Національна академія наук України
Інститут органічної хімії

На правах рукопису

Тимцунік Андрій Володимирович

УДК 547.822.3

СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник
Комаров Ігор Володимирович,
д.х.н., професор

Київ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ **4**

ВСТУП **6**

РОЗДІЛ 1. БІЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ *(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)* **10**

1.1. Вступ 10

1.2. Конденсовані циклічні системи 11

1.2.1. Похідні азабіцикло[n.1.0]алканів 11

1.2.2. Похідні азабіцикло[4.3.0]алканів 13

1.2.3. Похідні азабіцикло[n.4.0]алканів 14

1.3. Місткові циклічні системи 17

1.3.1. Похідні азабіцикло[2.2.2]гептану 17

1.3.2. Похідні азабіцикло[3.2.1]октану 26

1.3.3. Похідні азабіцикло[3.3.1]нонану 37

1.3.4. Інші місткові циклічні системи 44

1.4. Спіроциклічні системи 44

1.5. Висновки 45

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ЦИКЛОПРОПАНОВМІСНИХ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ **46**

2.1. Синтез похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонової кислоти 48

2.2. Синтез похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-карбонової кислоти 53

2.3. Синтез 3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонової кислоти 58

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ З ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП **62**

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНОГО АНАЛОГА НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА ОСНОВІ 2,5-ДІАЗАБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ **74**

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА **83**

ВИСНОВКИ **140**

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ **141**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

м. ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
DMSO	диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide)
Boc	*трет*-бутоксикарбоніл (*tert*-butyloxycarbonyl)
cat	каталізатор (catalyst)
Cbz	карбоксибензил (carboxybenzyl)
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)
dba	дибензиліденацетон (dibenzylideneacetone)
DCC	*N*,*N'*-дициклогексилкарбодіімід (*N*,*N'*-dicyclohexylcarbodiimide)
de	діастереомерний надлишок (diastereomeric excess)
DEAD	діетилазодикарбоксилат (diethyl azodicarboxylate)
DIBAL	діізобутилалюміній гідрид (diisobutylaluminium hydride)
DIPEA	*N*,*N*-діізопропілетиламін (*N*,*N*-diisopropylethylamine)
DMAP	4-диметиламінопіридин (4-dimethylaminopyridine)
DMF	диметилформамід (dimethylformamide)
DMPU	1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1*H*)-піримідинон (1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone)
dr	діастереомерне співвідношення (diastereomeric ratio)
ee	енантіомерний надлишок (enantiomeric excess)
EWG	електроноакцепторна група (electronwithdrawing group)

HMPA	гексаметилфосфортриамід, гексаметапол (hexamethylphosphoramide)
IBX	2-йодоксибензойна кислота (2-iodoxybenzoic acid)
KHMDS	калій гексаметилдисилазид (potassium hexamethyldisilazide)
LDA	літій діізопропіламід (lithium diisopropylamide)
LHMDS	літій гексаметилдисилазид (lithium hexamethyldisilazide)
MCPBA	*мета*-хлороперoксибензойна кислота (*meta*-chloroperoxybenzoic acid)
Ms	мезил, метансульфоніл (mesyl, methanesulfonyl)
Ni–Ra	нікель Ренея
rt	кімнатна температура (room temperature)
TBAF	тетра-*н*-бутиламоній флуорид (tetra-*n*-butylammonium fluoride)
TBAF	тетра-*н*-бутиламоній флуорид tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBS	*трет*-бутилдиметилсиліл (*tert*-butyldimethylsilyl)
Teoc	триметилсилілетоксикарбоніл (trimethylsilylethoxycarbonyl)
Tf	трифлат, трифлуорометансульфонат (triflate, trifluoromethanesulfonate)
TFA	трифлуорооцтова кислота (trifluoroacetic acid)
TFDA	триметилсиліл-2,2-дифлуоро-2-(флуоросульфоніл)ацетат (trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate)
THF	тетрагідрофуран (tetrahydrofuran)
TMEDA	тетраметилетилендіамін (tetramethylethylenediamine)
TMS	триметилсиліл (trimethylsilyl)
Ts	тозил, 4-толуенсульфоніл (tosyl, 4-toluenesulfonyl)

ВСТУП

Актуальність теми. Піперидин-3-карбонова кислота, більш відома як ніпекотинова, належить до β-амінокислот. Високий рівень біологічної активності, характерний як для β-амінокислот, так і для пептидів на їх основі, створює перспективи їх застосування як вихідних сполук у синтезі нових лікарських препаратів. Також пептиди на основі β-амінокислот демонструють значно більшу стабільність проти широкого спектра протеолітичних ензимів, порівняно з відповідними α-амінокислотними аналогами. Відомо, що для залишків β-амінокислот характерна унікальна конформаційна поведінка у складі пептидів. Так, пептиди, побудовані з β-амінокислот демонструють ряд незвичайних вторинних структур, серед яких можуть бути спіралі, шпильки та зворотні вигини особливої будови. Зокрема, для олігомерів ніпекотинової кислоти характерне утворення регулярних вторинних структур, не стабілізованих водневими зв'язками. Дизайн пептидів, що мають передбачувану тривимірну структуру є актуальною науковою проблемою, що привертає увагу хіміків впродовж десятиліть. Однією зі стратегій при вирішенні цієї проблеми є використання конформаційно жорстких фрагментів у структурних елементах пептидів. Важливе місце при цьому належить біциклічним насиченим конформаційно обмеженим залишкам β-амінокислот, компактні та жорсткі каркаси яких забезпечують конкретне просторове розташування наявних у молекулі функціональних груп. Внутрішньомолекулярні взаємодії за участю таких сполук стають більш контрольованими і більш передбачуваними, що має важливе значення при розробці лікарських препаратів, у супрамолекулярній хімії, координаційній хімії, асиметричному каталізі тощо. Таким чином, дизайн та розробка методів синтезу нових біциклічних β-амінокислот, в тому числі аналогів ніпекотинової кислоти, на сьогодні є актуальним завданням, при вирішенні якого особлива увага має бути приділена стереоселективності реакцій та можливості їх масштабування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі супрамолекулярної хімії Інституту

високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукової теми кафедри (бюджетна тема № 11БФ07-04, «Пептиди і білки як мішені лікарських засобів, синтез самоорганізованих молекулярних капсул – дослідження та розробка новітніх технологій» № ДР 0111U007663, термін виконання 2011–2013рр).*

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є одержання біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти.

Для досягнення поставленої мети було необхідно розв'язати наступні задачі:

⇒ здійснити дизайн нових біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти на основі ряду азабіциклоалканових систем;

⇒ розробити препаративні методи синтезу цільових сполук, враховуючи можливість масштабування реакцій та їх (стерео)селективність;

⇒ встановити будову і стереохімічні особливості одержаних сполук.

Об'єкти дослідження – біциклічні аналоги ніпекотинової кислоти на основі ряду азабіциклоалканових систем

Предмет дослідження – підходи до синтезу біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти, їх будова та фізичні властивості.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова, колонкова та високоефективна рідинна хроматографія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C та ^{19}F, мас-спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Застосовуючи модифіковану реакцію Сіммонса – Сміта для побудови циклопропанового циклу здійснено синтез *цис*- та *транс*-ізомерів Boc-захищеного 4,5-метано-β-проліну, а також 3,4-метаноніпекотинової кислоти.

Знайдено незвичайне перегрупування похідної 1-окса-6-азаспіро[2.5]октану, що стало основою для одержання *N*-Boc-2,3-метано-β-проліну.

---

* У керівництві дисертаційною роботою брав участь кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії хімічного факультету Григоренко О. О.

Продемонстровано можливість використання стратегії внутрішньомолекулярної диференціації фукнціональних груп як ефективного підходу до конструювання біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти на основі азабіцикло[3.1.1]- та азабіцикло[2.2.n]алканових каркасів.

Вперше застосована послідовність «тандемна реакція Штрекера – внутрішньомолекулярна нуклеофільна циклізація» як ключова стадія одержання діамінокислоти – 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено препаративні методи одержання ряду біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти, а саме: *цис*- і *транс*-ізомерів *N*-Boc-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонової кислоти, *N*-Boc-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-карбонової кислоти, як рацемічної, так і оптично чистої (1*R*,6*S*)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонової кислоти, 3-азабіцикло[3.1.1]гептан-1-карбонової кислоти, 2-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбонової кислоти, 2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбонової кислоти, а також 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти, які є цінними будівельними блоками для пошуку нових лікарських засобів.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, встановлення будови синтезованих сполук та аналіз спектральних даних було виконано особисто здобувачем. Постановка завдань дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення одержаних результатів і написання статей здійснено разом з науковим керівником, д. х. н., проф. Комаровим І. В. та к. х. н., доц. Григоренком О. О. Синтез частини сполук для проведення досліджень було проведено разом з Коханом С., Івоном Є., Адамовським М., Артамоновим О. С. та Біленком В. А. Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співпраці з групою д. х. н. Шишкіна О. В.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на міжнародних конференціях: Чотирнадцята Міжнародна конференція студентів та аспірантів “Сучасні проблеми хімії” (15–17 травня 2013 р., Київ), 3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical and Agricultural Sciences “Valencia Fluorine days” (20–24 May 2012, Valencia,

Spain), International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry”, June 21–25, 2010, Miskhor).

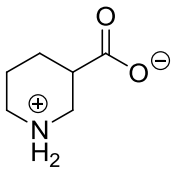
Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 статей у провідних міжнародних фахових журналах та 3 тези доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 166 сторінках і складається зі вступу, п’яти розділів, висновків, переліку використаних джерел (257 найменувань), містить 19 рисунків та 5 таблиць. У першому розділі (літературний огляд) висвітлені відомі методи одержання, хімічні властивості, конформаційна поведінка, біологічна активність та застосування біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти та їх похідних. Другий розділ присвячено синтезу циклопропановмісних біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти на основі 2-азабіцикло[3.1.0]гексану та 3-азабіцикло[4.1.0]гептану. У третьому розділі розглянуто підхід до синтезу біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти з використанням внутрішньомолекулярної диференціації функціональних груп. Четвертий розділ присвячено синтезу біциклічного аналога ніпекотинової кислоти на основі 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану. П’ятий розділ містить експериментальні дані дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1. БІЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ *(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)*

1.1. Вступ

β-Амінокислоти, до яких належить і ніпекотинова (піперидин-3-карбонова) кислота **1.1**, та пептиди на їх основі в останні десятиліття викликають все більшу зацікавленість [1–6]. Ці амінокислоти широко розповсюджені в природі у складі бактерій, грибів і рослин, що збільшує шанси останніх на виживання у конкурентній боротьбі з іншими організмами [7]. І це не дивно, оскільки для β-пептидів та інших похідних β-амінокислот характерна різноманітна біологічна активність, що робить їх перспективними об’єктами досліджень в медичній хімії [8, 9]. Також варто зазначити високу стабільність проти широкого спектра протеолітичних ензимів, що демонструють пептиди на основі β-амінокислот, особливо порівняно з їхніми α-амінокислотними аналогами [9].



1.1

Застосування β-амінокислот в дизайні пептидоміметиків та модельних пептидів Зеєбахом, Джелманом та ін. [10–12] були серед революційних досліджень в цій галузі, оскільки демонстрували, що для таких сполук притаманне утворення вторинних структур. Були знайдені цікаві особливості фолдингу β-пептидів, що створило для них перспективу бути модельними сполуками для вивчення тих факторів, які є відповідальними за конформаційні властивості протеїнів. [1, 13, 14].

Варто зауважити, що конформаційне обмеження широко застосовується в модельних дослідженнях поведінки пептидів, протеїнів та інших біологічно важливих молекул [15–24]. Конформаційно обмежені β-амінокислоти були вдало застосовані для стабілізації специфічних вторинних структур β-пептидів, серед яких водневозв’язані 14- (14-спіраль) [25, 26], 12- (12-спіраль) [27] та 10-членні (10-спіраль) цикли [28], шпилька, а також зворотний вигин [29–31]. Широко відомо, що для того, щоб β-пептид набув однієї з цих вторинних структур, зв'язки кожного амінокислотного залишку мають утворювати відповідні торсійні кути (а саме, φ, θ, ψ та ω, рис. 1.1) [32]. Конформаційні обмеження дозволяють

зафіксувати значення кутів θ, φ або обох θ та φ, що стабілізує (або дестабілізує) конформації, які є характерними для тих чи інших елементів вторинної структури.

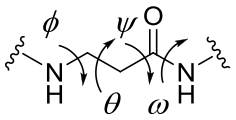


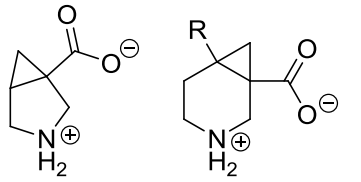
Рис 1.1. Торсійні кути в β-пептидах

Даний літературний огляд присвячений біциклічним аналогам ніпекотинової кислоти – β-амінокислотам, що містять біциклічний залишок як основу конформаційного обмеження. Літературні джерела структуровані за типами біциклічних систем. Розглянуто синтез аналогів ніпекотинової кислоти та їх похідних, хімічні властивості, конформаційну поведінку, біологічну активність та застосування в органічному синтезі, медичній хімії та інших галузях.

Огляд містить 159 посилань. Проаналізовано літературні джерела, присвячені біциклічним аналогам ніпекотинової кислоти з XIX ст. по 2014 р. включно.

1.2. Конденсовані циклічні системи

1.2.1. Похідні азабіцикло[n.1.0]алканів



1.2 **1.3**, R = H
1.4, R = 3,4-$Cl_2C_6H_3$

У даному розділі розглянуто φ,θ-обмежені β-амінокислоти – похідні конденсованих біциклічних систем, що містять циклопропановий цикл, а саме: **1.2** (3-азабіцикло[3.1.0]гексан-1-карбонова кислота), **1.3** (3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонова кислота) та **1.4**.

Хоча синтез похідних 3,4-метано-β-проліну (**1.2**) описано ще у 1993 р. [33], ефективний метод одержання цієї амінокислоти (у вигляді Boc похідної **1.5**) здійснено лише у 2009 р. [34]. (3*R*,4*R*)-Ізомер сполуки **1.5** було отримано як єдиний енантіомер, виходячи з легкодоступного оптично активного лактону **1.6** (схема 1.1). Розкриття лактонового циклу сполуки **1.6** дією TMSBr з наступними нуклеофільним заміщенням та відновленням азиду **1.7** за Штаудінгером приводить до аміноестеру **1.8**. При тривалому нагріванні сполука **1.8** зазнає

циклізації з утворенням аміду **1.9**. Після введення захисної групи та декількох фінальних стадій відновлення та окиснення було отримано бажану Boc-похідну (–)-(3*R*,4*R*)-**1.5**.

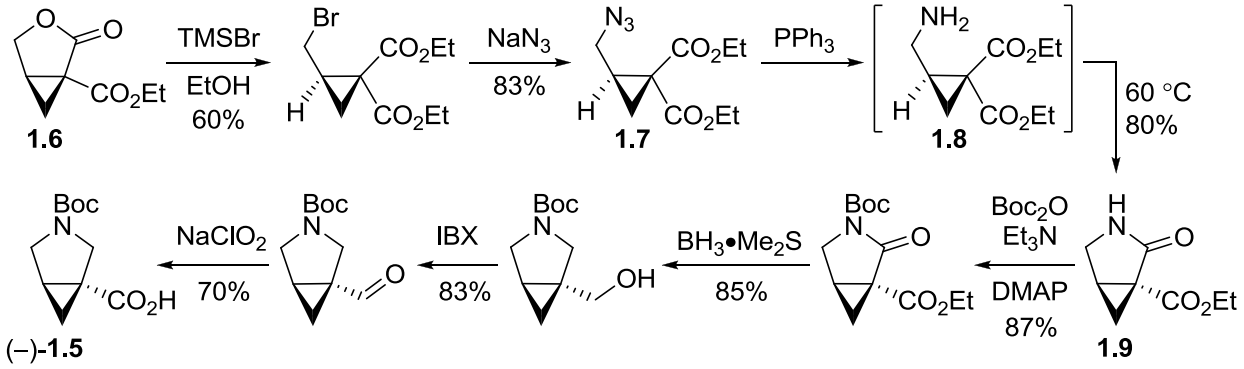


Схема 1.1.

Перші синтези похідних амінокислоти **1.3** (3,4-метаноніпекотинової кислоти) включали циклопропанування відповідних 3-функціоналізованих 1,2,3,6-тетрагідропіридинів [35]. В той же час оптимізований шлях включає утворення циклопропану **1.10** з наступним конструюванням піперидинового циклу (схема 1.2). Для одержання незахищеної амінокислоти **1.3** лактам **1.11** піддають відновленню і далі знімають захисні групи.

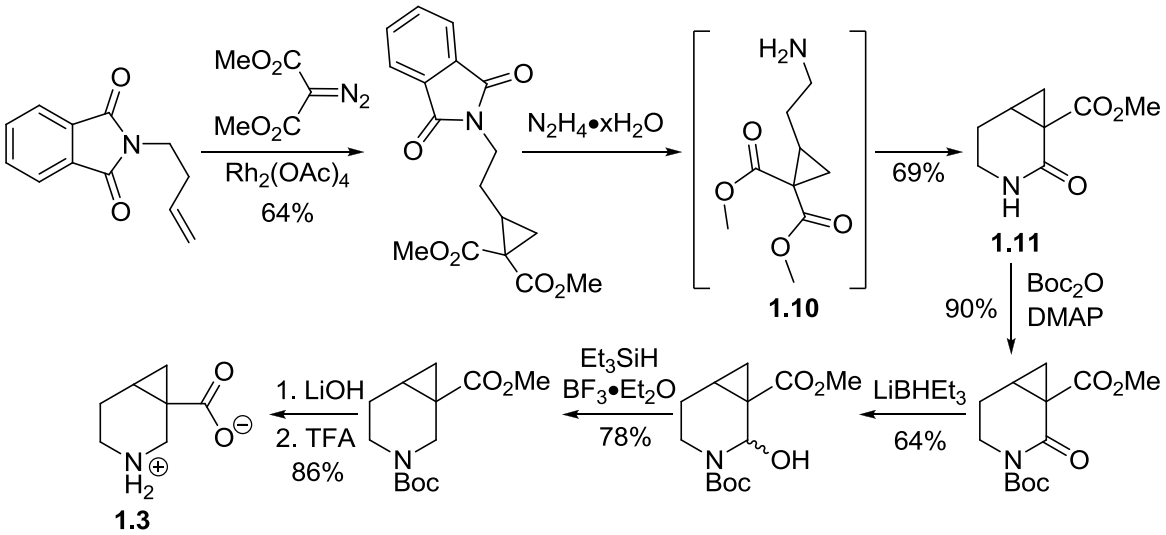
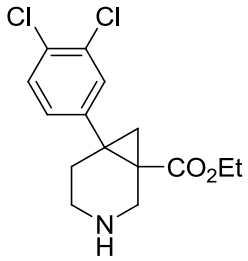
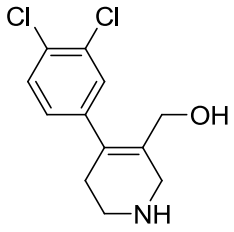


Схема 1.2.



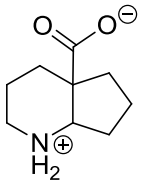
1.12



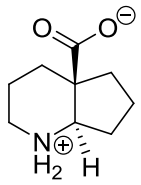
1.13

Похідна амінокислоти **1.4**, а саме сполука **1.12**, виявилась цікавою для медичної хімії: молекули продемонстрували субмікромолярне зв'язування з переносниками серотоніну, норадреналіну та допаміну [36]. Хоча стаття не містить деталей одержання сполуки **1.12**, можна припустити, що її синтез включає циклопропанування спирту **1.13** за Сіммонсом – Смітом, як це наведено в цій же роботі для інших сполук подібної структури.

1.2.2. Похідні азабіцикло[4.3.0]алканів

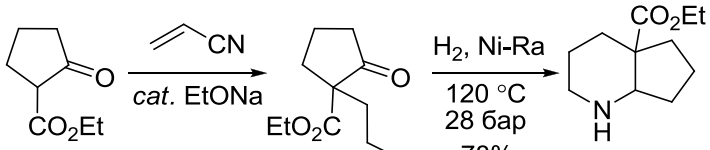


1.14



1.14a

До біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти – похідних азабіцикло[4.3.0]нонану належать сполуки **1.14** та **1.14a**. Синтез похідної амінокислоти **1.14** вперше описаний Альбертсоном у 1950 р. [37], але робота не містить стереохімічних характеристик естеру **1.15** (схема 1.3). Синтез базується на відновній циклізації нітрилу **1.16**, який було одержано за реакцією Міхаеля, виходячи з похідної циклопентанону **1.17**.



1.17 **1.16** **1.15**

Схема 1.3.

У більш пізній публікації з синтезу похідних кислоти **1.14** описано *транс*-конденсацію циклопентанового та піперидинових циклів у молекулі продукту **1.18** [38]. У цьому випадку конструювання біциклічної системи сполуки **1.18** базується на подібній до вищеописаної стратегії, і включає відновну конденсацію альдегіду **1.19** та нітробензену (схема 1.4).

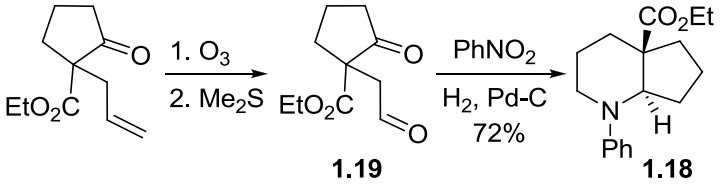


Схема 1.4.

Нещодавно описаний асиметричний одноколбовий синтез похідної *транс*-ізомеру **1.14a**, що базується на [3+2+1]-ретросинтетичному розмиканні піперидинового кільця (схема 1.5) [39].

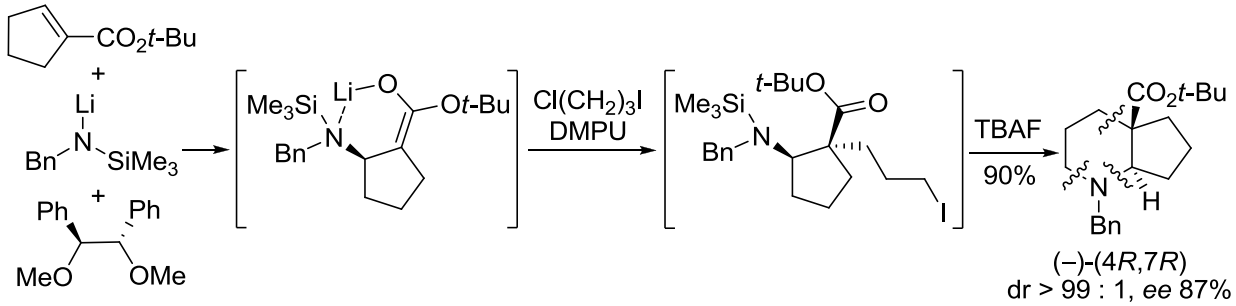


Схема 1.5.

1.2.3. Похідні азабіцикло[n.4.0]алканів

Похідні ніпекотинової кислоти на основі азабіцикло[n.4.0]алканів загалом представлені гідрованими похідними хіноліну або ізохіноліну **1.20**–**1.24** (рис. 1.2); також можна згадати і більші біциклічні системи, наприклад, октагідро-оксепіно[3,2-*c*]піридин **1.24**.

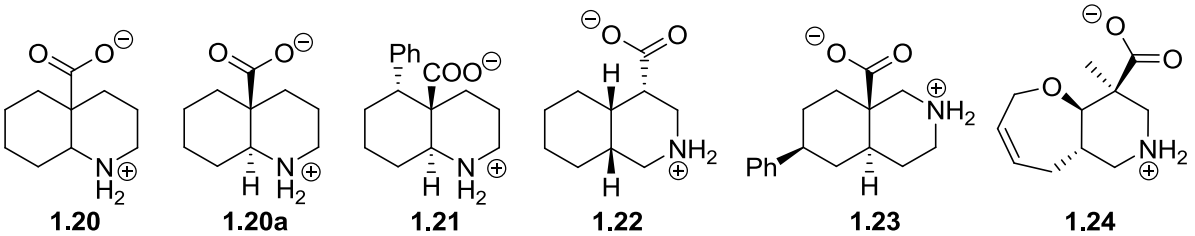


Рис. 1.2. Похідні азабіцикло[n.4.0]алканів

Перший синтез естеру **1.25** амінокислоти **1.20** (схема 1.6) включає синтетичну схему, вже згадувану вище для похідних амінокислоти **1.14** (схема 1.3) [40].

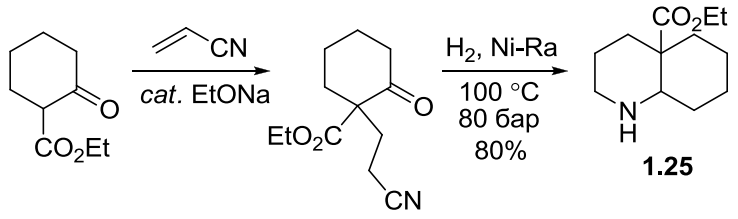


Схема 1.6.

Подібним чином похідну **1.26** *транс*-ізомеру **1.20a** було одержано з **1.27** аналогічно до похідної амінокислоти **1.14a** (схема 1.7) [38].

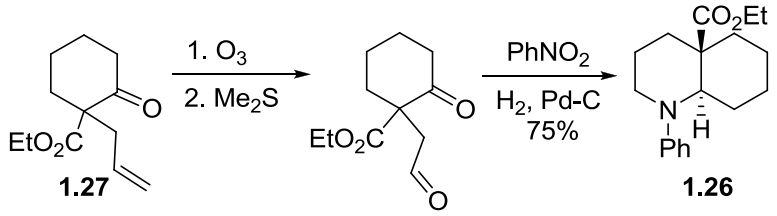
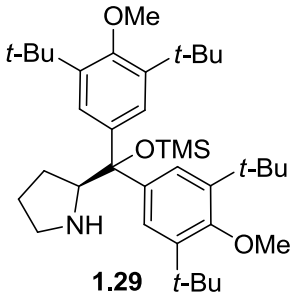


Схема 1.7.

Синтез фенілзаміщеної похідної амінокислоти **1.21** базується на асиметричному тандемному приєднанні за реакцією Міхаеля – Віттіга іліду **1.28** до цинамового альдегіду у присутності хірального каталізатора **1.29** (схема 1.8) [41]. Енантіомерно чистий аддукт **1.30** перетворюють аналогічно до вищеописаної реакційної послідовності отримання аміноестеру **1.26**, а саме: реакція Міхаеля з акрилонітрилом та подальше каталітичне відновлення у присутності Boc_2O з утворенням енантіомерно чистого продукту **1.31** (*dr* > 99 : 1; *ee* 99%).



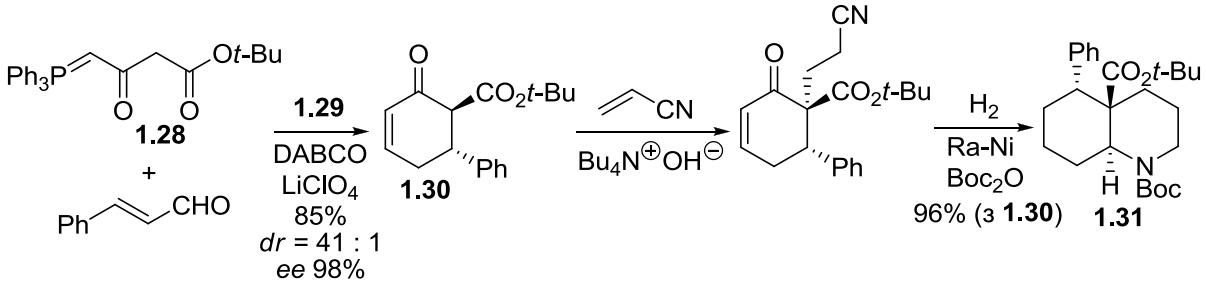


Схема 1.8.

Енантіомерно чиста Boc-амінокислота **1.22** була одним з ключових проміжних продуктів в синтезі ефективного та селективного антагоніста соматостати-

нових sst_3 рецепторів – NVP-ACQ090 (**1.32**), що інтенсивно вивчався в біологічних дослідженнях [42]. Синтез Boc-**1.22** включає каталітичне відновлення ізохінолінової похідної **1.33** (схема 1.9), яку було одержано Pd-каталізованим карбонілюванням 4-бромоізохіноліну. Розділення продукту з ди-*n*-толіл-*L*-винною кислотою (**1.34**) дозволяє виділити енантіомерно чистий (4*S*,4a*S*,8a*R*)-ізомер **1.35**, який було перетворено на Boc-**1.22** шляхом заміни захисної групи. Варто зазначити, що цей синтез може бути здійснений у кілограмових кількостях.

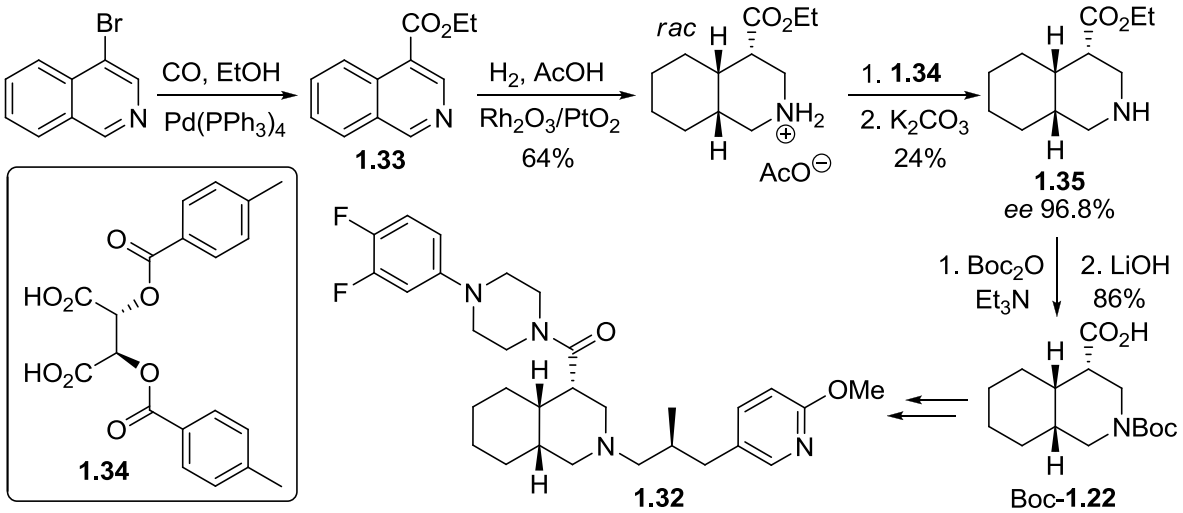


Схема 1.9.

В літературі також наявні згадки і про похідні інших стереоізомерів сполуки **1.22**, але без деталей одержання; вони теж знайшли застосування в дизайні лігандів соматостатинових sst_3 рецепторів [43].

Ключовою стадією синтезу похідної **1.36** β-амінокислоти **1.23** була органокаталітична інвертована реакція Дільса – Альдера за участю електронодефіцитного дієну **1.37** та *in situ* генерованого хірального єнаміну (схема 1.10) [44].

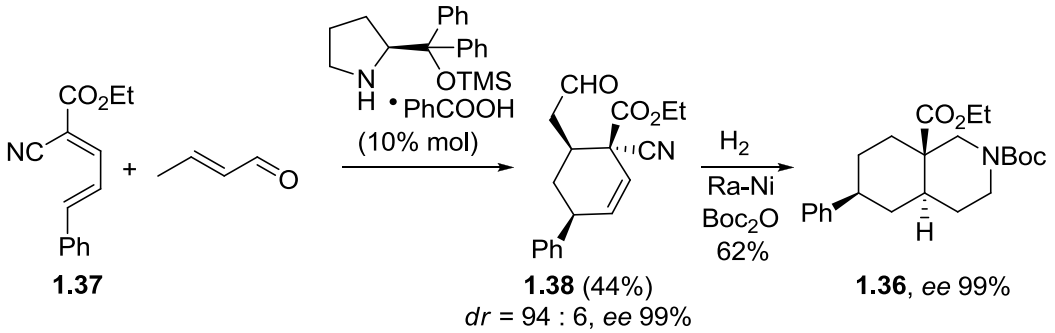


Схема 1.10.

Під час каталітичного відновлення продукту **1.38** спостерігається замикання піперидинового циклу з утворенням **1.36** як єдиного енантіомеру.

Ядро амінокислоти **1.24** згадується в роботі, присвяченій синтезу аналогів алкалоїду метиллікаконітину (methyllycaconitine) за Е-кільцем [45]. В цій роботі піперидинони (наприклад, **1.39**) одержували подвійним анелюванням за Манніхом з β-кетоестерів та реагентів типу **1.40** (схема 1.11). Аддукт **1.39** було відновлено дією $NaBH_4$ і далі введено в класичний синтез етерів за Вільямсоном з використанням алілброміду та NaH. Замикання циклу в дієні **1.41** відбувалось під дією каталізатора Граббса першого покоління і в результаті утворювався семичленний цикл біциклічної системи молекули **1.42**.

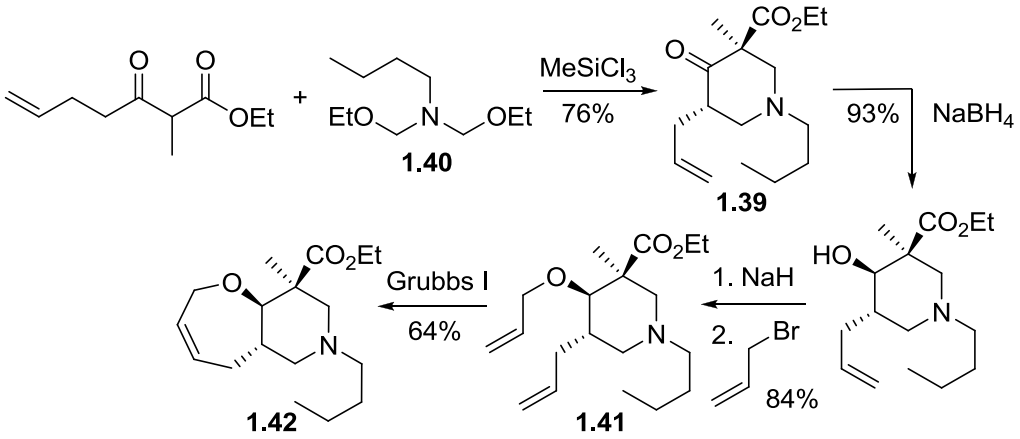


Схема 1.11.

1.3. Місткові циклічні системи

1.3.1. Похідні азабіцикло[2.2.2]гептану

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених β-амінокислотам на основі азабіцикло[2.2.2]гептану (ізохінуклідину), всі вони пов’язані з синтезом родоначальних структур **1.43a,b** та **1.44a,b** (рис. 1.3).

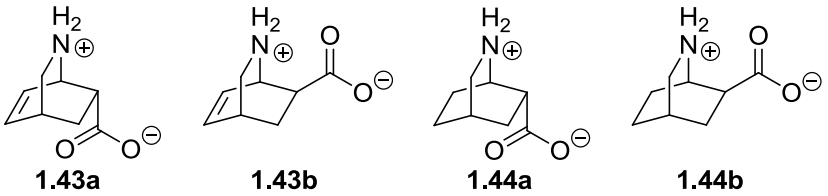


Рис. 1.3. Похідні азабіцикло[2.2.2]гептану

Крім того, майже всі методи їх одержання базуються на реакції Дільса – Альдера 1,2-дигідропіридинів **1.45** та похідних акрилових кислот (схема 1.12). Похідні амінокислот **1.43a,b**, одержані за цим методом, наведені в табл. 1.1. В більшості випадків реакція Дільса – Альдера відбувається регіоспецифічно (але не стереоспецифічно) і приводить до утворення похідних β- (не γ-) амінокислот **1.46**. Обернена регіоселективність спостерігається лише для дигідропіридину **1.47**, вочевидь через електронодонорні властивості етокси-групи.

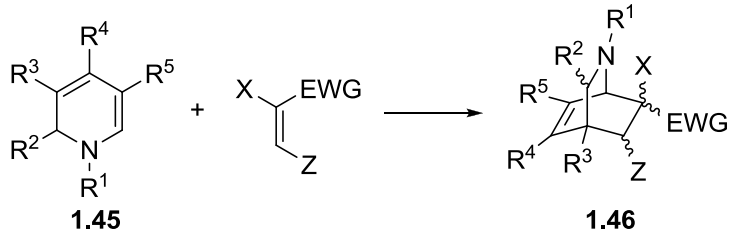
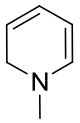
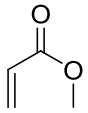
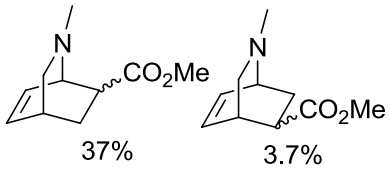
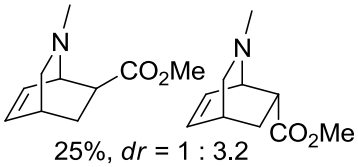
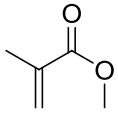
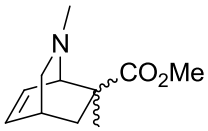
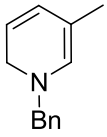
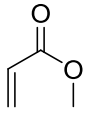
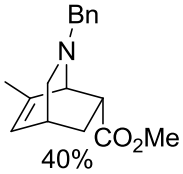
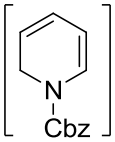
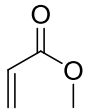
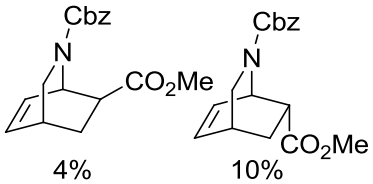
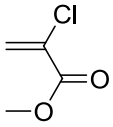
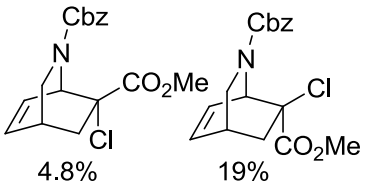
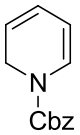
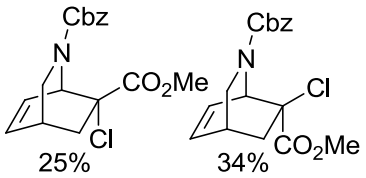
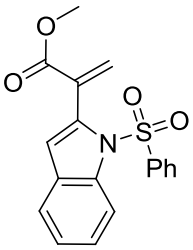
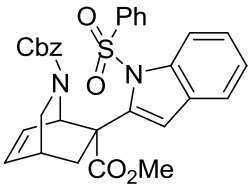
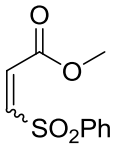
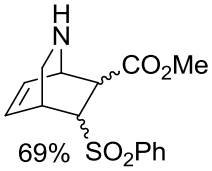
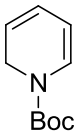
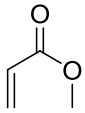
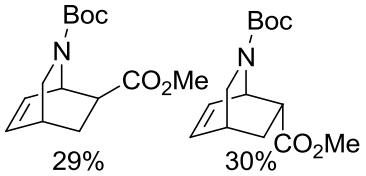
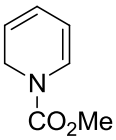
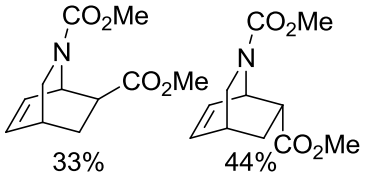


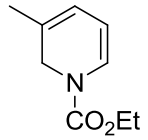
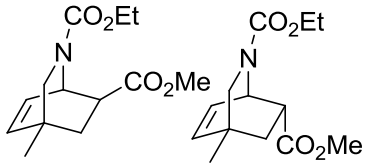
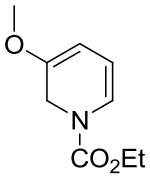
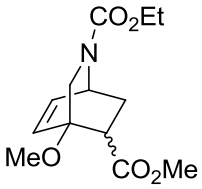
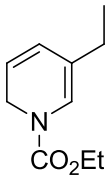
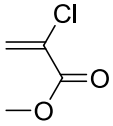
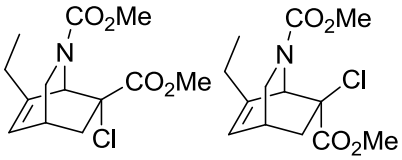
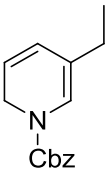
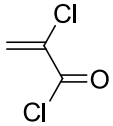
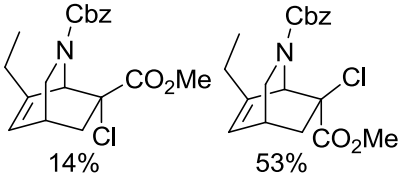
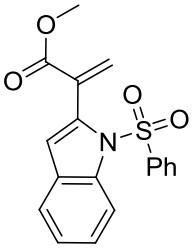
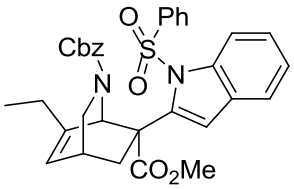
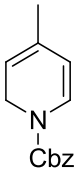
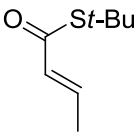
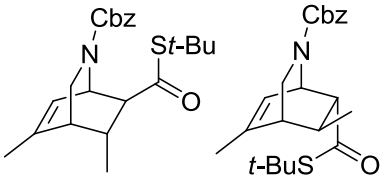
Схема 1.12.

Таблиця 1.1.

Аддукти Дільса – Альдера, отримані відповідно до схеми 1.12.

Дигідро-піридин	Дієнофіл	Продукти та виходи	Умови реакції
		 37% 3.7%	без розчинника, кип’ятіння [46]
		 25%, *dr* = 1 : 3.2	бензен, кип’ятіння [47]
		 34%, *dr* = 0.67 : 1	бензен, кип’ятіння [47]
 **1.49**		 40%	толуен, кип’ятіння [48]

Дигідро-піридин	Дієнофіл	Продукти та виходи	Умови реакції
		 4% 10% (вихід за дві стадії)	ацетонітрил, кип’ятіння [49]
		 4.8% 19% (вихід за дві стадії)	ацетонітрил, 20 °C [50]
		 25% 34%	толуен, 90 °C [51]
		 84%	без розчинника, 100 °C [51]
		 69%	без розчинника, 130 °C, далі H_2, Pd-C [52]
		 29% 30%	толуен, кип’ятіння [53–55]
		 33% 44%	без розчинника, 160 °C [56]

Дигідро-піридин	Дієнофіл	Продукти та виходи	Умови реакції
		 70%, *dr* ~ 4 : 6	без розчинника, 120 °C [62]
		 25%, *dr* ~ 2 : 1	без розчинника, 120 °C [62]
 **1.47**		 93-96%, *dr* = 1: 1.4	толуен, 95 °C [57, 58]
 **1.48**		 14% 53%	ацетонітрил, 20 °C, далі метанол, кип’ятіння [59]
		 47%	без розчинника, 100 °C [51]
		 36%, *dr* = 2.2 : 1	умови не наведено [60]

1-Алкіл-1,2-дигідропіридини (**1.45**, R^1 = Alk) дають відповідні біциклічні аддукти **1.46** з виходами від низьких до помірних, що є очевидним наслідком їх

низької стабільності в достатньо жорстких умовах реакції. Саме тому більшість прикладів препаративного значення включають відповідні алкоксикарбонільні похідні (**1.45**, R^1 = CO_2R). В деяких з цих випадків (наприклад, з додатково активованими дієнофілами) виходи відповідних аддуктів досягали 96%.

Варто зазначити, що як *N*-алкільні, так і *N*-алкоксикарбонільні похідні **1.45** можуть бути одержані відновленням відповідних піридинієвих четвертинних солей дією $NaBH_4$, $LiAlH_4$ або інших відновлюючих реагентів (схема 1.13).

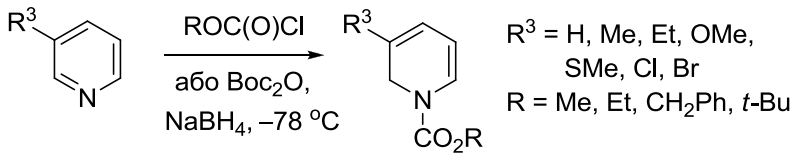


Схема 1.13.

Цей метод широко використовується для похідних незаміщених піридинів (тобто R^2-R^5 = H). Для заміщених сполук, де $R^3 \neq R^5$, проблеми регіоселективності, що виникають на стадії відновлення, були детально досліджені групами Фоулера [61] та Сандберга [62]. Встановлено, що метод є ефективним для одержання 3-заміщених 1,2-дигідропіридинів для більшості вивчених замісників (R^3 = Me, Et, OMe, SMe, Cl, Br, регіоселективність >85%). У випадку електроноакцепторних або просторово утруднених замісників (наприклад, R^3 = $SiMe_3$, $SnBu_3$, CN, CO_2Me) були одержані суміші регіоізомерів навіть при використанні об’ємних відновлюючих агентів.

Для регіоселективного синтезу 1,2-дигідропіридинів (включаючи 5-заміщені сполуки, наприклад, **1.47** – **1.49**) розроблено альтернативні підходи. В одному з них відповідний дигідропіридин **1.49** одержано *in situ* з прекурсору **1.50** нагріванням в толуені (схема 1.14) [48].

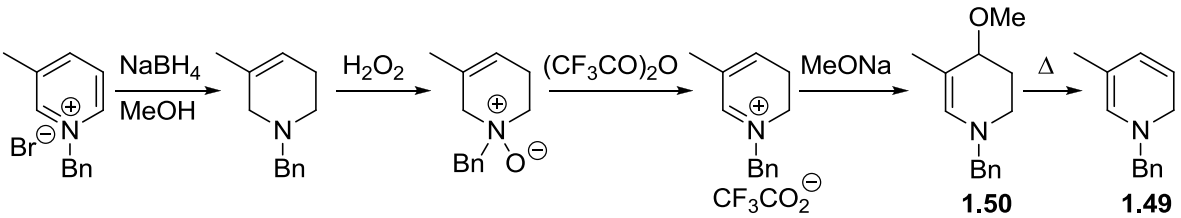


Схема 1.14.

Інший метод включав подвійне дегідробромування дибромiду **1.51** (схема 1.15) [58, 59, 63].

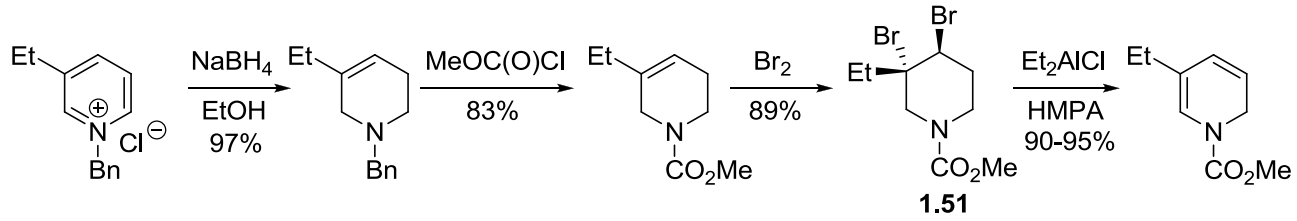
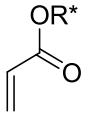


Схема 1.15.

Багато зусиль було спрямовано на розробку підходу до синтезу оптично активних похідних амінокислот **1.43a,b**. Майже у всіх роботах була покращена *ендо*-селективність реакції Дільса – Альдера. Приклади з помірною сумарною діастереоселективністю включають використання хіральних дигідропіридинів з α-фенілетильними та 2-(метоксиметил)піролідин-1-ільними залишками при атомі Нітрогену [64], похідної (1*S*)-2,10-камфорсультаму Оппольцера **1.52** в термічних умовах [65] та твердофазного хірального дієнофілу **1.53** [66, 67]. І навпаки, результатом використання **1.52** в присутності кислот Льюїса ($TiCl_4$, $ZrCl_4$ тощо) є висока діастереоселективність та можливість одержання оптично чистих амінокислотних похідних (1*S*,4*R*,7*S*)-**1.54**, а також їх енантіомерів з >99% *ee* (схема 1.16) [68, 69].



1.53

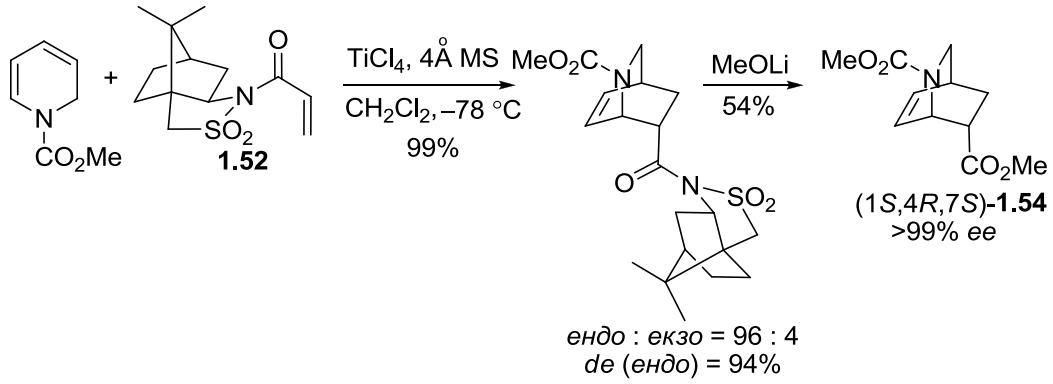


Схема 1.16

Оксазолін **1.55** є іншим хіральним дієнофілом на основі камфори, який демонструє хорошу діастереоселективність в реакції Дільса – Альдера з 1,2-дигідропіридинами (схема 1.17) [70].

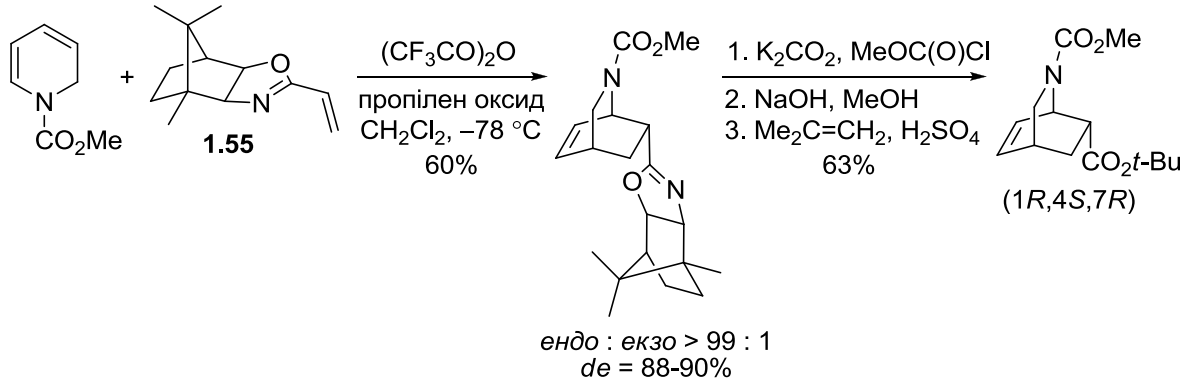


Схема 1.17.

Хіральні 1,2-дигідропіридини **1.56**, одержані в три стадії з похідної *L*-лізину **1.57**, демонструють високу асиметричну індукцію в циклопрєднанні з дієнофілом **1.58**, що каталізується кислотами Льюїса (схема 1.18) [71]. Це дозволяє одержати амінокислотні похідні (1*S*,4*R*,6*S*)-**1.59** з >99.9% *de* та 96.8% *ee*.

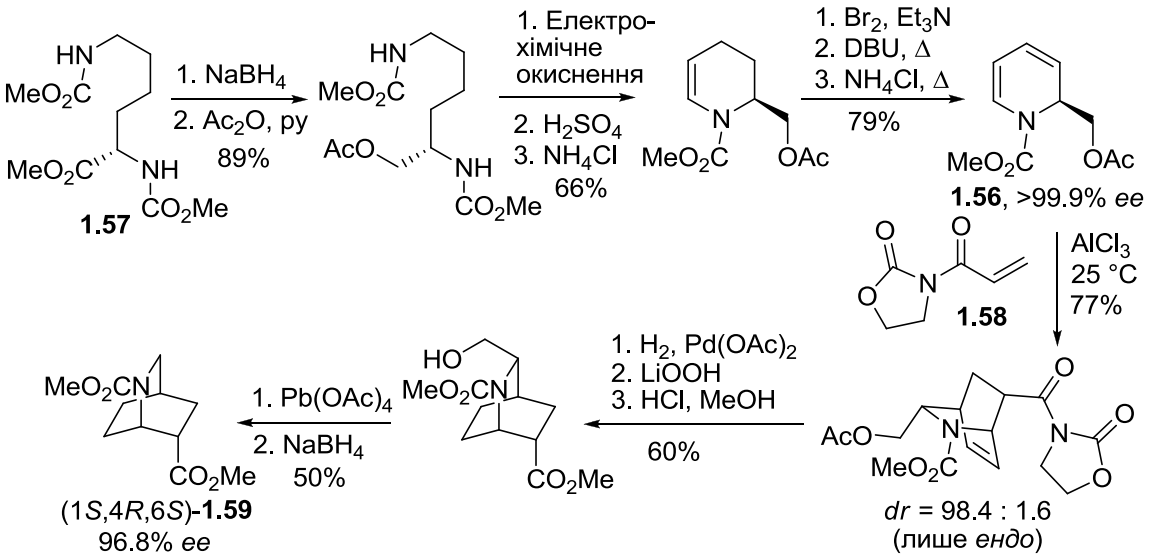


Схема 1.18.

Асиметрична реакція Дільса – Альдера з похідними 1,2-дигідропіридинів була реалізована в органокаталітичному варіанті. Він включає реакцію *N*-Cbz-1,2-дигідропіридину та акролеїну, яка прискорюється каталізатором Макміллана (**1.60**) (схема 1.19) [72, 73]. Аддукт **1.61** був окиснений за Краусом – Пінніком з утворенням енантіомерно чистого Cbz-**1.43a** разом з іншими продуктами. Очищення амінокислотної похідної було здійснено через бромолактон **1.62** [74], який може бути виділений з використанням звичайної екстракції та перекристалізації.

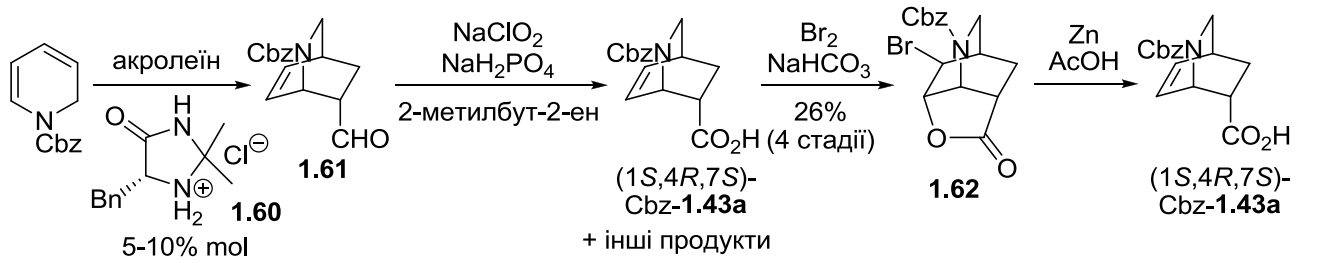
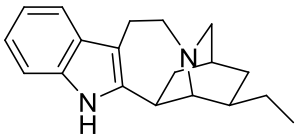


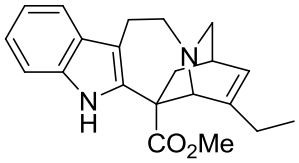
Схема 1.19.

Похідні амінокислот **1.43a,b** є трифункціональними молекулами, а отже, є перспективними вихідними сполуками для синтезу різноманітних структур. Каталітичне відновлення подвійного зв'язку в їх молекулах є одним з найбільш очевидних перетворень, що приводить до амінокислотних похідних **1.44a,b**. Це було зазначено вище на схемі 1.18; також багато подібних прикладів можна знайти в літературі [46, 49, 52, 60, 64, 74, 75].

Обидві похідні **1.43a,b** та **1.44a,b** привертають значну увагу як проміжні сполуки в синтезі природних об'єктів та інших біологічно активних сполук. Багато з ранніх і більш нових робіт повідомляли про використання цих амінокислотних похідних в повному синтезі алкалоїдів *Iboga*, наприклад, ібогамін (**1.63**) [76], катарантин (**1.64**) [57, 59] та їхніх аналогів [50, 51, 77, 78].



1.63



1.64

Декілька робіт використовують розщеплення 2-азабіцикло[2.2.2]октанової циклічної системи під дією основи, що приводить до похідної циклогексадієну **1.65**, використаної в синтезі гомошикимової кислоти (**1.66**) та подібних сполук (схема 1.20) [53].

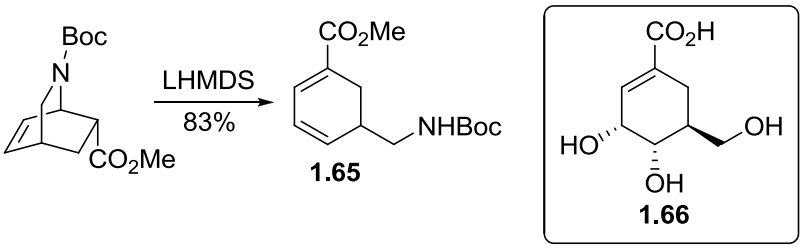
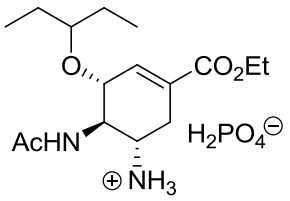
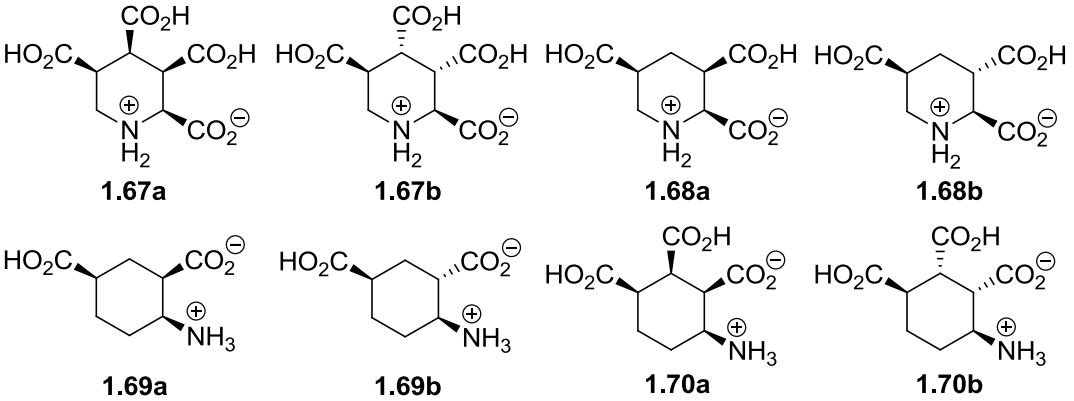


Схема 1.20

Окиснювально-гідролітичні підходи до розщеплення біциклічної системи дозволяють одержати три- та тетракарбонові амінокислоти **1.67**, **1.68** (з похідних **1.43a,b**) [56] та **1.69**, **1.70** (з похідних **1.44a,b**) [75] (рис. 1.4), а також противірусного засобу Осельтамівир (Таміфлю, **1.71**) [72].



1.71



1.67a **1.67b** **1.68a** **1.68b** **1.69a** **1.69b** **1.70a** **1.70b**

Рис. 1.4. Амінокислоти, одержані окиснювального-гідролітичним розщепленням похідних **1.43** та **1.44**

Похідні амінокислот **1.44a,b** знайшли широке застосування в медичній хімії (рис. 1.5). Сполука **1.71** демонструє гангліоблокуючу активність (еквіпотенціальна доза 0.25 мг/кг, що вдвічі ефективніше за гексаметоній $Me_3N^+(CH_2)_6NMe_3^+$) [46]. Оксадіазол **1.72** показав значну активність як частковий агоніст кортикальних мускаринових рецепторів (K_{app} = 1.1 μM), хоча він і не перевищив значення для похідних деяких інших сполук амінокислотної серії, що вивчалась [49]. Індоло-оксадіазоли **1.73** і **1.74** діють як антагоністи $5HT_3$ рецепторів (pIC_{50} = 6.65–7.88); хоча знову ж таки і не були найефективнішими у досліджуваній серії [79]. Пептидоміметик **1.75** (RY764) виявився потенційним селективним агоністом мелакортинового рецептора 4 типу (MC4R) (IC_{50} = 8 нМ), який також був активним *in vivo* як у щурів, так і у мишей [80]. Сульфонамід **1.76** був ефективний як селективний інгібітор довголанцюгової жирної кислоти ELOVL6 (IC_{50} = 220 нМ) з підвищеною мікросомальною стабільністю, а отже мав потенціал як агент при цукровому діабеті 2 типу [81]. Smac-міметик **1.77** виявився дуже потужним антагоністом інгібіторів апоптозу протеїнів cIAP1 як *in vitro* (IC_{50}

= 4 нМ), так і *in vivo* (EC_{50} = 5 nM), що може бути важливим для доставки протиракових препаратів [74].

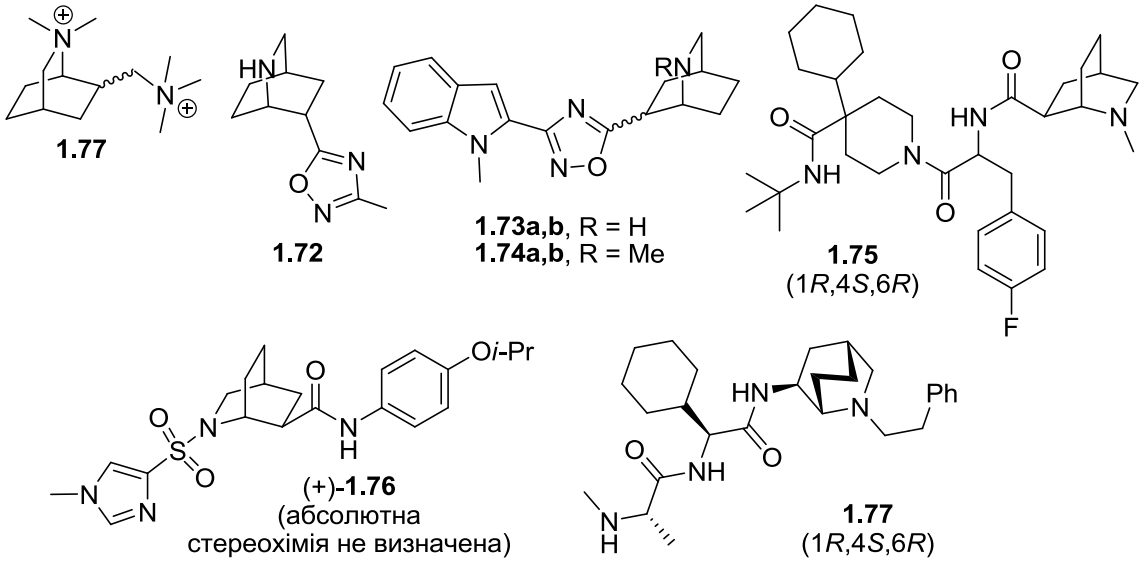
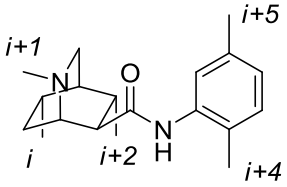


Рис. 1.5. Біологічно активні похідні сполуки **1.44**, винайдені в проектах з медичної хімії

Амід **1.78** розроблявся як каркасний прототип для α-спіральних міметиків з п'ятьма залишками, який містить комбінацію гідрофобних груп, що відповідають *i*, *i*+1, *i*+2, *i*+4 та *i*+5 позиції ланцюга і знайдені в чисельних біологічно важливих інгібіторах протонних насосів [60].



1.78

1.3.2. Похідні азабіцикло[3.2.1]октану

Відомі біциклічні аналоги ніпекотинової кислоти, що є похідними азабіцикло[3.2.1]октану наведені на рис. 1.6. Варто зазначити, що через наявний значний масив даних щодо похідних 8-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти (**1.79**), в цьому розділі не розглядаються сполуки, що містять додаткові модифікації атома Карбону біциклічного ядра **1.79**, зокрема, похідні тропану.

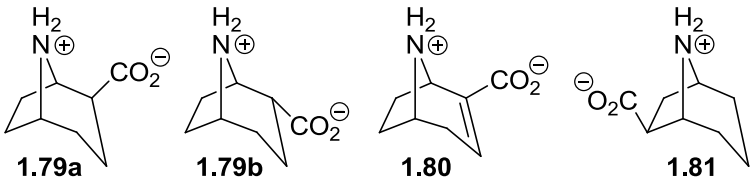


Рис. 1.6. Похідні азабіцикло[3.2.1]октану

Перші згадки про *N*-метильну похідну амінокислоти *L*-**1.79** (гідроекгонідини, *L*-**1.82a,b**) датуються кінцем XIX ст. У 1897 р. Вільштеттер повідомив про відновлення *L*-*N*-метил-**1.80** (екгонідин або ангідроекгонідин, *L*-**1.83**) до *L*-**1.82** дією натрію в пентан-1-олі (схема 1.21) [82].

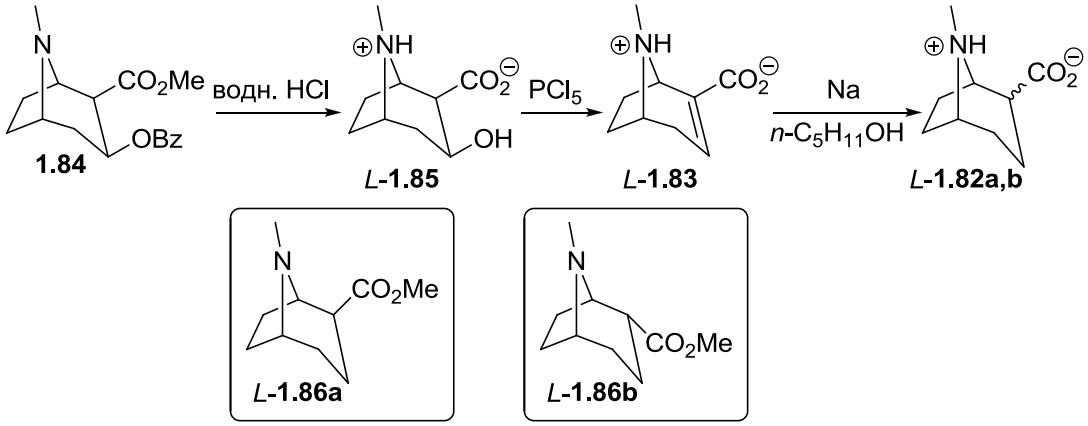


Схема 1.21

Також варто згадати дві інші роботи XIX ст., де був описаний синтез *L*-**1.82**. Зокрема, Лоссен повідомляв про гідроліз кокаїну (**1.84**) до екгоніну (*L*-**1.85**) ще у 1865 р. [83], а Мерк описав утворення екгоніну (*L*-**1.83**) під дією PCl_5 у 1886 р. [84]. Незважаючи на те, що двостадійне перетворення кокаїну (**1.84**) на екгонін (*L*-**1.83**) застосовувалось в багатьох інших роботах [85–88], його також можна здійснити і в одну стадію з виходом до 99% нагріванням з HCl в більш жорстких умовах [89–92].

Слід зауважити, що структура сполуки *L*-**1.83** остаточно була доведена лише у другій половині XX ст. [93, 94]. В роботі [93] також було показано, що стереоізомерний склад сполуки *L*-**1.82a,b**, одержаної шляхом каталітичного гідрування *L*-**1.83** [95, 96] (*dr* ~ 6:1), відрізнявся від одержаного Вільштеттером. Було показано, що *екзо*-ізомер *L*-**1.82a** та *ендо*-ізомер *L*-**1.82b** утворюються як основні продукти в цих двох випадках, відповідно. Однак, у більш пізній роботі було встановлено, що гідрування метилового естеру *L*-**1.83** дає *ендо*-ізомер *L*-**1.86b** (хоча його діастереомерний надлишок відрізнявся в різних роботах) [91, 97–99], в той час як відновлення дією магнію в метанолі приводить до утворення відповідного *екзо*-ізомеру *L*-**1.86a** (*dr* = 10:1) [99]. При епімерізації сполуки *L*-**1.86a** в присутності основи утворюється більш стабільний *L*-**1.86b** [97].

Деметилювання вищенаведених похідних тропану було здійснено за допомогою ряду реагентів, а саме: бромоціану [95], метил- або вінілхлороформіату [98].

Описано і декілька альтернативних підходів до одержання похідних амінокислот **1.79** та **1.80**, у більшість з яких не використовується кокаїн. Зокрема, реакції всіх трьох ізомерів циклогептатрієнкарбонової кислоти **1.87**–**1.89** або їхніх естерів з первинними амінами приводить до утворення *N*-алкільних похідних амінокислот **1.80**, наприклад **1.83** (схема 1.22) [100–102]. Слід зауважити, що ізомер **1.89** дає низькі виходи біциклічних аддуктів, в той час як з **1.87** та **1.88** вони утворюються у препаративних кількостях (65–76%). Сполука **1.88** може бути одержана з тропілієвих солей за три стадії [103].

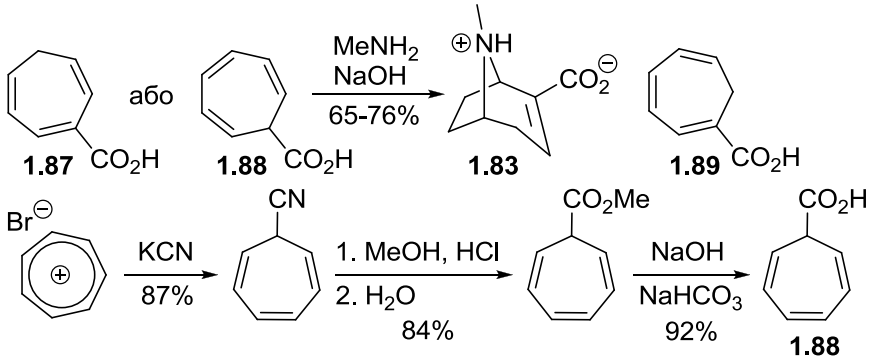


Схема 1.22

У ряді робіт автори спирались на конденсацію Робінсона – Шопфа або аналогічні перетворення для конструювання біциклічного тропанового ядра похідних **1.79** та **1.80**. Як правило, в подібних реакційних послідовностях як ключові проміжні сполуки утворювались тропінон та/або його похідна **1.90**. Зокрема, сполука **1.90** була одержана у реакції монометилового естеру β-кетоглутарової кислоти (утворюється *in situ* з ангідриду **1.91**), сукцинового діальдегіду та метиламіну (схема 1.23) [104].

Крім того, може бути здійснене і кабоксиметилювання тропінону. В ранніх роботах для цього використовували конденсацію Кляйзена з диметилкарбонатом, однак, виходи сполуки **1.90** були низькими (~35%) [104]. Пізніше була використана реакція літієвого еноляту тропінону з метилціаноформіатом, яка дозволила збільшити вихід **1.90** до 82% [105]. Використання хіральної основи **1.92**

для генерування еноляту дало можливість здійснити цю реакцію енантіоселективно і неприродний ізомер (1*R*,5*S*)-**1.90** був одержаний з 93% *ee* [106] (схема 1.23).

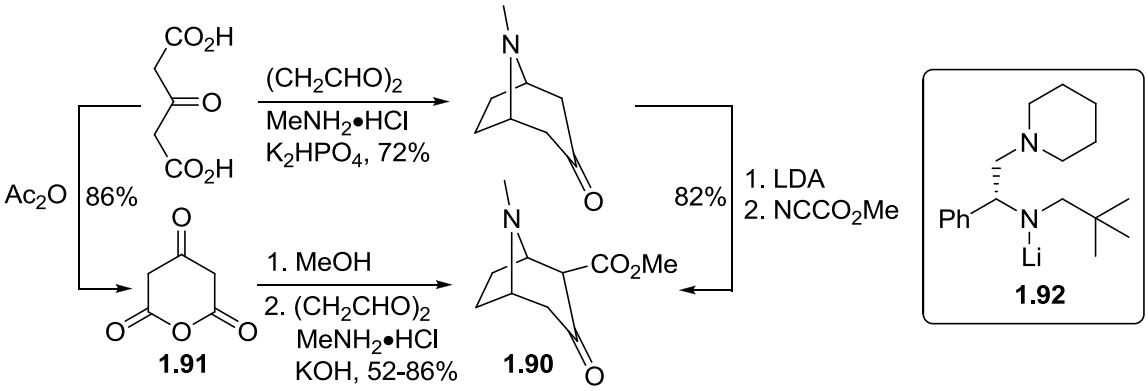


Схема 1.23

Описано ще один енантіоселективний підхід до утворення β-кетоестерів типу **1.90**, що базується на асиметричному деалкоксикарбонілюванні діестеру **1.93**, що каталізується естеразою печінки свиней (PLE - porcine liver esterase) (схема 1.24) [107, 108].

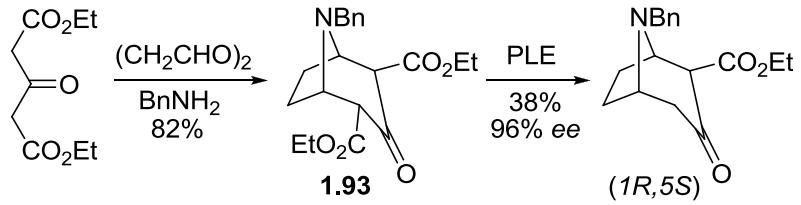


Схема 1.24

Групою Ланжера [109] описаний підхід до похідних 2-карбокситропінону, який дещо нагадує конденсацію за Робінсоном – Шопфом. В цьому випадку використовувалась реакція 1,3-*біс*-силільного енольного етеру **1.94** та піролідинової похідної **1.95** (схема 1.25).

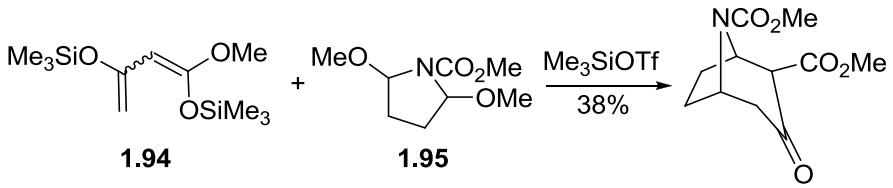


Схема 1.25

Для перетворення β-кетоестерів типу **1.90** на амінокислотні похідні **1.80** можуть бути використані відновлення до естеру екгоніну **1.85** дією борогідриду з наступним дегідруванням [98, 106–110], або перетворення на відповідний трифлат з наступним паладій-каталізованим відновленням (схема 1.26) [111, 112].

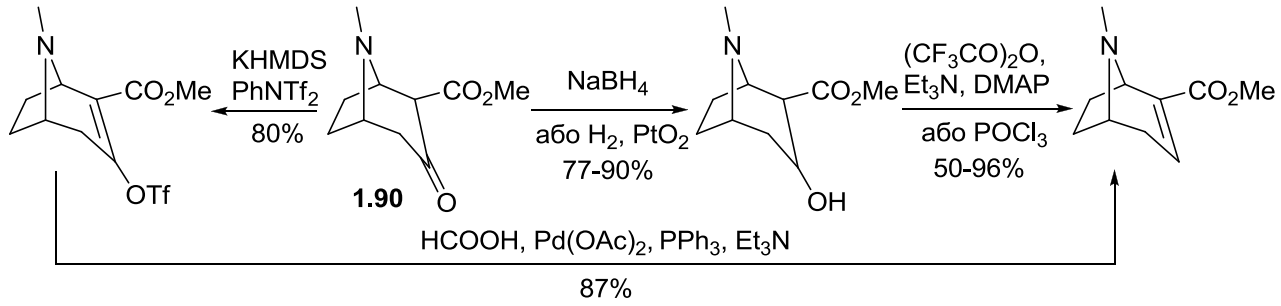


Схема 1.26

Ще один підхід до похідних амінокислоти **1.80** базується на формальній реакції [4+3]-циклоприєднання *N*-захищених піролів з родій-стабілізованими карбеноїдами, генерованими з діазосполук типу **1.96** (схема 1.27) [113].

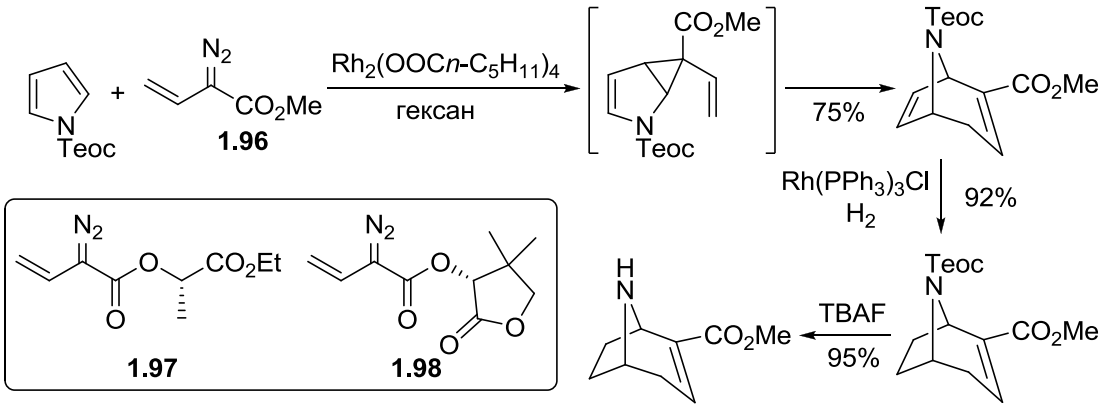


Схема 1.27

Вважають, що ця реакція відбувається у послідовності: циклопропанування – перегрупування за Коупом. Цей підхід був реалізований в діастереоселективному варіанті з використанням хіральних діазосполук **1.97** та **1.98**, хоча у випадку вихідного *N*-Boc-піролу з цими реагентами спостерігався 66–69% *de* [114, 115].

Описана також високоефективна каталітична асиметрична версія цього методу, що включає використання діазосполуки **1.99** в присутності $Rh_2(PTAD)_4$ як каталізатора. При цьому перетворення вихідного аддукту (1*R*,5*S*)-**1.100** на похідну

амінокислоти **1.80** – (1*R*,5*S*)-**1.101** вимагає декількох додаткових синтетичних маніпуляцій (див. схему 1.28) [116].

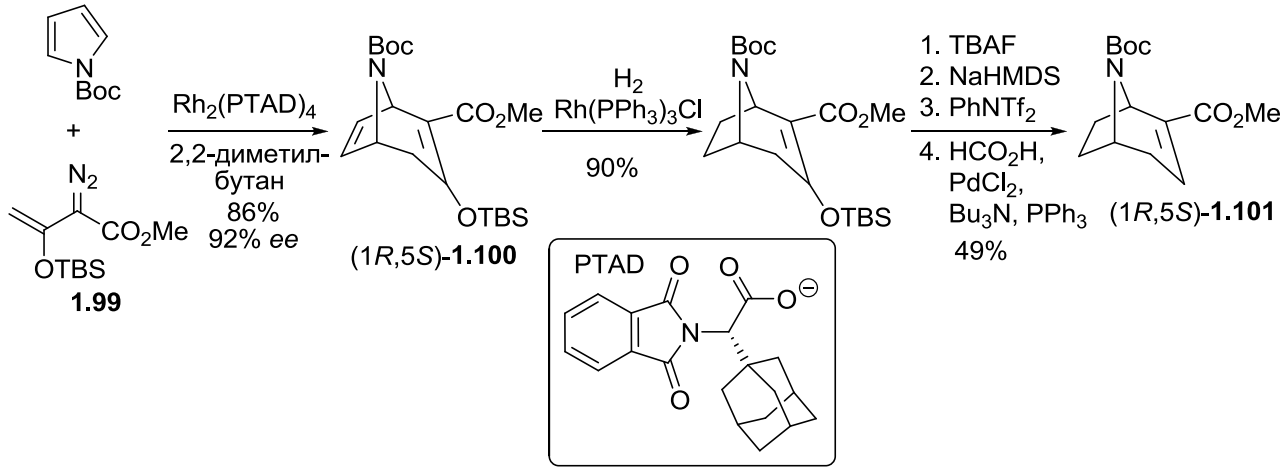


Схема 1.28

Групою Рапопорта в 1996 р. був описаний багатостадійний синтез (1*R*,5*S*)-**1.101**, а також відповідних дигідропохідних (1*R*,5*S*)-**1.102a,b** (схеми 1.29 та 1.30) [117].

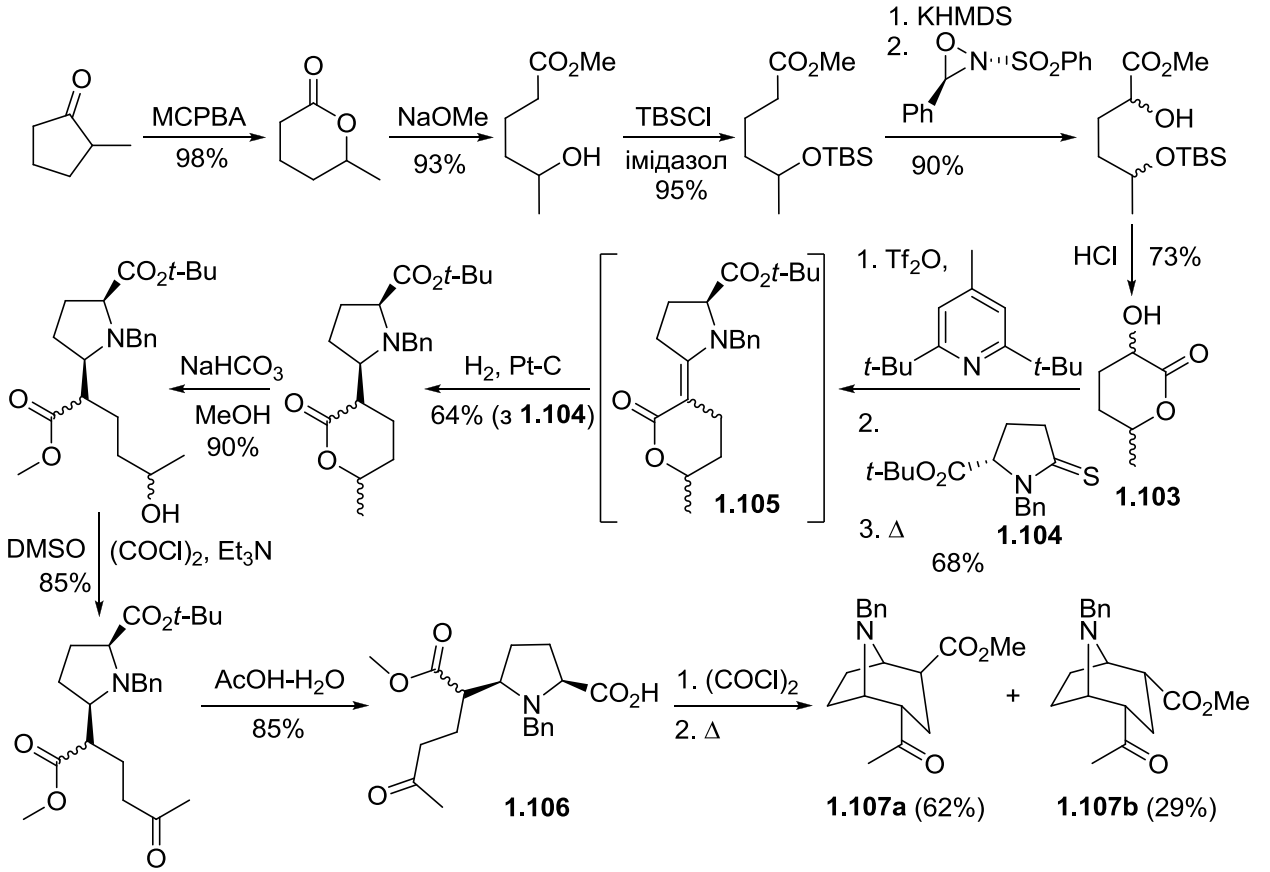


Схема 1.29

Синтетична схема розпочинається з 2-метилциклопентанону, який за декілька стадій був перетворений на α-гідроксилактон **1.103**. Далі за реакцією **1.103** та тіоаміду **1.104** одержують олефін **1.105**, а після його каталітичного гідрування з подальшим зняттям захисту, окисненням за Сверном та гідролізом була одержана карбонова кислота **1.106**. Обробка сполуки **1.106** оксалілхлоридом з наступною циклізацією приводить до суміші продуктів **1.107a** та **1.107b**.

Сполуки **1.107a,b** були перетворені на енантіомерно чисті амінокислотні похідні (1*R*,5*S*)- **1.102a,b** через стадії озонолізу відповідних силільних енолятів **1.108a,b** та декарбоксилювання (схема 1.30, наведено реакційну послідовність для **1.107a**). Подальше α-селенування як **1.108a**, так і **1.108b** з наступним окиснювальним елімінуванням дає (1*R*,5*S*)-**1.101**.

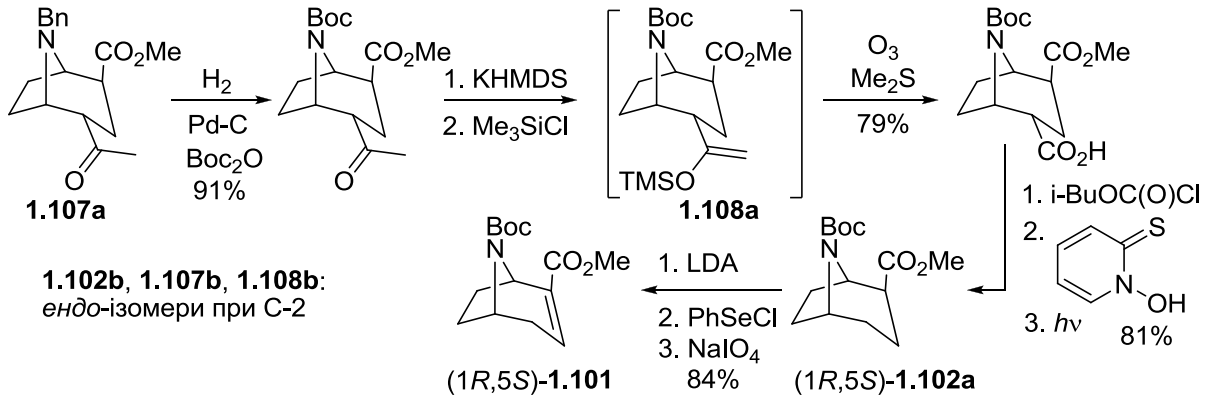


Схема 1.30

Коротший синтез похідних амінокислоти **1.79b** (**1.102b**) починається з циклогепт-4-енону (**1.109**) (схема 1.31) [118]. Ключовою стадією є паладій-каталізоване внутрішньомолекулярне амінокарбонілювання карбамату **1.110**.

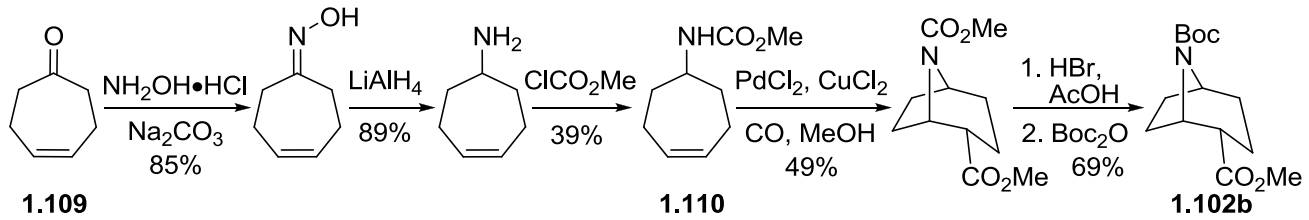


Схема 1.31

Асиметричний підхід до похідних обох енантіомерів сполуки **1.80** базується на реакції Міхаеля еналю **1.111** похідної гідроксиламіну **1.112** у присутності

органокаталізатора **1.113** з наступним олефінуванням за Віттігом з утворенням (*S*)-**1.114** (схема 1.32) [119].

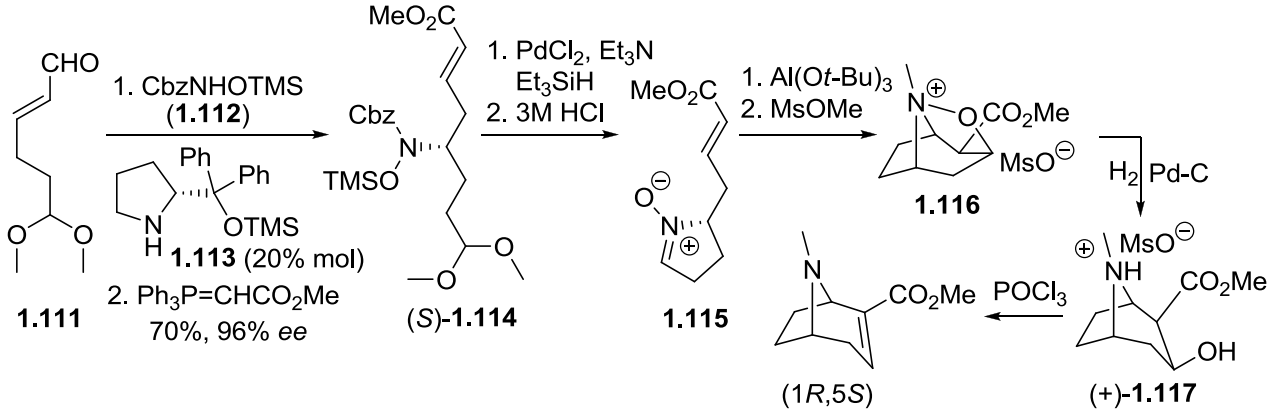


Схема 1.32

Зняття захисту з (*S*)-**1.114** приводить до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням нітрону **1.115**. Сполуку **1.115** піддають внутрішньомолекулярному [3+2]-циклоприєднанню під дією кислот Льюїса, а після метилювання утворюється трициклічний аддукт **1.116**. Після каталітичного гідрування одержують мезилат (+)-**1.117**. І нарешті, дегідратація (+)-**1.117** приводить до утворення оптично чистого метилегконідину.

Описаний також метод одержання похідних амінокислот **1.79** та **1.80**, що базується на метатезі піперидину **1.118** (схема 1.33) [120, 121]. Як було зазначено авторами, аддукт **1.119** дає вихід на різні похідні тропану природного походження; він є близьким аналогом вищезгаданої біциклічної сполуки **1.100** (схема 1.28).

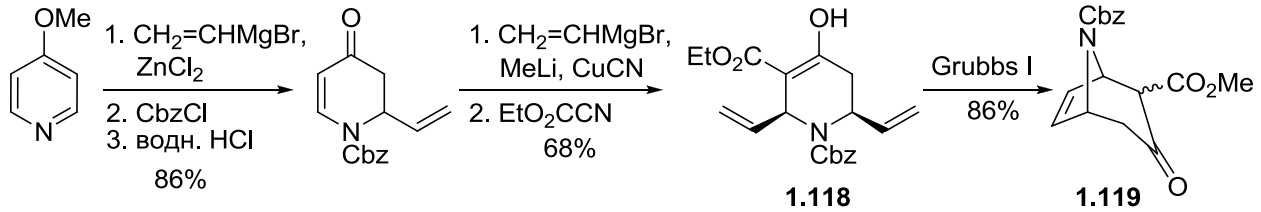
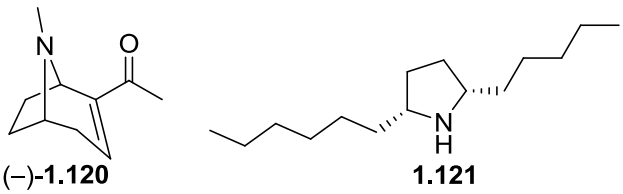


Схема 1.33

Похідні амінокислот **1.79** та (особливо) **1.80** часто знаходять використання в синтезі алкалоїдів; деякі з них і самі також є алкалоїдами (наприклад, екгонідин *L*-**1.83**). Ферругінін (–)-**1.120** та його енантіомер є відомими синтетичними

мішенями, повний синтез яких включає використання похідних **1.79** та **1.80** як проміжних сполук [108, 113, 115, 117–119]. Алкалоїд *цис*-піролідин 225H **1.121** є іншим прикладом; для нього були отримані обидва енантіомери [92].



Десятки робіт присвячені використанню похідних амнокислот **1.80** в синтезі 3-арилзаміщених тропанів. Ці сполуки відомі з 1970-х рр. як аналоги кокаїну [122]. Вони стали основою для розробки індикаторів для позитронно-емісійної томографії (PET) та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT), що використовуються для *in vitro* та *in vivo* візуалізації допамінових переносників (DAT), а отже, для діагностики досліджень нейродегенеративних розладів мозку, таких як хвороба Паркінсона. Серед цих індикаторів можна відмітити SPECT/PET, [^{123}I]β-CIT [110], [^{11}C]β-CIT [123], [^{11}C]CFT (WIN 35248) [124], [^{18}F]FE@CIT [125] та [^{18}F]FECNT [85] як такі, що знайшли клінічне застосування (рис. 1.7).

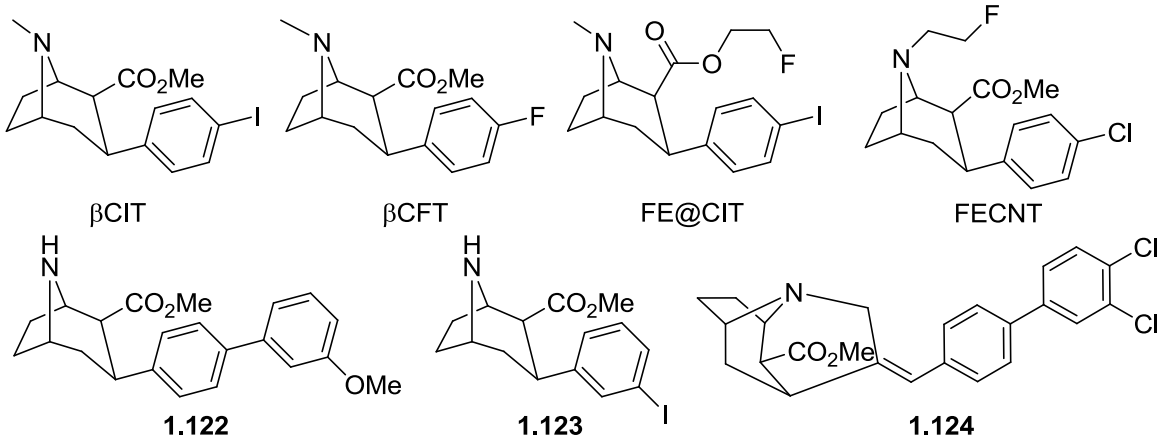
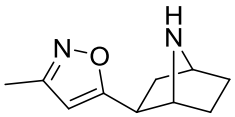


Рис. 1.7. Ліганди для переносників моноамінів,
отримані з похідних амінокислоти **1.80**

Місце введення радіоактивної мітки є очевидним для атомів ^{123}I та ^{18}F; як *N*-метильна-, так і естерна група може бути мічена за допомогою ізотопу ^{11}C. Всі ці ліганди мають суб- або низьку наномолярну спорідненість та в деяких випадках – значну селективність до їхньої біологічної мішені (DAT). Деякі інші сполуки цього класу є селективними лігандами для інших переносників моноамінів, а

саме, 5-гідрокситриптаміну (5-HTT, наприклад, **1.122**, K_i = 1.9 нМ) [126], серотоніну (SERT, наприклад, **1.123**, K_i = 1.2 нМ) [87], або норепінефрину (NET, наприклад, **1.124**, K_i = 9.7 нМ) [127].

Серед біологічно активних сполук – похідних **1.79** та/або **1.80** – можна виділити тетрапептид Arg–(±)-**1.79b**–Asp–Ser, який є інгібітором агрегації тромбоцитів (IC_{50} = 23 μM) [128]. Гомолог епібоксидину **1.125** був одержаний з похідної амінокислоти **1.79a** і виявився ефективним лігандом нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nACh, K_i = 3 нМ), але дещо менш ефективним, ніж **1.125** [98].



1.125

Аналог інгібітора ELOVL6 **1.76** (рис. 1.5), що містить залишок амінокислоти **1.79b** виявився як мінімум втричі менш активним за родоначальну сполуку [81].

Загальний підхід до синтезу похідних амінокислот **1.81** полягає у [3+2]-циклоприєднанні *N*-алкілпіридиній-3-олатів (наприклад, **1.126** та **1.127**) та похідних акрилової кислоти. Перші приклади цього перетворення за участю метилакрилату описують утворення суміші всіх чотирьох можливих ізомерів відповідних циклоаддуктів з загальним виходом 20% без регіо- та стереоселективності [129]. Пізніші роботи описують підвищення виходів чистих діастереомерів **1.128a** до 26–47%, таким чином було здійснено синтез похідних *N*-Me-**1.81a** та **1.81a**-OMe (схема 1.34) [130–132].

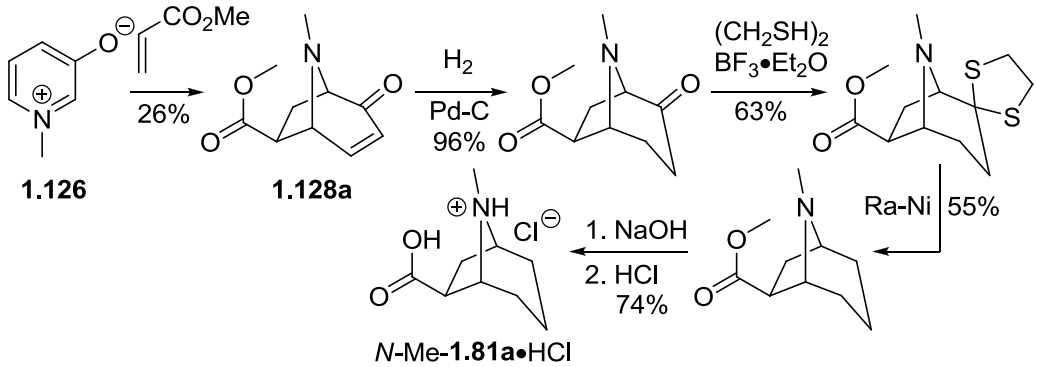


Схема 1.34

Було показано, що аддукти типу **1.128a** є нестабільними і схильні до зворотного циклоприєднання, так що зниження температури поліпшило результат реакції. Зокрема, реакція **1.127** та хірального акрилату **1.129** в EtOAc впродовж

10 днів приводить до більш ніж 90% виходу відповідних аддуктів з 65% селективністю для мажорного діастереомеру **1.130a** [133]. Каталітичне гідрування **1.130a** з наступним відновленням дією $LiAlH(Ot\text{-}Bu)_3$ дає суміш амінокислотних похідних **1.131a,b**. Мажорний ізомер був гідролізований з утворенням амінокислоти **1.132**, яку надалі перетворено на енантіочистий алкалоїд Bao Gong Teng A ((–)-**1.133**) (схема 1.35).

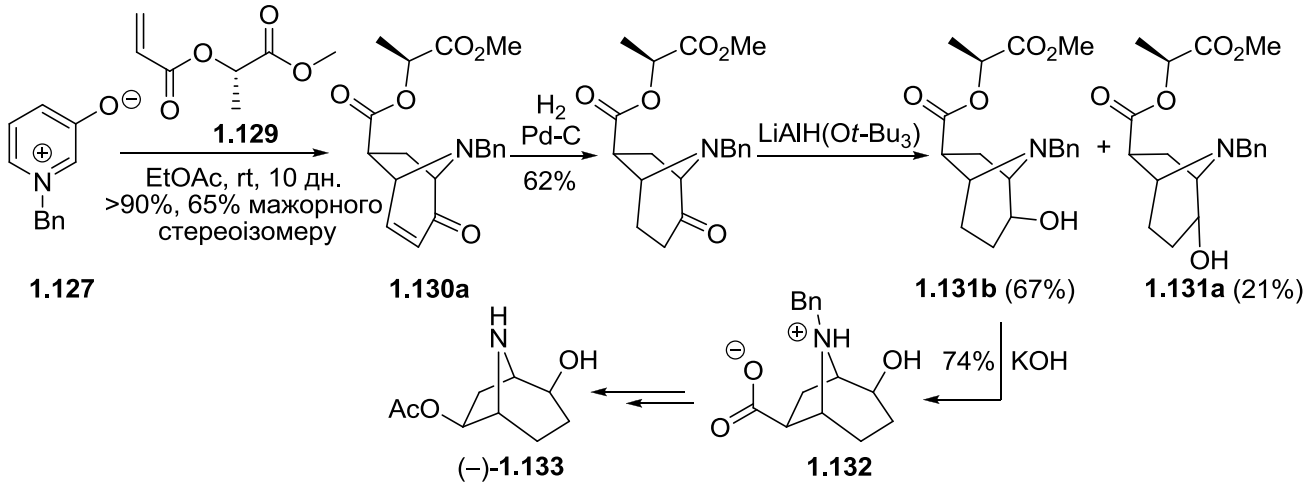


Схема 1.35

Описаний також метод одержання Boc-захищеної амінокислоти **1.81**, що базується на реакції [3+2]-циклоприєднання [134]. Він включає взаємодію 1,3-диполярної сполуки, генерованої з *біс*-триметилсилільної похідної **1.134** з метилпропіолатом (схема 1.36). Аддукт **1.135** піддають каталітичному гідруванню в присутності Boc_2O, а наступна епімеризація та гідроліз дає Boc-**1.81a**. Також можливий і енантіоселективний варіант цього підходу, що включає використання похідних (*S*)-камфорсультаму Оппольцера [135].

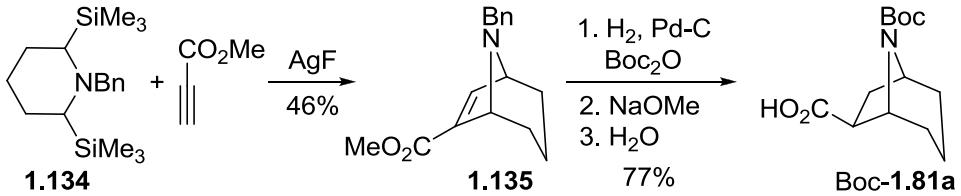


Схема 1.36

Деякі похідні амінокислот **1.81** важливі для біологічних досліджень та медичної хімії. Зокрема, вещезгаданий Bao Gong Teng A ((–)-**1.133**) є природною

антиглаукомною сполукою [133]. Похідну **1.136** було розроблено як гаптен для генерування каталітичних антитіл, що ініціюють хемілюмінесценцію (рис. 1.8) [130]. Метиловий естер **1.81** демонструє субмікромолярну спорідненість як до нікотинових ($\alpha_4\beta_2$) (K_i = 0.15 μM), так і до деяких мускаринових ацетилхолінових рецепторів [131]. Гомолог епібоксидину **1.125** був одержаний з похідної амінокислоти **1.81** і виявився дещо менш активним за родоначальну сполуку **1.125** [132]. Сполуку **1.137** було заявлено як ліганд α7 нікотинових ацетилхолінових рецепторів (nAChR), але вона мала дещо меншу активність серед інших аналогів серії, що вивчалась (K_i = ~75 нМ) [134].

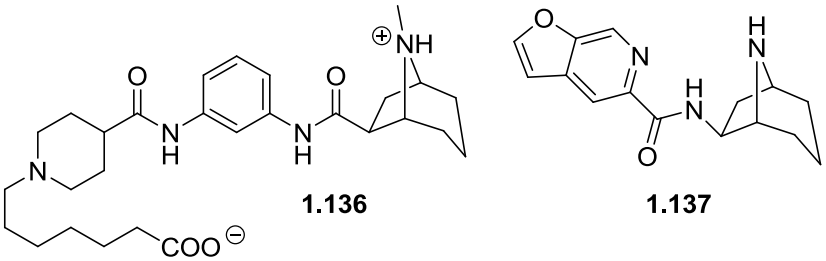


Рис. 1.8. Біологічно активні похідні сполуки **1.81**

1.3.3. Похідні азабіцикло[3.3.1]нонану

Похідні азабіцикло[3.3.1]нонану без додаткових модифікацій за атомами Карбону біциклічної системи майже не представлені в літературі. Серед них можна навести лише амінокислоту **1.138** та захищену сполуку **1.139b**, що описані лише нещодавно. Тим не менш, *C*-модифіковані похідні азабіцикло[3.3.1]нонанів відомі ще з 1920-х рр.; більшість з них є кетоестерами, які використовували як проміжні сполуки в повних синтезах. Відповідні родоначальні β-амінокислоти **1.140**–**1.145** наведені на рис 1.9.

Слід зазначити, що більшість синтезів, що обговорюються в цьому підрозділі, вже згадувались вище у синтетичних схемах, описаних для похідних азабіцикло[3.2.1]октанів. Зокрема, конденсація за Робінсоном – Шопфом була використана для побудови біциклічної системи амінокислотних похідних **1.139a,b** та **1.142**.

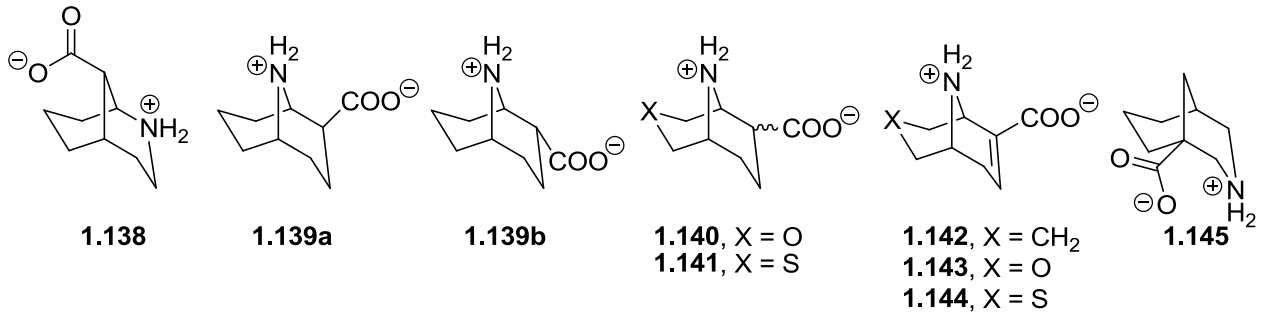


Рис. 1.9. Родоначальні β-амінокислоти – похідні азабіцикло[3.3.1]нонану.

Метод, що базується на конденсації монометилового естеру β-кето-глутарової кислоти, глутарового діальдегіду та метиламіну був описаний Вільштеттером та співробітниками ще у 1923 р. [136]. Відомі також деякі модифікації цього підходу, що дають вельми низькі виходи продукту **1.146** (25%) [137]. В іншій роботі, однак, описані вищі виходи **1.146** (66%) (схема 1.37) [138].

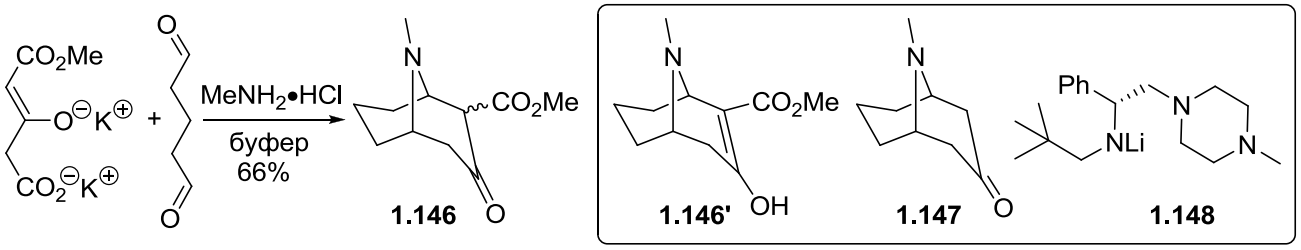


Схема 1.37

Альтернативний підхід до одержання **1.146** (або відповідного етилового естеру) спирається на карбоксиалкілювання псевдопеллетієрину (або гранідину, **1.147**) [138–140], в свою чергу одержаного з β-кетоглутарової кислоти конденсацією за Робінсоном– Шопфом [141]. Відомий також енантіоселективний варіант цього підходу з використанням хіральної основи **1.148** (близького аналога **1.92**), що дозволяє отримати продукт з більш ніж 94% *ee* [142]. Крім того, описане розділення сполуки **1.146** з винною кислотою [140]. Цікаво відзначити, що сполука **1.146** майже повністю існує у вигляді відповідного енолу **1.146′** [137, 140], що контрастує з тропановою похідною **1.90**.

Відома також модифікація підходу Ланжера до тропанових похідних (схема 1.25), яка включає використання піперидинової похідної **1.149** для генерування відповідних імінієвих інтермедіатів замість **1.95** (схема 1.38) [109].

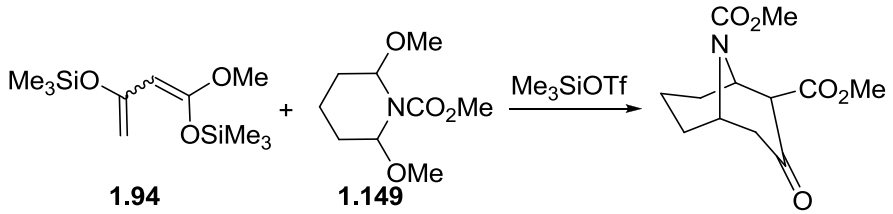


Схема 1.38

Деякі хімічні перетворення β-кетоестерів **1.150** включають каталітичне відновлення [139], алкілювання енолату [142] та утворення енольних естерів (схема 1.39) [139, 140].

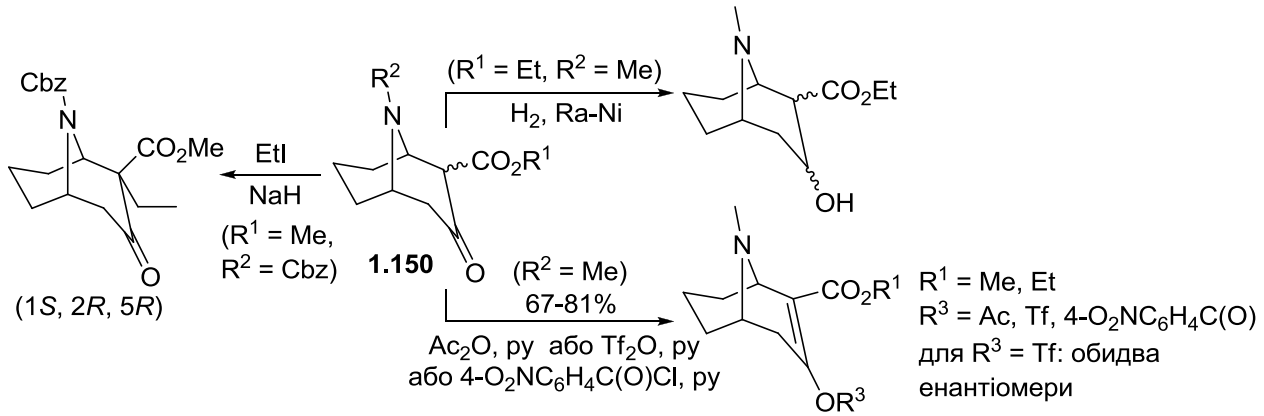


Схема 1.39

Відповідній трифлат **1.151** (обидва енантіомери) був використаний в синтезі оптично чистих аналогів кокаїну **1.152a–c** (схема 1.40) [140].

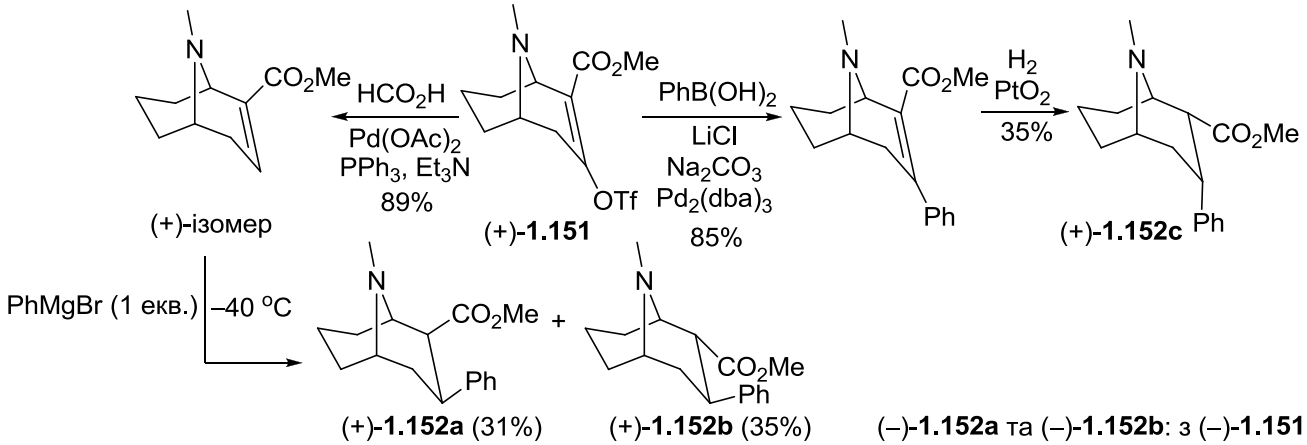


Схема 1.40

На відміну від відповідних похідних 3-фенілтропану (рис. 1.7) ці сполуки демонструють низьку спорідненість до переносників допаміну (DAT) (K_i = 3.45 μM для найбільш активного ізомеру (–)-**1.152a**).

В синтезі амінокислотних похідних **1.140** та **1.141** морфоліновий цикл будують з використанням подвійного нуклеофільного заміщення в дихлориді **1.153** (схема 1.41) [143].

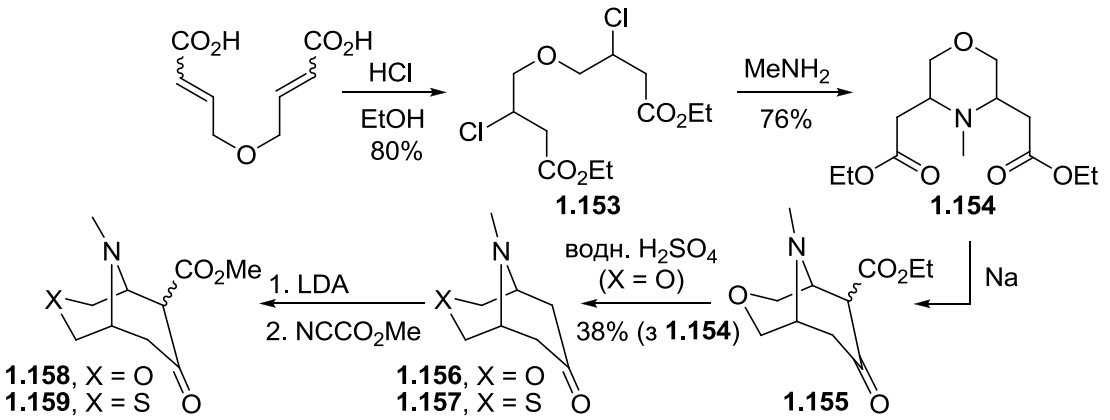


Схема 1.41

Далі продукт **1.154** був підданий конденсації за Дікманом з утворенням β-аміноестеру **1.155**. Слід зазначити, що в цій роботі сполука **1.155** не була виділена в чистому вигляді, але піддана гідролізу та декарбоксилюванню з утворенням оксапсевдопеллетієрину **1.156**. В більш пізній роботі карбоксиметилювання сполуки **1.156** та її тіааналога **1.157** (одержаного за конденсацією Робінсона – Шопфа) було використано для отримання β-амінокислотних похідних **1.158** та **1.159**.

Інша стратегія була використана для отримання *C*-немодифікованих похідних родоначальної амінокислоти **1.139b**. Вона спиралась на паладій-каталізоване амінокарбонілювання циклооктенових похідних **1.160**–**1.163** (схема 1.42) [144]. Цікаво, що в той час як для **1.160** спостерігалось утворення переважно азабіцикло[4.2.1]нонанової циклічної системи, для *N*-метильної похідної **1.163** був майже виключно отриманий відповідний азабіцикло[3.3.1]нонан.

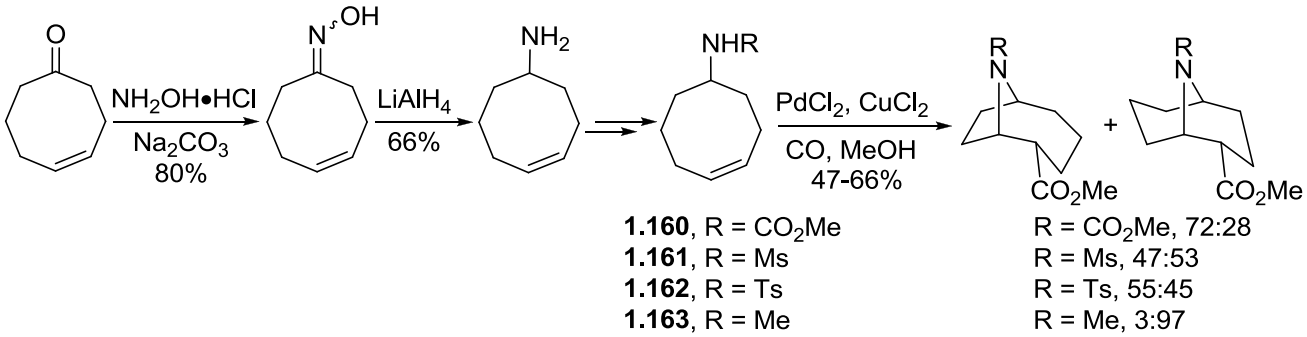


Схема 1.42

Конструювання β-амінокислотних похідних 3-азабіцикло[3.3.1]нонану базується на конденсації піперидинових похідних **1.164** з α,β-ненасиченими карбонільними сполуками або їхніми азааналогами. Наприклад, Et_3N- або K_2CO_3-каталізована реакція **1.164** та метилвінілкетону або акролеїну приводить до суміші стереоізомерів **1.165a,b** та **1.166a,b**, відповідно (схема 1.43) [145]. У випадку β-заміщених α,β-ненасичених альдегідів утвоюються суміші всіх чотирьох можливих діастереомерів, не всі з яких вдалося виділити в чистому вигляді. Цікаво звернути увагу на вплив основи на діастереоселективність реакції. Наприклад, у випадку **1.166a** та **1.166b** діастереомерне співвідношення змінювалось з 1:4 до 4:1 при заміні Et_3N на K_2CO_3.

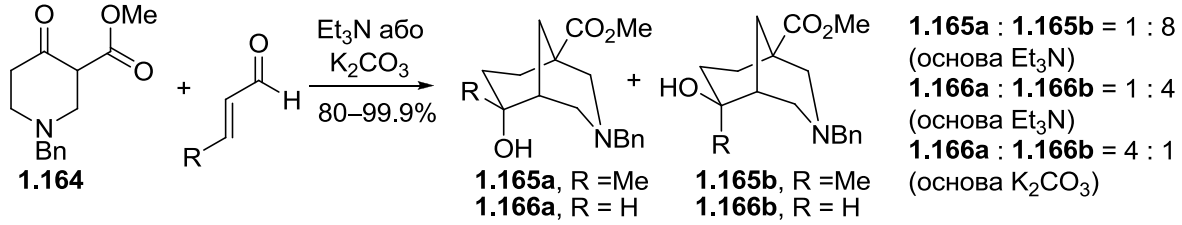


Схема 1.43

Загальний підхід до похідних амінокислоти **1.145** спирається на подвійну реакцію Манніха для циклогексанонів. Перші приклади цього перетворення відомі ще з кінця 1950-х рр. [146]. Типові умови включали трикомпонентну реакцію відповідного β-кетоестеру **1.167**, первинного аміну та формальдегіду (схема 1.44) [147–150]. Альтернативний підхід для одержання біциклічних аддуктів **1.168** включає реакції за участю $MeSiCl_3$, **1.167** та *біс*-амінольних етерів **1.169** та приводить до вищих виходів продуктів [151, 152].

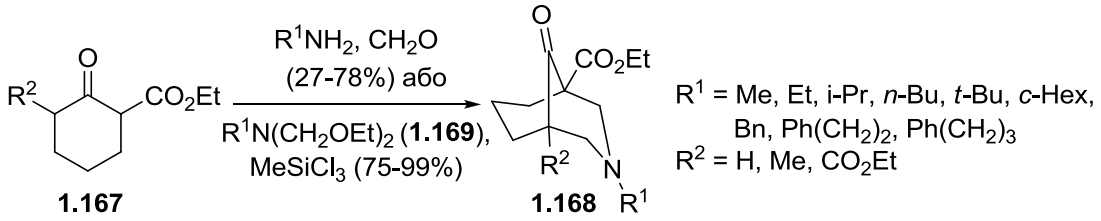


Схема 1.44

Ізомерні біциклічні аддукти **1.170** були отримані з α-амінонітрилу **1.171** з використанням тандемного підходу Дільса – Альдера/Манніха (схема 1.45). Хоча в першій публікації повідомлялось про високий вихід **1.170** (86%, R = Me) [153], цей результат не було відтворено у більш пізній публікації авторів [154]. Оптмізований метод включає попереднє генерування імінієвої солі **1.172** шляхом додавання розчину $TiCl_4$ до **1.171** (R = Et) з наступною реакцією з дієном і дає продукт з виходом 46%.

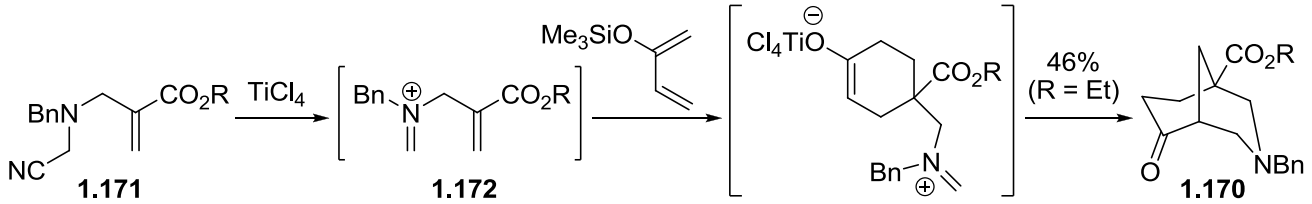


Схема 1.45

Були здійснені і подальші перетворення сполук типу **1.168** та **1.170**. Гідроліз естерного залишку в молекулі **1.168** (R^1 = Me, R^2 = H) приводить до утворення амінокислоти **1.173**, яка (як це не дивно) існує у вигляді гідрату (схема 1.46) [155].

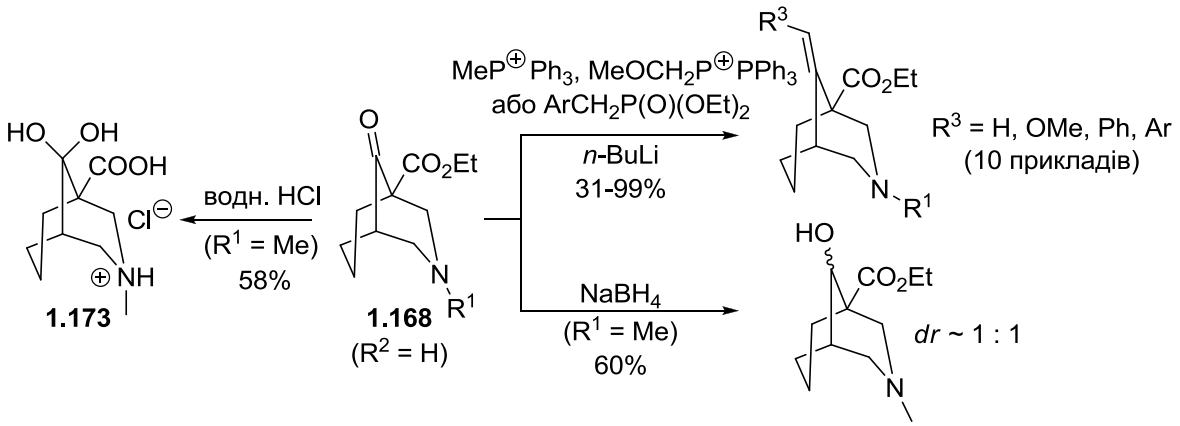


Схема 1.46

Відновлення **1.168** натрій борогідридом відбувалось майже без стереоселективності [149, 155], в той час як у випадку **1.170** був виділений єдиний діастереомер **1.174** (схема 1.47) [154]. Також в літературі наявні чисельні приклади олефінування сполуки **1.168** за реакцією Віттіга [147, 149, 152].

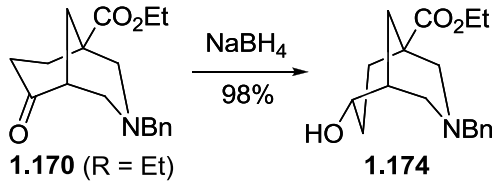


Схема 1.47

Ключовою ідеєю енантіоселективних синтезів β-амінокислоти (1*R*,5*R*,9*R*)-**1.138** була одноколбова асиметрична конденсація за Міхаелем – Дікманом дієну **1.175** та хірального літієвого аміду **1.176** (схема 1.48) [156]. Елегантність цього методу полягає в утворенні всіх трьох хіральних центрів цільової молекули на цій єдиній стадії з більш ніж 95% *de*. Після зміни захисної групи в аддукті **1.177** та селективного гідролізу одного з естерних залишків було одержано карбонову кислоту **1.178**. Сполука **1.178** була перетворена на мезилат **1.179**, який зазнавав циклізації при знятті захисту та подальшій обробці основою. Після гідролізу та йонообмінної хроматографії була одержана енантіомерно чиста амінокислота (1*R*,5*R*,9*R*)-**1.138**.

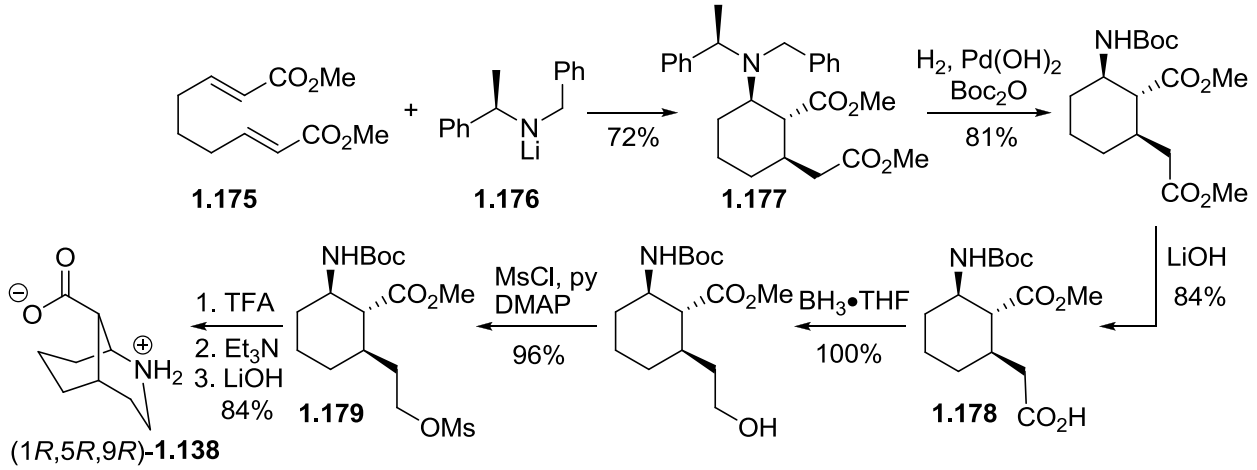
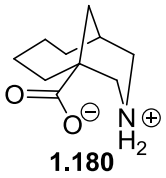


Схема 1.48

1.3.4. Інші місткові циклічні системи

Серед інших місткових аналогів ніпекотинової кислоти можна навести сполуку **1.180**. Похідна амінокислоти **1.180** – сполука **1.181**, була отримана з використанням подвійного анелювання за Манніхом



(схема 1.49) [151].

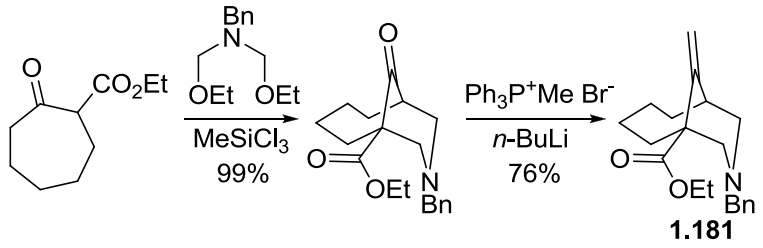
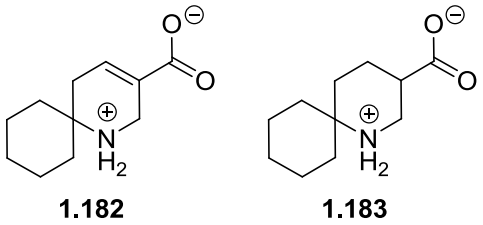


Схема 1.49

1.4. Спіроциклічні системи

Серед спіроциклічних аналогів ніпекотинової кислоти можна навести сполуки **1.182** та **1.183**. Підхід до синтезу їхніх похідних базується на циклізації дієнів **1.184**–**1.186** (схема 1.50) [157, 158].



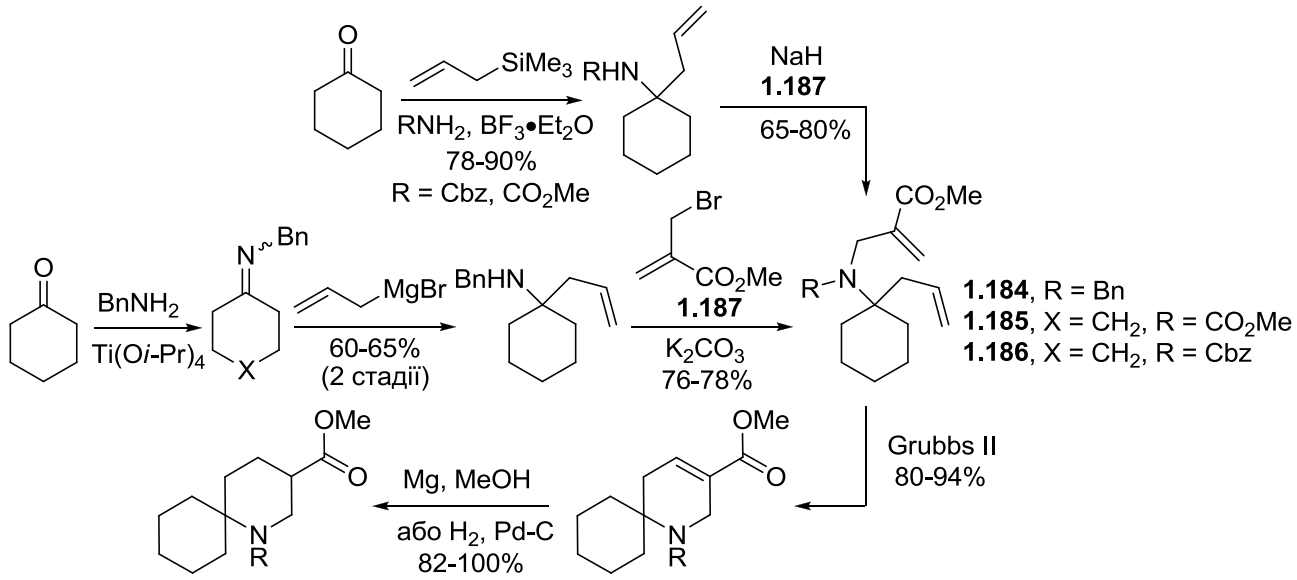


Схема 1.50

Ці сполуки були одержані з використанням двох дещо різних синтетичних схем, обидві з яких включали нуклеофільні алільні реагенти та акрилат **1.187** як джерело алкену. Деякі з похідних амінокислоти **1.182** були перетворені на похідні **1.183** відновленням Mg–MeOH або каталітичним гідруванням.

1.5. Висновки

Отже, насичені біциклічні молекулярні каркаси завжди привертали особливу увагу хіміків-органіків і не лише через їхнє практичне значення, а ще і як складні синтетичні завдання, оскільки вони є структурами, що асоціюються з «хімічною красою» [159]. Біциклічні β-амінокислоти є прикладами таких сполук, що знайшли застосування в повних синтезах природних сполук, медичній хімії та дизайні пептидоміметиків.

Незважаючи на різноманіття структур, розглянутих в даному огляді, «хімічний простір» біциклічних β-амінокислот, зокрема і аналогів ніпекотинової кислоти все ще залишається дослідженим незначною мірою. На нашу думку, ця ситуація буде змінюватись у майбутньому через необхідність розробки нових лікарських препаратів. Нові біологічно активні сполуки, знайдені серед похідних біциклічних β-амінокислот в останні роки, без сумніву, поповнять ринок лікарських засобів в найближчій перспективі.

Фолдинг пептидів, одержаних з біциклічних β-амінокислот є іншою галуззю, де вже знайдені цікаві результати, і ці дані можуть стати основою для застосування цих сполук в хімії та при створенні нових органічних матеріалів.

Використання біциклічних β-амінокислот в таких галузях як асиметричний метало- та органокаталіз або супрамолекулярна хімія має привернути додаткову увагу вчених у майбутньому.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ЦИКЛОПРОПАНОВМІСНИХ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Непротеїногенні амінокислоти належать до класу природних продуктів, що досить рідко зустрічаються у складі вищих організмів, але поширені в бактеріях та рослинах. Функції цих амінокислот значно різняться і в багатьох випадках є нез'ясованими. Циклопропановмісні амінокислоти належать до особливого підтипу непротеїногенних природних амінокислот, серед яких є коронамова кислота **2.1** (*Pseudomonas corona-facience*), карнозадин **2.2** (*Grateloupia carmosa*), клеонін **2.3** (*Streptomyces verticillus*), *транс*-3,4-метаноглутамінова кислота **2.4** (*Blighia unuugata*) та 3,4-метанопролін **2.5** (*Aesculus parviflora*) (рис. 2.1) [160, 161]. Біциклічна циклопропановмісна амінокислота також входить до складу (як частина поліциклічної системи) молекул лентицелларинів (lenticellarines) **2.6–2.8** (*Dysoxylum lenticellare*) [162–164].

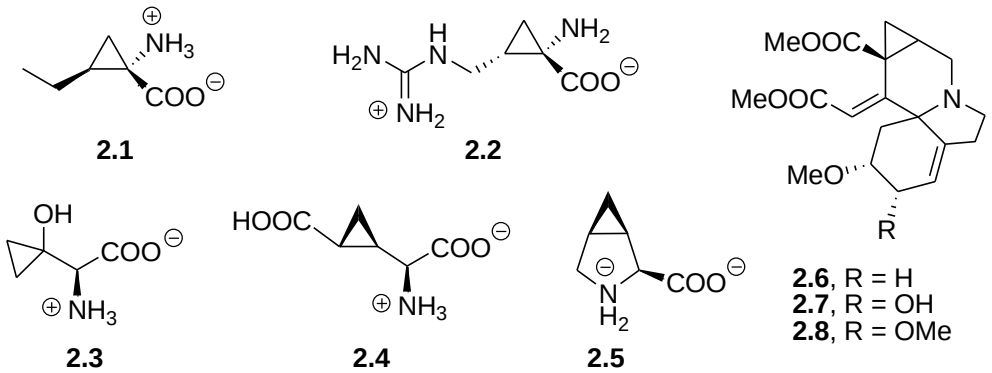
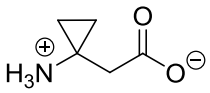


Рис. 2.1. Циклопропановмісні амінокислоти і їхні природні похідні

Включення циклопропанового кільця до складу амінокислотних залишків є одним зі шляхів створення конформаційних обмежень в їхніх молекулах, що дозволяє значною мірою змінити конформаційну поведінку та електронні властивості сполук при мінімальних структурних змінах [165]. Одним з перших найпростіших прикладів модифікації молекул β-амінокислот циклопропановим кільцем є сполука **2.9**, описана в патенті [166]. Ідея конструювання біциклічних циклопропановмісних аміно-



2.9

кислот була реалізована в дизайні α- та γ-амінокислот: аналогів проліну **2.10** [167] та **2.11** [168] і 3,4-метаноізоніпекотинової кислоти **2.12** [169]; а також в синтезі аналогів β-проліну **1.2** [34].

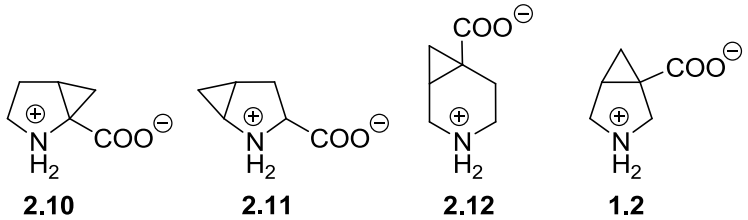
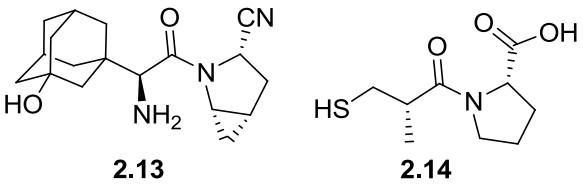


Рис. 2.2. Синтетичні біциклічні циклопропановмісні амінокислоти

Біциклічні насичені конформаційно обмежені системи в останні десятиліття привертають все більшу увагу в різних галузях хімії, при цьому важливе місце серед таких структур належить похідним 2-азабіцикло[3.1.0]гексану. Ці сполуки широко використовують у дизайні органокаталізаторів [170, 171] та біологічно важливих молекул, таких як амінокислоти [172–175], інгібітори дипептидил пептидази IV (включаючи протидіабетичний препарат саксагліптин (**2.13**), схвалений U. S. FDA[†] у 2009 р.) [176, 177], аналоги каптоприлу **2.14** [178], інгібітори TNF-α перетворюючих ензимів (TACE) [179] та антагоністи інгібіторів протеїнів апоптозу (IAP) [180].



З огляду на будову молекули 2-азабіцикло[3.1.0]гексану для нього можливе існування п’яти варіантів дизаміщених похідних за умови, що один із замісників знаходиться при атомі Нітрогену. Хоча всі ці варіанти були описані в літературі, серед них 1,2- та 2,3-дизаміщені структури вивчені найбільш детально (рис. 2.3).

[†] U. S. FDA – United States food та drug administration (Управління продовольства і лікарських засобів США)

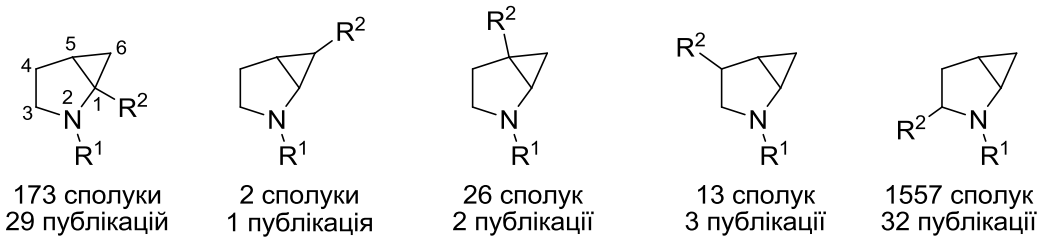
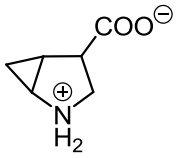


Рис. 2.3. Літературні дані для 2-азабіцикло[3.1.0]гексанів з двома центрами заміщення (одним з яких є атом Нітрогену) відповідно до даних *Reaxys*®

2.1. Синтез похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонових кислот

Ми розпочали дослідження з 2,4-дизаміщених структур і зосередили увагу на розробці шляхів одержання нового циклопропан-модифікованого аналога β-проліну – 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонової кислоти (**2.15**) (4,5-метано-β-проліну). Важливо зауважити, що саме похідні 4,5-метано-α-проліну (**2.11**), що є близьким аналогом сполуки **2.15** – було застосовано в дизайні та синтезі саксагліптину (**2.13**) та аналогів каптоприлу **2.14**.


2.15

Наш ретросинтетичний підхід до сполуки **2.15** базується на від'єднанні циклопропанового кільця, що приводить до відповідної єнамінної похідної **2.16** (схема 2.1). Для втілення цього підходу можуть бути використані декілька синтетичних методів, але нами було вирішено вдатися до реакції Сіммонса – Сміта, яка раніше була вдало застосова нашою науковою групою для синтезу Boc-захищеного циклопропановмісного аналога α-проліну [181]. Сполука **2.16** може бути одержана виходячи з метил-5-оксопіролідин-3-карбоксилату (**2.17**) аналогічно до похідної 4,5-дегідропроліну **2.18**, яку було отримано з піроглутамової кислоти [168, 178].

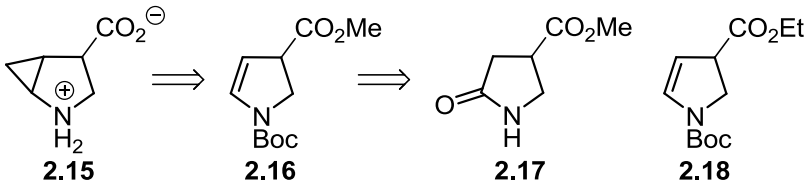

2.15 **2.16** **2.17** **2.18**

Схема 2.1.

Незважаючи на те, що сполука **2.17** описана в літературі, жоден з відомих методів синтезу не дозволяє одержати її у великих кількостях. На нашу думку, масштабування синтетичної процедури, яка включає реакцію диметилітаконату та амоніаку (схема 2.2) [182, 183] приводить до утворення бажаного продукту незадовільної чистоти та з помірним виходом, що не відтворюється.

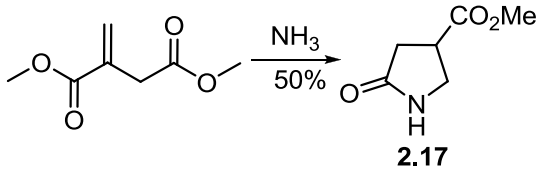


Схема 2.2

Метод, що базується на приєднанні за Міхаелем нітрометану до диметилмалеату [184] також включає проблематичну для масштабування стадію, а саме відновлення аліфатичної нітрогрупи в аддукті Міхаеля **2.19** (схема 2.3).

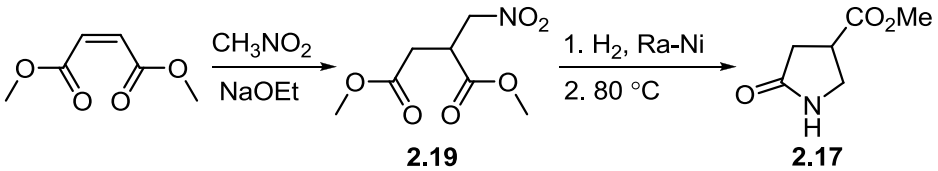


Схема 2.3.

Інші методи вимагають застосування високовартісних органічних каталізаторів [185] або потенційно вибухонебезпечих реагентів, таких як азиди [186] або діазоалкани [187, 188].

Наш підхід до сполуки **2.17** базується на відомій реакції ітаконової кислоти або її похідних з *N*-нуклеофілами [189–193]. Для спрощення процедури виділення та очищення проміжних продуктів реакційної послідовності було вирішено підвищити їх ліпофільність шляхом використання *O*-бензилгідроксиламіну (**2.20**) як нуклеофілу на першій стадії. Цей реагент є кращим за інші аналогічні *N*-нуклеофіли (наприклад, бензиламін), оскільки бензилоксигрупа може бути легко видалена за м’яких умов.

Отже, реакцію ітаконової кислоти та сполуки **2.20**·HCl було здійснено шляхом нагрівання вихідних речовин у піридині (схема 2.4).

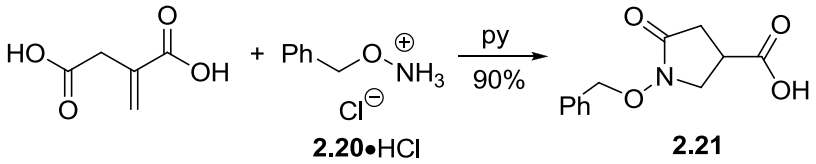


Схема 2.4

Через низьку розчинність сполуки **2.21** у воді виділення продукту полягало у випарюванні розчинника, обробці залишку 4 М HCl та фільтрування. Це дало можливість отримати карбонову кислоту **2.21** з виходом 90% і чистотою, достатньою для проведення наступної стадії.

Естерифікацію сполуки **2.21** було здійснено обробкою її метанольного розчину сильним катіонітом (КУ-2), що привело до утворення естеру **2.22** з виходом 83% (схема 2.5).

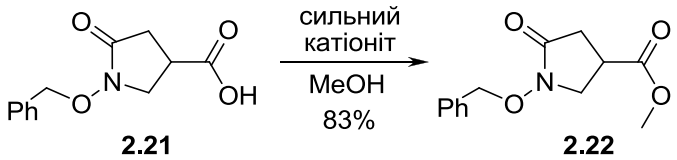


Схема 2.5.

Зняття захисту з атома Нітрогену сполуки **2.22** проведено за допомогою каталітичного гідрування з використанням паладію на вугіллі як каталізатора та тиску водню 20 атм. З метою підвищення швидкості конверсії для більших кількостей вихідних сполук, реакцію проводили за 50 атм., при цьому спостерігалось кількісне утворення естеру **2.17** (схема 2.6).

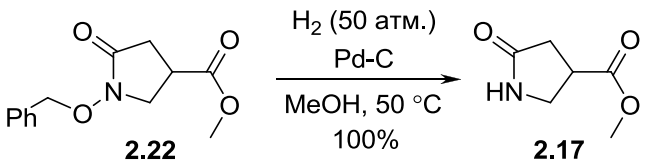


Схема 2.6

Для обох стадій (**2.21** → **2.22** та **2.22** → **2.17**) виділення продукту включало відфільтровування каталізатора та повне випарювання розчинника. Варто зазначити, що така реакційна послідовність дає можливість отримати до 100 г сполуки **2.17** з чистотою більшою за 95% без застосування хроматографії.

Сполуку **2.17** надалі було перетворено на відповідну Boc-похідну **2.23** з виходом 99% реакцією з Boc_2O у присутності DMAP (схема 2.7).

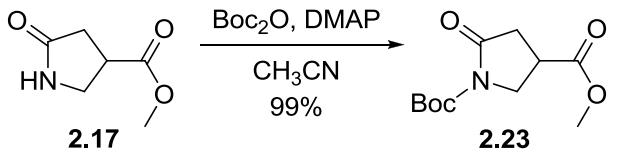


Схема 2.7.

Селективності при відновленні піролідонового залишку сполуки **2.23** було досягнуто при використанні стехіометричної кількості DIBAL. За цих умов було отримано циклічну геміамінальну похідну **2.24**. Далі сполуку **2.24** було оброблено трифлуорооцтовим ангідридом у толуені за –80 °C. Трифлуороацетат, що утворився *in situ* було перетворено на єнамінну похідну **2.25** (загальний вихід за дві стадії 91%) дією *N*,*N*-діізопропілетиламіну. Продукт **2.25** було очищено за допомогою хроматографії (схема 2.8).

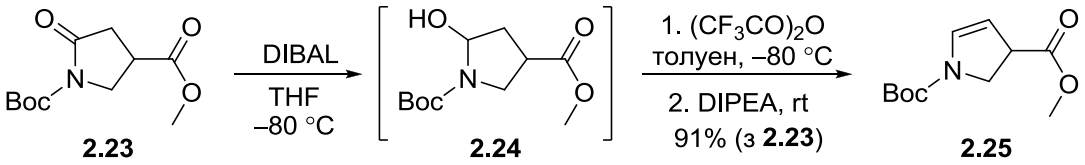


Схема 2.8.

Для циклопропанування сполуки **2.25** було використано модифікований Фурукавою варіант реакції Сіммонса – Сміта [Et_2Zn (2.5 моль), $ClCH_2I$ (2.55 моль), CH_2Cl_2, від –50 до 20°C, впродовж ночі] [194]. Реакція відбувається з помірною діастереоселективністю та приводить до утворення суміші відповідних естерів у співвідношенні приблизно 1:3, яка була перетворена дією лугу на суміш кислот з загальним виходом за дві стадії 94%. Оскільки хроматографічне розділення естерів чи кислот було неможливим, останні були перетворені на

алілові естери **2.26a** та **2.26b** (для спрощення детектування діастереомерів у фракціях під час аналізу за допомогою ТШХ). Цей підхід виявився плідним, і сполуки **2.26a** та **2.26b** були легко розділені з використанням колонкової хроматографії (виходи 19% та 61%, виходячи зі сполуки **2.25**, відповідно) (схема 2.9).

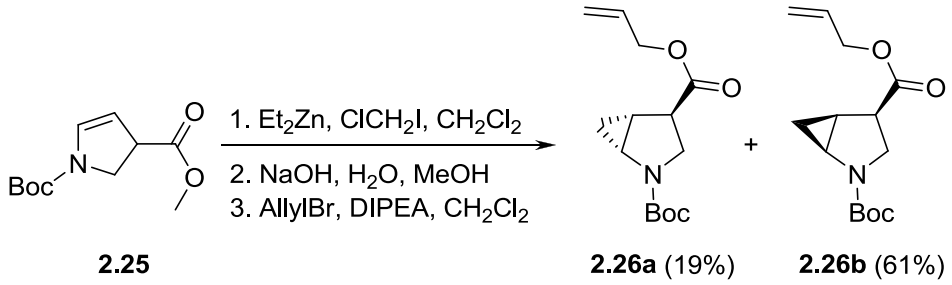


Схема 2.9.

На останній стадії синтезу зняття естерного захисту генерованим *in situ* $Pd(PPh_3)_4$ дало можливість одержати Boc-захищені амінокислоти **2.27a** та **2.27b** з виходами 87% та 92% відповідно (схема 2.10, наведена відносна конфігурація).

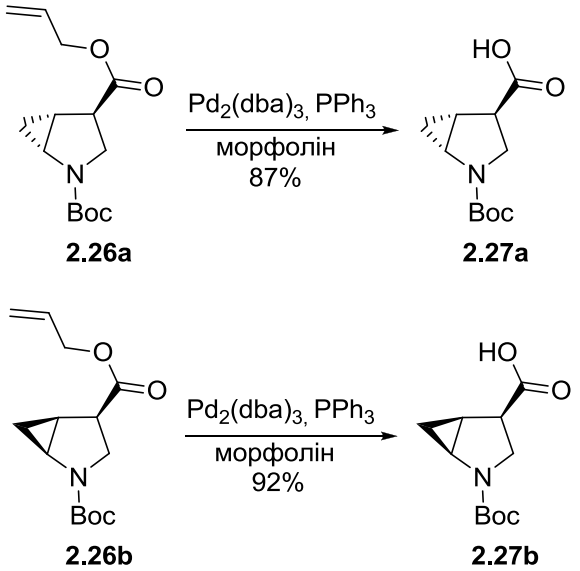


Схема 2.10.

Відносну стереохімію продуктів було встановлено за допомогою експериментів NOESY для Boc-похідних **2.27a** та **2.27b** (рис. 2.4).

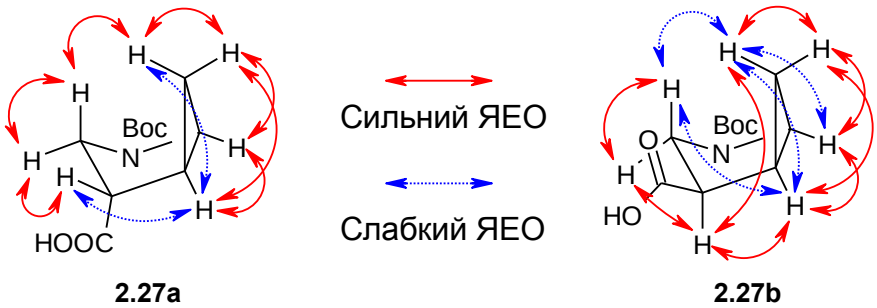


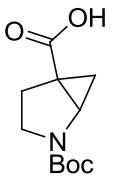
Рис 2.4. Кореляції в спектрах NOESY ізомерів **2.27a** та **2.27b**

Таким чином, *цис*-діастереомер є основним продуктом циклопропанування алкену **2.25** за Сіммонсом – Смітом, що може бути пояснене координацією проміжних цинкових часточок з естерним залишком сполуки **2.25**.

Отже, було розроблено ефективний метод одержання Boc-захищеного 4,5-метано-β-проліну – нової біциклічної циклопропановмісної β-амінокислоти – виходячи з легкодоступної ітаконової кислоти. Для побудови циклопропанового фрагмента було застосовано модифіковану реакцію Сіммонса – Сміта. Метод дозволяє здійснити синтез як *цис*-, так і *транс*-ізомерів бажаної сполуки з загальним виходом 49% і може бути застосований для одержання грамових кількостей. Також було розроблено підхід до отримання грамових кількостей метил-5-оксопіролідин-3-карбоксилату – однієї з ключових проміжних сполук синтетичної схеми.

2.2. Синтез похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-карбонової кислоти

Продовжуючи дослідження з синтезу біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти ми зосередили увагу на 2,5-дизаміщених похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексану. Даний розділ присвячений розробці нового підходу до конструювання 2-азабіцикло[3.1.0]гексанового ядра, а також застосуванню цього методу для синтезу *N*-Boc-2,3-метано-β-проліну (**2.28**).



2.28

Єдиний описаний підхід до синтезу 2,5-дизаміщених 2-азабіцикло-[3.1.0]гексанів базується на циклопропануванні за Сіммонсом – Смітом азаіндольної похідної **2.29** (схема 2.11) [195].

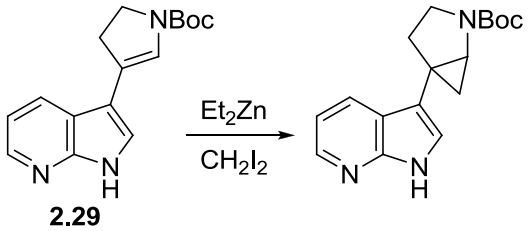


Схема 2.11

В нашому підході ми спиралися на роботи Біка та співробітників [196–198], по внутрішньомолекулярній циклізації 1-Boc-4-хлоропіперидину (**2.30**) у присутності *втор*-BuLi з утворенням 1,2-дизаміщених 2-азабіцикло[3.1.0]гексанів (схема 2.12).

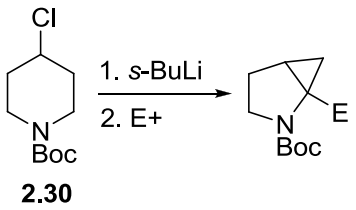


Схема 2.12

Нашою базовою ідеєю було застосування подібного перетворення до аналога **2.30**, що містив замісник при С-4. Для збереження можливості подальшої функціоналізації відповідного продукту, піперидин **2.31** було обрано як субстрат для літіювання. *трет*-Бутильна захисна група була використана для запобігання можливої атаки естерного фрагмента органолітієвими залишками. Сполука **2.31** виявилась неописаною в літературі; її було отримано з ізоніпекотинової кислоти (**2.32**) за три стадії з використанням відомих методів (схема 2.13) [199, 200].

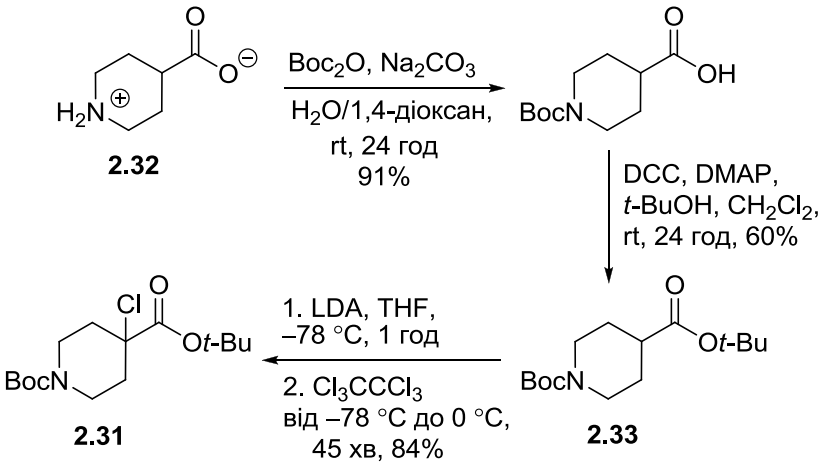


Схема 2.13

Однак, при дії *втор*-BuLi–TMEDA за умов, описаних для реакції сполуки **2.30**, у випадку похідної **2.31** не було отримано жодних циклопропановмісних продуктів. Замість цього був виділений попередник сполуки **2.31** – похідна **2.33** – з виходом 94% (схема 2.14).

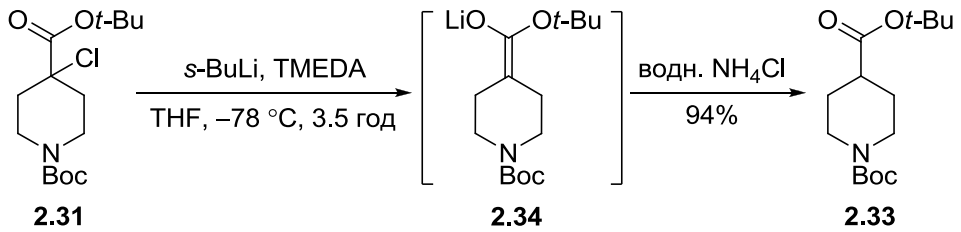


Схема 2.14

Утворення **2.33** можна пояснити обміном літій–галоген в молекулі **2.31**, що приводить до еноляту **2.34**, який, в свою чергу, дає **2.33** при обробці водними розчинами.

Цей результат продемострував необхідність застосування іншої відхідної групи в циклізації, що відбувається при дії *втор*-BuLi. Ми переключили свою увагу на епоксидну групу як можливий електрофільний залишок для захоплення 2-літійованого піперидинового інтермедіату. Відповідний спіроциклічний епоксид **2.35** було отримано з виходом 92% шляхом реакції Корі – Чайковського 4-піперідонової похідної **2.36** (схема 2.15) [201]. Перегрупування сполуки **2.35** під дією основи з утворенням відповідної похідної 2-азабіцикло[3.1.0]гексану **2.37** видавалось малоймовірним, оскільки вимагало внутрішньомолекулярної

нуклеофільної атаки четвертинного атома карбону через високонапружений перехідний стан **2.38**. Тим не менш, утворення сполуки **2.37** спостерігалось з виходом 21% при дії *втор*-BuLi–TMEDA на **2.35** та наступній обробці реакційної суміші. Реакція супроводжується прямою нуклеофільною атакою органометалічних частинок на епоксидний залишок **2.35** і приводить до утворення алкену **2.39** з виходом 55%.

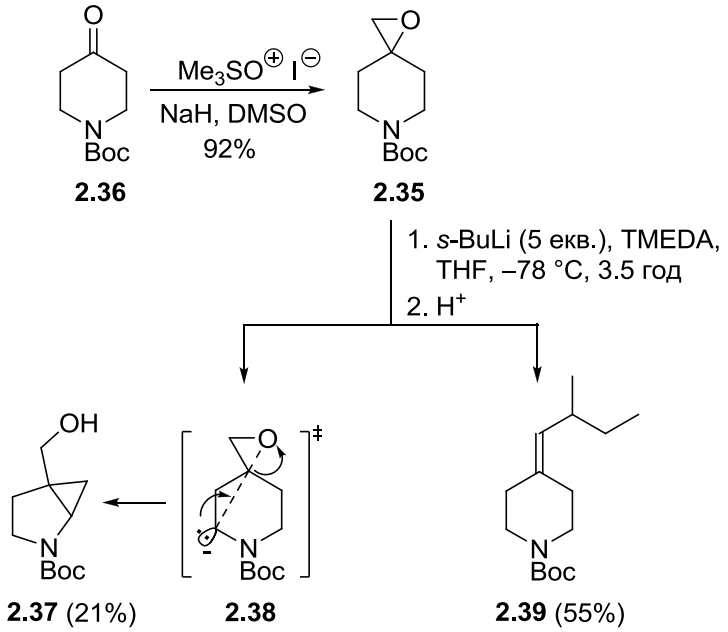


Схема 2.15.

Варіювання кількості основи не поліпшило співвідношення продуктів **2.37** та **2.39**, але мало вплив на час реації. Використання 5-кратного надлишку *втор*-BuLi дозволило завершити перетворення **2.35** при −78 °C лише за 3.5 год. Слід зазначити, що синтез можна відтворювати в грамових кількостях, ми змогли отримати 1.5 г сполуки **2.37** за один раз.

Ми дослідили вплив сили основи на перебіг літіювання епоксиду **2.35**. Реакція **2.35** з *трет*-BuLi–TMEDA була повільною: 40% вихідної сполуки не прореагувало після 3.5 год; крім того, єдиним виділеним продуктом виявився алкен **2.40** (18%) (схема 2.16).

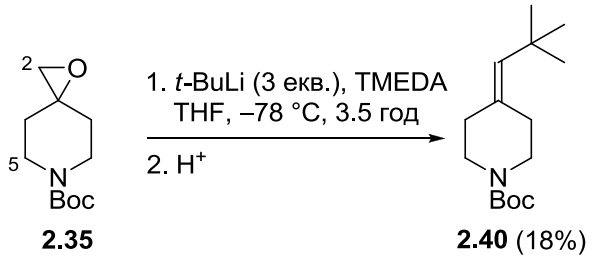


Схема 2.16.

Жодних слідів сполуки **2.37** не було зафіксовано в сирому продукті, одержаному після обробки реакційної суміші водними розчинами. Ймовірно, що атом С-5 спіроциклічної сполуки **2.35** є менш просторово доступним для атаки органометалічними частинками порівняно з С-2, тобто збільшення розміру основи є несприятливим.

Для демонстрації синтетичного застосування описаного підходу, спирт **2.37** був окиснений до невідомої раніше похідної 2,3-метано-β-проліну **2.28** дією $KMnO_4$ з виходом 78% (схема 2.17). Ця нова Boc-захищена амінокислота була одержана за три стадії з загальним виходом 15% з легкодоступних матеріалів.

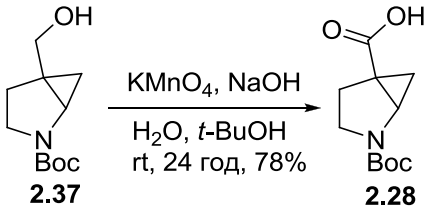


Схема 2.17.

Отже, було знайдене нове перегрупування похідної 1-окса-6-азаспіро[2.5]октану, що дало можливість отримати нові 5-заміщені 2-азабіцикло-[3.1.0]гексани. Синтетичне застосування цієї реакції продемостроване на прикладі синтезу *N*-Boc-2,3-метано-β-проліну. Амінокислота була отримана шляхом тристадійного синтезу з легкодоступних реагентів і з загальним виходом 15%.

2.3. Синтез 3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонової кислоти

Наступним кроком наших досліджень стала розробка нового підходу до рацемічної амінокислоти **1.3 –** гомологу ніпекотинової кислоти, а також синтез її оптично чистого (1*R*,6*S*)-ізомеру.

Варто зазначити, що похідна амінокислоти **1.3**, сполука **2.41**, є субнаномолярним антагоністом нейрокінінових рецепторів NK1-типу (pK_i = 9.8) (рис. 2.5) [202]. Цей факт ілюструє застосування сполуки **1.3** як будівельного блоку для медичної хімії.

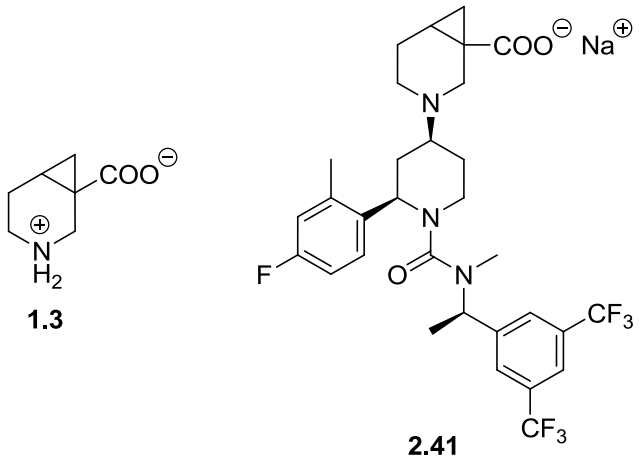


Рис. 2.5. Циклопропановмісний гомолог ніпекотинової кислоти **1.3** та його біологічно активна похідна **2.41**

Відомий з літератури семистадійний метод синтезу молекули **1.3** (схема 1.2) вимагає затосування вибухонебезпечного та чутливого до ударів діазомалонату в киплячому хлоробензені на першій стадії, що може обмежити масштаби синтезу.

Наш підхід до синтезу рацемічної сполуки **1.3** базується на циклопропануванні за Саймонсом – Смітом відомого аміноспирту **2.42**, одержаного в дві стадії з легкодоступного 3-піридинілметанолу (**2.43**) (схема 2.18) [203, 204]. Варто зазначити, що в роботі [35] вказано, що спроби циклопропанування аналогів **2.42** за різних умов були невдалими. Нами було знайдено, що реакція **2.42** з 4-кратним надлишком системи діетилцинк–дийодометан дає бажаний продукт **2.44** з виходом 53%. Ця реакція була успішно відтворена на 100-грамових кількостях.

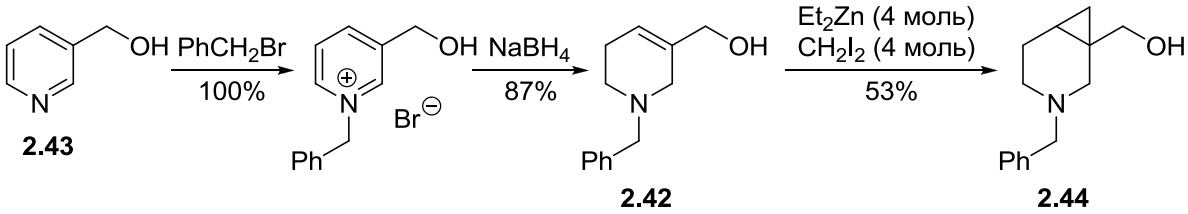


Схема 2.18

Після заміни захисної групи спирт **2.45** був підданий двостадійній окиснювальній послідовності з утворенням Boc-похідної **2.46**. Видалення захисної групи в молекулі **2.46** з використанням відомої процедури [35] дозволяє отримати амінокислоту **1.3** у вигляді гідрохлориду (схема 2.19).

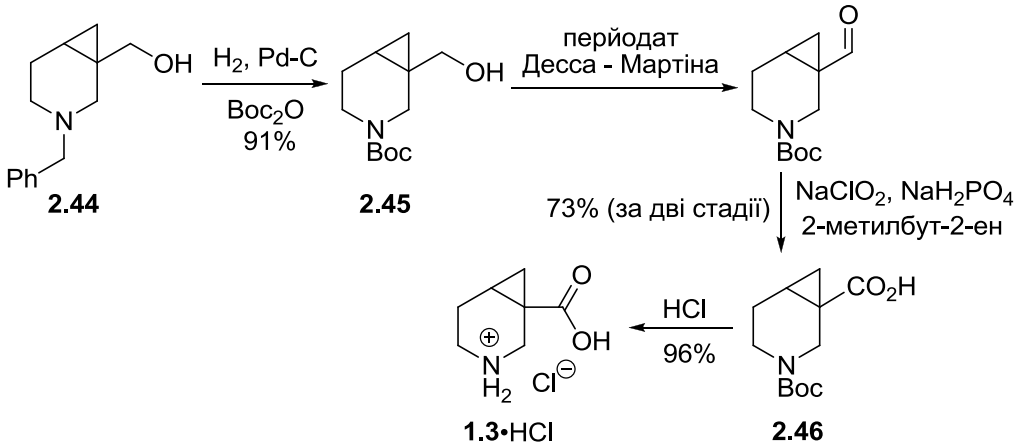


Схема 2.19

Для одержання оптично чистої амінокислоти **1.3** ми застосували стратегію, подібну до раніше описаної для одержання рацемічної **1.3** [35]. Тим не менш, для отримання оптично чистого аміноестеру **1.10** було використано відомий енантіочистий хлорид **2.47**, який було раніше застосовано в синтезах циклопропановмісних амінокислот (таких як 2,3-метанопролін) [167, 205]. Сполука **2.47** може бути отримана з природної (*S*)-яблучної кислоти (**2.48**) в три стадії. Реакція **2.47** з діетилмалонатом та NaH дає похідну циклопропану **2.49**. У свою чергу реакція **2.49** з NaN_3 в CH_3CN приводить до утворення азиду **2.50** (схема 2.20).

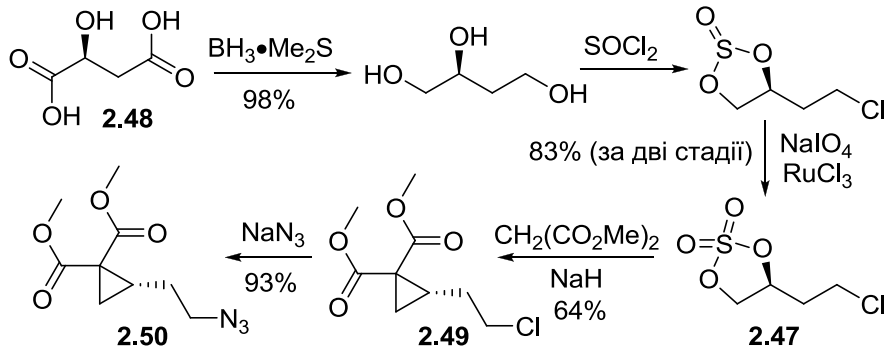


Схема 2.20

Каталітичне гідрування **2.50** супроводжувалось частковою циклізацією і давало суміш (*S*)-**1.10** та (1*R*,6*S*)-**1.11**. Для завершення циклізації цю суміш кип'ятили в метанолі. Нарешті, біциклічний лактон (1*R*,6S)-**1.11** було перетворено на оптично чистий гідрохлорид (1*R*,6*S*)-**1.3** в п'ять стадій аналогічно рацемату. Варто зазначити, що в нашому випадку відновлення лактаму **2.51** дією $LiBHEt_3$ за умов, описаних для рацемату [35] не давало відтворюваних результатів. Тому було розроблено альтернативну процедуру, що включала використання DIBAL як відновлюючого агента [178] і привела до сполуки **2.52** з загальним виходом 94% (схема 2.21).

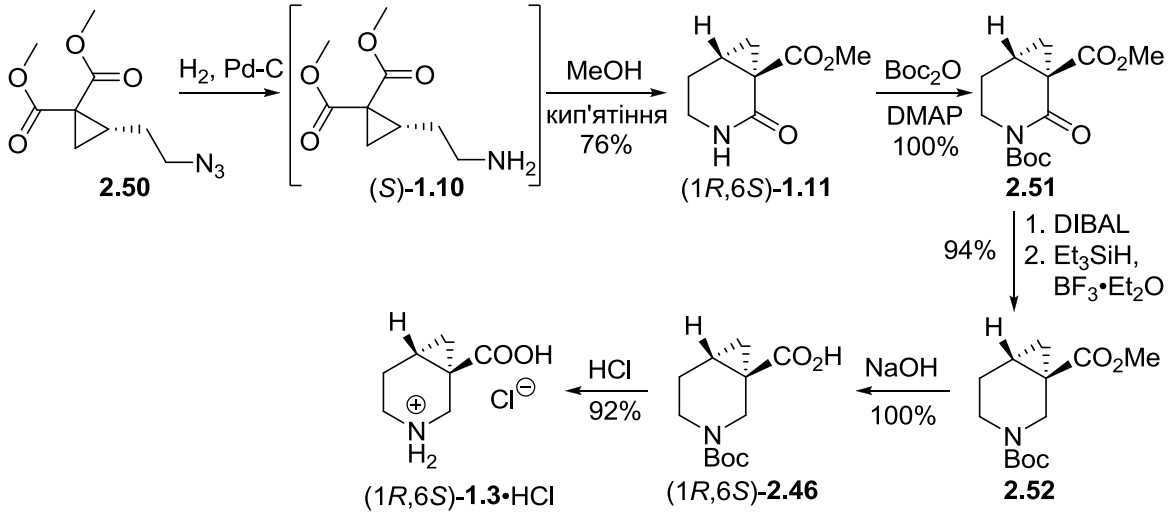


Схема 2.21.

Для підтвердження оптичної чистоти продукту естер **2.52** було відновлено дією $LiBH_4$ з утворенням (1*R*,6*S*)-**2.45** (схема 2.22). Рацемічний та енантіочистий

зразки **2.45** були проаналізовані за допомогою ВЕРХ на хіральній стаціонарній фазі; енантіомерний надлишок (1*R*,6*S*)-**2.45** складав 91.5%.

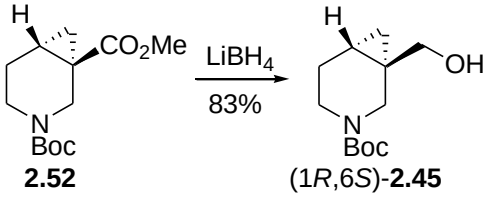


Схема 2.22

Отже, було здійснено синтез як рацемічної, так оптично чистої (1*R*,6*S*)-3,4-метаноніпекотинової кислоти – циклопропановмісної β-амінокислоти, що є цінним будівельним блоком для пошуку нових лікарських засобів. Синтетична схема починається з природної (*S*)-яблучної кислоти та дозволяє отримати бажану сполуку в 12 садій та з 28% загальним виходом. Розроблено новий підхід до рацемічної 3,4-метаноніпекотинової кислоти, що базується на циклопропануванні за Саймонсом – Смітом, як ключовій стадії синтезу. В цьому випадку продукт отримано за 8 стадій із загальним виходом 38%.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ З ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП

В цілому, конструювання будь-якої біциклічної біфункціональної системи є окремим синтетичним завданням, яке може бути розв’язане шляхом розробки унікального ретросинтетичного підходу. Певні зусилля науковців були спрямовані на одержання бі- та поліциклічних молекул за загальною стратегією з використанням дивергентного синтезу (diversity-oriented synthesis – DOS) [206–210]. Так, в серії попередніх досліджень було використано тандемну реакцію Штрекера – нуклеофільну циклізацію (STRINC) як загальних підхід до біциклічних α-амінокислот [211–216].

В даному розділі ми досліджуємо іншу стратегію, де циклічний трифункціональний будівельний блок піддають циклізації з допомогою внутрішньомолекуляної нуклеофільної атаки за однією з двох функціональних груп, наявних на іншому боці молекули, що приводить до їх диференціації та одночасного формування біциклічної структури (рис 3.1).

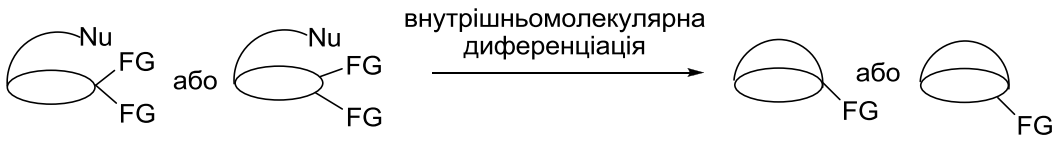
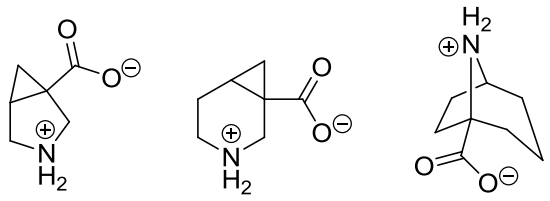


Рис 3.1. Ключова стадія стратегії внутрішньомолекулярної диференціації функціональних груп

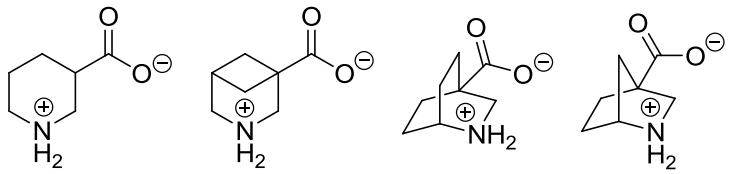
В цьому підході основною вигідною особливістю такої стратегії є уникнення будь-яких проблем, пов’заних з утворенням та розділенням стереоізомерних сумішей, оскільки внутрішній нуклеофіл може бути поміщений в положення, що створює можливість реакції лише з однією електрофільною групою. Необхідно зазначити, що приклади застосування такого підходу для синтезу біциклічних структур можна знайти в літературі (рис. 3.2 [217, 34, 35]).



1.2 **1.3** **3.1**

Рис. 3.2. Біциклічні α- та β-амінокислоти, отримані з використанням стратегії внутрішньомолекулярної диференціації функціонльних груп (літературні дані)

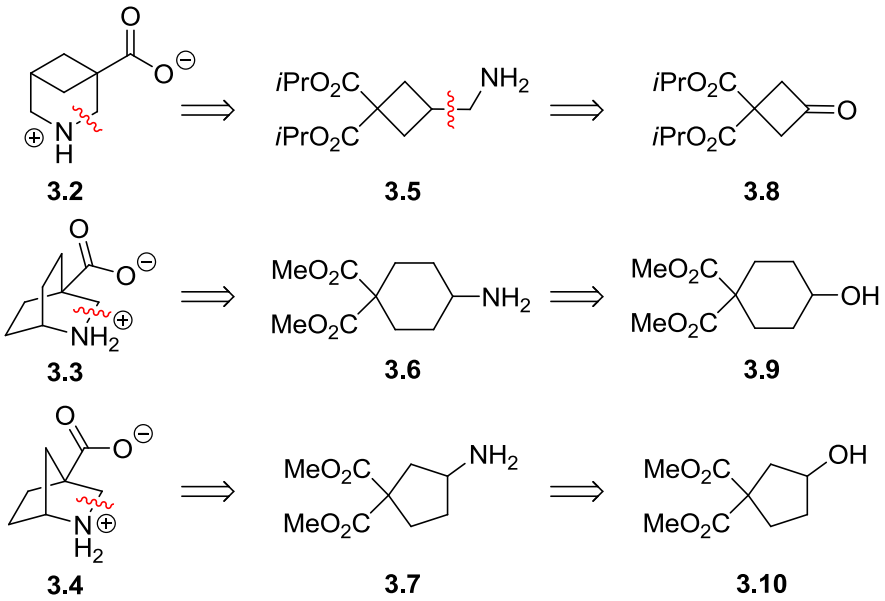
В цьому розділі ми демонструємо узагальнення цього підходу шляхом його застосування для одержання трьох β-амінокислот **3.2**–**3.4**, які є біциклічними містковими аналогами ніпекотинової кислоти (**1.1**) (рис. 3.3).



1.1 **3.2** **3.3** **3.4**

Рис. 3.3. Ніпекотинова кислота (**1.1**) та її місткові біциклічні аналоги **3.2**–**3.4**

Ретросинтетичний аналіз амінокислот **3.2**–**3.4** відповідно до стратегії внутрішньомолекулярної диференціації функціональних груп приводить до аміноестерів типу **3.5**–**3.7** (схема 3.1) як ключових інтермедіатів.



3.2 **3.5** **3.8**

3.3 **3.6** **3.9**

3.4 **3.7** **3.10**

Схема 3.1

Наступне ретросинтетичне перетворення сполук **3.5**–**3.7** приводить до функціоналізованих діестерів **3.8**–**3.10**.

Сполука **3.8** може бути отримана за відомим методом з загальним виходом 53%, виходячи з дибромiду **3.11** і використовуючи алкілювання діізопропіл-малонату для конструювання циклобутанової циклічної системи (схема 3.2) [218].

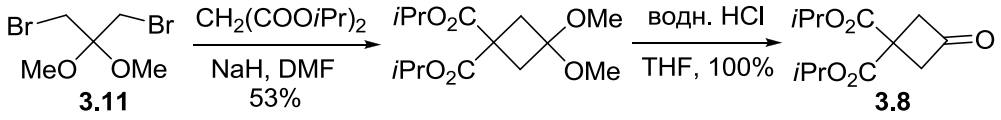


Схема 3.2

Для одержання гідроксидіестерів **3.9** та **3.10** ми розробили наші власні методи, в основі яких також лежить класична хімія естерів малонової кислоти. Сполуку **3.9** [219] було отримано з відомого діолу **3.12**, у свою чергу отриманого в три стадії з диметилацетондикарбоксилату (**3.13**) через гідроксидіестер **3.14** [220]. Сполуку **3.12** було перетворено на димезилат **3.15**, який було застосовано для алкілювання диметилмалонату з утворенням діестеру **3.16**. Цільовий гідроксидіестер **3.9** було отримано з **3.16** каталітичним зняттям захисту (схема 3.3).

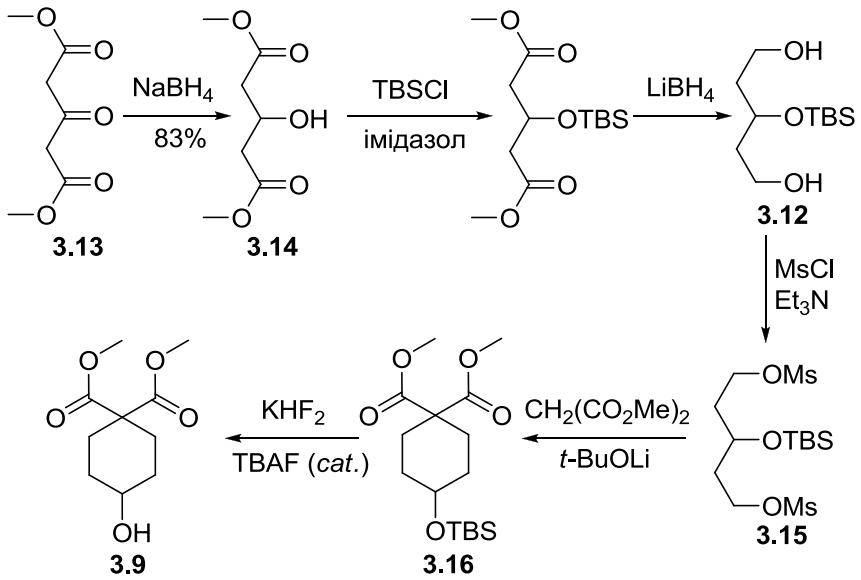


Схема 3.3.

Проводячи синтез діестеру **3.10** необхідно враховувати хіральність цієї сполуки, оскільки бажаним є одержання амінокислоти **3.4** в оптично чистій формі. Відомі методи для одержання **3.10** приводять до рацемату [221–223], а енантіомерно чистий **3.10** було отримано лише як мінорний продукт [205]. Наш підхід до обох енантіомерів **3.10** є подібним до описаного Ма та співробітниками для відповідного (*S*)-етилового естеру [224], але в нашій версії ми сфокусували увагу на розробці препаративного методу з можливістю масштабування. Отже, ми почали синтез з природної (*S*)-яблучної кислоти (**2.48**), яку було перетворено на діестер **3.17** з майже кількісним виходом шляхом кип'ятіння з сильним катіонітом (КУ-2) в метанолі (схема 3.4).

Схема 3.4

Для захисту гідроксильної групи в сполуці **3.17** було обрано бензильну групу, оскільки дифенілметильний замісник вже був описаний у попередній роботі як незручний для великих масштабів. Алкілювання **3.17** бензилбромідом було здійснено відповідно до описаної процедури з використанням Ag_2O в EtOAc, що дозволило отримати продукт **3.18** з виходом 94% [225] (схема 3.5).

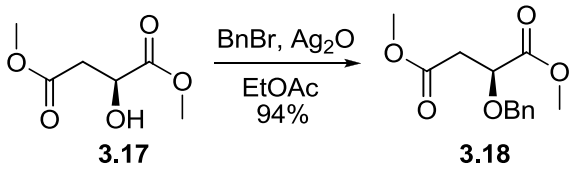


Схема 3.5.

Варто зауважити, що залишки аргентумовмісних побічних продуктів можуть бути відновлені після цього синтезу з більш ніж 90% виходом, що є важливим при масштабуванні.

Подальші перетворення включають відновлення **3.18** дією $LiAlH_4$ до відомого діолу **3.19** (90%) [226]. Спочатку ми намагались перетворити **3.19** на

відповідний циклічний сульфат, однак, він не реагував з диметилмалонатом. Таким чином, за попередньо описаним методом [225] з виходом 91% було одержано більш реакційноздатний дийодид **3.20** (схема 3.6).

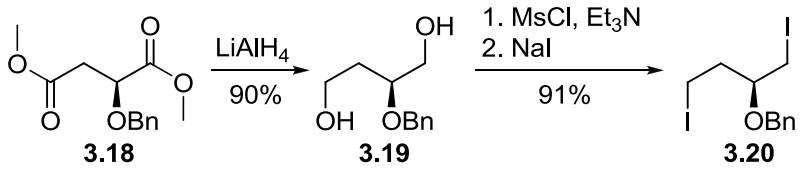


Схема 3.6.

Фінальні стадії в синтезі ключових проміжних сполук **3.10** включали реакцію **3.20** з диметилмалонатом, але вимагали оптимізації умов реакції. Так, було знайдено, що продукт **3.21** утворюється з виходом 80% у випадку застосування 2.5–3.5-кратного надлишку нуклеофілу та кип'ятінні в THF. Продукт **3.21** можна не очищати від надлишку диметилмалонату в препаративному варіанті синтезу, ані колонковою хроматографією, ані перегонкою (хоча саме таким чином можна отримати аналітичний зразок). Оскільки диметилмалонат жодним чином не заважає проходженню наступної стадії (каталітичне дебензилювання), було використано сирий продукт **3.21** без додаткового очищення. Після гідрування та подальшої колонкової хроматографії було отримано (*S*)-енантіомер бажаного продукту (*S*)-**3.10** з виходом 74% (схема 3.7).

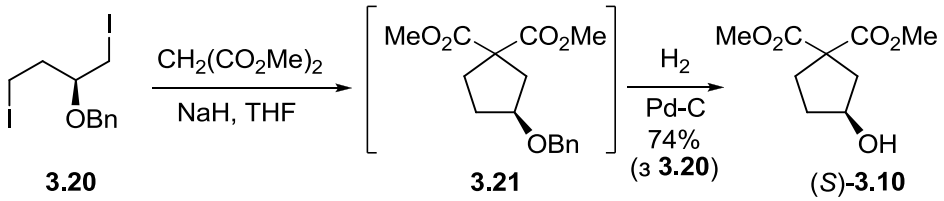


Схема 3.7.

Інший енантіомер (*R*)-**3.10** був отриманий з (*S*)-**3.10** за дві стадії і з загальним виходом 67% за допомогою інверсії за Міцунобу (схема 3.8).

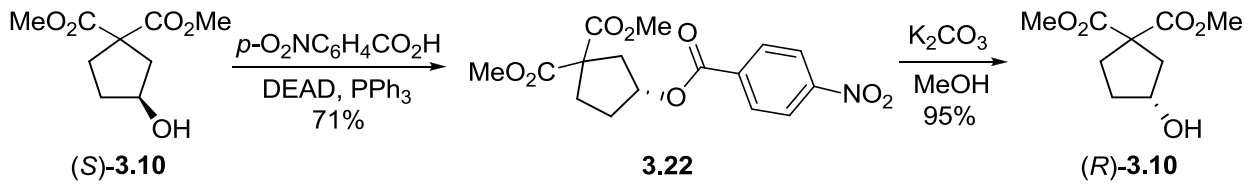


Схема 3.8

Перетворення як **3.9,** так і **3.10** на гідрохлориди амінодіестерів **3.6** та **3.7** було досягнуто послідовністю реакцій мезилювання, нуклеофільне заміщення дією NaN_3, та каталітичного гідрування (схема 3.9).

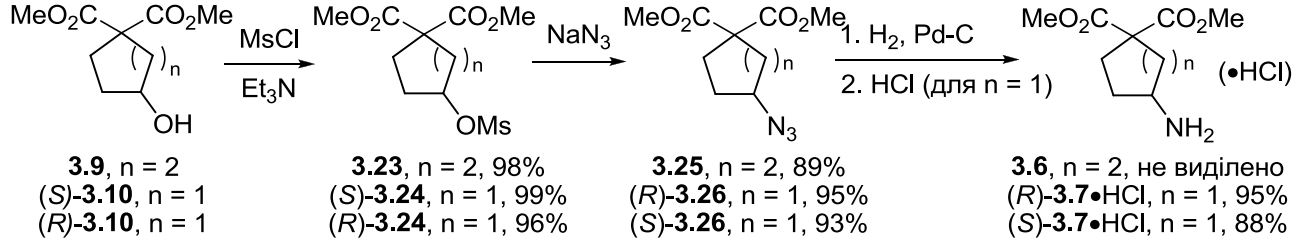


Схема 3.9

Сполука **3.6** було використано в наступній стадії без очищення; обидва енантіомери **3.7** були отримані у вигляді гідрохлоридів.

Для одержання амінодіестеру **3.5** подовження карбонового ланцюга молекули **3.8** було проведено шляхом олефінування за Хорнером – Вадсвортом – Еммонсом, яке привело до утворення алкену **3.27** (93%). Каталітичне гідрування **3.27** дає триестер **3.28** з виходом 93% (схема 3.10).

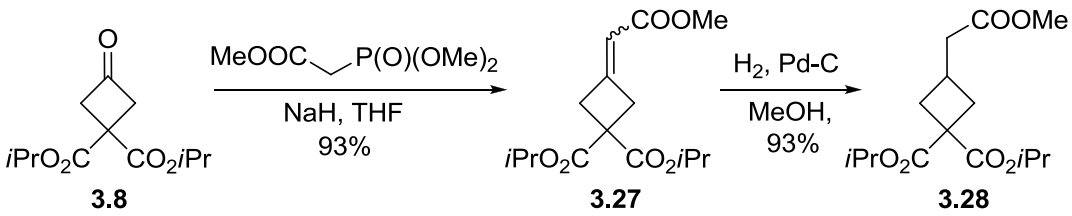


Схема 3.10

Варто зазначити, що під час синтезу **3.28** стратегія диференціації функціональних груп дозволяє запобігти будь-яким потенціальним проблемам стереоселективності перетворень: ізопропілкарбоксилатні групи є ідентичними,

але лише одна з них реагує з нуклеофілом з утворенням відповідної біциклічної молекули, що має площинну симетрію.

Суттєва різниця у реакційній здатності метильної та ізопропільної естерних функцій в молекулі **3.28** зробила можливим здійснення селективного гідролізу, результатом якого було утворення карбонової кислоти **3.29** з виходом 88% (схема 3.11).

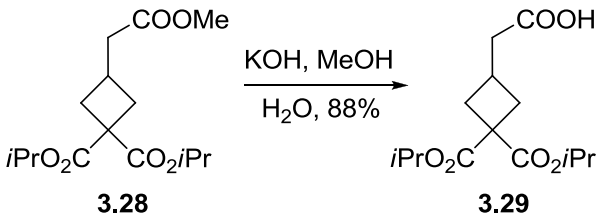


Схема 3.11

Сполуку **3.29** було перетворено на ацилазид **3.30** через відповідний хлороангідрид. Продукт не виділяли, а піддавали перегрупуванню Курціуса та подальшій дії на проміжний ізоціанат *трет*-бутилового спирту з утворенням Boc похідної **3.31** (88% з **3.29**), чистота якої була достатньою для використання в наступній стадії без додаткового очищення (схема 3.12).

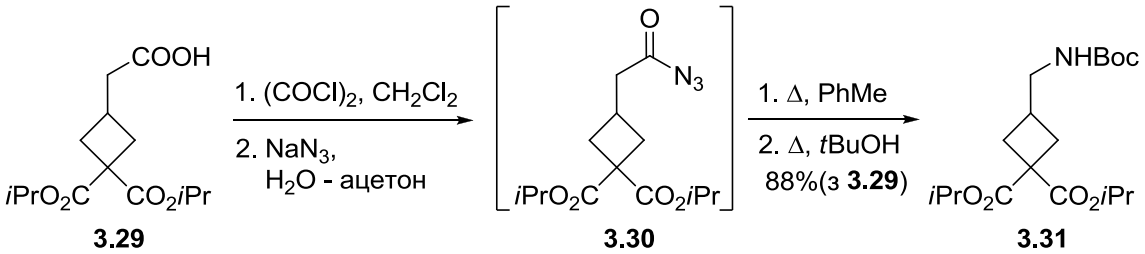


Схема 3.12

І нарешті, зняття захисту з **3.31** дією HCl в EtOAc дало **3.5** у вигляді гідрохлориду. Сполуку **3.5**·HCl не виділяли і використовували в наступній стадії без очищення (схема 3.13).

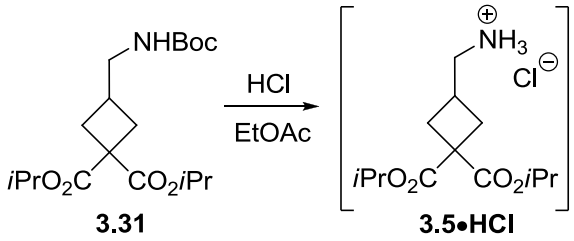


Схема 3.13

У випадку **3.5**, ключову стадію синтезу – внутрішньомолекулярну диференціацію функціональх груп – було здійснено дією натрій метилату в киплячому метанолі (схема 3.14). З урахуванням спонтанної трансестерифікації, біциклічний метиловий естер **3.32** був виділений з виходом 78%, виходячи з **3.31**).

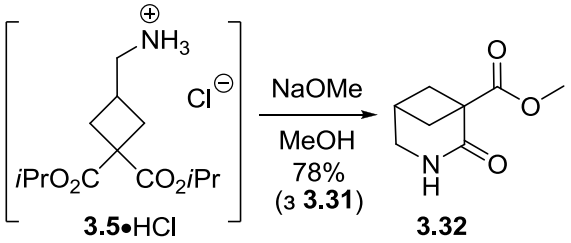


Схема 3.14

Циклізація (*R*)- або (*S*)-**3.7** за цих умов не відбувається та вимагає ретельної оптимізації реакційних умов. Нами було знайдено, що циклізацію **3.6** можна здійснити обробкою триметилалюмінієм з утворенням біциклічного лактаму **3.33** з виходом 42% (розраховано з **3.25**, схема 3.15). На жаль, ці умови не відтворюються у випадку **3.7**.

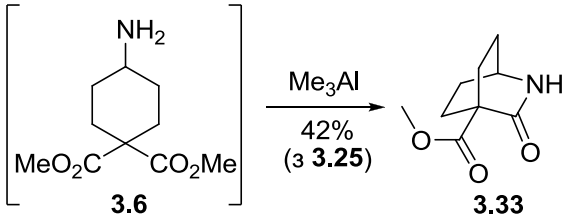


Схема 3.15

Після ряду дослідів було знайдено, що біциклічний лактам **3.34** утворюється з обох енантіомерів сполуки **3.7**·HCl з виходами 80 і 88% відповідно при кип’ятінні з трикратним надлишком Cs_2CO_3 в метанолі (схема 3.16). Низька

реакційна здатність **3.7** може бути пов’язана з більшим напруженням біциклічної системи в молекулі **3.34**.

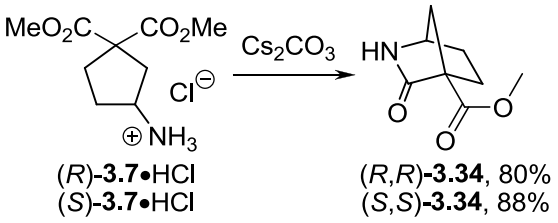


Схема 3.16

Схема перетворення лактаму **3.32** на цільову амінокислоту **3.2** спочатку включала відновлення **3.32** в боран – диметилсульфідний комплекс (схема 3.17). Ця реакція не була хемоселективною і приводила до утворення відповідного аміноспирту, який було виділено з виходом 67% у вигляді Boc-похідної **3.35**.

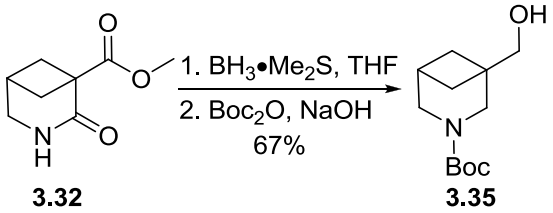


Схема 3.17

Для окиснення **3.35** використали двостадійну методику, а саме, реакцію з перйодатом Десса – Мартіна з наступним окисненням за Пінніком проміжного альдегіду **3.36**, що привело до Boc-захищеної амінокислоти **3.37** (вихід 63%, виходячи з **3.35**) (схема 3.18).

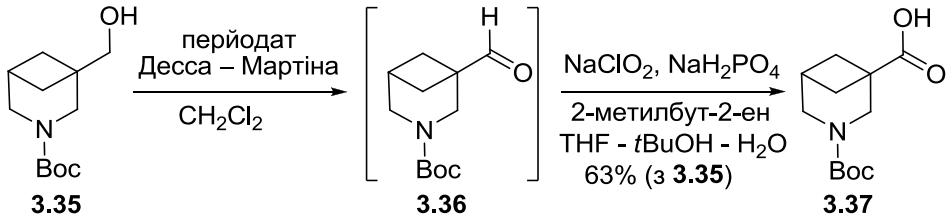


Схема 3.18

Після зняття захисту з молекули **3.37** бажана амінокислота **3.2** була виділена з виходом 85% у вигляді гідрохлориду (схема 3.19).

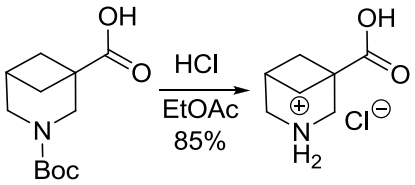


Схема 3.19

При спробах збільшити вихід амінокислотного синтезу ми використали альтернативний підхід під час фінальних стадій одержання амінокислоти **3.3** (схема 3.20). У цьому випадку сполуку **3.33** було спочатку захищено Boc-групою з утворенням сполуки **3.38** (кількісний вихід). Амідний фрагмент молекули **3.38** було селективно відновлено за дві стадії через аміналь **3.39** з загальним виходом 86%. Зняття захисту з продукту **3.40** було здійснено в дві стадії через Boc-похідну **3.41** та дало відповідну амінокислоту **3.3** у вигляді гідрохлориду.

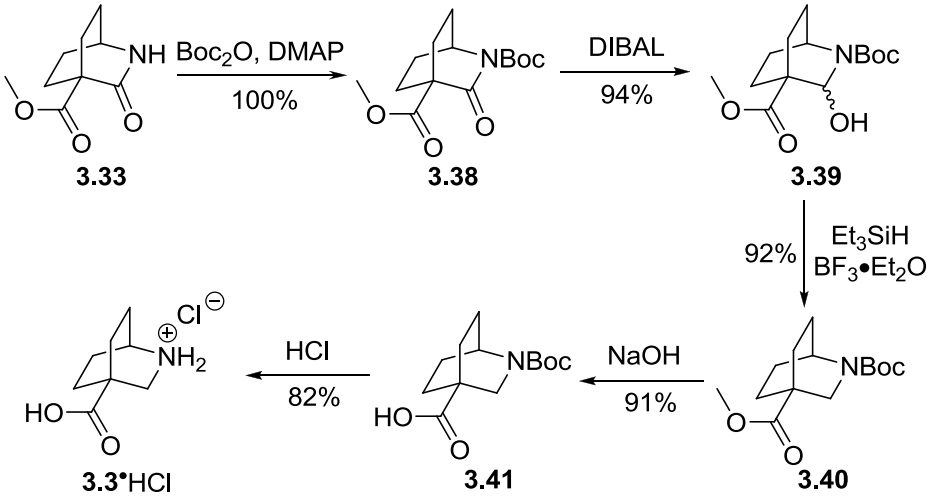


Схема 3.20

У випадку амінокислоти **3.4** відповідна Boc-похідна (*R*,*R*)-**3.42** була отримана з виходом 95%. На жаль, відновленння сполуки (*R*,*R*)-**3.42** дією DIBAL або $LiBHEt_3$ було нехемоселективним. Відновлення (*R*,*R*)-**3.42** дією боран – диметилсульфідного комплексу дало очікуваний спирт (*R*,*R*)-**3.43** з виходом лише 25–30%. Отже, ми повернулись до послідовності, описаної вище для **3.2**, та здійснили відновлення обох енантіомерів **3.34** за допомогою боран – диметилсульфідного комплексу, що дало відповідні аміноспирти (виділені у

вигляді Boc-похідних **3.43** з виходами 54 та 62%, відповідно) (схема 3.21).

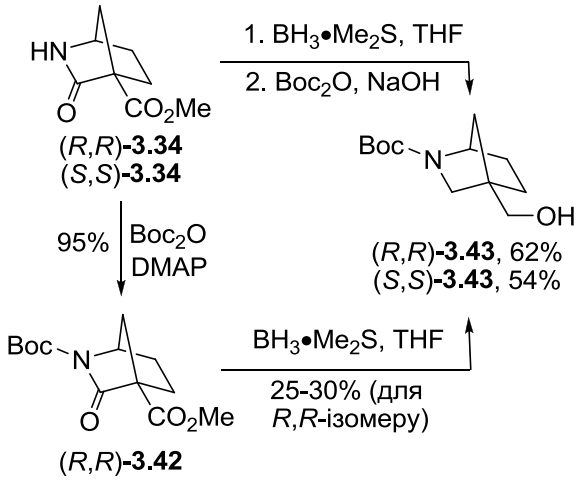


Схема 3.21

Двостадійне окиснення (*R*,*R*)- та (*S*,*S*)-**3.43** в умовах, використаних для синтезу **3.37** дало Boc-захищені амінокислоти (*R*,*R*)- та (*S*,*S*)-**3.44** (79 та 81%, відповідно). І нарешті, зняття захисних груп з обох енантіомерів **3.44** дає цільові амінокслоти (*R*,*R*)-**3.4** та (*S*,*S*)-**3.4** у вигляді гідрохлоридів (85 та 92%) (схема 3.22).

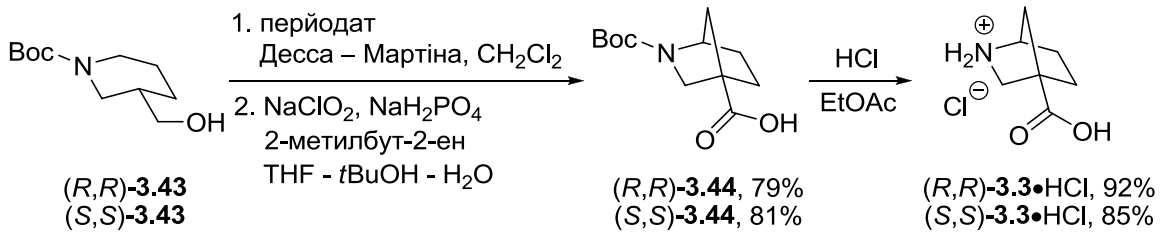


Схема 3.22

Оптичну чистоту продуктів було первірено на прикладі спиртів **3.43**, які було проаналізовано за допомогою ВЕРХ з хіральною стаціонарною фазою (колонка ChiralPack® IA, елюент: гексан – пропан-2-ол, 97/3). Встановлено, що енантіомерна чистота зразків (*R*,*R*)- та (*S*,*S*)-**3.43** складала 97% та більш ніж 99%, відповідно.

Отже, було показано, що внутрішньомолекулярна диференціація функціональних груп в циклічних амінодіестерах **3.5**–**3.7** може бути ефективною стратегією для препаративного одержання біциклічних β-амінокислот, аналогів

ніпекотинової кислоти **3.2**–**3.4**. Правильне розміщення нуклеофільних аміногруп відносно двох карбоксилатних фрагментів під час ретросинтетичного аналізу цільових молекул приводить до повністю регіоселективного ключового утворення лактаму. Було оптимізовано умови ключового перетворення, а також подальшого відновлення лактамного залишку.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНОГО АНАЛОГА НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА ОСНОВІ 2,5-ДІАЗАБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ

В літературі наявно багато прикладів одночасного використання конформаційно жорстких α- та β-амінокислот в дизайні пептидів [15, 17, 23, 31, 227–232] і навіть великих білкових молекул [233, 234]. В той же час конформаційно обмежені діамінокислоти [235] привертають набагато менше уваги дослідників.

Похідні діамінокислот були використані для синтезу пептидоміметиків [236–239] та дендримерних каталізаторів [240–244]. Ці сполуки також є привабливими будівельними блоками для пошуку лікарських препаратів. Одним з таких прикладів, який варто згадати, є конформаційно обмежена α,β-діамінокислота **4.1** (рис. 4.1). Ця амінокислота інтенсивно використовується в медико-хімічних програмах, а її похідна – індинавір (**4.2**) була схвалена U. S. FDA у 1996 р. як компонент високоефективної антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу.

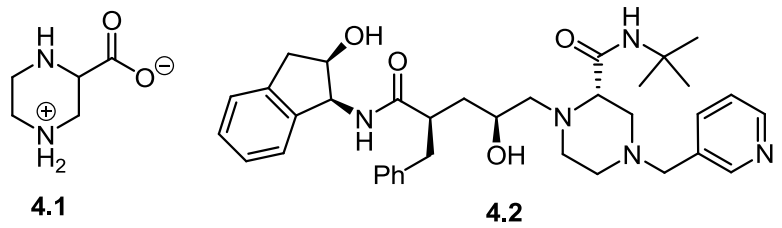


Рис 4.1. Діамінокислота **4.1** та її похідна **4.2**, які використовують в медичній хімії

Цей розділ присвячений синтезу ортогонально захищеної біциклічної конформаційно обмеженої α,β-діамінокислоти **4.3**, що містить 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептанове ядро. Варто зазначти, що на сьогодні описані лише декілька прикладів біциклічних α,β-діамінокислот, які можуть бути модифіковані за всіма трьома функціональними групами, а саме, сполуки **4.4** та **4.5** (обидві одержані як захищені похідні). Амінокислота **4.4** була запропонована як ключова проміжна сполука в синтезі аналогів кокаїну [245], в той час як похідна **4.5** (одержана у

вигляді суміші діастереомерів) була використана для отримання антагоністів андрогенних рецепторів [246] (рис. 4.2).

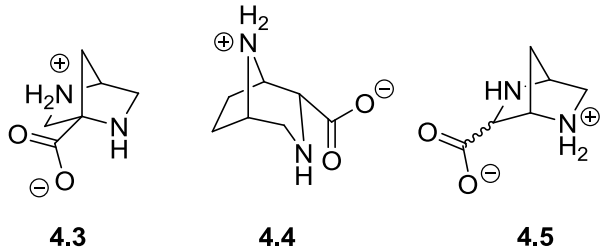


Рис. 4.2 Біциклічні α,β-діамінокислоти **4.3**–**4.5**

Основна ідея розробленого підходу до синтезу амінокислоти **4.3** полягає у використанні тандемної реакції Штрекера – внутрішньомолекулярної нуклеофільної циклізації (***St***recker ***R***eaction – ***I***ntramolecular ***N***ucleophilic ***C***yclization, STRINC), яка була вдало застосована для одержання ряду біциклічних α-амінокислот (схема 4.1) [212–216, 247–252].

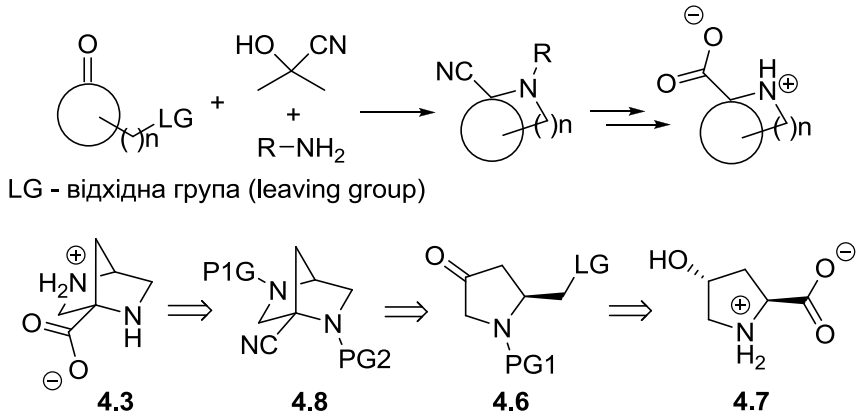


Схема 4.1

Відповідне ретросинтетичне розмикання сполуки **4.3** приводить до γ-функціоналізованого кетону **4.6**, структура якого спонукає до використання природної амінокислоти *L*-4-гідроксипроліну (**4.7**) як вихідної сполуки, яка доступна у вигляді одного енантіомеру в великих кількостях. Синтез також має надавати можливість отримати амінокислоту **4.3** у моно- або ортогонально захищеній формі для подальших селективних хімічних модифікацій, забезпечити які має відповідний вибір захисних груп PG1 та PG2 в амінонітрилі **4.8**. Через обмеження,

що характерні для STRINC-послідовності (а саме, використання первинного аміну як одного з реагентів), бензильний замісник має бути оптимальним для PG2; в той час як для PG1 було обрано Boc-захисну групу.

Реалізація цієї ретросинтетичної схеми далеко не відхиляється від початкового плану, хоча і вимагає значних оптимізацій умов реакцій. Перші три стадії синтезу (одержання кетону **4.9**) були здійснені з використанням відомих з літератури методів (схема 4.2) [181, 253].

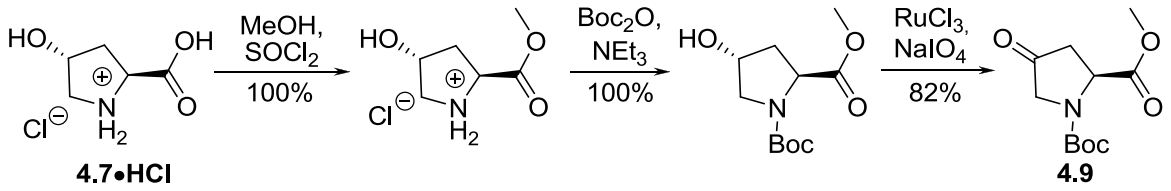


Схема 4.2

Подальші перетворення вимагають селективного відновлення естерного залишку в молекулі **4.9**, що, в свою чергу, потребує захисту карбонільної групи. З іншого боку, широковживаний кетальний захист потребує використання каталізу кислотами, що може призвести до відщеплення Boc-групи. Після ретельних досліджень було знайдено, що кетон **4.9** може бути перетворений на кеталь **4.10** з хорошим виходом (79%) з використанням метилортоформіату та каталітичних кількостей $BF_3{\cdot}Et_2O$ в абсолютному метанолі (схема 4.3).

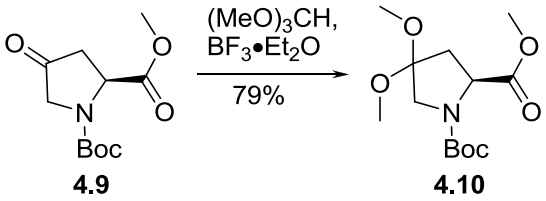


Схема 4.3

Для відновлення естеру **4.10** як відновлюючий агент був використаний $LiBH_4$, оскільки $LiAlH_4$ та $BH_3{\cdot}Me_2S$ призводять до побічних реакцій карбаматного залишку. Спирт **4.11** був отриманий з виходом 94% і підданий реакції Аппеля (PPh_3 – Br_2 комплекс). Бромід **4.12** не був виділений в чистому виляді, а був підданий селективному зняттю захисної групи кетального залишку

знову з використанням каталітичних кількостей $BF_3{\cdot}Et_2O$, в цьому випадку в ацетоні. Після хроматографічного очищення сполука **4.13** була виділена з помірним виходом (26% за дві стадії) (схема 4.4).

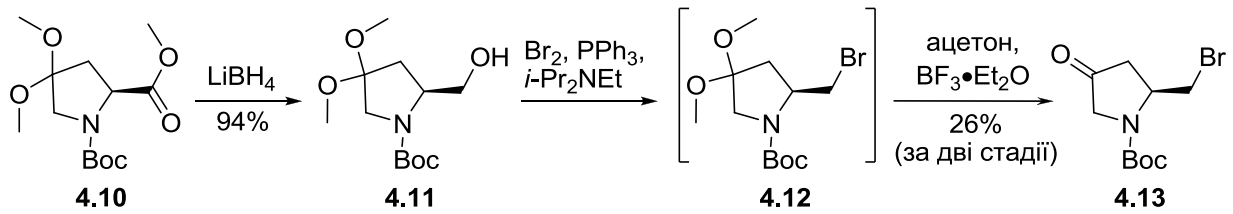


Схема 4.4

Ключова стадія синтезу – STRINC-послідовність – також вимагала ретельного експериментального дослідження. З попередніх результатів [212–216, 247–252] відомо, що найбільш оптимальними умовами реакції в більшості випадків є кип’ятіння суміші функціоналізованого кетону, аміну та ацетонціаногідрину в MeCN або MeOH. За цих умов спершу утворюється амінонітрил типу **4.14**, який фактично і є реагентом (схема 4.5) [213, 214].

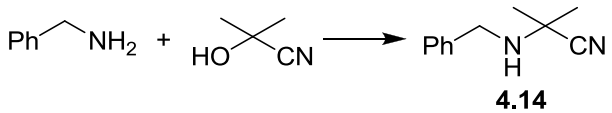


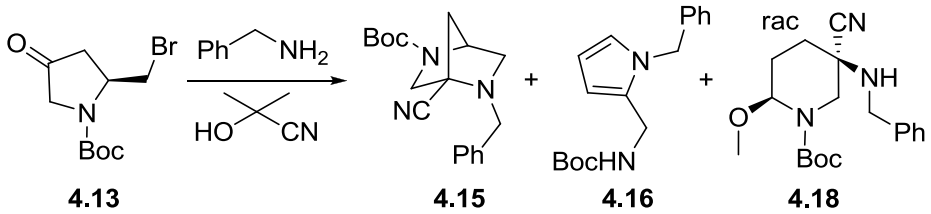
Схема 4.5

В наших експериментах ми завжди попередньо генерували **4.14** *in situ*, що передувало додаванню субстрату. Очікувана похідна 2,5-діазабіциклогептану **4.15** утворюється в реакції **4.13** та **4.14** як в MeCN, так і в MeOH, але з досить низькими виходами (11% та 24%, відповідно) (табл. 4.1). У випадку використання як розчинника MeCN з виходом 27% був виділений неочікуваний побічний продукт – похідна піролу **4.16**. Структура сполуки **4.16** була доведена за допомогою альтернативного синтезу, виходячи з 1-бензил-1*H*-пірол-2-карбальдегіду (**4.17**) (схема 4.6). В наших спробах оптимізувати перебіг реакції ми варіювали співвідношення реагентів в MeOH. Було знайдено, що використання трикратного надлишку **4.14** дозволило покращити вихід **4.15** до 33%; однак, побічний продукт **4.18** також був виділений за цих умов з виходом 21%.

Структура та відносна стереохімія сполуки **4.18** була доведена за допомогою РСД (рис. 4.2). Ми також випробували умови, описані раніше для аналогічних циклізацій з 3-(2-хлороетил)циклобутаноном [212], включаючи використання добавки Et_3N в MeOH; в цьому випадку за допомогою ЯМР було зафіксоване утворення більш ніж 90% продукту **4.18**.

Таблиця 4.1

Оптимізація умов одержання сполуки **4.15**



№	Розчинник	Добавка	Молярне співвідношення (до **4.13**)			Вихід, %		
			$BnNH_2$	АЦГ	Добавка	**4.15**	**4.16**	**4.18**
1	MeCN	–	2	3	–	11	27	–
2	MeOH	–	1.05	3	–	24	–	<1*
3	MeOH	–	3	3.5	–	33	–	21
4	MeOH	Et_3N	1.05	2	2	<1*	–	86
5	MeOH	$BnNH_3Br$	3	3.5	3	12*	–	48*
6	MeOH	Bu_4NBr	3	3.5	3	32*	–	49*

АЦГ – ацетонціаногідрин

*Вихід за даними ЯМР

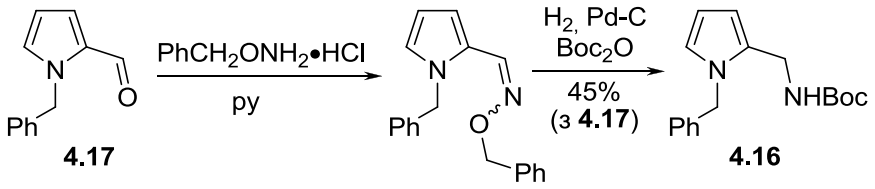


Схема 4.6

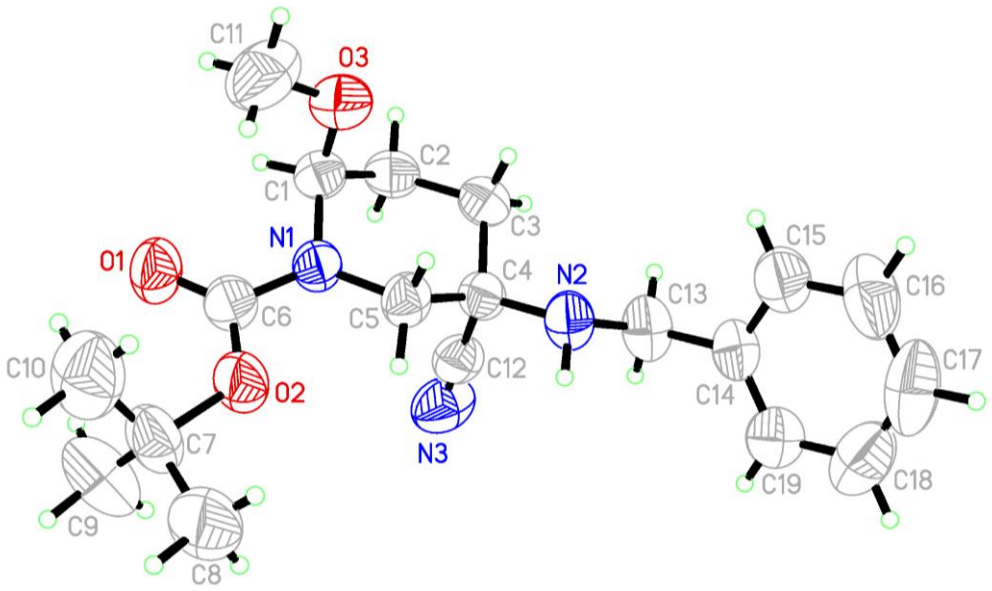


Рис. 4.2. Структура сполуки **4.18** за даними РСД

На схемі 4.7 наведена можлива послідовність перетворень під час реакції між **4.13** та **4.14**, що базується на попередніх результатах [213, 214, 252], а також даних, отриманих в цій роботі і на загальних відомостях про механізм реакції Штрекера [254].

Так, цільовий продукт реакції **4.15** може бути утворений лише через *цис*-ізомер амінонітрилу **4.19a**, як описано раніше для похідної циклопентанону [213, 214]. Відповідний *транс*-ізомер **4.19b** має врівноважити **4.19a** перед циклізацією. Утворення **4.16** та **4.18** ймовірно відбувається через циклопропановмісні інтермедіати **4.20** та/або **4.21**. Оскільки наявність основи необхідна для утворення як **4.20,** так і **4.21**, додавання Et_3N сприяє проходженню цієї побічної реакції. На відміну від відповідних циклопентанонових похідних [213, 214] **4.20** та **4.21** є нестійкими та схильними до фрагментації з утворенням цвіттер-йонних інтермедіатів **4.22** та **4.23**, відповідно. В ацетонітрилі як розчиннику **4.22** захоплює донор бензиламіну **4.14** з утворенням похідної **4.24**, яка піддається рециклізації через біциклічний інтермедіат **4.25** з наступною ароматизацією до піролу **4.16**.

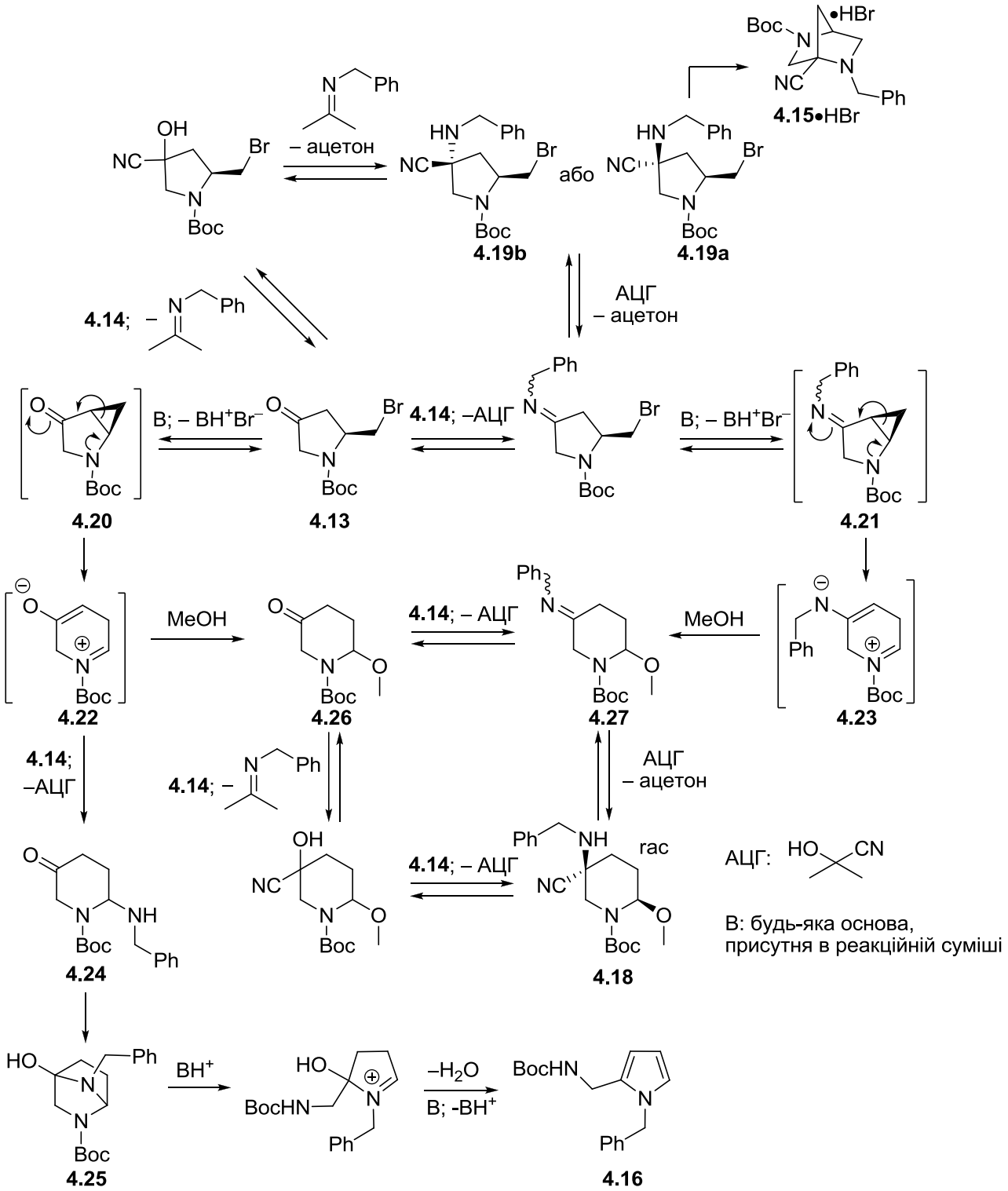


Схема 4.7

При проведенні реакції в метанолі як проміжна сполука **4.22,** так і **4.23** може бути захоплена молекулою розчинника з утворенням молекули **4.26** та/або **4.27**, яка може бути трансформована у **4.18** за механізмом модифікованої реакції Штрекера. Як це випливає зі схеми, сполука **4.18** має бути одержана у вигляді

рацемату, що було підтверджено ВЕРХ з хіральною стаціонарною фазою. Утворення **4.18** як одного діастереомеру може бути здійснено шляхом термодинамічного контролю реакції. Діастереомер **4.18** утворюється як найбільш стабільний, оскільки екваторіальне положення більш сприятливе для великої бензиламіногрупи через стеричні перешкоди, а аксіальне – для метокси-замісника через аномерний ефект (рис. 4.2).

Для перевірки, чи може утворення циклопропану бути пригнічене додаванням бромід-йону або генеруванням буферної системи, були протестовані $PhCH_2NH_3^+Br^-$ та $Bu_4N^+Br^-$ як добавки в реакції **4.13** та **4.14** (табл. 4.1). На жаль, вихід **4.15** не було підвищено в жодному випадку.

Незважаючи на те, що оптимізована STRINC-послідовність для кетону **4.13** дає помірні виходи (33%), реакцію можна масштабувати, що дозволяє отримувати грамові кількості біциклічного амінонітрилу **4.15**.

Сполуку **4.15** було піддано кислотному гідролізу, який привів до утворення дигідрохлориду амінокислоти **4.28** з виходом 83% (схема 4.8). Для доведення непроходження рацемізації впродовж синтезу, етиловий естер **4.28** було дериватизовано обома (*R*)- та (*S*)-енантіомерами хлориду кислоти Мошера. Було знайдено, що в спектрах ЯМР ^{19}F обох одержаних похідних не спостерігаються сигнали альтернативних діастереомерів, це підтверджує, що амінокислота **4.28** була отримана у вигляді єдиного енантіомеру. Сполуку **4.28** було піддано дебензилюванню, що дозволило отримати незахищену амінокислоту **4.7** у вигляді дигідрохлориду з виходом 90%.

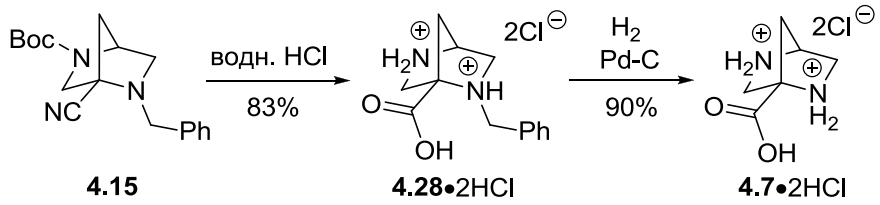


Схема 4.8

Отже, здійснено синтез оптично чистої (1*S*,4*S*)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти, виходячи з легкодоступного *L*-4-гідроксипроліну. Тандемна реакція Штрекера – внутрішньомолекулярна нуклеофільна циклізація була вперше застосована як ключова стадія для одержання діамінокислоти. Ретельне вивчення побічних продуктів, одержаних на STRINC стадії, дозволило запропонувати пояснення фактів, що спостерігались, та оптимізувати вихід ключового амінонітрилу.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Загальна частина

Очищення розчинників проводили за стандартними процедурами.

Температури плавлення вимірювали на приладі MPA100 OptiMelt automated melting point system.

Спектри ЯМР виміряні на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для ^{1}H; 100.7 МГц для ^{13}C) та Bruker Avance 500 (499.9 МГц для ^{1}H; 124.9 МГц для ^{13}C). Хімічні зсуви наведені в м. ч. відносно ТМС як внутрішнього стандарту.

Мас-спектри виміряні на спектрометрі Agilent 1100 LCMSD SL методом хімічної іонізації (CI, LC-MS) або на приладі GCMS іонізацією методом електронного удару (EI).

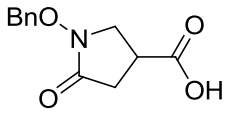
Аналітична тонкошарова хроматографія здійснена на пластинках Polychrom SI F_{254}.

Колонкова хроматографія проведена з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази.

СИНТЕЗ ЦИКЛОПРОПАНОВМІСНИХ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Синтез похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонових кислот

1-(Бензилокси)-5-оксопіролідин-3-карбонова кислота (2.21)



Гідрохлорид *O*-бензилгідроксиламіну (**2.20**·HCl) (163.4 г, 1.02 моль) додають до розчину ітаконової кислоти (133.2 г, 1.02 моль) в сухому піридині (900 мл) при перемішуванні; одержану суміш кип’ятять впродовж 20 год. Розчинник випарюють у вакуумі та обробляють залишок 4 М водним HCl (1 л) при охолодженні. Суміш інтенсивно перемішують впродовж 1 год та фільтрують.

Осад ретельно промивають водою (1 л) та висушують на повітрі впродовж 3 днів, отримують блідо-жовті кристали **2.21** (217.9 г, 90%). Т. пл. 127–128 °C.

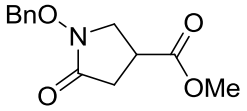
MS (*m/z*, CI): 236 (MH^+), 91 ($C_7H_7^+$).

Розраховано для $C_{12}H_{13}NO_4$ C 61.27, H 5.57, N 5.95. Знайдено C 61.04, H 5.80, N 6.21.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12.74 (ушир. с, 1H), 7.52–7.19 (м, 5H), 4.90 (с, 2H), 3.62 (т, J = 8.3 Гц, 1H), 3.53 (т, J = 8.2 Гц, 1H), 3.22–3.13 (м, 1H), 2.54–2.38 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 174.1 (*C*), 169.1 (*C*), 135.8 (*C*), 129.6 (*C*H), 129.0 (*C*H), 128.8 (*C*H), 76.1 (CH_2), 48.3 (CH_2), 33.4 (*C*H), 30.9 (CH_2).

Метил-1-(бензилокси)-5-оксопіролідин-3-карбоксилат (2.22)



Катіоніт КУ-2 (30 г) додають при перемішуванні до розчину кислоти **2.21** (58.3 г, 0.248 моль) в абсолютному метанолі MeOH (1 л). Суміш кип’ятять впродовж 2 днів, фільтрують крізь силікагель та ретельно промивають залишок на фільтрі метанолом (0.6 л). Фільтрат випарюють, отримують **2.22** (51.2 г, 83%) у вигляді безбарвного масла, що з часом кристалізується. Т. пл. 42–43 °C.

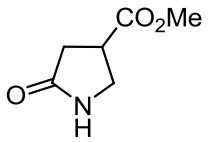
MS (*m/z*, CI): 250 (MH^+), 91 ($C_7H_7^+$).

Розраховано для $C_{13}H_{15}NO_4$ C 62.64, H 6.07, N 5.62. Знайдено C 62.78, H 6.09, N 5.85.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.49–7.35 (м, 5H), 4.91 (с, 2H), 3.68–3.56 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 3.54–3.48 (м, 1H), 3.32–3.24 (м, 1H), 2.57–2.39 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 173.0, 168.8, 135.8, 129.6, 129.0, 128.8, 76.2, 52.6, 48.2, 33.3, 30.8.

Метил-5-оксопіролідин-3-карбоксилат (2.17)



До автоклаву вносять сполуку **2.22** (51.0 г, 0.205 моль), 10% Pd-C (9.0 г) та MeOH (400 мл). Суміш інтенсивно перемішують за температури 50 °C та тиску водню 50 атм впродовж 24 год. Реакційну суміш фільтрують, каталізатор промивають метанолом (2×100 мл). Фільтрат випарюють і отримують продукт **2.17** (29.2 г, 100%) у вигляді безбарвного масла, що з часом кристалізується. Т. пл. 55–58 °C (літ. [183] 61–62 °C).

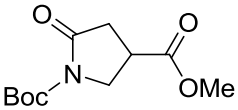
MS (*m/z*, CI): 287 (M_2H^+), 144 (MH^+).

Розраховано для $C_6H_9NO_3$ C 50.35, H 6.34, N 9.79. Знайдено C 50.13, H 6.47, N 10.02.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.67 (с, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.46 (т, J = 11.1 Гц, 1H), 3.39–3.31 (м, 2H), 2.43–2.28 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 175.4, 174.0, 52.4, 44.0, 38.4, 33.4.

1-*трет*-Бутил-3-метил-5-оксопіролідин-1,3-дикарбоксилат (2.23)



Лактам **2.17** (29.2 г, 0.204 моль) та DMAP (12.5 г, 0.102 моль) розчиняють в MeCN (300 мл). До одержаної суміші додають розчин Boc_2O (66.8 г, 0.306 моль) в MeCN (60 мл) впродовж 3 год. Розчин перемішують впродовж ночі, розчинник випарюють у вакуумі. Залишок обережно підкислюють 1 M водним $NaHSO_4$ до pH=2 та екстрагують EtOAc (2×300 мл). Об’єднані екстракти висушують над $MgSO_4$ та випарюють у вакуумі. Додають сухий THF (200 мл) та повністю випарюють розчинник, отримують **2.23** (49.2 г, 99%) у вигляді коричнево-червоного масла, що кристалізується з часом. Т. пл. 41–42 °C.

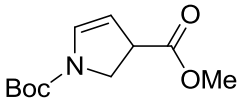
MS (*m/z*, CI): 188 (MH^+–C_4H_8).

Розраховано для $C_{11}H_{17}NO_5$ C 54.31, H 7.04, N 5.76. Знайдено C 54.63, H 7.19, N 5.44.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 3.88 (т, J = 9.5 Гц, 1H), 3.82–3.73 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.38–3.28 (м, 1H), 2.76–2.61 (м, 2H), 1.46 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 173.2, 171.8, 149.8, 82.3, 52.6, 48.1, 35.6, 34.6, 28.1.

1-*трет*-Бутил 3-метил-2,3-дигідропірол-1,3-дикарбоксилат (2.25)



DIBAL (45 мл, 0.252 моль) додають по краплинах до розчину **2.23** (49.2 г, 0.202 моль) в абсолютному THF (600 мл) при –80 °C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішують при –80 °C впродовж 1 год, після чого додають по краплинах насичений водний розчин NH_4Cl (300 мл) при інтенсивному перемішуванні. При цьому температура підвищується з –80 °C до 10°C, тому використовують зовнішнє охолодження для запобігання підвищення температури вище 10 °C. Суміш інтенсивно перемішують впродовж 15 хв та негайно фільтрують (важливо не залишати суміш надовго). Суспензію промивають THF (3×200 мл), фільтрат випарюють у вакуумі за температури бані < 40 °C. Одержане масло обробляють H_2O (200 мл) та екстрагують Et_2O (2×200 мл). Об’єднані екстракти висушують над $MgSO_4$ та випарюють, отримують сирий продукт **2.24** (47.3 г) у вигляді жовтуватого масла, що використовують без подальшого очищення. Сирий продукт можна зберігати при –20 °C, але краще використовувати його якнайшвидше для наступної стадії. Сполуку **2.24** (47.3 г) розчиняють в абсолютному толуені та охолоджують розчин до –80 °C. За цієї температури в атмосфері аргону, при інтенсивному перемішуванні додають по краплинах $(CF_3CO)_2O$ (27.7 мл, 0.199 моль). Після 20 хв до суміші додають DIPEA (132 мл, 0.758 моль) при –80 °C та залишають суміш на ніч при перемішуванні, при цьому температура поступово підвищується до кімнатної. Розчин

охолоджують до 0 °C та додають H_2O (100 мл). Суміш обережно підкислюють 10% водною цитратною кислотою до pH = 6. Шар толуену відділяють, промивають H_2O (600 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі за температури бані < 60 °C. Одержаний сирий залишок (48.7 г) очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням як елюента суміші гексан–EtOAc (8:1), отримують продукт **2.25** у вигляді жовтуватого масла (41.3 г, 91% за дві стадії). Чистий продукт можна зберігати при 4 °C впродовж кількох місяців. R_f = 0.33 [гексан – EtOAc (8:1)].

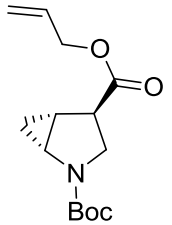
MS (*m/z*, EI): 227 (M^+), 171 (M^+–C_4H_8), 57 ($C_4H_9^+$).

Розраховано для $C_{11}H_{17}NO_4$ C 58.14, H 7.54, N 6.16. Знайдено C 57.83, H 7.50, N 6.37.

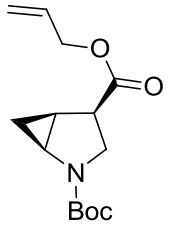
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.70 (с, 0.5H), 6.57 (с, 0.5H), 5.06 (с, 0.5H), 5.01 (с, 0.5H), 4.17–4.06 (м, 1H), 3.93–3.79 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 1.49 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 172.8, 151.7 та 151.0, 131.7, 104.8, 80.7 та 80.6, 55.2, 47.7 та 47.4, 47.1 та 46.6, 28.3.

(1*R*,4*R*,5*R*)-4-аліл 2-*трет*-бутил-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-дикарбоксилат (2.26a)



(1*S*,4*R*,5*S*)-4-аліл 2-*трет*-бутил-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-дикарбоксилат (2.26b)



До розчину єнаміду **2.25** (0.62 г, 2.73 ммоль) в абсолютному CH_2Cl_2 (15 мл), додають однією порцією 15% (0.87 M) $ZnEt_2$ в гексані (7.8 мл, 6.79 ммоль) при –40 °C в атмосфері аргону. Після 5 хв розчин охолоджують до –55 °C та додають однією порцією $ClCH_2I$ (0.51 мл, 7.00 ммоль), що приводить до незначного підвищення температури суміші до –50 °C. Реакційну суміш перемішують впродовж 21 год при повільному підвищенні температури з –50 °C до 10 °C, далі охолоджують до 0 °C та додають 5% водний розчин $NaHCO_3$ (50 мл). Отриману суспензію перемішують ще 10 хв та фільтрують. Далі суспензію промивають CH_2Cl_2 (2×10 мл) та відділяють органічний шар. Водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 (20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють. Сирий продукт (0.74 г) розчиняють у MeOH (30 мл) та додають розчин NaOH (0.33 г, 8.19 ммоль) в H_2O (3 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 2 днів. Далі MeOH випарюють, до залишку додають H_2O (20 мл), промивають Et_2O (2×15 мл), підкислюють 1 M водним $NaHSO_4$ до pH = 2 та екстрагують $CHCl_3$ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують суміш ~ 1:3 **2.27a** та **2.27b** (0.58 г). Суміш кислот **2.27** (0.56 г, 2.46 ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (40 мл). До отриманого розчину додають DIPEA (0.86 мл, 4.93 ммоль) та алілбромід (0.32 мл, 3.70 ммоль). Суміш кип'ятять впродовж 2 днів, охолоджують до кімнатної температури, промивають 10% водною цитратною кислотою (30 мл), 5% водним $NaHCO_3$ (20 мл) та H_2O (20 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують суміш **2.26a** та **2.26b** (0.64 г). Діастереомери розділяють за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан – EtOAc (5:1).

транс-Ізомер **2.26a** отримують у вигляді блідо-жовтого масла (0.13 г, 19% з **2.25**). R_f = 0.29 [гексан – EtOAc (5:1)].

MS (*m/z*, EI) 194 (M^+–OC_4H_9), 167 (M^+–CO_2–C_4H_8), 126 (M^+–CO_2–C_4H_8–C_3H_5), 57 ($C_4H_9^+$), 41 ($C_3H_5^+$).

Розраховано для $C_{14}H_{21}NO_4$ C 62.90, H 7.92, N 5.24. Знайдено C 63.06, H 7.69, N 5.21.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.00–5.85 (м, 1H), 5.34 (д, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.26 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H), 4.64 (с, 2H), 3.97 (с, 1H), 3.65–3.45 (м, 1H), 3.23–3.06 (м, 2H), 1.92–1.83 (м, 1H), 1.47 (с, 9H), 0.90–0.73 (м, 1H), 0.62 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 172.4, 154.5, 131.4, 118.0, 79.4, 65.2, 46.4, 44.2, 43.3, 35.1, 28.0, 18.1, 17.4, 10.0.

цис-Ізомер **2.26b** отримують у вигляді безбарвного масла, що кристалізується з часом (0.43 г, 61% з **2.25**). R_f = 0.37 [гексан – EtOAc (5:1)]. Т. пл. 52–53 °C.

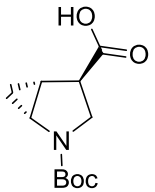
MS (*m/z*, EI) 194 (M^+–OC_4H_9), 167 (M^+–CO_2–C_4H_8), 126 (M^+–CO_2–C_4H_8–C_3H_5), 57 ($C_4H_9^+$), 41 ($C_3H_5^+$).

Розраховано для $C_{14}H_{21}NO_4$ C 62.90, H 7.92, N 5.24. Знайдено C 62.63, H 8.08, N 5.60.

H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.99–5.80 (м, 1H), 5.30 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.22 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H), 4.60 (д, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.89–3.63 (м, 1H), 3.60–3.41 (м, 1H), 3.35–3.26 (м, 1H), 3.26–3.16 (м, 1H), 1.89–1.77 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 0.82 (с, 1H), 0.67 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 171.7, 154.4, 131.5, 118.0, 79.4, 65.1, 44.7, 42.6, 42.0, 35.6, 28.0, 18.4, 17.9, 8.5.

(1*R*,4*R*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонова кислота (2.27a)



Розчин алілового естеру **2.26a** (70 мг, 0.26 ммоль) в абсолютному THF (4 мл) дегазують шляхом кип’ятіння в струмені аргону. Послідовно додають

$Pd_2(dba)_3$ (14 мг, 0.015 ммоль) та PPh_3 (8 мг, 0.03 ммоль) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Через 5 хв додають морфолін (0.22 мл, 2.6 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 2 днів, далі розбавляють EtOAc (30 мл) та екстрагують H_2O (2×25 мл). Об'єднані водні екстракти промивають EtOAc (15 мл), підкислюють 1 М водним $NaHSO_4$ до pH = 2, екстрагують $CHCl_3$ (2×15 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують продукт **2.27a** у вигляді жовтуватого скла (52 мг, 87%).

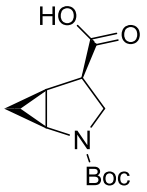
MS (*m/z*, CI): 226 ($M–H^+$).

Розраховано для $C_{11}H_{17}NO_4$ C 58.14, H 7.54, N 6.16. Знайдено C 58.51, H 7.33, N 5.89.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.11 (ушир. с, 1H), 4.05–3.87 (м, 1H), 3.65–3.39 (м, 1H), 3.19–3.00 (м, 2H), 1.91–1.79 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 0.89–0.66 (м, 1H), 0.60 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 177.5, 154.8, 79.6, 46.4, 44.3, 43.4, 35.1, 28.0, 18.2, 17.5, 10.1.

(1*S*,4*R*,5*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонова кислота (2.27b)



Кислоту **2.27b** синтезують з **2.26b** аналогічно до **2.27a**. Продукт отримують у вигляді безбарвного в'язкого масла, що кристалізується з часом. Вихід 92%. Т. пл. 107–110 °C.

MS (*m/z*, CI): 226 ($M–H^+$).

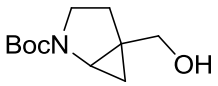
Розраховано для $C_{11}H_{17}NO_4$ C 58.14, H 7.54, N 6.16. Знайдено C 58.03, H 7.74, N 6.35.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.23 (ушир. с, 1H), 3.85–3.68 (м, 1H), 3.63–3.42 (м, 1H), 3.38–3.26 (м, 1H), 3.25–3.14 (м, 1H), 1.92–1.79 (м, 1H), 1.45 (с, 9H), 0.90–0.79 (м, 1H), 0.76–0.66 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 176.8, 154.6, 79.8, 44.7, 42.4, 41.7, 35.6, 28.0, 18.5, 17.8, 8.6.

Синтез похідних 2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-карбонової кислоти

трет-Бутил-5-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (2.37)



Розчин сполуки **2.35** (7.00 г, 32.8 ммоль) та TMEDA (19.06 г, 0.164 моль) в абсолютному THF (150 мл) охолоджують до −78 °C в атмосфері аргону. Додають по краплинах *втор*-BuLi (118 мл, 0.164 моль, 1.4 M в циклогексані) при −78 °C та перемішують одержану суміш за цієї температури впродовж 3.5 год. При перемішуванні та −78 °C додають по краплинах насичений водний розчин NH_4Cl (150 мл), залишають суміш повільно нагріватись до кімнатної температури. Розділяють фази, водний шар промивають CH_2Cl_2 (3×70 мл). Об’єднані органічні екстракти промивають 10% водною цитратною кислотою (2×70 мл) та насиченим розчином NaCl (50 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюютьу вакуумі. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії [гексан – EtOAc (2 : 3) як елюент], отримують **2.37** (1.47 г, 21%, R_f = 0.30) та **2.39** (4.57 г, 55%, R_f = 0.95).

Блідо-жовте масло.

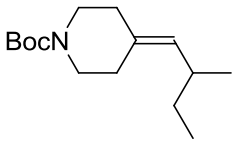
GCMS (EI, *m/z*): 213 (M^+), 195 (M^+-H_2O), 157 ($M^+-C_4H_8$), 126, 82, 57 ($C_4H_9^+$), 41.

Розраховано для $C_{11}H_{19}NO_3$ C 61.95, H 8.98, N 6.57. Знайдено C 62.21, H 8.73, N 6.28.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3.64 (ушир. с, 1H), 3.61 (д, J = 11.5 Гц, 1H), 3.56 (д, J = 11.5 Гц, 1H), 3.35–3.18 (м, 1H), 3.05–2.87 (м, 2H), 2.12 (ушир. с, 1H), 1.99–1.92 (м, 1H), 1.71 (с, 9H), 0.78 (с, 1H), 0.77 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 154.9, 79.5, 65.6, 44.3, 39.3, 28.4, 28.3, 27.6, 15.4.

***трет*-Бутил-4-(2-метилбутиліден)піперидин-1-карбоксилат (2.39):**



Безбарвне масло.

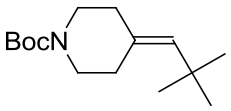
GCMS (EI, *m/z*): 253 (M^+), 238 (M^+−CH_3), 197 (M^+−C_4H_8), 180, 168, 126, 97, 96, 57 ($C_4H_9^+$), 41.

Розраховано для $C_{15}H_{27}NO_2$ C 71.10, H 10.74, N 5.53. Знайдено C 71.02, H 10.49, N 5.78.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.92 (д, J = 9.5 Гц, 1H), 3.45–3.26 (м, 4H), 2.28–2.12 (м, 3H), 2.08 (т, J = 5.6 Гц, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.35–1.23 (м, 1H), 1.21–1.09 (м, 1H), 0.89 (д, J = 6.7 Гц, 3H), 0.79 (т, J = 7.4 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 154.6, 133.5, 130.5, 79.2, 45.4, 44.5, 36.0, 33.2, 30.4, 28.7, 28.4, 21.3, 12.0.

***трет*-Бутил-4-(2,2-диметилпропіліден)піперидин-1-карбоксилат (2.40)**



Отримують за методикою, описаною вище для **2.38** та **2.39**.

Блідо-жовті кристали. Т. пл. = 61−62 °C.

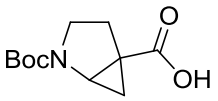
GCMS (EI, *m/z*): 253 (M^+), 197 (M^+-C_4H_8), 141, 97, 96, 57 ($C_4H_9^+$), 41.

Розраховано для $C_{15}H_{27}NO_2$ C 71.10, H 10.74, N 5.53. Знайдено C 71.41, H 10.99, N 5.64.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.20 (с, 1H), 3.33 (дд, J = 10.9, 5.0 Гц, 4H), 2.28 (т, J = 5.5 Гц, 2H), 2.99 (т, J = 5.5 Гц, 2H), 1.40 (с, 9H), 1.04 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 154.4, 134.5, 134.0, 79.0, 45.5, 43.9, 36.9, 31.6, 31.2, 29.1, 28.2.

2-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-карбонова кислота (2.28)



До розчину сполуки **2.37** (350 мг, 1.64 ммоль) в *трет*-BuOH (16.5 мл) послідовно додають розчини NaOH (256 мг, 6.15 ммоль) в H_2O (13 мл) та $KMnO_4$ (1.01 г, 6.40 ммоль) в H_2O (21.5 мл) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішують за кімнатної температри 24 год, далі обробляють розчином $Na_2S_2O_3{\cdot}5H_2O$ (2.04 г) в H_2O (24 мл). Фільтрують осад MnO_2, промивають його H_2O (7×25 мл). Отриманий розчин промивають Et_2O (2×50 мл) та підкислюють 15% водною цитратною кислотою (80 мл), екстрагують EtOAc (5×50 мл). Об’єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaCl (50 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують **2.28** (290 мг, 78%). Аналітичний зразок одержують перекристалізацією з MeCN.

Біла тверда речовина. Т. пл. = 118−120 °C.

GCMS (EI, *m/z*): 171 (M^+−C_4H_8), 154 (M^+−O*t*-Bu), 127 (M^+−C_4H_8−CO_2), 126 (M^+−Boc), 82, 57 ($C_4H_9^+$), 41.

Розраховано для $C_{11}H_{17}NO_4$ C 58.14, H 7.54, N 6.16. Знайдено C 57.86, H 7.78, N 6.40.

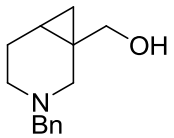
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.16 (ушир. с, 1H), 4.06–3.69 (м, 2H), 3.09–2.92 (м, 1H), 2.62–2.49 (м, 1H), 2.10–1.96 (м, 1H), 1.69 (с, 1H), 1.47 (с, 9H), 1.26–1.22 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 178.5, 154.3, 80.3, 45.4, 44.1, 28.5, 28.4, 25.2, 19.7.

Синтез 3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонової кислоти

Спирт **2.42** [203, 204] та хлорид **2.47** [167, 205] одержували за допомогою описаних методів. Флеш-хроматографію проводили з на хроматографі Combiflash Companion chromatograph з 12 г або 40 г RediSep колонкою. Аналіз ВЕРХ на хіральній стаціонарній фазі для сполуки **2.45** здійснено на приладі Agilent 1100/1200 instrument, колонка Chiralpak IA 250 мм × 4.6 мм, елюент гексан – *i*-PrOH (95:5), 0.6 мл/хв, об'єм ін'єкції 2 μL, 25 °C, детектування при 215 нм.

(3-Бензил-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-іл)метанол (2.44)



Розчин CH_2I_2 (536 г, 2.00 моль) в CH_2Cl_2 (500 мл) додають по краплинах до розчину Et_2Zn (1 М у гексані, 2 л, 2.00 моль) в CH_2Cl_2 (500 мл) при 0 °C. Отриману суміш перемішують за 0 °C впродовж 1 год. По краплинах додають розчин спирту **2.42** (101.6 г, 0.500 моль) в CH_2Cl_2 (1 л) за температури –10–0 °C. Отриману суміш перемішують за 0 °C впродовж 2 год, далі нагрівають до кімнатної температури впродовж ночі. Знову охолоджують розчин до 0 °C і по краплинах додають 2 М водний HCl (1.5 л) при перемішуванні та зовнішньому охолодженні (спостерігають екзотермічну реакцію та виділення газу). Органічну фазу відділяють та екстрагують 2 М водним HCl (2×300 мл). Об'єднані водні фази доводять до pH = 12–14 40% водним KOH при зовнішньому охолодженні. Продукт екстрагують CH_2Cl_2 (4×450 мл), об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують продукт **2.44** у вигляді безбарвного масла. Вихід 57.6 г (53%).

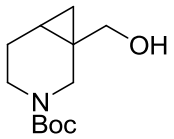
Розраховано для $C_{14}H_{19}NO$ C 77.38, H 8.81, N 6.45. Знайдено C 77.17, H 9.06, N 6.29.

MS (CI): 218 (MH^+).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39–7.15 (м, 5H), 3.49 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.43 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H), 3.40 (с, 2H), 2.76 (д, *J* = 11.2 Гц, 1H), 2.72 (ушир. с, 1H), 2.68 (д, *J* = 11.2 Гц, 1H), 2.27–2.18 (м, 1H), 2.16–2.09 (м, 1H), 2.02–1.93 (м, 1H), 1.82–1.68 (м, 1H), 0.89 (дд, *J* = 13.4, 7.9 Гц, 1H), 0.65–0.58 (м, 1H), 0.53 (дд, *J* = 9.1, 4.0 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 138.4 (*C*), 128.8 (*C*H), 128.1 (*C*H), 126.8 (*C*H), 70.4 (CH_2), 62.6 (CH_2), 55.4 (CH_2), 49.4 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.1 (CH_2), 15.1 (CH_2), 13.8 (*C*H).

трет-Бутил-1-(гідроксиметил)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (2.45)



До розчину спирту **2.44** (21.7 г, 0.100 моль) в MeOH (300 мл) в атмосфері аргону додають 10% Pd-C (8 г) та Boc_2O (32.7 г, 0.250 моль). Суміш гідрують за 50 °C та тиску водню 70 бар впродовж 48 год. Каталізатор відфільтровують, фільтрат випарюють та отримують продукт **2.45** у вигляді безбарвного масла. Вихід 20.7 г (91%).

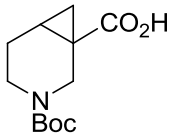
Розраховано для $C_{12}H_{21}NO_3$ C 63.41, H 9.31, N 6.16. Знайдено C 63.19, H 8.94, N 6.46.

MS (CI): 228 (MH^+).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.86–3.65 (ушир. м, 1H), 3.63–3.19 (ушир. м, 4H), 3.01 (ушир. с, 1H), 2.15 (ушир. с, 1H), 1.93 (дт, *J* = 12.5, 5.7 Гц, 1H), 1.66 (с, 1H), 1.44 (с, 9H), 1.03–0.90 (м, 1H), 0.66–0.58 (м, 1H), 0.37 (т, *J* = 5.0 Гц, 1H).

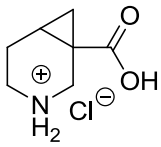
^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 154.9 (*C*=O), 79.2 (*C*), 69.0 (CH_2), 44.3 та 44.0 (CH_2), 40.8 та 39.6 (CH_2), 28.0 (CH_3), 22.1 (*C*), 21.8 (CH_2), 14.1 (CH_2), 13.4 (*C*H).

3-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонова кислота (2.46)



Суміш спирту **2.45** (20.2 г, 92.9 ммоль) та перйодату Десса – Мартіна (47.3 г, 0.111 моль) в CH_2Cl_2 (500 мл) кип'ятять впродовж ночі, охолоджують та розбавляють гексаном (170 мл). Осад відфільтровують, фільтрат випарюють, одержаний сирий альдегід використовують в наступній стадії без додаткового очищення. Розчиняють його в ацетоні (300 мл) та H_2O (300 мл), додають Na_2HPO_4 (66.8 г, 0.557 моль), 2-метилбут-2-ен (26.1 г, 0.372 моль) та $NaClO_2$ (80%, 31.5 г, 0.279 моль). Суміш інтенсивно перемішують впродовж 24 год. Більшу частину ацетону випарюють у вакуумі, залишок екстрагують CH_2Cl_2 (4×150 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють. Залишок обробляють 10% водним K_2CO_3 (300 мл). Одержану суміш промивають CH_2Cl_2 (3×100 мл). Водну фазу підкислюють 10% водною цитратною кислотою до pH = 1–3 та екстрагують CH_2Cl_2 (4×150 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують продукт **2.46** у вигляді безбарвного масла. Вихід 16.4 г (73% за дві стадії). Спектроскопічні та фізичні дані наведені в публікації [35].

3-Азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонова кислота, гідрохлорид (1.3·HCl)



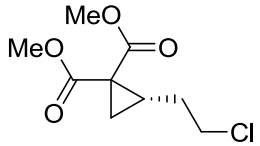
Діоксан, насичений HCl (75 мл) додають до розчину сполуки **2.46** (5.08 г, 21.2 ммоль) в EtOAc (150 мл). Суміш перемішують впродовж ночі, випарюють у вакуумі. Залишок обробляють ацетоном та фільтрують. Тверду речовину висушують у вакуумі, отримують гідрохлорид **1.3** у вигляді білого порошку. Вихід 4.60 г (96%). Т. пл. >200°C (розкл.).

Розраховано для $C_7H_{12}ClNO_2$ C 47.33, H 6.81, Cl 19.96, N 7.89. Знайдено C 47.53, H 7.13, Cl 19.60, N 8.06.

^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4.18 (д, *J* = 14.0 Гц, 1H), 3.14–3.04 (м, 1H), 2.97 (д, *J* = 14.0 Гц, 1H), 2.63 (тд, *J* = 12.4, 3.9 Гц, 1H), 2.22–2.09 (м, 1H), 1.91 (д, *J* = 14.8 Гц, 1H), 1.81 (дд, *J* = 15.0, 7.9 Гц, 1H), 1.57 (дд, *J* = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 1.06–0.97 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, D_2O) δ 176.2 (*C*=O), 42.7 (*C*H_2), 37.8 (*C*H_2), 20.9 (*C*H_2), 19.6 (*C*H), 18.5 (*C*), 18.3 (*C*H_2).

(*R*)-диметил-2-(2-хлороетил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (2.49)



Хлорид **2.47** (23.6 г, 0.126 моль) та диметилмалонат (15.1 мл, 0.133 моль) розчиняють в абсолютному толуені (400 мл) в атмосфері аргону. Порціями додають літій *трет*-бутоксид (21.2 г, 0.265 моль) при 0 °C. Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та обробляють 20% водним NH_4Cl (25 мл). Через 15 хв додають H_2O (200 мл), розділяють фази. Водну фазу промивають толуеном (200 мл), об’єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють. Сиру суміш очищують шляхом фракційної перегонки при 1.4 мбар, отримують діестер **2.49** у вигляді безбарвної рідини. Вихід 17.7 г (64%). Т. кип. 81–82 °C (1.4 мбар). $[\alpha]_D$ = –30.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

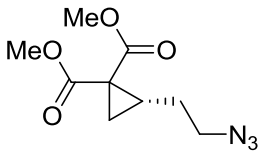
Розраховано для $C_9H_{13}ClO_4$ C 48.99, H 5.94, Cl 16.07. Знайдено C 49.36, H 5.61, Cl 16.23.

MS (EI): 220/222 (M^+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.76 (с, 3H), 3.73 (с, 3H), 3.58 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.10–2.02 (м, 1H), 1.96–1.87 (м, 1H), 1.76–1.68 (м, 1H), 1.50–1.41 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 169.9, 168.0, 52.3, 52.2, 42.9, 33.0, 31.4, 25.4, 20.2.

(*S*)-Диметил-2-(2-азидоетил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (2.50)



Діестер **2.49** (17.7 г, 80.2 ммоль) розчиняють в CH_3CN (160 мл) та H_2O (40 мл). Послідовно додають натрій азид (7.82 г, 120 ммоль), натрій йодид (60 мг, 0.4 ммоль) та тетрабутиламоній бромід (260 мг, 0.8 ммоль). Одержану суміш кип'ятять до закінчення реакції (ЯМР-контроль, приблизно 6 днів). Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють H_2O (250 мл) та екстрагують *трет*-бутилметиловим етером (2×200 мл). Об'єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують **2.50** у вигляді безбарвної рідини, яку використовують без додаткового очищення. Вихід 16.9 г (93%). $[\alpha]_D$ = –28.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

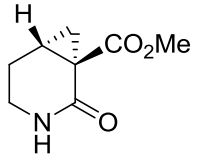
Розраховано для $C_9H_{13}N_3O_4$ C 47.57, H 5.77, N 18.49. Знайдено C 47.24, H 5.63, N 18.27.

MS (EI): 199 (M^+–N_2), 140, 108.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.71 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.32 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.95–1.86 (м, 1H), 1.65 (тд, *J* = 12.9, 6.3 Гц, 1H), 1.48 (тд, *J* = 14.0, 6.9 Гц, 1H), 1.44–1.38 (м, 1H), 1.38–1.33 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 169.8 (*C*=O), 167.9 (*C*=O), 52.24 (CH_3), 52.17 (CH_3), 50.1 (CH_2), 33.2 (*C*), 27.8 (CH_2), 25.1 (*C*H), 20.2 (CH_2).

(1*R*,6*S*)-Метил-2-оксо-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбоксилат ((1*R*,6*S*)-1.11)

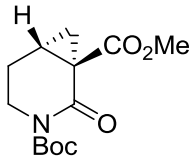


Сирий азид **2.50** (5.80 г, 25.5 ммоль) розчиняють в MeOH (400 мл) (*розведення важливе*) та додають 10% Pd-C (5.0 г). Крізь суміш при інтенсивному перемішуванні за кімнатної температури продувають водень до повного зникнення вихідної сполуки (моніторинг за ТШХ; близько 3 год). Суспензію

фільтують, фільтрат розбавляють додатковою порцією MeOH (400 мл). Розчин кип'ятять впродовж 16 год та випарюють у вакуумі, отримують сирий (1*R*,6*S*)-**1.11** у вигляді білої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. Аналітичний зразок отримують шляхом перекристалізації з суміші діетиловий етер/метанол. Вихід 3.29 г (76%).

Біла тверда речовина. Т. пл. 132–134 °C. $[\alpha]_D$ = –35.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Інші спектроскопічні дані наведені у джерелі [35].

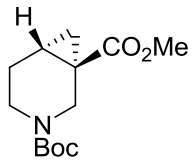
(1*R*,6*S*)-3-*трет*-Бутил 1-метил-2-оксо-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1,3-дикарбоксилат (2.51)



DMAP (1.36 г, 11.1 ммоль) додають до розчину лактаму (1*R*,6*S*)-**1.11** (3.76 г, 22.2 ммоль) в CH_3CN (60 мл), далі впродовж 2 год додають розчин Boc_2O (7.27 г, 33.3 ммоль) в CH_3CN (20 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та випарюють. Залишок розчиняють в EtOAc (150 мл), промивають 10% водною цитратною кислотою та H_2O, висушують над Na_2SO_4 та випарюють. Чистий продукт **2.51** отримують після хроматографії (гексан/EtOAc (2 : 1) як елюент, R_f = 0.37). Вихід 5.98 г (кількісний).

Жовтувате масло, що з часом кристалізується. Т. пл. 43–44 °C. $[\alpha]_D$ = –6.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Інші спектроскопічні та фізичні характеристики наведені в джерелі [35].

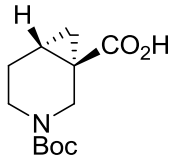
(1*R*,6*S*)-3-*трет*-Бутил-1-метил-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1,3-дикарбоксилат (2.52)



Розчин DIBAL (0.7 М в толуені, 16.2 мл, 11.3 ммоль) додають по краплинах до розчину **2.51** (2.66 г, 9.9 ммоль) в THF (50 мл) при –80 °C в атмосфері аргону. Суміш перемішують при –80 °C впродовж 1 год та додають насичений водний NH_4Cl (5 мл). Отриманій суспензії дають нагрітися до кімнатної температури, перемішують її впродовж 30 хв та фільтрують. Твердий залишок ретельно промивають THF (3×50 мл), об'єднані фільтрати випарюють, отримують сиру суміш діастереомерних геміамідалів (2.73 г), яку використовують без додаткового очищення. Розчин геміамідалів (2.73 г) та триетилсилану (1.58 мл, 9.9 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) охолоджують до –80 °C в атмосфері аргону, додають $BF_3{\cdot}Et_2O$ (1.22 мл, 9.9 ммоль). Отриману суміш перемішують за цієї ж температури впродовж 30 хв. Додають другу порцію триетилсилану (1.58 мл, 9.9 ммоль), а потім – $BF_3{\cdot}Et_2O$ (1.22 мл, 9.9 ммоль). Одержаний розчин перемішують впродовж 1.5 год та обробляють насиченим водним $NaHCO_3$ (100 мл). Цю суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури впродовж 20 хв, далі фази розділяють і промивають водний шар CH_2Cl_2 (50 мл). Об'єднані екстракти висушують над Na_2SO_4, випарюють у вакуумі, отримують продукт **2.52**. Вихід 2.36 г (94%).

Безбарвне масло. $[\alpha]_D$ = –61.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Інші спектроскопічні та фізичні характеристики наведені в джерелі [35].

(1*R*,6*S*)-3-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонова кислота ((1*R*,6*S*)-2.46)

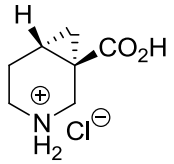


До розчину сполуки **2.52** (2.30 г, 9.0 ммоль) в MeOH (50 мл) додають водний розчин NaOH (2 М, 9 мл, 18.0 ммоль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та випарюють. Залишок розчиняють в H_2O (50 мл), промивають Et_2O (30 мл), підкислюють додаванням 1 М водного $NaHSO_4$ до pH = 3 та екстрагують $CHCl_3$ (2×50 мл). Екстракти висушують над Na_2SO_4 та

випарюють, отримують продукт (1*R*,6*S*)-**2.46** у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід 2.16 г (100%).

Т. пл. 96–97 °C. $[\alpha]_D$ = –61.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$). Інші спектроскопічні та фізичні характеристики наведені в джерелі [35].

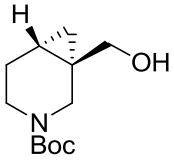
(1*R*,6*S*)-3-Азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонова кислота, гідрохлорид ((1*R*,6*S*)-1.3·HCl)



(1*R*,6*S*)-**1.3**·HCl отримують аналогічно методу, наведеному для рацемату. Вихід 770 мг (92%).

Т. пл. 208–212°C (dec.). $[\alpha]_D$ = –38.8 (*c* 1.0, H_2O). Інші спектроскопічні та фізичні характеристики відповідають даним, отриманим для рацемату.

***трет*-Бутил 1-(гідроксиметил)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат ((1*R*,6*S*)-27)**



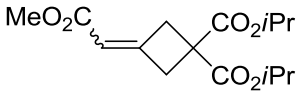
До розчину естеру **2.52** (200 мг, 0.78 ммоль) в THF (8 мл) при 0 °C додають $LiBH_4$ (51 мг, 2.34 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та обережно обробляють MeOH (5 мл). Суміш випарюють у вакуумі, розбавляють 10% водним K_2CO_3 (30 мл) та екстрагують CH_2Cl_2 (5×30 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над $MgSO_4$ та випарюють у вакуумі, отримують продукт (1*R*,6*S*)-**2.45**. Вихід 147 мг (83%). Аналітичний зразок отримують за допомогою флеш-хроматографії (градієнт гексан – EtOAc як елюент).

Безбарвне масло. Інші спектроскопічні та фізичні характеристики відповідають даним, отриманим для рацемату.

СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ З ВИКОРИСТАННЯМ ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП

Кетон **3.8** [218], діол **3.12 [**220] та дийодид **3.20** [225] отримують відповідно до літературних методів.

Діізопропіл 3-(2-метокси-2-оксоетиліден)циклобутан-1,1-дикарбоксилат (3.27)



До суспензії NaH (60% в мінеральній олії, 4.36 г, 0.109 моль) в THF (180 мл) при 15 °C та перемішуванні по краплинах додають розчин метил-*P*,*P*-діетил-фосфоноацетату (18.2 г, 0.1 моль) в THF (90 мл). Суміш перемішують впродовж 1 год, далі додають розчин **3.8** (22.0 г, 0.091 ммоль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі, більшу частину розчинника видаляють у вакуумі, залишок обробляють 10% водним NH_4Cl (50 мл) та екстрагують Et_2O (3×300 мл). Об’єднані органічні фази висушують над $MgSO_4$ та випарюють у вакуумі, отримують **3.27** (25.3 г, 93%) у достатньо чистому вигляді для викостання у наступній стадії. Аналітичний зразок отримують за допомогою колонкової хроматографії у вигляді безбарвного масла. R_f = 0.49 (гексан – EtOAc (5 : 1)).

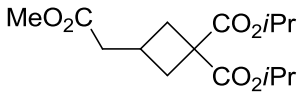
MS (*m/z*, CI): 299 (MH^+).

Розраховано для $C_{15}H_{22}O_6$ C 60.39, H 7.43. Знайдено C 60.18, H 7.64.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 5.69 (т, *J* = 2.0 Гц, 1H), 5.05 (гепт, *J* = 6.2 Гц, 2H), 3.67 (с, 3H), 3.58 (д, *J* = 2.0 Гц, 2H), 3.30 (с, 2H), 1.22 (д, *J* = 6.2 Гц, 12H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 170.3 (C), 166.3 (C), 157.7 (C), 114.7 (CH), 69.4 (CH), 51.2 (CH_3), 49.9 (C), 41.2 (CH_2), 39.1 (CH_2), 21.6 (CH_3).

Діізопропіл 3-(2-метокси-2-оксоетил)циклобутан-1,1-дикарбоксилат (3.28)



Естер **3.27** (1.0 г, 70 ммоль) розчиняють в THF (140 мл), додають 5% Pd-C (5 г) та гідрують отриману суміш при 50 бар та 50 °C впродовж ночі. Відфільтровують каталізатор та випарюють фільтрат у вакуумі, отримують **3.28** (19.6 г, 93%) у достатньо чистому для наступної стадії вигляді. Аналітичний зразок отримують за допомогою колонкової хроматографії у вигляді безбарвного масла. R_f = 0.46 (гексан – EtOAc (5 : 1)).

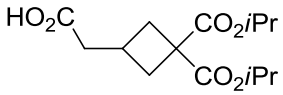
MS (*m/z*, CI): 301 (MH^+).

Розраховано для $C_{15}H_{24}O_6$ C 59.98, H 8.05. Знайдено C 59.67, H 7.89.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 5.03 (гепт, J = 6.2 Гц, 1H), 4.99 (гепт, J = 6.2 Гц, 1H), 3.61 (с, 3H), 2.63–2.73 (м, 3H), 2.42 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 2.18–2.24 (м, 2H), 1.20 (д, J = 6.2 Гц, 6H), 1.18 (д, J = 6.2 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 172.4 (C), 171.24 (C), 171.18 (C), 68.9 (CH), 68.8 (CH), 51.4 (CH_3), 49.8 (C), 40.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 25.9 (CH), 21.6 (CH_3).

[3,3-Біс(ізопропоксикарбоніл)циклобутил]ацетатна кислота (3.29)



До розчину естеру **3.28** (6.01 г, 20 ммоль) в MeOH (100 мл) додають розчин KOH (1.23 г, 22 ммоль) в H_2O (100 мл) та MeOH (100 мл). Отриману суміш перемішують впродовж ночі та видаляють MeOH у вакуумі. Водну фазу промивають CH_2Cl_2 (3×100 мл), підкислюють 12 H HCl до pH = 2 та екстрагують CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органічні екстракти висушують над $MgSO_4$ та випарюють, отримують **3.29** (5.07 г, 88%) у достатньо чистому для використання у наступній стадії вигляді. Аналітичний зразок отримують за допомогою колонкової хроматографії у вигляді безбарвної твердої речовини. R_f = 0.65 (гексан – EtOAc (1 : 2)). Т. пл. 80–82 °C.

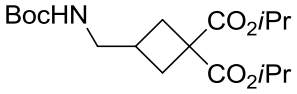
MS (*m/z*, CI): 287 (MH^+).

Розраховано для $C_{14}H_{22}O_6$ C 58.73, H 7.74. Знайдено C 58.95, H 7.98.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9.38 (very ушир. с, 1H), 5.06 (гепт, J = 6.1 Гц, 1H), 5.02 (гепт, J = 6.1 Гц, 1H), 2.67–2.77 (м, 3H), 2.48 (д, J = 6.5 Гц, 2H), 2.22–2.27 (м, 2H), 1.22 (д, J = 6.1 Гц, 6H), 1.21 (д, J = 6.1 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 178.0, 171.28, 171.25, 69.00, 68.96, 49.9, 40.3, 34.3, 25.6, 21.6.

Діізопропіл 3-{[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]метил}циклобутан-1,1-дикарбоксилат (3.31)



До розчину карбонової кислоти **3.29** (4.30 г, 15 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) за кімнатної температури додають оксалілхлорид (5.71 г, 45 ммоль) суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі і випарюють. Додають CCl_4 (2×100 мл), знову випарюють, повторюють процедуру двічі для видалення залишків HCl. Залишок розчиняють в ацетоні (18 мл), отриманий розчин додають по краплинах до розчину NaN_3 (3.9 г, 60 ммоль) в H_2O (16 мл) при 0 °C. Суміш перемішують при 0 °C впродовж 1.5 год, виливають у H_2O (80 мл) та екстрагують Et_2O (4×50 мл). Об’єднані органічні екстракти висушують над $MgSO_4$ та випарюють до об’єму 30 мл. Цей розчин сполуки **3.30** додають по краплинах до толуену (150 мл) при 105–110 °C. Суміш перемішують за цієї температури впродовж 2 год, потім додають *трет*-бутиловий спирт (150 мл). Отриману суміш кип’ятять впродовж 24 год та випарюють. Залишок очищують колонковою хроматографією, отримують **3.31** (4.71 г, 88%) у вигляді безбарвного масла. R_f = 0.26 (гексан – EtOAc (5 : 1)).

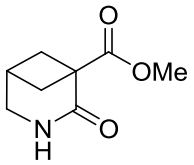
MS (*m/z*, ESI): 358 (MH^+).

Розраховано для $C_{18}H_{31}NO_6$ C 60.48, H 8.74, N 3.92. Знайдено C 60.70, H 8.46, N 4.12.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 5.04 (гепт, J = 6.1 Гц, 1H), 5.01 (гепт, J = 6.1 Гц, 1H), 4.61 (ушир. с, 1H), 3.18 (д, J = 5.9 Гц, 0.5H), 3.12 (ушир. с, 1.5H), 2.45–2.58 (м, 3H), 2.18–2.23 (м, 2H), 1.41 (с, 9H), 1.21 (д, J = 6.1 Гц, 6H), 1.20 (д, J = 6.1 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 171.4, 171.1, 156.1, 79.3, 68.93, 68.86, 49.5, 45.2, 32.0, 29.4, 28.5, 21.6.

Метил-2-оксо-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-1-карбоксилат (3.32)



До розчину сполуки **3.31** (7.15 г, 20 ммоль) в EtOAc (40 мл) додають 10% HCl в EtOAc (100 мл), суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі, потім випарюють, додають MeOH (200 мл) і знову випарюють. Сирий продукт **3.5**·HCl розчиняють в MeOH (200 мл) і додають NaOMe (5.4 г, 0.1 моль). Суміш кип’ятять впродовж 60 год та випарюють. Залишок розчиняють в MeOH (200 мл) та додають сильний катіоніт (КУ-2, 100 г). Суміш перемішують впродовж 30 хв, катіоніт відфільтровують та промивають MeOH (4×100 мл). Об’єднані фільтрати випарюють та перекристалізовують сирий продукт з CCl_4, отримують **3.32** (2.64 г, 78%) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 115–116 °C.

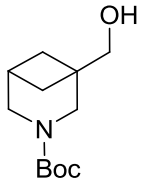
MS (*m/z*, CI): 170 (MH^+).

Розраховано для $C_8H_{11}NO_3$ C 56.80, H 6.55, N 8.28. Знайдено C 56.53, H 6.58, N 8.52.

^{1}H ЯМР (DMSO-d^6) δ 7.61 (ушир. с, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.29 (с, 2H), 2.53–2.57 (м, 1H), 2.35–2.42 (м, 2H), 1.79–1.85 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (DMSO-d^6) δ 172.6 (C), 170.9 (C), 51.5 (C), 51.4 (CH_3), 44.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 27.6 (CH).

трет-Бутил-1-(гідроксиметил)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (3.35)



До розчину сполуки **3.32** (2.37 г, 14 ммоль) в THF (140 мл) по краплинах при перемішуванні додають $BH_3 \cdot Me_2S$ (10 M в THF, 7 мл, 70 ммоль). Отриману суміш кип'ятять впродовж 36 год. По краплинах додають MeOH (70 мл) та випарюють у вакуумі. До залишку додають 10% водний NaOH (110 мл) та CH_2Cl_2 (50 мл) та перемішують отриману суміш впродовж 30 хв. Додають розчин Boc_2O (4.58 г, 21 ммоль) в CH_2Cl_2 (55 мл) та інтенсивно перемішують суміш за кімнатної температури впродовж 1 дня. Органічну фазу відділяють, водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 (3×100 мл). Об'єднані органічн фази висушують над $MgSO_4$ та випарюють у вакуумі. Залишок перекристалізовують з гексану, отримують **3.35** (2.13 г, 67%) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 97–98 °C.

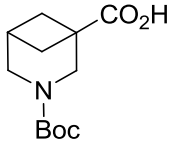
MS (*m/z*, CI): 228 (MH^+).

Розраховано для $C_{12}H_{21}NO_3$ C 63.41, H 9.31, N 6.16. Знайдено C 63.08, H 9.14, N 6.48.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.50 (ушир. с, 2H), 3.47 (с, 2H), 3.42 (с, 2H), 2.45 (ушир. с, 0.5H), 2.38 (ушир. с, 0.5H), 1.90 (ушир. с, 2H), 1.80 (ушир. с, 1H), 1.47 (с, 9H), 1.34 (ушир. с, 2H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 156.5 (C), 79.4 (C), 67.8 та 67.4 (CH_2), 52.2 та 51.8 (CH_2), 50.2 та 49.8 (CH_2), 42.7 (C), 32.6 та 32.4 (CH_2), 28.71 (CH_3), 28.67 (CH).

3-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-1-карбонова кислота (3.37)



Суміш спирту **3.35** (2.27 г, 10 ммоль) та перйодату Десса – Мартіна (5.09 г, 12 ммоль) кип'ятять в CH_2Cl_2 (150 мл) впродовж 3 год, а потім перемішують за кімнатної температури ще 12 год. Осад відфільтровують та випарюють фільтрат у вакуумі. Залишок хроматографують (гексан – EtOAc (1 : 1) як елюент, R_f = 0.52). Отримують сирий **3.36** (2.01 г), який розчиняють в THF (65 мл), та послідовно додають 2-метилбут-2-ен (6.26 г, 89 ммоль) в *трет*-бутиловому спирті (65 мл), H_2O (45 мл), $NaClO_2$ (1.59 г, 18 ммоль) та Na_2HPO_4 (4.29 г, 36 ммоль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 1 дня, випарюють у вакуумі, розбавляють H_2O (50 мл) та екстрагують CH_2Cl_2 (3×50 мл). Об'єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі. Сирий продукт розчиняють в 1 М водному NaOH (50 мл), промивають CH_2Cl_2 (3×50 мл). Водну фазу підкислюють 1 М водним $NaHSO_4$ до pH = 3–4 та екстрагують EtOAc (3×100 мл). Об'єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують **3.37** (1.53 г, 63% з **3.35**). Аналітичний зразок отримують перекристалізацією з бензену у вигляді білих кристалів. Т. пл. 172–174 °C.

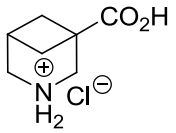
MS (*m/z*, ESI): 242 (MH^+).

Розраховано для $C_{12}H_{19}NO_4$ C 59.73, H 7.94, N 5.80. Знайдено C 59.48, H 8.27, N 5.53.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9.38 (ушир. с, 1H), 3.65 (с, 0.8H), 3.62 (с, 1.2H), 3.47 (с, 1.2H), 3.44 (с, 0.8H), 2.32–2.41 (м, 3H), 1.53–1.55 (м, 2H), 1.42 (с, 9H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 178.5 та 178.1 (C), 156.32 та 156.30 (C), 80.1 та 80.0 (C), 49.9 та 49.6 (CH_2), 49.3 та 48.8 (CH_2), 44.1 (C), 34.33 та 34.28 (CH_2), 28.7 (CH_3), 28.6 (CH).

3-Азабіцикло[3.1.1]гептан-1-карбонова кислота, гідрохлорид (3.2·HCl)



До розчину сполуки **3.37** (1.21 г, 5 ммоль) в EtOAc (100 мл) за кімнатної температури додають 10% HCl в діоксані (50 мл). Суміш перемішують за

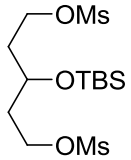
кімнатної температури впродовж 4 год, випарюють та обробляють ацетоном (50 мл). Осад відфільтровують та висушують у вакуумі, отримують **3.2**·HCl (0.76 г, 85%). Аналітичний зразок отримують перекристалізацією з EtOH – ацетон у вигляді білих кристалів. Т. пл. >250 °C (розкл.).

Розраховано для $C_8H_{12}ClNO_4$ C 43.35, H 5.46, Cl 16.00, N 6.32. Знайдено C 43.62, H 5.09, Cl 16.25, N 6.39.

^{1}H ЯМР (D_2O) δ 3.69 (с, 2H), 3.53 (с, 2H), 2.60–2.68 (м, 2H), 2.57–2.61 (м, 1H), 1.82–1.87 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (D_2O) δ 175.7 (C), 47.2 (CH_2), 46.7 (CH_2), 43.9 (C), 33.3 (CH_2), 28.1 (CH).

3-(*трет*-Бутилдиметилсилілокси)пентан-1,5-діїлдиметилсульфонат (3.15)



Діол **3.12** (139.5 г, 0.595 моль) та Et_3N (195 мл, 1.40 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (0.5 л). Отриманий розчин додають по краплинах до розчину мезилхлориду (98.7 мл, 1.27 моль) в CH_2Cl_2 (1 л) при –10 – 0 °C. Одержану суміш перемішують при –10–0 °C впродовж 2 год, додають H_2O (0.7 л). Фази розділяють, водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 (2×400 мл). Об’єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4, фільтрують та випарюють у вакуумі, отримують продукт **3.15** (232 г, 100%) у вигляді жовтуватих кристалів. Т. пл. 61–63 °C.

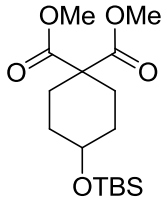
MS (*m/z*, CI): 294 (M^+–MsOH).

Розраховано для $C_{13}H_{30}O_7S_2Si$ C 39.98, H 7.74, S 16.42. Знайдено C 40.36, H 7.37, S 16.05.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.39–4.19 (м, 4H), 4.08–3.96 (м, 1H), 2.99 (с, 6H), 2.04–1.84 (м, 4H), 0.87 (с, 9H), 0.07 (с, J = 21.3 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 65.9 (CH_2), 64.8 (CH), 37.1 (CH_2), 36.0 (CH_3), 25.3 (CH_3), 17.5 (C),–5.0 (CH_3).

Диметил-4-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)циклогексан-1,1-дикарбоксилат (3.16)



Сполуку **3.15** (232 г, 595 ммоль) та диметилмалонат (71.3 мл, 623 ммоль) розчиняють в абсолютному толуені (1.8 л) в атмосфері аргону при інтенсивному перемішуванні. До реакційної суміші порціями при 0 °C додають літій *трет*-бутоксид (96.0 г, 1.20 моль). Суміш кип'ятять впродовж ночі (необхідною є наявність ефективного холодильника на початку нагрівання, оскільки близько температури 100 °C спостерігається екзотермічна реакція). Суміш охолоджують до кімнатної температури та обробляють насиченим водним NH_4Cl (200 мл), витримують 15 хв, додають H_2O (200 мл) та розділяють шари. Водну фазу екстрагують метил-*трет*-бутиловим етером (500 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують сирий діестер **3.16** (191 г), який використовують без додаткового очищення. Аналітичний зразок отримують за допомогою флеш-хроматографії (градієнт гексан – *t*-BuOMe як елюент) у вигляді безбарвної рідини.

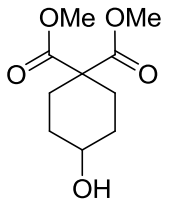
MS (*m/z*, EI): 315 (M^+–CH_3), 299 (M^+–OCH_3), 273 (M^+–C_4H_9).

Розраховано для $C_{16}H_{30}O_5Si$ C 58.15, H 9.15. Знайдено C 58.37, H 9.30.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.73 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.33–2.23 (м, 2H), 1.91–1.81 (м, 2H), 1.75–1.66 (м, 2H), 1.54–1.41 (м, 2H), 0.87 (с, 9H), 0.03 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 172.0 (C=O), 171.4 (C=O), 67.7 (C), 53.9 (CH), 52.1 (CH_3), 52.0 (CH_3), 31.1 (CH_2), 27.6 (CH_2), 25.4 (CH_3), 17.7 (C), –5.15 (CH_3), –5.19 (CH_3).

Диметил 4-гідроксициклогексан-1,1-дикарбоксилат (3.9)



Сирий **3.16** (191 г, 577 ммоль) розчиняють в CH_3CN і додають до розчину KHF_2 (93 г, 1.19 моль), тетрабутиламоній флуорид (1 М в THF, 58 мл, 58 ммоль) та 10 мл H_2O. Отриману суміш кип'ятять впродовж 29 год (ЯМР-моніторинг). Суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують крізь силікагель. Силікагель ретельно промивають CH_3CN та випарюють об'єднані фільтрати. Залишок очищують хроматографією (EtOAc як елюент), отримують продукт **3.9** (78.4 г, 61 % з **3.15**) у вигляді безбарвної рідини. R_f 0.54 (EtOAc).

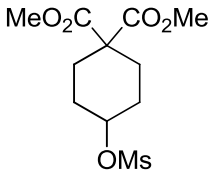
MS (*m/z*, EI): 198 (M^+–H_2O).

Розраховано для $C_{10}H_{16}O_5$ C 55.55, H 7.46. Знайдено C 55.27, H 7.61.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.71 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 2.35–2.25 (м, 2H), 2.13 (ушир. с, 1H), 1.86–1.74 (м, 3H), 1.46–1.36 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 171.9 (C=O), 171.2 (C=O), 67.6 (CH), 53.8 (C), 52.24 (CH_3), 52.16 (CH_3), 30.8 (CH_2), 28.1 (CH_2).

Диметил-4-(метилсульфонілокси)циклогексан-1,1-дикарбоксилат (3.23)



Спирт **3.9** (78.0 г, 361 ммоль) та Et_3N (60.3 мл, 433 ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (400 мл), отриманий розчин по краплинах додають до розчину мезилхлориду (30.7 мл, 397 ммоль) в CH_2Cl_2 (600 мл) при –10 – 0 °C. Суміш перемішують при –10 – 0 °C впродовж 2 год та додають H_2O (300 мл). Фази розділяють, водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 (2×200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4, фільтрують та випарюють у вакуумі,

отримують продукт **3.23** (104 г, 98%), який використовують без додаткового очищення. Аналітичний зразок отримують за допомогою флеш-хроматографії (градієнт гексан – *t*-BuOMe як елюент) у вигляді безбарвного масла.

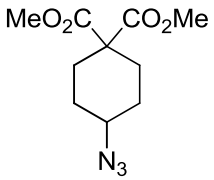
MS (*m/z*, CI): 312 (MH^++H_2O), 199 (M^+–OMs).

Розраховано для $C_{11}H_{18}O_7S$ C 44.89, H 6.16, S 10.89. Знайдено C 44.62, H 5.87, S 10.74.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.77–4.65 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 2.96 (с, 3H), 2.27–2.15 (м, 2H), 2.01–1.84 (м, 4H), 1.84–1.73 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 171.0 (C=O), 170.8 (C=O), 77.7 (CH), 53.2 (C), 52.3 (CH_3), 38.3 (CH_3), 28.1 (CH_2), 26.9 (CH_2).

Диметил-4-азидоциклогексан-1,1-дикарбоксилат (3.25)



Мезилат **3.23** (104 г, 481 ммоль) розчиняють в суміші CH_3CN–H_2O (4:1, 1 л) і послідовно додають NaN_3 (62.5 г, 961 ммоль), NaI (360 мг, 2.4 ммоль) та тертрабутиламонійбромід (1.55 г, 4.8 ммоль). Отриману суміш кип’ятять впродовж 2 днів, охолоджують до кімнатної температури та випарюють. Залишок обробляють H_2O (600 мл) та екстрагують метил-*трет*-бутиловим етером (2×400 мл). Екстракти промивають насиченим водним $NaHCO_3$ (200 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують сирий азид **3.25** (76 г, 89%), який використовують без додаткового очищення. Аналітичний зразок одержують за допомогою флеш-хроматографії (градієнт гексан – *t*-BuOMe як елюент) у вигляді безбарвної рідини.

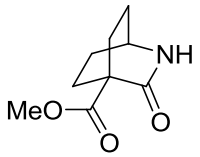
MS (*m/z*, CI): 214 (MH^+–N_2).

Розраховано для $C_{10}H_{15}N_3O_4$ C 49.79, H 6.27, N 17.42. Знайдено C 50.07, H 6.64, N 17.38.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.73 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 3.52–3.42 (м, 1H), 2.37–2.23 (м, 2H), 1.94–1.80 (м, 4H), 1.61–1.48 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 171.4 (C=O), 170.8 (C=O), 57.5 (CH), 53.5 (C), 52.30 (CH_3), 52.25 (CH_3), 28.0 (CH_2), 27.2 (CH_2).

Метил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат (3.33)



Сирий азид **3.25** (38.0 г, 158 ммоль) розчиняють в MeOH (1 л), додають 10% Pd-C (10 г). Крізь отриману суміш за кімнатної температури продувають водень до зникнення вихідної сполуки (ЯМР-моніторинг; приблизно 4 год). Відфільтровують каталізатор та випарюють фільтрат. Залишок розчиняють у метил-*трет*-бутиловому етері (400 мл), висушують над $MgSO_4$ та випарюють знову, отримують амінодіестер **3.6** (32.9 г), який використовують в наступній стадії без додаткового очищення. Амін **3.6** (32.9 г, 154.3 ммоль) розчиняють в абсолютному THF (1 л) в атмосфері аргону. Розчин нагрівають до 45 °C та повільно по краплинах додають розчин $AlMe_3$ (2 M у гексані, 95 мл, 190 ммоль) при інтенсивному перемішуванні та 45–60 °C. Отриманий розчин кип’ятять впродовж 6 год, охолоджують до 0 °C та обережно по краплинах послідовно додають MeOH (50 мл) та H_2O (5 мл). Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год, фільтрують, промивають THF (4×250 мл) та випарюють об’єднані фільтрати, отримують сирий продукт, який перекристалізовують з бензену і одержують лактам **3.33** (12.24 г, 42 % з **3.25**) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 151–152 °C.

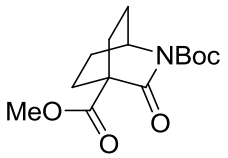
MS (*m/z*, CI): 184 (MH^+).

Розраховано для $C_9H_{13}NO_3$ C 59.00, H 7.15, N 7.65. Знайдено C 59.37, H 6.85, N 7.92.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (ушир. с, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.65 (с, 1H), 2.23 (дд, *J* = 12.5, 9.8 Гц, 2H), 1.89–1.73 (м, 4H), 1.63 (дд, *J* = 17.7, 8.1 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 174.4 (C=O), 171.5 (C=O), 51.9 (CH), 49.9 (C), 47.0 (CH_3), 26.7 (CH_2), 26.3 (CH_2).

2-*трет*-Бутил-4-метил-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2,4-дикарбоксилат (3.38)



DMAP (3.41 г, 27.9 ммоль) додають до розчину лактаму **3.33** (10.2 г, 55.8 ммоль) в CH_3CN (170 мл). Впродовж 1 год додають розчин Boc_2O (24.3 г, 111.3 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та випарюють. Залишок розчиняють в $CHCl_3$ (200 мл), промивають 10% водною цитратною кислотою до pH≈4 та H_2O (100 мл), висушують над $MgSO_4$ та випарюють, отримують **3.38** (15.8 г, 100%) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 136–138 °C.

MS (*m/z*, CI): 228 (MH^+-C_4H_8), 184 (MH^+– C_4H_8–CO_2).

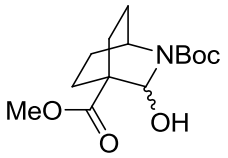
Розраховано для $C_{14}H_{21}NO_5$ C 59.35, H 7.47, N 4.94.

Знайдено C 59.44, H 7.28, N 5.31.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.72 (с, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.46–2.33 (м, 2H), 1.99–1.85 (м, 4H), 1.80–1.70 (м, 2H), 1.53 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 170.5 (C=O), 170.3 (C=O), 150.1 (C=O), 83.1 (C), 52.3 (C), 52.0 (CH_3), 49.8 (CH), 27.6 (CH_3), 25.7 (CH_2), 25.2 (CH_2).

2-*трет*-Бутил-4-метил-3-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2,4-дикарбоксилат (3.39)



Розчин DIBAL (0.7 M в толуені, 92 мл, 64.4 ммоль) додають по краплинах до розчину іміду **3.38** (15.8 г, 55.7 ммоль) в THF (600 мл) при –80 °C в атмосфері аргону. Суміш перемішують впродовж 1 год при –80 °C, додають насичений водний NH_4Cl (20 мл). Отриману суспензію залишають нагріватись до кімнатної температури та перемішують ще 30 хв і потім фільтрують. Твердий залишок

ретельно промивають THF (500 мл), випарюють об’єднані порції розчинника, отримують геміамідаль **3.39** (15.0 г, 94%) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 130–133 °C.

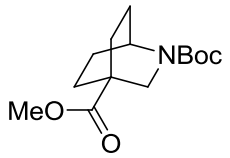
MS (*m/z*, CI): 308 (MNa^+), 212 (M^+–C_4H_8–OH).

Розраховано для $C_{14}H_{23}NO_5$ C 58.93, H 8.12, N 4.91. Знайдено C 59.24, H 8.16, N 5.23.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.53 (с, 0.5H), 5.42 (с, 0.5H), 4.13 (с, 0.5H), 3.98 (с, 0.5H), 3.75 (с, 0.5H), 3.70 (с, 1.5H), 3.69 (с, 1.5H), 3.13 (с, 0.5H), 2.27–2.16 (м, 1H), 1.97–1.83 (м, 1H), 1.81–1.57 (м, 6H), 1.48 (с, 4.5H), 1.44 (с, 4.5H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 174.5 та 174.3 (C=O), 154.5 та 153.3 (C=O), 80.4 та 79.9 (C), 79.7 та 79.5 (CH), 51.7 та 51.6 (CH_3), 44.7 та 44.5 (CH), 44.2 та 43.5 (C), 28.1 та 28.0 (CH_3), 27.3 та 27.0 (CH_2), 25.5 та 25.3 (CH_2), 24.4 та 24.0 (CH_2), 19.0 (CH_2).

2-*трет*-Бутил-4-метил 2-азабіцикло[2.2.2]октан-2,4-дикарбоксилат (3.40)



Розчин напівамідалю **3.39** (14.8 г, 51.9 ммоль) та триетилсилану (8.3 мл, 51.9 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) охолоджують до –80 °C в атмосфері аргону та додають $BF_3{\cdot}Et_2O$ (6.4 мл, 51.9 ммоль). Суміш перемішують впродовж 30 хв за цієї ж температури. Додають другу порцію триетилсилану (8.3 мл, 51.9 ммоль) та $BF_3{\cdot}Et_2O$ (6.4 мл, 51.9 ммоль). Розчин перемішують впродовж 1.5 год та обробляють насиченим водним $NaHCO_3$ (350 мл). Суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури впродовж 20 хв, шари розділяють. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (200 мл). Об’єднані екстракти висушують над Na_2SO_4, випарюють та сушать у вакуумі, отримують бажану сполуку **3.40** (12.8 г, 92%) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 56–58 °C.

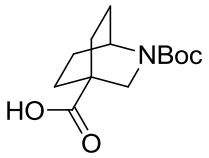
MS (*m/z*, EI): 269 (M^+), 213 (M^+–C_4H_8), 169 (M^+–C_4H_8–CO_2), 57 ($C_4H_9^+$).

Розраховано для $C_{14}H_{23}NO_4$ C 62.43, H 8.61, N 5.20. Знайдено C 62.07, H 8.74, N 4.96.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.10 (с, 0.6H), 3.95 (с, 0.4H), 3.68 (с, 3H), 3.48 (с, 0.8H), 3.45 (с, 1.2H), 1.96–1.74 (м, 2H), 1.72–1.58 (м, 1H), 1.46 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 175.2 та 175.0 (C=O), 154.3 та 154.2 (C=O), 78.92 та 78.87 (C), 51.6 та 51.5 (CH_3), 49.5 та 48.9 (CH_2), 43.7 та 42.2 (CH), 40.1 та 40.0 (C), 28.1 (CH_3), 26.9 та 26.7 (CH_2), 25.6 та 25.5 (CH_2).

2-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбонова кислота (3.41)



Розчин NaOH в H_2O (2 М, 55.7 мл, 111 ммоль) додають до розчину естеру **3.40** (12.0 г, 44.6 ммоль) в MeOH (150 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та випарюють. Залишок розчиняють в H_2O (150 мл), промивають Et_2O (2×100 мл), підкислюють до pH = 3 додаванням 1 М водного $NaHSO_4$ та екстрагують EtOAc (3×150 мл). Об’єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють, отримують **3.41** (10.4 г, 91 %) у вигляді білих кристалів. Т. пл. 162–163 °C.

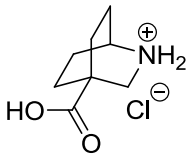
MS (*m/z*, CI): 200 (MH^+–C_4H_8), 156 (MH^+–C_4H_8–CO_2); 254 (M–H^+).

Розраховано для $C_{13}H_{21}NO_4$ C 61.16, H 8.29, N 5.49. Знайдено C 60.89, H 8.02, N 5.27.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.12 (ушир. с, 1H), 4.10 (с, 0.7H), 3.95 (с, 0.3H), 3.55–3.39 (м, 2H), 1.97–1.75 (м, 6H), 1.75–1.56 (м, 2H), 1.44 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 180.4 та 180.2 (C=O), 154.81 та 154.77 (C=O), 79.7 та 79.6 (C), 49.7 та 49.0 (CH_2), 44.1 та 42.7 (CH), 40.3 та 40.2 (C), 28.5 (CH_3), 27.2 та 27.0 (CH_2), 25.9 та 25.8 (CH_2).

2-Азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбонова кислота, гідрохлорид (3.3·HCl)



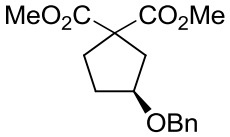
Діоксан, насичений HCl (150 мл) додають до розчину сполуки **3.41** (6.68 г, 26.2 ммоль) в 250 мл EtOAc. Суміш перемішують впродовж ночі та фільтрують. Осад висушують у вакуумі, отримують гідрохлорид сполуки **3.3** (4.11 г, 82%) у вигляді білих кристалів. Т. пл. >250 °C (розкл.).

Розраховано для $C_8H_{14}ClNO_2$ C 50.14, H 7.36, Cl 18.50, N 7.31. Знайдено C 49.86, H 7.03, Cl 18.73, N 6.99.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.82 (ушир. с, 1H), 9.22 (ушир. с, 2H), 3.41 (с, 1H), 3.13 (с, 2H), 2.04–1.90 (м, 2H), 1.88–1.62 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 175.2 (C=O), 44.0 (CH_2), 43.6 (CH), 36.4 (C), 25.6 (CH_2), 21.4 (CH_2).

Диметил (3*S*)-3-(бензилокси)циклопентан-1,1-дикарбоксилат (3.21)



До суспензії NaH (14,4 г, 0.360 моль, 60% в мінеральній олії) в THF (840 мл) по краплинах за кімнатної температури додають розчин диметилмалонату (50.0 г, 0.378 моль) в THF (840 мл) при перемішуванні в атмосфері аргону. Отриману суміш перемішують впродовж 1 год, потім повільно додають (2*S*)-*O*-бензил-1,4-дийодобутан-2-ол (**3.20**, 50.0 г, 0.120 моль) в THF (50 мл). Отриману суміш кип’ятять впродовж 12 год, охолоджують, обробляють насиченим водним NH_4Cl (100 мл) та перемішують впродовж 15 хв. Більшу частину THF видаляють у вакуумі, додають H_2O (400 мл), екстрагують продукт CH_2Cl_2 (3×400 мл). Об’єднані екстракти висушують над Na_2SO_4, фільтрують та випарюють, отримують сирий продукт (~ 75 г), що містить надлишок диметилмалонату. Для

одержання чистого **3.21** проводять кількаразове хроматографічне очищення (гексан – EtOAc (5 : 1) як елюент). Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ +12.4 (с 3.2, $CHCl_3$).

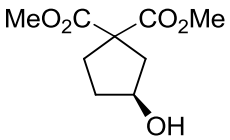
MS (*m/z*, EI): 186 (M^+–C_6H_5CHO), 145, 91 ($C_7H_7^+$).

Розраховано для $C_{16}H_{20}O_5$ C 65.74, H 6.90. Знайдено C 65.58, H 7.06.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.24–7.34 (м, 5H), 4.47 (д, *J* = 11.8 Гц, 1H), 4.42 (д, *J*= 11.8 Гц, 1H), 4.08 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.43–2.58 (м, 3H), 2.11 (м, 1H), 1.87–1.92 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 173.1, 172.4, 138.6, 128.4, 127.63, 127.57, 79.7, 70.7, 59.1, 52.9, 52.8, 40.1, 32.0, 31.9.

Диметил-(3*S*)-3-гідроксициклопентан-1,1-дикарбоксилат ((*S*)-3.10)



Сирий **3.21**, отриманий в попередньому експерименті (~ 75 г) розчиняють в MeOH (800 мл) і додають 5% Pd-C (40 г). Суміш гідрують в автоклаві при 70 °C та тиску водню 100 атм впродовж 3 днів. Каталізатор відфільтровують, розчинник видаляють у вакуумі, залишок очищують за допомогою хроматографії (гексан – EtOAc від 2 : 1 до 1 : 1 як елюент), отримують продукт (*S*)-**3.10** (18.8 г, 76% за 2 стадії). Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ –4.7 (с 0.8, $CHCl_3$).

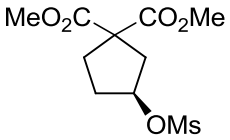
MS (*m/z*, CI): 203 (MH^+).

Розраховано для $C_9H_{14}O_5$ C 53.46, H 6.98. Знайдено C 53.21, H 7.37.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.36–4.40 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 2.41–2.47 (м, 1H), 2.31–2.39 (м, 2H), 2.22–2.28 (м, 1H), 2.02 (ушир. с, 1H), 1.87–1.95 (м, 1H), 1.72–1.79 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 173.8, 172.9, 73.3, 59.2, 53.2, 53.0, 43.6, 35.3, 32.3.

Диметил-(3*S*)-3-[(метилсульфоніл)окси]циклопентан-1,1-дикарбоксилат ((*S*)-3.24)



Спирт (*S*)-**3.10** (8.02 г, 39.5 ммоль) та Et_3N (5.95 г, 55.3 ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (120 мл). Розчин охолоджують до –10 °C і додають по краплинах мезилхлорид (5.44 г, 47.5 ммоль). Отриману суміш перемішують при –10 – 0 °C впродовж 3 год та додають H_2O (100 мл). Фази розділяють та екстрагують водний шар CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4, фільтрують та випарюють у вакуумі, отримують продукт (*S*)-**3.24** (11.1 г, 99%). Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ +12.1 (с 1.0, $CHCl_3$).

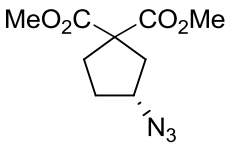
MS (*m/z*, CI): 303 (MNa^+), 185 (M^+–OMs).

Розраховано для $C_{10}H_{16}O_7S$ C 42.85, H 5.75, S 11.44. Знайдено C 42.83, H 6.10, S 11.15.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.19 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 2.99 (с, 3H), 2.59–2.69 (м, 2H), 2.49–2.55 (м, 1H), 2.20–2.25 (м, 1H), 2.01–2.13 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 172.2, 171.6, 82.6, 58.8, 53.2, 53.2, 41.1, 38.8, 33.1, 31.9.

Диметил-(3*R*)-3-азидоциклопентан-1,1-дикарбоксилат ((*R*)-3.26)



Мезилат (*S*)-**3.24** (11.1 г, 39.5 ммоль) розчиняють в MeCN (110 мл) і додають NaN_3 (15.4 г, 0.237 моль), отриману суміш кип'ятять впродовж 8 днів, охолоджують, фільтрують крізь силікагель, випарюють у вакуумі, отримують продукт (*R*)-**3.26** (8.81 г, 98%).

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ –8.4 (с 1.58, $CHCl_3$).

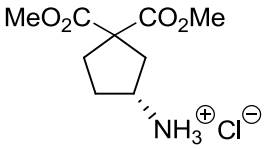
MS (*m/z*, EI): 199 (M^+–N_2), 171, 127, 113.

Розраховано для $C_9H_{13}N_3O_4$ C 47.57, H 5.77, N 18.49. Знайдено C 47.38, H 5.54, N 18.27.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.03–4.07 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 2.53–2.57 (м, 1H), 2.44–2.47 (м, 1H), 2.30–2.33 (м, 1H), 2.15–2.21 (м, 1H), 1.92–2.00 (м, 1H), 1.76–1.83 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 172.5, 171.9, 62.0, 58.9, 53.1, 53.1, 39.9, 32.3, 31.8.

Диметил-(3*R*)-3-аміноциклопентан-1,1-дикарбоксилат, гідрохлорид ((*R*)-3.7·HCl)



До розчину (*R*)-**3.26** (8.81 г, 38.7 ммоль) в MeOH (150 мл) додають 5% Pd-C (6 г) та діоксан, насичений HCl (30 мл). Крізь отриману суміш при перемішуванні впродовж 6 год пропускають струмінь водню. Відфільтровують каталізатор, розчинник видаляють у вакуумі, отримують продукт (*R*)-**3.7**·HCl (8.74 г, 95%) у вигляді білого порошку. Т. пл. 138–139 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +12.1 (с 1.0, MeOH).

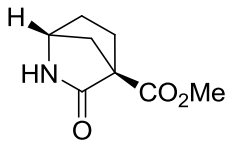
MS (*m/z*, CI): 202 (MH^+).

Розраховано для $C_9H_{15}NO_4$ C 53.72, H 7.51, N 6.96. Знайдено C 53.95, H 7.19, N 7.31.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.47 (ушир.с, 3H), 3.66 (с, 3H), 3.65 (с, 3H), 3.40–3.50 (м, 1H), 2.58–2.62 (м, 1H), 2.31–2.36 (м, 1H), 1.97–2.14 (м, 3H), 3.67–1.75 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6) δ 171.4, 171.0, 58.4, 53.0, 52.9, 50.0, 37.6, 31.3, 29.6.

Метил-(1*R*,4*R*)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбоксилат ((*R*,*R*)-3.34)



Сполуку (*R*)-**3.7**·HCl (3.01 г, 17.3 ммоль) розчиняють в MeCN (170 мл) та додають Cs_2CO_3 (16.9 г, 51.8 ммоль). Суміш кип'ятять при перемішуванні впродовж 6 год та охолоджують. Додають діоксан, насичений HCl (100 мл) та перемішують суміш впродовж 30 хв, потім фільтрують крізь силікагель. Фільтрат випарюють у вакуумі, отримують продукт (1*R*,4*R*)-**3.34** (2.10 г, 72%) у достатньо чистому для використання у наступній стадії вигляді. Аналітичний зразок отримують градієнтною хроматографією (від гексан – *t*-BuOMe до MeCN).

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ +84.4 (с 1.0, $CHCl_3$).

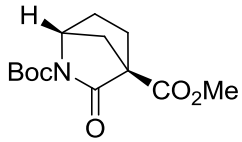
MS (*m/z*, CI): 170 (MH^+).

Розраховано для $C_8H_{11}NO_3$ C 56.80, H 6.55, N 8.28. Знайдено C 56.48, H 6.31, N 8.02.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.78 (ушир. с, 1H), 3.89 (с, 1H), 3.80 (с, 3H), 2.23–2.27 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 1.81–1.96 (м, 2H), 1.71–1.76 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 176.8, 170.5, 59.2, 54.4, 52.5, 44.6, 31.4, 26.6.

2-*трет*-Бутил-4-метил (1*R*,4*R*)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2,4-дикарбоксилат ((*R*,*R*)-3.42)



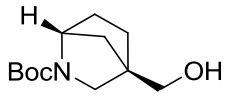
Біциклічний лактам (1*R*,4*S*)-**3.34** (2.02 г, 11.8 ммоль) розчиняють в MeCN (50 мл), додають DMAP (0.14 г, 1.2 ммоль) та Boc_2O (3.87 г, 17.7 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 4 год. Розчинник видаляють у вакуумі, залишок очищують колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (2 : 1)), отримують продукт (1*R*,4*S*)-**3.42** (2.86 г, 90%) у вигляді жовтуватого порошку. Т. пл. 93–94 °C. $[\alpha]_D^{20}$ –5.2 (с 1.0, $CHCl_3$).

MS (*m/z*, CI): 292 (MNa^+), 214 ($MH^+–C_4H_8$). Розраховано для $C_{13}H_{19}NO_5$ C 57.98, H 7.11, N 5.20. Знайдено C 58.25, H 7.36, N 4.83.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.53–4.57 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 2.17–2.31 (м, 2H), 1.96–2.06 (м, 2H), 1.85–1.92 (м, 1H), 1.76 (д, *J* = 10.2 Гц, 2H), 1.52 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 170.7, 169.2, 149.5, 83.5, 61.0, 57.7, 52.6, 41.2, 29.5, 28.2, 26.9.

***трет*-Бутил-(1*R*,4*R*)-4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат ((*R*,*R*)-3.43)**



Одержують з (1*R*,4*R*)-**3.34**, використовуючи вищеописаний метод для синтезу **3.35**. Очищення проводять колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (1:1) як елюент). Вихід 1.62 г (62%).

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ –51.9 (c 1.0, MeOH).

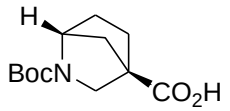
MS (*m/z*, EI): 227 (M^+), 171 ($M^+–C_4H_8$), 140, 96, 57 ($C_4H_9^+$).

Розраховано для $C_{12}H_{21}NO_3$ C 63.41, H 9.31, N 6.16. Знайдено C 63.34, H 8.95, N 6.37.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.22 (с, 0.5H), 4.11 (с, 0.5H), 3.73 (с, 2H), 3.21 (м, 1H), 2.98 (м, 1H), 2.66–2.87 (ушир., 1H), 1.54–1.69 (м, 4H), 1.41 (м, 9H), 1.29–1.42 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 154.6, 154.3, 79.3, 79.1, 64.6, 64.4, 58.0, 57.0, 55.0, 54.5, 51.1, 50.7, 40.1, 39.8, 31.4, 31.2, 30.2, 29.9, 28.7.

(1*R*,4*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбонова кислота ((*R*,*R*)-3.44)



Отримують з (1*R*,4*R*)-**3.43**, використовуючи вищеописаний метод для синтезу **3.37**. Вихід 1.35 г (79%).

Білий порошок. $[\alpha]_D^{20}$ –41.5 (с 1.0, $CHCl_3$).

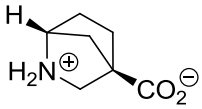
MS (*m/z*, CI): 242 (MH^+).

Розраховано для $C_{12}H_{19}NO_4$ C 59.73, H 7.94, N 5.80. Знайдено C 60.09, H 7.68, N 6.14.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.36 (с, 0.5H), 4.22 (с, 0.5H), 3.55 (с, 1H), 3.21–3.31 (м, 1H), 2.11 (м, 1H), 1.93 (м, 1H), 1.75–1.81 (м, 4H), 1.45 (м, 9H); COOH обмінюється з HDO.

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 178.3, 154.3 та 154.0, 79.8, 58.3 та 57.4, 54.2 та 53.8, 52.7 та 52.2, 41.5 та 41.2, 31.7 та 31.4, 31.2 та 30.9, 28.5.

(1*R*,4*R*)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбонова кислота, гідрохлорид ((*R*,*R*)-3.3·HCl)



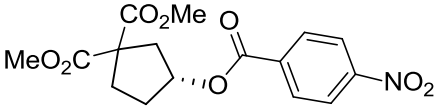
До розчину сполуки (1*R*,4*R*)-**3.44** (70 мг, 0.30 ммоль) в EtOAc (10 мл), додають діоксан, насичений HCl (5 мл). Розчин перемішують за кімнатної температури впродовж 12 год, випарюють та обробляють ацетоном (5 мл). Осад фільтрують та висушують у вакуумі, отримують продукт (1*R*,4*R*)-**3.3**·HCl (49 мг, 92%) у вигляді білого порошку. Т. пл. >250 °C (розкл.). $[\alpha]_D^{20}$ +91.0 (с 1.0, D_2O).

Розраховано для $C_7H_{12}ClNO_2$ C 47.33, H 6.81, Cl 19.96, N 7.89. Знайдено C 47.64, H 7.10, Cl 19.74, N 8.16.

^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4.15 (с, 1H), 3.42 (д, *J* = 10.7 Гц, 1H), 3.25 (д, *J* = 10.7 Гц, 1H), 1.81–2.15 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 175.5, 59.3, 51.6, 50.8, 39.9, 30.5, 25.1.

Диметил (3*R*)-3-[(4-нітробензоїл)окси]циклопентан-1,1-дикарбоксилат (3.22)



До охолодженого (–10 °C) розчину PPh_3 (19.4 г, 74.2 ммоль) в THF (150 мл) по краплинах додають диметилазодикарбоксилат (12.9 г, 74.2 ммоль). Суміш перемішують впродовж 30 хв, додають (*S*)-**3.10** (10.0 г, 49.5 ммоль) та 4-нітробензойну кислоту (12.4 г, 74.2 ммоль) в THF (100 мл). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок хроматографують (гексан – EtOAc (2 : 1) як елюент), отримують продукт **3.22** (12.3 г, 71%) у вигляді білого порошку. $[\alpha]_D^{20}$ –48.1 (c 1.0, $CHCl_3$).

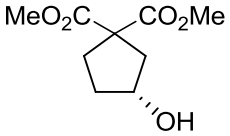
MS (*m/z*, CI): 351 ($M–H^+$); 370 (MH^++H_2O), 185 (M^+–4-$O_2NC_6H_4COO$).

Розраховано для $C_{16}H_{17}NO_8$ C 54.70, H 4.88, N 3.99. Знайдено C 55.03, H 5.16, N 3.90.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.27 (д, 2H), 8.13 (д, 2H), 5.51 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.58–2.74 (м, 3H), 2.30 (м, 1H), 2.05–2.15 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 172.5, 172.2, 164.2, 150.8, 135.8, 130.9, 123.7, 77.7, 59.3, 53.2, 53.1, 40.8, 32.3, 32.3.

Диметил-(3*R*)-3-гідроксициклопентан-1,1-дикарбоксилат ((*R*)-3.10)

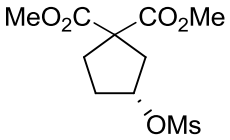


До розчину **3.22** (9.14 г, 26 ммоль) в MeOH (150 мл) додають K_2CO_3 (1.8 г, 13 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 2 год, випарюють. Залишок хроматографують (гексан – EtOAc (1 : 1) як елюент), отримують продукт (*R*)-**3.10** (4.98 г, 95%).

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ +4.2 (c 0.8, $CHCl_3$).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*S*)-**3.10**.

Диметил-(3*R*)-3-[(метилсульфоніл)окси]циклопентан-1,1-дикарбоксилат ((*R*)-3.24)

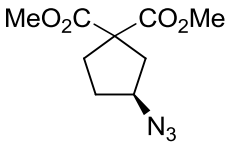


Отримують з (*R*)-**3.10** аналогічно до енантіомеру. Вихід 96%.

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ –12.6 (с 1.0, $CHCl_3$).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*S*)-**3.24**.

Диметил-(3*S*)-3-азидоциклопентан-1,1-дикарбоксилат ((*S*)-3.26).

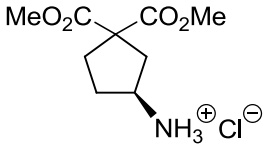


Отримують з (*R*)-**3.24** аналогічно до енантіомеру. Вихід 93%.

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ +7.8 (с 1.56, $CHCl_3$).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*R*)-**3.26**.

Диметил-(3*S*)-3-аміноциклопентан-1,1-дикарбоксилат, гідрохлорид ((*S*)-3.7·HCl)

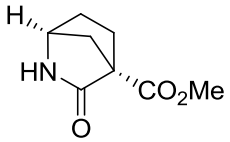


Отримують з (*S*)-**3.26** аналогічно до енантіомеру. Вихід 88%.

Білий порошок. Т. пл. 141–142 °C. $[\alpha]_D^{20}$ –12.6 (с 1.0, MeOH).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*R*)-**3.7**·HCl.

Метил-(1*S*,4*S*)-3-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбоксилат ((*S*,*S*)-3.34)

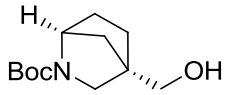


Отримують з (*S*)-**3.7**·HCl аналогічно до енантіомеру. Вихід 64%.

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ –81.1 (c 1.0, $CHCl_3$).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*R*,*R*)-**3.34**.

***трет*-Бутил-(1*S*,4*S*)-4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат ((*S*,*S*)-3.43)**

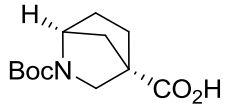


Отримують з (*S*,*S*)-**3.43** аналогічно до енантіомеру. Вихід 54%.

Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20}$ +47.1 (c 1.0, MeOH).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (1*R*,4*R*)-**3.43**.

(1*S*,4*S*)-2-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбонова кислота ((*S*,*S*)-3.44)

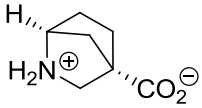


Отримують з (*S*,*S*)-**3.43** аналогічно до енантіомеру. Вихід 81%.

Білий порошок. $[\alpha]_D^{20}$ +46.4 (c 1.0, $CHCl_3$).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*R*,*R*)-**3.44**.

(1*S*,4*S*)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбонова кислота, гідрохлорид ((*S*,*S*)-3.4·HCl)



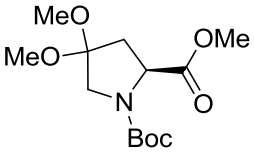
Отримують з (*S*,*S*)-**3.44** аналогічно до енантіомеру. Вихід 85%.

Білий порошок. $[\alpha]_D^{20}$ –85.4 (с 1.0, D_2O).

Інші спектроскопічні та фізичні характеристики ідентичні даним, отриманим для (*R*,*R*)-**3.4**·HCl.

СИНТЕЗ БІЦИКЛІЧНОГО АНАЛОГА НІПЕКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА ОСНОВІ 2,5-ДІАЗАБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ

(*S*)-1-*трет*-Бутил 2-метил-4,4-диметоксипіролідин-1.2-дикарбоксилат (4.10)



До розчину **4.9** (29.4 г, 121 ммоль) в триметилортоформіаті (550 мл) додають $BF_3{\cdot}Et_2O$ (1.44 мл, 12 ммоль) за кімнатної температури. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 5 днів, знову додають $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.77 мл, 6 ммоль). Суміш перемішують до зникнення вихідної сполуки (ЯМР-моніторинг, близько 3 днів). Розчинник випарюють у вакуумі, отриману суміш піддають флеш-хроматографії (гексан – EtOAc (3 : 2) як елюент), отримують **4.10**. Вихід 27.6 г (79 %). Жовтувате масло. R_f = 0.65 (Гексан – EtOAc (3 : 2)). $[\alpha]_D$ –47.3 (*c* 3.0, MeOH).

MS (*m/z*, EI): 289 (M^+, 2%), 230 (28%), 174 (100%), 156 (28%), 98 (82%), 89 (30%), 57 (43%), 41 (43%).

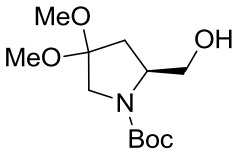
Розраховано для $C_{13}H_{23}NO_6$ C 53.97, H 8.01, N 4.84. Знайдено C 53.66, H 7.92, N 4.60.

Відповідно до даних ЯМР продукт існує у вигляді суміші ротамерів ~ 1 : 1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.39 (т, J = 6.9 Гц, 0.4H), 4.29 (т, J = 7.6 Гц, 0.6H), 3.72 (с, 3H), 3.66 (д, J = 11.4 Гц, 0.6H), 3.55 (д, J = 11.2 Гц, 0.4H), 3.48 (д, J = 11.4 Гц, 1H), 3.23 (с, 3H), 3.21 (с, 3H), 2.42–2.32 (м, 1H), 2.22–2.14 (м, 1H), 1.46 (с, 3.6H), 1.40 (с, 5.4H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 172.7 та 172.3 (C), 154.3 та 153.7 (C), 107.0 та 106.2 (C), 80.3 (C), 57.9 та 57.3 (CH), 52.5 та 51.7 (CH_2), 52.3 та 52.1 (CH_3), 50.1 та 49.9 (CH_3), 49.8 та 49.7 (CH_3), 37.8 та 36.9 (CH_2), 28.4 та 28.3 (CH_3).

(*S*)-*трет*-Бутил 2-(гідроксиметил)-4,4-диметоксипіролідин-1-карбоксилат (4.11)



До розчину **4.10** (13.3 г, 46 ммоль) в абсолютному THF (200 мл) невеликими порціями додають $LiBH_4$ (95%, 2.11 г, 92 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі, при інтенсивному перемішуванні по краплинах додають H_2O (20 мл) при 0 °C. THF видаляють у вакуумі, залишок розбавляють H_2O до 300 мл та екстрагують Et_2O (200+2×100 мл). Об’єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан – EtOAc (1 : 2) як елюент), отримують **4.11**. Вихід 11.3 г (94%). Безбарвне масло. R_f = 0.50 (Гексан – EtOAc (1 : 2)). $[\alpha]_D$ –20.0° (*c* 1.0, MeOH).

MS (*m/z*, EI): 230 (M^+–OCH_3 12%), 174 (100%), 156 (20%), 142 (27%), 130 (70%), 98 (48%), 57 (74%), 41 (62%).

Розраховано для $C_{12}H_{23}NO_5$ C 55.16, H 8.87, N 5.36. Знайдено C 55.44, H 8.90, N 4.98.

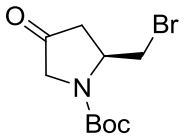
Відповідно до даних ЯМР продукт існує у вигляді суміші ротамерів ~ 4 : 1.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.57 (ушир. с, 0.7H), 3.96 (ушир. с, 0.8H), 3.87 (ушир. с, 0.3H), 3.66–3.53 (м, 3.2H), 3.27 (д, J = 11.4 Гц, 1H), 3.18 (с, 3H), 3.16 (с,

3H), 2.15 (дд, J = 12.5 Гц, 8.3 Гц, 1H), 2.06 (ушир. с, 0.2H), 1.70 (дд, J = 12.4 Гц, 6.6 Гц, 0.8H), 1.40 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 156.7 (C), 106.3 та 104.0 (C), 80.7 (C), 66.6 та 64.2 (CH_2), 59.1 та 57.9 (CH), 53.1 та 52.3 (CH_2), 50.1 (CH_3), 49.5 (CH_3), 36.2 та 35.7 (CH_2), 28.4 (CH_3).

(*S*)-*трет*-Бутил-2-(бромометил)-4-оксопіролідин-1-карбоксилат (4.13)



До розчину PPh_3 (12.1 г, 46 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) додають по краплинах Br_2 (2.36 мл, 46 ммоль) при 0 °C та перемішуванні. Отриману суміш перемішують при 0 °C впродовж 15 хв. Розчин сполуки **4.11** (8.09 г, 31 ммоль) та *i*-Pr_2NEt (13.3 мл, 76 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) додають по краплинах при –20 °C. Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж ночі та випарюють у вакуумі. Залишок обробляють пентаном (400 мл), фільтрують, осад промивають пентаном (2×150 мл). Об’єднані фільтрати випарюють у вакуумі, отримують сирий продукт **4.12** (5.61 г), який використовують в наступній стадії без додаткового очищення. До розчину сирого **4.12** (5.61 г) в ацетоні (170 мл) за кімнатної температури додають $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.22 мл, 1.7 ммоль) і перемішують реакційну суміш до закінчення реакції (ЯМР-моніторинг, ~ 2 дні). Розчинник випарюють у вакуумі, залишок розбавляють сумішшю гексан – EtOAc (3 : 1) (150 мл) та фільтрують крізь силікагель, який промивають сумішшю гексан – EtOAc (3 : 1) (50 мл). Об’єднані фільтрати випарюють у вакуумі та залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан – EtOAc (3 : 1) як елюент), отримують продукт **4.13**. Чистий продукт можна зберігати впродовж як мінімум року при 4 °C без значних змін. Вихід 2.25 г (26% за дві стадії). Безбарвне масло, що з часом кристалізується . R_f = 0.49 (Гексан – EtOAc (3 : 1)). Т. пл. 51–51.5 °C. $[\alpha]_D$ –5.5 (c 0.75, MeOH).

MS (*m/z*, EI): 277/279 (M^+, 1%), 184 (27%), 57 (100%), 56 (32%), 41 (78%), 39 (32%).

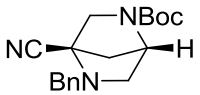
Розраховано для $C_{10}H_{16}BrNO_3$ C 43.18, H 5.80, Br 28.73, N 5.04. Знайдено C 43.37, H 6.07, Br 28.43, N 5.13.

Відповідно до даних ЯМР продукт існує у вигляді суміші ротамерів ~ 3 : 2.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 4.67 (ушир. с, 0.6H), 4.59 (ушир. с, 0.4H), 3.93 (ушир. с, 1H), 3.85 (с, 1.6H), 3.70 (ушир. с, 0.4H), 3.56 (с, 0.6H), 3.54 (с, 0.4H), 2.83 (ушир. с, 1H), 2.59 (с, 0.6H), 2.56 (с, 0.4H), 1.51 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 209.3 та 208.7 (C), 153.7 та 153.2 (C), 81.0 (C), 54.4 та 53.8 (CH), 53.9 та 53.3 (CH_2), 42.2 та 41.6 (CH_2), 37.3 (CH_2), 28.3 (CH_3).

(1*S*,4*S*)-*трет*-Бутил-5-бензил-4-ціано-2.5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (4.15)



До розчину бензиламіну (8.8 мл, 81 ммоль) в MeOH (80 мл) за кімнатної температури додають ацетонціаногідрин (8.55 мл, 94 ммоль). Отриманий розчин перемішують впродовж 20 хв та додають розчин **4.13** (7.45 г, 27 ммоль) в MeOH (80 мл). Суміш кип’ятять впродовж 4 днів, охолоджують до кімнатної температури та вносять до 10% водного NaOH (300 мл), перемішують впродовж 30 хв та екстрагують Et_2O (200+2×100мл). Об’єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі. Залишок піддають хроматографії (гексан – EtOAc (4 : 1) як елюент), отримують **4.15** (наступним елюють побічний продукт **4.18** (1.94 г, 21 %)). Вихід 2.77 г (33%). Жовтувате масло, що з часом кристалізується . Т. пл. 80.5–81.5 °C. R_f = 0.52 (гексан – EtOAc (4 : 1)). $[\alpha]_D$ +23.1 (*c* 0.75, MeOH).

MS (*m/z*, CI): 314 (MH^+, 100%).

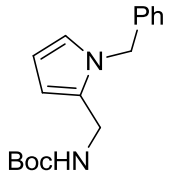
Розраховано для $C_{18}H_{23}N_3O_2$ C 68.98, H 7.40, N 13.41. Знайдено C 69.15, H 7.26, N 13.71.

Відповідно до даних ЯМР продукт існує у вигляді суміші ротамерів ~ 1 : 1.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38-7.32 (м, 4H, 2′- та 3′-C*H* of C_6H_5), 7.32-7.27 (м, 1H, 4′-C*H* of C_6H_5), 4.43 (с, 0.4H, 1-C*H*), 4.30 (с, 0.6H, 1-C*H*), 4.16 (д, *J* = 12.5 Гц, 1H, C*H*HC_6H_5), 4.09 (д, *J* = 9.9 Гц, 0.6H, *ендо*-3C*H*H), 4.01 (д, *J* = 9.9 Гц, 0.4H, *ендо*-3C*H*H), 3.64 (д, *J* = 12.5 Гц, 1H, CH*H*C_6H_5), 3.53 (д, *J* = 10.4 Гц, 1H, *екзо*-3CH*H*), 3.13-3.06 (м, 1H, *екзо*-6-C*H*H), 2.50 (д, *J* = 8.3 Гц, 0.4H, *ендо*-6-CH*H*), 2.42–2.34 (м, 1.6H, *ендо*-6-CH*H* та 7-C*H*H), 2.26 (д, *J* = 9.6 Гц, 0.6H, 7-CH*H*), 2.21 (д, *J* = 10.1 Гц, 0.4H, 7-CH*H*), 1.52 (с, 3.6H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.49 (с, 5.4H, C(C*H*$_3$)$_3$).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 153.7 та 153.4 (*C*=O), 137.8 (1′-*C* of C_6H_5), 128.51 (4′-*C*H of C_6H_5), 128.45 (2′- or 3′-*C*H of C_6H_5), 127.5 (2′- or 3′-*C*H of C_6H_5), 117.4 (*C*N), 80.6 (*C*(CH$_3$)$_3$), 61.6 та 61.2 (4-*C*), 59.2 та 59.1(6-*C*H$_2$), 57.5 та 56.6 (1-*C*H), 55.4 та 55.1 (*C*H$_2$$C_6H_5$), 51.0 та 50.6 (3-*C*H$_2$), 42.9 та 42.4 (7-*C*H$_2$), 28.5 (C(*C*H$_3$)$_3$).

***трет*-Бутил-(1-бензил-1*H*-пірол-2-іл)метилкарбамат (4.16)**



До розчину бензиламіну (1.01 мл, 9.2 ммоль) в MeCN (30 мл) за кімнатної температури додають ацетонціаногідрин (1.26 мл, 13.8 ммоль). Отриманий розчин перемішують впродовж 10 хв та додають розчин **4.13** (2.54 г, 9.2 ммоль) в MeCN (30 мл). Суміш кип’ятять впродовж 3 днів, далі охолоджують до кімнатної температури та вносять до 10% водного NaOH (50 мл), перемішують впродовж 30 хв, екстрагують Et_2O (3×40мл). Об’єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі. Залишок піддають хроматографії (гексан – EtOAc (8 : 1) як елюент), отримують **4.16**. Вихід 0.36 г (27%). Бежеві кристали. R_f = 0.30 (гексан – EtOAc (8 : 1)). Т. пл. 73–74 °C.

MS (*m/z*, CI): 287 (MH^+, 100%), 231 (60%), 170 (55%).

Розраховано для $C_{17}H_{22}N_2O_2$ C 71.30, H 7.74, N 9.78. Знайдено C 71.05, H 7.81, N 10.03.

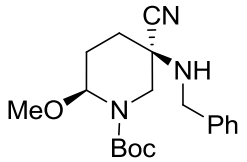
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.32 (т, J = 6.5 Гц, 2H), 7.27 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.04 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 6.70 (с, 1H), 6.14 (с, 2H), 5.12 (с, 2H), 4.50 (ушир. с, 1H), 2.27 (с, 2H), 1.40 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 155.4 (C), 138.3 (C), 129.5 (C), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 122.7 (CH), 109.0 (CH), 107.6 (CH), 79.4 (C), 50.5 (CH_2), 36.5 (CH_2), 28.4 (CH_3).

Альтернативний синтез

До розчину 1-бензил-1*H*-пірол-2-карбальдегіду (**4.17**) (750 мг, 4.05 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при перемішуванні додають *O*-бензилгідроксиламін гідрохлорид (710 мг, 4.45 ммоль) та піридин (0.39 мл, 4.82 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі за кімнатної температури, випарюють та обробляють EtOAc (20 мл). Органічні шари промивають 1 M водним $NaHSO_4$ (10 мл) та H_2O (10 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують сирий оксим у вигляді жовтого масла (1.06 г, суміш стереоізомерів ~ 4:1). Сирий продукт використовують в наступній стадії без очищення. Суміш сирого оксиму (200 мг), Boc_2O (0.17 мл, 0.74 ммоль) та 10% Pd-C (45 мг) в MeOH (4 мл) гідрують в автоклаві при тиску водню 30 атм за кімнатної температури впродовж 4 днів. Суміш фільтрують, залишок промивають H_2O, фільтрат випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан – *t*-BuOMe як елюент), отримують **4.16.** Вихід 90 мг (45% за 2 стадії).

(2*S**,5*R**)-*трет*-Бутил-5-(бензиламіно)-5-ціано-2-метоксипіперидин-1-карбоксилат (4.18)



До розчину бензиламіну (0.25 мл, 2.3 ммоль) в MeOH (10 мл) за кімнатної температури додають ацетонціаногідрин (0.40 мл, 4.4 ммоль). Отриманий розчин перемішують впродовж 10 хв та послідовно додають розчин **4.13** (0.61 г, 2.2 ммоль) в MeOH (5 мл), триетиламін (0.61 мл, 4.4 ммоль). Суміш кип'ятять впродовж 3 днів, охолоджують до кімнатної температури та вносять до 10% водного NaOH (70 мл), перемішують впродовж 30 хв, екстрагують Et_2O (3×30мл). Об'єднані екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують **4.18** (90% чистоти за даними ЯМР). Аналітичний зразок отримують після колонкової хроматографії (гексан – EtOAc (4 : 1)). Вихід 0.72 г (86%). Жовтуваті кристали. R_f = 0.43 (гексан – EtOAc (4 : 1)). Т. пл. 118–119 °C.

MS (*m/z*, CI): 346 (MH^+, 10%), 314 (90%), 258 (100%), 231 (50%).

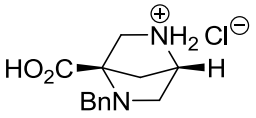
Розраховано для $C_{19}H_{27}N_3O_3$ C 66.06, H 7.88, N 12.16. Знайдено C 66.32, H 8.06, N 12.23.

Відповідно до даних ЯМР продукт існує у вигляді суміші ротамерів ~ 1 : 1.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 7.40–7.34 (м, 4H), 7.33–7.29 (м, 1H), 5.48 (с, 0.5H), 5.34 (с, 0.5H), 4.45 (д, *J* = 12.7 Гц, 0.5H), 4.14 (д, *J* = 12.7 Гц, 0.5H), 4.02 (дд, *J* = 12.2 Гц, 5.2 Гц, 1H), 3.95 (т, *J* = 13.1 Гц, 1H), 3.25 (с, 1.5H), 3.24 (с, 1.5H), 2.95 (д, *J* = 12.7 Гц, 0.5H), 2.90 (д, *J* = 12.7 Гц, 0.5H), 2.03-1.96 (м, 4H), 1.56 (с, 1H), 1.52 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 154.4 та 154.1 (C), 139.0 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.69 та 127.65 (CH), 120.34 та 120.27 (C), 107.5 (C), 81.4 та 81.3 (C), 81.07 та 80.0 (CH), 56.5 (CH_2), 54.7 та 54.5 (CH_3), 48.84 та 48.80 (CH_2), 46.1 та 44.8 (CH_2), 30.02 та 29.98 (CH_2), 28.4 та 28.3 (CH_3).

(1*S*,4*S*)-2-Бензил-2.5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота, дигідрохлорид (4.28·2HCl)



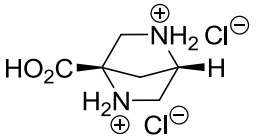
Амінонітрил **4.15** (2.35 г, 7.5 ммоль) розчиняють в 6 М водному HCl (150 мл), отриману суміш кип’ятять впродовж 2 тижнів (ЯМР-моніторинг). Отриманий розчин випарюють у вакуумі, залишок підлуговують 10% водним NaOH до pH > 11, промивають Et_2O (2×50 мл), підкислюють 5% водним HCl (pH < 1) та промивають Et_2O (2×50 мл). Водну фазу випарюють, залишок обробляють абсолютним EtOH (100 мл). Осад фільтрують та промивають абсолютним EtOH (2×30 мл). Об’єднані фільтрати випарюють та висушують у вакуумі, отримують **4.28**·2HCl. Вихід 1.90 г (83%). Бежеві кристали. Т. пл. 197–202 °C. $[\alpha]_D$ +48.7 (*c* 0.75, H_2O).

Розраховано для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ C 51.16, H 5.94, Cl 23.23, N 9.18. Знайдено C 50.82, H 5.59, Cl 23.60, N 8.85.

^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7.59 (с, 2H), 7.57–7.51 (м, 3H), 4.74 (с, 2H), 4.49 (дд, *J* = 12.3 Гц, 4.6 Гц, 1H), 4.32 (дд, *J* = 13.8 Гц, 2.4 Гц, 1H), 4.03 (дд, *J* = 14.1 Гц, 4.9 Гц, 1H), 3.76 (с, 2H), 2.70 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 166.0 (C), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (C), 76.1 (C), 57.2 (CH), 55.4 (CH_2), 55.0 (CH_2), 45.8 (CH_2), 39.8 (CH_2).

(1*S*,4*S*)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота, дигідрохлорид (4.7·2HCl)



Суміш **4.28**·2HCl (110 мг, 0.36 ммоль) та 10% Pd-C (45 мг) в H_2O (5 мл) гідрують в автоклаві при тиску водню 40 атм та 70°C впродовж 2 днів. Суміш фільтрують, залишок промивають H_2O, фільтрат випарюють, отримують **4.7**·2HCl. Вихід 70 мг (90%). Жовтуваті кристали. Т. пл. >250 °C (розкл.). $[\alpha]_D$ +78.9 (*c* 1.0, H_2O).

Розраховано для $C_6H_{12}Cl_2N_2O_2$ C 33.51, H 5.62, Cl 32.97, N 13.02. Знайдено C 33.76, H 5.33, Cl 33.24, N 13.30.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.12–10.22 (ушир. м, 5H), 4.52 (с, 1H), 3.88 (д, J = 11.6 Гц, 1H), 3.65 (д, J = 11.6 Гц, 1H), 3.51(д, J = 11.8 Гц, 1H), 3.44 (д, J = 11.8 Гц, 1H), 2.40 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 179.4 (C), 70.6 (C), 57.4 (CH), 49.0 (CH_2), 46.9 (CH_2), 38.2 (CH_2).

Рентгеноструктурні дослідження

Вимірювання проведені на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 50). Структури розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELX97 [255]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з $U_{ізо} = nU_{екв}$ неводневого атома, зв'язаного з даним атомом Гідрогену (n=1.5 для метильної групи та n=1.2 для інших атомів Гідрогену). Положення атома Гідрогену при атомі N(2), що бере участь в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку, уточнений в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR_2 = 0.155 за 5670 даними (R_1 = 0.055 за 2291 даними с F>4σ(F), S = 0.873).

Координати атомів наведені в табл. 5.1, довжини зв'язків та валентні кути – в табл. 5.2 та 5.3, відповідно.

Кристали **4.18** моноклинні (рис. 5.1.),·$C_{19}H_{27}N_3O_3$, при 20°C ***a*** = 13.4105(8), ***b*** = 11.6835(7), ***c*** = 12.8355(7) Å, β = 100.978(5)°, V = 1974.3(2) Å^3, M_r = 345.44, Z = 4, просторова група $P2_1/c$, d = 1.162 г/см^3, μ(MoK_α) = 0.079 мм $^{-1}$, F(000) = 744.

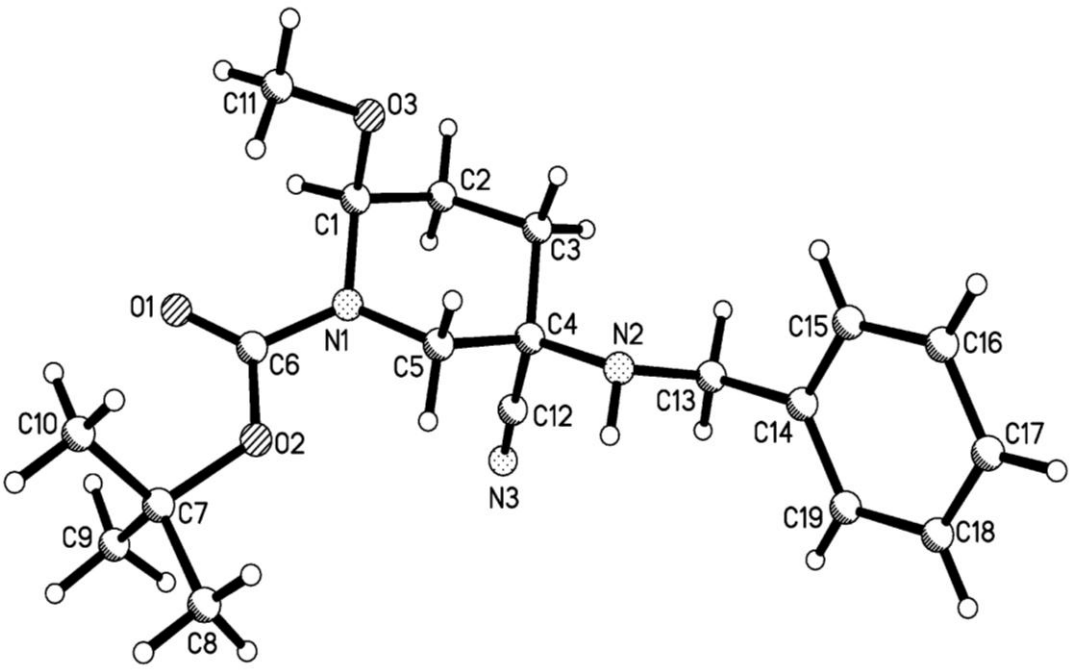


Рис. 5.1. Структура молекули **4.18** за даними РСД

Піперидиновий цикл знаходиться в конформації крісла (параметри складчастості [256]: S = 1.11, Θ = 1.1°, Ψ = 8.2°). Відхилення атомів N(1) та C(3) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу становить 0.59 Å та -0.65 Å, відповідно. Атом N(1) має практично планарну конфігурацію (сума валентних кутів, центрованих на ньому, становить 357°). Карбоксильний фрагмент замісника при атомі Нітрогену практично копланарний ендоцикличному зв'язку C(1)-N(1) (торсійний кут C(1)-N(1)-C(6)-O(1) 13.8(3)°), чому сприяють два слабких внутрішньомолекулярних водневих зв'язки C(1)-H…O(1) (H…O 2.38 Å C-H…O 103°) та C(5)-H(5b)…O(2) (H…O 2.21 Å C-H…O 104°). *трет*-Бутильна група знаходиться в *ар*-конформації відносно зв'язку N(1)-C(6) та розвернута таким чином, що зв'язок C(7)-C(8) є антиперипланарним зв'язку C(6)-O(2) (торсійні кути C(7)-O(2)-C(6)-N(1) 177.7(2)°, C(6)-O(2)-C(7)-C(8) -177.8(2)°). При цьому утворюються слабкі внутрішньомолекулярні водневі зв'язки C(9)-H(9b)…O(1) (H…O 2.43 Å C-H…O 118°) и C(10)-H(10c)…O(1) (H…O 2.45 Å C-H…O 117°). Нітрильна та метокси-групи займають аксіальне положення (торсійні кути O(3)-C(1)-C(2)-C(3) 66.8(2)°, C(2)-C(3)-C(4)-C(12) 66.5(2)°) та знаходяться в *транс*-

конформації одна відносно одної (псевдо-торсійной кут O(3)-C(1)…C(4)-C(12) -175.5°), що приводить до виникнення укороченого внутрішньомолекулярного контакту H(2a)…C(12) 2.65 Å (сума вандерваальсових радіусів [257] 2.87 Å). Метильна група антиперипланарна ендоциклічному зв'язку (2)-C(1) (торсійний кут C(11)-O(3)-C(1)-C(2) 165.5(2)°), при цьому знайдені внутрішньомолекулярні укорочені контакти H(1)…H(11b) 2.30 Å (2.34 Å), H(11c)…C(6) 2.79 Å (2.87 Å). Бензиламіногрупа при атомі C(4) займає екваторіальне положеня (торсійний кут C(2)-C(3)-C(4)-N(2) -169.3(2)°). Атом N(2) має пірамідальну конфігурацію, сума валентних кутів, центрованих на ньому, становить 334°. Бензильна група знаходиться в –*sc*-конформації відносно зв'язку C(3)-C(4) (торсійний кут C(13)-N(2)-C(4)-C(3) -64.8(2)°), що приводить до виникнення помітної стеричної напруги в цьому фрагменті молекули (укорочені внутрішньомолекулярні контакти H(3a)…C(13) 2.85 Å (2.87 Å), H(3a)…H(13b) 2.30 Å (2.34 Å), H(13a)…C(12) 2.67 Å (2.87 Å), H(13b)…C(3) 2.73 Å (2.87 Å)). Ароматичний цикл знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C(4)-N(2) та помітно розвернутий відносно зв'язку N(2)-C(13) (торсійні кути C(4)-N(2)-C(13)-C(14) 177.1(2)°, N(2)-C(13)-C(14)-C(15) -75.4(2)°).

В кристалі молекули **4.18** утворюють нескінчені ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку [0 0 1] за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N(2)-H…O(1)' (x, 1.5-y, 0.5+z) H…O 2.25 Å N-H…O 170° та C-H…π взаємодії з потрійним зв'язком нітрильної групи (C(1)-H…N(3)' (x, 1.5-y, -0.5+z) H…N 2.58 Å C-H…N 133° и C(1)-H…C(12)' (π) (x, 1.5-y, -0.5+z) H…π 2.75 Å C-H…π 157°). Також у кристалі знайдений укорочений міжмолекулярний контакт H(5a)…H(8c)' (1-x, -0.5+y, 0.5-z) 2.31 Å (2.34 Å).

Таблиця 5.1.

Координати (×10^4) та еквівалентні ізотропні теплові параметри (Å^2×10^3) атомів в структурі 4.18

	x	y	z	U(eq)
O(1)	3404(1)	8125(1)	93(1)	77(1)
O(2)	4047(1)	7927(1)	1847(1)	77(1)
O(3)	2374(1)	5318(1)	31(1)	88(1)
N(1)	2663(1)	6949(1)	1141(1)	56(1)
N(2)	1873(1)	5474(1)	3387(1)	64(1)
N(3)	847(2)	8155(2)	2749(1)	88(1)
C(1)	2009(1)	6412(2)	244(1)	64(1)
C(2)	964(1)	6253(2)	481(1)	70(1)
C(3)	979(1)	5599(2)	1506(1)	69(1)
C(4)	1686(1)	6178(1)	2432(1)	54(1)
C(5)	2726(1)	6371(1)	2152(1)	58(1)
C(6)	3387(1)	7710(2)	954(1)	62(1)
C(7)	4928(2)	8686(2)	1867(2)	82(1)
C(8)	5440(2)	8604(2)	3027(2)	117(1)
C(9)	4558(2)	9877(2)	1568(2)	121(1)
C(10)	5601(2)	8220(2)	1165(2)	117(1)
C(11)	3237(2)	5333(2)	-453(2)	111(1)
C(12)	1220(1)	7308(2)	2606(1)	62(1)
C(13)	1005(2)	5237(2)	3873(2)	78(1)
C(14)	1329(1)	4453(2)	4812(2)	66(1)
C(15)	1492(2)	3310(2)	4651(2)	88(1)
C(16)	1766(2)	2576(2)	5490(3)	106(1)
C(17)	1874(2)	2973(3)	6498(2)	110(1)
C(18)	1725(2)	4106(3)	6679(2)	102(1)
C(19)	1454(2)	4844(2)	5833(2)	82(1)

Таблиця 5.2.

Довжини зв'язків (Å) в структурі 4.18

O(1)-C(6)	1.211(2)	O(2)-C(6)	1.333(2)
O(2)-C(7)	1.473(2)	O(3)-C(11)	1.414(2)
O(3)-C(1)	1.414(2)	N(1)-C(6)	1.371(2)
N(1)-C(1)	1.450(2)	N(1)-C(5)	1.452(2)
N(2)-C(13)	1.449(2)	N(2)-C(4)	1.457(2)
N(3)-C(12)	1.140(2)	C(1)-C(2)	1.501(2)
C(2)-C(3)	1.518(2)	C(3)-C(4)	1.529(2)
C(4)-C(12)	1.495(2)	C(4)-C(5)	1.522(2)
C(7)-C(10)	1.494(3)	C(7)-C(9)	1.502(3)
C(7)-C(8)	1.519(3)	C(13)-C(14)	1.510(2)
C(14)-C(19)	1.367(3)	C(14)-C(15)	1.375(3)
C(15)-C(16)	1.371(3)	C(16)-C(17)	1.356(4)
C(17)-C(18)	1.365(4)	C(18)-C(19)	1.381(3)

Таблиця 5.3.

Валентні кути (град.) в структурі 4.18

C(6)-O(2)-C(7)	121.9(1)	C(11)-O(3)-C(1)	114.6(2)
C(6)-N(1)-C(1)	118.9(1)	C(6)-N(1)-C(5)	122.4(1)
C(1)-N(1)-C(5)	115.6(1)	C(13)-N(2)-C(4)	116.5(2)
O(3)-C(1)-N(1)	111.4(2)	O(3)-C(1)-C(2)	107.3(1)
N(1)-C(1)-C(2)	109.8(1)	C(1)-C(2)-C(3)	112.3(2)
C(2)-C(3)-C(4)	110.8(1)	N(2)-C(4)-C(12)	112.5(1)
N(2)-C(4)-C(5)	105.2(1)	C(12)-C(4)-C(5)	109.4(1)
N(2)-C(4)-C(3)	112.8(1)	C(12)-C(4)-C(3)	107.0(1)
C(5)-C(4)-C(3)	110.0(1)	N(1)-C(5)-C(4)	112.3(1)
O(1)-C(6)-O(2)	125.7(2)	O(1)-C(6)-N(1)	123.8(2)
O(2)-C(6)-N(1)	110.5(2)	O(2)-C(7)-C(10)	110.2(2)

O(2)-C(7)-C(9)	109.2(2)	C(10)-C(7)-C(9)	113.0(2)
O(2)-C(7)-C(8)	101.0(2)	C(10)-C(7)-C(8)	110.9(2)
C(9)-C(7)-C(8)	112.0(2)	N(3)-C(12)-C(4)	178.2(2)
N(2)-C(13)-C(14)	109.1(2)	C(19)-C(14)-C(15)	118.4(2)
C(19)-C(14)-C(13)	121.7(2)	C(15)-C(14)-C(13)	119.9(2)
C(16)-C(15)-C(14)	121.0(2)	C(17)-C(16)-C(15)	120.0(2)
C(16)-C(17)-C(18)	120.1(2)	C(17)-C(18)-C(19)	119.7(2)
C(14)-C(19)-C(18)	120.8(2)		

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні здійснено дизайн нових біциклічних аналогів ніпекотинової кислоти на основі ряду азабіциклоалканових систем та розроблено ефективні препаративні підходи до сполук такого типу.

1. Застосування модифікованої реакції Сіммонса – Сміта для побудови циклопропанового циклу дає можливість отримати *цис*- та *транс*-ізомери *N*-Boc-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-4-карбонової кислоти.
2. Відпрацьовано новий ефективний препаративний метод синтезу 3,4-метаноніпекотинової кислоти(3-азабіцикло[4.1.0]гептан-1-карбонової кислоти) за допомогою модифікованої реакції Сіммонса-Сміта.
3. Здійснено синтез *N*-Boc-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-5-карбонової кислоти за допомогою нового перегрупування похідної 1-окса-6-азаспіро[2.5]октану.
4. Встановлено, що внутрішньомолекулярна диференціація функціональних груп є ефективною стратегією для препаративного одержання нових біциклічних β-амінокислот – аналогів ніпекотинової кислоти: 3-аза-біцикло[3.1.1]гептан-1-карбонової, 2-азабіцикло[2.2.2]октан-4-карбонової та 2-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-карбонової кислот.
5. Було одержано оптично чисту (1*S*,4*S*)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонову кислоту з використанням одноколбової послідовності «реакція Штрекера – внутрішньомолекулярна нуклеофільна циклізація» як ключової стадії синтезу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Juaristi E. Enantioselective synthesis of β-amino acids. 2nd ed. / E. Juaristi, V. A. Soloshonok. – New York: Wiley-VCH, 2005. – 634 p.

2. Synthesis of Fluorinated β-Amino Acids / K. Mikami [et al.] // Synthesis. – 2011. – P. 3045−3079.

3. Recent advances in the catalytic asymmetric synthesis of β-amino acids / B. Weiner [et al.] // Chemical Society Reviews. – 2010. – Vol. 39. – P. 1656−1691.

4. Acena J. L. Recent Developments in the Synthesis of Fluorinated β-Amino Acids / J. L. Acena, A. Simon-Fuentes, S. Fustero // Current Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 14. – P. 928−949.

5. Sleebs B. E. Recent advances in stereoselective synthesis and application of β-amino acids / B. E. Sleebs, T. T. Van Nguyen, A. B. Hughes // Organic Preparations and Procedures International. – 2009. – Vol. 41. – P. 429−478.

6. Hughes A. B. Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry / A. B. Hughes. – Weinheim (Germany): Wiley-VCH. – 2009. – Vol. 1. – P. 291−365.

7. Schmuck C. Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications / C. Schmuck, H. Wennemers. – Weinheim (Germany): Wiley-VCH. – 2004. – P. 63–89.

8. Ballard C. E. Recent Developments in Depsipeptide Research / C. E. Ballard, H. Yu, B. Wang // Current Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 9. – P. 471–498.

9. Beta-amino acids: versatile peptidomimetics / D. L. Steer [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 9. – P. 811–822.

10. Seebach D. The World of β- and γ-Peptides Comprised of Homologated Proteinogenic Amino Acids and Other Components / D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum // Chemistry & Biodiversity. – 2004. – Vol. 1. – P. 1111–1239.

11. Cheng R. P. beta-Peptides: from structure to function / R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado // Chemical Reviews. – 2001. – Vol. 101. – P. 3219–3232.

12. DeGrado W. F. The twists and turns of beta-peptides / W. F. DeGrado, J. P. Schneider, Y. J. Hamuro // Journal of Peptide Research. – 1999. – Vol. 54. – P. 206–219.

13. A Field Guide to Foldamers / D. J. Hill [et al.] // Chemical Reviews. – 2001. – Vol. 101. – P. 3893–4011.

14. Structural Chemistry of Peptides Containing Backbone Expanded Amino Acid Residues: Conformational Features of β, γ, and Hybrid Peptides / P. G. Vasudev [et al.] // Chemical Reviews. – 2011. – Vol. 111. – P. 657–687.

15. Vagner J. Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery / J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby // Current Opinion in Chemical Biology. – 2008. – Vol. 12. – P. 292–296.

16. Janecka A. Conformationally Restricted Peptides as Tools in Opioid Receptor Studies / A. Janecka, R. Kruszynski // Current Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 12. – P. 471–481.

17. Conformationally rigid cyclic α-amino acids in the design of peptidomimetics, peptide models and biologically active compounds / I. V. Komarov [et al.] // Russian Chemical Reviews. – 2004. – Vol. 73. – P. 785–810.

18. Gellman S. H. Foldamers: A manifesto // Accounts of Chemical Research. – 1998. – Vol. 31. – P. 173–180.

19. Soloshonok V. A. Highly Diastereoselective Michael Addition Reactions between Nucleophilic Glycine Equivalents and β-substituted-α,β-Unsaturated Carboxylic acid Derivatives a General Approach to the Stereochemically Defined and Sterically χ-Constrained α-Amino Acids // Current Organic Chemistry. – 2002. – Vol. 6. – P. 341–364.

20. Cativiela C. Recent progress on the stereoselective synthesis of cyclic quaternary α-amino acids / C. Cativiela, M. Ordóñez // Tetrahedron: Asymmetry. – 2009. – Vol. 20. – P. 1–63.

21. Trabocchi A. Structural diversity of bicyclic amino acids / A. Trabocchi, D. Scarpi, A. Guarna // Amino acids. – 2008. – Vol. 34. – P. 1–24.

22. Bicyclic Conformationally Restricted Diamines / O. O. Grygorenko [et al.] // Chemical Reviews. – 2011. – Vol. 111. – P. 5506–5568.

23. Hanessian S. The Practice of Ring Constraint in Peptidomimetics Using Bicyclic and Polycyclic Amino Acids / S. Hanessian, L. Auzzas // Accounts of Chemical Research. – 2008. – Vol. 41. – P. 1241–1251.

24. Maity P. Enantio- and diastereoselective syntheses of cyclic Calpha-tetrasubstituted alpha-amino acids and their use to induce stable conformations in short peptides / P. Maity, B. König // Biopolymers. – 2008. – Vol. 90. – P. 8–27.

25. Formation of Short, Stable Helices in Aqueous Solution by β-Amino Acid Hexamers / D. H. Appella [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – Vol. 121. – P. 2309–2310.

26. Raguse T. L. Environment-Independent 14-Helix Formation in Short β-Peptides: Striking a Balance between Shape Control and Functional Diversity / T. L. Raguse, J. R. Lai, S. H. Gellman // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – Vol. 125. – P. 5592–5593.

27. Residue-based control of helix shape in β-peptide oligomers / D. H. Appella [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 387. – P. 381–384.

28. 10-Helical conformations in oxetane β-amino acid hexamers / T. D. W. Claridge [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2001. – Vol. 42. – P. 4251–4255.

29. Stereochemical Control of Hairpin Formation in β-Peptides Containing Dinipecotic Acid Reverse Turn Segments / Y. J. Chung [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Vol. 122. – P. 3995–4004.

30. A β-Peptide Reverse Turn that Promotes Hairpin Formation / Y. J. Chung [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1998. – Vol. 120. – P. 10555–10556.

31. (+)- and (−)-2-Aminocyclobutane-1-carboxylic Acids and Their Incorporation into Highly Rigid β-Peptides: Stereoselective Synthesis and a Structural Study / S. Izquieiro [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 70. – P. 7963–7971.

32. Banerjee A. Stereochemistry of Peptides and Polypeptides Containing Omega Amino Acids / A. Banerjee, P. Balaram // Current Science. – 1997. – Vol. 73. – P. 1067–1077.

33. Yang C.-H. One pot multiple-steps reactions of allyl azide and alkenes carrying electron-withdrawing groups / C.-H.Yang, H.-J. Shen // Tetrahedron Letters. – 1993. – Vol. 34. – P. 4051–4054.

34. Medda A. K. 3,4-Methano-β-Proline: A Conformationally Constrained β-Amino Acid / A. K. Medda, H.-S. Lee // Synlett. – 2009. – P. 921–924.

35. Synthesis of 3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylic acid / C. Napolitano [et al.] // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 5492–5497.

36. 6-(3,4-Dichlorophenyl)-1-[(Methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane: A New Potent and Selective Triple Reuptake Inhibitor / F. Micheli [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53. – P. 4989–5001.

37. Albertson N. F. Piperidines and Azabicyclo Compounds. I. Via Michael Condensations // Journal of the American Chemical Society. – 1950. – Vol. 72. – P. 2594–2599.

38. *N*-phenylsubstituted pyrrolidines, piperidines and azabicyclics by a tandem reduction-double reductive amination reaction / R. A. Bunce [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2003. – Vol. 40. – P. 113–120.

39. General Entry to Asymmetric One-Pot [N+2+n]-Cyclization for the Synthesis of Three- to Seven-Membered Azacycloalkanes / S. Harada [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 77. – P. 7212−7222.

40. Henecka H. Zur Kenntnis der β-Dicarbonyl-Verbindungen, VII. Mitteil.: Synthese von Derivaten des Piperidins, ausgehend von Michael-Addukten von β-Dicarbonyl-Verbindungen // Chemische Berichte. – 1949. – Vol. 82. – P. 104–112.

41. Asymmetric Tandem Michael Addition − Wittig Reaction to Cyclohexenone Annulation / Y. Liu [et al.] // Organic Letters. – 2009. – Vol. 11. – P. 2848–2851.

42. The development of a practical synthesis of the potent and selective somatostatin sst3 receptor antagonist [4-(3,4-difluorophenyl)-piperazine-1-yl]-{(4*S*,4a*S*,8a*R*)-2[(*S*)-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-methylpropyl]-decahydroisoquinoline-4-yl}-methanone (NVP-ACQ090) / M. Bänziger [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2003. – Vol. 14. – P. 3469–3477.

43. Decahydroisoquinoline derivatives as novel non-peptidic, potent and subtype-selective somatostatin sst(3) receptor antagonists / T. Troxler [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – Vol. 20. – P. 1728–1734.

44. Organocatalytic Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction of Electron-Deficient Dienes and Crotonaldehyde / J.-L. Li [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2010. – Vol. 49. – P. 6418–6420.

45. A double Mannich approach to the synthesis of substituted piperidones – application to the synthesis of substituted E-ring analogues of methyllycaconitine / Y. Chan [et al.] // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 7179–7191.

46. Wiley R. A. Influence of stereochemistry and lipophilicity on biological activity of some ganglionic blocking agents / R. A. Wiley, B. A. Faraj, A. Jantz / Journal of Medicinal Chemistry. – 1972. – Vol. 15. – P. 374–378.

47. Weinstein B. Cycloaddition reactions of *N*-methyl-1,2-dihydropyridine / B. Weinstein, L.-C. C. Lin, F. W. Fowler // Journal of Organic Chemistry. – 1980. – Vol. 45. – P. 1657–1661.

48. 3-Alkyl 1,6-dihydropyridines from 3-alkyl 5,6-dihydropyridinium salts. Implications in the biosynthesis of some macrocyclic marine alkaloids / L.Gil [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1995. – Vol. 36. – P. 707–710.

49. Synthesis and biological activity of 1,2,4-oxadiazole derivatives: highly potent and efficacious agonists for cortical muscarinic receptors / L. J. Street [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – Vol. 33. – P. 2690–2697.

50. Synthesis of vinca alkaloids and related compounds XLVII synthesis of (+)- and (-)-deethylcatharanthine / C. Szántay [et al.] // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46. – P. 1687–1710.

51. Synthesis and Oxidative Fragmentation of Catharanthine Analogs. Comparison to the Fragmentation – Coupling of Catharanthine and Vindoline / R. J. Sundberg [et al.] // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 6259–6292.

52. Feldman K. S. Extending Pummerer reaction chemistry. Examination of the prospects for forming vicinal quaternary carbon centers / K. S. Feldman, A. Y. Nuriye // Tetrahedron Letters. – 2009. – Vol. 50. – P. 1914–1916.

53. Synthesis of 5-homoshikimic acid and some fluorinated derivatives as potential inhibitors of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase / M. M. Campbell [et al.] // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48. – P. 8751–8774.

54. Campbell M. M. Synthesis of methyl (−)-homogabaculinate and a carba analogue of 5-enolpyruvylshikimic acid / M. M. Campbell, M. Sainsbury, P. A. Searle // Tetrahedron Letters. – 1992. – Vol. 33. – P. 3181–3184.

55. Synthesis of (±)-homogabaculine and (±)-homoshikimic acid / M. M. Campbell [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1991. – Vol. 32. – P. 951–954.

56. Stereospecific synthesis of new 2,3,4,5-piperidinetetracarboxylic acids and 2,3,5-piperidinetricarboxylic acids / Y. Arakawa [et al.] // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59. – P. 7555–7563.

57. Raucher S. Total synthesis of (+)-catharanthine / S. Raucher, B. L. Bray // Journal of Organic Chemistry. – 1985. – Vol. 50. – P. 3236–3237.

58. Raucher S. Synthesis of (.+-.)-catharanthine, (+)-anhydrovinblastine, and (-)-anhydrovincovaline / S. Raucher, B. L. Bray, R. F. Lawrence // Journal of the American Chemical Society. – 1987. – Vol. 109. – P. 442–446.

59. Synthesis of vinca alkaloids and related compounds XLVIII synthesis of (+)-catharanthine and (±)-allocatharanthine / C. Szántay [et al.] // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46. – P. 1711–1732.

60. Bayly A. R. Design and Synthesis of a Prototype Scaffold for Five-Residue α-Helix Mimetics / A. R. Bayly, A. J. P. White, A. C. Spivey // European Journal of Organic Chemistry. – 2013. – P. 5566–5569.

61. Synthesis and study of *N*-substituted 1,2-dihydropyridines / P. Beeken [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 1979. – Vol. 101. – P. 6677–6682.

62. Sundberg R. J. Synthesis and Diels-Alder reactions of *N*-carbalkoxy-dihydropyridines. Substituent effects on the regiochemistry of reduction of *N*-

carbalkoxypyridinium ions / R. J. Sundberg, G. Hamilton, C. Trindle // Journal of Organic Chemistry. – 1986. – Vol. 51. – P. 3672–3679.

63. Raucher S. Preparation and Diels-Alder reaction of *N*-carbomethoxy-5-ethyl-1.2-dihydropyridine: An approach for the synthesis of catharanthine / S. Raucher, R. F. Lawrence // Tetrahedron Letters. – 1983. – Vol. 24. – P. 2927–2930.

64. Synthesis of chiral isoquinuclidines and determination of their absolute configuration / M. Mehmandoust [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1988. – Vol. 29. – P. 4423–4426.

65. Synthesis of a 5-methylene analogue of 5-enolpyruvylshikimic acid / M. Campbell [et al.] // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48. – P. 9363–9372.

66. Asymmetric Diels–Alder Reaction of Aminodienes with a Nonracemic Acrylate Bound to Rink Resin: A Comparison of These Reactions with Their Solution-State Analogues / O. Songis [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2008. – P. 308–318.

67. Asymmetric Diels–Alder Cycloaddition of 1-Aminocyclohexadiene to Chiral Acrylate: Synthesis of Enantiopure Bridgehead-Aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic Acid Derivatives / O. Songis [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2007. – P. 3166–3172.

68. An efficient synthesis of chiral isoquinuclidines by Diels–Alder reaction using Lewis acid catalyst / M. Hirama [et al.] // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 7618–7624.

69. Asymmetric Cycloaddition of 1,2-Dihydropyridine Derivatives in the Presence of Lewis Acids / M. Hirama [et al.] // Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 37. – P. 924–925.

70. Morelli J.-F. New synthetic approaches to the oxahydrindane subunit of avermectins / J.-F. Morelli, A. Pouilhès, Y. Langlois / Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – P. 5195–5216.

71. New enantiomerically pure 1,2-dihydropyridine and its use for construction of optically active 2-azabicyclo[2.2.2]octane / Y. Matsumura [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2000. – Vol. 41. – P. 7685–7689.

72. A Practical Synthesis of (−)-Oseltamivir / N. Satoh [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2007. – Vol. 46. – P. 5734–5736.

73. A practical synthesis of (−)-oseltamivir / N. Satoh [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 3239–3245.

74. Discovery of aminopiperidine-based Smac mimetics as IAP antagonists / E. J. Hennessy [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22. – P. 1690–1694.

75. Stereospecific Synthesis of New 4-Amino-1,2,3-cyclohexanetricarboxylic Acids and 4-Amino-1,3-cyclohexanedicarboxylic Acids / Y. Arakawa [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2005. – Vol. 53. – P. 81–85.

76. Jana G. K. Reductive Heck coupling: an efficient approach toward the iboga alkaloids. Synthesis of ibogamine, epiibogamine and iboga analogs / G. K. Jana, S. Sinha // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – P. 1671–1674.

77. Jana G. K. Synthesis of iboga alkaloids by Pd-catalyzed heteroannulation of 2-iodoaniline with an internal alkyne as the key step / G. K. Jana, S. Sinha // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – P. 1441–1443.

78. Paul S. Synthesis of new series of iboga analogues / S. Paul, S. Pattanayak, S. Sinha // Tetrahedron Letters. – 2011. – Vol. 52. – P. 6166–6169.

79. Novel 5-HT3 antagonists. Indole oxadiazoles / C. J. Swain [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1991. – Vol. 34. – P. 140–151.

80. Discovery and activity of (1*R*,4*S*,6*R*)-*N*-[(1*R*)-2-[4-cyclohexyl-4-[[(1,1-dimethyl-ethyl)amino]carbonyl]-1-piperidinyl]-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-oxoethyl]-2-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane-6-carboxamide (3, RY764), a potent and selective melanocortin subtype-4 receptor agonist / Z. Ye [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – Vol. 15. – P. 3501–3505.

81. Synthesis and evaluation of a novel 2-azabicyclo[2.2.2]octane class of long chain fatty acid elongase 6 (ELOVL6) inhibitors / T. Sasaki [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17. – P. 5639–5647.

82. Willstätter R. Ueber Hydroecgonidin // Chemische Berichte. – 1897. – Vol. 30. – P. 702–721.

83. Lossen W. Ueber das Cocaïn // Justus Liebig's Annalen der Chemie. – 1865, – 133, –351–371.

84. Merck C. H. Zur Kenntniss des Ecgonins // Chemische Berichte. – 1886. – Vol. 19. – P. 3002–3003.

85. Synthesis of novel halo and tosyloxy nortropane derivatives as efficient precursors for the one-step synthesis of the dopamine transporter PET ligand [(18)F]FECNT / J. Pijarowska-Kruszyna [et al.] // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 2014. – Vol. 57. – P. 148–157.

86. Synthesis, radiosynthesis and first in vitro evaluation of novel PET-tracers for the dopamine transporter: [^{11}C]IPCIT and [^{18}F]FE@IPCIT / C. Rami-Mark [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21. – P. 7562–7569.

87. Synthesis and monoamine transporter affinity of 3′-analogs of 2-β-carbomethoxy-3-β-(4′-iodophenyl)tropane (β-CIT) / F. Bois [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2004. – Vol. 14. – P. 2117–2120.

88. An improved procedure for the synthesis of anhydroecgonine methyl ester / C. R. Holmquist [et al.] // Organic Preparations and Procedures International. – 1997. – Vol. 29. – P. 308–311

89. Einhorn A. Weitere Untersuchungen über das Cocaïn // Chemische Berichte. – 1888. – Vol. 21. – P. 3029–3044.

90. An Improved Synthesis of (+)-2-Tropinone / C. Zhang [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1997. – Vol. 62. – P. 7888–7889.

91. Lin R. Enantiospecific Synthesis of Natural (−)-Cocaine and Unnatural (+)-Cocaine from D- and L-Glutamic Acid / R. Lin, J. Castells, H. Rapoport // Journal of Organic Chemistry. – 1998. – Vol. 63. – P. 4069–4078.

92. Enantioselective syntheses of both enantiomers of *cis*-pyrrolidine 225H / H. Shu [et al.] // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 4428–4433.

93. Findlay S. P. The Structure of Anhydroecgonine Ethyl Ester // Journal of the American Chemical Society. – 1953. – Vol. 75. – P. 1033–1035.

94. 3-Substituted Tropane Derivatives. I. The Synthesis and Stereochemistry of the Tropane-3-carboxylic Acids and Their Esters. A Comparison of Positional Isomers in the Tropane Series / C. L. Zirkle [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1962. – Vol. 27. – P. 1269–1279.

95. von Braun J. Umwandlung des Cocains in neue, physiologisch wirksame Substanzen / J. von Braun, E. Müller // Chemische Berichte. – 1918. – Vol. 51. – P. 235–252.

96. Gadamer J. Beiträge zur Kenntnis des Ekgonins / J. Gadamer, C. John // Archiv der Pharmazie. – 1921. – Vol. 259. – P. 227–244.

97. Synthesis of 2-(3-Substituted-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]-octanes and 2α-(3-Substituted-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enes as Potential Muscarinic Agonists / D. J. Triggle [et al.] // Pharmaceutical Research. – 1992. – Vol. 9. – P. 1474–1479

98. Thompson P. E. Fmoc-protected tropane-based amino acids for peptide structure-function studies / P. E. Thompson, M. T. W. Hearn // Tetrahedron Letters. – 1997. – Vol. 38. – P. 2907–2910.

99. Synthesis and nicotinic acetylcholine receptor binding affinities of 2- and 3-isoxazolyl-8-azabicyclo[3.2.1]octanes / J. Cheng [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2004. – Vol. 14. – P. 1775–1778.

100. Grundmann C. Ein Neuer Synthetischer Weg In Die Tropan-Reihe / C. Grundmann, G. Ottmann // Justus Liebig's Annalen der Chemie. – 1957. – Vol. 605. – P. 24–32.

101. Synthesis of 3-arylecgonine analogs as inhibitors of cocaine binding and dopamine uptake / R. H. Kline [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – Vol. 33. – P. 2024–2027.

102. Skeletal diversity construction via a branching synthetic strategy / E. E. Wyatt [et al.] // Chemical Communications. – 2006. – P. 3296–3298.

103. Betz W. Notiz über eine ergiebige Methode zur Darstellung von Cycloheptatrien-(2.4.6)-carbonsäure-(1) / W. Betz, J. Daub // Chemische Berichte. – 1972. – Vol. 105. – P. 1778–1779.

104. Findlay S. P. Concerning 2-Carbomethoxytropinone // Journal of Organic Chemistry. – 1957. – Vol. 22. – P. 1385–1394.

105. Majewski M. Stereoselective deprotonation of tropinone and reactions of tropinone lithium enolate / M. Majewski, G.-Z. Heng // Canadian Journal of Chemistry. – 1992. – Vol. 70. – P. 2618–2626.

106. Majewski M. Synthesis of Tropane Alkaloids via Enantioselective Deprotonation of Tropinone / M. Majewski, R. Lazny // Journal of Organic Chemistry. – 1995. – Vol. 60. – P. 5825–5830.

107. Novel asymmetric dealkoxycarbonylation of 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]-octane-2,4-dicarboxylates using porcine liver esterase: A new route to (−)-anhydroecgonine methyl ester / M. Node [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1999. – Vol. 40. – P. 5357–5360.

108. A new divergent synthesis of (+)- and (−)-ferruginine utilizing PLE-catalyzed asymmetric dealkoxycarbonylation / T. Katoh [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Vol. 13. – P. 2351–2358.

109. Albrecht U. Synthesis of Tropinones by Cyclization of 1,3-Bis-Silyl Enol Ethers with Iminium Triflates / U. Albrecht, H. Armbrust, P. Langer // Synlett. – 2004. – Vol. – P. 143–145.

110. Enantioselectivity of cocaine recognition sites: binding of (1*S*)- and (1*R*)-2.beta.-carbomethoxy-3.beta.-(4-iodophenyl)tropane (.beta.-CIT) to monoamine transporters / S. Wang [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1993. – Vol. 36. – P. 1914–1917.

111. Synthesis of the 2,3α- and 2,3-Isomers of 3-(*p*-Substituted phenyl)tropane-2-carboxylic Acid Methyl Esters / K. I. Keverline [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1995. – Vol. 36. – P. 3099–3102.

112. Synthesis and ligand binding of tropane ring analogues of paroxetine / K. I. Keverline-Frantz [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 41. – P. 247–257.

113. Davies H. M. L. Synthesis of (.+-.)-ferruginine and (.+-.)-anhydroecgonine methyl-ester by a tandem cyclopropanation/Cope rearrangement / H. M. L. Davies, E. Saikali, W. B. Young // Journal of Organic Chemistry. – 1991. – Vol. 56. – P. 5696–5700.

114. Davies H. M. L. Enantioselective synthesis of tropanes by reaction of rhodium-stabilized vinylcarbenoids with pyrroles / H. M. L. Davies, N. J. Huby // Tetrahedron Letters. – 1992. – Vol. 33. – P. 6935–6938.

115. Enantioselective Synthesis of Functionalized Tropanes by Rhodium(II) Carboxylate-Catalyzed Decomposition of Vinyldiazomethanes in the Presence of Pyrroles / H. M. L. Davies [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1997. – Vol. 62. – P. 1095–1105.

116. Reddy R. P. Asymmetric Synthesis of Tropanes by Rhodium-Catalyzed [4 + 3] Cycloaddition / R. P. Reddy, H. M. L. Davies // Journal of the American Chemical Society. – 2007. – Vol. 129. – P. 10312–10313.

117. Enantiospecific Synthesis of (+)- and (−)-Ferruginine from l-Glutamic Acid. Synthesis of Tropanes via Intramolecular Iminium Ion Cyclization / A. S. Hernández [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1996. – Vol. 61. – P. 314–323.

118. A formal total synthesis of (±)-ferruginine by Pd-catalyzed intramolecular aminocarbonylation / W.-H. Ham [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1997. – Vol. 38. – P. 3247–3248.

119. Córdova A. Concise Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Biologically Active Tropane Alkaloids / A. Córdova, S. Lin, A. Tseggai // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2012. – Vol. 354. – P. 1363–1372.

120. Neipp, C. E.; Martin, S. F. A ring-closing olefin metathesis approach to bridged azabicyclic structures / Tetrahedron Letters. – 2002, – 43, –1779–1782.

121. Neipp C. E. Synthesis of Bridged Azabicyclic Structures via Ring-Closing Olefin Metathesis / C. E. Neipp, S. F. Martin // Journal of Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 68. – P. 8867–8878.

122. Compounds Affecting the Central Nervous System. 4. 3.beta.-Phenyltropane-2-carboxylic Esters and Analogs / R. L. Clarke [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1973. – Vol. 16. – P. 1260–1267.

123. [^{11}C]β-CIT, a cocaine analogue. Preparation, autoradiography and preliminary PET investigations / L. Müller [et al.] // Nuclear Medicine and Biology. – 1993. – Vol. 20. – P. 249–255.

124. Striatal uptake of a novel PET ligand, [18F]β-CFT, is reduced in early Parkinson's disease / J. O. Rinne [et al.] // Synapse. – 1999. – Vol. 31. – P. 119–124.

125. Synthesis and biodistribution of [18F]FE@CIT, a new potential tracer for the dopamine transporter / M. Mitterhauser [et al.] // Synapse. – 2005. – Vol. 55. – P. 73–79.

126. Synthesis and monoamine transporter affinity of 2β-carbomethoxy-3β-(2″-, 3″- or 4″-substituted) biphenyltropanes / G. Tamagnan [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2000. – Vol. 10. – P. 1783–1785.

127. Biaryl Analogues of Conformationally Constrained Tricyclic Tropanes as Potent and Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Their Uptake Inhibition at Monoamine Transporter Sites / J. Zhou [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – Vol. 46. – P. 1997–2007.

128. Tropane-based amino acids for peptide structure-function studies: Inhibitors of platelet aggregation / P. E. Thompson [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1998. – Vol. 8. – P. 2699–2704.

129. Ducrot P.-H. Structure of the Calystegines: New alkaloids of the nortropane family / P.-H. Ducrot, J. Y. Lallemand // Tetrahedron Letters. – 1990. – Vol. 31. – P. 3879–3882.

130. Toward the antibody-catalyzed chemiluminescence. Design and synthesis of hapten / M. Sawa [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1998. – Vol. 8. – P. 647–652.

131. 6β-Acetoxynortropane: A Potent Muscarinic Agonist with Apparent Selectivity toward M2-Receptors / X.-F. Pei [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 41. – P. 2047–2055.

132. Homoepiboxidines: further potent agonists for nicotinic receptors / R. W. Fitch [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2004. – Vol. 12 – P. 179–190.

133. Pham V. C. Methyl (*S*)-Lactate as a Chiral Auxiliary in the Asymmetric Synthesis of Bao Gong Teng A / V. C. Pham, J. L. Charlton // Journal of Organic Chemistry. – 1995. – Vol. 60. – P. 8051–8055.

134. Preparation of novel azabicyclic amines and α7 nicotinic acetylcholine receptor activity of derived aryl amides / D. P. Walker [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45. – P. 247–257.

135. Pandey G. Stereoselective construction of X-azabicyclo[m.2.1]alkanes by [3+2]-cycloaddition of non-stabilized cyclic azomethine ylides: synthesis of enantiopure constrained amino acids and formal total synthesis of optically active epibatidine / G. Pandey, J. K. Laha, G. Lakshmaiah // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – P. 3525–3534.

136. Willstätter R. Synthese des naturlichen Cocains / R. Willstätter, H. Wolfes, R. Mader // Justus Liebig's Annalen der Chemie. – 1923. – Vol. 434. – P. 111–139.

137. Findlay S. P. A Preparation and Certain Properties of 2-Carbomethoxy-N-methylgranatonine // Journal of Organic Chemistry. – 1958. – Vol. 23. – P. 391–394.

138. Alder K. Darstellung der strukturisomeren Methyl-pseudopelletierine / K. Alder, H. Betzing, R. Kuth // Justus Liebig's Annalen der Chemie. – 1959. – Vol. 620. – P. 73–87.

139. von Matkovics B. Über die Reduktion der 2-carbäthoxy-Pseudopelletierine / B. von Matkovics, M. Halmos, I. Weisz // Journal für praktische Chemie. – 1961. – Vol. 12. – P. 290–293.

140. Synthesis and Dopamine Transporter Affinity of 2-(Methoxycarbonyl)-9-methyl-3-phenyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives / Z. Chen [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1996. – Vol. 39. – P. 4744–4749.

141. Cope A. C. Pseudopelletierine / A. C. Cope, H. L. Dryden Jr., C. F. Howell // in Organic Syntheses Collective. – New York: J. Wiley & Sons, 1963. – Vol. 4. – P. 816–819.

142. The norrish type I photo-cleavage of (+)-2β-ethyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one: A short, enantioselective formal synthesis of (−)-Indolizidine 223AB / O. Muraoka [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 1994. – Vol. 5. – P. 317–320.

143. Jerchel D. *N*-Methyl-Oxa-Granatolin / D. Jerchel, H. Weidmann // Justus Liebig's Annalen der Chemie. – 1957. – Vol. 607. – P. 126–131.

144. Oh C.-Y. A formal total synthesis of (±)-anatoxin-a by an intramolecular Pd-catalyzed aminocarbonylation reaction / C.-Y. Oh, K.-S. Kim, W.-H. Ham // Tetrahedron Letters. – 1998. – Vol. 39. – P. 2133–2136.

145. Synthesis and Stereochemistry of Some 3-Azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives / G. F. Vafina [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 39. – P. 49–56.

146. Blicke F. F. Use of 2,6-Disubstituted Cyclohexanones and of Tropinone in the Mannich Reaction / F. F. Blicke, F. J. MacCarty // Journal of Organic Chemistry. – 1959. – Vol. 24. – P. 1379–1380.

147. Synthesis of AE and BE Ring Analogues of the Alkaloid Methyllycaconitine / H. Guthmann [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2009. – P. 1944–1960.

148. Shimizu B. An Approach to Synthesis of Diterpenoid Alkaloids. I. Mannich Reaction of 2,6-Disubstituted Cyclohexanone / B. Shimizu, A. Ogiso, I. Iwai // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1963. – Vol. 11. – P. 333–336.

149. Rapid and efficient entry to substituted 2-succinimidobenzoate-3-azabicyclo-[3.3.1]nonanes: AE-bicyclic analogues of methyllycaconitine / P. A. Coates [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1994. – Vol. 35. – P. 8709–8712.

150. Barker D. Synthesis of simple analogues of methyllycaconitine—an efficient method for the preparation of the **N**-substituted anthranilate pharmacophore / D. Barker, M. A. Brimble, M. D. McLeod // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – P. 5953–5963.

151. Application of a Double Mannich Reaction Using Bis(aminol) Ethers in the Synthesis of AE Ring Analogues of Methyl Lycaconitine / C. Brocke [et al.] // Synlett. – 2004. – P. 2359–2363.

152. Stereoselective Synthesis of 4-Substituted 4-Hydroxypiperidines via Epoxidation-Ring Opening of 4-Methylenepiperidines / V. A. McKay [et al.] // Synlett. – 2010. –P. 2631–2635.

153. $TiCl_4$ induced iminium ion cyclizations of α-cyanoamines / T.-K. Yang [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1989. – Vol. 30. – P. 4973–4976.

154. Goodall K. J. A tandem Diels–Alder/Mannich approach to the synthesis of AE and ABE ring analogues of *Delphinium* alkaloids / K. J. Goodall, M. A. Brimble, D. Barker // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68. – P. 5759–5778.

155. Arias-Pérez M. S. Structural Study of 3-Azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives Functionalized at 1 and/or 9-Positions by Molecular Mechanics Calculations and NMR Spectroscopy / M. S. Arias-Pérez, A. Alejo, A. Maroto // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – P. 13099–13110.

156. Garrido N. A. Enantioselective Synthesis of a (1*R*,5*R*,9*R*)-2-Azabicyclo[3.3.1]-nonane-9-carboxylic Acid with an Embedded Morphan Motif: A Multipurpose Product / N. A. Garrido, C. T. Nieto, D. Díez // Synlett. – 2013. – Vol. 24. – P. 169–172.

157. Prusov E. Synthesis of nitrogen-containing spirocyclic scaffolds via amino-allylation/RCM sequence / E. Prusov, M. E. Maier // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63. – P. 10486–10496.

158. Synthesis and evaluation of heteroaryl substituted diazaspirocycles as scaffolds to probe the ATP-binding site of protein kinases / C. E. Allen [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21. – P. 5707–5724.

159. Quantifying the chemical beauty of drugs / G. R. Bickerton [et al.] // Nature Chemistry. – 2012. – Vol. 4. – P. 90–98.

160. Stammer C. H. Cyclopropane amino acids: 2,3- and 3,4-Methanoamino acids // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46. – P. 2231–2254.

161. Wessjohann L. A. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds / L. A. Wessjohann, W. Brandt // Chemical Reviews. – 2003. – Vol. 103. – P. 1625–1648

162. Aladesanmi A. J. The stem constituents of dysoxylum lenticellare // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – P. 3749–3756.

163. Lenticellarine, a molluscicidal alkaloid from *Dysoxylum lenticellare* / A. J. Aladesanmi [et al.] // Phytochemistry. – 1988. – Vol. 27. – P. 3789–3792.

164. Aladesanmi A. J. Additional alkaloids from the stem of *Dysoxylum lenticellare* / A. J. Aladesanmi, J. J. Hoffmann // Phytochemistry. – 1994. – Vol. 35. – P. 1361–1362.

165. de Meijere A. Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI. Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999. – P. 1–69.

166. Пат. DE2302184, МПК A23K1/17, A61K31/43. Neue penicilline, verfahren zu ihrer herstellung und diese verbindungen enthaltende arzneipraeparate / Fosker G. R., Harbridge J. B., Hubbard R.; applicant Beecham group LTD. № 2302184; заявл. 17.01.1973; опубл. 26.07.1973. – 35 p.

167. Hercouet A. First asymmetric synthesis of (−)-(2*S*,*3*R)-methanoproline / A. Hercouet, B. Bessieres, M. Le Corre // Tetrahedron: Asymmetry. – 1996. – Vol. 7. – P. 1267–1268.

168. Probing the importance of spacial and conformational domains in captopril analogs for angiotensin converting enzyme activity / S. Hanessian [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1998. – Vol. 8. – P. 2123–2128.

169. Mori M. Palladium catalyzed ene-halogenocyclization of α-haloester having internal double bond with the low-valent metal complex / M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – P. 4321–4330.

170. Hanessian S. Optimization of the Catalytic Asymmetric Addition of Nitroalkanes to Cyclic Enones with *trans*-4,5-Methano-L-proline / S. Hanessian, Z. Shao, J. S. Warrier // Organic Letters. – 2006. – Vol. 8. – P. 4787–4790.

171. Catalysis of the Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert Reaction by *cis*- and *trans*-4,5-Methanoprolines: Sensitivity of Proline Catalysis to Pyrrolidine Ring Conformation

/ P. H.-Y. Cheong [et al.] // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2004. – Vol. 346. – P. 1111–1115.

172. Synthesis of (±)-2,3-methanoproline: A novel inhibitor of ethylene biosynthesis / F. L. Switzer [et al.] // Tetrahedron. – 1989. – Vol. 45. – P. 6091–6100.

173. First Intermolecular Cyclopropanation of Fischer Dialkylaminocarbene Complexes. Synthesis of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid Derivatives / F. Aznar [et al.] // Organic Letters. – 2002. – Vol. 24. – P. 4273–4276.

174. Gentile G. The Synthesis of Enantiopure ω-Methanoprolines and ω-Methanopipecolic Acids by a Novel Cyclopropanation Reaction: The “Flattering” of Proline / G. Gentile, S. Hanessian, U. Reinhold // Angewandte Chemie International Edition. – 1997. – Vol. 36. – P. 1881–1884.

175. A scalable synthesis of (1*R*,3*S*,5*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-azabicyclo-[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid / G. Wang [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – P. 6722–6724.

176. Preparation of Saxagliptin, a Novel DPP-IV Inhibitor / S. A. Savage [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2009. – Vol. 13. – P. 1169–1176.

177. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes / D. J. Augeri [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – 48. – P. 5025–5037.

178. Oliveira D. F. Efficient and Expeditious Protocols for the Synthesis of Racemic and Enantiomerically Pure Endocyclic Enecarbamates from *N*-Acyl Lactams and *N*-Acyl Pyrrolidines / D. F. Oliveira, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, // Journal of Organic Chemistry. – 1999. – Vol. 64. – P. 6646–6652.

179. 2-(2-Aminothiazol-4-yl)pyrrolidine-based tartrate diamides as potent, selective and orally bioavailable TACE inhibitors / C. Dai [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – Vol. 21. – P. 3172–3176.

180. Design, stereoselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists / M. Asano [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21. – P. 5725–5737.

181. Synthesis of a novel Boc-protected cyclopropane-modified proline analogue / A. V. Tymtsunik [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – P. 3847–3849.

182. Pyrrolidines. II. 1-Substituted 3-Pyrrolidinylmethyl Esters of Disubstituted Acetic and Glycolic Acids / Y.-B. Wu [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1961. – Vol. 26. – P. 1524–1528.

183. A chemoenzymatic approach to the synthesis of enantiomerically pure aza analogues of paraconic acid methyl ester and both enantiomers of methyl β-proline / F. Felluga [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2001. – Vol. 12. – P. 3241–3250.

184. Zoretic P. A. Synthesis of 10-Azaprostaglandin E_1 / P. A. Zoretic, F. Barcelos // Tetrahedron Letters. – 1977. – Vol. 6. – P. 529–532.

185. Highly enantioselective organocatalytic Michael addition of nitroalkanes to 4-oxoenoates / H.-H. Lu [et al.] // Chemical Communications. – 2009. – P. 4251–4253.

186. Synthetic Versatility of N-(Silylmethyl)imines: Water-Induced Generation of N-Protonated Azomethine Ylides of Nonstabilized Type and Fluoride-Induced Generation of 2-Azaallyl Anions / O. Tsuge [et al.] // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1986. – Vol. 59. – P. 2537–2546.

187. Arvanitis E. Enantioselective synthesis of (*S*)-2-(Aminomethyl)butanedioic acid using chiral β-alanine α-enolate equivalents / E. Arvanitis, M. Motevalli, P. B. Wyatt // Tetrahedron Letters. – 1996. – Vol. 37. – P. 4277–4280.

188. First Total Synthesis of (±)-3-Hydroxy-11-norcytisine: Structure Confirmation and Biological Characterization / D. Yohannes [et al.] // Organic Letters. – 2008. – Vol. 10. – P. 5353–5356.

189. Intramolecular 1,6-Addition to 2-Pyridones. Mechanism and Synthetic Scope / T. Gallagher [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 75. – P. 3766–3774.

190. Synthesis of New β-Trifluoromethyl Containing GABA and β-Fluoromethyl Containing *N*-Benzylpyrrolidinones / I. I. Gerus [et al.] // Journal of Fluorine Chemistry. – 2010. – Vol. 131. – P. 224–228.

191. CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. 1. Synthesis and biological evaluation of 5-oxopyrrolidine-3-carboxamide derivatives / S. Imamura [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2004. – Vol. 52. – P. 63–73.

192. Paytash P. L. The Reaction of Itaconic Acid with Primary Amines / P. L. Paytash, E. Sparrow, J. C. Gathe // Journal of the American Chemical Society. – 1950. – Vol. 72. – P. 1415–1416.

193. Stanetty P. Synthesis of Pyrrolo[2,3-d][1,2,3]thiadiazole-6-carboxylates via the Hurd-Mori Reaction. Investigating the Effect of the N-Protecting Group on the Cyclization / P. Stanetty, M. Turner, M. D. Mihovilovic // Molecules. – 2005. – Vol. 10. – P. 367–375.

194. Furukawa J. Synthesis of cyclopropanes by the reaction of olefins with dialkylzinc and methylene iodide / J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura // Tetrahedron. – 1968. – Vol. 24. – P. 53–58.

195. Structure-based design of 7-azaindole-pyrrolidine amides as inhibitors of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type I / E. Valeur [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22. – P. 5909–5914.

196. Intramolecular Cyclizations of alpha-Lithioamine Synthetic Equivalents: Convenient Syntheses of 3-, 5-, and 6-Membered-Ring Heterocyclic Nitrogen Compounds and Elaborations of 3-Membered Ring Systems / P. Beak [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 1994. – Vol. 59. – P. 276–277.

197. An Experimental and Computational Investigation of the Enantioselective Deprotonation of Boc-piperidine / W. F. Bailey [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – Vol. 124. – P. 1889–1896.

198. Rayner P. J. Preparation and Reactions of Enantiomerically Pure α-Functionalized Grignard Reagents / P. J. Rayner, P. O'Brien, R. A. J. Horan // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – Vol. 135. – P. 8071–8077.

199. Enzymatic Removal of Carboxyl Protecting Groups. 1. Cleavage of thetert-Butyl Moiety / M. Schmidt [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 70. – P. 3737–3740.

200. Carbanion halogenations with carbon tetrahalides. alpha-Halo esters / R. T. Arnold, S. T. Kulenovic // Journal of Organic Chemistry. – 1978. – Vol. 43. – P. 3687–3689.

201. Structure Based Drug Design of Crizotinib (PF-02341066), a Potent and Selective Dual Inhibitor of Mesenchymal–Epithelial Transition Factor (c-MET) Kinase and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) / J. J. Cui [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 54. – P. 6342−6346.

202. Пат. WO2010007032, МПК A61K31/454, A61P1/08. Piperidine based ureas as nk1 antagonists / Alvaro G., Cardullo F., Castiglioni E.; applicant Glaxo wellcome MFG PTE LTD. № 2010007032; заявл. 13.07.2009; опубл. 21.01.2010. – 75 p.

203. Stereoselective synthesis of the tetracyclic core of manzamine via the vinylogous amide photocycloaddition cascade / J. D. Winkler [et al.] // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 7045–7056.

204. Sulfur Monoxide Transfer from peri-Substituted Trisulfide-2-oxides to Dienes: Substituent Effects, Mechanistic Studies and Application in Thiophene Synthesis / R. S. Grainger [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2011. – Vol. 133. – P. 5843–5852

205. A Practical Asymmetric Synthesis of Isopropyl (1*R*,2*S*)-Dehydrocoronamate / W. Tang [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2011. – Vol. 15. – P. 1207–1211.

206. Kotha S. Diversity-Oriented Approaches to Unusual α-Amino Acids and Peptides: Step Economy, Atom Economy, Redox Economy, and Beyond / S. Kotha, D. Goyal, A. S. Chavan // Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 78. – P. 12288–12313.

207. Route to three-dimensional fragments using diversity-oriented synthesis / A. W. Hung [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 2011. – Vol. 108. – P. 6799–6804.

208. Diversity-oriented synthesis of bicyclic and tricyclic alkaloids / M. Díaz-Gavilán [et al.] // Chemical Communications. – 2010. – Vol. 46. – P. 776–778.

209. Wipf P. Diversity-Oriented Synthesis of Azaspirocycles / P. Wipf, C. R. J. Stephenson, M. A. A. Walczak // Organic Letters. – 2004. – Vol. 6. – P. 3009–3012.

210. Diversity-Oriented Synthesis of Morpholine-Containing Molecular Scaffolds / C. Lalli [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2009. – Vol. 15. – P. 7871–7875.

211. Synthesis of a 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane-Derived α,β-Diamino Acid / Y. M. Ivon [et al.] // Synthesis. – 2015. – Vo. 47. – P. 1123–1130.

212. De Blieck A. Synthesis of a variety of 2-alkyl-2-azabicyclo[3.1.1]heptane-1-carbonitriles via a dynamic addition-intramolecular substitution sequence / A. De Blieck, C. Stevens // Synlett. – 2011. – P. 1748–1752

213. Stereoselective synthesis of 2,4-methanoproline homologues / O. O. Grygorenko [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17. – P. 252–258.

214. An approach to 2-cyanopyrrolidines bearing a chiral auxiliary / O. O. Grygorenko [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18. – P. 290–297.

215. Synthesis of enantiopure (*R*,*R*)- and (*S*,*S*)-*cis*-2,3-propanoprolines / N. A. Kopylova [et al.] // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – Vol. 21. – P. 2868–2871.

216. Conformationally Restricted Nonchiral Pipecolic Acid Analogues / D. S. Radchenko [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 74. – P. 5541–5544.

217. Casabona D. A new constrained proline analogue with an 8-azabicyclo-[3.2.1]octane skeleton / D. Casabona, A. I. Jiménez, C. Cativiela // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63. – P. 5056–5061.

218. Trifluoromethyl-Substituted Analogues of 1-Aminocyclobutane-1-carboxylic Acid / D. S. Radchenko [et al.] // Synlett. – 2009. – P. 1827–1829.

219. Walley D. R. Lactone Formation Using TMSI / D. R. Walley, J. L. Belletire // Synthetic Communications. – 1984. – Vol. 14. – P. 401–406.

220. Romero J. A. C. Stereochemical Reversal of Nucleophilic Substitution Reactions Depending upon Substituent: Reactions of Heteroatom-Substituted Six-Membered-Ring

Oxocarbenium Ions through Pseudoaxial Conformers / J. A. C. Romero, S. A. Tabacco, K. A. Woerpel // Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Vol. 122. – P. 168–169.

221. RajanBabu T. V. Selective Generation of Free Radicals from Epoxides Using a Transition-Metal Radical. A Powerful New Tool for Organic Synthesis / T. V. RajanBabu W. A. Nugent // Journal of the American Chemical Society. – 1994. – Vol. 116. – P. 986–997.

222. Devin P. Tin-free radical chemistry: intramolecular addition of alkyl radicals to aldehydes and ketones / P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria // Tetrahedron Letters. – 1999. – Vol. 40. – P. 5511–5514.

223. Batey R. A. Organosilane-mediated free radical cyclization reactions employing carbonyl traps / R. A. Batey, D. B. MacKay // Tetrahedron Letters. – 1998. – Vol. 39. – P. 7267–7270.

224. Ma D. Stereospecific synthesis of (1*S*,3*R*)-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid, a selective agonist of metabotropic glutamate receptors / D. Ma, J. Ma, L. Dai // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – Vol. 8. – P. 825–827.

225. Chavan S. P. A chiral pool based approach to antipodes of α-cuparenone / S. P. Chavan, P. B. Lasonkar // Tetrahedron: Asymmetry. – 2012. – Vol. 23. – P. 1496–1500.

226. Gmeiner P. Regioselective Transformation of Malic Acid: A Practical Method for the Construction of Enantiomerically Pure Indolizidines / P. Gmeiner, D. Junge // Journal of Organic Chemistry. – 1995. – Vol. 60. – P. 3910–3915.

227. Integrating the intrinsic conformational preferences of noncoded α-amino acids modified at the peptide bond into the noncoded amino acids database / G. Revilla-López [et al.] // Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. – 2011. – Vol. 79. – P. 1841–1852.

228. NCAD, a Database Integrating the Intrinsic Conformational Preferences of Non-Coded Amino Acids / G. Revilla-López [et al.] // Journal of Physical Chemistry B. – 2010. – Vol. 114. – P. 7413–7422.

229. Water-stable Helical Structure of Tertiary Amides of Bicyclic β-Amino Acid Bearing 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Full Control of Amide Cis-Trans Equilibrium by Bridgehead Substitution / M. Hosoya [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – Vol. 132. – P. 14780–14789.

230. Oligomers of *cis*-β-norbornene amino acid: Formation of β-strand mimetics / S. Chandrasekhar [et al.] // Chemical Communications. – 2006. – P. 1548–1550.

231. Oligomers of beta-Amino Acid Bearing Nonplanar Amides form Ordered Structures / Y. Otani [et al.] // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62. – P. 11635–11644.

232. (*S*)-ABOC: A Rigid Bicyclic β-Amino Acid as Turn Inducer / C. André [et al.] // Organic Letters. – 2012. – Vol. 14. – P. 960–963.

233. Protein Prosthesis: A Nonnatural Residue Accelerates Folding and Increases Stability / U. Arnold [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – Vol. 125. – P. 7500–7501.

234. Protein Prosthesis: A Semisynthetic Enzyme with a β-Peptide Reverse Turn / U. Arnold [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – Vol. 124. – P. 8522–8523.

235. Update 1 of: α,β-Diamino Acids: Biological Significance and Synthetic Approaches / A. Viso [et al.] // Chemical Reviews. – 2011. – Vol. 111. – P. PR1–42.

236. Tam J. P. Synthetic peptide vaccine design: Synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide system // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 1988. – Vol. 85. – P. 5409–5413.

237. Tam J. P. Recent advances in multiple antigen peptides // Journal of Immunological Methods. – 1996. – Vol. 196. – P. 17–32.

238. Pini A. Branched Peptides as Therapeutics / A. Pini, C. Falciani, L. Bracci // Current Protein & Peptide Science. – 2008. – Vol. 9. – P. 468–477.

239. Synthesis of multiple antigenic peptides (MAPs) – strategies and limitations / W. Kowalczyk [et al.] // Journal of Peptide Science. – 2011. – Vol. 17. – P. 247–251.

240. Astruc D. Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics,

Photonics, and Nanomedicine / D. Astruc, E. Boisselier, C. Ornelas // Chemical Reviews. – 2010. – Vol. 110. – P. 1857–1959.

241. Catalytic Peptide Dendrimers / A. Esposito [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2003. – Vol. 12. – P. 1381–1383.

242. Synthesis and Esterolytic Activity of Catalytic Peptide Dendrimers / D. Lagnoux [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2004. – Vol. 10. – P. 1215–1226.

243. Delort E. A Strong Positive Dendritic Effect in a Peptide Dendrimer-Catalyzed Ester Hydrolysis Reaction / E. Delort, T. Darbre, J.-L. Reymond // Journal of the American Chemical Society. – 2004. – Vol. 126. – P. 15642–15643.

244. Douat-Casassus C. Selective Catalysis with Peptide Dendrimers / C. Douat-Casassus, T. Darbre, J.-L. Reymond // Journal of the American Chemical Society. – 2004. – Vol. 126. – P. 7817–7826.

245. Pichlmair, S.; Mereiter, K.; Jordis, U. Synthesis of orthogonally protected 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid – a versatile building block for the synthesis of cocaine analogues / Tetrahedron Letters. – 2004. – Vol. 45. – P. 1481–1483.

246. The synthesis and evaluation of [2.2.1]-bicycloazahydantoins as androgen receptor antagonists / A. Balog [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2004. – Vol. 14. – P. 6107–6111.

247. Synthesis of Epibatidine Analogues Having a 2-Substituted 2-Azabicyclo[2.2.2]octane Skeleton / I. Wauters [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2014. – P. 1296–1304.

248. A Straightforward Entry to 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane-1-carbonitriles in the Synthesis of Novel Epibatidine Analogues / T. Heugebaert [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2010. – P. 1017–1020.

249. Synthesis of 1-azabicyclic systems by double cyclization / M. Oka [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2003. – Vol. 40. – P. 177–180.

250. Rammeloo T. Synthesis of 2,4-Methanoproline Analogues via an Addition−Intramolecular Substitution Sequence / T. Rammeloo, C. V. Stevens, N. De Kimpe // Journal of Organic Chemistry. – 2002. – Vol. 67. – P. 6509–6513.

251. Oka M. The Novel Synthesis of 5-Cyano-1-azabicyclo[3.3.0]octane / M. Oka, Y. Matsumoto, R.Unno // Heterocycles. – 1997. – Vol. 45. – P. 1447–1450.

252. Rammeloo T. A new and short method for the synthesis of 2,4-methanoproline / T. Rammeloo, C. V. Stevens // Chemical Communications. – 2002. – P. 250–251.

253. Grygorenko O. O. A novel approach to 2,4-ethanoproline / O. O. Grygorenko, I. V. Komarov, C. Cativiela // Tetrahedron: Asymmetry. – 2009. – Vol. 20. – P. 1433–1436.

254. Shafran Yu. M. Synthesis and properties of α-aminonitriles / Yu. M. Shafran, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin // Russian Chemical Reviews. – 1989. – Vol. 58. – P. 148–162.

255. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // Acta Crystallographica. Section A. – 2008. – A64. – P. 112–122.

256. Zefirov N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // Journal of Physical Organic Chemistry. – 1990. – Vol. 3. – P. 147–154.

257. Зефиров Ю. В. Ван-дер-Ваальсовы радиусы и их применение в кристаллохимии // Кристаллография. – 1997. – Т. 42. – №5. – С. 936–958.