.83 (3H, с, Me-9), 0.95 (3H, с, Me-8), 1.06 (3H, с, Me-10), 1.18 – 1.26 (1H, м, Н-4эндо), 1.49 (1H, ддд, Н-5эндо, $^2J=13.0$, $J_{5эндо,4эндо}=9.4$, $J_{5эндо,4экзо}=4.4$), 1.71-1.78 (1H,

м, Н-5экзо), 1.75 (1H, д, Н-2эндо, $^2J=17.7$), 1.82-1.90 (2H, м, Н-4экзо, Н-3), 2.20 (1H, ддд, Н-2экзо, $^2J=17.7$, $J_{2экзо,3}=4.4$, $J_{2экзо,4экзо}=3.2$), 3.53 уш. с. (NH₂), 6.63 (2H, д, Н-19, Н-21, $J_{19,18(21,22)}=8.8$), 6.65 (2H, д, Н-12, Н-16, $J_{12,13}=8.8$). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 184.89 с (C-1), 154.21 с (C-14), 149.54 с (C-17), 146.79 с (C-11), 142.04 с (C-20), 120.47 д (C-12, C-16), 120.17 д (C-18, C-22), 118.18 д (C-13, C-15), 116.07 д (C-19, C-21), 53.85 с (C-6), 46.97 с (C-7), 43.71 д (C-3), 36.18 т (C-2), 31.93 т (C-5), 27.32 т (C-4), 19.44 к (C-9), 18.90 к (C-8), 11.12 к (C-

10). $[\alpha]_D^{31} = 28,2$ ($\text{CHCl}_3, c=0.56$). Найдено: m/z **334.2036** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{426} \text{O}_1\text{N}_2$. Вычислено: $\text{M}=334.2040$

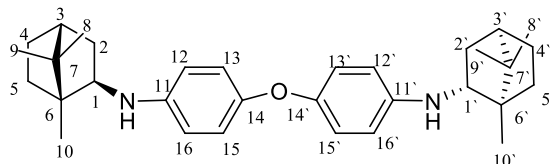
N,N'-(4,4'-Метиленбис(4,1-фенилен))бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин) 184a (метод G).



Выход **50%**. $T_{\text{пл}}=134$ °C. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., Гц): 0.86 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.92 (6H, с, Me-8, Me-8'), 1.02 с (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.13–1.30 (4H, м, H-4эндо, H-4'эндо, H-5эндо, H-5'эндо) 1.56–

1.81 (8H, м, H-2экзо, H-2'экзо, H-3, H-3', H-4экзо, H-4'экзо, H-5экзо, H-5'экзо), 1.87 (2H, дд, H-2эндо, H-2эндо', $^2J=12.7$, $J_{2\text{эндо},1\text{эндо}}=8.3$), 3.24 (2H, дд, H-1эндо, H-1'эндо, $J_{1\text{эндо},2\text{эндо}}=8.3$, $J_{1\text{эндо},2\text{экзо}}=4.6$), 3.62 уш. с. (2NH), 3.75 (2H, с, 2H-17), 6.49 (4H, д, H-12, H-12', H-16, H-16', $J_{12,13(16,15)}=8.2$), 6.96 (4H, д, H-13, H-13', H-15, H-15', $J_{13,12}=8.2$). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3, δ , м.д.): 146.1 с (C-11, C-11'), 130.0 с (C-14, C-14'), 129.3 д (C-13, C-13'), 129.3 д (C-15, C-15'), 112.5 д (C-12, C-12'), 112.5 д (C-16, C-16'), 61.6 д (C-1, C-1'), 48.6 с (C-6, C-6'), 47.0 с (C-7, C-7'), 45.1 д (C-3, C-3'), 40.7 т (C-2, C-2'), 39.9 т (C-17). 36.6 т (C-5, C-5'), 27.3 т (C-4, C-4'), 20.3 к (C-8, C-8'), 20.3 к (C-9, C-9'), 12.1 к (C-10, C-10'). Найдено: m/z **470.3656** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2^+$. Вычислено: $\text{M}=470.3649$.

N,N'-(4,4'-Оксибис(4,1-фенилен))бис(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин) 184b (метод G).

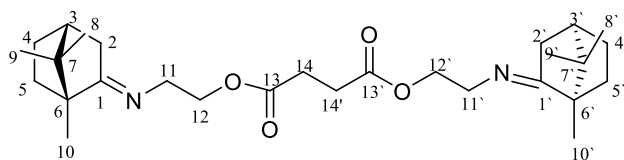


Выход **19%**. $T_{\text{плав}}=123-125$ °C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., Гц): 0.85 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.92 (6H, с, Me-8, Me-8'), 1.02 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.13 – 1.30 (2H, м, H-4эндо, H-4'эндо), 1.24 (2H, ддд,

H-5'эндо, H-5эндо, $^2J=13.0$, $J_{5\text{эндо},4\text{эндо}}=9.3$, $J_{5\text{эндо},4\text{экзо}}=4.2$), 1.61 (2H, ддд, H-5экзо, H-5'экзо', $^2J=13.0$, $J_{5\text{экзо},4\text{экзо}}=12.2$, $J_{5\text{экзо},4\text{эндо}}=4.2$), 1.64–1.80 (6H, м, H-2экзо, H-2'экзо, H-3, H-3', H-4экзо, H-4'экзо), 1.86 (2H, дд, H-2эндо, H-2эндо', $^2J=12.8$, $J_{2\text{эндо},1\text{эндо}}=8.3$), 3.21 (2H, дд, H-1эндо, H-1'эндо, $J_{1\text{эндо},2\text{эндо}}=8.3$, $J_{1\text{эндо},2\text{экзо}}=4.7$), 3.60 уш. с. (2NH), 6.50 (4H, д, H-12, H-12', H-16, H-16', $J_{12,13(16,15)}=8.8$), 6.80 (4H, дд, H-13, H-13', H-15, H-15', $J_{13,12}=8.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 149.3 с (C-14, C-14'), 143.7 с (C-11, C-11'), 129.3 д (C-15, C-15'), 119.3 д (C-13, C-13'), 113.4 д (C-12, C-12'), 112.5 д (C-16, C-16'). 62.1 д (C-1, C-1'), 48.5 с (C-6, C-6'), 47.0 с (C-7, C-7'), 45.1 д (C-3, C-3'), 40.6 т (C-2, C-2'), 36.7 т (C-5, C-5'), 27.3 т (C-4, C-4'), 20.4 к (C-8, C-8'), 20.4 к (C-9, C-9'), 12.2 к (C-10, C-10'). Найдено: m/z **472.3448** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{ON}_2$. Вычислено: $\text{M}=472.3450$

Бис(2-((E)-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этил)сукцинат 187a.

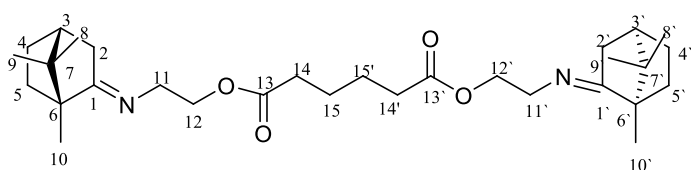
К раствору дихлорангидрида янтарной кислоты (0.002 моль, 3 г) в сухом CH_2Cl_2 добавили соединение **142** (0.005 моль, 1 г) при охлаждении, и Et_3N (4 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, затем промыли насыщенным раствором NaCl , экстрагировали серным эфиром 3×30 мл, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упарили. Очищали колоночной хроматографией на 15г SiO_2 , элюент хлороформ/метанол (100:0→0:10).



Выход **20%**. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.72 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.89 (6H, с, Me-10, Me-10'), 0.92 (6H, с, Me-8, Me-8'), 1.16 (2H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}, 5\text{эндо}}=9.3$, $\text{J}_{4\text{эндо}, 5\text{экзо}}=4.2$, H-4эндо, H-4'эндо), 1.30 (2H, ддд, $^2\text{J}=12.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}, 4\text{эндо}}=9.3$, $\text{J}_{5\text{эндо}, 4\text{экзо}}=4.5$, H-5эндо, H-5'эндо), 1.63 (2H, ддд, $^2\text{J}=\text{J}_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}}=12.3$, $\text{J}_{5\text{экзо}, 4\text{эндо}}=4.2$, H-5экзо, H-5'экзо), 1.82 (2H, д, $^2\text{J}=16.9$, H-2эндо, H-2'эндо), 1.82 (2H, дддд, $^2\text{J}=\text{J}_{4\text{экзо}, 5\text{экзо}}=12.3$, $\text{J}_{4\text{экзо}, 5\text{эндо}}=\text{J}_{4\text{экзо}, 3}=4.5$, $\text{J}_{4\text{экзо}, 2\text{экзо}}=3.2$, H-4экзо, H-4'экзо), 1.91 (2H, дд, $\text{J}_3, 2\text{экзо}=\text{J}_3$, $4\text{экзо}=4.5$, H-3, H-3'), 2.32 (2H, ддд, $^2\text{J}=16.9$, $\text{J}_{2\text{экзо}, 3}=4.5$, $\text{J}_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 2.54 (4H, с, H-14, H-14'), 3.37-3.49 (4H, м, H-11, H-11'), 4.22-4.31 (4H, м, H-12, H-12'). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 184.4 с (C-1, C-1'), 172.0 с (C-13, C-13'), 64.6 т (C-12, C-12'), 53.7 с (C-6, C-6'), 50.7 т (C-11, C-11'), 46.8 с (C-7, C-7'), 43.7 д (C-3, C-3'), 35.6 т (C-2, C-2'), 32.0 т (C-5, C-5'), 28.9 т (C-14, C-14'), 27.3 т (C-4, C-4'), 19.3 к (Me-9, Me-9'), 18.8 к (Me-10, Me-10'), 11.2 к (Me-8, Me-8'). $[\alpha]_D^{25}=21.2$ (CHCl_3 , $c=0.32$). Найдено: m/z **471.3212** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2$ Вычислено: $\text{M}=472.3296$.

Бис(2-((E)-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)етил)адипат **187b**.

Смесь адипиновой кислоты (0.29 г, 0.002 моль), оксалилхлорида (0.51 г, 0.004 моль) и N,N -диметилформамида (одна капля) кипятили в течение 4 часов, в атмосфере Ar . Удалили избыток оксалилхлорида с помощью ротационного испарителя. Затем полученный дихлорангидрид адипиновой кислоты был медленно добавлен к раствору иминоспирта **142** (0.005 моль, 0.78 г) при 0-5 °С, прикапали пиридин (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, в атмосфере Ar . За ходом реакции следили по данным ВЭЖХ. После завершения реакции добавили 10 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , экстрагировали CHCl_3 3×20 мл, сушили над Na_2SO_4 . Очищали колоночной хроматографией на 15г SiO_2 , элюент хлороформ/метанол (100:0→0:10).



Выход **15%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.70 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.90 (6H, с, Me-10, Me-10'), 0.92 (6H, с, Me-8, Me-8'), 1.15 м (2H, H-4эндо, H-4'эндо), 1.24-1.38 м (2H, H-5эндо, H-5'эндо), 1.57 м (4H, H-15, H-15'), 1.63 м (2H, H-5экзо, H-5'экзо),

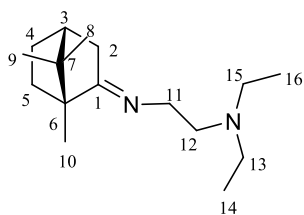
1.24-1.38 м (2H, H-5эндо, H-5'эндо), 1.57 м (4H, H-15, H-15'), 1.63 м (2H, H-5экзо, H-5'экзо),

1.75-1.83 м (4Н, Н-2эндо, Н-4экзо, Н-2'эндо, Н-4'экзо), 1.89 м (2Н, Н-3, Н-3'), 2.22 м (4Н, Н-14, Н-14'), 2.32 м (2Н, Н-2экзо, Н-2'экзо), 3.37-3.49 (4Н, м, Н-11, Н-11'), 4.22-4.31 (4Н, м, Н-12, Н-12'). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 183.8 с (С-1, С-1'), 172.9 с (С-13, С-13'), 63.9 т (С-12, С-12'), 53.3 с (С-6, С-6'), 50.4 т (С-11, С-11'), 46.4 с (С-7, С-7'), 43.4 д (С-3, С-3'), 33.5 т (С-2, С-2'), 33.4 т (С-5, С-5'), 31.7 т (С-14, С-14'), 27.0 т (С-4, С-4'), 23.9 т (С-15, С-15'), 19.0 к (Ме-9, Ме-9'), 18.4 к (Ме-10, Ме-10'), 10.9 к (Ме-8, Ме-8').

Взаимодействием камфоры с N,N-диэтилэтан-1,2-диамином.

К раствору (+)-камфоры (4 г, 26 ммоль) в 40 мл толуола добавили N,N-диэтилэтан-1,2-диамин (3 г, 26 ммоль), 0.2 мл $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в 3 мл толуола. Реакцию вели при постоянном кипячении в течение 10 ч с использованием насадки Дина-Старка. Контроль над реакцией осуществлялся с помощью ХМС. В реакционную смесь добавили насыщенный раствор NaCl , экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Очищали колоночной хроматографии на 35 г SiO_2 , элюент: хлороформ+ NH_4OH /этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

N¹,N¹-Диэтил-N²-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)этан-1,2-диамин 188.



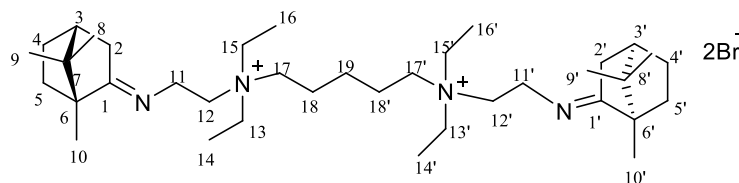
Выход 72%. **ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):** 0.65 (3Н, с, Ме-9), 0.81 (3Н, с, Ме-10), 0.84 (3Н, с, Ме-8), 0.92 (6Н, т, $J_{14,13}=7.1$, Ме-14 и Ме-16), 1.08 (1Н, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо},5\text{эндо}}=9.3$, $J_{4\text{эндо},5\text{экзо}}=4.2$, Н-4эндо), 1.24 (1Н, ддд, $^2J=12.3$, $J_{5\text{эндо},4\text{эндо}}=9.3$, $J_{5\text{эндо},4\text{экзо}}=4.5$, Н-5эндо), 1.54 (1Н, ддд, $^2J=J_{5\text{экзо},4\text{экзо}}=12.3$, $J_{5\text{экзо},4\text{эндо}}=4.2$, Н-5экзо), 1.73 (1Н, д, $^2J=16.9$, Н-2эндо), 1.73 (1Н, ддддд, $^2J=J_{4\text{экзо},5\text{экзо}}=12.3$, $J_{4\text{экзо},5\text{эндо}}=J_{4\text{экзо},3}=4.5$, $J_{4\text{экзо},2\text{экзо}}=3.2$, Н-4экзо), 1.81

(1Н, дд, $J_{3,2\text{экзо}}=J_{3,4\text{экзо}}=4.5$, Н-3), 2.24 (1Н, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, Н-2экзо), 2.45 и 2.45 (каждый 2Н, к, $J_{13,14}=7.1$, Н-13 и Н-15), 2.55 (2Н, т, $J_{12,11}=7.6$, Н-12), 3.18 и 3.25 (каждый 1Н, дт, $^2J=12.1$, $J_{11,12}=7.6$, Н-11). **^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 181.9 с (С-1), 53.2 т (С-12), 53.2 с (С-6), 50.7 т (С-11), 47.2 т (С-13 и С-15), 46.64 с (С-7), 43.61 д (С-3), 35.26 т (С-2), 31.89 т (С-5), 27.22 т (С-4), 19.29 к (С-9), 18.70 к (С-10), 11.71 к (С-14 и С-16), 11.14 к (С-8). $[\alpha]_D^{25}=18.7$ (CHCl_3 , $c=1.1$) Найдено: m/z 250.2402 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2$. Вычислено: $M=250.2404$.

Общая методика синтеза дикватернизованных солей (метод L).

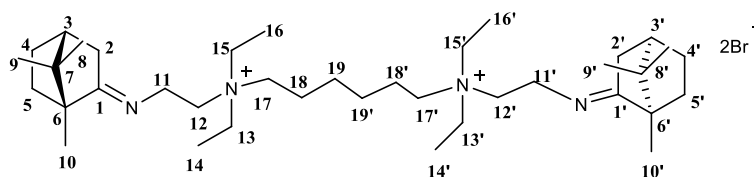
К раствору 0.5 г (2 ммоль) соединения **188** в сухом ацетонитриле добавили соответствующий дигалогенид (1 ммоль). Кипятили в присутствии каталитического количества K_2CO_3 в течение 10-30 ч. Растворитель упаривали, осадок промывали гексаном. Очищали колоночной хроматографией на 5 г SiO_2 , элюент: хлороформ+ NH_4OH /этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

N¹,N¹,N⁵,N⁵-Тетраэтил-N¹,N⁵-бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этил)пентан-1,5-диаминиум дибромид 189a (метод L).



В спектрах соединения наблюдали 50% дейтеро-замещение во 2-ом экзо-положении. Сигналы дейтеро-замещенного соединения, отличные от незамещенного, отмечены звездочкой. Выход **40%**. $T_{пл}=134-140^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.95 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.97 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.27-1.35 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.36 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-14, Me-16, Me-14', Me-16'), 1.45-1.53 (2H, м, H-19), 1.69-1.77 (2H, м, H-5экзо, H-5'экзо), 1.85-1.94 (6H, м, H-18, H-4экзо, H-18', H-4'экзо), 1.98 (2H, уш.с, H-2эндо*, H-2'эндо*), 1.99-2.02 (4H, м, H-3, H-2эндо, H-3', H-2'эндо), 2.01 (2H, д, $J_{3,4экзо}=4.5$, H-3*, H-3'*), 2.50 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2экзо,3}=4.5$, $J_{2экзо,4экзо}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.36-3.42 (4H, м, H-17, H-17'), 3.49 (8H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-15, H-13', H-15'), 3.52-3.56 (4H, м, H-12, H-12'), 3.56-3.68 (4H, м, H-11, H-11'). ЯМР ^{13}C (125МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.22 с (C-1, C-1'), 58.96 т (C-17, C-17'), 58.69 т (C-12, C-12'), 55.35 с (C-6, C-6'), 55.24 т (C-13, C-15, C-13', C-15'), 48.44 с (C-7, C-7'), 46.57 т (C-11, C-11'), 45.32 д (C-3, C-3'), 45.23 д (C-3*, C-3'*), 36.89 т (C-2, C-2'), 36.61 дт ($J_{\text{C,D}}=19.8$, CHD*-2), 33.13 т (C-5, C-5'), 28.06 т (C-4, C-4'), 28.03 т (C-4*), 24.39 т (C-19), 22.70 т (C-18, C-18'), 20.00 к (C-9, C-9'), 19.26 к (C-10, C-10'), 11.75 к (C-8, C-8'), 8.14 к (C-14, C-16, C-14', C-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ **285.279**. Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{N}_4$ $M=285.280$.

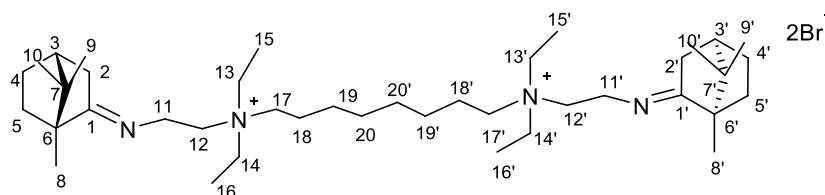
N¹,N¹,N⁶,N⁶-Тетраэтил-N¹,N⁶-бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтил)гексан-1,6-диаминиум дибромид 189b (метод L).



В спектрах соединения наблюдали 80% дейтеро-замещение во 2-ом экзо-положении. Сигналы дейтеро-замещенного соединения отличные от незамещенного отмечены звездочкой. Выход **47%**. $T_{пл}=220^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.94 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.97 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.27-1.35 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.35 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-14, Me-16, Me-14', Me-16'), 1.49-1.54 (4H, м, H-19, H-19'), 1.68-1.76 (2H, м, H-5экзо, H-5'экзо), 1.77-1.86 (4H, м, H-18, H-18'), 1.86-1.95 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.99 (2H, уш.с, H-2эндо*, H-2'эндо*), 1.98-2.00 (2H, м, H-3, H-3'), 2.00 (2H, д,

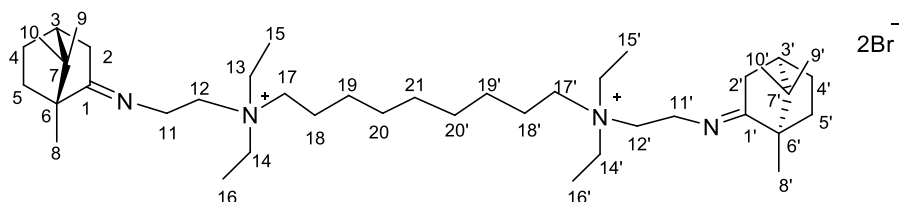
$J_{3,4\text{экзо}}=4.5$, H-3*, H-3'*), 2.00 (2H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо, H-2'эндо), 2.50 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.34-3.40 (4H, м, H-17, H-17'), 3.49 (8H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-15, H-13', H-15'), 3.52-3.56 (4H, м, H-12, H-12'), 3.65-3.68 (4H, м, H-11, H-11'). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.):** 188.1 с (C-1, C-1'), 59.2 т (C-17, C-17'), 58.6 т (C-12, C-12'), 55.3 с (C-6, C-6'), 55.2 т (C-13, C-15, C-13', C-15'), 48.4 с (C-7, C-7'), 46.6 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 45.2 д (C-3*, C-3'*), 36.9 т (C-2, C-2'), 36.6 дт ($J_{\text{C,D}}=19.8$, CHD*-2), 33.1 т (C-5, C-5'), 28.0 т (C-4, C-4'), 27.9 т (C-4*, C-4'*), 26.9 т (C-19, C-19'), 22.7 т (C-18, C-18'), 20.0 к (C-9, C-9'), 19.3 к (C-10, C-10'), 11.7 к (C-8, C-8'), 8.2 к (C-14, C-16, C-14', C-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ **292.787**. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_4$ $\text{M}=292.288$.

$\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^8, \text{N}^8$ -Тетраэтил- N^1, N^8 -бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтил)октан-1,8-диаминиум дибромид 189с (метод L).



В спектрах соединения наблюдали 20% дейтеро-замещение во 2-ом экзо-положении. Сигналы дейтеро-замещенного соединения отличные от незамещенного отмечены звездочкой. Выход 77%. $T_{\text{пл}}=167-175$ °С. **ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., J/Гц):** 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.94 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.98 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.25-1.32 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.34 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'), 1.38-1.50 (8H, м, H-19, H-20, H-19', H-20'), 1.70-1.82 (6H, м, H-18, H-5экзо, H-18', H-5'экзо), 1.88-1.94 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.94-2.00 (4H, м, H-2эндо, H-2эндо*, H-3, H-3*), 2.48 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.30-3.35 (4H, м, H-17, H-17'), 3.45 (8H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-14, H-13', H-14'), 3.48-3.54 (4H, м, H-12, H-12'), 3.54-3.64 (4H, м, H-11, H-11'). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.):** 188.2 с (C-1, C-1'), 59.4 т (C-17, C-17'), 58.6 т (C-12, C-12'), 55.4 с (C-6, C-6'), 55.0 т (C-13, C-14, C-13', C-14'), 48.4 с (C-7, C-7'), 46.5 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 45.2 д (C-3*, C-3'*), 36.8 т (C-2, C-2'), 36.5 дт ($^1J_{\text{C,D}}=19.7$, CHD-2*, CHD-2'*), 33.1 т (C-5, C-5'), 30.2 т (C-20, C-20'), 28.1 т (C-4, C-4'), 28.0 т (C-4*, C-4'*), 27.4 т (C-19, C-19'), 22.9 т (C-18, C-18'), 19.9 к (Me-9, Me-9'), 19.2 к (Me-10, Me-10'), 11.7 к (Me-8, Me-8'), 8.0 к (Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ **306.28**. Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{N}_4$ $\text{M}=306.30$. $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 693.47. Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{BrN}_4$ $\text{M}=691.52$.

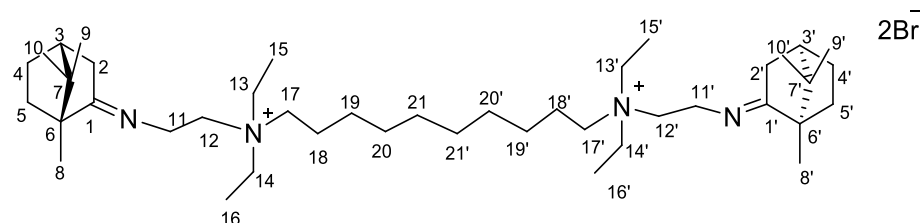
$\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^9, \text{N}^9$ -Тетраэтил- N^1, N^9 -бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтил)нонан-1,9-диаминиум дибромид 189d (метод L).



В спектрах соединения наблюдали 60% дейтеро-замещение во 2-ом экзо-положении.

Сигналы дейтеро-замещенного соединения отличные от незамещенного отмечены звездочкой. Выход **86%**. $T_{пл}=160-164\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.94 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.97 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.26-1.33 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.34 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'), 1.36-1.46 (10H, м, H-19, H-20, H-21, H-19', H-20'), 1.70-1.80 (6H, м, H-18, H-5экзо, H-18', H-5'экзо), 1.86-1.94 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.94-2.03 (4H, м, H-2эндо, H-2эндо*, H-3, H-3*, H-2'эндо, H-2'эндо*, H-3', H-3'*), 2.48 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2экзо,3}=4.5$, $J_{2экзо,4экзо}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.30-3.35 (4H, м, H-17, H-17'), 3.45 (8H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-14, H-13', H-14'), 3.48-3.54 (4H, м, H-12, H-12'), 3.54-3.64 (4H, м, H-11, H-11'). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.2 с (C-1, C-1'), 59.4 т (C-17, C-17'), 58.6 т (C-12, C-12'), 55.3 с (C-6, C-6'), 55.0 т (C-13, C-15, C-13', C-15'), 48.4 с (C-7, C-7'), 46.5 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 45.2 д (C-3*, C-3'*), 36.8 т (C-2, C-2'), 36.5 дт ($^1J_{\text{C,D}}=19.7$, CHD-2*, CHD-2'*), 33.1 т (C-5, C-5'), 30.5 т (C-21, C-21'), 30.2 т (C-20, C-20'), 28.1 т (C-4, C-4'), 28.0 т (C-4*, C-4'*), 27.4 т (C-19, C-19'), 22.9 т (C-18, C-18'), 19.9 к (Me-9, Me-9'), 19.2 к (Me-10, Me-10'), 11.7 к (Me-8, Me-8'), 7.9 к (Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ **313.813**. Вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{N}_4$ $\text{M}=313.311$. $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 707.512. Вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{BrN}_4$ $\text{M}=705.540$.

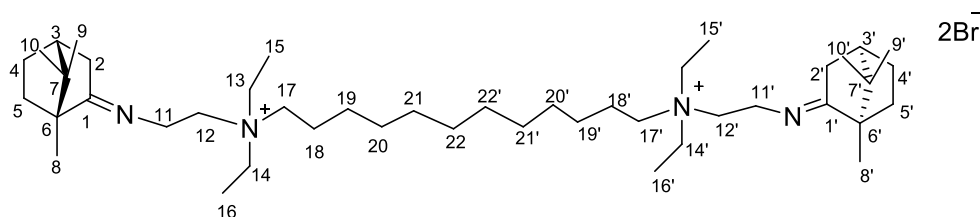
$\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^{10}, \text{N}^{10}$ -Тетраэтил- $\text{N}^1, \text{N}^{10}$ -бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбисцикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтил)декан-1,10-диаминиум дибромид 189e (метод L).



Выход **71%**. $T_{пл}=160-170\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.94 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.98 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.26-1.32 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.33 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'), 1.36-1.46 (12H, м, H-19, H-20, H-21, H-19', H-20', H-21'), 1.70-1.79 (6H, м, H-18, H-5экзо, H-18', H-5'экзо), 1.89-1.94 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.96 (2H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо, H-2'эндо), 2.01 (2H, дд, $J_{2экзо}=J_{3,4экзо}=4.5$, H-3, H-3'), 2.48 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2экзо,3}=4.5$, $J_{2экзо,4экзо}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.31-3.35 (4H, м, H-17, H-17'), 3.44 (8H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-14, H-13', H-14'), 3.48-3.54 (4H, м,

H-12, H-12'), 3.54-3.61 (4H, м, H-11, H-11'). ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.2 с (C-1, C-1'), 59.3 т (C-17, C-17'), 58.5 т (C-12, C-12'), 55.4 с (C-6, C-6'), 54.9 т (C-13, C-14, C-13', C-14'), 48.4 с (C-7, C-7'), 46.5 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 36.8 т (C-2, C-2'), 33.1 т (C-5, C-5'), 30.5 т (C-21, C-21'), 30.3 т (C-20, C-20'), 28.1 т (C-4, C-4'), 27.5 т (C-19, C-19'), 22.9 т (C-18, C-18'), 19.9 к (Me-9, Me-9'), 19.3 к (Me-10, Me-10'), 11.7 к (Me-8, Me-8'), 7.9 к (Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ 320.30. Вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{N}_4$ $M=320.31$.

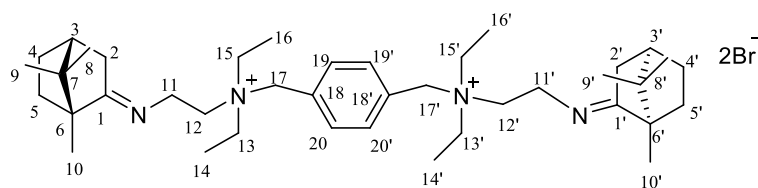
$\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^{12}, \text{N}^{12}$ -Тетраэтил- $\text{N}^1, \text{N}^{12}$ -бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтила)додекан-1,12-диаминиум дибромид 189f (метод L).



В спектрах соединения наблюдали 50% дейтеро-замещение во 2-ом экзо-положении. Сигналы дейтеро-замещенного соединения отличные от незамещенного отмечены звездочкой.

Выход 60%. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.78 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.94 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.99 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.26-1.33 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.33 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'), 1.36-1.46 (8H, м, H-19, H-20, H-19', H-20'), 1.70-1.80 (6H, м, H-18, H-5экзо, H-18', H-5'экзо), 1.86-1.94 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.94-2.03 (4H, м, H-2эндо, H-2эндо*, H-3, H-3*, H-2'эндо, H-2'эндо*, H-3', H-3'), 2.48 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.30-3.35 (4H, м, H-17, H-17'), 3.44 (8H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-14, H-13', H-14'), 3.48-3.54 (4H, м, H-12, H-12'), 3.54-3.64 (4H, м, H-11, H-11'). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.1 с (C-1, C-1'), 59.4 т (C-17, C-17'), 58.6 т (C-12, C-12'), 55.3 с (C-6, C-6'), 54.9 т (C-13, C-14, C-13', C-14'), 48.4 с (C-7, C-7'), 46.5 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 45.2 д (C-3*, C-3'*), 36.8 т (C-2, C-2'), 36.5 дт ($^1J_{\text{C,D}}=19.7$, CHD-2*, CHD-2'*), 33.1 т (C-5, C-5'), 30.6 т (C-21, C-22, C-21', C-22'), 30.3 т (C-20, C-20'), 28.1 т (C-4, C-4'), 28.0 т (C-4*, C-4'*), 27.5 т (C-19, C-19'), 22.9 т (C-18, C-18'), 19.9 к (Me-9, Me-9'), 19.3 к (Me-10, Me-10'), 11.7 к (Me-8, Me-8'), 7.9 к (Me-15, Me-16, Me-15', Me-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ 334.333. Вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{84}\text{N}_4$ $M=334.334$.

N, N' -(1,4-Фениленбис(метиле))бис(N, N -диэтил-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)аминоэтанаминиум) дибромид 190 (метод L).

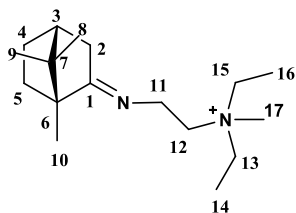


Выход **68%**. $T_{пл}=170-175\text{ }^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.81 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.96 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.98 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.28-1.40 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.49 (12H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-14, Me-16, Me-14', Me-16'), 1.71-1.79 (2H, м, H-5экзо, H-5'экзо), 1.90-1.97 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 2.01 (2H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо, H-2'эндо), 2.04 (2H, дд, $J_3, 2_{экзо}=J_3, 4_{экзо}=4.5$, H-3, H-3'), 2.53 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2_{экзо},3}=4.5$, $J_{2_{экзо},4_{экзо}}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.42 и 3.43 (каждый 4H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13, H-15, H-13', H-15'), 3.50-3.56 (4H, м, H-12, H-12'), 3.65-3.80 (4H, м, H-11, H-11'), 4.78 (4H, с, H-17, H-17'), 7.81 (4H, с, H-19, H-20, H-19', H-20'). ЯМР ^{13}C (125МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.5 с (C-1, C-1'), 134.9 д (C-19, C-20, C-19', C-20'), 131.6 с (C-18, C-18'), 61.9 т (C-17, C-17'), 58.3 т (C-12, C-12'), 55.5 с (C-6, C-6'), 54.9 т (C-13, C-15, C-13', C-15'), 48.5 с (C-7, C-7'), 46.8 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 36.9 т (C-2, C-2'), 33.1 т (C-5, C-5'), 28.1 т (C-4, C-4'), 20.0 к (C-9, C-9'), 19.2 к (C-10, C-10'), 11.8 к (C-8, C-8'), 8.5 к (C-14, C-16, C-14', C-16'). ESI: m/z $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ **302.276**. Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{N}_4$ $\text{M}=302.272$.

Синтез монокватернизованных солей (метод М).

К раствору аминимина **188** 1 г (4 ммоль) в сухом ацетонитриле добавили избыток соответствующего галогенида и каталитическое количество K_2CO_3 . Выдерживали при слабом нагревании в течение пяти дней. Отфильтровали K_2CO_3 , растворитель упарили. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на 10г SiO_2 , элюент: хлороформ+ NH_4OH /этилацетат (100:0 $\rightarrow$ 0:100)+метанол (1%).

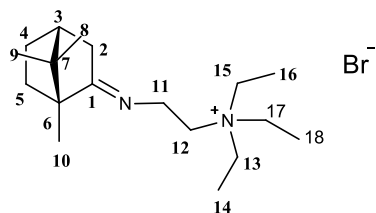
N,N-Диэтил-**N**-метил-2-((**1R,4R**)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этанаминиум йодид **191** (метод М).



Выход **19%**. ЯМР ^1H (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.70 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, с, Me-8), 0.89 (3H, с, Me-10), 1.17-1.23 (2H, м, H-4эндо, H-5эндо), 1.23 (6H, т, $J_{14,13}=7.1$, Me-14 и Me-16), 1.58-1.70 (1H, м, H-5экзо), 1.75-1.86 (1H, м, H-4экзо), 1.88 (1H, д, $^2J=16.9$, H-2эндо), 1.95 (1H, дд, $J_3, 2_{экзо}=J_3, 4_{экзо}=4.5$, H-3), 2.39 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2_{экзо},3}=4.5$, $J_{2_{экзо},4_{экзо}}=3.2$, H-2экзо), 2.98 (3H, с, Me-17), 3.35 (4H, к, $J_{13,14}=7.1$, H-13 и H-15), 3.41-3.55 (4H, м, H-12 и H-11). ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 183.9 с (C-1), 59.8 т (C-12), 56.2 т (C-13 и C-15), 53.5 с (C-6), 47.1 к (Me-17), 46.8 с (C-7), 44.9 т (C-11), 43.2 д (C-3), 35.3 т (C-2), 31.6 т (C-5), 26.8 т (C-4), 19.3 к (Me-9), 18.7 к (Me-10), 11.2 к (Me-8), 7.7 к (Me-14 и Me-16). ESI: m/z $[\text{M}-\text{I}]^+$ **265.261**, (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_2$) **265.264**.

N,N,N-триэтил-2-((**1R,4R**)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этанаминиум бромид **192** (метод М).

В спектрах соединения наблюдали 60% дейтеро-замещение во 2-ом экзо-положении. Сигналы дейтеро-замещенного соединения отличные от незамещенного отмечены звездочкой.

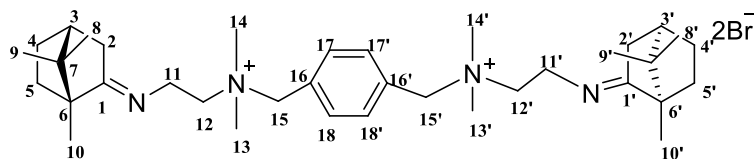


Выход 25%. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., J/Гц):

0.78 (3H, с, Me-9), 0.94 (3H, с, Me-8), 0.97 (3H, с, Me-10), 1.25-1.32 (2H, м, H-4_{эндо}, H-5_{эндо}), 1.34 (9H, тт, $J_{14,13}=7.2$, $^3J_{14,N}=1.8$, Me-14, Me-16 и Me-18), 1.70-1.77 (1H, м, H-5_{экзо}), 1.88-2.02 (3H, м, H-4_{экзо}, H-2_{эндо} и H-3), 2.48 (1H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо}}$,

$^3J=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, H-2_{экзо}), 3.43 (6H, к, $J_{13,14}=7.2$, H-13, H-15 и H-17), 3.47-3.51 (2H, м, H-12), 3.51-3.65 (2H, м, H-11). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.1 с (C-1), 57.9 тт ($^1J_{C,N}=2.8$, C-12), 55.35 с (C-6), 54.5 тт ($^1J_{C,N}=2.8$, C-13, C-15, C-17), 48.4 с (C-7), 46.4 т (C-11), 45.3 д (C-3), 45.2 д (C-3*), 36.8 т (C-2), 36.5 дт ($^1J_{C,D}=19.9$, CHD-2*), 33.1 т (C-5), 28.1 т (C-4), 28.0 т (C-4*), 19.9 к (Me-9), 19.2 к (Me-10), 11.6 к (Me-8), 7.9 (Me-14, Me-16 и Me-18). ESI: m/z $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 279.277, (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_2$) 279.280.

N,N'-(1,4-Фениленбис(метилен))бис(N,N-диметил-2-(((1R,4R)-1,7,7-триметилбисцикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этанаминиум) дибромид 193 (метод L).

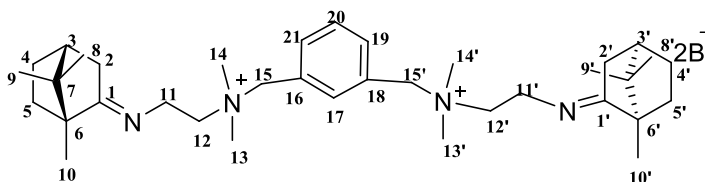


Выход 57%. $T_{\text{пл}}=185-188$ °С. ЯМР ^1H

(500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.80 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.96 (6H, с, Me-8, Me-8'), 0.98 (6H, с, Me-

10, Me-10'), 1.28-1.40 (4H, м, H-4_{эндо}, H-5_{эндо}, H-4'_{эндо}, H-5'_{эндо}), 1.71-1.79 (2H, м, H-5_{экзо}, H-5'_{экзо}), 1.88-1.95 (2H, м, H-4_{экзо}, H-4'_{экзо}), 1.98-2.05 (4H, м, H-2_{эндо}, H-3, H-2'_{эндо}, H-3'), 2.01 (2H, уш.с, H-2_{эндо}*, H-2'_{эндо}*), 2.02 (2H, д, $J_{3,4\text{экзо}}=4.5$, H-3*, H-3'*), 2.53 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, H-2_{экзо}, H-2'_{экзо}), 3.21 и 3.21 (каждый 6H, с, Me-13, Me-14, Me-13', Me-14'), 3.66-3.72 (4H, м, H-12, H-12'), 3.72-3.83 (4H, м, H-11, H-11'), 4.83 (4H, с, H-15, H-15'), 7.84 (4H, с, H-17, H-18, H-17', H-18'). ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{NEt}_3$, δ , м.д.): 188.6 с (C-1, C-1'), 135.1 д (C-17, C-18, C-17', C-18'), 131.7 с (C-16, C-16'), 68.9 т (C-15, C-15'), 65.2 т (C-12, C-12'), 55.4 с (C-6, C-6'), 51.5 к (C-13, C-14, C-13', C-14'), 48.5 с (C-7, C-7'), 47.2 т (C-11, C-11'), 45.3 д (C-3, C-3'), 45.2 д (C-3*, C-3'*), 36.9 т (C-2, C-2'), 36.7 дт ($^1J_{C,D}=19.7$, CHD-2*, CHD-2'*), 33.1 т (C-5, C-5'), 28.0 т (C-4, C-4'), 28.0 т (C-4*, C-4'*), 19.9 к (C-9, C-9'), 19.3 к (C-10, C-10'), 11.7 к (C-8, C-8'). ESI: m/z $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 627.394, (вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{Br}$) 627.400, $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ 274.239, (вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_4$) 274.240.

N,N'-(1,3-фениленбис(метилен))бис(N,N-диметил-2-((E)-((1R,4R)-1,7,7-триметилбисцикло[2.2.1]гептан-2-илиден)амино)этанаминиум)дибромид 194 (метод L).

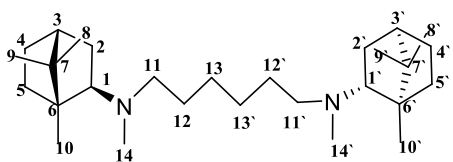


ЯМР ^1H (500 МГц, CD_3OD , δ , ppm, J/Hz): 0.77 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.93 (6H, с, Me-8, Me-8), 0.95 (6H, с, Me-10, Me-10'), 1.25-1.37 (4H, м, H-4эндо, H-5эндо, H-4'эндо, H-5'эндо), 1.66-1.78 (2H, м, H-5'экзо, H-5экзо), 1.83-1.93 (2H, м, H-4экзо, H-4'экзо), 1.95-2.05 (4H, м, H-2эндо, H-3, H-2'эндо, H-3'), 2.51 (2H, ддд, $^2J=16.9$, $J_{2\text{экзо},3}=4.5$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$, H-2экзо, H-2'экзо), 3.17 (6H, с, Me-13, Me-14, Me-13', Me-14'), 3.62-3.68 (4H, м, H-12, H-12'), 3.70-3.82 (4H, м, H-11, H-11'), 4.80 (4H, с, H-15, H-15'), 7.66-7.76 (1H, м, H-17), 7.87-7.95 (2H, м, H-19, H-21), 8.08 (1H, с, H-20). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CD_3OD , δ , м.д.):** 187.1 с (C-1, C-1), 137.6 д (C-17), 135.08 д (C-18, C-16), 129.5 д (C-19,21), 128.6 с (C-20), 67.4 т (C-15, 15'), 63.7 т (C-12, C-12'), 53.8 с (C-6, C-6'), 49.8 к (C-13, C-14, C-13', C-14'), 45.50 с (C-7, C-7'), 47.18 т (C-11, C-11'), 43.6 д (C-3, C-3'), 35.5 т (C-2, C-2'), 31.5 т (C-5, C-5'), 29.04 т (C-4, C-4'), 18.5 к (C-9, 9'), 17.8 к (C-10, 10'), 10.2 к (C-8, 8'). ESI: m/z $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 627.396, (расчет для $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{Br}$) 627.400, $[\text{M}-2\text{Br}]^{2+}$ 274.239, (вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_4$) 274.240.

Методика метилирования аминов диметилсульфатом (метод H).

К раствору (0.77 ммоль) соответствующего амина в метаноле при перемешивании добавили 0.52 г (3.8 ммоль) K_2CO_3 , 0.189 мл (1.88 ммоль) диметилсульфата. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение двух дней. Затем добавили 10 мл 5% NaOH , насыщенный раствор NaCl . Экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили Na_2SO_4 , удалили растворитель. Полученный продукты очищали колоночной хроматографией на 10 г SiO_2 , элюент гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол(1%), 1 капля Et_3N .

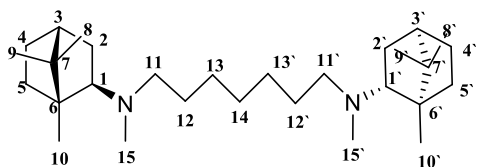
N^1, N^6 -Диметил- N^1, N^6 -бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)гексан-1,6-диамин 195b (метод H).



Выход 13%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.77 с (6H, Me-9, Me-9'), 0.92 с (6H, Me-8, Me-8'), 0.95 с (6H, Me-10, Me-10'), 0.98-1.06 м (4H, H-4эндо, H-4эндо', H-5эндо, H-5эндо'), 1.18-1.26 м (4H, 2H-13, 2H-13'), 1.37 дд (2H, H-2эндо, H-2эндо', $^2J=12.6$, $J_{2\text{эндо},1\text{эндо}}=8.8$ Гц), 1.31-1.50 м (6H, H-5экзо, H-5'экзо, 2H-12, 2H-12'), 1.57 дд (2H, H-3, H-3', $J_{3,2\text{экзо}}=J_{3,4\text{экзо}}=4.3$ Гц), 1.59-1.69 м (H-4экзо, H-4'экзо), 1.85 ддд (H-2экзо, H-2экзо', $^2J=12.6$, $J_{2\text{экзо},1\text{эндо}}=6.0$, $J_{2\text{экзо},3}=4.3$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$ Гц), 2.14 с (6H, Me-14, Me-14'), 2.15 дд (H-1эндо, H-1'эндо, $J_{1\text{эндо},2\text{эндо}}=8.5$, $J_{1\text{эндо},2\text{экзо}}=6.0$ Гц), 2.18 ддд (H-11a, H-11'a, $^2J=12.8$, $J_{11a,12a}=9.8$, $J_{11a,12b}=5.4$ Гц), 2.39 ддд (H-11b, H-11'b, $^2J=12.8$, $J_{11b,12b}=10.0$, $J_{11b,12a}=5.4$ Гц). **ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 73.23 д (C-1, C-1'), 34.93 т (C-2, C-2'), 44.91 д (C-3, C-3'), 27.31 т (C-4, C-4'),

37.22 т (C-5, C-5'), 49.38 с (C-6, C-6'), 46.94 с (C-7, C-7'), 19.61 к (C-8, C-8'), 20.72 к (C-9, C-9'), 14.39 к (C-10, C-10'), 57.33 т (C-11, C-11'), 26.94 т (C-12, C-12'), 27.47 т (C-13, C-13'), 40.80 к (C-14, C-14'). $[\alpha]_D^{28} = -85.6$ (CHCl₃ с = 0.5). Найдено: m/z **416.4125** [M]⁺ C₂₈H₅₂N₂. Вычислено: **M=416.4127**.

N¹,N⁷-Диметил-N¹,N⁷-бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)гептан-1,7-диамин 195с (метод *H*).



Выход **36%**. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.77 с (6H, Me-9, Me-9'), 0.91 с (6H, Me-8, Me-8'), 0.95 с (6H, Me-10, Me-10'), 0.98-1.05 м (4H, H-4эндо, H-4эндо', H-5эндо, H-5эндо'), 1.17-1.31 м (6H, 2H-13, 2H-13', 2H-14),

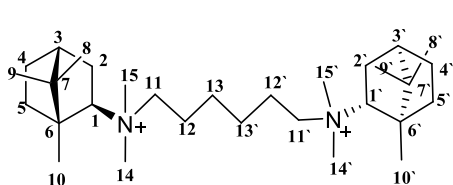
1.37 дд (2H, H-2эндо, H-2эндо', ²J=12.4, J_{2эндо,1эндо}=8.6 Гц), 1.32-1.44 м (6H, H-5экзо, H-5экзо', 2H-12, 2H-12'), 1.57 дд (2H, H-3, H-3', J_{3,2экзо}=J_{3,4экзо}=4.3 Гц), 1.60-1.68 м (H-4экзо, H-4экзо'), 1.85 ддд (2H, H-2экзо, H-2экзо', ²J=12.4, J_{2экзо,1эндо}=6.1, J_{2экзо,3}=4.3, J_{2экзо,4экзо}=3.2 Гц), 2.14 с (6H, Me-15, Me-15'), 2.15 дд (H-1эндо, H-1эндо', J_{1эндо,2экзо}=8.6, J_{1эндо,2экзо}=6.1 Гц), 2.18 ддд (H-11a, H-11'a, ²J=12.8, J_{11a,12a} = 9.8, J_{11a,12b}=5.3 Гц), 2.40 ддд (H-11b, H-11'b, ²J=12.8, J_{11b,12b}=10.2, J_{11b,12a}=5.4 Гц).

ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 73.21 д (C-1, C-1'), 34.92 т (C-2, C-2'), 44.92 д (C-3, C-3'), 27.32 т (C-4, C-4'), 37.22 т (C-5, C-5'), 49.37 с (C-6, C-6'), 46.94 с (C-7, C-7'), 19.61 к (C-8, C-8'), 20.73 к (C-9, C-9'), 14.37 к (C-10, C-10'), 57.33 т (C-11, C-11'), 26.86 т (C-12, C-12'), 27.44 т (C-13, C-13'), 29.66 к (C-14), 40.82 к (C-15, C-15'). $[\alpha]_D^{28} = 85.6$ (CHCl₃, с=0.5). Найдено: m/z **430.4282** [M]⁺ C₂₉H₅₄N₂. Вычислено: **M=430.4283**.

Метилирование третичных аминов йодистым метилом (метод J).

К раствору (0.64 ммоль) соответствующего амина в метаноле при перемешивании добавили 0.5 г K₂CO₃ и 2 мл йодистого метила (CH₃I). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение двух недель. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола.

N¹,N¹,N⁶,N⁶-Тетраметил-N¹,N⁶-бис((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)гексан-1,6-диамин 196b (метод J).

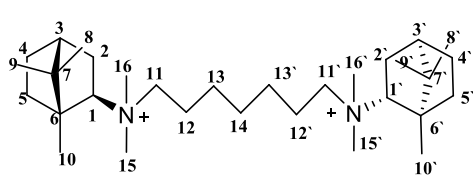


Выход **40%**. T_{пл}=196-197 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.86 с (6H, Me-9, Me-9'), 0.99 с (6H, Me-8, Me-8'), 1.21 с (6H, Me-10, Me-10'), 1.22 ддд (2H, H-4эндо, H-4'эндо ²J=12.2, J_{4эндо,5эндо}=9.2, J_{4эндо,5экзо}=5.3), 1.33 – 1.40 м (4H, 2H-13, 2H-13')

1.40 ддд (2H, H-5эндо, H-5'эндо, ²J=12.8, J_{5эндо,4эндо}=9.2, J_{5эндо,4экзо}=3.3), 1.56 ддд (2H, H-5экзо, H-5'экзо, ²J=12.8, J_{5экзо,4экзо}=12.2, J_{5экзо,4эндо}=5.3) 1.72 дд (2H, H-2эндо, H-2'эндо, ²J=12.6,

$J_{2\text{эндо},1\text{эндо}}=8.8$), 1.81 дд (2H, H-3, H-3', $J_{3,2\text{экзо}} = J_{3,4\text{экзо}}=4.2$), 1.67 – 1.84 м (6H, H-4экзо, H-4'экзо, 2H-12, 2H-12'), 2.25 дддд (2H, H-2экзо, H-2'экзо, $^2J=12.6$, $J_{2\text{экзо},1\text{эндо}}=7.2$, $J_{2\text{экзо},3}=4.3$, $J_{2\text{экзо},4\text{экзо}}=3.2$), 3.00 с (6H, Me-14, Me-14'), 3.08 с (6H, Me-15, Me-15'), 3.22–3.37 м (4H, 2H-11, 2H-11'), 3.63 дд (2H, H-1эндо, H-1'эндо, $J_{1\text{эндо},2\text{эндо}}=8.8$, $J_{1\text{эндо},2\text{экзо}}=7.2$). **ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 80.3 д (C-1, C-1'), 32.6 т (C-2, C-2'), 43.3 д (C-3, C-3'), 25.3 т (C-4, C-4'), 40.1 т (C-5, C-5'), 50.9 с (C-6, C-6'), 47.5 с (C-7, C-7'), 21.1 к (C-8, C-8'), 21.6 к (C-9, C-9'), 13.9 к (C-10, C-10'), 64.3 т (C-11, C-11), 22.0 т (C-12, C-12'), 25.3 т (C-13, C-13'), 49.8 к (C-14, C-14'), 50.23к (C-15, C-15').

$\text{N}^1, \text{N}^7, \text{N}^7$ -Тетраметил- N^1, N^7 -бис(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)гептан-1,7-диамин 196с (метод J).



Выход 52%. $T_{\text{пл}}=200-205$ °С. **ЯМР ^1H (400 МГц,**

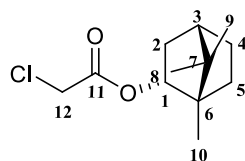
$\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д): 0.85 с (6H, Me-9, Me-9'), 0.99 с (6H, Me-8, Me-8'), 1.20 с (6H, Me-10, Me-10'), 1.3 м (2H, H-4эндо, H-4'эндо), 1.31-1.35 м (6H, 2H-13, 2H-13', 2H-

14), 1.40 м (2H, H-5эндо, H-5'эндо), 1.6 м (2H, H-5экзо, H-5'экзо) 1.75м (2H, H-2эндо, H-2'эндо), 1.80 м (2H, H-3, H-3'), 1.82 м (2H, H-4экзо, H-4'экзо, 2H-12, 2H-12'), 2.25 м (2H, H-2экзо, H-2'экзо), 3.03 с (6H, Me-14, Me-14'), 3.15 с (6H, Me-15, Me-15'), 3.3 м (4H, 2H-11, 2H-11'), 3.7 м (2H, H-1эндо, H-1'эндо).

Синтез производных (-)-борнеола.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 2-хлорацетат 197.

К раствору (-)-борнеола 0.03 моль и Et_3N 0.03 моль в 20 мл сухого CH_2Cl_2 при 15-18°С в атмосфере Ar прибавляли 0.05 моль хлорангидрида хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали и оставили на 12 ч при температуре 23-25 °С. Затем добавили насыщ. NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель упарили. Полученный продукт очищали вакуумной перегонкой $T_{\text{кип}}=104$



°С/ 5 мл.рт.ст.

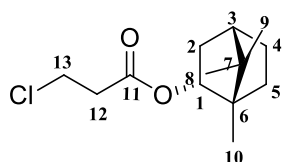
Выход 65%. **ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д):** 0.81 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 0.98 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{к}}=3.5$, H-2H), 1.17-1.33 (2H, м, H-4H, H-5к), 1.67 (1H, дд, $J_{3, 2\text{к}}=J_{3, 4\text{к}}=4.6$, H-3), 1.69-1.79

(1H, м, H-4к), 1.90 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{к}}=4.4$, H-5H), 2.30-2.40 (1H, м, H-2к), 4.03 (2H, с, H-12), 4.94 (1H, ддд, $J_{1\text{к}, 2\text{к}}=10.0$, $J_{1\text{к}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{к}, 5\text{к}}=2.2$, H-1к). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 167.30 с (C-11), 81.98 д (C-1), 48.86 с (C-6), 47.81 с (C-7), 44.75 д (C-3), 41.11 д (C-12), 36.50 т (C-2), 27.82 т (C-4), 26.82 т (C-5), 19.57 к (Me-9), 18.69 к (Me-10), 13.32 к (Me-8). Спектральные характеристики совпадают с представленными в работе [130].

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 3-хлорпропаноат 198.

К раствору 3-хлорпропановой кислоты в CH_2Cl_2 добавили избыток $(\text{COCl})_2$ и каплю ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. в атмосфере Ar . Избыток $(\text{COCl})_2$ удалили на ротационном испарителе, полученный хлорангидрид использовали свежеприготовленный.

Далее к раствору (-)-борнеола 0.03 моль и Et_3N 0.03 моль в 20 мл сухого CH_2Cl_2 при 15-18°C в атмосфере Ar прибавляли 0.03 моль свежеприготовленного хлорангидрида 3-хлорпропановой кислоты. Реакционную смесь перемешивали и оставили на 24 ч при 23-25 °C. Осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, в фильтрат добавляли CH_2Cl_2 , промывали насыщ. NaCl , сушили безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель упарили. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя в качестве элюента гексан/этилацетат (100:0→0:100).

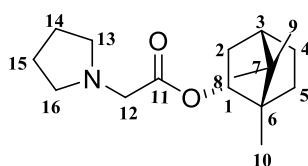


Выход 59%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.80 (3H, с, Me-9), 0.84 (3H, с, Me-10), 0.87 (3H, с, Me-8), 0.97 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.16-1.33 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.65 (1H, дд, $J_{3, 2\text{K}}=J_{3, 4\text{K}}=4.6$, H-3), 1.67-1.77 (1H, м, H-4экзо), 1.89 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, H-5эндо), 2.33 (1H, м, H-2экзо), 2.77 (2H, т, $J=6.6$ Гц, H-12), 3.74 (2H, т, $J=6.6$ Гц, H-13), 4.91 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 170.40 с (C-11), 80.50 д (C-1), 48.69 с (C-6), 47.69 с (C-7), 44.71 д (C-3), 39.18 д (C-13), 37.80 д (C-12), 36.54 т (C-2), 27.85 т (C-4), 26.97 т (C-5), 19.55 к (Me-9), 18.69 к (Me-10), 13.34 к (Me-8). $[\alpha]_D^{27} = -36.2$ (CHCl_3 , $c=0.7$). Найдено: m/z 244.1225 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$. Вычислено: $M=244.1222$.

Общая методика синтеза эфиров 199-216 (метод N).

Смесь 1 экв соединения 197 или 198, 1.1 экв соответствующего амина, 1 экв Et_3N в 15 мл MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение суток, затем растворитель упарили. К сухому остатку добавили 20 мл EtOAc и промыли насыщенным раствором NaCl , водный слой ещё раз экстрагировали EtOAc . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упарили. Остаток хроматографировали на SiO_2 , используя в качестве элюента гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

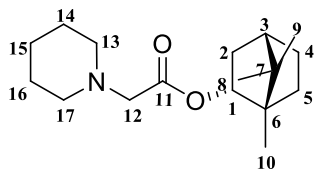
(1S,4S)-1,7,7-Триметилбисцикло[2.2.1]гептан-2-ил 2-(пирролидин-1-ил)ацетат 199 (метод N).



Выход 82%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д., Гц): 0.79 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-10), 0.87 (3H, с, Me-8), 0.95 (1H, м, H-2эндо), 1.15-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.64 (1H, м, H-3), 1.64-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.79 (4H, м, H-14, H-15), 1.85-1.95 (1H, м, H-5эндо), 2.28-2.37 (1H, м, H-2экзо), 2.60-2.67 (4H, м, 2H-13, 2H-16), 3.33 (2H, с, H-12), 4.92 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.00 с (C-11), 79.97 д (C-1),

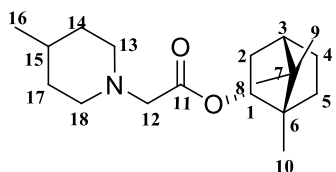
56.54 т (C-12), 53.57 т (C-13, C-16), 48.64 с (C-6), 47.72 с (C-7), 44.65 д (C-3), 36.60 т (C-2), 27.99 т (C-4), 27.01 т (C-5), 23.68 т (C-14, C-15), 19.68 к (Me-9), 18.66 к (Me-10), 13.33 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = -21.0$ (CHCl₃, c=1.02). Найдено: m/z 265.2038 $[M]^+$ C₁₆H₂₇NO₂ Вычислено: M=265.2036.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(пиперидин-1-ил)ацетат 200 (метод N).



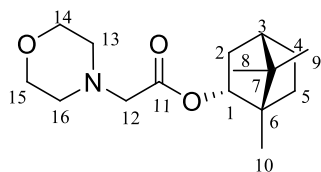
Выход 80%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д., Гц): 0.80 (3H, с, Me-10), 0.84 (3H, с, Me-8), 0.88 (3H, с, Me-9), 0.95 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2H, 1K}=3.5, H-2эндо), 1.14-1.31 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.36-1.45 (2H, м, H-15), 1.54-1.62 (4H, м, 2H-14, 2H-16), 1.64 (1H, дд, J_{3, 2K}=J_{3, 4K}=4.6, H-3), 1.66-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.89 (1H, ддд, ²J=12.9, J_{5H, 4H}=9.3, J_{5H, 4K}=4.4, H-5эндо), 2.33 (1H, м, H-2экзо), 2.46-2.56 (4H, уш. сиг, 2H-13, 2H-17), 3.18 (2H, с, H-12), 4.90 (1H, ддд, J_{1K, 2K}=10.0, J_{1K, 2H}=3.5, J_{1K, 5K}=2.2, H-1экзо). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 170.68 с (C-11), 79.87 д (C-1), 59.98 т (C-12), 53.81 т (C-13, C-17), 48.55 с (C-6), 47.59 с (C-7), 44.65 д (C-3), 36.60 т (C-2), 27.81 т (C-4), 26.93 т (C-5), 25.62 т (C-14, C-16), 23.68 т (C-15), 19.50 к (Me-9), 18.63 к (Me-10), 13.35 к (Me-8). Найдено: m/z 279.2196 $[M]^+$ C₁₇H₂₉O₂N Вычислено: M=279.2193.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(4-метилпиперидин-1-ил)ацетат 201 (метод N).



Выход 85%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 0.77 (3H, с, Me-10), 0.81 (3H, с, Me-8), 0.84 (3H, с, Me-9), 0.86 (3H, д, J=5.7, Me-16), 0.92 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2H, 1K}=3.5, H-2эндо), 1.12-1.32 (5H, м, H-4эндо, H-5экзо, H-14а, H-15, H-17а), 1.52-1.59 (2H, м, H-14э, H-17э), 1.62 (1H, м, J_{3, 2K}=J_{3, 4K}=4.6, H-3), 1.63-1.74 (1H, м, H-4экзо), 1.86 (1H, ддд, ²J=12.9, J_{5H, 4H}=9.3, J_{5H, 4K}=4.4, H-5эндо), 2.08-2.18 (2H, м, H-13а, H-18а), 2.30 (1H, м, H-2экзо), 2.78-2.91 (2H, м, H-13э, H-18э), 3.17 (2H, с, H-12), 4.88 (1H, ддд, J_{1K, 2K}=10.0, J_{1K, 2H}=3.5, J_{1K, 5K}=2.2, H-1экзо). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 170.80 с (C-11), 79.76 д (C-1), 59.71 т (C-12), 53.29 и 53.27 т (C-13, C-18), 48.51 с (C-6), 47.56 с (C-7), 44.62 д (C-3), 36.58 т (C-2), 33.99 т (C-14, C-17), 30.11 д (C-16), 27.79 т (C-4), 26.91 т (C-5), 21.67 к (Me-16), 19.49 к (Me-9), 18.62 к (Me-10), 13.34 к (Me-8). $[\alpha]_D^{26} = -32.4$ (CHCl₃, c=0.92). Найдено: m/z 293.2150 $[M]^+$ C₁₈H₃₁NO₂ Вычислено: M=293.2349.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-морфолинацетат 202 (метод N).

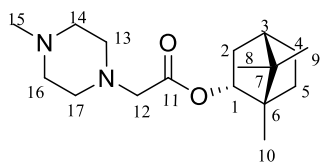


Выход 62%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 0.79 (3H, с, Me-9), 0.84 (3H, с, Me-10), 0.87 (3H, с, Me-8), 0.93 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2H, 1K}=3.5, H-2эндо), 1.13-1.31 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.64 (1H, дд, J_{3, 2K}=J_{3, 4K}=4.6, H-3), 1.66-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.86 (1H, ддд, ²J=12.9, J_{5H, 4H}=9.3, J_{5H, 4K}=4.4, H-5эндо), 2.33 (1H, м, H-2экзо), 2.55-2.62 (4H, м, 2H-13, 2H-16), 3.21 (2H, с, H-12), 3.69-3.75 (4H, м, 2H-14, 2H-15), 4.91 (1H, ддд, J_{1K, 2K}=10.0, J_{1K, 2H}=3.5, J_{1K, 5K}=2.2, H-1экзо).

ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 170.25 с (C-11), 70.10 д (C-1), 66.64 т (C-14, C-15), 59.53 т (C-12), 53.04 т (C-13, C-16), 48.56 с (C-6), 47.61 с (C-7), 44.62 д (C-3), 36.58 т (C-2), 27.80 т (C-4), 26.91 т (C-5), 19.49 к (Me-9), 18.62 к (Me-10), 13.35 к (Me-8). $[\alpha]_D^{26} = -30.6$ (CHCl_3 , $c=1.2$).

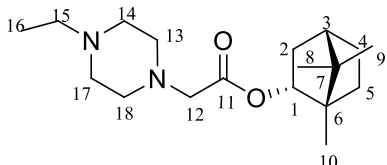
Найдено: m/z 281.1991 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M=281.1986$.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетат 203
(метод N).



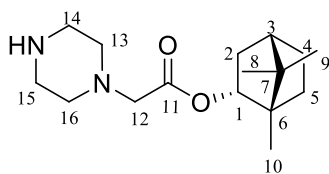
Выход 60%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.77 (3H, с, Me-10), 0.82 (3H, с, Me-8), 0.85 (3H, с, Me-9), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, Н-2эндо), 1.12-1.29 (2H, м, Н-4эндо, Н-5экзо), 1.64 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3$, $4\text{K}=4.6$, Н-3), 1.64-1.75 (1H, м, Н-4экзо), 1.86 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, Н-5эндо), 2.24 (3H, с, Me-15), 2.26-2.36 (1H, м, Н-2экзо), 2.36-2.66 (8H, уш сигнал, 2H-13, 2H-14, 2H-16, 2H-17), 3.17 (2H, с, Н-12), 4.89 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, Н-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 170.45 с (C-11), 80.07 д (C-1), 59.32 т (C-12), 54.73 т (C-13, C-17), 52.82 т (C-14, C-16), 48.63 с (C-6), 47.80 с (C-7), 45.86 к (Me-15), 44.70 д (C-3), 36.63 т (C-2), 27.87 т (C-4), 26.95 т (C-5), 19.56 к (Me-9), 18.69 к (Me-10), 13.41 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = -31.9$ (CHCl_3 , $c=1.18$). Найдено: m/z 294.2303 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=294.2302$.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетат 204
(метод N).



Выход 63%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.77 (3H, с, Me-10), 0.82 (3H, с, Me-8), 0.85 (3H, с, Me-9), 0.93 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, Н-2эндо), 1.04 (3H, т, $J=7.24$ Гц, Me-16), 1.13-1.30 (2H, м, Н-4эндо, Н-5экзо), 1.62 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3$, $4\text{K}=4.6$, Н-3), 1.65-1.74 (1H, м, Н-4экзо), 1.86 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, Н-5эндо), 2.31 (1H, м, Н-2экзо), 2.39 (2H, т, $J=7.2$ Гц, Н-15), 2.42-2.68 (8H, уш сигнал, 2H-13, 2H-14, 2H-17, 2H-18), 3.17 (2H, с, Н-12), 4.89 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, Н-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 170.40 с (C-11), 80.01 д (C-1), 59.36 т (C-12), 52.87 т (C-13, C-18), 52.36 т (C-14, C-17), 52.04 т (C-15), 48.59 с (C-6), 47.67 с (C-7), 44.63 д (C-3), 36.54 т (C-2), 27.78 т (C-4), 26.86 т (C-5), 19.49 к (Me-9), 18.65 к (Me-10), 13.32 к (Me-8), 11.81 к (Me-16). $[\alpha]_D^{28} = -21.4$ (CHCl_3 , $c=1.02$). Найдено: m/z 308.2456 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=308.2458$.

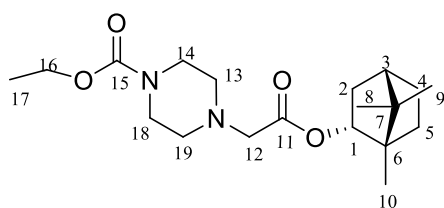
(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(пиперазин-1-ил)ацетат 205 (метод N).



Выход 65%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.77 (3H, с, Me-10), 0.82 (3H, с, Me-8), 0.85 (3H, с, Me-9), 0.92 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, Н-2эндо), 1.12-1.30 (2H, м, Н-4эндо, Н-5экзо), 1.62 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3$, $4\text{K}=4.6$, Н-3), 1.64-1.74 (1H, м, Н-4экзо), 1.85 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, Н-5эндо), 2.31 (1H, м, Н-2экзо), 2.39 (2H, т, $J=7.2$ Гц, Н-15), 2.42-2.68 (8H, уш сигнал, 2H-13, 2H-14, 2H-17, 2H-18), 3.17 (2H, с, Н-12), 4.89 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, Н-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 170.40 с (C-11), 80.01 д (C-1), 59.36 т (C-12), 52.87 т (C-13, C-18), 52.36 т (C-14, C-17), 52.04 т (C-15), 48.59 с (C-6), 47.67 с (C-7), 44.63 д (C-3), 36.54 т (C-2), 27.78 т (C-4), 26.86 т (C-5), 19.49 к (Me-9), 18.65 к (Me-10), 13.32 к (Me-8), 11.81 к (Me-16). $[\alpha]_D^{28} = -21.4$ (CHCl_3 , $c=1.02$). Найдено: m/z 308.2456 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=308.2458$.

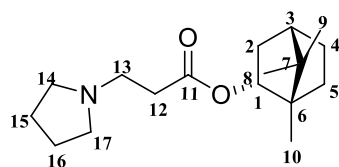
$J_{\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, H-5эндо), 1.94 (1H, уш. сигн. N-H), 2.23-2.37 (1H, м, H-2экзо), 2.47-2.57 (4H, уш. сиг, 2H-14, 2H-15), 2.84-2.94 (4H, м, 2H-13, 2H-16), 3.17 (2H, с, H-12), 4.88 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 170.51 с (C-11), 80.02 д (C-1), 59.87 т (C-12), 53.91 т (C-13, C-16), 48.62 с (C-6), 47.66 с (C-7), 45.73 т (C-14, C-15), 44.67 д (C-3), 36.64 т (C-2), 27.87 т (C-4), 26.96 т (C-5), 19.57 к (Me-9), 18.70 к (Me-10), 13.43 к (Me-8). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -31.5$ (CHCl_3 , $c=0.82$). Найдено: m/z **280.2142** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: $\text{M}=280.2145$.

Этил-4-(2-оксо-2-((1S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат 206 (метод N).



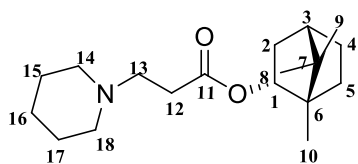
Выход 69%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.79 (3H, с, Me-10), 0.84 (3H, с, Me-8), 0.87 (3H, с, Me-9), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.8$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.22 (3H, т, $J=7.1$ Гц, Me-17), 1.14-1.31 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.65 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3, 4\text{K}=4.6$, H-3), 1.66-1.77 (1H, м, H-4экзо), 1.82-1.90 (1H, м, H-5эндо), 2.30 (1H, м, H-2экзо), 2.49-2.57 (4H, м, 2H-13, 2H-19), 3.22 (2H, с, H-12), 3.46-3.53 (4H, м, 2H-14, 2H-18), 4.10 (2H, т, $J=7.1$ Гц, H-16), 4.91 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 170.33 с (C-11), 155.31 с (C-15), 80.25 д (C-1), 61.19 т (C-16), 59.26 т (C-12), 52.35 т (C-14, C-18), 48.62 с (C-6), 47.67 с (C-7), 44.67 д (C-3), 43.44 (C-13, C-19), 36.64 т (C-2), 27.85 т (C-4), 26.96 т (C-5), 19.54 к (Me-9), 18.67 к (Me-10), 14.52 (Me-17), 13.42 к (Me-8). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -23.7$ (CHCl_3 , $c=1.36$). Найдено: m/z **357.2349** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $\text{M}=357.2357$.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(пирролидин-1-ил)пропаноат 207 (метод N).



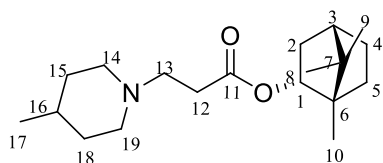
Выход 78%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.78 (3H, с, Me-9), 0.82 (3H, с, Me-10), 0.86 (3H, с, Me-8), 0.93 (1H, м, H-2эндо), 1.13-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.63 (1H, м, H-3), 1.64-1.80 (5H, м, H-4экзо, H-15, H-16), 1.85-1.95 (1H, м, H-5эндо), 2.23-2.37 (1H, м, H-2экзо), 2.42-2.53 (6H, м, 2H-12, 2H-14, 2H-17), 2.70-2.79 (2H, м, H-13), 4.86 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 172.72 с (C-11), 79.60 д (C-1), 53.79 т (C-14, C-17), 51.36 т (C-13), 48.60 с (C-6), 47.61 с (C-7), 44.71 д (C-3), 36.53 т (C-2), 34.51 т (C-12), 27.87 т (C-4), 26.96 т (C-5), 23.33 т (C-15, C-16), 19.54 к (Me-9), 18.68 к (Me-10), 13.29 к (Me-8). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42.2$ (CHCl_3 , $c=0.7$). Найдено: m/z **279.2192** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено: $\text{M}=279.2193$.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(пиперидин-1-ил)пропаноат 208 (метод N).



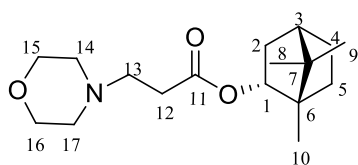
Выход 74%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.79 (3H, с, Ме-10), 0.83 (3H, с, Ме-8), 0.86 (3H, с, Ме-9), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.15-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.33-1.43 (2H, м, H-16), 1.49-1.57 (4H, м, 2H-15, 2H-17), 1.63 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3, 4\text{K}=4.6$, H-3), 1.65-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.85-1.94 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, H-5эндо), 2.30 (1H, м, H-2экзо), 2.31-2.42 (4H, уш. сиг, 2H-14, 2H-18), 2.43-2.53 (2H, м, H-12), 2.57-2.66 (2H, м, H-13), 4.86 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.62 с (C-11), 79.28 д (C-1), 54.02 т (C-13), 53.78 т (C-14, C-18), 48.32 с (C-6), 47.32 с (C-7), 44.73 д (C-3), 36.21 т (C-2), 32.33 т (C-12), 27.57 т (C-4), 26.66 т (C-5), 25.52 т (C-15, C-17), 23.87 т (C-16), 19.23 к (Ме-9), 18.38 к (Ме-10), 13.01 к (Ме-8). $[\alpha]_D^{24} = -31.5$ (CHCl_3 , $c=0.8$). Найдено: m/z 293.2356 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M=293.2349$.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(4-метилпиперидин-1-ил)пропаноат 209 (метод N).



Выход 77%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.79 (3H, с, Ме-10), 0.84 (3H, с, Ме-8), 0.87 (3H, с, Ме-9), 0.89 (3H, д, $J=12.1$, Ме-17), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.15-1.37 (5H, м, H-4эндо, H-5экзо, H-15а, H-16, H-18а), 1.53-1.61 (2H, м, H-15э, H-18э), 1.63 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3, 4\text{K}=4.6$, H-3), 1.65-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.84-1.97 (3H, м, H-5эндо, H-14а, H-19а), 2.30 (1H, м, H-2экзо), 2.45-2.52 (2H, м, H-12), 2.60-2.68 (2H, м, H-13), 2.79-2.86 (2H, м, H-14э, H-19э), 4.86 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.61 с (C-11), 79.28 д (C-1), 53.67 т (C-13), 53.26 и 53.22 т (C-14, C-19), 48.32 с (C-6), 47.32 с (C-7), 44.43 д (C-3), 36.22 т (C-2), 33.89 и 33.87 т (C-15, C-18), 32.49 т (C-12), 30.25 д (C-16), 27.57 т (C-4), 26.67 т (C-5), 21.42 к (Ме-17), 19.24 к (Ме-9), 18.38 к (Ме-10), 13.01 к (Ме-8). $[\alpha]_D^{24} = -30.6$ (CHCl_3 , $c=0.68$). Найдено: m/z 307.2503 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M=307.2506$.

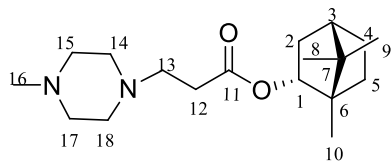
(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-морфолинпропаноат 210 (метод N).



Выход 58%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.80 (3H, с, Ме-9), 0.83 (3H, с, Ме-10), 0.87 (3H, с, Ме-8), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.13-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.65 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3, 4\text{K}=4.6$, H-3), 1.71 (1H, дддд, $^2J=J_{4\text{K}, 5\text{K}}=12.0$, $J_{4\text{K}, 3}=4.6$, $J_{4\text{K}, 5\text{H}}=4.4$, $J_{4\text{K}, 2\text{K}}=3.3$, H-4экзо), 1.88 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, H-5эндо), 2.31 (1H, м, H-2экзо), 2.38-2.45 (4H, м, 2H-14, 2H-17), 2.45-2.49 (2H, м, H-12), 2.62-2.68 (2H, м, H-13), 3.60-3.73 (4H, м,

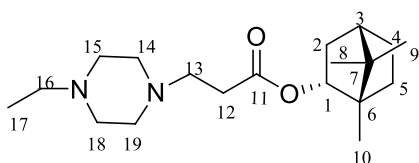
2H-15, 2H-16), 4.87 (1H, ддд, $J_{1k, 2k}=10.0$, $J_{1k, 2H}=3.5$, $J_{1k, 5k}=2.2$, H-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 172.56 с (C-11), 79.76 д (C-1), 66.83 т (C-15, C-16), 54.06 т (C-13), 53.26 т (C-14, C-17), 48.69 с (C-6), 47.68 с (C-7), 44.75 д (C-3), 36.55 т (C-2), 32.50 т (C-12), 27.94 т (C-4), 27.02 т (C-5), 19.57 к (Me-9), 18.71 к (Me-10), 13.37 к (Me-8). $[\alpha]_D^{28}=-34$ (CHCl_3 , $c=0.7$). Найдено: m/z **295.2138** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M=295.2142$

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаноат 211 (метод N).



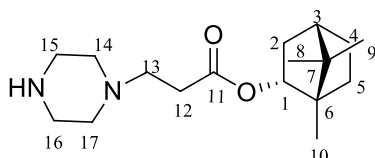
Выход 91%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.78 (3H, с, Me-10), 0.82 (3H, с, Me-8), 0.85 (3H, с, Me-9), 0.93 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2H, 1k}=3.5$, H-2эндо), 1.10-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.62 (1H, дд, $J_{3, 2k}=J_{3, 4k}=4.6$, H-3), 1.62-1.74 (1H, м, H-4экзо), 1.83-1.91 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5H, 4H}=9.3$, $J_{5H, 4k}=4.4$, H-5эндо), 2.22 (3H, с, Me-16), 2.29 (1H, м, H-2экзо), 2.43-2.47 (2H, м, H-12), 2.32-2.57 (8H, уш сигнал, 2H-14, 2H-15, 2H-17, 2H-18), 2.62-2.67 (2H, м, H-13), 4.85 (1H, ддд, $J_{1k, 2k}=10.0$, $J_{1k, 2H}=3.5$, $J_{1k, 5k}=2.2$, H-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 172.61 с (C-11), 79.64 д (C-1), 54.94 т (C-14, C-18), 53.56 т (C-13), 52.71 т (C-15, C-17), 48.62 с (C-6), 47.62 с (C-7), 45.90 к (Me-16), 44.71 д (C-3), 36.50 т (C-2), 32.66 т (C-12), 27.88 т (C-4), 26.97 т (C-5), 19.54 к (Me-9), 18.68 к (Me-10), 13.35 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25}=-30.6$ (CHCl_3 , $c=0.68$). Найдено: m/z **308.2459** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=308.2458$.

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(4-этилпиперазин-1-ил)пропаноат 212 (метод N).



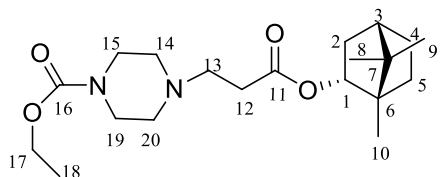
Выход 68%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79 (3H, с, Me-10), 0.82 (3H, с, Me-8), 0.86 (3H, с, Me-9), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2H, 1k}=3.5$, H-2эндо), 1.03 (3H, т, $J=7.24$ Гц, Me-17), 1.13-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.63 (1H, дд, $J_{3, 2k}=J_{3, 4k}=4.6$, H-3), 1.64-1.75 (1H, м, H-4экзо), 1.83-1.93 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5H, 4H}=9.3$, $J_{5H, 4k}=4.4$, H-5эндо), 2.30 (1H, м, H-2экзо), 2.35 (2H, т, $J=7.2$ Гц, H-16), 2.44-2.50 (2H, м, H-12), 2.32-2.63 (8H, уш сигнал, 2H-14, 2H-15, 2H-18, 2H-19), 2.63-2.69 (2H, м, H-13), 4.86 (1H, ддд, $J_{1k, 2k}=10.0$, $J_{1k, 2H}=3.5$, $J_{1k, 5k}=2.2$, H-1экзо). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 172.63 с (C-11), 79.64 д (C-1), 53.57 т (C-13), 52.72 т (C-14, C-19), 52.61 т (C-15, C-18), 52.11 т (C-16), 48.62 с (C-6), 47.61 с (C-7), 44.71 д (C-3), 36.50 т (C-2), 32.65 т (C-12), 27.87 т (C-4), 26.96 т (C-5), 19.53 к (Me-9), 18.66 к (Me-10), 13.32 к (Me-8), 11.81 к (Me-17), $[\alpha]_D^{25}=-25.5$ (CHCl_3 , $c=0.94$). Найдено: m/z **322.2612** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=322.2615$

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(пиперазин-1-ил)пропаноат 213 (метод N).



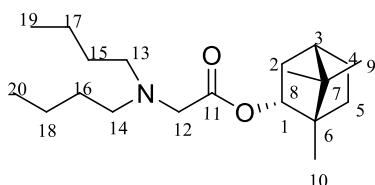
Выход **52%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.79 (3H, с, Me-10), 0.83 (3H, с, Me-8), 0.86 (3H, с, Me-9), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.13-1.30 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.63 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3, 4\text{K}=4.6$, H-3), 1.66-1.75 (1H, м, H-4экзо), 1.85-1.93 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, H-5эндо), 2.31 (1H, м, H-2экзо), 2.40 (4H, уш. сиг, 2H-15, 2H-16), 2.44-2.50 (2H, м, H-12), 2.61-2.68 (2H, м, H-13), 2.80-2.88 (4H, м, 2H-14, 2H-17) 4.86 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.71 с (C-11), 79.69 д (C-1), 54.20 т (C-13), 54.03 т (C-14, C-17), 48.65 с (C-6), 47.65 с (C-7), 45.87 т (C-15, C-16), 44.73 д (C-3), 36.53 т (C-2), 32.50 т (C-12), 27.90 т (C-4), 26.99 т (C-5), 19.55 к (Me-9), 18.70 к (Me-10), 13.35 к (Me-8). $[\alpha]_D^{28} = -23$ (CHCl_3 , $c=0.62$). Найдено: m/z **294.2299** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=294.2302$.

Этил-4-(3-оксо-3-((1S,4S)-1,7,7-триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-илокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат 214 (метод N).



Выход **67%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.80 (3H, с, Me-10), 0.84 (3H, с, Me-8), 0.87 (3H, с, Me-9), 0.95 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.22 (3H, т, $J=7.2$ Гц, Me-18), 1.14-1.31 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.65 (1H, дд, $J_3, 2\text{K}=J_3, 4\text{K}=4.6$, H-3), 1.67-1.79 (1H, м, H-4экзо), 1.78-1.93 (1H, ддд, $^2J=12.9$, $J_{5\text{H}, 4\text{H}}=9.3$, $J_{5\text{H}, 4\text{K}}=4.4$, H-5эндо), 2.30 (1H, м, H-2экзо), 2.36-2.43 (4H, м, 2H-14, 2H-20), 2.44-2.50 (2H, м, H-12), 2.64-2.70 (2H, м, H-13), 3.35-3.50 (4H, м, 2H-15, 2H-19), 4.10 (2H, т, $J=7.1$ Гц, H-17), 4.88 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.18 с (C-11), 155.03 с (C-16), 79.46 д (C-1), 60.86 т (C-17), 53.34 т (C-13), 52.15 т (C-15, C-19), 48.35 с (C-6), 47.34 с (C-7), 44.41 д (C-3), 43.16 (C-14, C-20), 36.21 т (C-2), 32.33 т (C-12), 27.61 т (C-4), 26.68 т (C-5), 19.23 к (Me-9), 18.37 к (Me-10), 14.21 (Me-18), 13.04 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = -23.6$ (CHCl_3 , $c=0.56$). Найдено: m/z **366.2520** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M=366.2513$

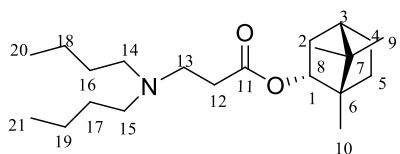
(1S,4S)-1,7,7-Триметилбикакло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(дибутиламино)ацетат 215 (метод N).



Выход **75%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.80 (3H, с, Me-9), 0.84 (3H, с, Me-10), 0.87 (3H, с, Me-8), 0.88 (6H, т, $J=7.26$ Гц, Me-19, Me-20), 0.94 (1H, дд, $^2J=13.8$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2н), 1.15-1.34 (6H, м, H-4н, H-5к, 2H-17, 2H-18), 1.37-1.46 (4H, м, 2H-15, 2H-16), 1.64 (1H, м, H-3), 1.67-1.77 (1H, м, H-4к), 1.92 (1H, м, H-5н), 2.33 (1H, м, H-2к), 2.51-2.58 (4H, м, 2H-13, 2H-14), 3.31 (2H, с, H-12), 4.90 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1к). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.00 с (C-11), 79.75 д (C-1), 54.95 т (C-12), 54.03 (C-13, C-14), 48.55 с (C-6), 47.62 с (C-7), 44.72 д (C-3), 36.73 т (C-2), 29.72 т (C-15,

C-16), 27.88 т (C-4), 27.07 т (C-5), 20.40 т (C-17, C-18), 19.56 к (Me-9), 18.68 к (Me-10), 13.91 к (Me-19, Me-20), 13.38 к (Me-8). $[\alpha]_D^{26} = -30$ (CHCl₃, c=1.28). Найдено: m/z 323.2823 [M]⁺ C₂₀H₃₇O₂N. Вычислено: M=323.2819

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(дибутиламино)пропаноат 216 (метод N).



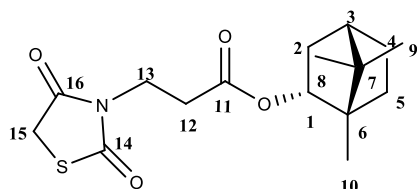
Выход 69%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д): 0.79 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-10), 0.86 (3H, с, Me-8), 0.87 (6H, т, J=7.26 Гц, Me-20, Me-21), 0.93 (1H, м, H-2н), 1.14-1.43 (10H, м, H-4н, H-5к, 2H-16, 2H-17, 2H-18, 2H-19), 1.63 (1H, м, H-3), 1.65-1.75

(1H, м, H-4к), 1.86-1.95 (1H, м, H-5н), 2.25-2.34 (1H, м, H-2к), 2.32-2.44 (6H, м, 2H-12, 2H-14, 2H-15), 2.72-2.79 (2H, м, H-13), 4.84 (1H, ддд, J_{1к, 2к}=10.0, J_{1к, 2н}=3.5, J_{1к, 5к}=2.2, H-1к). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 173.18 с (C-11), 79.57 д (C-1), 53.45 т (C-14, C-15), 49.48 т (C-13), 48.57 с (C-6), 47.63 с (C-7), 44.74 д (C-3), 36.59 т (C-2), 32.48 т (C-12), 29.23 т (C-16, C-17), 27.88 т (C-4), 26.98 т (C-5), 20.53 т (C-18, C-19), 19.56 к (Me-9), 18.69 к (Me-10), 13.94 к (Me-20, Me-21), 13.35 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = -28.8$ (CHCl₃, c=0.82). Найдено: m/z 337.2970 [M]⁺ C₂₁H₃₉O₂N. Вычислено: M=337.2975.

Общая методика синтеза сложных эфиров 217-218 (метод O).

К раствору соответствующего гетероцикла (1.2 экв.) в 15 мл ацетонитрила добавили 1.2 экв. ДБУ (диазабициклоундецен) и перемешивали при слабом нагревании в течение 15 минут. Затем добавили 1 экв. соединения 198 и кипятили в течение 8 ч. Растворитель упарили, к сухому остатку добавили 15 мл EtOAc и промыли насыщенным раствором NaCl. Водный раствор дополнительно экстрагировали EtOAc 2×10 мл. Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄, растворитель упарили. Остаток хроматографировали на SiO₂, используя в качестве элюента гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол (1%).

(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(2,4-диоксотиазолидин-3-ил)пропаноат 217 (метод O).



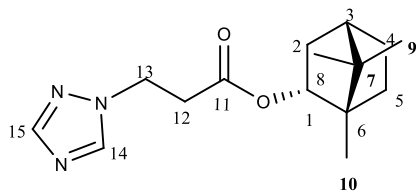
Выход 15%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д): 0.79 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-10), 0.86 (3H, с, Me-8), 0.94 (1H, м, H-2эндо), 1.15-1.32 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.64 (1H, м, H-3), 1.66-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.79-1.89 (1H, м, H-5эндо), 2.31 (1H, м, H-2экзо), 2.59-2.69 (2H, м, H-12), 3.84-3.97 (2H, м, H-13),

3.93 (2H, с, H-15), 4.84 (1H, ддд, J_{1к, 2к}=10.0, J_{1к, 2н}=3.5, J_{1к, 5к}=2.2, H-1экзо). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 171.7 с (C-11), 171.4 с (C-16), 170.9 с (C-14), 81.03 д (C-1), 49.04 с (C-6), 48.11 с (C-7), 45.11 д (C-3), 37.94 т (C-13), 36.87 т (C-2), 34.02 т (C-12), 32.35 т (C-12), 28.26 т (C-4),

27.38 т (C-5), 19.97 к (Me-9), 19.10 к (Me-10), 13.77 к (Me-8). $[\alpha]_D^{29} = -30.4$ (CHCl₃, c=0.54).

Найдено: m/z 325.1344 [M]⁺ C₁₆H₂₃O₄NS. Вычислено: M=325.1342.

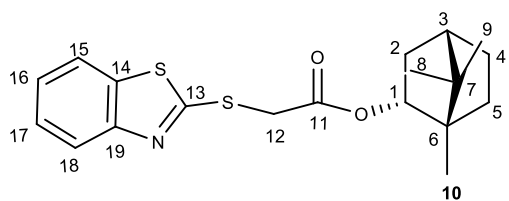
(1S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноат 218
(метод O).



Выход 45%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 0.72 (3H, с, Me-9), 0.80 (3H, с, Me-10), 0.83 (3H, с, Me-8), 0.81-0.85 (1H, м, H-2эндо), 1.07-1.27 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.58-1.62 (1H, м, H-3), 1.62-1.80 (2H, м, H-4экзо, H-5эндо), 2.20-2.32 (1H, м, H-2экзо), 2.82-2.95 (2H, м, H-12), 2.35-2.48 (2H, м, H-13), 4.82 (1H, ддд, J_{1к, 2к}=10.0, J_{1к, 2н}=3.5, J_{1к, 5к}=2.2, H-1экзо), 7.88 (1H, с, H-15), 8.08 (1H, с, H-14). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 170.64 с (C-11), 151.94 т (C-15), 143.44 т (C-14), 80.71 д (C-1), 48.54 с (C-6), 47.61 с (C-7), 44.85 т (C-13), 44.52 д (C-3), 36.40 т (C-2), 34.20 т (C-12), 27.72 т (C-4), 26.79 т (C-5), 19.44 к (Me-9), 18.57 к (Me-10), 13.25 к (Me-8). $[\alpha]_D^{27} = -33.6$ (CHCl₃, c=0.66). Найдено: m/z 277.1788 [M]⁺ C₁₅H₂₃O₂N₃ Вычислено: M=277.1785

(1S,2R,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(1H-бензоимидазол-2-илтио)ацетат 222

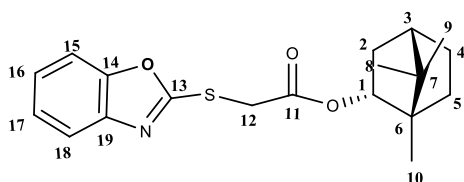
К раствору 1 г (4 ммоль) 2-хлорборнилацетата **197** в 5 мл ацетона добавили 0.73 г (4 ммоль) 2-меркаптобензотиазола и 1 г K₂CO₃ (8 ммоль). Реакционную смесь оставили при комнатной температуре в течение 5 дней. Выпавший осадок отфильтровали, дополнительно очищали колоночной хроматографией SiO₂, используя в качестве элюента гексан/эфир (100:0→0:15%).



Выход 37%. Тпл=50.5 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 0.77 (3H, с, Me-9), 0.82 (3H, с, Me-10), 0.85 (3H, с, Me-8), 0.99 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2н, 1к}=3.5, H-2н), 1.04-1.12 (1H, м, H-4н), 1.17-1.27 (1H, м, H-5к), 1.60-1.64 (1H, м, H-3), 1.64-1.72 (1H, м, H-4к), 1.83-1.93 (1H, м, H-5н), 2.32 (1H, м, H-2к), 4.13 и 4.16 (оба 1H, д, J=16.0 Гц, H-12), 4.94 (1H, ддд, J_{1к, 2к}=10.0, J_{1к, 2н}=3.5, J_{1к, 5к}=2.2, H-1к), 7.23-7.29 (1H, м, H-16), 7.35-7.41 (1H, м, H-15), 7.70-7.75 (1H, м, H-17), 7.80-7.84 (1H, м, H-18). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 168.33 с (C-11), 164.66 с (C-13), 152.76 с (C-19), 135.33 с (C-14), 125.92 д (C-16), 124.26 д (C-17), 121.48 д (C-15), 120.91 д (C-19), 81.67 д (C-1), 48.79 с (C-6), 47.71 с (C-7), 44.65 д (C-3), 36.24 т (C-2), 35.20 т (C-12), 27.73 т (C-4), 26.83 т (C-5), 19.50 к (Me-9), 18.67 к (Me-10), 13.25 к (Me-8). Найдено: m/z 361.1162 [M]⁺ C₁₉H₂₃O₂NS₂ Вычислено: M=361.1165. $[\alpha]_D^{27} = -20.7$ (CHCl₃, c=0.8).

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(1H-бензоксазол-2-илтио)ацетат 223

В раствор 0.5 г (3.3 ммоль) 2-меркаптобензоксазола в 5 мл *i*-PrOH прибавили 0.2 мл раствора КОН (18М). В нагретую до 40°C гетерогенную смесь прибавили 0.7 г (3 ммоль) 2-хлорацетатборнеола **197**, перемешивали 3 ч при 70°C, после чего реакционную смесь охладил, разбавили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили безводным Na₂SO₄, растворитель упарили. Остаток хроматографировали на SiO₂, используя в качестве элюента гексан/этилацетат (100:0→0:100)+метанол(1%).



Выход **28%**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д):

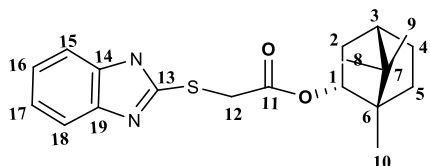
0.78 (3H, с, Me-9), 0.82 (3H, с, Me-10), 0.86 (3H, с, Me-8), 0.99 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2H, 1K}=3.5, H-2H), 1.05-1.14 (1H, м, H-4H), 1.17-1.27 (1H, м, H-5K), 1.61-1.65 (1H, м, H-3), 1.65-1.71 (1H, м, H-4K), 1.81-1.90 (1H, м, H-5H), 2.27-2.37 (1H, м, H-2K), 4.07 и 4.13 (оба 1H, д, J=16.0 Гц, H-12), 4.94 (1H, ддд, J_{1K, 2K}=10.0, J_{1K, 2H}=3.5, J_{1K, 5K}=2.2, H-1K), 7.19-7.28 (2H, м, H-16, H-17), 7.39-7.43 (1H, м, H-18), 7.54-7.57 (1H, м, H-15).

ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 167.91 с (C-11), 163.11 с (C-13), 151.84 с (C-14), 141.57 с (C-19), 124.20 д (C-17), 123.88 д (C-16), 118.39 д (C-18), 109.77 д (C-15), 81.85 д (C-1), 48.76 с (C-6), 47.68 с (C-7), 44.59 д (C-3), 36.21 т (C-2), 34.30 т (C-12), 27.67 т (C-4), 26.73 т (C-5), 19.44 к (Me-9), 18.61 к (Me-10), 13.18 к (Me-8). Найдено: *m/z* **345.1398** [M]⁺ C₁₉H₂₃NO₃S. Вычислено: M=**345.1393**.

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-2-(1H-бензоимидазол-2-илтио)ацетат **224.**

Соединение **224** получали аналогично процедуре, описанной для соединения **223**.

Выход **35%**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д):



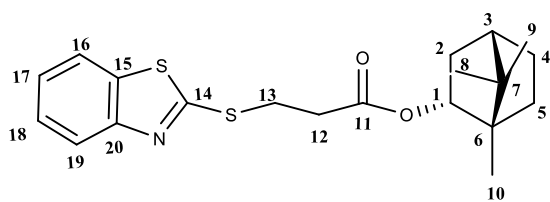
0.81 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 1.01 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2H, 1K}=3.5, H-2H), 1.12-1.32 (2H, м, H-4H, H-5K), 1.64-1.76 (2H, м, H-3, H-4K), 1.84-1.92 (1H, м, H-5H), 2.35 (1H, м, H-2K), 3.94 (2H, с, H-12), 4.97 (1H, ддд, J_{1K, 2K}=10.0, J_{1K, 2H}=3.5, J_{1K, 5K}=2.2, H-1K), 7.16-7.21 (2H, м, H-16, H-17), 7.36-7.72 (2H, уш.с, H-15, H-18).

ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 170.96 с (C-11), 148.20 с (C-13), 122.33 д (C-16, C-17), 82.29 д (C-1), 48.78 с (C-6), 47.77 с (C-7), 44.57 д (C-3), 36.25 т (C-2), 34.52 т (C-12), 27.70 т (C-4), 26.77 т (C-5), 19.45 к (Me-9), 18.60 к (Me-10), 13.27 к (Me-8). Найдено: *m/z* **344.1550** [M]⁺ C₁₉H₂₃O₂N₂S. Вычислено: M=**344.1550**.

Методика синтеза сложных эфиров **225-226 (a,b)** (метод *P*).

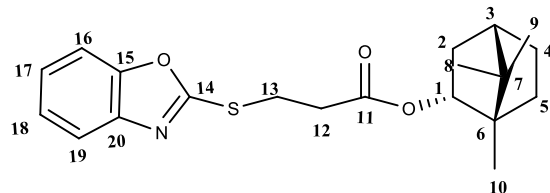
К раствору 0.3 г (1.4 ммоль) 3-хлорборнилпропионата **198** в 5 мл ацетона добавили 1.2 ммоль 2-меркаптобензотиазола или 2-меркаптобензоксазола и 0.3 мл Et₃N (2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь упарили, добавили насыщенный раствор NaCl, экстрагировали этилацетатом. Очищали колоночной хроматографией SiO₂, используя в качестве элюента гексан/ этилацетат (100:0→0:100)+метанол(1%).

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(бензотиазол-2-илтио)пропаноат 225a (метод P).



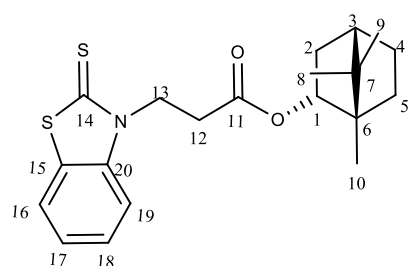
Выход 15%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.82 (3H, с, Me-9), 0.84 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 0.99 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.16-1.32 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.66 (1H, м, H-3), 1.68-1.77 (1H, м, H-4экзо), 1.85-1.94 (1H, м, H-5эндо), 2.35 (1H, м, H-2экзо), 2.92 (2H, т, $J=6.92$ Гц, H-12), 3.60 (2H, т, $J=6.92$ Гц, H-13), 4.93 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо), 7.27 (1H, м, H-16), 7.39 (1H, м, H-19), 7.72 (1H, м, H-17), 7.85 (1H, м, H-18). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.51 с (C-11), 165.84 с (C-14), 153.00 с (C-20), 135.13 с (C-15), 125.82 д (C-17), 124.07 д (C-18), 121.36 д (C-16), 120.78 д (C-19), 80.38 д (C-1), 48.63 с (C-6), 47.63 с (C-7), 44.69 д (C-3), 36.55 т (C-2), 34.56 т (C-12), 28.20 т (C-4), 27.81 т (C-13), 26.94 т (C-5), 19.48 к (Me-9), 18.63 к (Me-10), 13.32 к (Me-8). Найдено: m/z 375.1320 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$ Вычислено: $M=375.1321$.

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(бензооксазол-2-илтио)пропаноат 226a (метод P).



ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.82 (3H, с, Me-9), 0.85 (3H, с, Me-10), 0.88 (3H, с, Me-8), 0.99 (1H, дд, $^2J=13.7$, $J_{2\text{H}, 1\text{K}}=3.5$, H-2эндо), 1.16-1.32 (2H, м, H-4эндо, H-5экзо), 1.66 (1H, м, H-3), 1.68-1.76 (1H, м, H-4экзо), 1.84-1.93 (1H, м, H-5эндо), 2.35 (1H, м, H-2экзо), 2.94 (2H, т, $J=6.78$ Гц, H-12), 3.54 (2H, т, $J=6.78$ Гц, H-13), 4.93 (1H, ддд, $J_{1\text{K}, 2\text{K}}=10.0$, $J_{1\text{K}, 2\text{H}}=3.5$, $J_{1\text{K}, 5\text{K}}=2.2$, H-1экзо), 7.19-7.29 (2H, м, H-16, H-19), 7.39-7.43 (1H, м, H-17), 7.56-7.60 (1H, м, H-18). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.46 с (C-11), 164.34 с (C-14), 151.78 с (C-20), 141.72 с (C-15), 124.17 д (C-17), 123.77 д (C-18), 118.27 д (C-16), 109.78 д (C-19), 80.56 д (C-1), 48.67 с (C-6), 47.50 с (C-7), 44.70 д (C-3), 36.60 т (C-2), 27.85 т (C-4), 27.14 т (C-13), 26.98 т (C-5), 19.55 к (Me-9), 18.69 к (Me-10), 13.40 к (Me-8). Найдено: m/z 359.1553 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ Вычислено: $M=359.1550$.

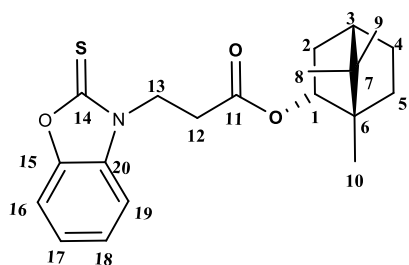
(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(2-тиоксобензотиазол-3(2H)-ил)пропаноат 225b (метод P).



Выход 18%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.74 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-10), 0.85 (3H, с, Me-8), 0.88 (1H, м, H-2н), 1.09-1.30 (2H, м, H-4н, H-5к), 1.63 (1H, м, H-3), 1.65-1.74 (1H, м, H-4к), 1.77-1.87 (1H, м, H-5н), 2.24-2.34 (1H, м, H-2к), 2.88 (2H,

т, $J=7.46$ Гц, H-12), 4.69 (2H, т, $J=6.78$ Гц, H-13), 4.85 (1H, м, H-1к), 7.25-7.34 (2H, м, H-16, H-19), 7.36-7.48 (2H, м, H-17, H-18). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 188.96 с (C-14), 171.04 с (C-11), 141.00 с (C-20), 127.61 с (C-15), 126.91 д (C-17), 124.69 д (C-18), 121.28 д (C-16), 112.32 д (C-19), 80.74 д (C-1), 48.58 с (C-6), 47.62 с (C-7), 44.61 д (C-3), 41.85 т (C-12), 36.44 т (C-12), 31.40 т (C-13), 27.77 т (C-4), 26.86 т (C-5), 19.50 к (Me-9), 18.63 к (Me-10), 13.28 к (Me-8). Найдено: m/z 375.1323 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$ Вычислено: $M=375.1321$.

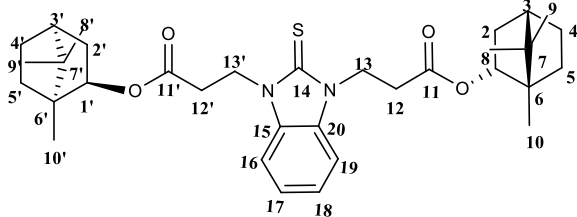
(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(2-тиоксобензооксазол-3(2H)-ил)пропаноат 226b (метод P).



ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.71 (3H, с, Me-9), 0.82 (3H, с, Me-10), 0.84 (3H, с, Me-8), 0.85 (1H, м, H-2н), 1.09-1.18 (1H, м, H-4н), 1.19-1.28 (1H, м, H-5к), 1.62 (1H, м, H-3), 1.64-1.74 (1H, м, H-4к), 1.76-1.85 (1H, м, H-5н), 2.22-2.32 (1H, м, H-2к), 2.96 (2H, т, $J=6.76$ Гц, H-12), 4.44 (2H, т, $J=6.78$ Гц, H-13), 4.83 (1H, м, H-1к), 7.20-7.34 (4H, м, H-16, H-19, H-17, H-18). ЯМР ^{13}C

(125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 179.92 с (C-14), 171.13 с (C-11), 147.02 с (C-20), 131.68 с (C-15), 124.80 д (C-17), 124.16 д (C-18), 110.19 д (C-16), 109.91 д (C-19), 80.80 д (C-1), 48.58 с (C-6), 47.63 с (C-7), 44.61 д (C-3), 41.35 т (C-12), 36.41 т (C-12), 31.43 т (C-13), 27.75 т (C-4), 26.83 т (C-5), 19.50 к (Me-9), 18.62 к (Me-10), 13.24 к (Me-8). $[\alpha]_D^{25} = -26.5$ (CHCl_3 , $c=0.74$). Найдено: m/z 359.1550 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NS}$ Вычислено: $M=359.1546$. $T_{\text{пл}}=159.7^\circ\text{C}$.

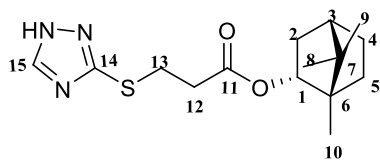
Бис((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-тиоксо-1H-бензоимидазол-1,3(2H)-диил)дипропаноат 228 (метод O).



Выход 63%. $T_{\text{пл}}=115^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.72 (3H, с, Me-9), 0.81 (3H, с, Me-10), 0.84 (3H, с, Me-8), 0.82-0.88 (2H, м, H-2н, H-2н'), 1.07-1.26 (4H, м, H-4н, H-5к, H-4н', H-5к'), 1.61 (2H, м, H-3, H-3'), 1.63-1.71 (2H, м, H-4к, H-4к'), 1.76-1.85 (2H, м, H-5н, H-5н'), 2.22-2.32 (2H, м, H-2к, H-2к'), 2.90 (4H, т, $J=7.2$ Гц, H-12), 4.57 (4H, т, $J=7.2$ Гц, H-13), 4.82 (2H, м, H-1к, H-1к'), 7.20-7.23 (2H, м, H-16, H-19), 7.27-7.32 (2H, м, H-17, H-18). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.49 с (C-11), 168.81 с (C-14), 131.62 с (C-15, C-20), 122.99 д (C-16, C-19), 109.31 д (C-17, C-18), 80.52 д (C-1), 48.60 с (C-6), 47.80 с (C-7), 44.68 д (C-3), 40.31 т (C-13), 36.48 т (C-2), 32.48 т (C-12), 27.80 т (C-4), 26.88 т (C-5), 19.54 к (Me-9), 18.67 к (Me-10), 13.29 к (Me-8). Найдено: m/z 566.3170 $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ Вычислено: $M=566.8070$.

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил-3-(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)пропаноат 230.

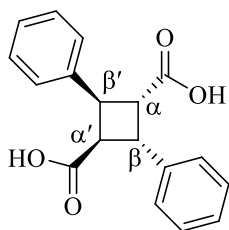
К раствору 3-хлорборнилпропионата **198** 0.3 г (1.4 ммоль) в 5 мл метанола добавили 0.18 г (1.8 ммоль) 1,2,4-триазол-3-тиол и 0.2 мл Et₃N (1.8 ммоль). Реакционную смесь оставили при комнатной температуре в течение 3-х дней. Затем реакционную смесь упарили, добавили насыщенный NaCl, экстрагировали этилацетатом. Очищали колоночной хроматографией SiO₂, используя в качестве элюента гексан/эфир (100:0→0:15%).



Выход **35%**. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 0.79 (3H, с, Me-9), 0.83 (3H, с, Me-10), 0.85 (3H, с, Me-8), 0.95 (1H, дд, ²J=13.7, J_{2H,1K}=3.5, H-2H), 1.13-1.30 (2H, м, H-4H, H-5K), 1.61-1.65 (1H, м, H-3), 1.65-1.75 (1H, м, H-4K), 1.80-1.89 (1H, м, H-5H), 2.26-2.36 (1H, м, H-2K), 2.81 (2H, т, J=6.94 Гц, H-12), 3.38 (2H, т, J=6.97 Гц, H-13), 4.88 (1H, ддд, J_{1K,2K}=10.0, J_{1K,2H}=3.5, J_{1K,5K}=2.2, H-1K), 8.18 (1H, с, H-15). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 172.14 с (C-11), 156.6 (уш. с. C-14), 146.9 д (уш. с. C-15), 80.63 д (C-1), 48.60 с (C-6), 47.62 с (C-7), 44.59 д (C-3), 36.49 т (C-2), 34.99 т (C-12), 27.76 т (C-4), 27.52 т (C-13), 26.88 т (C-5), 19.47 к (Me-9), 18.62 к (Me-10), 13.33 к (Me-8). Найдено: *m/z* **309.1504** [M]⁺ C₁₅H₂₃N₃O₂S. Вычислено: M=**309.1506**.

Синтез α-труксиловой кислоты **232**

Коричную кислоту 10 г (67 ммоль) перемешивали с 100 мл дистиллированной воды в течение 2 ч. Полученную водную суспензию облучали лампой ДРШ-1000 (1000 В, 350-450 нм) при температуре около 50 °С в течение 100 часов в кварцевой кювете, обеспечивая при этом перемешивание. После этого осадок отфильтровали, и кипятили в дихлорметане для отделения исходной коричной кислоты. Нерастворившуюся часть промыли горячим дихлорметаном, отфильтровали, полученный осадок сушили. В результате получили α-труксиловую кислоту.



Выход **23%**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м. д.): 3.84 (2H, м, β,β'-H), 4.31 (2H, м, α,α'-H), 7.22-7.40 (10H, H-Ar). ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 173.0 (C_{quat}), 139.5 (C_{quat}), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 46.2 (CH), 41.08 (CH). Найдено: *m/z* **250.0983** [M]⁺ C₁₇H₁₄O₂ Вычислено: M=**250.0988**. Тпл=275-280°С (литературные данные [131] Тпл=274-278°С).

Синтез (±)-экзо-N-(борнан-2-ил)ацетамида **234**.

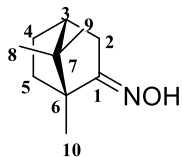
По методике Риттера 1,8 мл ацетонитрила добавляли к раствору конц. H₂SO₄ (4 мл) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) при 20°С. Камфен (6 г) поместили в смесь кислот и оставили перемешивать на ночь. Затем реакционную смесь поместили в воду, нейтрализовали NaHCO₃, экстрагировали эфиром. Получили 5 г рацемического экзо-N-(борнан-2-ил)ацетамида. Спектральные данные совпадают с представленными в литературе [121].

Синтез (±)-экзо-борнан-2-амина **235**.

Амид **234** 1 г в этаноле (30мл) и серной кислоте (10% вод., 10 мл) кипятили в течение 24ч. Нейтрализовали реакционную смесь NaHCO_3 до $\text{pH}=7$, промыли насыщ. NaCl , экстрагировали CHCl_3 . Органический раствор сушили над Na_2SO_4 , растворитель упарили. Очищали колоночной хроматографией на 10 г SiO_2 , элюент гексан/этилацетат +метанол(1%). Выход **15%**. Спектральные данные полностью совпадают с представленными в литературе [48].

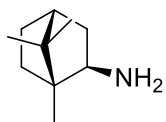
Синтез 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан -2-он оксима **8**

Смесь (+)-камфоры (1.0 г, 6.5 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.5 г, 7.5 ммоль), NaOAc (0.6 г, 7.5 ммоль) и 5 мл раствора $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ 9:1 поместили в вials для микроволновой печи. Затем нагревали до 150°C в МВ-печи Anton Paar Monowave 300 в течение 90 минут. Затем метанол упарили под вакуумом, водную суспензию отфильтровали. Отфильтрованный осадок промыли водой и перекристаллизовали из EtOH в результате получили оксим камфоры.



Выход **55%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.77 (с, 3H), 0.88 (с, 3H), 0.99 (с, 3H), 1.17-1.25 (м, 1H), 1.39-1.47 (м, 1H), 1.67 (тд, $J = 12.4, 4.0$ Гц, 2H), 1.76-1.86 (м, 1H), 1.89 (т, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.03 (д, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.52 (дт, $J = 17.7, 3.8$ Гц, 1H), 8.9 (уш с, 1H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 169.7 с (C-1), 51.7 (C-6), 48.1 (C-7), 43.6 д (C-3), 32.9 т (C-2), 32.5 т (C-5), 27.1 т (C-4), 19.3 к (CH_3), 18.4 к (CH_3), 10.9 к (CH_3). Тпл= $115-117^\circ\text{C}$ (литературные данные [132]) Тпл $118-119^\circ\text{C}$.

Синтез (1R, 2R, 4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан -2-амина (+)-**235**



К раствору оксима камфоры (4.0 г, 24 ммоль) и $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (11.4 г, 48 ммоль) в 30 мл MeOH при охлаждении до -30°C порционно добавляли NaBH_4 в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении до -30°C в течение 4 ч и затем 1 ч при комнатной температуре. Образующийся черный осадок отфильтровывали, фильтрат обрабатывали 30 мл 25% NH_4OH и добавляли 50 мл EtOAc. Органический слой промывали водой (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Полученный продукт очищен хроматографированием на SiO_2 , используя в качестве элюента гексан/этилацетат (100:0→0:100). Выход **27%**. Спектральные характеристики полученного соединения **235** совпадают с представленными в работе [133].

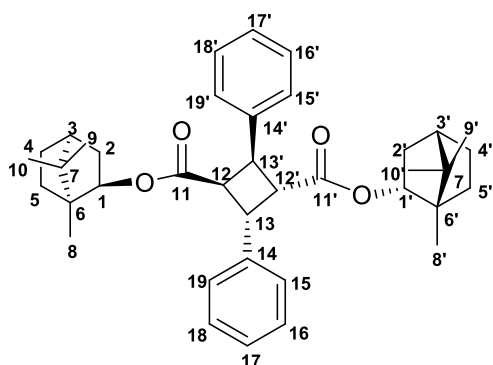
Синтез хлорангидрида α -труксиловой кислоты **236**

К раствору α -труксиловой кислоты (750 мг, 2.5 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 добавили оксалил хлорид (0.5 мл, 5 ммоль) и каплю ДМФА и нагревали в течение 3 ч. Избыток оксалил хлорида удалили, полученный хлорангидрид использовался в дальнейших превращениях только свежеприготовленный.

Общая методика синтеза соединений **236 a-e** (метод R).

К раствору хлорангидрида α -труксировой кислоты (1 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 добавили соответствующий амин или спирт (4 ммоль), пиридин (0.5 мл). Прибавление реагентов осуществляли при охлаждении до $0-5^\circ\text{C}$, затем реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 5ч. После окончания реакции растворитель упарили, осадок промывали ацетоном и метанолом. Полученный продукт перекристаллизовывали из CHCl_3 или очищали колоночной хроматографией SiO_2 .

(1R,2R,3S,4S)-Бис((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат 236a (метод R).



Выход 50%. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): -0.07

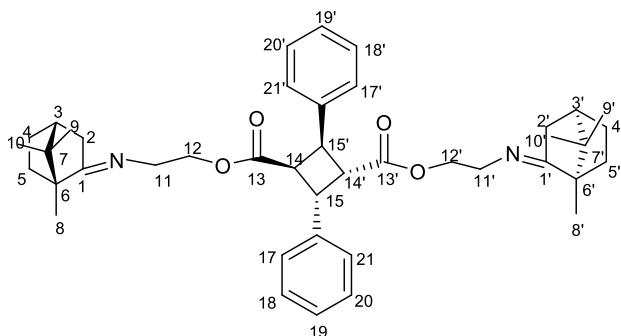
(1H, дд, $^2J=13.8$, $J_{2\text{экзо}', 1\text{эндо}'}=3.5$, H-2экзо'), 0.34 (3H, с, Me-8), 0.59 (1H, дд, $^2J=13.8$, $J_{2\text{экзо}', 1\text{эндо}'}=3.5$, H-2экзо), 0.66 (3H, с, Me-8'), 0.74 (6H, с, Me-9, Me-9'), 0.75 (3H, с, Me-10), 0.75 (3H, с, Me-10'), 0.78 (1H, ддд, $^2J=12.3$, $J_{4\text{экзо}', 5\text{экзо}'}=9.4$, $J_{4\text{экзо}', 5\text{эндо}'}=4.2$, H-4экзо'), 0.99-1.06 (1H, м, H-4экзо), 1.06-1.12 (1H, м, H-5эндо), 1.13 (1H, дддд, $^2J=12.6$, $J_{5\text{эндо}', 4\text{эндо}'}=12.4$, $J_{5\text{эндо}', 4\text{экзо}'}=4.3$, $J_{5\text{эндо}', 2\text{эндо}'}=2.0$, H-5эндо'), 1.40 (1H, дд, $J_{3', 2\text{эндо}'}=J_{3', 4\text{эндо}'}=4.5$, H-3'), 1.51 (1H, дд, $J_{3, 2\text{эндо}}=J_{3, 4\text{эндо}}=4.5$, H-3), 1.52 (1H, ддддд, $J_{4\text{эндо}', 5\text{эндо}'}=12.4$, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}', 5\text{экзо}'}=J_{4\text{эндо}', 3}=4.5$, $J_{4\text{эндо}', 2\text{эндо}'}=3.4$, H-4эндо'), 1.60 (1H, ддддд, $J_{4\text{эндо}, 5\text{эндо}}=12.4$, $^2J=12.3$, $J_{4\text{эндо}, 5\text{экзо}}=J_{4\text{эндо}, 3}=4.5$, $J_{4\text{эндо}, 2\text{эндо}}=3.4$, H-4эндо), 1.64 (2H, ддд, $^2J=12.6$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}}=9.4$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{эндо}}=4.5$, H-5экзо, H-5экзо'), 1.89 (1H, дддд, $^2J=13.8$, $J_{2\text{эндо}', 1\text{эндо}'}=9.9$, $J_{2\text{эндо}', 3}=4.5$, $J_{2\text{эндо}', 4\text{эндо}'}=3.4$, H-2эндо'), 2.12 (1H, дддд, $^2J=13.8$, $J_{2\text{эндо}, 1\text{эндо}}=9.9$, $J_{2\text{эндо}, 3}=4.5$, $J_{2\text{эндо}, 4\text{эндо}}=3.4$, H-2эндо), 3.92 (1H, дд, $J_{12, 13'}=10.9$, $J_{12, 13}=6.6$, H-12), 3.98 (1H, дд, $J_{12', 13}=11.0$, $J_{12', 13'}=7.5$, H-12'), 4.42 (1H, дд, $J_{13, 12'}=11.0$, $J_{13, 12}=6.6$, H-13), 4.44 (1H, ддд, $J_{1\text{эндо}, 2\text{эндо}}=9.9$, $J_{1\text{эндо}, 2\text{экзо}}=3.5$, $J_{1\text{эндо}, 5\text{эндо}}=2.0$, H-1эндо), 4.48 (1H, дд, $J_{13', 12}=10.9$, $J_{13', 12'}=7.5$, H-13'), 4.51 (1H, ддд, $J_{1\text{эндо}', 2\text{эндо}'}=9.9$, $J_{1\text{эндо}', 2\text{экзо}'}=3.5$, $J_{1\text{эндо}', 5\text{эндо}'}=2.0$, H-1эндо'), 7.18-7.24 (2H, м, H-17, 17'), 7.28-7.36 (8H, м, H-15, 15', 16, 16', 18, 18', 19, 19'). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 172.21 с (C-11, 11'), 139.17 с и 139.12 с (C-14, 14'), 128.47 д и 128.45 д (C-16, 16', 18, 18'), 127.75 д (C-15, 19), 127.44 д (C-15', 19'), 127.03 д и 126.95 д (C-17, 17'), 80.50 д (C-1), 80.45 д (C-1'), 48.28 с и 48.27 с (C-6, 6'), 47.45 с (C-7), 47.40 д (C-12), 47.37 с (C-7'), 46.83 д (C-12'), 44.60 д (C-3), 44.46 д (C-3'), 41.82 д (C-13), 41.51 д (C-13'), 36.41 т (C-2), 35.49 т (C-2'), 27.66 т (C-4), 27.35 т (C-4'), 26.88 т и 26.86 т (C-5, 5'), 19.49 к и 19.48 к (Me-9, 9'), 18.61 к и 18.58 к (Me-10, 10'), 13.23 к (Me-8'), 12.75 к (Me-8). Тпл= $219-223^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{25} = -24$ (CHCl_3 , с=0.9) Найдено: m/z 568.3553 $[\text{M}]^+ \text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_4$. Вычислено: $M=568.3547$.

Кристаллографические параметры соединения 236a: Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1$, $a = 10.0111(4)$, $b = 13.4661(8)$, $c = 11.8864(6)$ Å, $\beta = 102.893(2)^\circ$, $V = 1562.0(1)$ Å³, $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_4$, $Z = 2$, $d_{\text{calc}} = 1.209$ г·см⁻³, $\mu = 0.076$ мм⁻¹, собрано 24303 из них 7135

независимых отражений с $\theta < 27.5^\circ$, $wR_2 = 0.1181$, $S = 0.998$ для всех отражений ($R = 0.0416$ для 6111 отражений с $F > 4\sigma$).

(1R,2R,3S,4S)-Бис(2-(((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепта-2-илиден)амино)этил) 2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат 236b (метод R).

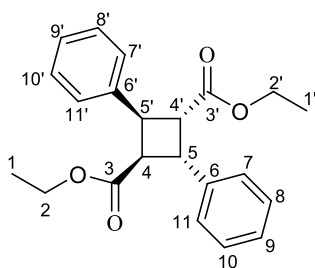
Выход **38%**. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.68 и 0.69 (каждый 3H, с, Me-9, Me-9'), 0.87 (6H, с, Me-10, 10'), 0.87 и 0.92 (каждый 3H, с, Me-8, 8'), 1.08-1.15 (2H, м, H-4эндо, 4эндо'), 1.20-1.28 (2H, м, H-5эндо, 5эндо'), 1.59 (2H, ддд, $^2J = J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}} = 12.3$, $J_{5\text{экзо}, 4\text{экзо}} = 4.2$, H-5экзо, 5экзо'),



1.65 и 1.67 (каждый 1H, д, $^2J = 16.9$, H-2эндо, 2эндо'), 1.75-1.83 (2H, м, H-4экзо, 4экзо'), 1.87 и 1.88 (каждый 1H, дд, $J_3, 2\text{экзо} = J_3, 4\text{экзо} = 4.5$, H-3, 3'), 2.15 и 2.16 (каждый 1H, ддд, $^2J = 16.9$, $J_{2\text{экзо}, 3} = 4.5$, $J_{2\text{экзо}, 4\text{экзо}} = 3.2$, H-2экзо, 2экзо'), 2.93-3.07 (4H, м, H-11, 11'), 3.73-3.82 и 3.92-4.00 (каждый 2H, м, H-12, 12'), 3.89-3.92 (2H, м, H-14, 14'), 4.36-4.42 (2H, м, H-15, 15'), 7.12-7.20

(2H, м, H-19, 19'), 7.21-7.30 (8H, м, H-17, 17', 18, 18', 20, 20', 21, 21'). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 183.88 с (C-1, 1'), 171.55 с и 171.51 с (C-13, 13'), 138.52 с и 138.45 с (C-16, 16'), 128.12 д (C-18, 18', 20, 20'), 127.31 д и 127.28 д (C-17, 17', 21, 21'), 126.87 д и 126.84 д (C-19, 19'), 64.18 т и 64.12 т (C-12, 12'), 53.50 с и 53.49 с (C-6, 6'), 50.14 т и 50.10 т (C-11, 11'), 46.71 с и 46.69 с (C-7, 7'), 46.47 д и 46.40 д (C-14, 14'), 43.55 д и 43.54 д (C-3, 3'), 41.20 д и 41.15 д (C-15, 15'), 35.47 т (C-2, 2'), 31.89 т и 31.83 т (C-5, 5'), 27.22 т и 27.19 т (C-4, 4'), 19.31 к и 19.26 к (Me-9, 9'), 18.67 к (Me-10, 10'), 11.06 к (Me-8, 8'). $[\alpha]_D^{22} = 8$ (CHCl_3 , $c = 0.7$). Найдено: m/z **650.4071** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{N}_2$ Вычислено: $\text{M} = 650.4078$.

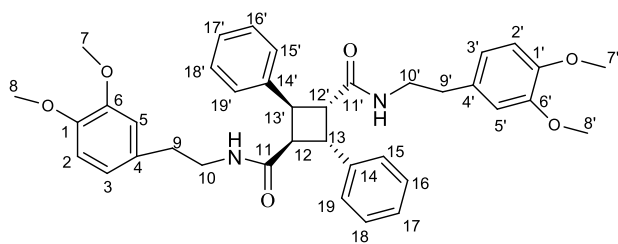
Диэтил 2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат 236с (метод R).



Выход **28%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 0.81 (6H, т, $J = 7.1$ Гц, Me-1, Me-1'), 3.70-3.79 (4H, м, 2H-2, 2H-2'), 3.91-3.97 (2H, м, H-4, H-4'), 4.41-4.46 (2H, м, H-5, H-5'), 7.18-7.23 (2H, м, H_{Ar}), 7.27-7.31 (8H, м, H_{Ar}). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 171.8 с (C-3, C-3'), 138.7 с (C-6, C-6'), 128.2 д (C-8, C-10, C-8', C-10'), 127.5 д (C-7, C-7', C-11, C-11'), 126.9 д (C-9, C-9'), 60.3 т (C-2, C-2'), 46.5 д (C-4, C-4'), 41.3 д (C-5, C-5'), 13.6 (Me-1, Me-1'). Тпл = 149-150°C, литературные данные [134] Тпл = 149-150°C.

Найдено: m/z **352.1665** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ Вычислено: $\text{M} = 352.1669$.

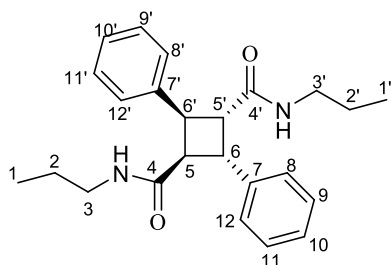
N¹,N³-бис(3,4-диметоксифенетил)-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксамид 236d (метод R).



Выход **50%**. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 2.12-2.40 (4H, м, 2H-9, 2H-9'), 3.02-3.26 (4H, м, 2H-10, 2H-10'), 3.64 (2H, м, 2H-12, 2H-12'), 3.78 (6H, с, Me), 3.82 (6H, с, Me), 4.43 (2H, м, 2H-13, 2H-13'), 6.43 (2H, дд, $J=1.8, 8.2$ Гц), 6.49 (2H, д,

$J=1.8$ Гц), 6.70 (2H, в, $J=8.13$ Гц), 7.18-7.23 (м, 2H), 7.27-7.31 (м, 8H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 170.6 (C-11, C-11'), 148.9 ($\text{C}_{\text{quat-Ar}}$), 147.5 ($\text{C}_{\text{quat-Ar}}$), 139.2 (C-14, C-14'), 131.1 (C-4, C-4'), 128.3 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 120.3 (CH-Ar), 111.5 (CH-Ar), 111.1 (CH-Ar), 55.8 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 55.7 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 48.2 (C-12, C-12'), 40.4 (C-10, C-10'), 41.5 (C-13, C-13'), 34.8 (C-9, C-9'). Тпл=188.3-188.7 °С. Найдено: m/z **622.3033** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено: $\text{M}=622.3038$.

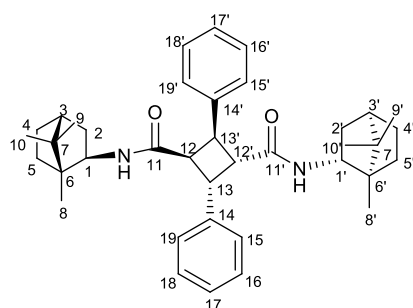
2,4-Дифенил- N^1, N^3 -дипропилциклобутан-1,3-дикарбоксамид **237e** (метод R).



Выход **66%**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): 0.58 (6H, т, $J=8$ Гц, Me-1, Me-1'), 0.98-1.1 (4H, м, 2H-2, 2H-2'), 2.85-2.99 (4H, м, 2H-3, 2H-3'), 3.77 (2H, дд, $J=7.2, 11.1$ Гц, H-5, H-5'), 4.49 (2H, дд, $J=7.2, 10.3$ Гц, H-6, H-6'), 7.15-7.20 (2H, м, H_{Ar}), 7.23-7.34 (8H, м, H_{Ar}), 8.26 (уш. с. N-H). ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 170.9 с (C-4, C-4'), 139.4 с (C-7, C-7'), 128.2 д (C-9, C-11, C-9', C-11'), 127.7 д (C-8, C-8', C-12, C-12'), 126.7 д (C-10, C-10'), 47.8 (C-5, C-5'), 41.3 (C-6, C-6'), 40.9 т (C-3, C-3'), 22.3 д (C-2, C-2'), 11.1 т (Me-1, Me-1'). Тпл=184°С. Найдено: m/z **378.2297** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $\text{M}=378.2302$.

(1R,2R,3S,4S)-2,4-Дифенил- N^1, N^3 -бис((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутан-1,3-дикарбоксамид **236f**

К раствору α -труксиловой кислоты (290 мг, 1 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавили 2-хлор-1-метил-пиридиниум йодид (Мукайяма реагент, 500 мг, 2 ммоль) и амин (+)-**107** (300 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь кипятили 2 ч, после охлаждения до комнатной температуры был добавлен Et_3N (0.3 мл, 2.2 ммоль) и снова кипятили в течение 30 ч. Затем реакционную смесь добавили в воду 5мл и экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , после упаривания получили продукт **236f**. Очищали перекристаллизацией из CHCl_3 .

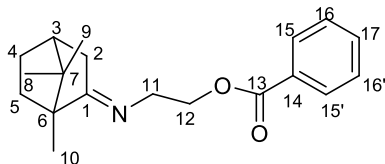


Выход **20%**. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д): -0.04 (3H, с, Me-8'), 0.62 (3H, с, Me-10'), 0.65 (3H, с, Me-8), 0.69 (3H, с, Me-10), 0.72 (3H, с, Me-9'), 0.74 (3H, с, Me-9), 0.86-1.00 (5H, м, H-5экзо, H-5экзо', H-4экзо, H-4экзо', H-2эндо), 1.20 (1H, дд,

$^2J=12.9$, $J_{2\text{экзо}, 1\text{экзо}}=9.0$, H-2экзо), 1.24-1.30 (1H, м, H-5эндо'), 1.36-1.41 (1H, м, H-5эндо), 1.46 (1H, дд, $J_3, 2\text{эндо}=J_3, 4\text{эндо}=4.3$, H-3), 1.48-1.57 (5H, м, H-2экзо', H-2эндо', H-4эндо, H-4эндо', H-3'), 3.27 (1H, ддд, $J_{1\text{экзо}, 2\text{экзо}}=9.0$, $J_{1\text{экзо}, \text{NH}}=7.8$, $J_{1\text{экзо}, 2\text{эндо}}=5.2$, H-1экзо), 3.40 (1H, ддд, $J_{1\text{экзо}', \text{NH}}=7.6$, $J_{1\text{экзо}', 2\text{экзо}'}=J_{1\text{экзо}', 2\text{эндо}'}=7.3$, H-1экзо'), 3.82 (1H, ддд, $J_{12, 13'}=10.7$, $J_{12, 13}=6.4$, $J_{12, 12'}=1.0$, H-12), 3.93 (1H, ддд, $J_{12', 13}=10.7$, $J_{12', 13'}=7.7$, $J_{12', 12}=1.0$, H-12'), 4.19 (1H, дд, $J_{13, 12'}=10.7$, $J_{13, 12}=6.4$, H-13), 4.30 (1H, дд, $J_{13', 12}=10.7$, $J_{13', 12'}=7.7$, H-13'), 7.02 (1H, д, $J_{\text{NH}, 1\text{экзо}}=7.7$, NH), 7.11 (1H, д, $J_{\text{NH}', 1\text{экзо}'}=7.6$, NH'), 7.15-7.19 (2H, м, H-17,17'), 7.23-7.29 (8H, м, H-15,15',16,16',18,18',19,19'). **ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):** 170.42 с (C-11), 170.28 с (C-11'), 140.66 с (C-14), 140.28 с (C-14'), 128.11 д (C-15,19), 127.94 д (C-16,18), 127.77 д (C-15',19'), 127.62 д (C-16',18'), 126.18 д и 126.02 д (C-17,17'), 56.24 д (C-1'), 56.11 д (C-1), 48.19 с (C-6'), 47.88 с (C-6), 46.63 д (C-12), 43.36 с (C-7), 46.29 с (C-7'), 46.12 д (C-12), 44.17 д и 44.15 д (C-3,3'), 40.63 д (C-13, C-13'), 37.62 т (C-2), 37.40 т (C-2'), 35.91 д (C-5), 35.76 д (C-5'), 26.72 т и 26.88 т (C-4,4'), 20.28 к (Me-10'), 20.25 к (Me-10), 20.02 к (Me-9), 19.89 к (Me-9'), 11.63 к (Me-8), 10.58 к (Me-8'). Тпл=235-238°C $[\alpha]_D^{35} = 84$ (CHCl_3 , $c=0.26$) Найдено: m/z **566.3865** $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено: $M=566.3867$.

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиденамино)этил бензоат 238

К раствору соединения **142** (500 мг, 2.5 ммоль) в 10 мл сух. CH_2Cl_2 был добавлен Et_3N 0.35 мл и 0.55 мл хлористого бензоила. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре к реакционной смеси добавили насыщенный раствор NaCl , органической слой отделили и осушили над Na_2SO_4 . Полученный продукт выделен колоночной хроматографией на SiO_2 .



Выход **85%**. **ЯМР ^1H (400 Гц, CDCl_3 , δ , м. д. J/Гц):** 0.71 (3H, с, Me-9), 0.92 (3H, с, Me-10), 1.42 (3H, с, Me-8), 0.94-1.05 (1H, м, H-4эндо), 1.42-1.50 (1H, м, H-5эндо), 1.78-1.93 (2H, м, H-5экзо, H-4экзо), 2.06 (1H, м, H-3), 2.16 (1H, д, $^2J=19.2$, H-2эндо), 2.67 (1H, м, H-2экзо), 3.94-4.08 (2H, м, H-11), 4.82-4.85 (2H, т, H-12), 7.36-7.41 (2H, м, H-16, H-16'), 7.51-7.56 (1H, м, H-17), 7.89-7.93 (2H, м, H-15, H-15'). **ЯМР ^{13}C (150 Гц, CDCl_3 , δ , м. д.):** 184.16 с (C-1), 166.39 с (C-13), 132.72 д (C-17), 129.37 д (C-15, C-15'), 128.12 д (C-16, C-16'), 64.76 т (C-12), 53.67 с (C-6), 50.98 т (C-11), 46.73 с (C-7), 43.64 д (C-3), 35.57 т (C-2), 31.98 т (C-5), 27.22 т (C-4), 19.36 к (Me-9), 18.74 к (Me-10), 11.23 к (Me-8).

Выводы

1. Разработаны способы синтеза биологически активных иминов на основе (+)-камфоры. Определено соединение-лидер – 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанол, проявивший максимальную вирус-ингибирующую активность. Сочетание высокой противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* с низкой токсичностью позволило приступить к доклиническим исследованиям данного соединения, согласно международным стандартам GLP. В рамках детального изучения зависимости структура - противовирусная активность синтезированы аналоги данного соединения. Показано, что все три основных структурных блока в молекуле, а именно 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов, иминогруппа и алифатический радикал важны для проявления высокой противовирусной активности.
2. Выполнена одна из важнейших химических задач доклинических исследований - разработана и валидирована методика количественного определения 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола в плазме крови. Показано, что данная методика обладает достаточной чувствительностью и селективностью для определения данной субстанции в плазме крови. Методика валидирована по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, стабильность и перенос.
3. Получена библиотека C-2 симметричных дииминов на основе (+)-камфоры. Подобраны оптимальные условия для стереоселективного восстановления синтезированных дииминов в экзо-экзо-диамины. Впервые осуществлен синтез большого ряда димерных четвертичных аммониевых производных (+)-камфоры с различной степенью экранирования атома азота и расстоянием между заряженными группами.
4. На основе 2-хлорборнилацетата и 3-хлорборнилпропионата осуществлен синтез новых азотсодержащих гетероциклических производных (-)-борнеола. Исследована реакция взаимодействия 2-хлорборнилацетата и 3-хлорборнилпропионата с 2-меркаптобензоимидазолом и его аналогами. Изучена возможность алкилирования амбидентных нуклеофилов, как по атому азота, так и по атому серы. Установлено, что присоединение неопределенной системы, образующейся из 3-хлорборнилпропионата под действием основания, протекает исключительно по атому азота.
5. Взаимодействием α -труксировой кислоты с различными аминами и спиртами, впервые получен ряд димерных производных, включающих циклобутановое кольцо и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый фрагмент.
6. Сотрудниками НИИ Гриппа г. Санкт-Петербурга осуществлено тестирование *in vitro* синтезированных производных камфоры и борнеола и выявлены соединения с выраженной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Изучение зависимости

«структура-активность» соединений, отличающихся длиной, объёмом, электронными эффектами линкеров и заместителей, позволило выявить некоторые закономерности в специфической активности и токсичности данных соединений. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в результате экспериментов *in vivo* выявлены дикватернизованные производные камфоры, обладающие миорелаксантной активностью; среди производных α -труксировой кислоты, содержащих бициклический фрагмент, обнаружены агенты с анальгетической активностью.

Список сокращений

[Bmim]Ac – 1-бутил-3-метилимидазолиум ацетат

BOP – бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфониум гексафторфосфат

DAST – диэтиламиносульфотрифторид

DCC –дициклогексилкарбодиимид

DIEA/DIPEA – диизопропилэтиламин

DMAP – диметиламинопиридин

EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

HOBT – гидроксibenзотриазол

LDA – литийдиизопропиламин

MCPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота

MP-боргидрид- макропорный боргидрид (полистирилтриметиламминий боргидрид)

PS-DIEA - N,N-(диизопропил)аминометилполистирен

ТФУ – трифторуксусная кислота

Список используемой литературы

- 1 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. – V. 18. – P. 5434-5454.
2. Наумова, Э.М., Валентинов, Б.Г. Борнеол как компонент лекарственных препаратов: опыт и перспективы применения в клинике // *Вестник новых медицинских технологий* – 2005. – Т. 12. – № 3-4 – С. 96.
- 3 Money, T. Camphor: A Chiral Starting Material in Natural Product Synthesis // *Nat. Prod. Rep.* – 1985. – V. 2. – P. 253-289.
- 4 Barton, D.H.R., Harper, S.H. Bicyclic monoterpenoids and related compounds / Barton, D.H.R., Harper, S.H. // *Chemistry of Carbon Compounds*. – 1953. – P. 546-629.
- 5 Cody, R.J., Boeckman, R.K.J. Terpene Derived Auxiliaries: Camphor and α -Pinene Derived Auxiliaries. *Comprehensive Chirality, Synthetic Methods II* // Elsevier Science, Oxford UK. -2012. – P. 1148-1211.
- 6 Bolton, R., Danks, T. N., Paul, J. M. Preparation and Reduction of Some Camphor Imines // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – V. 35. – № 20. – P. 3411-3412.
- 7 Cain, Ch.M., Cousins, R.P.C., Coumbarides, G., Simpkins, N.S. Asymmetric Deprotonation of Prochiral Ketones Using Chiral Lithium Amide Bases // *Tetrahedron*. – 1990. – V. 46. – № 2. – P. 523-544.
- 8 Bottari, G., Meduri, A., Drommi, D., Brancatelli, G., Faraone, F. Synthesis, Coordination Properties and Application of New N,N-Ligands Based on Bornyl and Binaphthylazepine Chiral Backbones in Palladium-Catalyzed Allylic Substitution Reactions // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2011. – V. 17. – P. 2738-2745.
- 9 Love, B., Ren, J. Synthesis of sterically hindered imines // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 5556-5557.
- 10 Pandey, Sh., Srivastava, R.S. Synthesis and characterization of some heterocyclic schiff bases: potential anticonvulsant agents // *Med. Chem. Res.* – 2011. - V. 20. – № 7. – P. 1091-1101.
- 11 Suchocki, J. A., May, E. L., Martin, Th. J., Clifford, G., Martin, B. R. Synthesis of 2-exo - and 2-endo-Mecamylamine Analogues. Structure-Activity Relationships for Nicotinic Antagonism in the Central Nervous System // *J. Med. Chem.* – 1991. – V.34. – P. 1003-1010.
- 12 Patent 322,675 U.S. Budai et al. Bicyclo(2.2.1)Heptane Oximes Used for Plant Growth Regulating, 10.01.1984
- 13 Patent 65, 156 U.S. Budai et al. Plant Growth Regulating and Insecticidal compositions, 13.01.1981

- 14 Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Falcone, G., Rinaldi, B. O-[2-Hydroxy-3-(dialkylamino)propyl]ethers of (+)-1,7,7-trimethyl bicyclo[2.2.1]heptan-2-one oxime (camphor oxime) with analgesic and antiarrhythmic activities // *II Farmaco.* – 2000. – V.55. – P. 495-498.
- 15 Laczkowski, K.Z., Misiura, K., Biernasiuk, A., Malm, A., Siwek, A., Plech, T., Ciok-Pater, E., Skowron, K., Gospodarek, E. Synthesis, In Vitro Biological Screening and Molecular Docking Studies of Novel Camphor-Based Thiazoles // *Med. Chem.* – 2014. – V. 10. – № 6. – P. 600-608.
- 16 Choudhary, A., Sharma, R., Nagar, M., Mohsin, M., Sahay, M. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Some Transition Metal Complexes With Terpenoid Derivatives // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2011. – V. 56. – № 4. – P. 911-917.
- 17 Soliman, A.M., Mohamed, S.K., El Remaily, M.A.A., Abdel-Ghany, H. Synthesis and biological activity of dihydroimidazole and 3,4-dihydrobenzo[4,5] imidazo[1,2-a][1,3,5]triazins // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 47. – P. 138-142.
- 18 Xin, Z., Zhen-Wei, Z., Wei, C., Shengwei, Ch., Yang, Zh., Jianghong, D., Yanling, J., Junting, W., Yong, X., Wenhui, H. Identification of camphor derivatives as novel M2 ion channel inhibitors of influenza A virus // *MedChemComm.* – 2015. – V. 6 – P. 727-731.
- 19 Muthyala, R.S., Sheng, S., Carlson, K.E., Katzenellenbogen, B.S., Katzenellenbogen, J.A. Bridged Bicyclic Cores Containing a 1,1-Diarylethylene Motif Are High-Affinity Subtype-Selective Ligands for the Estrogen Receptor // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. – P. 1589-1602.
- 20 Barton, D.H.R., Guziec, F.S., Shahak, I. Olefin synthesis by twofold extrusion processes. II. Synthesis of very hindered olefins // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1974. – P. 1794-1799.
- 21 Hogan, A.M., Kennelly, R., Collins, D., Baird, A.W., Winter, D.C. Estrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptordependent mechanism // *Br. J. Surg.* – 2009. – V. 96. – № 7. – P. 817-822.
- 22 Kulhanek, J., Bureša, F., Šimon, P., Schweizer, W. B. Utilizing terpene derivatives in the synthesis of annulated terpene-imidazoles with application in the nitroaldol reaction // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – V. 19. – P. 2462-2469.
- 23 Chitenden, R.A., Cooper, G.H., Aminobicyclo[2,2,1] heptanes. Part III Diastereoisomeric Dimethylaminobornyl // *J. Chem. Soc.* – 1970. – V. 149. – P. 49.
- 24 Stavrakov, G., Valcheva, V., Philipova, I., Doytchinova, I. Novel camphane-based anti-tuberculosis agents with nanomolar activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 372-379.
- 25 Montana, A.M., et al. Synthesis, characterization and antiproliferative studies of the enantiomers of cis-[(1,2-camphordiamine) dichloro]platinum(II) complexes // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V.16. – P. 1721-1737.

- 26 Gillespie, P., et al. Discovery of camphor-derived pyrazolones as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 2707-2711.
- 27 Claramunt, R.M., Lypez, C., Pírez-Medina, C., Pírez-Torralba, M., Elguero, J., Escames, G., Acuca-Castroviejo, D. Fluorinated indazoles as novel selective inhibitors of nitric oxide synthase (NOS): Synthesis and biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 17. – P. 6180-6187.
- 28 Sharma, R.L., Kour, D., Singh, J., Kumar, S., Gupta, P., Gupta, S., Kour, B., Sachar, A. Synthesis of Some Indole Based Spiro and Condensed Heterocycles as Potential Biologically Active Agents // *J. Heterocyclic Chem.* – 2008. – V. 45. – P. 1775.
- 29 Petkova, Zh., Valcheva, V., Momekov, G., Petrov, P., Dimitrov, V., Doytchinova, I., Stavrakov, G., Stoyanova, M. Antimycobacterial activity of chiral aminoalcohols with camphene Scaffold // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 81. – P. 150-157.
- 30 Stoyanova, M.P., Shivachev, B.L., Nikolova, R.P., Dimitrov, V. Highly efficient synthesis of chiral aminoalcohols and aminodiols with camphane skeleton // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2013. – V. 24. – P. 1426-1434.
- 31 Yonghui, W. et al. Camphor sulfonamide derivatives as novel, potent and selective CXCR3 antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 114-118.
- 32 Miklaš, R., Miklašova, N., Bukovsky, M., Horvath, B., Kubincova, J., Devinsky, F. Synthesis, surface and antimicrobial properties of some quaternary ammonium homochiral camphor sulfonamides // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* - 2014. – V. 65. – P. 29-37.
- 33 Patent US WO2007076318 A3 Busch-Petersen, J., Graybill, T. L., Jin, J., Kiesow, T. J., Rivero, R. A., Wang, F., Wang, Y. Camphor-derived CXCR3 antagonists WO2007076318 A2
- 34 Evans, B.E., et al. Orally Active, Nonpeptide oxytocin Antagonists // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – P. 3919-3927.
- 35 Pettibone, D. J., Clineschmidt, B. V., Kishel, M. T., Lis, E. V., Reiss, D. R., Woyden, C.J., Evans, B. E., Freidinger, R. M., Veber, D. F., Cook, M. J. et al. Identification of an orally active, nonpeptidyl oxytocin antagonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1993. – V. 264. – P. 308-14.
- 36 Evans, B.E., Lundell, G.F., Gilbert, K.F., Bock, M.G., Rittle, K.E., Carroll, L.A., Peter, D.W., Pawluczyk, J.M., Leighton, J.L. Nanomolar-Affinity, Non-Peptide Oxytocin Receptor Antagonists // *J. Med. Chem.* – 1993. – V. 36. – P. 3993-4006.
- 37 Hobbs, D.W., Gould, N.P., Hoffman, J.B., Clineschmidt, B.V., Pettibones, D.J., Veber, D.F., Freidinger, R.M. Non-Peptide Oxytocin Antagonists: Identification and Synthesis of a Potent Camphor Aminosuccinimide // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1995. – V.5. – P. 119-122.

- 38 Williams, P.D., Ball, R.G., Clineschmidt, B.V., Culberson, J.C., Erb, J.M., Freidinger, R.M., Pawluczyk, J.M., Perlow, D.S., Pettibone, D.J., Veber, D.F. Conformationally Constrained o-Tolylpiperazine Camphorsulfonamide Oxytocin Antagonists. Structural Modifications that Provide High Receptor Affinity and Suggest a Bioactive Conformation // *Bioorg. Med. Chem.* – 1994. – V. 2. – P. 971-985.
- 39 Bimalendu, R., Somnath, D., Rajput, K., Mukhopadhyay, B. Samarium Trifluoromethanesulfonate: An Efficient Moisture Tolerant Acylation Catalyst under Solvent-Free Condition // *J. Carbohydr. Chem.* – 2008. – V. 27. – № 1. – P. 1-9.
- 40 Orita, A., Tanahashi, Ch., Kakuda, A., Otera, J. Highly Efficient and Versatile Acylation of Alcohols with $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ as Catalyst // *Angewandte Chemie. - International Edition.* – 2000. – V. 39. – № 16. – P. 2877-2879.
- 41 Nakae, Y., Kusaki, I., Sato, T. Lithium Perchlorate Catalyzed Acetylation of Alcohols under Mild Reaction Conditions // *Synlett.* – 2001. – V. 10. – P. 1584-1586.
- 42 Khaligh, N. G. Preparation, characterization and use of poly(4-vinylpyridinium) perchlorate as a new, efficient, and versatile solid phase catalyst for acetylation of alcohols, phenols and amines // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2012. – V. 363-364. – P. 90-100.
- 43 Jiufeng, L., Kefeng, Ni., Yang, Zh., Dongzhi, W., Yuhong, R. Synthesis and Evaluation of Transdermal Permeation, Pharmacological Activity of Bornyl NSAID Esters // *Letters in Drug Design and Discovery.* – 2015. – V. 12. – № 1. – P. 72-77.
- 44 Glaser, J., Schultheis, M., Hazra, S., Hazra, B., Moll, H., Schurigt, U., Holzgrabe, U. Antileishmanial Lead Structures from Nature: Analysis of Structure-Activity Relationships of a Compound Library Derived from Caffeic Acid Bornyl Ester // *Molecules.* – 2014. – V. 19. – № 2. – P. 1394-1410.
- 45 Chen, H-Zh. et al. Synthesis and antitumor activity of feruloyl and caffeoyl derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2014. – V. 24. – P. 4367-4371.
- 46 Bing, Sh., Di, L., Shihui, W., Lingyun, Z., Lei, T., Qipeng, Y., Xing, W. Borneol-Grafted Cellulose for Antifungal Adhesion and Fungal Growth Inhibition // *RSC Advances.* – 2015. – V. 5. – № 64. – P. 51947-51952.
- 47 Rainer, S., et al. Monoterpenes as Drug Shuttles: Cytotoxic (6-Aminomethylnicotinate)dichloridoplatinum(II) Complexes with Potential To Overcome Cisplatin Resistance // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – № 6. – P. 1288-1293.
- 48 Šala, M., et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel coxsackievirus B3 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – № 12. – P. 4374-4384.

- 49 Al-Farhan, Kh. A., Warad, I., Al-Resayes, S. I., Fouda, M. M., Ghazzalia, M. Synthesis, structural chemistry and antimicrobial activity of (-) borneol derivative // *Cent. Eur. J. Chem.* – 2010. – V. 8. – № 5. – P. 1127-1133.
- 50 Yirong, Z., Junfang, D., Fanglin, Z., Yuefa, G. Synthesis of C1-Symmetric Chiral Secondary Diamines and Their Applications in the Asymmetric Copper(II)-Catalyzed Henry (Nitroaldol) Reaction // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – № 2. – P. 588 – 600.
- 51 Paquette, L. A., Doehner, R. F. Synthesis of Optically Active Triazolinediones and Examination of Their Utility for Inducing Asymmetry in Diels-Alder Cycloaddition Reactions // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – № 25. – P. 5105 – 5113.
- 52 Kotsikorou, E. et al. The Importance of Hydrogen Bonding and Aromatic Stacking to the Affinity and Efficacy of Cannabinoid Receptor CB2 Antagonist, 5-(4-chloro-3-methylphenyl)-1-[(4-methylphenyl)methyl]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1H-pyrazole-3-carboxamide (SR144528) // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – № 17. – P. 6593 – 6612.
- 53 Башкиров А.Н., Клигер Г.А., Кренцель Б.А., Алиев А.Д., Марчевская Э.В., Лесик О.А., Глебов Л.С. Патент РФ 810671, 07.03.81. Способ получения борниламинов – Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева АН СССР.
- 54 Tomoaki, I., Kumiko, M., Junichi, Sh., Satoru, Ya., Yuzuru, T. The effects of added ammonium chloride in the reductive amination of some carbonyl compounds over Ru and Pd catalysts // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – P. 2105-2109.
- 55 Leuckert, R., Bach E. Ueber Bornylemin // *Chem. Ber.* – 1887. – V. 20. – P. 104.
- 56 Ingersoll, A. W., Brown, J.H., Kim, C.K., Beauchamp, W.D, Jennings, G. Extensions of the Leuckart Synthesis of Amines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1936. – V. 58. – P. 1808.
- 57 McManus, J.M. et al. Sulfamylurea Hypoglycemic Agents. Synthesis and Screening // *J. Med. Chem.* – 1965. – V. 8. – P. 766-776.
- 58 Johnston, T.P. et al. The Synthesis of Potential Anticancer Agents. XXXVI. N-Nitrosoureas. II. Haloalkyl Derivatives // *J. Med. Chem.* – 1966. – V. 9. – P. 892 – 911.
- 59 Wijtmans, M., Verzijl, D., Bosch, L., Smit, M.J. Exploring a pocket for polycycloaliphatic groups in the CXCR3 receptor with the aid of a modular synthetic strategy // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2009. – V. 19. – P. 2252-2257.
- 60 Stavrakov, G., Philipova, I., Valcheva, V., Momekov, G. Synthesis and antimycobacterial activity of novel camphane-based Agents // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2014. – V. 24. – P. 165-167.
- 61 Pinna, G., Loriga, G., Lazzari, P., Ruiiu, St., Falzoi, M., Frau, S., Pau, A., Murineddu, G., Asproni, B. A. Tricyclic pyrazoles. Part 6. Benzofuro[3,2-c]pyrazole: A versatile architecture for CB₂ selective ligands Pinna // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V.82. – P. 281-292.

- 62 Ragusa, G., et al. Synthesis, pharmacological evaluation and docking studies of pyrrole structure-based CB2 receptor antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* -2015. – V.101. – P. 651-667.
- 63 Patent: WO2012/128582 A2 Lee, I., Pyeon, D., Shin, M., Hwang, J., Park, Ch., Kim, S., Chae, H., Moon, S., Kim, S., Rhee, J. Compound for Inhibiting Human 11 β -Hydroxy Steroid Dehydrogenase Type 1, and a Pharmaceutical Composition Comprising the Same.
- 64 Young, H. K. et al. Synthesis and biological evaluation of α -sulfonamido-N-adamantanecarboxamide derivatives as 11 β -HSD1 inhibitors // *Med. Chem. Commun.* – 2015. – V. 6. – P. 1360-1369.
- 65 Guangxin, X. et al. Design and Synthesis of (R)-1-Arylsulfonylpiperidine-2-carboxamides as 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitors // *ChemMedChem.* – 2013. – V. 8. – P. 577-581.
- 66 Robert, L.D. et al. Discovery of a Novel Series of 6-Azaauracil-Based Thyroid Hormone Receptor Ligands: Potent, TR β Subtype-Selective Thyromimetics // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V. 13. – P. 379-382.
- 67 Lo, M.M.-C. et al. Pyridinesulfonylureas and pyridinesulfonamides as selective bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 2040-2043.
- 68 Scherz, M.W. et al. Synthesis and Structure-Activity Relationships of N,N'-Di-o-tolylguanidine Analogues, High-Affinity Ligands for the Haloperidol-Sensitive μ Receptor // *J. Med. Chem.* – 1990. – V. 33. – P. 2421-2429.
- 69 Adams, J.P. Imines, enamines and oximes // *Contemp. Org. Synth.* – 1997. – V. 4. – P. 517-543.
- 70 Ying, W., DesMarteau, D.D., Gotoh, Y. N-Fluoro-Bis [(trifluoromethyl)sulfonyl]Imide: Electrophilic Fluorination of Imines and Some Methyl-Substituted Pyridines // *Tetrahedron* – 1996. – V. 52. – № 1. – P. 15-22.
- 71 Domling, A., Achatz, S., Beck, B. Novel anti-tuberculosis agents from MCR libraries // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 5483-5486.
- 72 Tu, H.-Y., Huang, A.-M., Hour, Tz.-Ch., Yang, Sh.-Ch., Pu, Y.-Sh., Lin, Ch.-N. Synthesis and biological evaluation of 20,50-dimethoxychalcone derivatives as microtubule-targeted anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 2089-2098.
- 73 Caselli, A., Giovenzana, G.B., Sisti, M., Pilati, T. Synthesis of C2-symmetrical diamine based on (1R)-(+)-camphor and application to oxidative aryl coupling of naphthols // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – V. 14. – P. 1451-1454.
- 74 Mostowicz, D., BeJzecki, Cz. Absolute Configuration at Chiral Nitrogen in Oxaziridines // *J. Org. Chem.* – 1977. – V. 42. – № 24. – P. 3917.
- 75 Cerreta, F., Leriverend, C., Metzner, P. Carbon versus Sulfur Addition of Nucleophiles to Sulfoxides: the Case of Amines // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – № 42. – P. 6741-6742.

- 76 Marković, S., Marković, V., Joksović, M.D., Todorović, N., Joksović, L., Divjaković, V., Trifunović, S. Debromination of *endo*-(+)-3-bromocamphor with primary amines // J. Braz. Chem. Soc. – 2013. – V. 24. – № 7. – P. 1099-1108.
- 77 Gavrilov, K., Tsarev, V., Zheglov, S., Korlyukov, A., Antipin, M., Davankov, V. P,N-Bidentate Phosphites with a Chiral Ketimine Fragment, Their Application in Enantioselective Allylic Substitution and Comparison with Phosphine Analogues // Synthesis – 2007. – № 11. – P. 1717-1723.
- 78 Saccardi, P., Romagnoli, E. Uber neue Verbindungen des Camphers mit Aminen // Chem. Zentralbl. – 1929. – V. 100. – P. 750.
- 79 Патент РФ № RU 2530554. Применение 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден-аминоэтанола в качестве ингибитора репродукции вируса гриппа. / Яровая, О.И., Соколова, А.С., Третьяк, Т.С., Зарубаев, В.В., Киселев, О.И. // опубликовано: 10.10.2014 Бюл. № 28.
- 80 Патент РФ № 2554934. Иминопроизводные камфоры – эффективные ингибиторы репродукции вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09) / Соколова А.С., Яровая О.И., Шернюков А.В., Третьяк Т.С., Зарубаев В.В., Киселев О.И., Салахутдинов Н.Ф. // опубликовано 10.07.2015 Бюл. № 19.
- 81 Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Shernyukov, A.V., Gatilov, Yu.V., Razumova, Yu.V., Zarubaev, V.V., Tretiak, T.S., Pokrovsky, A.G., Kiselev, O.I., Salakhutdinov, N.F. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 105. – P. 263-273.
- 82 Hassan, F.M., Sharshira, E., Al-Saadi, M.S.M. Synthesis And Biological Evaluation Of Some New Alicyclicspiro-2'-(1',3'-Oxazolidine) Derivatives // Heterocycl. Commun. – 2009. – V. 15. – № 1. – P. 43-50.
- 83 Jung, M., Lee, S., Ham, J., Lee, K., Kim, H., Kim, S.K. Antitumor Activity of Novel Deoxoartemisinin Monomers, Dimers, and Trimer. // J. Med. Chem. – 2003. – V. 46. – P. 987-994.
- 84 Svobodova, H., Ryšava, H., Pavlík, M., Šaman, D., Drašar P., Wimmera Z. Steroid conjugates: Synthesis and preliminary biological testing of pro-juvenoids // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V.18. – P. 8194-8203.
- 85 Rydberg, E.H., Brumshtein, B., Greenblatt, H.M., Wong, D.M., Shaya, D., Williams, L.D., Carlier, P.R., Pang, Y.P., Silman, I., Sussman, J.L. Complexes of alkylenelinked tacrine dimers with *Torpedo californica* acetylcholinesterase: binding of bis(5)-tacrine produces a dramatic rearrangement in the active-site gorge // J. Med. Chem. – 2006. – V. 49. – P. 5491-5500.
- 86 Mariappan, P., Bhaskar, E. Convenient Procedures for the Asymmetric Reductions Utilizing α,α -Diphenylpyrrolidinemethanol and Borane Complexes Generated Using the I₂/NaBH₄ System // Tetrahedron. – 1994. – V. 50. – P. 6411–6416.

- 87 Sokolova, A. S., Yarovaya, O. I., Korchagina, D. V., Zarubaev, V.V., Tretiak, T. S., Anfimov, P. M., Kiselev, O. I., Salakhutdinov N. F. Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – № 7. – P. 2141–2148.
- 88 Патент РФ № 2520967. Симметричные диимины на основе камфоры - ингибиторы репродукции вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09) / Соколова А.С., Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф., Третьяк Т.С., Киселев О.И., Зарубаев В.В. // опубликовано: 27.06.2014. Бюл. № 18.
- 89 Катаев, В. Е., Стробыкина, И. Ю., Захарова, Л. Я. Аммонийные производные природных терпеноидов. Синтез и свойства // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2014. V. 9. – P. 1884.
- 90 Gyermek, L. Development of Ultra Short-Acting Muscle Relaxant Agents: History, Research Strategies, and Challenges // *Med. Res. Rev.* – 2005. – V. 25. – № 6. – P. 610- 654.
- 91 Salom-Roigl, X.J., Hamzél, A., Calas, M., Vial, H.J. Dual Molecules as New Antimalarials // *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening.* – 2005. – V. 8. – P. 49-62.
- 92 Korochkina, M.G., Nikitashina, A.D., Khaybullin, R.N., Petrov, K.A., Strobykina, I.Yu., Zobov, V.V., Kataev, V. E. Unfolded and macrocyclic ammonium derivatives of diterpenoids steviol and isosteviol having choline moieties. Synthesis and inhibitory activities toward acetylcholine- and butyrylcholinesterases // *Med. Chem. Commun.* – 2012. – V. 3. – P. 1449.
- 93 Gamble, D.L., Hems, W.P., Ridge, B. Studies on the preparation of camphorylidene derivatives of α -amino acids // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – P. 248–260.
- 94 Derek, R., Boyd, W., Jennings, B., Waring, L.C. Dynamic stereochemistry of imines and derivatives. 19. Mutarotation and E-Z isomerization of chiral imines in [2H₄]methanol solution // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – P. 992-995.
- 95 Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Shernyukov, A.V., Pokrovsky, M.A., Pokrovsky, A.G., Lavrinenko, V.A., Zarubaev, V.V., Tretiak, T.S., Kiselev, O.I., Beklemishev, A.B., Salakhutdinov, N.F. New quaternary ammonium camphor derivatives and their antiviral activity, genotoxic effects and cytotoxicity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 6690-6698.
- 96 Соколова, А.С., Морозова, Е.А., Васильев, В.Г., Яровая, О.И., Толстикова, Т.Г., Салахутдинов, Н.Ф. Курарепоподобные производные камфоры и их биологическая активность // *Биоорганическая химия.* – 2015. – Т. 41. – № 2. – С. 203-211.
- 97 Hattori, A. Camphor in the Edo era—camphor and borneol for medicines // *Yakushigaku Zasshi.* – 2000. – V. 35. – P. 49–54.
- 98 Armaka, M., Papanikolaou, E., Sivropoulou, A., Arsenakis, M. Antiviral properties of isoborneol, a potent inhibitor of herpes simplex virus type 1 // *Antiviral Research.* – 1999. – V. 43. – P. 79–92.

- 99 Tabanca, N., Kirimer, N., Demirci, B., Demirci, F., Baser, K.H. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Micromeria cristata* subsp. *Phrygia* and the enantiomeric distribution of borneol // *J. Agric. Food Chem.* – 2001. – V. 49. – P. 4300-4303.
- 100 Banks, M.R., Blake, A.J., Cadogan, J.I.G., Dawson, I.M., Gosney, I., Grant, K.J., Gaur, S., Hodgson, Ph.K.G., Knight, K.S., Smilh G.W., Stevenson D.E. Enantiospecific preparation of [(2R,6S)-*endo*]-5-aza-1,10,10-trimethyl-3-oxatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-one by a nitrene-mediated route from [(1S)-*endo*]-(-)-borneol and its utility as a chiral auxiliary in some asymmetric transformations // *Tetrahedron.* – 1992. – V. 48. – № 31. – P. 7979-8006.
- 101 Matos, R.A.F., Andrade, C.K.Z. Synthesis of new chiral ionic liquids based on (-)-menthol and (-)-borneol // *Tetrahedron Letters.* – 2008. – V. 49. – № 10. – P. 1652 – 1655.
- 102 Asif, M. Piperazine and Pyrazine containing molecules and their diverse pharmacological activities // *International Journal of Advances in Scientific Research* – 2015. – V. 1. – P. 05-11.
- 103 Граник, В.Г. Основы медицинской химии/ В.Г. Граник. – Москва: Вузовская книга, 2001.
- 104 Khokra, S.L., Arora, K., Mehta, H., Aggarwal, A., Yadav, M. Common methods to synthesize benzothiazole derivatives and their medicinal significance: a review // *IJPSR.* – 2011. – V. 2. – № 6. – P. 1356-1377.
- 105 Dayan, F.E., Vincent, A.C., Romagni, J.G. Amino and Urea-substituted thiazoles inhibit photosynthetic electron transfer // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – V.48. – P. 3689-3693.
- 106 Ansari, K.F., Lal, C., Khitoliya, R.K. Synthesis and biological activity of some triazole-bearing benzimidazole derivatives // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2011. – V. 76. – № 3. – P. 341–352.
- 107 Asif, M.A Mini Review on Antimalarial Activities of Biologically Active Substituted Triazoles Derivatives // *International Journal of Advanced Research in Chemical Science.* -2014. – V. 1. – № 6. – P. 22-28.
- 108 George, T., Mehta, D.V., Tahilramani, R., David, J., Talwalker P.K. Synthesis of some s-triazoles with potential analgesic and antiinflammatory activities // *J. Med. Chem.* – 1971. – V. 14. – № 4. – P. 335–338.
- 109 Maccari, R., Ottana, R., Curinga, C., Vigorita, M.G., Rakowitz, D., Steindl, T., Langer, T. Structure–activity relationships and molecular modeling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 2809-2823.
- 110 Sharma, R.K., Younis, Ya., Mugumbate, G., Njoroge, M., Gut, J., Rosenthal, Ph. J., Chibale, K. Synthesis and structure - activity-relationship studies of thiazolidinediones as antiplasmodial inhibitors of the *Plasmodium falciparum* cysteine protease falcipain-2 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 90. – № 27. – P. 507-518.

-
- 111 D'Amico, J.J., Suba, L., Ruminski, P.G. Synthesis of 2-Thioxo-3-benzothiazolineacetonitrile and Related Products // *J. Heterocyclic Chem.* – 1985. – V. 22. – P. 1479.
- 112 Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. Synthesis of heterocyclic compounds using basic zeolite Csβ* // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2009. – V. 45. – № 5. – P. 560-566.
- 113 Saxena, D. B., Khajuria, R. K., Suri, O. P. Synthesis and spectral studies of 2-mercaptobenzimidazole derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* – 1982. – V. 19. – P. 681-683
- 114 Nakamura, M., Chi, Y-M., Yan, W-M., Yonezawa, A., Nakasugi, Y., Yoshizawa, T., Hashimoto, F., Kinjo, J., Nohara, T., Sakurada, S. Structure-antinociceptive activity studies of Incarvilleine, a monoterpene alkaloid from *Incarvillea sinensis* // *Planta Med.* – 2001. – V. 67. – P.114-117.
- 115 Mashkovsky, M. D. Curare-like properties of alkaloid Tesine // *Pharmacology and Toxicology.* – 1955. – V. 18. – P. 3-9.
- 116 Lamberton, J.A., Morton, T.C., Soares, H. Alkaloids of *Hovea linearis* R.Br. The isolation of Ormosia group alkaloids // *Aust. J. Chem.* – 1982. – V. 35. – P. 2577–2582.
- 117 Dembitsky, V.M. Bioactive cyclobutane-containing alkaloids // *J. Nat. Med.* – 2008. – V. 62. – P. 1–33.
- 118 Salakhutdinov, N.F., Tolstikov, G.A. Diquaternized Curarelike Myorelaxants: Structure and Biological Activity // *Mini. Re. Med Chem.* – 2010. – V. 10. – P. 1248-1262.
- 119 Steri, R., Rupp, M., Proschak, E., Schroeter, T., Zettl, H., Hansen, K., Schwarz, O., Müller-Kuhrt, L., Müller, K. R., Schneider, G., Schubert-Zsilavecz, M. Truxillic acid derivatives act as peroxisome proliferator-activated receptor γ activators // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – P. 2920-2923.
- 120 Schmidt, G.M.J. Photodimerization in the solid state // *Pure Appl. Chem.* – 1971. – V. 27. – P. 647-678.
- 121 Raymond, M., Kay, L., Greenfield. The endo- and exo-1,7,7-Trimethylbicyclo- [2.2.1]heptan-2-amines (Bornan-2-amines) and Their Acetamides. // *Aust. J. Chem.* – 1984. – V. 37. – P. 1785-90.
- 122 Liu, S. X., Jin, H. Z., Shan, L., Zeng, H. W., Chen, B.Y., Sun, Q.Y., Zhang, W. D. Inhibitory effect of 4,4'-dihydroxy- α -truxillic acid derivatives on NO production in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages and exploration of structure-activity relationships // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – P. 2207.
- 123 Katoh, T., Noguchi, C., Kimura, H., Fujiwara, T., Ichihashi, S., Nishide, K., Kajimoto, T., Node, M. A practical improvement of crystallization-induced asymmetric transformation of allene-1,3-dicarboxylates // *Tetrahedron: Asymm.* – 2006. – V. 17. – P. 2943.
- 124 European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use. 2011.

-
- 125 Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC. (2001).
- 126 Guideline on validation of bioanalytical methods. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London. (2009).
- 127 Zarubaev, V.V., Garshina, A.V., Tretiak, T.S., Fedorova, V.A., Shtro, A.A., Sokolova, A.S., Yarovaya, O.I., Salakhutdinov, N.F. Broad range of inhibiting action of novel camphor-based compound with antihemagglutinin activity against influenza viruses in vitro // *Antiviral Research*. – 2015. – V. 120. – P. 126-133.
- 128 Squire, M. D., Burwell, A., Ferrence, G. M., Hitchcock, Sh. R. Enantiomerically enriched vic-amino alcohols from 2-iminobornanes // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – V. 13. – P. 1849–1854.
- 129 Page, P.C.B., Limousin, C., Murrell, V.L. Asymmetric electrophilic amination of various carbon nucleophiles with enantiomerically pure chiral N-H oxaziridines derived from camphor and fenchone // *J. Org. Chem.* – 2002. – V.67. – P. 7787-7796.
- 130 Dentel, H., Chataigner, I., Lohier, J., Gulea, M. Asymmetric diastereoselective thia-hetero-Diels-Alder reactions of dithioesters // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – P. 2326-2335.
- 131 Chi, Y.M., Nakamura, M., Yoshizawa, T., Zhao, X.Y., Yan, W.M., Sakurada, S. Anti-inflammatory Activities of α -Truxillic Acid Derivatives and Their Monomer Components // *Biol Pharm Bull.* - 2005. – V.28. – P. 1776-1778.
- 132 Zhou, Y., Dong, J., Zhang, F., Gong, Y. Synthesis of C 1-Symmetric Chiral Secondary Diamines and Their Applications in the Asymmetric Copper(II)-Catalyzed Henry (Nitroaldol) Reactions // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P.588–600.
- 133 Uvarov, D. A., Reznikov, V.M., Skvortsov, A.N. Synthesis of platinum complexes containing (+)-bornyl- and (–)-menthylammonium in the outer coordination sphere and their catalytic activity in hydrosilylation reactions // *Russ Chem Bull.* – 2008. – V. 57. – P. 349—357.
- 134 White, E.H., Dunathan, H.C. The Preparation of 1,3-Diamino-2,4-diphenylcyclobutane and Related Compounds from α -Truxillic Acid // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – P. 6055–6057.