

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

На правах рукописи

Иванцова Полина Михайловна

**Функционализованные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты:
олигомеризация, перегруппировки, органокаталитические свойства**

02.00.03 – органическая химия

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

Научный руководитель:
доктор химических наук
Кудрявцев Константин Викторович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Введение | 3 |
| Глава 1. Некоторые синтетические трансформации и органокалалитические свойства соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты | 10 |
| 1.1. β -Пролиновые олигопептиды | 10 |
| 1.1.1. Циклоприсоединительная олигомеризация как новый метод синтеза β -пролиновых олигопептидов | 18 |
| 1.1.2. Биологическая активность нового класса β -пролиновых олигопептидов | 35 |
| 1.2. Методы синтеза и каталитическая активность органокалалитаторов на основе 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты | 40 |
| Глава 2. Олигомеризация, перегруппировки и органокалалитические свойства замещённых 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов | 65 |
| 2.1. Синтез новых β -пролиновых олигопептидов на основе 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов методом циклоприсоединительной олигомеризации | 65 |
| 2.2. Исследование новых β -пролиновых олигопептидов методом КД-спектроскопии | 80 |
| 2.3. Структурное исследование β -пролиновых олигопептидов спектральными и расчетными методами | 88 |
| 2.4. Биологическая активность новых <i>N</i> -ацилированных β -пролиновых дипептидов | 98 |
| 2.5. Органокалалитические свойства хиральных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов и β -пролиновых олигопептидов | 103 |
| 2.6. Ульман-подобное аннелирование производных 5-(<i>орто</i> -галогенарил)пирролидин-2-карбоновых кислот как новый эффективный синтез функционализированных 1 <i>H</i> -бензо[<i>b</i>]азепинов | 114 |
| Глава 3. Синтетические методы, физико-химические свойства, спектральные и структурные характеристики соединений | 135 |
| 3.1. Синтетические методы и физико-химические константы, спектральные ЯМР-характеристики полученных соединений | 136 |
| 3.2. Рентгеноструктурное исследование соединений | 181 |
| Заключение | 185 |
| Список сокращений и условных обозначений | 187 |
| Список литературы | 190 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новые органические соединения представляют значительный интерес для создания на их основе инновационных лекарственных препаратов, воздействующих на перспективные биологические мишени. Однако не все структурные классы органических соединений обладают одинаковой привлекательностью для целей создания лекарств с точки зрения современных представлений и концепций медицинской химии, а также требований ведущих фармацевтических компаний, которые базируются на результатах анализа большого массива структурных данных макромолекулярных биологических мишеней и процессах по разработке лекарственных средств на основе низкомолекулярных органических соединений. Некоторые структурные фрагменты встречаются в молекулах лекарственных препаратов и/или соединениях-лидерах значительно чаще остальных, что позволило сформулировать в медицинской химии концепцию *привилегированных структур* (privileged structures). Разработки новых методов синтеза и химических модификаций соединений, содержащих привилегированные структуры, являются актуальными прикладными задачами современной органической химии. Присутствие в биологически активных низкомолекулярных соединениях стереогенных центров требует применения эффективных методов асимметрического органического синтеза для получения целевых соединений. В последние годы интенсивно развиваются органокаталитические методы синтеза сложных хиральных химических соединений, позволяющие избежать загрязнения активных фармацевтических ингредиентов компонентами металлсодержащих катализаторов. Выявление новых органокатализаторов и установление закономерностей органокаталитических процессов, в том числе многокомпонентных, представляют собой важные современные направления развития органической химии.

Степень разработанности темы исследования

Синтетические аналоги природных аминокислот и олигопептидов представляют собой универсальные платформы для создания биологически активных соединений, эффективных лигандов и органокатализаторов органических реакций. Циклическая природная аминокислота *L*-пролин широко применяется в органическом синтезе в качестве органокатализатора или лиганда в структуре катализатора многих асимметрических реакций образования C–C связей. Модификация структуры *L*-пролина, заключающаяся во введении заместителей и/или функциональных групп в различные положения пирролидинового цикла, зарекомендовала себя как направленная методология создания новых биологически активных соединений и улучшенных катализаторов. На основании известных данных о каталитических и биологических свойствах структурно-модифицированных пролинов, в том числе полученных в научном коллективе соискателя, были спланированы новые химические трансформации и каталитические применения соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. Функционализированные 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты были синтезированы стереоселективным 1,3-диполярным циклоприсоединением азометиновых илидов и электронодефицитных алкенов. При помощи разработанных соискателем методов в диссертационной работе были впервые получены хиральные β-пролиновые олигопептиды альтернированного строения с длиной цепи до 10-ти пирролидиновых звеньев включительно; обнаружена и исследована необычная Ульман-подобная трансформация 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов, имеющих электроноакцепторный заместитель в 4-ом положении, в замещённые бензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты; изучена трёхкомпонентная циклизация, индуцируемая только органокатализаторами, содержащими фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. В работе получены новые данные корреляций структура-активность для антипролиферативных свойств функционализированных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов.

Цели и задачи исследования

Цель диссертационного исследования состояла в разработке новых синтетических методов, в том числе асимметрических, позволяющих проводить направленное и эффективное получение ранее не известных органических соединений, содержащих структурные фрагменты привилегированных структур – 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и 1*H*-бензо[*b*]азепина, и исследовании биологической и каталитической активностей синтезированных соединений.

Для достижения заявленной цели решались следующие задачи:

- направленный синтез библиотеки функционализированных мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты;
- изучение антипролиферативной активности синтезированных соединений по отношению к клеточным линиям гормонорезистентного рака простаты и установление соотношений структура-активность;
- исследование каталитической активности мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в асимметрических реакциях образования C–C связей, проходящих с образованием енаминного интермедиата;
- изучение реакционной способности производных 5-(*орто*-галогенарил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в условиях реакции Ульмана.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые получены оптически активные β-пролиновые олигопептиды с числом мономерных звеньев 5-арилпирролидин-2-карбоксилата от семи до десяти и изучено их конформационное поведение в растворе методами спектроскопии кругового дихроизма, ЯМР-спектроскопии и расчётными методами. Определено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров, арильных и *N*-концевых заместителей в β-пролиновых дипептидах на их антипролиферативную активность по отношению к клеткам

гормонорезистентного рака простаты. Впервые изучены каталитические свойства β -пролиновых олигопептидов в реакциях асимметрического образования C–C связей и обнаружен эффект влияния заместителей в арильном фрагменте производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты на энантио- и хемоселективность процессов. Разработан новый эффективный метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов, в том числе оптически активных, с помощью реакции Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе с использованием квантово-механических расчетов изучены три основных степени свободы, которыми обладает β -пролиновый олигопептидный молекулярный каркас, а именно различие между *E,Z*-конфигурациями пептидной связи, конформационные переходы пирролидинового кольца и вращение вокруг связи C ^{β} -C(O) (диэдральный угол ψ). Получены трехмерные модели конформационных изомеров β -пролиновых тетрапептида, пентапептида и октапептида.

Экспериментально установлено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров и арильных и *N*-концевых заместителей в β -пролиновых дипептидах на ингибирование роста клеток рака предстательной железы PC-3 и DU145.

Изучена органокаталитическая активность ряда синтезированных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в асимметрических реакциях Михаэля и Биджинелли. Установлена взаимосвязь между строением β -пролинового органокатализатора и энантио- и хемоселективностью в конкурирующих реакциях Михаэля и трехкомпонентной циклизации.

В диссертационной работе разработан новый метод получения замещенных бензо[*b*]азепин-2-карбоксилатов из 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов. Получен новый класс бензазепинов – 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты.

Методология и методы исследования

Методология проведённого диссертационного исследования включала в себя систематизацию и анализ ранее опубликованных литературных данных по методам получения, синтетическим трансформациям и каталитическим свойствам производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты; синтез производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты с заданными заместителями; использование метода циклоприсоединительной олигомеризации в синтезе длинноцепочечных β -пролиновых олигопептидов; изучение пространственной структуры полученных соединений с использованием спектроскопии кругового дихроизма, корреляционных ЯМР-экспериментов, РСА и расчетных методов; *in vitro* исследование полученных соединений на антипролиферативную активность по отношению к клеткам рака предстательной железы линии PC-3 и DU145; тестирование каталитической активности мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в реакциях Михаэля, трехкомпонентной циклизации с образованием бициклического октагидро-2*H*-индол-2-она и реакции Биджинелли; исследование химических трансформаций *орто*-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот в условиях конденсации Ульмана; оптимизацию условий реакции и исследование синтетического потенциала Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот для получения бензо[*b*]азепинов. В данной работе использованы различные экспериментальные синтетические методы для получения и последующих химических модификаций органических молекул; комплекс физико-химических и расчетных методов для исследования свойств и подтверждения структуры полученных соединений; клеточные эксперименты для установления биологической активности ряда новых органических веществ.

Положения, выносимые на защиту

Синтез новых коротких (до четырех звеньев в цепи) и длинноцепочечных (до десяти звеньев в цепи) альтернированных β -пролиновых олигопептидов упорядоченного строения методом циклоприсоединительной олигомеризации. Существование специфической вторичной структуры указанных β -пролиновых олигопептидов в растворе.

Антипролиферативная активность к клеточным линиям рака простаты РС-3 и DU145 β -пролиновых дипептидов зависит от абсолютной конфигурации стереоцентров и природы арильных и *N*-концевых заместителей.

β -Пролиновые олигопептиды катализируют асимметрические реакции Михаэля и Биджинелли. Метод влияния на хемоселективность взаимодействия между β -нитростиролом, бензойной кислотой и циклогексаноном путем введения галогенового заместителя в *орто*-положение арильного заместителя 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов.

Новый метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов посредством реакции Cu(I)-катализируемого Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов синтетической части диссертационной работы подтверждена совокупностью физико-химических методов исследования структуры и состава органических соединений, в том числе методами ^1H , ^{13}C и 2D ЯМР, элементным анализом, масс-спектрометрией. Строение четырех новых соединений установлено при помощи РСА. Энантиомерную чистоту продуктов асимметрического синтеза устанавливали методом ВЭЖХ на колонках с хиральным носителем.

Апробация диссертационной работы проведена в виде восьми докладов на следующих российских и международных профильных конференциях: XX

Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, Екатеринбург, РФ (2016); 5th Bordeaux Symposium on Foldamers, Бордо, Франция (2016); Третьем междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (МОБИ-ХимФарма2017), Севастополь, Крым, РФ (2017); Четвертом междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (МОБИ-ХимФарма2018), Новый свет, Крым, РФ (2018), Пятой междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Судак, Крым, РФ (2019), Шестой междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Нижний Новгород, РФ (2020).

Глава 1. Некоторые синтетические трансформации и органокалитические свойства соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (обзор литературы)

Неприродные α -аминокислоты и их производные находят широкое применение в тонком органическом синтезе и при создании биологически активных соединений. Соединения, содержащие структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (5-arylpyrrolidine-2-carboxylic acid, 5-APCA), используются в качестве эффективных органокализаторов [1] и хиральных лигандов для металлокомплексного катализа [2]. Вследствие разнообразия биологической активности, проявляемой производными 5-APCA, данный молекулярный каркас представляет собой привилегированную структуру в медицинской химии [3].



Целью настоящего обзора является обобщение литературных данных о некоторых химических модификациях 5-APCA каркаса и об органокалитических свойствах производных 5-APCA.

1.1. β -Пролиновые олигопептиды

Функционализированные пептиды представляют собой универсальные молекулярные каркасы для создания лекарственных препаратов [4], инновационных материалов [5, 6]. Синтетические аналоги и гомологи α -пептидов обладают упорядоченной пространственной структурой и свойствами пептидомиметиков [7, 8]. Сочетание фрагментов α -пептидов и/или β , γ -пептидов позволяет получать гибридные соединения с измененной вторичной структурой и повышенной устойчивостью к внешним условиям, например, к действию ферментов (Рисунок 1.1) [9, 10].

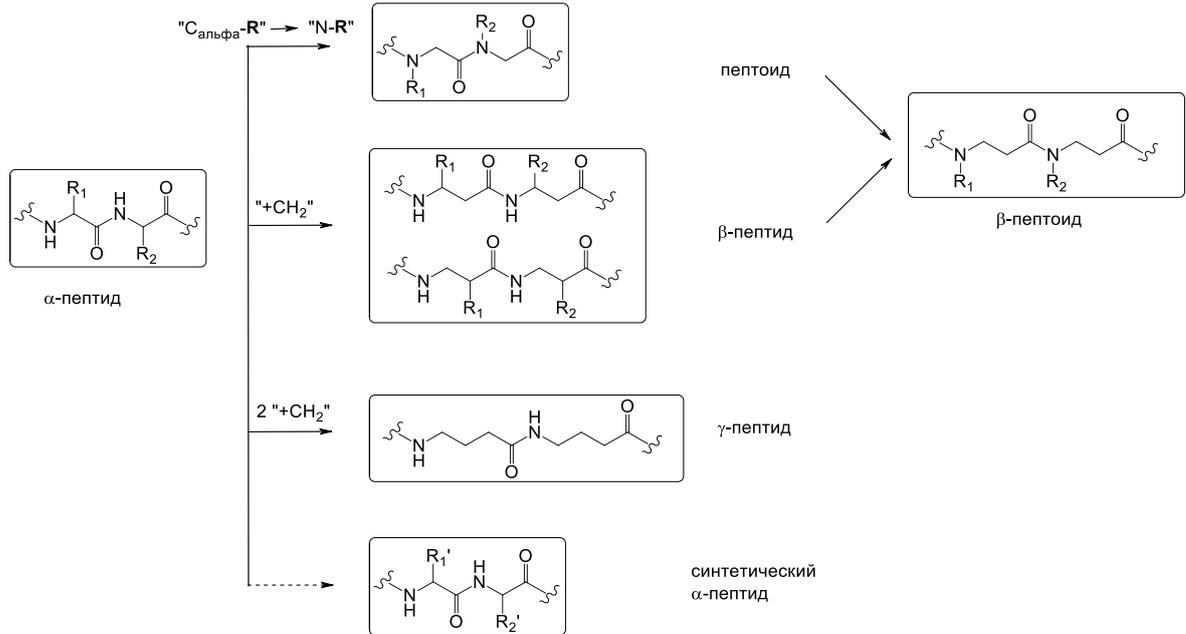
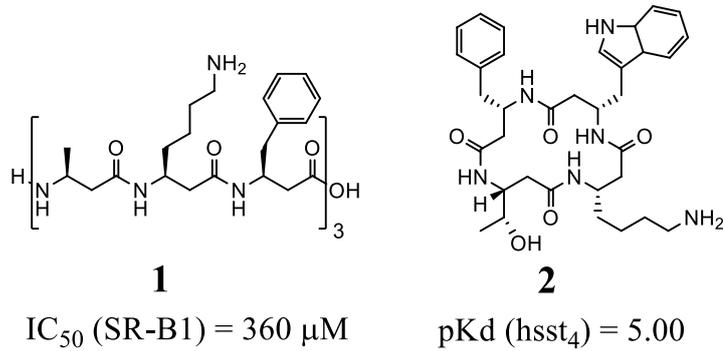


Рисунок 1.1. Синтетические молекулярные каркасы пептидной природы.

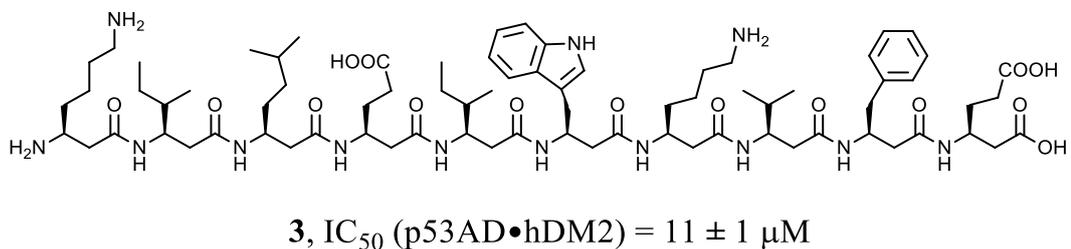
Синтетические β -пептиды, β -пептоиды и гибриды на их основе являются одними из наиболее изучаемых и перспективных структурных модификаций α -пептидов. Разработаны β -пептиды как со вторичной структурой, аналогичной природным α -спирали и β -листу, так и с совершенно новыми спиральными и складчатыми структурами [11, 12]. Методы компьютерного моделирования, основанные на экспериментальных физико-химических данных, позволяют осуществить направленный дизайн вторичной структуры β -пептидов [13, 14]. Исследования пространственной организации β -пептидов напрямую связаны с биологической активностью данных молекул как устойчивых к действию ферментов регуляторов белок-белковых взаимодействий, нового класса распространённых и перспективных биологических мишеней [15, 16].

Рецепторы SR-BI и SR-BII (рецепторы-мусорщики класса B, scavenger receptor class B) являются регуляторами транспорта липидов и липопротетиннов, в том числе и холестерина, через мембраны клеток [17]. Д. Зеебах (D. Seebach) и соотр. исследовали влияние β -пептидов на липидный транспорт. В результате исследования было найдено соединение **1**, обладающее пространственной структурой 14-спирали, и ингибирующее адсорбцию и транспорт жиров в микромолярной концентрации [17]. Разработан циклический β -тетрапептид **2**,

устойчивый к воздействию протеаз и обладающий высокой аффинностью к *hsst4* рецептору (G-белок сопряженный соматостатиновый рецептор 4) [18, 19].

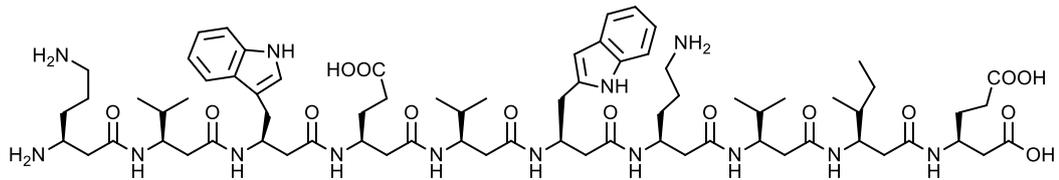


Антионкобелок p53 обеспечивает профилактику опухолевой трансформации клеток, контролируя процессы апоптоза. Белок hDM2 (human oncogene product double minute 2) является антагонистом p53, дезактивирующим p53 через белок-белковый комплекс hDM2•p53. В опухолевых клетках часто обнаруживается чрезмерная экспрессия hDM2 и, как следствие, ингибирование процессов апоптоза. Таким образом, блокаторы белок-белкового взаимодействия hDM2•p53 представляют собой потенциальные противоопухолевые агенты. Комбинаторная библиотека, состоящая из тысячи 14-спиральных β -пептидов, направленных на ингибирование белок-белковых взаимодействий hDM2•p53, была создана А. Шепарц (А. Shepartz) с соавт. [20-24]. Самым эффективным ингибитором образования p53AD•hDM2 оказался β -декапептид **3** [22].



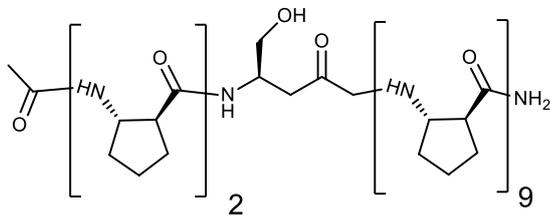
Противовирусная активность β -пептидов изучена по отношению к ВИЧ (Вирус иммунодефицита человека). Белок gp41 ВИЧ играет ключевую роль в первичном взаимодействии ВИЧ с клеткой человека. В ходе данного процесса эпитоп около С-конца белка gp41 ВИЧ (Trp-628, Trp-631 и Ile-635, WWI-эпитоп) встраивается в гидрофобный карман N-конца gp41 ВИЧ. Блокаторы указанного белок-белкового взаимодействия являются эффективными ингибиторами

связывания ВИЧ с клеткой-хозяином. А. Шепарц с сотр. получили библиотеку β-декапептидов, содержащих WWI-эпитоп в разных участках 14-спирали [24]. Исследование ингибирующей способности было проведено на модельной системе IZN-17, искусственном полипептиде содержащим в своей структуре WWI-карман gp41. Предложенные пептидомиметики активны в микромолярных концентрациях, наибольшей активностью обладал β-пептид **4** [24, 25].



$$\mathbf{4}, IC_{50} (\text{gp41-IZN17}) = 3.3 \pm 1.4 \mu\text{M}$$

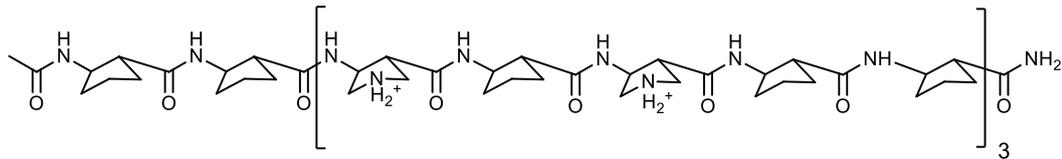
γ-Секретаза является новой перспективной биологической мишенью для создания лекарств против болезни Альцгеймера. Комбинация γ-секретазы и активирующего протеина γ-секретазы (GSAP) конвертирует предшественник амилоидного белка (APP) в β-амилоид (Aβ), накопление которого в головном мозге является основной причиной болезни Альцгеймера [26]. Группа В. Хигучи (W. Higuchi) исследовала воздействие библиотеки β-пептидов, состоящих из циклических аминокислот и обладающих 12-спиральной структурой, на экспрессию амилоидных белков Aβ40, Aβ42 *in vitro*. Наиболее активное соединение **5** обладает значениями IC₅₀(Aβ40), IC₅₀(Aβ42) в наномолярном диапазоне концентраций [26, 27].



$$\mathbf{5}, IC_{50} (\text{Ab40}) = 0.402 \pm 0.030 \text{ nM}$$
$$IC_{50} (\text{Ab42}) = 0.830 \pm 0.111 \text{ nM}$$

Антибактериальное действие амфифильных пептидов заключается в интеграции указанных молекул в клеточную мембрану, с образованием каналов и/или разрушением структуры мембраны и/или блокировкой поверхности мембраны. Природными антибактериальными белками (AMP, antimicrobial proteins), действующими по подобному принципу, являются метиллины,

магаинины, цекропины [28, 29]. Разработанный С. Геллман (S. Gellman) 14-спиральный β -пептид **6** обладает низкой цитотоксичностью по отношению к эритроцитам, при этом проявляя бактерицидные свойства МВС (минимальная бактерицидная концентрация вещества, требуемая для полного разрушения всех бактериальных колоний) к *E. coli* и *B. subtilis*, сопоставимую с природным белком магаиномом [28].

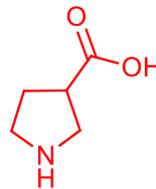


6

МВС (*E. coli*) = 3.2 μ M,

МВС (*B. subtilis*) = 3.2 μ M

Рациональный дизайн вторичной структуры классических β -пептидов предполагает наличие внутримолекулярных водородных связей, стабилизирующих их пространственное строение. Пептиды на основе β -пролина **7** (пирролидин-3-карбоновой кислоты) отличаются тем, что могут обладать стабильной вторичной структурой без образования внутримолекулярных водородных связей [11].



7

Исследованы десять примеров подобных β -пролиновых олигопептидов **8-17**, которые синтезированы с помощью методов жидкофазной и твердофазной пептидной химии из соответствующих производных β -пролина (Рисунок 1.2) [30-41].

~ 15 ~

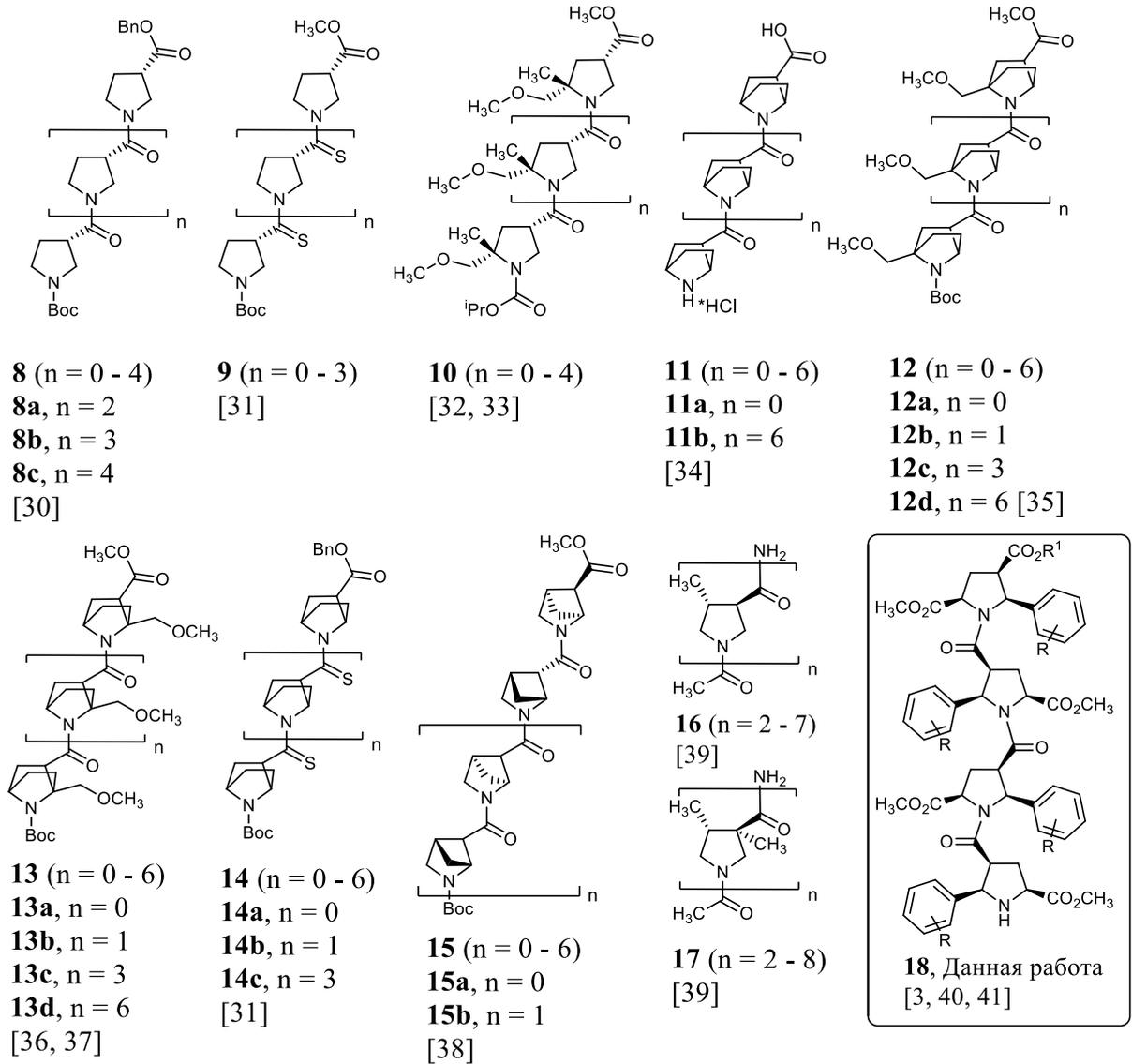


Рисунок 1.2. Известные β -пролиновые олигопептиды.

E/Z-Изомерия пептидной связи является определяющим фактором в формировании вторичной структуры β -пролиновых олигопептидов [11] (Рисунок 1.3).

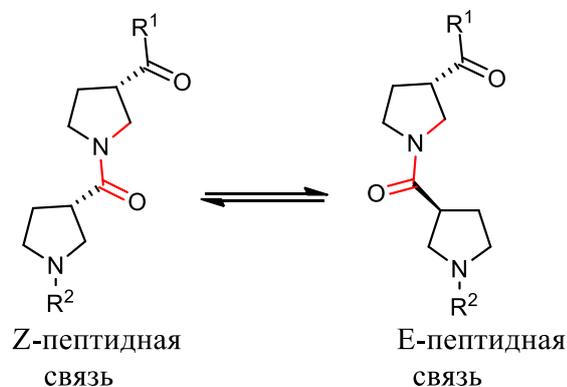
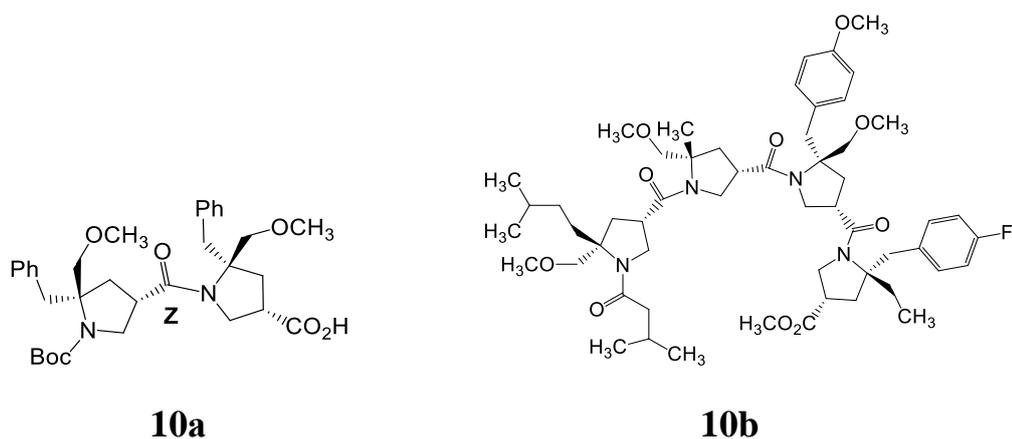


Рисунок 1.3. *E/Z*-изомерия пептидной связи в молекулах β -пролиновых олигопептидов.

С. Геллман первым опубликовал синтез и структурное исследование методом спектроскопии кругового дихроизма (КД-спектроскопии, CD-spectroscopy) олигопептидов **8** на основе β -пролина **7** [30]. Форма линии и положение положительных и отрицательных максимумов КД-спектров соединений **8** в MeOH, 2-пропаноле совпадали для тетрапептида **8a**, пентапептида **8b** и гексапептида **8c** вне зависимости от температуры и концентрации. На основании данного наблюдения было предположено образование характеристичной вторичной структуры для данного типа β -пролиновых олигопептидов. КД-Спектры соединений **9** - тиоаналогов олиго- β -пролинов **8** в растворе трифторэтанола характеризуются отсутствием явных экстремумов и низкой интенсивностью КД-сигнала, что свидетельствует об отсутствии преобладающей стабильной компактной конформации у данных олигопептидов [31]. Для 5,5-замещенных β -пролиновых олигопептидов **10** определенная вторичная структура образуется при длине цепи не меньше четырех аминокислотных остатков. В кристалле молекула дипептида **10a** существует в виде *Z*-конформера. Соединение **10b** по данным спектра NOESY в растворе образует вторичную структуру, характеризующуюся *Z*-ориентацией всех пептидных связей в молекуле [32, 33].



Т. Охвада (Т. Ohwada) с сотрудниками опубликовали цикл работ по синтезу и изучению структуры β -пептидных олигомеров **11-14** на основе энантимерно чистых пирролидин-3-карбоновых кислот, содержащих этиленовый мостик (Рисунок 1.2) [31, 34-37]. Спектры КД соединений **11** свидетельствуют об образовании термодинамически устойчивых упорядоченных вторичных структур,

без образования агрегатов, в растворе MeOH. Однако дипептид **11a** в растворе CDCl₃ существует в виде равновесной смеси конформеров *E*:*Z* = 47:53 соответственно. Авторы предполагают, что с ростом олигомерной цепи тенденция к изомеризации пептидных связей в молекуле будет уменьшаться, что будет способствовать образованию преобладающей уникальной конформации в растворе. С помощью экспериментальных данных РСА для производного дипептида **11a**, было проведено моделирование вторичной структуры октамера **11b** и расчет *E*/*Z*-барьеров вращения пептидных связей в олигомерах с помощью квантово-механических методов [34]. Октамер **11b** с *E*-конфигурацией всех пептидных связей является предпочтительным для указанной структуры и образует левовращающую спираль по данным расчетов [34]. Моделирование КД-спектра дипептида **12a** позволило предположить образование преобладающего конформера с *E*-ориентацией пептидной связи, что подтверждается РСА для **12a**. Трипептид **12b**, тетрапептид **12c** также в растворе (CDCl₃, MeOD-d₄, D₂O) присутствуют в виде одного *E*-конформера, стабильного в интервале температур 20–50 °С. Предполагаемая спиральная вторичная структура октапептида **12d** с *E*-конфигурацией всех пептидных связей была рассчитана с использованием метода Монте Карло и последующей оптимизацией с использованием теории функционала плотности (DFT, density functional theory) [35]. Изомерные соединениям **12** олигомеры **13** на основе (*R*)-2-гидроксиэтил-7-азабицикло[2.2.1]гептана в растворе CDCl₃, ДМСО-d₆, MeOH-d₄ образуют в растворе вторичные структуры, характеризующиеся *Z*-ориентацией всех пептидных связей и близкие по структурным параметрам к РРП-спирали (polyproline helix type II) [36, 37].

Тио-аналоги β-пептидных олигомеров **14** на основе (*R*)-7-азабицикло[2.2.1]гептана были получены Т. Охвада из соответствующих амидов с использованием реактива Лоусона [31]. Спектры КД соединений **14** в трифторэтаноле свидетельствуют об образовании термодинамически устойчивых вторичных структур, характерных для данного семейства олигомеров, образующихся при длине цепи не меньше четырех бициклических звеньев. Соединения **14a-c** в растворе CDCl₃ существуют в виде смеси конформеров: **14a**

(*E*:*Z* = 39:61), **14b** (*ZZ*: *EZ*: *ZE*: *EE* = 54: 33: 11: 2), **14c** (доля *ZZZ*-конформера > 40%). В кристалле тетрапептид **14b** существует в виде *ZZZ*-конформера [34].

Для β-пролиновых олигопептидов **15** конформер, обладающий *Z*-ориентацией всех пептидных связей, является преобладающим в растворе CDCl₃ для димера **15a** (62%) и тетрамера **15b** (72%). В кристалле тетрамер **15b** образует также *ZZZ*-конформер. Спектры КД соединений **15** в растворе *n*-PrOH свидетельствуют об образовании доминантных термодинамически устойчивых вторичных структур, с длиной цепи не меньше четырех звеньев [38].

Спектры КД соединений 4-замещенных β-пролиновых олигопептидов **16** [39] аналогичны соответствующим спектрам для незамещенного олиго-β-пролина **8**, опубликованным ранее С. Геллман [30]. Исследование конформационного поведения соединений **17** с помощью ЯМР-спектроскопии показало, что в растворе даже трипептид **17a** присутствует в виде восьми *E,Z*-конформеров, причем ни один из них не является преобладающим. При переходе от трипептида **17a** к нонапептиду **17b** ЯМР-спектры значительно усложняются, и количество конформеров пропорционально увеличивается, что свидетельствует об отсутствии у соединений **17** в растворе термодинамически стабильной характеристичной вторичной структуры [39].

В научной группе К. В. Кудрявцева (МГУ имени М.В. Ломоносова) был разработан новый метод циклоприсоединительной олигомеризации для синтеза упорядоченных β-пролиновых олигопептидов **18** на основе 5-APCA (Рисунок 1. 2) [3, 40, 41].

1.1.1. Циклоприсоединительная олигомеризация как новый метод синтеза β-пролиновых олигопептидов

Основой предложенного синтетического подхода для получения β-пролиновых олигопептидов **18** на основе 5-APCA является последовательное применение реакций *N*-ацилирования производных 5-APCA **I** акрилоилхлоридом и стереоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-dipolar cycloaddition, 1,3-DC) образующегося пространственно-затрудненного акриламида **II** и соответствующего иминоэфир. В результате одной подобной итерации

происходит единичное приращение главной цепи, причем происходит самоиндуцированная инверсия конфигурации стереоцентров 2', 4', 5' вновь образующегося пирролидинового кольца в олигомере **III** относительно стереохимии центров 2, 4, 5 исходного акриламида **II**. Синтез оптически активных 5-APCA олигомеров **III** методом циклоприсоединительной олигомеризации обеспечивается использованием энантиомерно чистых исходных соединений **I**, которые получают при помощи асимметрического 1,3-DC (Рисунок 1.4) [40].

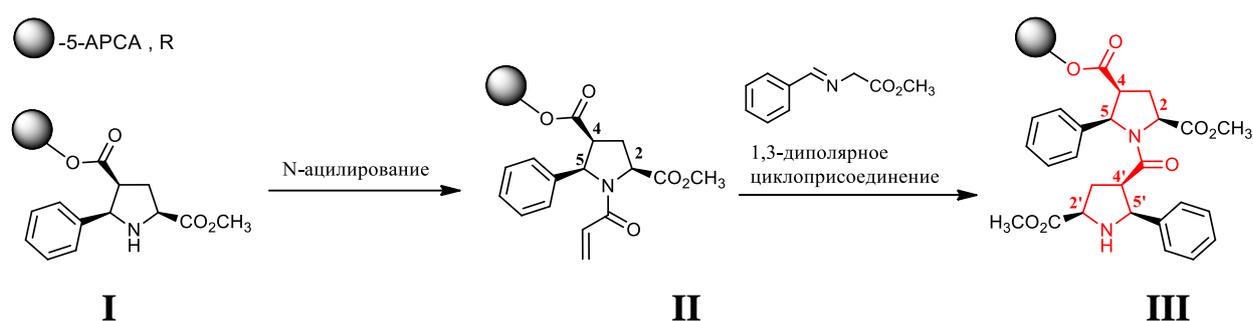


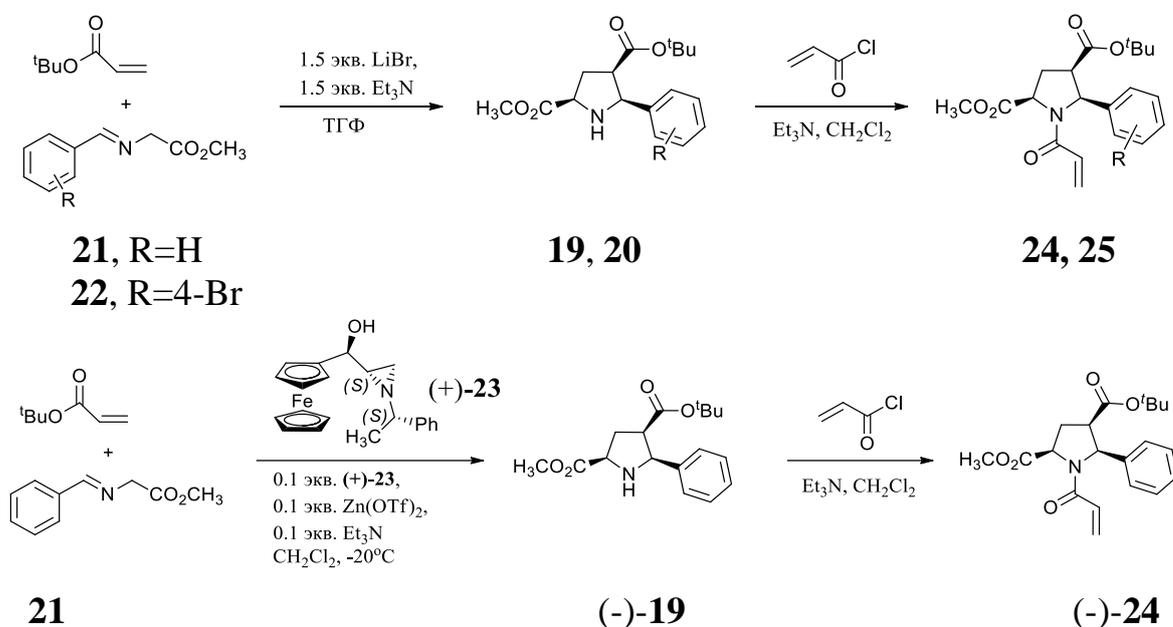
Рисунок 1.4. Метод циклоприсоединительной олигомеризации для синтеза β-пролиновых олигопептидов.

В отличие от традиционных методов синтеза β-пептидов разработанный метод циклоприсоединительной олигомеризации позволяет получать β-пролиновые олигопептиды в граммовых количествах, не требует дополнительных синтетических стадий по введению и удалению защитных групп и активации карбоксильной функции. С использованием указанного подхода успешно получены рацемические и оптически активные 5-APCA олигомеры до гексапептида включительно [3, 40].

Исходные рацемические **19**, **20** 5-APCA для наращивания олигомерной цепи синтезированы при помощи реакции 1,3-DC *трет*-бутилакрилата и азометиновых илидов, генерируемых из иминоэфиров **21**, **22** при помощи 1.5 экв. LiBr и 1.5 экв. Et₃N в ТГФ [42, 43]. Оптически активный циклоаддукт (-)-**19** получен в результате асимметрической реакции 1,3-DC, катализируемой 0.1 экв. Et₃N и образующимся *in situ* комплексом из 0.1 экв. хирального азиридинокрбинола (-)-**23** с 0.1 экв. Zn(OTf)₂ [44]. Пространственно затрудненные акриламиды **24**, **25**, (-)-**24** получают с помощью реакции ацилирования мономеров акрилоилхлоридом в присутствии

Et₃N. Выходы циклоаддуктов **19**, **20**, (-)-**19** и акриламидами **24**, **25**, (-)-**24** представлены в таблице 1.1 [40].

Таблица 1.1. Реакции каталитического рацемического и асимметрического 1,3-DC *трет*-бутилакрилата и азометиновых илидов, генерируемых из иминоэфиров **21**, **22**.



| 5-APCA | R | Выход 5-APCA, % | Акриламид 5-APCA | R | Выход акриламида 5-APCA, % |
|----------------|------|-----------------|------------------|------|----------------------------|
| 19 | H | 65 | 24 | H | 69 |
| (-)- 19 | H | 76 | (-)- 24 | H | 73 |
| 20 | 4-Br | 67 | 25 | 4-Br | 65 |

Предполагаемый механизм реакции 1,3-DC азометиновых илидов **INT1** и электронодефицитных алкенов **IV** приведен на рисунке 1.5. Начальным этапом реакции является непосредственно генерация азометинового илида **INT1** из соответствующего иминоэфира **V** под действием кислоты Льюиса, в данном случае Zn(II) или Ag(I), и основания Et₃N. В результате согласованного *эндо*-процесса взаимодействия в переходном состоянии **TS1** полученного илида **INT1**, являющегося также *цис*-1,3-металлодиполем, и электронодефицитного алкена **IV** стереоселективно формируется пирролидиновый цикл **I** (Рисунок 1.5) [45].

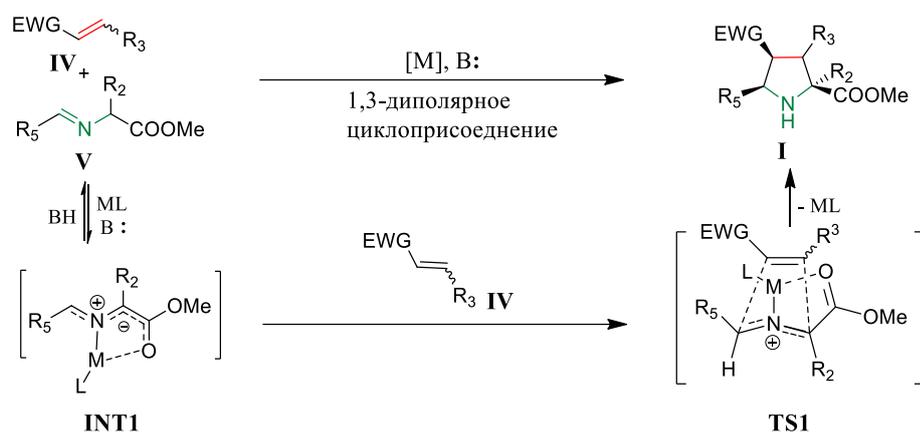
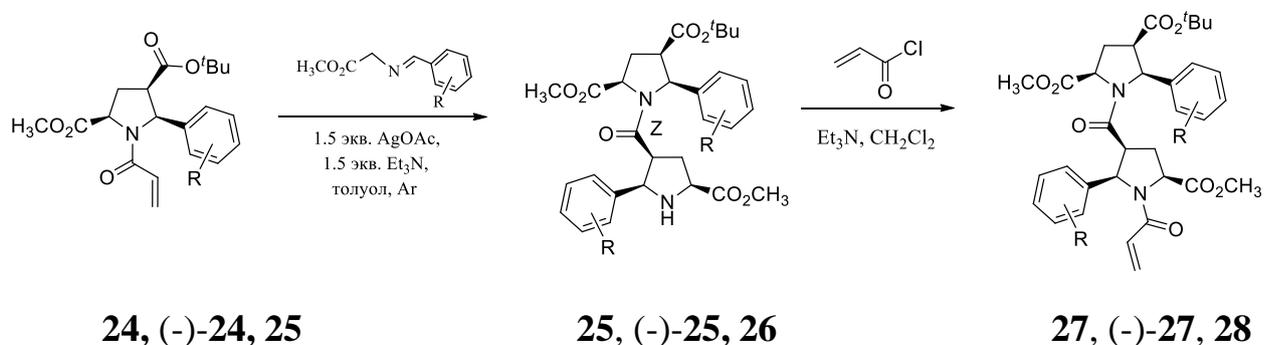


Рисунок 1.5. Предполагаемый механизм каталитической реакции 1,3-DC азометиновых илидов и электронодефицитных алкенов.

Реакция стереоселективного 1,3-DC акриламидов **24**, **25**, (-)-**24** и азометиновых илидов, генерируемых из иминоэфиров **21**, **22** с помощью 1.5 экв. Et_3N и 1.5 экв. AgOAc , приводит к образованию рацемических дипептидов **25**, **26** и оптически активного дипептида (-)-**25** с выходами 70-90% (Таблица 1.2). Далее полученные димеры были конвертированы в акриламиды **27**, (-)-**27**, **28**. Строение β -пролинового димера (-)-**25** было установлено методом PCA [40].

Таблица 1.2. Синтез дипептидов **25**, **26** и акриламидов **27**, **28**. Указан преобладающий конформер дипептида **25** в растворе CDCl_3 .

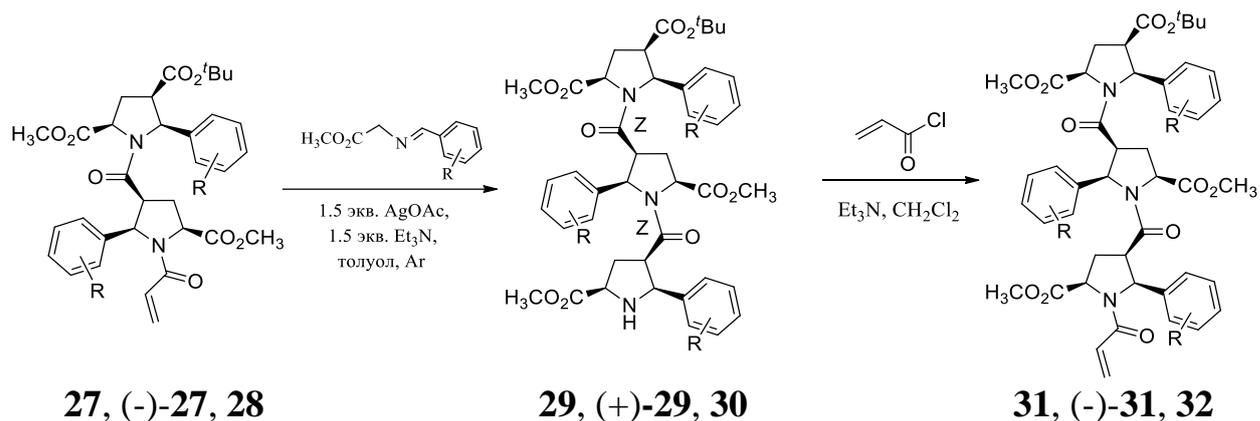


| β -Пролиновый дипептид | R | Выход дипептида, % | Акриламид дипептида | R | Выход акриламида дипептида, % |
|------------------------------|------|--------------------|---------------------|------|-------------------------------|
| 25 | H | 70 | 27 | H | 76 |
| (-)- 25 | H | 90 | (-)- 27 | H | 78 |
| 26 | 4-Br | 82 | 28 | 4-Br | 82 |

Сtereo- и энантиоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения акриламидов **24**, (-)-**24**, **25** и иминоэфиров **21**, **22** объясняется наличием в структуре акриламида пространственно затруднённого элемента, в асимметрическом

варианте выполняющего роль хирального вспомогательного, – фрагмента 5-АРСА. Трипептиды **29**, (+)-**29**, **30** и их акриламиды **31**, (-)-**31**, **32** получены также по оптимизированным методикам с выходами, приведенными в таблице 1.3. Пространственное строение трипептидов **30**, (+)-**29** подтверждено методом РСА [40].

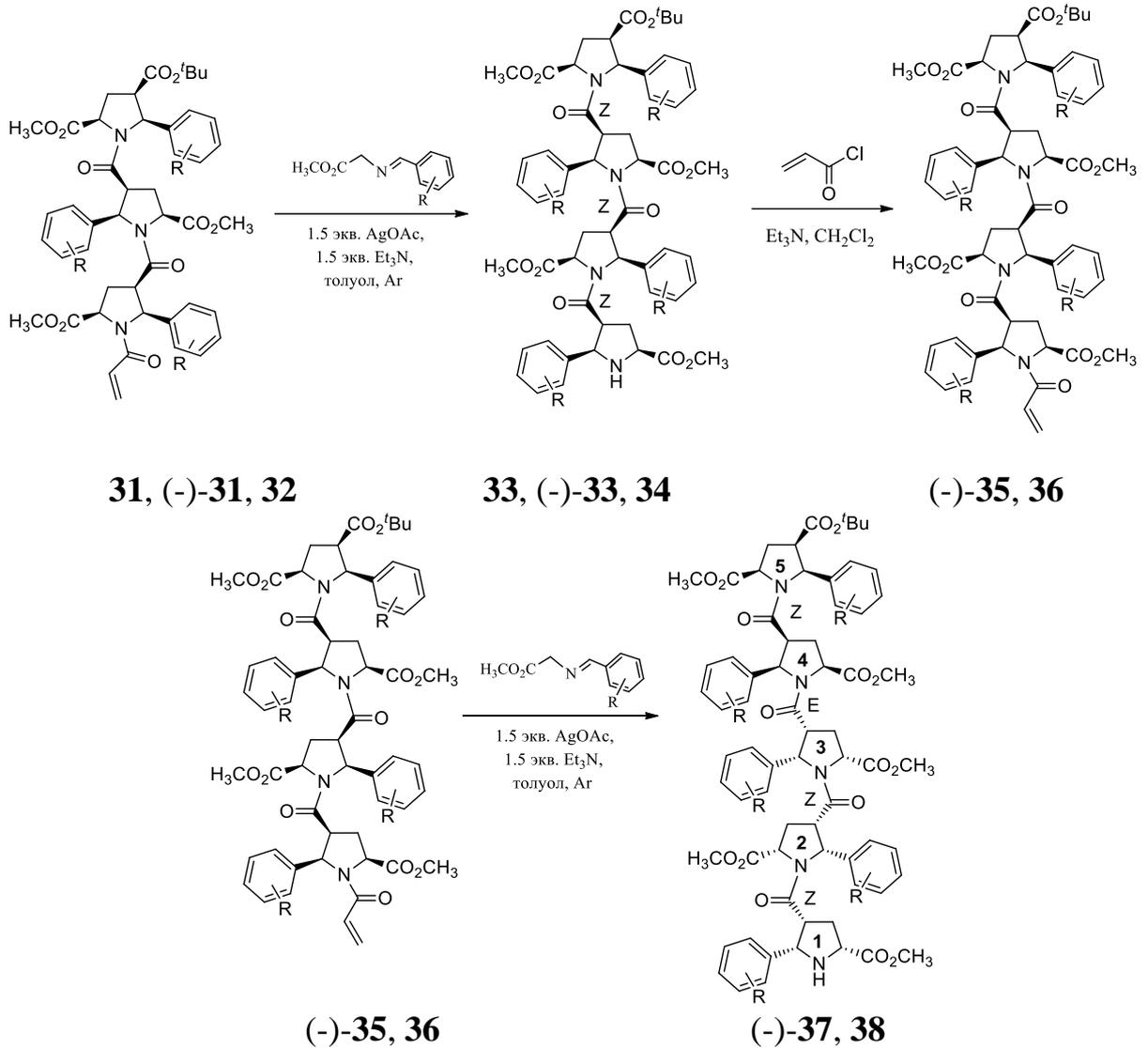
Таблица 1.3. Синтез трипептидов **29**, **30** и акриламидов **31**, **32**. Указан преобладающий конформер трипептида **29** в растворе ДМСО-d₆.



| Трипептид | R | Выход трипептида, % | Акриламид трипептида | R | Выход акриламида трипептида, % |
|----------------|------|---------------------|----------------------|------|--------------------------------|
| 29 | H | 94 | 31 | H | 77 |
| (+)- 29 | H | 87 | (-)- 31 | H | 73 |
| 30 | 4-Br | 82 | 32 | 4-Br | 90 |

Подобным образом был осуществлен синтез тетрапептидов **33**, **34** и акриламидов **35**, **36**, а также пентапептидов **37**, **38** (Таблица 1.4). Пространственная структура тетрапептида (-)-**33** установлена методом РСА [46].

Таблица 1.4. Синтез тетрапептидов **33**, **34**, акриламидов (-)-**35**, **36** и пентапептидов (-)-**37**, **38**. Указаны преобладающие конформеры тетрапептида **33** и пентапептида (-)-**37** в растворе ДМСО-d₆.



| Тетрапептид | R | Выход тетрапептида, % | Акриламид тетрапептида; выход, % | Пентапептид | R | Выход пентапептида, % |
|---------------|------|-----------------------|----------------------------------|---------------|------|-----------------------|
| 33 | H | 83 | - | - | - | - |
| (-)-33 | H | 85 | (-)-35 ; 73 | (-)-37 | H | 93 |
| 34 | 4-Br | 90 | 36 ; 82 | 38 | 4-Br | 75 |

Усложнение спектров ЯМР новых олиго-β-пролинов с ростом цепи связано не только с увеличением числа атомов в молекуле, но и с присутствием нескольких устойчивых конформеров в растворе за счет *E/Z*-изомерии амидных связей. С помощью корреляционных методов ЯМР-спектроскопии (NOESY/ ROESY) было установлено, что в исследуемых олигомерах *Z*-амидной связи соответствует NOE

между протонами $H^6(i)/H^6(i+1)$ и $H^4(i)/H^6(i+1)$, а в случае *E*-амидной связи в двумерном спектре присутствуют NOE между протонами $H^4(i)/H^2(i+1)$ (Рисунок 1.6) [40, 46].

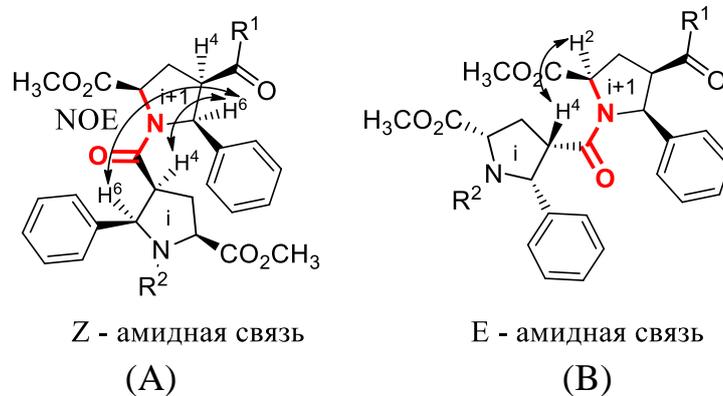


Рисунок 1.6. NOE-взаимодействия протонов (А) $H^6(i)/H^6(i+1)$ и $H^4(i)/H^6(i+1)$, характерные для *Z*-пептидной связи, (В) $H^4(i)/H^2(i+1)$, характерных для *E*-пептидной связи в β -пролиновых олигопептидах на основе 5-АРСА.

Полное отнесение сигналов протонов и атомов углерода в ЯМР-спектрах всех конформеров соединений было осуществлено с помощью различных 2D-методик ЯМР-спектроскопии (NOESY/ ROESY, HSQC, HMBC, COSY, TOCSY). Согласно NOE-экспериментам, конформер, обладающий *Z*-конфигурацией всех пептидных связей, в случае дипептида **25** (*Z*:*E*=95:5, CD_2Cl_2), трипептида **29** (*ZZ*:*EZ*:*ZE*=90:7:3, CD_2Cl_2) и тетрапептида **33** (*ZZZ*:*ZZE*:*ZEZ* = 40:25:18, CD_2Cl_2), является доминантным, что наблюдается и в кристаллическом состоянии для соединений **25** и **29**. Однако для тетрапептида **33** в кристалле наблюдается *ZZE*-конфигурация. Пентапептид (-)-**37** (*ZZEZ*:*ZEZZ* = 55:21, $DMCO-d_6$) формирует устойчивую вторичную структуру при *ZZEZ*-ориентации пептидных связей [40, 46].

Методом КД-спектроскопии был изучен оптически активный ряд полученных β -пролиновых олигопептидов (-)-**19**, (-)-**25**, (+)-**29**, (-)-**33**, (-)-**37** [40]. Регистрация КД-спектров проводилась в дальней УФ-области от 300 до 190 нм, содержащей сигналы колебаний сложноэфирных, амидных групп и ароматических заместителей. В КД-спектре дипептида (-)-**25** присутствует положительный максимум при 190 нм и два отрицательных максимума при 201 и 217 нм. Полоса поглощения при 217 нм может быть отнесена к электронным переходам $n \rightarrow \pi^*$ в амидных и сложноэфирных группах, а две другие полосы – к электронным

переходам $\pi \rightarrow \pi^*$ в указанных хромофорах и ароматических заместителях, а также различным экситонным взаимодействиям. Спектр КД трипептида (+)-**29** характеризуется наличием одного положительного максимума при 195 нм, для тетрапептида (-)-**33** наблюдается в основном отрицательное УФ-поглощение. Линия КД-спектра пентапептида (-)-**37** имеет максимум при 193 нм в положительной области и отрицательный максимум при 217 нм. Спектры КД полученных β -пролиновых олигопептидов в ацетонитриле различаются между собой положением точек максимумов и формой кривой, причем интенсивность нормированного на количество звеньев сигнала $[\theta]$ уменьшается при переходе от димера к пентамеру. Данный эффект снижения интенсивности сигнала $[\theta]$ может быть связан с «альтернированным строением» (чередованием абсолютной конфигурации соответствующих стереоцентров соседних пирролидиновых колец) изучаемых олигомеров, приводящим к противоположному по знаку поглощению поляризованного света зеркально симметричными звеньями β -пролиновой цепи (Рисунок 1.7) [40].

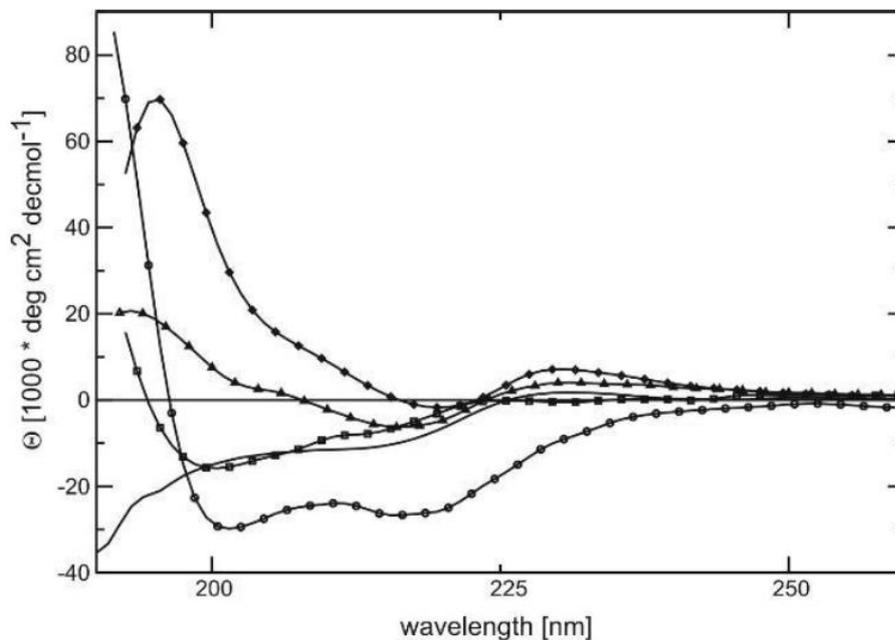


Рисунок 1.7. КД-спектры оптически активного ряда 5-АРСА и β -пролиновых олигопептидов в ацетонитриле: 5-АРСА (-)-**19** (без графических символов), дипептид (-)-**25** (круги), трипептид (+)-**29** (ромбы), тетрапептид (-)-**33** (квадраты), пентапептид (-)-**37** (треугольники). Спектры нормированы по концентрациям образцов и по количеству пирролидиновых звеньев в соединениях.

Каталитическое асимметрическое 1,3-DC, приведенное в таблице 1.1, позволяет получать с высоким выходом и $ee > 93\%$ циклоаддукт (-)-**19** при загрузках исходных реагентов до одного грамма иминоэфира [40, 44]. Масштабирование данного варианта асимметрического синтеза и получение энантиомерно чистого (-)-**19** представляет собой затратный по времени и ресурсам процесс. Решением проблемы снижения трудоемкости синтеза исходных оптически активных 5-APCA стало использование энантиомерно чистых *L*- и *D*-ментиловых эфиров акриловой кислоты (+)-**39**, (-)-**39** в качестве родоначальных соединений для наращивания β -пептидной цепи [41, 47].

Исходные 5-APCA (+)-**40**-(+)-**44** и (-)-**40**, (-)-**43**, (-)-**44** были получены с использованием реакции стереоселективного 1,3-DC *L*- и *D*-ментилакрилатов (+)-**39**, (-)-**39** и азометиновых илидов, генерируемых из соответствующих иминоэфиров **21**, **22**, **45-50**. Катализ указанного превращения осуществлялся при помощи системы AgOAc/ Et₃N в толуоле. Далее полученные циклоаддукты (+)-**40**-(+)-**44** и (-)-**40**, (-)-**43**, (-)-**44** были трансформированы в акриламиды (+)-**51**-(+)-**55**, (-)-**51**, (-)-**54**, (-)-**55** (Таблица 1.5) [41, 48]. Абсолютная конфигурация стереоцентров в полученных 5-APCA определена путем сопоставления с опубликованными данными о строении соединений (+)-**40**, (+)-**42**, доказанном PCA [47].

Таблица 1.5. Асимметрический синтез 5-APCA (+)-**40**-(+)-**44**, (-)-**40**, (-)-**43**, (-)-**44** и акриламидов (+)-**51**-(+)-**55**, (-)-**51**, (-)-**54**, (-)-**55**.

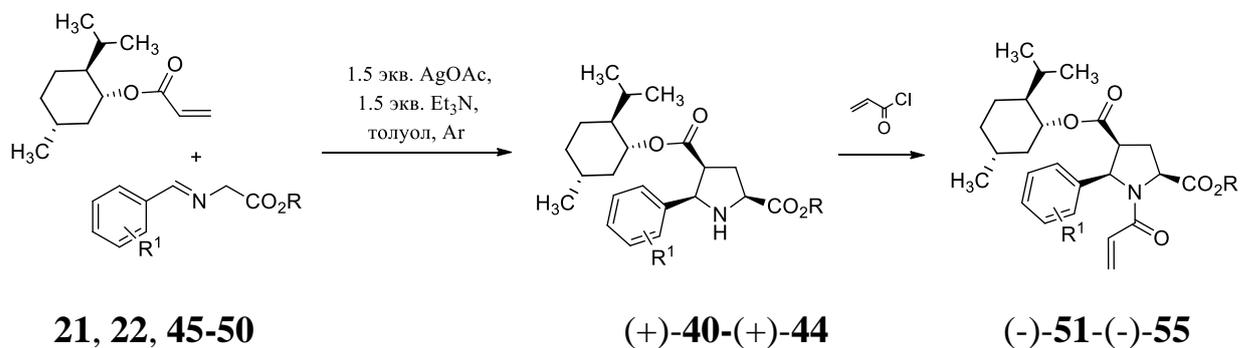
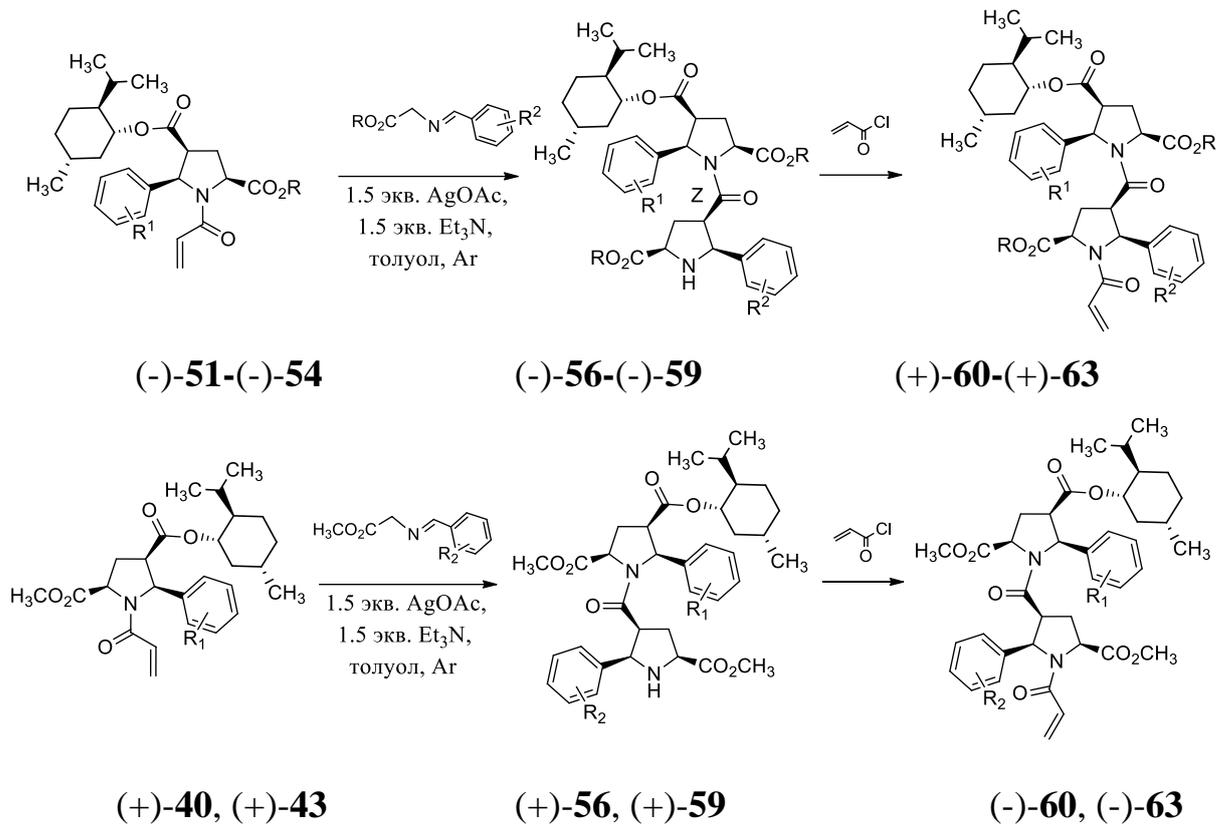


Таблица 1.6. Синтез дипептидов (-)-**56**-(-)-**59**, (+)-**56**, (+)-**59** и акриламидов (+)-**60**-(+)-**63**, (-)-**60**, (-)-**63**. Указан преобладающий конформер дипептида **56** в растворе.



| Дипептид | R | R ¹ | R ² | Выход дипептида, % | Акриламид дипептида | R | R ¹ | R ² | Выход акриламида дипептида, % |
|----------------|-----------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|--------------------|-------------------------------|
| (-)- 56 | CH ₃ | H | H | 77 | (+)- 60 | CH ₃ | H | H | 90 |
| (-)- 57 | CH ₃ | 4-Br | 4-Br | 76 | (+)- 61 | CH ₃ | 4-Br | 4-Br | 94 |
| (-)- 58 | ^t Bu | H | H | 79 | (+)- 62 | ^t Bu | H | H | 80 |
| (-)- 59 | CH ₃ | 3-Cl | 4-OCH ₃ | 80 | (+)- 63 | CH ₃ | 3-Cl | 4-OCH ₃ | 83 |
| (+)- 56 | CH ₃ | H | H | 60 | (-)- 60 | CH ₃ | H | H | 93 |
| (+)- 59 | CH ₃ | 3-Cl | 4-OCH ₃ | 78 | (-)- 63 | CH ₃ | 3-Cl | 4-OCH ₃ | 81 |

В общем случае, в указанных условиях единственным продуктом реакции является альтернированный дипептид, в котором соответствующие стереоцентры соседних колец обладают противоположной абсолютной конфигурацией. Однако при введении в *орто*-положение бензольного кольца акриламидов (+)-**55**, (-)-**55** и иминоэфира **50** трифторметильного заместителя было обнаружено образование

диастереомерных альтернированным дипептидам (+)-**64**, (-)-**64** продуктов реакции – гомохиральных дипептидов (+)-**55**, (-)-**55** (Схема 1.1) [48]. Пространственное строение и конфигурация стереоцентров димеров (+)-**64**, (+)-**65** были установлены с помощью методов двумерной ЯМР-спектроскопии [48].

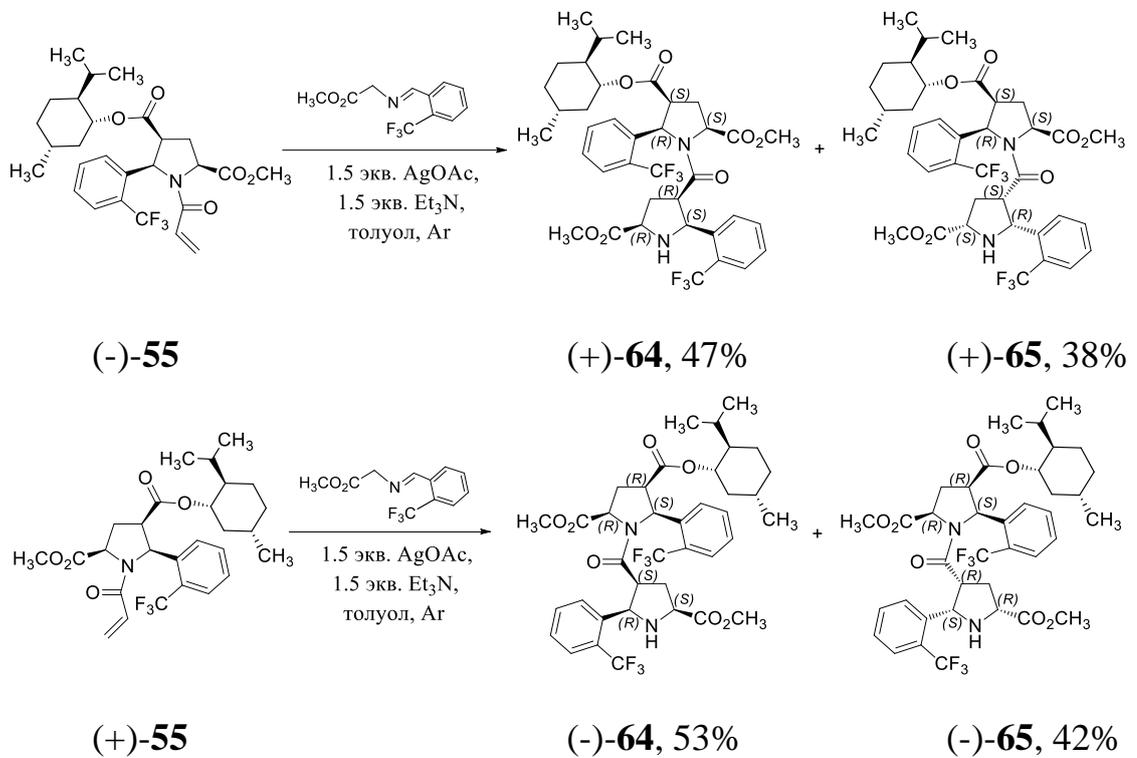


Схема 1.1

Вероятно, изменение стереоселективности реакции 1,3-DC между (+)-**55**, (-)-**55** и **50** связано со смещением конформационного равновесия *Z-55* / *E-55* в сторону частичного образования *E*-конформера под влиянием электроноакцепторного трифторметильного заместителя в *ortho*-положении бензольного кольца. Разница в рассчитанных энергиях *Z/E*-конформеров в случае незамещенного акриламида (+)-**51** составляет $\Delta E = E(Z-51) - E(E-51) = -11.7$ кДж/моль, а в случае (+)-**55**, (-)-**55** происходит снижение $\Delta E = E(Z-55) - E(E-55) = -5.4$ кДж/моль. Определенная по данным ЯМР доля *E*-конформера в растворе для *E-51* составляет менее 1%, в тоже время, процентное содержание *E-55* возрастает до 26%, что согласуется с расчетными данными (Рисунок 1.8) [48].

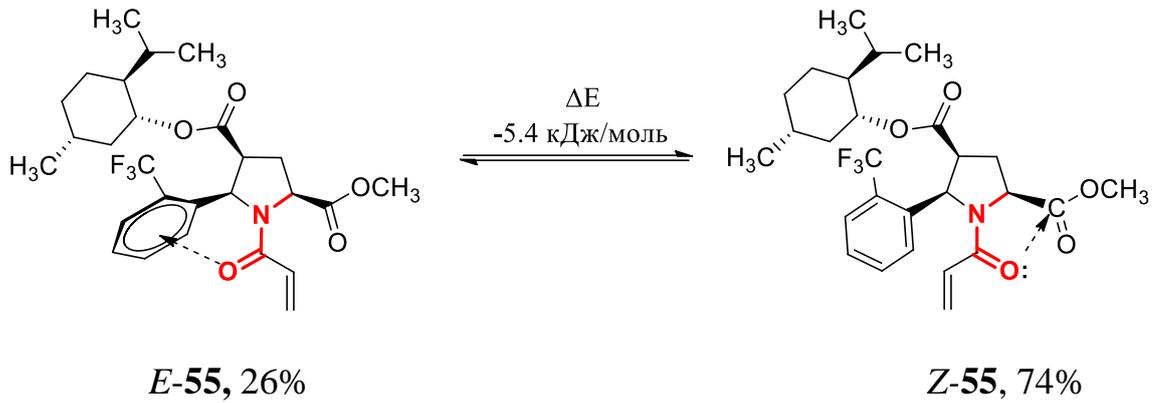


Рисунок 1.8. *E/Z*-Изомерия для акриламида **55** в толуольном растворе.

В условиях реакции 1,3-ДС при согласованном *эндо*-процессе взаимодействия *Z*-**55** (**TS3**) и азометинового илида образуется альтернированный димер (+)-**64**, однако, при участии *E*-**55** (**TS4**) в тех же условиях наблюдается формирование гомохирального димера (+)-**65** (Схема 1.2) [48].

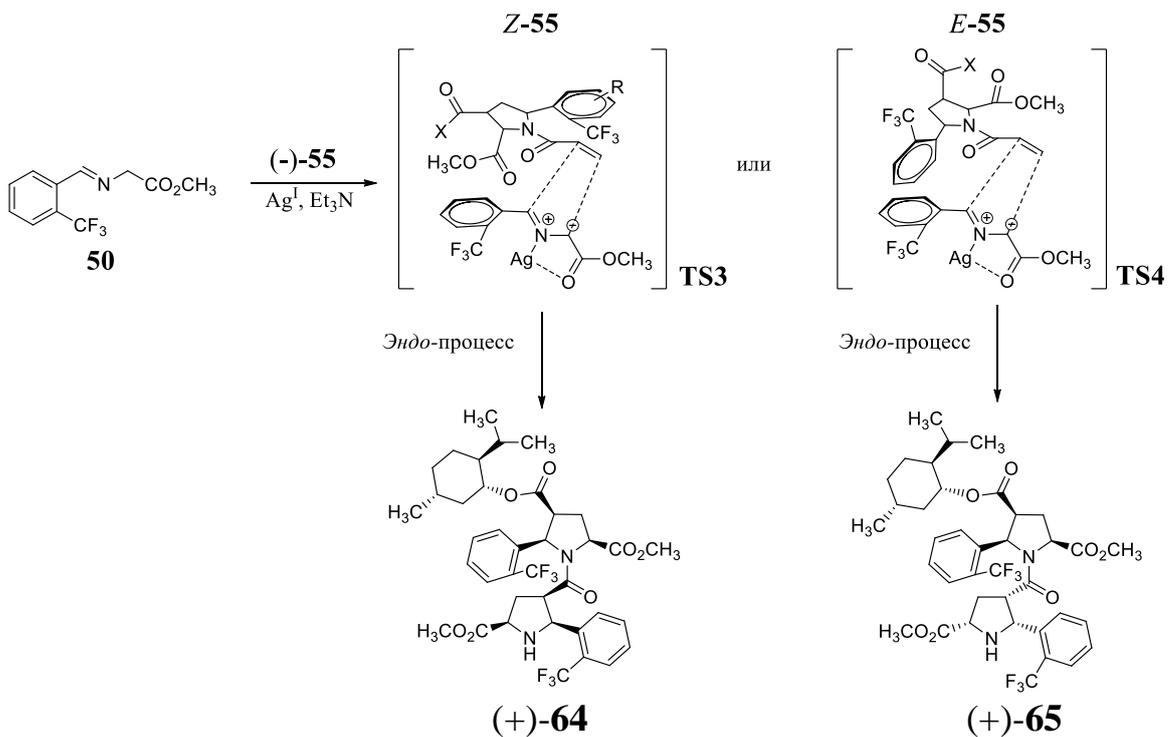
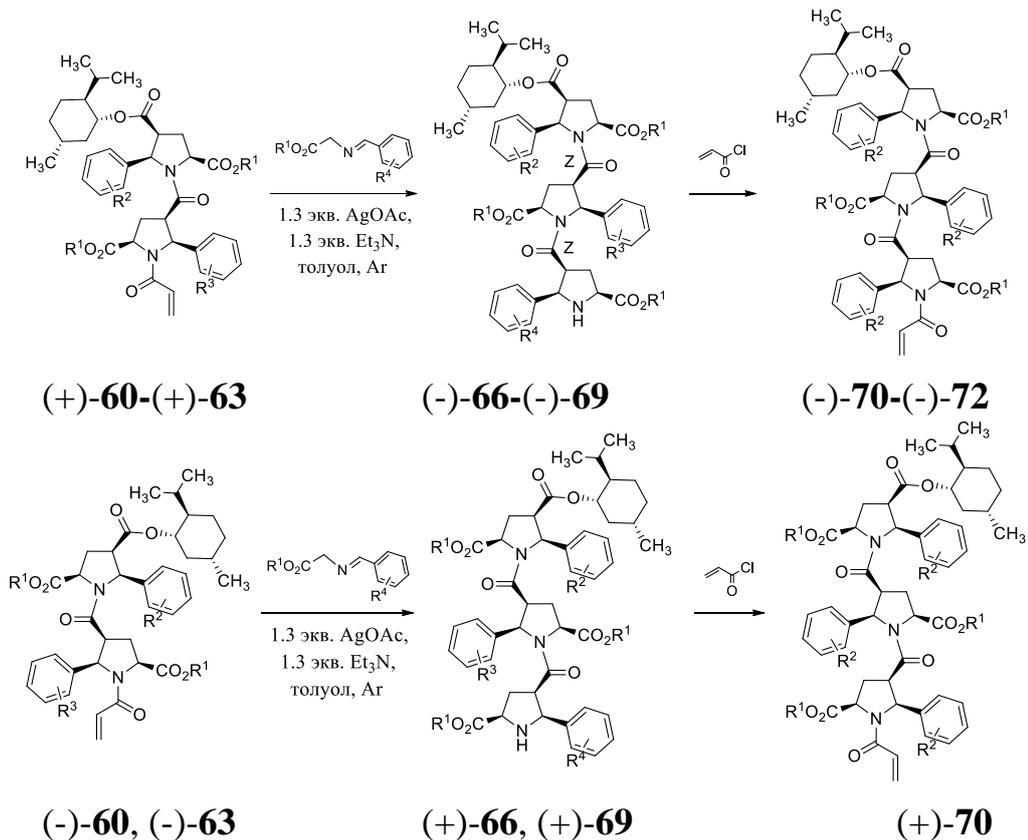


Схема 1.2

Таким образом, *орто*-трифторметильный заместитель обладает уникальным влиянием на стереоселективность реакции 1,3-ДС пространственно затрудненных акриламидов на основе 5-АРСА и азометиновых илидов. На данный момент это единственный пример подобного влияния *орто*-трифторметильной группы на стереохимический результат реакции 1,3-ДС азометиновых илидов [48].

Различные замещенные трипептиды (-)-**66**-(-)-**69**, (+)-**66**, (+)-**69** и их акриламиды (-)-**70**-(-)-**72**, (+)-**70** были получены исходя из соответствующих акриламидов дипептидов с помощью реакции 1,3-DC (Таблица 1.7). Пространственное строение трипептида (-)-**66** подтверждено методом РСА [41].

Таблица 1.7. Синтез трипептидов (-)-**66**-(-)-**69**, (+)-**66**, (+)-**69** и акриламидов (-)-**70**-(-)-**72**, (+)-**70**. Указан преобладающий конформер трипептида **66** в растворе.

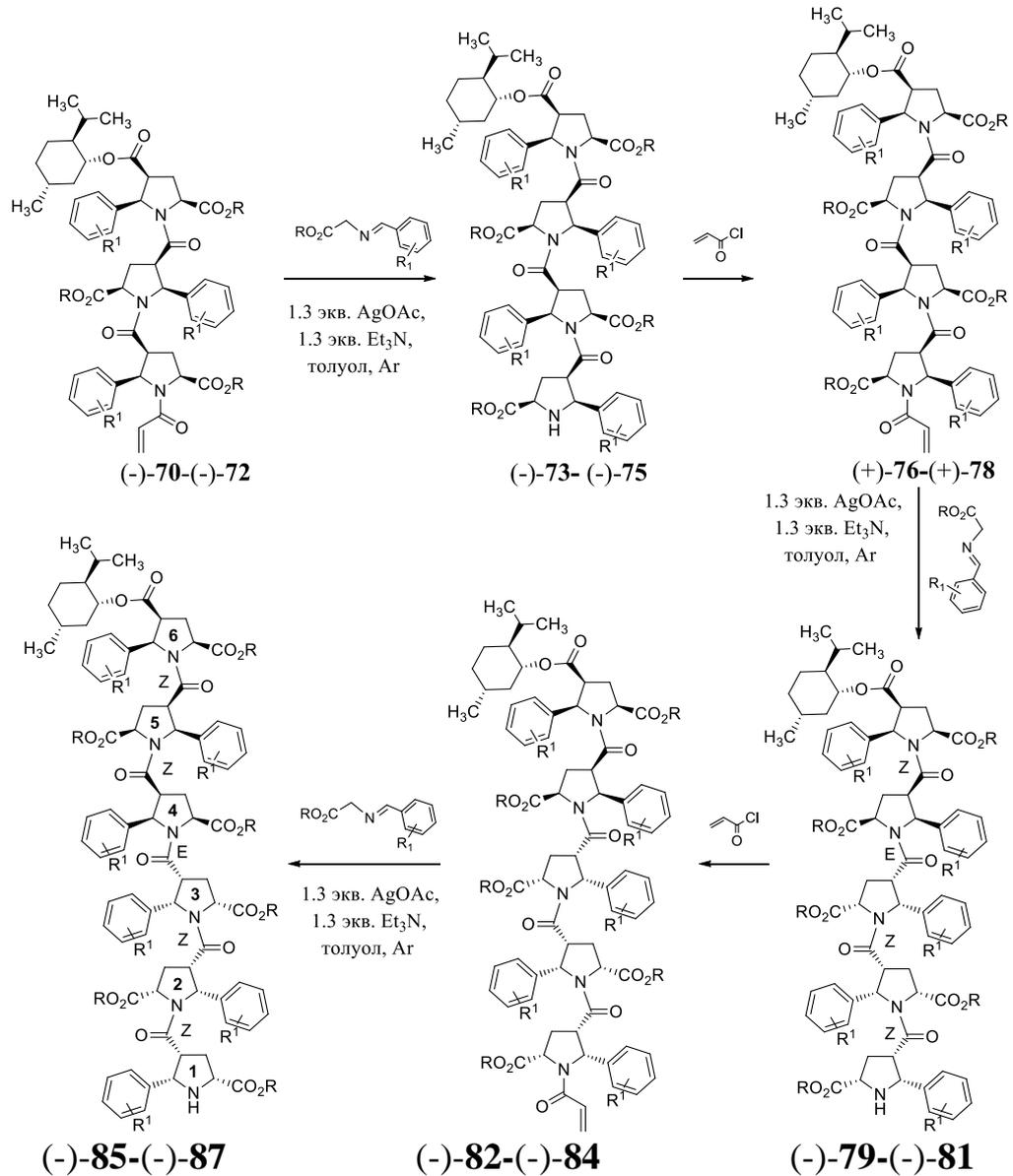


| Трипептид | R | R ¹ | R ² | R ³ | Выход трипептида, % | Акриламид трипептида | R | R ¹ | Выход акриламида трипептида, % |
|----------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------------|-----------------|----------------|--------------------------------|
| (-)- 66 | CH ₃ | H | H | H | 89 | (-)- 70 | CH ₃ | H | 85 |
| (-)- 67 | CH ₃ | 4-Br | 4-Br | 4-Br | 88 | (-)- 71 | CH ₃ | 4-Br | 86 |
| (-)- 68 | ^t Bu | H | H | H | 89 | (-)- 72 | ^t Bu | H | 85 |
| (-)- 69 | CH ₃ | 3-Cl | 4-OCH ₃ | H | 87 | - | - | - | - |
| (+)- 66 | CH ₃ | H | H | H | 80 | (+)- 70 | CH ₃ | H | 84 |
| (+)- 69 | CH ₃ | 3-Cl | 4-OCH ₃ | H | 79 | - | - | - | - |

Три *L*-набора β-пролиновых олигопептидов на основе 5-АРСА с длиной цепи до шести звеньев были получены с помощью подхода циклоприсоединительной олигомеризации из соответствующих акриламидов трипептидов (-)-**70**-(-)-**72**.

Выходы тетрапептидов (-)-73-(-)-75, акриламидов тетрапептидов (+)-76-(+)-78, пентапептидов (-)-79-(-)-81, их акриламидов (-)-82-(-)-84 и целевых гексапептидов (-)-85-(-)-87 приведены в таблице 1.8 [41].

Таблица 1.8. Синтез *L*-ментильных β-пролиновых олигопептидов методом циклоприсоединительной олигомеризации.



| Соединение | R | R ¹ | Выход, % | Соединение | R | R ¹ | Выход, % |
|------------|-----------------|----------------|----------|------------|-----------------|----------------|----------|
| (-)-73 | CH ₃ | H | 85 | (-)-82 | CH ₃ | H | 76 |
| (-)-74 | CH ₃ | 4-Br | 86 | (-)-83 | CH ₃ | 4-Br | 78 |
| (-)-75 | ^t Bu | H | 81 | (-)-84 | ^t Bu | H | 78 |
| (+)-76 | CH ₃ | H | 82 | (-)-85 | CH ₃ | H | 75 |
| (+)-77 | CH ₃ | 4-Br | 80 | (-)-86 | CH ₃ | 4-Br | 71 |
| (+)-78 | ^t Bu | H | 81 | (-)-87 | ^t Bu | H | 83 |
| (-)-79 | CH ₃ | H | 85 | | | | |
| (-)-80 | CH ₃ | 4-Br | 78 | | | | |
| (-)-81 | ^t Bu | H | 81 | | | | |

Получение олигопептидов и их акриламидов *D*-ментильного ряда (+)-**73**, (-)-**76**, (+)-**79**, (+)-**82**, (+)-**85** отражено на схеме 1.3. Пространственное строение тетрапептида (+)-**73** подтверждено методом РСА [41].

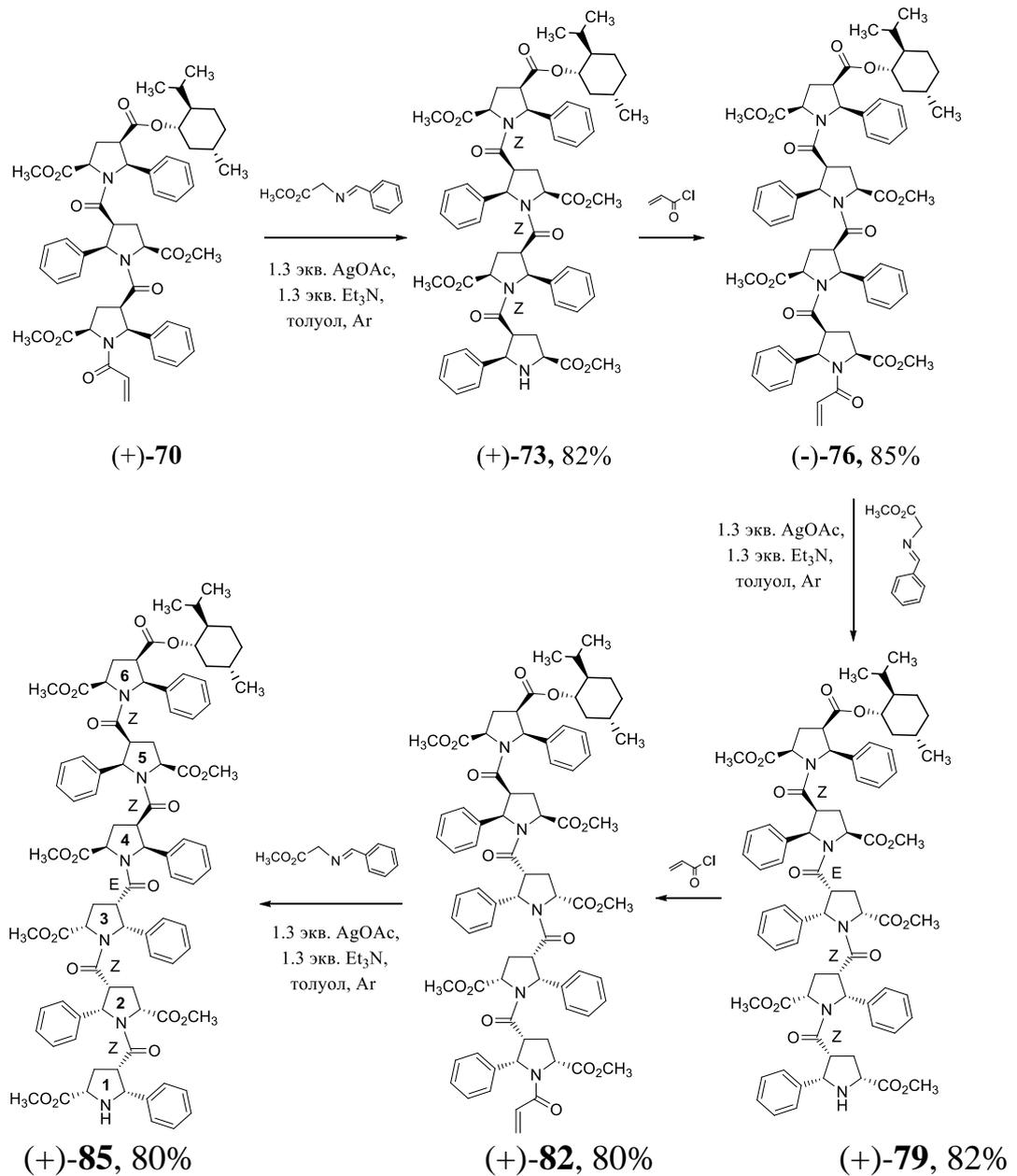


Схема 1.3

ZZZ-Конформер тетрапептида (+)-**73** и *ZZEZ*-конформер пентапептида (+)-**79**, являются доминантным в растворе ДМСО- d_6 . Гексапептид (+)-**85** в растворе ДМСО- d_6 , CD_2Cl_2 образует единственный устойчивый конформер с *ZZEEZ*-ориентацией пептидных связей в молекуле (Схема 1.3) [41].

Линии КД-спектров олигомеров *L*-ряда (-)-**56**, (-)-**66**, (-)-**73**, (-)-**79**, (-)-**85** являются зеркальным отражением соответствующих спектров *D*-ряда β -

пролиновых олигопептидов (+)-**56**, (+)-**66**, (+)-**73**, (+)-**79**, (+)-**85** (Таблица 1.9, Рисунок 1.9) [41]. Спектры КД олигомеров (+)-**56**, (+)-**73**, (+)-**85** с четным числом β -пролиновых обладают близкими точками положительных (187, 190 нм) и отрицательных (198, 201 нм) максимумов и точками смены знака (195, 198 нм). В КД-спектрах трипептида (+)-**66** и пентапептида (+)-**79** с нечетным числом звеньев наблюдается два отрицательных максимума при 184 нм, 217-220 нм и один положительный максимум при 193-195 нм [3, 41].

Таблица 1.9. Нумерация β -пролиновых олигопептидов, используемая при обсуждении КД-спектральных данных.

| Соединение | <i>D, L</i> -Шифр | Соединение | <i>D, L</i> -Шифр |
|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
| (-)- 56 | L-2a | (+)- 56 | D-2a |
| (-)- 66 | L-3a | (+)- 66 | D-3a |
| (-)- 73 | L-4a | (+)- 73 | D-4a |
| (-)- 79 | L-5a | (+)- 79 | D-5a |
| (-)- 85 | L-6a | (+)- 85 | D-6a |

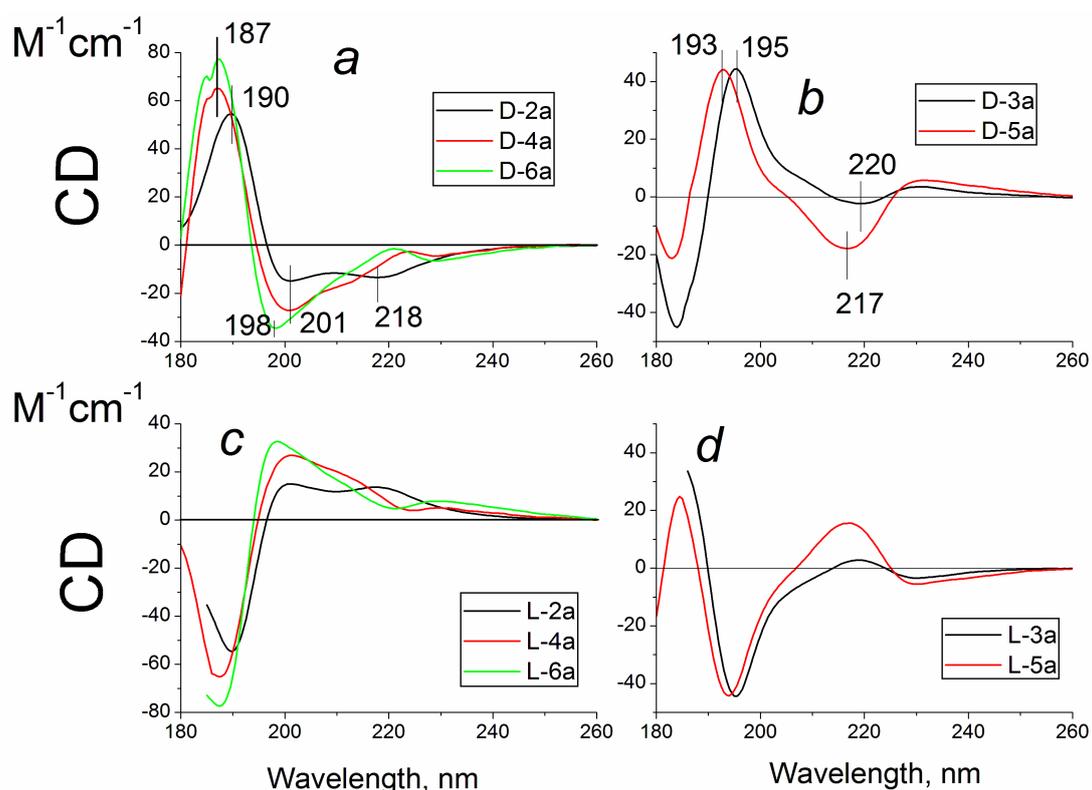


Рисунок 1.9. КД-спектры оптически активных β -пролиновых олигопептидов, полученных из *D*-, *L*-метолов. Спектры нормированы по концентрациям образцов.

Таким образом, метод циклоприсоединительной олигомеризации представляет собой принципиально новый метод получения β -пролиновых

олигопептидов упорядоченного строения, основанный на стереоселективной реакции 1,3-DC азометиновых илидов и пространственно затрудненных акриламидами [40, 41, 46]. Полученные альтернированные β -пролиновые олигопептиды обладают тенденцией к образованию устойчивых в различных температурных интервалах и растворителях вторичных структур, не стабилизированных водородными связями. Введение *орто*-трифторметильного заместителя в бензольное кольцо акриламида и имноэфир значительно влияет на стереохимический результат указанной реакции 1,3-DC и позволяет получать гомохиральные β -пролиновые дипептиды [48].

1.1.2. Биологическая активность нового класса β -пролиновых олигопептидов

Рак предстательной железы является социально значимым заболеванием. Известный препарат для химиотерапии рака простаты митоксантрон действует как ингибитор топоизомеразы II, приводящий к апоптозу раковых клеток [49]. Производное эстрадиола с функциональной группой азотистого иприта – эстрамустин используется для терапии прогрессирующих и метастазирующих опухолей [50]. Однако рассмотренные препараты крайне негативно влияют на пищеварительную и сердечно-сосудистую системы пациентов [49, 50]. Согласно литературным данным β -пептиды проявляют биологическую активность, направленную на регуляцию белок-белковых взаимодействий, в том числе и в клетках злокачественных опухолей, при этом β -пептиды обладают низкой токсичностью по отношению к здоровым клеткам [15, 16]. Рассмотренные в предыдущем параграфе рацемические и оптически активные β -пролиновые олигопептиды и акриламиды этих олигопептидов были протестированы на антипролиферативную активность по отношению к клеткам гормонорезистентного рака предстательной железы линии PC-3 (Таблица 1.10) [46].

Таблица 1.10. Антипролиферативная активность β -пролиновых олигопептидов и их акриламидов **25-37** по отношению к клеткам линии РС-3.

| Соединение | GI ₅₀ (PC-3)*, μ M | Соединение | GI ₅₀ (PC-3), μ M | Соединение | GI ₅₀ (PC-3), μ M |
|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| 25 | >30 | 30 | 16.42 \pm 2.24 | (-)- 33 | 26.22 \pm 0.65 |
| 26 | 11.12 \pm 1.64 | (+)- 29 | >30 | 36 | 25.25 \pm 1.46 |
| (-)- 25 | >30 | 31 | 13.30 \pm 0.50 | (-)- 35 | 11.11 \pm 0.31 |
| 27 | 11.12 \pm 0.21 | 32 | 3.17 \pm 0.77 | 38 | >30 |
| 28 | 0.73 \pm 0.02 | (-)- 31 | 12.86 \pm 0.46 | (-)- 37 | >30 |
| (-)- 27 | 22.36 \pm 0.48 | 33 | 28.80 \pm 2.48 | | |
| 29 | >30 | 34 | >30 | | |

*- концентрация исследуемого соединения, на 50% уменьшающая рост популяции клеток по сравнению с контролем.

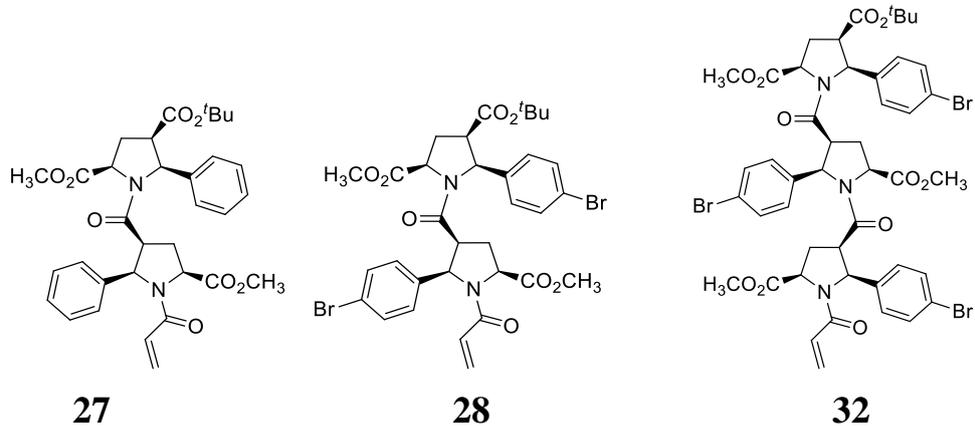
Поскольку некоторые соединения из протестированного набора β -пролиновых олигопептидов обладают микромолярной и субмикромолярной антипролиферативной активностью, авторы провели биологическое тестирование *D*-, *L*-ментильных производных (Таблица 1.11) [41].

Таблица 1.11. Антипролиферативная активность *D*-, *L*-ментильных производных β -пролиновых олигопептидов по отношению к клеткам линии РС-3.

| Соединение | GI ₅₀ (PC-3), μ M | Соединение | GI ₅₀ (PC-3), μ M |
|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| (+)- 56 | 6.3 | (-)- 73 | 9.1 |
| (+)- 57 | 7.4 | (-)- 74 | >30 |
| (+)- 58 | 6.9 | (-)- 75 | >30 |
| (+)- 59 | 6.3 | (+)- 73 | >30 |
| (-)- 56 | 10.2 | (-)- 79 | 6.6 |
| (-)- 59 | 6.4 | (-)- 80 | >30 |
| (-)- 66 | 6.4 | (-)- 81 | 19.5 |
| (-)- 67 | 30 | (+)- 79 | 25.6 |
| (-)- 68 | >30 | (-)- 85 | >30 |
| (-)- 69 | 5.3 | (-)- 86 | >30 |
| (+)- 66 | 4.4 | (-)- 87 | 15.2 |
| (+)- 69 | 6.0 | (+)- 85 | >30 |

При сравнении полученных результатов тестирования оказалось, что *трет*-бутильные β -пролиновые олигопептиды сравнимы по активности с ментольными аналогами, причем GI₅₀ олигопептидов *L*-ментольного ряда меньше, чем у соответствующих производных *D*-ментола. В целом акриламиды более активны,

чем соответствующие β -пролиновые олигомеры. Например, *para*-бром замещенный дипептид **26** активен в микромолярном диапазоне (GI_{50} 11.12 ± 1.64 μM), тогда как значение GI_{50} (PC-3) для акриламида дипептида **28** находится в субмикромолярном диапазоне (GI_{50} 0.73 ± 0.02 μM). Аналогичная ситуация наблюдается для *para*-бром трипептида **30** (GI_{50} 16.42 ± 2.24 μM) и акриламида трипептида **32** (GI_{50} 3.17 ± 0.77 μM). Также с увеличением длины олигомерной цепи β -пролинов до четырех-шести звеньев происходит уменьшение активности соединений. Введение атома брома в *para*-положение арильного заместителя β -пролиновых олигопептидов положительно сказывается на антипролиферативном эффекте. Для трех самых активных рацемических соединений **27**, **28**, **32** был изучен механизм действия на опухолевые клетки [46].



Методом проточной цитофлуориметрии было установлено, что молекулы **27**, **28**, **32** блокируют развитие клеточного цикла в G1-фазе, включающей в себя рост опухолевой клетки, синтез мРНК и белков. Метод вестерн-блоттинга был использован для детального анализа влияния соединений **27**, **28**, **32** на сигнальные пути в клетке (рисунок 1.10) [46].

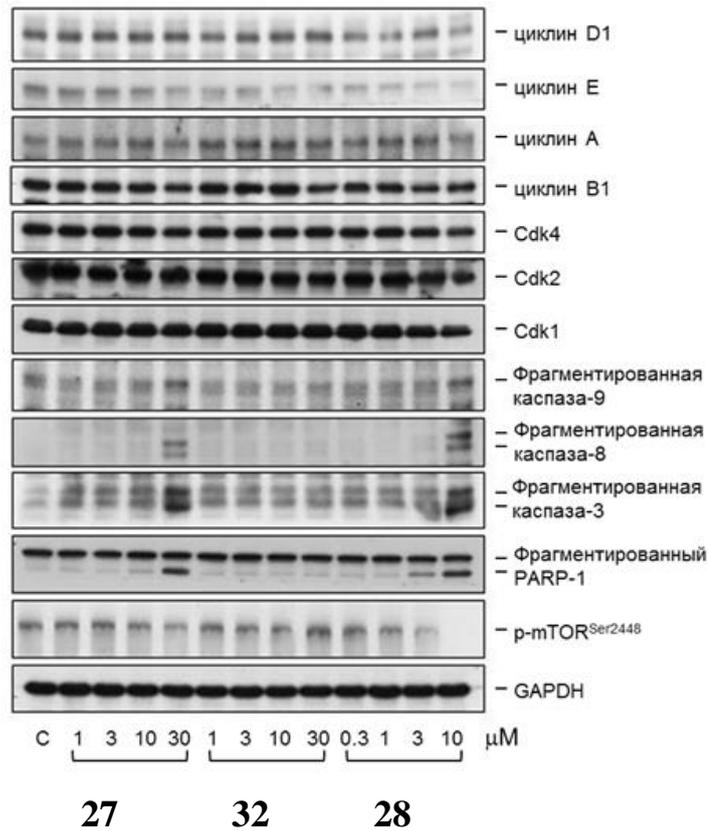


Рисунок 1.10. Влияние соединений **27**, **28**, **32** на экспрессию белков в клетке линии PC-3.

Подавление экспрессии циклина E акриламидами **27**, **32** свидетельствует о воздействии данных соединений на G1-фазу клеточного цикла. Акриламид **28** помимо циклина E влияет на экспрессию циклина D1. Кроме того, *para*-бром производные **28**, **32** участвуют в активации инициаторов апоптоза каспазы-8 и каспазы-9, а также основного эффектора апоптоза каспазы-3. Деструкция полимеразы PARP1, являющейся субстратом каспазы-3, указывает на тот факт, что каспазо-зависимый апоптоз опухолевых клеток представляет собой один из механизмов действия агентов **28**, **32** [46].

Бромпроизводные **28**, **32** ингибируют активацию киназы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих, mammalian target of rapamycin), ответственной за синтез мРНК в клетке. Белок mTOR, по данным актуальных исследований, является перспективной биологической мишенью для терапии различных видов опухолей [51, 52]. Акриламид дипептида **28** обладает более значительным подавляющим эффектом на активацию mTOR по сравнению с акриламидом трипептида **32**. Акриламид **28** также способствует ингибированию

фосфорилирования киназы Akt (protein kinase B) по остатку серина Ser-473 и дезактивирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). Таким образом, полученные для *para*-бром замещенного акриламида дипептида **28** данные указывают на подавление PI3K/Akt/mTOR сигнального пути и инициацию каспазо-зависимого апоптоза в G1-фазе как механизмы антипролиферативной активности соединения [46].

Митохондрии играют ключевую роль в активации каспазных каскадов и запуске программы апоптоза в клетке. Соединение **28** эффективно снижает значение мембранного потенциала митохондрий $\Delta\Psi_m$, что сопровождается разрушением органелл и смертью клетки. Данный результат получен при использовании метода окрашивания клеток реагентом JC-1. Высокое значение $\Delta\Psi_m$, характерное для не поврежденной клетки, вызывает образование агрегатов JC-1, которые аккумулируются в митохондриях и флуоресцируют красным цветом. В тоже время, при повреждении клетки, $\Delta\Psi_m$ уменьшается и стимулирует генерацию обладающих зеленой флуоресценцией мономеров JC-1 в цитоплазме. При воздействии соединения **28** на клетку $\Delta\Psi_m$ значительно снижается, отношение количества клеток с низким $\Delta\Psi_m$ к количеству клеток с высоким $\Delta\Psi_m$ R2/R1 достигает 0.40, в контрольном опыте R2/R1 составляет 0.23 (Рисунок 1.11) [46].

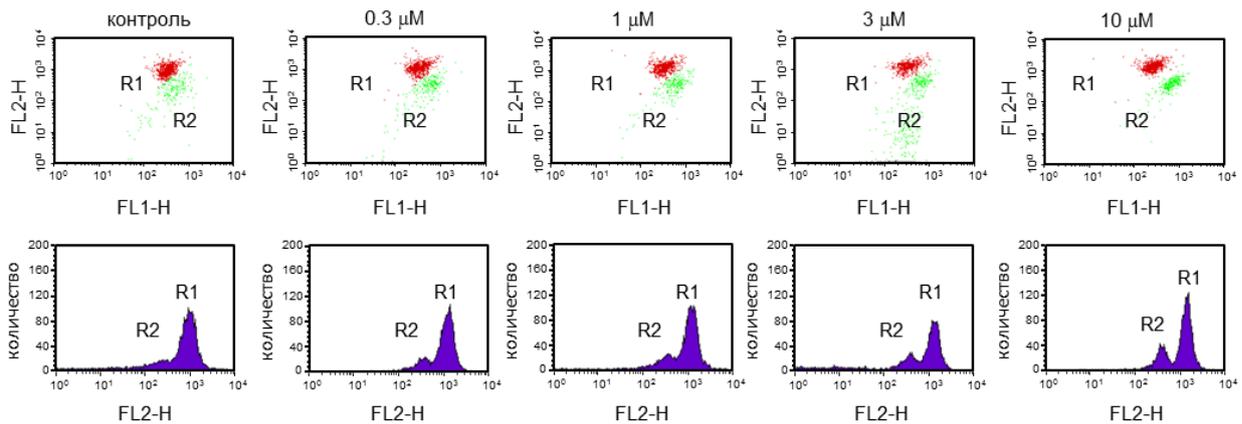


Рисунок 1.11. Влияние **28** на $\Delta\Psi_m$ клеток РС-3, результат получен при использовании метода окрашивания клеток реагентом JC-1[46].

1.2. Методы синтеза и каталитическая активность органокализаторов на основе 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты

Высокая оптическая чистота продуктов асимметрического синтеза достигается при использовании либо высокоэффективных хиральных катализаторов, либо энантиомерно чистых исходных соединений. Органокалитический подход успешно используется для получения оптически чистых веществ, обладающих сложной структурой [53-55]. Модифицированные пролины являются высокоэффективными катализаторами для многих органических реакций благодаря циклической конформационно жесткой структуре пирролидина и ковалентному енаминному механизму катализа [56]. Первым этапом в каталитическом цикле с участием *L*-пролина является генерирование енамина **INT2** или иминиевого иона из субстрата **VI** и молекулы катализатора. Хиральная структура переходного состояния **TS5**, формирующегося при координации электрофила **VII** с данным енамином **INT2**, обеспечивает образование только одного из возможных энантиомеров продукта **VIII** через интермедиат **INT3** (Рисунок 1.12) [56, 57].

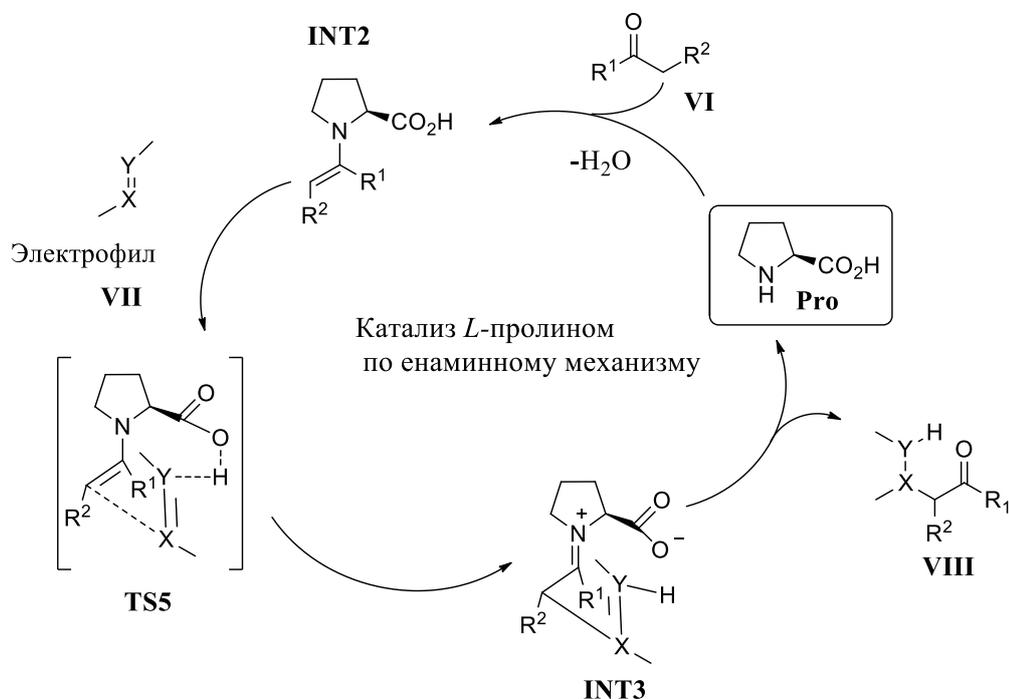


Рисунок 1.12. Енаминный механизм катализа органических реакций *L*-пролином.

Разработаны различные типы органокализаторов на основе *L*-пролина, позволяющие получать продукты альдольной реакции, реакции Манниха, реакции Михаэля, нуклеофильного замещения с хорошими выходами и высокими значениями энантиомерной чистоты. Структурно-модифицированные пролины, например 5-APCA, проявляют органокалитические свойства, зачастую отличающиеся от *L*-пролина [1, 58]. Целью данного раздела литературного обзора является обобщение известных данных об органокалитической активности производных 5-APCA.

Первыми примерами органокализаторов, разработанных Ф. Коссио (F. Cossio) для катализа альдольной реакции, являются замещенные пирролидины (+)-**88**, (+)-**89**. Соединения (+)-**88**, (+)-**89** были получены в результате асимметрической каталитической реакции 1,3-ДС *транс*- β -нитростирола и основания Шиффа **21** с использованием хирального лиганда (-)-**90** (Схема 1.4) [2].

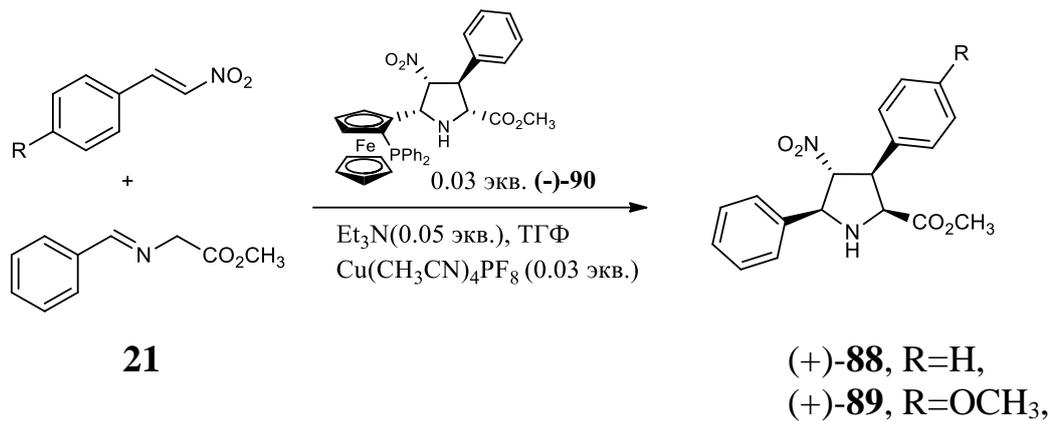
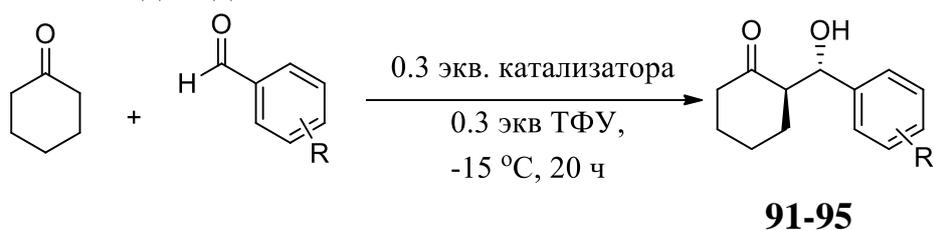


Схема 1.4

Каталитические свойства соединений (+)-**88**, (+)-**89** исследовались на реакциях альдольной конденсации циклогексанона и замещенных ароматических бензальдегидов (Таблица 1.12) [2]. Также в реакционную смесь добавляли 0.3 экв. трифторуксусной кислоты (ТФУ) для увеличения скорости формирования енамина из молекулы катализатора и циклогексана. В результате указанной альдольной реакции образовывалась смесь двух *син*- и *анти*-диастереомеров целевого β -кетоспирта, однако, преобладающими были левовращающие *анти*-изомеры (-)-**91**-(-)-**95**. В данном случае продукты (-)-**91**-(-)-**95** были получены с выходами 67-93% и энантиомерным избытком 92-99%. Наилучший результат был достигнут в

реакции между циклогексаноном и перфторбензальдегидом. Единственный *анти*-продукт (-)-**95** выделен с выходом 70% и энантиомерным избытком 92%. Стандартный органокатализатор *L*-пролин способствовал образованию противоположных (1*R*,2*S*)-энантиомеров (+)-**91**-(+)-**95** с выходами 47-81% и энантиомерным избытком 83-97%. Продукт альдольной реакции (+)-**95** получен с выходом 77% и энантиомерным избытком 97% (Таблица 1.12) [2].

Таблица 1.12. Органокаталитическая альдольная реакция циклогексанона и ароматических бензальдегидов.



| Кетоспирт | R | Катализатор | <i>ee</i> , % | Выход 91-95 , % |
|----------------|-------------------------------|------------------|---------------|------------------------|
| (-)- 91 | 4-NO ₂ | (+)- 89 | -92 | 83 |
| (+)- 91 | | <i>L</i> -пролин | +88 | 70 |
| (-)- 92 | 4-CN | (+)- 89 | -96 | 67 |
| (+)- 92 | | <i>L</i> -пролин | +95 | 47 |
| (-)- 93 | 4-CF ₃ | (+)- 89 | -94 | 82 |
| (+)- 93 | | <i>L</i> -пролин | +91 | 60 |
| (-)- 94 | 4-Cl | (+)- 89 | -96 | 93 |
| (+)- 94 | | <i>L</i> -пролин | +83 | 80 |
| (-)- 95 | C ₆ F ₅ | (+)- 88 | -92 | 70 |
| | | (+)- 89 | -87 | 81 |
| (+)- 95 | | <i>L</i> -пролин | +97 | 77 |

Авторы предполагают, что стереохимический результат реакции объясняется наличием объемного ароматического заместителя в пятом положении пирролидинового кольца молекул органокатализаторов (+)-**88**, (+)-**89**. В случае использования (+)-**88**, (+)-**89** энергетически выгодным переходным состоянием является **TS6**, в котором нет взаимодействия арильных заместителей катализатора и альдегида. Если в качестве катализатора применить *L*-пролин, то предпочтительно реализуется другое переходное состояние **TS7**, поскольку в пятом положении пирролидинового кольца нет заместителей (Рисунок 1.13).



Рисунок 1.13. Образование энантимеров (-)-**95**, (+)-**95** через переходные состояния **TS6** и **TS7**.

Рассчитанные с помощью DFT параметры переходного состояния **TS6** прогнозируют получение продукта конденсации с соотношением диастереомеров *син-/анти-* = 6:94 и энантиомерным избытком 98%, что достаточно хорошо согласуется с экспериментом [2]. С целью нахождения взаимосвязи «структура органокатализатора – каталитическая активность» Ф. Коссио и сотр. получили ряд оптически чистых стереоизомеров метилового эфира 3,5-дифенил-4-нитропирролидин-2-карбоновой кислоты. Энантиомеры (-)-**96**, (+)-**96** выделены из рацемата **96** с помощью препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) на хиральном носителе. Исходный рацемат был получен в реакции 1,3-DC β-нитростирола и **20**, катализируемой 0.15 экв. AgOAc и Et₃N, с выходом 20%. Основными продуктами данной реакции 1,3-DC являются рацемические *экзо*-**88** и *эндо*-**97** циклоаддукты (Схема 1.5) [59].

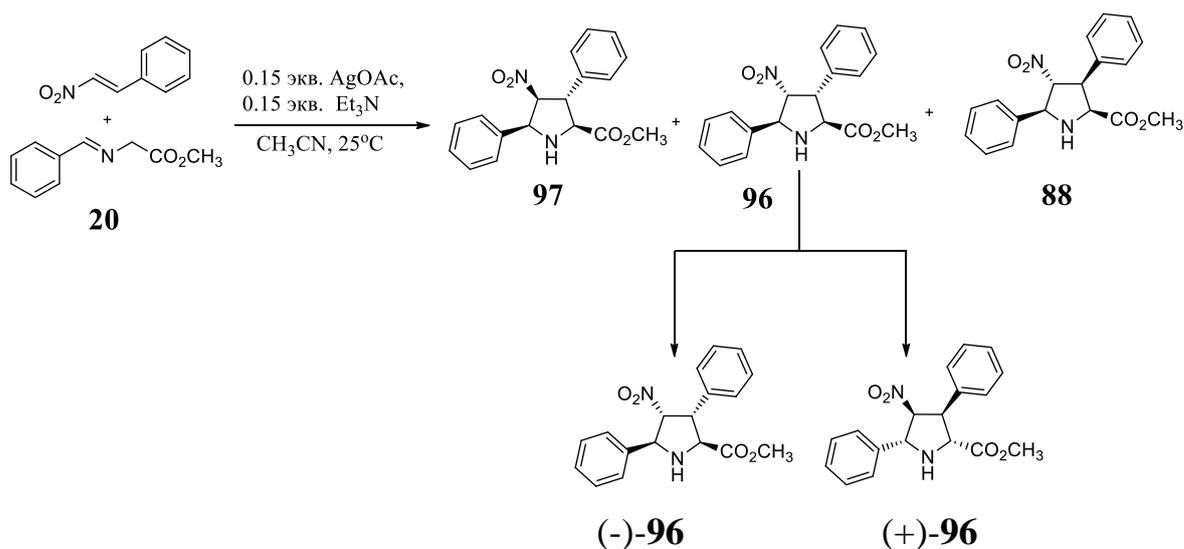


Схема 1.5

Результатом реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения *N*-метилмалеимида и иминоэфира **20** при использовании асимметрического катализа является *эндо*-продукт энантиомер (+)-**98** (Схема 1.6).

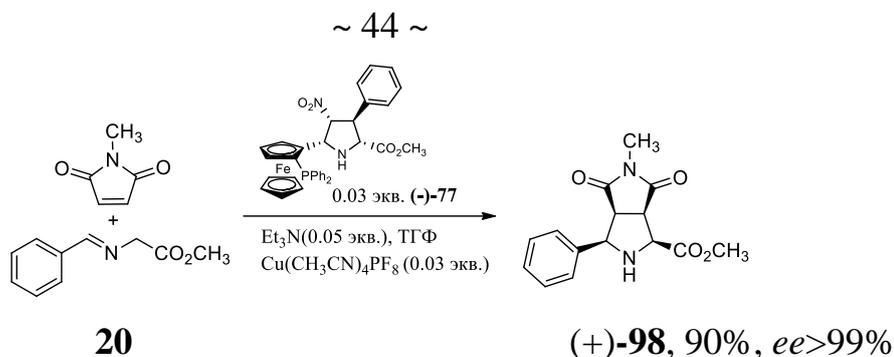


Схема 1.6

Данные кинетических экспериментов, проведенных для различных 4-нитро-5-АРСА, свидетельствуют о понижении каталитической активности в ряду, отображенном на рисунке 1.14 [59]. Авторы отмечают, что алкильный заместитель в пятом положении или наличие заместителя во втором положении пирролидинового кольца 4-нитро-5-АРСА сводят на нет каталитическую активность 4-нитро-5-АРСА.

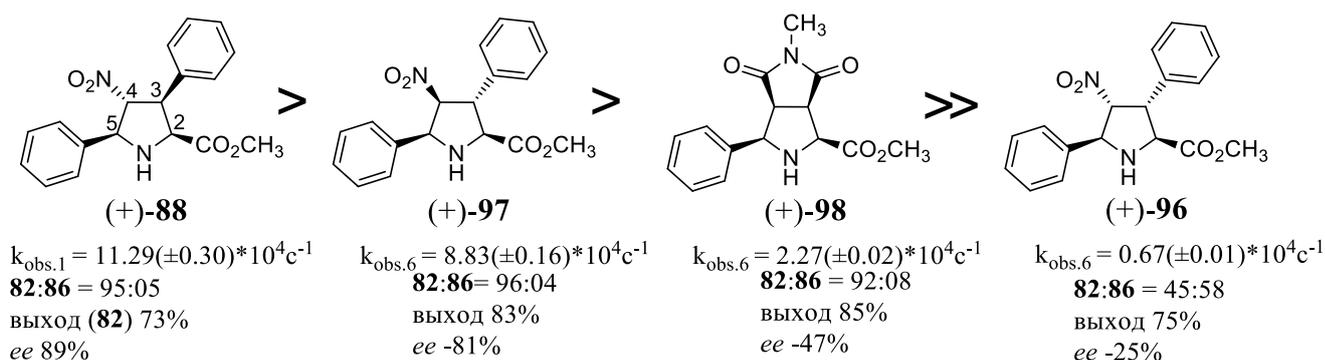


Рисунок 1.14. Уменьшение органокаталитической активности стереоизомеров 4-нитро-5-АРСА в альдольной реакции между циклогесаноном и перфторбензальдегидом.

Новые органокатализаторы **(+)-88**, **(+)-97** были успешно применены для альдольной реакции между циклическими кетонами (циклопентанон, циклогексанон, циклогептанон) и разнообразными ароматическими альдегидами с электроноакцепторными заместителями. Выход соответствующих энантиомеров *анти*-аддуктов варьировался от 40% до 84%, а энантиомерный избыток – от 35% до 94% [59].

Восстановление нитро-группы соединений **(+)-88**, **(+)-97** привело к получению новых 4-амино производных **(+)-99**, **(+)-100**, использованных Ф. Коссио с сотр. в качестве органокатализаторов для альдольной реакции и сопряженного

присоединения по Михаэлю циклических кетонов и производных β-нитростирола (Схема 1.7) [60].

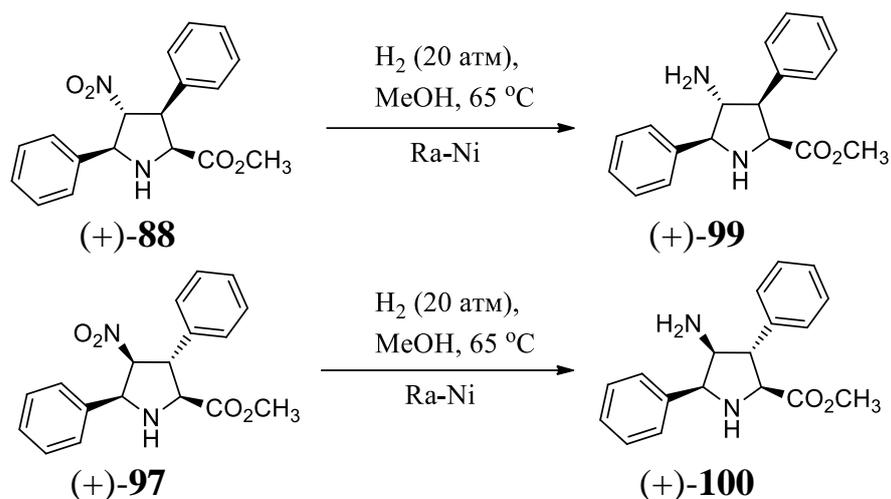
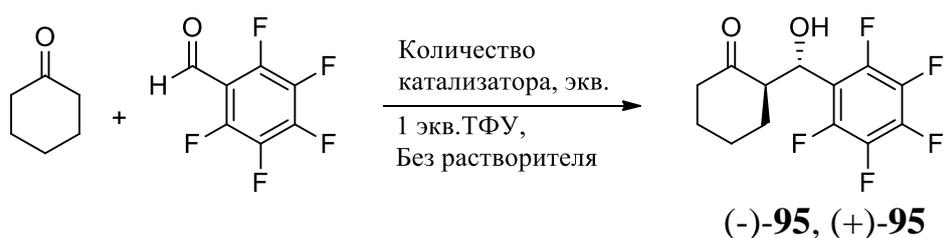


Схема 1.7

Соединения (+)-**99**, (+)-**100** катализируют реакцию альдольной конденсации циклогексанона и перфторбенальдегида с преимущественным образованием *анти*-диастереомера **95** как и в случае использования 4-нитро-органокатализатора (+)-**88**. Для достижения высоких выходов и удовлетворительного стереохимического результата альдольной реакции необходимо добавить эквимольное альдегиду количество ТФУ (Таблица 1.13) [60].

Таблица 1.13. Выход и оптическая чистота соединения **95**, полученного в реакции альдольной конденсации, катализируемой 4-амино- и 4-нитро-5-АРСА (+)-**99**, (+)-**100**, (+)-**88**, (+)-**97**.



| Катализатор | Количество катализатора, экв. | ТФУ | Выход 95 , % | <i>ee</i> 95 , % |
|-----------------|-------------------------------|-----|---------------------|-------------------------|
| (+)- 88 | 0.3 | + | 73 | 89 |
| (+)- 97 | 0.3 | + | 83 | -81 |
| (+)- 99 | 0.3 | - | 75 | 66 |
| (+)- 100 | 0.3 | - | 60 | -10 |
| (+)- 99 | 0.05 | + | 68 | 82 |
| (+)- 100 | 0.3 | + | 62 | -70 |

Оптически чистые производные 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (-)-**101**-(-)-**105**, содержащие углеводный фрагмент, были изучены как органокатализаторы реакции конденсации 3-нитробензальдегида и ацетона [61]. Синтез указанных аминокислот (-)-**101**-(-)-**105** проводили с использованием реакции 1,3-DC иминоэфиров и оптически чистого диполярфила **106** под действием ЛДА (диизопропиламид лития) (Схема 1.8) [61].

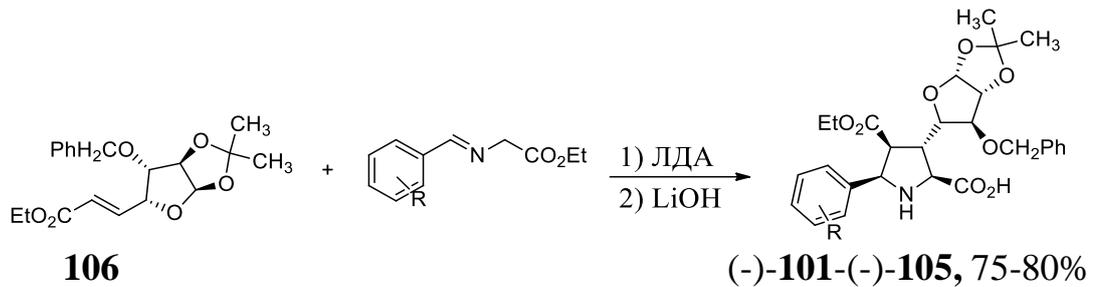
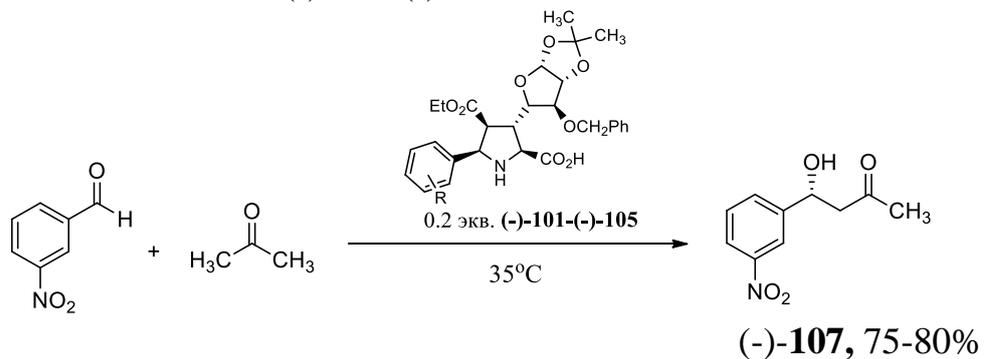


Схема 1.8

В результате тестирования каталитической активности (-)-**101**-(-)-**105** в реакции альдольной конденсации с образованием кетоспирта (-)-**107** было обнаружено значительное влияние заместителей в бензольном кольце органокатализатора на энантиоселективность процесса. Самым эффективным органокатализатором является соединение (-)-**105**, при этом хиральный β-кетоспирт (-)-**107** получен с выходом 86% и энантиомерной чистотой 90% (Таблица 1.14) [61].

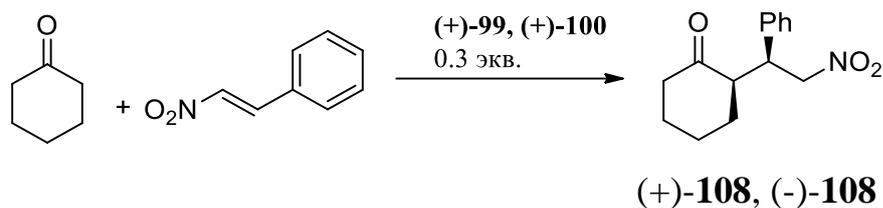
Таблица 1.14. Органокатализ реакции конденсации 3-нитробензальдегида и ацетона соединениями 5-АРСА (-)-**101**-(-)-**105**.



| Катализатор | R | Выход (-)- 107 , % | ee (-)- 107 , % |
|-----------------|-------------------|---------------------------|------------------------|
| (-)- 101 | 3-NO ₂ | 85 | 20 |
| (-)- 102 | 3-Cl | 70 | 80 |
| (-)- 103 | 4-Br | 85 | 55 |
| (-)- 104 | 3-пиридил | 65 | 10 |
| (-)- 105 | 2,5-дихлор | 86 | 90 |

Каталитическая активность 4-нитро- и 4-амино-5-АРСА (+)-**88**, (+)-**97**, (+)-**99**, (+)-**100** в реакции Михаэля между циклогексаноном и β-нитростиролом была исследована Ф. Коссио [60]. В результате серии экспериментов было определено, что 4-нитропирролидины (+)-**88**, (+)-**97** не являются эффективными катализаторами указанной реакции. Однако при использовании 4-аминопирролидинов (+)-**99**, (+)-**100** достигаются удовлетворительные выходы и энантиомерный избыток *син*-продукта реакции Михаэля **108**. Добавление в реакционную смесь 0.3 экв. ТФУ значительно увеличивает степень оптической чистоты полученных аддуктов Михаэля. Результатом использования *экзо*-диастереомера (+)-**99** как органокатализатора является образование энантиомера (-)-**108**, а в случае *эндо*-диастереомера (+)-**100** – формирование противоположного энантиомера (+)-**108** (Таблица 1.15) [60].

Таблица 1.15. Каталитическая активность соединений (+)-**99**, (+)-**100** в реакции Михаэля между циклогексаноном и β-нитростиролом.



| Катализатор | ТФУ, мол% | Конверсия β-нитростирола, % | Выход 108 , % | <i>ee</i> 108 , % |
|------------------|-----------|-----------------------------|----------------------|--------------------------|
| (+)- 99 | - | <0.5 | - | - |
| (+)- 100 | - | <0.5 | - | - |
| (+)- 99 | 30 | 35 | - | -60 |
| (+)- 100 | 30 | 20 | - | - |
| (+)- 99 | - | >99 | 65 | -77 |
| (+)- 100 | - | >99 | 72 | +44 |
| (+)- 99 | 30 | >99 | 85 | -91 |
| (+)- 100 | 30 | >99 | 65 | +78 |
| (+)- 100* | 30* | >99 | 81 | -92 |

*- использовали 4-нитробензойную кислоту

В результате серии экспериментов было показано, что соединение (+)-**99** является высокоэффективным органокатализатором для реакции Михаэля между циклическими кетонами и различными замещенными нитроалкенами. В

зависимости от исходных кетона и алкена выход *син*-аддукта **108** варьируется от 23% до 93%, а его энантиомерный избыток составляет 71-92% [60].

Предполагаемый механизм действия катализатора (+)-**99** изображен на рисунке 1.15. Первой стадией является протонирование атома азота пирролидинового кольца, с последующим образованием имина **INT4** как продукта конденсации свободной аминогруппы катализатора (+)-**99** и циклогексанона. Изомеризация **INT4** приводит к формированию енамина **INT5**, который вступает во взаимодействие с нитроалкеном, образуя хиральный интермедиат **INT6** через одно из доступных диастереомерных переходных состояний **TS8** или **TS9**. Завершающая стадия заключается в распаде **INT6** на оптически активный продукт реакции Михаэля и молекулу катализатора под действием воды [60].

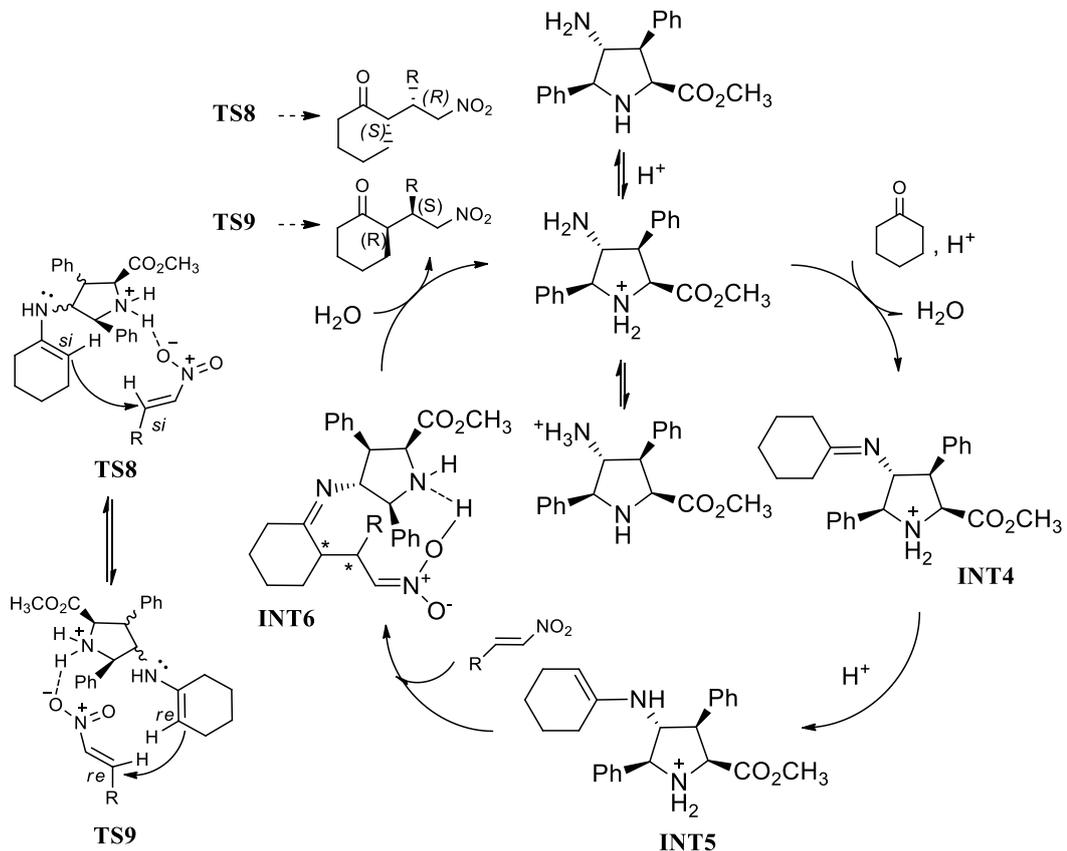
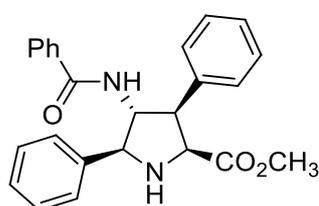


Рисунок 1.15. Механизм действия катализатора (+)-**99** в реакции Михаэля.

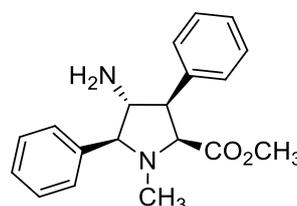
Энантиоселективность реакции обеспечивается образованием диастереомерных переходных состояний **TS8** и **TS9**. Для *экзо*-диастереомера (+)-**99** катализатора энергетически выгодным является **TS8**, которое приводит к

образованию энантиомера (-)-**108**, эндо-катализатор (+)-**100** через переходное состояние **TS9** приводит к формированию (+)-**108** аддукта Михаэля [60].

В подтверждение указанного механизма авторы получили замещенные по атомам азота производные (+)-**109**, (+)-**110**. Соединения (+)-**109**, (+)-**110** не катализируют указанную реакцию сопряженного присоединения по Михаэлю, что указывает на необходимость присутствия свободной первичной аминогруппы и незамещенного атома азота пирролидинового кольца для активности подобных органокатализаторов [60].

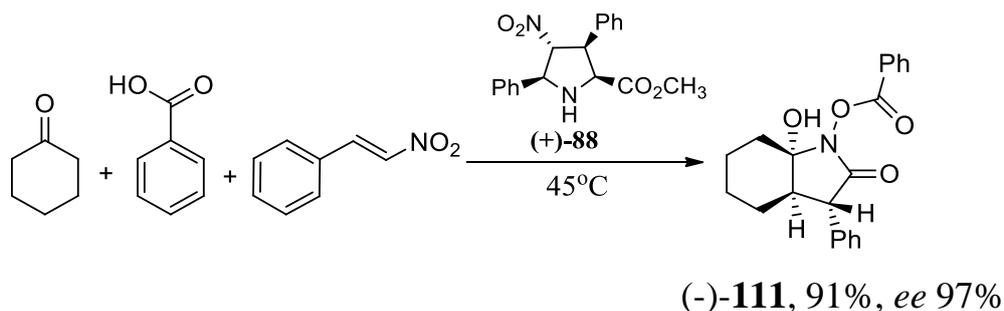


(+)-**109**



(+)-**110**

В 2018 году Ф. Коссио с сотр. опубликовали результаты по исследованию новой стереоселективной трехкомпонентной реакции циклизации, катализируемой 4-нитропроизводным 5-АРСА (+)-**88**. В результате взаимодействия циклогексанона, бензойной кислоты и β-нитростирола в данных условиях образуется октагидро-2*H*-индол-2-он (-)-**111**, в структуре которого присутствуют три стереогенных центра [62]. При использовании двадцати мольных процентов экзо-нитро производного (+)-**88** происходило образование продукта (-)-**111** с выходом 91% и высокой степенью оптической чистоты 97%, уменьшение количества до десяти мольных процентов катализатора незначительно снижает выход до 88% и не влияет на энантиомерный избыток (Схема 1.9) [62].



(-)-**111**, 91%, *ee* 97%

Схема 1.9

В качестве катализаторов приведённого на схеме 1.9 взаимодействия были протестированы *L*-пролин, производное алкалоида хинина **112** и силильное производное *L*-пролинола **113**, а также изученные ранее группой Ф. Коссио органокатализаторы. Под действием катализатора (+)-**88** хемо- и стереоселективно образуется продукт (-)-**111**, однако, результатом использования amino-аналога (+)-**99** является продукт реакции Михаэля (-)-**108**. Алкалоид **112**, прирролидин **113** катализируют только образование продукта сопряженного присоединения **108** (Таблица 1.16) [62].

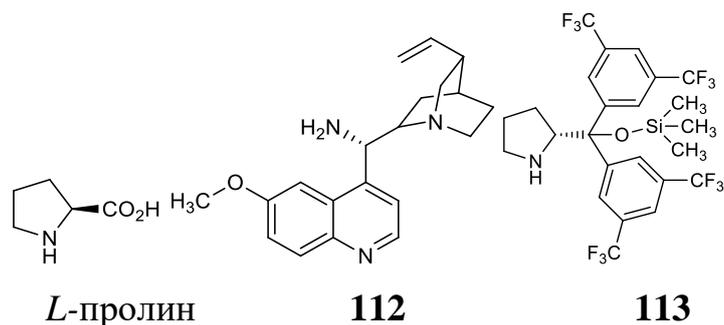


Таблица 1.16. Каталитическая активность соединений (+)-**88**, (+)-**99**, *L*-пролин, **112**, **113** в реакции между циклогексаноном, бензойной кислотой и β-нитростиролом.

| Катализатор | количество катализатора, мол% | Время реакции, ч | Соотношение 111:108 | Выход 108 , % | Выход 111 , % | <i>ee</i> 111 , % |
|------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| (+)- 88 | 20 | 24 | >99:1 | - | 91 | 97 |
| (+)- 88 | 10 | 60 | >99:1 | - | 88 | 97 |
| (+)- 99 | 30 | 16 | 33:67 | - | 20 | 90 |
| <i>L</i> -пролин | 30 | 7 дней | <1:99 | 57 | - | - |
| 112 | 20 | 24 | <1:99 | 46 | - | - |
| 113 | 24 | - | - | - | - | - |

Авторы провели подробное изучение механизма новой реакции. Было установлено, что на протекание реакции не влияет наличие дневного света и «ловушек» радикалов, а также *N*-метилированный аналог соединения (+)-**88** не катализирует указанное превращение. Результат введения в реакцию меченной изотопом ¹⁸O бензойной кислоты позволил сделать вывод о том, что источником атомов кислорода амидной и карбоксильной группы соединения (-)-**111** является бензойная кислота. Атомы кислорода гидроксильной группы и N-O генерируются из циклогексанона и нитростирола соответственно. Первой стадией предложенного

Ф. Коссио механизма новой реакции является конденсация катализатора с молекулой циклогексанона с образованием енаминного интермедиата **INT7**, который затем, вступая во взаимодействие с нитроалкеном, формирует протонированный нитронат **INT8**. Интермедиат **INT8**, присоединяя молекулу бензойной кислоты, трансформируется в ацилпроизводное **INT9**. Результатом элиминирования молекулы воды из **INT9** и последующей таутомеризации являются интермедиаты **INT10** и **INT10'**. Цвиттер-ион **INT10'** переходит в амид **INT11**, а затем происходит циклизация **INT11** в структуру **INT12**. На завершающих стадиях каталитического цикла интермедиат **INT12** распадается с регенерацией молекулы катализатора и образованием катиона **INT13**. Последовательные присоединение воды и отщепление протона приводит к получению из **INT13** целевого тетрагидроиндолона (-)-**111** (Рисунок 1.16) [62].

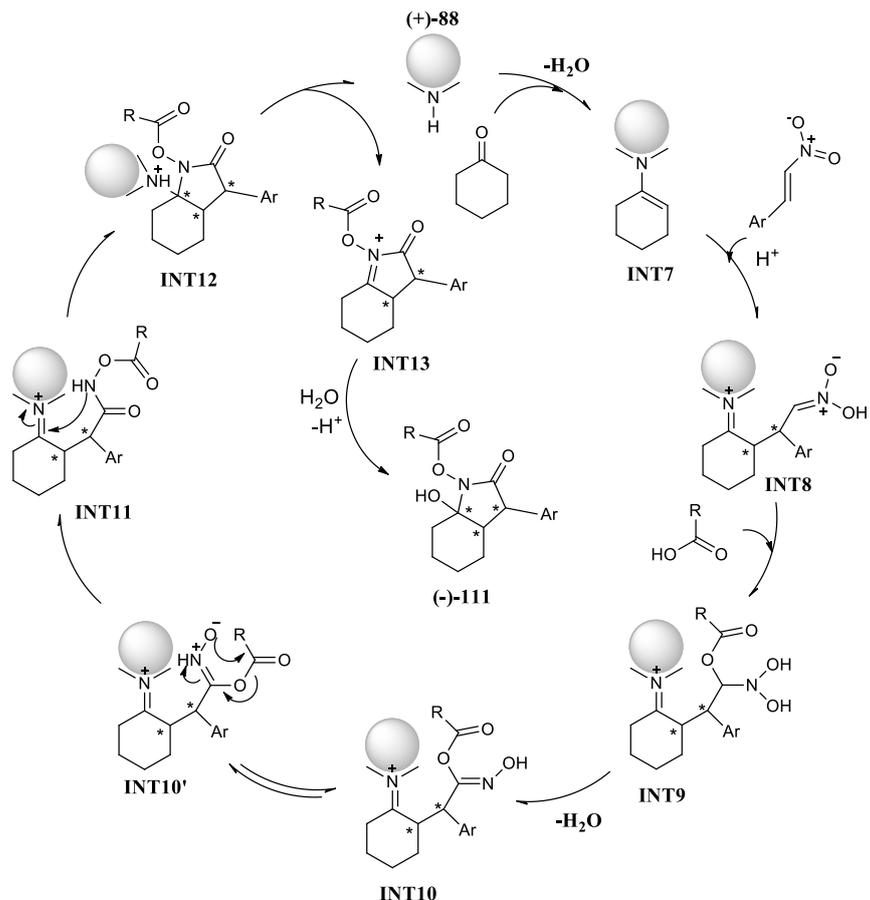


Рисунок 1.16. Предполагаемый механизм трехкомпонентной реакции циклизации, катализируемой 4-нитро-5-APCA (+)-**88**.

С использованием новой трёхкомпонентной реакции Ф. Коссио с соотр. реализовал новый способ получения предшественника **114** алкалоида (+)-

панкрацина ((+)-Pancreasine). Ключевой стадией указанной синтетической последовательности является энантиоселективная реакция циклизации, катализируемая соединением (+)-**88** между циклическим кетоном **115**, нитроалкеном **116** и бензойной кислотой. В результате превращения получен γ -лактам **117** с выходом 64% и оптической чистотой 99% (Схема 1.10) [62].

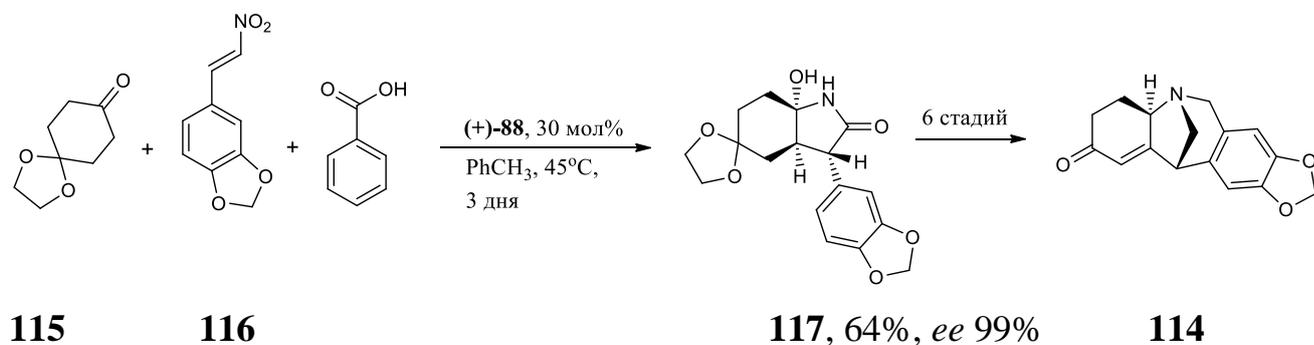


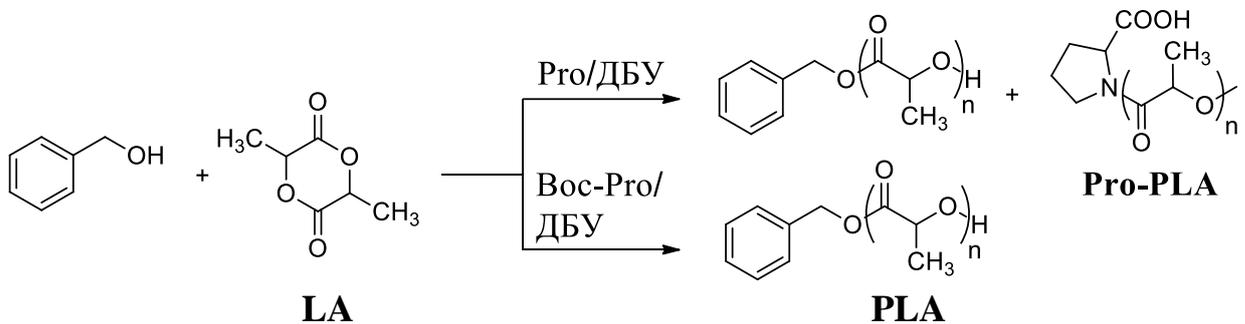
Схема 1.10

Органокаталитический подход успешно используется как для получения малых молекул, так и для стереоселективного синтеза полимеров [63]. Полилактидные полимеры (PLA, **polylactide**) являются одними из самых перспективных с точки зрения таких свойств как биовозобновляемость, биосовместимость и способность к биodeградации [64]. Ф. Коссио с соавт. в 2017 году одними из первых опубликовали пример стереоселективной органокаталитической реакции полимеризации с раскрытием лактидного цикла ROP (**ring-opening polymerization**) рацемического лактида (**LA**), сопровождающимся переносом хиральности от катализатора к полимеру [65]. Авторы избрали *L*-пролин отправной точкой для дизайна структуры органокатализатора ROP. Инициатором полимеризации был выбран бензиловый спирт.

Первые эксперименты показали, что *L*-пролин сам по себе не активен как катализатор полимеризации, однако, использование системы *L*-пролин/ДБУ (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) позволяет достигнуть полной конверсии мономера. Тем не менее, среднечисленная молекулярная масса полученного полимера ($M_n = 700$ г/моль) далека от целевой ($M_n = 7300$ г/моль), а также *L*-пролин в данном случае выступает как инициатор полимеризации с образованием

побочного продукта Pro-PLA. Применение защищенного по атому азота Вос-Pro в комплексе с ДБУ улучшает характеристики получаемого полимера ($M_n = 8000$ г/моль). Каталитическая система Вос-Pro/ДБУ позволяет получать без побочных продуктов изотактические полилактидные полимеры с невысокой степенью стереоселективности ($P_m = 0.65$), но для стереоупорядоченного полимера необходимо значение более $P_m = 0.85$. Использование только ДБУ в качестве катализатора приводит к получению атактического полимера ($P_m = 0.5$), то есть стереоконтроль в данном случае отсутствует (Таблица 1.17) [65].

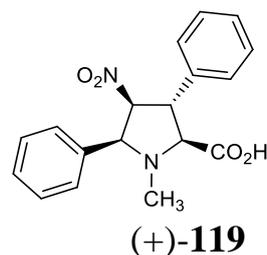
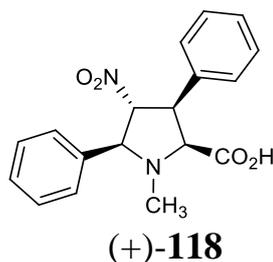
Таблица 1.17. Органокаталитическая реакция полимеризации LA.



| Катализатор | Соотношение LA/ВпОН/катализатор | Конверсия LA | M_n , г/моль | PDI* | P_m^{**} |
|--------------|---------------------------------|--------------|----------------|------|------------|
| L-пролин | - | - | - | - | - |
| L-пролин/ДБУ | 50/1/5 | >98 | 700 | 1.5 | - |
| Вос-Pro/ ДБУ | 50/1/5 | >98 | 8000 | 1.2 | 0.65 |
| ДБУ | 50/1/5 | <98 | 12200 | 2.1 | 0.50 |

*PDI (индекс полидисперсности системы, равный отношению среднемассовой и среднечисленной молекулярных масс полимера); ** P_m (вероятность мезосочленения между мономерными звеньями в структуре полимера, рассчитанная из ^{13}C ЯМР спектра).

Разработанные ранее в группе Ф. Коссио органокатализаторы (+)-**88** и (+)-**97** были трансформированы в соответствующие кислоты (+)-**118** и (+)-**119** для тестирования каталитической активности в реакции полимеризации LA.



Кислоты (+)-**118** и (+)-**119** ввели в реакцию полимеризации с раскрытием лактидного цикла рацемического **LA** и энантимерно чистых форм (-)-**LA**, (+)-**LA**. Как и в случае с *L*-пролином, полимеризация происходит под действием кислот (+)-**118** и (+)-**119** только в присутствии ДБУ как сокатализатора. Экзо-катализатор (+)-**118** с высокой степенью селективности превращает только (-)-**LA** с образованием преимущественно изотактического полимера. Эндо-диастереомер (+)-**119** дает в реакции ROP противоположный стереохимический результат, взаимодействуя с (+)-**LA** (Таблица 1.18) [65].

Таблица 1.18. Органокаталитическая стереоселективная ROP **LA** под действием каталитических систем (+)-**118**/ ДБУ, (+)-**119**/ ДБУ.

| Мономер | Катализатор | Соотношение LA /VnOH/ катализатор | Конверсия LA | M_n , г/моль | PDI | Pm |
|----------------|-----------------------|--|---------------------|----------------|-----|------|
| (-)- LA | (+)- 118 / ДБУ | 50/1/1 | 100 | 8300 | 1.2 | 1.00 |
| LA | (+)- 118 / ДБУ | 50/1/1 | 50 | 3300 | 1.1 | 0.96 |
| (+)- LA | (+)- 118 / ДБУ | 50/1/1 | 20 | - | - | 1.00 |
| LA | (+)- 119 / ДБУ | 50/1/1 | 51 | 3100 | 1.2 | 0.90 |
| (+)- LA | (+)- 119 / ДБУ | 50/1/1 | 83 | 3900 | 1.2 | 1.00 |
| (-)- LA | (+)- 119 / ДБУ | 50/1/1 | 36 | 1900 | 1.4 | 1.00 |

Механизм исследуемой полимеризации, предложенный авторами на основании DFT-расчетов, представлен на рисунке 1.17 [65]. Взаимодействие лактида с карбоксильной группой органокатализатора активирует НСМО соединения **LA**, тем самым усиливая электрофильность субстрата. Также происходит увеличение энергии ВЗМО бензилового спирта при координации гидроксильной группы по третичному амину катализатора. Двойная активация субстратов в **INT14** приводит к образованию стабилизированного водородными связями интермедиата **INT15**, являющегося результатом нуклеофильной атаки молекулы спирта по карбонильной группе лактида. Под действием ДБУ или комплекса катализатор-ДБУ **INT15** конвертируется в промежуточный продукт **INT16**, который затем с помощью указанной каталитической системы трансформируется в **INT17**. Интермедиат **INT17** вовлечен в следующий

каталитический цикл, запускающий процесс полимеризации. В иницирующей рост полимерной цепи ROH представляет собой бензиловый спирт, в дальнейшем ROH тождественен структуре **INT17** с полимерной цепью [65].

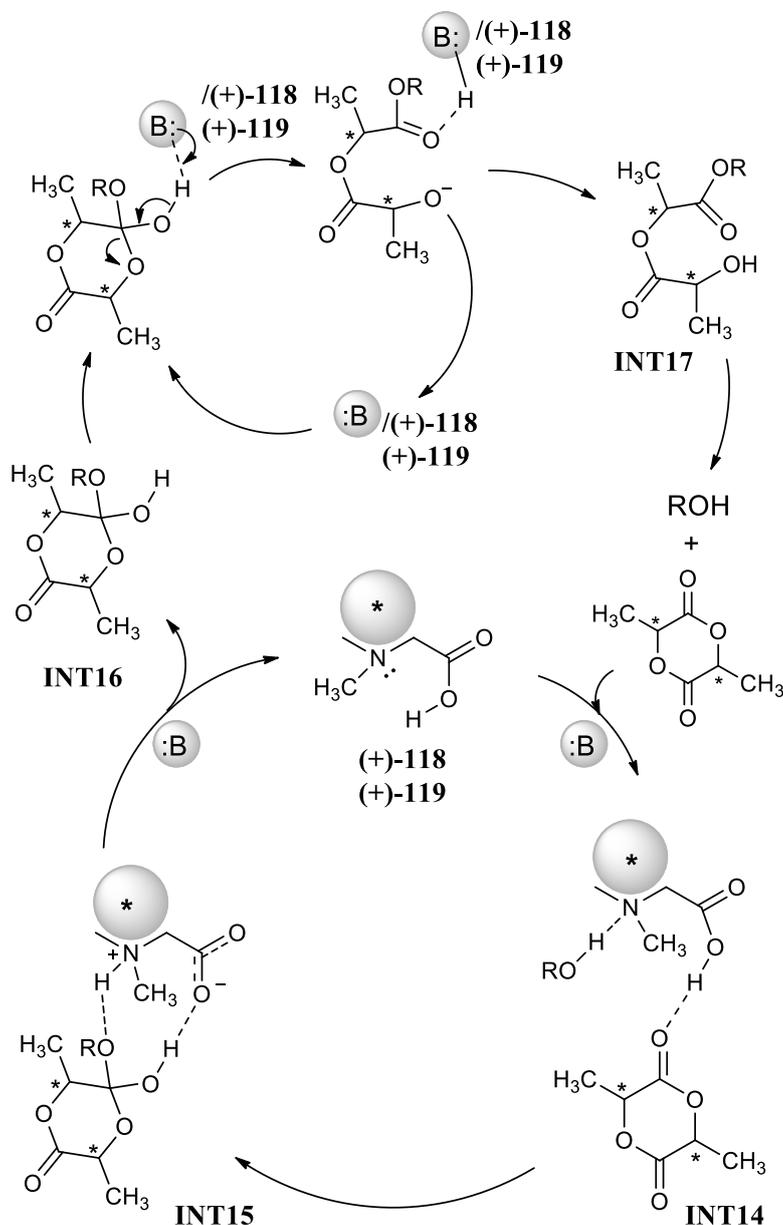


Рисунок 1.17. Предполагаемый механизм 5-APCA-катализируемой ROP LA.

В предложенном механизме хиральность полимерной цепи закладывается на стадии нуклеофильного присоединения ROH по карбонильной группе лактида **INT14**→**INT15**, причем использование *экзо*- и *эндо*- диастереомеров катализатора приводит к разному стереохимическому результату [65].

Производные 5-APCA, содержащие *L*-ментольный фрагмент, были протестированы в качестве органокатализаторов асимметрической реакции

Михаэля между гептаналем и ди(фенилсульфонил)этиленом с образованием аддукта **120** (Схема 1.11) [66].

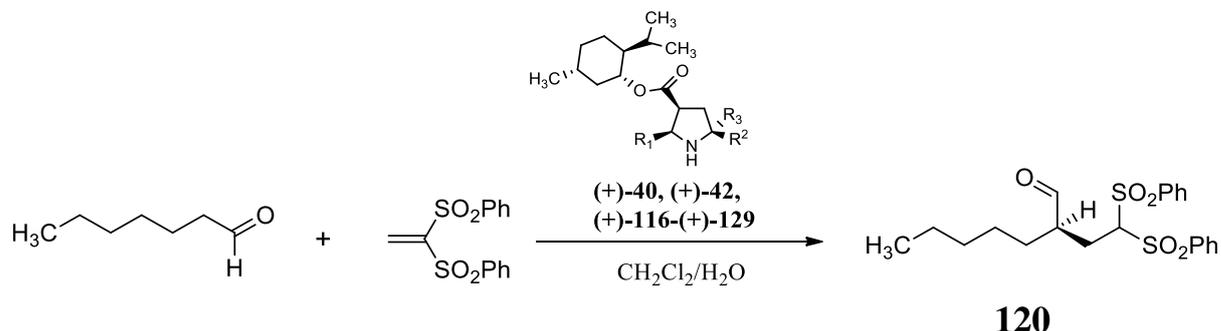


Схема 1.11

Указанные оптически чистые катализаторы (+)-**40**, (+)-**42**, (+)-**116**-(+)-**127** были синтезированы при помощи реакции 1,3-DC *L*-ментилакрилата и различных оснований Шиффа, катализируемой системой AgOAc/Et₃N, в CH₂Cl₂. Выходы целевых пирролидинов в данных условиях и результат тестирования органокаталитической активности в реакции Михаэля представлены в таблице 1.19. Также были введены в реакцию катализаторы **133**, **134**, не содержащие арильный заместитель [66].

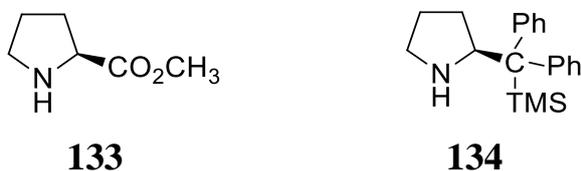
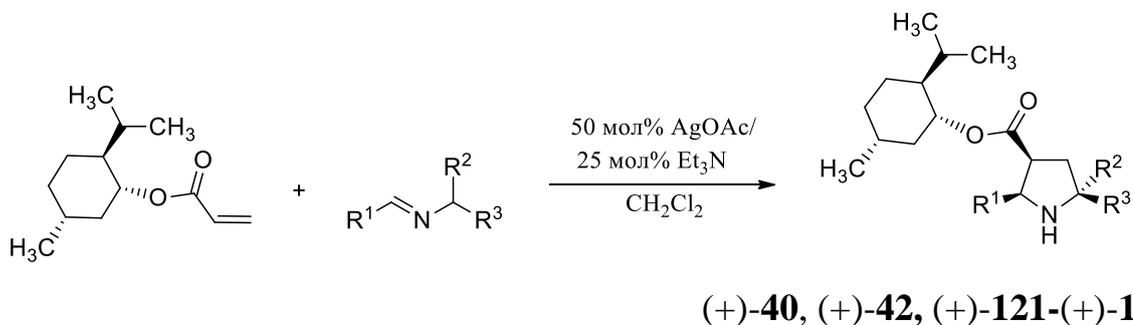
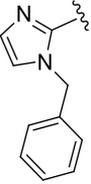


Таблица 1.19. Выходы циклоаддуктов (+)-**40**, (+)-**42**, (+)-**121**-(+)-**132** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *L*-ментилакрилата и иминоэфиров. Тестирование каталитической активности соединений (+)-**40**, (+)-**42**, (+)-**116**-(+)-**132**, **133**, **134** в реакции Михаэля.



| Катализатор | R ¹ | R ² | R ³ | Выход циклоаддукта, % | Выход 120 , % | ee 120 , % |
|---------------|----------------|----------------|---------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| (+)-40 | Ph | H | CO ₂ CH ₃ | 42 | 97 | +28 |

| | | | | | | |
|-----------------|---|----|---------------------------------|----|----|-----|
| (+)- 121 | 2-нафтил | H | CO ₂ CH ₃ | 34 | 99 | +38 |
| (+)- 122 | 2-хлорфенил | H | CO ₂ CH ₃ | 31 | 99 | - |
| (+)- 123 | 2-фторфенил | H | CO ₂ CH ₃ | 29 | 99 | +10 |
| (+)- 124 | 2-метилфенил | H | CO ₂ CH ₃ | 30 | 10 | +10 |
| (+)- 125 | 2-пиридил | H | CO ₂ CH ₃ | 38 | 99 | +34 |
| (+)- 126 | Ph | Bn | CO ₂ CH ₃ | 30 | 24 | +22 |
| (+)- 127 |  | H | CO ₂ CH ₃ | 29 | 99 | +10 |
| (+)- 128 | Cy | H | CO ₂ CH ₃ | 33 | 70 | -34 |
| (+)- 129 | ⁱ Pr | H | CO ₂ CH ₃ | 20 | 93 | -42 |
| (+)- 130 | Ph | H | CO ₂ ⁱ Pr | 24 | 93 | +42 |
| (+)- 131 | Ph | H | CO ₂ Cy | 54 | 92 | +41 |
| (+)- 42 | Ph | H | CO ₂ ^t Bu | 24 | 97 | +52 |
| (+)- 132 | Ph | H | CON(Et) ₂ | 29 | 93 | +47 |
| 133 | H | H | CO ₂ CH ₃ | - | 99 | +10 |
| 134 | H | H | C(Ph) ₂ TMS | - | 77 | +78 |

Аддукт (+)-**120** с наибольшей оптической чистотой (*ee* 78%) был получен при использовании катализатора (+)-**134**, не содержащего арильный заместитель в пирролидиновом кольце. Среди изученных производных 5-АРСА наиболее эффективным катализатором оказался *трет*-бутиловый эфир (+)-**42**, при этом аддукт Михаэля (+)-**120** был получен с выходом 97% и *ee* 52% [66].

В целом органокатализаторы (+)-**40**, (+)-**42**, (+)-**116**-(+)-**132**, **133** обладают невысокой степенью асимметрической индукции на исследуемую реакцию Михаэля. С помощью DFT-расчетов авторы сделали предположение о причине неэффективности производных 5-АРСА в данном случае. Первой стадией органокатализа производными 5-АРСА и *L*-пролина является образование хиральных енаминов *E*-INT18, *Z*-INT18 или *E*-INT19, *Z*-INT19. Соотношение *E*/*Z*-конформеров во многом определяет стереохимический результат катализируемой реакции. В случае производного 5-АРСА (+)-**40** энергетический барьер перехода *E*-, *Z*-ротамеров незначителен и составляет $\Delta E = -0.25$ кДж/моль, однако, при удалении арильного заместителя в пятом положении пирролидинового кольца в

(+)-**134** и наличии объемных заместителей во втором положении энергия перехода между *E*-**134** и *Z*-**134** возрастает практически на два порядка, что объясняет пропорциональное возрастание энантиомерного избытка аддукта Михаэля (Рисунок 1.18) [66].

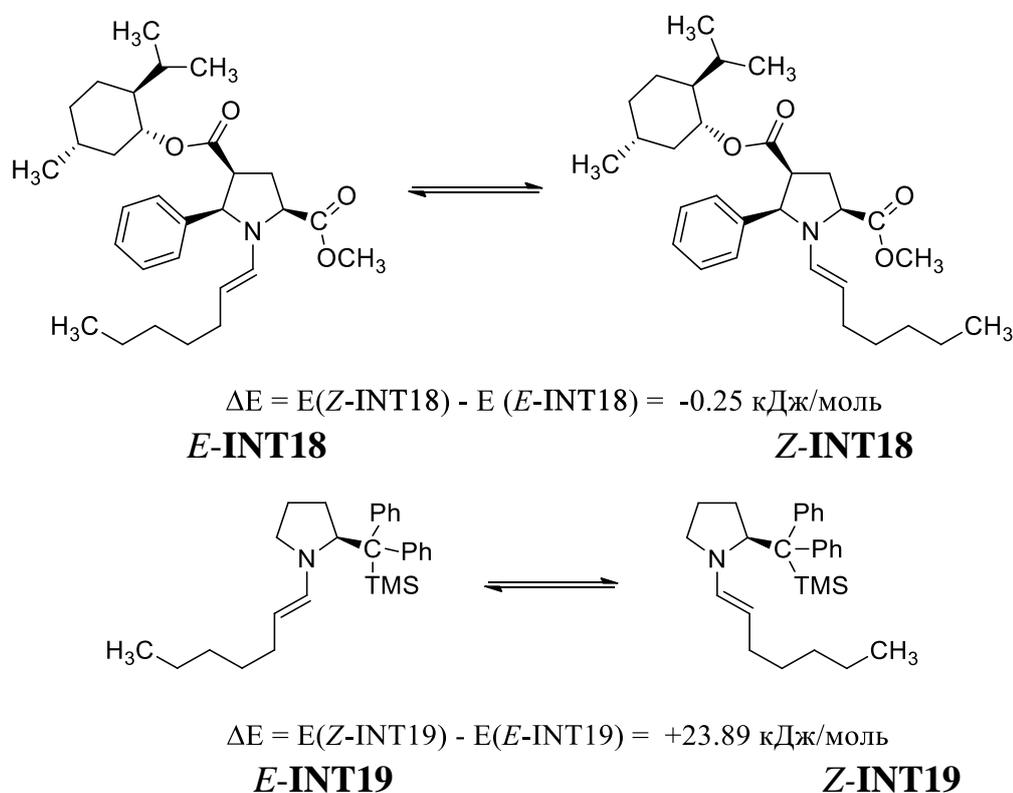
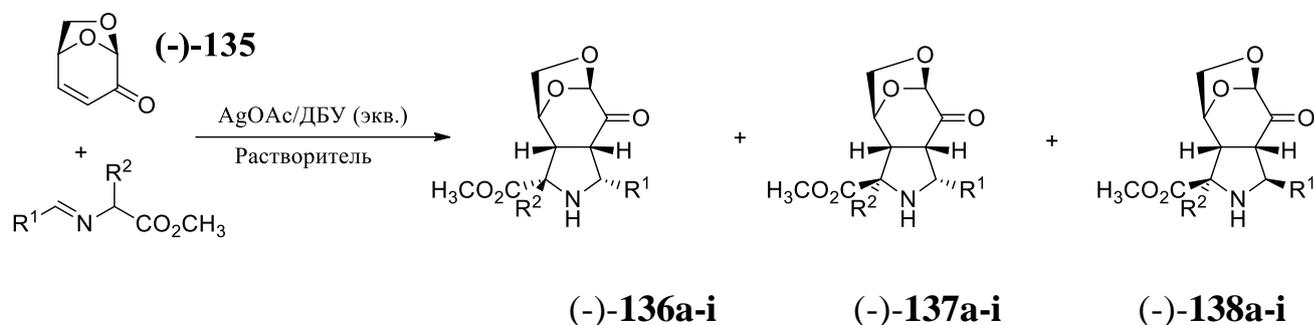


Рисунок 1.18. Равновесие и энергия перехода ΔE для *Z*-**32**, *E*-**32** и *Z*-**134**, *E*-**134** в растворе.

Органокаталитические свойства 5-АРСА, полученных из оптически активного производного целлюлозы левоглюкозенона (-)-**135**, были исследованы в реакции Дильса-Альдера. Впервые левоглюкозенон (-)-**135** был изучен в качестве диполярофила в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов, катализируемого системой AgOAc/ДБУ (Таблица 1.19) [67]. В ходе оптимизации условий реакции показано, что стереохимический результат реакции в большей степени зависит от заместителя во втором положении исходного иминоэфира. При введении в реакцию иминоглицинатов в исследуемых условиях получалась смесь диастереомеров (-)-**136**-(-)-**138a-c** среди которых преобладают *эндо*-продукты (-)-**136a-c**. Однако при наличии метильного или бензильного заместителя во втором положении исходного основания Шиффа *эндо*-циклоаддукт

является единственным продуктом реакции. Соотношения диастереомеров и выходы *эндо*-стереоизомеров в зависимости от условий представлены в таблице 1.20 [67].

Таблица 1.20. Реакция 1,3-DC между левоглюкозеноном (-)-**135** и различными иминоэфиром.

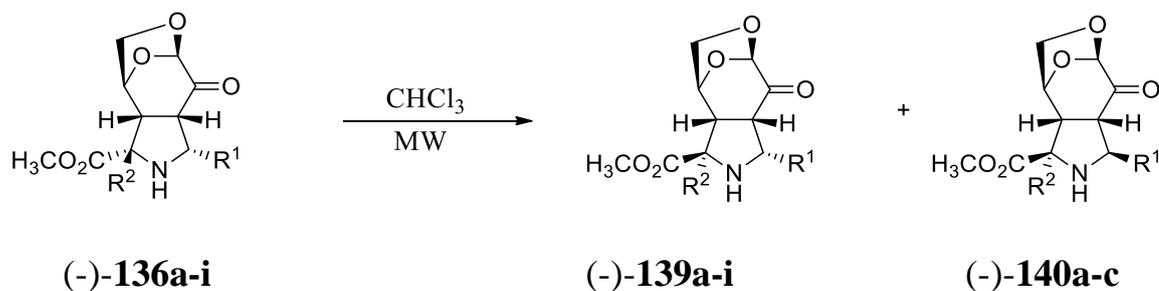


| Циклоаддукт (-)- 136 | R ¹ | R ² | AgOAc/ДБУ (экв.) | Растворитель | Выход (-)- 136 , % | Соотношение 136:137:138 |
|-----------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| (-)- 136a | Ph | H | 1.2 | CH ₃ CN | 24 | 59:41:0 |
| | Ph | H | 0.4 | CH ₃ CN | 75 | 56:44:0 |
| | Ph | H | 0.3 | CH ₃ CN | 94 | 60:40:0 |
| | Ph | H | 0.2 | CH ₃ CN | 60 | 63:37:0 |
| | Ph | H | 0.3 | PhCH ₃ | 59 | 65:35:0 |
| | Ph | H | 0.3 | CH ₂ Cl ₂ | 56 | 63:37:0 |
| | Ph | H | 0.3 | CH ₃ CN | 56 | 61:39:0 |
| | Ph | H | AgOAc/Et ₃ N (0.3) | CH ₃ CN | 73 | 38:27:34 |
| (-)- 136b | 2-нафтил | H | 0.3 | CH ₃ CN | 92 | 55:45:0 |
| (-)- 136c | 2-фурил | H | 0.3 | CH ₃ CN | 94 | 52:48:0 |
| (-)- 136d | Ph | CH ₃ | 0.3 | CH ₃ CN | 91 | 100:0:0 |
| (-)- 136e | 2-нафтил | CH ₃ | 0.3 | CH ₃ CN | 90 | 100:0:0 |
| (-)- 136f | 2-фурил | CH ₃ | 0.3 | CH ₃ CN | 95 | 100:0:0 |
| (-)- 136g | Ph | Bn | 0.3 | CH ₃ CN | 88 | 100:0:0 |
| (-)- 136h | 2-нафтил | Bn | 0.3 | CH ₃ CN | 97 | 100:0:0 |
| (-)- 136i | 2-фурил | Bn | 0.3 | CH ₃ CN | 95 | 100:0:0 |

При хранении циклоаддуктов (-)-**136a-i** в хлороформных растворах происходит самопроизвольная эпимеризация стереоцентра в бензильном (пятом) положении пирролидинового кольца с образованием диастереомеров (-)-**139a-c** и (-)-**140a-c**. Оптимизация условия указанной реакции была проведена с использованием микроволнового синтеза. При изомеризации циклоаддуктов (-)-**136d-i**, содержащих метильный или бензильный заместитель во втором положении

пирролидинового кольца, образуется только один продукт (-)-**139d-i**. Однако при R=H в результате изомеризации наблюдается полная эпимеризация стереоцентра как во втором, так и в пятом положениях пирролидинового кольца (-)-**136a-c** (Таблица 1.21) [67].

Таблица 1.21. Изомеризация соединений (-)-**136a-i** под действием микроволнового излучения.



| Исходный циклоаддукт | Активная добавка | T, °C | t, мин | Выход (-)- 139 , % | Соотношение (-)- 139 : (-)- 140 |
|----------------------|-------------------|-------|---------|---------------------------|---|
| (-)- 136d | - | 25 | 30 дней | 14 | 100:0 |
| (-)- 136d | - | 150 | 60 | 63 | 100:0 |
| (-)- 136d | Et ₃ N | 150 | 300 | 23 | 100:0 |
| (-)- 136d | AcOH | 150 | 20 | 93 | 100:0 |
| (-)- 136e | AcOH | 150 | 20 | 91 | 100:0 |
| (-)- 136i | AcOH | 150 | 20 | 87 | 100:0 |
| (-)- 136g | AcOH | 150 | 20 | 88 | 100:0 |
| (-)- 136h | AcOH | 150 | 20 | 90 | 100:0 |
| (-)- 136i | AcOH | 150 | 20 | 90 | 100:0 |
| (-)- 136a | AcOH | 150 | 20 | 91 | 0:100 |
| (-)- 136a | AcOH | 60 | 240 | 82 | 49:51 |
| (-)- 136b | AcOH | 60 | 240 | 80 | 38:62 |
| (-)- 136c | AcOH | 60 | 240 | 84 | 52:48 |

Указанная реакция изомеризации предположительно является результатом последовательности внутримолекулярных реакции *retro*-Манниха - Манниха, что следует из детального исследования механизма и DFT-расчетов энергий переходных состояний (Рисунок 1.19) [68].

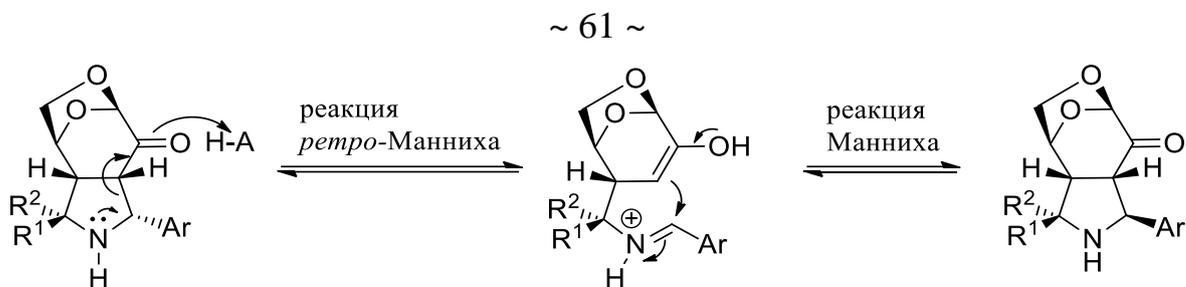


Рисунок 1.19. Предполагаемый механизм реакции изомеризации **136**.

Полученные оптически активные пирролидины (-)-**136a-i**, (-)-**139a-i**, (-)-**140a-i** были введены в качестве органокатализаторов в реакцию Дильса-Альдера между *E*-коричным альдегидом и цикlopентадиеном с образованием норборненовых альдегидов **141**, **142** (Таблица 1.22) [69].

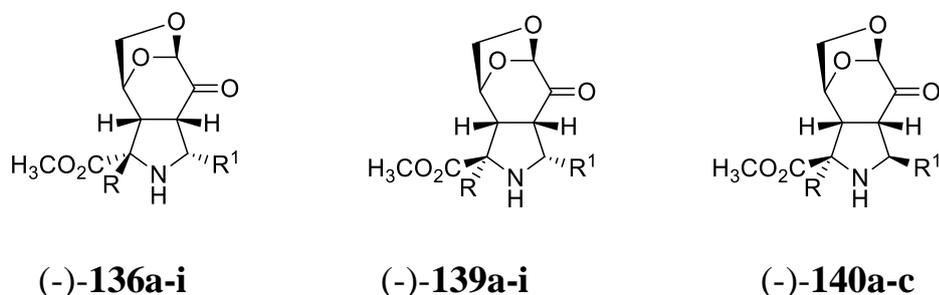
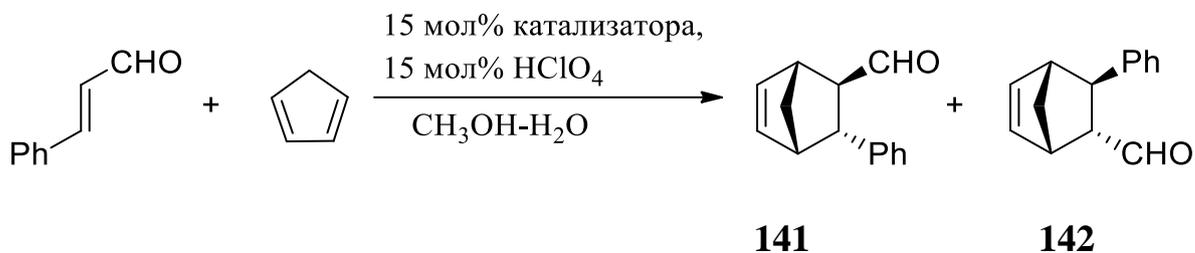


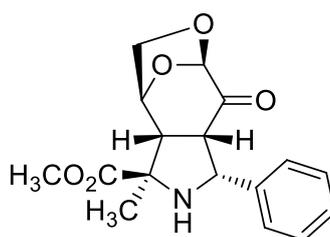
Таблица 1.22. Реакция Дильса-Альдера между *E*-коричным альдегидом и цикlopентадиеном, катализируемая соединениями (-)-**136a-i**, (-)-**139a-i**, (-)-**140a-c**.



| Катализатор | R | R ¹ | t, ч | Соотношение 141: 142 | <i>ee</i> 141 , % | <i>ee</i> 142 , % |
|------------------|---|----------------|------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - | - | - | 480 | 26:74 | - | - |
| (-)- 136a | H | Ph | 5 | 68:32 | 6 (<i>2R</i>) | 10 (<i>2S</i>) |
| (-)- 140a | H | Ph | 5 | 68:32 | 4 (<i>2S</i>) | 6 (<i>2R</i>) |
| (-)- 139a | H | Ph | 8 | 72:28 | 56 (<i>2R</i>) | 54 (<i>2R</i>) |
| (-)- 136b | H | 2-нафтил | 96 | 71:29 | 16 (<i>2S</i>) | 14 (<i>2S</i>) |
| (-)- 140b | H | 2-нафтил | 3 | 74:26 | 10 (<i>2S</i>) | 24 (<i>2R</i>) |
| (-)- 139b | H | 2-нафтил | 5 | 76:24 | 44 (<i>2R</i>) | 64 (<i>2R</i>) |
| (-)- 136c | H | 2-фурил | 96 | 70:30 | 10 (<i>2S</i>) | 0 |
| (-)- 140c | H | 2-фурил | 3 | 76:24 | 44 (<i>2S</i>) | 10(<i>2S</i>) |
| (-)- 139c | H | 2-фурил | 5 | 73:27 | 52 (<i>2R</i>) | 63(<i>2R</i>) |

| | | | | | | |
|------------------|-----------------|----------|----|-------|------------------|-----------------|
| (-)- 136d | CH ₃ | Ph | 20 | 68:32 | 4 (2 <i>R</i>) | 34(2 <i>S</i>) |
| (-)- 139d | CH ₃ | Ph | 8 | 81:19 | 72 (2 <i>R</i>) | 70(2 <i>R</i>) |
| (-)- 136e | CH ₃ | 2-нафтил | 72 | 72:28 | 2 (2 <i>S</i>) | 30(2 <i>S</i>) |
| (-)- 139e | CH ₃ | 2-нафтил | 8 | 81:19 | 68 (2 <i>R</i>) | 72(2 <i>R</i>) |
| (-)- 136f | CH ₃ | 2-фурил | 72 | 68:32 | 20 (2 <i>R</i>) | 6(2 <i>R</i>) |
| (-)- 139f | CH ₃ | 2-фурил | 8 | 79:21 | 58 (2 <i>R</i>) | 32(2 <i>R</i>) |
| (-)- 136g | Vn | Ph | 70 | 47:53 | 26 (2 <i>R</i>) | 8(2 <i>R</i>) |
| (-)- 139g | Vn | Ph | 48 | 82:18 | 80 (2 <i>R</i>) | 80(2 <i>R</i>) |
| (-)- 136h | Vn | 2-нафтил | 72 | 72:28 | 72 (2 <i>R</i>) | 30(2 <i>R</i>) |
| (-)- 139h | Vn | 2-нафтил | 48 | 78:22 | 64 (2 <i>R</i>) | 76(2 <i>R</i>) |
| (-)- 136i | Vn | 2-фурил | 72 | 71:29 | 82 (2 <i>R</i>) | 52(2 <i>R</i>) |
| (-)- 139i | Vn | 2-фурил | 48 | 80:20 | 84 (2 <i>R</i>) | 84(2 <i>R</i>) |

В результате скрининга каталитической активности у 21 производного 5-APCA оказалось, что диастереомеры (-)-**136a-i**, (-)-**139a-i**, (-)-**140a-c** способствуют формированию **141** с хорошими выходами, но (-)-**136a-i** и (-)-**140a-c** с низкой степенью энантиоселективности, а продукты эпимеризации (-)-**139a-i** позволяют получать **141** с высокими значениями энантиомерного избытка. Причем более эффективными органокатализаторами являются соединения (-)-**139d-i**, содержащие метильный или бензильный заместитель во втором положении, по сравнению с незамещенными. Для дальнейшего исследования каталитической активности был выбран циклоаддукт (-)-**139d** [69].

(-)-**139d**

Предполагаемый механизм катализа исследуемой реакции производными 5-APCA представлен на рисунке 1.20. Конденсация молекулы катализатора и исходного альдегида приводит к образованию иминиевого интермедиата **INT20**. Далее к полученному хиральному интермедиату происходит асимметрическое [4+2]-циклоприсоединение циклопентадиена, в результате чего формируется

INT21. Конечной стадией механизма является гидролиз имина до целевого бицикла и молекулы катализатора [69].

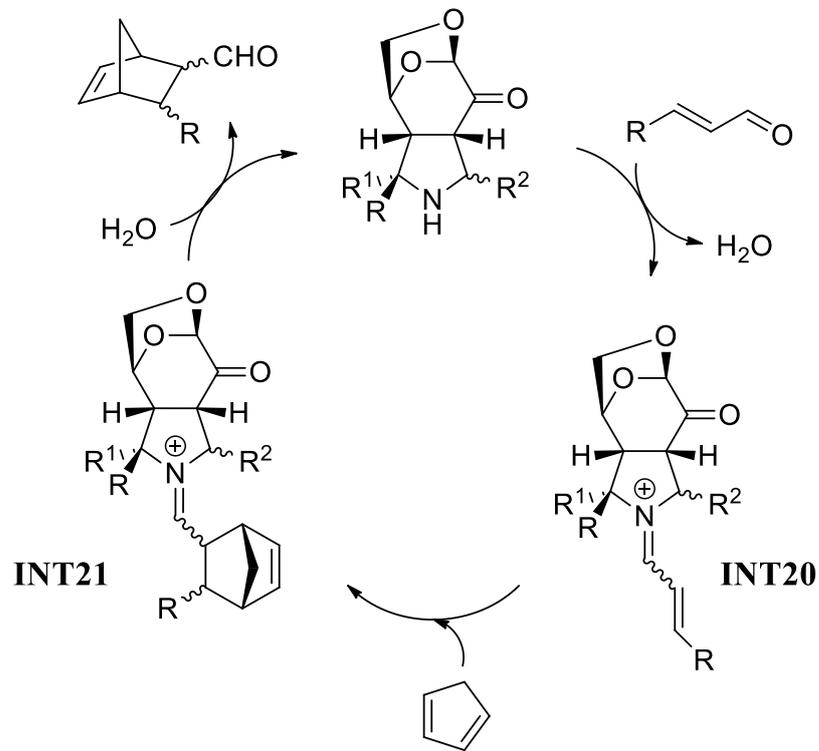
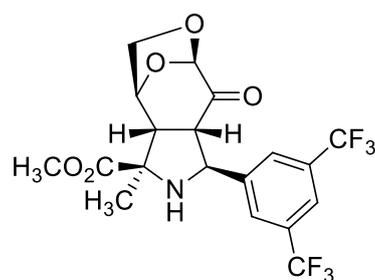


Рисунок 1.20. Предполагаемый механизм реакции Дильса-Альдера, катализируемой производными **136**, **139**, **140**.

На основании DFT-расчетов энергий конформаций имина и различных переходных состояний при [4+2]-циклоприсоединении авторы построили квантово-механическую модель для предсказания каталитической активности пирролидинов в исследуемой реакции Дильса-Альдера. Расчетные данные достаточно хорошо согласуются с экспериментом. В результате *in silico* скрининга в рамках предложенной модели более 60 новых органокализаторов, структурно подобных (-)-**139d**, было найдено соединение (-)-**139j** с потенциально высокой каталитической активностью (**141**, *ee* > 95%). Правильность расчетов подтверждается экспериментальным значением энантиомерного избытка **141** (*ee* 92%) (Таблица 1.23) [69].



(-)-139j

Таблица 1.23. Расчетные и экспериментальные данные по катализу реакции Дильса-Альдера различными органокализаторами.

| Катализатор | <i>ee</i> (141), % экспериментальный | <i>ee</i> (141), % по данным расчётов |
|-----------------|--|---|
| | 48 (2 <i>R</i>) | 48 (2 <i>R</i>) |
| | 56 (2 <i>R</i>) | 52 (2 <i>R</i>) |
| | 58(2 <i>S</i>) | 50 (2 <i>S</i>) |
| | 92(2 <i>S</i>) | 92 (2 <i>S</i>) |
| (-)-136a | 4 (2 <i>S</i>) | 14 (2 <i>S</i>) |
| (-)-136d | 72 (2 <i>R</i>) | 80 (2 <i>R</i>) |
| (-)-140e | 68 (2 <i>R</i>) | 82 (2 <i>R</i>) |
| (-)-139g | 80 (2 <i>R</i>) | 96 (2 <i>R</i>) |
| (-)-139j | 90 (2 <i>R</i>) 92 (2 <i>R</i>) | >97(2 <i>R</i>) |

Таким образом, производные 5-АРСА являются высокоэффективными органокализаторами не типичных для других производных *L*-пролина асимметрических реакций, таких как реакция полимеризации лактида [68], необычная трехкомпонентная реакция получения тетрагидроиндолонов [66]. Основным методом синтеза хиральных органокализаторов на основе 5-АРСА является реакция асимметрического 1,3-диполярного циклоприсоединения как с использованием хиральных вспомогательных элементов (*L*-ментол, различные углеводные фрагменты) [61, 66, 67], так и при помощи металлокомплексных катализаторов [2, 59].

Глава 2. Олигомеризация, перегруппировки и органокаталитические свойства замещённых 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов (обсуждение результатов)

В диссертационной работе изучались синтетическое применение и биологическая активность производных 5-АРСА. В обзоре литературы рассмотрен синтез упорядоченных β -пролиновых опептидов с помощью метода циклоприсоединительной олигомеризации [3, 40]. Отмечено влияние *орто*-трифторметильного заместителя в ароматическом кольце акриламидов 5-АРСА и иминоэфиров на стереоселективность реакции 1,3-ДС при синтезе соответствующих β -пролиновых дипептидов (Глава 1.1.1) [48]. Также при тестировании полученных олигомерных соединений на антипролиферативную активность по отношению к клеткам линии РС-3 выявлено соединение-лидер, представляющее собой рацемический акриламид *пара*-бромзамещенного дипептида, и исследован механизм его биологического действия (Глава 1.1.2) [46]. Автором были разработаны новые методы модификации 5-АРСА каркаса, включающие в себя синтез новых β -пролиновых олигопептидов и ранее неизвестную электроциклическую перегруппировку с расширением пирролидинового цикла 5-АРСА в 1*H*-бензо[*b*]азепин. Обнаружена органокаталитическая активность хиральных 5-АРСА в трехкомпонентной реакции циклизации с образованием октагидро-2*H*-индол-2-она [70], а также изучена антипролиферативная активность новых β -пролиновых олигопептидов по отношению к клеточным культурам гормонорезистентного рака предстательной железы линий DU145 и РС-3 [71].

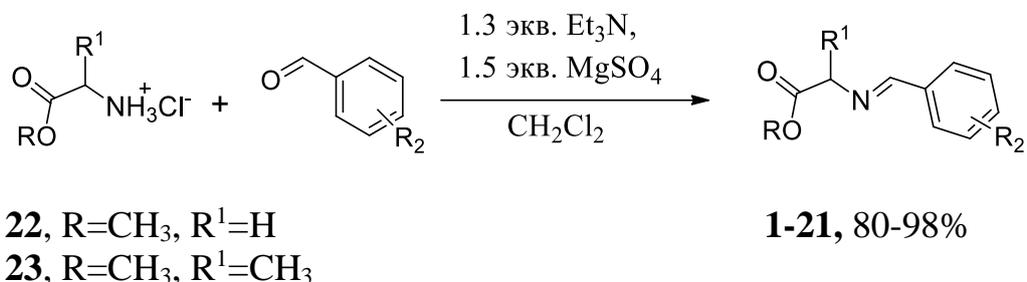
2.1. Синтез новых β -пролиновых олигопептидов на основе 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов методом циклоприсоединительной олигомеризации

Синтез замещенных 5-АРСА для дальнейшей модификации проводили с помощью реакции 1,3-ДС азометиновых илидов и различных акрилатов. Исходные иминоэфиры **1-21**¹ для генерации дипольного компонента реакции 1,3-ДС получали из гидрохлоридов эфиров глицина и аланина **22**, **23** и замещенных

¹ В Главе 2 используется независимая нумерация соединений

бензальдегидов под действием Et₃N и MgSO₄ в качестве водоотнимающего агента [72]. Выходы соединений **1-21** представлены в таблице 2.1 и составляют 80-95% (Таблица 2.1).

Таблица 2.1. Синтез иминоэфиров **1-21** из гидрохлоридов эфиров глицина **22** и аланина **23** и различных замещенных бензальдегидов².



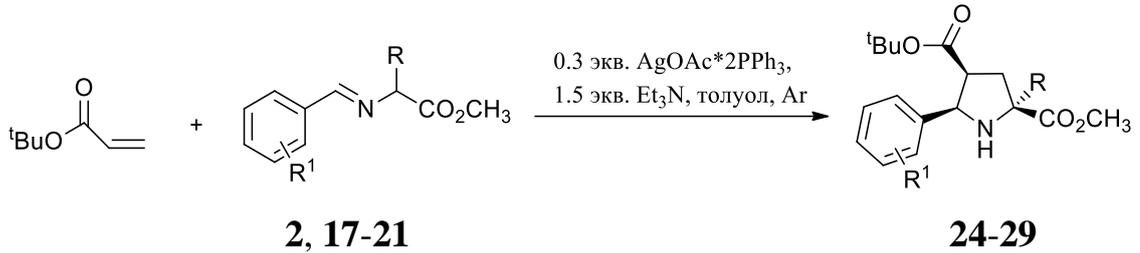
| Имино эфир | R | R ¹ | R ² | Выход имино эфира, % | Имино эфир | R | R ¹ | R ² | Выход имино эфира, % |
|------------|-----------------|----------------|-------------------|----------------------|------------|-----------------|-----------------|--|----------------------|
| 1 | CH ₃ | H | H | 80 | 12 | CH ₃ | H | 3-I | 90 |
| 2 | CH ₃ | H | 2-Br | 90 | 13 | CH ₃ | H | 4-I | 95 |
| 3 | CH ₃ | H | 3-Br | 96 | 14 | CH ₃ | H | 2-CH ₃ | 92 |
| 4 | CH ₃ | H | 4-Br | 91 | 15 | CH ₃ | H | 2,6-дихлор | 93 |
| 5 | CH ₃ | H | 2-F | 83 | 16 | ^t Bu | H | H | 95 |
| 6 | CH ₃ | H | 3-F | 81 | 17 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Br | 90 |
| 7 | CH ₃ | H | 4-F | 88 | 18 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Cl | 87 |
| 8 | CH ₃ | H | 2-Cl | 91 | 19 | CH ₃ | CH ₃ | 2-I | 95 |
| 9 | CH ₃ | H | 3-Cl | 93 | 20 | CH ₃ | H | 2-I-4,5-(OCH ₃) ₂ | 96 |
| 10 | CH ₃ | H | 2-CF ₃ | 95 | 21 | CH ₃ | CH ₃ | 2-I-4,5-(OCH ₃) ₂ | 98 |
| 11 | CH ₃ | H | 2-I | 80 | | | | | |

Рацемические 5-APCA были получены с помощью реакции 1,3-DC *трет*-бутилакрилата и азометиновых илидов, генерируемых из соответствующих иминоэфиров. Катализ указанного превращения осуществлялся при помощи

² Здесь и далее при обсуждении результатов диссертационной работы структурные формулы отражают как относительные, так и абсолютные конфигурации стереогенных центров в молекуле. Для энантиомерно чистых/оптически активных соединений перед их порядковыми номерами обязательно указан знак поляриметрического вращения (+) или (-). В случае рацемических соединений дополнительные символы перед номером соединения не приводятся либо указан знак (±), и структурная формула отражает относительную конфигурацию стереогенных центров.

системы $\text{AgOAc} \cdot 2\text{PPh}_3/\text{Et}_3\text{N}$, что обеспечило селективное формирование *эндо*-циклоаддуктов **24-29** (Таблица 2.2) [40, 73].

Таблица 2.2. Реакция 1,3-DC *трет*-бутилакрилата и азометиновых илидов с образованием рацемических 5-APCA **24-29**.



| 5-APCA | R | R ¹ | Выход 5-APCA, % |
|-----------|-----------------|--|-----------------|
| 24 | H | 2-Br | 70 |
| 25 | H | 2-I-4,5-(OCH ₃) ₂ | 79 |
| 26 | CH ₃ | 2-Br | 69 |
| 27 | CH ₃ | 2-Cl | 66 |
| 28 | CH ₃ | 2-I | 80 |
| 29 | CH ₃ | 2-I-4,5-(OCH ₃) ₂ | 84 |

Также был проведен синтез энантиомерной пары *пара*-бромзамещенных 5-APCA (+)-**30**, (-)-**30** с использованием асимметрической каталитической реакции 1,3-DC *трет*-бутилакрилата и иминоэфир **4** под действием образующегося *in situ* комплекса Zn(II) и хиральных азиридинокарбинолов (+)-**31**, (-)-**31** (Схема 2.1). После дробной перекристаллизации из гексана (+)-**30** и (-)-**30** были выделены в энантиомерно чистом виде (*ee* > 99.5%) [40, 71].

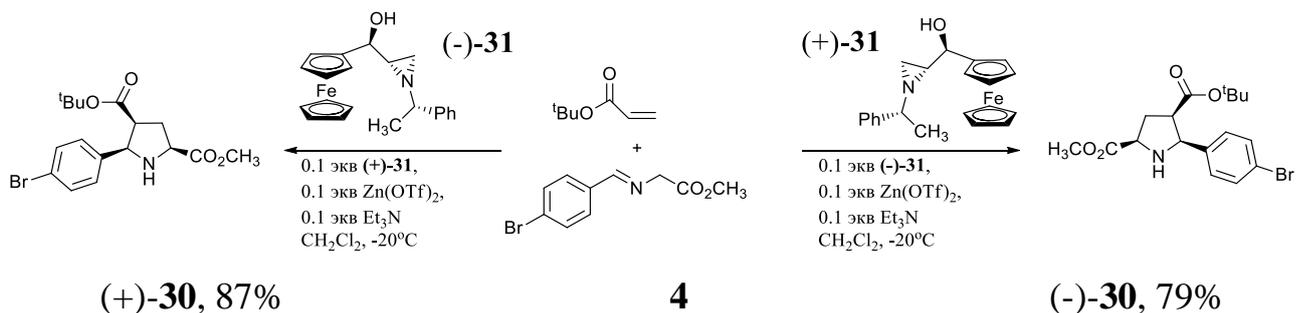
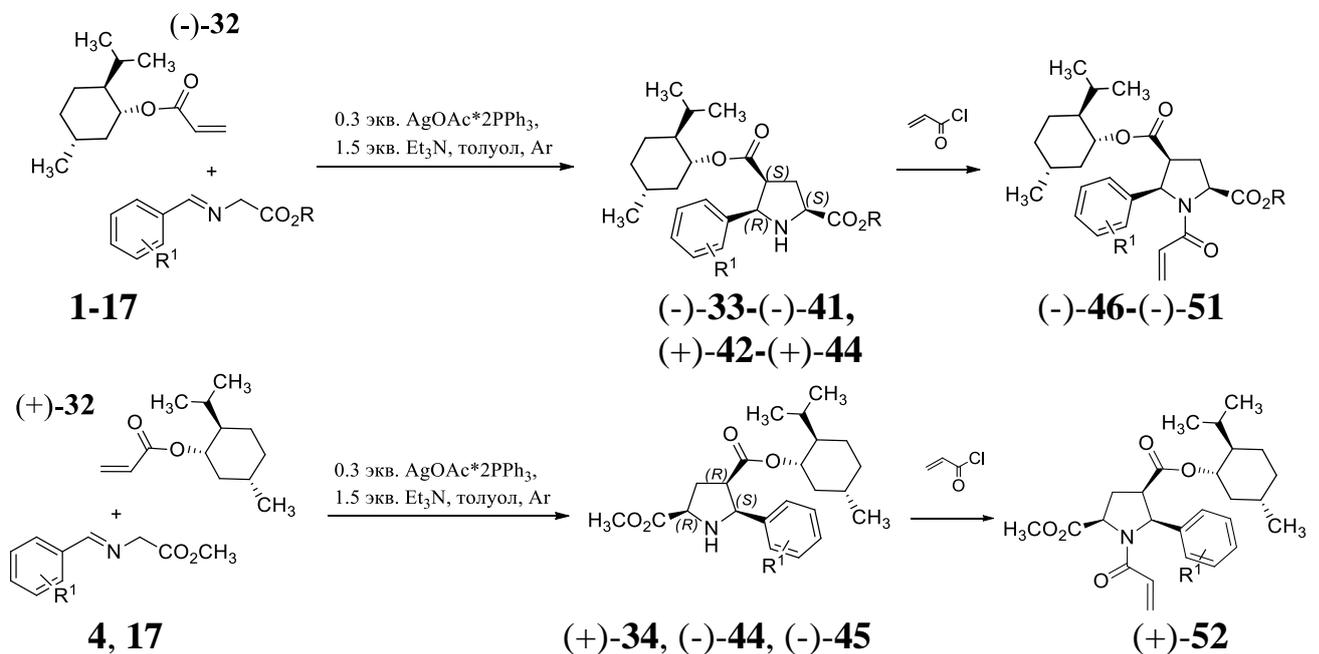


Схема 2.1

Далее в качестве исходных соединений для получения оптически активных 5-APCA были использованы *L*-ментилакрилат (-)-**32** и *D*-ментилакрилат (+)-**32** – энантиомерно чистые диполярофилы для 1,3-DC [41, 47, 70]. Катализ 1,3-DC ментилакрилатов и азометиновых илидов осуществлялся при помощи системы

AgOAc•2PPh₃/Et₃N (Таблица 2.3). В данном случае реакция 1,3-DC протекает со стопроцентной диастереоселективностью с образованием одного энантиомера 5-APCA. Абсолютная конфигурация стереоцентров пирролидинового кольца для соединений (-)-**33**-(-)-**41**, (-)-**44**, (+)-**42**-(+)-**45** установлена на основании спектральных литературных данных и подтверждена PCA для (-)-**33** [41, 47, 66]. Далее полученные циклоаддукты были трансформированы в акриламиды (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52** (Таблица 2.3).

Таблица 2.3. Синтез ментильных производных 5-APCA (-)-**33**-(-)-**41**, (-)-**44**, (+)-**42**-(+)-**45** и соответствующих акриламидов (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52**.



| Циклоаддукт | R | R ² | R ³ | Выход циклоаддукта, % | Акриламид | Выход акриламида, % |
|------------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| (-)- 33 | CH ₃ | H | H | 81 | (-)- 46 | 78 |
| (-)- 34 | CH ₃ | 2-Br | H | 76 | - | - |
| (-)- 35 | CH ₃ | 2-F | H | 67 | (-)- 47 | 89 |
| (-)- 36 | CH ₃ | 3-F | H | 78 | (-)- 48 | 97 |
| (-)- 37 | CH ₃ | 2-Cl | H | 77 | - | - |
| (-)- 38 | CH ₃ | 2-I | H | 65 | - | - |
| (-)- 39 | CH ₃ | 2,6-дихлор | H | 75 | - | - |
| (-)- 40 | ^t Bu | H | H | 89 | (-)- 49 | 90 |
| (-)- 41 | CH ₃ | 4-F | H | 79 | (-)- 50 | 74 |
| (+)- 34 * | CH ₃ | 2-Br | H | 76 | - | - |
| (+)- 42 * | CH ₃ | 2-CH ₃ | H | 70 | (-)- 51 | 76 |
| (+)- 43 * | CH ₃ | 2-CF ₃ | H | 80 | - | - |

| | | | | | | |
|-----------------|-----------------|------|-----------------|----|----------------|----|
| (+)- 44* | CH ₃ | 2-Br | CH ₃ | 81 | - | - |
| (-)- 45* | CH ₃ | 4-Br | H | 68 | (+)- 52 | 87 |
| (-)- 44* | CH ₃ | 2-Br | CH ₃ | 80 | - | - |

* удельное вращение $[\alpha]_D$ измерено в MeOH, в неотмеченных соединениях - CH₂Cl₂.

Далее были получены дипептиды (+)-**53**, (-)-**53** (*ee*>99.0%) в результате 1,3-DC оптически активных акриламидов (+)-**54**, (-)-**54** соответственно и иминоэфира **4**. Затем (+)-**53**, (-)-**53** были трансформированы в энантиомерные пары амидов (+)-**55**-(+)-**57**, (-)-**55**-(-)-**57**. Помимо акриламидов (+)-**55**, (-)-**55** были получены амиды (+)-**56**, (-)-**56** и (+)-**57**, (-)-**57** путем реакции *N*-ацилирования дипептидов (+)-**53**, (-)-**53** пропионилхлоридом и хлорангидридом циклопропанкарбоновой кислоты соответственно (Схема 2.2) [71].

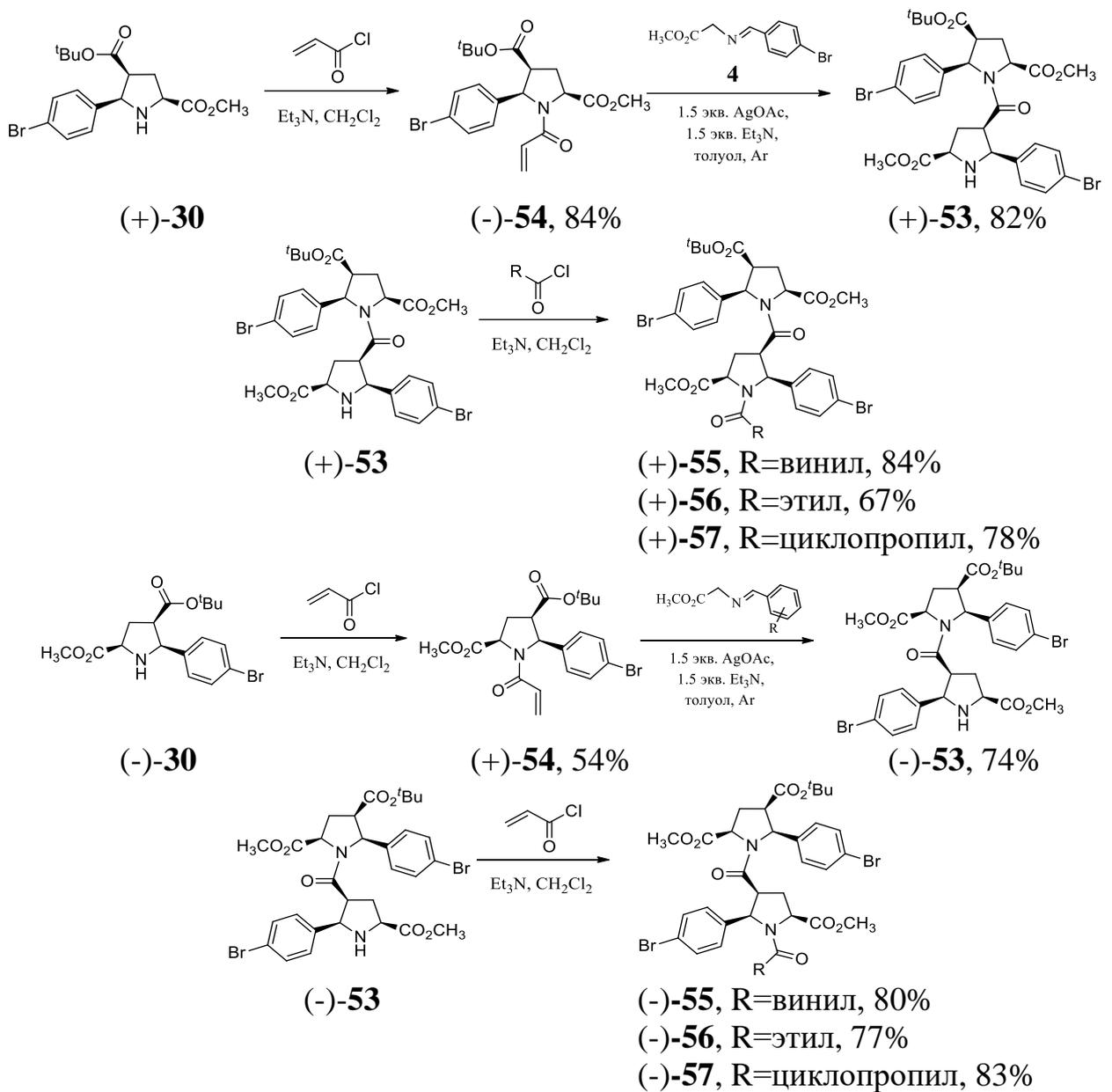
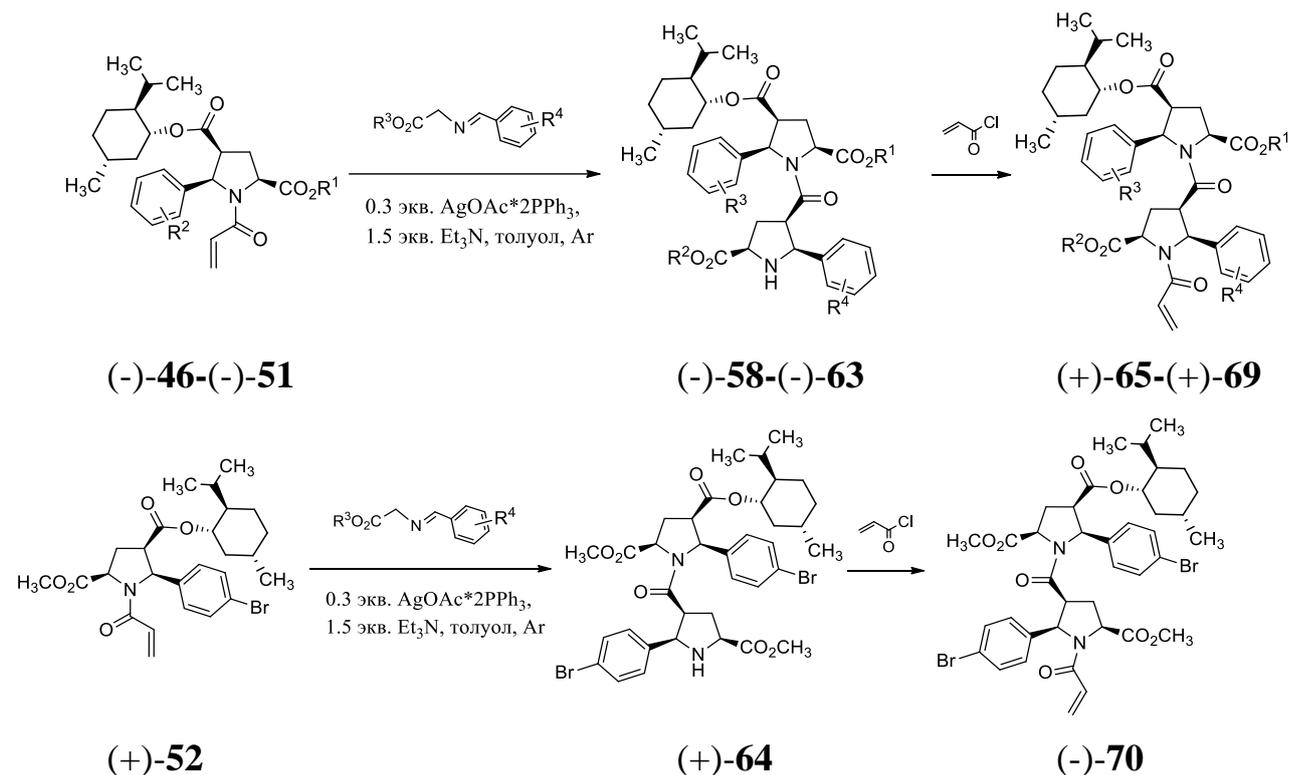


Схема 2.2

Синтезированные ментилсодержащие акриламиды (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52** были введены в реакцию 1,3-DC с соответствующими азометиновыми илидами с образованием дипептидов (-)-**58**-(-)-**63**, (+)-**64**. Полученные соединения (-)-**58**-(-)-**62** для дальнейшей олигомеризации были конвертированы в акриламиды (+)-**65**-(+)-**69**, (-)-**70** (Таблица 2.4).

Таблица 2.4. Синтез дипептидов (-)-**58**-(-)-**63**, (+)-**64** и соответствующих акриламидов (+)-**65**-(+)-**69**, (-)-**70**.

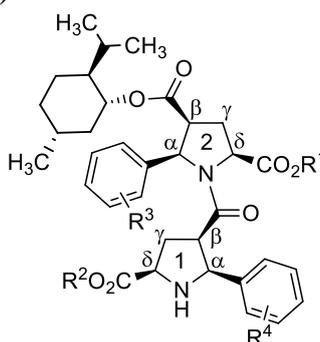


| Дипептид | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Выход дипептида, % | Акриламид дипептида | Выход акриламида дипептида, % |
|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| (-)-58 | CH ₃ | CH ₃ | 2-F | 2-Cl | 76 | (+)-65 | 80 |
| (-)-59 | CH ₃ | CH ₃ | 3-F | 3-Cl | 80 | (+)-66 | 75 |
| (-)-60 | CH ₃ | CH ₃ | 4-F | 4-Cl | 81 | (+)-67 | 90 |
| (-)-61 | CH ₃ | CH ₃ | 2-CH ₃ | 2-CH ₃ | 78 | (+)-68 | 81 |
| (-)-62 | CH ₃ | ^t Bu | H | H | 67 | (+)-69 | 78 |
| (-)-63 | ^t Bu | CH ₃ | H | H | 74 | - | - |
| (+)-64 | CH ₃ | CH ₃ | 4-Br | 4-Br | 69 | (-)-70 | 70 |

В спектрах ПМР реакционных смесей 1,3-DC пространственно затрудненных акриламидов (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52** и соответствующих иминоэфиров присутствует

только один набор сигналов, соответствующий дипептидам альтернированного строения (-)-**58**-(-)-**63**, (+)-**64** [41, 70]. Характеристическими сигналами в ПМР спектрах соединений (-)-**58**-(-)-**63**, (+)-**64** являются два дублета при 4.50-5.00 м.д., соответствующие протонам в пятом положении H^α пирролидинового кольца [41]. Химические сдвиги протонов пирролидиновых колец дипептидов в спектре ПМР (-)-**58**-(-)-**63** приведены в таблице 2.5.

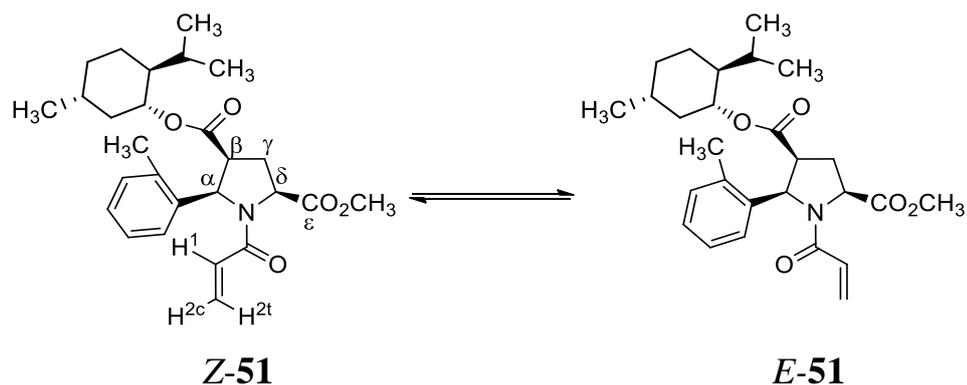
Таблица 2.5. Характеристические химические сдвиги протонов пирролидиновых колец новых дипептидов (-)-**58**-(-)-**63**.



| Дипептид | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | H ^α (1); H ^α (2) | H ^β (1); H ^β (2) | H ^δ (1); H ^δ (2) |
|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|--|--|--|
| (-)- 58 | CH ₃ | CH ₃ | 2-F | 2-Cl | 5.23; 4.71 | 3.01; 3.17 | 3.67; 3.79 |
| (-)- 59 | CH ₃ | CH ₃ | 3-F | 3-Cl | 4.99; 4.52 | 2.98; 3.13 | 3.75; 3.80 |
| (-)- 60 | CH ₃ | CH ₃ | 4-F | 4-Cl | 4.86; 4.46 | 2.95; 3.03 | 3.67; 3.80 |
| (-)- 61 | CH ₃ | CH ₃ | 2-CH ₃ | 2-CH ₃ | 4.44; 4.52 | 2.72; 2.80 | 3.95; 3.63 |
| (-)- 62 | CH ₃ | ^t Bu | H | H | 4.39; 4.44 | 2.42; 2.92 | 3.76; 3.85 |
| (-)- 63 | ^t Bu | CH ₃ | H | H | 4.40; 4.47 | 2.48; 2.90 | 3.67; 3.80 |

В отличие от *орто*-трифтометильного заместителя ароматическом кольце акриламидов 5-APCA, способствующего формированию гомохирального дипептида, при введении *орто*-метильного заместителя в структуру акриламида в реакции 1,3-DC наблюдается образование только одного альтернированного диастереомерного дипептида (-)-**61**. Стереоселективность указанной реакции связана с *Z/E*-изомерией амидной связи в исходном акриламиде. В таблице 2.6 представлено отнесение характеристических сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C для *Z*- и *E*-конформеров акриламида (-)-**51** [48].

Таблица 2.6. ЯМР-характеристики конформеров *Z-51*, *E-51*.



| Структурный фрагмент | Химический сдвиг $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, м.д. | |
|------------------------|--|----------------------|
| | <i>Z-51</i> | <i>E-51</i> |
| Двойная связь | | |
| 1 | 5.825 / 128.0 | 6.197 / 126.2 |
| 2c | 6.338 / 127.7 | 6.334 / 127.6 |
| 2t | 5.047 / 127.7 | 5.264 / 127.6 |
| Пирролидиновое кольцо | | |
| α | 5.080 / 58.25 | 5.596 / 60.75 |
| β | 2.848 / 48.92 | 2.884 / 49.72 |
| γ | 2.804; 1.946/ 29.44 | 2.739; 1.957 / 32.29 |
| δ | 4.424 / 59.10 | 4.206 / 59.13 |
| ϵ | 3.505 / 51.36 | 3.421 / 51.46 |
| CH_3Ar | 2.331 / 19.71 | 2.486 / 19.71 |

С помощью метода DFT в базе B3LYP/6-31+G(d,p) была рассчитана энергия перехода между *Z/E*-конформерами *орто*-метилзамещенного акрилаида (-)-**51** (Рисунок 2.2).

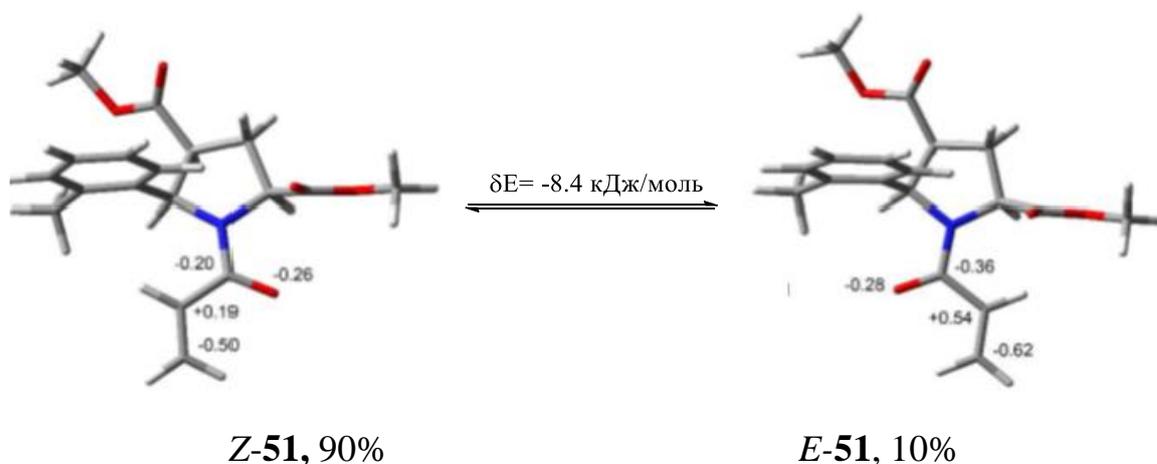
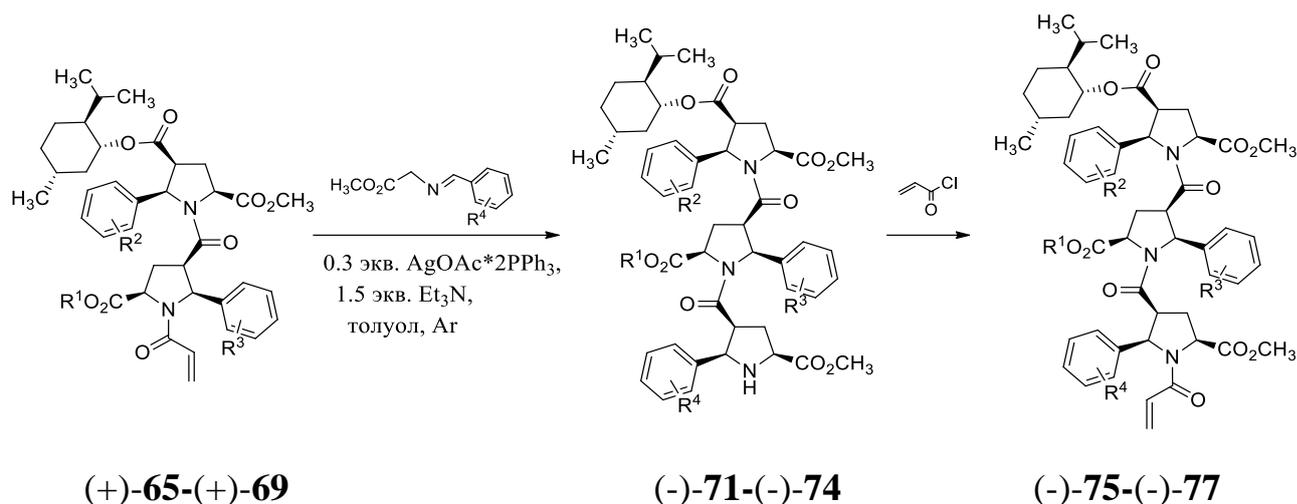


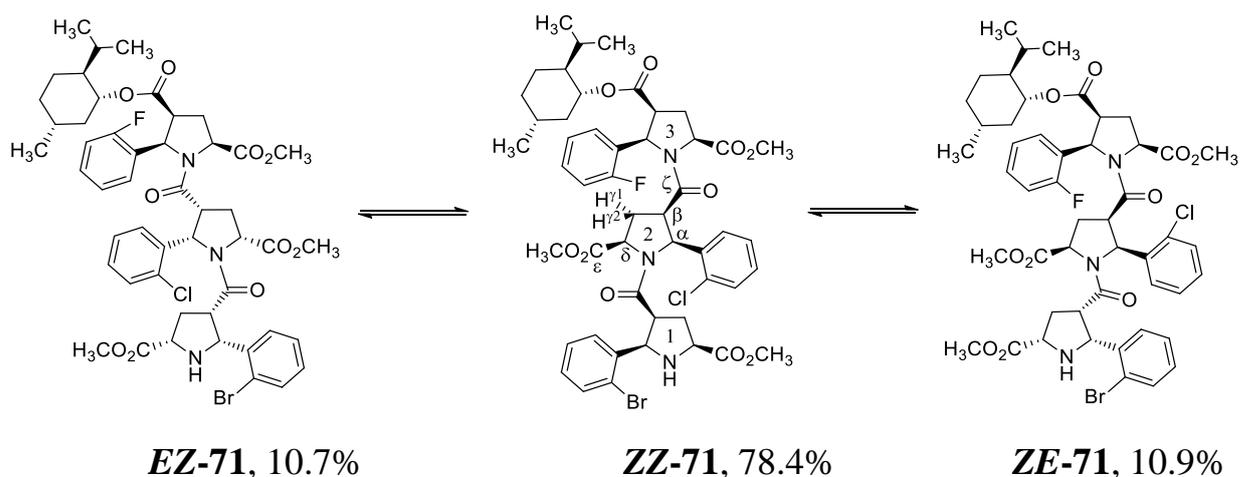
Рисунок 2.1. Структуры конформеров акрилаида (-)-**51**, оптимизированные при помощи DFT. Показаны заряды Малликена на атомах акрилаидных фрагментах и разница в энергиях между *Z*- и *E*-изомерами акрилаидов ($\Delta E = E(Z) - E(E)$).

Таблица 2.7. Синтез трипептидов (-)-**71**-(-)-**74** и их акриламидов (-)-**75**-(-)-**77**.

| Трипептид | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Выход трипептида, % | Акриламид трипептида | Выход акриламида трипептида, % |
|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|----------------------|--------------------------------|
| (-)- 71 | CH ₃ | 2-F | 2-Cl | 2-Br | 76 | (-)- 75 | 67 |
| (-)- 72 | CH ₃ | 3-F | 3-Cl | 3-Br | 77 | (-)- 76 | 79 |
| (-)- 73 | CH ₃ | 4-F | 4-Cl | 4-Br | 82 | (-)- 77 | 77 |
| (-)- 74 | ^t Bu | H | H | H | 67 | - | |

β -Пролиновые трипептиды (-)-**71**-(-)-**74** также характеризуются альтернированным строением, что установлено методами корреляционной ЯМР-спектроскопии (NOESY/ROESY, HSQC, HMBC, TOCSY, COSY). В исследуемых олигомерах *Z*-амидной связи соответствует NOE между протонами H ^{α} (*i*)/H ^{α} (*i*+1) и H ^{β} (*i*)/H ^{α} (*i*+1), а в случае *E*-амидной связи в двумерном спектре присутствуют NOE между протонами H ^{β} (*i*)/H ^{δ} (*i*+1). Для *орто*-галогензамещенного β -пролинового трипептида (-)-**71** было определено конформационная заселенность, а также проведено полное отнесение сигналов в спектрах ¹H и ¹³C для β -пролинового каркаса в каждом из конформеров (Таблица 2.8). Для *мета*- и *пара*-замещенных трипептидов (-)-**72**, (-)-**73** и *трет*-бутилового эфира (-)-**74** доминантной структурой в растворе также является конформер с *Z*-конфигурацией всех пептидных связей.

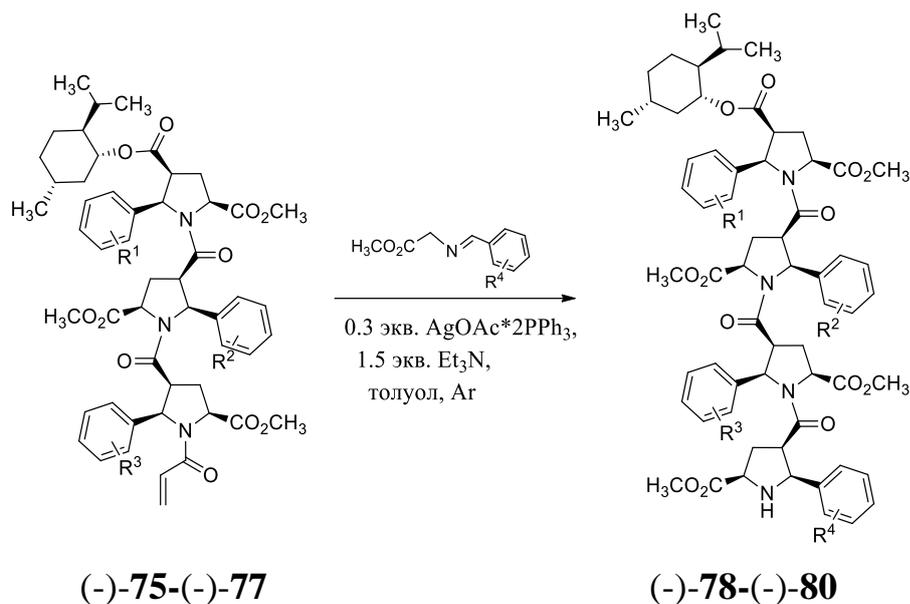
Таблица 2.8. ЯМР-характеристики конформеров соединения (-)-**71** в растворе CDCl₃.



| Конформер | | Химические сдвиги ¹ H и ¹³ C, м.д. | | | | | |
|---------------------|---|--|----------------------------------|---|----------------------------------|----------------|----------------|
| | | H ^α C ^α | H ^β C ^β | H ^{γ1} ; H ^{γ2} C ^γ | H ^δ C ^δ | C ^ε | C ^ζ |
| <i>ZZ-71</i> | 1 | 4.572 62.98 | 2.884 45.10 | 1.81; 1.61 45.10 | 3.647 58.34 | 172.9 | 170.6 |
| | 2 | 5.627 59.54 | 2.880 45.46 | 1.87; 1.45 45.46 | 3.365 58.08 | 170.8 | 166.9 |
| | 3 | 5.764 55.36 | 3.751 47.63 | 2.46; 2.23 47.63 | 4.032 58.71 | 171.0 | 168.2 |
| <i>EZ-71</i> | 1 | 4.580 63.00 | 3.278 45.17 | 2.24; 1.99 45.17 | 3.838 58.34 | 173.0 | 170.8 |
| | 2 | 4.964 60.73 | 2.823 42.87 | 1.99; 1.41 42.87 | 4.316 58.89 | 171.1 | 168.7 |
| | 3 | 5.426 54.70 | 3.114 47.51 | 2.22; 2.09 47.51 | 3.666 58.32 | 171.0 | 167.8 |
| <i>ZE-71</i> | 1 | 4.642 63.63 | 2.780 44.88 | 2.01; 1.89 44.88 | 3.746 58.37 | 172.8 | 171.0 |
| | 2 | 5.155 59.11 | 2.564 46.15 | 2.00; 1.84 46.15 | 3.567 58.09 | 170.9 | 166.7 |
| | 3 | 5.176 57.66 | 3.568 45.34 | 2.72; 2.63 45.34 | 4.758 59.51 | 171.3 | 170.2 |

Акриламиды трипептидов (-)-**75**-(-)-**77** с использованием реакции 1,3-DC были трансформированы в соответствующие галогензамещенные тетрапептиды (-)-**78**-(-)-**80** (Таблица 2.9).

Таблица 2.9. Синтез тетрапептидов (-)-78-(-)-80.



| Тетрапептид | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Выход тетрапептида, % |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| (-)-78 | 2-F | 2-Cl | 2-Br | 2-I | 57 |
| (-)-79 | 3-F | 3-Cl | 3-Br | 3-I | 67 |
| (-)-80 | 4-F | 4-Cl | 4-Br | 4-I | 80 |

β -Пролиновые тетрапептиды (-)-78-(-)-80 обладают альтернированным строением, что подтверждается методами корреляционной ЯМР-спектроскопии. Элементный состав тетрапептидов (-)-78-(-)-80 подтвержден методом HRMS (**high resolution mass-spectroscopy**).

В рамках данного диссертационного исследования был осуществлен синтез длинноцепочечных олигопептидов методом циклоприсоединительной олигомеризации с числом мономерных звеньев 5-APCA до десяти включительно. Синтез исходного β -пролинового гексапептида (+)-81 обсуждался в разделе 1.1.1 (соединение (+)-85) [41]. Соединение (+)-81 трансформировали в акриламид (-)-82 с помощью акрилоилхлорида, затем (-)-82 ввели в реакцию 1,3-DC с иминоэфиром 1. В результате был получен β -пролиновый гептапептид (+)-83 (Схема 2.3).

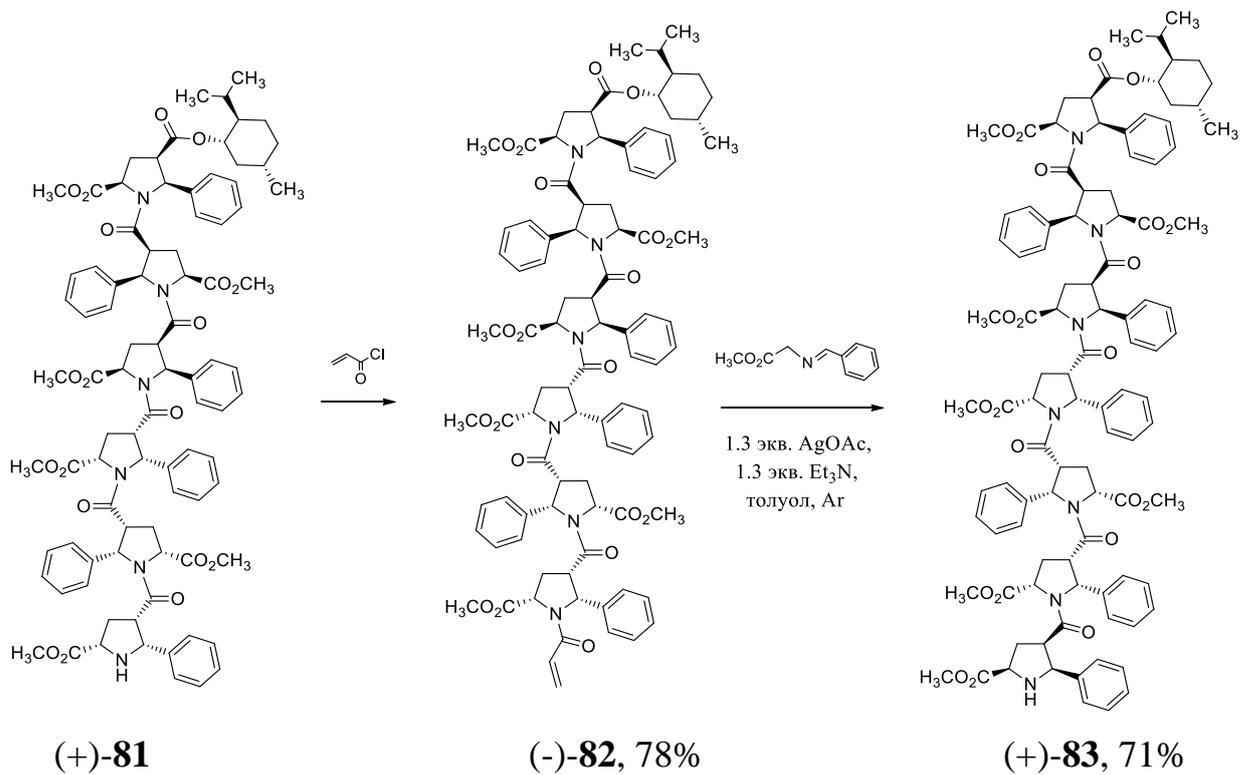
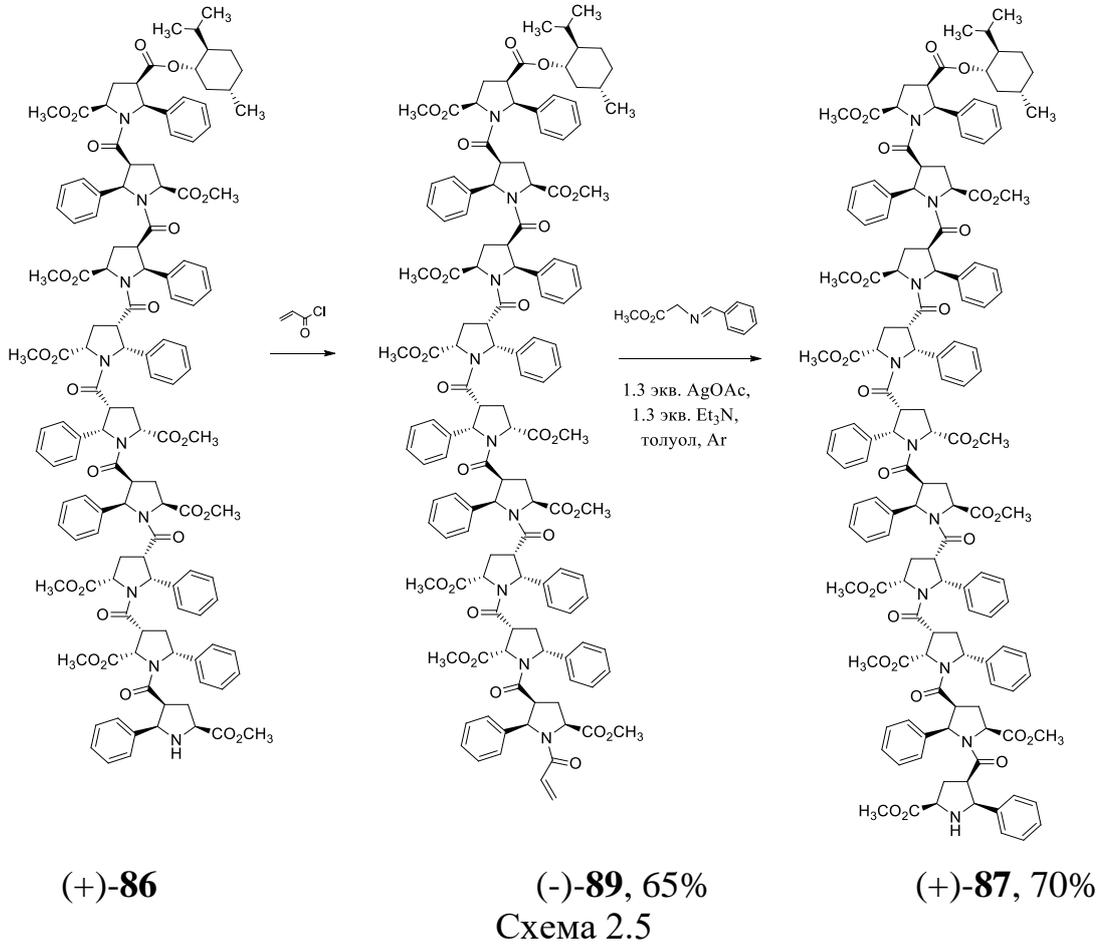
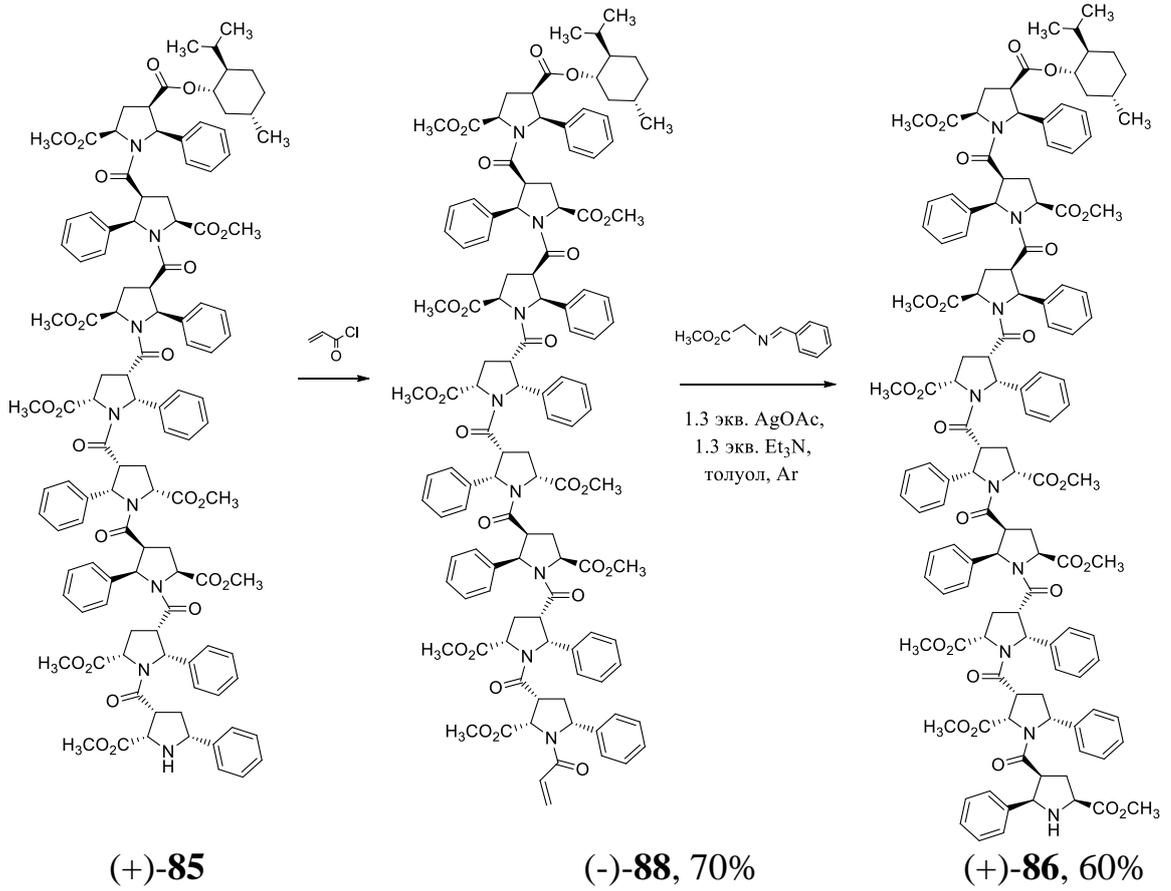


Схема 2.3

Спектры ПМР и ^{13}C длинноцепочечных олигомеров и их акриламидами имеют сложную структуру из-за большого размера молекулы и присутствия в растворе различных конформеров. Состав соединений **(-)-82**, **(+)-83** подтвержден элементным анализом. Далее был синтезирован акриламид гептапептида **(-)-84** для получения октапептида **(+)-85** с помощью реакции 1,3-DC азометиновых илидов (Схема 2.4). Нонапептид **(+)-86** и декапептид **(+)-87** были получены из акриламидов октапептида **(-)-88** и акриламида нонапептида **(-)-89** соответственно (Схема 2.5). В масс-спектрах всех новых длинноцепочечных β -пролиновых олигопептидов и их акриламидов присутствовали пики соответствующие молекулярным ионам $[\text{M}+\text{H}]^+$ указанных соединений (Таблица 2.10).



Таким образом, с помощью реакции 1,3-ДС *трет*-бутилакрилата, *D*-, *L*-ментилакрилатов и различных иминоэфиров были получены оптически активные и рацемические 5-АРСА. Синтезированы новые энантиомерно чистые β -пролиновые дипептиды и соответствующие амиды для изучения их биологических и каталитических свойств. С использованием циклоприсоединительной олигомеризации получены альтернированные β -пролиновые олигомеры с длиной цепи до десяти 5-АРСА звеньев включительно.

2.2. Исследование новых β -пролиновых олигопептидов методом КД-спектроскопии

Оптически активные β -пролиновые олигопептиды, синтез которых рассмотрен в предыдущем разделе, были изучены автором методом КД-спектроскопии. Для удобства обсуждения КД-спектров в данном разделе диссертационной работы использована *D*-, *L*- номенклатура β -пролиновых олигопептидов (Таблица 2.11).

Таблица 2.11. Номенклатура β -пролиновых олигопептидов, используемая при обсуждении КД-спектральных данных.

| Соединение | <i>D</i> , <i>L</i> - код | Количество 5-АРСА звеньев |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| <p>(-)-90*</p> | L-2a | 2 |
| (-)-58 | L-2b | 2 |
| (-)-59 | L-2c | 2 |
| (-)-60 | L-2d | 2 |
| <p>(-)-91*</p> | L-3a | 3 |
| (-)-71 | L-3b | 3 |

| | | |
|-----------------------|-------------|----|
| (-)-72 | L-3c | 3 |
| (-)-73 | L-3d | 3 |
| <p>(-)-92*</p> | L-4a | 4 |
| (-)-78 | L-4b | 4 |
| (-)-79 | L-4c | 4 |
| (-)-80 | L-4d | 4 |
| <p>(+)-92*</p> | D-4 | 4 |
| <p>(+)-93*</p> | D-5 | 5 |
| (+)-81 | D-6 | 6 |
| (+)-83 | D-7 | 7 |
| (+)-85 | D-8 | 8 |
| (+)-86 | D-9 | 9 |
| (+)-87 | D-10 | 10 |

*- синтез и структурное исследование отмеченных соединений рассматривались в литературном обзоре и были опубликованы ранее в работе [41].

Регистрация КД-спектров всех β-пептидов проводилась в дальней УФ-области в диапазоне от 260 до 185 нм, содержащей сигналы колебаний сложноэфирных, амидных групп и ароматических заместителей. Концентрации измеряемых образцов β-пролиновых олигопептидов составляли 40-80 μМ. Первичные значения сигнала интенсивности КД нормированы на концентрацию соответствующего соединения.

КД-Спектры полученных дипептидов **L-2b-d** в ацетонитриле обладают формой линии и характеристическими точками схожими с ранее опубликованными

для **L-2a** [41], а именно КД-спектры **L-2b-d** имеют четко выраженный отрицательный максимум при 188-192 нм и точку смены знака КД-сигнала при 196 нм (Рисунок 2.3).

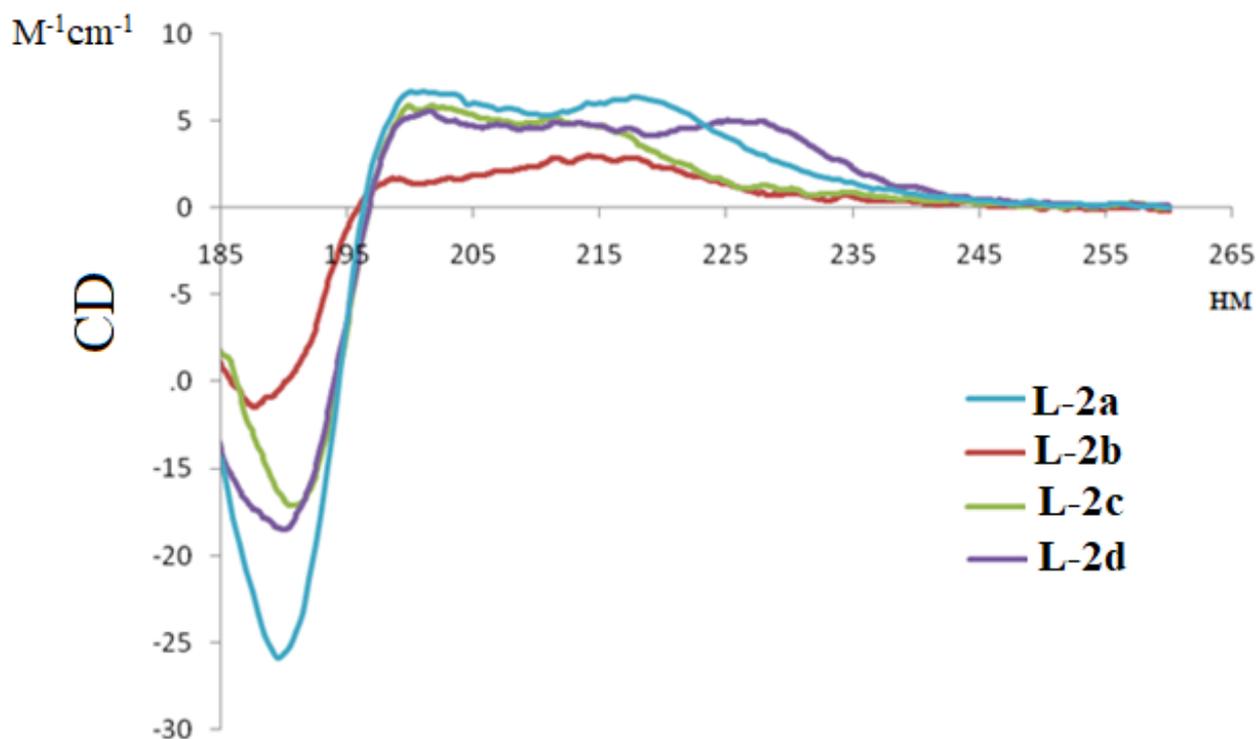


Рисунок 2.3. КД-Спектры дипептидов **L-2a-d**. Сигнал нормирован на концентрацию образцов (растворитель - ацетонитрил).

КД-спектры *мета*- и *пара*-замещенных трипептидов **L-3c,d** подобны КД-спектрам незамещенного трипептида **L-3a** [41], однако, характеристический отрицательный максимум для **L-3c,d** смещен на 5 нм в коротковолновую область (190 нм). Спектр КД *орто*-замещенного трипептида **L-3b** значительно отличается от спектров *мета*- и *пара*-изомеров **L-3c,d**, что предположительно связано с изменением вторичной структуры молекулы под влиянием *орто*-заместителей (Рисунок 2.4).

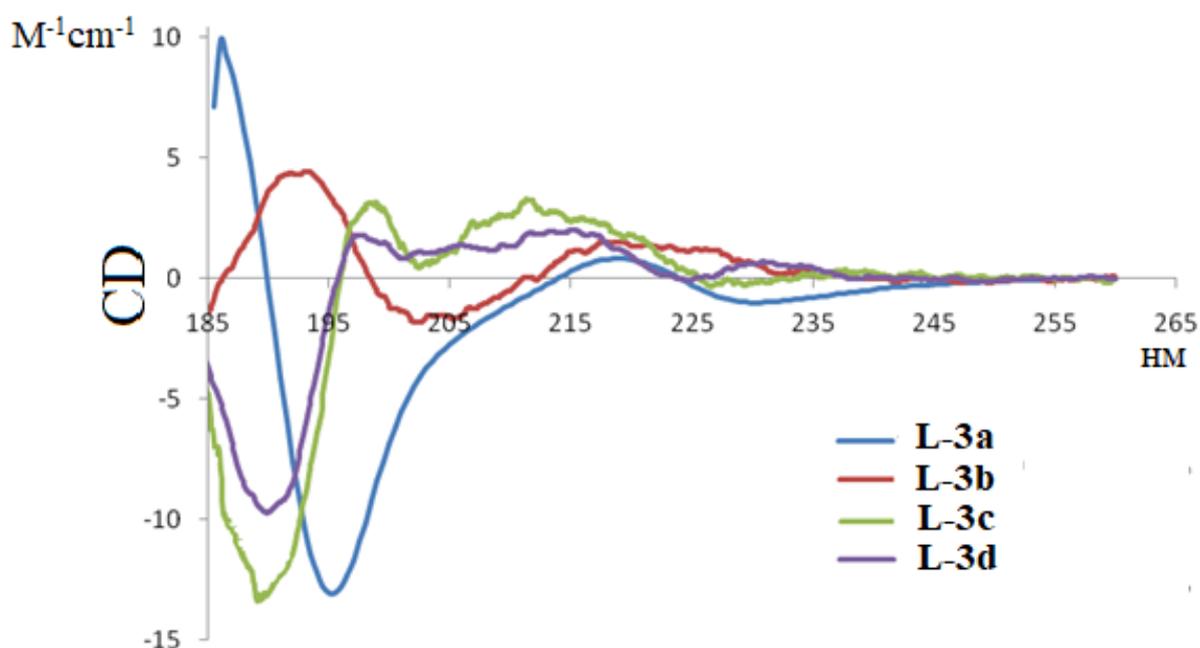


Рисунок 2.4. КД-Спектры трипептидов **L-3a-d**. Сигнал КД нормирован на концентрацию образцов (растворитель - ацетонитрил).

Полученные соединения **L-4b-d** в растворе характеризуются достаточно сложным конформационным поведением вследствие *E*, *Z*-изомерии пептидных связей. Данные КД-спектроскопии свидетельствуют о подобии вторичных структур *мета*-, *пара*-замещенных β -пролиновых тетрапептидов **L-4c,d** и ранее изученного незамещенного тетрапептида **L-4a** [41]. Спектры КД **L-4a,c,d** содержат отрицательный максимум при 190 нм и положительный максимум при 200 нм. Как и в случае с трипептидом **L-3b**, *орто*-замещенный тетрапептид **L-4b** обладает значительно отличающимся от вышеупомянутых тетрапептидов **L-4a,c,d** КД-спектром и, по-видимому, отличной от указанных молекул вторичной структурой (Рисунок 2.5).

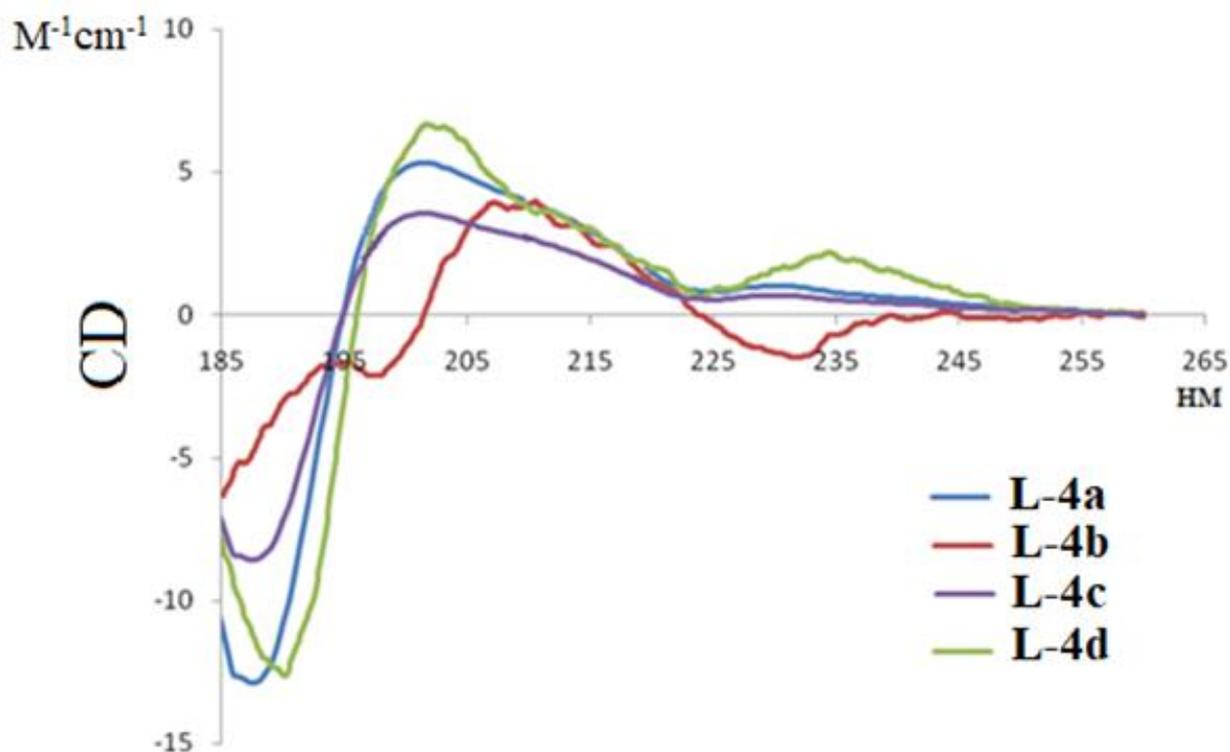


Рисунок 2.5. КД-Спектры дипептидов **L-4a-d**. Сигнал КД нормирован на концентрацию образцов (растворитель - ацетонитрил).

Заместители Br, I в *para*- или *meta*-положении бензольных колец трипептидов **L-3c,d** и тетрапептидов **L-4c,d** согласно данным КД-спектроскопии не оказывают существенного эффекта на конформационное состояние молекул в растворе. Однако в КД-спектрах *ortho*-замещенных трипептида **L-3b** и тетрапептида **L-4b** наблюдаются значительные отклонения от спектральных данных для *para*- и *meta*-аналогов, что, по-видимому, обусловлено влиянием *ortho*-заместителей на стабильность конформеров β -пролиновых олигопептидов и их степень заселенности.

Длинноцепочечные β -пролиновые олигопептиды *D*-ментильного ряда также были исследованы методом КД-спектроскопии. Интенсивность КД-сигнала монотонно уменьшается с увеличением длины олигомерной цепи, что, предположительно, связано с альтернированной структурой β -пролиновых олигопептидов, приводящей к противоположному по знаку поглощению поляризованного света зеркально симметричными звеньями β -пролиновой цепи, а

также согласуется с данными наших предыдущих исследований (Рисунок 2.6) [40, 41].

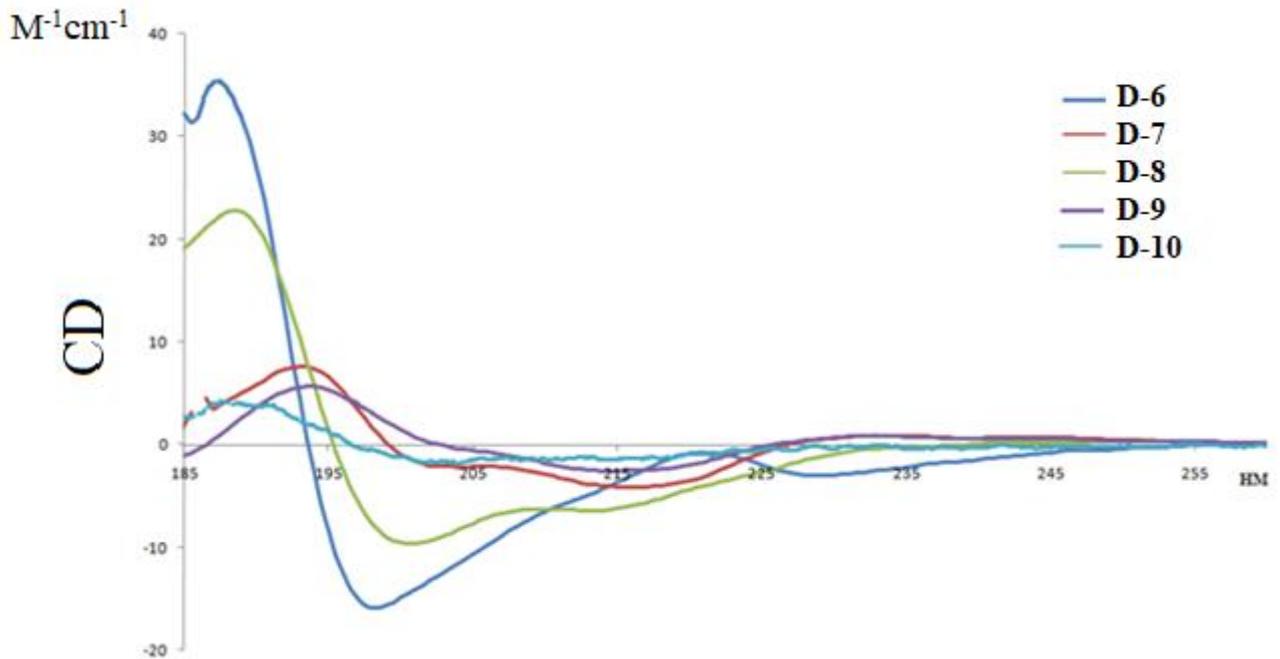


Рисунок 2.6. КД-спектры гексапептида **D-6**, гептапептида **D-7**, октапептида **D-8**, нонапептида **D-9**, декапептида **D-10**, нормированные на концентрацию образцов (растворитель - ацетонитрил).

При сравнении данных КД-спектроскопии для исследуемых олигомеров **D-6-D10** выявлено, что КД-спектры олигомеров с четным числом звеньев обладают близкими по значениям характеристическими точками спектров КД. Спектры КД тетрапептида **D-4**, гексапептида **D-6**, октапептида **D-8** имеют положительный максимум при 187 нм, отрицательный максимум при 199 нм и точку смены знака КД-сигнала в районе 194-197 нм. Спектр декапептида **D-10** в значительной степени сглажен, однако точка инверсии функции находится при 197 нм (Рисунок 2.7).

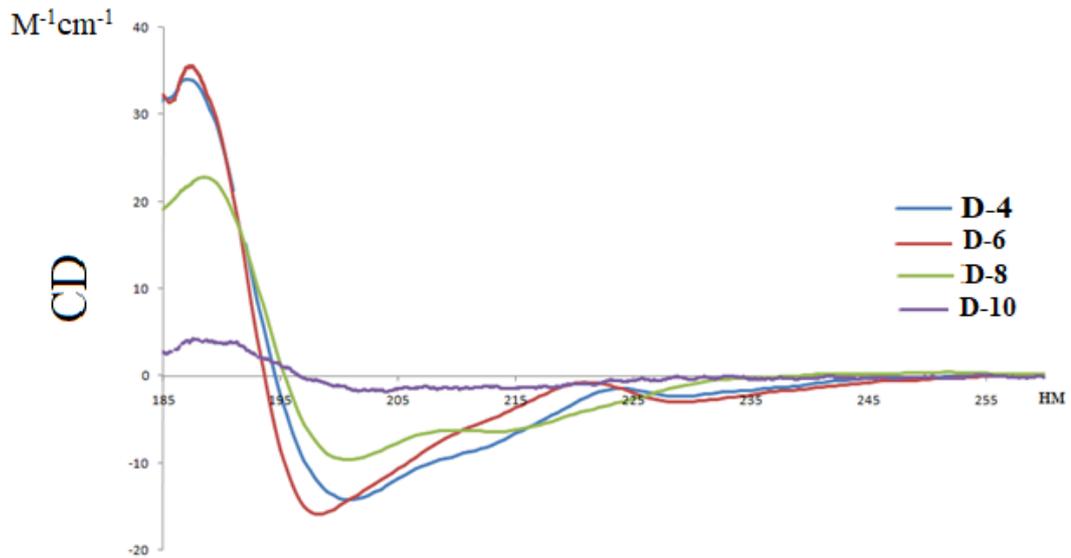


Рисунок 2.7. КД-спектры тетрапептида **D-4**, гексапептида **D-6**, октапептида **D-8**, декапептида **D-10**, нормированные на концентрацию образцов (растворитель - ацетонитрил).

При использовании трифторэтанола в качестве растворителя форма спектров четных олигомеров напоминает форму спектра пептидной α -спирали со смещенными минимумами и максимумами. КД-Спектры β -пролиновых олигопептидов, содержащие четное количество звеньев, в трифторэтаноле имеют характерный положительный максимум при 186 нм и два отрицательных максимума при 197 нм и 211 нм соответственно, а также точку инверсии знака КД-сигнала при 193 нм (Рисунок 2.8).

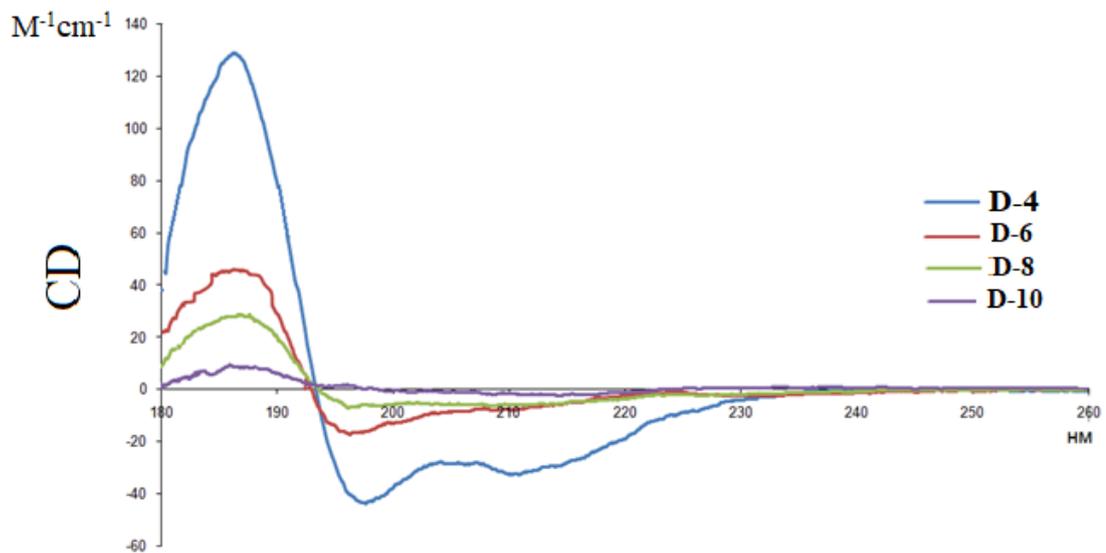


Рисунок 2.8. КД-спектры тетрапептида **D-4**, гексапептида **D-6**, октапептида **D-8**, декапептида **D-10**, нормированные на концентрацию образцов (растворитель - трифторэтанол).

Поскольку КД-спектры тетрапептида **D-4**, гексапептида **D-6**, октапептида **D-8** обладают выраженными максимумами и схожей формой линий, то можно предполагать наличие специфической компактной конформации у β -пролиновых олигопептидов с четным числом звеньев как в протонных, так и в апротонных диполярных растворителях.

Спектры КД β -пролиновых олигопептидов с нечетным числом звеньев, а именно пентапептида **D-5**, гептапептида **D-7**, нонапептида **D-9** также схожи между собой, но отличаются от КД-спектров, полученных для соответствующих четных олигомеров. Спектры КД **D-5**, **D-7**, **D-9**, зарегистрированные в ацетонитриле, имеют характерные положительный максимум при 193 нм и отрицательный максимум при 217 нм (Рисунок 2.9).

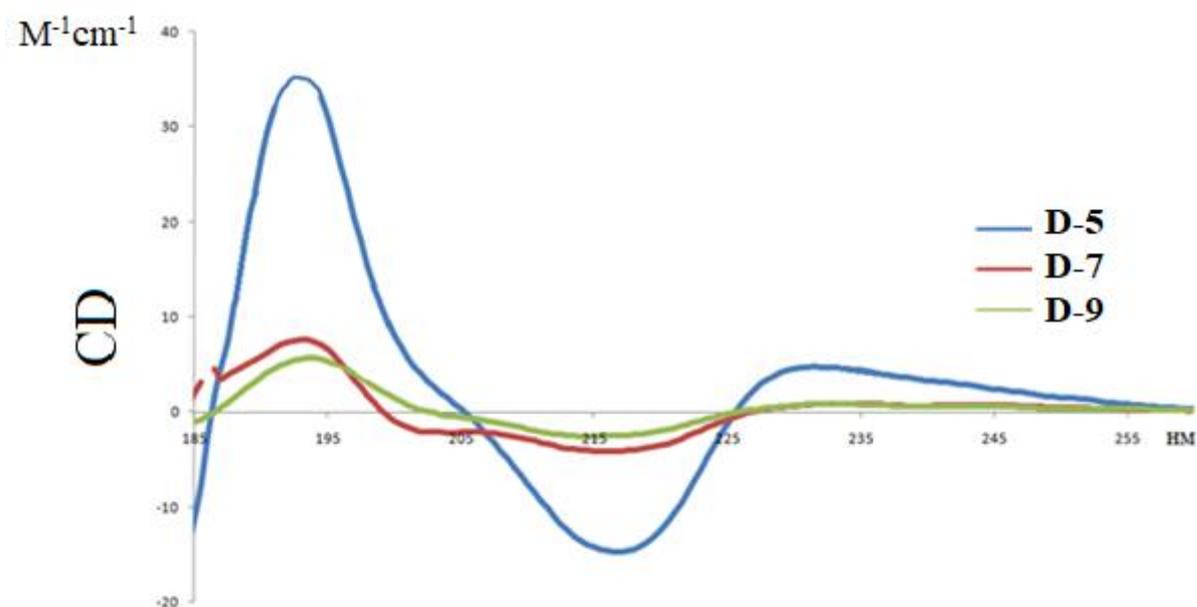


Рисунок 2.9. КД-спектры пентапептида **D-5**, гептапептида **D-7**, нонапептида **D-9**, нормированные на концентрацию образцов (растворитель - ацетонитрил).

При использовании трифторэтанола в качестве растворителя спектры **D-5**, **D-7**, **D-9** имеют максимум при 196 нм и минимум при 215 нм. Положения максимумов в КД-спектрах нечетных олигомеров несущественно отличаются для ацетонитрила и трифторэтанола, однако, интенсивность положительного максимума при 196 нм уменьшается в 2 раза, а, в свою очередь, интенсивность отрицательного максимума при 215 нм увеличивается в 2 раза в трифторэтаноле в сравнении с ацетонитрилом (Рисунок 2.10).

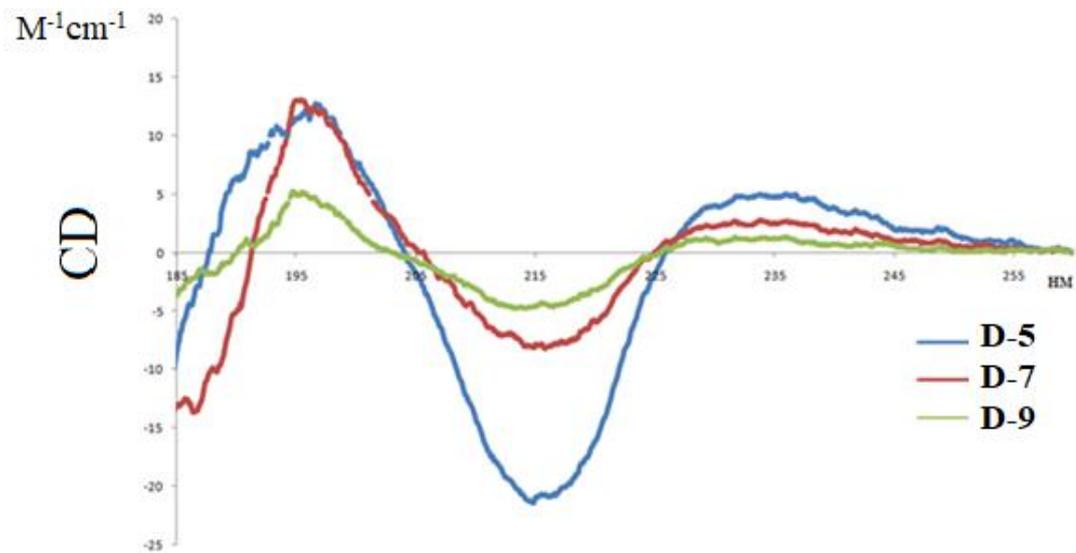


Рисунок 2.10. КД-спектры пентапептида **D-5**, гептапептида **D-7**, нонапептида **D-9**, нормированные на концентрацию образцов (растворитель - трифторэтанол).

Таким образом, по данным КД-спектроскопии олигомеры с четным числом звеньев, а именно тетрапептид **D-4**, гексапептид **D-6**, октапептид **D-8**, декапептид **D-10** формируют отличную от пентапептида **D-5**, гептапептида **D-7**, нонапептида **D-9** специфическую вторичную структуру.

2.3. Структурное исследование β -пролиновых олигопептидов спектральными и расчетными методами

Конформационное исследование β -пролиновых олигопептидов было проведено *in silico* с помощью квантово-механического метода DFT (функционал B3LYP, базис 6-31+G(d,p)) и модели поляризуемого континуума (polarizable continuum model (PCM)) диметилсульфоксида. Были детально изучены три основных степени свободы, которыми обладает β -пролиновый олигопептидный молекулярный каркас, а именно различие между *E*, *Z*-конфигурациями пептидной связи, конформационные переходы пирролидинового кольца и вращение вокруг связи $C^\beta-C(O)$ (диэдральный угол ψ) (Рисунок 2.11) [76].

Преобладающим конформером в растворе полученных β -пролиновых дипептидов является *Z*-изомер, в котором β -пептидная связь обладает *Z*-конфигурацией [41, 46]. С помощью DFT-расчетов были получены оптимизированные модели альтернированного дипептидного фрагмента **I** с *Z*-, *E*-

ориентацией пептидной связи для дальнейшего построения трехмерных моделей длинноцепочечных β -пролиновых олигопептидов (Рисунок 2.11).

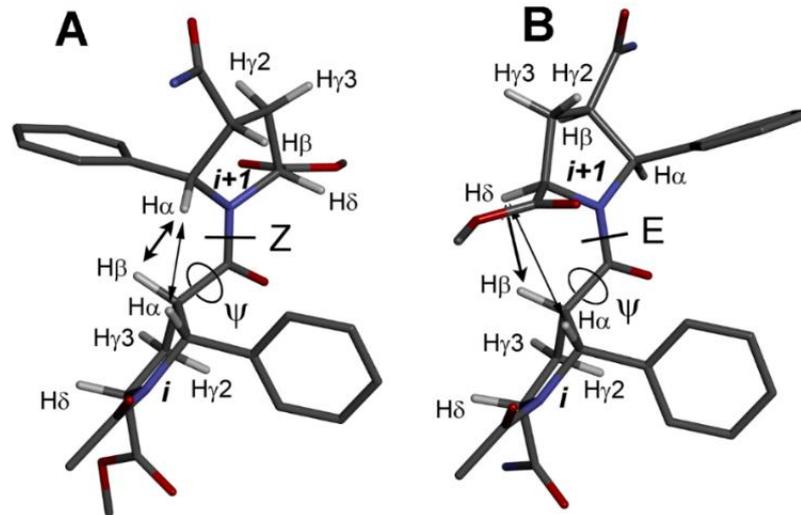


Рисунок 2.11. Структуры дипептидного фрагмента альтернированного β -пролинового олигомера **I** с (А) *Z*- и (В) *E*-конфигурацией пептидной связи, полученные с помощью DFT. Диэдральный угол вращения ψ пептидной связи. Стрелками показаны NOE-взаимодействия, характерные для (А) *Z*-конфигурации пептидной связи $H^\beta(i)-H^\alpha(i+1)$, $H^\alpha(i)-H^\alpha(i+1)$; (В) *E*-конфигурации пептидной связи $H^\beta(i)-H^\delta(i+1)$, $H^\alpha(i)-H^\alpha(i+1)$.

С помощью методов квантовой механики получен энергетический профиль *Z/E*-перехода в дипептидном фрагменте **I**. Рассчитанное значение ΔE между *E-I* и *Z-I* составляет 2.6 ккал/моль, что значительно выше, чем экспериментально установленная ΔE между конформерами β -пролинового тетрапептида **II** и пентапептида **III**. Взаимный переход между конформационными изомерами тетрапептида **II** и пентапептида **III** (рисунок 2.12) подтверждается наличием в ROESY ЯМР-спектре обменных кросс-пиков между сигналами соответствующих конформеров. В равновесных условиях относительная энергия образования каждого конформера может быть рассчитана, исходя из заселенности энергетического уровня (P_i) с использованием уравнения Больцмана $\Delta E = G_{ij} = -RT \ln(P_j/P_i)$. Экспериментально полученные значения ΔE для **II** и **III** находятся в интервале 0.4-1.3 ккал/ моль (Таблица 2.12, Рисунок 2.12).

Таблица 2.12. Наблюдаемое процентное содержание конформеров в растворах β-пролиновых тетрапептида **II** и пентапептида **III**.

| Соединение | Конформер | Процентное содержание конформера в растворе ДМСО-d ₆ , % | Относительная энергия образования (ΔE), ккал/моль |
|------------|-----------------|---|---|
| II | <i>ZZZ-II</i> | 42 | 0 |
| | <i>ZZE-II</i> | 23 | 0.36 |
| | <i>ZEZ-II</i> | 16 | 0.56 |
| | <i>EZZ-II</i> | 4 | 1.30 |
| III | <i>ZZEZ-III</i> | 55 | 0 |
| | <i>ZEZZ-III</i> | 21 | 0.57 |

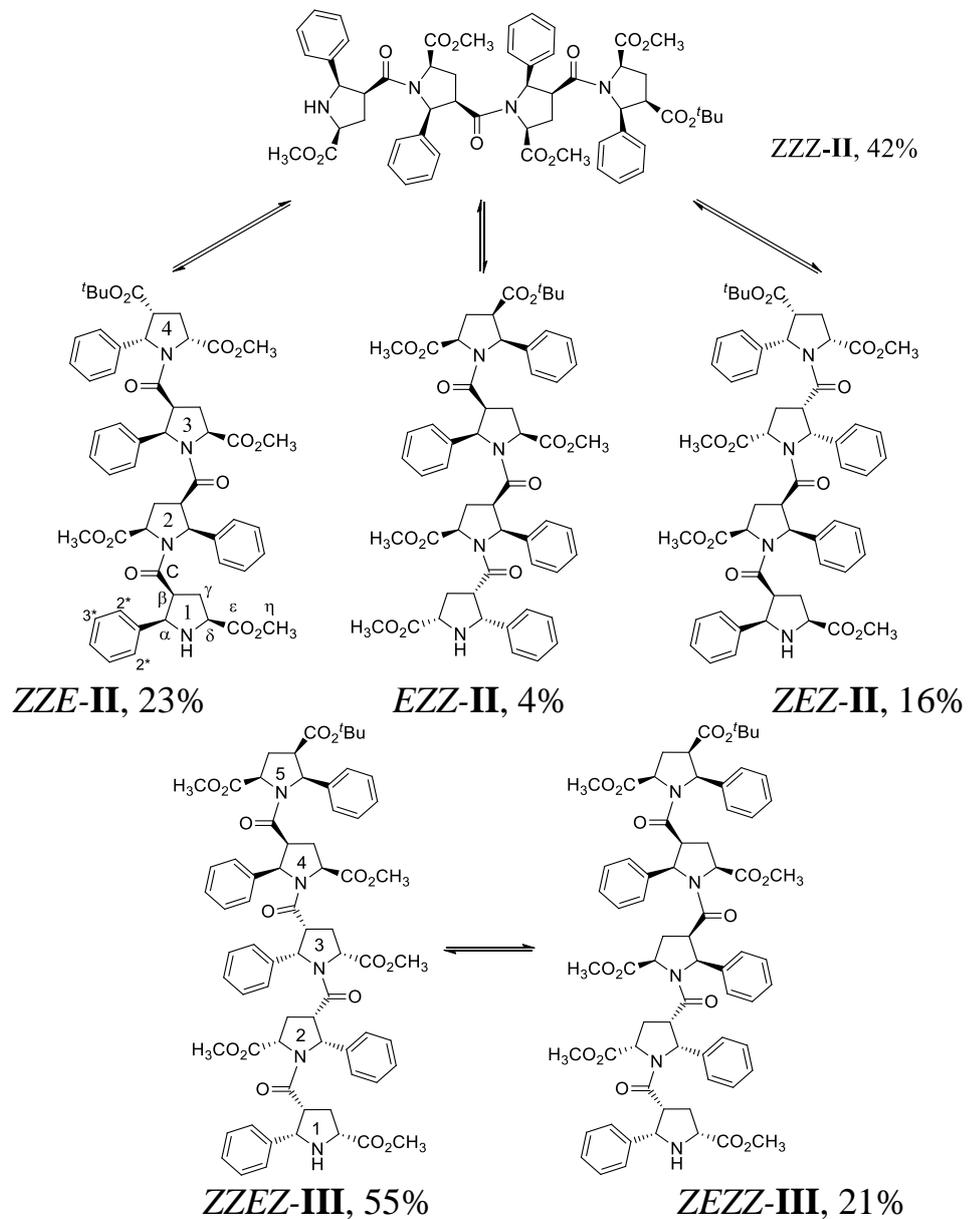


Рисунок 2.12. Наблюдаемые конформеры в растворах β-пролинового тетрапептида **II** и пентапептида **III**.

Возможно, уменьшение различия по энергии между конформерами при переходе от дипептида **I** к пентапептиду **III** связано с эффектом п-π взаимодействия карбонилем β-пролинового молекулярного каркаса и сложноэфирной группы боковой цепи 5-АРСА олигомеров в случае *Z*-конфигурации пептидной связи. Каждое подобное взаимодействие уменьшает ΔЕ между конформерами на 0.8 ккал/моль [77], и, таким образом, кумулятивный эффект двух или трех подобных взаимодействий снижает энергии конформеров β-пролинового тетрапептида и пентапептида. Рассчитанный энергетический барьер ΔG‡ *Z/E*-перехода составляет 20.6 ккал/моль и хорошо согласуется с установленной при помощи температурного ЯМР-эксперимента величиной (19.0 ккал/моль) (Рисунок 2.13). Полученное значение ΔG‡ (*Z/E*) также близко по значению к ранее опубликованным данным для *N*-метил-*N*-ацетил-*L*-пролиламида (20.4 ккал/моль) [78], метилового эфира *N*-ацетил-*L*-пролина (21.1 ккал/моль) [79].

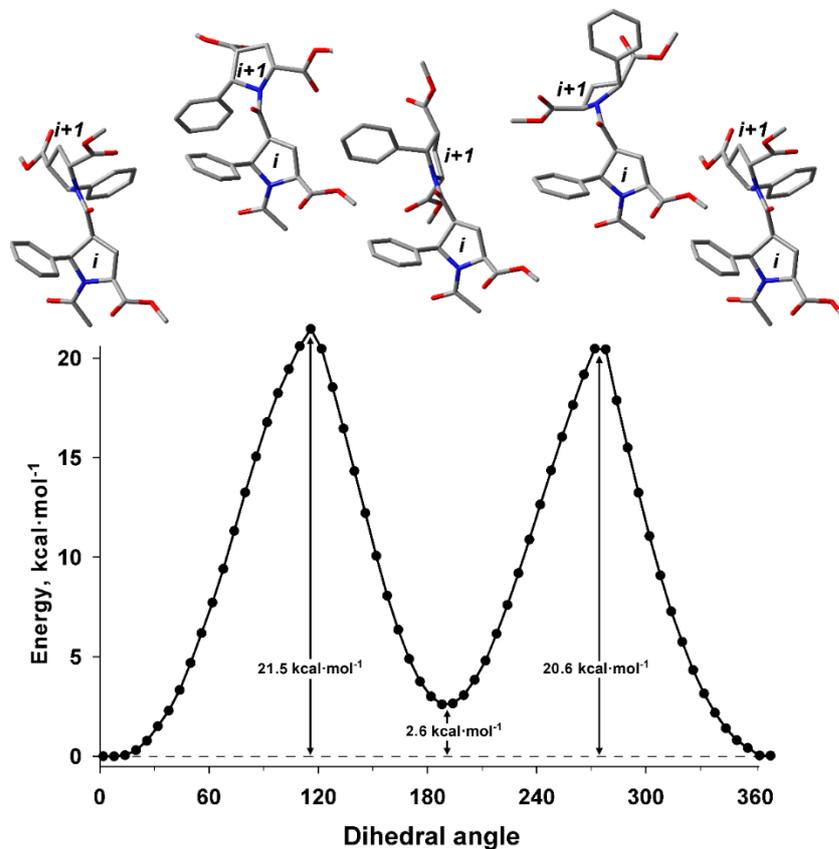


Рисунок 2.13. Энергетический профиль перехода между *Z*-изомером ($\psi = 8^\circ$) и *E*-изомером ($\psi = 191^\circ$) в альтернированном β-пролиновом дипептиде, полученный с помощью метода DFT B3LYP 6-311+G(d,p) в ДМСО с геометрической оптимизацией переходных состояний. Изображены ключевые конформации.

Следующим важным структурным параметром для β -пролиновых олигопептидов является конформация пирролидинового кольца в 5-APCA звене. В данном случае возможны конформации C^γ -эндо и C^γ -экзо (Рисунок 2.14). Исходя из квантово-механических расчетов конформация C^γ -эндо более предпочтительна для указанных молекул, чем C^γ -экзо, и разница в энергии составляет ΔE (C^γ -эндо/ C^γ -экзо) = E (C^γ -эндо) - E (C^γ -экзо) = 1.2 ккал/моль в среде ДМСО и 2.8 ккал/моль в газовой фазе.

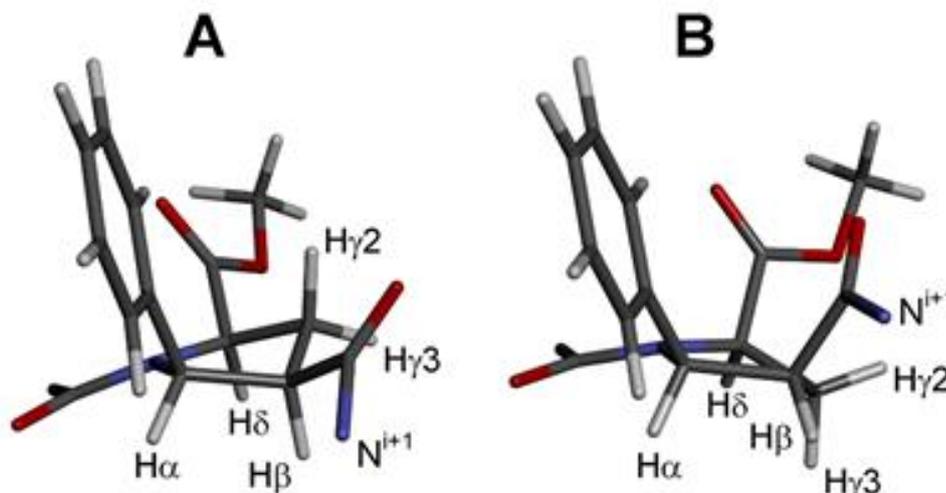
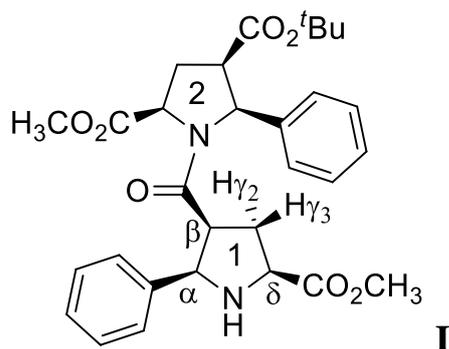


Рисунок 2.14. Конформации пирролидинового кольца в β -пролиновых олигопептидах: (А) C^γ -эндо и (В) C^γ -экзо.

C^γ -Экзо конформация характеризуется большим различием в величине вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) для H^2 , H^3 протонов, для C^γ -эндо все расчетные вицинальные КССВ имеют близкие значения к экспериментальным (Таблица 2.13). Пирролидиновые кольца в структурах тетрапептида **II** и пентапептида **III** находятся в C^γ -эндо конформации по данным ЯМР-спектроскопии. В кристаллическом состоянии по данным РСА все 5-APCA звенья в тетрапептиде **II** также находятся в C^γ -эндо конформации [46].

Таблица 2.13. Рассчитанные и экспериментальные вицинальные КССВ (Гц) для C^γ -эндо-конформации и C^γ -экзо-конформации первого звена 5-АРСА в β -пролиновом дипептиде **I**.



| КССВ (Гц) | C^γ -эндо-конформер | C^γ -экзо-конформер | Экспериментальные значения КССВ для дипептида I [40] |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| $^3J (H^\alpha, H^\beta)$ | 8.7 | 9.6 | 8.7 |
| $^3J (H^\beta, H^{\gamma 2})$ | 11.6 | 0.5 | 12.9 |
| $^3J (H^\beta, H^{\gamma 3})$ | 6.1 | 9.0 | 6.5 |
| $^3J (H^\delta, H^{\gamma 2})$ | 9.7 | 0.7 | 11.3 |
| $^3J (H^\delta, H^{\gamma 3})$ | 6.9 | 10.0 | 6.8 |

Изменение диэдрального угла ψ ($C^{\alpha i}-C^{\beta i}-C(O)^i-N^{i+1}$) является еще одной конформационной степенью свободы в β -пролиновых олигопептидах (Рисунок 2.11). Рассчитанный энергетический профиль вращения вокруг связи $C^\beta-C(O)$ в изомерных дипептидных фрагментах **Z-II** и **E-II** в растворе ДМСО представлен на рисунке 2.15. Изомеры **Z-II** и **E-II** имеют два конформационных минимума со значениями угла ψ ($-77^\circ, 130^\circ$) и ψ ($-103^\circ, 105^\circ$) соответственно, однако, конформеры с **Z-II** ($\psi = -77^\circ$) и **E-II** ($\psi = -103^\circ$) являются доминантными. Энергии переходных состояний между двумя минимумами **Z-II** ($\psi = -77^\circ$), **Z-II** ($\psi = 130^\circ$) и **E-II** ($\psi = -103^\circ$), **E-II** ($\psi = 105^\circ$) составляют 20.5 ккал/моль и 18.8 ккал/моль соответственно и близки по значению с энергетическим барьером **Z, E**-перехода.

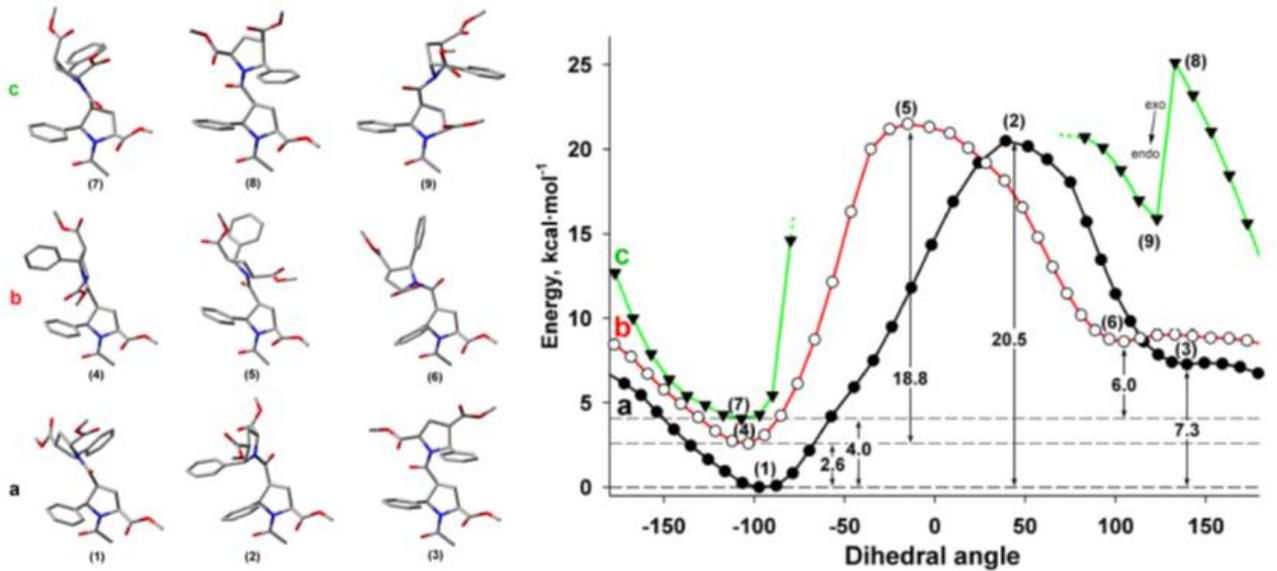


Рисунок 2.15. Рассчитанный энергетический профиль вращения вокруг диэдрального угла ψ ($C^{\alpha i}-C^{\beta i}-C(O)^i-N^{i+1}$) для *Z-II* и *E-II* дипептидных фрагментов. (а) Расчеты для *Z-II* (C^{γ} -эндо, C^{γ} -эндо), (б) Расчеты для *E-II* (C^{γ} -эндо, C^{γ} -эндо), (с) Расчеты для *Z-II* (C^{γ} -экзо, C^{γ} -экзо).

Согласно расчетам самыми высокоэнергетическими конформациями являются *Z-II*(2) и *E-II*(5) (Рисунок 2.15), поскольку в данных структурах наблюдается дестабилизирующее взаимодействие бензольных колец соседних 5-АРСА. Стерический эффект становится преобладающим для *Z-II* (C^{γ} -экзо, C^{γ} -экзо) конформации, поскольку пространственная близость заместителей в β - и δ -положениях пирролидинового кольца 5-АРСА в C^{γ} -экзо конформации затормаживает вращение (угол ψ), поэтому в расчетном графике присутствует непреодолимый энергетический барьер (Рисунок 2.15, энергетический профиль (с)). Вращение, характеризуемое углом ψ , возможно только при C^{γ} -эндо конформации пирролидиновых колец в β -пролиновых олигопептидах.

Анализ NOESY и ROESY-спектров β -пролиновых тетрапептида **II** и пентапептида **III** позволил определить достаточное количество межпротонных расстояний для расчета пространственных структур структур всех наблюдаемых в спектрах ЯМР конформеров **II** и **III**. На основании полученных данных при помощи программного обеспечения Crystallography & NMR System с использованием алгоритма моделированного отжига рассчитаны и уточнены при помощи метода DFT трёхмерные структуры для конформеров тетрапептида **II** в

базисе B3LYP/6-31+G(d,p) и пентапептида **III** в базисе HF/6-31+G(d,p) (Рисунок 2.16).

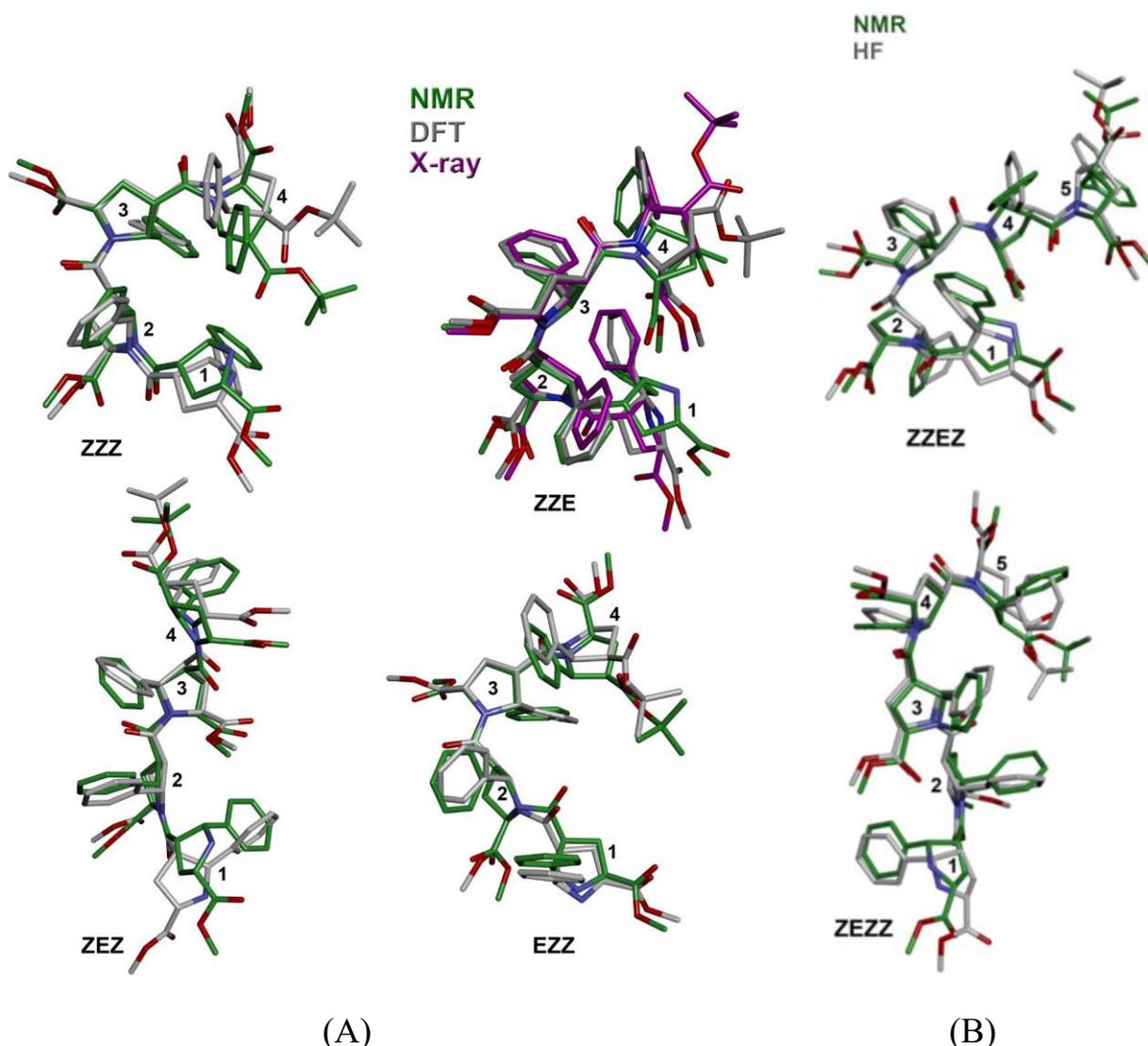


Рисунок 2.16. Полученные из экспериментальных данных ЯМР (зеленый) и оптимизированные DFT-расчетами (серый) структуры четырех конформеров альтернированного β -пролинового тетрапептида **II** (A) и двух конформеров пентапептида **III** (B) в растворе. Также показана кристаллическая структура ZZE-конформера **II** (фиолетовый).

Структурный трипептидный β -пролиновый ZZ-фрагмент идентичен во всех конформационных изомерах тетрапептида **II** и пентапептида **III**, кроме ZEZ-**III**. В доминантном конформере тетрапептида ZZZ-**II** звенья β -пролинового молекулярного каркаса формируют правосторонний виток, причём фенильные заместители чередуются по обеим сторонам плоскости витка, а метоксикарбонильные группы направлены от центра витка (Рисунок 2.16, A, ZZZ). Из псевдо-циклической структуры ZZZ-**II** также следует невозможность вхождения

следующего, пятого фрагмента 5-APCA с *Z*-конфигурацией пептидной связи в олигомерную цепь без существенных стерических затруднений. Поэтому в структуре пептида **III** происходит изомеризация одной из внутренних пептидных связей (Рисунок 2.16 (В)). По данным PCA в кристаллическом состоянии структура тетрапептида **II** соответствует конформеру *ZZE-II*, что является следствием стабилизирующих межмолекулярных взаимодействий [46].

Экспериментальные данные ЯМР-исследования и DFT-расчетов для *ZZE*- и *ZEZZ*-структурных фрагментов тетрапептида **II**, пептида **III** были аппроксимированы на моделирование трехмерных структур длинноцепочечных β -пролиновых олигопептидов. На основании проведенного моделирования доминантный конформер октапептида **IV** представляет собой суперпозицию *ZZE*- и *ZEZZ*-структурных фрагментов. При такой комбинации *E*-, *Z*-пептидных связей в молекуле **IV** стерические затруднения будут минимальны (Рисунок 2.17).

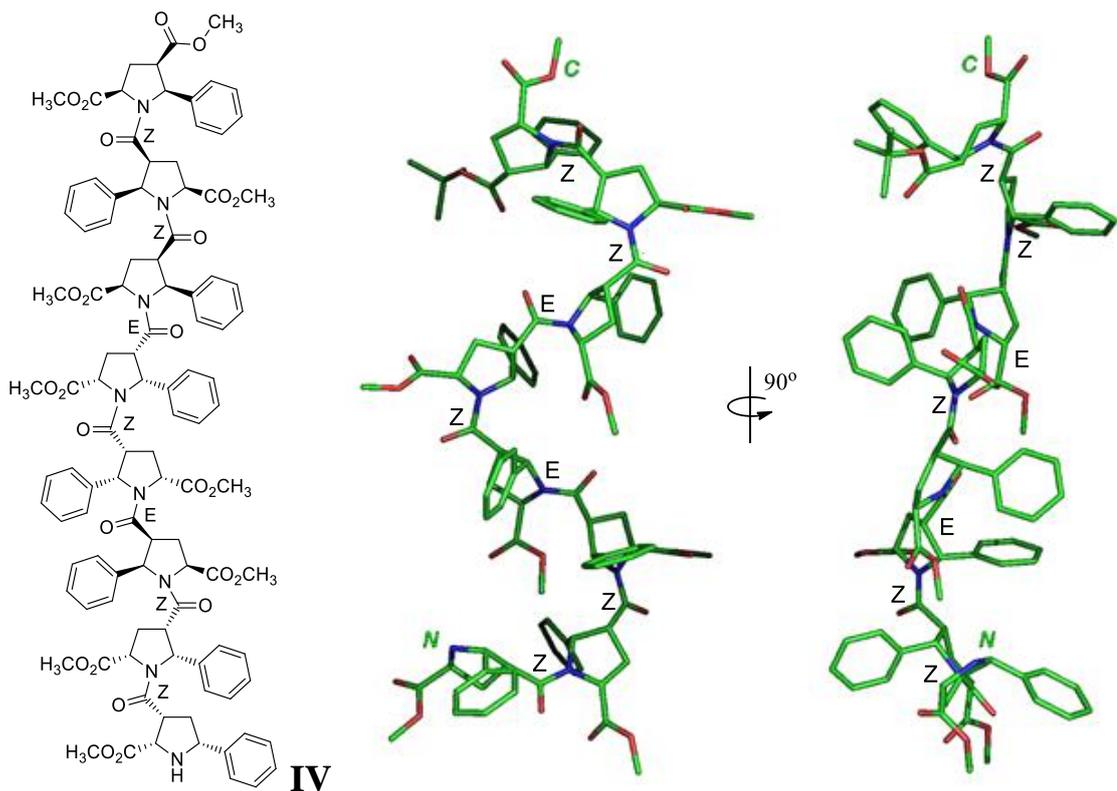


Рисунок 2.17. Расчетная модель альтернированного β -пролинового октапептида **IV**, построенная с учетом экспериментальных ЯМР-параметров для *ZZE*-конформера тетрапептида **II** и *ZEZZ*-конформера пептида **III**.

По данным квантово-механических расчетов длинноцепочечные олигопептиды на основе 5-APCA должны состоять из *ZZ*-тримерных фрагментов,

чередующихся с *EZE*-тетрамерными фрагментами. Расчетная модель альтернированного β -пролинового олигопептида **V**, содержащего двадцать одно 5-APCA звено, представляет собой суперпозицию повторяющихся *ZZ*-структурных мотивов, разделенных *EZE*-фрагментами (Рисунок 2.18).

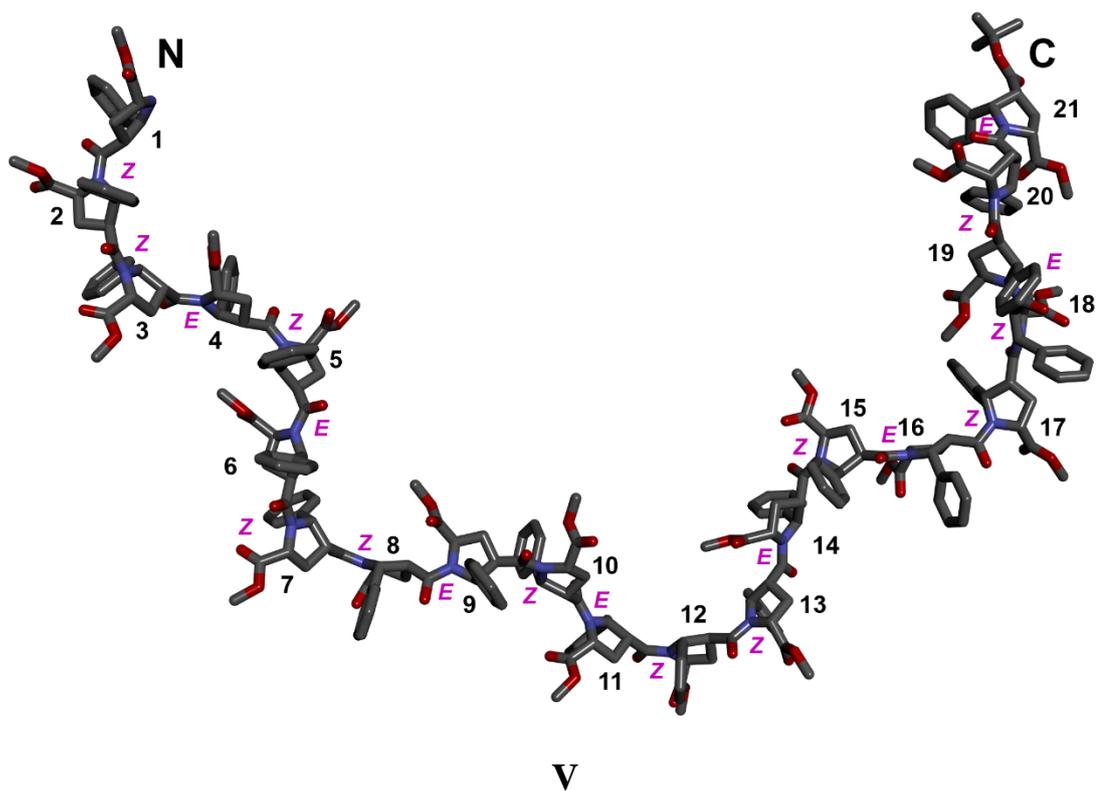


Рисунок 2.18. Расчетная трехмерная структура альтернированного β -пролинового олигопептида **V**, содержащего двадцать одно 5-APCA звено.

Таким образом, на основе данных ЯМР-спектроскопии и квантово-механических расчетов были получены трехмерные модели всех наблюдаемых конформационных изомеров тетрапептида **II** и пентапептида **III**. Для β -пролиновых олигопептидов с длиной цепи более четырех 5-APCA остатков обязательно присутствие *E*-пептидной связи в структуре молекулы, чередующейся с *ZZ*- или *ZZZ*-мотивами, вследствие стерических факторов. Структурные параметры для тетрапептида **II** и пентапептида **III** были использованы для построения расчетных моделей октапептида **IV** и олигопептида **V**, содержащего двадцать один 5-APCA фрагмент.

2.4. Биологическая активность новых *N*-ацилированных β-пролиновых дипептидов

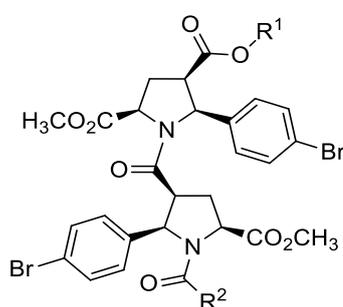
В предыдущих исследованиях нашей научной группы для β-пролиновых олигопептидов и их акриламидов была обнаружена антипролиферативная активность в микромолярном диапазоне концентраций по отношению к клеточной линии рака простаты PC-3. В ходе биологического скрининга на клетках линии PC-3 более 40 новых соединений было выявлено рацемическое соединение-лидер **55**, вызывающее апоптоз путем блокировки сигнального пути PI3K/Akt/mTOR в G1-фазе клеточного цикла (раздел 1.1.2) [41, 46].

В данной диссертационной работе были получены энантиомерно чистые амиды **55**, **56**, **57** *para*-бромзамещенного β-пролинового дипептида **53**, акриламиды *D*- и *L*-ментилового β-пролинового дипептидов **70** (раздел 2.1) и изучено их влияние на деление опухолевых клеток гормонорезистентного рака простаты линий PC-3, DU145. Фосфотаза PTEN (**p**hosphatase and **t**ensin homolog deleted on chromosome 10) является эндогенным блокатором сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, причем в некоторых опухолевых клетках данный фермент мутирует или полностью отсутствует [80, 81]. Клетки PC-3 и DU145 имеют различный PTEN-статус, отрицательный (PC-3-PTEN^{-/-}) и положительный (DU145-PTEN^{+/-}) соответственно, причем в клетках DU145 присутствует PTEN дикого типа.

Все протестированные соединения **55**, **56**, **57**, **70** обладают антипролиферативной активностью в микромолярном или субмикромолярном ((+)-**55**) диапазонах как по отношению к клеткам линии PC-3, так и клеточной линии DU145 по данным В-сульфородаминового (SRB) колориметрического анализа. Правовращающий акриламид (+)-**55** (**KUD983**) в 21 раз активнее левовращающего (-)-**55** в антипролиферативных тестах на клетках DU145 и в 18 раз на клетках PC-3, что указывает на существенное влияние абсолютной конфигурации дипептидного фрагмента на биологический отклик [71]. Замена двойной связи в молекуле **KUD983** на насыщенные углеводородные фрагменты значительно уменьшает эффективность воздействия производных β-пролиновых олигопептидов (+)-**56**, (+)-**57** на ингибирование пролиферации клеток линии PC-3. Можно предположить, что

соединения **KUD983** ковалентно взаимодействуют с потенциальной биологической мишенью путем присоединения по двойной связи акриламидного фрагмента [82, 83]. Для энантиомерных пар **56**, **57** и **70** различие в антипролиферативной активности менее выражено, однако, правовращающие энантиомеры (+)-**56**, (+)-**57**, (+)-**70** представляют собой более эффективные антипролиферативные агенты по сравнению с левовращающими (-)-**56**, (-)-**57**, (-)-**70** (Таблица 2.14).

Таблица 2.14. Ингибирование роста опухолевых клеток линий DU145, PC-3 энантиомерно чистыми амидами β-пролиновых дипептидов **55-57**, **70**.



55-57, 70

| Соединение | R ¹ | R ² | GI ₅₀ в клетках PC-3, μМ (48 часов) | GI ₅₀ в клетках DU145, μМ (48 часов) | |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|--|---|---|
| (+)- 55 (KUD983) | ^t Bu | Винил | 0.56 ± 0.07 | 0.50 ± 0.04 | |
| (-)- 55 | | | 9.95 ± 1.64 | 10.67 ± 0.84 | |
| (+)- 56 | | Этил | 7.6±1.7 | - | |
| (-)- 56 | | | 8.0±1.5 | - | |
| (+)- 57 | | Циклопропил | 7.3±0.6 | - | |
| (-)- 57 | | | 10.0±1.7 | - | |
| (+)- 70 | | <i>L</i> -ментил | Винил | 1.7±0.3 | - |
| (-)- 70 | | <i>D</i> -ментил | | 4.1±0.1 | - |

Механизм антипролиферативного действия соединения **KUD983** в клетках линии DU145 был исследован более подробно. Воздействие **KUD983** на пролиферацию клеток линии DU145 было изучено с использованием метода CFSE-флуоресцентного окрашивания (carboxyfluorescein succinimidyl ester). Клетки DU145 инкубировали с 1μМ, 3 μМ, 10μМ **KUD983** в течение 24, 48 или 72 часов, далее добавляли CFSE и с помощью проточного цитометрического анализа

определяли распределение CFSE-метки между клеточными поколениями. Пролиферативный индекс и популяции родительских и дочерних клеток были рассчитаны программами Modfit LT v.3.2 и WinList v.5.0 software. При воздействии 1 μM **KUD983** на клеточную культуру DU145 через 72 часа эксперимента пролиферативный индекс (PI, proliferation index) был равен 7.2, при этом PI контрольной группы составил 14.0. При инкубации клеток линии DU145 с 3 μM и 10 μM **KUD983** в течение 72 часов PI составил 5.2 и 3.4 соответственно. То есть при воздействии агента **KUD983** присутствует большая доля низших поколений по сравнению с контролем, что подтверждает антипролиферативный эффект соединения **KUD983** (Рисунок 2.19).

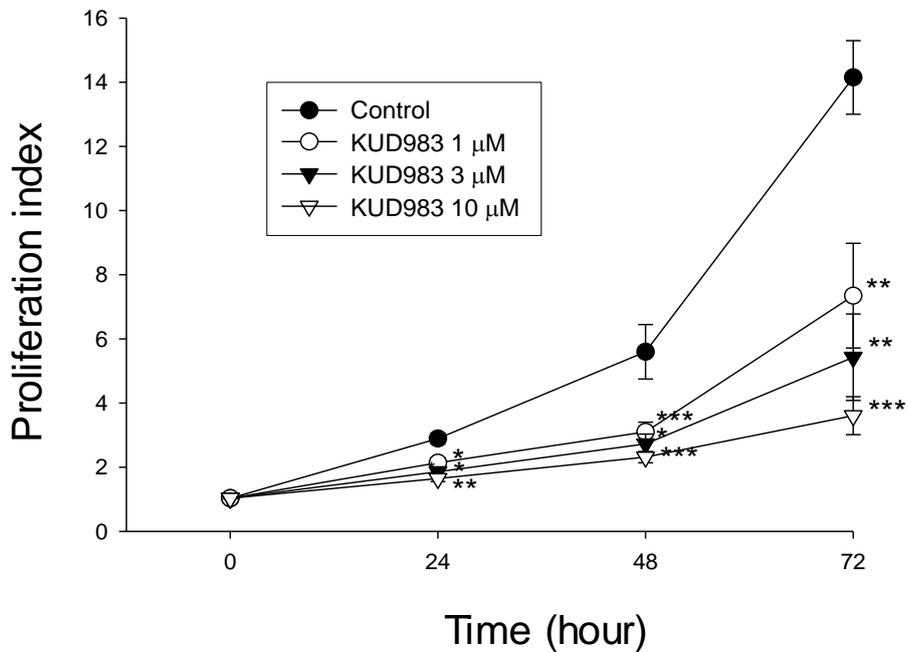


Рисунок 2.19. Воздействие **KUD983** на пролиферацию клеток линии DU145 с использованием CFSE-флуоресцентного окрашивания. Представлены средние величины \pm стандартная ошибка среднего (n=3-5). ** p<0.01 и *** p<0.001 по сравнению с контролем.

Для исследования влияния соединения **KUD983** на клеточный цикл DU145 клетки подвергали тимидиновой синхронизации и, после снятия тимидинового блока, проводили сравнение обработанной **KUD983** и контрольной групп. Через 12 ч после снятия тимидинового блока клетки DU145 в контрольной группе прошли G2/M фазу и через 12 часов вошли в G1 фазу, за которой последовал следующий

клеточный цикл. Соединение **KUD983** в течение первых 24 часов эксперимента стимулировало накопление клеток в G1 фазе и спустя 48 часов приводило к росту количества клеток в sub-G1 фазе, предшествующей апоптозу (Рисунок 2.20).

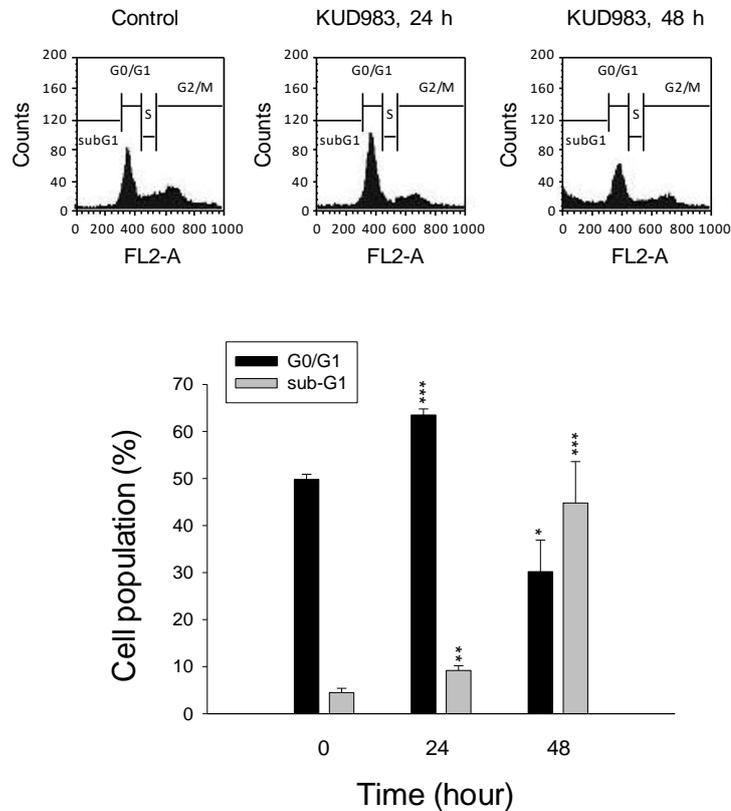


Рисунок 2.20. Воздействие **KUD983** на клеточный цикл. (А) Клетки DU145 были инкубированы без **KUD983**/ в присутствии **KUD983** (3 μ M) в течение 24 или 48 часов. Далее клетки были зафиксированы и окрашены пропидий йодидом для анализа с помощью проточной цитофлуориметрии. Представлены средние величины \pm стандартная ошибка среднего (n=3-5). ** p<0.01 и *** p<0.001 по сравнению с контролем.

Методом Вестерн блоттинга было определено воздействие **KUD983** на экспрессию некоторых белков в клетках DU145. Акриламид **KUD983** ингибирует фосфорилирование аминокислотных остатков киназы Cdk4 (cyclin dependent kinase) сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и влияет на экспрессию циклина E и циклина D1, но не оказывает воздействия на тубулин (Рисунок 2.21).

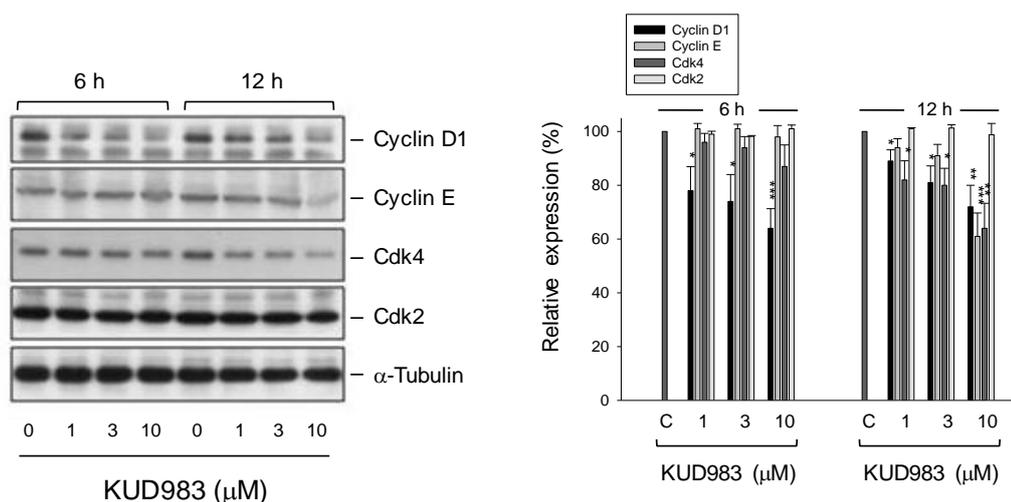


Рисунок 2.21. Воздействие **KUD983** на экспрессию некоторых белков в клетках DU145. Представлены средние величины \pm стандартная ошибка среднего ($n=3-5$). ** $p < 0.01$ и *** $p < 0.001$ по сравнению с контролем.

Соединение **KUD983** в клетках DU145 вызывает значительное уменьшение экспрессии некоторых антиапоптотических белков, включая Bcl-2, Mcl-1 и сурвивин, и инициирует каспазо-зависимый апоптоз. Через 6 и 12 часов инкубации наблюдается зависящее от концентрации акриламида **KUD983** снижение фосфорилирования аминокислотных остатков Ser473 в Akt, Ser2448 в mTOR (Рисунок 2.22) [71].

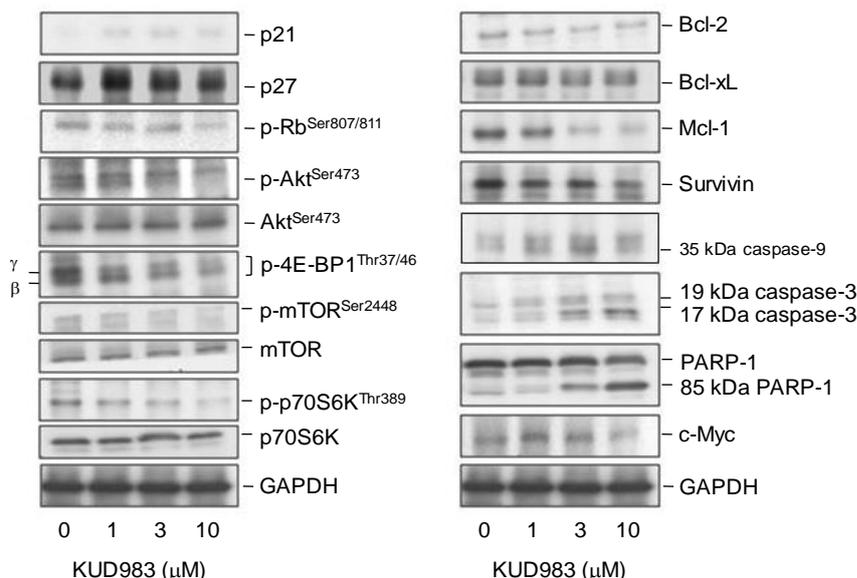


Рисунок 2.22. Воздействие **KUD983** на экспрессию некоторых белков в клетках DU145.

Таким образом, полученные амиды **55**, **56**, **57**, **70** β -пролиновых дипептидов обладают антипролиферативной активностью в микромолярном или

субмикромольном ((+)-**55**, **KUD983**) диапазонах концентраций как по отношению к клеточным линиям PC-3, DU145. Антипролиферативный эффект **KUD983** по отношению к опухолевым клеткам DU145 связан с каспазо-зависимым апоптозом вследствие блокировки сигнального пути PI3K/Akt/mTOR.

2.5. Органокаталитические свойства хиральных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов и β -пролиновых олигопептидов

Современный тонкий органический синтез ориентирован на получение оптически чистых соединений при помощи различных каталитических энантиоселективных реакций. Одним из ключевых направлений развития асимметрического катализа является органокатализ [84]. В разделе 1.2 рассмотрены органокаталитические реакции, промотируемые производными 5-APCA. В настоящей диссертационной работе в качестве органокатализаторов асимметрических превращений впервые изучены оптически чистые β -пролиновые олигопептиды. Синтез исследуемых катализаторов детально описан в разделах 1.1, 2.1.1.

Органокаталитические свойства хиральных производных 5-APCA (-)-**33**(-)-**39**, (-)-**45**, (+)-**42**, (+)-**43** изучены в реакции трехкомпонентной циклизации между циклогексаноном, бензойной кислотой и β -нитростиролом, результатом которой является октагидро-2*H*-индол-2-он **94**, содержащий три стереогенных центра (Таблица 2.15) [70]. Конкурирующим процессом в данных условиях является сопряженное присоединение β -нитростирола и циклического кетона с образованием аддукта Михаэля **95**. Первоначально исследуемую реакцию проводили в присутствии 20 мол% органокатализатора и без дополнительного растворителя. Результаты тестирования каталитической активности 5-APCA представлены в таблице 2.15. Относительные конфигурации стереоцентров продуктов реакции **94**, **95** определены путем сопоставления спектров ЯМР с литературными данными [62]. Абсолютные конфигурации хиральных центров продуктов реакции определены в результате сравнения знака удельного угла вращения и хроматографических параметров с опубликованными в литературе [85, 86].

реакции в сторону формирования тетрагидроиндолона **94**. В ряду *орто*-фтор, *орто*-бром, *орто*-йод замещенных (-)-**35**, (-)-**34**, (-)-**38** энантиомерная чистота полученного индолона возрастает от 44% до 81%, однако хемоселективность реакции в данном ряду катализаторов уменьшается. При использовании *орто*-фтор производного (-)-**35** преобладающим продуктом реакции является соединение (-)-**94**, а в случае *орто*-бром, *орто*-йод замещенных (-)-**34**, (-)-**38** реакция направлена преимущественно в сторону образования аддукта Михаэля (Таблица 2.15). Только *орто*-хлор и *орто*-дихлор производные (-)-**37** и (-)-**39** катализируют образование индолона (-)-**94** как единственного продукта реакции с выходами 94%, 51% и энантиомерной чистотой 63% и 7% соответственно. В тех случаях, когда одним из продуктов реакции являлся Михаэлевский аддукт **95**, исходный β-нитростирол конвертировался полностью менее чем за 48 часов. Однако при селективном образовании индолона **94** реакция протекала до конца только по истечении нескольких суток [70].

Дальнейшее исследование каталитической активности было проведено для галоген-замещенных 5-АРСА (-)-**34**, (-)-**37**, (-)-**38**. Для увеличения хемо- и энантиоселективности реакции было решено увеличить загрузку органокатализатора и понизить температуру проведения реакции. При температуре -30 °С реакцию проводили в смеси циклогексанон:CH₂Cl₂=1:1 (Таблица 2.16). В случае *орто*-бромпроизводного (-)-**34** при температуре -30 °С и 40 мол% удалось достигнуть образования (-)-**94** в качестве единственного продукта реакции с *ee* 93%. Однако из-за низкой скорости реакции конверсия исходного β-нитростирола была менее 50% и выход (-)-**94** составил 26%. *Орто*-хлор замещенное 5-АРСА (-)-**37** при -30 °С катализирует формирование индолона (-)-**94** с выходом 20% и *ee* 87%. Уменьшение температуры и повышение загрузки органокатализатора (-)-**38** до 30% привело к получению только продукта Михаэля (-)-**95** с энантиомерным избытком 89% (Таблица 2.16).

Таблица 2.16. Исследование каталитической активности галоген-замещенных 5-АРСА (-)-**34**, (-)-**37**, (-)-**38** в реакции трехкомпонентной циклизации.

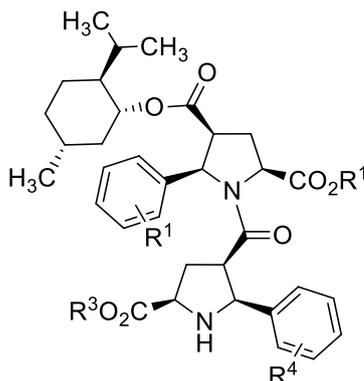
| Катализатор | R | Количество катализатора, экв. | T, °C | t, суток. | Соотношение 94:95 | <i>ee</i> 94 , %* | Выход 94 , % | <i>ee</i> 95 , %* | Выход 95 , % |
|----------------|------|-------------------------------|-------|-----------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| (-)- 34 | 2-Br | 0.2 | 25 | 6 | 1:2 | -70 | 31 | - | 63 |
| | | 0.5 | 25 | 4 | 1:1 | -84 | 50 | - | 49 |
| | | 0.4 | -30 | 14 | 99:1 | -93 | 26 | - | - |
| (-)- 37 | 2-Cl | 0.2 | 25 | 4 | 99:1 | -63 | 94 | - | - |
| | | 0.5 | -30 | 14 | 99:1 | -87 | 20 | - | - |
| (-)- 38 | 2-I | 0.2 | 25 | 3 | 1:3.5 | -81 | 22 | -79 | 76 |
| | | 0.3 | -30 | 20 | 99:1 | - | - | -89 | 81 |

*определены при помощи ВЭЖХ на колонке с хиральным носителем.

Таким образом, хемо- и энантиоселективность реакции зависит от введения атомов галогена в *орто*-положение бензольного кольца. При пониженной температуре и загрузке катализатора (-)-**34** 40 мол% наблюдалось хемоселективное образование соединения (-)-**94** с *ee* 93%. Катализ реакции в аналогичных условиях *орто*-йодзамещенным производным 5-АРСА (-)-**38** приводит к получению только аддукта Михаэля (-)-**95** с выходом 81% и *ee* 89%.

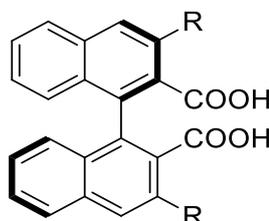
β -Пролиновые дипептиды (-)-**58**, (-)-**60**, (-)-**96**, (-)-**97** были впервые протестированы в качестве органокатализаторов в реакции трехкомпонентной циклизации между циклогексаноном, бензойной кислотой и β -нитростиролом (Таблица 2.17).

Таблица 2.17. Новые β-пролиновые дипептиды, протестированные в качестве органокатализаторов.



| β-Пролиновый дипептид | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|-----------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| (-)- 96 | CH ₃ | H | H | H |
| (-)- 97 | H | H | CH ₃ | H |
| (-)- 58 | CH ₃ | 2-F | CH ₃ | 2-Cl |
| (-)- 60 | CH ₃ | 4-F | CH ₃ | 4-Cl |

В дипептидах (-)-**96**, (-)-**97** присутствует свободная карбоксильная группа. Различные оптически активные кислоты Брэнстеда являются катализаторами многих стереоселективных реакций [87, 88]. Наиболее эффективными среди карбоновых кислот в асимметрическом органокатализе являются производные 1,1'-бинафтил-2,2'-дикарбоновой кислоты **VI**. Данные соединения нашли применение как органокатализаторы в реакции Манниха между ароматическими *N*-Вос-имидами и диазоацетатом, диазометилфосфонатом [89], в реакции стереоселективного взаимодействия различных *N*-Вос-иминов и *N,N'*-диалкилгидразонов [90], а также в реакции сопряженного присоединения иминов и енкарбаматов [91].



VI

Для исследования влияния карбоксильной группы в структуре дипептида 5-АРСА на его каталитические свойства были получены кислоты (-)-**96**, (-)-**97** из

соответствующих 2-*tert*-бутиловых эфиров (-)-**62**, (-)-**63** (Схема 2.6). Также *tert*-бутиловый эфир 5-АРСА (-)-**40** был трансформирован в карбоновую кислоту (-)-**98** (Схема 2.6), однако ввиду низкой растворимости соединения (-)-**98** в органических растворителях, исследование каталитической активности проведено не было.

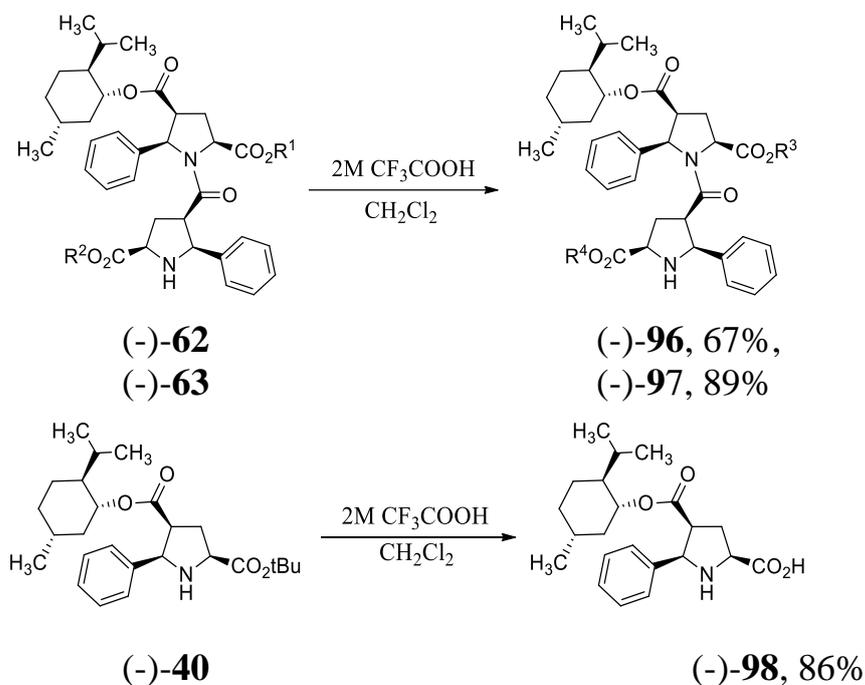
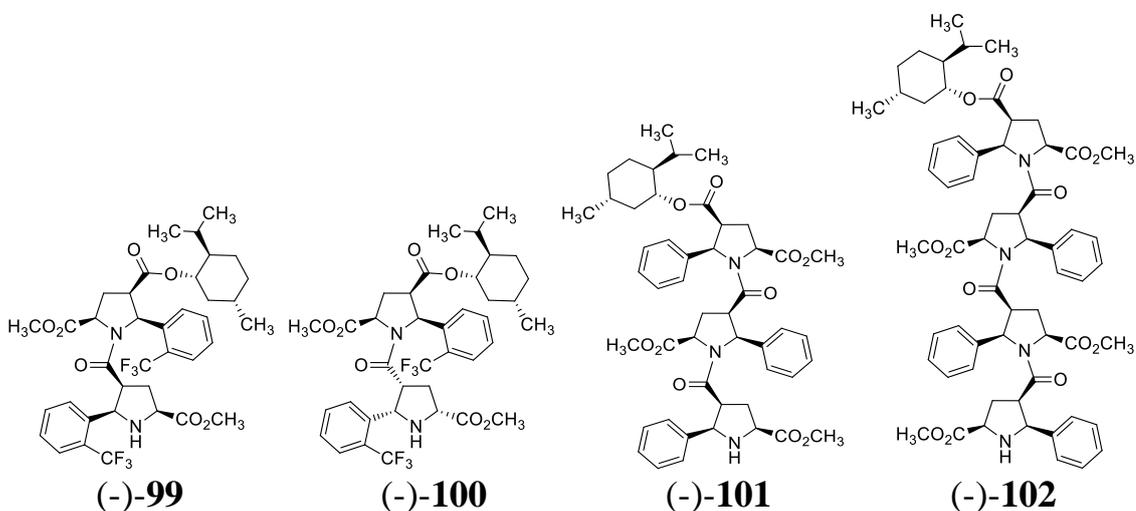


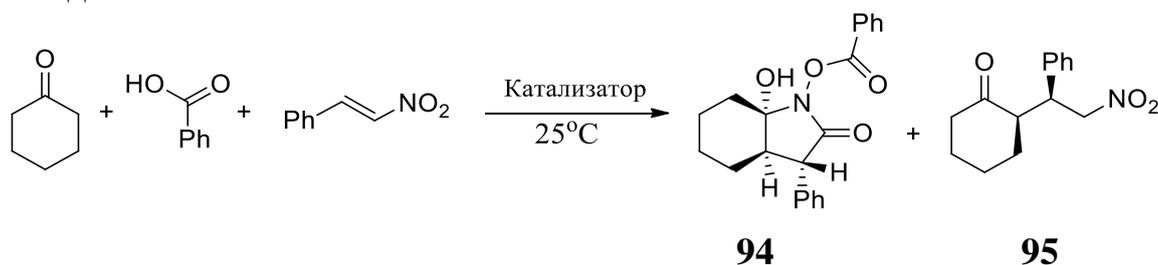
Схема 2.6

Ранее синтезированные в нашей научной группе β-пролиновые олигопептиды (-)-**99** [48], (-)-**100** [48], (-)-**101** [41], (-)-**102** [41] в данной диссертации были исследованы в качестве органокатализаторов в реакции трехкомпонентной циклизации циклогексанона, β-нитростирола и бензойной кислоты.



В таблице 2.18 представлены результаты тестирования каталитической активности приведенных β-пролиновых олигопептидов.

Таблица 2.18. Реакция трехкомпонентной циклизации между циклогексаноном, бензойной кислотой и β-нитростиролом, катализируемая β-пролиновыми олигопептидами.



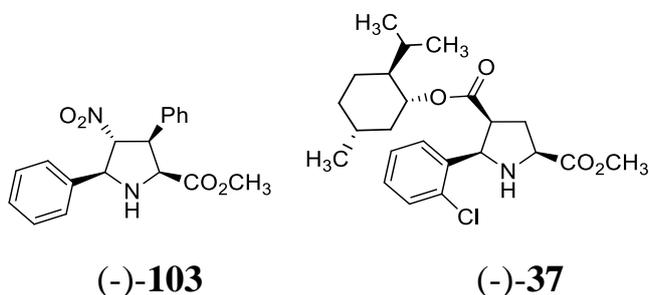
| Катализатор | Количество катализатора, экв. | t, сут ок | Соотношение 94:95 | ee 94*, % | Выход 94, % | ee 95*, % | Выход 95, % |
|-----------------|-------------------------------|--------------|----------------------|-----------------|----------------|--------------|----------------|
| (-)- 58 | 0.2 | 3 | 1:1 | 71 | 45 | -45 | 99 |
| (-)- 60 | 0.1 | 2 | 1:99 | - | - | 13 | 96 |
| (-)- 99 | 0.13 | 2 | 1:99 | - | - | 17 | 99 |
| (-)- 100 | 0.13 | 3 | 1:99 | - | - | 95 | 95 |
| (-)- 96 | 0.3 | 3 | 1:99 | - | - | -40 | 99 |
| (-)- 97 | 0.3 | 3 | 1:99 | - | - | 4 | 99 |
| (-)- 101 | 0.2 | 3 | 1:99 | - | - | -51 | 97 |
| (-)- 102 | 0.2 | 3 | 1:99 | - | - | 35 | 82 |

*определены при помощи ВЭЖХ на колонке с хиральным носителем.

Среди изученных β-пролиновых олигопептидов только дипептид (-)-**58**, содержащий *орто*-фтор и *орто*-хлор заместители в бензольном кольце, способствует формированию индолона (+)-**94**, с *ee* 71%. Остальные олигопептиды катализируют образование только продукта реакции Михаэля **95** с высокими выходами 82-99%. Наиболее эффективным органокатализатором оказался *орто*-трифторметил замещенный гомохиральный дипептид (-)-**100**. В присутствии 13 мол% соединения (-)-**100** аддукт Михаэля (+)-**95** был получен с выходом 95% и оптической чистотой 95%. Диастереомерный альтернированный дипептид (-)-**99** в тех же условиях приводит к образованию соединения (+)-**95** *ee* 17%. При этом дипептиды (-)-**99**, (-)-**100** в отличие от соответствующего *орто*-трифторметильного производного 5-АРСА (-)-**43**, не катализируют образование продукта циклизации

94. Наличие свободной карбоксильной группы во втором положении каталитически активного пирролидинового кольца кислоты (-)-**97** негативно влияет на стереохимический результат реакции. Трипептид (-)-**101** и тетрапептид (-)-**102** позволяют получать γ -нитрокетон **95** с хорошими выходами и значениями *ee* 51% и 35% соответственно. В отличие от мономерных производных 5-APCA (-)-**33**–(-)-**39**, (-)-**45**, (+)-**42**, (+)-**43** β -пролиновые олигопептиды, кроме дипептида (-)-**58**, с селективно катализируют реакцию присоединения по Михаэлю. Введение атомов галогенов в *орто*-положение бензольных колец дипептида, как, например, в молекуле (-)-**58**, приводит к изменению направления исследуемой реакции в сторону образования продукта трехкомпонентной циклизации циклизации **94**, однако данный эффект не распространяется на *орто*-трифторметильный заместитель.

Основываясь на предполагаемом механизме реакции трехкомпонентной циклизации (раздел 1.2, рисунок 1.17) [62], хемоселективность процесса объясняется стабилизированным нитро-группой в 4-положении молекулы катализатора (-)-**103** специфического переходного состояния **TS1**, образующегося при координации протонированной молекулы β -нитростирола и хирального енамина. При использовании катализатора (-)-**37** *орто*-хлорфенильный заместитель в определенной конформации, по-видимому, также стабилизирует переходное состояние **TS2** (Рисунок 2.23) [70].



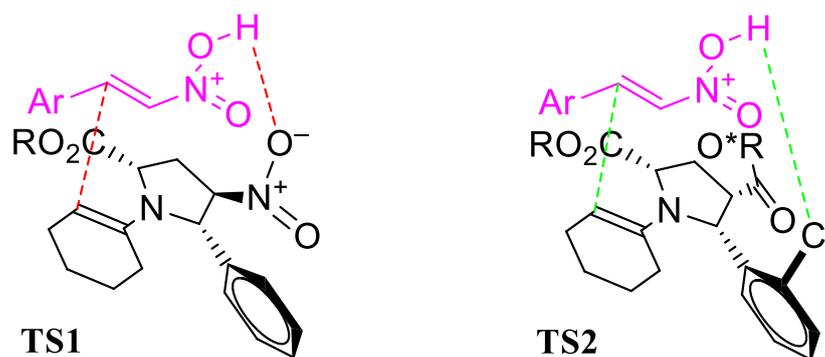


Рисунок 2.23. Предполагаемые переходные состояния **TS1** и **TS2**, образующиеся при первичном взаимодействии протонированной молекулы нитростирола с хиральными енаминами.

Полученные в работе мономерные и олигомерные производные 5-АРСА исследованы в качестве катализаторов в реакции Биджинелли. Реакция Биджинелли представляет собой эффективный способ получения различных дигидропиримидинов **VII** в результате трехкомпонентной конденсации альдегида, β -кетозфира и мочевины (Схема 2.7) [92, 93].

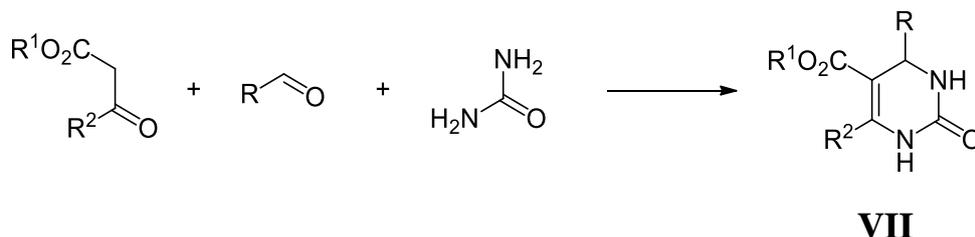
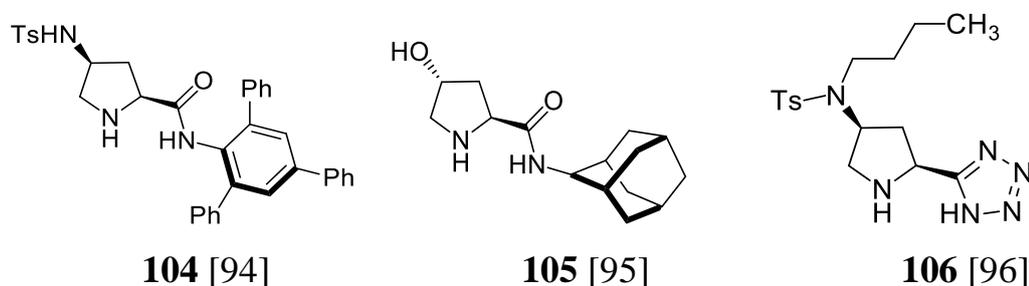


Схема 2.7

Производные *L*-пролина **104**, **105**, **106** стереоселективно катализируют указанную реакцию с высокими выходами и значениями энантиомерной чистоты продукта **VII** [94-96].



Предполагаемый механизм катализа реакции Биджинелли производными **104-106** представлен на рисунке 2.24. Стереохимический результат в данном случае зависит от пространственного строения хирального енамина **VIII** и конфигурации

переходного состояния **TS3**, образующегося при взаимодействии **VIII** с продуктом конденсации альдегида и мочевины **IX** [92, 93].

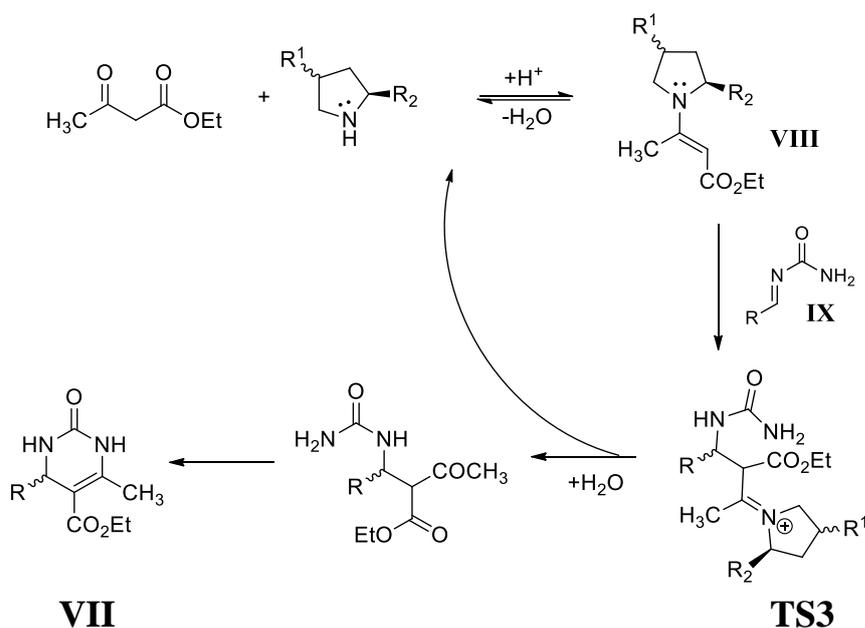
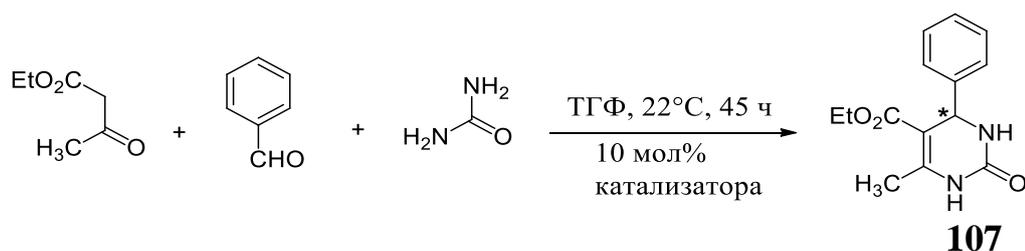


Рисунок 2.24. Предполагаемый механизм асимметрического катализа реакции Биджинелли органокатализаторами на основе *L*-пролина.

Полученные в нашей научной группе производные 5-АРСА и β -пролиновые олигопептиды были протестированы на каталитическую активность в трехкомпонентной реакции Биджинелли (Таблица 2.19).

Таблица 2.19. Асимметрическая реакция Биджинелли, катализируемая производными 5-АРСА и β -пролиновыми олигопептидами.



| Катализатор | ТФУ | Выход 107 , % | Энантиомер 107 | <i>ee</i> 107* , % |
|----------------|-----|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| (-)- 33 | + | 41 | <i>R</i> | 38 |
| (-)- 90 | + | 26 | <i>S</i> | 10 |
| (-)- 91 | + | 28 | <i>R</i> | 48 |
| (+)- 92 | + | 31 | <i>S</i> | 12 |
| (+)- 93 | + | 21 | - | 0 |
| (+)- 83 | + | 29 | - | 0 |

Сами по себе исследуемые соединения продемонстрировали невысокие каталитические показатели. Однако при добавлении каталитических количеств ТФУ возрос как выход реакции, так и *ee* продукта **107**. Наиболее эффективными катализаторами оказались трипептид (-)-**91** (*ee* 48%) и 5-APCA (-)-**33** (*ee* 38%). Пентапептид (+)-**93** и гексапептид (+)-**83** в указанных условиях с добавкой кислоты не оказали асимметрической индукции на реакцию Биджинелли, продукт **107** был выделен в рацемическом виде с выходами 21% и 29% соответственно.

Каталитическую активность трипептида (-)-**91** попробовали модифицировать путем введения в структуру молекулы карбоксильной группы. (Схема 2.8).

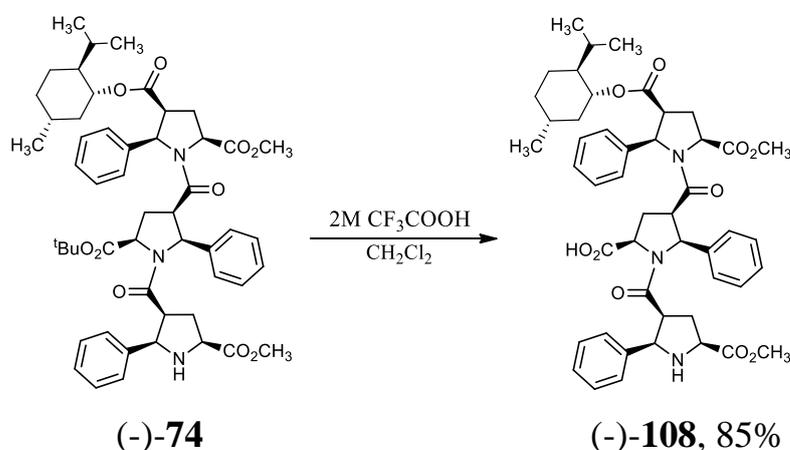


Схема 2.8

Данные тестирования каталитической активности кислот (-)-**96**, (-)-**97**, (-)-**108** в реакции Биджинелли приведены в таблице 2.20.

Таблица 2.20. Асимметрическая реакция Биджинелли, катализируемая кислотами (-)-**96**, (-)-**97**, (-)-**108**.

| Катализатор | ТФУ | Выход 107 , % | Энантиомер 107 | <i>ee</i> 107 *, % |
|-----------------|-----|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| (-)- 96 | - | 3 | <i>R</i> | 16 |
| | + | 42 | <i>S</i> | 6 |
| (-)- 97 | - | 1 | <i>R</i> | 2 |
| | + | 46 | <i>S</i> | 12 |
| (-)- 108 | - | 3 | <i>S</i> | 6 |
| | + | 29 | <i>R</i> | 30 |

Как и не содержащие свободную карбоксильную функцию β-пролиновые олигопептиды кислоты (-)-**96**, (-)-**97**, (-)-**108** обладают низкой каталитической

активностью. Однако в присутствии ТФУ возрастает как *ee*, так и выход реакции, а также наблюдается образование противоположного энантиомера. Наиболее эффективно катализирует исследуемое превращение с выходом **107** 29% и *ee* 30% кислота (-)-**108** на основе β-пролинового трипептида. Тем не менее каталитическая активность кислот (-)-**96**, (-)-**97**, (-)-**108** по сравнению со сложноэфирными аналогами понижена.

Таким образом, в настоящей работе мономерные и олигомерные производные 5-APCA впервые исследованы в качестве органокатализаторов реакции трехкомпонентной циклизации циклогексанона, нитростирола и бензойной кислоты, реакции Михаэля и реакции Биджинелли. Установлено влияние *орто*-галогенфенильного заместителя и размера олигомерной цепи β-пролиновых олигопептидов на хемо- и стереоселективность процесса взаимодействия циклогексанона, β-нитростирола и бензойной кислоты.

2.6. Ульман-подобное аннелирование производных 5-(*орто*-галогенарил)пирролидин-2-карбоновых кислот как новый эффективный синтез функционализированных 1*H*-бензо[*b*]азепинов

1*H*-Бензо[*b*]азепин **X** является привилегированной структурой в медицинской химии, поскольку соединения на основе данного молекулярного каркаса обладают широким спектром биологической активности (Таблица 2.21) [97-102].

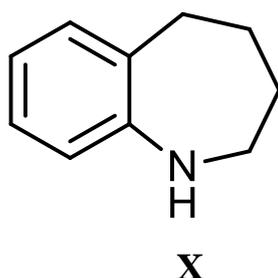
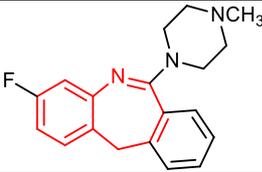
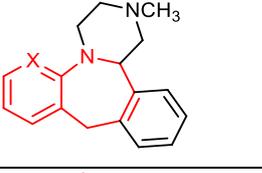
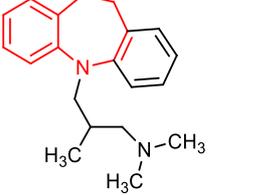
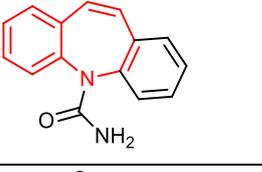
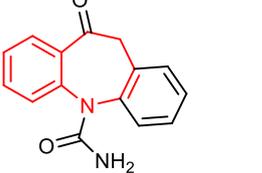
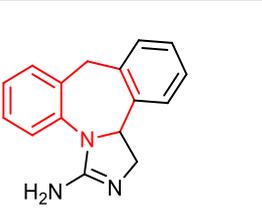
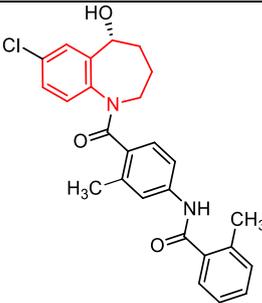


Таблица 2.21. Лекарственные препараты на основе 1*H*-бензо[*b*]азепинового молекулярного каркаса.

| Класс препаратов | Механизм действия | Название | Структура |
|---------------------------------|-------------------|------------|---|
| 1. Антигипертензивные препараты | Ингибитор АПФ | Беназеприл | <p style="text-align: center;">*HCl</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| 2. Антидепрессанты | Антагонисты дофаминовых рецепторов | Флуперлапин |  |
| | | Миансерин, X=CH Миртазепин, X=N |  |
| | Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина | Тримипрамин |  |
| 3. Антиконвульсанты | Блокаторы натриевых каналов | Карбамазепин |  |
| | | Окскарбазепин |  |
| 4. Антигистаминные препараты | Антагонист H ₁ -рецепторов | Эпинастин |  |
| 5. Препараты для лечения гипонатриемии | Антагонисты вазопрессинового рецептора V ₂ | Толваптан |  |

Препарат Бенazeприл действует как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и вызывает снижение артериального давления [97]. Атипичные тетрациклические антидепрессанты Миансерин [98] и Миртазепин [99] обладают противотревожным и умеренным седативным эффектами. Тримипрамин является самым эффективным седативным, снотворным и анксиолитическим препаратом в ряду трициклических антидепрессантов [100], однако, в связи с высокой токсичностью, риском передозировки и появлением суицидальных намерений при

использовании высоких доз изъят из оборота лекарственных средств в России. Карбамазепин и Окскарбазепин применяются при приступах эпилепсии, обладают нормотическим действием и входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [101]. Эпинастин представляет собой антигистаминный препарат второго поколения, обладающий высокой степенью селективности к H_1 -рецепторам, и применяется для лечения аллергического конъюнктивита [98]. Толваптан используется для лечения гипонатриемии, вызванной сердечной недостаточностью, циррозом печени и синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона, также он одобрен FDA США (food and drug administration) для терапии поликистозной болезни почек [102].

Основные методы синтеза 1*H*-бензо[*b*]азепинового молекулярного каркаса **X** приведены на рисунке 2.25. Классический метод получения **X**, известный еще с 1907 года [103], в зависимости от субстратов предполагает многостадийный синтез исходных соединений и жесткие условия самой реакции замыкания семичленного цикла [104, 105]. Реакции расширения пяти- и шестичленных циклов для получения замещенных бензо[*b*]азепинов протекают в более мягких условиях и более селективно. Разработаны такие синтетические подходы, как внедрение карбена по C–C связи в дигидрохинолиновый цикл [106-108], перегруппировка аллилдигидрохинолинов под действием катализа Au(III) [109], реакции гидридного переноса в *N*-арилпирролидинах [110], взаимодействие функционализированных индолов и алкинов [111], а также (3+4)-присоединение электронодефицитных циклопропанов и замещенных антранилов [112].

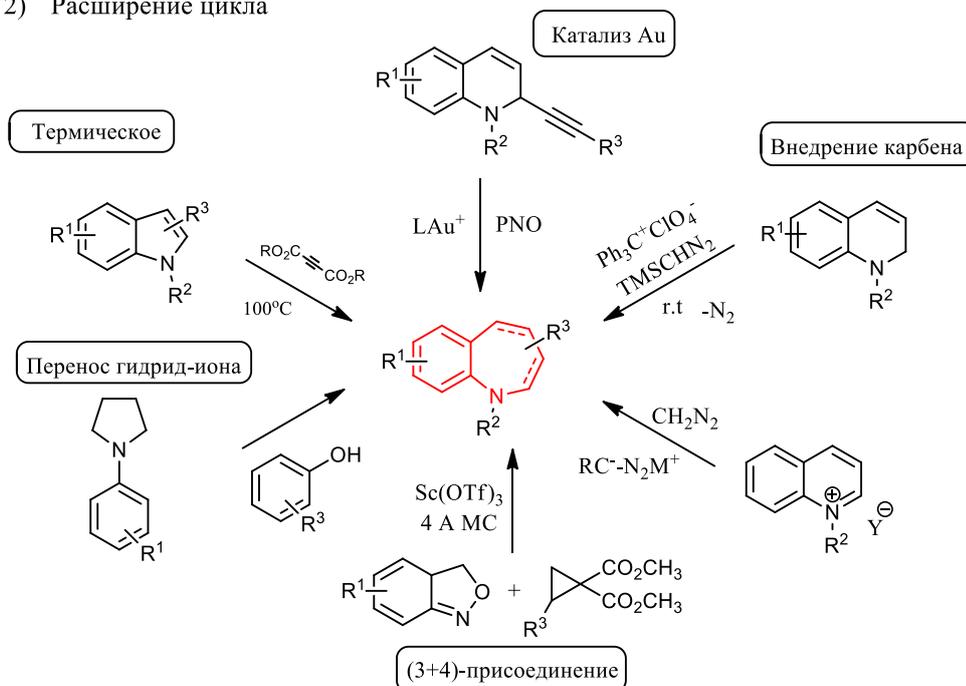
В ходе изучения синтетических трансформаций *орто*-галогензамещенных 5-АРСА нами впервые было осуществлено расширение пятичленного пирролидинового кольца до семичленного азапинового цикла в условиях конденсации Ульмана (Рисунок 2.25). В данной диссертационной работе разработан и реализован новый метод синтеза бензазепинов, позволяющий получать бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилаты, 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты, в том числе оптически чистые [113]. Бензо[*b*]азепин-2,4-

дикарбоксилаты практически неизвестны в научной и патентной литературе и не могут быть эффективно получены существующими методами [114].

1) Классический подход



2) Расширение цикла



3) Данная работа

Внутримолекулярная конденсация Ульмана

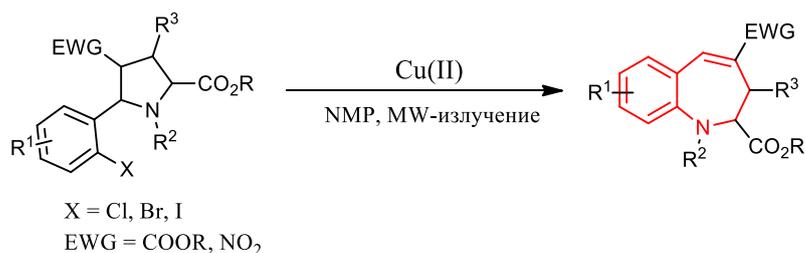


Рисунок 2.25. Методы синтеза 1H-бензо[b]азепинового молекулярного каркаса.

При изучении сдвоявания производных 5-АРСА **26**, (-)-**34** с помощью реакции восстановительного арилирования с целью получения димера **XI** под действием катализатора тиофен-2-карбоксилата меди (CuTC) и при нагревании до 100 °С в течение 12 часов в *N*-метилпирролидоне (NMP) были получены новые соединения (Схема 2.9) [115]. В данных условиях реакции конверсия исходных 5-АРСА **26**, (-)-**34** была не полной, а также происходило разрушение катализатора

CuTC вследствие окисления Cu(I)→Cu(II), о чем свидетельствовало образование зеленого осадка.

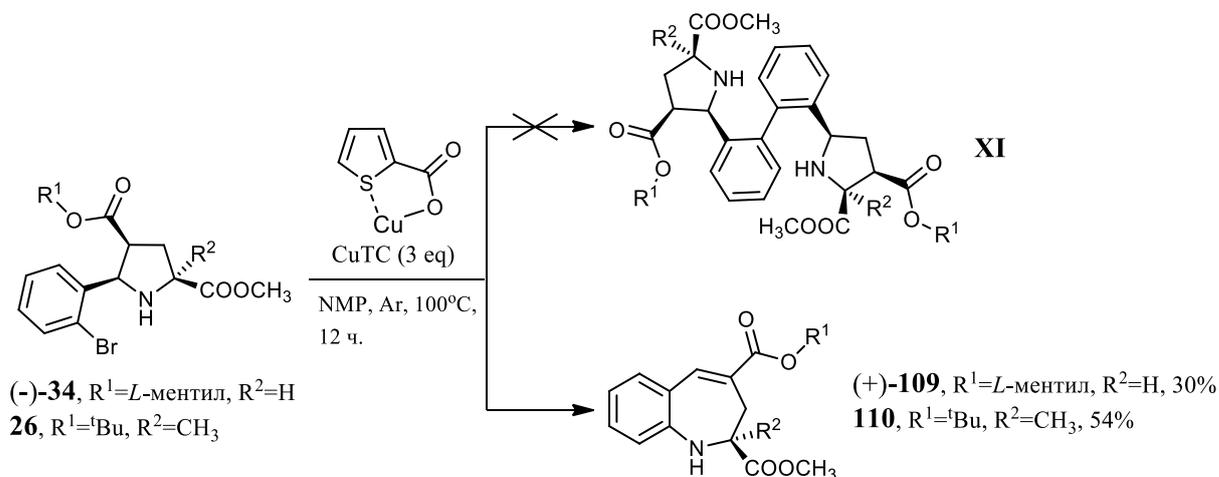
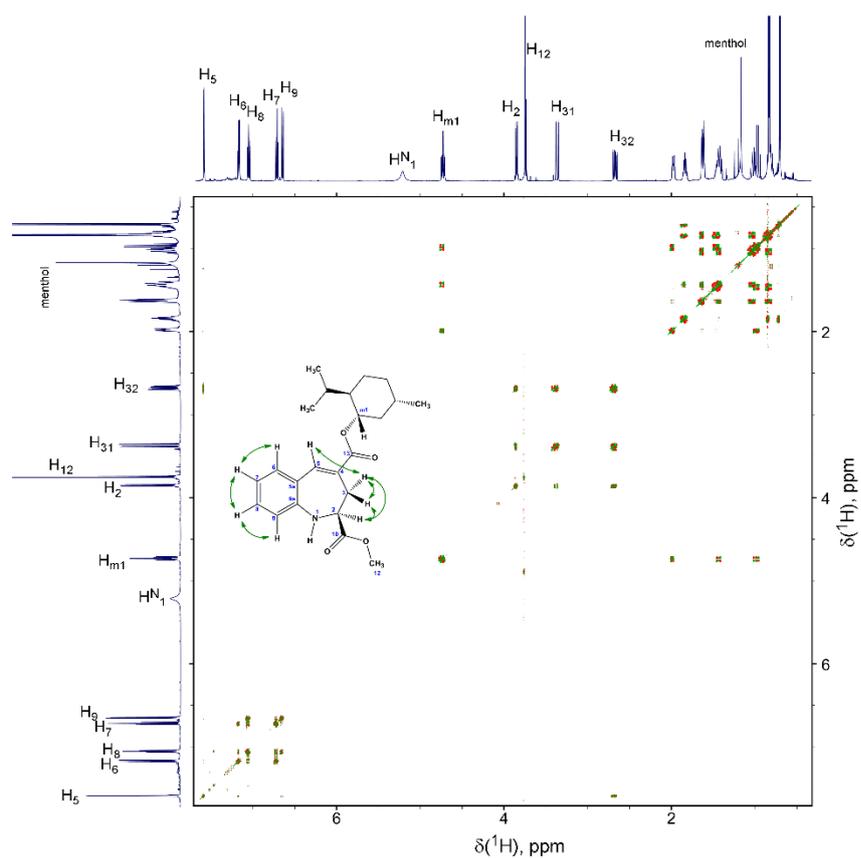
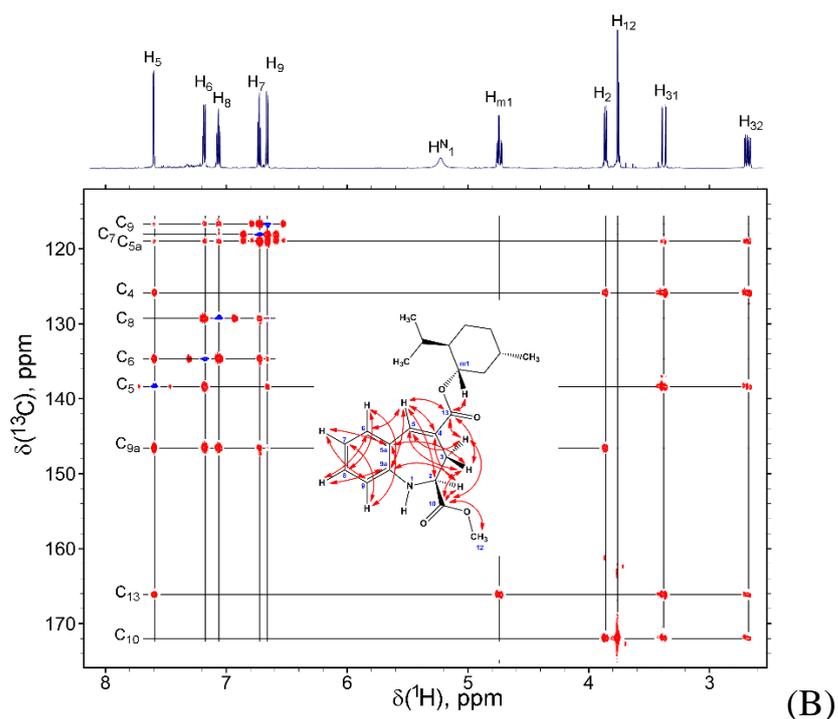


Схема 2.9

С помощью DOSY ЯМР-эксперимента было установлено, что коэффициент диффузии нового соединения, полученного из 5-APCA $(-)\text{-34}$, совпадает с соответствующим значением для мономерного *L*-ментилового производного 5-APCA $(-)\text{-33}$, не содержащего атом брома в фенильном заместителе. Следовательно, продукт данной реакции не является димером **XI** и по молекулярной массе близок к производному 5-APCA $(-)\text{-33}$. В результате детального ЯМР-исследования с использованием методов COSY, NOESY, ROESY, $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ HSQC, $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ HMBC новому продукту была приписана структура $(+)\text{-109}$. В спектре $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ HMBC присутствует большое количество кросс-пиков, соответствующих взаимодействиям атомов ^{13}C бензольного кольца и алифатических протонов. Последовательный анализ $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ HSQC, $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ HMBC спектров однозначно приводит к структуре 1*H*-бензо[*b*]азепина $(+)\text{-109}$ (Рисунок 2.26, Таблица 2.22).



(A)

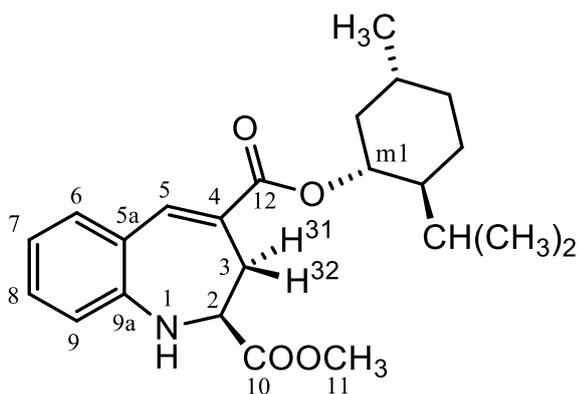


(B)

Рисунок 2.26. (А) Спектр ^1H - ^1H COSY соединения (+)-**109** в CDCl_3 . Показаны корреляции между ядрами ^1H через 2, 3 или 4 связи. (В) Фрагмент ^{13}C - ^1H HSQC (синий) наложенный на спектр ^{13}C - ^1H HMQC (красный) соединения (+)-**109** в CDCl_3 .

Высокая степень соответствия экспериментальных химических сдвигов ^{13}C , ^1H , КССВ и рассчитанных квантово-механическим методом значений GIAO/DFT в базе MPW1PW91/6-311+G(2d,p) для соединения (+)-**109** подтверждают правильность предложенной структуры (Таблица 2.22).

Таблица 2.22. Экспериментальные и рассчитанные ЯМР-характеристики сигналов 1*H*-бензо[*b*]азепинового фрагмента соединения (+)-**109**.



(+)-**109**

| Позиция | Экспериментальные значения | | Рассчитанные значения | |
|---|----------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | ^{13}C | ^1H | ^{13}C | ^1H |
| Химический сдвиг, м.д. | | | | |
| 1 | | 5.22 | | 5.29 |
| 2 | 55.1 | 3.86 | 55.2 | 3.72 |
| 3 | 35.6 | 2.69; 3.38 | 38.7 | 2.49; 3.70 |
| 4 | 125.8 | - | 125.3 | - |
| 5 | 138.4 | 7.59 | 142.0 | 7.74 |
| 5a | 119.0 | - | 118.9 | - |
| 6 | 134.6 | 7.18 | 136.4 | 7.18 |
| 7 | 118.6 | 6.72 | 117.1 | 6.69 |
| 8 | 129.3 | 7.06 | 131.1 | 7.13 |
| 9 | 116.7 | 6.66 | 115.8 | 6.65 |
| 9a | 146.6 | - | 148.4 | - |
| 10 | 171.9 | - | 174.5 | - |
| 11 | 51.8 | 3.76 | 52.6 | 3.71 |
| 12 | 166.14 | - | 167.62 | |
| КССВ, Гц | | | | |
| $^3\text{J}(\text{H}^2, \text{H}^{31})$ | | 1.8 | | 1.7 |
| $^3\text{J}(\text{H}^2, \text{H}^{32})$ | | 9.4 | | 7.8 |
| $^4\text{J}(\text{H}^5, \text{H}^{31})$ | | 0 | | -0.8 |
| $^4\text{J}(\text{H}^5, \text{H}^{32})$ | | 2.3 | | -3.8 |

Также установленную по данным ЯМР-спектроскопии структуру 1*H*-бензо[*b*]азепина как продукта исследуемой реакции подтверждают результаты РСА для соединения **110** (Рисунок 2.27).

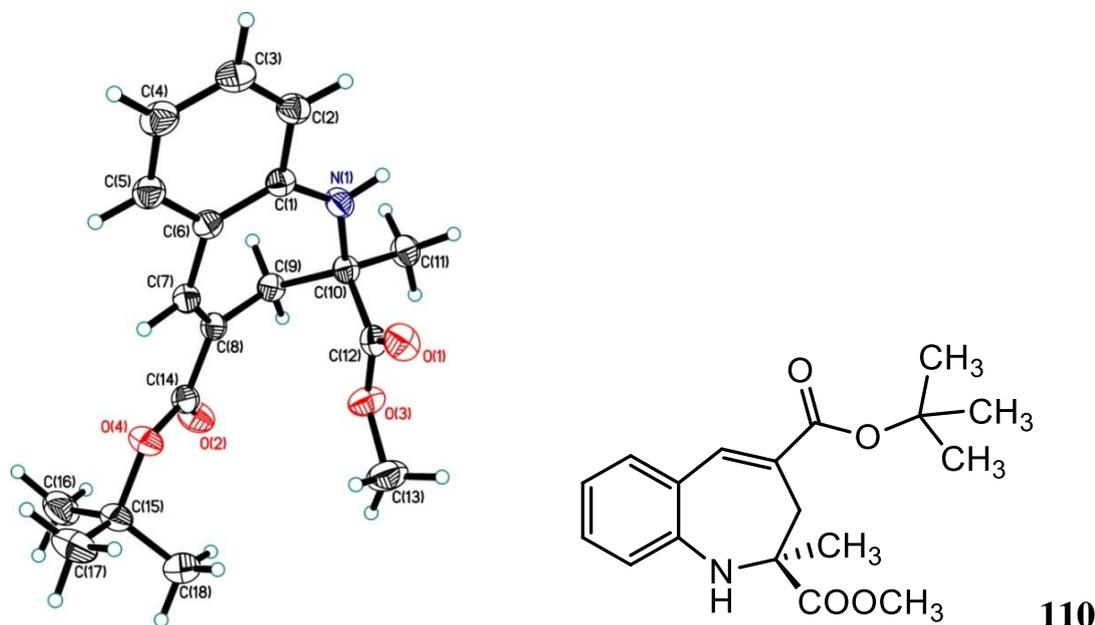


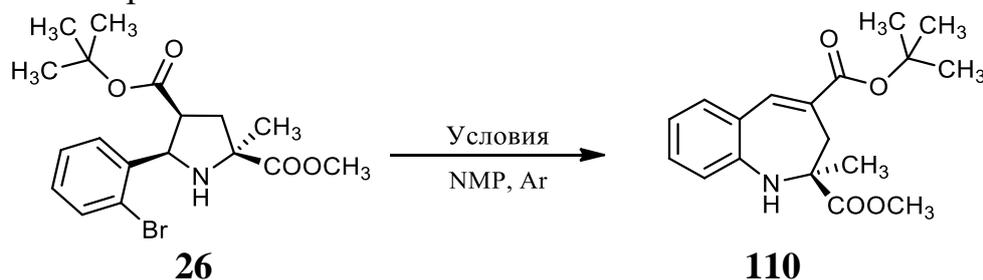
Рисунок 2.27. Молекулярная структура соединения **110** по данным РСА.

Таким образом, трансформация *орто*-бром 5-АРСА (-)-**34**, **26** в 1*H*-бензо[*b*]азепины (+)-**109**, **110** соответственно является Ульман-подобной внутримолекулярной конденсацией и происходит с сохранением конфигурации стереоцентра во втором положении пирролидинового кольца (Схема 2.9).

Для повышения эффективности найденной новой синтетической трансформации далее использовался микроволновый синтез [116, 117]. В условиях микроволнового синтеза полная конверсия 5-АРСА **26** достигалась за 5 минут при мощности в 200 Вт и температуре 150 °С и 3 экв. CuTC, при этом продукт **110** был выделен с выходом 86% (Таблица 2.23). Синтез используемого катализатора CuTC осуществлялся путем кипячения Cu₂O и тиофен-2-карбоновой кислоты (ТКК) в толуоле с насадкой Дина-Старка в инертной атмосфере в течение 12 часов [115]. Нами впервые было предложено генерировать CuTC *in situ* из Cu₂O и ТКК в реакции Ульман-подобной внутримолекулярной конденсации в условиях микроволнового реактора. При температуре 100 °С и мощности излучения 150 Вт не происходило образование CuTC из 1 экв. Cu₂O и 3 экв. ТКК в реакции Ульман-

подобной внутримолекулярной конденсации, о чем свидетельствовало наличие в реакционной смеси красного осадка непрореагировавшего Cu_2O . Конверсия 5-АРСА **26** в данных условиях была равна 0%. Полная конверсия 5-АРСА **26** в 1*H*-бензо[*b*]азепин **110** достигалась при температуре 150 °С, мощности микроволнового излучения 200 Вт, 0.5 экв. Cu_2O , 1.5 экв. ТКК в течение 5 минут. Уменьшение количества катализатора до 0.1 экв. Cu_2O , 0.3 экв. ТКК привело к уменьшению конверсии 5-АРСА **26** до 30%. Если в качестве лиганда для Cu(I) использовался PPh_3 , то трансформации 5-АРСА **26** в 1*H*-бензо[*b*]азепин **110** не происходило. Также замена Cu_2O на CuI при прочих равных условиях не приводила к образованию целевого 1*H*-бензо[*b*]азепина **110** (Таблица 2.23). Таким образом, для исследуемой реакции оптимальными условиями были выбраны температура 150 °С, мощность микроволнового излучения 200 Вт, 0.5 экв. Cu_2O , 1.5 экв. ТКК и время реакции 5 минут.

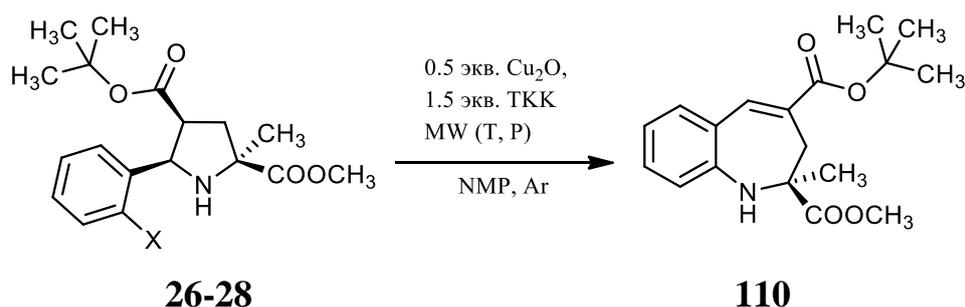
Таблица 2.23. Внутримолекулярная Ульман-подобная конденсация 5-АРСА **26** использованием микроволнового синтеза.



| № | Каталитическая система | Т, °С | Р, Вт | Время реакции | Конверсия 26 , % | Выход 110 , % |
|----|---|-------|-------|---------------|-------------------------|----------------------|
| 1 | CuTC (3 экв.) | 100 | - | 12 ч | | - |
| 2 | CuTC (3 экв.) | 150 | 200 | 5 мин | 100 | 86 |
| 3 | Cu_2O (1 экв.)/ ТКК (3 экв.) | 100 | 150 | 5 мин | 0 | - |
| 4 | Cu_2O (1 экв.)/ ТКК (3 экв.) | 150 | 200 | 5 мин | 100 | 82 |
| 5 | Cu_2O (0.5 экв.)/ТКК (1.5 экв.) | 150 | 200 | 5 мин | 100 | 89 |
| 6 | Cu_2O (0.1 экв.)/ ТКК (0.3 экв.) | 150 | 200 | 5 мин | 30 | - |
| 7 | Cu_2O (1 экв.) | 150 | 200 | 20 мин | 0 | - |
| 8 | CuI (1 экв.) | 150 | 200 | 20 мин | 0 | - |
| 9 | Cu_2O (1 экв.)/ PPh_3 (3 экв.) | 150 | 200 | 20 мин | 0 | - |
| 10 | - | 150 | 200 | 20 мин | 0 | - |

Далее было исследовано влияние природы атома галогена в *орто*-положении арильного заместителя 5-АРСА **26-28** на результат Ульман-подобной внутримолекулярной конденсации (Таблица 2.24). Конверсия *орто*-хлор замещенного 5-АРСА **27** в оптимизированных для бромсодержащего аналога условиях составляет 20%. Увеличением мощности микроволнового излучения до 300 Вт и температуры 200 °С удалось добиться полной конверсии 5-АРСА **27** в 1*H*-бензо[*b*]азепин **110** за 5 минут. В случае *орто*-йод производного 5-АРСА **28** реакция протекала со 100% конверсией в оптимизированных для бромсодержащего аналога условиях. В более мягких условиях, при температуре 100 °С и мощности 150 Вт исходный 5-АРСА **28** не претерпевал трансформации в 1*H*-бензо[*b*]азепин **110**, поскольку не происходило *in situ* образование CuTC (Таблица 2.24).

Таблица 2.24. Реакция Ульман-подобной внутримолекулярной конденсации производных 5-АРСА **26-28**.



| № | 5-АРСА | X | T, °C | P, Вт | t, мин | Конверсия, % | Выход 110 , % |
|---|-----------|----|-------|-------|--------|--------------|----------------------|
| 1 | 26 | Br | 150 | 200 | 5 | 100 | 89 |
| 2 | 27 | Cl | 150 | 200 | 5 | 20 | - |
| 3 | | | 200 | 300 | 5 | 100 | 76 |
| 4 | 28 | I | 100 | 150 | 5 | 0 | - |
| 5 | | | 150 | 200 | 5 | 100 | 80 |

Если в качестве исходного соединения использовать *N*-метилированный аналог **111**, полученный при действии метилйодида на 5-АРСА **26**, то в оптимизированных условиях для 5-АРСА **26** не наблюдается конверсии соединения **111** в 1*H*-бензо[*b*]азепин даже при увеличении времени реакции до 30 минут. Однако при увеличении мощности микроволнового излучения до 300 Вт и температуры реакции до 200 °С конверсия *N*-метилированного производного 5-

АРСА **111** составляет 100% в течение 5 минут, причем в данных условиях также происходит гидролиз *трет*-бутилового эфира с образованием кислоты **112** (Схема 2.10).

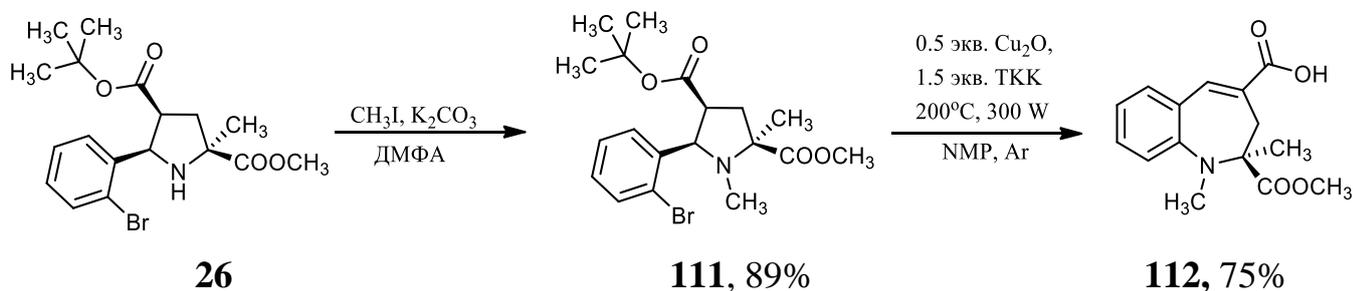
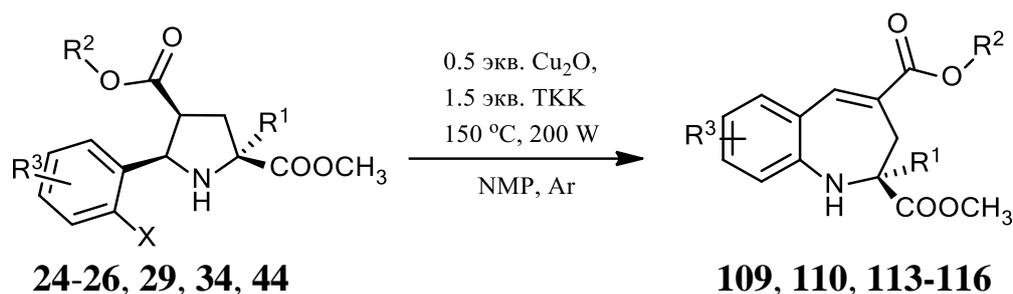


Схема 2.10

Ранее полученные рацемические и оптически чистые *орто*-галоген замещенные 5-АРСА **24-26**, **29**, **34**, **44** (Таблица 2.2, Таблица 2.3) были введены в исследуемую реакцию Ульман-подобной конденсации. В результате были выделены 1*H*-бензо[*b*]азепины **109-116** с высокими выходами. Причем для соединений **26**, (+)-**44** реакция проводилась в граммовых количествах реагентов (Таблица 2.25). Спектральные данные ПМР и ¹³С ЯМР для соединений **113-116** полностью соответствуют структуре 1*H*-бензо[*b*]азепина.

Таблица 2.25. Внутримолекулярное Ульман-подобное аннелирование *орто*-галоген замещенных 5-АРСА **24-26**, **29**, **34** и **44** с образованием бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилатов **109**, **110**, **113-116**.



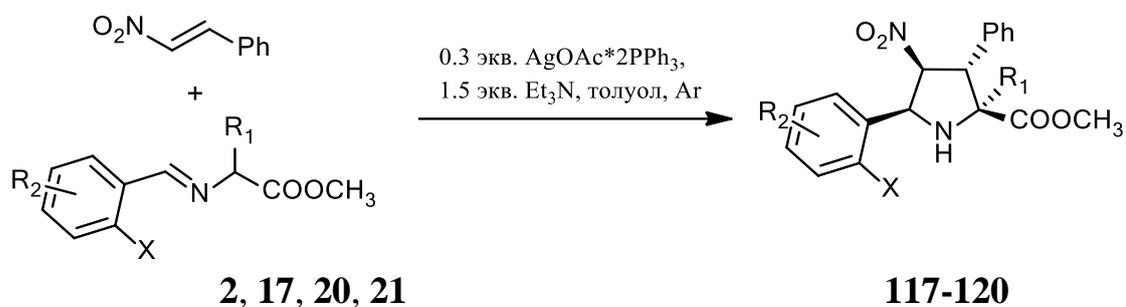
| 5-АРСА | R ¹ | R ² | R ³ | X | 1 <i>H</i> -бензо[<i>b</i>]азепин | Выход 1 <i>H</i> -бензо[<i>b</i>]азепина, % |
|------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|----|-------------------------------------|---|
| (+)- 34 | H | <i>L</i> -ментил | H | Br | (+)- 109 | 75 |
| (-)- 34 * | H | <i>D</i> -ментил | H | Br | (-)- 109 * | 86 |
| 26 | CH ₃ | (CH ₃) ₃ - | H | Br | 110 | 89 |
| (+)- 44 | CH ₃ | <i>L</i> -ментил | H | Br | (+)- 113 | 80 |
| (-)- 44 * | CH ₃ | <i>D</i> -ментил | H | Br | (-)- 113 * | 78 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----|------------|----|
| 29 | CH ₃ | (CH ₃) ₃ - | 3,4-(OCH ₃) ₂ | I | 114 | 89 |
| 24 | H | (CH ₃) ₃ - | H | Br | 115 | 95 |
| 25 | H | (CH ₃) ₃ - | 3,4-(OCH ₃) ₂ | I | 116 | 71 |

*абсолютные конфигурации стереогенных центров противоположны представленным на схеме.

Далее были получены 4-нитро-5-АРСА **117-120** с помощью реакции 1,3-ДС оснований Шиффа **2**, **17**, **20**, **21** и *транс*-β-нитростирола [118]. Во всех случаях наблюдается преимущественное образование *эндо*-циклоаддуктов **117-120**. Выходы рацемических 4-нитрозамещенных 5-АРСА **117-120** представлены в Таблице 2.26.

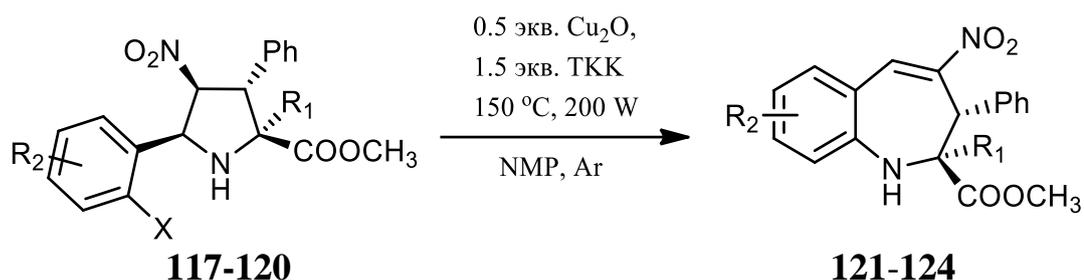
Таблица 2.26. Реакция 1,3-ДС азометиновых илидов и *транс*-β-нитростирола с образованием 4-нитрозамещенных 5-АРСА **117-120**.



| 4-нитро 5-АРСА | R ¹ | R ² | X | Выход 4-нитро 5-АРСА, % |
|----------------|-----------------|--------------------------------------|----|-------------------------|
| 117 | CH ₃ | H | Br | 67 |
| 118 | CH ₃ | 3,4-(OCH ₃) ₂ | I | 74 |
| 119 | H | 3,4-(OCH ₃) ₂ | I | 82 |
| 120 | H | H | Br | 52 |

В оптимизированных условиях Ульман-подобного аннелирования 4-нитроциклоаддукты **117-120** также были трансформированы в соответствующие 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты **121-124** с высокими выходами (Таблица 2.27).

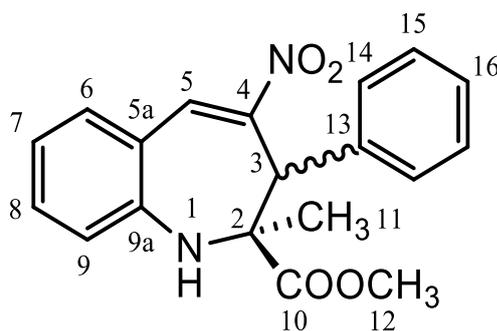
Таблица 2.27. Ульман-подобное аннелирование 4-нитро-5-АРСА **117-120** в соответствующие 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты **121-124**.



| 4-нитро 5-АРСА | R ₁ | R ₂ | X | 4-нитробензо [<i>b</i>]азепин | Выход 121-124 , % |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------|----|------------------------------------|-----------------------------|
| 117 | CH ₃ | H | Br | 121 | 80 |
| 118 | CH ₃ | 3,4-(OCH ₃) ₂ | I | 122 | 84 |
| 119 | H | 3,4-(OCH ₃) ₂ | I | 123 | 76 |
| 120 | H | H | Br | 124 | 87 |

Топология углеродного скелета молекулы **121** определена по соответствующим корреляциям между ядрами ¹H-¹H в спектре DQF COSY и ¹H-¹³C в спектрах HSQC и HMBC. Установление конфигурации стереоцентра С-3 в соединении **121** оказалось нетривиальной задачей, поскольку в растворе для каждого стереоизомера (2*S**, 3*R**)-**121**/ (2*S**, 3*S**)-**121** возможно существование двух конформеров, различающихся аксиальным (*a*-CH₃OCO) или экваториальным положением (*e*-CH₃OCO) метоксикарбонильного заместителя во втором положении азепинового цикла. Химические сдвиги ¹H, ¹³C были рассчитаны с помощью квантово-механических методов, и пространственная геометрия для четырех конформеров была оптимизирована DFT с B3LYP-функционалом в базисе 6-311+G(2d,p) и PCM в хлороформе. Наибольший коэффициент корреляции Пирсона и наименьшая относительная энергия образования соответствуют изомеру (2*S**, 3*R**)-**121**, причем метоксикарбонильный заместитель находится в аксиальном положении азепинового цикла (Таблица 2.28).

Таблица 2.28. Экспериментальные и рассчитанные ЯМР-характеристики четырех возможных конформационных стереоизомеров соединения **121**.



| Атом | Экспериментальные значения химических сдвигов, м.д. | Рассчитанные значения химических сдвигов, м.д. | | | |
|------|---|---|--|--|--|
| | | <u>2<i>S</i>,3<i>R</i></u> (<i>a</i>-CH₃OCO-) | 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> (<i>a</i>-CH₃OCO-) | 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> (<i>e</i>-CH₃OCO-) | 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> (<i>e</i>-CH₃OCO-) |
| | | | | | |
| C2 | 60.85 | 63.38 | 65.10 | 64.97 | 64.53 |
| C3 | 52.56 | 53.75 | 56.77 | 57.59 | 55.20 |
| C4 | 147.23 | 146.07 | 152.94 | 151.49 | 144.41 |
| C5 | 134.49 | 140.28 | 137.55 | 137.24 | 139.94 |
| C5a | 114.83 | 114.77 | 121.37 | 119.49 | 114.62 |
| C6 | 136.61 | 138.23 | 136.06 | 136.26 | 138.60 |
| C7 | 119.34 | 117.66 | 120.39 | 119.11 | 117.47 |
| C8 | 132.53 | 134.35 | 132.57 | 133.24 | 134.38 |
| C9 | 118.08 | 117.09 | 118.01 | 118.28 | 117.53 |
| C9a | 147.52 | 149.60 | 147.18 | 148.18 | 147.20 |
| C10 | 173.72 | 174.60 | 168.60 | 176.69 | 172.03 |
| C11 | 26.79 | 25.54 | 26.09 | 15.20 | 22.13 |
| C12 | 52.77 | 52.47 | 51.46 | 52.46 | 53.16 |
| C13 | 138.22 | 140.03 | 137.68 | 139.47 | 141.13 |
| C14 | 130.26 | 130.61 | 131.10 | 128.66 | 130.14 |
| C15 | 127.9 | 127.38 | 127.46 | 127.89 | 127.26 |
| C16 | 127.58 | 127.12 | 127.17 | 127.19 | 126.96 |
| H1 | 4.50 | 4.62 | 4.54 | 5.54 | 5.99 |
| H3 | 5.25 | 5.59 | 4.63 | 4.86 | 5.60 |
| H5 | 8.17 | 8.70 | 8.32 | 8.30 | 8.85 |
| H6 | 7.29 | 7.51 | 7.54 | 7.52 | 7.61 |
| H7 | 6.83 | 6.97 | 7.09 | 7.03 | 7.00 |

| | | | | | |
|---|-----------------|----------|----------|----------|------|
| H8 | 7.24 | 7.48 | 7.40 | 7.42 | 7.49 |
| H9 | 6.69 | 6.83 | 6.79 | 6.83 | 6.86 |
| H11 | 1.38 | 1.51 | 1.82 | 1.43 | 1.47 |
| H12 | 3.52 | 3.61 | 3.33 | 3.47 | 3.59 |
| H14 | 7.06 | 7.27 | 7.53 | 7.28 | 7.13 |
| H15 | 7.18 | 7.39 | 7.38 | 7.43 | 7.31 |
| H16 | 7.18 | 7.40 | 7.37 | 7.41 | 7.33 |
| Коэффициент корреляции Пирсона | 0.999755 | 0.999351 | 0.999026 | 0.999523 | |
| Относительная энергия образования (ккал/моль) | 0 | 8.56 | 7.66 | 0.95 | |

Молекулярная структура 4-нитрозамещенных 1*H*-бензо[*b*]азепинов **121** и **122** подтверждена методом РСА. В кристалле соединение **121** также существует в виде конформера, характеризующегося аксиальным положением метоксикарбонильной группы (Рисунок 2.28).

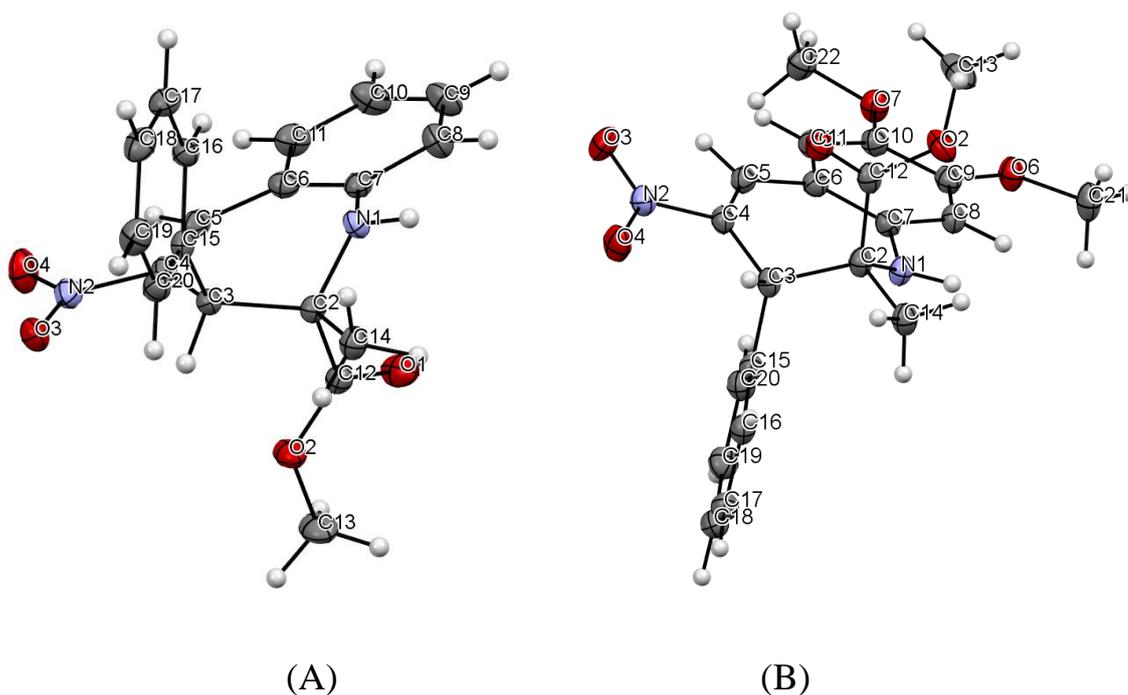


Рисунок 2.28. Молекулярные структуры соединений **121** [CCDC 1964506] (слева) и **122** [CCDC 1964505] (справа) по данным РСА.

Таким образом, в ходе исследуемой реакции Ульман-подобного аннелирования стереоцентры во втором и третьем положении пирролидинового кольца исходного *орто*-галоген-5-АРСА не затрагиваются, и относительные/

абсолютные конфигурации во втором (C2) и третьем (C3) положениях азепинового цикла сохраняются.

Предположительно, в основе конденсации Ульмана лежит каталитический цикл Cu(I)/Cu(III). Согласно одной из гипотез, первой стадией реакции является окислительное внедрение Cu(I) по связи C_{арил}-X с образованием Cu(III)-интермедиата **INT1**. Атака нуклеофила генерирует переходное состояние **TS3**, и последующее восстановительное элиминирование каталитического комплекса Cu(I) приводит к образованию целевого продукта конденсации [119, 120]. В альтернативном варианте взаимодействие между нуклеофилом и Cu(I) происходит на первой стадии каталитического цикла, поскольку образующийся **INT2** более реакционноспособен, чем его галоген-аналог **INT1**. Затем **INT2** присоединяет арилгалогенид с образованием переходного состояния **TS3**, которое далее трансформируется в продукт реакции (Рисунок 2.29) [119, 121].

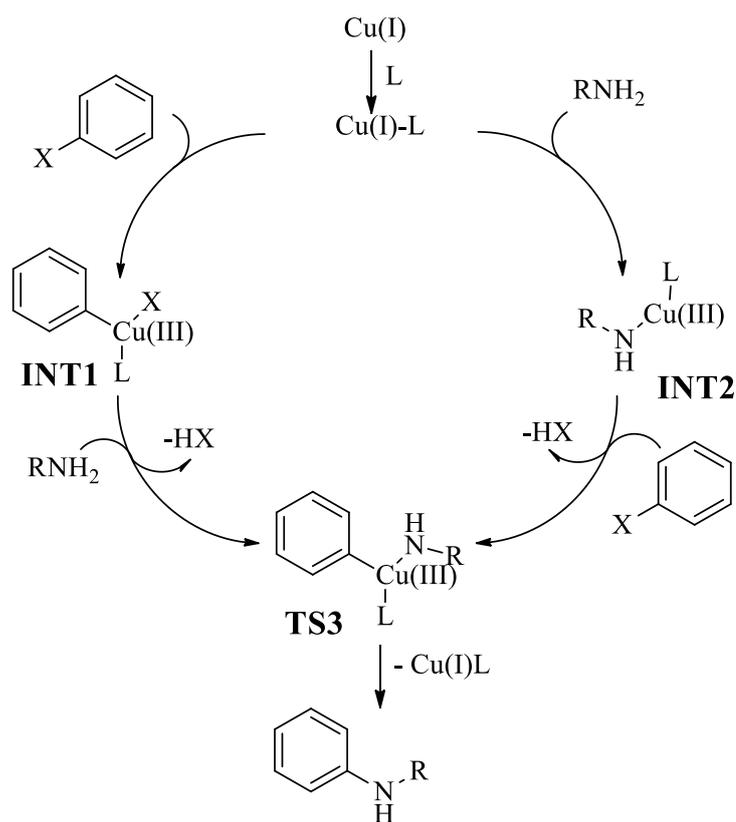


Рисунок 2.29. Предполагаемый механизм конденсации Ульмана.

На основании литературного поиска, полученных экспериментальных и структурных данных нами сделано предположение о механизме исследуемого Ульман-подобного аннелирования *орто*-галоген-5-АРСА **XII**. Первой стадией

является окислительное присоединение генерируемого *in situ* CuTC по связи C_{арил}-X с образованием Cu(III)-интермедиата **INT3**, в данном случае атом азота стерически экранирован для образования альтернативного интермедиата. Далее внутримолекулярная нуклеофильная атака пирролидинового атома азота приводит к отщеплению молекулы галогеноводорода и формированию переходного состояния **TS4**, которое в свою очередь претерпевает восстановительное элиминирование молекулы катализатора и конвертируется в азетидиновый интермедиат **INT4** [122, 123]. Претерпевая электроциклическую перегруппировку с расширением цикла, **INT4** образует целевой 1*H*-бензо[*b*]азепин **XIII** с сохранением конфигурации стереоцентров во втором и третьем положении исходного пирролидинового кольца (Рисунок 2.30).

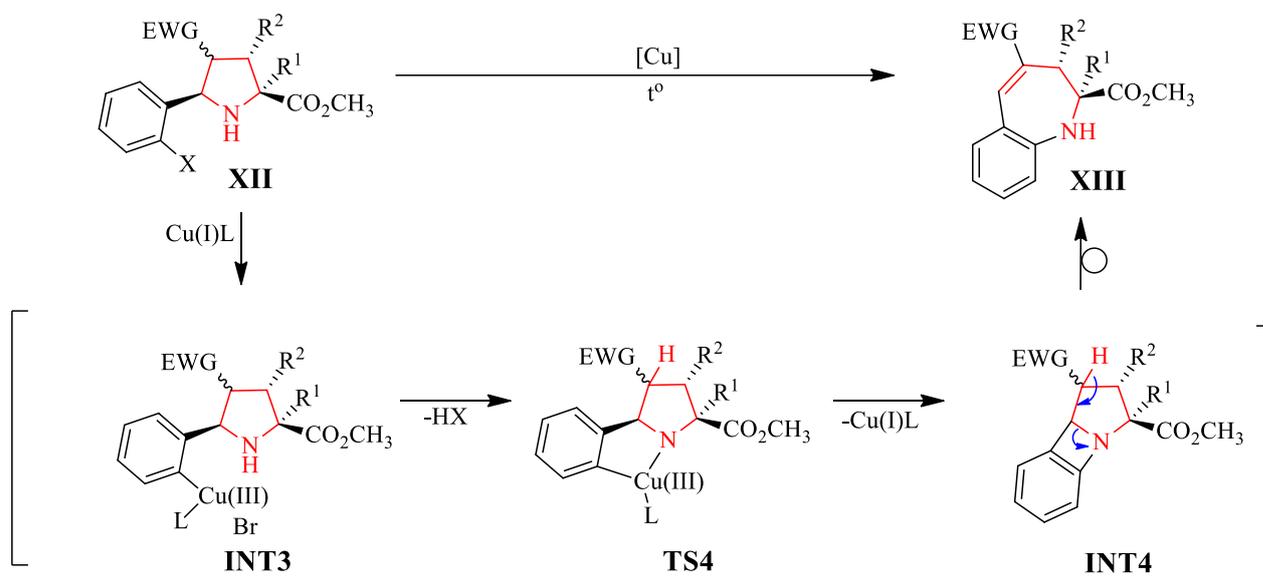


Рисунок 2.30. Предполагаемый механизм Ульман-подобного аннелирования *орто*-галоген 5-АРСА **XII** с образованием замещенного 1*H*-бензо[*b*]азепина **XIII**.

По нашему мнению, необходимым условием для прохождения реакции является наличие подвижного протона в четвертом положении пирролидинового кольца. В случае ранее полученных 1*H*-бензо[*b*]азепинов данная подвижность обеспечивается присутствием в указанной позиции соответствующих производных 5-АРСА электроноакцепторных заместителей, таких как сложноэфирная группа и нитрогруппа. Для подтверждения указанной гипотезы необходимо было получить производное *орто*-бром-5-АРСА, не содержащее в четвертом положении

пирролидинового кольца заместителя с ярко выраженными электроноакцепторными свойствами, и исследовать его реакционную способность.

Синтезированный ранее *трет*-бутиловый эфир **111** конвертировали в соединение **125** в условиях кислотного гидролиза. Спирт **126** получали путем селективного восстановления при помощи NaBH_4 смешанного ангидрида, образованного *in situ* при взаимодействии с изобутилхлорформиатом в присутствии *N*-метилморфолина (Схема 2.11) [3, 124].

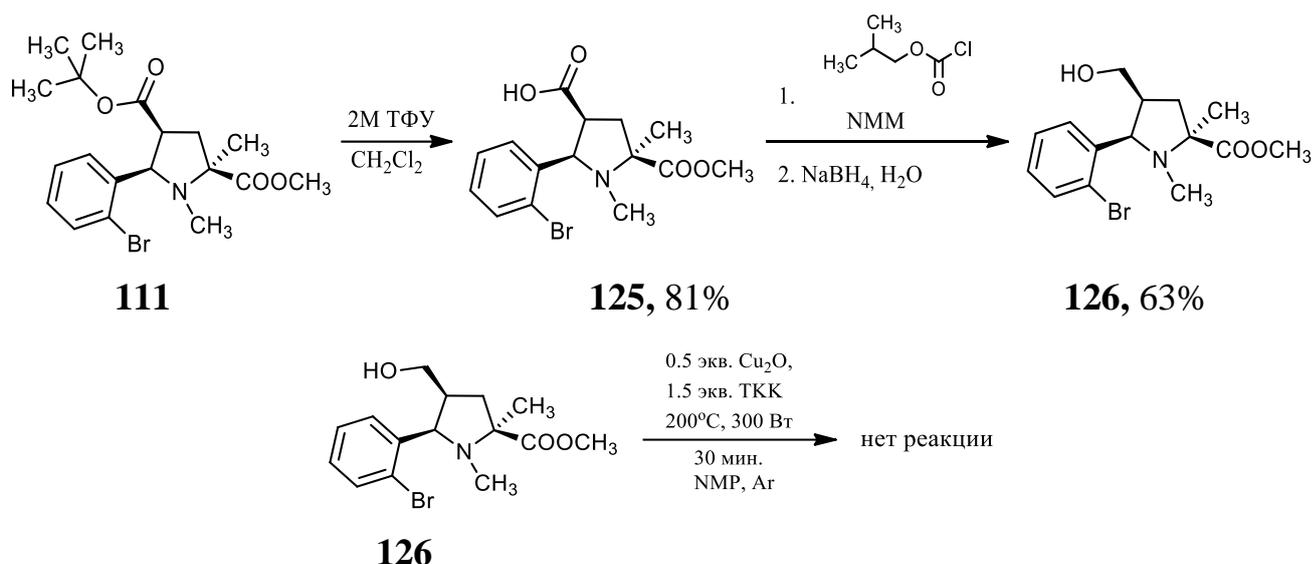


Схема 2.11

Полученный спирт **126** ввели в условия реакции Ульман-подобного аннелирования, при которых происходила полная конверсия соответствующего *N*-метилированного циклоаддукта **111** (Схема 2.7, Схема 2.11). Однако даже после 30 минут проведения эксперимента в реакционной смеси не было обнаружено продуктов реакции. Исходный спирт **126** был выделен из реакционной смеси в количестве 70% от изначального (Схема 2.11). Данный факт может свидетельствовать о том, что наличие электроноакцепторного заместителя в четвертом положении исходного *орто*-галоген-5-АРСА является необходимым условием для осуществления реакции Ульман-подобного аннелирования производных 5-АРСА в соответствующие 1*H*-бензо[*b*]азепины.

Дальнейшие исследования были сосредоточены на химических модификациях полученных бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилатов. Производное (+)-**113** было введено в реакцию ацилирования под действием акрилоилхлорида и Et_3N в CCl_4

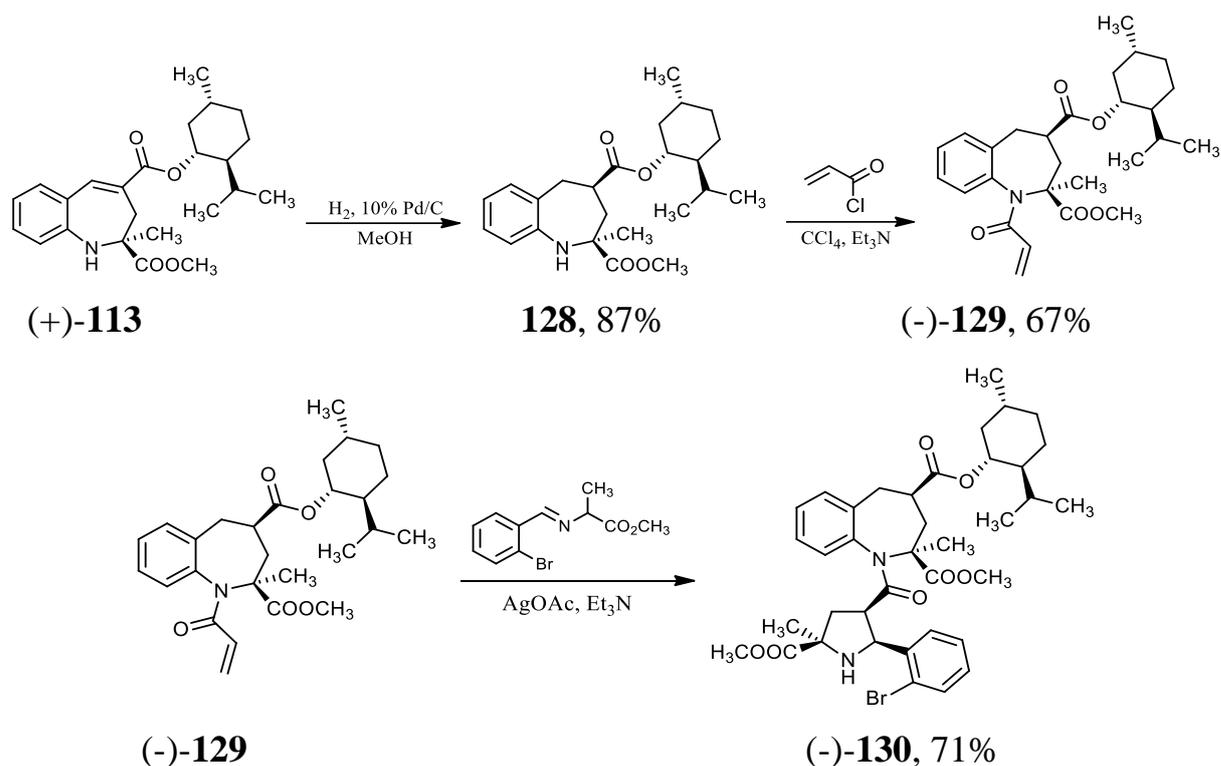


Схема 2.13

Впервые акриламид на основе бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилата был изучен в качестве диполярофила в реакции 1,3-DC азометиновых илидов (Схема 2.13). Реакция 1,3-DC (-)-129 и иминоэфира **17** проводилась в присутствии каталитической системы AgOAc/ Et₃N в толуоле. В результате наблюдали образование только одного циклоаддукта (-)-130, обладающего альтернированным строением по данным РСА (Рисунок 2.31), как и изученные ранее β-пролиновые дипептиды, полученные методом циклоприсоединительной олигомеризации.

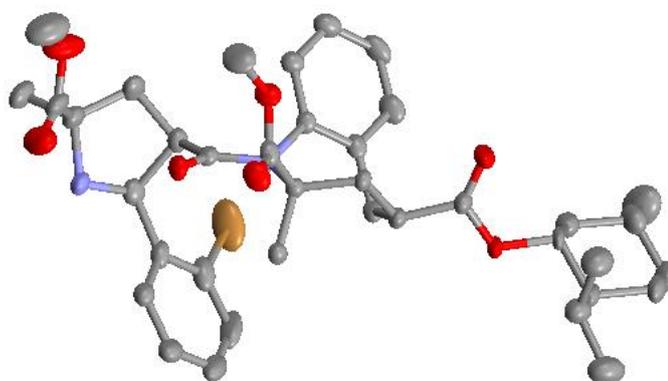


Рисунок 2.31. Молекулярная структура соединения (-)-130 по данным РСА.

Ранее в нашей лаборатории были разработаны методы усложнения пирролидинового молекулярного каркаса 5-АРСА XIV, основанные на реакциях внутримолекулярного сочетания входящих в его состав функциональных групп (ФГ), что приводило к образованию мостиковых и аннелированных гетероциклических соединений XV-XVII (Схема 2.14) [3]. В данной диссертационной работе разработан новый метод трансформации пирролидинового цикла в 1*H*-бензо[*b*]азепин XVIII с помощью реакции Ульман-подобного аннелирования *орто*-галоген-5-АРСА (Схема 2.14).

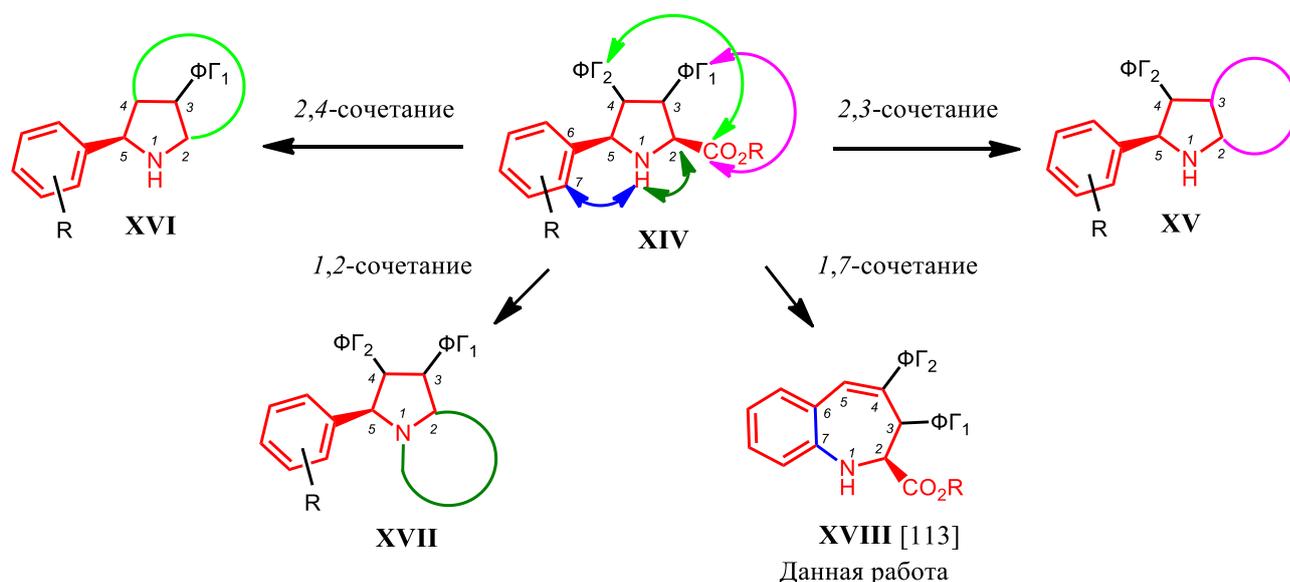


Схема 2.14

Таким образом, в данном разделе диссертационной работы были синтезированы новые, ранее неизвестные 4-нитробензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты и 1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилаты как в рацемической, так и в оптически активной форме. В работе предложен механизм трансформации 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов в 1*H*-бензо[*b*]азепины. Впервые оптически активный акриламид бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилата был изучен в качестве диполярофила в реакции 1,3-ДС азометиновых илидов.

Глава 3. Синтетические методы, физико-химические свойства, спектральные и структурные характеристики соединений
(экспериментальная часть)

Синтез целевых продуктов проведен с использованием реактивов фирм ABCR, Lancaster, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar. Подготовка реагентов, растворителей и очистка продуктов реакции проводилась с помощью общепринятых лабораторных методик [126, 127]. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали в том числе и методом ТСХ (пластины «Merk Silica Gel 60 F254»). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 различных производителей с размером частиц 0.040-0.063 мм. Температуры плавления (Т.пл.) определяли в открытом капилляре, приведены неисправленные значения. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборах Bruker AM-400, Agilent 400 MR с рабочей частотой 400, 600 МГц при температуре 293 К в растворах в CDCl_3 и DMSO-d_6 с использованием остаточных сигналов растворителя в качестве внутренних стандартов. Химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), КССВ (J) измерялись в герцах (Гц). Тестирование производных 5-APCA на органокаталитические свойства проведено в соавторстве с О. В. Федоровой, Ю. А. Титовой (ИОС РАН им. И. Я. Постовского). Проведение двумерных ЯМР-экспериментов, конформационный анализ и компьютерное моделирование осуществлены в соавторстве с А. Б. Манцызовым (МГУ имени М. В. Ломоносова), В. П. Польшаковым (МГУ имени М. В. Ломоносова). Тестирование биологической активности выполнено в соавторстве с Prof. Jih-Hwa Guh (National Taiwan University, Taipei, Taiwan). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировались на приборе HP-5989 с методом ионизации EI (Технологический Институт г. Карлсруэ, Германия). Удельное вращение измеряли при длине волны 589 нм (D-линия Na) на поляриметрах Perkin-Elmer-341 MC и Jasco DIP-360. Спектры КД были зарегистрированы на спектрополяриметре Jasco J-810 (Технологический Институт г. Карлсруэ, Германия). ВЭЖХ на хиральных носителях проводили на приборе SHIMADZU SPD-10A с различными видами колонок (Chiralpak AS-H, OD-H, IB-H колонки 4.6×250 mm, (Daicel Chemical Ind., Ltd.)). Элементный состав соединений определяли на автоматических анализаторах

Carlo Erba CHN, Vario micro cube Elementar. Микроволновый синтез проводился на реакторе SEM Discovery Labmate (ИОНХ РАН).

3.1. Синтетические методы и физико-химические константы, спектральные ЯМР-характеристики полученных соединений

При изложении экспериментальных методов, использованных в диссертационной работе, в скобках приведены номера таблиц и схем в обсуждении результатов, полученных указанными методами.

Метод синтеза иминоэфиров **1-21** (Таблица 2.1).

К смеси метилового эфира глицина (1.51 г, 12 ммоль) и $MgSO_4$ (1.80 г, 15 ммоль) в 250 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона добавили Et_3N (2.10 мл, 1.51 г, 15 ммоль). Полученная суспензия перемешивалась в течение 1 часа при комнатной температуре. Далее одной порцией прибавили необходимый альдегид (1 ммоль) и оставили при перемешивании на 36 часов. Затем полученную реакционную смесь перемешивали с 150 мл воды в течение 15 минут. Отделенную органическую фазу промыли насыщенным раствором NH_4Cl и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением на роторном испарителе. Полученные иминоэфиры далее использовались в синтезе без дополнительной очистки и содержали до 5% примеси исходного альдегида по данным спектра ПМР.

Общий метод синтеза рацемических **24-29** (Таблица 2.2), **117-120** (Таблица 2.26) и оптически активных (-)-**33**-(-)-**41**, (-)-**44**, (+)-**42**-(+)-**45** (Таблица 2.3) производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

К раствору иминоэфира (11 ммоль) в 250 мл толуола последовательно добавляли *L*-ментилакрилат (2.10 г, 10 ммоль) (для соединений (-)-**33**-(-)-**41**, (+)-**42**-(+)-**44**) {*D*-ментилакрилат (2.10 г, 10 ммоль) (для соединений (-)-**44**, (+)-**45**), *трет*-бутилакрилат (1.12 мл, 1.28 г, 10 ммоль) (для соединений **24-29**), β -нитростирол (1.50 г, 10 ммоль) (для соединений **117-120**)}, катализатор $AgOAc \cdot 2PPh_3$ (2.07 г, 3 ммоль). Затем к реакционной смеси по каплям добавляли раствор Et_3N (2.10 мл, 1.51 г, 15 ммоль) в 30 мл толуола в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивался при комнатной температуре и при защите от света в течение 64-72

часов. Далее реакционную смесь фильтровали через Celite, фильтрат упаривали на роторном испарителе. Целевой продукт реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии сухого остатка на силикагеле с использованием градиентного элюирования этилацетат: гексан 6:1 → 1:1.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**,4*S**,5*R**)-5-(2-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат **24**. Выход 70%, белые кристаллы, т. пл. 92-94 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (с, 9H, CO₂(CH₃)₃), 2.39 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 6.2, 1.5), 2.38-2.41 (м, 2H, H_{пирролидин}), 2.71 (уш.с, 1H, NH), 3.52 (т.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.7, 6.2), 3.79 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.67 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.0), 7.11 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.7, 1.5), 7.27 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.7, 0.8), 7.50-7.53 (м, 2H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 27.44 (3C), 33.35, 46.97, 52.21, 59.32, 64.75, 80.45, 124.25, 127.38, 128.46, 128.87, 132.40, 138.26, 171.87, 173.44. Найдено, %: C 53.34, H 6.00, N 3.44. Вычислено для C₁₇H₂₃BrNO₄, %: C 53.14, H 5.77, N 3.65.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**,4*S**,5*R**)-5-(2-йод-4,5-диметоксифенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат **25**. Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 189-190 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.03 (с, 9H, CO₂(CH₃)₃), 2.37 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 14.9, 6.6), 2.44 (д.д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 14.9, 8.2, 6.1), 3.42 (т.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.5, 6.1), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.3), 4.56 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.6), 7.13 (с, 1H, H_{арил}), 7.20 (с, 1H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 27.15 (3C), 32.12, 46.56, 51.75, 55.58, 55.86, 58.89, 68.14, 79.94, 87.62, 111.25, 120.83, 133.97, 148.40, 148.77, 171.11, 173.21. Найдено, %: C 46.56, H 5.38, N 2.93. Вычислено для C₁₉H₂₆IINO₆, %: C 46.45, H 5.33, N 2.85.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**,4*S**,5*R**)-5-(2-бромфенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат **26**. Выход 69%, белые кристаллы, т. пл. 104-105 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.98 (с, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1.49 (с, 3H, CH₃), 2.04 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 13.5, 8.2), 2.70 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 13.5, 4.7), 3.56 (т.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.0, 4.7), 3.79 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.86 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.8), 7.09 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.6, 1.7), 7.26 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.7, 0.9), 7.51 (д.т, 2H, H_{арил}, *J* 7.9, 1.7). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 26.80, 27.47 (3C), 40.38, 47.99, 52.48, 63.20, 64.94, 80.40, 124.40, 127.35, 128.34,

128.80, 132.44, 138.33, 171.68, 176.35. Найдено, %: С 54.50, Н 6.331, N 3.44.
Вычислено для $C_{18}H_{24}BrNO_4$, %: С 54.28, Н 6.07, N 3.52

4-трет-Бутил 2-метил (2S,4S*,5R*)-5-(2-хлорфенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат 27.* Выход 69%, белые кристаллы, т. пл. 105-106°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.98 (с, 9H, $CO_2(CH_3)_3$), 1.50 (с, 3H, CH_3), 2.05 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.6, 8.1), 2.69 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.6, 4.4), 3.53 (т.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.1, 4.4), 3.80 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.88 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 7.6), 7.20 (д.д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 12.9, 7.5, 1.6), 7.33 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.4), 7.50 (д.д, 2H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7, 1.6). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 26.82, 27.41 (3C), 40.60, 48.17, 52.45, 60.95, 64.88, 80.33, 126.68, 127.81, 128.39, 129.08, 133.81, 136.69, 171.72, 176.29. Найдено, %: С 61.20, Н 6.95, N 4.00.
Вычислено для $C_{18}H_{24}ClNO_4$, %: С 61.10, Н 6.84, N 3.96.

4-трет-Бутил 2-метил (2S,4S*,5R*)-5-(2-йодфенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат 28.* Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 105-107°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.00 (с, 9H, $CO_2(CH_3)_3$), 1.51 (с, 3H, CH_3), 2.06 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.5, 8.2), 2.74 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.5, 5.0), 3.60 (т.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.1, 5.0), 3.81 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.77 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.1), 6.95 (т.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.5, 1.7), 7.32 (т.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.6, 1.2), 7.50 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.6), 7.82 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.9, 1.2). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 26.16, 27.45 (3C), 39.86, 47.47, 52.75, 65.62, 67.79, 80.78, 100.46, 127.94, 128.26, 129.00, 129.40, 139.34, 171.23, 175.78. Найдено, %: С 48.67, Н 5.47, N 3.25. Вычислено для $C_{18}H_{24}INO_4$, %: С 48.55, Н 5.43, N 3.15.

4-трет-Бутил 2-метил (2S,4S*,5R*)-5-(2-йод-4,5-диметоксифенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат 29.* Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 195-196°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.03 (с, 9H, $CO_2(CH_3)_3$), 1.48 (с, 3H, CH_3), 2.01 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.4, 8.2), 2.75 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.5, 5.6), 3.48 (т.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.3, 5.6), 3.77 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.74 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.4), 7.12 (с, 1H, $H_{\text{арил}}$), 7.12 (с, 1H, $H_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 26.38, 27.17 (3C), 39.16, 47.40, 52.00, 55.48, 55.83, 64.65, 66.97, 79.88, 87.73, 111.14, 120.83, 134.23, 148.31, 148.74, 171.01, 176.12. Найдено, %: С 47.70, Н 5.60, N 2.91. Вычислено для $C_{20}H_{28}INO_6$, %: С 47.53, Н 5.58, N 2.77.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**33** [41, 46]. Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 103-105 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -10.0 (с 1.13, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.19-0.28 (м, 1H, Ментил), 0.52 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.60-0.67 (м, 1H, Ментил), 0.70 (д, 3H, Ментил, *J* 6.7), 0.70 (д, 3H, Ментил, *J* 7.2), 0.79-0.81 (м, 1H, Ментил), 0.90-0.93 (м, 1H, Ментил), 1.04-1.18 (м, 2H, Ментил), 1.46-1.53 (м, 3H, Ментил), 2.18-2.20 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.30-2.35 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.27-3.33 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.83 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.2), 4.23 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.6, 4.2), 4.43 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.0), 7.18-7.31 (м, Н_{арил}, 5H).

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**34**. Выход 76%, белые кристаллы, т. пл. 152-154 °С, $[\alpha]_D^{25}$ +20.2 (с 1.13, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.65 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.67-0.71 (м, 5H, Ментил), 0.83 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.82-0.93 (м, 2H, Ментил), 1.07-1.18 (м, 2H, Ментил), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.72 (д.т.д, 1H, Ментил, *J* 13.9, 6.9, 2.6), 2.11 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 8.0), 2.77 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 3.9), 3.03 (уш, 1H, NH), 3.60 (т.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8, 3.9), 3.83 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.96 (т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.3), 4.29 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 4.90 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.3), 7.10 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.7, 1.7), 7.28 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.3, 1.2), 7.52 (д.т, 2H, Н_{арил}, *J* 7.8, 1.6). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 15.92, 20.29, 21.32, 22.86, 26.43, 30.52, 33.51, 38.93, 46.06, 46.78, 52.33, 63.19, 65.11, 73.80, 123.90, 127.12, 127.47, 128.14, 128.66, 132.29, 171.89, 172.67. Найдено, %: С 59.00, Н 7.11, N 3.10. Вычислено для C₂₃H₃₂BrNO₄, %: С 59.23, Н 6.92, N 3.00.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**34**. Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 152-154 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -21.3 (с 1.01, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.65 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.67-0.71 (м, 5H, Ментил), 0.83 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.82-0.93 (м, 2H, Ментил), 1.07-1.18 (м, 2H, Ментил), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.72 (д.т.д, 1H, Ментил, *J* 13.9, 6.9, 2.6), 2.11 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 8.0), 2.77 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 3.9), 3.03 (уш, 1H, NH), 3.60 (т.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8, 3.9), 3.83 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.96 (т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.3), 4.29 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 4.90 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.3), 7.10 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.7, 1.7), 7.28 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.3, 1.2), 7.52 (д.т, 2H, Н_{арил}, *J* 7.8, 1.6).

$N_{\text{пирролидин}}$, J 7.3), 7.10 (т.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 7.7, 1.7), 7.28 (т.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 7.3, 1.2), 7.52 (д.т, 2H, $N_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.6).

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**35** [66]. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 99-101 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -1.2 (с 1.80, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.13 (д.д, 1H, Ментил, J 23.5, 12.2), 0.57 (д, 3H, Ментил, J 6.8), 0.62-0.96 (м, 8H, Ментил), 0.98-1.27 (м, 2H, Ментил), 1.41-1.57 (м, 2H, Ментил), 1.57-1.73 (м, 2H, Ментил), 2.13-2.28 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 2.27-2.41 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.25-3.36 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}+\text{NH}$), 3.69 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 7.9), 4.19 (т.д, 1H, Ментил, J 10.9, 4.3), 4.65 (т, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.2), 7.01-7.18 (м, 2H, $N_{\text{арил}}$), 7.20-7.32 (м, 1H, $N_{\text{арил}}$), 7.43-7.54 (м, 1H, $N_{\text{арил}}$). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 16.45, 20.96, 22.17, 23.16, 25.93, 30.93, 32.77, 34.00, 46.48, 48.76, 52.21, 59.04, 63.70, 73.47, 114.55, 123.97, 130.13, 144.30, 144.42, 161.09, 163.58, 171.95, 174.05. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₂₃H₃₃NO₄F 406.2388, найдено 406.2386.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**36**. Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 104-106 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -17.1 (с 1.05, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): δ 0.33 (д.д, 1H, Ментил, J 23.1, 12.0), 0.53 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.61-0.80 (м, 7H, Ментил), 0.87 (д.д.д, 1H, Ментил, J 15.5, 13.1, 3.2), 0.99-1.15 (м, 2H, Ментил), 1.15-1.29 (м, 1H, Ментил), 1.52-1.54 (м, 2H, Ментил), 2.18 (д.т, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 12.7, 7.7), 2.31 (д.т, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 12.8, 7.9), 3.25-3.37 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}+\text{NH}$), 3.69 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.89 (т, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.2), 4.24 (т.д, 1H, Ментил, J 10.8, 4.3), 4.50 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.2), 7.02 (т.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 8.7, 2.4), 7.12-7.17 (м, 2H, $N_{\text{арил}}$), 7.30 (д.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 14.2, 8.0). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 16.44, 20.95, 22.18, 23.19, 25.93, 30.93, 32.77, 34.00, 46.48, 48.76, 52.21, 59.04, 63.70, 73.47, 114.55, 123.97, 130.05, 144.30, 144.42, 161.09, 163.58, 171.87, 174.15. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₂₃H₃₃NO₄F 406.2388, найдено 406.2387.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-хлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**37** [66]. Выход 77%, белые кристаллы, т. пл. 118-120 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -26.1 (с 1.24, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.):

0.02 (к, 1H, Ментил, J 11.9), 0.65-0.69 (м, 7H, Ментил), 0.82-0.87 (м, 6H, Ментил), 1.03-1.24 (м, 2H, Ментил), 1.54 (д, 1H, Ментил, J 10.9), 1.61-1.77 (м, 1H, Ментил), 2.38-2.56 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}$), 2.87 (уш.с, 1H, NH), 3.57 (д.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 11.7, 7.3), 3.83 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.96 (т, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.0), 4.29 (т.д, 1H, Ментил, J 10.8, 4.4), 4.74 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 7.8), 7.15-7.29 (м, 2H, $N_{\text{арил}}$), 7.34 (д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 6.5), 7.53 (д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 7.5). Найдено, %: С 65.17, Н 7.72, N 3.45. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$, %: С 65.47, Н 7.64, N 3.32.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-йодфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**38**. Выход 65%, белые кристаллы, т. пл. 115-117 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -20.1 (с 1.20, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.03 (д.д, 1H, Ментил, J 23.3, 12.2), 0.58-0.74 (м, 7H, Ментил), 0.82-0.93 (м, 6H, Ментил), 1.06-1.22 (м, 2H, Ментил), 1.45-1.58 (м, 2H, Ментил), 1.74 (д.т.д, 1H, Метнол, J 14.0, 7.0, 2.6), 2.44-2.51 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.60 (т.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 7.7, 6.0), 3.81 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.94 (т, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.2), 4.27 (т.д, 1H, Ментил, J 10.9, 4.4), 4.60 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.0), 6.94 (т.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 7.6, 1.6), 7.29-7.35 (м, 1H, $N_{\text{арил}}$), 7.50 (д.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 7.8), 7.79 (д.д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 7.9, 1.1). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.40, 20.69, 21.73, 23.32, 26.18, 30.90, 33.94, 39.22, 45.98, 46.48, 52.19, 59.35, 69.22, 74.16, 100.53, 128.21, 129.25, 133.69, 139.18, 141.14, 172.28, 173.41. Найдено, %: С, С 53.90, Н 6.30, N 2.81. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{INO}_4$, %: С 53.81, Н 6.28, N 2.73.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2,6-дихлорфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**39**. Выход 75%, белые кристаллы, т. пл. 118-120 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -13.5(с 1.10, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.02 (к, 1H, Ментил, J 12.4), 0.67 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.71 (д, 3H, Ментил, J 6.3), 0.83 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.85-0.97 (м, 1H, Ментил), 0.99-1.11 (м, 1H, Ментил), 1.18-1.32 (м, 2H, Ментил), 1.49-1.58 (м, 2H, Ментил), 1.73 (д.т.д, 1H, Ментил, J 14.0, 7.0, 2.5), 2.39-2.50 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 2.50-2.62 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.52 (д.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 18.6, 8.6), 3.82 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.87 (д.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 10.4, 4.7), 4.41 (т.д, 1H, Ментил, J 10.8, 4.2), 5.25 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 10.1), 7.09-7.17 (м, 1H, $N_{\text{арил}}$), 7.24-7.32 (м, 2H, $N_{\text{арил}}$). Найдено, %: С 60.45, Н 6.66, N 3.01. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_4$, %: 60.53, Н 6.85, N 3.07

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-*трет*-бутил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**40** [41, 66]. Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 133-135 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -27.3 (с 1.13, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.26-0.35 (м, 1H, Ментил), 0.52 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.62-0.71 (м, 1H, Ментил), 0.70 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.74 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.78-0.89 (м, 1H, Ментил), 1.04-1.13 (м, 2H, Ментил), 1.14-1.25 (м, 1H, Ментил), 1.38-1.46 (м, 1H, Ментил), 1.49 (с, 9H, CO₂(CH₃)₃), 1.49-1.53 (м, 2H, Ментил), 2.24 (д.д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.3, 8.0, 5.9), 2.43 (д.т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.3, 8.0), 3.29 (т.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 18.6, 8.6), 3.81 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.3), 4.34 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 4.44 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8), 7.17-7.21 (м, 1H, Н_{арил}), 7.24-7.28 (м, 2H, Н_{арил}), 7.30-7.33 (м, 2H, Н_{арил}).

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**41**. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 103-105 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -25.1 (с 1.23, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.24 (к, 1H, Ментил, *J* 11.9), 0.54 (д, 3H, Ментил, *J* 6.8), 0.60-0.80 (м, 8H, Ментил), 0.79-0.98 (м, 3H, Ментил), 1.09 (т, 1H, Ментил, *J* 11.5), 1.50-1.53 (м, 1H, Ментил), 2.11-2.23 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.31 (д.т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.7, 8.0), 3.18 (уш.с, 1H, NH), 3.29 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 15.5, 7.7), 3.69 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.87 (уш.с, 1H, Н_{пирролидин}), 4.21 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.2), 4.46 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.1), 7.09 (т, 2H, Н_{арил}, *J* 8.6), 7.35 (д.д, 2H, Н_{арил}, *J* 8.1, 5.8). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.47, 20.94, 22.12, 23.18, 25.93, 30.89, 32.98, 33.98, 45.45, 48.77, 52.21, 59.16, 63.73, 73.37, 114.83, 115.04, 129.69, 131.15, 137.15, 160.74, 171.21, 173.96. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₂₃H₃₃NO₄F 406.2388, найдено 406.2386.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-метилфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**42** [48, 66]. Выход 70%, белые кристаллы, т. пл. 75-77 °С, $[\alpha]_D^{25}$ +12.1 (с 1.33, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -0.13 ÷ -0.04 (м, 1H, Ментил), 0.62 (д, 3H, Ментил, *J* 7.1), 0.65 (д, 3H, Ментил, *J* 6.6), 0.67-0.69 (м, 1H, Ментил), 0.74-0.77 (м, 1H, Ментил), 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 7.1), 1.48-1.53 (м, 1H, Ментил), 1.62-1.70 (м, 1H, Ментил), 2.36 (с, 3H, ArCH₃), 2.41-2.48 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 2.81 (уш.с, 1H, NH), 3.34 (т.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8, 5.5), 3.81 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.92 (т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.3), 4.25 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 4.57

(д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 7.8), 7.07-7.17 (м, 3H, $H_{\text{арил}}$), 7.37-7.39 (м, 1H, $H_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 16.32, 19.69, 20.65, 21.64, 23.29, 26.15, 30.88, 33.95, 34.22, 39.06, 46.58, 46.86, 52.23, 59.55, 62.71, 74.11, 125.61, 126.05, 127.33, 130.09, 135.94, 136.34, 172.56, 173.33. Найдено, %: С 71.98, Н 9.10, N 3.49. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4$, %: С 71.79, Н 8.79, N 3.49.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-трифторметилфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**43**. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{25} +4.0$ (с 1.21, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.14 (к, 1H, Ментил, J 12.1), 0.55-0.62 (м, 1H, Ментил), 0.62 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.64 (д, 3H, Ментил, J 6.6), 0.71-0.78 (м, 1H, Ментил), 0.78 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.81-0.89 (м, 1H, Ментил), 1.01-1.20 (м, 2H, Ментил), 1.47-1.52 (м, 2H, Ментил), 1.62-1.71 (м, 1H, Ментил), 2.39-2.44 (м, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$), 2.48-2.55 (м, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$), 2.61 (уш. с, 1H, NH), 3.31 (т.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.4, 6.6), 3.79 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.91 (т, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.2), 4.24 (т.д, 1H, Ментил, J 10.9, 4.4), 4.84 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.6), 7.31 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7), 7.49 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7), 7.59 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7), 7.78 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7).

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-бромфенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**44**. Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 152-154 °С, $[\alpha]_D^{25} +36.6$ (с 1.40, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.66 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.67-0.70 (м, 1H, Ментил), 0.68 (д, 3H, Ментил, J 6.5), 0.83 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.84-0.93 (м, 3H, Ментил), 1.07-1.18 (м, 2H, Ментил), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.54 (с, 3H, CH_3), 1.72 (д.т.д, 1H, Ментил, J 13.9, 6.9, 2.6), 2.11 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.6, 8.0), 2.77 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.6, 3.9), 3.03 (уш, 1H, NH), 3.60 (т.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 7.8, 3.9), 3.83 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.29 (т.д, 1H, Ментил, J 10.9, 4.4), 4.90 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 7.3), 7.10 (т.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7, 1.7), 7.28 (т.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.3, 1.2), 7.52 (д.т, 2H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.6). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.92, 20.29, 21.32, 22.86, 25.76, 26.43, 30.52, 33.51, 38.93, 40.31, 46.06, 46.78, 52.33, 63.19, 65.11, 73.80, 123.90, 127.47, 128.14, 128.66, 132.29, 171.89, 172.67. Найдено, %: С 60.15, Н 7.20, N 3.10. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrNO}_4$, %: С 60.00, Н 7.13, N 2.92.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-бромфенил)-2-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**44**. Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 152-154°C, $[\alpha]_D^{25}$ -39.7° (с 1.40, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.66 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.67-0.70 (м, 1H, Ментил), 0.68 (д, 3H, Ментил, *J* 6.5), 0.83 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.84-0.93 (м, 3H, Ментил), 1.07-1.18 (м, 2H, Ментил), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.54 (с, 3H, CH₃), 1.72 (д.т.д, 1H, Ментил, *J* 13.9, 6.9, 2.6), 2.11 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 8.0), 2.77 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 3.9), 3.03 (уш, 1H, NH), 3.60 (т.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8, 3.9), 3.83 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.29 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 4.90 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.3), 7.10 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.7, 1.7), 7.28 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.3, 1.2), 7.52 (д.т, 2H, Н_{арил}, *J* 7.8, 1.6). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 15.92, 20.29, 21.32, 22.86, 25.76, 26.43, 30.52, 33.51, 38.93, 40.31, 46.06, 46.78, 52.33, 63.19, 65.11, 73.80, 123.90, 127.47, 128.14, 128.66, 132.29, 171.89, 172.67.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**45** [41]. Выход 68%, белые кристаллы, т. пл. 152-154 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -7.9 (с 1.1, MeOH). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.17-0.26 (м, 1H, Ментил), 0.53 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.61-0.70 (м, 1H, Ментил), 0.75 (д, 6H, Ментил, *J* 6.9), 0.81-0.91 (м, 2H, Ментил), 1.04-1.11 (м, 1H, Ментил), 1.13-1.23 (м, 1H, Ментил), 1.45-1.53 (м, 3H, Ментил), 2.17 (д.д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.7, 8.1, 6.2), 2.31 (д.т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.7, 8.1), 3.27-3.33 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.68 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.87 (т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8), 4.21 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.4), 4.44 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.8), 7.25-7.29 (м, 2H, Н_{арил}), 7.43-7.47 (м, 2H, Н_{арил}). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.01, 20.44, 21.82, 22.73, 25.45, 30.41, 32.44, 33.53, 39.35, 45.97, 48.10, 51.69, 58.67, 63.30, 72.94, 120.13, 129.59 (2C), 130.62 (2C), 139.94, 171.63, 173.37. Найдено, %: С 59.13, Н 7.15, N 2.78. Вычислено для C₂₃H₃₂BrNO₄, %: С 59.23, Н 6.92, N 3.00.

2-Метил (2*S**,3*S**,4*S**,5*S**)-5-(2-бромфенил)-2-метил-4-нитро-3-фенилпирролидин-2-карбоксилат **117**. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 151-153 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.18 (с, 3H, CH₃), 3.42 (д, 1H, NH, *J* 9.9), 3.93 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.58 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 3.6), 5.35 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 6.4), 5.89 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 6.4, 3.7), 7.24 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 7.8, 1.6), 7.34-7.40 (м, 4H, Н_{арил}), 7.41 (д.д,

2H, H_{арил}, *J* 7.1, 1.1), 7.52 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.8, 1.2), 7.62 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 8.0, 1.1). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 22.41, 53.05, 56.87, 64.81, 68.76, 94.17, 123.85, 127.47, 127.92, 127.99, 128.63 (2C), 128.85 (2C), 130.23, 132.78, 133.85, 136.08, 174.81. Найдено, %: С 54.67, Н 4.74, N 6.69. Вычислено для C₁₉H₁₉BrN₂O₄, %: С 54.43, Н 4.57, N 6.68.

2-Метил (2*S**,3*S**,4*S**,5*S**)-5-(2-йод-4,5-диметоксифенил)-2-метил-4-нитропирролидин-2-карбоксилат **118**. Выход 74%, белые кристаллы, т. пл. 162-163 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.28 (с, 3H, CH₃), 3.87 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 4.66 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 3.6), 5.46 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.1), 5.76 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.2, 3.7), 7.25 (с, 1H, H_{арил}), 7.27 (с, 1H, H_{арил}), 7.30-7.45 (м, 5H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 22.30, 52.54, 55.45, 55.66, 68.12, 68.34, 87.63, 92.24, 93.38, 110.23, 120.90, 127.90, 128.38 (2C), 128.43 (2C), 129.49, 135.75, 149.08, 149.25, 174.75. Найдено, %: С 48.01, Н 4.13, N 5.53. Вычислено для C₂₁H₂₃IN₂O₆, %: С 47.92, Н 4.40, N 5.32.

2-Метил (2*S**,3*R**,4*S**,5*S**)-5-(2-йод-4,5-диметоксифенил)-2-метил-4-нитропирролидин-2-карбоксилат **119**. Выход 82%, белые кристаллы, т. пл. 198-200 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3.68 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 3.96 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.1, 6.2), 3.97 (уш.с, 1H, NH), 4.86 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.0), 4.97 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 6.3), 7.15 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.3, 2.3), 7.24 (д, 1H, H_{арил}, *J* 1.0), 7.28 (д, 1H, H_{арил}, *J* 1.8), 7.29-7.34 (м, 4H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 50.81, 52.50, 56.07, 56.27, 62.69, 69.01, 85.58, 96.96, 112.79, 121.49, 127.83 (2C), 128.55, 128.93 (2C), 131.60, 135.51, 149.06, 149.61, 173.61. Найдено, %: С 46.95, Н 4.21, N 5.53. Вычислено для C₂₀H₂₁IN₂O₆, %: С 46.89, Н 4.13, N 5.47.

2-Метил (2*S**,3*R**,4*S**,5*S**)-5-(2-бромфенил)-4-нитро-3-фенилпирролидин-2-карбоксилат **120**. Выход 52%, белые кристаллы, т. пл. 121-122 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3.29 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 10.1, 9.3), 3.83 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.09 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.7, 7.6), 4.27 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.5, 2.9), 5.19 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 10.7, 6.3), 5.65 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 6.3, 3.0), 7.23 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.7, 1.6), 7.30-7.46 (м, 6H, H_{арил}), 7.47 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.8, 1.5), 7.60 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 8.0, 1.2). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 52.66, 54.82, 67.27, 67.56, 94.54, 123.57, 127.38, 127.48 (2C), 127.91,

128.04, 129.34 (2С), 130.23, 132.78, 133.53, 138.91, 171.44. Найдено, %: С 53.52, Н 4.31, N 6.78. Вычислено для C₁₈H₁₇BrN₂O₄, %: С 53.35, Н 4.23, N 6.91.

Каталическое асимметрическое 1,3-ДС имиоэфира **4** и *трет*-бутилакрилата. Синтез оптически активных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (+)-**30**, (-)-**30** (Схема 2.1).

Zn(OTf)₂ (71 мг, 0.195 ммоль) взвесили в герметизированном боксе в атмосфере аргона и перенесли в прокалённую на пламени и заполненную аргоном реакционную колбу. В колбу последовательно добавили лиганд (+)-**31** ((-)-**31**) (77.5 мг, 0.215 ммоль), сухой CH₂Cl₂ (5.0 мл). Содержимое колбы перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем охладили до -20 °С и внесли последовательно имиоэфир **4** (500 мг, 1.95 ммоль), Et₃N (27.5 мкл, 0.195 ммоль), *трет*-бутилакрилат (313 мкл, 2.13 ммоль). Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. После перемешивания в течение 12 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, сухой остаток хроматографировали на силикагеле, элюент гексан/АсОEt 2:1.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**30**. Выход 87%, бесцветные кристаллы, т.пл. 84-86 °С, [α]_D²¹ +27.1 (с 1.3, CH₂Cl₂), *ee* 93% Однократная перекристаллизация из гексана повышает *ee* до 99.5%. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.07 (с, 9H, COOtBu), 2.31 (д.д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 13.3, 8.2, 6.3), 2.43 (д.т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 13.3, 8.2), 3.22-3.27 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.81 (с, 3H, COOMe), 3.94 (т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.4); 4.43 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.8), 7.26 (д, 1H, H_{арил}, *J* 8.6), 7.45 (д, 1H, H_{арил}, *J* 8.6). HPLC 99% *ee* определено на колонке Chiralcel OD-H column, гексан/ *i*-PrOH/ MeOH 10:0.8:0.2, 1 мл/мин, *t*_R (minor) 10.78 мин, *t*_R(major) 8.09 мин.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**30**. Выход 89%, бесцветные кристаллы, т.пл. 84-86 °С, [α]_D²¹ -28.5 (с 1.45, CH₂Cl₂), *ee* 90% Однократная перекристаллизация из гексана повышает *ee* до 99%. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.07 (с, 9H, COOtBu), 2.31 (д.д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 13.3, 8.2, 6.3), 2.43 (д.т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 13.3, 8.2), 3.22-3.27 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.81 (с, 3H, COOMe), 3.94 (т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.4); 4.43 (д, 1H, H_{пирролидин},

J 7.8), 7.26 (д, 1H, N_{арил}, *J* 8.6), 7.45 (д, 1H, N_{арил}, *J* 8.6). HPLC 99.8% *ee* определено на колонке Chiralcel OD-H column, гексан/ *i*-PrOH/ MeOH 10:0.8:0.2, 1 мл/мин, *t*_R (minor) 8.09 мин, *t*_R(major) 10.78 мин.

Метод циклоприсоединительной олигомеризации для синтеза β-пролиновых олигопептидов.

Общая методика реакции *N*-ацилирования производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты и 1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилатов хлорангидридами карбоновых кислот. Получение акриламидов (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52** (Таблица 2.3), (+)-**54**, (-)-**54**, (+)-**55**, (-)-**55** (Схема 2.2), (+)-**65**-(+)-**69**, (-)-**70** (Таблица 2.4), (-)-**75**-(-)-**77** (Таблица 2.7), (-)-**82** (Схема 2.3), (-)-**84** (Схема 2.4), (-)-**88**, (-)-**89** (Схема 2.9), **127** (Схема 2.18), (-)-**129** (Схема 2.19), *N*-пропионил производных (+)-**56**, (-)-**56** и *N*-циклопропанкарбонил производных (+)-**57**, (-)-**57** (Схема 2.2).

К раствору мономерного/олигомерного производного 5-APCA/ (+)-**113** (10 ммоль) в 200 мл абсолютированного CH₂Cl₂, охлажденному до 0 °С, при постоянном перемешивании добавили одной порцией Et₃N (2.10 мл, 1.51 г, 15 ммоль). Через 15 минут при 0 °С к полученному раствору по каплям прибавили раствор акрилоилхлорида (1.00 мл, 1.18 г, 13 ммоль) (для соединений (-)-**46**-(-)-**51**, (+)-**52**, (+)-**54**, (-)-**54**, (+)-**55**, (-)-**55**, (+)-**65**-(+)-**69**, (-)-**70**, (-)-**75**-(-)-**77**, (-)-**82**, (-)-**84**, (-)-**88**, (-)-**89**, (-)-**129**) {пропионилхлорид (1.14 мл, 1.20 г, 13 ммоль) (для соединений (+)-**56**, (-)-**56**), хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (1.20 мл, 1.34 г, 13 ммоль) (для соединений (+)-**57**, (-)-**57**)} в 20 мл CH₂Cl₂ (в CCl₄ при получении (-)-**129**). После 1 часа перемешивания охлаждение было убрано и следующие 23 часа реакция протекала при комнатной температуре. Затем реакционную смесь последовательно промыли 150 мл воды, 150 мл NH₄Cl. Органический слой отделили и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сухой остаток для получения целевого продукта хроматографировали на силикагеле с использованием градиентного элюирования этилацетат:гексан 6:1 → 1:1.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**46** [41]. Выход 89%, белые кристаллы, т. пл. 61-63 °С. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 0.48 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.74 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.74-0.82 (м, 2H, Ментил), 0.82 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.86-0.95 (м, 1H, Ментил), 1.18-1.34 (м, 3H, Ментил), 1.55-1.61 (м, 3H, Ментил), 2.36-2.43 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.49-2.58 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.43-3.53 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.85 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.39-4.49 (м, 2H, Н_{пирролидин}+Ментил), 5.30 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.4), 5.52 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 10.3, 1.6), 6.06 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.6, 10.3), 6.31 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.6, 1.6), 7.10-7.27 (м, Н_{арил}, 3H), 7.63 (д, 2H, Н_{арил}, *J* 7.0).

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-(2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**47**. Выход 89%, белые кристаллы, т. пл. 75-77 °С, [α]_D²⁵ -46.7 (с 0.82, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 0.54 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.60-0.80 (м, 9H, Ментил), 0.82-0.99 (м, 2H, Ментил), 1.11-1.31 (м, 2H, Ментил), 1.45-1.63 (м, 2H, Ментил), 2.30-2.33 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 3.72 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.78-3.85 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 4.32 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.7, 3.8), 4.40 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 10.7, 7.1), 5.56-5.67 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 5.72 (д, 1H, CH=CH₂, *J* 8.9), 5.96-6.12 (м, 2H, CH=CH₂), 7.10-7.27 (м, Н_{арил}, 2H), 7.34 (д.д, 1H, Н_{арил}, *J* 13.2, 6.3), 7.88 (т, 1H, Н_{арил}, *J* 7.3). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 16.53, 20.98, 22.23, 23.22, 25.95, 26.80, 29.69, 30.99, 34.00, 46.57, 48.26, 52.52, 54.91, 59.20, 74.46, 115.60, 125.15, 127.07, 128.05, 129.44, 130.43, 158.41, 164.46, 168.97, 172.50. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₂₆H₃₅NO₅F 460.2494, найдено 460.2494.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**48**. Выход 97%, белые кристаллы, т. пл. 90-92 °С, [α]_D²⁵ -53.9 (с 0.72, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 0.51 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.66-1.04 (м, 10H, Ментил), 1.15-1.34 (м, 3H, Ментил), 1.50-1.67 (м, 2H, Ментил), 2.20 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 24.0, 12.5), 2.38 (д.т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.8, 6.5), 3.69-3.82 (м, 4H, Н_{пирролидин}+CO₂CH₃), 4.30-4.45 (м, 2H, Ментил+Н_{пирролидин}), 5.48-5.61 (м, 2H, CH=CH₂+Н_{пирролидин}), 6.07 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.7, 2.6), 6.17 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.7, 9.8), 7.12 (т.д, 1H, Н_{арил}, *J* 8.7, 1.8), 7.33-7.41

(м, 1H, H_{арил}), 7.47 (д, 2H, H_{арил}, *J* 9.2). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.50, 20.99, 22.23, 23.17, 25.82, 28.99, 31.06, 33.97, 46.55, 48.92, 52.53, 59.14, 61.56, 74.51, 115.20, 124.49, 128.61, 129.18, 130.64, 130.72, 142.60, 149.69, 161.15, 163.57, 164.52, 172.71. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₂₆H₃₅NO₅F 460.2494, найдено 460.2496.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-*трет*-бутил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**49** [41, 66]. Выход 90%, белые кристаллы, т. пл. 64-66 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.52 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.76 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.79-0.84 (м, 1H, Ментил), 0.84 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.86-0.95 (м, 1H, Ментил), 1.22-1.38 (м, 3H, Ментил), 1.50-1.59 (м, 3H, Ментил), 1.54 (с, 9H, CO₂(CH₃)₃), 2.34-2.41 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.45-2.54 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.42-3.49 (м, 1H, H_{пирролидин}), 4.33 (д.д, 1H, Ментил, *J* 11.6, 6.6), 4.41-4.48 (м, 1H, H_{пирролидин}), 5.26 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.7), 5.49 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 10.4, 1.8), 6.04 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.8, 10.4), 6.29 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.8, 1.8), 7.25-7.33 (м, H_{арил}, 3H), 7.61-7.64 (м, 2H, H_{арил}).

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**50**. Выход 87%, белые кристаллы, т. пл. 110-112 °С, [α]_D²⁵ -54.3 (с 0.69, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.47 (д, 3H, Ментил, *J* 6.8), 0.65-0.97 (м, 10H, Ментил), 1.11-1.35 (м, 3H, Ментил), 1.54 (т, 2H, Ментил, *J* 12.9), 2.20 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 24.0, 12.3), 2.37 (д.т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 12.8, 6.5), 3.64-3.83 (м, 4H, H_{пирролидин}+CO₂CH₃), 4.31 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.2), 4.38 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.0, 6.8), 5.51 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.8), 5.55 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 9.9, 2.3), 6.05 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.6, 2.2), 6.15 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.7, 9.9), 7.14 (т, 2H, H_{арил}, *J* 8.7), 7.64 (д.д, 2H, H_{арил}, *J* 8.3, 5.6). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.47, 21.00, 22.23, 23.13, 25.73, 26.80, 28.92, 31.06, 33.96, 46.51, 49.09, 52.51, 59.16, 61.49, 74.45, 115.35, 128.70 (2C), 130.48 (2C), 131.97, 160.77, 164.55, 168.45, 172.55, 172.73. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₂₆H₃₅NO₅F 460.2494, найдено 460.2495.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-акрилоил-5-(2-метилфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**51** [46]. Выход 76%, белые кристаллы, т. пл. 78-80 °С, [α]_D²⁵ -26.2 (с 0.90, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ,

м.д.): 0.49 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.49-0.59 (м, 1H, Ментил), 0.74 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.76 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.83-0.93 (м, 2H, Ментил), 1.13-1.19 (м, 2H, Ментил), 1.25-1.35 (м, 2H, Ментил), 1.53-1.58 (м, 2H, Ментил), 2.44 (с, 3H, CH_3) 2.40-2.46 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.66-2.75 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.54-3.60 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.85 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.33-4.39 (м, 1H, Ментил), 4.54 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 10.0, 7.3), 5.56-5.67 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 5.51 (д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 9.2), 5.87 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.6, 10.3), 6.29 (д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.6), 7.08 (д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 7.5), 7.16 (т, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 7.5), 7.23 (т, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 7.5), 7.94 (д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 7.5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.01, 19.99, 20.76, 21.80, 23.09, 25.73, 29.66, 31.09, 33.39, 39.85, 46.57, 49.05, 52.41, 58.72, 59.29, 75.21, 127.06, 127.49, 128.13, 128.39, 129.23, 130.40, 134.87, 137.03, 168.74, 171.95, 174.61. Найдено, %: С 71.24, Н 8.43, N 3.34. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_5$, %: С 71.18, Н 8.19, N 3.07.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-акрилоил-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**52** [41]. Выход 87%, белые кристаллы, т. пл. 70-72 °С, $[\alpha]_D^{25} +32.5$ (с 1.00, MeOH). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.48 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.71-0.77 (м, 1H, Ментил), 0.74 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.81 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.84-0.93 (м, 1H, Ментил), 1.15-1.40 (м, 4H, Ментил), 1.50-1.58 (м, 2H, Ментил), 2.15-2.25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.35-2.41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.72 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.72-3.79 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 4.32 (т.д, 1H, Ментил, J 11.0, 4.3), 4.38 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 11.0, 7.8), 5.49 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 9.0), 5.55 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 2.6), 6.06 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.6, 2.6), 6.14 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.6, 10.0), 7.50-7.57 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 16.01, 20.70, 21.91, 23.05, 25.81, 28.65, 31.19, 33.96, 40.76, 46.67, 49.93, 52.48, 59.14, 62.31, 75.36, 122.66, 127.36, 129.71, 129.84 (2C), 131.79 (2C), 137.23, 165.27, 167.93, 172.03. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BrNO}_5$ 521.1620, найдено 521.1625.

(2*S*,4*S*,5*R*)-4-*трет*-Бутил-2-метил-1-акрилоил-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**54** [40]. Выход 65%, белые кристаллы, т. пл. 70-72 °С, $[\alpha]_D^{25} -7.3$ (с 1.25, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.17 (с, 9H, COO^tBu), 2.34-2.46 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.37-3.46 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.84 (с, 3H, COOMe), 4.41 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 11.0, 7.2), 5.20 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.9), 5.54 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.4,

7.2), 5.97-6.06 (м, 1H, CH=CH₂), 6.30-6.36 (м, 1H, CH=CH₂), 7.47 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.55 (м, 2H, H_{арил}).

(2*R*,4*R*,5*S*)-4-*трет*-Бутил-2-метил-1-акрилоил-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**54** [40]. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 70-72 °С, $[\alpha]_D^{25} +7.2$ (с 1.15, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.17 (с, 9H, COO'Bu), 2.34-2.46 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.37-3.46 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.84 (с, 3H, COOMe), 4.41 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.0, 7.2), 5.20 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.9), 5.54 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 10.4, 7.2), 5.97-6.06 (м, 1H, CH=CH₂), 6.30-6.36 (м, 1H, CH=CH₂), 7.47 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.55 (м, 2H, H_{арил}).

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**55** [40]. Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 144-146 °С, $[\alpha]_D^{21} +84.6$ (с 1.10, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.14 (с, 9H, COO'Bu), 1.82-1.87 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.07-2.17 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.12-3.17 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.60 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.66 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.69-3.83 (м, 2H, H_{пирролидин}), 4.16 (д.д, 1H, *J* H_{пирролидин}, 11.5, 6.8), 5.69 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 9.5, 2.8), 5.79 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.8), 5.94 (д, 1H, CH=CH₂, *J* 8.6), 6.10-6.17 (м, 2H, CH=CH₂), 7.45 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.52-7.54 (м, 2H, H_{арил}), 7.58 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.67-7.69 (м, 2H, H_{арил}).

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**55** [40]. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 144-146 °С, $[\alpha]_D^{21} -83.4$ (с 1.25, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.14 (с, 9H, COO'Bu), 1.82-1.87 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.07-2.17 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.12-3.17 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.60 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.66 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.69-3.83 (м, 2H, H_{пирролидин}), 4.16 (д.д, 1H, *J* H_{пирролидин}, 11.5, 6.8), 5.69 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 9.5, 2.8), 5.79 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.8), 5.94 (д, 1H, CH=CH₂, *J* 8.6), 6.10-6.17 (м, 2H, CH=CH₂), 7.45 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.52-7.54 (м, 2H, H_{арил}), 7.58 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.67-7.69 (м, 2H, H_{арил}).

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-1-пропионилпирролидин-3-

карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**56**. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 138-140 °С., $[\alpha]_D^{21} +74.0$ (с 1.17, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.13 (с, 9H, COO'Bu), 1.57-1.64 (м, 1H, H_{пирролидин}), 1.79-1.84 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.04-2.17 (м, 3H, COCH₂CH₃), 2.32-2.44 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.06-3.10 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.59 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.64 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.68-3.73 (м, 2H, H_{пирролидин}), 4.05 (д.д, 1H, J H_{пирролидин}, 11.4, 6.7), 5.76 (д, 1H, H_{пирролидин}, J 8.3), 7.44 (д, 2H, H_{арил}, J 8.3), 7.54 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5), 7.58 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5), 7.68 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5). ЯМР ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.26, 26.51, 27.13, 27.28, 28.63, 29.11, 47.15, 49.63, 51.88, 51.94, 58.39, 59.07, 60.10, 60.71, 81.00, 120.81, 121.45, 128.94(2C), 130.19(2C), 131.09(2C), 131.19(2C), 138.42, 139.13, 167.05, 167.62, 171.83, 172.39, 172.42. HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₃₃H₃₇⁷⁹Br₂N₂O₈ 751.1048, найдено 751.1115.

(1R,4R,5S)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2R,3S,5S)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-1-пропионилпирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**56**. Выход 71%, белые кристаллы, т. пл. 138-140 °С, $[\alpha]_D^{21} +72.3$ (с 1.38, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.13 (с, 9H, COO'Bu), 1.57-1.64 (м, 1H, H_{пирролидин}), 1.79-1.84 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.04-2.17 (м, 3H, COCH₂CH₃), 2.32-2.44 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.06-3.10 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.59 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.64 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.68-3.73 (м, 2H, H_{пирролидин}), 4.05 (д.д, 1H, J H_{пирролидин}, 11.4, 6.7), 5.76 (д, 1H, H_{пирролидин}, J 8.3), 7.44 (д, 2H, H_{арил}, J 8.3), 7.54 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5), 7.58 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5), 7.68 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5). ЯМР ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.26, 26.51, 27.13, 27.28, 28.63, 29.11, 47.15, 49.63, 51.88, 51.94, 58.39, 59.07, 60.10, 60.71, 81.00, 120.81, 121.45, 128.94(2C), 130.19(2C), 131.09(2C), 131.19(2C), 138.42, 139.13, 167.05, 167.62, 171.83, 172.39, 172.42. HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₃₃H₃₇⁷⁹Br₂N₂O₈ 751.1048, найдено 751.1120.

(1S,4S,5R)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2S,3R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**57**. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 139-141 °С, $[\alpha]_D^{21} + 70.9$ (с 1.60, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.37-0.48 (м, 2H, H_{циклопропил}), 0.64-0.77 (м, 2H, H_{циклопропил}), 1.13 (с, 9H, COO'Bu), 1.38-1.41 (м,

1H, H_{пирролидин}), 1.78-1.83 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.05-2.17 (м, 3H, H_{пирролидин}), 2.31-2.36 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.14-3.28 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.60 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.62 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.72-3.76 (м, 1H, H_{пирролидин}), 4.06 (д.д, 1H, J H_{пирролидин}, 11.3, 6.5), 5.81 (д, 1H, H_{пирролидин}, J 8.8), 5.98 (д, 1H, H_{пирролидин}, J 8.5), 7.52-7.55 (м, 2H, H_{арил}), 7.58 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5), 7.59 (д, 2H, H_{арил}, J 8.3), 7.69 (д, 2H, H_{арил}, J 8.3). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.74, 8.09, 12.44, 27.13, 27.30, 28.64, 29.24, 47.09, 49.64, 51.82, 51.94, 58.52, 59.08, 60.13, 60.72, 80.99, 120.70, 121.43, 129.05(2C), 130.19(2C), 131.05(2C), 131.11(2C), 138.44, 139.56, 167.16, 167.64, 171.83, 172.21, 172.27. HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₃₄H₃₉⁷⁹Br₂N₂O₈ 763.1053, найдено 763.1162.

(2R,4R,5S)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2R,3S,5S)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**57**. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 140-142 °C, [α]_D²¹ -70.0 (с 1.55, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.37-0.48 (м, 2H, H_{циклопропил}), 0.64-0.77 (м, 2H, H_{циклопропил}), 1.13 (с, 9H, COO^tBu), 1.38-1.41 (м, 1H, H_{пирролидин}), 1.78-1.83 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.05-2.17 (м, 3H, H_{пирролидин}), 2.31-2.36 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.14-3.28 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.60 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.62 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.72-3.76 (м, 1H, H_{пирролидин}), 4.06 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, J 11.3, 6.5), 5.81 (д, 1H, H_{пирролидин}, J 8.8), 5.98 (д, 1H, H_{пирролидин}, J 8.5), 7.52-7.55 (м, 2H, H_{арил}), 7.58 (д, 2H, H_{арил}, J 8.5), 7.59 (д, 2H, H_{арил}, J 8.3), 7.69 (д, 2H, H_{арил}, J 8.3). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.74, 8.09, 12.44, 27.13, 27.30, 28.64, 29.24, 47.09, 49.64, 51.82, 51.94, 58.52, 59.08, 60.13, 60.72, 80.99, 120.70, 121.43, 129.05(2C), 130.19(2C), 131.05(2C), 131.11(2C), 138.44, 139.56, 167.16, 167.64, 171.83, 172.21, 172.27. HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₃₄H₃₉⁷⁹Br₂N₂O₈ 763.1053, найдено 763.1168.

4-((1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2S,4S,5R)-1-((2S,3R,5R)-1-акрилоил-2-(2-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**65**. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 98-100 °C, [α]_D²⁵ +37.6 (с 0.88, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.57 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.69-1.01 (м, 10H, Ментил), 1.16-1.31 (м, 3H, Ментил), 1.90-1.98 (м, 2H, Ментил), 2.01-2.20 (м, 2H, H_{пирролидин}), 2.62 (д.т, 1H,

$H_{\text{пирролидин}}$, J 11.9, 7.6), 2.15-2.25 (м, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$), 2.35-2.41 (м, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$), 2.97-3.07 (м, 2H, $H_{\text{пирролидин}}$), 3.72 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.72-3.79 (м, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_3 + H_{\text{пирролидин}}$), 4.32 (т.д, 1H, Ментил, J 11.0, 4.3), 4.38 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 11.0, 7.8), 5.49 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 9.0), 5.55 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 10.0, 2.6), 6.06 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.6, 2.6), 6.14 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.6, 10.0), 7.50-7.57 (м, 4H, $H_{\text{арил}}$), 7.60-7.64 (м, 2H, $H_{\text{арил}}$), 7.67-7.69 (м, 2H, $H_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 16.73, 20.99, 22.24, 23.36, 26.10, 28.99, 30.93, 33.76, 34.01, 45.39, 46.64, 48.19, 52.17, 52.47, 54.88, 58.87, 58.93, 61.58, 74.58, 99.99, 115.65, 125.06, 127.47, 129.42, 129.63, 129.92, 130.62, 130.70, 132.43, 137.23, 168.39, 171.23, 171.64, 173.55. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_2^{35}\text{ClF}$ 725.2999, найдено 725.2965.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-2-(3-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**66**. Выход 75%, белые кристаллы, т. пл. 98-100 °С, $[\alpha]_D^{25} +34.9$ (с 0.83, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.48 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.67-0.96 (м, 11H, Ментил), 1.18-1.34 (м, 2H, Ментил), 1.42-1.61 (м, 4H, Ментил), 1.81 (д.т, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 12.6, 6.4), 2.02-2.23 (м, 2H, Ментил), 2.02-2.23 (м, 2H, Ментил), 2.35 (д.т, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 12.9, 6.6), 3.11 (д.д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 12.4, 8.5, 6.6), 3.12 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.64 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.72 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 11.3, 6.8), 3.76-3.85 (м, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$), 4.13 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 11.4, 6.7), 4.39 (т.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 11.0, 4.5), 5.60 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 10.0, 2.6), 5.89 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.5), 5.98 (д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 8.6), 6.09 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.7), 6.16 (д.д, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, J 16.7, 10.0), 7.16 (т.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 8.4, 2.2), 7.26-7.32 (м, 2H, $H_{\text{арил}}$), 7.32-7.46 (м, 2H, $H_{\text{арил}}$), 7.52 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 9.9, 1.5), 7.56 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 8.0), 7.78 (с, 1H, $H_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 16.30, 21.11, 22.27, 25.61, 29.03, 29.56, 30.79, 30.92, 31.91, 32.12, 33.97, 46.50, 47.51, 48.99, 52.54, 59.09, 59.42, 60.25, 61.00, 74.57, 115.50, 115.56, 125.90, 127.51, 128.05, 128.99, 130.74, 133.50, 143.07, 164.02, 164.45, 167.45, 167.55, 168.42, 172.22, 172.63. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{O}_8\text{N}_2^{35}\text{ClF}$ 725.2999, найдено 725.3001.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-2-(4-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-

карбонил)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**67**. Выход 90%, белые кристаллы, т. пл. 98-100 °С, $[\alpha]_D^{25} +37.2$ (с 0.66, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.44 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.67-0.93 (м, 12H, Ментил), 1.17-1.32 (м, 4H, Ментил), 1.41-1.52 (м, 4H, Ментил), 1.79 (д.т, 1H, Ментил, *J* 12.5, 6.1), 2.08 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 24.3, 12.3), 2.16 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 24.2, 12.6), 2.33 (д.т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 12.9, 6.7), 3.07 (д.д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 12.8, 8.6, 6.4), 3.58 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.63 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.74 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.5, 6.7), 4.36 (т.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 10.8, 4.2), 5.57 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 10.1, 2.3), 5.88 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.7), 5.99 (д, 1H, CH=CH₂, *J* 8.4), 6.07 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.7, 2.3), 6.16 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.7, 10.1), 7.14 (т, 2H, H_{арил}, *J* 8.8), 7.37 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.51 (д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.73 (д.д, 2H, H_{арил}, *J* 8.6, 5.6). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.21, 21.09, 22.25, 22.87, 25.37, 28.90, 31.08, 33.04, 46.47, 47.60, 49.39, 52.43, 58.95, 59.47, 60.07, 60.83, 74.45, 115.43, 115.63, 128.76, 128.89, 129.15, 130.44, 132.63, 135.45, 139.58, 164.15, 167.43, 168.56, 172.34, 172.85. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₃₉H₄₇O₈N₂³⁵ClF 725.2999, найдено 725.2997.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-2-(2-метилфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-метилфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**68**. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 100-101 °С, $[\alpha]_D^{25} +40.2$ (с 0.89, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.58 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.70-1.00 (м, 10H, Ментил), 1.17-1.31 (м, 4H, Ментил), 1.90-1.97 (м, 2H, Ментил), 2.01-2.21 (м, 2H, H_{пирролидин}), 2.30 (с, 3H, ArCH₃), 2.48 (с, 3H, ArCH₃), 2.62 (д.т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.9, 7.6), 2.97-3.07 (м, 1H, Ментил), 1.15-1.40 (м, 4H, Ментил), 1.50-1.58 (м, 2H, Ментил), 2.15-2.25 (м, 1H, H_{пирролидин}), 2.35-2.41 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.73 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.72-3.79 (м, 1H, H_{пирролидин}), 4.30 (т.д, 1H, Ментил, *J* 11.0, 4.3), 4.35 (д.д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.0, 7.8), 5.53 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 9.0), 5.60 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 10.0, 2.6), 6.08 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.6, 2.6), 6.14 (д.д, 1H, CH=CH₂, *J* 16.6, 10.0), 7.51-7.58 (м, 4H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.73, 19.59, 21.71, 20.99, 22.24, 23.36, 26.10, 28.99, 30.93, 33.76, 34.01, 45.39, 46.64, 48.19, 52.17, 52.47, 54.88, 58.87, 58.93, 61.58, 74.58, 99.99, 115.65, 115.85, 125.06, 127.47, 129.42, 129.63, 129.92, 130.62, 130.70, 132.43, 137.23, 168.40,

171.24, 171.65, 172.55. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}O_8N_2$ 701.3757, найдено 701.3767.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**69**. Выход 78%, белый порошок, т. пл. 110-112 °С, $[\alpha]_D^{25} +40.6$ (с 0.93, MeOH). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.58 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.70-1.00 (м, 9H, Ментил), 1.17-1.31 (м, 13H, Ментил+ tBu), 1.90-1.97 (м, 2H, Ментил), 2.19-2.23 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}$), 2.30-2.36 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.01-3.12 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.59 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.75 (д.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 11.1, 6.8), 3.79-3.88 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.93 (д.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 11.5, 6.7), 4.39 (т.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 11.0, 4.3), 5.55 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 9.0), 5.86 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.6), 5.95 (д, 1H, $CH=CH_2$, J 8.4), 6.10 (д.д, 1H, $CH=CH_2$, J 16.7, 2.6), 6.18 (д.д, 1H, $CH=CH_2$, J 16.7, 9.7), 7.23-7.35 (м, 4H, $N_{\text{арил}}$), 7.59 (д, 1H, $N_{\text{арил}}$, J 8.4), 7.70-7.77 (м, 2H, $N_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 16.36 (3C), 20.43, 21.15, 22.29, 22.99, 25.55, 28.06(3C), 30.40, 33.35, 40.00, 45.80, 46.56, 47.49, 49.30, 51.60, 52.28, 58.54, 59.43, 60.03, 60.94, 74.37, 81.01, 126.63 (2C), 127.31, 127.97(2C), 128.39(2C), 128.60(2C), 129.40(2C), 139.33, 140.49, 164.47, 167.49, 168.62, 170.76, 172.26. Найдено, %: C 70.60, H 7.48, N 4.07. Вычислено для $C_{42}H_{54}N_2O_8$, %: C 70.56, H 7.61, N 3.92.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**70**. Выход 78%, белый порошок, т. пл. 110-112 °С, $[\alpha]_D^{25} -26.8$ (с 1.00, $CHCl_3$). 1H ЯМР DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.48 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.67-0.96 (м, 10H, Ментил), 1.18-1.34 (м, 3H, Ментил), 1.42-1.61 (м, 2H, Ментил), 1.90-1.97 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}$ +Ментил), 2.07-2.23 (м, 2H, $N_{\text{пирролидин}}$), 2.34-2.40 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.07-3.14 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.61 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.66 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.76-3.80 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 3.84-3.91 (м, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$), 4.13 (д.д, 1H, J 11.4, 6.8, $N_{\text{пирролидин}}$), 4.36-4.43 (м, 1H, Ментил), 5.59 (д.д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 9.8, 2.6), 5.88 (д, 1H, $N_{\text{пирролидин}}$, J 8.7), 5.98 (д, 1H, $CH=CH_2$, J 8.5), 6.09 (д.д, 1H, $CH=CH_2$, J 16.8, 2.6), 6.19 (д.д, 1H, $CH=CH_2$, J 16.8, 9.8), 7.15-7.74 (м,

8H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 15.54, 20.39, 21.58, 22.20, 24.88, 28.30, 28.77, 30.39, 33.26, 40.06, 45.75, 46.91, 48.69, 51.72 (2C), 58.27, 58.84, 59.47, 60.23, 73.82, 120.65, 121.45, 128.16, 128.39, 128.81 (2C), 129.85 (2C), 130.95 (2C), 137.92, 139.27, 163.74, 166.73, 167.78, 170.56, 171.94. HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₃₉H₄₇⁷⁹Br₂N₂O₈ 830.5991, найдено 830.5978.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-(2-бромфенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-(2-хлорфенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**75**. Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 105-106 °C, [α]_D²⁵ -10.8 (с 1.10, CH₂Cl₂). HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₅₂H₆₁O₁₁N₃⁷⁹Br³⁵ClF 1036.3157, найдено 1036.3155.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-(3-бромфенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-(3-хлорфенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**76**. Выход 92%, белые кристаллы, т. пл. 105-106 °C, [α]_D²⁵ -8.7 (с 0.61, CH₂Cl₂). HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₅₂H₆₁O₁₁N₃⁷⁹Br³⁵ClF 1036.3157, найдено 1036.3156.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-(4-бромфенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-(4-хлорфенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**77**. Выход 92%, белые кристаллы, т. пл. 105-106 °C, [α]_D²⁵ -17.2 (с 0.71, CH₂Cl₂). HRMS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₅₂H₆₁O₁₁N₃⁷⁹Br³⁵ClF 1036.3157, найдено 1036.3153.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-

фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**82**. Выход 76%, белые кристаллы, т. пл. 150-151 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -10.2 (с 0.81, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₉₁H₁₀₁O₂₀N₆ 1597.7, найдено 1597.7.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**84**. Выход 87%, белые кристаллы, т. пл. 155-157 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -8.4 (с 0.97, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₀₄H₁₁₄O₂₃N₇ 1829.8, найдено 1829.1.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**88**. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 167-169 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -7.6 (с 0.37, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₁₇H₁₂₇O₂₆N₈ 2060.9, найдено 2060.2.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-акрилоил-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-

карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**89**. Выход 65%, белые кристаллы, т. пл. 178-180 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -4.5 (с 0.37, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₃₀H₁₃₉O₂₉N₉ 2291.0, найдено 2291.2.

(*S*)-4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил 1-акрилоил-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]-азепин-2,4-дикарбоксилат **127**. Выход 15%, желтые кристаллы, т. пл. 100-120 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.86-0.89 (м, 1H, Ментил), 0.93 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 1.00-1.19 (м, 3H, Ментил), 1.47 (с, 3H, CH₃), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.72 (д, 1H, Ментил, *J* 10.7), 1.94 (т.д.д, 1H, Ментил, *J* 13.5, 10.8, 4.4), 2.03-2.12 (м, 1H, Ментил), 2.75 (д, 1H, CH₂, *J* 17.7), 3.36 (д, 1H, CH₂, *J* 17.6), 3.75 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.81(т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 5.47 (д.д, 1H, CH₂=CH, *J* 10.3, 1.9), 5.76 (д.д., 1H, CH₂=CH, *J* 16.8, 10.4), 6.28 (д.д, CH₂=CH, *J* 16.8, 1.8), 7.22 (д, 1H, H_{арил}, *J* 7.1), 7.35-7.44 (м, 3H, H_{арил}), 7.64 (с, 1H, CH=C). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 13.70, 15.90, 20.46, 21.63, 22.23, 22.95, 25.82, 31.00, 31.16, 33.81, 35.34, 40.48, 46.60, 51.99, 74.87, 127.86, 128.36, 128.96, 130.30, 131.16, 133.96, 134.82, 137.14, 166.34, 169.59, 172.28. Найдено, %: С 71.43, Н 8.00, N 3.19. Вычислено для C₂₇H₃₃NO₅, %: С 71.50, Н 7.78, N 3.09.

(2*S*)-4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил 1-акрилоил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (-)-**129**. Выход 67%, т. пл. 140-142 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -71.6 (с 1.13, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.88-0.90 (м, 3H, Ментил), 0.93 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 1.00-1.19 (м, 5H, Ментил), 1.48 (с, 3H, CH₃), 1.49-1.56 (м, 3H, Ментил), 1.72 (д, 1H, Ментил, *J* 10.7), 2.00-2.10 (м, 2H, CH₂), 2.54 (т.д, 1H, CH₂, *J* 13.7, 3.8), 2.60 (т.д, 1H, CH₂, *J* 13.7, 9.5), 3.09 (д.д, 1H, CH, *J* 9.4, 3.4), 3.75 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.78 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.3), 5.46 (д.д, 1H, CH₂=CH, *J* 10.3, 1.9), 5.76 (д.д., 1H, CH₂=CH, *J* 17.0, 10.3),

6.21 (д,д, $\text{CH}_2=\text{CH}$, J 16.8, 1.9), 7.25-7.35 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.74, 16.03, 19.32, 20.72, 21.99, 22.53, 23.28, 26.00, 31.34, 34.12, 36.52, 39.83, 40.72, 46.85, 60.34, 61.56, 74.87, 127.79, 128.49, 129.37, 130.78, 133.44, 139.32, 165.01, 167.19, 172.99. Найдено, %: С 71.33, Н 8.25, N 3.28. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_5$, %: С 71.18, Н 8.19, N 3.07.

Общая методика реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения акриламидов мономерного/олигомерного производного 5-АРСА и азометиновых илидов, генерируемых из соответствующих енаминов. Получение дипептидов (-)-**53**, (-)-**58**, (-)-**63**, (+)-**53**, (+)-**64** (Схема 2.2, Таблица 2.4), (-)-**130** (Схема 2.13), трипептидов (-)-**71**, (-)-**74** (Таблица 2.7), тетрапептидов (-)-**78**, (-)-**80** (Таблица 2.9), и длинноцепочечных олигомеров (+)-**83**, (+)-**85**, (+)-**87**.

К раствору иминоэфира (11 ммоль) в 250 мл абсолютированного толуола последовательно добавляли соответствующий акриламид (10 ммоль) в присутствии катализатора $\text{AgOAc} \cdot 2\text{PPh}_3$ (2.07 г, 3 ммоль). Затем к реакционной смеси по каплям добавляли раствор Et_3N (2.10 мл, 1.51 г, 15 ммоль) в 30 мл толуола в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивался при комнатной температуре и при защите от света в течение 64-72 часов. Далее реакционную смесь фильтровали через Celite, фильтрат упаривали на ротаторном испарителе. Целевой продукт реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии сухого остатка на силикагеле с использованием градиентного элюирования этилацетат:гексан 6:1 → 1:2.

(2*S*,4*S*,5*R*)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**53** [40]. Выход 82%, белые кристаллы, т. пл. 96-98 °С, $[\alpha]_D^{21} +43.7$ (с 1.17, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.17 (с, 9H, $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$), 2.01-2.16 (м, 3H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.23-2.40 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.72-3.96 (м, 8H, $\text{H}_{\text{пирролидин}} + \text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.28 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 7.2), 4.42 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.3), 7.26-7.30 (м, 2H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.43 (д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 1.9), 7.54 (д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 1.9). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.72, 28.21, 34.25, 47.58, 49.96, 52.18, 52.34, 58.67, 59.98, 62.08, 66.34, 81.82, 122.18, 122.50,

129.07, 129.75, 131.63, 131.76, 136.72, 137.54, 167.15, 171.74, 171.95, 173.22. HPLC 99.3% *ee* определено на колонке Chiralcel OD-H column, гептан/ *i*-PrOH 80:20, 0.7 мл/мин, t_R (minor) 10.68 мин, t_R (major) 14.30 мин.

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-*трет*-Бутил 2-метил 5-(4-бромфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**53** [40]. Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 144-146 °С, $[\alpha]_D^{21}$ -83.4 (с 1.25, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.17 (с, 9H, CO₂(CH₃)₃), 2.01-2.16 (м, 3H, H_{пирролидин}), 2.23-2.40 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.72-3.96 (м, 8H, H_{пирролидин}+CO₂CH₃), 4.28 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.2), 4.42 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.3), 7.26-7.30 (м, 2H, H_{арил}), 7.43 (д, 1H, H_{арил}, *J* 1.9), 7.54 (д, 1H, H_{арил}, *J* 1.9). HPLC 99.7% *ee* определено на колонке Chiralcel OD-H column, гептан/ *i*-PrOH 80:20, 0.7 мл/мин, t_R (minor) 14.30 мин, t_R (major) 10.68 мин.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(2-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**58**. Выход 76%, белые кристаллы, т. пл. 98-100 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -37.6 (с 0.88, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 0.57 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.69-1.01 (м, 10H, Ментил), 1.16-1.31 (м, 2H, Ментил), 1.47-1.63 (м, 2H, Ментил), 1.90-1.98 (м, 1H, Ментил), 2.01-2.20 (м, 2H, H_{пирролидин}), 2.62 (д.т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 11.9, 7.6), 2.97-3.07 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.17 (т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.4), 3.59-3.70 (м, 7H, CO₂CH₃+H_{пирролидин}), 3.69-3.81 (м, 2H, H_{пирролидин}), 4.24 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.0), 4.71 (т, 1H, H_{пирролидин}, *J* 7.7), 5.23 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 8.6), 7.07-7.25 (м, 2H, H_{арил}), 7.27-7.42 (м, 4H, H_{арил}), 7.46 (д.д.д, 1H, H_{арил}, *J* 12.3, 7.8, 1.4). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 16.73, 20.99, 22.24, 23.36, 26.10, 28.99, 30.93, 33.76, 34.01, 45.39, 46.64, 48.19, 52.17, 52.47, 54.88, 58.87, 58.93, 61.58, 74.58, 99.99, 115.65, 115.85, 125.06, 127.47, 129.42, 129.63, 129.92, 130.62, 130.70, 132.43, 137.23, 168.39, 171.23, 171.64, 173.55. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₃₆H₄₅O₇N₂³⁵ClF 671.2894, найдено 671.2892.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(3-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**59**. Выход 80%, белые кристаллы, т.

пл. 105-107 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -22.6 (с 0.83, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.51 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.64-0.99 (м, 10H, Ментил), 1.20-1.34 (м, 2H, Ментил), 1.38-1.50 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 1.57 (т, 1H, Ментил, *J* 11.1), 1.81 (д.т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.7, 8.1), 1.91-2.07 (м, 2H, Ментил), 2.16 (т.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.8, 6.6), 2.73 (д.д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.6, 8.1, 6.6), 2.98 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.8, 7.6), 3.54-3.75 (м, 8H, CO₂CH₃+Н_{пирролидин}), 4.31 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.2), 4.52 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.6), 4.99 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.6), 7.04-7.18 (м, 1H, H_{арил}), 7.29-7.42 (м, 4H, H_{арил}), 7.42-7.78 (м, 2H, H_{арил}), 7.59 (с, 1H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 15.20, 16.47, 20.38, 21.07, 22.20, 23.12, 25.74, 25.81, 26.80, 28.48, 31.05, 33.11, 34.02, 46.19, 46.59, 46.81, 52.15, 52.48, 58.81, 59.19, 61.54, 64.02, 66.92, 74.54, 124.51, 126.27, 127.72, 127.94, 128.71, 129.06, 130.31, 130.57, 133.25, 168.10, 170.49, 171.60, 172.31, 173.71. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₃₆H₄₅O₇N₂³⁵ClF 671.2894, найдено 671.2890.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-хлорфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**60**. Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 119-120 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -13.6 (с 1.37, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.50 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.64-0.98 (м, 8H, Ментил), 1.20-1.33 (м, 2H, Ментил), 1.20-1.33 (м, 2H, Ментил), 1.32-1.46 (м, 2H, Ментил), 1.50-1.64 (м, 1H, Ментил), 1.83 (д.т, 1H, Ментил, *J* 12.7, 8.3), 1.91-2.07 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 2.10-2.21 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.64 (д.д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.1, 8.3, 6.5), 2.95 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 13.1, 8.3), 3.53-3.60 (м, 8H, CO₂CH₃+Н_{пирролидин}), 4.28 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.2), 4.46 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.5), 4.46 (д, 1H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.16 (т, 2H, H_{арил}, *J* 8.8), 7.36-7.48 (м, 4H, H_{арил}), 7.60 (д.д, 2H, H_{арил}, *J* 8.5, 5.5). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 16.40, 21.13, 22.23, 23.06, 25.73, 28.34, 31.04, 33.37, 33.97, 46.59, 46.95, 48.88, 52.15, 52.15, 52.42, 58.78, 59.21, 61.41, 64.32, 74.49, 115.37, 115.58, 128.50, 129.61, 130.56, 130.63, 132.43, 134.87, 139.49, 161.21, 163.65, 168.17, 171.74, 172.29, 173.74. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₃₆H₄₅O₇N₂³⁵ClF 671.2894, найдено 671.2900.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(2-метилфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(2-метилфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**61**. Выход 78%, белые кристаллы,

т. пл. 163-165 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -30.2 (с 0.45, MeOH). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.37 (к, 1H, Ментил, J 12.1), 0.46 (д, 3H, Ментил, J 6.8), 0.67-0.73 (м, 1H, Ментил), 0.71 (д, 3H, Ментил, J 6.5), 0.74 (д, 3H, Ментил, J 7.0), 0.80-0.89 (м, 2H, Ментил), 1.05-1.08 (м, 1H, Ментил), 1.23-1.32 (м, 1H, Ментил), 1.47-1.53 (м, 1H, Ментил), 1.90-1.97 (м, 1H, Ментил), 2.06-2.08 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.31 (с, 3H, ArCH_3), 2.42-2.46 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.47 (с, 3H, ArCH_3), 2.70-2.74 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.78-2.88 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.63-3.68 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.67 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.95 (т, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.3), 4.07-4.13 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 4.44-4.52 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 7.09-7.18 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.21-7.30 (м, 3H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.75-7.77 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 16.23, 19.59, 20.53, 21.71, 22.88, 25.40, 28.64, 30.46, 33.54, 34.00, 39.17, 45.45, 46.06, 46.18, 47.72, 51.78, 51.93, 58.25, 58.80 (2C), 61.69, 74.07, 125.81, 125.94, 126.10, 126.24, 127.62, 127.72, 130.37, 130.48, 134.97, 135.28, 136.27, 136.83, 168.47, 171.55, 172.59, 173.28. Найдено, %: С 70.56, Н 7.79, N 4.33. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7$, %: С 70.56, Н 7.79, N 4.33.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**62**. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 98-100 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -21.0 (с 1.07, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.54 (д, 3H, Ментил, J 6.7), 0.74-0.96 (м, 11H, Ментил), 1.26-1.36 (м, 3H, Ментил), 1.48 (с, 9H, $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$), 1.60-1.63 (м, 2H, Ментил), 2.00-2.18 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.40-2.45 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.90-2.93 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.77 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.85 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.9, 5.7), 4.34-4.41 (м, 3H, Ментил+ $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 7.29-7.36 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.41-7.49 (м, 6H, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.37, 20.34, 20.92, 23.34, 25.95, 26.00, 28.18(3C), 31.29, 34.14, 34.90, 40.77, 46.94, 47.90, 49.29, 51.49, 52.32, 58.79, 58.84, 62.35, 67.24, 75.07, 127.63 (2C), 128.23, 128.45 (3C), 128.60 (2C), 128.82 (2C), 137.71, 138.57, 167.94 (2C), 172.00, 172.10. Найдено, %: С 71.00, Н 7.87, N 4.11. Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7$, %: С 70.88, Н 7.93, N 4.24.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-*трет*-бутил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**63**. Выход 74%, белые кристаллы, т. пл.

99-101°C, $[\alpha]_D^{25}$ -24.0 (с 0.87, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.51 (д, 3H, CH_3 , Ментил, J 6.9), 0.72-0.98 (м, 9H, Ментил), 1.20-1.34 (м, 3H, Ментил), 1.48 (с, 9H, $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$), 1.54-1.64 (м, 3H, Ментил), 2.00-2.11 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.19-2.27 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.34-2.41 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.95 (д.д.д, 1H, J 7.6, 4.4, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.71 (д.д, 1H, J 8.8, 7.2, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.77 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.81 (д.д, 1H, J 7.3, 10.3, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 4.33-4.41 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}+\text{Ментил}$), 7.29-7.36 (м, 4H, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.43-7.45 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.52 (д, 2H, J 6.5, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.77, 20.44, 21.50, 22.75, 25.31, 26.31, 27.48(3C), 30.76, 33.18, 33.55, 40.22, 46.39, 46.48, 48.26, 51.60, 52.17, 58.66, 62.79, 65.92, 74.35, 127.02 (2C), 127.83, 128.08 (3C), 128.14 (2C), 128.35 (2C), 136.57, 139.90, 167.73 (2C), 172.39, 173.20. Найдено, %: С 70.76, Н 8.00, N 4.23. Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7$, %: С 70.88, Н 7.93, N 4.24.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(4-бромфенил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**64**. Выход 69%, белые кристаллы, т. пл. 110-108 °С, $[\alpha]_D^{25}+2.6$ (с 1.13, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.50 (д, 3H, Ментил, J 6.8), 0.67-0.78 (м, 2H, Ментил), 0.80 (д, 3H, Ментил, J 6.8), 0.84-0.95 (м, 1H, Ментил), 1.17-1.39 (м, 3H, Ментил), 1.52-1.63 (м, 3H, Ментил), 2.01-2.20 (м, 3H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.27-2.40 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.86-2.91 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.74 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.75-3.78 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.76 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.83 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 10.6, 7.0), 4.25-4.31 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 4.38 (т.д, 1H, Ментил, J 10.8, 4.2), 4.49 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.2), 7.30 (д, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 8.3), 7.41 (с, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.53 (д, 2H, $\text{H}_{\text{арил}}$, J 8.3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.95, 20.84, 21.90, 22.99, 25.76, 28.16, 31.14, 33.95, 34.11, 40.72, 46.78, 47.43, 49.16, 52.21, 52.36, 58.63, 59.94, 61.97, 66.29, 75.22, 122.22, 122.69, 129.12 (2C), 129.77 (2C), 131.72 (2C), 131.75 (2C), 136.44, 137.34, 167.64, 171.82, 171.87, 173.15. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{N}_2^{79}\text{Br}_2$ 774.1510, найдено 774.1522.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(2-хлорфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(2-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**71**. Выход 71%, белые кристаллы, т.

пл. 130-132 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -32.0 (с 1.20, CH₂Cl₂). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.55-0.61 (м, 4Н, Ментил), 0.67-0.71 (м, 2Н, Ментил), 0.78-0.82 (м, 1Н, Ментил), 1.26-1.36 (м, 3Н, Ментил), 1.45 (д.д.д, 1Н, Ментил, *J* 12.6, 6.7, 6.5), 1.55-1.62 (м, 4Н, Ментил), 1.80 (д.д.д, 1Н, Ментил, *J* 12.5, 9.8, 7.4), 1.83-1.89 (м, 1Н, Ментил), 2.20-2.25 (м, 1Н, Н_{пирролидин}), 2.45 (т.д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 10.8, 7.0), 2.86-2.90 (м, 2Н, Н_{пирролидин}), 3.36-3.38 (м, 1Н, Н_{пирролидин}), 3.56 (с, 3Н, CO₂CH₃), 3.60 (с, 3Н, CO₂CH₃), 3.63 (с, 3Н, CO₂CH₃), 3.75 (д.д.д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 11.0, 8.9, 7.4), 4.01-4.04 (м, 1Н, Н_{пирролидин}), 4.35 (т.д, 1Н, Ментил, *J* 10.9, 4.1), 4.56 (д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 7.7), 5.62 (д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 8.4), 5.76 (д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 8.7), 7.13 (т.д, 2Н, Н_{арил}, *J* 7.6, 1.7) 7.23 (т.д, 2Н, Н_{арил}, *J* 7.7, 1.2), 7.28-7.37 (м, 4Н, Н_{арил}), 7.39-7.41 (м, 1Н, Н_{арил}), 7.42-7.45 (м, 2Н, Н_{арил}), 7.54-7.56 (м, 2Н, Н_{арил}), 7.88 (т.д, 1Н, Н_{арил}, *J* 7.7, 1.5) 8.03 (д.д, 1Н, Н_{арил}, *J* 7.3, 2.1). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₄₉H₅₇O₁₀N₃⁷⁹Br³⁵ClF 980.2894, найдено 980.2897.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(3-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(3-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**72**. Выход 87%, белые кристаллы, т. пл. 131-133 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -23.7 (с 0.73, CH₂Cl₂). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.55-0.61 (м, 4Н, Ментил), 0.68-0.71 (м, 2Н, Ментил), 0.78-0.82 (м, 1Н, Ментил), 1.26-1.36 (м, 3Н, Ментил), 1.45 (д.д.д, 1Н, Ментил, *J* 12.6, 6.7, 6.5), 1.55-1.62 (м, 4Н, Ментил), 1.83 (д.д.д, 1Н, Ментил, *J* 12.5, 9.9, 7.4), 1.85-1.89 (м, 1Н, Ментил), 2.20-2.25 (м, 1Н, Н_{пирролидин}), 2.45 (т.д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 10.8, 7.4), 2.86-2.90 (м, 2Н, Н_{пирролидин}), 3.36-3.38 (м, 1Н, Н_{пирролидин}), 3.57 (с, 3Н, CO₂CH₃), 3.64 (с, 3Н, CO₂CH₃), 3.67 (с, 3Н, CO₂CH₃), 3.75 (д.д.д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 11.0, 8.9, 7.4), 4.01-4.04 (м, 1Н, Н_{пирролидин}), 4.34 (т.д, 1Н, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 4.79 (д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 8.7), 5.88 (д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 8.5), 6.12 (д, 1Н, Н_{пирролидин}, *J* 8.7), 6.96 (т, 1Н, Н_{арил}, *J* 7.8), 7.12-7.24 (м, 2Н, Н_{арил}), 7.31-7.47 (м, 6Н, Н_{арил}), 7.51-7.62 (м, 4Н, Н_{арил}), 7.83 (с, 1Н, Н_{арил}). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₄₉H₅₇O₁₀N₃⁷⁹Br³⁵ClF 980.2894, найдено 980.3051.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-хлорфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-фторфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**73**. Выход 83%, белые кристаллы, т. пл. 134-136 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -16.1° (с 1.06, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.46-0.59 (м, 4H, Ментил), 0.73-0.94 (м, 10H, Ментил), 1.22-1.37 (м, 3H, Ментил), 1.49-1.59 (м, 4H, Ментил), 1.66 (д.д.д, 1H, Ментил, *J* 12.9, 6.7, 6.5), 1.72 (д.т, 1H, Ментил, *J* 12.5, 7.1), 1.91 (д.д.д, 1H, Ментил, *J* 12.5, 9.7, 8.3), 1.95-2.01 (м, 1H, Ментил), 2.20-2.24 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.37 (д.д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.6, 6.5, 6.4), 2.84 (д.д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 12.1, 8.3, 6.5), 3.20 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 11.3, 6.9), 3.55 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.60-3.52 (м, 5H, Н_{пирролидин}), 3.64 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.89 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 10.8, 6.9), 4.42 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.6), 4.67 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.5), 5.67 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.5), 6.05 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.5), 7.22-7.31 (м, 6H, Н_{арил}), 7.43 (д, 2H, Н_{арил}, *J* 8.7), 7.63 (д, 2H, Н_{арил}, *J* 8.7), 7.77 (д, 2H, Н_{арил}, *J* 8.7, 5.5). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₄₉H₅₇O₁₀N₃⁸¹Br³⁵ClF 982.3051, найдено 982.3053.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**74**. Выход 85%, белые кристаллы, т. пл. 140-142 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -5.1 (с 0.70, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.52 (д, 3H, Ментил, *J* 6.8), 0.79 (д, 3H, Ментил, *J* 6.8), 0.74-0.93 (м, 5H, Ментил), 1.25-1.34 (м, 3H, Ментил), 1.38-1.46 (м, 10H, Ментил + CO₂(CH₃)₃), 1.62-1.76 (м, 4H, Ментил), 1.96-2.04 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.26-2.33 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 2.36-2.43 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 2.65-2.71 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.93-2.97 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.32-3.39 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.65-3.70 (м, 5H, Н_{пирролидин}), 3.72-3.78 (м, 4H, CO₂CH₃+Н_{пирролидин}), 3.84 (д.д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 9.2, 6.3), 4.34 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.6), 4.51 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.4, 4.0), 4.61 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.6), 5.08 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.2), 7.33-7.44 (м, 13H, Н_{арил}), 7.61-7.63 (м, 2H, Н_{арил}). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 15.98, 20.62, 21.85, 22.50, 25.12, 28.03 (3C), 29.04, 30.67, 30.92, 33.37, 33.54, 40.26, 46.13, 46.42, 46.96, 48.98, 51.69, 51.81, 58.23, 58.98, 59.13, 60.47, 61.19, 63.21, 74.03, 126.86 (3C), 126.97

(2C), 127.49 (2C), 127.53 (2C), 127.64 (2C), 128.08 (2C), 128.17 (2C), 128.40 (2C), 138.79, 139.35, 141.04, 166.94, 168.20, 171.27, 171.57, 171.68, 173.32. Найдено, %: С 69.87, Н 7.38, N 4.50. Вычислено для C₅₂H₆₅N₃O₁₀, %: С 70.01, Н 7.34, N 4.71.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(2-фторфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(2-хлорфенил)-1-((2*R*, 3*S*, 5*S*)-2-(2-бромфенил)-1-((2*S*, 3*R*, 5*R*)-2-(2-йодфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**78**. Выход 72%, белые кристаллы, т. пл. 130-132 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -11.3 (с 0.64, CH₂Cl₂). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₆₂H₆₉O₁₃N₄⁷⁹Br³⁵ClFI 1338.2663, найдено 1338.2660.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(3-фторфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(3-хлорфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(3-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(3-йодфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**79**. Выход 76%, белые кристаллы, т. пл. 140-142°С, $[\alpha]_D^{25}$ -2.2 (с 0.68, CH₂Cl₂). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₆₂H₆₉O₁₃N₄⁷⁹Br³⁵ClFI 1338.2663, найдено 1338.2670.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-фторфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-хлорфенил)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-2-(4-бромфенил)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(4-йодфенил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-карбонил)пирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**80**. Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 139-141 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -3.4 (с 0.72, CH₂Cl₂). HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₆₂H₆₉O₁₃N₄⁷⁹Br³⁵ClFI 1338.2663, найдено 1338.2668.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-

(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**83**. Выход 71%, белые кристаллы, т. пл. 160-162 °С, $[\alpha]_D^{25} +2.1$ (с 1.46, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₀₁H₁₁₂O₂₂N₇ 1774.8, найдено 1774.7.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**85**. Выход 64%, белые кристаллы, т. пл. 165-167 °С, $[\alpha]_D^{25} +9.8$ (с 0.58, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₁₄H₁₂₅O₂₅N₈ 2006.9, найдено 2007.2.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**86**. Выход 64%, белые кристаллы, т. пл. 171-173 °С, $[\alpha]_D^{25} +3.1$ (с 0.75, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₂₇H₁₃₈O₂₈N₉ 2237.0, найдено 2237.4.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*,4*R*,5*S*)-1-(2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-

(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (+)-**87**. Выход 70%, белые кристаллы, т. пл. 171-173 °С, $[\alpha]_D^{25} +1.3$ (с 0.32, CH₂Cl₂). MS (EI) m/z рассчитано для [M+H]⁺ C₁₄₀H₁₅₁O₃₁N₁₀ 2468.1, найдено 2467.3.

(2*S*,4*R*)-4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил)-2-метил-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-2-(2-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-5-метилпирролидин-3-карбонил)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (-)-**130**. Выход 71%, белые кристаллы, т. пл. 95-97 °С, $[\alpha]_D^{25} -147.9$ (с 0.80, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.62 (д, 3H, *J* 6.9), 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.82-0.88 (м, 1H, Ментил), 0.85 (с, 3H, CH₃), 0.89 (д, 3H, Ментил, *J* 6.5), 0.90-1.05 (м, 2H, Ментил), 1.21-1.35 (м, 1H, Ментил), 1.46 (с, 3H, CH₃), 1.54-1.69 (м, 4H, Ментил+ H_{азепин}), 1.87 (д, 1H, Ментил, *J* 11.0), 2.12 (д.д, 1H, H_{азепин}, *J* 13.4, 8.5), 2.58-2.66 (м, 2H, H_{пирролидин}), 2.70 (д.д, 1H, H_{азепин}, *J* 13.4, 3.1), 2.85-2.93 (м, 1H, H_{пирролидин}), 3.61 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.62 (т.д, 1H, *J* 6.9, 3.0), 3.82 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.43 (д, 1H, H_{пирролидин}, *J* 6.6), 4.59 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 6.93-6.98 (м, 1H, H_{арил}), 7.11-7.13 (м, 2H, H_{арил}), 7.20-7.25 (м, 2H, H_{арил}), 7.30 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.6, 1.1), 7.50 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.8, 1.2), 7.51 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.9, 1.3). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 15.55, 17.92, 20.35, 21.60, 22.66, 25.50, 26.42, 30.83, 30.92, 33.72, 34.87, 35.85, 40.43, 43.09, 45.59, 46.42, 51.84, 52.10, 60.45, 64.85, 65.19, 74.17, 123.34, 126.79, 126.86, 127.04, 128.12, 128.47, 128.72, 129.10, 131.69, 133.75, 136.59, 139.57, 172.66, 174.32, 175.18, 175.58. Найдено, %: С 62.75, Н 7.03, N 3.67. Вычислено для C₃₈H₄₉BrN₂O₇, %: С 62.89, Н 6.81, N 3.86.

Общая методика получения кислот (-)-**96**-(-)-**98**, (-)-**108**, **125** из соответствующих *трет*-бутиловых эфиров (Схема 2.6, Схема 2.8, Схема 2.11).

трет-Бутиловый эфир (1 ммоль) добавляли к 10 мл 2М раствора ТФУ в абсолютном CH₂Cl₂. Реакционная смесь перемешивалась в течение 12 часов.

Реакционную смесь разбавляли 100 мл CH_2Cl_2 , промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл раствора 5% NaHCO_3 и 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Конечный раствор концентрировали в вакууме. Кислоты (-)-**96**, (-)-**98** были выделены перекристаллизацией из смеси гексан/хлороформ. Кислоты (-)-**97**, (-)-**108**, **125** были выделены колоночной хроматографией на силикагеле – элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{AcOH} = 10:1:0.05$.

(2*S*,4*S*,5*R*)-4-((((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)-5-фенилпирролидин-2-карбоновая кислота (-)-**98**. Выход 86%, белые кристаллы, т. пл. 150-151 °C, $[\alpha]_D^{25} -3.2$ (с 1.80, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.24-0.33 (м, 1H, Ментил), 0.52 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.54-0.80 (м, 8H, Ментил), 0.81-0.87 (м, 1H, Ментил), 0.93-0.96 (м, 1H, Ментил), 1.09-1.21 (м, 2H, Ментил), 1.48-1.53 (м, 3H, Ментил), 2.19-2.26 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.41-3.46 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 4.01 (т, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.0), 4.24 (т.д, 1H, Ментил, J 10.7, 3.8), 4.62 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 7.87.27-7.33 (м, 5H, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 15.98, 20.50, 21.70, 22.69, 25.44, 30.49, 32.24, 33.50, 39.50, 45.92, 47.88, 58.82, 64.00, 73.36, 127.30, 127.62 (2C), 128.08 (2C), 137.39, 171.30, 172.53. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ 374.2326, найдено 374.2327.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*, 5*R*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-4-карбоксо-2-карбоновая кислота (-)-**96**. Выход 89%, белые кристаллы, т. пл. 130-131 °C, $[\alpha]_D^{25} -44.3$ (с 2.00, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д.): δ 0.51 (д, 3H, Ментил, J 6.9), 0.71-0.92 (м, 11H, Ментил), 1.19-1.32 (м, 3H, Ментил), 1.52-1.63 (м, 4H, Ментил), 1.87-2.17 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.90 (т.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 7.6, 3.8), 3.60-3.68 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}+\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.72 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 9.3, 6.9), 4.22 (т.д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 10.3, 7.3), 4.36 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 7.0), 4.52 (д, 1H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$, J 8.3), 7.23-7.33 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.37-7.47 (м, 4H, $\text{H}_{\text{арил}}$), 7.54-7.57 (м, 2H, $\text{H}_{\text{арил}}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.17, 20.78, 21.85, 23.14, 25.79, 28.20, 31.12, 31.74, 33.96, 40.53, 46.25, 46.76, 49.05, 52.44, 52.67, 58.90, 62.74, 62.90, 75.04, 127.50 (2C), 127.84, 128.04 (3C), 128.20 (2C), 128.34 (2C), 136.83, 138.98, 167.70, 171.35, 172.10, 174.42. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7$ 605.3221, найдено 605.3223.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-карбокси-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**97**. Выход 67%, белые кристаллы, т. пл. 140-142 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -25.0 (с 0.69, MeOH). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): δ 0.49 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.62-0.97 (м, 11H, Ментил), 1.16-1.31 (м, 3H, Ментил), 1.42-1.48 (м, 1H, Ментил), 1.57-1.65 (м, 2H, Ментил), 2.17-2.24 (м, 4H, Н_{пирролидин}), 3.07 (т, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 6.0), 3.75 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.95 (д,д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 10.2, 7.1), 4.04 (д,д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 10.3, 5.0), 4.32 (т,д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 10.8, 4.3), 4.38 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 7.0), 4.69 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 5.8), 7.26-7.28 (м, 3H, H_{арил}), 7.36 (т, 1H, H_{арил}, *J* 7.2), 7.43 (т, 4H, H_{арил}, *J* 7.5), 7.52 (д, 2H, H_{арил}, *J* 7.3). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 15.96, 20.67, 21.81, 23.10, 25.80, 28.56, 31.17, 31.78, 33.87, 40.59, 46.20, 46.86, 49.15, 52.45, 52.68, 58.87, 62.72, 62.94, 75.00, 127.48 (2C), 127.83, 128.02 (3C), 128.68 (2C), 128.98 (2C), 136.85 (2C), 167.71, 171.38, 172.12, 174.44. HRMS (EI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₃₅H₄₅N₂O₇ 605.3221, найдено 605.3223.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*,4*S*,5*R*)-1-((2*S*,3*R*,5*R*)-5-карбокси-1-((2*R*,3*S*,5*S*)-5-(метоксикарбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-2-фенилпирролидин-3-карбонил)-5-фенилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (-)-**108**. Выход 85%, белые кристаллы, т. пл. 150-152 °С, $[\alpha]_D^{25}$ -5.2 (с 1.14, MeOH). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): δ 0.53 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.78 (д, 3H, Ментил, *J* 7.0), 0.85 (д, 3H, Ментил, *J* 6.5), 0.88-0.93 (м, 2H, Ментил), 1.21-1.38 (м, 2H), 1.41-1.64 (м, 6H, Ментил), 1.65-1.76 (м, 1H, Ментил), 2.03 (д,д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 24.9, 12.5), 2.20 (д,д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 23.6, 11.7), 2.28-2.41 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 2.73-2.84 (м, 1H, Н_{пирролидин}), 3.04-3.15 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 3.63 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.67 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.67-3.73 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 3.74-3.87 (м, 2H, Н_{пирролидин}), 4.41 (т,д, 1H, Ментил, *J* 10.5, 3.7), 4.64 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.2), 5.58 (д, 1H, Н_{пирролидин}, *J* 8.2), 5.89 (д, 1H, H_{арил}, *J* 8.5), 7.10-7.48 (м, 11H, H_{арил}), 7.62 (д, 2H, H_{арил}, *J* 7.5), 7.73 (д, 2H, H_{арил}, *J* 5.3). ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 15.96, 20.63, 21.87, 22.51, 25.18, 29.03, 30.60, 30.91, 33.37, 33.54, 40.23, 46.16, 46.48, 46.97, 51.80, 58.23, 59.00, 59.13, 60.47, 61.20, 63.21, 74.03, 126.87 (3C), 126.93 (2C), 127.50 (2C), 127.58 (2C), 127.67, 128.01 (2C), 128.17, 128.47 (2C), 138.80, 139.38, 141.06, 166.98, 171.20, 171.53, 171.69,

173.31. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[M+H]^+$ $C_{48}H_{58}N_3O_{10}$ 836.4117, найдено 836.4119.

(2*S**,4*S**,5*R**)-2-(2-Бромфенил)-5-метоксикарбонил-1,5-диметилпирролидин-3-дикарбоновая кислота **125**. Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 135-137 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.39 с (1H, CH_3), 2.08 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 14.0, 8.8), 2.19 (с, 3H, NCH_3), 2.68 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.6, 5.7), 3.44 (т.т, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 9.8, 4.9), 3.78 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.43 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.1), 7.09 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.7), 7.27 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.6), 7.48 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 8.0, 1.1), 7.57 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.6). ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 33.76, 39.37, 46.05, 52.48, 67.12, 68.25, 124.65, 127.41, 129.04, 129.70, 132.43, 136.76, 175.40, 175.69. Найдено, %: C 50.31, H 5.32, N 4.04. Вычислено для $C_{15}H_{18}BrNO_4$, %: C 50.58, H 5.09, N 3.93.

Общая методика проведения асимметрической реакции трехкомпонентной циклизации / реакции Михаэля в присутствии органокатализатора (Таблица 2.15, Таблица 2.16, Таблица 2.18).

К раствору β -нитростирола (0.15 г, 1 ммоль) и бензойной кислоты (0.13 г, 1.1 ммоль) в 5 мл циклогексанона добавляли необходимое количество катализатора. Гомогенная реакционная смесь перемешивалась при определенной температуре (25 °С, 45 °С, -30 °С) в течение указанного времени. Далее полученный раствор концентрировали под пониженным давлением на роторном испарителе. Целевой продукт выделяли из сухого остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан: этилацетат 4:1.

(3*S*,3*aR*,7*aS*)-7*a*-Гидрокси-2-оксо-3-фенилоктагидро-1*H*-индол-1-ил бензоат (-)-**94**. Выход 90%, белые кристаллы, т. пл. 150-152 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -18.6 (с 0.86, $CHCl_3$, ee 63%), лит. [62]: $[\alpha]_D^{25}$ -35.0° (с 0.35, $CHCl_3$, ee 97%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.44-1.59 (м, 2H, $H_{\text{циклогесил}}$), 1.62-1.80 (м, 4H, $H_{\text{циклогесил}}$), 1.81-1.93 (м, 1H, $H_{\text{циклогесил}}$), 2.23 (д, 1H, $H_{\text{циклогесил}}$, J 13.1), 2.39-2.50 (м, 1H, CH_2OH), 3.01 (уш.с, 1H, OH), 3.54 (д, 1H, $H_{\text{бензил}}$, J 9.6), 7.30-7.39 (м, 5H, $H_{\text{арил}}$), 7.49 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8), 7.65 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.4), 7.65 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.9). HPLC 63% ee определено на Chiralcell OD-H колонке, гексан/*i*PrOH = 90:10, 1 мл/мин, t_R (minor) 13.71 мин, t_R (major) 24.56 мин.

(*R*)-2-((*S*)-2-Нитро-1-фенилэтил)циклогексанон (+)-**95**. Выход 95%, белые кристаллы, т. пл. 133-134 °С, $[\alpha]_D^{25} +19.1$ (с 1.66, CHCl₃, *ee* 95%). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.25 (д.д.д, 1H, H_{циклогесил}, *J* 25.0, 11.9, 3.4), 1.48-1.84 (м, 4H, H_{циклогесил}), 2.04-2.14 (м, 1H, H_{циклогесил}), 2.33-2.45 (м, 1H, H_{циклогесил}), 2.46-2.52 (м, 1H, H_{циклогесил}), 2.71 (д.д.д, 1H, CH_{циклогесил}, *J* 15.0, 8.3, 4.8), 3.78 (т.д, 1H, CH_{бензил}, *J* 9.9, 4.5), 4.65 (д.д, 1H, CH₂NO₂, *J* 12.5, 9.9), 4.95 (д.д., 1H, CH₂NO₂, *J* 12.5, 4.5), 7.15-7.21 (м, 2H, H_{арил}), 7.24-7.30 (м, 1H, H_{арил}), 7.30-7.36 (м, 2H, H_{арил}). HPLC 95% *ee* определено на Chiralcell AS-H колонке, гексан/*i*PrOH = 98:2, 1 мл/мин, *t*_R (minor) 23.55 мин, *t*_R(major) 17.89 мин.

Общая методика проведения асимметрической реакции Биджинелли в присутствии органокатализатора (Таблица 2.19, Таблица 2.20).

Раствор бензальдегида (0.050 г, 0.47 ммоль), мочевины (0.084 г, 1.41 ммоль) и хирального катализатора (0.047 ммоль) в 2 мл ТГФ перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли ацетоуксусный эфир (0.074 г, 0.70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 45 ч, затем растворитель удаляли под пониженным давлением. Полученный остаток промывали 2×20 мл диэтиловым эфиром, затем суспендировали в 10 мл воды и перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Не растворившийся осадок фильтровали и высушивали на воздухе, получая на выходе целевой продукт.

Этил (4*R*)-6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат **107**. Выход 28%, белые кристаллы, т. пл. 190-192 °С, *ee* 48%. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 1.08 (т, 3H, OCH₂CH₃, *J* 7.2), 2.23 (с, 3H, CH₃), 3.96 (к, 2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 5.12 (д, 1H, CH, *J* 3.2), 7.12-7.40 (м, 5H, H_{арил}), 7.74 (уш. с, 1H, NH), 9.18 (с, 1H, NH). HPLC 48% *ee* определено на колонке YMC-Pack Chiral-NEA-R, MeCN/ H₂O = 35:65, 1 мл/мин, *t*_R (minor) 16.63 мин, *t*_R(major) 13.86 мин.

Общая методика проведения Ульман-подобного аннелирования орто-галоген замещенных 5-APCA в оптимизированных условиях микроволнового синтеза (Таблица 2.25, Таблица 2.27).

В реакционную пробирку для микроволнового синтеза помещают производное 5-APCA (1 ммоль), тиофен-2-карбоновую кислоту (0.180 г, 1.5 ммоль)

и растворяют в 5 мл деаэрированного, абсолютированного NMP, затем добавляют Cu_2O (0.071 г, 0.5 ммоль). Реакционный сосуд помещают в микроволновый реактор и проводят взаимодействие при 150 °С, 200 Вт в течение 5 минут. Далее объем полученной реакционной смеси довели до 150 мл этилацетатом, полученную суспензию фильтровали через Celite. Фильтрат промывали последовательно 100 мл воды, 5% раствором NH_3 . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением на роторном испарителе. Целевой продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиентного элюирования этилацетат: гексан 10:1 → 3:1.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (+)-**109**. Выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 127-129 °С, $[\alpha]_D^{20} +230.1$ (*c* 1.00, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.84 (д, 1H, Ментил, *J* 11.9), 0.93 (д, 6H, Ментил, *J* 6.9), 0.99-1.19 (м, 2H, Ментил), 1.26-1.51 (м, 2H, Ментил), 1.73 (д, 2H, Ментил, *J* 12.8), 1.93 (т.д.д, 1H, Ментил, *J* 14.0, 7.0, 2.8), 2.07 (д, 1H, Ментил, *J* 11.8), 2.77 (д.д.д, 1H, CH_2 , *J* 17.5, 9.3, 2.1), 3.45 (д.д, 1H, CH_2 , *J* 17.4, 1.8), 3.85 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.97 (д.д, 1H, CH, *J* 9.3, 1.7), 4.82 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 6.78 (д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, *J* 8.0), 6.83 (т.д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, *J* 7.5, 0.9), 7.16 (т.д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, *J* 7.6, 1.4), 7.26 (д.д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, *J* 7.5, 1.0), 7.68 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 20.40, 21.69, 23.30, 25.45, 29.28, 31.03, 33.93, 38.63, 40.60, 46.85, 51.84, 55.07, 74.30, 116.69, 118.98, 119.40, 125.55, 129.28, 134.64, 138.36, 146.55, 166.14, 171.90. Найдено, %: С 71.69, Н 8.32, N 3.60. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4$, %: С 71.66, Н 8.11, N 3.63.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (-)-**109**. Выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 127-129 °С, $[\alpha]_D^{20} -228.6$ (*c* 1.00, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.84 (д, 1H, Ментил, *J* 11.9), 0.93 (д, 6H, Ментил, *J* 6.9), 0.99-1.19 (м, 2H, Ментил), 1.26-1.51 (м, 2H, Ментил), 1.73 (д, 2H, Ментил, *J* 12.8), 1.93 (т.д.д, 1H, Ментил, *J* 14.0, 7.0, 2.8), 2.07 (д, 1H, Ментил, *J* 11.8), 2.77 (д.д.д, 1H, CH_2 , *J* 17.5, 9.3, 2.1), 3.45 (д.д, 1H, CH_2 , *J* 17.4, 1.8), 3.85 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.97 (д.д, 1H, CH, *J* 9.3, 1.7), 4.82 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.4), 6.78 (д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$, *J* 8.0), 6.83 (т.д, 1H, $\text{H}_{\text{арил}}$,

J 7.5, 0.9), 7.16 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.6, 1.4), 7.26 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.5, 1.0), 7.68 (с, 1H, CH=C).

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**)-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат **110**. Выход 89%, желтые кристаллы, т. пл. 131-133 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.46 (с, 3H, CH₃), 1.56 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.01 (д, 2H, CH₂, *J* 16.0), 3.73 (с, 3H, CO₂CH₃), 5.09 (уш.с, 1H, NH), 6.72 (д, 1H, H_{арил}, *J* 8.1), 6.78 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.4, 1.0), 7.15 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 8.4, 1.0) 7.19 (д, 1H, H_{арил}, *J* 7.8), 7.61 (с, 1H, CH=C). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 25.61, 28.16 (3C), 38.87, 52.67, 60.20, 80.46, 118.53, 118.65, 119.88, 126.44, 130.38, 134.95, 139.35, 145.78, 167.16, 175.45. Найдено, %: C 68.26, H 7.24, N 4.66. Вычислено для C₁₈H₂₃NO₄, %: C 68.12, H 7.30, N 4.41.

(2*S**)-2-Метоксикарбонил-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоновая кислота **112**. Выход 75%, желтые кристаллы, т. пл. 115-117 °C. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 1.61 (с, 3H, CH₃), 2.93 (д.д, 1H, CH₂, *J* 17.4, 2.9), 2.98 (с, 3H, NCH₃), 3.36 (д.д, 1H, CH₂, *J* 17.7, 2.3), 3.73 (с, 3H, CO₂CH₃), 6.88 (т, 1H, H_{арил}, *J* 7.5), 7.01 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 8.1, 1.0), 7.21 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 8.0, 1.5), 7.32 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.8, 1.3), 8.16 (т, 1H, CH=C, *J* 2.6), 8.89 (уш.с, 1H, CO₂H). ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 24.05, 38.74, 39.77, 52.00, 68.65, 117.33, 121.10, 121.23, 126.48, 128.86, 134.26, 139.64, 147.25, 167.42, 170.21. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₁₅H₁₈NO₄ 276.1191, найдено 276.1189.

4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*S*)-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (+)-**113**. Выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 139-141 °C, [α]_D²⁰ +243.5 (с 1.00, MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.86-0.89 (м, 1H, Ментил), 0.93 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 1.00-1.19 (м, 3H, Ментил), 1.47 (с, 3H, CH₃), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.72 (д, 1H, Ментил, *J* 10.7), 1.94 (т.д.д, 1H, Ментил, *J* 13.5, 10.8, 4.4), 2.03-2.12 (м, 1H, Ментил), 3.01 (д.д, 1H, CH₂, *J* 16.5, 4.7), 3.71 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.81 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.4), 6.72 (д, 1H, H_{арил}, *J* 8.1), 6.78 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.4, 0.8), 7.15 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 8.4, 1.2), 7.20 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.8, 0.8), 7.67 (с, 1H, CH=C). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 20.38, 21.67, 23.27, 25.45, 26.12, 29.29, 31.03, 33.93, 38.63, 40.60, 46.85, 52.29, 59.77, 74.30, 118.18, 118.23, 119.40, 124.94, 130.16, 134.70, 139.52, 145.54, 166.98, 174.94.

Найдено, %: С 72.01, Н 8.54, N 3.57. Вычислено для $C_{24}H_{33}NO_4$, %: С 72.15, Н 8.33, N 3.51.

4-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил (2*R*)-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат (-)-**113**. Выход 78%, желтые кристаллы, т. пл. 139-141 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -240.8 (с 1.00, MeOH). 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.86-0.89 (м, 1H, Ментил), 0.93 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 1.00-1.19 (м, 3H, Ментил), 1.47 (с, 3H, CH_3), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.72 (д, 1H, Ментил, *J* 10.7), 1.94 (т.д.д, 1H, Ментил, *J* 13.5, 10.8, 4.4), 2.03-2.12 (м, 2H, $CH+CH_2$), 3.01 (д.д, 1H, CH_2 , *J* 16.5, 4.7), 3.71 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.81 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.8, 4.4), 6.72 (д, 1H, $H_{арил}$, *J* 8.1), 6.78 (т.д, 1H, $H_{арил}$, *J* 7.4, 0.8), 7.15 (т.д, 1H, $H_{арил}$, *J* 8.4, 1.2), 7.20 (д.д, 1H, $H_{арил}$, *J* 7.8, 0.8), 7.67 (с, 1H, $CH=C$). Найдено, %: С 72.11, Н 8.00, N 3.67. Вычислено для $C_{24}H_{33}NO_4$, %: С 72.15, Н 8.33, N 3.51.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**)-7,8-диметокси-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат **114**. Выход 89%, желтые кристаллы, т. пл. 173-175 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.44 (с, 3H, CH_3), 1.55 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.98 (д, 2H, CH_2 , *J* 16.1), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (с, 3H, CO_2CH_3), 6.23 (с, 1H, $H_{арил}$), 6.64 (с, 1H, $H_{арил}$), 7.51 (с, 1H, $CH=C$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 25.13, 27.81 (3C), 38.48, 52.27, 55.37, 55.88, 55.96, 79.85, 101.46, 111.65, 116.31, 123.91, 138.51, 140.76, 141.65, 150.95, 166.94, 175.31. HRMS (ESI) m/z рассчитано для $[M+H]^+C_{20}H_{27}NO_6$ 377.1838, найдено 377.1823.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат **115**. Выход 91%, желтые кристаллы, т. пл. 121-122 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.52 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.68 (д.д.д, 1H, CH_2 , *J* 17.4, 9.4, 2.3), 3.43 (д.д, 1H, CH_2 , *J* 17.4, 1.4), 3.83 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.89 (д, 1H, CH , *J* 9.2), 6.71 (д, 1H, $H_{арил}$, *J* 8.1), 6.77 (т.д, 1H, $H_{арил}$, *J* 7.6, 0.7), 7.11 (т.д, 1H, $H_{арил}$, *J* 7.6, 1.4), 7.21 (д, 1H, $H_{арил}$, *J* 7.8), 7.57 (с, 1H, $CH=C$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 28.17 (3C), 31.53, 45.08, 52.27, 80.48, 118.68, 119.01, 120.35, 128.01, 131.25, 135.13, 136.27, 147.81, 167.20, 172.31. Найдено, %: С 67.53, Н 7.76, N 4.70. Вычислено для $C_{17}H_{21}NO_4$, %: С 67.31, Н 7.98, N 4.62.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**)-7,8-диметокси-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат **116**. Выход 71%, желтые кристаллы, т. пл. 188-190 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.53 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.67 (д.д.д, 1H, CH₂, *J* 17.3, 9.4, 2.2), 3.42 (д.д, 1H, CH₂, *J* 17.3, 1.7), 3.82 (с, 6H, OCH₃), 3.85 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (д.д, 1H, CH₂, *J* 9.5, 1.6), 6.24 (с, 1H, H_{арил}), 6.67 (с, 1H, H_{арил}), 7.49 (с, 1H, CH=C). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 28.19 (3C), 36.61, 52.83, 55.80, 56.33, 56.40, 80.38, 101.09, 112.07, 117.45, 125.77, 138.38, 142.31, 142.87, 151.14, 167.18, 173.28. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₁₉H₂₅NO₆ 363.1682, найдено 363.1690.

Метил (2*S**,3*R**)-2-метил-4-нитро-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2-карбоксилат **121**. Выход 80%, оранжевые кристаллы, т. пл. 186-188 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.46 (с, 3H, CH₃), 3.60 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.62 (с, 1H, CH), 5.33 (с, 1H, NH), 6.91 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.5, 1.0), 7.13 (д.д, 2H, H_{арил}, *J* 6.4, 3.1), 7.26-7.28 (м, 3H, H_{арил}), 7.32 (т.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.6, 1.4), 7.36 (д.д, 1H, H_{арил}, *J* 7.7, 1.0), 8.25 (с, 1H, CH=C). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 26.47, 52.48, 56.50, 114.51, 117.80, 119.04, 127.29, 127.61 (2C), 128.25, 128.44, 129.97 (2C), 132.26, 134.17, 136.26, 146.92, 147.26, 173.45. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₁₉H₁₉N₂O₄ 338.1267, найдено 338.1254.

Метил (2*S**,3*R**)-7,8-диметокси-2-метил-4-нитро-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2-карбоксилат **122**. Выход 84%, красные кристаллы, т. пл. 205-206 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.45 (с, 3H, CH₃), 3.63 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 4.47 (с, 1H, CH), 5.31 (с, 1H, NH), 6.24 (с, 1H, H_{арил}), 6.75 (с, 1H, H_{арил}), 7.25-7.28 (м, 3H, H_{арил}), 7.33 (д.д, 2H, H_{арил}, *J* 9.1, 5.5), 8.21 (с, 1H, CH=C). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 26.49, 52.12, 52.50, 55.52, 55.75, 100.35, 106.26, 116.75, 127.19, 127.56 (2C), 128.13, 129.92 (2C), 134.30, 138.38, 142.48, 143.56, 144.73, 153.31, 173.58. HRMS (ESI) *m/z* рассчитано для [M+H]⁺ C₂₁H₂₃N₂O₆ 398.1478, найдено 398.1465.

Метил (2*S**,3*R**)-7,8-диметокси-4-нитро-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2-карбоксилат **123**. Выход 76%, красные кристаллы, т. пл. 187-189 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 3.64 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 4.34 (д, 1H, CH, *J* 3.6), 4.87 (д, 1H, CH, *J* 3.7), 6.20 (с, 1H, H_{арил}), 6.79 (с, 1H,

$H_{\text{арил}}$), 7.26-7.29 (м, 3H, $H_{\text{арил}}$), 7.34 (д.д, 2H, $H_{\text{арил}}$, J 9.6, 5.9), 8.35 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 48.54, 52.47, 56.10, 56.31, 59.69, 100.97, 113.00, 121.89, 127.85, 128.18 (2C), 128.51, 128.89 (2C), 129.26, 135.76, 140.93, 143.67, 149.83, 173.50. HRMS (ESI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ 384.1321, найдено 384.1334.

Метил (2*S**,3*R**)-4-нитро-3-фенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2-карбоксилат **124**. Выход 87%, оранжевые кристаллы, т. пл. 156-158 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.62 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.34 (д.д, 1H, CH_2 , J 7.1, 4.3), 4.97 (д, 1H, CH_2 , J 7.3), 5.59 (д, 1H, CH , J 4.2), 6.74 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 8.1), 6.88-6.95 (м, 1H, $H_{\text{арил}}$), 7.15 (д.д, 2H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7, 1.7), 7.23-7.33 (м, 4H, $H_{\text{арил}}$), 7.41 (д.д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.9, 1.2), ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 48.51, 52.75, 59.49, 115.27, 118.28, 119.56, 127.56, 128.26 (2C), 128.57 (2C), 132.65, 135.98, 136.87, 140.51, 145.72, 148.59, 169.99. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ 324.1110, найдено 324.1115.

N-Алкилирование *орто*-бром производного **26** под действием метил йодида (Схема 2.10).

К раствору пирролидина **26** (0.446 г, 1.0 ммоль) в 7 мл абсолютированного ДМФА при постоянном перемешивании добавили одной порцией K_2CO_3 (0.550 г, 4.0 ммоль), через 15 минут к реакционной смеси по каплям прибавили раствор CH_3I (0.210 г, 1.5 ммоль) в 2 мл ДМФА. Полученную суспензию оставили при перемешивании при комнатной температуре на 24 часа. Далее реакционную смесь фильтровали от осадка K_2CO_3 фильтрат сконцентрировали в вакууме, сухой остаток перерастворили в 100 мл CH_2Cl_2 . Полученный раствор промыли 100 мл H_2O , органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Целевой продукт получали колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексан: этилацетат 4:1.

4-*трет*-Бутил 2-метил (2*S**,4*S**,5*R**)-5-(2-бром-4,5-диметоксифенил)-1,2-диметилпирролидин-2,4-дикарбоксилат **111**. Выход 89%, белые кристаллы, т. пл. 68-70 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.99 (с, 9H, $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$), 1.36 (с, 3H, CH_3), 2.00 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 12.4, 8.5), 2.17 (с, 3H, NCH_3), 2.84 (т, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 11.1), 3.45 (д.д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 18.9, 9.6), 3.79 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.47 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J

10.4), 7.10 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.6), 7.30 (т, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.6), 7.49 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.9), 7.73 (д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.6). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.51, 22.16, 28.81 (3C), 34.03, 40.96, 46.93, 62.31, 63.00, 75.28, 120.14, 122.28, 123.52, 125.82, 126.75, 134.07, 165.61, 170.23. HRMS (EI) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrNO}_4$ 413.1025, найдено 413.1030.

Восстановление карбоновой кислоты **125** в спирт **126** (Схема 2.11).

К раствору соединения **125** (0.357 г, 1 ммоль) в 15 мл ТГФ, предварительно охлажденному до $-15\text{ }^\circ\text{C}$, последовательно добавили по каплям раствора (0.150 г, 1.1 ммоль) изобутилхлорформиата в 5 мл ТГФ и *N*-метилморфолина (0.111 г, 1.1 ммоль) в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 40 минут, затем одной порцией прибавили NaBH_4 (0.070 г, 3 ммоль) при $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Через 30 минут при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ прикапывали 5 мл воды. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 40 минут и затем разбавили 30 мл воды и экстрагировали 340 мл CH_2Cl_2 . Органическую фазу промыли 50 мл 10% раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексан:этилацетат 1:1.

Метил (2*S**,4*S**,5*R**)-5-(2-бромфенил)-4-гидроксиметил-1,2-диметилпирролидин-2-карбоксилат **126**. Выход 63%, белые кристаллы, т. пл. 83-84 $^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.40 (с, 3H, CH_3), 2.09 (д,д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.0, 8.3), 2.20 (с, 3H, NCH_3), 2.34 (д,д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 13.0, 6.3), 2.75 (т,д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.2, 6.1), 3.08 (д,д, 1H, CH_2O , J 10.9, 6.1), 3.22 (д,д, 1H, CH_2O , J 10.7, 4.8), 3.78 (с, 3H, CO_2CH_3), 4.27 (д, 1H, $H_{\text{пирролидин}}$, J 8.1), 7.13 (т,д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.7, 1.7), 7.35 (т,д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.5, 0.9), 7.54 (д,д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 8.0, 1.2), 7.68 (д,д, 1H, $H_{\text{арил}}$, J 7.8, 1.5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 33.81, 39.86, 40.12, 51.78, 58.80, 61.64, 63.50, 68.38, 123.94, 127.04, 128.20, 129.32, 132.30, 138.10, 175.75. Найдено, %: C 52.40, H 5.75, N 4.08. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$, %: C 52.64, H 5.89, N 4.09.

Восстановление эндоциклической двойной связи в молекуле (+)-**113** (Схема 2.13).

К раствору соединения (+)-**113** (0.357 г, 1 ммоль) в 15 мл MeOH добавили 30 мг 10% Pd/C и перемешивали при комнатной температуре, в атмосфере H₂ (1 атм.) в течение 48 ч. Полноту протекания реакции контролировали по ТСХ. Далее реакционную смесь профильтровали, осадок Pd/C промывали на фильтре, фильтрат сконцентрировали под пониженным давлением. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексан:этилацетат 5:1.

(2*S*)-4-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил) 2-метил 1-акрилоил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат **128**. Выход 87%, белые кристаллы, т. пл. 95-97 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.80 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 0.86-0.89 (м, 1H, Ментил), 0.93 (д, 3H, Ментил, *J* 6.9), 1.00-1.19 (м, 3H, Ментил), 1.47 (с, 3H, CH₃), 1.48-1.56 (м, 2H, Ментил), 1.72 (д, 1H, Ментил, *J* 10.7), 1.94 (т.д.д, 1H, Ментил, *J* 13.5, 10.8, 4.4), 2.03-2.12 (м, 1H, Ментил), 2.39 (д.д, 1H, CH₂, *J* 14.0), 2.68 (д.д.т, 1H, CH, *J* 12.5, 9.3, 3.2), 2.98 (д.к, 1H, CH₂, *J* 14.3, 6.4), 3.80 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.71 (т.д, 1H, Ментил, *J* 10.9, 4.3), 6.86 (д, 1H, H_{арил}, *J* 7.7), 6.93 (т, 1H, H_{арил}, *J* 7.1), 7.07-7.15 (м, 2H, H_{арил}). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 15.78, 20.41, 21.64, 22.89, 23.07, 25.79, 30.97, 33.84, 36.24, 38.19, 39.01, 40.37, 46.56, 52.49, 58.76, 74.06, 121.49, 121.87, 126.99, 129.90, 130.98, 144.19, 174.51, 176.16. Найдено, %: С 71.65, Н 8.74, N 3.28. Вычислено для C₂₄H₃₅NO₄, %: С 71.79, Н 8.79, N 3.49.

3.2. Рентгеноструктурное исследование соединений

Рентгеноструктурный анализ соединений (-)-**61**, **110**, **121-123**, (-)-**130** проведен: А.В. Чураковым ((-)-**61**, ИОНХ РАН), В.А. Тафеенко (**110**, МГУ имени М.В.Ломоносова), К.А. Лысенко (**110**, **121-123**, (-)-**130**, ИНЭОС РАН, МГУ имени М.В.Ломоносова).

Рентгеноструктурное исследование 1*H*-бензо[*b*]азепина **110** (Таблица 3.2.1). Для рентгеноструктурного эксперимента был использован прозрачный монокристалл соединения **110** зеленого цвета, выращенный из метанола. Массив дифракционных отражений получен на дифрактометре высокого разрешения фирмы STOE при комнатной температуре (графитовый монохроматор, CCD детектор STOE IP-PSD, MoK α -излучение, λ 0.71073 Å). Определение параметров ячейки и измерение интенсивности дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ WinXPow, SHELX [128]. Кристаллическая решетка соединения **110** моноклинная с пространственной группой симметрии P 2₁/c. Параметры элементарной ячейки составляют *a* 8.1621(11) Å, *b* 11.0576 (16) Å, *c* 19.450(3) Å, *V* 1724.27 Å³, *M* 317.38, *Z* 4, $\rho_{\text{выч.}}$ 1.223 г/см³.

Таблица 3.2.1. Кристаллографические характеристики, параметры рентгеноструктурного эксперимента и уточнения структур соединения **110**.

| | |
|----------------------------------|--|
| Формула | C ₁₈ H ₂₃ N O ₄ |
| Молекулярная масса, а.е.м. | 317.38 |
| Тип решетки | Моноклинная |
| Пространственная группа | P 2 ₁ /c |
| Температура, К | 283-303 |
| Число формульных единиц <i>Z</i> | 4 |
| <i>a</i> , Å | 8.1621(11) |
| <i>b</i> , Å | 11.0576(16) |
| <i>c</i> , Å | 19.450(3) |
| α , град | 90 |
| β , град | 110.810(10) |
| γ , град | 90 |
| <i>V</i> , Å ³ | 1724.27 |
| ρ , г/см ³ | 1.223 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.095 |
| <i>R</i> _{int} | 0.0394 |

Рентгеноструктурное исследование 4-нитро-1*H*-бензо[*b*]азепина 121 (Таблица 3.2.2). Для рентгеноструктурного эксперимента был использован прозрачный монокристалл соединения **121** оранжевого цвета, выращенный из метанола. Массив дифракционных отражений получен на дифрактометре высокого разрешения фирмы APEX II при температуре 120 К (графитовый монохроматор, CCD детектор APEX II, MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование). Определение параметров ячейки и измерение интенсивности дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ SHELXTL PLUS. Кристаллическая решетка соединения **121** моноклинная с пространственной группой симметрии P 2₁/c. Параметры элементарной ячейки составляют *a* 8.4107(4) Å, *b* 10.1357(5) Å, *c* 19.8027(9) Å, *V* 1659.25(14) Å³, *M* 374.44, *Z* 4, $\rho_{\text{выч.}}$ 1.354 г/см³. Данные PCA для 4-нитро-1*H*-бензо[*b*]азепина **121** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC № 1964506). Молекулярная графика выполнена с помощью программы Mercury 4.2.0.

Таблица 3.2.2. Кристаллографические характеристики, параметры рентгеноструктурного эксперимента и уточнения структур соединения **121**.

| | |
|---|---|
| Формула | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ |
| Молекулярная масса, а.е.м. | 338.35 |
| Тип решетки | Моноклинная |
| Пространственная группа | P 2 ₁ /c |
| Температура, К | 120 |
| Число формульных единиц <i>Z</i> | 4 |
| <i>a</i> , Å | 8.4107(4) |
| <i>b</i> , Å | 10.1357(5) |
| <i>c</i> , Å | 19.8027(9) |
| α , град | 90 |
| β , град | 110.617(3) |
| γ , град | 90 |
| <i>V</i> , Å ³ | 1659.25(14) |
| ρ , г/см ³ | 1.354 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.096 |
| Учет поглощения, <i>T</i> _{мин.} , <i>T</i> _{макс.} | Метод Multi-scan, 0.940, 0.982 |
| <i>F</i> (000) | 712 |
| Интервалы индексов отражений | -11 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13 -27 ≤ <i>l</i> ≤ 27 |
| Измерено отражений, всего | 4407 |
| Независимых отражений | 2948 |
| <i>R</i> _{int} , <i>wR</i> ₂ | 0.0385, 0.1509 |
| Уточняемых параметров | 232 |

Рентгеноструктурное исследование 4-нитро-1*H*-бензо[*b*]азепина **122** (Таблица 3.2.3). Для рентгеноструктурного эксперимента был использован прозрачный монокристалл соединения **122** красного цвета, выращенный из метанола. Массив дифракционных отражений получен на дифрактометре высокого разрешения фирмы APEX II при температуре 120 К (графитовый монохроматор, CCD детектор APEX II, MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование). Определение параметров ячейки и измерение интенсивности дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ SHELXTL PLUS. Кристаллическая решетка соединения **122** ромбическая с пространственной группой симметрии P bca. Параметры элементарной ячейки составляют a 17.0310(5) Å, b 11.6768(4) Å, c 22.2611(7) Å, V 4427.0(2) Å³, M 444.47, Z 8, $\rho_{\text{в.ч.}}$ 1.334 г/см³. Данные PCA для 4-нитро-1*H*-бензо[*b*]азепина **122** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC № 1964505). Молекулярная графика выполнена с помощью программы Mercury 4.2.0.

Таблица 3.2.3. Кристаллографические характеристики, параметры рентгеноструктурного эксперимента и уточнения структур соединения **122**.

| | |
|---|---|
| Формула | C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₇ |
| Молекулярная масса, а.е.м. | 444.47 |
| Тип решетки | Ромбическая |
| Пространственная группа | Pbca |
| Температура, К | 120 |
| Число формульных единиц Z | 8 |
| a , Å | 17.0310(5) |
| b , Å | 11.6768(4) |
| c , Å | 22.2611(7) |
| α , град | 90 |
| β , град | 90 |
| γ , град | 90 |
| V , Å ³ | 4427.0(2) |
| ρ , г/см ³ | 1.334 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.099 |
| Учет поглощения, $T_{\text{мин.}}$, $T_{\text{макс.}}$ | Метод Multi-scan, 0.939, 0.942 |
| $F(000)$ | 1888.0 |
| Интервалы индексов отражений | -23 ≤ h ≤ 23 -15 ≤ k ≤ 15 -30 ≤ l ≤ 30 |
| Измерено отражений, всего | 5858 |
| Независимых отражений | 3701 |
| R_{int} , wR_2 | 0.0501, 0.1127 |
| Уточняемых параметров | 302 |

Рентгеноструктурное исследование соединения (-)-130 (Таблица 3.2.4). Для рентгеноструктурного эксперимента был использован прозрачный безцветный монокристалл соединения (-)-130, выращенный из метанола. Массив дифракционных отражений получен на дифрактометре высокого разрешения фирмы APEX II при температуре 150 К (графитовый монохроматор, ССD детектор APEX II, MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование). Определение параметров ячейки и измерение интенсивности дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ SHELXTL PLUS. Кристаллическая решетка соединения (-)-130 ромбическая с пространственной группой симметрии P 2₁/c. Параметры элементарной ячейки составляют a 11.8072(4) Å, b 12.0215(4) Å, c 28.8796(9) Å, V 4025.7(2) Å³, M 407.41, Z 8, $\rho_{\text{выч.}}$ 1.732 г/см³. Данные PCA Молекулярная графика выполнена с помощью программы Mercury 4.2.0.

Таблица 3.2.4. Кристаллографические характеристики, параметры рентгеноструктурного эксперимента и уточнения структур соединения (-)-130.

| | |
|-----------------------------|---|
| Формула | C ₂₀ H ₃₀ BrN ₆ O ₆ |
| Молекулярная масса, а.е.м. | 530.39 |
| Тип решетки | Ромбическая |
| Пространственная группа | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| Температура, К | 150 |
| Число формульных единиц Z | 8 |
| a , Å | 9.6001(3) |
| b , Å | 18.7027(4) |
| c , Å | 22.6603(7) |
| α , град | 90 |
| β , град | 90 |
| γ , град | 90 |
| V , Å ³ | 4068.61 |
| ρ , г/см ³ | 1.732 |
| R_{int} , wR_2 | 0.0619, 0.1667 |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей диссертационной работе получили дальнейшее развитие и реализацию направления, заложенные в докторской диссертации Кудрявцева Константина Викторовича, научного руководителя автора. В ходе выполнения диссертационной работы получены весомые результаты, расширяющие границы использования органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. Автором осуществлён направленный синтез библиотеки новых функционализированных мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, в том числе оптически активных. Впервые получен в индивидуальном виде комплекс $\text{AgOAc} \cdot 2\text{PPh}_3$ для использования в качестве катализатора при получении функционально замещённых 5-арилпирролидин-2-карбоксилатов 1,3-диполярным циклоприсоединением азометиновых илидов и электронодефицитных алкенов. В работе изучена антипролиферативная активность некоторых синтезированных соединений по отношению к клеточным линиям гормонорезистентного рака простаты и установлены соотношения структура-активность. Исследована каталитическая активность мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в асимметрических реакциях образования C–C связей, проходящих с образованием енаминного интермедиата. Впервые изучена реакционная способность производных 5-(*орто*-галогенарил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в условиях реакции Ульмана. В условиях микроволнового синтеза автором проведена одновременная генерация каталитически активной соли Cu(I) и каскадная электроциклическая реакция, приводящая к эффективному образованию бензо[*b*]азепинового молекулярного каркаса.

На основании полученных в диссертационной работе результатов автором сформулированы следующие **выводы**:

1. Реализован синтез длинноцепочечных β -пролиновых олигопептидов с упорядоченной и достаточно устойчивой вторичной структурой в растворе методом циклоприсоединительной олигомеризации.

2. Установлено влияние абсолютной конфигурации стереоцентров и природы арильных и *N*-концевых заместителей в β -пролиновых дипептидах на их антипролиферативные свойства по отношению к клеточным линиям рака предстательной железы PC-3 и DU145.

3. Определены структурные характеристики хиральных 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилатов и β -пролиновых олигопептидов, вызывающие каталитическое действие в асимметрических реакциях, проходящих через енаминные интермедиаты.

4. Хиральные 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты и альтернированные β -пролиновые дипептиды при наличии *орто*-галогенового заместителя в арильном фрагменте катализируют асимметрическое взаимодействие между циклогексаноном, β -нитростиролом и бензойной кислотой, приводящее к образованию замещённого, энантиомерно обогащённого октагидро-2*H*-индол-2-она.

5. Разработан новый метод синтеза функционализированных бензо[*b*]азепинов, в том числе оптически активных, посредством реакции Cu(I)-катализируемого Ульман-подобного аннелирования *орто*-галогензамещённых 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 1,3-DC – 1,3-диполярное циклоприсоединение
5-APCA – 5-арилпирролидин-2-карбоновая кислота; 5-арилпирролидин-2-карбоксилат
АПФ – Ангиотензинпревращающий фермент
ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ДБУ – диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – N,N-диметилформамид
КД – круговой дихроизм
КССВ – константа спин-спинового взаимодействия
ЛДА – диизопропиламид лития
мРНК – матричная РНК
НСМО – нижняя свободная молекулярная орбиталь
ПМР – протонный магнитный резонанс
РСА – рентгеноструктурный анализ
ТГФ – тетрагидрофуран
ТКК – 2-тиофенкарбоновая кислота
ТФУ – трифторуксусная кислота
УФ – ультрафиолетовое излучение
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
АсОН – уксусная кислота
А β – Amyloid beta protein
Akt – Protein kinase B, serine/threonine-specific protein kinase
AMP – Antimicrobial proteins
APP – Amyloid precursor protein
Bcl-2 – B-cell lymphoma 2
Bn – бензил, CH₂Ph
Boc – *tert*-бутоксикарбонил
CCDC – The Cambridge Crystallographic Data Centre
CDK – cyclin-dependent kinase, циклинзависимая киназа
CFSE – carboxyfluorescein succinimidyl ester
CuTC – комплекс 2-тиофенкарбоновой кислоты и Cu(I)
DOSY – Diffusion-ordered NMR-spectroscopy
DQF-COSY – Double-quantum filtered correlation spectroscopy
EI – electron ionization
ESI – electrospray ionization

EWG – electron-withdrawing group, электроноакцепторная группа
FDA – Food and Drug Administration (US), Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств
GI₅₀ – the concentration of a compound that is required to achieve 50% inhibition in a growth inhibition assay; концентрация исследуемого соединения, на 50% уменьшающая рост популяции клеток по сравнению с контролем
GSAP – Gamma-secretase-activating protein
hDMA2 – human oncogene product double minute 2
HMBC– Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HRMS – Масс-спектрометрия высокого разрешения
Hsst₄ – G-белок сопряженный соматостатиновый рецептор 4
HSQC – heteronuclear single quantum correlation
IC₅₀ – the concentration of a compound that is required to achieve 50% inhibition in a biochemical or cellular assay
Ile – изолейцин
INT – intermediate, интермедиат
LA– лактид молочной кислоты
MBC – minimum bactericidal concentration
Mcl-1– Myeloid cell leukemia 1
MeOH – метиловый спирт
mTOR – mammalian target of rapamycin
MW – микроволновый синтез
NOE – nuclear Overhauser effect, ядерный эффект Оверхаузера
NOESY – Nuclear Overhauser effect spectroscopy
NMM– N-метил морфолин
NMP – N-метил-2-пирролидон
PPII – polyproline helix type II
PARP-1 – поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1
PCM – polarizable continuum model (PCM)
PDI – индекс полидисперсности системы
PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase, фосфатидилинозитол-3-киназа
PLA – polylactide
Pro – L-пролин
PTEN – phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
ROESY – Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy
ROP – ring-opening polymerization
Ser– серин
SRB – sulforhodamine B
SR-BI – scavenger receptor class B type I (SR-BI)

SR-BII – scavenger receptor class B type II (SR-BII)

TMS – trimethyl silane

TOCSY – Total Correlation Spectroscopy

Трп – триптофан

TS – transition state, переходное состояние

Тур – тирозин

WWI-эпитоп – аминокислотная последовательность Трп-628, Трп-631, Ile-635
белка gp41

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agirre, M. Organocatalysts driven from unnatural α -amino acids: scope and applications / M. Agirre, A. Arrieta, I. Arrastia, F. P. Cossío // *Chem. Asian J.* – 2019. – Vol. 14, N 1. – P. 44-66.
2. Conde, E. Densely substituted unnatural L- and D-prolines as catalysts for highly enantioselective stereodivergent (3 + 2) cycloadditions and aldol reactions / E. Conde, D. Bello, A. de Cózar, M. Sánchez, M. A. Vázquez, F. P. Cossío // *Chem. Sci.* – 2012. – Vol. 3, N 5. – 1486-1491.
3. Кудрявцев, К. В. Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.16, 02.00.03.: защищена 12.04.2017: утв. 26.07.2017 / Кудрявцев Константин Викторович. – М., 2016. – 480 с. – Библиогр.: с. 446–480.
4. Craik, D. J. The future of peptide-based drugs / D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2013. – Vol. 81, N 1. – P. 136–147.
5. Formaggio, F. Peptide materials: synthetic aspects and 3D structural studies / F. Formaggio, A. Moretto, M. Crisma, C. Toniolo // *Peptide-materials: From nanostructures to applications* / Eds C. Alemán, A. Bianco, M. Venanzi – John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA. – 2013. –P. 39–63.
6. Altunbas A. Peptide-based and polypeptide-based hydrogels for drug delivery and tissue engineering // A. Altunbas, D. J. Pochan // *Peptide-Based Materials. Topics in Current Chemistry* / Eds T. Deming – Springer, Berlin, Heidelberg. – 2011. –P. 135–167.
7. Seebach, D. The world of beta- and gamma-peptides comprised of homologated proteinogenic amino acids and other components / D. Seebach, A.K Beck, D. Bierbaum // *Chem. Biodivers.* – 2004. – Vol. 1, N 8. – P. 1111–1239.
8. G. Guichard. Synthetic foldamers / G. Guichard, I. Huc // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47. – P. 5933–5941.
9. Martinek, T. A. Peptidic foldamers: ramping up diversity / T. A. Martinek, F. Fulop // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41. – P. 687–702.
10. Heck, T. Enzymatic degradation of β - and mixed α,β -oligopeptides / T. Heck, M. Limbach, B. Geueke, M. Zacharias, J. Gardiner, H.-P. E. Kohler, D. Seebach // *Chem. Biodiv.* – 2006. – Vol. 3, N 12. – P. 1325–1348.
11. Seebach, D. β -Peptidic peptidomimetics / D. Seebach, J. Gardinier // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – Vol. 41, N 10. – P. 1366–1375.
12. Cheng, R. P. β -Peptides: from structure to function / R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado // *Chem. Rev.* – 2001. – Vol. 101, N 10. – P. 3219–3232.
13. Shandler, S. J. Development of a rotamer library for use in β -Peptide foldamer computational design / *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132, N 21. – P. 7312–7320.
14. Shandler, S. J. Computational design of a β -Peptide that targets transmembrane helices / S. J. Shandler, I. V. Korendovych, D. T. Moorem, K. B. Smith-Dupont, C.

- N. Streu, R. I. Litvinov, P. C. Billings, F. Gai, J. S. Bennett, W. F. DeGrado // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133, N 32. – P. 12378–123381.
15. Meireles, L.M.C. Discovery of modulators of protein-protein interactions: Current Approaches and Limitations / L.M.C. Meireles, G. Mustata // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 11, N 3. – P. 248–257.
 16. Wells, J. A. Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein–protein interfaces / J. A. Wells, C. L. McClendon // *Nature* – 2007. – Vol. 450 – P. 1001–1009.
 17. Werder, M. β -Peptides as inhibitors of small-intestinal cholesterol and fat absorption / M. Werder, H. Hauser, S. Abele, D. Seebach // *Helv. Chim. Acta.* – 1999. – Vol. 82, N 10. – P. 1774–1783.
 18. Gademann, K. Synthesis and biological evaluation of a cyclo- β -tetrapeptide as a somatostatin analogue / K. Gademann, M. Ernst, D. Hoyer, D. Seebach // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – Vol. 38, N 9. – P. 1223–1226.
 19. Gademann, K. Peptide folding induces high and selective affinity of a linear and small β -peptide to the human somatostatin receptor 4 / K. Gademann, T. Kimmerlin, D. Hoyer, D. Seebach // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, N 15. – P. 2460–2468.
 20. Kritzer, J. A. Helical β -peptide inhibitors of the p53-hDM2 interaction / J. A. Kritzer, J. D. Lear, M. E. Hodsdon, A. Schepartz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, N 31. – P. 9468–9469.
 21. Kritzer, J. A. Solution structure of β -peptide ligand for hDM2 / J. A. Kritzer, M. E. Hodsdon, A. Schepartz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, N 12. – P. 4118–4119.
 22. Kritzer, J. A. A Rapid library screen for tailoring β -peptide structure and function / J. A. Kritzer, N. W. Luedtke, E. A. Harker, A. Schepartz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, N 42. – P. 14584–14585.
 23. Michel, J. In Silico improvement of β^3 -peptide inhibitors of p53•hDM2 and p53•hDMX / J. Michel, E. A. Harker, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, A. J. Schepartz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131, N 18. – P. 6356–6357.
 24. Stephens, O. M. Inhibiting HIV fusion with a β -peptide foldamer / O. M. Stephens, S. Kim, B. D. Welch, M. E. Hodsdon, M. S. Kay, A. Schepartz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, N 38. – P. 13126–13127.
 25. Bautista, A. D. Identification of a beta3-peptide HIV fusion inhibitor with improved potency in live cells / A. D. Bautista, O. M. Stephens, L. Wang, R. A. Domaol, K. S. Anderson, A. Schepartz // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, N 14. – P. 3736–3738.
 26. Imamura, Y. Inhibition of γ -Secretase activity by helical β -peptide foldamers / Y. Imamura, N. Watanabe, N. Umezawa, T. Iwatsubo, N. Kato, T. Tomita, T. Higuchi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131, N 21. – P. 7353–7359.
 27. Imamura, Y. Effect of helical conformation and side chain structure on γ -secretase inhibition by β -peptide foldamers: insight into substrate recognition / Y. Imamura, N. Umezawa, S. Osawa, N. Shimada, T. Higo, S. Yokoshima, T. Fukuyama, T.

- Iwatsubo, N. Kato, T. Tomita, T. Higuchi // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56, N 4. – P. 1443–1454.
28. Porter, E. A. Non-haemolytic β -amino-acid oligomers / E. A. Porter, X. Wang, H.-S. Lee, B. Weisblum, S.H. Gellman // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 565–565.
29. Liu, D. De novo design, synthesis, and characterization of antimicrobial β -peptides / D. Liu, W. F. DeGrado // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123, N 31. – P. 7553–7559.
30. Huck, B.R. Non-hydrogen-bonded secondary structure in β -peptides: Evidence from circular dichroism of (*S*)-pyrrolidine-3- carboxylic acid oligomers and (*S*)-nipecotic acid oligomers / B.R. Huck, J.M. Langenhan, S. H. Gellman // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1, N 11. – P. 1717–1720.
31. Otani, Y. Secondary structure of homo-thiopeptides based on a bridged β -proline analogue: preferred formation of extended strand structures with *trans*-thioamide bonds / Y. Otani, T. Hori, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ohwada // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68, N 23. – P. 4418–4428.
32. Huck, B. R. Synthesis of 2,2-disubstituted pyrrolidine-4-carboxylic acid derivatives and their incorporation into β -Peptide oligomers / B. R. Huck, S. H. Gellman // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 70, N 9. – P. 3353–3362.
33. Huck, B. R. Secondary structural preferences of 2,2-disubstituted pyrrolidine-4-carboxylic acid oligomers: β -peptide foldamers that cannot form internal hydrogen bonds / B. R. Huck, J. D. Fisk, I. Guzei, H. A. Carlson, S. H. Gellman // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125, N 30. – P. 9035–9037.
34. Otani, Y. Oligomers of β -amino acid bearing non-planar amides form ordered structures / Y. Otani, S. Futaki, T. Kiwada, Y. Sugiura, A. Muranaka, N. Kobayashi, M. Uchiyama, K. Yamaguchi, T. Ohwada // *Tetrahedron* – 2006. – Vol. 62, N 50. – P. 11635–11644.
35. Hosoya, M. 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, Y. Otani, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ohwada // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132, N 42. – P. 14780–14789.
36. Wang, S. Robust *trans*-amide helical structure of oligomers of bicyclic mimics of β -proline: impact of positional switching of bridgehead substituent on amide *cis*–*trans* equilibrium / S. Wang, Y. Otani, X. Liu, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ohwada // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, N 11. – P. 5287–5300.
37. Otani, Y. Molecular Dynamics Study of Nitrogen-Pyramidalized Bicyclic β -Proline Oligomers: Length-Dependent Convergence to Organized Structures / Y. Otani, S. Watanabe, T. Ohwada, A. Kitao // *J. Phys. Chem. B.* – 2017. – Vol. 121, N 1. – P. 100–109.
38. Krow, G. R. Oligomers of a 5-carboxy-methanopyrrolidine β -amino acid. A search for order / G. R. Krow, N. Liu, M. Sender, G. Lin, R. Centafont, P. E. Sonnet, C. DeBrosse, C. W. Ross III, P. J. Carroll, M. D. Shoulders, R. T. Raines // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, N 23. – P. 5438–5441.

39. Caumes, C. Homooligomers of substituted prolines and β -prolines: syntheses and secondary structure investigation / C. Caumes, N. Delsuc, R. B. Azza, I. Correia, F. Chemla, F. Ferreira, L. Carlier, A. P. Luna, R. Mounné, O. Lequin, P. Karoyan // *New J. Chem.* – 2013. – Vol. 37, N 5. – P. 1312–1319.
40. Kudryavtsev, K. V. Alternating asymmetric self-induction in functionalized pyrrolidine oligomers / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52, N 48. – P. 12736–12740.
41. Kudryavtsev, K. V. Menthols as chiral auxiliaries for asymmetric cycloadditive oligomerization: syntheses and studies of β -proline hexamers / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, C. Muhle-Goll, A. V. Churakov, M. N. Sokolov, A. V. Dyuba, A. M. Arutyunyan, J. A. K. Howard, C. C. Yu, J. H. Guh, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, N 24. – P. 6178–6181.
42. Kudryavtsev, K. V. Highly diastereoselective synthesis of chimeras of proline and glutamate / K. V. Kudryavtsev, M. Yu. Tsentalovich, A. S. Yegorov, E. L. Kolychev // *J. Heterocyclic Chem.* – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1461–1466.
43. Kudryavtsev, K. V. Probing of the *cis*-5-phenyl proline scaffold as a platform for the synthesis of mechanism-based inhibitors of the *Staphylococcus aureus* sortase SrtA isoform / K. V. Kudryavtsev, M. L. Bentley, D. G. McCafferty // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, N 7. – P. 2886–2893.
44. Dogan, Ö. New zinc(II)-based catalyst for asymmetric azomethine ylide cycloaddition reactions / Ö. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, N 21. – P. 4687–4690.
45. Grigg, R. Brønsted and Lewis acid catalysis of X=Y–ZH cycloadditions / R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1982. – P. 384–386.
46. Kudryavtsev, K. V. Structural studies and anticancer activity of a novel class of β -peptides / K. V. Kudryavtsev, C. C. Yu, P. M. Ivantcova, V. I. Polshakov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, J. H. Guh // *Chem. Asian J.* – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. 383–389.
47. Barr, D. A. X=Y–ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 43. Metal ion catalysed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines and menthyl acrylate/ D. A. Barr, M. J. Dorrity, R. Grigg, S. Hargreaves, J. F. Malone, J. Montgomery, J. Redpath, P. Stevenson, M. Thornton-Pett // *Tetrahedron* – 1995. – Vol. 51, N 1. – P. 273–294.
48. Kudryavtsev, K. V. Control of azomethine cycloaddition stereochemistry by CF₃ group: structural diversity of fluorinated β -proline dimers / K. V. Kudryavtsev, A. B. Mantsyzov, P. M. Ivantcova, M. N. Sokolov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, V. I. Polshakov // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, N 18. – P. 4698–4701.
49. Mazerski, J. The geometry of intercalation complex of antitumor mitoxantrone and ametantrone with DNA: molecular dynamics simulations/ J. Mazerski, S. Martelli, E. Borowski // *Acta Biochim. Pol.* – 1998. – Vol. 45, N 1. – P. 1–11.
50. Hauser, A. R. Estramustine phosphate sodium/ A. R. Hauser, R. Merryman // *Drug Intell. Clin. Pharm.* – 1984. – Vol. 18, N 5. – P. 368–374.

51. Liu, Q. mTOR Mediated Anti-Cancer Drug Discovery/ Q. Liu, C. Thoreen, J. Wang, D. Sabatini, N. S. Gray // *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 47–55.
52. Chan, S. Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer / S. Chan // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 91, N 8. – P. 1420–1424.
53. Dalko, P. I. In the golden age of organocatalysis / P. I. Dalko, L. Moisan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, N 39. – P. 5138–5175.
54. Beletskaya, I. P. Stereodivergent Catalysis / I. P. Beletskaya, C. Nájera, M. Yus // *Chem. Rev.* – 2018. – Vol. 118, N 10. – P. 5080–5200.
55. Злотин, С.Г. / Органический катализ асимметрической альдольной реакции. Катализаторы и реагенты // С.Г. Злотин, А.С. Кучеренко, И.П. Белецкая// *Успехи химии.* – 2009. – Vol. 78, N 8. – P. 796–845.
56. List, B. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions / B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – Vol. 122, N 10. – P. 2395–2396.
57. Mukherjee, S. Asymmetric enamine catalysis / S. Mukherjee, J. Woon Yang, S. Hoffmann, B. List // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, N 12. – P. 5471–5569.
58. Vachan, B. S. Proline and its derivatives as organocatalysts for multi-component reactions in aqueous media: synergic pathways to the green synthesis of heterocycles / B. S. Vachan, M. Karuppasamy, P. Vinoth, S. Vivek, Kumar, S. Perumal, V. Sridharan, J. Carlos Menéndez // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – Vol. 362, N 1. – P. 87–110.
59. De Gracia Retamosa, M. Remote substituent effects on the stereoselectivity and organocatalytic activity of densely substituted unnatural proline esters in aldol reactions / M. de Gracia Retamosa, A. de Cózar, M. Sánchez, J. I. Miranda, J. M. Sansano, L. M. Castelló, C. Nájera, A. I. Jiménez, F. J. Sayago, C. Cativiela, F. P. Cossío // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 2015, N 11. – P. 2503–2516.
60. Ruiz-Olalla, A. Densely substituted L-proline esters as catalysts for asymmetric Michael additions of ketones to nitroalkenes / A. Ruiz-Olalla, M. de Gracia Retamosa, F. P. Cossío // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, N 11. – P. 5588–5599.
61. Pandey, J. Diastereoselective synthesis of glycosylated prolines as α -glucosidase inhibitors and organocatalyst in asymmetric aldol reaction / J. Pandey, N. Dwivedi, N. Singh, A. K. Srivastava, A. Tamarkar, R. P. Tripathi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, N 5. – P. 1321–1325.
62. De Gracia Retamosa, M. A Three-component enantioselective cyclization reaction catalyzed by an unnatural amino acid derivative / M. de Gracia Retamosa, A. Ruiz-Olalla, T. Bello, A. de Cózar, F. P. Cossío // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57, N 3. – P. 668–672.
63. Zhang, C.-J. Organocatalytic polymerization / C.-J. Zhang, X.-H. Zhang // *Sci. China Chem.* – 2018. – Vol. 57, N 3. – P. 668–672.
64. Inkinen, S. From lactic acid to poly(lactic acid) (PLA): characterization and analysis of PLA and its precursors / S. Inkinen, M. Hakkarainen, A.-C. Albertsson, A. Södergård // *Biomacromolecules* – 2011. – Vol. 12, N 3. – P. 523–532.
65. Sanchez-Sanchez, A. Enantioselective ring-opening polymerization of rac-lactide dictated by densely substituted amino acids / A. Sanchez-Sanchez, I. Rivilla, M.

- Agirre, A. Basterretxea, A. Etxeberria, A. Veloso, H. Sardon, D. Mecerreyes, F. P. Cossío // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139, N 13. – P. 4805–4814.
66. Jovanovic, P. Substituted proline derivatives as organocatalysts in the Michael reaction / P. Jovanovic, J. Randelovic, B. Ivkovic, C. Suteu, Z. Tokic-Vujosevic, V. Savic // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 79 – P. 767–778.
67. Sarotti, A. M. 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides with a cellulose-derived chiral enone. A novel route for organocatalysts development / A. M. Sarotti, R. A. Spanevello, A. G. Suárez, G. A. Echeverría, O. E. Piro // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, N 10. – P. 2556–2559.
68. Gerosa, G. G. Mechanistic insight into the acid-catalyzed isomerization of biomass-derived polysubstituted pyrrolidines: an experimental and DFT study / G. G. Gerosa, N. Grimblat, R. A. Spanevello, A. G. Suárez, A. M. Sarotti // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15 – P. 426–434.
69. Gerosa, G. G. A joint experimental, *in silico* and NMR studies towards the rational design of iminium-based organocatalyst derived from renewable sources / G. G. Gerosa, R. A. Spanevello, A. G. Suarez, A. M. Sarotti // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, N 15. – P. 7626–7634.
70. Ivantcova, P. M. Chemoselectivity issues of the asymmetric interaction between cyclohexanone, β -nitrostyrene and benzoic acid under 5-aryl proline's organocatalysis / P. M. Ivantcova, K. V. Kudryavtsev // *Chirality* – 2020. – doi:10.1002/chir.23212
71. Mei-Ling, C. Enantiomerically pure β -dipeptide derivative induces anticancer activity against human hormone-refractory prostate cancer through both pi3k/akt-dependent and -independent pathways / C. Mei-Ling, Y. Chia-Chun, H. Jui-Ling, L. Wohn-Jenn, C. She-Hung, H. Lih-Ching, L. Shih-Ping, P. M. Ivantcova, D. Özdemir, B. Stefan, K. V. Kudryavtsev, G. Jih-Hwa // *Oncotarget* – 2017. – Vol. 8. – P. 96668–96683.
72. López-Pérez, A. Phenylsulfonyl group as temporal regiochemical controller in catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48, N 2. – P. 340–343.
73. Kudryavtsev, K. V. Highly diastereoselective synthesis of chimeras of proline and glutamate / K. V. Kudryavtsev, M. Yu. Tsentalovich, A. S. Yegorov, E. L. Kolychev // *J. Heterocyclic Chem.* – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1461–1466.
74. Dogan, Ö. New zinc(II)-based catalyst for asymmetric azomethine ylide cycloaddition reactions / Ö. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, N 21. – P. 4687–4690.
75. Ivantcova, P. M. Crystal structure of 4-[(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl] 2-methyl (2S,4S,5R)-1-[(2S,3R,5R)-5-methoxycarbonyl-2-(2-methylphenyl)pyrrolidine-3-carbonyl]-5-(2-methylphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate / P. M. Ivantcova, M. N. Sokolov, K. V. Kudryavtsev, A. V. Churakov // *Acta Crystallogr. Sect. E.* – 2019. – Vol. E75 – 737-739.
76. Mantsyzov, A. B. Theoretical and NMR conformational studies of β -proline oligopeptides with alternating chirality of pyrrolidine units / A. B. Mantsyzov, O. Y.

- Savelyev, P. M. Ivantcova, S. Bräse, K. V. Kudryavtsev, V. I. Polshakov // *Frontiers in Chemistry* – 2018. – Vol. 6, N 91. – P. 1–12.
77. Choudhary, A. Nature of amide carbonyl–carbonyl interactions in proteins / A. Choudhary, D. Gandla, G. R. Krow, R. T. Raines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 131, N 21. – P. 7244–7246.
78. Doshi, U. Reoptimization of the AMBER force field parameters for peptide bond (Omega) torsions using accelerated molecular dynamics / U. Doshi, D. Hamelberg // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – Vol. 113, N 52. – P. 16590–16595.
79. Renner, C. Fluoroprolines as tools for protein design and engineering / S. Alefelder, J. H. Bae, N. Budisa, R. Huber, L. Moroder // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – Vol. 40, N 5. – P. 923–925.
80. Carracedo, A. The PTEN-PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks / A. Carracedo, P. P. Pandolfi // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27, N 41. – P. 5527–5541.
81. Velcheti, V. Pathogenesis of prostate cancer: lessons from basic research / V. Velcheti, S. Karnik, S. F. Bardot, O. Prakash // *Ochsner J.* – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 213–218.
82. Guha, M. Imbruvica – next big drug in B-cell cancer – approved by FDA/ M. Guha // *Nat. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 32, N 2. – P. 113–115.
83. Mah, R. Drug discovery considerations in the development of covalent inhibitors / R. Mah, J. R. Thomas, C. M. Shafer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, N 1. – P. 33–39.
84. List, B. Introduction: Organocatalysis / B. List // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, N 12. – P. 5413–5415.
85. Mahato, C. K. Solvent free, fast and asymmetric Michael additions of ketones to nitroolefins using chiral pyrrolidine–pyridone conjugate bases as organocatalysts / C. K. Mahato, M. Kundu, A. Pramanik // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2017. – Vol. 28, N 4. – P. 511–515.
86. Kaplaneris, N. 4-Fluoro and 4-hydroxy pyrrolidine-thioxotetrahydropyrimidinones: organocatalysts for green asymmetric transformations in brine / N. Kaplaneris, G. Koutoulogenis, M. Raftopoulou, C. G. Kokotos // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, N 11. – P. 5464–5473.
87. Kampen, D. Chiral Brønsted acids for asymmetric organocatalysis / D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List // *Top. Curr. Chem.* – 2010. – Vol. 291 – P. 395–456.
88. Min, C. Asymmetric Brønsted acid catalysis with chiral carboxylic acids / C. Min, D. Seidel // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – Vol. 46, N 19. – P. 5889–5902.
89. Hashimoto, T. Design of axially chiral dicarboxylic acid for asymmetric Mannich reaction of arylaldehyde N-Boc imines and diazo compounds / T. Hashimoto, K. Maruoka // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129, N 33. – P. 10054–10055.
90. Hashimoto, T. Axially chiral dicarboxylic acid catalyzed asymmetric semipinacol rearrangement of cyclic β -hydroxy- α -diazo esters / T. Hashimoto, S. Isobe, C. K. A. Callens, K. Maruoka // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68, N 37. – P. 7630–7635.
91. Hashimoto, T. Axially chiral dicarboxylic acid catalyzed activation of quinone imine ketals: enantioselective arylation of enecarbamates / T. Hashimoto, H. Nakatsu, Y.

- Takiguchi, K. Maruoka // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135, N 43. – P. 16010–16013.
92. Heravi, M.M. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update/ M.M. Heravi, R. Moradi, L. Mohammadkhani, B. Moradi // *Mol. Divers* – 2018. – Vol. 22, N 3. – P. 751–767.
93. Вдовина, С.В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С.В. Вдовина, В.А. о. Мамедов // *Успехи химии* – 2008. – Vol. 77, N 12. – P. 1091 – 1128.
94. Saha, S. Enantioselective organocatalytic Biginelli reaction: dependence of the catalyst on sterics, hydrogen bonding, and reinforced chirality/ S. Saha, J. N. Moorthy // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76, N 2. – P. 396–402.
95. Xin, J. An enantioselective Biginelli reaction catalyzed by a simple chiral secondary amine and achiral Brønsted acid by a dual-activation route / J. Xin, L. Chang, Z. Hou, D. Shang, X. Liu, X. Feng // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14, N 10. – P. 3177–3181.
96. Wu, Y.-Y. Synthesis of substituted 5-(pyrrolidin-2-yl)tetrazoles and their application in the asymmetric Biginelli reaction / Y.-Y. Wu, Z. Chai, X.-Y. Liu, G. Zhao, S.-W. Wang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 2009, N 6. – P. 904–911.
97. Balfour, J.A. Benazepril. A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and congestive heart failure / J. A. Balfour, K. L Goa // *Drugs* – 1991. – Vol. 42, N 3. – P. 511–539.
98. Roszkowski, P. The enantioselective synthesis of (*S*)-(+)-mianserin and (*S*)-(+)-epinastine / P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 11 – P. 1509–1513.
99. Croom, K.F. Mirtazapine. A review of its use in major depression and other psychiatric disorders / K.F. Croom, C.M. Perry, G.L. Plosker // *CNS Drugs*. – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 427–452.
100. Pecknold, J.C. Trimipramine, Anxiety, Depression and Sleep / J. C. Pecknold, L. Luthe // *Drugs* – 1989. – Vol. 38, N 1. – P. 25–31.
101. Wellington, K. Oxcarbazepine. An update of its efficacy in the management of epilepsy / K. Wellington, K. L Goa // *Mol. Diag. Ther.* – 2001. – Vol. 15, N 2. – P. 137–163.
102. Blair, H.A. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / H. A. Blair // *Drugs* – 2019. – Vol. 79. – P. 303–313.
103. Braun, J. v. Synthese von Amidosäuren aus cyclischen Iminen. / J. v. Braun // *Chem. Ber.* – 1907. – Vol. 40, N 3. – P. 1834–1846.
104. Davies, S. G. A diastereodivergent strategy for the asymmetric syntheses of (—)-martinellic acid and (—)-4-epi-martinellid acid. / S. G. Davies, A. M. Fletcher, J. A. Lee, T. J. A. Lorkin, P. M. Roberts, J. E. Thomson // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69, N 46. – P. 9779–9803.
105. Min, L. Synthesis of quinoline-fused 1-benzazepines through a mannich-type reaction of a C,N-bisnucleophile generated from 2-aminobenzaldehyde and 2-methylindole. / L. Min, B. Pan, Y. Gu // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, N 3. – P. 364–367.

106. Sato, Y. Ring expansion reaction of 1,2-dihydroquinolines to 1-benzazepines / Y. Sato, H. Kojima, H. Shirai // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41, N 20. – P. 3325–3326.
107. Quast, H. Ring Expansion of 2-Alkylidenedihydroquinolines to 2-Iminodihydro-1-benzazepines by Phenyl, Methanesulphonyl, and Trifluoromethanesulphonyl Azide / H. Quast, S. Ivanova, E.-M. Peters, K. Peters // *Eur. J. Org. Chem* – 2000. – Vol. 2000, N 3. – P. 507–520.
108. Stockerl, S. Mild, Metal-free oxidative ring-expansion approach for the synthesis of benzo[b]azepines / S. Stockerl, T. Danelzik, D. G. Piekarski, O. García Mancheño // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21, N 12. – P. 4535–4539.
109. Chen, M. Gold-catalyzed oxidative ring expansion of 2-alkynyl-1,2-dihydropyridines or -quinolines: highly efficient synthesis of functionalized azepine or benzazepine scaffolds / M. Chen, Y. Chen, N. Sun, J. Zhao, Y. Liu, Y. Li // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – Vol. 54, N 4. – P. 1200–1204.
110. Wang, S. Hydride transfer initiated ring expansion of pyrrolidines toward highly functionalized tetrahydro-1-benzazepines / S. Wang, X. An, S. Li, X. Liu, Q. Liu and J. Xiao // *Chem. Commun.* – 2018. – Vol. 54, N 98. – P. 13833–13836.
111. Bakthadoss, M. Solvent and catalyst free ring expansion of indoles: a simple synthesis of highly functionalized benzazepines / M. Bakthadoss, P. V. Kumar, T. T. Reddy, D. S. Sharada // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, N 43. – P. 8160–8168.
112. Wang Z.-H. Lewis acid catalyzed diastereoselective [3+4]-annulation of donor-acceptor cyclopropanes with anthranils: synthesis of tetrahydro-1-benzazepine derivatives / Z.-H. Wang, H.-H. Zhang, D.-M. Wang, P.-F. Xu, Y.-C. Luo // *Chem. Commun.* – 2017. – Vol. 53, N 61. – P. 8521–8524.
113. Иванцова П.М, Ульман-подобное аннелирование 5-арилпролинов, сопровождающееся расширением цикла / П. М. Иванцова, А. А. Кирсанова, М. Н. Соколов, К. В. Кудрявцев // Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии. — Перо, Москва, 2019. — С. 158.
114. Ramig, K. Interplay of nitrogen-atom inversion and conformational inversion in enantiomerization of 1H-1-benzazepines / K. Ramig, G. Subramaniam, S. Karimi, D. J. Szalda, A. Ko, A. Lam, J. Li, A. Coadaraj, L. Cavdar, L. Bogdan, K. Kwon, E. M. Greer // *J. Org. Chem* – 2016. – Vol. 81, N 8. – P. 3313–3320.
115. Zhang, S. Ambient temperature, Ullmann-like reductive coupling of aryl, heteroaryl, and alkenyl halides / S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind. // *J. Org. Chem* – 1997. – Vol. 62, N 8. – P. 2312–2313.
116. Baqi, Y. Rapid and efficient microwave-assisted copper(0)-catalyzed Ullmann coupling reaction: general access to anilinoanthraquinone derivatives / Y. Baqi, Christa E. Müller // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, N 7. – P. 1271–1274.
117. De la Hoz, A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects / A. de la Hoz, Á. Díaz-Ortiz, A. Moreno // *Chem. Soc. Rev.* – 2005. – Vol. 34, N 2. – P. 164 – 178.
118. Grigg, R. X=Y-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 64: Synthesis of highly substituted conformationally restricted and spiro nitropyrrolidines via Ag(I) catalysed azomethine ylide cycloadditions. / R. Grigg, C. Kilner, M. A. B. Sarker,

- C. O. de la Cierva, H. A. Dondas // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, N 37. – P. 8974–8991.
119. Beletskaya, I. P. Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry / I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov // *Coordination Chemistry Reviews* – 2004. – Vol. 248, N 21–24. – P. 2337–2364.
120. Casitas, A. Direct observation of CuI/CuIII redox steps relevant to Ullmann-type coupling reactions. / A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl, X. Ribas // *Chem. Sci.* – 2010. – Vol. 1, N 3. – P. 326–330.
121. Sperotto, E. The mechanism of the modified Ullmann reaction. / E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. de Vries // *Dalt. Trans.* – 2010. – Vol. 39, N 43. – P. 10338–10351.
122. Mehra, V. Recent advances in synthetic facets of immensely reactive azetidines / V. Mehra, I. Lumb, A. Anand, V. Kumar // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7, N 72. – P. 45763–45783.
123. Brandi, A. Novel syntheses of azetidines and azetidinones / A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero // *Chem. Rev.* – 2018. – Vol. 108, N 9. – P. 3988–4035.
124. Soai K. Reduction of symmetric and mixed anhydrides of carboxylic acids by sodium borohydride with dropwise addition of methanol / K. Soai, S. Yokoyama, K. Mochida // *Synthesis* – 1987. – Vol. 7, N 7. – P. 647–648.
125. Acheson, R. M. Addition reactions of heterocyclic compounds. Part XLVII. Formation of benzazepines from indoles with dimethyl acetylenedicarboxylate in acetonitrile; crystal structure of dimethyl 2,3-dihydro-2-indol-3-ylbenz[b]azepine-3,4-dicarboxylate / R. M. Acheson, J. N. Bridson, T. S. Cameron // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1972. – Vol. 1972 – P. 968–975.
126. Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of practical organic chemistry, including qualitative organic analysis* / A. I. Vogel, B. S. Furniss / Eds A. I. Vogel – Longman, London, England – 1978.
127. Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals* / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – 5th ed. – Butterworth-Heinemann: Bodmin, Cornwall. – 2003. – 609 P.
128. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A.* – 2008. – Vol. 64, N 1. – P. 112–122.