

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)
Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Петрова Полина Радиковна

ХИНОЛИЗИДИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЙ
СЕМЕЙСТВА *FABACEAE* В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ
АГЕНТОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Цыпышева Инна Петровна

Уфа – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства <i>Fabaceae</i> : спектр противовирусной активности и перспективы разработки новых противогриппозных агентов	12
1.1 Краткая характеристика основных противогриппозных лекарственных средств	13
1.1.1 Ингибиторы гемагглютинаина, ионного канала М2 и нейраминидазы вируса гриппа	13
1.1.2 Противогриппозные агенты, воздействующие на вирусные мишени рибонуклеинового комплекса (РА и РВ2)	15
1.1.3 Препараты с иным механизмом действия	17
1.2 Противовирусная активность хинолизидиновых алкалоидов растений семейства <i>Fabaceae</i>	18
1.2.1 Активности индивидуальных хинолизидиновых алкалоидов в отношении вирусов герпеса, гепатитов В и С, Коксаки и ВИЧ	19
1.2.2 Противогриппозная активность хинолизидиновых алкалоидов растений семейства <i>Fabaceae</i> и некоторых их синтетических производных	22
1.3 Заключение	26
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Хинолизидиновые алкалоиды <i>Thermopsis Schischkinii</i> , <i>Chamaecytisus ruthenicus</i> и <i>Genista tinctoria</i> с потенциальной противогриппозной активностью	27
2.1.1 Динамика накопления алкалоидов в надземной части <i>Thermopsis Schischkinii</i>	28
2.1.2 Алкалоиды <i>Chamaecytisus ruthenicus</i> ; распределение в растении, зависимость от фазы вегетации и места произрастания	29
2.1.3 Динамика накопления алкалоидов в надземной части <i>Genista tinctoria</i>	31
2.1.4 Противогриппозная активность алкалоидов <i>Thermopsis Schischkinii</i> , <i>Chamaecytisus ruthenicus</i> и <i>Genista tinctoria</i>	32
2.2 Синтез производных хинолизидиновых алкалоидов с потенциальной	

	противогриппозной активностью	34
2.2.1	Выбор исходных хинолизидиновых алкалоидов; оценка доступности, биологических свойств и синтетического потенциала	34
2.2.2	Направления химических трансформаций (–)-цитизина, метилцитизина и термопсина	37
2.2.3	Карбоксамиды на основе (–)-цитизина и его 9- и 11-замещенных производных	39
2.2.4	Тиокарбоксамиды на основе (–)-цитизина, его 9- и 11-замещенных производных и 9-аминометилцитизина	40
2.2.5	Синтез производных метилцитизина с гуанидиновым фрагментом	41
2.2.6	Конъюгация 1,3-диметил-5-формилурацила с 9-амино-3- <i>N</i> -замещенными производными (–)-цитизина и 9-аминотермопсином	41
2.2.7	Синтез амидов урокановой кислоты на основе 9- и 11-замещенных производных (–)-цитизина	44
2.2.8	Формилирование 2-пиридинового ядра метилцитизина	44
2.2.9	Синтез 9-енил-, 9-инил- и 9-иминопроизводных метилцитизина	45
2.2.10	Окисление биспидиновой части молекулы (–)-цитизина в комбинации с функционализацией 2-пиридинового ядра	50
2.2.11	Реакция Дильса-Альдера метилцитизина, 2-оксо- и 4-оксометилцитизина с <i>N</i> -замещенными имидами малеиновой кислоты	54
2.3	Активность синтезированных соединений в отношении вирусов гриппа А и парагриппа	59
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ		61
3.1	Подготовка растворителей и реагентов	61
3.2	Сбор и подготовка растительного сырья	62
3.3	Выделение суммы алкалоидов и хромато-масс-спектрометрические исследования	62
3.4	Методики синтеза полученных соединений	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		157
ВЫВОДЫ		158
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		159
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ		160

ПРИЛОЖЕНИЕ А	177
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	178
ПРИЛОЖЕНИЕ В	179
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	180
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	181
ПРИЛОЖЕНИЕ Е	182
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	183
ПРИЛОЖЕНИЕ З	184
ПРИЛОЖЕНИЕ И	185
ПРИЛОЖЕНИЕ К	187

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Грипп – это вирусное заболевание, характеризующееся острым началом, тяжестью протекания, частым возникновением осложнений и высоким уровнем смертности. Скорость распространения и исключительная контагиозность возбудителя гриппа, как правило, приводят к сезонным вспышкам этого заболевания, которые иногда перерастают в пандемии: «испанка» 1918-1919 годов (грипп А, штамм H1N1), пандемия гриппа А 1957 года (штамм H3N2) и пандемия 2009 года (вирус A(H1N1)pdm09 свиного происхождения). Недавно выявлены новые высокопатогенные штаммы гриппа А - H7N9 и H5N1, причем смертность от последнего составляет почти 60%. Среди медикаментозных средств лечения и профилактики гриппа лидирующие позиции занимают препараты Арбидол®, римантадин и амантадин, занамивир (Реленца®), осельтамивир (Тамифлю®), перамивир (Рапиакта®) и ланинамивир (Инавир®), а также разрешенный в 2018 году в Японии и США Балоксавирмарбоксил (Ксофлуза®). К сожалению, практически все средства химиотерапии гриппа имеют серьезные противопоказания к применению и побочные эффекты, к тому же, скорость возникновения новых штаммов вирусов гриппа с лекарственной резистентностью очень высока, поэтому поиск и разработка новых противогриппозных агентов, лишенных указанных недостатков, остаются актуальными задачами органической и медицинской химии, решение которых имеет огромное значение для профилактики и борьбы с этим опасным социально-значимым заболеванием.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по темам «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» АААА-А17-117011910025-6; Гранта Республики Башкортостан для молодых ученых и молодежных научных коллективов, проект «Производные алкалоида термопсина в синтезе новых противовирусных агентов»; Гранта РФФИ № 18-33-00877 мол_а, проект «Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа А (H1N1) на основе синтетических и природных 2-пиридонов и хинолизидинов». Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. В лечении инфекционных заболеваний, включая вирусные, существует многовековая традиция применения лекарственных растений, значительную часть которых составляют алкалоидоносы. Так, экстракты

некоторых растений семейства бобовых (*Fabaceae*) – основных продуцентов хинолизидиновых алкалоидов, эффективно ингибируют репродукцию вируса гриппа А (H1N1). Установлено, что среди индивидуальных хинолизидиновых алкалоидов выраженной противогриппозной активностью обладают алкалоиды структурных групп матрина и спартеина. Так, матриновые хинолизидиновые алкалоиды (+)-12 α -гидроксисофокарпин, (-)-12 β -гидроксисофокарпин и (+)-софорамин ингибируют репродукцию вируса гриппа А/Hanfong/359/95(H3N2) в концентрациях от 63.0 до 402.8 μ М. Хинолизидиновые алкалоиды алоперин и дигидроалоперин (представители структурной группы спартеина) проявляют сравнимую с матриновыми алкалоидами активность в отношении вируса гриппа А/PuertoRico/8/34(H1N1)(PR8). В то же время, синтетические производные алоперина почти на порядок превосходят его по своим противогриппозным свойствам. На основе (-)-цитизина – трициклического хинолизидинового алкалоида с 2-пиридоновым ядром, также получено несколько производных (тио- и карбоксамидов) с потенциальными противогриппозными свойствами. Но, несмотря на отдельные обнадеживающие результаты, в мировой литературе практически отсутствуют данные о систематическом поиске новых противогриппозных агентов среди синтетических производных хинолизидиновых алкалоидов. Таким образом, учитывая доступность, высокий синтетический потенциал, а также обнаруженные у отдельных представителей противогриппозные свойства, синтез новых производных этих алкалоидов с параллельной оценкой способности ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1), может стать одним из эффективных вариантов решения задачи создания новых противогриппозных агентов на основе веществ природного происхождения.

Цель работы: синтез новых производных хинолизидиновых алкалоидов – вторичных метаболитов растений семейства бобовых (*Fabaceae*), с потенциальной противогриппозной активностью.

В соответствии с целью работы поставлены следующие **задачи:**

- выявление структурных типов хинолизидиновых алкалоидов, потенциально ответственных за противогриппозную активность, путем оценки способности алкалоидсодержащих экстрактов растений родов *Thermopsis*, *Chamaecytisus*, *Genista* (*Fabaceae*) ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1);

- синтез новых тио- и карбоксамидов, гуанидиновых производных, а также конъюгатов с некоторыми пиримидинами и биологически значимыми органическими кислотами на основе производных хинолизидиновых алкалоидов, содержащих галоид-, нитро-, аминогруппы в 2-пиридиновом ядре;
- разработка способа прямого формилирования псевдоароматического 2-пиридинового ядра метилцитизина, превращение полученного альдегида в соответствующие 9-енил-, 9-инил-, 9-иминопроизводные;
- функционализация 2-пиридинового ядра 2-оксо и 4-оксометилцитизина, химические трансформации их формил-, галоид- и аминопроизводных на основе реакций построения новых связей «углерод-углерод» и «углерод-азот»;
- синтез аддуктов Дильса-Альдера 2-оксо- и 4-оксопроизводного метилцитизина с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты; выявление факторов, влияющих на стереохимический результат [4+2]-циклоприсоединения;
- оценка противогриппозной активности синтезированных соединений (совместно с Институтом микробиологии и эпидемиологии имени Пастера, Санкт-Петербург).

Научная новизна. Впервые систематически исследованы состав и содержание хинолизидиновых алкалоидов в надземной части растений семейства бобовых (*Fabaceae*) – ракитнике русском (*Chamaecytisusruthenicus* (Fisch. exWol. Klásk.)), дроке красильном (*Genistatinctoria*L.) и в термопсисе Шишкина (*Th. Schischkinii*Czeffr.), произрастающих на территории РФ и РБ, в зависимости от органа растения, фазы вегетации, условий произрастания и внутривидовых различий; показана противогриппозная активность их «алкалоидсодержащих» экстрактов. Впервые в ряду хинолизидиновых алкалоидов реализованы прямое электрофильное 9-формилирование, региоселективное йодирование и введение изотиоцианатной группы в 2-пиридиновое ядро производных (–)-цитизина и метилцитизина, что позволило получить серию новых тио- и карбоксамидов, 9-енил-, 9-инил-, 9-иминопроизводных, а также конъюгатов с 1,3-диметилурацилом и урокановой кислотой. Комбинацией окислительных трансформаций биспидиновой части молекулы метилцитизина с разработанными способами функционализации его 2-пиридинового ядра получены библиотеки новых 2-оксо- и 4-оксопроизводных с галоид-, нитро- и аминогруппами, а также с фенильным заместителем, связанным со стартовым алкалоидом спейсерами различной природы. Впервые в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с *N*-замещенными имидами малеиновой

кислоты вовлечены 2-оксо- и 4-оксопроизводное метилцитизина; в термических условиях проведения этой реакции получены аддукты с 3a*S*,4*R*,12a*R*,12b*S* и 3a*R*,4*S*,12a*S*,12b*R* конфигурацией новых асимметрических центров. Проведена оценка противогриппозных свойств всех синтезированных производных в отношении вирусов парагриппа, гриппа А (H1N1) и высокопатогенного вируса «птичьего» гриппа А (H5N2).

Теоретическая значимость работы. Выявлены закономерности распределения и накопления хинолизидиновых алкалоидов в надземной части растений семейства бобовых (*Fabaceae*) – термопсиса Шишкина, раkitника русского и дрока красильного в зависимости от органа и стадии развития растения, внутривидовых отличий и условий произрастания. Определены (совместно с сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург) структурные типы алкалоидов, потенциально ответственных за противогриппозную активность. Показана возможность прямого 9-формилирования 2-пиридинового ядра метилцитизина по Даффу, синтеза 9-изотиоцианата (из соответствующего аминопроизводного) и 9-йодида (через стадию исчерпывающего йодирования). Разработаны последовательности химических трансформаций алкалоидов (–)-цитизина, термопсина, метилцитизина, а также его 2-оксо- и 4-оксопроизводного, путем функционализации их 2-пиридинового ядра (электрофильное замещение) с последующими трансформациями введенных функциональных групп на основе реакций, приводящих к образованию новых «С-С» и «С-N» связей. Установлены стереохимические закономерности протекания реакции Дильса-Альдера 2-оксо- и 4-оксопроизводного метилцитизина с имидами малеиновой кислоты в термическом ее варианте: [4+2]-циклоприсоединение к 2-оксометилцитизину приводит к образованию пары диастереомерных аддуктов, в которой преобладающим является аддукт с «β-эндо» расположением сукцинимидного фрагмента, в случае 4-оксометилцитизина процесс протекает «β-эндо» диастереоспецифично. На основе результатов оценки способности синтезированных производных алкалоидов (–)-цитизина, метилцитизина и термопсина ингибировать репродукцию вирусов гриппа А и вируса парагриппа (HPIV3) получены данные о зависимости «структура – противогриппозные свойства» важные для последующих этапов поиска и создания новых противогриппозных агентов на основе хинолизидиновых алкалоидов и/или их синтетических аналогов.

Практическая значимость работы. Определены оптимальные сроки сбора надземной части *Ch. ruthenicus* (Fisch. ex Woł. Klásk.), *G. tinctoria* L. и *Th. Schischkinii* Czefr., произрастающих на территории РФ и РБ, соответствующие максимальному содержанию алкалоидов и максимальному их разнообразию в растительном сырье; оценена противогриппозная активность «алкалоидсодержащих» экстрактов этих растений (совместно с сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург). Разработаны простые и удобные с практической точки зрения способы синтеза новых производных алкалоидов (–)-цитизина, термопсина, метилцитизина и его 2-оксо- и 4-оксопроизводного, несущих в своей структуре галоид-, нитро-, amino-, формил-, изотиоцианатную, амидную, тио- и карбоксамидную, гуанидиновую функциональные группы, конъюгатов с 1,3-диметилурацилом, урокановой кислотой, с фенильным фрагментом, связанным с 2-пиридоновой частью молекул этих алкалоидов этильным, этенильным, этинильным, аминотиленовым, тио- и карбоксамидным спейсерами, а также аддуктов Дильса-Альдера метилцитизина, его 2-оксо- и 4-оксопроизводного с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты. В результате предпринятых химических трансформаций получены новые соединения с противогриппозными свойствами, обладающие доказанной способностью ингибировать репродукцию вирусов парагриппа (HPIV3), гриппа А (H1N1) и подтипа вируса высокопатогенного «птичьего» гриппа А (H5N2).

Методология и методы исследования. Подходы к синтезу библиотек новых потенциальных противогриппозных агентов разрабатывались с учетом принципов комбинаторной химии и заключались в «периферийном дизайне» исходных хинолизидиновых алкалоидов посредством их сочетания с известными фармакофорными фрагментами (мочевинным, тиомочевинным, амидным, пиримидиновым, имидазолиновым и т.д.), включая синтез «молекул-гибридов», в которых алкалоидный скаффолд и фармакофорный фрагмент связывались спейсерами различной природы. В процессе реализации плана синтеза библиотек потенциальных противогриппозных агентов были использованы классические и современные методы органического синтеза: реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду, окислительные трансформации углеродного скелета стартовых молекул, каталитическое восстановление функциональных групп, реакции кросс-сочетания (Сузуки, Хека и Соногашира) и конденсации, приводящие к образованию новых «углерод-углеродных»

и «азот-углеродных» связей, а также реакция [4+2]-циклоприсоединения (реакция Дильса-Альдера) в ее термическом варианте. Выделение и очистка исходных алкалоидов из растительного сырья и синтезированных соединений осуществлены методами экстракции, колоночной хроматографии и кристаллизации. Структуры синтезированных соединений расшифрованы и полностью охарактеризованы с привлечением современных методов физико-химического анализа: хромато-масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и РСА.

Положения, выносимые на защиту: способ синтеза амидов, карбоксамидов и тиокарбоксамидов (–)-цитизина, содержащих галоид-, нитро- или аминогруппу в 2-пиридиновом ядре;

способы синтеза 9-формил- и 9-йодметилцитизина, и соответственно, 9-енил-, 9-инил- и 9-иминопроизводных на их основе;

способ синтеза 9-изотиоцианата метилцитизина и его превращения в соответствующие тиокарбоксамиды и, далее, в гуанидины;

синтез конъюгатов 9-амино-3-*N*-замещенных производных (–)-цитизина и 9-аминотермопсина с 1,3-диметил-5-формилурацилом;

синтез производных 2-оксо- и 4-оксометилцитизина, несущих в 9 и 11 положении 2-пиридинового ядра нитро-, галоид-, амино- и альдегидную группы, а также фенильный фрагмент, связанный со стартовой молекулой спейсерами различной природы;

диастереоселективный способ синтеза аддуктов Дильса-Альдера 2-оксо- и 4-оксометилцитизина с имидами малеиновой кислоты.

Степень достоверности. Высокая достоверность научных положений и выводов основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования: чистота всех новых полученных веществ определена, и строение доказано методами элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе, с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^{13}C HSQC).

Апробация работы. Результаты работы представлены на IX всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (Москва-Сыктывкар, 2015), II всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические

науки» (Уфа, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии «Фундаментальные проблемы химической науки» (Екатеринбург, 2016), X всероссийской научной конференции и школы молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Казань, 2017), XX молодежной школе-конференции по органической химии (Казань, 2017), IV всероссийской конференции по медицинской химии (Екатеринбург, 2019).

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Хинолизиндиновые алкалоиды растений семейства *Fabaceae*: спектр противовирусной активности и перспективы разработки новых противогриппозных агентов

Грипп – острая вирусная инфекция, передаваемая воздушно-капельным путем, характеризующаяся острым началом, лихорадкой, общей интоксикацией и тяжелыми осложнениями. Ежегодно гриппом болеют сотни тысяч человек в России и миллионы – в мире [1, 2]. Кроме ежегодных эпидемий вирус гриппа может вызывать пандемии, которые являются событиями мирового значения. В истории известно несколько случаев таких пандемий, самые массовыми считаются: «испанка», вызванная штаммом H1N1 вируса гриппа А, и пандемия 1957 г, вызванная штаммом H3N2 [3]. Последняя пандемия 2009 года была вызвана вирусом А (H1N1)pdm09 свиного происхождения. Начиная с 1997 г. периодически фиксируются вспышки вируса гриппа А (H5N1), смертность при котором достигает 60%, а недавно в Китае обнаружен новый высокопатогенный штамм А (H7N9) [4].

Наряду с профилактическими мерами и вакцинацией, химиотерапия гриппа остается одним из важнейших компонентов лечения, так как пациенты нуждаются в помощи на всех этапах заболевания [5]. Средства, традиционно применяемые для лечения гриппа, способны многосторонне влиять на инфекционный процесс (это препараты иммунокорректирующей, патогенетической, симптоматической терапии, а также вирулицидные); однако ведущее место занимают лекарственные средства этиотропного действия – оказывающие воздействие на вирусную репродукцию непосредственно [6-11].

К сожалению, эффективное применение внедренных в клиническую практику противогриппозных препаратов имеет ряд ограничений из-за особенностей организации генома вируса гриппа (отсутствие механизма коррекции ошибок репликации) и короткого жизненного цикла, что приводит к высокой скорости его мутации [12, 13]. Кроме того, химиотерапевтическое воздействие часто воспринимается вирусом как фактор селекции, в результате чего формируются его устойчивые штаммы. Действительно, уже с 90-х годов наблюдается резкий рост устойчивости штаммов

вируса гриппа к римантадину [14], а с 2007 по 2009 год была выработана 100%-ная устойчивость сезонного вируса гриппа А (H1N1) к наиболее распространенному противогриппозному препарату – осельтамивиру. Следует отметить, что в этом случае 100% устойчивость к препарату, на разработку и внедрение которого ушло порядка 10 лет, была достигнута вирусом за полтора года – с ноября 2007 по март 2009 г [15]. Кроме того, многие противовирусные препараты имеют ограничения (например, по возрасту), противопоказания к применению и/или вызывают побочные явления при приеме.

Поэтому, поиск и разработка новых противогриппозных агентов, лишенных перечисленных выше недостатков, способных оказывать влияние на отдельные фазы жизненного цикла вируса гриппа [16-18] или на клеточные мишени клетки-хозяина [19], остаются актуальными задачами медицинской и органической химии, решение которых имеет огромное значение для профилактики и борьбы с этим опасным социально-значимым заболеванием.

1.1 Краткая характеристика основных противогриппозных лекарственных средств

Известно, что в процессе размножения вирусы, в том числе и вирусы гриппа, используют биосинтетические механизмы пораженного им организма [21]. В связи с этим крайне трудно найти или создать противовирусные агенты, которые ингибировали бы размножение вируса, не нанося вреда клетке-хозяину. Тем не менее, некоторые белки вируса гриппа, а именно – мембранный белок М2, гемагглютинин (НА), нейраминидаза вируса гриппа (НА), а также белки РНК-полимеразного комплекса (полипептиды РВ1, РВ2 и РА) [22, 23] представляют собой наиболее популярные мишени для противогриппозных агентов, способных включаться и блокировать конкретную стадию жизненного цикла вируса гриппа, подавляя таким образом его репродукцию.

1.1.1 Ингибиторы гемагглютинина, ионного канала М2 и нейраминидазы вируса гриппа

Гемагглютинин играет одну из важнейших ролей в процессе инфицирования вирусом здоровой клетки, так как именно при участии НА вирус прикрепляется к клеточной мембране [24-26]. Широко распространенный в России препарат Арбидол 1

(рисунок 1.1), рекомендованный Фармакологическим комитетом Минздрава России в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе А и В, а также при ОРВИ для взрослых и детей, является одним из подтвержденных ингибиторов НА, что позволяет использовать этот препарат, как в профилактических целях, так и для оказания помощи пациентам на самых ранних стадиях заболевания.

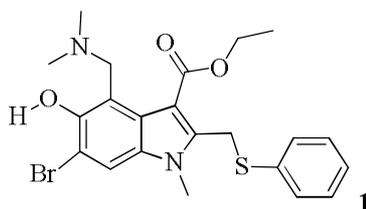


Рисунок 1.1 – Противогриппозный препарат Арбидол 1

Производные адамантана – амантадин 2 и римантадин 3 (рисунок 1.2) относятся к противогриппозным средствам, применяемым в клинической практике на протяжении многих десятилетий. Эти препараты были открыты в 60-е годы прошлого века, а в качестве противогриппозных средств появились в продаже через два десятилетия - лишь в начале 80-х. Амантадин 2 и римантадин 3 представляют собой трициклические первичные амины, которые оказывают непосредственное воздействие на M2 ионные каналы [27-29].



Рисунок 1.2 – Блокаторы ионного канала M2: амантадин 2 и римантадин 3

Необходимо отметить, что M2 каналы присутствуют только в вирусах гриппа типа А, поэтому производные адамантана не ингибируют репродукцию вируса гриппа В. К тому же, лечение данными лекарственными препаратами эффективно только в случае их приема в течение первых 48 часов после начала заболевания (они имеют «узкое» терапевтическое окно).

Ингибиторы нейраминидазы (NA) вирусов гриппа представляют собой группу препаратов, которые эффективны не только в отношении вирусов гриппа типа А, но и в отношении вирусов гриппа В. К ингибиторам нейраминидазы относятся разрешенные к применению препараты – осельтамивир (Tamiflu™) 4, занамивир (Relenza™) 5,

перамивир (Rapiacta™) **6** и ланинамивир октанат (Inavir™) **7** (рисунок 1.3). Эти препараты, подавляя активность НА, препятствуют высвобождению вирусного потомства из инфицированных клеток и таким образом сдерживают распространение инфекции. Кроме того, ингибиторы НА при назначении в ранние сроки укорачивают длительность лихорадки, снижают выраженность других симптомов, предупреждают развитие осложнений; для них отмечено и профилактическое действие.

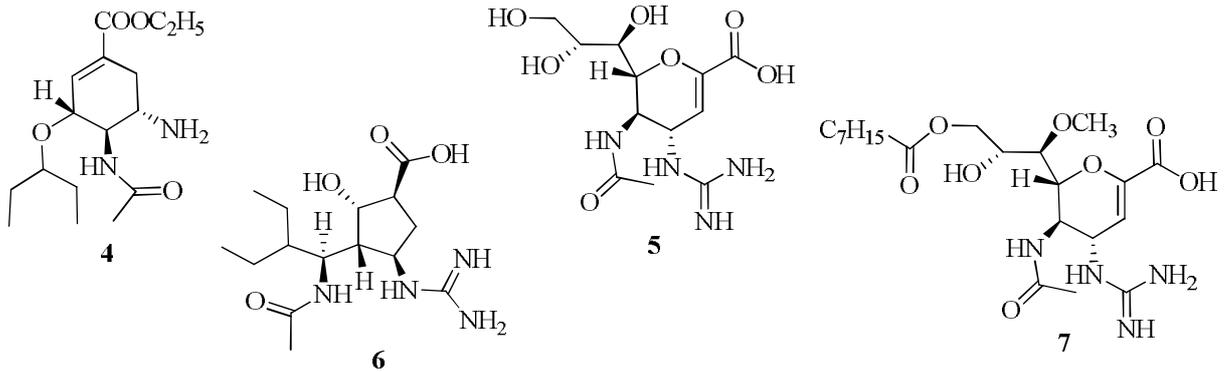


Рисунок 1.3 – Ингибиторынейраминидазы: осельтамивир (Tamiflu™) **4**, занамивир (Relenza™) **5**, перамивир (Rapiacta™) **6** и ланинамивироктанат (Inavir™) **7**

1.1.2 Противогриппозные агенты, воздействующие на вирусные мишени рибонуклеинового комплекса (РА и РВ2)

Многосубъединичный фермент РНК-полимераза включает в себя белки РА, РВ1 и РВ2, которые катализируют такие важные этапы жизненного цикла вируса гриппа, как транскрипция и репликация РНК [20, 30-34]. Если один из этапов работы полимеразного комплекса нарушается, то вирионы оказываются неинфекционными. Кроме того, РНК-зависимых РНК-полимераз нет в клетках млекопитающих, поэтому именно субъединицы этого фермента (РА, РВ1 и РВ2) считаются лучшими мишенями для подавления инфекции в организме (в том числе, и человека) потенциальными противовирусными агентами.

*Считается, что лиганды эндонуклеазы (РА) вируса гриппа А, для эффективности должны иметь в своей структуре кислородсодержащие функциональные группы (например, гидроксипиридазины **8**, **9** или гидроксихинолины **10-12** (рисунок 1.4) [35-39]). Это связано с тем, что донорно-акцепторное взаимодействие лиганда с двумя катионами марганца(II), входящими в состав РА, является необходимым условием ингибирования ее активности [37].*

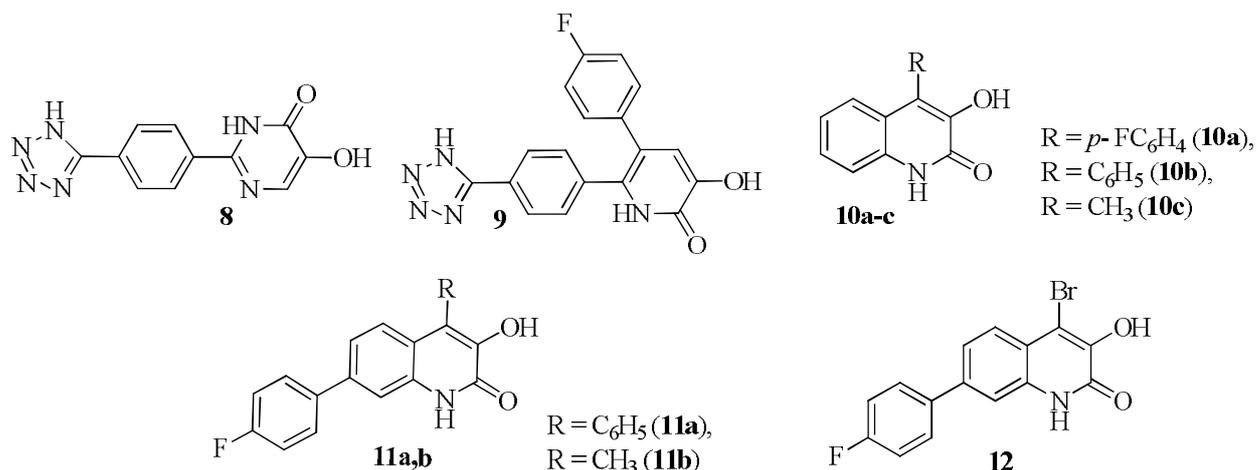


Рисунок 1.4 – Лиганды эндонуклеазы вируса гриппа гидроксипиридазинового **8, 9** и гидроксипиридинового ряда **10-12**

Необходимо отметить, что в настоящее время разработки противогриппозных агентов, направленных на ингибирование процессов транскрипции и репликации вирусной РНК, находятся в активной стадии своего развития [40], а препарат бароксавил марбоксил **13** (рисунок 1.5), доказанный ингибитор эндонуклеазы, с 2018 года разрешен для клинического применения в Японии и США [41.]

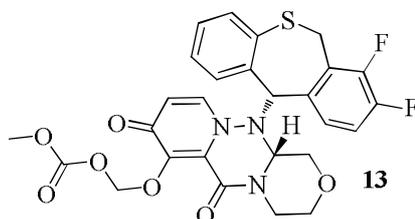


Рисунок 1.5 – Бароксавил марбоксил **13** – ингибитор эндонуклеазы

Ингибиторы PB2 субъединицы полимеразы вируса гриппа представлены всего двумя структурными группами соединений – это гуанозиновые **14, 15** [42] и азаиндольные **16** производные [43]; общие структурные формулы лигандов PB2 представлены на рисунке 1.6.

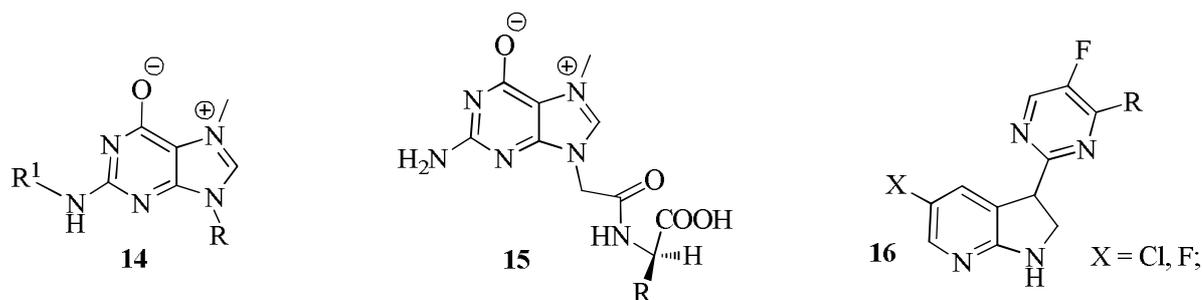


Рисунок 1.6 – Гуанозиновые **14, 15** и азаиндольные **16** ингибиторы PB2

Одно из ингибиторов PB2 – производное азаиндольного ряда **17** (рисунок 1.7), сохраняет высокую противогриппозную активность *in vivo* (лабораторные мыши) даже после 48 часов после их заражения вирусом гриппа А (штаммом H1N1 и высокопатогенный штамм птичьего гриппа H5N1) [43].

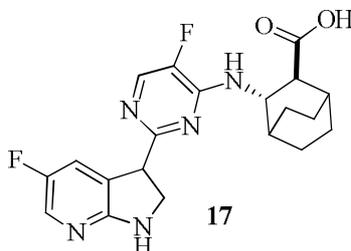


Рисунок 1.7 – Производное **17**, активное в отношении пандемического H1N1 и птичьего H5N1 гриппа А

1.1.3 Препараты с иным механизмом действия

В России широкое распространение получили еще два противовирусных препарата – рибавирин и триазавирин. Рибавирин (виразол) **18** (рисунок 1.8) является аналогом гуанозина [44]. Этот препарат применяется при лечении тяжелых случаев гриппа и ОРВИ; в виде аэрозоля (Виразол) он эффективен против респираторного синцитиального вируса (RSV), а в комбинации с интерфероном его используют для лечения гепатитов С (HCV) и В (HBV) [45-48].

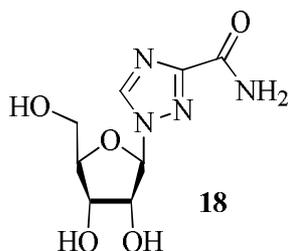


Рисунок 1.8 – Рибавирин

Противовирусный препарат триазавирин **19** (рисунок 1.9), относящийся к группе азолазинов, является приоритетной разработкой уральской школы химиков [49]. История его создания и внедрения в терапевтическую практику подробно описана в монографии [50]. Триазавирин, в первую очередь, позиционирующийся как препарат для лечения гриппозной инфекции [51, 52], обладает заметной активностью в отношении вируса клещевого энцефалита [53, 54].

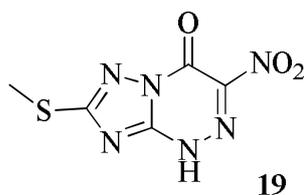


Рисунок 1.9 –Триазавирин

Близкий по своей структуре к триазавирину триазид **20** (5-метил-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5- α]пиримидинида l-аргининия моногидрат), проявляет противовирусную активность в отношении вирусов штаммов гриппа А и В, как *in vitro*, так и *in vivo* [55] (рисунок 1.10).

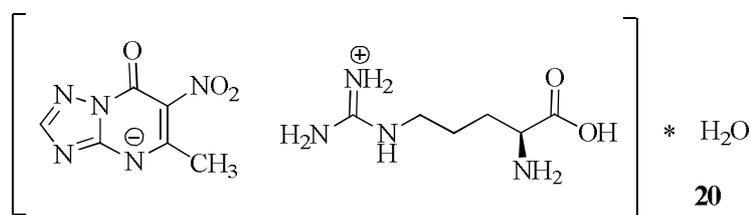


Рисунок 1.10 – 5-Метил-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5- α]пиримидинида l-аргининия моногидрат

1.2 Противовирусная активность хинолизидиновых алкалоидов растений семейства *Fabaceae*

Параллельно с разработкой новых противогриппозных лекарственных средств на основе синтетических органических соединений, интенсивный поиск ведется и среди веществ природного происхождения – вторичных метаболитов растений, животных и морских организмов. Действительно, вся история фармации и фармакологии свидетельствует о приоритетности природных соединений в ходе создания и применения лекарственных веществ с разноплановой биологической активностью [56-58]. Согласно статистическим данным доля разрешенных для клинического применения низкомолекулярных лекарственных препаратов, созданных на основе природных соединений, составляет около 10% от общего числа продаваемых в аптеках лекарств, а доля препаратов на основе производных природных соединений уже достигла 26% [59].

В лечении инфекционных заболеваний, включая вирусные, существует многовековая традиция применения лекарственных растений [60, 61], значительную часть которых составляют алкалоидоносы [62, 63], вторичные метаболиты (алкалоиды) которых обладают исключительной широтой фармакологического профиля [64].

Алкалоиды структурной группы хинолизидина (некоторые из них входят в состав лекарственных препаратов Цититон™, Табекс™, Пахикарпина гидроидид, Пульсонорма [64]) широко распространены в растениях семейства бобовых (*Fabaceae*), но иногда встречаются в таких семействах, как маревые (*Chenopodiaceae*), барбарисовые (*Berberidaceae*), маковые (*Papaveraceae*), кувшинковые (*Nymphaeaceae*), лютиковые (*Ranunculaceae*), солянковые (*Solanaceae*) и в некоторых других [65]. Так, в семействе *Fabaceae* найдено несколько родов – *Sophora*, *Acacia*, *Caragana*, алкалоидсодержащие экстракты которых проявляют высокую активность в отношении вирусов гепатита С (HCV), гепатита В (HBV) [66], вируса простого герпеса I (HSV-I) [67], респираторного синцитиального вируса (RSV) [68], вируса Коксаки [69], вируса чумы мелких жвачных животных (PPR) [70] и некоторых других.

1.2.1 Активности индивидуальных хинолизидиновых алкалоидов в отношении вирусов герпеса, гепатитов В и С, Коксаки и ВИЧ

Противовирусные свойства индивидуальных хинолизидиновых алкалоидов, выделенных из растительных экстрактов, достаточно подробно изучены. Так, софокарпин **21** (рисунок 1.11), выделенный из *Sophora nuttalliana* (*S. sericea*), проявляет активность в отношении вируса герпеса человека 6 типа (HHV-6) с $IC_{50} = 4.0$ mM, что в 10 раз выше IC_{50} препарата сравнения ганцикловира [71]. Другой алкалоид этой структурной группы (–)-12β-гидроксиоксисофокарпин **22** (рисунок 1.11), выделенный из ризом *Sophora tonkinensis*, ингибирует репродукцию вируса Коксаки В3 (CVB3) в микромолярных концентрациях ($IC_{50} = 26.62$ μM) [72].

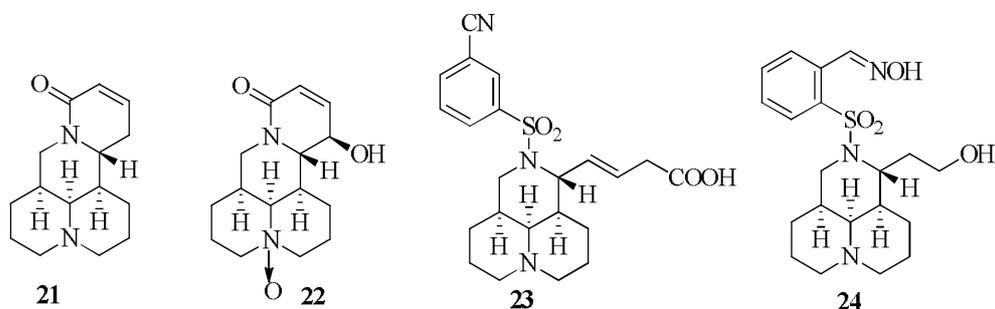


Рисунок 1.11 – Софокарпин **21** и его производные – ингибиторы репродукции вируса Коксаки В3

Полученная из исходного софокарпина *N*-замещенная (Е)- β,γ -софокарпиновая кислота **23** проявляет противовирусные свойства в отношении CVB3 с $IC_{50} = 2.5 \mu M$ [73], IC_{50} ее производного **24** составляет $0.87 \mu M$ (рисунок 1.11) [74].

Выраженной анити-ВИЧ активностью обладает алкалоид алоперин **25** и продукты его химических трансформаций **26** и **27** (рисунок 1.12); EC_{50} алоперина составляет $1.75 \mu M$, а его производных **26** и **27** - $0.69 \mu M$ и $0.12 \mu M$, соответственно [75, 76].

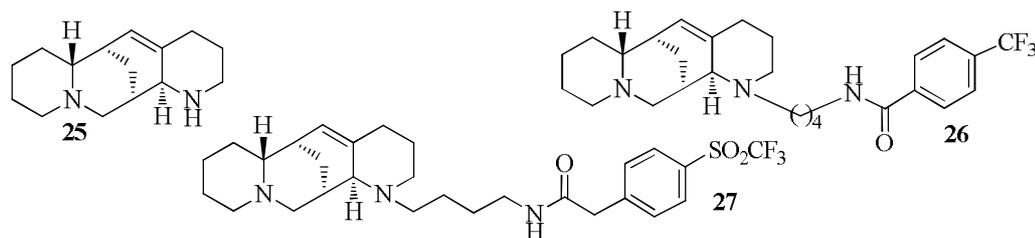


Рисунок 1.12 – Алкалоид алоперин **25** и его производные **26**, **27**

Дополнительно можно отметить, что выделенные из морских губок *Petrosiasimilis* бисхинолизидиновые алкалоиды петросины **28** и **29** (рисунок 1.13), также обладают заметной активностью в отношении ВИЧ, их IC_{50} составляют 41.3 и $52.9 \mu M$ [77].

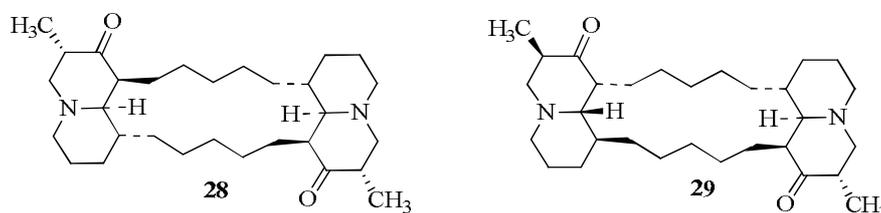


Рисунок 1.13 – Бисхинолизидиновые алкалоиды **28** и **29**

В отличие от представленных выше примеров трициклический хинолизидиновый алкалоид (-)-цитизин **30** и его *N*-ацильные производные **31a-j** (рисунок 1.14), не проявили сколько-нибудь заметной активности в отношении ВИЧ [78].

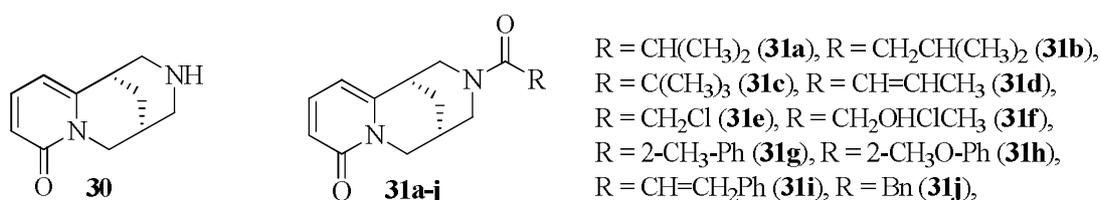


Рисунок 1.14 – Хинолизидиновый алкалоид (-)-цитизин **30** и его амиды **31a-j**

Хинолизидиновые алкалоиды группы матрина также активны в отношении вирусов гепатита HBV и HCV [66, 90]. Так, (-)-14 β -гидроксиоксиматрин **32** и (+)-

софоранол **33**, выделенные из *Sophora tonkinensis*, снижают концентрацию антигена HBsAg в культуре клеток HepG2 на 22.3 и 33.2%, соответственно [79], а выделенные из *Sophora flavescens* (+)-лехманин **34** и (-)-13,14-дегидрософоридин **35** снижают концентрацию этого же показателя на 52 и 79% (рисунок 1.15) [80].

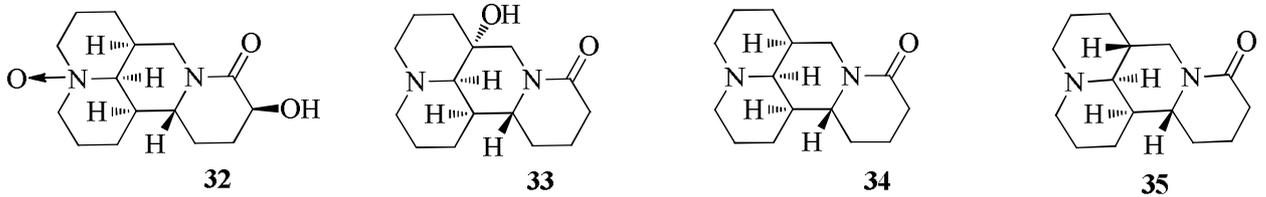


Рисунок 1.15 – Матриновые алкалоиды **32-35** с анти-HBV свойствами

Этими же авторами отмечается незначительная активность в отношении HBV хинолизидиновых алкалоидов других структурных групп: (-)-цитизина **30** (рисунок 1.14) и анагирина **36** (рисунок 1.16) [79, 80].

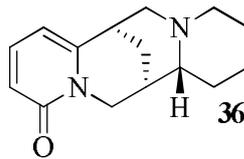


Рисунок 1.16 – Хинолизидиновый алкалоид анагирин **36**

Производное бензилматриновой кислоты **37** (рисунок 1.17) ингибирует репликацию вируса гепатита С (эффективная концентрация EC_{50} равна 51.1 μ M) [81]. Амиды **38a**, **38b** и **39** этой же кислоты (рисунок 1.17) более активны, их EC_{50} составляют уже 1.22, 2.76 и 3.2 μ M, соответственно [82, 83].

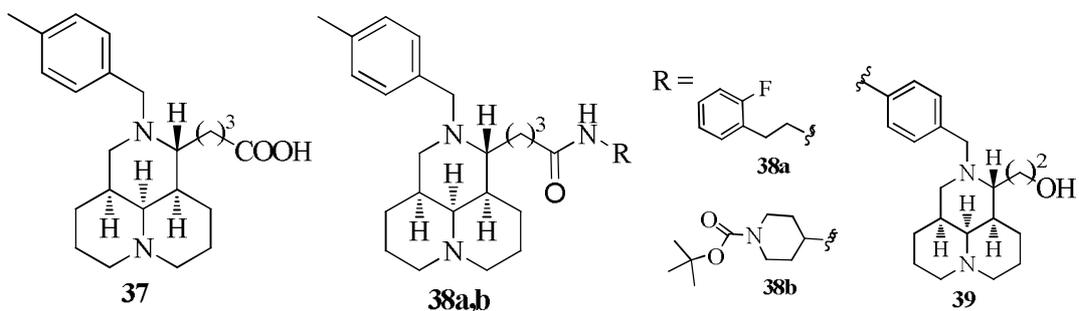


Рисунок 1.17 – Производные матриновых алкалоидов **37-39**, обладающие активностью в отношении вируса гепатита С (HCV)

1.2.2 Противогриппозная активность хинолизидиновых алкалоидов растений семейства *Fabaceae* и некоторых их синтетических производных

Противогриппозная активность экстрактов и индивидуальных алкалоидов различных классов подробно обсуждается в нескольких обзорах [84-86], где отмечается, что среди хинолизидиновых алкалоидов противогриппозной активностью (в первую очередь против вирусов гриппа типа А) обладают представители структурных групп матрина, спартеина и (-)-цитизина [86].

Данные о противогриппозной активности суммы алкалоидов и отдельных фракций раkitника русского (*Chamaecytisus ruthenicus*) опубликованные в [87], находятся в соответствии с результатами, полученными авторами [88] для индивидуальных хинолизидиновых алкалоидов. Так, сумма алкалоидов раkitника русского, содержащая алкалоиды спартеин **40** (28%), 17-оксоспартеин **41** (4%), d-лупанин **42** (54%) и 10,17-диоксоспартеин **43** (14%) (рисунок 1.18) ингибирует репродукцию вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в концентрации 3.9 мкг/мл, а фракция, содержащая 75% спартеина **40** и 2% лупанина **42** – в концентрации 3.3 мкг/мл [87]. Показано, что рассчитанные индексы селективности ($SI = CC_{50}/IC_{50}$) для суммы алкалоидов $SI = 77$ и отдельных фракций раkitника русского ($SI = 8 \div 52$) значительно превосходят таковые для препарата сравнения римантадин ($SI = 5$).

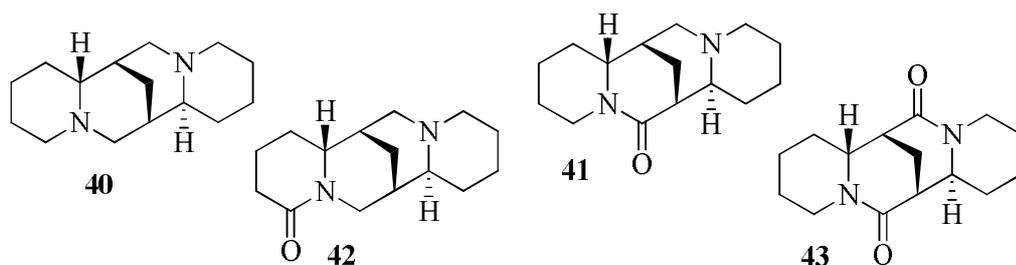
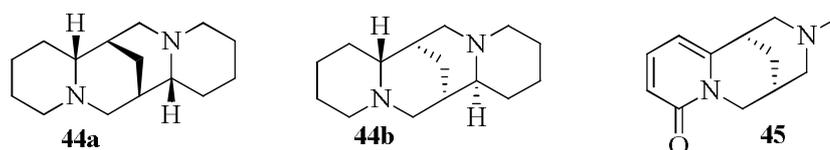


Рисунок 1.18 – Хинолизидиновые алкалоиды *Chamaecytisus ruthenicus*

Результаты оценки вирус-ингибирующей активности индивидуальных хинолизидиновых алкалоидов растений рода *Sophora*: спартеина **40**, (\pm) изоспартеина **44a,b** алоперина **25**, оксиматрина **32**, матрина **34**, (-)-цитизина **30**, метилцитизина **45**, а также нескольких их синтетических производных (рисунки 1.12-1.15, 1.18, 1.19) в отношении штамма вируса А/PuertoRico/8/34 (H1N1) представлены в работе [88].

Рисунок 1.19 – Хинолизидиновые алкалоиды растений рода *Sophora*

Так, в протестированной группе наибольшей ингибирующей активностью обладает дигидроалоперин **46i** (гидрированный по двойной связи C16/C17 алоперин) (рисунок 1.20), его $EC_{50} = 9.2 \mu M$, в то время как сам алоперин **25** менее активен ($EC_{50} = 14.5 \mu M$).

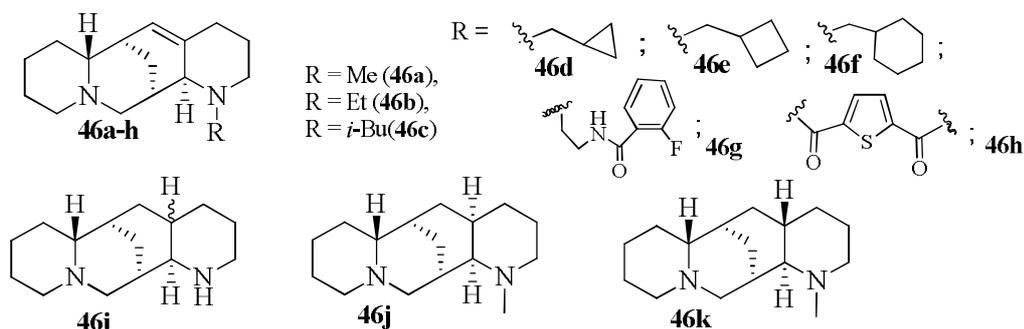


Рисунок 1.20 – Производные алоперина, активные в отношении штамма вируса гриппа A/PuertoRico/8/34(H1N1)(PR8)

Спартеины **44a,b** также ингибируют репродукцию этого штамма вируса гриппа, но гораздо слабее, чем алоперин **25**. Матрин **34**, оксиматрин **32**, цитизин **30** и метилцитизин **45**, согласно данным этих авторов [88], противогриппозной активностью не обладают (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Противогриппозная активность хинолизидиновых алкалоидов и их производных в отношении вируса гриппа A/PuertoRico/8/34(H1N1)(PR8)

Соединение	EC_{50}	CC_{50}	LogP	Соединение	EC_{50}	CC_{50}	LogP
Алоперин 25	14.5±4.2	>80	1.27	46d	15.1±4.5	>80	2.37
44b	19.7±4.9	>80		46e	18.8±3.9	>80	2.79
44a	21.3±5.6	>80		46f	29.3±6.8	>80	3.62
30	>80	>80		46g	5.5±1.8	>80	2.74
45	>80	>80		46h	2.4±0.83	>80	3.63
32	>80	>80		46i	11.2±3.3	>80	1.27
34	>80	>80		46j	6.2±2.1	>80	2.05
46a	9.6±2.3	>80	1.65	46k	8.1±2.2	>80	2.05
46b	7.7±2.4	>80	1.98	Нуклеозин	0.71±0.1	>80	
46c	34.5±7.2	>80	2.87	Осельтмивир	>80	>80	
				Амантадин	>80	>80	

В тоже время, полученные путем химических трансформаций производные алоперина **46a-k** (рисунок 1.20) подавляют репродукцию вируса гриппа A/PuertoRico/8/34(H1N1) (PR8) более эффективно. Соединение **46h**, связывающее две молекулы алоперина, демонстрирует наилучшие показатели, его $EC_{50} = 2.4 \mu M$, что превосходит активность алоперина в 7 раз. Продукт гидрирования **46i**, ингибирующий репродукцию вируса титульного штамма вируса гриппа А (устойчивого к осельтамивиру) с $EC_{50} = 6.2 \mu M$, также превосходит по своей активности исходный алоперин более чем в 2 раза (таблица 1.1) [88].

Следует заметить, что низкая противогриппозная активность трициклического алкалоида (-)-цитизина **30** (мажорного метаболита растений рода *Thermopsis*) соответствует данным работы [89], в которой была оценена способность некоторых его производных ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1)pdm09.

Полученные исходя из **30** амиды **47a-c**, тио- и карбоксамиды **47d-g**, а также производные, несущие в 2-пиридиновом ядре исходной молекулы галоид-, нитро- и карбоксамидную группы **48a-e** (рисунок 1.21) не проявили выраженных противогриппозных свойств, так как ни одно из производных не имело индекса селективности (SI), равного 10 или выше (такие значения SI могут указывать на наличие потенциальной противогриппозной активности у тестируемого вещества), таблица 1.2.

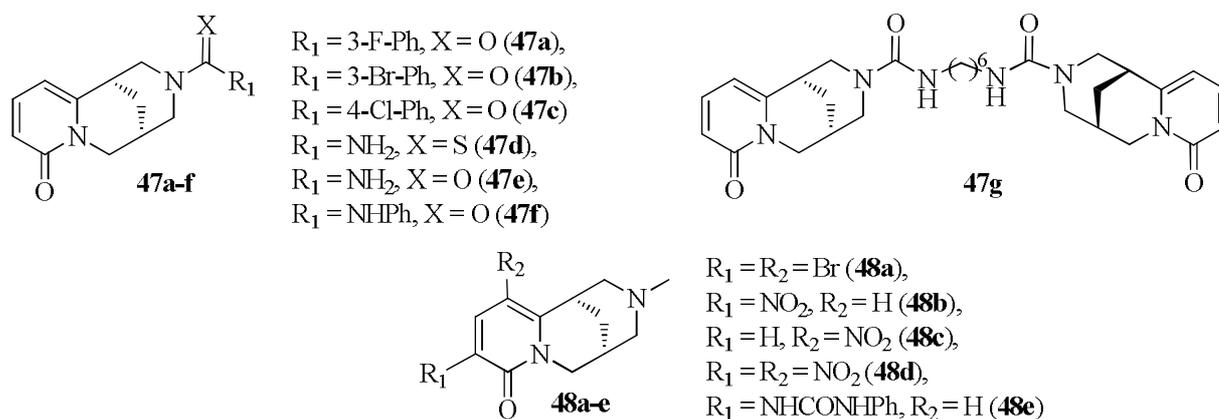


Рисунок 1.21 – Производные (-)-цитизина **46a-g**, **47** и **48a-e**

Однако SI карбоксамида **48e** с $CTD_{50} = 435 \mu M/ml$ и $EC_{50} = 57 \mu M/ml$ оказался близок к этому показателю ($SI=8$, соответственно), что превышает индекс селективности препарата сравнения римантадина ($SI=5$) (таблица 1.2) [89].

Таблица 1.2 – Противогриппозная активность производных (–)-цитизина в отношении вируса гриппа А (H1N1)pdm09

Соединение	CTD ₅₀ , μМ/мл	ED ₅₀ , μМ/мл	SI	Соединение	CTD ₅₀ , μМ/мл	ED ₅₀ , μМ/мл	SI
Римантадин	60	12	5	47f	>300	>300	1
Рибавирин	>1000	6.8	>14	47g	>500	200	3
(–)-цитизин	>500	109	5	48a	>500	300	2
47a	250	200	1	48b	>500	>500	1
47b	290	44	7	48c	>500	200	3
47c	>500	200	3	48d	300	170	2
47d	>500	>500	1	48e	435	57	8
47e	>500	>500	1				

В процессе изучения противовирусных свойств [91] алкалоидов *Sophora tonkinensis*, выделенных из ее ризом [72], было установлено, что наряду с высокой активностью в отношении вируса Коксаки В3, (+)-12α-гидроксисофокарпин **49a**, (–)-12β-гидроксисофокарпин **49b** и (+)-софорамин **50** (рисунок 1.22) ингибируют репликацию штамма вируса гриппа А/Hanf Fang/359/95(H3N2) в концентрациях IC₅₀ от 63.0 до 402.8 μМ (таблица 1.3).

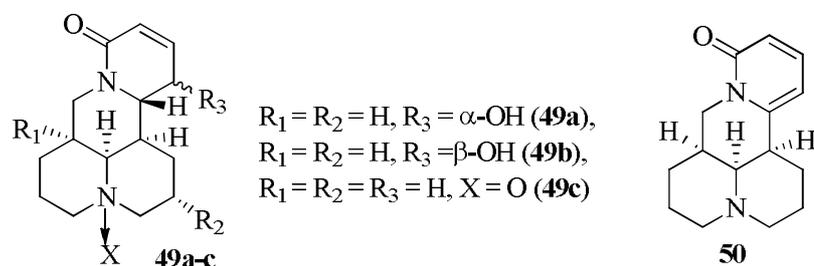


Рисунок 1.22 – Алкалоиды *Sophora tonkinensis*

Таблица 1.3 – Противовирусная активность соединений **49a-c** и **50** в отношении вируса гриппа А/Hanf Fang/359/95(H3N2)

Соединение	TC ₅₀ , (μМ)	IC ₅₀ (μМ)	SI	Соединение	TC ₅₀ , (μМ)	IC ₅₀ (μМ)	SI
49a	478.8	84.7	5.7	50	272.8	63.1	4.3
49b	>762.3	242.4	>3.1	Рибавирин	4766.8	5.9	813.4
49c	>762.3	402.8	>1.9	Осельтамивир	3070.2	1.1	2869.3

Необходимо отметить, что полученные значения индексов селективности (SI = 1.9 ÷ 5.7) весьма далеки от индексов селективности препаратов сравнения рибавирина и осельтамивира (813.4 и 2869.3 соответственно, таблица 1.3) [72].

1.3 Заключение

Согласно представленным в настоящем литературном обзоре данным, поиск и разработка новых противогриппозных агентов на основе веществ природного происхождения, включая хинолизидиновые алкалоиды растений, представляют собой быстро развивающееся направление современной медицинской химии, актуальность которого определяется спецификой возбудителя гриппа (высокой контагиозностью, скоростью распространения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем смертности, особенно среди детей и людей пожилого возраста), а также легкостью мутации, приводящих к возникновению резистентных по отношению к средствам химиотерапии вирусным штаммам.

В процессе постоянного направленного поиска новых противогриппозных лекарственных средств независимо друг от друга сформировались три основных стратегических подхода: это химические модификации уже известных – разрешенных к применению, противогриппозных средств с целью оптимизации их свойств, это «мишень-ориентированный» синтез библиотек родственных соединений с параллельной *insilico* и *invitro* оценкой их противогриппозной активности, и рациональный дизайн биологически активных веществ (БАВ) с уже доказанной или потенциальной противогриппозной активностью. К таким БАВ, без сомнения, можно отнести хинолизидиновые алкалоиды растений семейства бобовых (*Fabaceae*), противовирусные и противогриппозные свойства которых хорошо изучены и подробно описаны в литературе.

Таким образом, учитывая выраженную противовирусную (включая противогриппозную) активность хинолизидиновых алкалоидов растений семейства бобовых (*Fabaceae*), их высокий синтетический потенциал и доступность из растительного сырья, задачи настоящей диссертационной работы можно кратко сформулировать следующим образом: это выявление структурных типов хинолизидиновых алкалоидов, потенциально ответственных за данный тип активности, синтез новых производных на их основе и параллельная оценка противогриппозных свойств всех синтезированных соединений.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Хинолизидиновые алкалоиды *Thermopsis Schischkinii*, *Chamaecytisus ruthenicus* и *Genista tinctoria* с потенциальной противогриппозной активностью

Среди произрастающих на территории Российской Федерации (РФ) растений семейства *Fabaceae* – основного источника хинолизидиновых алкалоидов, в Республике Башкортостан (РБ) широко распространены дикорастущие раkitник русский (*Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. exWol. Klásk.)) и дрoк красильный (*Genista tinctoria* L.) [92], единственный представитель рода *Thermopsis* – термопсис Шишкина (*Th. Schischkinii* Czefr.) встречается реже [93-95]. Необходимо отметить, что состав алкалоидов *Ch. ruthenicus*, *G. tinctoria* и *Th. Schischkinii*, произрастающих на территории нашей страны, за небольшим исключением [94, 95], до настоящего момента систематически не изучался.

Известно, что динамика образования алкалоидов в растениях значительно колеблется в течение всего вегетационного периода и неравномерна для различных его органов, кроме того, для многолетних растений алкалоидоносность может меняться с их возрастом. На количественный и качественный состав алкалоидов существенное влияние могут оказывать и внешние факторы: место и условия произрастания, количество осадков, температура, количество солнечных дней, состав почвы, высота над уровнем моря и даже популяционный состав [96-98]. Знание этих закономерностей является необходимым условием определения оптимальных сроков и места заготовки алкалоидсодержащего растительного сырья.

Поэтому перед оценкой противогриппозной активности экстрактов и индивидуальных алкалоидов *Th. Schischkinii*, *Ch. ruthenicus* и *G. tinctoria*, произрастающих на территории РФ и РБ, в отдельную задачу были выделены: исследование динамики накопления и распределения алкалоидов в надземной части этих растений в зависимости от фазы вегетации, оценка влияния условий произрастания на количественный и качественный алкалоидный состав, а также выявление некоторых внутривидовых отличий, что, в совокупности, позволило бы определить сроки заготовки растительного сырья, соответствующие максимально разнообразному и наиболее высокому суммарному содержанию в нем алкалоидов.

2.1.1 Динамика накопления алкалоидов в надземной части *Thermopsis Schischkinii*

На территории бывшего СССР произрастает девять видов растений рода *Thermopsis* [99-102]. Один из трех подвигов *Thermopsis lanceolata* – термопсис Шишкина (*Thermopsis Schischkinii* Czefr.) во «Флоре Восточной Европы» [93] приведен как отдельный вид Южного Урала, где он встречается в степях и предгорьях, по лугам и в долинах рек [103].

Образцы надземной части *Th. Schischkinii* были собраны в 2016 году в Баймакском районе РБ в периоды бутонизации, цветения и плодоношения. Определение растения¹ осуществлено сотрудниками лаборатории экологии растительных ресурсов УИБ УФИЦ РАН. Обработку растительного материала и выделение суммы алкалоидов в виде свободных оснований проводили согласно [104]. Алкалоидный состав исследуемых смесей идентифицировали хромато-масс-спектрометрически² [94, 95]. В качестве «свидетелей» использовали алкалоиды (–)-цитизин **1**, термопсин **3**, пахикарпин **6** и анагирин **4** (рисунок 2.1). Относительный индекс удерживания (RRT) (–)-цитизина принимали за 1.00. Количественный анализ выполняли методом внутренней нормировки по площадям хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов. За 100% принимали сумму площадей пиков компонентов. Результаты хромато-масс-спектрометрического исследования динамики алкалоидов *Th. Schischkinii* представлены в приложении А.

Как оказалось, надземная часть термопсиса Шишкина наиболее богата алкалоидами в период цветения (2.6% от веса сухого сырья (ВСС)). Несколько ниже (2.4% от веса ВСС) содержание алкалоидов в период бутонизации, а к периоду плодоношения содержание алкалоидов снижается до 2%. Во всех фазах вегетации в сумме алкалоидов надземной части термопсиса Шишкина содержатся алкалоиды (–)-цитизин **1**, метилцитизин **2**, термопсин **3**, анагирин **4**, термопсамин **5**, пахикарпин **6**, d-лупанин **7**, 5,6-дигидролупанин **8** (рисунок 2.1). В периоды бутонизации и цветения мажорными компонентами сумм алкалоидов являются тетрациклические алкалоиды термопсин **3** (0.40-0.31%), термопсамин **5** (0.41-0.43) и пахикарпин **6** (0.31-0.38). В

¹Здесь и далее в подглавах 2.1.2 и 2.1.3.

²Хромато-масс-спектрограммы регистрировались на приборе Thermo Finnigan MAT95XP, метод ионизации электронный удар 70 eV, температура инжектора 250 °С, колонка HP-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120 °С 3 мин, изотерма 250 °С 10 мин).

период плодоношения в надземной части *Th. Schischkinii* накапливается анагирин **4** и аргентамин **9**, их содержание составляет 0.31 и 0.42% от ВСС, соответственно.

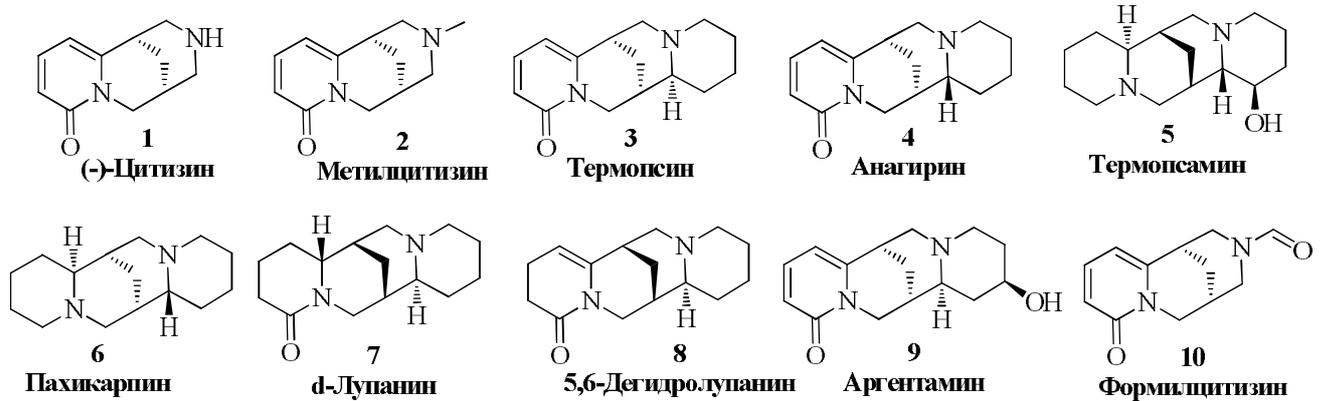


Рисунок 2.1 – Алкалоиды *Thermopsis Schischkinii*

В отличие от надземной части, содержание алкалоидов в семенах термопсиса Шишкина невысоко и составляет только 0.51% от веса ВСС; мажорным алкалоидом семян является формилцитизин **10**, его содержание составляет 0.26%.

2.1.2 Алкалоиды *Chamaecytisus ruthenicus*; распределение в растении, зависимость от фазы вегетации и места произрастания

Несмотря на то, что раkitник русский (*Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Wolf. Klásk.)) широко распространен на территории РФ в литературе присутствуют лишь несколько сообщений об его алкалоидном составе [105-107]. Растительные образцы раkitника русского (отдельно листья и ветви – прирост прошлого и текущего годов) были собраны в горно-лесной зоне Южного Урала в районе поселка Меседа Катав-Ивановского района Челябинской области в периоды бутонизации, цветения и плодоношения в типичном по погодным условиям 2011 году. Результаты изучения сезонной динамики алкалоидов раkitника русского приведены в приложении Б.

Так, в сумме алкалоидов надземной части *Ch. ruthenicus* идентифицированы 7 хинолизидиновых (метилцитизин **2**, d-лупанин **7**, спартеин **11**, 17-оксоспартеин **12**, изолупанин **13**, 17-оксолупанин **14**, софокарпин **15**) и один пиридиновый алкалоид – аммодендрин **14** (рисунки 2.1, 2.2). Установлено, что вне зависимости от фенофазы мажорными алкалоидами надземной части *Ch. ruthenicus* являются спартеин **11** и d-лупанин **7**. Содержание **11** заметно выше в стеблях, и в период бутонизации оно достигает 1.33% от ВСС. К фазе цветения содержание спартеина снижается, как в

стеблях, так и в листьях, и полностью исчезает по достижению растением периода плодоношения.

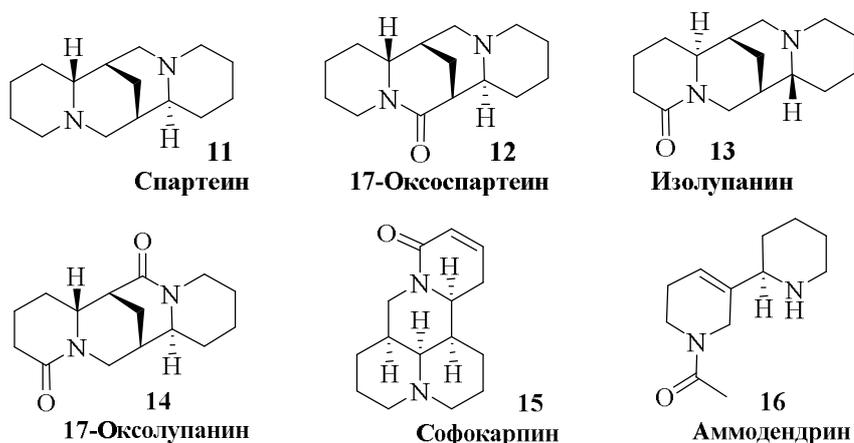


Рисунок 2.2 – Алкалоиды *Chamaecytisus ruthenicus*

Алкалоид d-лупанин **7** присутствует во всех органах надземной части ракитника на протяжении всего сезонного развития. Показано, что содержание **7** всегда выше в стеблях и максимально (0.92% от ВСС) в период бутонизации. Содержание софокарпина **15** изначально невелико, но повышается к фенофазе бутонизации до 0.2%. Основными компонентами семян ракитника русского является d-лупанин **7** (0.40%) и софокарпин **15** (0.02%). В отличие от европейских видов ракитника (–)-цитизин **1** в семенах *Ch. ruthenicus* не обнаружен (Приложение Б) [108].

В результате сравнительной оценки состава алкалоидов надземной части трех экологических форм ракитника: *Chamaecytisus ruthenicus* var. *ruthenicus* (лесная форма и две степные – Зилаирского плато и степного Предуралья) и разновидности *Ch. ruthenicus* var. *Syreiszczikowii* (разновидность Сырейщикова) было установлено, что повышенное содержание алкалоидов в стеблях растения *Ch. ruthenicus* var. *Syreiszczikowii* и в трех экологических формах *Ch. ruthenicus* var. *ruthenicus*, произрастающих на Южном Урале, является типичным для данного вида. Во всех трех экологических формах ракитника мажорными алкалоидами являются d-лупанин **7**, спартеин **11** и 17-оксоспартеин **12**. Повышенное содержание d-лупанина **7** в надземной части типичной разновидности ракитника русского (*Ch. ruthenicus* var. *ruthenicus*) и разновидности Сырейщикова (*Ch. ruthenicus* var. *Syreiszczikowii*) является характерным признаком, как и присутствие мажорных алкалоидов спартеина **11** и 17-оксоспартеина **12** в стеблях обеих разновидностей (Приложение В) [109]. Дополнительно показано, что

содержание и состав алкалоидов в семенах *Ch. ruthenicus*, собранных в период их полной зрелости, критически зависят от количества осадков, выпавших в периоды цветения и плодоношения растения. Так, в аномальных условиях засухи (2010 год) зафиксировано снижение содержания алкалоидов в семенах раkitника почти в 4 раза по сравнению с их содержанием в семенах, собранных в типичном по погодным условиям 2011 году (0.81 и 3.2% от ВСС, соответственно). Это можно связать с тем, что засуха критически влияет на процессы метаболизма в растениях, снижая общее содержание алкалоидов в растении и увеличивая разнообразие алкалоидов за счет метилцитизина **2**, пиридинового алкалоида аммодендрина **16** и изохинолинового алкалоида сальсолидина **17** (рисунки 2.1-2.3) (Приложение Г) [110].

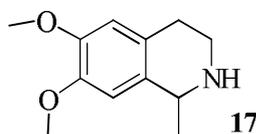


Рисунок 2.3 – Изохинолиновый алкалоид сальсолидин из семян *Ch. ruthenicus*

2.1.3 Динамика накопления алкалоидов в надземной части *Genista tinctoria*

Дрок красильный (*Genista tinctoria* L.) на территории России встречается в степной и лесостепной зонах Западной Сибири и Урала [111]; этот вид широко распространен в РБ [112]. Несмотря на то, что состав алкалоидов *G. tinctoria*, произрастающего в Восточной Европе [113,114], Турции [115] или Средней Азии [116-118] подробно изучен, алкалоиды *G. tinctoria* нашего региона до настоящего времени не привлекали внимания исследователей. Сбор надземной части *G. tinctoria* был проведен в окрестностях села Бикчагул Альшеевского района в типичном по погодным условиям 2012 году. В результате проведенных исследований установлено (приложение Д), что сумма алкалоидов надземной части *G. tinctoria* (отдельно изучались стебли, бутоны, цветы и листья) близка по своему составу к алкалоидам восточноевропейских видов [113-118]. Так, общее содержание алкалоидов дрoка красильного минимально в период бутонизации (0.05% - 0.17% от ВСС) и заметно повышается к периоду цветения (0.60% - 0.85%) и плодоношения (0.59%, 0.60%). Во всех фенофазах (бутонизация, цветение, плодоношение) повышенное содержание алкалоидов зафиксировано в стеблях растения:

сумма алкалоидов составила – 0.17%, 0.85% и 0.6 % от ВСС, соответственно. Анализ алкалоидного состава показал, что в них содержатся (–)-цитизин **1**, метилцитизин **2**, анагирин **4**, d-лупанин **7**, формилцитизин **10**, баптифолин **18** и пиридиновый алкалоид аммодендрин **16** (рисунки 2.1-2.4). Содержание (–)-цитизина **1** максимально в фазе цветения (0.2% от ВСС). Также в надземной части *G. tinctoria* во всех фенофазах содержатся метилцитизин **2** и анагирин **4**, их содержание достигает максимума в стеблях (0.07 % от ВСС), а также в листьях и цветах периода цветения (0.09%). Содержание формилцитизина **10** в стеблях периода цветения и плодоношения заметно выше и составляет 0.16 и 0.10% от ВСС, соответственно (Приложение Д) [119].



Рисунок 2.4 – Алкалоид баптифолин **18** *Genistatinctoria*

2.1.4 Противогриппозная активность алкалоидов

Thermopsis Schischkinii, *Chamaecytisus ruthenicus* и *Genista tinctoria*

Для оценки противогриппозной активности алкалоидов *Th. Schischkinii*, *Ch. ruthenicus* и *G. tinctoria* (*Fabaceae*), произрастающих на территории РБ и Южного Урала, были отобраны суммы их алкалоидов, характеризующиеся наибольшим разнообразием своего состава: это 1) надземная часть *Th. Schischkinii*, собранная в середине мая типичного по погодным условиям 2014 года в Сибайском районе РБ; 2) надземная часть *Ch. ruthenicus*, собранная в конце мая типичного по погодным условиям 2013 года в окрестностях поселка Меседа (Катав-Ивановского района Челябинской области); и 3) надземная часть *G. tinctoria*, собранная в середине мая типичного по погодным условиям 2014 года в лесо-степной зоне Альшеевского района РБ.

Далее каждая сумма алкалоидов была разделена на отдельные (более «узкие») фракции методом градиентной колоночной хроматографии на SiO_2 (полярность элюента повышали, начиная с $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 99:1$, до $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 1:1$ и, далее MeOH). В результате деления из каждой суммы алкалоидов было получено по 4 фракции, алкалоидный состав которых также устанавливали хромато-масс-спектрометрически [94, 95].

Цитотоксичность и противогриппозные свойства фракций *Ch. ruthenicus*, *G. tinctoria* и *Th. Schischkinii* были оценены сотрудниками Института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (С.-Петербург) в культуре клеток MDCK в отношении вируса гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09. В качестве препарата сравнения использовали римантадин; методики проведения экспериментов подробно описаны в [89, 120].

В результате проведенных исследований (таблица 2.1) установлено, что сумма алкалоидов *Th. Schischkinii*, и все ее фракции **1-4** обладают заметной способностью ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1), значения IC₅₀ этих фракций лежат в интервале от 1 до 21 мкг/мл. Соответственно, индексы селективности (SI), рассчитанные, как отношение CC₅₀/IC₅₀ составляют 11, 17, 300, 97, 24, соответственно (таблица 2.1). Следует отметить, что наибольшую селективность действия демонстрируют фракции **2** (SI=300) и **3** (SI=97), содержащие в качестве мажорных компонентов анагирин **4**, пахикарпин **6** и аргентамин **9** (11-эпимер баптифолина, рисунок 2.1) [121].

Противогриппозная активность суммы алкалоидов *Ch. ruthenicus* и выделенных из нее фракций **1-4** оказалась невысока, определенные для них ингибирующие концентрации (IC₅₀) лежат в интервале от 3.3 до 24.3 мкг/мл, и самым высоким индексом селективности обладает собственно сумма алкалоидов *Ch. ruthenicus*, в которой мажорными компонентами являются спартеин **11** и d-лупанин **7** (SI=77, таблица 2.1) [87, 122].

Существенным отличием фракций суммы алкалоидов *G. tinctoria* является способность ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1) в концентрациях на порядок более высоких, чем *Th. Schischkinii* и *Ch. ruthenicus*. Интервал вирусингибирующих концентраций (IC₅₀) для *G. tinctoria* составляет от 15 до 89 мкг/мл, и единственной фракцией, обладающей индексом селективности, равным 10 является фракция **3**, содержащая в качестве основных компонентов анагирин **4** и формилцитизин **10** [123].

Таким образом, согласно данным таблицы 2.1, индексы селективности фракций *Th. Schischkinii*, *G. tinctoria* (содержащие в качестве мажорного компонента алкалоид анагирин **4**) и *Ch. ruthenicus* (основной компонент – спартеин **11**) превосходят таковой для препарата сравнения римантадин (SI=5). Также, анализируя полученные данные

«структура – вирус-ингибирующая активность», можно сделать вывод, что наиболее выражено подавляют репродукцию вируса гриппа фракции сумм алкалоидов *Th. Schischkinii*, *Ch. ruthenicus* и *G. tinctoria*, содержащие тетрациклические хинолизидиновые алкалоиды спартеин **11**, пахикарпин **6**, d-лупанин **7** и тетрациклические хинолизидиновые алкалоиды с 2-пиридоновым ядром – термопсин **3** и анагирин **4**, баптифолин **18** и аргентамин **9** (рисунки 2.1 – 2.4).

Полученные результаты, в совокупности с литературными данными о высокой противогриппозной активности тетрациклических матриновых алкалоидов и производных алоперина **19** (рисунок 2.5), могут служить основанием для дальнейшего направленного поиска новых ингибиторов репродукции вируса гриппа А (H1N1) среди хинолизидиновых алкалоидов растений семейства *Fabaceae* и их синтетических производных.

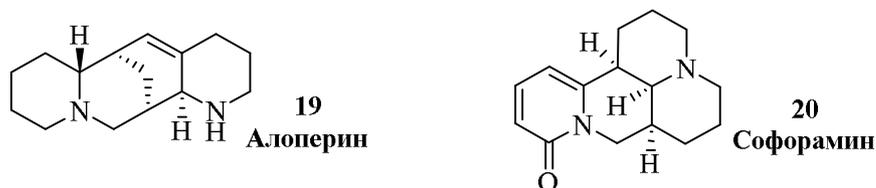


Рисунок 2.5 – Хинолизидиновые алкалоиды алоперин **19** и софорамин **20**

2.2 Синтез производных хинолизидиновых алкалоидов с потенциальной противогриппозной активностью

2.2.1 Выбор исходных хинолизидиновых алкалоидов; оценка доступности, биологических свойств и синтетического потенциала

К сожалению, синтетический потенциал спартеина **11**, его энантиомера пахикарпина **6** и d-лупанина **7** достаточно низок – для них типичны окислительные трансформации с последующей деградацией углеродного скелета. А известная высокая токсичность анагирина **4** [92], в отличие от его 11-эпимера термопсина **3** (рисунки 2.1-2.2), не позволяет рассматривать **4** в качестве стартовой синтетической матрицы для дальнейших химических трансформаций в направлении к потенциальным противогриппозным агентам.

Таблица 2.1 – Противогриппозная активность отдельных фракций сумм алкалоидов растений *Ch. ruthenicus*, *Th. Schischkinii*, *G. tinctoria*

Растение	<i>Th. Schischkinii</i> ¹					<i>Ch. ruthenicus</i> ²					<i>G. tinctoria</i> ³				
Фракция	Σ	1	2	3	4	Σ	1	2	3	4	Σ	1	2	3	4
Элюент	-	97:3	9:1	7:1	100	-	99:1	95:5	7:1	1:1	-	97:3	9:1	7:1	100
Содержание алкалоидов, %⁴															
Спартеин	-	-	-	-	-	33	18	-	57.0	75.1	-	-	-	-	-
Пахикарпин	14.8	-	-	38.6	13.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17-Оксоспартеин	-	-	-	-	-	14	24.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Метилцитизин	-	-	-	-	-	7	3	2	-	-	5.6	+	17.4	3.4	-
(-)-Цитизин	4.1	-	2.1	12.5	-	-	-	-	-	-	4.4	-	4.3	6.9	4.5
d-Лупанин	-	-	-	-	-	43	29.0	77.0	4	2	6.9	+	17.3	6.9	-
Термопсин	10.9	67.3	10.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10,17-Диоксоспартеин	-	-	-	-	-	2	8	4	-	-	-	-	-	-	-
Формилцитизин	1.8	6.9	2.7	-	-	-	-	-	-	-	11.9	14.3	30.5	9.3	-
Анагирин	20.9	10.4	82.6	8.9	-	-	-	-	-	-	35.6	77.1	37.4	32.8	28.8
Баптифолин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25.7	-	+	27.6	63.6
Аргентамин	21.8	-	-	25.4	86.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Противогриппозная активность															
CC ₅₀ , мкг/мл ⁵	238	54	>300	>300	>300	>300	183	>300	190	171	>300	88	>300	>300	>300
IC ₅₀ , мкг/мл ⁶	21	3.2	1	3.1	12.6	3.9	4.5	7.6	24.3	3.3	81	15	89	30	41
SI	11	17	300	97	24	77	41	39	8	52	4	6	3	10	7

¹[121]; ²[87, 122]; ³[123]; ⁴Хромато-масс-спектрограммы регистрировались на приборе ThermoFinniganMAT95XP, метод ионизации электронный удар 70 eV, температура инжектора 250 °С, колонка HP-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120°С 3 мин, изотерма 250 °С 10 мин); ⁵МТТ-тест, клетки MDCK (ATCC # CCL-34); ⁶В отношении вируса гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09

В то же время, литературные данные о противогриппозном потенциале производных трициклического хинолизининового алкалоида метилцитизина, а именно его фенилмочевины **21** (рисунок 2.6) [89], позволяют рассматривать доступные из растений рода *Thermopsis* алкалоиды (–)-цитизин **1** (приложение А) и метилцитизин **2** [94] в качестве исходных стартовых блоков для синтеза на их основе потенциальных противогриппозных агентов, путем химических трансформаций с сохранением исходного «цитизинового» остова (периферийный дизайна) и путем реакций циклоприсоединения, обеспечивающих переход к формальным структурным аналогам тетрациклических хинолизининовых алкалоидов с доказанной противогриппозной активностью (софорамин **20**, алоперин **19**, а также их производные [75, 76, 88]).

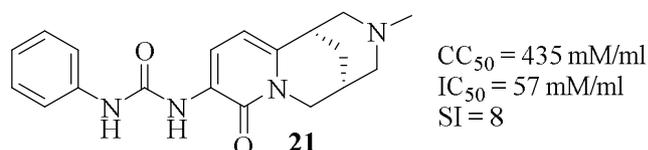


Рисунок 2.6 – Мочевина **21** с потенциальными противогриппозными свойствами

Таким образом, в качестве исходных соединений для синтеза новых ингибиторов репродукции вируса гриппа были выбраны такие хинолизининовые алкалоиды, как (–)-цитизин **1**, метилцитизин **2** и термопсин **3**. Эти алкалоиды были выделены из произрастающих на территории РБ термопсиса Шишкина (*Thermopsis Schischkinii*) и дрочка красильного (*Genista tinctoria*), а также из интродуцированного в БСИ УФИЦ РАН, термопсиса ланцетного (*Thermopsis lanceolata*). Их физико-химические характеристики соответствовали литературным [92].

2.2.2 Направления химических трансформаций (–)-цитизина, метилцитизина и термопсина

Периферийный дизайн исходных хинолизининовых алкалоидов (–)-цитизина **1**, метилцитизина **2** и термопсина **3** может быть осуществлен путем функционализации их 2-пиридинового ядра с последующей трансформацией введенных функциональных групп в комбинации с варьированием заместителей у вторичного атома азота – группа А (рисунок 2.7). К этой же группе химических трансформаций можно отнести и синтез конъюгатов с биологически значимыми органическими кислотами (например,

урокановой) и с некоторыми пиримидиновыми основаниями (в нашем случае – с производными урацила). Вторая группа трансформаций включает в себя комбинацию перечисленных подходов с окислительными превращениями биспидиновой части молекулы – это реакции 2- и 4-оксопроизводного 3-*N*-замещенного (–)-цитизина – группы **B** и **C** (рисунок 2.7).

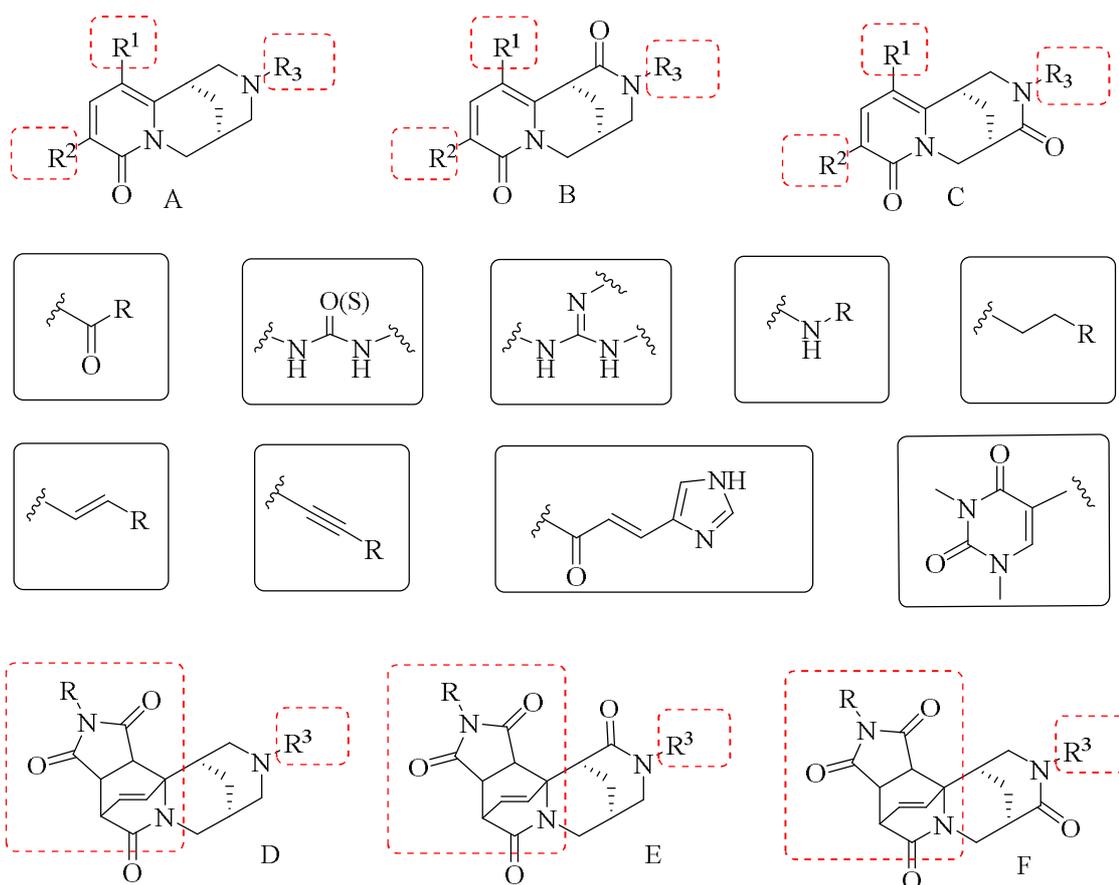
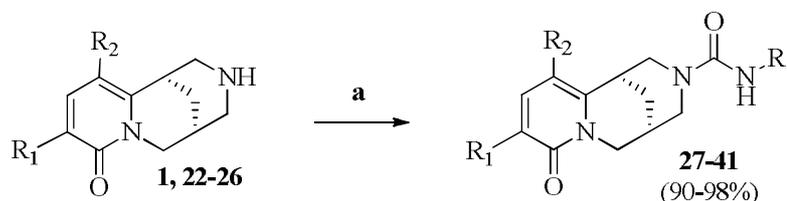


Рисунок 2.7 – Основные направления химических трансформаций (–)-цитизина, метилцитизина и термопсина

К третьей группе относятся реакции циклоприсоединения, а именно – реакция Дильса-Альдера, позволяющая получить тетрациклические структуры «в один прием». Этот подход представляется наиболее перспективным для синтеза потенциальных ингибиторов репродукции вируса гриппа на основе 3-*N*-замещенных производных (–)-цитизина, а также его 2- и 4-оксопроизводного (**D-F**, рисунок 2.7).

2.2.3 Карбоксамиды на основе (-)-цитизина и его 9- и 11-замещенных производных

Поскольку в литературе представлен лишь один пример, свидетельствующий о потенциальной противогриппозной активности карбоксамидов (-)-цитизина [89], нами был предпринят синтез библиотеки «цитизинсодержащих» мочевинок для изучения зависимости их противогриппозной активности от природы и положения карбоксамидного фрагмента и заместителей в 2-пиридиновом ядре **1** (схема 2.1). Синтез исходных производных (-)-цитизина **22-26** осуществлен согласно процедуре [124, 125] путем электрофильного нитрования и галогенирования (-)-цитизина в кислой среде без защиты его вторичной аминогруппы. Соединения **27-29** синтезированы по [125, 126], производные с аллильным, фенильным и адамантильным фрагментами **30-41** получены с выходами 90-98 % изоцианатным методом в соответствии с [127]. Целенаправленное введение адамантильного фрагмента в структуру карбоксамидов (-)-цитизина **27, 30, 33, 36** и **39** обусловлено известной высокой мембранотропной активностью производных адамантана, что определяет многообразие их фармакологических свойств [128-131]. Кроме того, препараты, на основе адамантана – амантадин и римантадин (блокаторы канала M2) применяются в противогриппозной терапии до настоящего времени [29].



R = Ad, R ₁ , R ₂ = H (27),	R = All, R ₁ = NO ₂ , R ₂ = H (32),	R = Ph, R ₁ = Br, R ₂ = Br (37),
R = Ph, R ₁ , R ₂ = H (28),	R = Ad, R ₁ = Br, R ₂ = H (33),	R = All, R ₁ = Br, R ₂ = Br (38),
R = All, R ₁ , R ₂ = H (29),	R = Ph, R ₁ = Br, R ₂ = H (34),	R = Ad, R ₁ = H, R ₂ = Cl (39),
R = Ad, R ₁ = NO ₂ , R ₂ = H (30),	R = All, R ₁ = Br, R ₂ = H (35),	R = All, R ₁ = H, R ₂ = Cl (40),
R = Ph, R ₁ = NO ₂ , R ₂ = H (31),	R = Ad, R ₁ = Br, R ₂ = Br (36),	R = Ph, R ₁ = H, R ₂ = Cl (41).

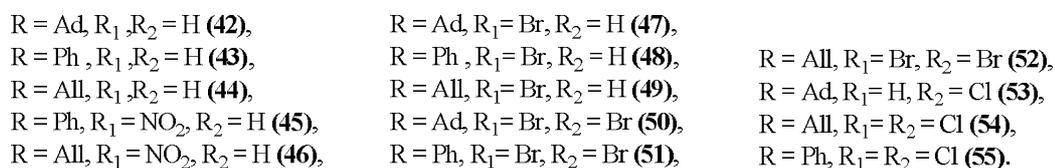
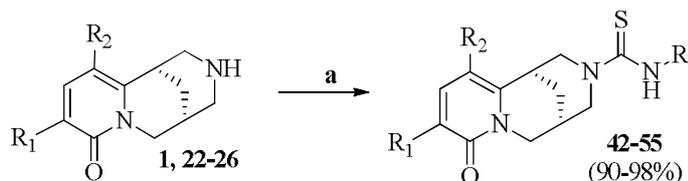
Реагенты и условия: а) RNCO, бензол, 20 °С

Схема 2.1

Таким образом, на основе (-)-цитизина **1** и его нитро- и галоидпроизводных **22-26** с помощью простого и удобного с препаративной точки зрения подхода получен набор карбоксамидов (-)-цитизина **27-41** с заместителями в 9 и 11 положениях молекулы.

2.2.4 Тиокарбоксамиды на основе (–)-цитизина, его 9- и 11-замещенных производных и 9-аминометилцитизина

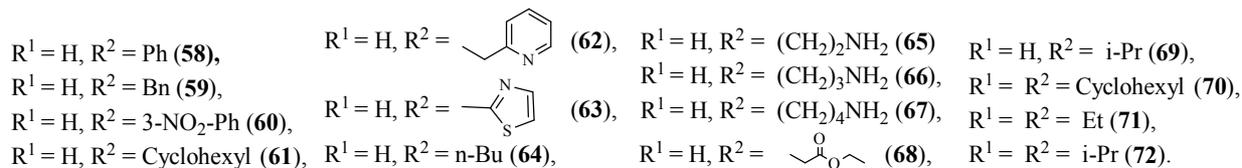
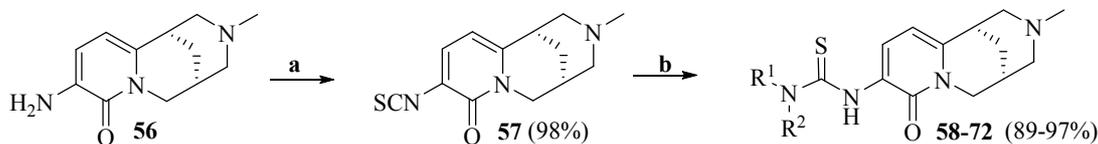
Синтез тиомочевин **42-55** осуществлен по аналогии с мочевинами **27-41** [132], что позволило получить целевые тиокарбоксамиды **42-44** [133] и **45-55**, несущие в 9 и 11 положениях 2-пиридинового ядра нитрогруппу или атомы галогенов (Br или Cl) с высокими выходами (90-98 %) (схема 2.2).



Реагенты и условия: а) RNCS, бензол, 20 °С

Схема 2.2

Для введения тиомочевинной группы в девятое положение 2-пиридинового ядра метилцитизина **2**, сначала из его 9-аминопроизводного **56** [126] путем взаимодействия с сероуглеродом в пиридине [134] с выходом 98% был получен изотиоцианат **57**, который далее в условиях реакции, представленных на схеме 2.3, был вовлечен в реакцию с набором первичных и вторичных аминов. Следует отметить, что изотиоцианаты хинолизидиновых алкалоидов до настоящего времени не были описаны.



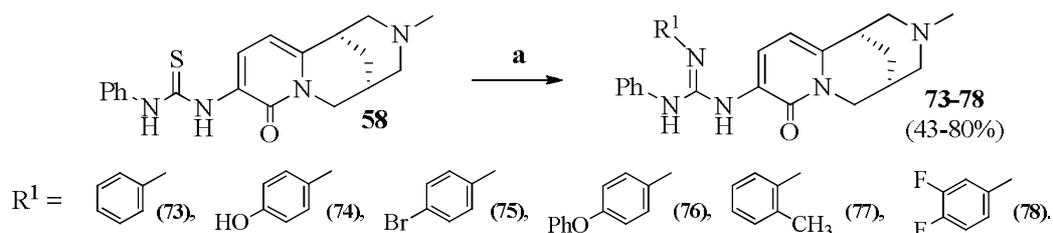
Реагенты и условия: а) ДЦК, Py, CS₂, 0 °С; б) RNH₂, бензол, 20 °С

Схема 2.3

Реализация данного подхода позволила получить широкую «линейку» моно- и дзамещенных 9-тиокарбоксамидов алкалоида метилцитизина **58-72** с выходами от 89 до 97% [135] на основе впервые полученного изотиоцианата **57**.

2.2.5 Синтез производных метилцитизина с гуанидиновым фрагментом

Известное превращение тиомочевин в гуанидиновые производные (этот фрагмент входит в состав большого числа соединений с противогриппозной активностью [136]) открывает возможность перехода от 9-тиокарбоксамидов метилцитизина к новой группе производных – *N,N',N''*-тризамещенным гуанидинам. Простота и удобство этого перехода представлены на примере взаимодействия фенилтиомочевины **58** с замещенными анилинами согласно [137] (схема 2.4). Реакцию проводили в ТГФ при 0 °С в присутствии Et₃N и эквимолярного количества HgCl₂; выходы целевых гуанидинов **73-78** составили 43-80% [138].



Реагенты и условия: а) Et₃N, R¹NH₂, HgCl₂, ТГФ, 0 °С, 2 ч

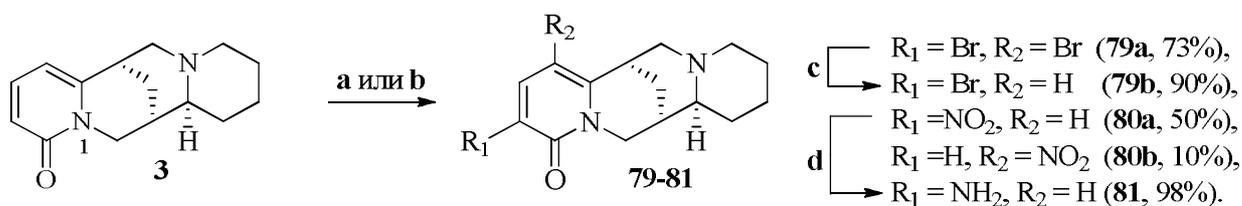
Схема 2.4

2.2.6 Конъюгация 1,3-диметил-5-формурацила с 9-амино-3-*N*-замещенными производными (–)-цитизина и 9-аминотермопсином

В качестве основного синтетического приема для введения пиримидинового фрагмента в 2-пиридиновое ядро 3-*N*-замещенных производных (–)-цитизина **1** и термопсина **3** была выбрана реакция восстановительного алкилирования первичной аминогруппы альдегидами [139, 140]. Однако, если варианты введения функциональных групп в псевдоароматическую часть молекул (–)-цитизина и метилцитизина путем электрофильного нитрования и галогенирования хорошо известны и не вызывают затруднений, то для синтеза обозначенных конъюгатов тетрациклического

хинолизидинового алкалоида термопсина **3**, функционализации впервые было подвергнуто его 2-пиридоновое ядро.

Путем электрофильного бромирования и нитрования **3** в серной кислоте [124,141] удалось получить 9,11-дибром-, 9-бром-, 9-нитро- и 11-нитропроизводное хинолизидинового алкалоида термопсина – соединения **79-80** (схема 2.5). Так, бромирование **3** осуществлено согласно методике [124], и 9,11-дибромпроизводное **79a** было получено с выходом 73%. Действием цинковой пыли в соляной кислоте дибромид **79a** был переведен в 9-бромпроизводное **79b** с выходом 90%. Нитрованием **3** в концентрированной серной кислоте в условиях [141] получены 9-нитротермопсин **80a** и 11-нитротермопсин **80b** с общим выходом 60% (соотношение 7:1). Нитропродукт **80a** далее был восстановлен водородом над палладиевым катализатором, что позволило с количественным выходом получить целевой амин **81** [142].

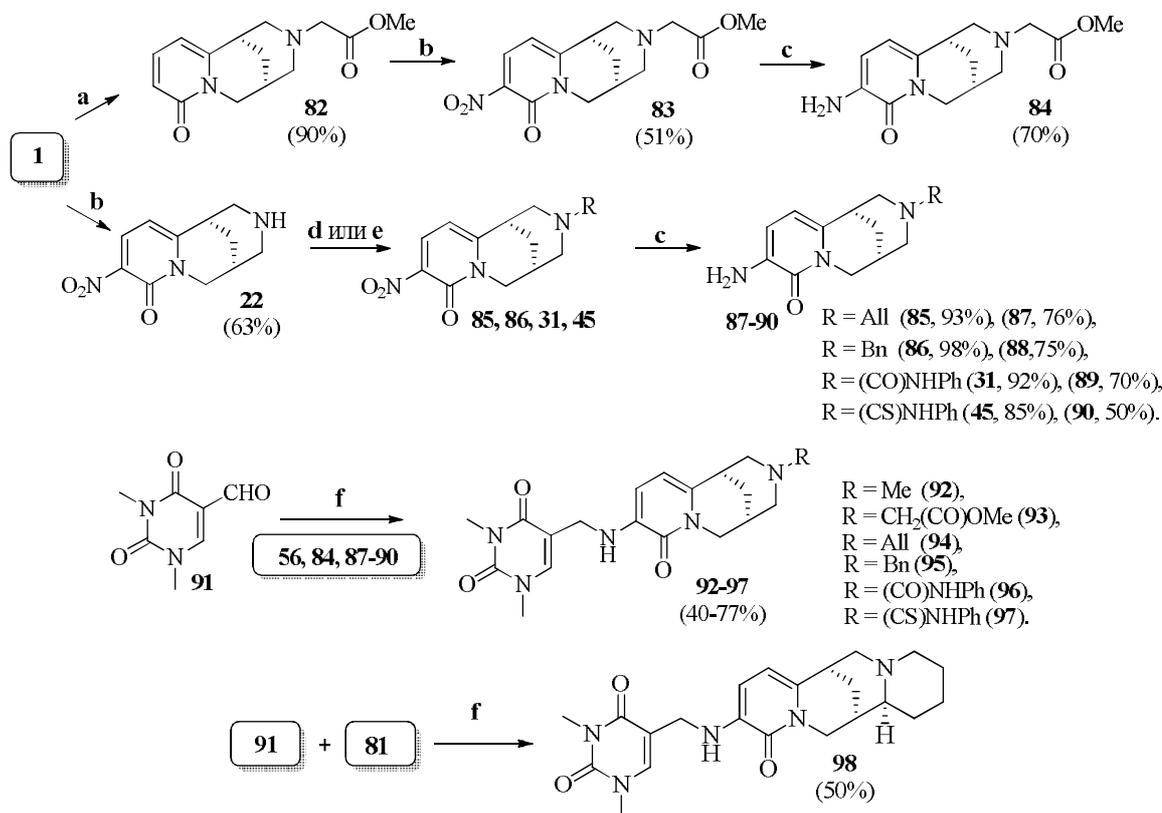


Реагенты и условия: а) KBr, H₂SO₄ (50%), H₂O₂ (30%), 20 °С; б) NaNO₃, H₂SO₄, 20 °С; в) Zn/HCl, EtOH, 20 °С; г) H₂, Pd/C, EtOAc, 20 °С

Схема 2.5

Получение набора аминов – производных (–)-цитизина **1** и метилцитизина **2**, принципиально важных предшественников в синтезе конъюгатов типа «алкалоид-пиримидин», как и в случае с термопсином **3**, было выделено отдельную задачу (схема 2.6). Так, амин **84** был получен в две стадии, исходя из описанного в литературе эфира **82** [143], который нитровали действием NaNO₃ в серной кислоте, а полученное нитропроизводное **83** далее восстанавливали. Для синтеза аминов **87-90** использовали иной подход – нитрованию сначала подвергали сам (–)-цитизин **1** без защиты его аминогруппы [141]. Затем полученный 9-нитроцитизин **22** вовлекали в реакции с аллил- и бензилбромидом или с фенилизо- и фенилизотиоцианатом, получая соответствующие нитропроизводные **85**, **86**, **31**, **45**. Целевые амины **87-90** далее были получены восстановлением предшественников с выходами от 50 до 76% аналогично **81** (схема 2.6).

Заключительную конъюгацию синтезированных аминов **56**, **81**, **84**, **87-90** с формильным производным 1,3-диметилурацила **91**, полученного в соответствии с [144], осуществили кипячением их эквимольных количеств в бензоле, без выделения восстанавливая азометиновый интермедиат боргидридом натрия. Выходы 1,3-диметилурацильных конъюгатов **92-98** составили 40-77%.



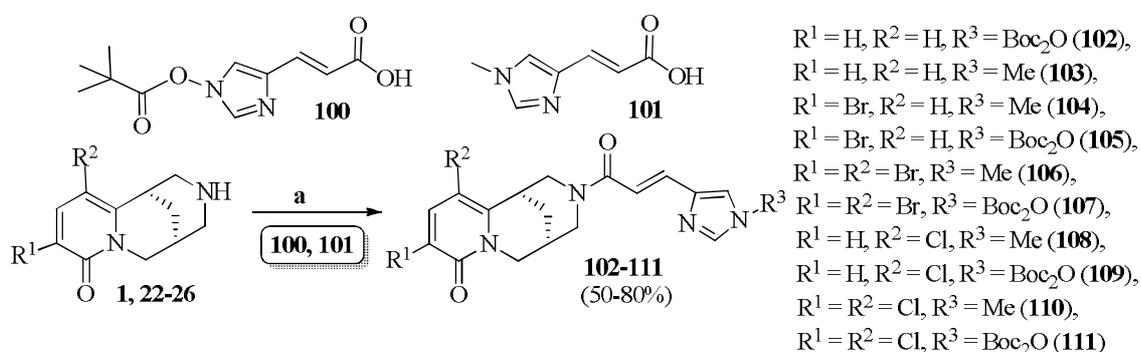
Реагенты и условия: а) BrCH₂COOCH₃, K₂CO₃, ацетон, 56 °С; б) NaNO₃, H₂SO₄, 20 °С; в) Zn, FeCl₃, ДМФА/Н₂О = 1:1, 100 °С, 0.5 ч; д) RHal, K₂CO₃, ацетон, 56 °С; е) RCNO(S), бензол, 80 °С; ф) бензол, 80 °С; NaBH₄, MeOH, 0÷20 °С

Схема 2.6

Таким образом, на основе представленной на схеме 2.6 последовательности синтетических трансформаций получены новые конъюгаты 1,3-диметилурацила с 9-аминопроизводными 3-*N*-замещенных аналогов (-)-цитизина и термопсина, в которых фармакофорный пиримидиновый фрагмент связан с 2-пиридоновым ядром указанных хинолизидиновых алкалоидов аминотиленовым линкером [145].

2.2.7 Синтез амидов урокановой кислоты на основе 9- и 11-замещенных производных (-)-цитизина

С целью изучения противовирусных свойств производных (-)-цитизина, несущих имидазолилакриловые фрагменты в 3 положении молекулы, осуществлен синтез амидов урокановой кислоты (известного фармакофорного фрагмента, входящего в состав большого числа природных БАВ) [146] (схема 2.7). В качестве исходных соединений для синтеза амидов **102-111** использовали *N*-замещенные урокановые кислоты **100** и **101**, полученные согласно [147], а также сам (-)-цитизин **1** и его галоидпроизводные **22-26**. Синтез уроканатов **102-111** осуществлен в одну стадию по методике [148] с выходами 50-80% (схема 2.7).



Реагенты и условия: а) *N*-гидроксисукцинимид, ДЦК, диоксан, 20 °С

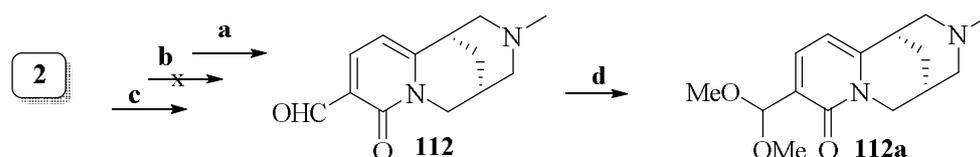
Схема 2.7

С помощью реализованного подхода, представленного на схеме 2.7, без выделения промежуточного гидроксисукцинимидного эфира *N*-защищенной урокановой кислоты, получены ее новые амиды **102-111** [149], содержащие в «цитизиновой» части молекулы атомы галогенов.

2.2.8 Формилирование 2-пиридинового ядра метилцитизина

В литературе описан только один пример введения формильной группы в псевдоароматическое ядро (-)-цитизина [149], основанного на карбонилировании 9-бромпроизводного в присутствии палладиевого катализатора. В то же время, реакции электрофильного замещения (галогенирование и нитрование) для 3-*N*-замещенных производных (-)-цитизина хорошо известны, а их продукты неоднократно и с успехом

использовались в синтезе новых производных. Опираясь на литературные данные, а также на собственный опыт проведения указанных трансформаций, мы предприняли попытку синтеза 3-*N*-метил-9-формилцитизина, путем прямого электрофильного формилирования. Так, самый популярный подход – формилирование метилцитизина **2** по Вильсмейеру-Хааку [150] смесью POCl_3 и ДМФА при $65\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 часов, оказался малоэффективным. По истечении этого времени конверсия **2** была неполной, а выход целевого альдегида **112** составил лишь 8% (схема 2.8). Формилирование по Гаттерману [151] (*симм*-триазин в 80% полифосфорной кислоте (PPA)), также не привело к успеху: не удалось зарегистрировать даже следовых количеств производного **112**. Формилирование по Даффу [152] проводили путем кипячения метилцитизина **2** с гексаметилентетраамином в трифторуксусной кислоте (TFA) в течение 6 часов. После обработки реакционной массы и колоночной хроматографии на SiO_2 выход 9-формил-3-*N*-метилцитизина **112**, впервые полученного таким способом, составил 80%.



Реагенты и условия: а) POCl_3 , ДМФА, $65\text{ }^\circ\text{C}$; б) *симм*-триазин, 80% PPA, $80\text{ }^\circ\text{C}$; в) уротропин, TFA, $70\text{ }^\circ\text{C}$; д) H^+ , *i*-PrOH- CHCl_3 , SiO_2

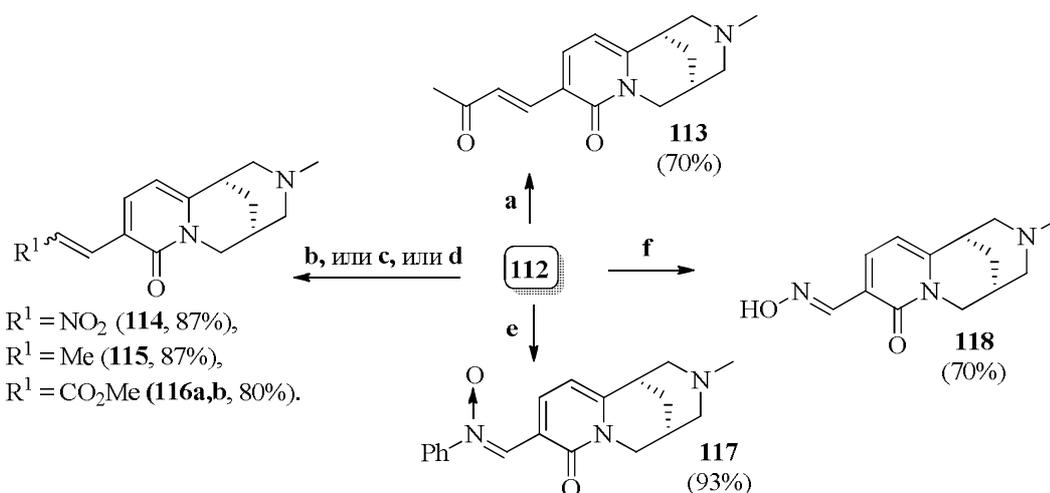
Схема 2.8

Необходимо отметить, что процесс выделения целевого продукта методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием в качестве элюента смеси CHCl_3 и MeOH сопровождался образованием диметилацетала **112a**, который в стандартных условиях [153] легко может быть превращен в целевой альдегид **112** (схема 2.8).

2.2.9 Синтез 9-енил-, 9-инил- и 9-иминопроизводных метилцитизина

Для синтеза 9-енил-, 9-инил- и 9-иминопроизводных метилцитизина были использованы классические методы построения ненасыщенных «C=C», «C≡C» или «C=N» связей на основе ароматических альдегидов и галоидпроизводных. Так, конденсация 9-формил-3-*N*-метилцитизина **112** с ацетоном в щелочных условиях (10% NaOH) привела к сопряженному кетону **113** с выходом 70%. 9-Нитровинилпроизводное

114 получено кипячением того же альдегида **112** с нитрометаном в уксусной кислоте в присутствии NH_4OAc с выходом 87% (схема 2.9).



Реагенты и условия: а) $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 10% NaOH , H_2O ; б) CH_3NO_2 , AcONH_4 , AcOH , 70 °С; в) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$, BuLi , ТГФ, -70 ÷ 20 °С; д) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{COOMeBr}^-$, NaOMe , MeOH ; е) PhNHOH , MgSO_4 , CH_2Cl_2 , 20 °С; ф) $\text{NH}_2\text{OH}\times\text{H}_2\text{SO}_4$, Py , 20 °С

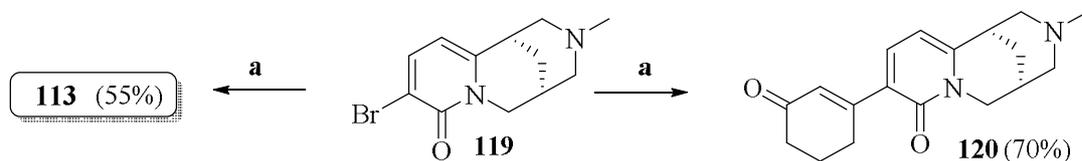
Схема 2.9

Другой тип конденсации – реакция Виттига **112** с илидами фосфора в зависимости от условий ее проведения [154] привела, в зависимости от способа генерации илида, к образованию единственного *E* изомера **115** и соответствующих пар *Z* и *E* изомеров 9-енильных производных **116a** и **116b** в соотношении приблизительно 1.8:1 (схема 2.9). Индивидуальные *Z* и *E* изомеры были разделены методом КХ и полностью охарактеризованы спектрально, что позволило отнести продукты **113-115** и **116a** к *E*-ряду (величина вицинальной константы спин-спинового взаимодействия у характеристических протонов более 15.9 Гц), а **116b** соответственно – к *Z* (величина вицинальной константы 12.3 Гц).

Нитрон **117** был синтезирован из эквимольных количеств формильного производного **112** и фенилгидроксиламина в CH_2Cl_2 в присутствии безводного MgSO_4 (конденсирующий агент) с выходом 93%. Классический метод синтеза оксимов был использован для получения **118**. Смесь альдегида **112** и сульфата гидроксиламина перемешивали в безводном пиридине 12 часов при комнатной температуре, и только *E*-диастереомер был выделен из реакционной смеси с выходом 70% (схема 2.9) [155].

Наряду с «альдегидным» подходом синтез алкенильных и алкинильных производных может быть осуществлен и на основе 9-бром-3-*N*-метилцитизина **119**,

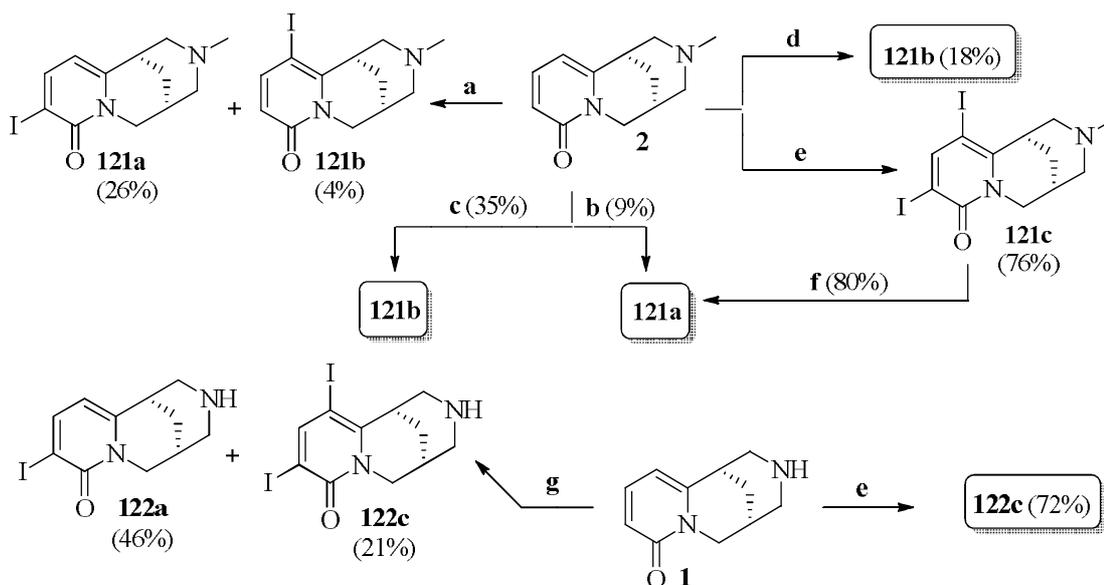
полученного согласно [124]. Кросс-сочетание по Хеку между бромидом **119** и циклогексеноном, катализируемое $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$, в условиях микроволнового облучения привело к 9-алкенил производному **120** с выходом 70% (схема 2.10). Аналогичное сочетание **119** с метилвинилкетонам привело к продукту **113**, с выходом 55% [156] (схема 2.10).



Реагенты и условия: а) алкен, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{o-Tol})_3\text{P}$, MW, 80W, 20 мин

Схема 2.10

С целью введения ацетиленового фрагмента в 2-пиридиновое ядро (-)-цитизина кросс-сочетанием по Соногашира была проведена серия экспериментов по выбору оптимального способа синтеза 9-йодзамещенного предшественника (схема 2.11).



Реагенты и условия: а) 1 экв. ICl , AcOH ; б) 2 экв. I_2/HgO , TFA; в) 7 экв. KI/TFA , TFA; д) 5 экв. NIS, CH_2Cl_2 ; е) 2 экв. NIS, TFA; ф) 5 экв. Zn , $\text{EtOH}/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$. г) 1 экв. NIS, TFA.

Схема 2.11

Были реализованы следующие варианты процедуры йодирования: действием эквивалентного количества ICl в уксусной кислоте [157], варианты, предполагающие стадию металлирования (меркурирования или таллирования) с последующей заменой металла на йод [158-160] и йодирование NIS в хлористом метиле [161] или в TFA. Результаты йодирования **1** и **2** представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Йодирование (–)-цитизина **1** и метилцитизина **2**

№	Субстрат	Реагент, экв.	Растворитель	a,%	b,%	c,%
1 ¹	2	ICl, 1	AcOH	26	4	-
2 ^{2,3}	2	I ₂ , 2/ HgO, 2	TFA	9	-	-
3 ³	2	TTFA, 1/ KI, 7	TFA	35	-	-
4 ²	2	NIS, 5	CH ₂ Cl ₂	-	18	-
5 ¹	2	NIS, 1	TFA	39	-	16
6 ¹	2	NIS, 2	TFA	-	-	76
7 ¹	1	NIS, 1	TFA	46	-	21
8 ¹	1	NIS, 2	TFA	-	-	72

¹Неполная конверсия, ²Реакцию проводили при кипячении, ³Сложная смесь продуктов.

Так, йодирование **2** действием эквимолярного количества ICl в ледяной уксусной кислоте привело к образованию продуктов 9- и 11-замещения – йодидам **121a** и **121b** с выходами 26 и 4% соответственно. Полученный результат согласуется с литературными данными, полученными для **1**, когда полная конверсия исходного была достигнута лишь при использовании восьмикратного избытка ICl [157]. Известные подходы, основанные на металлировании ароматических систем действием окиси ртути(II) или трифторацетата таллия(III) (TTFA) [158-160], в случае **2** не принесли желаемых результатов. Однако проведение реакций в TFA позволило получить 9-йодпроизводное **121a** с выходами 9 и 35%, соответственно (таблица 2.2); необходимо отметить, что обе реакции сопровождалась образованием большого числа трудноразделимых побочных продуктов.

Учитывая литературные данные о возможности йодирования 3-*N*-ацетилцитизина действием NIS в хлористом метиле[161], была предпринята попытка химической трансформации **2** в описанных условиях. Однако лишь при использовании 5-кратного избытка NIS был получен 11-йодметилцитизин **121b** с выходом 18% (схема 2.11, таблица 2.2), что соответствует отмеченному ранее в [157] преимущественному образованию продукта йодирования по 11 положению 2-пиридинового ядра 3-*N*-ацетилцитизина. Замена хлористого метилена на TFA и использование 1 эквивалента NIS позволили без каких-либо затруднений получить соответствующие 9-йод- и 9,11-дийодпроизводные **121a** и **121c** с выходами 39 и 16%, а использование двукратного избытка йодирующего реагента привело к образованию **121c** с выходом 76%.

Далее продукт **121c** был подвергнут региоселективному дегалоидированию (обработка цинковой пылью в смеси этанол/соляная кислота), и целевой **121a** был получен с выходом 80% (эффективность манипуляций с атомом галогена в 11

положении была отмечена и в случае синтеза 9-бромметилцитизина [141]). Этот двухступенчатый подход позволил получить **121a** с выходом 61% на две стадии, что заметно превосходит представленные в литературе выходы продукта йодирования 9 положения 3-*N*-нитрозо- и 3-*N*-Вос-производных (–)-цитизина действием ICl/CaCO₃ или I₂ в присутствии Ag₂SO₄ и AgO₂CF₃ с выходами 48, 51 и 50%, согласно [162, 163]. В случае с **1** обработка однократным эквивалентом NIS в TFA привела к **122a** и **122c** с выходами 46 и 21%, а использование двух эквивалентов NIS дало дийодпроизводное **122c** с выходом 72% (таблица 2.2). Несмотря на то, что выход 9,11-дийодпроизводного **122c** в нашем случае оказался несколько ниже, чем при исчерпывающем йодировании **1** действием ICl (согласно [157] выход составляет 98%), йодирование NIS в TFA представляется нам с препаративной точки зрения более приемлемым и удобным, чем использование такого агрессивного реагента, как ICl.

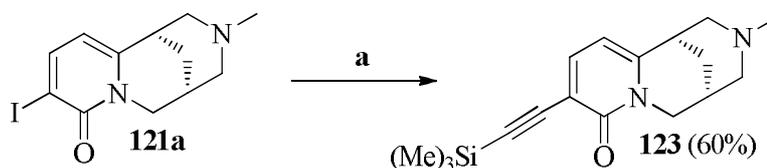
Согласно экспериментальным данным, йодирование **2** и **1** в кислой среде – в уксусной или трифторуксусной кислоте, или в 50% водном растворе H₂SO₄ [124], действием 1 эквивалента реагента приводит преимущественно к образованию продукта монозамещения по 9 положению 2-пиридинового ядра исходных алкалоидов.

Для объяснения наблюдаемой закономерности можно использовать данные ЯМР спектроскопии, режим {¹H, ¹³C} HMBС для **2**, зарегистрированные в CDCl₃ и в TFA (Приложение E). Действительно, сигнал С-9 метилцитизина в спектре ЯМР ¹³C в TFA остается практически неизменным, а сигнал С-11 сильно смещается в слабое поле (в CDCl₃ он резонирует в области 104.5 м.д., в TFA– это 121.5 м.д), что указывает на перераспределение электронной плотности в 2-пиридиновом ядре **2** в сторону ее уменьшения на С-11, и, следовательно о предпочтительности атаки электрофильной частицей именно С-9 углеродного атома в кислой среде (Приложение E).

Возвращаясь к данным таблицы 2.2, можно сделать вывод, что исчерпывающее йодирование действием NIS в TFA является наиболее приемлемым вариантом синтеза 9,11-дийодпроизводных (–)-цитизина и метилцитизина (выходы 72 и 76%), а селективное дейодирование 9,11-дийодметилцитизина приводит к 9-йодпроизводному с выходом 61% на две стадии [164].

Далее, полученный, согласно схеме 2.11 йодид **121a** вовлекали в соответствии с известным протоколом реакции Соногашира в кросс-сочетание с этинилтриметилсиланом, где в качестве каталитической системы использовали

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Ph_3P и CuI [165]. Необходимо отметить, что этот процесс сопровождался незначительным осмолением реакционной массы, и выход ацетилена **123** составил 60% (схема 2.12).



Реагенты и условия: а) $\text{TMSiC}\equiv\text{CH}$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Ph_3P , CuI , Et_3N , толуол, 110 °С

Схема 2.12

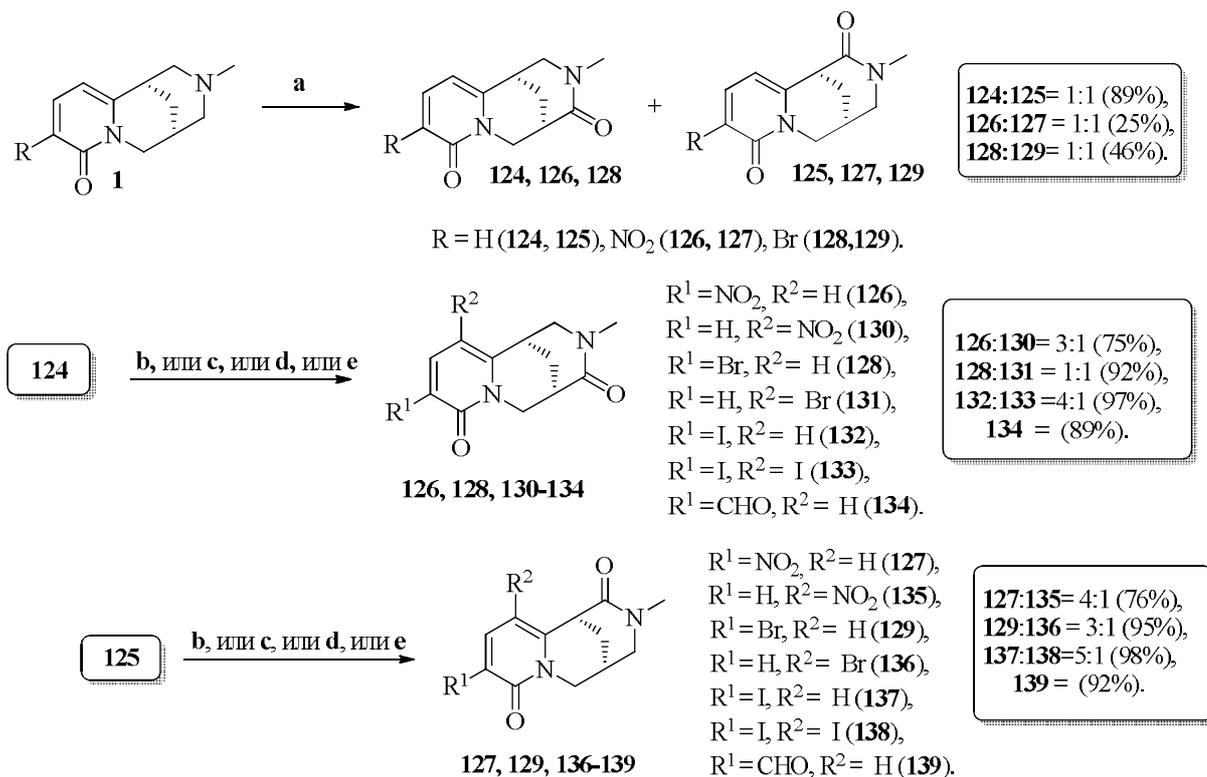
Таким образом, на основе реакций конденсации 9-формил-3-*N*-метилцитизина с кетонами, нитрометаном, илидами фосфора и гидроксилaminaми, а также на основе кросс-сочетания 9-бром- и 9-йод-3-*N*-метилцитизина по Хеку и Соногашира с енонами и этинилтриметилсиланом осуществлен синтез новых 9-енил-, 9-инил- и 9-иминопроизводных **113-118**, **120** и **123** [155].

2.2.10 Окисление биспидиновой части молекулы метилцитизина в комбинации с функционализацией 2-пиридинового ядра

Окисление биспидиновой части молекулы метилцитизина **2** в комбинации с разработанными ранее методами функционализации псевдоароматического 2-пиридинового ядра дает возможность получения новых производных этого алкалоида. Так, подход, основанный на окислении функционализированных по 2-пиридиноной части молекулы – нитро- и галоидпроизводных **2**, оказался неудовлетворительным (схема 2.13), соответствующие продукты **126-129** образовывались с очень низкими выходами (25 и 46%, соответственно). Поэтому было принято решение провести модификацию 2-пиридинового ядра предварительно окисленных производных метилцитизина **2**. Перманганатным окислением **2** в ацетонитриле по методике [166] удалось получить 2-оксо- и 4-оксо-производные **124** и **125** с общим выходом 89% в соотношении 1:1 (схема 2.13), которые заметно различались по своей хроматографической подвижности и были выделены методом КХ на SiO_2 .

Нитрование лактама **124** нитрующей системой NaNO_3 в концентрированной H_2SO_4 привело к соответствующим нитропроизводным **126** и **130** с общим выходом 75% в соотношении 3:1. Бромирование одним эквивалентом NBS **124** в хлористом метиле

в течение 2 часов дало смесь 9- и 11-бромидов **128** и **131** с общим выходом 92% в соотношении 1:1 (схема 2.13).



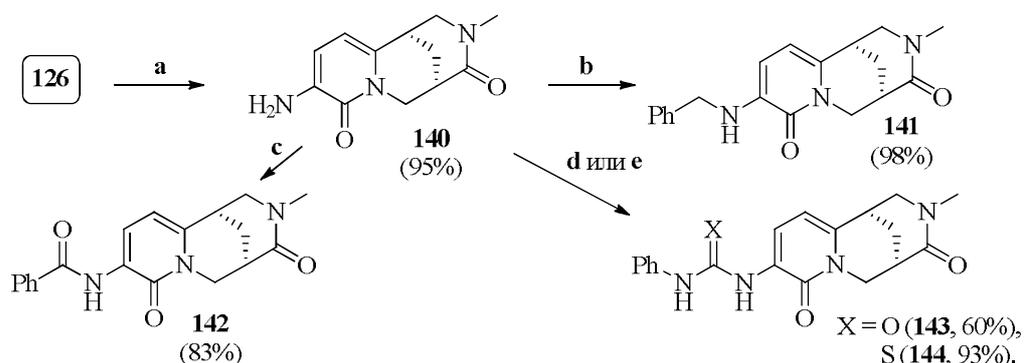
Реагенты и условия: а) $KMnO_4$, $CH_3CN:H_2O$ (10:1), 20 °С; б) $NaNO_3$, H_2SO_4 (95%), 20 °С; в) NBS , CH_2Cl_2 , 20 °С; г) NIS , CH_2Cl_2 , 40 °С; е) уротропин, TFA , 70 °С

Схема 2.13

Йодирование **124** действием 2 эквивалентов NIS при кипячении в хлористом метиле дало смесь продуктов **132** и **133** с общим выходом 97% в соотношении 4:1. В отличие от нитрования и галогенирования **124** его формилирование по Даффу (кипячение 2-оксометилцитизина с уротропином в TFA) привело к образованию единственного 9-формильного производного **134** с выходом 89% (схема 2.13). Аналогичный подход был применен для синтеза 9- и 11-нитро-, 9- и 11-бромо-, 9- и 11-йод- и 9-формилпроизводных на основе 4-оксометилцитизина **125** с выходами 76%, 95%, 98% и 92%, соответственно (схема 2.13).

Далее на основе полученных производных **126-139** были синтезированы соединения, содержащие фенильный фрагмент, связанный с целевой молекулой спейсерами различного типа: этильного, этенильного, этинильного, акрилоильного, аминотетильного, амидного, тио- и карбоксамидного [167]. Так, путем восстановительного алкилирования аминопроизводного **140** бензальдегидом получено соединение **141** с выходом 98% (схема 2.14). Взаимодействием амина **140** с бензоилом

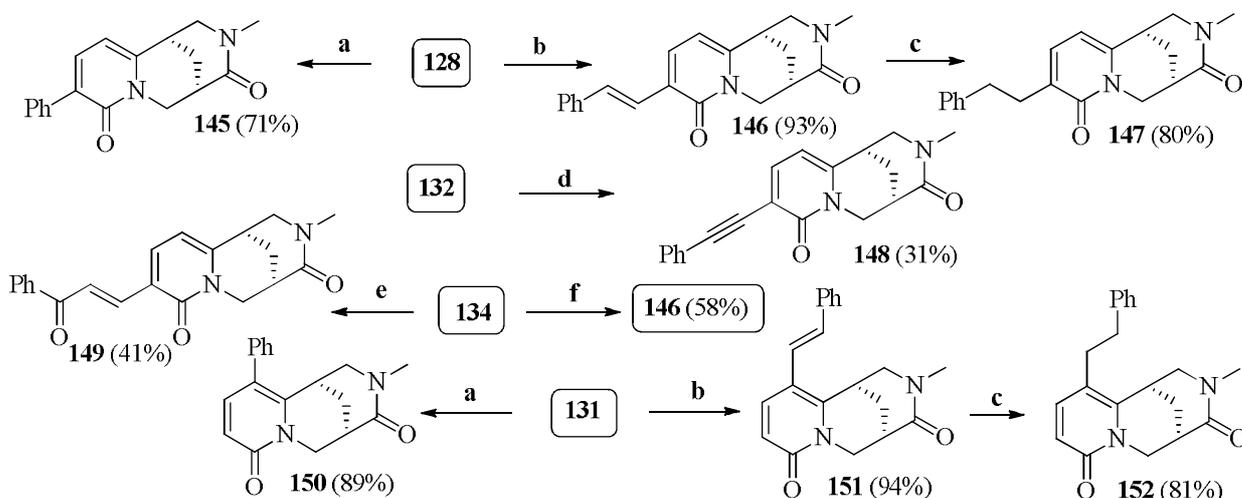
хлористым и соответствующими фенилизотио- и изоцианатами получены амид **142**, мочевина **143** и тиомочевина **144** с выходами 83, 60 и 93%, соответственно (схема 2.14).



Реагенты и условия: а) FeCl_3 , Zn, ДМФА: H_2O (2:1), $100\text{ }^\circ\text{C}$; б) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, бензол, $80\text{ }^\circ\text{C}$; NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; в) VzCl , Py, $20\text{ }^\circ\text{C}$; д) PhNCO , бензол, $80\text{ }^\circ\text{C}$; е) PhNCS , бензол, $80\text{ }^\circ\text{C}$

Схема 2.14

Кросс-сочетанием по Сузуки 9-бромпроизводного **128** с фенилборной кислотой получено производное **145** с выходом 71%, а сочетанием **131** - 11-фенилпроизводное **150** с выходом 89% (схема 2.15).



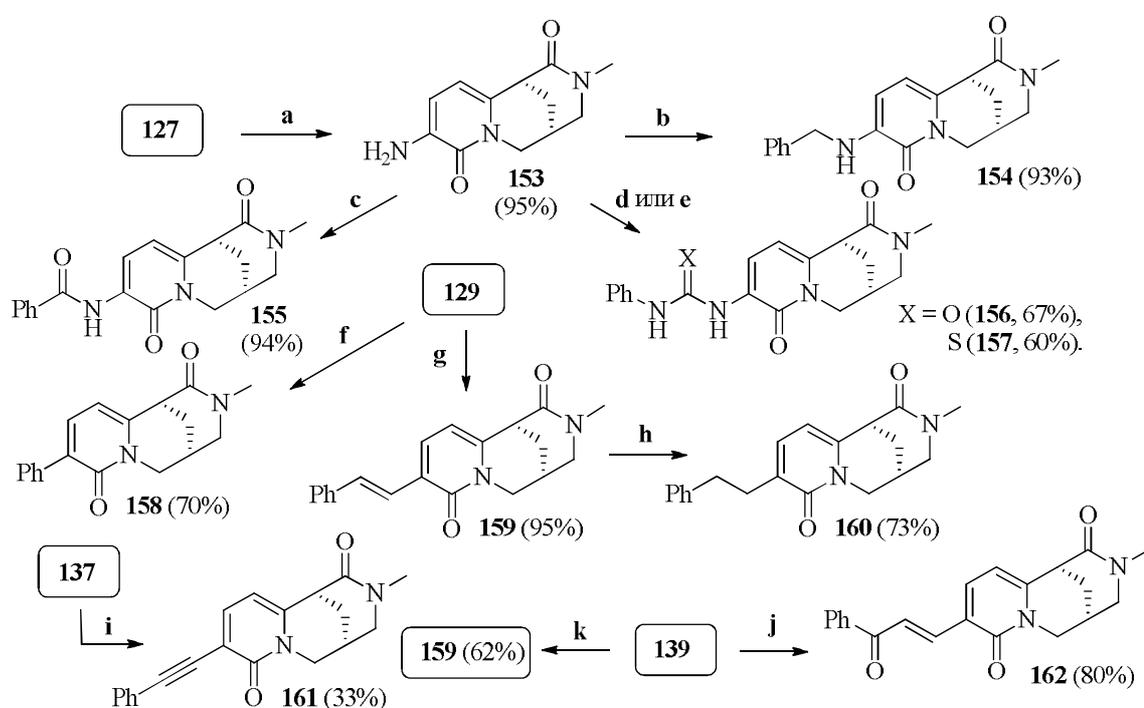
Реагенты и условия: а) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PhB}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , толуол, EtOH, H_2O , $80\text{ }^\circ\text{C}$; б) стирол, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (*o*-Tol) $_3\text{P}$, Na_2CO_3 , ДМФА, Ar, $120\text{ }^\circ\text{C}$; в) Pd/C , H_2 , MeOH, $20\text{ }^\circ\text{C}$; д) $\text{PhC}\equiv\text{CH}$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Ph_3P , CuI, Et_3N , толуол, Ar, $110\text{ }^\circ\text{C}$; е) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$, NaOH (10%), H_2O , $20\text{ }^\circ\text{C}$; ф) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{PhBr}$, NaOMe, MeOH, $20\text{ }^\circ\text{C}$

Схема 2.15

Реакция Хека бромида **128** со стиролом, катализируемая $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{o-Tol})_3\text{P}$, дала 9-алкенилпроизводное **146** с выходом 93%, а реакция **131** со стиролом в тех же условиях

привела к 11-алкенильному производному **151** с выходом 94%. Далее **146** и **151** были восстановлены водородом над Pd/C до фенилэтильных производных **147** и **152** (выходы 80% и 81%, соответственно). Кросс-сочетанием 9-йодида **132** с фенилацетиленом по Соногашира получено этинильное производное **148**. Однако в этом случае реакция шла со значительным осмолением, и выход продукта **148** составил 31%. Конденсацией 9-альдегида **134** с ацетофеноном в щелочных условиях был получен сопряженный кетон **146** (58%). Реакция Виттига **134** с илидом фосфора привела к образованию 9-енильного производного **149** (схема 2.15).

Аналогичная последовательность химических трансформаций была реализована и для производных 4-оксометилцитизина – нитролактама **127**, бромида **129**, йодида **137** и альдегида **139** (схема 2.16).

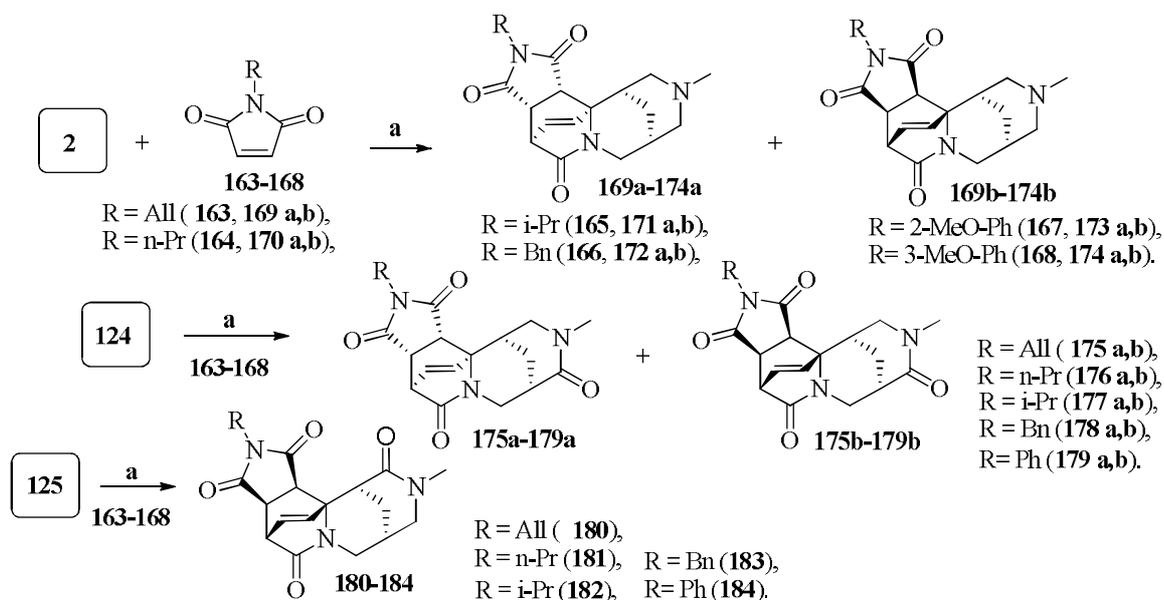


Реагенты и условия: a) FeCl_3 , Zn, ДМФА: H_2O (2:1), 100 °C; b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, бензол, 80 °C; NaBH_4 , MeOH, 0 °C; c) BzCl , Py, 20 °C; d) PhNCO , бензол, 80 °C; e) PhNCS , бензол, 80 °C; f) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PhB}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , толуол, EtOH, H_2O , 80 °C; g) стирол, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (*o*-Tol) $_3\text{P}$, Na_2CO_3 , ДМФА, Ar, 120 °C; h) Pd/C, H_2 , MeOH, 20 °C; i) $\text{PhC}\equiv\text{CH}$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Ph_3P , CuI, Et_3N , толуол, Ar, 110 °C; j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$, NaOH (10%), H_2O , 20 °C; k) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{PhBr}$, NaOMe, MeOH, 20 °C

Схема 2.16

2.2.11 Реакция Дильса-Альдера метилцитизина, 2-оксо- и 4-оксометилцитизина с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты

Реакции циклоприсоединения представляют собой один из мощнейших инструментов синтетической органической химии, позволяющий получать новые циклические и полициклические соединения в одну стадию. Одной из самых распространенных и, естественно, самой изученной является реакция Дильса-Альдера, с помощью которой возможно построение шестичленных циклических систем за один прием. Закономерности диенового синтеза, в том числе и с участием 2-пиридонов, хорошо изучены, правила, позволяющие предсказать его регио- и стереоселективность изложены в литературе [168, 169]. Ранее было показано, что хинолизиндиновые алкалоиды ряда (-)-цитизина, содержащие в своей структуре 2-пиридоновую субъединицу, легко вступают в реакцию Дильса-Альдера с имидами малеиновой кислоты [117, 118, 170], как в термических условиях, так и в условиях статического высокого давления (СВД) [171, 172]. С целью изучения противовирусной активности новых полициклических соединений – производных алкалоидов хинолизиндинового ряда, была расширена библиотека аддуктов Дильса-Альдера метилцитизина **2**, а также его 2-оксо- и 4-оксопроизводного **124** и **125**, путем вовлечения в данное превращение набора *N*-замещенных имидов малеиновой кислоты **163-168** (схема 2.17).



Реагенты и условия: а) 5 экв. малеинимида, толуол, 110 °С

Схема 2.17

Реакцию Дильса-Альдера метилцитизина **2** с коммерчески доступными имидами малеиновой кислоты **163-168** проводили в термических условиях (толуол, 110 °С) [173]. Согласно закономерностям, установленным в предыдущих работах [171, 172], в результате реакции были получены пары диастереомеров с « α -эндо» и « β -эндо» расположением *N*-замещенного сукцинимидного цикла **169a,b-174a,b**, с выходами от 75 до 90% в соотношении **a:b** близком к 2:1 (схема 2.17). [4+2]-Циклоприсоединение к 2-оксометилцитизину **124** также протекало с образованием пары аддуктов **175a,b-179a,b**, в то время как реакция 4-оксометилцитизина **125** была диастереоспецифичной, приводя к продуктам **180-184**.

Доказательство строения и абсолютной конфигурации новых асимметрических центров аддуктов **175a,b-179a,b** и **180-184** стало отдельной задачей, так как известно, что в реакции [4+2]-циклоприсоединения теоретически возможно образование 4 диастереомеров: в результате атаки диенофила с « α » или « β » стороны 2-пиридинового ядра и с «эндо» или «экзо» расположением *N*-фенилсукцинимидного фрагмента в каждом из случаев [174]. Для проведения дополнительных экспериментов все диастереомеры **175a,b-179a,b** и **180-184** были выделены в индивидуальном виде методом КХ на SiO₂ и полностью охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии [171] и РСА (для аддукта **180**, рисунок 2.8).

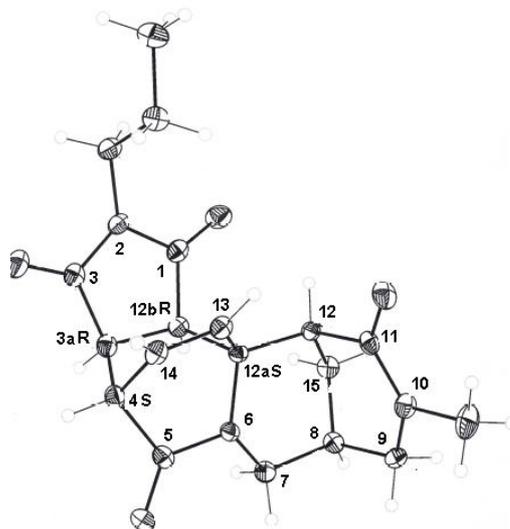


Рисунок 2.8 – Общий вид соединения **180** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью

Поскольку рентгеноструктурный анализ аддукта **180** (выполнен в Институте элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова (г. Москва)) однозначно

подтвердил « β -эндо»расположение его сукцинимидного фрагмента с $3aR,4S,12aS,12bR$ конфигурацией новых асимметрических центров (рисунок 2.8), и спектральные характеристики (ЯМР ^1H и ^{13}C) соединений **180-184** исключительно близки, то эти аддукты были отнесены к тому же $3aR,4S,12aS,12bR$ ряду. Таким образом, можно сделать вывод, что реакция Дильса-Альдера 4-оксометилцитизина **125** с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты протекает диастереоспецифично, приводя к образованию β -аддуктов с эндо-расположением сукцинимидного фрагмента с $3aR,4S,12aS,12bR$ конфигурацией новых асимметрических центров.

Доказательство строения диастереомерных аддуктов **175a,b-179a,b** было выполнено на примере пары **179a** и **179b** методом ЯМР спектроскопии [168, 171] и дополнительно подтверждено квантово-химическими (QC) расчетами. Так, для данной пары аддуктов константа $^3J_{4-3a}$ одинакова и составляет ≈ 3.2 Гц. Это указывает на синперипланарное расположение протонов Н-4 и Н-3а, а так же на экзо-ориентацию Н-3а согласно литературным данным [169], и, следовательно, на «эндо» расположение *N*-фенилсукцинимидного фрагмента и в **179a**, и в **179b**. Данные проведенных ЯМР экспериментов в режиме NOESY (рисунок 2.9) и наличие NOE эффекта между протонами Н-12b и Н_{эндо}-11 и Н-13 и Н_{син}-15 для аддукта **179b** окончательно подтвердили это предположение.

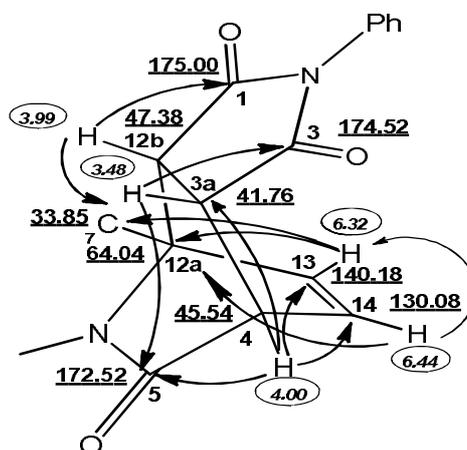


Рисунок 2.9 – HMBC корреляция в соединении **179b**

На следующем этапе, для отнесения мажорного диастереомера в паре **179a** и **179b** к « α » или « β » ряду были проведены QC расчеты термодинамических параметров реакции их образования, как в газовой фазе, так и в толуоле. Согласно полученным данным, образование β -аддукта **179b** с эндо-*N*-фенилсукцинимидным фрагментом является термодинамически более выгодным (таблица 2.3). Термодинамический

контроль образования производного **179b** окончательно был подтвержден экспериментами по вовлечению индивидуальных аддуктов **179a** и **179b** в ретро-реакцию Дильса-Альдера: при кипячении мажорного **179b** в толуоле в течение 16 часов исходный 4-оксометилцитизин **124** образуется с выходом 35%. Выход **124** в аналогичном опыте с минорным аддуктом **179a** намного выше и достигает 99%. В Приложении Ж представлена динамика образования 2-оксо-метилцитизина из **179a** и **179b**, зарегистрированная методом ЯМР ^1H в толуоле- D_8 .

Таблица 2.3 – Термодинамические параметры прямой и ретро-реакции Дильса-Альдера в газовой фазе и в толуоле для **179a** и **179b**

Аддукт 179	Газовая фаза		Толуол, T = 383 K	
	Термодинамические параметры прямой реакции			
	ΔH° , кДж/моль	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔH^T , кДж/моль	$\Delta\text{H}^{\ddagger\text{T}}$, кДж/моль
<i>α-эндо</i>	10.9	119.1	15.5	124.9
<i>β-эндо</i>	9.9	112.3	14.1	116.5
<i>α-экзо</i>	37.1	146.1	42.5	150.6
<i>β-экзо</i>	30.3	136.2	31.2	139.4
Термодинамические параметры ретро-реакции				
Образование 124	$\Delta\text{H}^\circ_{\text{rev}}$, кДж/моль	$\Delta\text{H}^\ddagger_{\text{rev}}$, кДж/моль	$\Delta\text{H}^\circ_{\text{rev}}$, кДж/моль	$\Delta\text{H}^\ddagger_{\text{rev}}$, кДж/моль
из 179a	-10.2	108.9	-15.5	109.4
из 179b	-9.9	102.4	-14.1	102.4

ΔH° , кДж/моль = стандартная энтальпия реакции, ΔH^\ddagger , кДж/моль – энтальпия активации, ΔH^T , кДж/моль – энтальпия реакции в толуоле, $\Delta\text{H}^{\ddagger\text{T}}$, кДж/моль – энтальпия активации в толуоле, $\Delta\text{H}^\circ_{\text{rev}}$, кДж/моль – стандартная энтальпия ретро-реакции, $\Delta\text{H}^\ddagger_{\text{rev}}$, кДж/моль – энтальпия активации ретро-реакции.

Таким образом, в отличие от [4+2]-циклоприсоединения *N*-замещенных иминов малеиновой кислоты к метилцитизину **2**, реакция Дильса-Альдера 2-оксометилцитизина **124** с малеинимидами **163-168** протекает с преимущественным образованием наиболее термодинамически выгодного (\approx на 7 кДж/моль) « *β -эндо*» аддукта. В совокупности с результатами QC расчетов близкий характер зарегистрированных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C для групп аддуктов **175a-179a** и **175b-179b** позволил отнести мажорные « *β -эндо*» аддукты к 3aR, 4S, 12aS, 12bR, а минорные « *α -эндо*» аддукты к 3aS, 4R, 12aR, 12bS стереохимическому ряду.

С помощью QC расчетов показано, что в случае реакции Дильса-Альдера 4-оксометилцитизина **125** аддукт **184** также является термодинамически более выгодным

(таблица 2.4), что дополнительно подтверждается исключительной устойчивостью **184** в условиях ретро-реакции Дильса-Альдера (Приложение 3).

Таблица 2.4–Термодинамические параметры прямой и ретро-реакции Дильса-Альдера в газовой фазе и в толуоле для аддукта **184**

Аддукт 184	Газовая фаза		Толуол, T = 383 K	
	Термодинамические параметры прямой реакции			
	ΔH° , кДж/моль	ΔH^\ddagger , кДж/моль	ΔH^T , кДж/моль	ΔH^\ddagger , кДж/моль
<i>α-эндо</i>	18.9	142.5	24.2	145.0
<i>β-эндо</i>	2.3	112.4	8.3	117.1
<i>α-экзо</i>	32.7	151.6	39.4	155.9
<i>β-экзо</i>	19.9	131.9	23.1	136.7
	Термодинамические параметры ретро-реакции			
Образование 125 из 184	$\Delta H^\circ_{\text{rev}}$, кДж/моль	$\Delta H^\ddagger_{\text{rev}}$, кДж/моль	$\Delta H^\circ_{\text{rev}}$, кДж/моль	$\Delta H^\ddagger_{\text{rev}}$, кДж/моль
	-2.3	110.0	-8.3	108.8

ΔH° , кДж/моль = стандартная энтальпия реакции, ΔH^\ddagger , кДж/моль – энтальпия активации, ΔH^T , кДж/моль – энтальпия реакции в толуоле, $\Delta H^\circ_{\text{rev}}$, кДж/моль – стандартная энтальпия ретро-реакции, $\Delta H^\ddagger_{\text{rev}}$, кДж/моль – энтальпия активации ретро-реакции.

Таким образом, для каждого из новых аддуктов **175a,b-179a,b** выполнено полное отнесение данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , и соединения **175a-179a** отнесены к «*α-эндо*» ряду, а **175b-179b** и **180-184** к «*β-эндо*» ряду, соответственно. Выходы продуктов реакции и соотношение дистереомеров представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Общий выход и соотношение диастереомеров в реакции Дильса-Альдера 2-оксо- и 4-оксопроизводного метилцитизина с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты

№	Аддукт	« <i>α</i> »: « <i>β</i> »	Выход, %	№	Аддукт	« <i>β</i> »	Выход, %
1	175a,b	1:6	96	8	180	1	81
2	176a,b	1:2.1	98	9	181	1	92
3	177a,b	1:10	98	10	182	1	50
4	178a,b	1:1.5	90	11	183	1	80
7	179a,b	1:10	96	14	184	1	79

2.3 Активность синтезированных соединений в отношении вирусов гриппа А и парагриппа

Скрининг противовирусной активности (вирус гриппа А (H1N1) и (H5N2), вирус парагриппа HPIV3) синтезированных соединений проводился в Институте микробиологии и эпидемиологии им. Пастера (С.-Петербург). Среди производных (-)-цитизина с фрагментами мочевины и тиомочевины в 3-положении молекулы найдены соединения **34**, **45**, **37** и **51**, проявляющие умеренную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) с индексами селективности (SI) от 14 до 41 и вируса парагриппа SI равным 17 и 94.3, соответственно (рисунок 2.10) [175].

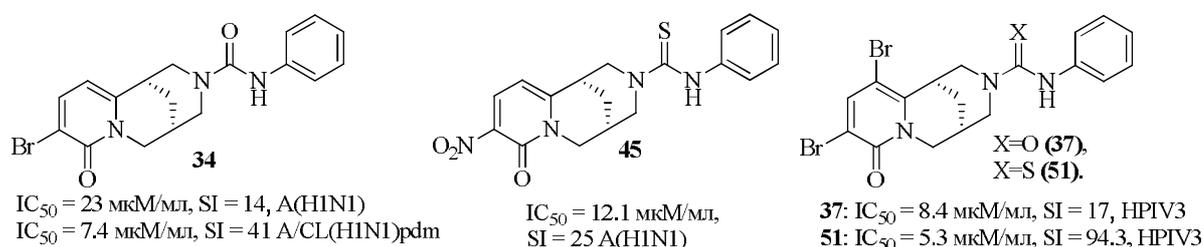


Рисунок 2.10 – Производные (-)-цитизина **34**, **37**, **45** и **51** с противогриппозной активностью

Среди аллильных мочевины и тиомочевины активными оказались **29**, **44**, **35**, **49**, **38**, **54** и **46**, их SI лежат в интервале значений от 11 до 16 в случае гриппа А (H1N1), и от 17 до 55.9 в случае парагриппа (рисунок 2.11) [175].

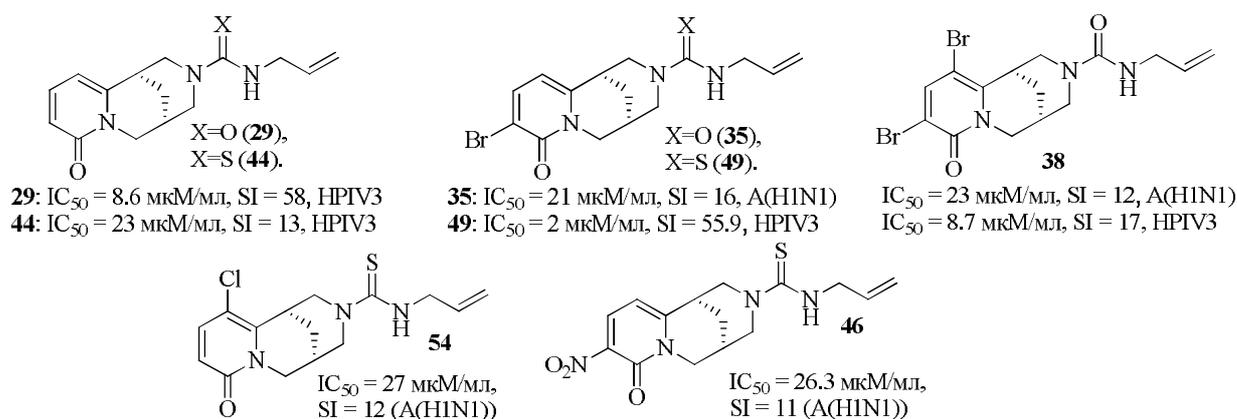


Рисунок 2.11 – Производные (-)-цитизина **29**, **44**, **35**, **49**, **38**, **54** и **46** с противогриппозной активностью

Наиболее перспективной трансформацией оказалась реакция Дильса-Альдера метилцитизина **2** с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты. Этот подход позволил получить соединения **169-174** с SI, превышающими по своему значению таковой для препарата сравнения римантадин (SI=5) и (в некоторых случаях) близких к SI рибавирина (96). Соединение **173** – аддукт Дильса-Альдера метилцитизина и 2-метоксифенилмалеинимида наряду с высокой вирус-ингибирующей активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1) проявил заметную активность в отношении подтипа вируса гриппа А (H5N2) – высокопатогенного «птичьего» гриппа (рисунок 2.12) [176].

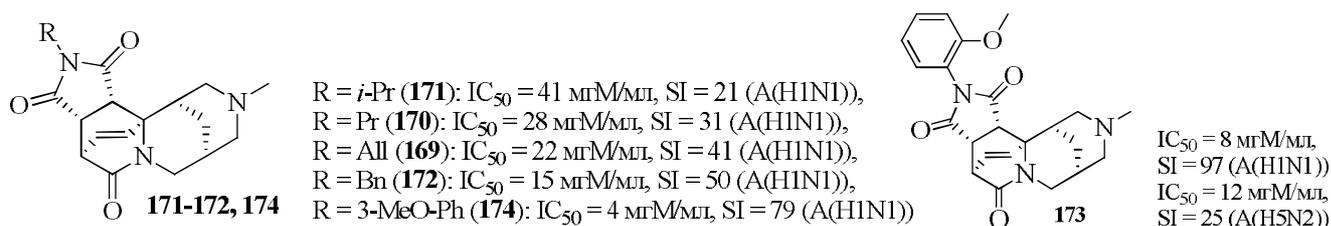


Рисунок 2.12 – Аддукты Дильса-Альдера **169-174** с противогриппозной активностью

Таким образом, среди синтезированных новых производных хинолизидиновых алкалоидов (–)-цитизина **1** и метилцитизина **2** найдены соединения с выраженной активностью в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и (H5N2) и вируса парагриппа.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступный (–)-цитизин [CAS 485-35-8]. Физико-химические константы соединений **1-3** [92], **22-26** [124, 125], **27-29** [125, 126], **42-44** [133], **56** [126], **82** [143], **91** [144], **100-101** [147], **119** [124], **122a,b,c** [157] соответствовали литературным. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках ALUGRAM® с алюминиевой подложкой, покрытых слоем 0.2 мм стандартного силикагеля 60 (MACHEREY-NAGEL, Germany), колоночную хроматографию (КХ) выполняли на стандартном силикагеле 60 (0.05-0.1 мм) (MACHEREY-NAGEL, Germany). Температуры плавления кристаллических веществ определяли на аппарате Voetius (PHMK 05 VEBW agetechnik Rapido, Radebeul). Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 LC (натриевая лампа длина волны 589 нм). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Thermo Finnigan MAT95XP (EI, 70 eV). Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) образцов были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод образца, раствор в ацетонитриле, элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 95/5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ соответственно. Температура капилляра интерфейса 250 °С, температура нагревателя 200 °С, температура испарителя 230 °С. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 л/мин. Элементный анализ полученных соединений выполнен на CHNS-анализаторе Nekatech Euro3000.

ИК-спектры записаны на приборе IRPrestige-21 Shimadzu в KBr или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсных спектрометрах Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H) и 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5-миллиметрового датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C , ^1H приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС).

3.1 Подготовка растворителей и реагентов

1. Диэтиловый эфир – после пробы на присутствие перекисных соединений (раствор KI) абсолютизировали в три приема: кипятили с обратным холодильником и перегоняли над гранулами KOH, металлическим натрием и LiAlH_4 ($T_{\text{к}} = 34\text{ }^\circ\text{C}$).

2. Тетрагидрофуран – после пробы на присутствие перекисных соединений (раствор KI) абсолютизировали в три приема: кипятили с обратным холодильником и перегоняли сначала над гранулами KOH, затем над металлическим натрием и затем над LiAlH_4 ($T_k = 66^\circ\text{C}$).
3. Хлористый метилен – перегоняли над P_2O_5 ($T_k = 40^\circ\text{C}$).
4. Этилацетат – промывали водой, сушили MgSO_4 , перегоняли ($T_k = 77^\circ\text{C}$).
5. Толуол – кипятили с обратным холодильником над металлическим натрием, затем перегоняли ($T_k = 110^\circ\text{C}$).
6. Бензол – кипятили с обратным холодильником над металлическим натрием, затем перегоняли ($T_k = 80^\circ\text{C}$).
7. Хлороформ – перегоняли над P_2O_5 , отбирали фракцию с $T_k = 61^\circ\text{C}$.
8. Триэтиламин – кипятили с обратным холодильником над металлическим натрием, затем перегоняли ($T_k = 89^\circ\text{C}$).
9. Ацетон – перегоняли над P_2O_5 , отбирали фракцию с $T_k = 56^\circ\text{C}$.

3.2 Сбор и подготовка растительного сырья

В качестве исходного материала для исследования использованы надземные части *Thermopsis Schischkinii*, *Chamaecytisus ruthenicus* и *Genista tinctoria*. Видовая принадлежность растений определена доктором биологических наук. Н. И. Федоровым (Уфимский Институт Биологии РАН). Растения срезали на высоте 7-10 см от основания, сразу нарезали на части (3-5 см), высушивали при температуре 20-25°C и измельчали.

3.3 Выделение суммы алкалоидов и хромато-масс-спектрометрические исследования

Экстракцию 100 г измельченного воздушно-сухого сырья (ВСС) проводили водно-ацетоновой смесью (1:9) методом настаивания до получения отрицательной пробы с кремниевовольфрамовой кислотой. Сумму алкалоидов извлекали классическим методом в виде свободных оснований [104]. Колоночную хроматографию проводили на стандартном силикагеле 60 с размером частиц 0.05 – 0.1 мм (MACHEREY-NAGEL, Германия). После разделения полученной суммы алкалоидов методом градиентной колоночной хроматографии на SiO_2 (полярность элюента повышали, начиная с CHCl_3 до $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 7:1$, и заканчивали MeOH), получали несколько последовательных

фракций, алкалоидный состав которых был определен хромато-масс-спектрометрически.

Хромато-масс-спектрограммы регистрировались на приборе Thermo Finnigan MAT95 XR, метод ионизации электронный удар 70 eV, температура инжектора 250 °C, (колонка HP-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120 °C 3 мин, изотерма 250 °C 10 мин). Компоненты исследуемых смесей идентифицировали по полным масс-спектрам и по библиотеке хромато-масс-спектрометрических данных при использовании систем обработки данных AMDIS (The Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System [176]) и дополнительно подтверждали методом «свидетелей», в качестве которых использовали алкалоиды (–)-цитизин, 12-*N*-метилцитизин, d-лупанин, анагирин и баптифолин, предоставленные Институтом Химии Растительных Веществ АН РУз (Ташкент). Количественный анализ выполняли методом внутренней нормировки по площадям хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов. За 100% принимали сумму площадей пиков компонентов. Содержание алкалоидов в экстрактах рассчитывали в % от веса воздушно сухого сырья (ВСС).

3.4 Методики синтеза полученных соединений

(1*R*,5*R*)-*N*-1-Адамантил-9-нитро-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4*H*)-карбоксамид (30). К раствору 0.20 г (0.85 ммоль) 9-нитроцитизина в 5 мл бензола добавили 0.15 г (0.85 ммоль) 1-адамантилизоцианата. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃). Получили 0.34 г продукта **30** с выходом 98%. $T_{пл.} = 248-250$ °C. $[\alpha]_D^{20} = -170.0$ (CHCl₃, c 1.48). $R_f = 0.55$ (ацетон). Для C₂₂H₂₈N₄O₄ вычислено С, 71.90%; Н, 7.95%; N, 11.43%. Найдено С, 71.92%; Н, 7.92%; N, 11.41%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 24.51 (C12); 26.84 (C5); 28.80 (C3'); 35.09 (C1); 35.94 (C4'); 41.07 (C2'); 49.11 (C4); 49.71 (C6); 50.01 (C2); 50.05 (C1'); 103.94 (C11); 134.17 (C9); 137.44 (C10); 154.36 (C8); 155.73 (C(O)); 159.54 (C11a). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 191.32 (N7); 368.64 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 1.48 (уш.д, 3H, $^2J = 11.9$, H_A-4'); 1.54 (уш.д, 3H, $^2J = 11.9$, H_B-4'); 1.62 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, H_A-2'); 1.69 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, H_B-2'); 1.88 (уш.с, 3H, H-3'); 1.92 (м, 2H, H_{анти(син)}-12); 2.40 (м, 1H, H-5); 2.91 (ддд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{4экзо}$ -

$5 = 2.3$, ${}^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо}}-4$); 3.06 (дд, 1H, ${}^2J = 13.4$, ${}^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.3$, $H_{\text{экзо}}-2$); 3.23 (м, 1H, H-1); 3.76 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.6$, ${}^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.6$, ${}^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо}}-6$); 4.05 (ддт, 1H, ${}^2J = 13.4$, ${}^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.1$, ${}^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо}}-2$); 4.15 (дт, 1H, ${}^2J = 15.6$, ${}^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.1$, ${}^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.1$, $H_{\text{эндо}}-6$); 4.18 (ддт, 1H, ${}^2J = 13.1$, ${}^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.2$, ${}^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо}}-4$); 6.42 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 8.2$, H-11); 8.37 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 8.2$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3500, 1672, 1647, 1550, 1534, 1505, 1491, 1464, 1424, 1402, 1376, 1339, 1313, 1290, 1233, 1174, 1154, 1111, 1092, 1038, 1027, 998, 918, 809, 759, 633, 478 cm^{-1} .

(1R,5R)-9-Нитро-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (31). Получили из 0.20 г (0.85 ммоль) 9-нитроцитизина и 0.10 г (0.85 ммоль) фенилизотианата. Получили 0.28 г продукта **31** с выходом 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -201.0$ (DMSO, c 1.08). $R_f = 0.62$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ вычислено С, 61.01%; Н, 5.12%; N, 15.81%. Найдено С, 61.09%; Н, 5.08%; N, 15.78%. Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (DMSO- d_6 , δ м.д.): 24.23 (C12); 26.63 (C5); 34.95 (C1); 49.58 (C4); 49.84 (C6); 50.16 (C2); 103.96 (C11); 119.95 (C2'(6')); 122.09 (C4'); 128.17 (C3'(5')); 134.08 (C9); 137.67 (C10); 139.64 (C1'); 154.35 (C8); 155.25 (C(O)); 159.39 (C11a). Спектр ЯМР ${}^{15}\text{N}$ (DMSO- d_6 , δ м.д.): 101.57 (NH); 190.98 (N7); 368.15 (NO_2). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц): 1.97 (уш.д, 1H, ${}^2J = 12.7$, $H_{\text{син}}-12$); 2.00 (уш.д, 1H, ${}^2J = 12.7$, $H_{\text{анти}}-12$); 2.53 (м, 1H, H-5); 3.12 (ддд, 1H, ${}^2J = 13.3$, ${}^3J_{4\text{экзо}-5} = 2.1$, ${}^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо}}-4$); 3.22 (дд, 1H, ${}^2J = 13.1$, ${}^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.5$, $H_{\text{экзо}}-2$); 3.34 (м, 1H, H-1); 3.84 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.7$, ${}^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.5$, ${}^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо}}-6$); 4.18 (ддт, 1H, ${}^2J = 13.1$, ${}^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.1$, ${}^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо}}-2$); 4.24 (дт, 1H, ${}^2J = 15.7$, ${}^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.0$, ${}^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо}}-6$); 4.29 (ддт, 1H, ${}^2J = 13.3$, ${}^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.3$, ${}^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо}}-4$); 6.45 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 8.2$, H-11); 6.94 (м, 1H, H-4'); 7.14 (м, 2H, H-2'(6')); 7.15 (м, 2H, H-3'(5')); 8.34 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 8.2$, H-10). ИК спектр (пленка): 3326, 3011, 2941, 1668, 1598, 1552, 1539, 1500, 1471, 1444, 1427, 1344, 1318, 1296, 1230, 1158, 1177, 1124, 1096, 1038, 996, 918, 808, 754, 694, 667, 590, 506 cm^{-1} .

(1S,5R)-N-Аллил-9-нитро-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (32). Получили из 0.20 г (0.85 ммоль) 9-нитроцитизина и 0.07 г (0.85 ммоль) аллилизотианата по методике для **30**. Получили 0.20 г продукта **32** с выходом 74%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -270.0$ (CH_3OH , c 0.62). $R_f = 0.53$ (ацетон). Для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ вычислено: С, 56.60%; Н, 5.70%; N, 17.60%. Найдено С, 56.62%; Н, 5.67%; N,

17.62%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.13 (C12); 27.01 (C5); 35.53 (C1); 43.32 (C1'); 50.12 (C2); 50.34 (C4); 50.49 (C6); 103.88 (C11); 115.53 (C3'); 134.77 (C9); 135.26 (C2'); 138.24 (C10); 155.23 (C8); 157.54 (C(O)); 158.89 (C11a). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 80.55 (NH); 190.16 (N7); 366.19 (NO2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 2.02 (м, 1H, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.06 (м, 1H, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.63 (м, 1H, H-5); 3.12 (дд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.16 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.25 (м, 1H, H-1); 3.62 (дтт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{1'\text{A-2}'} = 5.5$, $^3J_{1'\text{A-NH}} = 5.5$, $^4J_{1'\text{A-3'цис}} = 1.6$, $^4J_{1'\text{A-3'транс}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{A-1}'}$); 3.69 (дтт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{1'\text{B-2}'} = 5.5$, $^3J_{1'\text{B-NH}} = 5.5$, $^4J_{1'\text{B-3'цис}} = 1.6$, $^4J_{1'\text{B-3'транс}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{B-1}'}$); 3.96 (ддд, 1H, $^2J = 16.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.14 (ддт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.30 (ддт, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.34 (дт, 1H, $^2J = 16.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.96 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{транс-2}'}$ = 17.1, $^4J_{3'\text{транс-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс-1'B}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{транс-3}'}$); 4.93 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{цис-2}'}$ = 10.6, $^4J_{3'\text{цис-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'B}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{цис-3}'}$); 5.35 (т, 1H, $^3J_{\text{NH-1'A}} = 5.5$, $^3J_{\text{NH-1'B}} = 5.5$, NH); 5.67 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.6$, $^3J_{2'-1'A} = 5.5$, $^3J_{2'-1'B} = 5.5$, H-2'); 6.28 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.2$, H-11); 8.33 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 8.2$, H-10). ИК спектр (пленка): 2359, 2341, 1670, 1633, 1553, 1472, 1426, 1404, 1341, 1317, 1294, 1264, 1184, 1159, 1124, 1038, 994, 968, 918, 806, 780, 740, 668, 627, 571 cm^{-1} .

(1R,5R)-N-1-Адамантил-9-бром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазацин-3(4H)-карбоксамид (33). Получили из 0.20 г (0.74 ммоль) 9-бромцитизина и 0.13 г (0.74 ммоль) 1-адамантилизоцианата по методике для **30**. Получили 0.32 г продукта **33** с выходом 97%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -160.0$ (CH_3OH , c 0.42). $R_f = 0.71$ (ацетон). Для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2$ вычислено: C, 59.20%; H, 6.32%; N, 9.41%. Найдено: C, 59.24%; H, 6.34%; N, 9.44%. Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , δ м.д.): 25.81 (C12); 27.73 (C5); 30.04 (C3'); 34.80 (C1); 36.76 (C4'); 42.30 (C2'); 50.15 (C6); 50.38 (C4); 51.28 (C1'); 51.33 (C2); 103.95 (C11); 113.38 (C9); 140.11 (C10); 149.06 (C11a); 155.81 (C(O)); 159.16 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (C_6D_6 , δ м.д.): 103.81 (NH); 173.93 (N7). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , δ м.д., J Гц.): 0.95 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.03 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 1.39 (м, 1H, H-5); 1.51 (уш.д, 3H, $^2J = 11.9$, $\text{H}_{\text{A-4}'}$); 1.60 (уш.д, 3H, $^2J = 11.9$, $\text{H}_{\text{B-4}'}$); 1.88 (уш.с, 3H, H-3'); 1.91 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, $\text{H}_{\text{A-2}'}$); 1.95 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, $\text{H}_{\text{B-2}'}$); 1.97 (м, 1H, H-1); 2.30 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.4$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.34 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.39 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.4$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 3.60

(ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 3.73 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 3.81 (уш.с, 1H, NH); 4.13 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, H_{эндо-6}); 5.10 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.2$, H-11); 7.19 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 8.2$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3364, 1646, 1583, 1566, 1524, 1462, 1398, 1376, 1364, 1342, 1305, 1290, 1274, 1231, 1184, 1145, 1104, 1076, 1024, 993, 978, 917, 874, 837, 817, 760, 728, 677, 575 cm^{-1} .

(1S,5R)-9-Бром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (34). Получили из 0.20 г (0.74 ммоль) 9-бромцитизина и 0.09 г (0.74 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.28 г продукта **34** с выходом 98%. $[\alpha]_D^{20} = -216.0$ (CH₃OH, *c* 0.36). $R_f = 0.45$ (ацетон). Для C₁₈H₁₈BrN₃O₂ вычислено С, 55.68%; Н, 4.67%; N, 10.82%. Найдено С, 55.66%; Н, 4.65%; N, 10.84%. Спектр ЯМР ¹³C (MeOD, δ м.д.): 26.79 (C12); 28.94 (C5); 33.97 (C1); 49.17 (C2); 50.90 (C4); 51.58 (C6); 101.73 (C11); 118.50 (C9); 122.38 (C2'); 124.22 (C4'); 129.48 (C3'); 140.55 (C1'); 144.82 (C10); 148.17 (C11a); 158.05 (C(O)); 164.48 (C8). Спектр ЯМР ¹⁵N (MeOD, δ м.д.): 177.92 (N7). Спектр ЯМР ¹H (MeOD, δ м.д., *J* Гц): 2.07 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.16 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 2.53 (м, 1H, H-5); 3.19 (дд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 3.24 (ддд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 3.60 (м, 1H, H-1); 3.88 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 4.31 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 4.35 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 4.43 (ддт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 6.37 (д, 1H, $^3J_{3-4} = 9.6$, H-3); 6.96 (т, 1H, $^3J_{4'-3'} = 7.5$, H-4'); 7.09 (д, 2H, $^3J_{2'-3'} = 8.2$, H-2'); 7.18 (дд, 2H, $^3J_{3'-2'} = 8.2$, $^3J_{3'-4'} = 7.5$, H-3'); 7.59 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 3314, 3000, 2940, 1643, 1596, 1579, 1537, 1500, 1469, 1444, 1403, 1372, 1347, 1324, 1306, 1235, 1182, 1150, 1107, 1080, 1025, 993, 916, 873, 804, 753, 694, 665, 623, 588, 547, 506 cm^{-1} .

(1S,5R)-N-Аллил-9-бром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (35). Получили из 0.20 г (0.74 ммоль) 9-бромцитизина и 0.07 г (0.74 ммоль) аллилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.23 г продукта **35** с выходом 88%. $[\alpha]_D^{20} = -192.0$ (CH₃OH, *c* 0.19). $R_f = 0.44$ (ацетон). Для C₁₅H₁₈BrN₃O₂ вычислено: С, 51.15%; Н, 5.15%; N, 11.93%. Найдено С, 51.11%; Н, 5.12%; N, 11.91%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.64 (C12); 27.27 (C5); 34.46 (C1); 43.32

(C1'); 50.54 (C6); 50.55 (C4); 50.85 (C2); 105.53 (C11); 112.47 (C9); 115.58 (C3'); 135.36 (C2'); 140.93 (C10); 149.27 (C11a); 157.77 (C(O)); 159.55 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 75.94 (N3); 80.62 (NH); 174.47 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.95 (м, 1H, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.01 (м, 1H, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.52 (м, 1H, H-5); 3.05 (дд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.08 (м, 1H, H-1); 3.11 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.63 (дтт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{1'\text{A-2}} = 5.5$, $^3J_{1'\text{A-NH}} = 5.5$, $^4J_{1'\text{A-3'цис}} = 1.6$, $^4J_{1'\text{A-3'транс}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{A-1'}}$); 3.75 (дтт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{1'\text{B-2}} = 5.5$, $^3J_{1'\text{B-NH}} = 5.5$, $^4J_{1'\text{B-3'цис}} = 1.6$, $^4J_{1'\text{B-3'транс}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{B-1'}}$); 3.91 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.08 (ддт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.15 (ддт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.23 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.98 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{транс-2'}} = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс-1'B}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{транс-3'}}$); 5.00 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{цис-2'}} = 10.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'B}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{цис-3'}}$); 5.23 (т, 1H, $^3J_{\text{NH-1'A}} = 5.5$, $^3J_{\text{NH-1'B}} = 5.5$, NH); 5.72 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.6$, $^3J_{2'-1'A} = 5.5$, $^3J_{2'-1'B} = 5.5$, H-2'); 6.02 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.5$, H-11); 7.67 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.5$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3375, 1644, 1634, 1580, 1533, 1462, 1426, 1377, 1348, 1300, 1278, 1260, 1245, 1236, 1220, 1187, 1151, 1130, 1112, 1101, 1082, 992, 964, 918, 890, 849, 825, 801, 762, 723, 685, 608, 555 cm^{-1} .

(1R,5R)-N-1-Адамантил-9,11-дибром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метано пиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карбоксамид (36). Получили по методике для **30** из 0.20 г (0.57 ммоль) 9,11-дибромцитизинаи 0.10 г (0.57 ммоль) адамантилизоцианата. Выделили 0.26 г продукта **36** с выходом 86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.0$ (CH_3OH , c 0.83). $T_{\text{пл.}} = 233$ °C. $R_f = 0.56$ (ацетон). Для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$ вычислено: C, 50.30%; H, 5.18%; N, 8.00%. Найдено: C, 50.34%; H, 5.17%; N, 7.95%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.10 (C12); 27.38 (C5); 29.48 (C3'); 34.17 (C1); 36.33 (C4'); 41.96 (C2'); 47.92 (C2); 50.03 (C4); 51.20 (C1'); 51.53 (C6); 97.78 (C11); 113.46 (C9); 143.47 (C10); 145.87 (C11a); 155.99 (C(O)); 158.56 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 105.23 (NH); 175.56 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.61 (м, 6H, H-4'); 1.76 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, $\text{H}_{\text{A-2'}}$); 1.81 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, $\text{H}_{\text{B-2'}}$); 2.00 (уш.с, 3H, H-3'); 2.01 (м 1H, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.01 (м, 1H, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.46 (м, 1H, H-5); 3.00 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.05 (ддд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.3$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.45 (м, 1H, H-1); 3.89 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.07 (ддт, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.09 (уш.с, 1H, NH); 4.11 (ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-}}$

$_{12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$); 4.21 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, $H_{\text{эндо-6}}$); 7.85 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3377, 1639, 1569, 1527, 1455, 1399, 1376, 1356, 1331, 1322, 1300, 1273, 1230, 1188, 1159, 1136, 1109, 1085, 1024, 994, 978, 954, 922, 901, 844, 756, 737, 704, 591 cm^{-1} .

(1R,5R)-9,11-Дибром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (37). Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) 9,11-дибромцитизина и 0.07 г (0.57 ммоль) фенилизоцианата по методике для **30**. Получили 0.24 г продукта **37** с выходом 91%. $[\alpha]_D^{20} = -52.0$ (DMSO, c 0.41). $T_{\text{пл.}} = 193-194$ °C. $R_f = 0.62$ (ацетон). Для $C_{18}H_{17}Br_2N_3O_2$ вычислено: C, 46.28%; H, 3.67%; N, 8.99%. Найдено: C, 46.24%; H, 3.61%; N, 8.94%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ м.д.): 24.86 (C12); 26.66 (C5); 34.04 (C1); 47.34 (C2); 49.30 (C4); 51.09 (C6); 97.17 (C11); 111.69 (C9); 119.91 (C2'(6')); 121.96 (C4'); 128.16 (C3'(5')); 139.72 (C1'); 143.27 (C10); 146.82 (C11a); 155.27 (C(O)); 157.71 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO- d_6 , δ м.д.): 101.37 (NH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц.): 1.96 (дтт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$); 2.04 (дтд, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.1$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.1$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.0$, $H_{\text{анти-12}}$); 2.47 (м, 1H, H-5); 3.10 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, $H_{\text{экзо-2}}$); 3.13 (ддд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.3$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-4}}$); 3.41 (м, 1H, H-1); 3.80 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.0$, $H_{\text{экзо-6}}$); 4.20 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, $H_{\text{эндо-6}}$); 4.25 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-4}}$); 4.25 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$); 6.92 (тт, 1H, $^3J_{4'-3'(5')} = 7.1$, $^4J_{4'-2'(6')} = 1.3$, H-4'); 7.11 (дд, 2H, $^3J_{2'(6')-3'(5')} = 8.7$, $^4J_{2'(6')-4'} = 1.3$, H-2'(6')); 7.17 (дд, 2H, $^3J_{3'(5')-2'(6')} = 8.7$, $^3J_{3'(5')-4'} = 7.1$, H-3'(5')); 8.06 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз.масло): 3264, 1650, 1630, 1596, 1565, 1520, 1501, 1445, 1404, 1373, 1356, 1334, 1322, 1302, 1245, 1226, 1184, 1146, 1127, 1115, 1039, 1019, 993, 955, 924, 911, 872, 846, 748, 738, 706, 696, 659, 631, 577, 507 cm^{-1} .

(1S,5R)-N-Аллил-9,11-дибром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (38). Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) 9,11-дибромцитизина и 0.05 г (0.57 ммоль) аллилизотианата по методике для **30**. Получили 0.23 г продукта **38** с выходом 95%. $[\alpha]_D^{20} = -58.0$ ($CHCl_3$, c 2.55). $T_{\text{пл.}} = 189-190$ °C. $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $C_{15}H_{17}Br_2N_3O_2$ вычислено: C, 41.79%; H, 3.97%; N, 9.75%. Найдено: C, 41.73%; H, 3.93%; N, 9.71%. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 25.88 (C12); 27.17 (C5); 33.99 (C1); 43.41 (C1'); 47.83 (C2); 50.22 (C4); 51.68 (C6); 97.91 (C11); 113.54 (C9); 115.94

(C3'); 135.16 (C2'); 143.80 (C10); 145.82 (C11a); 157.45 (C(O)); 158.70 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 175.93 (N1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.99 (м, 2H, H-12); 2.52 (м, 1H, H-5); 3.00 (дд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.5$, H $_{\text{экзо}-2}$); 3.11 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо}-5} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.2$, H $_{\text{экзо}-4}$); 3.49 (м, 1H, H-1); 3.68 (ддкв., 1H, $^2J = 16.0$, $^3J_{1'A-2'} = 5.5$, $^3J_{1'A-\text{NH}} = 1.6$, $^4J_{1'A-3'\text{цис}} = 1.6$, $^4J_{1'A-3'\text{транс}} = 1.6$, H $_{A-1'}$); 3.76 (ддкв., 1H, $^2J = 16.0$, $^3J_{1'B-2'} = 5.5$, $^3J_{1'B-\text{NH}} = 1.6$, $^4J_{1'B-3'\text{цис}} = 1.6$, $^4J_{1'B-3'\text{транс}} = 1.6$, H $_{B-1'}$); 3.94 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{10\text{экзо}-9} = 6.5$, $^4J_{10\text{экзо}-11\text{экзо}} = 1.2$, H $_{\text{экзо}-10}$); 4.05 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 2.7$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, H $_{\text{эндо}-4}$); 4.19 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.0$, H $_{\text{эндо}-6}$); 4.20 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{эндо}-1} = 2.7$, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, H $_{\text{эндо}-2}$); 5.05 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{транс}-2'} = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс}-1'A} = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс}-1'B} = 1.6$, H $_{\text{транс}-3'}$); 5.05 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{цис}-2'} = 10.6$, $^4J_{3'\text{цис}-1'A} = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис}-1'B} = 1.6$, H $_{\text{цис}-3'}$); 5.75 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.6$, $^3J_{2'-1'A} = 5.5$, $^3J_{2'-1'B} = 5.5$, H-2'); 7.85 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз.масло): 3241, 1651, 1586, 1581, 1518, 1475, 1411, 1377, 1375, 1343, 1324, 1300, 1269, 1247, 1211, 1134, 1087, 947, 857, 760, 737, 704, 658, 622 cm^{-1} .

(1R,5R)-N-1-Адамантил-11-хлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (39). Получили из 0.20 г (0.89 ммоль) 11-хлорцитизина и 0.15 г (0.89 ммоль) адамантилизоцианата по методике для **30**. Получили 0.27 г продукта **39** с выходом 75%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87.0$ (CH_3OH , c 0.6). $T_{\text{пл.}} = 232-233$ °C. $R_f = 0.58$ (ацетон). Для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ вычислено: C, 65.74%; H, 7.02%; N, 10.45%. Найдено: C, 65.77%; H, 7.00%; N, 10.43%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.03 (C12); 27.23 (C5); 29.48 (C3'); 31.77 (C1); 36.36 (C4'); 42.02 (C2'); 48.01 (C2); 50.09 (C4); 50.14 (C6); 51.16 (C1'); 110.90 (C11); 117.91 (C9); 140.03 (C10); 145.15 (C11a); 156.15 (C(O)); 162.00 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 175.59 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.61 (м, 6H, H-4'); 1.78 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, H $_{A-2'}$); 1.82 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, H $_{B-2'}$); 1.99 (м, 2H, H-12); 2.00 (уш.с, 3H, H-3'); 2.48 (м, 1H, H-5); 3.01 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 2.3$, H $_{\text{экзо}-2}$); 3.05 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо}-5} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}} = 1.4$, H $_{\text{экзо}-4}$); 3.51 (м, 1H, H-1); 3.86 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}} = 1.4$, H $_{\text{экзо}-6}$); 4.07 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, H $_{\text{эндо}-4}$); 4.10 (ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо}-1} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 1.7$, H $_{\text{эндо}-2}$); 4.17 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.1$, H $_{\text{эндо}-6}$); 6.48 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.5$, H-9); 7.33 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.5$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3319, 1907, 1733, 1651, 1637, 1569, 1525, 1454, 1397, 1375, 1359, 1339, 1324,

1306, 1288, 1272, 1232, 1186, 1162, 1148, 1128, 1115, 1100, 1084, 994, 952, 920, 873, 817, 765, 687, 641, 528 cm^{-1} .

(1S,5R)-N-Аллил-11-хлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (40). Получили из 0.20 г (0.89 ммоль) 11-хлорцитизина и 0.07 г (0.89 ммоль) аллилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.24 г продукта **40** с выходом 88%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -126.0$ (CH_3OH , c 0.21). $R_f = 0.54$ (ацетон). Для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ вычислено: С, 58.54%; Н, 5.89%; N, 13.65%. Найдено: С, 58.55%; Н, 5.87%; N, 13.63%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD , δ м.д.): 26.36 (C12); 28.54 (C5); 33.27 (C1); 43.88 (C1'); 48.53 (C2); 50.58 (C4); 51.46 (C6); 113.22 (C11); 115.1 (C3'); 118.05 (C9); 136.84 (C2'); 142.17 (C10); 147.35 (C11a); 159.63 (C(O)); 164.04 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD , δ м.д.): 76.82 (N3); 80.09 (NH); 176.81 (N7). Спектр ЯМР ^1H (MeOD , δ м.д., J Гц.): 2.02 (дтт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.09 (дтд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.1$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.1$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.50 (м, 1H, H-5); 3.07 (дд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.13 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.56 (дтт, 1H, $^2J = 16.0$, $^3J_{1'A-2} = 5.5$, $^4J_{1'A-3\text{цис}} = 1.6$, $^4J_{1'A-3\text{транс}} = 1.6$, $\text{H}_{A-1'}$); 3.57 (м, 1H, H-1); 3.62 (ддт, 1H, $^2J = 16.0$, $^3J_{1'B-2} = 5.5$, $^4J_{1'B-3\text{цис}} = 1.6$, $^4J_{1'B-3\text{транс}} = 1.6$, $\text{H}_{B-1'}$); 3.86 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.15 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.16 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 2.7$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.29 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 2.7$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.93 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{транс-2}'} = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс-1'B}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{транс-3}'}$); 4.94 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{цис-2}'} = 10.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'B}} = 1.6$, $\text{H}_{\text{цис-3}'}$); 6.42 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.6$, H-9); 7.51 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.6$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3316, 1650, 1569, 1544, 1524, 1401, 1340, 1308, 1262, 1186, 1167, 1149, 1085, 1030, 990, 968, 922, 896, 875, 783, 722, 640, 557, 529, 488 cm^{-1} .

(1S,5R)-11-Хлор-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (41). Получили из 0.20 г (0.89 ммоль) 11-хлорцитизина и 0.10 г (0.89 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.22 г продукта **41** с выходом 73%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -138.0$ (CH_3OH , c 0.47). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ вычислено: С, 62.88%; Н, 5.28%; N, 12.22%. Найдено: С, 62.89%; Н, 5.24%; N, 12.23%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD , δ м.д.): 26.60 (C12); 28.85 (C5); 33.59 (C1); 49.12 (C2); 50.90 (C4); 51.42 (C6); 113.51 (C11); 118.16 (C9); 122.43 (C2'); 124.24 (C4'); 129.50 (C3'); 140.60 (C1'); 142.23 (C10); 147.17 (C11a); 158.05 (C(O)); 164.22 (C8). Спектр ЯМР

^{15}N (MeOD, δ м.д.): 99.66 (NH); 176.24 (N1). Спектр ЯМР ^1H (MeOD, δ м.д., J Гц.): 2.05 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.15 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.53 (м, 1H, H-5); 3.20 (дд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.24 (ддд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.61 (м, 1H, H-1); 3.87 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.32 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.35 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.41 (ддт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 6.42 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.6$, H-9); 6.96 (т, 1H, $^3J_{4'-3'} = 7.3$, H-4'); 7.08 (д, 2H, $^3J_{2'-3'} = 8.2$, H-2'); 7.17 (дд, 2H, $^3J_{3'-2'} = 8.2$, $^3J_{3'-4'} = 7.5$, H-3'); 7.48 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.6$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3273, 1643, 1602, 1565, 1531, 1500, 1484, 1463, 1440, 1406, 1376, 1346, 1313, 1276, 1263, 1234, 1189, 1176, 1157, 1130, 1100, 1032, 991, 910, 876, 819, 721, 692, 645, 598, 583, 550, 529 cm^{-1} .

(1R,5S)-9-Нитро-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (45). Получили из 0.20 г (0.85 ммоль) 9-нитроцитизина и 0.11 г (0.85 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.27 г продукта **45** с выходом 85%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -99.0$ (DMSO, c 0.51). $T_{\text{пл.}} = 184$ °C. $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ вычислено С, 58.36%; Н, 4.90%; N, 15.13%; S, 8.65%, найдено С, 58.40%; Н, 4.87%; N, 15.11%; S, 8.62%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ м.д.): 24.98 (C12); 28.07 (C5); 36.00 (C1); 49.85 (C6); 53.52 (C4); 54.33 (C2); 104.71 (C11); 124.88 (C4'); 125.45 (C2'(6')); 128.41 (C3'(5')); 134.85 (C9); 137.92 (C10); 141.02 (C1'); 154.78 (C8); 158.89 (C11a); 182.65 (C(S)). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц.): 1.97 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.07 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.59 (м, 1H, H-5); 3.29 (ддд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.39 (м, 1H, H-1); 3.43 (дд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.77 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.36 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.87 (ддт, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 5.03 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 6.44 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.2$, H-11); 6.91 (дд, 2H, $^3J_{2'(6')-3'(5')} = 8.5$, $^4J_{2'(6')-4'} = 1.3$, H-2'(6')); 7.05 (тт, 1H, $^3J_{4'-3'(5')} = 7.4$, $^4J_{4'-2'(6')} = 1.3$, H-4'); 7.18 (дд, 2H, $^3J_{3'(5')-2'(6')} = 8.5$, $^3J_{3'(5')-4'} = 7.4$, H-3'(5')); 8.32 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 8.2$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3268, 1668, 1553, 1524, 1501, 1464, 1456, 1446, 1426, 1407, 1386,

1377, 1361, 1346, 1339, 1332, 1315, 1298, 1259, 1229, 1222, 1157, 1104, 1038, 1002, 946, 920, 806, 792, 702, 611 см⁻¹.

(1R,5R)-N-Аллил-9-нитро-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (46). Получили из 0.20 г (0.85 ммоль) 9-нитроцитизина и 0.08 г (0.85 ммоль) аллилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.20 г продукта **46** с выходом 71%. $[\alpha]_D^{20} = -330.0$ (DMSO, *c* 0.9). $T_{пл.} = 207$ °С. $R_f = 0.57$ (ацетон). Для C₁₅H₁₈N₄O₃S вычислено: С, 53.88%; Н, 5.43%; N, 16.75%. Найдено С, 53.86%; Н, 5.40%; N, 16.73%. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 24.88 (C12); 27.62 (C5); 35.65 (C1); 47.58 (C1'); 49.95 (C6); 52.83 (C4); 53.29 (C2); 104.54 (C11); 115.17 (C3'); 134.63 (C9); 135.28 (C2'); 138.07 (C10); 154.68 (C8); 159.16 (C11a); 182.37 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 111.12 (NH); 190.35 (N7); 368.29 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., *J* Гц.): 1.95 (дтт, 1H, ²*J* = 12.7, ³*J*_{12син-1} = 3.4, ³*J*_{12син-5} = 3.4, ⁴*J*_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.03 (дтд, 1H, ²*J* = 12.7, ³*J*_{12анти-1} = 3.3, ³*J*_{12анти-5} = 3.3, ⁴*J*_{12анти-бэндо} = 1.3, H_{анти-12}); 2.58 (м, 1H, H-5); 3.17 (ддд, 1H, ²*J* = 13.3, ³*J*_{4экзо-5} = 2.1, ⁴*J*_{4экзо-6экзо} = 1.2, H_{экзо-4}); 3.30 (дд, 1H, ²*J* = 13.3, ³*J*_{2экзо-1} = 2.5, H_{экзо-2}); 3.38 (м, 1H, H-1); 3.80 (ддд, 1H, ²*J* = 15.8, ³*J*_{6экзо-5} = 6.5, ⁴*J*_{6экзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо-6}); 3.90 (ддт, 1H, ²*J* = 15.8, ³*J*_{1'А-2'} = 5.1, ⁴*J*_{1'А-3'цис} = 1.6, ⁴*J*_{1'А-3'транс} = 1.6, H_{А-1'}); 4.10 (ддт, 1H, ²*J* = 15.8, ³*J*_{1'В-2'} = 5.1, ⁴*J*_{1'В-3'цис} = 1.6, ⁴*J*_{1'В-3'транс} = 1.6, H_{В-1'}); 4.17 (дт, 1H, ²*J* = 15.8, ³*J*_{6эндо-5} = 1.0, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.0, H_{эндо-6}); 4.82 (дкв., 1H, ²*J* = 1.6, ³*J*_{3'транс-2'} = 17.1, ⁴*J*_{3'транс-1'А} = 1.6, ⁴*J*_{3'транс-1'В} = 1.6, H_{транс-3'}); 4.88 (ддт, 1H, ²*J* = 13.3, ³*J*_{2эндо-1} = 3.1, ⁴*J*_{2эндо-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{2эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-2}); 4.89 (дкв., 1H, ²*J* = 1.6, ³*J*_{3'цис-2'} = 10.6, ⁴*J*_{3'транс-1'А} = 1.6, ⁴*J*_{3'цис-1'В} = 1.6, H_{цис-3'}); 4.93 (ддт, 1H, ²*J* = 13.3, ³*J*_{4эндо-5} = 3.3, ⁴*J*_{4эндо-2эндо} = 1.7, ⁴*J*_{4эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-4}); 5.64 (ддт, 1H, ³*J*_{2'-3'транс} = 17.1, ³*J*_{2'-3'цис} = 10.6, ³*J*_{2'-1'А} = 5.1, ³*J*_{2'-1'В} = 5.1, H-2'); 6.44 (д, 1H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 8.2, H-11); 8.36 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 8.2, H-10). ИК спектр (пленка): 3337, 3070, 2929, 1668, 1552, 1471, 1426, 1407, 1343, 1318, 1294, 1260, 1221, 1174, 1156, 1124, 1091, 1064, 1038, 1002, 918, 852, 778, 683, 626 см⁻¹.

(1R,5R)-N-1-Адамантил-9-бром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (47). Получили из 0.20 г (0.74 ммоль) 9-бромцитизина и 0.14 г (0.74 ммоль) адамантилизоцианата по методике для **30**. Получили 0.32 г продукта **47** с выходом 93%. $[\alpha]_D^{20} = -143.0$ (DMSO-*d*₆, *c* 0.82). $T_{пл.} = 188-190$ °С. $R_f = 0.53$ (ацетон). Для C₂₂H₂₈BrN₃OS вычислено: С, 57.14%; Н, 6.10%; N, 9.09%. Найдено С, 57.16%; Н, 6.13%; N, 9.07%. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 25.35 (C12); 27.97 (C5); 28.95 (C3'); 34.47 (C1); 35.89 (C4'); 40.54 (C2'); 49.42 (C6); 52.36

(C4); 53.39 (C2); 53.58 (C1'); 105.22 (C11); 111.10 (C9); 140.70 (C10); 149.45 (C11a); 158.38 (C8); 179.65 (C(S)). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-*d*6, δ м.д., J Гц): 1.52 (уш.д, 3H, $^2J = 11.9$, H_A-4'); 1.57 (уш.д, 3H, $^2J = 11.9$, H_B-4'); 1.88 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.94 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, H_A-2'); 1.95 (уш.с, 3H, H-3'); 1.97 (уш.д, 3H, $^2J = 11.7$, H_B-2'); 1.99 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.49 (м, 1H, H-5); 3.05 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.4$, H_{экзо-4}); 3.16 (м, 1H, H-1); 3.24 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, H_{экзо-2}); 3.66 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4 экзо}} = 1.4$, H_{экзо-6}); 4.25 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, H_{эндо-6}); 4.51 (ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4 эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 5.20 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2 эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 6.21 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.2$, H-11); 7.81 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 8.2$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3389, 1642, 1578, 1545, 1525, 1462, 1422, 1406, 1374, 1354, 1341, 1319, 1273, 1247, 1211, 1178, 1137, 1114, 1102, 1085, 919, 890, 843, 763, 688, 557 cm^{-1} .

(1S,5S)-9-Бром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (48). Получили из 0.20 г (0.74 ммоль) 9-бромцитизина и 0.10 г (0.74 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.25 г продукта **48** с выходом 84%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85.0$ (DMSO, c 0.93). $T_{\text{пл.}} = 229$ °C. $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{OS}$ вычислено: C, 53.47%; H, 4.49%; N, 10.39%. Найдено C, 53.44%; H, 4.45%; N, 10.37%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO, δ м.д.): 25.33 (C12); 27.96 (C5); 34.66 (C1); 49.51 (C6); 53.33 (C2); 54.58 (C4); 105.21 (C11); 110.99 (C9); 124.19 (C4'); 125.11 (C2'(6')); 127.83 (C3'(5')); 140.61 (C10); 141.02 (C1'); 149.28 (C11a); 158.32 (C8); 182.85 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO, δ м.д.): 127.21 (NH); 175.21 (N7). Спектр ЯМР ^1H (DMSO, δ м.д., J Гц): 1.94 (м, 1H, H_{син-12}); 2.05 (м, 1H, H_{анти-12}); 2.55 (м, 1H, H-5); 3.22 (м, 1H, H-1); 3.25 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.4$, H_{экзо-4}); 3.35 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, H_{экзо-2}); 3.74 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.4$, H_{экзо-6}); 4.32 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, H_{эндо-6}); 4.81 (ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 5.11 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 6.13 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 6.97 (д, 1H, $^3J = 7.7$, H-2'(6')); 7.04 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H-4'); 7.20 (дд, 1H, $^3J = 7.7$, $^3J = 7.3$, H-3'(5')); 7.75 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10); 9.01 (уш.с, 1H, NH). ИК спектр (ваз. масло): 3209, 3032, 1639, 1597, 1575, 1534, 1497, 1462, 1410, 1377, 1352, 1326, 1302, 1261, 1150, 1102, 1087, 960, 942, 724, 610 cm^{-1} .

(1R,5S)-N-Аллил-9-бром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (49). Получили из 0.20 г (0.74 ммоль) 9-бромцитизина и 0.07 г (0.74 ммоль) аллилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.25 г продукта **49** с выходом 92%. $[\alpha]_D^{20} = -95.0$ (CH₃OH, *c* 0.57). $T_{пл.} = 189-190$ °C. $R_f = 0.43$ (ацетон). Для C₁₅H₁₈BrN₃OS вычислено: C, 48.92%; H, 4.93%; N, 11.41%. Найдено C, 48.94%; H, 4.91%; N, 11.40%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO, δ м.д.): 24.93 (C12); 27.30 (C5); 34.04 (C1); 47.28 (C1'); 49.52 (C6); 52.53 (C4); 53.36 (C2); 105.11 (C11); 110.76 (C9); 114.53 (C3'); 135.05 (C2'); 140.71 (C10); 149.50 (C11a); 158.12 (C8); 182.20 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO, δ м.д.): 104.41 (N3); 111.65 (NH); 175.59 (N7). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ м.д., *J* Гц): 1.89 (м, 1H, H_{син}-12); 1.96 (м, 1H, H_{анти}-12); 2.52 (м, 1H, H-5); 3.10 (ддд, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{4экзо-5} = 2.1, ⁴*J*_{4экзо-6экзо} = 1.4, H_{экзо}-4); 3.19 (дд, 1H, ²*J* = 13.4, ³*J*_{2экзо-1} = 2.3, H_{экзо}-2); 3.21 (м, 1H, H-1); 3.74 (ддд, 1H, ²*J* = 15.6, ³*J*_{6экзо-5} = 6.6, ⁴*J*_{6экзо-4экзо} = 1.4, H_{экзо}-6); 3.91 (дтт, 1H, ²*J* = 15.9, ³*J*_{1'А-НН} = 5.3, ³*J*_{1'А-2'} = 5.3, ⁴*J*_{1'А-3'цис} = 1.6, ⁴*J*_{1'А-3'транс} = 1.6, H_А-1'); 4.08 (дт, 1H, ²*J* = 15.6, ³*J*_{6эндо-5} = 1.1, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.1, H_{эндо}-6); 4.15 (дтт, 1H, ²*J* = 15.9, ³*J*_{1'В-НН} = 5.3, ³*J*_{1'В-2'} = 5.3, ⁴*J*_{1'В-3'цис} = 1.6, ⁴*J*_{1'В-3'транс} = 1.6, H_В-1'); 4.79 (ддт, 1H, ²*J* = 13.4, ³*J*_{2эндо-1} = 3.1, ⁴*J*_{2эндо-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{2эндо-12син} = 1.7, H_{эндо}-2); 4.82 (дкв, 1H, ²*J* = 1.6, ³*J*_{3'транс-2'} = 17.1, ⁴*J*_{3'транс-1'А} = 1.6, ⁴*J*_{3'транс-1'В} = 1.6, H_{транс}-3'); 4.92 (дкв, 1H, ²*J* = 1.6, ³*J*_{3'цис-2'} = 10.4, ⁴*J*_{3'транс-1'А} = 1.6, ⁴*J*_{3'цис-1'В} = 1.6, H_{цис}-3'); 4.96 (ддт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{4эндо-5} = 3.2, ⁴*J*_{4эндо-2эндо} = 1.7, ⁴*J*_{4эндо-12ин} = 1.7, H_{эндо}-4); 5.66 (ддт, 1H, ³*J*_{2'-3'транс} = 17.1, ³*J*_{2'-3'цис} = 10.4, ³*J*_{2'-1'А} = 5.1, ³*J*_{2'-1'В} = 5.1, H-2'); 6.15 (д, 1H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 7.6, H-11); 7.77 (т, 1H, ³*J*_{НН-1'А} = 5.3, ³*J*_{НН-1'В} = 5.3, NH); 7.80 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 7.6, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3276, 1640, 1577, 1539, 1464, 1456, 1436, 1377, 1339, 1328, 1303, 1264, 1245, 1212, 1152, 1110, 1088, 959, 901, 879, 721, 609 см⁻¹.

(1R,5S)-N-1-Адамантил-9,11-дибром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метано пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (50). Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) 9,11-дибромцитизина и 0.11 г (0.57 ммоль) адамантилизоцианата. Выделили 0.27 г продукта **50** с выходом 86%. $[\alpha]_D^{20} = -105.0$ (CHCl₃, *c* 2.40). $T_{пл.} = 174-175$ °C. $R_f = 0.64$ (ацетон). Для C₂₂H₂₇Br₂N₃OS вычислено: C, 48.81%; H, 5.03%; N, 7.76%. Найдено C, 48.80%; H, 5.01%; N, 7.74%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 26.73 (C12); 28.23 (C5); 29.59 (C3'); 34.79 (C1); 36.30 (C4'); 41.42 (C2'); 50.62 (C2); 51.16 (C6); 53.03 (C4); 54.73 (C1'); 97.71 (C11); 114.09 (C9); 143.15 (C10); 144.98 (C11a); 158.43 (C8); 181.04 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 103.94 (N3); 136.56 (NH); 175.90 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц): 1.63 (м, 6H, H-4'); 2.01 (м, 1H, H_{син}-12); 2.05 (м, 3H, H-3'); 2.06 (м,

6H, H-2'); 2.09 (м, 1H, H_{анти}-12); 2.55 (м, 1H, H-5); 3.14 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.4$, H_{экзо}-4); 3.19 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, H_{экзо}-2); 3.52 (м, 1H, H-1); 3.85 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.4$, H_{экзо}-6); 4.37 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, H_{эндо}-6); 4.64 (ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо}-2); 5.12 (уш.с, 1H, NH); 5.20 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо}-4); 7.84 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3358, 1645, 1572, 1517, 1458, 1378, 1355, 1338, 1304, 1240, 1209, 1173, 1136, 1085, 1063, 922, 898, 846, 755, 701, 657, 463 см⁻¹.

(1S,5R)-9,11-Дибром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (51). Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) 9,11-дибромцитизина и 0.08 г (0.57 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.27 г продукта **51** с выходом 98%. $[\alpha]_D^{20} = -87.0$ (DMSO, *c* 1.12). $R_f = 0.55$ (ацетон). Для C₁₈H₁₇Br₂N₃OS вычислено: С, 44.74%; Н, 3.55%; N, 8.70%. Найдено С, 44.76%; Н, 3.57%; N, 8.71%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 25.16 (C12); 27.64 (C5); 34.70 (C1); 50.71 (C6); 51.43 (C2); 52.57 (C4); 97.86 (C11); 111.88 (C9); 124.32 (C4'); 124.83 (C2'(6')); 127.98 (C3'(5')); 140.69 (C1'); 143.15 (C10); 145.92 (C11a); 157.76 (C8); 182.30 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 126.69 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц.): 1.98 (дтт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, H_{син}-12); 2.13 (дтд, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.1$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.1$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.0$, H_{анти}-12); 2.55 (м, 1H, H-5); 3.33 (ддд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.3$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.0$, H_{экзо}-4); 3.35 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, H_{экзо}-2); 3.48 (м, 1H, H-1); 3.76 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.0$, H_{экзо}-6); 4.33 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, H_{эндо}-6); 4.94 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо}-4); 5.06 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо}-2); 6.92 (дд, 2H, $^3J_{2'(6')-3'(5')} = 8.7$, $^4J_{2'(6')-4} = 1.3$, H-2'(6')); 7.08 (тт, 1H, $^3J_{4'-3'(5')} = 7.1$, $^4J_{4'-2'(6')} = 1.3$, H-4'); 7.23 (дд, 2H, $^3J_{3'(5')-2'(6')} = 8.7$, $^3J_{3'(5')-4} = 7.1$, H-3'(5')); 8.07 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3292, 2940, 1643, 1596, 1546, 1518, 1406, 1320, 1260, 1225, 1181, 1143, 1112, 1069, 1032, 913, 848, 800, 734, 701, 665, 536 см⁻¹.

(1S,5R)-N-Аллил-9,11-дибром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (52). Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) 9,11-дибромцитизина и 0.06 г (0.57 ммоль) аллилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.23 г продукта **52** с выходом 91%. $[\alpha]_D^{20} = -78.0$ (DMSO, *c* 1.04). $R_f = 0.56$

(ацетон). Для $C_{15}H_{17}Br_2N_3OS$ вычислено: С, 40.29%; Н, 3.83%; N, 9.40%. Найдено С, 40.27%; Н, 3.81%; N, 9.43%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 25.05 (C12); 27.15 (C5); 34.33 (C1); 47.11 (C1'); 50.80 (C6); 50.80 (C2); 51.56 (C4); 97.52 (C11); 111.73 (C9); 114.65 (C3'); 134.89 (C2'); 143.21 (C10); 146.25 (C11a); 157.62 (C8); 182.11 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 110.60 (NH); 177.52 (N7). Спектр ЯМР 1H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц.): 1.93 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $N_{\text{син-12}}$); 2.06 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, $N_{\text{анти-12}}$); 2.51 (м, 1H, H-5); 3.17 (ддд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 1.2$, $N_{\text{экзо-4}}$); 3.18 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{2\text{экзо-2}} = 2.5$, $N_{\text{экзо-2}}$); 3.43 (м, 1H, H-1); 3.77 (ддд, 1H, $^2J = 15.4$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $N_{\text{экзо-6}}$); 3.95 (ддт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{1'A-2'} = 5.1$, $^4J_{1'A-3'\text{цис}} = 1.6$, $^4J_{1'A-3'\text{транс}} = 1.6$, $N_{A-1'}$); 4.08 (ддт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{1'B-2'} = 5.1$, $^4J_{1'B-3'\text{цис}} = 1.6$, $^4J_{1'B-3'\text{транс}} = 1.6$, $N_{B-1'}$); 4.11 (дт, 1H, $^2J = 15.4$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $N_{\text{эндо-6}}$); 4.75 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $N_{\text{эндо-4}}$); 4.84 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{транс-2}'} = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс-1}'} = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс-1}'} = 1.6$, $N_{\text{транс-3}'}$); 4.94 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{цис-2}'} = 10.6$, $^4J_{3'\text{цис-1}'} = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис-1}'} = 1.6$, $N_{\text{цис-3}'}$); 5.09 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $N_{\text{эндо-2}}$); 5.66 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.6$, $^3J_{2'-1'A} = 5.1$, $^3J_{2'-1'B} = 5.1$, H-2'); 8.07 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3250, 1635, 1568, 1540, 1518, 1457, 1411, 1400, 1377, 1357, 1334, 1327, 1303, 1263, 1241, 1213, 1144, 1097, 957, 856, 759, 738, 705, 658, 600 cm^{-1} .

(1R,5R)-N-1-Адамантил-11-хлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (53). Получили из 0.20 г (0.89 ммоль) 11-хлорцитизина и 0.17 г (0.89 ммоль) адамантилизоцианата. Получили 0.35 г продукта **53** с выходом 95%. $[\alpha]_D^{20} = -155.0$ (CHCl_3 , c 0.43). $T_{\text{пл}} = 185$ °C. $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $C_{22}H_{28}ClN_3OS$ вычислено: С, 63.21%; Н, 6.75%; N, 10.05%. Найдено С, 63.24%; Н, 6.73%; N, 10.03%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.71 (C12); 28.06 (C5); 29.58 (C3'); 32.39 (C1); 36.31 (C4'); 41.47 (C2'); 49.68 (C6); 50.87 (C2); 53.13 (C4); 54.61 (C1'); 110.51 (C11); 118.66 (C9); 139.57 (C10); 144.12 (C11a); 161.88 (C8); 181.24 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 135.72 (NH); 174.17 (N1). Спектр ЯМР 1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.62 (м, 6H, H-4'); 2.03 (м 1H, $N_{\text{син-12}}$); 2.04 (м, 3H, H-3'); 2.06 (м, 6H, H-2'); 2.08 (м, 1H, $N_{\text{анти-12}}$); 2.55 (м, 1H, H-5); 3.14 (ддд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.3$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо-4}}$); 3.19 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.3$, $N_{\text{экзо-2}}$); 3.57 (м, 1H, H-1); 3.81 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.6$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.0$, $N_{\text{экзо-6}}$); 4.29 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, $N_{\text{эндо-}}$

6); 4.63 (ддт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 5.09 (уш.с, 1H, NH); 5.17 (ддт, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.2$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 6.49 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.7$, H-9); 7.30 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.7$, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 3425, 1658, 1574, 1527, 1463, 1399, 1373, 1351, 1341, 1305, 1272, 1237, 1207, 1174, 1154, 1134, 1115, 1101, 1090, 1062, 994, 936, 883, 860, 749, 720, 689, 556, 411 cm^{-1} .

(1S,5R)-N-Аллил-9,11-дихлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (54). Получили из 0.20 г (0.78 ммоль) 9,11-дихлорцитизина и 0.05 г (0.78 ммоль) аллилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.21 г продукта **54** с выходом 75%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -142.0$ (DMSO, c 0.29). $R_f = 0.57$ (ацетон). Для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ вычислено: С, 50.28%; Н, 4.78%; N, 11.73%. Найдено С, 50.27%; Н, 4.75%; N, 11.70%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ м.д.): 24.87 (C12); 26.99 (C5); 31.85 (C1); 47.11 (C1'); 50.40 (C6); 50.79 (C2); 51.61 (C4); 108.69 (C11); 114.66 (C3'); 121.14 (C9); 134.89 (C2'); 137.59 (C10); 144.55 (C11a); 157.29 (C8); 182.04 (C(S)). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ м.д., J Гц.): 1.92 (дтт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.07 (дтд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.1$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.1$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.0$, H_{анти-12}); 2.55 (м, 1H, H-5); 3.18 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 3.20 (дд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 3.49 (м, 1H, H-1); 3.77 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 3.95 (дтт, 1H, $^2J = 16.0$, $^3J_{1'\text{A-2}} = 5.5$, $^4J_{1'\text{A-3'цис}} = 1.6$, $^4J_{1'\text{A-3'транс}} = 1.6$, H_{A-1'}); 4.08 (ддт, 1H, $^2J = 16.0$, $^3J_{1'\text{B-2'}} = 5.5$, $^4J_{1'\text{B-3'цис}} = 1.6$, $^4J_{1'\text{B-3'транс}} = 1.6$, H_{B-1'}); 4.13 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 4.78 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 2.7$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 4.83 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{транс-2'}} = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс-1'B}} = 1.6$, H_{транс-3'}); 4.94 (дкв., 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'\text{цис-2'}} = 10.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'A}} = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис-1'B}} = 1.6$, H_{цис-3'}); 5.05 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 2.7$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 5.66 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.6$, $^3J_{2'-1'\text{A}} = 5.5$, $^3J_{2'-1'\text{B}} = 5.5$, H-2'); 7.89 (с, 1H, H-10). ИК спектр (пленка): 3316, 1650, 1569, 1544, 1524, 1461, 1401, 1377, 1340, 1325, 1308, 1262, 1244, 1186, 1167, 1149, 1114, 1085, 1030, 990, 968, 922, 827, 722, 692, 640, 557 cm^{-1} .

(1R)-9,11-Дихлор-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (55). Получили из 0.20 г (0.78 ммоль) 9,11-дихлорцитизина и 0.10 г (0.78 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Получили 0.25 г продукта **55** с выходом 82%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -178.0$ (DMSO, c 0.92). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ вычислено: С, 54.83%; Н, 4.35%; N, 10.66%. Найдено С,

54.81%; H, 4.33%; N, 10.63%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 24.99 (C12); 27.47 (C5); 32.21 (C1); 50.31 (C6); 51.44 (C2); 52.62 (C4); 108.94 (C11); 121.33 (C9); 124.34 (C4'); 124.86 (C2'(6')); 127.98 (C3'(5')); 137.51 (C10); 140.68 (C1'); 144.25 (C11a); 157.40 (C8); 182.29 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 126.34 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-*d*₆, δ м.д., J Гц): 1.97 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.14 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.57 (м, 1H, H-5); 3.34 (ддд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.36 (дд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.57 (м, 1H, H-5); 3.76 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.34 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.95 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 5.04 (ддт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 6.93 (д, 2H, $^3J_{2'-3'} = 8.2$, H-2'); 7.08 (т, 1H, $^3J_{4'-3'} = 7.3$, H-4'); 7.23 (дд, 2H, $^3J_{3'-2'} = 8.2$, $^3J_{3'-4'} = 7.5$, H-3'). ИК спектр (ваз. масло): 3209, 3029, 1636, 1596, 1573, 1524, 1496, 1456, 1412, 1363, 1326, 1243, 1229, 1201, 1171, 1150, 1111, 1096, 1066, 1028, 1004, 947, 892, 863, 795, 770, 721, 605, 543, 440, 419 cm^{-1} .

(1R,5R)-9-Изогиоцианат-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо [1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (57). К охлажденному раствору 0.28 г (1.37 ммоль) дициклогексилкарбодиимида в 1 мл пиридина и 0.52 мл (5.1 ммоль) сероуглерода при интенсивном перемешивании добавляли 0.30г (1.37 ммоль) 9-аминометилцитизина **56**. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.35 г продукта **57** с выходом 98%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -303.0$ (CHCl_3 , c 1.12). $R_f = 0.66$ (EtOAc). Для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ вычислено: C, 59.74%; H, 5.79%; N, 16.08%. Найдено C, 59.66%; H, 5.82%; N, 16.12%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.20 (C12); 27.60 (C5); 35.33 (C1); 46.08 (C1'); 50.90 (C6); 61.90 (C4); 62.26 (C2); 103.56 (C11); 121.32 (C9); 129.93 (C10); 147.27 (NCS); 150.02 (C11a); 160.41 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.27 (NCS); 176.4 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.76 (дтд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.85 (дтт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.13 (с, 3H, H-1'); 2.26 (ддд, 1H, $^2J = 11.1$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.30 (дд, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.45 (м, 1H, H-5); 2.82 (ддт, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.91 (ддт, 1H, $^2J = 11.1$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 2.93 (м, 1H, H-1); 3.94

(ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.5$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 4.13 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 5.94 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 7.09 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10). ИК спектр (пленка): 2945, 2784, 1992, 1646, 1591, 1554, 1525, 1457, 1424, 1394, 1340, 1254, 1225, 1148, 1057, 1043, 1010, 961, 811, 771 cm^{-1} .

1-((1R,5S)-3-Метил-8-оксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил)-3-фенилтиомочевина (58). К раствору 0.25 г (1.14 ммоль) амина **56** в 10 мл бензола добавили и 0.15 г (1.14 ммоль) фенилизотиоцианата. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:CH₃OH= 99:1). Получили 0.36 г продукта **58** с выходом 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21$ (CHCl₃, *c* 0.7). R_f = 0.5 (EtOAc). Для C₁₉H₂₂N₄OS вычислено: C, 64.38%; H, 6.26%; N, 15.81%. Найдено C, 64.34%; H, 6.23%; N, 15.85%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.30 (C12); 27.53 (C5); 34.78 (C1); 46.03 (Me); 50.83 (C6); 61.75 (C4); 62.34 (C2); 105.13 (C11); 124.37 (C10); 125.91 (C2'(6')); 126.69 (C4'); 127.10 (C9); 129.34 (C3'(5')); 137.79 (C1'); 143.85 (C11a); 158.51 (C8); 178.60 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 29.18 (N3); 122.44 (NHC(S)); 133.97 (N'HC(S)); 173.33 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц): 1.68 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.77 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-5эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.07 (с, 3H, Me); 2.13 (ддд, 1H, $^2J = 11.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 2.16 (м, 1H, H-5); 2.22 (дд, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 2.64 (ддт, 1H, $^2J = 11.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 2.80 (ддт, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 2.95 (м, 1H, H-1); 3.77 (ддд, 1H, $^2J = 14.9$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.5$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 3.90 (дт, 1H, $^2J = 14.9$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 6.14 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 7.26 (м, 1H, H-4'); 7.41 (м, 2H, H-3'(5')); 7.43 (м, 2H, H-2'(6')); 9.14 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10); 9.57 (уш.с, 1H, N'HC(S)); 9.65 (уш.с, 1H, NHC(S)). ИК спектр (пленка): 3263, 3036, 2938, 2784, 1634, 1578, 1524, 1495, 1448, 1377, 1334, 1267, 1229, 1159, 1058, 1011, 814, 699 cm^{-1} .

N-[(1S,5R)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил]-N'-(бензил)тиомочевина (59). К раствору 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** в бензоле добавили 0.08 г (0.76 ммоль) бензиламина. Реакционную массу перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент

CHCl₃). Получили 0.26 г продукта **59** с выходом 91%. T_{пл} = 131 °C. [α]_D²⁰ = + 17.0 (DMSO, *c* 0.37). R_f = 0.4 (EtOAc). Для C₂₀H₂₄N₄OS вычислено: С, 65.19%; Н, 6.56%; N, 15.20%. Найдено С, 65.06%; Н, 6.51%; N, 15.27%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 24.85 (C12); 27.02 (C5); 33.99 (C1); 45.77 (C1'); 46.69 (C1''); 50.31 (C6); 61.64 (C4); 62.34 (C2); 102.78 (C11); 123.29 (C10); 126.49 (C9); 126.89 (C4'''); 127.44 (C3'''(5''')); 128.22 (C2'''(6''')); 138.53 (C1'''); 144.08 (C11a); 157.73 (C8); 179.86 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 28.30 (N3); 119.27 (CNHC(S)); 122.44 (CH₂NHC(S)); 172.91 (N7). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., *J* Гц): 1.68 (дтд, 1H, ²*J* = 12.6, ³*J*_{12анти-1} = 3.3, ³*J*_{12анти-5} = 3.3, ⁴*J*_{12анти-6эндо} = 1.3, H_{анти-12}); 1.80 (дтт, 1H, ²*J* = 12.6, ³*J*_{12син-1} = 3.4, ³*J*_{12син-5} = 3.4, ⁴*J*_{12син-5эндо} = 1.7, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.05 (с, 3H, H-1'); 2.14 (ддд, 1H, ²*J* = 11.3, ³*J*_{4экзо-5} = 2.1, ⁴*J*_{4экзо-6экзо} = 1.2, H_{экзо-4}); 2.18 (дд, 1H, ²*J* = 10.7, ³*J*_{2экзо-1} = 2.5, H_{экзо-2}); 2.39 (м, 1H, H-5); 2.74 (ддт, 1H, ²*J* = 10.7, ³*J*_{2эндо-1} = 3.1, ⁴*J*_{2эндо-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{2эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-2}); 2.85 (ддт, 1H, ²*J* = 11.3, ³*J*_{4эндо-5} = 3.3, ⁴*J*_{4эндо-2эндо} = 1.7, ⁴*J*_{4эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-4}); 3.00 (м, 1H, H-1); 3.81 (ддд, 1H, ²*J* = 15.3, ³*J*_{6экзо-5} = 6.5, ⁴*J*_{6экзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо-6}); 3.91 (дт, 1H, ²*J* = 15.3, ³*J*_{6эндо-5} = 1.0, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.0, H_{эндо-6}); 4.72 (д, 2H, ³*J* = 5.5, H-1''); 6.12 (д, 1H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 7.7, H-11); 7.26 (м, 1H, H-4'''); 7.33 (м, 2H, H-3'''(5''')); 7.34 (м, 2H, H-2'''(6''')); 8.69 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 7.7, H-10); 9.07 (т, 1H, ³*J* = 5.5, CH₂NHC(S)); 9.28 (уш.с, 1H, CNHC(S)). ИК спектр (пленка): 3272, 3170, 3074, 2936, 2783, 1634, 1530, 1495, 1453, 1425, 1393, 1362, 1339, 1267, 1232, 1198, 1174, 1149, 1112, 1058, 1038, 1007, 972, 777, 735, 697, 676, 616, 550 см⁻¹.

***N*-[*(1S,5R)*-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-(3-нитрофенил)тиомочевина (60).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.10 г (0.76 ммоль) *m*-нитроанилина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент хлороформ). Получили 0.27 г продукта **60** с выходом 87%. [α]_D²⁰ = + 9.0 (DMSO, *c* 3.68). R_f = 0.4 (EtOAc). Для C₁₉H₂₁N₅O₃S вычислено: С, 57.13%; Н, 5.30%; N, 17.53%. Найдено С, 57.07%; Н, 5.33%; N, 17.61%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 24.58 (C12); 26.88 (C5); 34.00 (C1); 45.70 (C1'); 50.44 (C6); 61.47 (C4); 62.13 (C2); 103.22 (C11); 116.80 (C2''); 118.71 (C4'''); 125.29 (C9); 125.52 (C10); 128.80 (C6''); 129.75 (C5''); 140.26 (C1''); 145.96 (C11a); 147.35 (C3''); 157.85 (C8); 177.48 (C(S)). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д., *J* Гц): 1.70 (дтд, 1H, ²*J* = 12.6, ³*J*_{12анти-1} = 3.3, ³*J*_{12анти-5} = 3.3, ⁴*J*_{12анти-6эндо} = 1.3, H_{анти-12}); 1.81 (дтт, 1H, ²*J* = 12.6, ³*J*_{12син-1} = 3.4, ³*J*_{12син-5} = 3.4, ⁴*J*_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.07 (с, 3H, H-1'); 2.17 (br.d, 1H, ²*J* = 11.3, H_{экзо-4}); 2.22 (br.d, 1H, H_{экзо-2}); 2.43 (м, 1H,

H-5); 2.77 (уш.д, 1H, $H_{\text{эндо-2}}$); 2.88 (уш.д, 1H, ${}^2J = 11.3, H_{\text{эндо-4}}$); 3.06 (м, 1H, H-1); 3.85 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.3, {}^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.5, {}^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.2, H_{\text{экзо-6}}$); 3.94 (дт, 1H, ${}^2J = 15.3, {}^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0, {}^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0, H_{\text{эндо-6}}$); 6.23 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 7.7, H-11$); 7.64 (т, 1H, ${}^3J_{5'-4''} = 8.2, {}^3J_{5''-6''} = 8.2, H-5''$); 7.92 (ддд, 1H, ${}^3J_{6''-5''} = 8.2, {}^4J_{6''-2''} = 2.3, {}^4J_{6''-4''} = 0.9, H-6''$); 7.99 (ддд, 1H, ${}^3J_{4''-5''} = 8.2, {}^4J_{4''-2''} = 2.3, {}^4J_{4''-6''} = 0.9, H-4''$); 8.64 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 7.7, H-10$); 8.78 (т, 1H, ${}^4J_{2''-4''} = 2.3, {}^4J_{2''-6''} = 2.3, H-2''$). ИК спектр (пленка): 3285, 3056, 2940, 2788, 1700, 1641, 1594, 1527, 1476, 1436, 1383, 1348, 1241, 1199, 1159, 1116, 1025, 885, 800, 737, 699, 675, 617, 536 cm^{-1} .

***N*-Циклогексил-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-9-ил]тиомочевина (61).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.08 г (0.76 ммоль) циклогексиламина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.23 г продукта **61** с выходом 82%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.0$ ($\text{CHCl}_3, c 1.92$). $R_f = 0.39$ (EtOAc). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$ вычислено: C, 63.30%; H, 7.83%; N, 15.54%. Найдено C, 63.26%; H, 7.79%; N, 15.61%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3, δ м.д.): 24.98 (C3''(5'')); 25.53 (C12); 25.70 (C4''); 27.76 (C5); 32.72 (C2''(6'')); 34.87 (C1); 46.10 (C1'); 50.98 (C6); 52.59 (C1''); 62.12 (C4); 62.43 (C2); 105.20 (C11); 125.84 (C10); 127.36 (C9); 143.73 (C11a); 158.80 (C8); 178.91 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3, δ м.д.): 28.24 (N3); 118.60 (C $\underline{\text{N}}$ HC(S)); 173.50 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3, δ м.д., J Гц): 1.14 (м, 1H, $H_{\text{ax-4''}}$); 1.21 (м, 2H, $H_{\text{ax-2''(6'')}}$); 1.40 (м, 2H, $H_{\text{ax-3''(5'')}}$); 1.64 (дтд, 1H, ${}^2J = 12.6, {}^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3, {}^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3, {}^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3, H_{\text{анти-12}}$); 1.73 (м, 2H, $H_{\text{eq-3''(5'')}}$); 1.76 (м, 1H, $H_{\text{eq-4''}}$); 1.83 (дтт, 1H, ${}^2J = 12.6, {}^3J_{12\text{син-1}} = 3.4, {}^3J_{12\text{син-5}} = 3.4, {}^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7, {}^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7, H_{\text{син-12}}$); 2.09 (с, 3H, H-1'); 2.12 (м, 2H, $H_{\text{экв-2''(6'')}}$); 2.24 (м, 1H, $H_{\text{экзо-4}}$); 2.24 (м, 1H, $H_{\text{экзо-2}}$); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.81 (уш.д, 1H, ${}^2J = 10.9, H_{\text{эндо-2}}$); 2.84 (уш.д, 1H, ${}^2J = 11.3, H_{\text{эндо-4}}$); 2.98 (м, 1H, H-1); 3.92 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.3, {}^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.5, {}^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.2, H_{\text{экзо-6}}$); 4.09 (дт, 1H, ${}^2J = 15.3, {}^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.0, {}^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.0, H_{\text{эндо-6}}$); 4.26 (м, 1H, H-1''); 6.16 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 7.7, H-11$); 8.85 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 7.7, H-10$). ИК спектр (пленка): 3282, 2930, 2850, 2782, 1635, 1575, 1533, 1447, 1394, 1362, 1331, 1274, 1224, 1149, 1115, 1008, 807, 779, 733, 618, 536 cm^{-1} .

***N*-[(1*S*,5*R*)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-9-ил]-*N'*-(пиридин-2-илметил)тиомочевина (62).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.82 г (0.76 ммоль) 2-пиколиламина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент EtOAc). Получили 0.24 г продукта **62** с выходом 86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.0$ ($\text{CHCl}_3, c 2.32$). $R_f = 0.2$

(EtOAc). Для $C_{19}H_{23}N_5OS$ вычислено: С, 61.76%; Н, 6.27%; N, 18.95%. Найдено С, 61.78%; Н, 6.24%; N, 18.97%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 25.48 (C1); 27.90 (C5); 35.09 (C1); 46.26 (C1'); 49.08 (C1''); 51.02 (C6); 62.18 (C4); 62.83 (C2); 105.47 (C11); 122.43 (C6'''); 122.79 (C4'''); 126.23 (C10); 127.03 (C9); 137.67 (C5'''); 144.97 (C11a); 148.79 (C3'''); 157.83 (C2'''); 159.03 (C8); 181.04 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD, δ м.д.): 28.55 (N3); 118.27 (CNHC(S)); 173.92 (N7); 297.92 (N1'''). Спектр ЯМР 1H (MeOD, δ м.д., J Гц): 1.77 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-12}}$); 1.84 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$); 2.11 (с, 3H, H-1'); 2.23 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо-4}}$); 2.28 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $H_{\text{экзо-2}}$); 2.36 (м, 1H, H-5); 2.84 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$); 2.81 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.02 (м, 1H, H-1); 3.86 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо-6}}$); 3.99 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-6}}$); 4.99 (с, 2H, H-1''); 6.20 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 7.25 (ддд, 1H, $^3J_{4''-5''} = 7.6$, $^3J_{4''-3''} = 5.0$, $^4J_{4''-6''} = 0.9$, H-4'''); 7.47 (дт, 1H, $^3J_{6''-5''} = 7.6$, $^4J_{6''-4''} = 0.9$, $^5J_{6''-3''} = 0.9$, H-6'''); 7.74 (тд, 1H, $^3J_{5''-4''} = 7.6$, $^4J_{5''-3''} = 1.8$, H-5'''); 8.47 (ддд, 1H, $^3J_{3''-4''} = 5.0$, $^4J_{3''-5''} = 1.8$, $^5J_{3''-6''} = 0.9$, H-3'''); 8.78 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10). ИК спектр (пленка): 3268, 3170, 3072, 2937, 2784, 1635, 1529, 1469, 1435, 1391, 1361, 1340, 1273, 1231, 1154, 1023, 753, 568 cm^{-1} .

***N*-[(1*S*,5*R*)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-1,3-тиазол-2-илтиомочевина (63).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.08 г (0.76 ммоль) 2-аминотиазола по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 98:2$). Получили 0.22 г продукта **63** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = +40.0$ (DMSO, c 0.88). $R_f = 0.2$ (EtOAc). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 25.28 (C12); 27.73 (C5); 34.86 (C1); 46.11 (C1'); 50.66 (C6); 61.78 (C4); 62.39 (C2); 105.39 (C11); 111.40 (C5''); 125.46 (C10); 127.23 (C9); 135.71 (C4'''); 144.48 (C11a); 158.81 (C8); 167.94 (C2''); 177.91 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD, δ м.д.): 173.27 (N7). Спектр ЯМР 1H (MeOD, δ м.д., J Гц): 1.84 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-12}}$); 1.92 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$); 2.23 (с, 3H, H-1'); 2.39 (м, 1H, $H_{\text{экзо-4}}$); 2.43 (м, 1H, $H_{\text{экзо-2}}$); 2.52 (м, 1H, H-5); 2.97 (м, 1H, $H_{\text{эндо-2}}$); 3.03 (м, 1H, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.08 (м, 1H, H-1); 3.99 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо-6}}$); 4.17 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$,

H_{эндо-6}); 6.22 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 6.86 (д, 1H, $^3J_{5''-4''} = 3.9$, H-5''); 7.43 (д, 1H, $^3J_{4''-5''} = 3.9$, H-4''); 9.06 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10). ИК спектр (пленка): 3244, 2936, 2786, 1634, 1516, 1436, 1362, 1342, 1311, 1229, 1159, 1132, 1030, 814, 752, 716, 617 см⁻¹.

***N*-Бутил-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (64).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.06 г (0.76 ммоль) *n*-бутиламина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃). Получили 0.21 г продукта **64** с выходом 84%. $[\alpha]_D^{20} = +30.0$ (CHCl₃, *c* 0.9). R_f = 0.4 (EtOAc). Для C₁₇H₂₆N₄OS вычислено: C, 61.05%; H, 7.84%; N, 16.75%. Найдено C, 61.10%; H, 7.76%; N, 16.82%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.92 (C4''); 20.36 (C3''); 25.46 (C12); 27.79 (C5); 31.20 (C2''); 34.83 (C1); 44.06 (C1''); 46.11 (C1'); 50.84 (C6); 62.05 (C4); 62.41 (C2); 105.29 (C11); 125.77 (C10); 127.39 (C9); 143.65 (C11a); 158.78 (C8); 180.46 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 121.29 (CH₂NHC(S)); 172.68 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц): 0.93 (т, 3H, $^3J = 7.1$, H-4''); 1.39 (секст., 2H, $^3J = 7.1$, H-3''); 1.62 (пент., 2H, $^3J = 7.1$, H-2''); 1.77 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.85 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.11 (с, 3H, H-1'); 2.26 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 2.26 (дд, 1H, $^2J = 10.9$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.83 (ддт, 1H, $^2J = 10.9$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 2.86 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 2.42 (м, 1H, H-5); 3.61 (м, 2H, H-1''); 3.91 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 4.06 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 6.16 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 8.25 (уш.с, 1H, CH₂NHC(S)); 8.87 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10); 9.49 (уш.с, 1H, CNHC(S)). ИК спектр (пленка): 3279, 3076, 2933, 2783, 1635, 1576, 1529, 1465, 1424, 1395, 1362, 1340, 1273, 1231, 1150, 1009, 815, 778, 733, 673, 548 см⁻¹.

***N*-(Аминоэтил)-*N'*-[(1*R*,5*S*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (65).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.06 мл (0.76 ммоль) 1,2-этилендиамина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток промыли метанолом. Получили 0.23 г продукта **65** с выходом 95%. $[\alpha]_D^{20} = +18.0$ (DMSO, *c* 0.28). R_f = 0.2 (EtOAc). Для C₁₄H₂₁N₅OS вычислено C, 56.05%; H, 7.21%; N, 21.79%. Найдено C, 56.03%; H, 7.23%; N, 21.77%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 24.68 (C12); 26.92 (C5); 33.94 (C1); 42.24 (C1''); 45.72

(C1'); 50.35 (C6); 61.53 (C4); 62.23 (C2); 103.08 (C11); 124.43 (C10); 125.90 (C9); 144.85 (C11a); 157.79 (C8); 179.71 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO-*d*6, δ м.д.): 28.75 (N3); 117.10 (CH₂NHC(S)); 118.21 (CNHC(S)); 174.23 (N7). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-*d*6, δ м.д., J Гц): 1.68 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.78 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.04 (с, 3H, H-1'); 2.14 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 2.19 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 2.39 (м, 1H, H-5); 2.85 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 2.73 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 3.02 (м, 1H, H-1); 3.80 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 3.90 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 3.65 (уш.с, 2H, H-1"); 6.16 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 8.53 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 3274, 3120, 2900, 1634, 1529, 1359, 1341, 1272, 1266, 1228, 1195, 1149, 1110, 1057, 980, 760, 604 cm^{-1} .

***N*-(Аминопропил)-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (66).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.04 мл (0.76 ммоль) 1,3-диаминопропана по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток промыли метанолом. Получили 0.25 г продукта **66** с выходом 98%. $T_{\text{пл}} = 185 - 186$ °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.0$ (DMSO, c 0.33). $R_f = 0.2$ (EtOAc). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-*d*6, δ м.д.): 24.70 (C12); 26.92 (C5); 27.57 (C2"); 33.93 (C1); 41.05 (C1"); 45.72 (C1'); 50.36 (C6); 61.55 (C4); 62.25 (C2); 103.03 (C11); 124.15 (C10); 125.99 (C9); 144.67 (C11a); 157.77 (C8); 179.39 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO-*d*6, δ м.д.): 28.76 (N3); 120.19 (CH₂NHC(S)); 174.11 (N7). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-*d*6, δ м.д., J Гц): 1.68 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.78 (м, 1H, H_{син-12}); 1.81 (м, 2H, H-2"); 2.04 (с, 3H, H-1'); 2.13 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 2.18 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 2.40 (м, 1H, H-5); 2.73 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 2.85 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 3.01 (м, 1H, H-1); 3.49 (т, 2H, $^3J = 6.5$, H-1"); 3.81 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 3.90 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 4.50 (уш.с, 3H, CH₂NHC(S)); 6.15 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 8.55 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10); 9.26 (уш.с, 1H, CNHC(S)). ИК спектр (пленка): 3271, 2923, 2853, 2784, 1634, 1537, 1456, 1377, 1363, 1340, 1273, 1228, 1159, 1150, 1091, 1058, 1038, 986, 780, 720, 672, 614, 547 cm^{-1} .

***N*-(4-Аминобутил)-*N'*-[(1*R*,5*S*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (67).** Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.06 мл (0.76 ммоль) 1,4-диаминобутана по методике для **59**. Выпал осадок, который отфильтровали и промыли бензолом (5×10 мл). Получили 0.26 г продукта **67** с выходом 98%. $[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (DMSO, *c* 1.34). $R_f = 0.2$ (EtOAc). Для $C_{17}H_{27}N_5OS$ вычислено: С, 58.42%; Н, 7.79%; N, 20.04%. Найдено С, 58.37%; Н, 7.83%; N, 20.10%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 25.41 (C3"); 25.75 (C12); 26.08 (C2"); 28.24 (C5); 35.40 (C1); 40.72 (C4"); 44.46 (C1"); 46.48 (C1'); 51.26 (C6); 62.53 (C4); 63.18 (C2); 105.70 (C11); 127.08 (C9); 127.26 (C10); 145.58 (C11a); 159.49 (C8); 180.74 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD, δ м.д.): 29.10 (N3); 174.35 (N7). Спектр ЯМР 1H (MeOD, δ м.д., *J* Гц): 1.72 (м, 2H, H-3"); 1.73 (м, 2H, H-2"); 1.81 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.90 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.15 (с, 3H, H-1'); 2.29 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 2.32 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 2.49 (м, 1H, H-5); 2.79 (м, 1H, H_A-4"); 2.85 (м, 1H, H_B-4"); 2.88 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 2.94 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 3.06 (м, 1H, H-1); 3.62 (м, 2H, H-1"); 3.95 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 4.07 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 6.21 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 8.56 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 3278, 2936, 2782, 1635, 1576, 1528, 1506, 1441, 1340, 1300, 1228, 1190, 1098, 1076, 811, 751, 612 cm^{-1} .

Этил-*N*-({[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9ил}амино}карбонотиоил)глицинат (68). Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) **57** и 0.16 г (1.53 ммоль) этилового эфира глицина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $CHCl_3:CH_3OH=98:2$). Получили 0.25 г продукта **68** с выходом 90%. $T_{пл} = 179$ °С. $[\alpha]_D^{20} = +6.0$ (DMSO, *c* 1.05). $R_f = 0.2$ (EtOAc). Для $C_{17}H_{24}N_4O_3S$ вычислено: С, 56.02%; Н, 6.64%; N, 15.37%. Найдено С, 56.09%; Н, 6.57%; N, 15.42%. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-*d*6, δ м.д.): 13.97 (C2'''); 24.67 (C12); 26.91 (C5); 33.94 (C1); 44.84 (C2'''); 45.71 (C1'); 50.37 (C6); 60.52 (C1'''); 61.54 (C4); 62.23 (C2); 102.97 (C11); 124.60 (C10); 125.83 (C9); 145.08 (C11a); 157.78 (C8); 169.59 (C1'''); 180.46 (C1"). Спектр ЯМР ^{15}N (DMSO-*d*6, δ м.д.): 28.13 (N3); 109.80 ($CH_2\text{NHC(S)}$); 174.05 (N7). Спектр ЯМР 1H (DMSO-*d*6, δ м.д., *J* Гц): 1.21 (т,

3H, $^3J = 7.1$, H-2'''); 1.68 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.79 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.04 (с, 3H, H-1'); 2.14 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 2.19 (дд, 1H, $^2J = 10.9$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, H_{экзо-2}); 2.40 (м, 1H, H-5); 2.73 (ддт, 1H, $^2J = 10.9$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 2.85 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 3.03 (м, 1H, H-1); 3.82 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 3.90 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 4.12 (кв., 2H, $^3J = 7.1$, H-1'''); 4.26 (с, 2H, H-2'''); 6.17 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.1$, H-11); 8.53 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.1$, H-10). ИК спектр (пленка): 3274, 3177, 3079, 2935, 2782, 1743, 1635, 1531, 1465, 1362, 1344, 1275, 1230, 1193, 1149, 1026, 978, 811, 777, 675, 552 см^{-1} .

***N*-Изопропил-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метано пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (69)**. Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.04 г (0.76 ммоль) изопропиламина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент C₆H₆:CH₃OH = 99:1). Получили 0.24 г продукта **69** с выходом 96%. T_{пл} = 191 °C. $[\alpha]_D^{20} = -33.0$ (CH₃OH, *c* 2.69). R_f = 0.4 (EtOAc). Для C₁₆H₂₄N₄OS вычислено: C, 59.97%; H, 7.55%; N, 17.48%. Найдено C, 59.89%; H, 7.61%; N, 17.39%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 22.43 (C1'''); 22.47 (C2'''); 25.49 (C12); 27.72 (C5); 34.83 (C1); 45.69 (C1''); 46.11 (C1'); 50.87 (C6); 62.03 (C4); 62.40 (C2); 105.10 (C11); 125.44 (C10); 127.28 (C9); 143.79 (C11a); 158.80 (C8); 178.81 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 137.73 (CHNHC(S)); 172.55 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.26 (д, 3H, $^3J_{1''-1''} = 6.7$, H-1'''); 1.27 (д, 3H, $^3J_{2''-1''} = 6.7$, H-2'''); 1.76 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 1.85 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.12 (с, 3H, H-1'); 2.26 (м, 1H, H_{экзо-4}); 2.28 (м, H_{экзо-2}); 2.44 (м, 1H, H-5); 2.84 (м, H_{эндо-2}); 2.88 (м, 1H, H_{эндо-4}); 2.98 (м, 1H, H-1); 3.92 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 4.11 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, H_{эндо-6}); 4.50 (уш.с, 1H, H-1''); 6.14 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 7.61 (уш.с, 1H, CHNHC(S)); 8.81 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10); 9.26 (уш.с, 1H, CNHC(S)). ИК спектр (пленка): 3283, 2968, 2936, 2784, 1636, 1579, 1531, 1465, 1452, 1424, 1391, 1330, 1275, 1266, 1228, 1160, 1151, 1057, 1041, 1013, 814, 753, 687, 664, 548 см^{-1} .

***N,N*-Дициклогексил-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гекса-гидро-2*H*-1,5-метано пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (70)**. Получили из 0.20 г (0.76

ммоль) **57** и 0.20 г (1.52 ммоль) дициклогексиламина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃). Получили 0.27 г продукта **70** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = -9.2$ (CHCl₃, *c* 3.09). $R_f = 0.4$ (EtOAc). Для C₂₅H₃₈N₄OS вычислено: С, 67.83%; Н, 8.65%; N, 12.66%. Найдено С, 67.76%; Н, 8.61%; N, 12.71%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.40 (C4"); 25.67 (C12); 26.34 (C3"(5")); 27.81 (C5); 30.57 (C2"(6")); 34.83 (C1); 46.22 (C1'); 50.64 (C6); 59.10 (C1"); 62.16 (C4); 62.65 (C2); 104.26 (C11); 122.07 (C10); 128.02 (C6); 142.52 (C11a); 159.09 (C8); 177.84 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 28.28 (N3); 123.14 (CNHC(S)); 169.98 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.26 (м, 2H, H_{ax}-4"); 1.42 (м, 4H, H_{ax}-3"(5")); 1.69 (м, 2H, H_{эkv}-4"); 1.73 (дтд, 1H, ²J = 12.6, ³J_{12анти-1} = 3.3, ³J_{12анти-5} = 3.3, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.3, H_{анти-12}); 1.77 (м, 4H, H_{ax}-2"(6")); 1.78 (м, 4H, H_{eq}-2"(6")); 1.84 (дтт, 1H, ²J = 12.6, ³J_{12син-1} = 3.4, ³J_{12син-5} = 3.4, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴J_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 1.87 (м, 4H, H_{эkv}-3"(5")); 2.10 (с, 3H, H-1'); 2.21 (ддд, 1H, ²J = 11.3, ³J_{4экзо-5} = 2.1, ⁴J_{4экзо-бэкзо} = 1.2, H_{экзо-4}); 2.22 (дд, 1H, ²J = 10.7, ³J_{2экзо-1} = 2.5, H_{экзо-2}); 2.41 (м, 1H, H-5); 2.81 (ддт, 1H, ²J = 10.7, ³J_{2эндо-1} = 3.1, ⁴J_{2эндо-4эндо} = 1.7, ⁴J_{2эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-2}); 2.86 (ддт, 1H, ²J = 11.3, ³J_{4эндо-5} = 3.3, ⁴J_{4эндо-2эндо} = 1.7, ⁴J_{4эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-4}); 2.94 (м, 1H, H-1); 3.96 (ддд, 1H, ²J = 15.3, ³J_{бэкзо-5} = 6.5, ⁴J_{бэкзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо-6}); 4.11 (дт, 1H, ²J = 15.3, ³J_{бэндо-5} = 1.0, ⁴J_{бэндо-12анти} = 1.0, H_{эндо-6}); 4.42 (м, 2H, H-1"); 6.06 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.7, H-11); 8.96 (уш.с, 1H, CNHC(S)); 9.11 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.7, H-10). ИК спектр (пленка): 2932, 2853, 2782, 1639, 1588, 1522, 1449, 1383, 1377, 1363, 1342, 1319, 1288, 1259, 1224, 1204, 1148, 753, 715, 681, 663, 399 см⁻¹.

N,N-Диэтил-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (**71**). Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) **57** и 0.10 г (1.52 ммоль) диэтиламина по методике для **59**. Получили 0.24 г продукта **71** с выходом 94%. $T_{пл} = 147-148$ °С. $[\alpha]_D^{20} = +13.0$ (CHCl₃, *c* 2.695). $R_f = 0.18$ (EtOAc). Для C₁₇H₂₆N₄OS вычислено: С, 61.04%; Н, 7.83%; N, 16.75%. Найдено С, 61.12%; Н, 7.75%; N, 16.81%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 12.56 (C2"); 25.62 (C12); 27.79 (C5); 34.85 (C1); 45.47 (C1"); 46.17 (C1'); 50.62 (C6); 62.12 (C2); 62.64 (C4); 104.43 (C11); 122.26 (C10); 127.76 (C9); 142.88 (C11a); 158.84 (C8); 176.91 (C(S)). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 28.56 (N3); 117.76 (CNHC(S)); 132.18 (N1"); 170.70 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.34 (т, 6H, ³J = 7.1, H-2"); 1.75 (дтд, 1H, ²J = 12.6, ³J_{12анти-1} = 3.3, ³J_{12анти-5} = 3.3, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.3, H_{анти-12}); 1.86 (дтт, 1H, ²J = 12.6, ³J_{12син-1} = 3.4, ³J_{12син-5} = 3.4, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴J_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.10 (с, 3H, H-1'); 2.22 (ддд, 1H, ²J = 11.3, ³J_{4экзо-5} =

2.1, ${}^4J_{4\text{экзо-}6\text{экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо-}4}$); 2.23 (дд, 1H, ${}^2J = 10.7$, ${}^3J_{2\text{экзо-}1} = 2.5$, $H_{\text{экзо-}2}$); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.81 (ддт, 1H, ${}^2J = 10.7$, ${}^3J_{2\text{эндо-}1} = 3.1$, ${}^4J_{2\text{эндо-}4\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{2\text{эндо-}12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-}2}$); 2.87 (ддт, 1H, ${}^2J = 11.3$, ${}^3J_{4\text{эндо-}5} = 3.3$, ${}^4J_{4\text{эндо-}2\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{4\text{эндо-}12\text{син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-}4}$); 2.96 (м, 1H, H-1); 3.80 (м, 4H, H-1^{'''}); 3.94 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.3$, ${}^3J_{6\text{экзо-}5} = 6.5$, ${}^4J_{6\text{экзо-}4\text{экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо-}6}$); 4.11 (дт, 1H, ${}^2J = 15.3$, ${}^3J_{6\text{эндо-}5} = 1.0$, ${}^4J_{6\text{эндо-}12\text{анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-}6}$); 6.09 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 8.80 (уш.с, 1H, CNHC(S)); 9.02 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 3300, 2934, 2782, 1639, 1591, 1528, 1414, 1354, 1327, 1292, 1264, 1229, 1159, 1133, 1098, 751, 667, 510 cm^{-1} .

***N,N*-Диизопропил-*N'*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]тиомочевина (72)**. Получили из 0.20 г (0.76 ммоль) изотиоцианата **57** и 0.15 г (1.52 ммоль) диизопропиламина по методике для **59**. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.24 г продукта **72** с выходом 87%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -79.0$ (CHCl_3 , c 0.25). $R_f = 0.33$ (EtOAc). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$ вычислено: С, 62.95%; Н, 8.34%; N, 15.45%. Найдено С, 62.89%; Н, 8.38%; N, 15.50%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 20.39 (C2^{''}); 25.70 (C12); 27.88 (C5); 34.88 (C1); 46.23 (C1[']); 49.11 (C1^{''}); 50.64 (C6); 62.19 (C4); 62.70 (C2); 104.41 (C11); 122.20 (C10); 129.88 (C9); 142.66 (C11a); 159.10 (C8); 177.50 (C(S)). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 123.30 (CHNHC(S)); 169.76 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.41 (уш.м, 12H, H-2^{''}); 1.74 (дтд, 1H, ${}^2J = 12.6$, ${}^3J_{12\text{анти-}1} = 3.3$, ${}^3J_{12\text{анти-}5} = 3.3$, ${}^4J_{12\text{анти-}6\text{эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-}12}$); 1.85 (дтт, 1H, ${}^2J = 12.6$, ${}^3J_{12\text{син-}1} = 3.4$, ${}^3J_{12\text{син-}5} = 3.4$, ${}^4J_{12\text{син-}4\text{эндо}} = 1.7$, ${}^4J_{12\text{син-}2\text{эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-}12}$); 2.16 (с, 3H, H-1[']); 2.22 (м, 1H, $H_{\text{экзо-}4}$); 2.23 (м, $H_{\text{экзо-}2}$); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.81 (м, $H_{\text{эндо-}2}$); 2.87 (м, 1H, $H_{\text{эндо-}4}$); 2.95 (м, 1H, H-1); 3.95 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.3$, ${}^3J_{6\text{экзо-}5} = 6.5$, ${}^4J_{6\text{экзо-}4\text{экзо}} = 1.2$, $H_{\text{экзо-}6}$); 4.12 (дт, 1H, ${}^2J = 15.3$, ${}^3J_{6\text{эндо-}5} = 1.0$, ${}^4J_{6\text{эндо-}12\text{анти}} = 1.0$, $H_{\text{эндо-}6}$); 4.88 (уш.м, 2H, H-1^{''}); 6.08 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 8.88 (м, 1H, CNHC(S)); 9.14 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 7.7$, H-10). ИК спектр (пленка): 2936, 2782, 1639, 1588, 1522, 1468, 1363, 1326, 1275, 1228, 1160, 1149, 779, 751, 645, 538 cm^{-1} .

***N*-[(1*R*,5*R*)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N',N'*-дифенилгуанидин (73)**. К раствору 0.20 г (0.57 ммоль) фенилтиомочевины **58** в 10 мл ТГФ при энергичном перемешивании добавили 0.19 мл (1.87 ммоль) Et_3N и 0.05 мл (0.57 ммоль) анилина. Реакционную массу охладили до 0 °С и порционно добавили 0.17 г (0.62 ммоль) HgCl_2 . Реакционную массу перемешивали при 0 °С в течение часа, затем подняли до комнатной температуры. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровали, осадок промыли EtOAc (5x10

мл), экстракты объединили, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_3\text{OH} = 98:2$). Получили 0.13 г продукта **73** с выходом 56%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.0$ (CHCl_3 , c 1.97). $R_f = 0.2$ (EtOAc). Для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ вычислено: С, 72.61%; Н, 6.58%; N, 16.94%. Найдено С, 72.55%; Н, 6.62%; N, 16.90%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 24.98 (C12); 27.67 (C5); 35.12 (C1); 46.13 (C1'); 50.96 (C6); 61.84 (C4); 62.32 (C2); 105.84 (C11); 122.97 ($C_{\text{орто}}$); 123.78 (C9); 125.93 ($C_{\text{пара}}$); 129.28 ($C_{\text{мета}}$); 133.42 (C10); 136.17 ($C_{\text{инсо}}$); 149.91 (C11a); 152.26 (C2"); 159.70 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD, δ м.д.): 29.84 (N3); 96.65 (N1"); 106.75 (N3"(4")); 179.32 (N1"). Спектр ЯМР ^1H (MeOD, δ м.д., J Гц): 1.81 (дтд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.1$, $H_{\text{анти-12}}$); 1.85 (дтт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $H_{\text{син-12}}$); 2.19 (с, 3H, H-1'); 2.35 (ддд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.1$, $H_{\text{экзо-4}}$); 2.38 (дд, 1H, $^2J = 11.1$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.2$, $H_{\text{экзо-2}}$); 2.50 (м, 1H, H-5); 2.87 (ддт, 1H, $^2J = 11.1$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-2}}$); 2.97 (ддт, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.04 (м, 1H, H-1); 3.90 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.1$, $H_{\text{экзо-6}}$); 4.09 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.1$, $H_{\text{эндо-6}}$); 6.14 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 7.03 (т, 2H, $^3J = 7.1$, $H_{\text{пара-Ph}}$); 7.13 (д, 4H, $^3J = 8.2$, $H_{\text{орто-Ph}}$); 7.17 (дд, 4H, $^3J = 8.2$, $^3J = 7.1$, $H_{\text{мета-Ph}}$); 7.49 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 2928, 2786, 1731, 1650, 1596, 1555, 1496, 1445, 1388, 1364, 1227, 1177, 1096, 1057, 984, 755, 694 cm^{-1} .

***N'*-(4-Гидроксифенил)-*N*-[(1*R*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-фенилгуанидин (74).** Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) **58** и 0.05 г (0.57 ммоль) *n*-аминофенола по методике для **73**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_3\text{OH} = 98:2$). Выделили 0.16 г продукта **74** с выходом 64%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -150.0$ (CH_3OH , c 0.74). $R_f = 0.29$ (ацетон). Для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ вычислено: С, 69.91%; Н, 6.34%; N, 16.31%. Найдено С, 69.85%; Н, 6.27%; N, 16.36%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 25.71 (C12); 28.94 (C5); 36.34 (C1); 46.51 (C1'); 51.96 (C6); 62.93 (C4); 63.53 (C2); 106.28 (C11); 117.17 (C3""(5'')); 123.54 (C9); 125.85 (C2""(6'')); 127.90 (C2""(6'')); 127.91 (C4''); 128.16 (C1''); 130.66 (C3""(5'')); 136.70 (C10); 137.41 (C1''); 152.60 (C11a); 155.36 (C2''); 158.09 (C4''); 160.74 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD, δ м.д.): 29.05 (N3); 91.32 (N1'') 101.69 (N3""(4'')) 179.41 (N7). Спектр ЯМР ^1H (MeOD, δ м.д., J Гц): 1.82 (дтд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.1$, $H_{\text{анти-12}}$); 1.87 (дтт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} =$

1.7, H_{син}-12); 2.16 (с, 3H, H-1'); 2.31 (ддд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{4экзо-5} = 2.2$, $^4J_{4экзо-6экзо} = 1.1$, H_{экзо}-4); 2.35 (дд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{2экзо-1} = 2.2$, H_{экзо}-2); 2.48 (м, 1H, H-5); 2.88 (ддт, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{2эндо-1} = 3.4$, $^4J_{2эндо-4эндо} = 1.7$, $^4J_{4эндо-12син} = 1.7$, H_{эндо}-2); 2.98 (ддт, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{4эндо-5} = 3.4$, $^4J_{4эндо-2эндо} = 1.7$, $^4J_{4эндо-12син} = 1.7$, H_{эндо}-4); 3.10 (м, 1H, H-1); 3.90 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6экзо-5} = 6.7$, $^4J_{6экзо-4экзо} = 1.1$, H_{экзо}-6); 4.05 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6эндо-5} = 1.1$, $^4J_{6эндо-12анти} = 1.1$, H_{эндо}-6); 6.24 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 6.79 (д, 2H, $^3J_{3'''(5''')-2'''(6''')} = 8.8$, H-3'''(5''')); 7.21 (д, 2H, $^3J_{2'''(6''')-3'''(5''')} = 8.8$, H-2'''(6''')); 7.23-7.27 (м, 1H, H-4'''); 7.38 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10); 7.37-7.40 (м, 4H, H-2'''(6'''), H-3'''(5''')). ИК спектр (пленка): 2938, 2784, 1651, 1615, 1489, 1445, 1358, 1302, 1277, 1251, 1219, 1151, 1096, 1072, 1033, 810, 697, 620, 586 см⁻¹.

N'-(4-Бромофенил)-N-[(1R,5R)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил]-N'-фенилгуанидин (75). Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) **58** и 0.1 мл (0.57 ммоль) *n*-броманилина по методике для **73**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент C₆H₆:CH₃OH = 98:2). Выделили 0.12 г продукта **75** с выходом 43%. $[\alpha]_D^{20} = -62.0$ (CHCl₃, *c* 0.52). R_f = 0.34 (ацетон). Для C₂₅H₂₆BrN₅O вычислено: C, 60.98%; H, 5.32%; N, 14.22%. Найдено C, 60.91%; H, 5.38%; N, 14.17%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.09 (C12); 27.60 (C5); 35.03 (C1); 46.03 (C1'); 51.02 (C6); 61.74 (C4); 62.07 (C2); 106.01 (C11); 117.47 (C4'''); 121.89 (C_{орто}); 123.38 (C2'''(6''')); 124.86 (C9); 125.06 (C_{пара}); 129.11 (C_{мета}); 131.15 (C10); 131.82 (C3'''(5''')); 136.73 (C1'''); 136.76 (C_{инсо}); 148.85 (C11a); 151.08 (C2''); 159.73 (C8). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 29.25 (N3); 112.27 (N3''); 114.00 (N4''); 179.70 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц): 1.76 (дтд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12анти-1} = 3.3$, $^3J_{12анти-5} = 3.3$, $^4J_{12анти-6эндо} = 1.1$, H_{анти}-12); 1.83 (дтт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12син-1} = 3.4$, $^3J_{12син-5} = 3.2$, $^4J_{12син-4эндо} = 1.7$, $^4J_{12син-2эндо} = 1.7$, H_{син}-12); 2.13 (с, 3H, H-1'); 2.25 (ддд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{4экзо-5} = 2.2$, $^4J_{4экзо-6экзо} = 1.1$, H_{экзо}-4); 2.28 (дд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{2экзо-1} = 2.2$, H_{экзо}-2); 2.45 (м, 1H, H-5); 2.82 (ддт, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{2эндо-1} = 3.4$, $^4J_{2эндо-4эндо} = 1.7$, $^4J_{4эндо-12син} = 1.7$, H_{эндо}-2); 2.91 (ддт, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J_{4эндо-5} = 3.4$, $^4J_{4эндо-2эндо} = 1.7$, $^4J_{4эндо-12син} = 1.7$, H_{эндо}-4); 2.99 (м, 1H, H-1); 3.92 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6экзо-5} = 6.7$, $^4J_{6экзо-4экзо} = 1.1$, H_{экзо}-6); 4.10 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6эндо-5} = 1.1$, $^4J_{6эндо-12анти} = 1.1$, H_{эндо}-6); 6.12 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 6.89 (д, 2H, $^3J_{2'''(6''')-3'''(5''')} = 8.8$, H-2'''(6''')); 6.96 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H_{пара}-Ph); 6.89 (д, 2H, $^3J_{2'''(6''')-3'''(5''')} = 8.8$, H_{орто}-Ph); 6.96 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H_{мета}-Ph); 7.19 (д, 2H, $^3J_{3'''(5''')-2'''(6''')} = 8.8$, H-3'''(5''')); 7.55 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 2939, 2786, 1622, 1589, 1547, 1488, 1361, 1319, 1305, 1255, 1212, 1182, 1149, 1086, 1056, 1011, 903, 809, 755, 697 см⁻¹.

***N*-[(1*S*,5*R*)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-(4-феноксифенил)-*N'*-фенилгуанидин (76).** Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) **58** и 0.1 г (0.57 ммоль) *p*-феноксианилина по методике для **73**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:CH₃OH = 97:3). Выделили 0.18 г продукта **76** с выходом 63%. $[\alpha]_D^{20} = -32.0$ (CHCl₃, *c* 0.15). $R_f = 0.25$ (ацетон). Для C₃₁H₃₁N₅O₂ вычислено: С, 73.64%; Н, 6.18%; N, 13.85%. Найдено С, 73.57%; Н, 6.23%; N, 13.78%. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ м.д.): 24.95 (C12); 27.56 (C5); 35.01 (C1); 45.99 (C1'); 51.04 (C6); 61.63 (C4); 61.97 (C2); 106.09 (C11); 117.93 (C8''''(12'''')); 120.01 (C3''''(5'''')); 122.32 (C_{орто}); 122.93 (C10''''); 123.98 (C2''''(6'''')); 124.76 (C9); 124.91 (C_{пара}); 128.86 (C_{мета}); 129.60 (C9''''(11'''')); 132.06 (C1''''); 132.39 (C10); 136.42 (C_{уносо}); 149.47 (C11a); 152.11 (C2''); 153.84 (C4''''); 157.58 (C7'''); 159.92 (C8). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 29.50 (N3); 109.10 (N3''); 110.08 (N4''); 180.41 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц): .79 (дтт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{12анти-1} = 3.3, ³*J*_{12анти-5} = 3.3, ⁴*J*_{12анти-6эндо} = 1.1, H_{анти-12}); 1.84 (дтт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{12син-1} = 3.4, ³*J*_{12син-5} = 3.2, ⁴*J*_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.15 (с, 3H, H-1'); 2.30 (ддд, 1H, ²*J* = 11.4, ³*J*_{4экзо-5} = 2.2, ⁴*J*_{4экзо-6экзо} = 1.1, H_{экзо-4}); 2.34 (дд, 1H, ²*J* = 11.0, ³*J*_{2экзо-1} = 2.2, H_{экзо-2}); 2.46 (м, 1H, H-5); 2.84 (ддт, 1H, ²*J* = 11.0, ³*J*_{2эндо-1} = 3.4, ⁴*J*_{2эндо-4эндо} = 1.7, ⁴*J*_{4эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-2}); 2.92 (ддт, 1H, ²*J* = 11.4, ³*J*_{4эндо-5} = 3.4, ⁴*J*_{4эндо-2эндо} = 1.7, ⁴*J*_{4эндо-12син} = 1.7, H_{эндо-4}); 3.03 (м, 1H, H-1); 3.93 (ддд, 1H, ²*J* = 15.5, ³*J*_{6экзо-5} = 6.7, ⁴*J*_{6экзо-4экзо} = 1.1, H_{экзо-6}); 4.11 (дт, 1H, ²*J* = 15.5, ³*J*_{6эндо-5} = 1.1, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.1, H_{эндо-6}); 6.17 (д, 1H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 7.6, H-11); 6.73 (д, 2H, ³*J* = 8.8, H-3''''(5'''')); 6.74 (д, 2H, ³*J* = 7.4, H-8''''(12'''')); 6.98 (т, 1H, ³*J* = 7.4, H_{пара}-Ph); 6.99 (д, 2H, ³*J* = 8.8, H-2''''(6'''')); 6.99 (д, 2H, ³*J* = 7.4, H_{орто}-Ph); 7.05 (т, 1H, ³*J* = 7.4, H-10''''); 7.11 (т, 2H, ³*J* = 7.4, H_{мета}-Ph); 7.27 (т, 2H, ³*J* = 7.4, H-9''''(11'''')); 7.61 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 7.6, H-10). ИК спектр (пленка): 2940, 2780, 1632, 1588, 1570, 1510, 1490, 1488, 1462, 1360, 1222, 1161, 1290, 1270, 752, 700, 680 см⁻¹.

***N*-[(1*S*,5*R*)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-(2-метилфенил)-*N'*-фенилгуанидин (77).** Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) **58** и 0.06 г (0.57 ммоль) *o*-толуидина по методике для **73**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:CH₃OH = 98:2). Выделили 0.18 г продукта **77** с выходом 75%. $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ (CHCl₃, *c* 0.49). $R_f = 0.26$ (ацетон). Для C₂₆H₂₉N₅O вычислено: С, 73.04%; Н, 6.84%; N, 16.38%. Найдено С, 72.94%; Н, 6.92%; N, 16.27%. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ м.д.): 18.16 (C7''''); 24.78 (C12); 27.46 (C5); 34.85 (C1); 45.88 (C1'); 50.90 (C6); 61.29 (C4); 61.74 (C2); 106.12 (C11); 122.49 (C_{орто}); 123.95 (C6''''); 124.63

(C9); 125.38 ($C_{пара}$); 126.10 (C5'''); 126.25 (C4'''); 128.68 ($C_{мета}$); 130.66 (C3'''); 131.58 (C2'''); 132.98 (C10); 134.42 (C1'''); 135.98 (C_{unco}); 149.42 (C11a); 153.03 (C2''); 159.95 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 108.58 (N3''); 180.17 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.81-1.88 (м, 2H, $\text{H}_{\text{син-12}}$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.20 (уш.с, 3H, H-1'); 2.37 (с, 3H, H-7'''); 2.39 (уш.д, 1H, $^2J = 11.4$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.44 (уш.д, 1H, $^2J = 11.1$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.48 (м, 1H, H-5); 2.89 (уш.д, 1H, $^2J = 11.1$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.96 (уш.д, 1H, $^2J = 11.4$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.06 (м, 1H, H-1); 3.92 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.7$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.1$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.11 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.1$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.1$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.17 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 6.85 (м, 1H, H-5'''); 6.86 (м, 1H, H-4'''); 6.90 (т, 1H, $^3J = 7.2$, H-4'''); 6.93 (м, 1H, H-6'''); 6.95 (д, 2H, $^3J = 8.1$, H-2''(6''')); 6.98 (м, 1H, H-3'''); 7.04 (дд, 2H, $^3J = 8.1$, $^3J = 7.2$, H-3''(5''')); 7.65 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 2940, 2781, 1648, 1632, 1592, 1560, 1510, 1480, 1350, 1290, 1229, 1140, 1120, 1100, 1050, 752, 699, 652 cm^{-1} .

***N'*-(3,4-Дифторфенил)-*N*-[(1*S*,5*R*)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-фенилгуанидин (78).** Получили из 0.20 г (0.57 ммоль) **58** и 0.07 г (0.57 ммоль) 2,3-дифторанилина по методике для **73**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 97:3$). Выделили 0.20 г продукта **78** с выходом 80%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.0$ (CHCl_3 , c 2.645). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ вычислено: С, 66.80%; Н, 5.61%; N, 15.58%. Найдено С, 66.74%; Н, 5.72%; N, 15.47%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 24.81 (C12); 27.48 (C5); 34.85 (C1); 45.93 (C1'); 50.90 (C6); 61.39 (C4); 61.86 (C2); 106.14 (C11); 111.81 (д, $^2J_{\text{CF}}=19.4$, C2'''); 117.15 (д, $^2J_{\text{CF}} = 18.3$, C5'''); 118.36 (C6'''); 122.23 ($C_{орто}$); 124.74 (C9); 125.45 ($C_{пара}$); 129.10 ($C_{мета}$); 132.07 (C10); 133.89 (C1'''); 136.24 (C_{unco}); 147.63 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 315.9$, $^2J_{\text{CF}} = 13.6$, C4'''); 149.02 (C11a); 149.60 (дд, $^1J_{\text{CF}} = 317.8$, $^2J_{\text{CF}} = 13.6$, C3'''); 151.65 (C2''); 159.66 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 110.05 (N3''); 179.73 (N7). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): -141.78 (д, $^3J_{\text{FF}} = 21.2$, F-4'''); -135.98 (д, $^3J_{\text{FF}} = 21.2$, F-3'''). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.84 (м, 2H, H-12); 2.20 (уш.с, 3H, H-1'); 2.38 (уш.д, 1H, $^2J = 11.4$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.44 (уш.д, 1H, $^2J = 11.0$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.49 (м, 1H, H-5); 2.88 (уш.д, 1H, $^2J = 11.0$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.97 (уш.д, 1H, $^2J = 11.4$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.06 (м, 1H, H-1); 3.93 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.7$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.1$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.11 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.1$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.1$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.18 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 6.75 (д, 1H, $^3J = 8.6$, H-6'''); 6.86 (кв, 1H, $^3J = 8.6$, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$, $^4J_{\text{HF}} = 8.6$, H-5'''); 6.86 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 10.5$, $^4J_{\text{HF}} = 7.7$, H-2'''); 6.98 (т, 1H, $^3J = 7.3$, $\text{H}_{\text{пара-Ph}}$); 7.00 (д, 2H, $^3J = 8.2$, $\text{H}_{\text{орто-Ph}}$); 7.13 (дд, 2H, $^3J = 8.2$, $^3J = 7.3$, $\text{H}_{\text{мета-Ph}}$); 7.63 (д,

1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 2940, 2785, 1635, 1592, 1559, 1517, 1445, 1424, 1383, 1363, 1311, 1273, 1264, 1230, 1210, 1160 cm^{-1} .

(7a)-3,5-Дибром-3,4,5,6-тетрагидроспартеин-2-он (79a). К раствору 0.20 г (0.80 ммоль) термопсина **3** в 5 мл 50% H_2SO_4 , добавили 0.29 г (2.40 ммоль) KBr и 0.5 мл (4.80 ммоль) 36% H_2O_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного (контроль по ТСХ). Реакционную массу вылили в лед, нейтрализовали сухим Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (5×10 мл), экстракты объединили, сушили Na_2SO_4 , упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$). Получили 0.24 г продукта **79a** с выходом 73%. $[\alpha]_D^{20} = -40.1$ (*c* 1.6, CHCl_3). $R_f = 0.55$ (ацетон). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 24.3 (C-13); 25.3 (C-14); 27.5 (C-8); 29.8 (C-12); 32.7 (C-9); 34.6 (C-7); 47.5 (C-10); 56.0 (C-15); 59.7 (C-17); 65.6 (C-11); 96.9 (C-5); 112.6 (C-3); 143.7 (C-4); 148.4 (C-6); 158.9 (C-2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., *J* Гц): 1.25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-13}}$); 1.39 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эқв-14}}$); 1.40 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эқв-12}}$); 1.50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-12}}$); 1.51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-14}}$); 1.75 (уш.д., 1H, $^2J = 13.2$, $\text{H}_{\text{эқв-13}}$); 1.88 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, $\text{H}_{\text{анти-8}}$); 1.89 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-15}}$); 1.93 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, $\text{H}_{\text{син-8}}$); 2.02 (уш.д., 1H, $^3J_{11-12\text{акс}} = 11.3$, H-11); 2.08 (м, 1H, H-9); 2.25 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{экзо-17}}$); 2.61 (уш.д., 1H, $^2J = 9.9$, $\text{H}_{\text{эқв-15}}$); 2.91 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{эндо-17}}$); 3.35 (м, 1H, H-7); 3.73 (дд, 1H, $^2J = 16.2$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.3$, $\text{H}_{\text{экзо-10}}$); 4.29 (уш.д., 1H, $^2J = 16.2$, $\text{H}_{\text{эндо-10}}$); 7.84 (с, 1H, H-4).

(7a)-3-Бром-3,4,5,6-тетрагидроспартеин-2-он (79b). Соединение **79a** 0.24 г (0.60 ммоль) растворили в 3 мл этанола, добавили 0.25 мл (6.4 ммоль) 36% HCl и порционно - цинковую пыль 0.65 г (6.0 ммоль). По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровали. Осадок промыли метанолом, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент EtOAc). Получили 0.15 г продукта **79b** с выходом 90%. $[\alpha]_D^{20} = -90.0$ (*c* 1.3, CH_3OH). $R_f = 0.5$ (ацетон). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 24.3 (C-13); 25.2 (C-14); 27.4 (C-8); 29.7 (C-12); 32.8 (C-9); 35.2 (C-7); 46.3 (C-10); 56.1 (C-15); 63.3 (C-17); 65.9 (C-11); 104.5 (C-5); 111.8 (C-3); 140.6 (C-4); 151.5 (C-6); 159.6 (C-2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., *J* Гц): 1.25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-13}}$); 1.42 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эқв-14}}$); 1.43 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эқв-12}}$); 1.51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-14}}$); 1.56 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-12}}$); 1.76 (уш.д., 1H, $^2J = 13.2$, $\text{H}_{\text{эқв-13}}$); 1.85 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, $\text{H}_{\text{анти-8}}$); 1.88 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-15}}$); 1.94 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, $\text{H}_{\text{син-8}}$); 2.00 (уш.д., 1H, $^3J_{11-12\text{акс}} = 11.3$, H-11); 2.10 (м, 1H, H-9); 2.33 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{экзо-17}}$); 2.58 (уш.д., 1H, $^2J = 9.9$, $\text{H}_{\text{эқв-15}}$); 2.77 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{эндо-17}}$); 2.93

(м, 1H, H-7); 3.71 (дд, 1H, $^2J = 16.2$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.3$, H_{экзо-10}); 4.32 (уш.д, 1H, $^2J = 16.2$, H_{эндо-10}); 5.90 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 8.0$, H-5); 7.65 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 8.0$, H-4).

(7a)-3-Нитро-3,4,5,6-тетрагидроспартеин-2-он (80a) и (7a)-5-нитро-3,4,5,6-тетрагидроспартеин-2-он (80b). К раствору 0.20 г (0.80 ммоль) термопсина **3** в 5 мл H₂SO₄ (конц.) добавили 0.14 г (1.60 ммоль) NaNO₃. Смесь перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного (контроль по ТСХ). Реакционную массу нейтрализовали сухим Na₂CO₃, экстрагировали EtOAc (5×10 мл), экстракты объединили, сушили Na₂SO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент C₆H₆:CH₃OH=9:1). Получили 0.12 г продукта **80a** и 0.016 г продукта **80b** с общим выходом 60%. **80a**: T_{пл} = 185-187 °C. $[\alpha]_D^{20} = -185.0$ (с 1.4, CHCl₃). R_f = 0.6 (ацетон). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 24.2 (C-13); 25.2 (C-14); 26.9 (C-8); 29.7 (C-12); 32.5 (C-9); 36.2 (C-7); 46.3 (C-10); 55.9 (C-15); 62.5 (C-17); 65.7 (C-11); 102.6 (C-5); 134.7 (C-3); 137.9 (C-4); 155.4 (C-2); 160.7 (C-6). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 191.99 (N1); 366.00 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.27 (м, 1H, H_{акс-13}); 1.41 (м, 1H, H_{акс-14}); 1.45 (м, 1H, H_{экв-12}); 1.52 (м, 1H, H_{экв-12}); 1.53 (м, 1H, H_{экв-14}); 1.77 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H_{экв-13}); 1.90 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, H_{анти-8}); 1.92 (м, 1H, H_{акс-15}); 1.98 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, H_{син-8}); 2.06 (уш.д., 1H, $^3J_{11-12\text{акс}} = 11.3$, H-11); 2.17 (м, 1H, H-9); 2.42 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, H_{экзо-17}); 2.58 (уш.д., 1H, $^2J = 9.9$, H_{экв-15}); 2.83 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, H_{эндо-17}); 3.07 (м, 1H, H-7); 3.75 (дд, 1H, $^2J = 16.2$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.3$, H_{exo-10}); 4.38 (уш.д, 1H, $^2J = 16.2$, H_{эндо-10}); 6.10 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 8.0$, H-5); 8.33 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 8.0$, H-4).

80b: T_{пл} = 94-96 °C. $[\alpha]_D^{20} = -311.0$ (с 1.0, CH₃OH). R_f = 0.62 (ацетон). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 24.2 (C-13); 25.3 (C-14); 26.9 (C-8); 29.8 (C-12); 31.6 (C-7); 32.0 (C-9); 46.9 (C-10); 55.8 (C-15); 60.9 (C-17); 65.8 (C-11); 115.8 (C-3); 130.3 (C-5); 135.0 (C-4); 155.4 (C-2); 162.4 (C-6). Спектр ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 178.50 (N1); 365.99 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.29 (м, 1H, H_{акс-13}); 1.41 (м, 1H, H_{акс-14}); 1.47 (м, 1H, H_{экв-12}); 1.51 (м, 1H, H_{экв-12}); 1.47 (м, 1H, H_{экв-14}); 1.78 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H_{экв-13}); 1.92 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, H_{анти-8}); 1.93 (м, 1H, H_{акс-15}); 1.94 (уш.д., 1H, $^2J = 13.1$, H_{син-8}); 2.06 (уш.д., 1H, $^3J_{11-12\text{акс}} = 11.3$, H-11); 2.13 (м, 1H, H-9); 2.44 (дд., 1H, $^2J = 11.7$, $^3J_{17\text{экзо-7}} = 2.7$, H_{exo-17}); 2.65 (уш.д., 1H, $^2J = 9.9$, H_{экв-15}); 3.23 (уш.д., 1H, $^2J = 11.7$, H_{эндо-17}); 3.78 (дд, 1H, $^2J = 16.2$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.3$, H_{экзо-10}); 4.01 (м, 1H, H-7); 4.23 (уш.д, 1H, $^2J = 16.2$, H_{эндо-10}); 6.47 (д, 1H, $^3J_{3-4} = 10.0$, H-3); 8.14 (д, 1H, $^3J_{4-3} = 10.0$, H-4).

(7a)-3-Амино-3,4,5,6-тетрагидроспартеин-2-он (81). К раствору 0.12 г (0.40 ммоль) **80a** в 30 мл этилацетата, добавили 10% (мольных) Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода. После окончания реакции (контроль по ТСХ) смесь отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент EtOAc). Выделили 0.11 г продукта **81** с выходом 98%. $T_{пл} = 273-275$ °C. $[\alpha]_D^{20} = -65.0$ (c 1.1, CHCl₃). $R_f = 0.3$ (ацетон). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 24.4 (C-13); 25.3 (C-14); 28.2 (C-8); 29.8 (C-12); 32.9 (C-9); 34.7 (C-7); 45.1 (C-10); 56.3 (C-15); 63.9 (C-17); 66.1 (C-11); 104.4 (C-5); 113.5 (C-4); 134.5 (C-3); 138.8 (C-6); 158.3 (C-2). Спектр ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 44.16 (N18); 168.47 (N1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.26 (м, 1H, H_{акс}-13); 1.42 (м, 1H, H_{экв}-12); 1.44 (м, 1H, H_{экв}-14); 1.48 (м, 1H, H_{акс}-14); 1.60 (м, 1H, H_{акс}-12); 1.75 (уш.д., 1H, ² $J = 13.2$, H_{экв}-13); 1.82 (уш.д., 1H, ² $J = 12.6$, H_{анти}-8); 1.88 (м, 1H, H_{акс}-15); 1.94 (уш.д., 1H, ² $J = 12.6$, H_{син}-8); 2.01 (уш.д., 1H, ³ $J_{11-12акс} = 11.3$, H-11); 2.07 (м, 1H, H-9); 2.30 (уш.д., 1H, ² $J = 10.8$, H_{экзо}-17); 2.62 (уш.д., 1H, ² $J = 9.9$, H_{экв}-15); 2.76 (уш.д., 1H, ² $J = 10.8$, H_{эндо}-17); 2.86 (м, 1H, H-7); 3.70 (дд, 1H, ² $J = 15.3$, ³ $J_{10экзо-9} = 6.8$, H_{экзо}-10); 4.34 (уш.д., 1H, ² $J = 15.3$, H_{эндо}-10); 5.86 (д, 1H, ³ $J_{5-4} = 7.2$, H-5); 6.56 (д, 1H, ³ $J_{4-5} = 7.2$, H-4).

Метил-(9-нитро-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4H)-ил)ацетат (83). Получили из 0.35 г (1.34 ммоль) эфира **82** и 0.23 г NaNO₃ (2.68 ммоль) по методике для **80b**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:CH₃OH = 98:2). Получили 0.21 г продукта **83** с выходом 51%. $[\alpha]_D^{20} = -197.0$ (CHCl₃, c 0.59). $R_f = 0.5$ (EtOAc). Для C₁₄H₁₇N₃O₅ вычислено: C, 54.72%; H, 5.58%; N, 13.67%. Найдено C, 54.69%; H, 5.55%; N, 13.61%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 24.51 (C12); 27.47 (C5); 36.23 (C1); 51.12 (C6); 51.38 (C1"); 57.95 (C2"); 58.19 (C2); 58.44 (C4); 102.98 (C11); 134.40 (C9); 137.92 (C10); 155.24 (C8); 160.75 (C11a); 170.39 (C1'). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 29.10 (N3); 193.87 (N7); 366.80 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 1.89 (дтд, 1H, ² $J = 12.8$, ³ $J_{12анти-1} = 3.3$, ³ $J_{12анти-5} = 3.3$, ⁴ $J_{12анти-6эндо} = 1.2$, H_{анти}-12); 1.95 (дтт, 1H, ² $J = 12.8$, ³ $J_{12син-1} = 3.4$, ³ $J_{12син-5} = 3.4$, ⁴ $J_{12син-4эндо} = 1.7$, ⁴ $J_{12син-2эндо} = 1.7$, H_{син}-12); 2.54 (м, 1H, H-5); 2.86 (ддд, 1H, ² $J = 11.0$, ³ $J_{4экзо-5} = 2.2$, ⁴ $J_{4экзо-6экзо} = 1.2$, H_{экзо}-4); 2.94 (ддт, 1H, ² $J = 11.0$, ³ $J_{4эндо-5} = 3.4$, ⁴ $J_{4эндо-2эндо} = 1.7$, ⁴ $J_{4эндо-12син} = 1.7$, H_{эндо}-4); 2.94-2.98 (м, 2H, H_{экзо}-2, H_{эндо}-2); 3.16 (м, 1H, H-1); 3.17 (д, 1H, ³ $J = 16.8$, H_A-2'); 3.22 (д, 1H, ³ $J = 16.8$, H_B-2'); 3.63 (с, 3H, H-1"); 4.00 (ддд, 1H, ² $J = 15.5$, ³ $J_{6экзо-5} = 6.8$, ⁴ $J_{6экзо-4экзо} = 1.2$, H_{экзо}-6); 4.16 (дт, 1H, ² $J = 15.5$, ³ $J_{6эндо-5} = 1.2$, ⁴ $J_{6эндо-12анти} = 1.2$, H_{эндо}-6); 6.19 (д, 1H, ³ $J_{11-10} = 8.1$, H-11); 8.33 (д, 1H, ³ $J_{10-11} = 8.1$, H-10). ИК-спектр (пленка): 2949, 2810, 1738, 1675, 1551,

1507, 1471, 1426, 1345, 1318, 1304, 1287, 1193, 1178, 1157, 1124, 1097, 1041, 1015, 980, 923, 890, 807, 779, 773 cm^{-1} .

Метил(9-амино-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазопин-3(4H)-ил)ацетат (84). К раствору 0.32 г (1.95 ммоль) FeCl_3 в 6 мл ДМФА: H_2O (2:1), добавили 0.42 г (6.50 ммоль) цинковой пыли и прикапали раствор 0.20 г (0.65 ммоль) нитроэфира **83** в 1 мл ДМФА. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем реакционную массу отфильтровали в горячем виде и промыли горячей водой (1x5 мл), фильтрат нейтрализовали сухим Na_2CO_3 , экстрагировали хлороформом (5x10 мл), экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4 , упарили. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.13 г продукта **84** с выходом 70%. $[\alpha]_D^{20} = -48.0$ (CHCl_3 , c 0.29). $R_f = 0.3$ (EtOAc). Для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислено: С, 60.63%; Н, 6.91%; N, 15.15%. Найдено С, 60.65%; Н, 6.87%; N, 15.11%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.80 (C12); 27.87 (C5); 34.70 (C1); 50.13 (C6); 51.22 (C1'); 58.45 (C2'); 58.62 (C4); 59.58 (C2); 104.71 (C11); 113.57 (C10); 134.52 (C9); 138.46 (C11a); 158.20 (C8); 170.80 (C1'). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 28.75 (N3); 46.64 (NH_2); 170.56 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.77 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.85 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.41 (м, 1H, H-5); 2.78 (ддт, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.81 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.84 (дд, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.89 (м, 1H, H-1); 2.90 (ддт, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.14 (д, 1H, $^3J = 16.8$, $\text{H}_{\text{A-2'}}$); 3.20 (д, 1H, $^3J = 16.8$, $\text{H}_{\text{B-2'}}$); 3.63 (с, 3H, H-1"); 3.95 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.12 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.35 (уш.с, 2H, NH_2); 5.89 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.58 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10). ИК-спектр (пленка): 3325, 3053, 2937, 2809, 2593, 2513, 1733, 1694, 1641, 1634, 1591, 1532, 1455, 1418, 1359, 1344, 1316, 1295, 1270, 1252, 1194, 1174, 1166, 1158, 1112, 1085, 1048, 1022, 994, 970, 937, 807, 776, 732, 700 cm^{-1} .

3-Аллил-9-нитро-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazопин-8-он (85). К раствору 0.20 г (0.85 ммоль) 9-нитроцитизина **22** в 10 мл ацетона, добавили 0.29 г (2.13 ммоль) K_2CO_3 и 0.15 мл (1.70 ммоль) аллила бромистого, смесь кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.22 г

продукта **85** с выходом 93%. $[\alpha]_D^{20} = -230.0$ (CHCl₃, *c* 1.68). $R_f = 0.5$ (EtOAc). Для C₁₄H₁₇N₃O₃ вычислено: С, 61.08%; Н, 6.22%; N, 15.26%. Найдено С, 61.12%; Н, 6.19%; N, 15.21%. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ м.д.): 25.08 (C12); 27.51 (C5); 36.32 (C1); 51.26 (C6); 59.22 (C2); 59.48 (C4); 60.73 (C1'); 102.86 (C11); 117.82 (C3'); 134.35 (C9); 134.46 (C1'); 137.93 (C10); 155.29 (C8); 161.06 (C11a). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 36.57 (N3); 193.83 (N7); 366.84 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 1.85 (дтд, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12анти-1} = 3.3, ³J_{12анти-5} = 3.3, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.2, H_{анти-12}); 1.93 (дтт, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12син-1} = 3.4, ³J_{12син-5} = 3.4, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴J_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.31 (уш.д, 1H, ²J = 11.1, H_{экзо-4}); 2.38 (уш.д, 1H, ²J = 10.8, H_{экзо-2}); 2.53 (м, 1H, H-5); 2.87□2.90 (м, 2H, H-1'); 2.95□2.98 (м, 2H, H_{эндо-2}, H_{эндо-4}); 3.14 (м, 1H, H-1); 3.98 (ддд, 1H, ²J = 15.6, ³J_{бэкзо-5} = 6.8, ⁴J_{бэкзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо-6}); 4.13 (дт, 1H, ²J = 15.6, ³J_{бэндо-5} = 1.2, ⁴J_{бэндо-12анти} = 1.2, H_{эндо-6}); 5.04 (дкв., 1H, ³J_{3'цис-2'} = 17.1, ²J = 1.6, ⁴J_{3'цис-1'} = 1.6, H_{цис-3'}); 5.05 (дкв., 1H, ³J_{3'транс-2'} = 10.3, ²J = 1.6, ⁴J_{3'транс-1'} = 1.6, H_{транс-3'}); 5.57 (ддт, 1H, ³J_{2'-3'цис} = 17.1, ³J_{2'-3'транс} = 10.3, ³J_{2'-1'} = 6.2, H-2'); 6.16 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 8.1, H-11); 8.34 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 8.1, H-10). ИК-спектр (пленка): 3071, 2941, 2872, 2794, 2758, 1678, 1581, 1550, 1507, 1472, 1425, 1345, 1318, 1302, 1257, 1236, 1199, 1155, 1095, 1062, 1039, 1008, 996, 969, 932, 890, 806, 779, 738 см⁻¹.

3-Бензил-9-нитро-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазопин-8-он (86). Получили из 0.20 г (0.85 ммоль) **22** и 0.10 мл (0.85 ммоль) бензила бромистого по методике для **85**. Реакционную массу хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃). Получили 0.27 г продукта **86** с выходом 98%. $[\alpha]_D^{20} = -335.0$ (CHCl₃, *c* 0.52). $R_f = 0.6$ (EtOAc). Для C₁₈H₁₉N₃O₃ вычислено: С, 66.45%; Н, 5.89%; N, 12.91%. Найдено С, 66.42%; Н, 5.83%; N, 12.88%. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ м.д.): 25.14 (C12); 27.58 (C5); 36.37 (C1); 51.24 (C6); 59.05 (C2); 59.55 (C4); 61.88 (C1'); 102.86 (C11); 127.18 (C4"); 128.25 (C2"(6")); 128.30 (C3"(5")); 134.27 (C9); 137.41 (C1"); 137.88 (C10); 155.23 (C8); 160.94 (C11a). Спектр ЯМР ¹⁵N ЯМР (CDCl₃, δ м.д.): 193.79 (N7); 366.53 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H ЯМР (CDCl₃, δ м.д.): 1.86 (дтд, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12анти-1} = 3.3, ³J_{12анти-5} = 3.3, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.2, H_{анти-12}); 1.94 (дтт, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12син-1} = 3.4, ³J_{12син-5} = 3.4, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴J_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.39 (уш.д, 1H, ²J = 11.0, H_{экзо-4}); 2.41 (уш.д, 1H, ²J = 10.8, H_{экзо-2}); 2.51 (м, 1H, H-5); 2.91 (уш.д, 1H, ²J = 10.8, H_{эндо-2}); 2.95 (уш.д, 1H, ²J = 11.0, H_{эндо-4}); 3.10 (м, 1H, H-1); 3.41 (д, 1H, ²J = 13.6, H_{A-1'}); 3.45 (д, 1H, ²J = 13.6, H_{B-1'}); 3.98 (ддд, 1H, ²J = 15.6, ³J_{бэкзо-5} = 6.8, ⁴J_{бэкзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо-6}); 4.17 (дт, 1H, ²J = 15.6, ³J_{бэндо-5} = 1.2, ⁴J_{бэндо-12анти} = 1.2, H_{эндо-6}); 6.07 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 8.1, H-11); 6.98 (д, 2H, ³J = 7.1,

H-2"(6")); 7.19 (т, 1H, $^3J = 6.8$, H-4"); 7.20 (дд, 2H, $^3J = 7.1$, $^3J = 6.8$, H-3"(5")); 8.34 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 8.1$, H-10). ИК-спектр (пленка): 3115, 3065, 2917, 2911, 2877, 2794, 2765, 1673, 1548, 1495, 1472, 1452, 1442, 1426, 1356, 1342, 1315, 1299, 1286, 1250, 1234, 1187, 1158, 1094, 1061, 1036, 1010, 981, 922, 894, 805, 780, 745, 735, 700 cm^{-1} .

3-Аллил-9-амино-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (87). Получили по методике для **84** из 0.22 г (0.80 ммоль) нитропродукта **85**. Выделили 0.15 г продукта **87** с выходом 76%. $[\alpha]_D^{20} = -107.0$ (CHCl_3 , c 0.57). $R_f = 0.3$ (EtOAc). Для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ вычислено: C, 68.54%; H, 7.81%; N, 17.13%. Найдено C, 68.58%; H, 7.77%; N, 17.15%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.43 (C12); 27.94 (C5); 34.76 (C1); 50.17 (C6); 59.84 (C4); 60.84 (C1'); 61.08 (C2); 104.29 (C11); 113.32 (C10); 117.07 (C3'); 134.37 (C9); 135.18 (C2'); 138.74 (C11a); 158.23 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 36.64 (N3); 46.56 (NH_2); 170.27 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.73 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.84 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.21 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.22 (ддт, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.39 (м, 1H, H-5); 2.83 (дд, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.85 (дкв., 2H, $^3J_{1'-2'} = 6.2$, $^3J_{1'-2'} = 1.6$, H-1'); 2.86 (м, 1H, H-1); 2.93 (ддт, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.92 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.03 (уш.с, 2H, NH_2); 4.10 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.01 (дкв., 1H, $^3J_{3'\text{цис-2}'} = 17.8$, $^2J = 1.6$, $^4J_{3'\text{цис-1}'} = 1.6$, $\text{H}_{\text{цис-3}'}$); 5.01 (дкв., 1H, $^3J_{3'\text{транс-2}'} = 9.6$, $^2J = 1.6$, $^4J_{3'\text{транс-1}'} = 1.6$, $\text{H}_{\text{транс-3}'}$); 5.61 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 17.8$, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 9.6$, $^3J_{2'-1'} = 6.2$, H-2'); 5.86 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.56 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10). ИК-спектр (пленка): 3421, 3294, 3281, 3235, 3155, 3141, 3114, 3071, 3007, 2947, 2929, 2785, 2760, 2736, 2690, 2562, 2391, 1642, 1585, 1470, 1452, 1387, 1295, 1260, 1214, 1176, 1161, 1107, 1083, 1046, 1018, 933, 828, 777, 699 cm^{-1} .

9-Амино-3-бензил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (88). Получили по методике для **84** из 0.20 г (0.60 ммоль) нитропродукта **86**. Получили 0.14 г продукта **88** с выходом 75%. $[\alpha]_D^{20} = -120.0$ (CHCl_3 , c 0.34). $R_f = 0.4$ (EtOAc). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ вычислено: C, 73.19%; H, 7.17%; N, 14.23%. Найдено C, 73.22%; H, 7.14%; N, 14.19%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.48 (C12); 28.04 (C5); 34.79 (C1); 50.16 (C6); 59.87 (C4); 60.59 (C2); 62.16 (C1'); 104.45 (C11); 113.38 (C10); 126.86 (C4"); 128.16 (C3"(5")); 128.34 (C2"(6")); 134.36 (C9); 137.96 (C1"); 138.66 (C11a); 158.29 (C8).

Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 46.49 (NH_2); 170.35 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.76 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.87 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.28 (уш.д, 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.33 (уш.д, 1H, $^2J = 11.0$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.40 (м, 1H, H-5); 2.82 (уш.д, 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.86 (м, 1H, H-1); 2.93 (уш.д, 1H, $^2J = 11.0$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.41 (д, 1H, $^2J = 13.5$, $\text{H}_{\text{A-1}}$); 3.44 (д, 1H, $^2J = 13.5$, $\text{H}_{\text{B-1}}$); 3.93 (ддд, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.8$, $^4J_{\text{бэкзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.00 (уш.с, 2H, NH_2); 4.16 (дт, 1H, $^2J = 15.6$, $^3J_{\text{бэндо-5}} = 1.2$, $^4J_{\text{бэндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.82 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.3$, H-11); 6.58 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.3$, H-10); 7.01 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-2"(6")); 7.16 (т, 1H, $^3J = 6.7$, H-4"); 7.20 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 6.7$, H-3"(5")). ИК спектр (пленка): 3322, 3286, 3225, 3083, 3058, 3029, 2934, 2870, 2849, 2794, 2762, 2718, 1644, 1591, 1563, 1538, 1510, 1494, 1469, 1453, 1421, 1358, 1344, 1314, 1271, 1252, 1214, 1197, 1160, 1112, 1027, 981, 805, 734, 699 cm^{-1} .

9-Амино-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-3(4H)-карбоксамид (89). Получили по методике для **84** из 0.30 г (0.80 ммоль) нитропродукта **31**. Получили 0.18 г продукта **89** с выходом 70%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -279.0$ (CHCl_3 , c 0.13). $R_f = 0.2$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ вычислено: С, 66.65%; Н, 6.21%; N, 17.27%. Найдено С, 66.68%; Н, 6.17%; N, 17.23%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д, J Гц.): 87 (1H, уш.д, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.92 (1H, уш.д, $^2J = 12.8$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.39 (1H, м, H-5); 2.99 (1H, м, H-1); 3.08 (2H, м, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.82 (1H, уш.дд, $^2J = 15.6$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.8$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 3.89 (2H, уш.с, NH_2); 4.03 (1H, уш.д, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.25 (1H, уш.д, $^2J = 11.0$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.35 (1H, уш.д, $^2J = 15.6$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.95 (1H, д, $^3J_{11-10} = 7.3$, H-11); 6.60 (1H, д, $^3J_{10-11} = 7.3$, H-10); 6.95 (1H, т, $^3J = 6.7$, H-4"); 7.18 (2H, дд, $^3J = 7.5$, $^3J = 6.7$, H-3"(5")); 7.22 (2H, д, $^3J = 7.5$, H-2"(6")). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.31 (C-12); 27.28 (C-5); 33.97 (C-1); 49.41 (C-6); 50.76 (C-4); 52.23 (C-2); 105.72 (C-11); 114.86 (C-10); 120.37 (C-2"(6")); 122.99 (C-4"); 128.66 (C-3"(5")); 133.70 (C-9); 136.92 (C-11a); 139.01 (C-1"); 156.02 (C-1'); 158.20 (C-8). ИК спектр (пленка): 3323, 2998, 2938, 2864, 2360, 2341, 1974, 1786, 1754, 1725, 1642, 1594, 1535, 1501, 1468, 1443, 1403, 1383, 1344, 1288, 1263, 1237, 1176, 1024, 751, 694, 669, 425, 407 cm^{-1} .

9-Амино-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-3(4H)-карбоксогиоамид (90). Получили по методике для **84** из 0.27 г (0.70 ммоль) **45**. Получили 0.12 г продукта **90** с выходом 50%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -153.0$ (CHCl_3 , c 0.30). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ вычислено: С, 63.50%; Н, 5.92%; N, 16.4%; S, 9.42%.

Найдено С, 63.54%; Н, 5.89%; N, 16.43%; S, 9.39%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 27.65 (C12); 29.92 (C5); 36.03 (C1); 50.01 (C6); 54.96 (C4); 56.60 (C2); 108.45 (C11); 115.42 (C10); 125.92 (C4"); 126.44 (C2"(6")); 129.16 (C3"(5")); 136.33 (C11a); 136.77 (C9); 141.72 (C1"); 159.37 (C8); 184.35 (C1'). Спектр ЯМР ^{15}N (MeOD, δ м.д.): 44.98 (NH₂); 125.32 (N2'); 168.03 (N7). Спектр ЯМР ^1H (MeOD, δ м.д.): 2.03 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, H_{син-12}); 2.13 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, H_{анти-12}); 2.58 (м, 1H, H-5); 3.14 (м, 1H, H-1); 3.29 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, H_{экзо-4}); 3.37 (дд, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, H_{экзо-2}); 3.83 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.3$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, H_{экзо-6}); 4.56 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, H_{эндо-6}); 4.68 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-2}); 5.32 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, H_{эндо-4}); 6.16 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.3$, H-11); 6.69 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.3$, H-10); 6.95 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-2"(6")); 7.07 (т, 1H, $^3J = 6.7$, H-4"); 7.21 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 6.7$, H-3"(5")). ИК спектр (пленка): 3260, 3147, 3123, 3107, 3039, 2931, 2868, 1731, 1643, 1593, 1527, 1496, 1444, 1408, 1343, 1321, 1307, 1263, 1228, 1197, 1166, 1156, 1121, 1046, 761, 732, 700, 615 cm^{-1} .

1,3-Диметил-5-[[3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил)амино]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (92). Смесь 0.10 г (0.45 ммоль) амина **56** и 0.15 г (0.90 ммоль) 5-формил-*N,N*-диметилурацила **91** в бензоле кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу упарили, остаток растворили в 1 мл метанола, затем при охлаждении добавили 0.22 г (5.85 ммоль) NaBH₄ и перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 часа (контроль по ТСХ). Реакционную массу сконцентрировали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом (5x10 мл), экстракты объединяли и сушили над Na₂SO₄, упарили. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент EtOAc:гексан=1:2). Получили 0.1 г продукта **92** с выходом 60%. $[\alpha]_D^{20} = -23.0$ (CHCl₃, *c* 1.04). $R_f = 0.5$ (EtOAc). Для C₁₉H₂₅N₅O₃ вычислено: С, 61.44%; Н, 6.78%; N, 18.85%. Найдено С, 61.47%; Н, 6.74%; N, 18.82%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 25.97 (C12); 27.82 (C5); 27.85 (CH₃-N3"); 34.47 (C1); 37.06 (CH₃-N1"); 40.04 (C1'); 46.27 (C1"); 50.20 (C6); 62.00 (C4); 62.97 (C2); 105.26 (C11); 108.24 (C10); 110.01 (C5"); 135.39 (C9); 136.44 (C11a); 139.58 (C6"); 151.74 (C2"); 158.00 (C8); 163.16 (C4"). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl₃, δ м.д.): 29.87 (N3); 53.31 (N2'); 122.27 (N1"); 154.86 (N3"); 168.87 (N7). Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.74 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.84 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.14 (с, 3H, $\text{H-1}''$); 2.22-2.25 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.43 (м, 1H, H-5); 2.84 (ддт, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.90 (м, 1H, H-1); 2.95 (ддт, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.36 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N1}''$); 3.37 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N3}''$); 3.95 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.12 (с, 2H, $\text{H-1}'$); 4.14 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.47 (уш.с, 1H, NH); 5.95 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.19 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.15 (с, 1H, $\text{H-6}''$). ИК спектр (пленка): 3325, 3053, 2935, 2841, 2780, 2740, 2711, 2283, 1701, 1663, 1640, 1591, 1565, 1554, 1483, 1458, 1374, 1342, 1274, 1255, 1209, 1183, 1150, 1089, 1041, 1000, 970, 936, 800, 732, 699 cm^{-1} .

Метил[9-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метил]амино]8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-ил]ацетат (93). Получили по методике для **92** из 0.10 г (0.36 ммоль) амина **84**. Получили 0.06 г продукта **93** с выходом 40%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.0$ (CHCl_3 , c 0.37). $R_f = 0.5$ (EtOAc). Для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ вычислено: C, 58.73%; H, 6.34%; N, 16.31%. Найдено C, 58.71%; H, 6.36%; N, 16.28%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.93 (C12); 27.86 (C5); 27.88 ($\text{CH}_3\text{-N3}''$); 34.61 (C1); 37.05 ($\text{CH}_3\text{-N1}''$); 40.08 (C1'); 50.22 (C6); 51.24 (OCH3); 58.47 (C2''); 58.71 (C4); 59.68 (C2); 105.05 (C11); 108.31 (C10); 110.01 (C5''); 135.29 (C9); 136.69 (C11a); 139.58 (C6''); 151.74 (C2''); 157.96 (C8); 163.17 (C4''); 170.72 (C1'''). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 29.07 (N3); 52.98 (N2'); 122.14 (N1''); 154.88 (N3''); 168.88 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.79 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.86 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.79 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.80 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.83 (дд, 1H, $^2J = 10.5$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.89 (м, 1H, H-1); 2.91 (уш.д, 1H, $^2J = 10.9$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.14 (д, 1H, $^2J = 16.8$, $\text{H}_A\text{-2}''$); 3.20 (д, 1H, $^2J = 16.8$, $\text{H}_B\text{-2}''$); 3.36 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N1}''$); 3.37 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N3}''$); 3.63 (с, 3H, OCH3); 3.97 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.12 (с, 2H, $\text{H-1}'$); 4.14 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.29 (уш.с, 1H, $\text{H-2}'$); 5.94 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.20 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.14 (уш.с, 1H, $\text{H-6}''$). ИК спектр (пленка): 3362, 3337, 3055, 2938, 2848, 2812, 2609, 1735, 1698, 1663, 1639, 1590, 1565, 1552, 1483, 1454, 1434, 1454, 1344, 1318, 1293, 1254, 1188, 1166, 1158, 1084, 1048, 1022, 969, 934, 799, 732, 701 cm^{-1} .

5-[[3-Аллил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-9-ил)амино]метил]-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (94).

Получили по методике для **92** из 0.10 г (0.40 ммоль) амина **87**. Получили 0.12 г продукта **94** с выходом 77%. $[\alpha]_D^{20} = -41.0$ (CHCl₃, *c* 0.54). $R_f = 0.4$ (EtOAc). Для C₂₁H₂₇N₅O₃ вычислено: С, 63.46%; Н, 6.85%; N, 17.62%. Найдено С, 63.43%; Н, 6.81%; N, 17.58%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 26.51 (C12); 27.85 (CH₃-N3"); 27.94 (C5); 34.66 (C1); 37.05 (CH₃-N1"); 40.10 (C1'); 50.33 (C6); 59.84 (C4); 60.88 (C2); 61.09 (C1"); 104.86 (C11); 108.34 (C10); 110.03 (C5"); 117.14 (C3"); 135.07 (C2"); 135.14 (C9); 137.05 (C11a); 139.55 (C6"); 151.72 (C2"); 157.98 (C8); 163.16 (C4"). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 36.88 (N3); 52.79 (N2'); 122.07 (N1"); 154.86 (N3"); 168.99 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 1.75 (дтд, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12анти-1} = 3.3, ³J_{12анти-5} = 3.3, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.2, H_{анти-12}); 1.86 (дтт, 1H, ²J = 12.8, ³J_{12син-1} = 3.4, ³J_{12син-5} = 3.4, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.7, ⁴J_{12син-2эндо} = 1.7, H_{син-12}); 2.23-2.25 (м, 2H, H_{экзо-4}, H_{экзо-2}); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.85 (уш.д, 1H, ²J = 10.8, H_{эндо-2}); 2.87 (м, 2H, H-1"); 2.89 (м, 1H, H-1); 2.96 (уш.д, 1H, ²J = 11.2, H_{эндо-4}); 3.36 (с, 3H, CH₃-N1"); 3.37 (с, 3H, CH₃-N3"); 3.94 (ддд, 1H, ²J = 15.1, ³J_{6экзо-5} = 6.8, ⁴J_{6экзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо-6}); 4.11 (дт, 1H, ²J = 15.1, ³J_{6эндо-5} = 1.2, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.2, H_{эндо-6}); 4.13 (с, 2H, H-1'); 5.01 (дкв., 1H, ³J_{3"цис-2"} = 17.8, ²J = 1.6, ⁴J_{3"цис-1"} = 1.6, H_{цис-3"}); 5.02 (дкв., 1H, ³J_{3"транс-2"} = 9.6, ²J = 1.6, ⁴J_{3"транс-1"} = 1.6, H_{транс-3"}); 5.22 (уш.с, 1H, H-2'); 5.62 (ддт, 1H, ³J_{2"-3"цис} = 17.8, ³J_{2"-3"транс} = 9.6, ³J_{2"-1"} = 6.2, H-2"); 5.93 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.4, H-11); 6.20 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.4, H-10); 7.14 (уш.с, 1H, H-6"). ИК спектр (пленка): 3356, 3336, 3054, 2936, 2789, 2755, 2606, 2421, 1703, 1694, 1668, 1661, 1639, 1634, 1591, 1464, 1455, 1447, 1418, 1344, 1323, 1289, 1256, 1199, 1182, 1162, 1141, 1113, 1084, 1046, 999, 922, 799, 777, 757, 733, 701, 613, 529 см⁻¹.

5-[[3-Бензил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5] диазоцин-9-ил)амино]метил]-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (95).

Получили по методике для **92** из 0.10 г (0.34 ммоль) амина **88**. Получили 0.10 г продукта **95** с выходом 77%. $[\alpha]_D^{20} = -92.0$ (CHCl₃, *c* 1.68). $R_f = 0.5$ (EtOAc). Для C₂₅H₂₉N₅O₃ вычислено: С, 67.09%; Н, 6.53%; N, 15.65%. Найдено С, 67.12%; Н, 6.49%; N, 15.63%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 26.56 (C12); 27.86 (CH₃-N3"); 28.04 (C5); 34.68 (C1); 37.07 (CH₃-N1"); 40.18 (C1'); 50.34 (C6); 59.81 (C4); 60.63 (C2); 62.03 (C1"); 105.04 (C11); 108.34 (C10); 110.09 (C5"); 126.84 (C4"); 128.08 (C3""(5"")); 128.23 (C2""(6"")); 135.17 (C9); 136.99 (C11a); 138.05 (C1"); 139.51 (C6"); 151.71 (C2"); 157.97 (C8); 163.17 (C4"). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 52.79 (N2'); 122.01 (N1"); 154.78 (N3"); 169.10 (N7).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.78 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.88 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.28 (дд, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.33 (ддд, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.41 (м, 1H, H-5); 2.82 (ддт, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.88 (м, 1H, H-1); 2.93 (ддт, 1H, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.35 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N1''}$); 3.38 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N3''}$); 3.43 (с, 2H, H-1'''); 3.94 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.16 (с, 2H, H-1'); 4.17 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.31 (уш.с, 2H, H-2'); 5.89 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.23 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 6.97-7.00 (м, 2H, H-2''''(6'''')); 7.15-7.18 (м, 4H, H-3''''(5''''), H-4''', H-6''). ИК спектр (пленка): 3390, 3336, 3260, 3058, 3026, 2936, 2848, 2795, 2762, 1701, 1663, 1640, 1591, 1565, 1550, 1456, 1419, 1368, 1343, 1316, 1283, 1252, 1210, 1161, 1148, 1085, 1058, 1045, 936, 913, 803, 776, 756, 735, 699, 615 cm^{-1} .

9-[(1,3-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропримидин-5-ил)метиламино]-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2a][1,5]диазоцин-3(4H)-карбоксамид (96). Получили по методике для **92** из 0.1 г (0.32 ммоль) амина **89**. Получили 0.09 г продукта **96** с выходом 60%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82.0$ (CHCl_3 , c 0.41). $R_f = 0.5$ (EtOAc). Для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$ вычислено: C, 63.01%; H, 5.92%; N, 17.64%. Найдено C, 63.13%; H, 5.86%; N, 17.61%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.48 (C12); 27.37 (C5); 27.84 ($\text{CH}_3\text{-N3''}$); 33.81 (C1); 36.96 ($\text{CH}_3\text{-N1''}$); 39.97 (C1'); 49.43 (C6); 50.68 (C4); 52.17 (C2); 106.29 (C11); 108.29 (C10); 109.57 (C5''); 120.25 ($C_{\text{орто}}$); 122.92 ($C_{\text{пара}}$); 128.57 ($C_{\text{мета}}$); 134.17 (C11a); 135.82 (C9); 139.10 ($C_{\text{инсо}}$); 139.99 (C6''); 151.60 (C2''); 156.04 (C1'''); 157.87 (C8); 163.18 (C4''). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 36.88 (N3); 52.79 (N2'); 122.07 (N1''); 154.86 (N3''); 168.99 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.90 (дтд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.94 (дтт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.39 (м, 1H, H-5); 3.00 (м, 1H, H-1); 3.06 (дд, 1H, $^2J = 11.6$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.09 (ддд, 1H, $^2J = 12.2$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.20 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N1''}$); 3.32 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N3''}$); 3.84 (ддд, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 3.99 (д, $^2J = 16.4$, $\text{H}_A\text{-1'}$); 4.04 (д, $^2J = 16.4$, $\text{H}_B\text{-1'}$); 4.04 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.24 (уш.д, 1H, $^2J = 12.2$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 4.36 (дт, 1H, $^2J = 15.1$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.26 (уш.с, 1H, H-2'); 6.02 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.18 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 6.93 (т, $^3J = 6.7$, $\text{H}_{\text{пара-Ph}}$); 7.13-7.18

(м, 4H, H_{орто}-Ph, H_{мета}-Ph). ИК спектр (пленка): 3336, 3193, 3126, 3055, 2978, 2930, 2855, 1734, 1700, 1662, 1639, 1594, 1558, 1533, 1500, 1486, 1443, 1398, 1373, 1344, 1308, 1262, 1236, 1209, 1179, 1165, 116, 1079, 1046, 1012, 996, 929, 912, 806, 754, 733, 695 см⁻¹.

9-[(1,3-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метил]амино}-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (97). Получили по методике для **92** из 0.10 г (0.30 ммоль) амина **90**. Получили 0.09 г продукта **97** с выходом 64%. $[\alpha]_D^{20} = -109.0$ (CHCl₃, *c* 0.62). R_f = 0.5 (EtOAc). Для C₂₅H₂₈N₆O₃S вычислено: С, 60.96%; Н, 5.73%; N, 17.06%; S, 6.51%. Найдено С, 60.92%; Н, 5.71%; N, 17.08%; S, 6.49%. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ м.д.): 27.21 (C12); 27.86 (CH₃-N3"); 28.49 (C5); 34.69 (C1); 37.12 (CH₃-N1"); 39.69 (C1'); 48.99 (C6); 54.46 (C4); 56.76 (C2); 107.52 (C11); 108.52 (C10); 109.27 (C5"); 124.58 (C_{орто}); 125.32 (C_{пара}); 128.72 (C_{мета}); 132.82 (C11a); 135.94 (C9); 139.91 (C6"); 140.27 (C_{unco}); 151.71 (C2"); 157.82 (C8); 163.33 (C4"); 184.30 (C1"). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 54.98 (N2'); 123.08 (N1"); 125.09 (N2"); 154.88 (N3"); 164.82 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.02-2.06 (м, 2H, H_{анти}-12, H_{син}-12); 2.54 (м, 1H, H-5); 3.12 (м, 1H, H-1); 3.20 (с 3H, CH₃-N1"); 3.28 (дд, 1H, ²J = 12.2, ³J_{2экзо-1} = 2.4, H_{экзо}-2); 3.30 (ддд, 1H, ²J = 13.3, ³J_{4экзо-5} = 2.2, ⁴J_{4экзо-6экзо} = 1.2, H_{экзо} -4); 3.35 (с, 3H, CH₃-N3"); 3.82 (ддд, 1H, ²J = 15.1, ³J_{6экзо-5} = 6.8, ⁴J_{6экзо-4экзо} = 1.2, H_{экзо} -6); 4.11 (д, ²J = 16.4, H_A-1'); 4.16 (д, ²J = 16.4, H_B-1'); 4.62 (дт, 1H, ²J = 15.1, ³J_{бэндо-5} = 1.2, ⁴J_{бэндо-12анти} = 1.2, H_{эндо}-6); 4.84 (уш.д, 1H, ²J = 12.2, H_{эндо}-2); 4.93 (уш.д, 1H, ²J = 13.3, H_{эндо}-4); 6.12 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.4, H-11); 6.21 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.4, H-10); 7.00 (д, 2H, ³J = 7.6, H_{орто}-Ph); 7.03 (с, 1H, H-6"); 7.09 (т, ³J = 6.7, H_{пара}-Ph); 7.23 (дд, 2H, ³J = 7.6, ³J = 6.7, H_{мета}-Ph). ИК спектр (пленка): 3324, 3255, 3052, 2917, 2848, 2528, 1696, 1662, 1640, 1591, 1559, 1549, 1525, 1522, 1487, 1473, 1462, 1457, 1419, 1405, 1363, 1345, 1308, 1260, 1230, 1207, 1174, 115, 1088, 1063, 1046, 1003, 965, 912, 767, 757, 732, 700, 616 см⁻¹.

1,3-Диметил-5-[(2-оксо-3,4,5,6-тетрагидрооксоспартеин-3-ил)амино]метил} пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (98). Получили по методике для **92** из 0.10 г (0.38 ммоль) аминотермопсина **81**. Получили 0.08 г продукта **98** с выходом 50%. $[\alpha]_D^{20} = -12.0$ (CHCl₃, *c* 0.40). R_f = 0.5 (EtOAc). Для C₂₂H₂₉N₅O₃ вычислено: С, 64.21%; Н, 7.10%; N, 17.02%. Найдено С, 64.18%; Н, 7.12%; N, 17.06%. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ м.д.): 24.36 (C13); 25.16 (C14); 27.85 (CH₃-N3"); 28.28 (C8); 29.76 (C12); 32.85 (C9); 34.45 (C7); 37.06 (CH₃-N1"); 40.04 (C1'); 45.16 (C10); 56.29 (C15); 63.75 (C17); 66.10 (C11); 105.15 (C5);

108.36 (C4); 110.05 (C5"); 135.34 (C3); 136.75 (C6); 139.62 (C6"); 151.73 (C2"); 158.00 (C2); 163.16 (C4"). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 52.95 (N2'); 122.01 (N1"); 154.57 (N3"); 167.94 (N1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.25-1.33 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-13}}$); 1.42-1.47 (м, 2H, $\text{H}_{\text{экв-12}}$, $\text{H}_{\text{экв-14}}$); 1.49-1.54 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-14}}$); 1.58-1.66 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-12}}$); 1.77 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, $\text{H}_{\text{экв-13}}$); 1.84 (уш.д., 1H, $^2J = 12.6$, $\text{H}_{\text{анти-8}}$); 1.87-1.92 (м, 1H, $\text{H}_{\text{акс-15}}$); 1.95 (уш.д., 1H, $^2J = 12.6$, $\text{H}_{\text{син-8}}$); 2.04 (уш.д., 1H, $^3J_{11-12\text{акс}} = 11.3$, H-11); 2.09 (м, 1H, H-9); 2.31 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{экзо-17}}$); 2.65 (уш.д., 1H, $^2J = 9.9$, $\text{H}_{\text{экв-15}}$); 2.80 (уш.д., 1H, $^2J = 10.8$, $\text{H}_{\text{эндо-17}}$); 2.88 (м, 1H, H-7); 3.37 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N1''}$); 3.37 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N3''}$); 3.72 (дд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.8$, $\text{H}_{\text{экзо-10}}$); 4.12 (с, 2H, H-1'); 4.35 (д, 1H, $^2J = 15.3$, $\text{H}_{\text{эндо-10}}$); 5.93 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 7.3$, H-5); 6.19 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 7.3$, H-4); 7.17 (с, 1H, H-6"). ИК спектр (пленка): 336, 3201, 3052, 2933, 2857, 2797, 2762, 2742, 1699, 1662, 1640, 1591, 1566, 1553, 1448, 1422, 1393, 1374, 1272, 1255, 1210, 1163, 1112, 732 cm^{-1} .

(1R,5S)-3-[(2E)-3-(1H-Имидазол-4-ил)проп-2-еноил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8-он (102). К раствору 0.23 г (0.97 ммоль) ВОС-защищенной урокановой кислоты **100** в 10 мл диоксана при перемешивании добавили 0.10 г (1.05 ммоль) гидроксисукцинимид и 0.20 г (1.05 ммоль) *N,N*-дидицилогексилкарбодиимида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавили 0.20 г (1.05 ммоль) цитизина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре еще в течение 24 часов. По окончании реакции реакционную массу отфильтровали, осадок промыли бензолом (5x10 мл), экстракты объединили, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.36 г продукта **102** с выходом 80%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -328.0$ (CHCl_3 , c 3.77). $R_f = 0.2$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+ 100$. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, δ м.д., 90°C): 25.68 (C12); 27.37 (C5); 34.46 (C1); 48.53 (C6); 49.26 (C4); 50.76 (C2); 104.41 (C11); 113.72 (C2'); 115.98 (C9); 122.73 (C5"); 132.45 (C1'); 134.37 (C4"); 136.94 (C2"); 138.52 (C10); 149.72 (C11a); 162.15 (C8); 165.71 (C2'). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, δ м.д., J Гц, 90°C): 1.94 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.00 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.48 (м, 1H, H-5); 3.10 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.14 (м, 1H, H-1); 3.21 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.69 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 3.92 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.28 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.46 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 6.11 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.13 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 8.6$, H-9); 6.72 (д, 1H, $^3J_{2-1} = 15.1$, H-2'); 7.15 (д, 1H, $^3J_{1-2} = 15.1$, H-1'); 7.22 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 8.6$, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.26 (уш.с, 1H,

H-5"); 7.64 (уш.с, 1H, H-2"); 8.20 (уш.с, 1H, H-1"). ИК спектр (ваз. масло): 1655, 1643, 1600, 1575, 1545, 1465, 1457, 1425, 1377, 1346, 1262, 1223, 1182, 1155, 1145, 1095, 1076, 976, 800, 738, 721, 657, 622, 569, 541 cm^{-1} .

(1R,5S)-3-[(2E)-3-(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-еноил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (103). Получили по методике для **102** из 0.20 г (1.05 ммоль) цитизина **1** и 0.15 г (0.90 ммоль) *N*-метилурокановой кислоты **101**. Выделили 0.30 г продукта **103** с выходом 90%. $[\alpha]_D^{20} = -383.0$ (CHCl_3 , *c* 1.23). $R_f = 0.45$ (EtOAc). Масс-спектр ХИАД, *m/z*, $I_{\text{отн.}}$ (%): 325 $[\text{M}+\text{H}]^+ 100$. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.30 (C12); 27.74 (C5); 33.87 (C6"); 34.94 (C1); 48.71 (C4); 48.84 (C6); 52.39 (C2); 105.75 (C11); 114.75 (C2'); 117.38 (C9); 122.50 (C5"); 133.34 (C1'); 137.94 (C4"); 138.54 (C2"); 138.86 (C10); 148.44 (C11a); 163.38 (C8); 166.64 (C3'). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., *J* Гц): 2.04 (м, 2H, H-12); 2.56 (м, 1H, H-5); 2.97 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.12 (м, 1H, H-1); 3.39 (м, 1H, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.86 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.14 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.34 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.84 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 6.12 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.38 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 8.6$, H-9); 6.99 (м, 1H, H-2'); 7.01 (с, 1H, H-5"); 7.26 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 8.6$, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.28 (м, 1H, H-1'); 6.99 (м, 1H, H-2'). ИК спектр (ваз. масло): 3487, 1645, 1577, 1547, 1502, 1460, 1451, 1430, 1377, 1348, 1272, 1228, 1213, 1185, 1150, 1097, 1075, 982, 826, 795, 743, 628, 567 cm^{-1} .

(1R,5S)-9-Бром-3-[(2E)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-еноил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (104). Получили по методике для **102** из 0.20 г (0.70 ммоль) 9-бромцитизина и 0.09 г (0.64 ммоль) **101**. Выделили 0.16 г продукта **104** с выходом 54%. $[\alpha]_D^{20} = -225.0$ (CHCl_3 , *c* 0.90). $R_f = 0.25$ (EtOAc). Масс-спектр ХИАД, *m/z*, $I_{\text{отн.}}$ (%): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+ 100$. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD, δ м.д.): 26.28 (C12); 27.99 (C5); 34.20 (C6"); 35.13 (C1); 47.11 (C4); 50.71 (C6); 52.52 (C2); 107.26 (C11); 112.44 (C9); 115.10 (C2'); 123.63 (C5"); 133.68 (C1'); 137.09 (C4"); 139.12 (C2"); 141.95 (C10); 149.32 (C11a); 160.23 (C8); 163.18 (C3'). Спектр ЯМР ^1H (MeOD, δ м.д., *J* Гц): 2.08 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.14 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.63 (м, 1H, H-5); 3.04 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.48 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.65 (м, 1H, H-1); 3.77 (с, 3H, H-6"); 3.88 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.19 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 4.40 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 4.87 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 6.21 (м, 1H, H-11); 6.79 (м, 1H, H-2'); 7.16 (м, 1H, H-1'); 7.23 (с, 1H, H-5"); 7.72 (с, 1H, H-2"); 7.77 (м, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 1645, 1583, 1524, 1467, 1417, 1377, 1348, 1305,

1265, 1211, 1180, 1152, 1088, 1047, 976, 919, 838, 723, 545 cm^{-1} .

Трет-бутил 4-[(1E)-3-(1R,5S)-9-бром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-3(4H)-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-1H-имидазол-1-карбоксилат (105). Получили по методике для **102** из 0.15 г (0.64 ммоль) **100** и 0.20 г (0.70 ммоль) 9-бромцитизина. Получили 0.30 г продукта **105** с выходом 91%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -179.7$ (DMSO, c 3.87). $R_f = 0.3$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- δ_6 , δ м.д., 90°C): 25.36 (C12); 27.13 (C5); 27.37 (C8"); 34.44 (C1); 49.37 (C4); 50.12 (C6); 50.70 (C2); 84.96 (C7"); 105.37 (C11); 114.16 (C2'); 117.52 (C9); 122.27 (C5"); 132.28 (C1'); 134.28 (C4"); 136.99 (C2"); 140.95 (C10); 146.45 (C6"); 149.85 (C11a); 158.60 (C8); 166.02 (C3'). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- δ_6 , δ м.д., J Гц, 90°C): 1.59 (с, 9H, H-8"); 1.96 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, H_{син}-12); 2.05 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, H_{анти}-12); 2.54 (м, 1H, H-5); 3.14 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, H_{экзо}-4); 3.21 (м, 1H, H-1); 3.25 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, H_{экзо}-2); 3.79 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, H_{экзо}-6); 4.01 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, H_{эндо}-6); 4.30 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, H_{эндо}-2); 4.49 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, H_{эндо}-4); 6.17 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.77 (д, 1H, $^3J_{2-1} = 15.1$, H-2'); 7.15 (д, 1H, $^3J_{1-2} = 15.1$, H-1'); 7.32 (с, 1H, H-5"); 7.68 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.74 (с, 1H, H-2"). ИК-спектр (пленка): 1710, 1646, 1581, 1576, 1538, 1462, 1362, 1327, 1302, 1262, 1219, 1182, 1151, 1105, 1077, 1021, 998, 916, 840, 815, 715, 656, 598 cm^{-1} .

(1R,5S)-9,11-Дибром-3-[(2E)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-еноил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8-он (106). Получили по методике для **102** из 0.20 г (0.55 ммоль) 9,11-дибромцитизина и 0.08 г (0.50 ммоль) **101**. Выделили 0.14 г продукта **106** с выходом 52%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130.0$ (CHCl_3 , c 0.95). $R_f = 0.3$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д. 26.35 (C12); 27.65 (C5); 34.30 (C1); 34.59 (C6"); 45.94 (C2); 51.30 (C6); 51.42 (C4); 98.38 (C11); 113.29 (C9); 116.81 (C2'); 122.72 (C5"); 131.24 (C1'); 135.99 (C4"); 138.66 (C2"); 143.92 (C10); 145.70 (C11a); 158.67 (C8); 165.98 (C3'). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 2.01 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, H_{син}-12); 2.10 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, H_{анти}-12); 2.56 (м, 1H, H-5); 2.91 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, H_{экзо}-2); 3.41 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, H_{экзо}-4); 3.56 (м, 1H, H-1); 3.76 (с, 3H, H-6"); 3.91 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, H_{экзо}-6); 4.22 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, H_{эндо}-6); 4.71 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, H_{эндо}-4); 4.96 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, H_{эндо}-2); 7.06 (уш.с, 1H, H-5"); 7.23 (м, 1H, H-1'); 7.31 (м, 1H, H-2'); 7.83 (уш.с, 1H, H-10); 7.99 (м, 1H,

H-2"). ИК спектр (ваз. масло): 1706, 1646, 1602, 1569, 1517, 1464, 1377, 1305, 1266, 1213, 1178, 1142, 1089, 975, 923, 845, 758, 722, 705, 661, 620 cm^{-1} .

Трет-бутил 4-[(1E)-3-(1R,5S)-(9,11-дибром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-3(4H)-ил)-3-оксорпроп-1-ен-1-ил]-1H-имидазол-1-карбоксилат (107). Получили по методике для **102** из 0.12 г (0.50 ммоль) **100** и 0.20 г (0.55 ммоль) 9,11-дибромцитизина. Получили 0.29 г продукта **107** с выходом 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -128.0$ (CHCl_3 , c 1.57). $R_f = 0.44$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 569 $[\text{M}+\text{H}]^+ 100$. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., 90°C): 25.45 (C12); 27.27 (C5); 27.56 (C8"); 34.54 (C1); 47.19 (C2); 49.20 (C4); 51.30 (C6); 86.31 (C7"); 97.13 (C11); 111.28 (C9); 115.63 (C2'); 120.05 (C5"); 132.48 (C1'); 134.34 (C4"); 137.50 (C2"); 143.28 (C10); 146.50 (C11a); 146.60 (C6"); 157.82 (C8); 166.09 (C3'). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J Гц, 90°C): 1.59 (s, 9H, H-8"); 2.00 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син}}-12$); 2.11 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти}}-12$); 2.53 (м, 1H, H-5); 3.18 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо}}-4$); 3.19 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо}}-2$); 3.47 (м, 1H, H-1); 3.82 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо}}-6$); 4.03 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо}}-6$); 4.46 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо}}-2$); 4.46 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо}}-4$); 6.77 (д, 1H, $^3J_{2'-1} = 15.1$, H-2'); 7.13 (д, 1H, $^3J_{1'-2'} = 15.1$, H-1'); 7.31 (уш.с, 1H, H-5"); 7.74 (уш.с, 1H, H-2"); 7.88 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 1756, 1652, 1645, 1606, 1569, 1517, 1464, 1456, 1378, 1334, 1303, 1257, 1217, 1178, 1150, 1106, 1088, 1012, 974, 923, 843, 770, 722 cm^{-1} .

(1R,5S)-11-Хлор-3-[(2E)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-еноил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (108). Получили по методике для **102** из 0.20 г (0.89 ммоль) 11-хлорцитизина и 0.12 г (0.80 ммоль) **101**. Выделили 0.15 г продукта **108** с выходом 49%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -163.0$ (CHCl_3 , c 0.68). $R_f = 0.38$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+ 100$. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 26.15 (C12); 27.34 (C5); 31.54 (C1); 33.68 (C6"); 47.13 (C2); 49.75 (C6); 51.48 (C4); 111.16 (C11); 113.87 (C2'); 117.98 (C9); 122.57 (C5"); 134.20 (C1'); 138.33 (C4"); 138.83 (C2"); 140.20 (C10); 144.45 (C11a); 162.01 (C8); 166.79 (C3'). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 2.01 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син}}-12$); 2.10 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти}}-12$); 2.56 (м, 1H, H-5); 2.94 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо}}-2$); 3.18 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо}}-4$); 3.60 (м, 1H, H-1); 3.68 (s, 3H, H-6"); 3.85 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо}}-6$); 4.11 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо}}-6$); 4.38 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо}}-4$); 4.90 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо}}-2$); 6.38 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.6$, H-9); 6.76 (д, 1H, $^3J_{2'-1} = 15.1$, H-2'); 7.00 (с, 1H, H-5"); 7.30 (д, 1H, $^3J_{10-9}$

= 9.6, H-10); 7.35 (д, 1H, $^3J_{1'2} = 15.1$, H-1'); 7.49 (с, 1H, H-2"). ИК спектр (ваз. масло): 1652, 1602, 1569, 1528, 1498, 1377, 1344, 1316, 1264, 1209, 1179, 1156, 1120, 1089, 1074, 1046, 976, 925, 825, 743, 618 cm^{-1} .

Трет-бутил 4-[(1E)-3-[(1R,5S)-11-хлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-1H-имидазол-1-карбоксилат (109). Получили по методике для **102** из 0.19 г (0.80 ммоль) **100** и 0.20 г (0.89 ммоль) 11-хлорцитизина. Получили 0.29 г продукта **109** с выходом 72%. $[\alpha]_D^{20} = -172.0$ (CHCl_3 , c 1.13). $R_f = 0.4$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., 90°C): 25.53 (C12); 27.07 (C5); 27.56 (C8"); 32.01 (C1); 47.19 (C2); 49.20 (C4); 49.53 (C6); 85.99 (C7"); 109.18 (C11); 115.48 (C2'); 117.16 (C9); 120.01 (C5"); 132.51 (C1'); 134.29 (C4"); 137.47 (C2"); 139.52 (C10); 145.42 (C11a); 146.48 (C6'); 160.89 (C8); 165.76 (C3'). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J Гц, 90°C): 1.59 (s, 9H, H-8"); 1.97 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син}}-12$); 2.08 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти}}-12$); 2.50 (м, 1H, H-5); 3.15 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо}}-4$); 3.16 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо}}-2$); 3.48 (м, 1H, H-1); 3.72 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо}}-6$); 3.96 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо}}-6$); 4.43 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо}}-2$); 4.45 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо}}-4$); 6.22 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.6$, H-9); 6.76 (д, 1H, $^3J_{2'1'} = 15.1$, H-2'); 7.14 (д, 1H, $^3J_{1'2} = 15.1$, H-1'); 7.29 (уш.с, 1H, H-5"); 7.30 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.6$, H-10); 7.71 (уш.с, 1H, H-2"). ИК спектр (ваз. масло): 1747, 1660, 1645, 1599, 1574, 1528, 1457, 1432, 1388, 1375, 1363, 1278, 1261, 1236, 1228, 1159, 1130, 1098, 1016, 979, 834, 772, 726, 689, 629 cm^{-1} .

(1R,5S)-9,11-Дихлор-3-[(2E)-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)проп-2-еноил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8-он (110). Получили по методике для **102** из 0.20 г (0.76 ммоль) 9,11-дихлорцитизина и 0.10 г (0.69 ммоль) **101**. Выделили 0.25 г продукта **110** с выходом 83%. $[\alpha]_D^{20} = -65.0$ (CHCl_3 , c 1.55). $R_f = 0.25$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.68 (C12); 26.92 (C5); 31.51 (C1); 33.98 (C6"); 47.23 (C2); 49.33 (C4); 51.22 (C6); 109.08 (C11); 115.16 (C2'); 122.50 (C9); 123.10 (C5"); 132.74 (C1'); 136.92 (C4"); 138.03 (C2"); 139.78 (C10); 143.99 (C11a); 157.87 (C8); 165.50 (C3'). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.95 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син}}-12$); 2.15 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти}}-12$); 2.53 (м, 1H, H-5); 2.89 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо}}-2$); 3.32 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо}}-4$); 3.51 (м, 1H, H-1); 3.75 (s, 3H, H-6"); 3.91 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо}}-6$); 4.06 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо}}-6$); 4.18 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо}}-4$); 4.70 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо}}-2$); 6.85

(д, 1H, $^3J_{2'-1} = 15.1$, H-2'); 7.10 (уш.с, 1H, H-5"); 7.19 (д, 1H, $^3J_{1'-2} = 15.1$, H-1'); 7.57 (уш.с, 1H, H-2"); 7.62 (с, 1H, H-10). ИК спектр (пленка): 1780, 1699, 1652, 1645, 1578, 1530, 1436, 1357, 1304, 1264, 1218, 1180, 1150, 1077, 1027, 984, 816, 758, 658 cm^{-1} .

Трет-бутил 4-[(1R,5S)-9,11-дихлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-3(4H)-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-1H-имидазол-1-карбоксилат (111). Получили по методике для **102** из 0.16 г (0.69 ммоль) **100** и 0.20 г (0.76 ммоль) 9,11-дихлорцитизина. Получили 0.36 г продукта **111** с выходом 96%. $[\alpha]_D^{20} = -132.0$ (CHCl_3 , c 0.7). $R_f = 0.4$ (ацетон). Масс-спектр ХИАД, m/z , $I_{\text{отн.}}$ (%): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 100. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., 90°C): 25.29 (C12); 27.06 (C5); 27.55 (C8"); 32.02 (C1); 47.19 (C2); 49.15 (C4); 50.80 (C6); 85.99 (C7"); 108.17 (C11); 113.45 (C2"); 121.49 (C9); 122.63 (C5"); 132.77 (C1'); 134.29 (C4"); 137.01 (C2"); 137.42 (C10); 144.84 (C11a); 146.45 (C6"); 157.27 (C8); 165.88 (C3'). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ м.д., J Гц, 90°C): 1.59 (с, 1H, H-8"); 1.98 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{син}}-12$); 2.09 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\text{анти}}-12$); 2.53 (м, 1H, H-5); 3.16 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{экзо}}-4$); 3.19 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{экзо}}-2$); 3.49 (м, 1H, H-1); 3.80 (уш.дд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{\text{бэкзо-5}} = 6.2$, $\text{H}_{\text{экзо}}-6$); 4.03 (уш.д, 1H, $^2J = 15.5$, $\text{H}_{\text{эндо}}-6$); 4.42 (уш.д, 1H, $^2J = 11.6$, $\text{H}_{\text{эндо}}-2$); 4.46 (уш.д, 1H, $^2J = 12.1$, $\text{H}_{\text{эндо}}-4$); 6.74 (д, 1H, $^3J_{2'-1} = 15.1$, H-2'); 7.13 (д, 1H, $^3J_{1'-2} = 15.1$, H-1'); 7.27 (уш.с, 1H, H-5"); 7.65 (уш.с, 1H, H-2"); 7.68 (с, 1H, H-10). ИК спектр (ваз. масло): 1707, 1647, 1603, 1579, 1528, 1464, 1377, 1338, 1304, 1262, 1218, 1179, 1149, 1112, 1089, 1076, 974, 934, 773, 757, 722 cm^{-1} .

(1R,5S)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-9-карбальдегид (112). Смесь 0.30 г (1.50 ммоль) метилцитизина **2** и 0.30 г (2.20 ммоль) уротропина в TFA кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу вылили на лед и осторожно нейтрализовали сухим Na_2CO_3 , экстрагировали AcOEt (5x10 мл). Экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4 , упарили. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.24 г продукта **112** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = -117.0$ (CH_3OH , c 2.3). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 67.22%; Н, 6.94%; N, 12.06%. Найдено С, 67.20%; Н, 6.92%; N, 12.03%. Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD , δ м.д.): 25.18(C8); 28.88(C9); 37.20(C7); 46.19(C14); 51.39 (C10); 62.56 (C11); 62.62 (C11); 63.00 (C13); 100.73 (C15); 107.71 (C5); 122.02 (C3); 145.77 (C4); 161.90 (C6); 163.59 (C2); 191.85 (C15). Спектр ЯМР ^1H (MeOD , δ м.д., J Гц): .87 (дтд, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{\text{анти-7}} = 3.2$, $^3J_{\text{анти-9}} = 3.2$, $^4J_{\text{анти-10эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти}}-8$); 1.92 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{\text{син-7}} = 3.4$, $^3J_{\text{син-9}} = 3.4$, $^4J_{\text{син-11эндо}} =$

1.7, $^4J_{8\text{син-13эндо}} = 1.7$, Н_{син}-8); 2.25 (с, 3Н, Н-14); 2.40 (ддд, 1Н, $^2J = 11.4$, $^3J_{11\text{экзо-9}} = 2.5$, $^4J_{11\text{экзо-10экзо}} = 1.0$, Н_{экзо}-11); 2.49 (м, 1Н, Н-9); 2.49 (дд, 1Н, $^2J = 11.3$, $^3J_{13\text{экзо-7}} = 2.4$, Н_{экзо}-13); 3.00 (ддт, 1Н, $^2J = 11.3$, $^3J_{13\text{эндо-7}} = 3.2$, $^4J_{13\text{эндо-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{13\text{эндо-8син}} = 1.7$, Н_{эндо}-13); 3.03 (ддт, 1Н, $^2J = 11.4$, $^3J_{11\text{эндо-9}} = 3.3$, $^4J_{11\text{эндо-13эндо}} = 1.7$, $^4J_{11\text{эндо-8син}} = 1.7$, Н_{эндо}-11); 3.23 (м, 1Н, Н-7); 3.94 (ддд, 1Н, $^2J = 15.3$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.7$, $^4J_{10\text{экзо-11экзо}} = 1.0$, Н_{экзо}-10); 4.05 (дт, 1Н, $^2J = 15.3$, $^3J_{10\text{эндо-9}} = 1.0$, $^4J_{10\text{эндо-8анти}} = 1.0$, Н_{эндо}-10); 6.48 (д, 1Н, $^3J_{5-4} = 7.5$, Н-5); 8.04 (д, 1Н, $^3J_{4-5} = 7.5$, Н-4); 9.96 (с, 1Н, Н-15). ИК спектр (пленка) 2940, 2787, 1721, 1676, 1554, 1477, 1448, 1430, 1361, 1342, 1306, 1274, 1203, 1152, 1058, 1031, 895, 786, 725, 611, 513 см⁻¹.

(1R,5S)-3-Метил-9-[(1E)-3-оксобут-1-ен-1-ил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (113). Метод А: К раствору 0.20 г (0.86 ммоль) 9-формилметилцитизина **112** в 3 мл ацетона и 1 мл воды при охлаждении добавили 0.6 мл NaOH (10%). Смесь перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакцию массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент EtOAc). Получили 0.15 г продукта **113** с выходом 70%. Метод Б: К раствору 0.13 г (0.50 ммоль) 9-бромметилцитизина **119** в 3 мл ДМФА, добавили 0.05 мл (0.70 ммоль) метилвинилкетона, 0.07 г (0.70 ммоль) Na₂CO₃, Pd(OAc)₂ (5.5% мольных), (*o*-Tol)₃P (10% мольных). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 120 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакцию массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент C₆H₆). Выделили 0.07 г продукта **113** с выходом 55%. $[\alpha]_D^{20} = -72.0$ (CH₃OH, *c* 1.2). $R_f = 0.28$ (ацетон). Для C₁₆H₂₀N₂O₂ вычислено: С, 70.56%; Н, 7.40%; N, 10.29%. Найдено С, 70.58%; Н, 7.42%; N, 10.27%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.04 (C8); 27.73 (C9); 27.92 (C18); 35.65 (C7); 46.04 (C14); 50.29 (C10); 61.88 (C11); 61.96 (C13); 105.19 (C5); 120.87 (C3); 126.85 (C16); 139.41 (C15); 139.68 (C4); 153.91 (C6); 161.70 (C2); 199.48 (C17). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., Лц): 1.74 (дтд, 1Н, $^2J = 12.7$, $^3J_{8\text{анти-7}} = 3.3$, $^3J_{8\text{анти-9}} = 3.3$, $^4J_{8\text{анти-10эндо}} = 1.3$, Н_{анти}-8); 1.84 (дтт, 1Н, $^2J = 12.7$, $^3J_{8\text{син-7}} = 3.4$, $^3J_{8\text{син-9}} = 3.4$, $^4J_{8\text{син-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{8\text{син-13эндо}} = 1.7$, Н_{син}-8); 2.11 (с, 3Н, Н-14); 2.25 (ддд, 1Н, $^2J = 11.2$, $^3J_{11\text{экзо-9}} = 2.1$, $^4J_{11\text{экзо-10экзо}} = 1.2$, Н_{экзо}-11); 2.30 (дд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{13\text{экзо-7}} = 2.5$, Н_{экзо}-13); 2.32 (с, 3Н, Н-18); 2.45 (м, 1Н, Н-9); 2.84 (ддт, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{13\text{эндо-7}} = 3.1$, $^4J_{13\text{эндо-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{13\text{эндо-8син}} = 1.7$, Н_{эндо}-13); 2.89 (ддт, 1Н, $^2J = 11.2$, $^3J_{11\text{эндо-9}} = 3.3$, $^4J_{11\text{эндо-13эндо}} = 1.7$, $^4J_{11\text{эндо-8син}} = 1.7$, Н_{эндо}-11); 2.97 (м, 1Н, Н-7); 3.90 (ддд, 1Н, $^2J = 15.5$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.5$, $^4J_{10\text{экзо-11экзо}} = 1.2$, Н_{экзо}-10); 4.06 (дт, 1Н, $^2J = 15.5$, $^3J_{10\text{эндо-9}} = 1.0$, $^4J_{10\text{эндо-8анти}} = 1.0$, Н_{эндо}-10); 6.08 (д, 1Н, $^3J_{5-4} = 7.4$, Н-5); 7.14 (д, 1Н, $^3J_{16-15} =$

16.0, Н-16); 7.53 (д, 1Н, $^3J_{4-5} = 7.4$, Н-4); 7.58 (д, 1Н, $^3J_{15-16} = 16.0$, Н-15). ИК спектр (пленка): 2938, 2784, 1654, 1643, 1550, 1477, 1448, 1428, 1361, 1338, 1262, 1222, 1150, 1112, 1059, 1040, 1008, 987, 944, 781, 753, 664, 520 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-9-[(E)-2-нитровинил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метано пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (114). К раствору 0.20 г (0.86 ммоль) альдегида **112** в 3 мл ТФА добавили 0.05 г CH_3NO_2 (0.86 ммоль) и 0,07 г (0.86 ммоль) ацетата аммония. Смесь кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу охладили, вылили на лед и осторожно нейтрализовали сухим Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (5x10 мл). Экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4 , упарили. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 99:1$). Получили 0.20 г продукта **114** с выходом 87 %. $[\alpha]_D^{20} = -312.0$ (CH_3OH , с 1.2). $R_f = 0.4$ (EtOAc). Для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислено: С, 61.08%; Н, 6.22%; N, 15.26%. Найдено С, 61.10%; Н, 6.20%; N, 15.24%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 24.98 (C12); 27.71 (C5); 35.91 (C1); 46.06 (C1'); 50.49 (C6); 61.91 (C2); 61.94 (C4); 105.71 (C11); 117.09 (C3); 135.86 (C1"); 137.91 (C2"); 144.53 (C10); 156.34 (C11a); 161.01 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 28.76 (N3); 183.70 (N7); 376.49 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.79 (дтд, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.89 (дтт, 1Н, $^2J = 12.8$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.13 (с, 3Н, Н-1'); 2.27 (ддд, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.2$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.33 (дд, 1Н, $^2J = 10.8$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.50 (м, 1Н, Н-5); 2.88 (ддт, 1Н, $^2J = 10.8$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.4$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.91 (ддт, 1Н, $^2J = 11.0$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.4$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.04 (м, 1Н, Н-1); 3.95 (ддд, 1Н, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.8$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.11 (дт, 1Н, $^2J = 15.5$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.2$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.19 (д, 1Н, $^3J_{11-10} = 7.4$, Н-11); 7.57 (д, 1Н, $^3J_{10-11} = 7.4$, Н-10); 7.81 (д, 2Н, $^3J = 13.0$, Н-1"); 8.55 (д, 3Н, $^3J = 13.0$, Н-2"). ИК спектр (пленка): 1655, 1651, 1600, 1553, 1499, 1322, 1300, 1282, 1264, 1165, 1056, 965, 754 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-9-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метано пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (115). К суспензии 0.33 г (0.90 ммоль) Ph_3PEtBr в 10 мл абсолютного ТГФ при -70°C добавили 0.7 мл 1.2 М раствора (0.90 ммоль) *n*-BuLi в гексане, после чего поднимали температуру до комнатной и по каплям добавили раствор 0.20 г (0.80 ммоль) альдегида **112** в 5 мл ТГФ выдерживали при 20°C 1 час. Затем вновь охладили реакционную массу до -70°C и перемешивали еще 1 час, затем вновь поднимали температуру до комнатной и оставляли на ночь. Реакционную массу

разбавили насыщенным раствором NH_4Cl (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3x5 мл). Органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали на SiO_2 . Получили 0.18 г продукта **115** с выходом 87%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122.0$ (CH_3OH , c 0.7). $R_f = 0.3$ (EtOAc). Для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ вычислено: С, 73.74%; Н, 8.25%; N, 11.47%. Найдено С, 73.74%; Н, 8.25%; N, 11.47%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 19.04 (C1"); 25.52 (C12); 28.04 (C5); 35.43 (C1); 46.19 (C1'); 50.17 (C6); 62.18 (C4); 62.54 (C2); 104.55 (C11); 124.90 (C9); 126.63 (C3"); 126.94 (C2"); 133.46 (C10); 149.04 (C11a); 162.14 (C8). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 28.93 (N3); 177.39 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.72 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{ анти -6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.84 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 1.87 (д, 3H, $^3J_{3"-2"} = 5.8$, H-3"); 2.11 (с, 3H, H-1'); 2.22 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.25 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.42 (м, 1H, H-5); 2.82 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.89 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 2.91 (м, 1H, H-1); 3.91 (ддд, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.08 (дт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.97 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.49 (дкв., 1H, $^3J_{2"-1"} = 15.8$, $^3J_{2"-3"} = 5.8$, H-2"); 6.54 (д, 1H, $^3J_{1"-2"} = 15.8$, H-1"); 7.29 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10). ИК спектр (пленка): 2939, 2787, 1687, 1642, 1556, 1450, 1427, 1364, 1343, 1313, 1275, 1203, 1178, 1132, 1062, 1031, 1010, 800, 755, 722, 664, 542, 516 cm^{-1} .

Метил-(2E)-3-[(1R,5S)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил]акрилат (116a) и метил-(2Z)-3-[(1R,5S)-3-метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил]акрилат (116b). К раствору метилата натрия, приготовленного из 0.04 г (1.70 ммоль) натрия и 4 мл метанола в атмосфере аргона, порционно добавили 0.53 г (1.20 ммоль) $\text{Ph}_3\text{PCl}_2\text{COOMeBr}$. Смесь перемешивали 15 минут и затем в течение 10 мин при комнатной температуре прикапали раствор 0.20 г (0.80 ммоль) альдегида **112** в 2 мл метанола. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент EtOAc). Получили 0.21 г смесь продуктов **116a,bc** общим выходом 80% в соотношении 1.8:1. **116a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -114.0$ (CH_3OH , c 1.5). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ вычислено: С, 66.65%; Н, 6.99%; N, 9.72%. Найдено С, 66.61%; Н, 6.98%; N, 9.71%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.20 (C12); 27.85 (C5); 35.74 (C1); 46.12 (C1'); 50.30 (C6); 51.47 (C1"); 62.06 (C4); 62.15 (C2); 104.85 (C11);

118.31 (C2"); 120.87 (C9); 140.39 (C10); 141.20 (C3"); 153.68 (C11a); 161.64 (C8); 168.71 (C1"). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 28.78 (N3); 181.43 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.75 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.86 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.12 (с, 3H, H-1'); 2.24 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.28 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.46 (м, 1H, H-5); 2.85 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.89 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 2.98 (м, 1H, H-1); 3.77 (с, 3H, H-1"); 3.93 (ддд, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.09 (дт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.08 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 7.07 (д, 1H, $^3J_{2"-3"} = 15.9$, H-2"); 7.49 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.64 (д, 1H, $^3J_{3"-2"} = 15.9$, H-3"). ИК спектр (пленка): 2929, 2851, 2785, 1694, 1655, 1608, 1552, 1434, 1428, 1338, 1310, 1294, 1280, 1264, 1228, 1163, 1059, 1040, 1008, 989, 870, 811, 787, 755, 721, 665, 542 cm^{-1} .

116b: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -150.8$ (CHCl_3 , c 1.5). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ вычислено: C, 66.65%; H, 6.99%; N, 9.72%. Найдено C, 66.64%; H, 6.96%; N, 9.74%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.21 (C12); 27.84 (C5); 35.61 (C1); 46.10 (C1'); 50.32 (C6); 51.25 (C1"); 62.01 (C4); 62.08 (C2); 104.57 (C11); 117.77 (C2"); 121.03 (C9); 139.91 (C3"); 140.41 (C10); 153.24 (C11a); 162.39 (C8); 166.97 (C1"). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 29.01 (N3); 178.84 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.74 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.3$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 1.85 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.4$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.4$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.12 (с, 3H, H-1'); 2.23 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 2.1$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 2.27 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 2.44 (м, 1H, H-5); 2.88 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{2\text{эндо-1}} = 3.1$, $^4J_{2\text{эндо-4эндо}} = 1.7$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 2.90 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 3.3$, $^4J_{4\text{эндо-2эндо}} = 1.7$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 2.97 (м, 1H, H-1); 3.71 (с, 3H, H-1"); 3.91 (ддд, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.5$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.06 (дт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.0$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 5.94 (д, 1H, $^3J_{2"-3"} = 12.3$, H-2"); 6.07 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 7.25 (д, 1H, $^3J_{3"-2"} = 12.3$, H-3"); 8.26 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10). ИК спектр (пленка): 2940, 2784, 1711, 1652, 1608, 1555, 1429, 1378, 1362, 1339, 1310, 1294, 1280, 1264, 1228, 1162, 1058, 1040, 1008, 810, 787, 664, 533 cm^{-1} .

(1R,5S)-3-Метил-9-{оксо(фенил)имино}метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (117). К раствору 0.20 г (0.80 ммоль) **112** и 0.20 г (1.90 ммоль) фенилгидроксиламина в 5 мл хлористого метилена, добавили 0.30 г

безводного (2.60 ммоль) MgSO_4 . Смесь премешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент EtOAc). Получили 0.26 г продукта **117** с выходом 93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.0$ (CH_3OH , c 1.9). $R_f = 0.2$ (EtOAc). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ вычислено: С, 70.57%; Н, 6.55%; N, 12.99%. Найдено С, 70.55%; Н, 6.52%; N, 12.97%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.14 (C8); 27.82 (C9); 35.84 (C7); 46.12 (C14); 50.49 (C10); 62.03 (C11); 62.16 (C13); 105.49 (C5); 118.22 (C3); 121.51 (C18(22)); 129.02 (C19(21)); 129.57 (C20); 130.33 (C15); 137.55 (C4); 148.94 (C17); 154.04 (C6); 161.97 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 28.67 (N12); 177.97 (N1); 280.31 (N16). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.78 (дтд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{\text{анти-7}} = 3.3$, $^3J_{\text{анти-9}} = 3.3$, $^4J_{\text{анти-10эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-8}}$); 1.90 (дтт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{\text{син-7}} = 3.4$, $^3J_{\text{син-9}} = 3.4$, $^4J_{\text{син-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{\text{син-13эндо}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{син-8}}$); 2.13 (с, 3H, H-14); 2.26 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{11\text{экзо-9}} = 2.1$, $^4J_{11\text{экзо-10экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-11}}$); 2.32 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{13\text{экзо-7}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-13}}$); 2.47 (м, 1H, H-9); 2.89 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-13}}$); 2.90 (м, 1H, $\text{H}_{\text{эндо-11}}$); 3.02 (м, 1H, H-7); 3.93 (ддд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.5$, $^4J_{10\text{экзо-11экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-10}}$); 4.09 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{10\text{эндо-9}} = 1.0$, $^4J_{10\text{эндо-8анти}} = 1.0$, $\text{H}_{\text{эндо-10}}$); 6.19 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 7.6$, H-5); 7.44 (м, 1H, H-20); 7.46 (м, 2H, H-19(21)); 7.78 (м, 2H, H-18(22)); 8.52 (с, 1H, H-15); 9.67 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 7.6$, H-4). ИК спектр (пленка): 2935, 2848, 2786, 1683, 1647, 1595, 1553, 1491, 1476, 1429, 1395, 1362, 1305, 1152, 1058, 1002, 895, 753, 695 cm^{-1} .

(1R,5S)-3-Метил-8-оксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-карбальдегид оксим (118). К раствору 0.20 г (0.80 ммоль) **112** в 3 мл пиридина, добавили 0.10 г (0.90 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. Смесь перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент EtOAc). Получили 0.14 г продукта **118** с выходом 70%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.0$ (CHCl_3 , c 1.19). $R_f = 0.39$ (ацетон). Для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ вычислено: С, 63.14%; Н, 6.93%; N, 16.99%. Найдено С, 63.11%; Н, 6.95%; N, 16.96%. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, δ м.д.): 22.48 (C8); 25.93 (C9); 32.73 (C7); 44.09 (C14); 48.44 (C10); 58.71 (C11); 59.06 (C13); 105.81 (C5); 119.43 (C3); 133.98 (C4); 143.78 (C15); 149.29 (C2); 160.92 (C6). Спектр ЯМР ^{15}N ($\text{DMSO-}d_6$, δ м.д.): 176.32 (N1); 367.95 (N16). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, δ м.д., J Гц): 1.90 (м, 2H, H-8); 2.58 (с, 3H, H-14); 2.68 (м, 1H, H-9); 3.03 (ддд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{11\text{экзо-9}} = 2.1$, $^4J_{11\text{экзо-10экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо-11}}$); 3.11 (дд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{13\text{экзо-7}} = 2.5$, $\text{H}_{\text{экзо-13}}$); 3.30 (дтт, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{13\text{эндо-7}} = 3.1$, $^4J_{13\text{эндо-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{13\text{эндо-8син}} = 1.7$, $\text{H}_{\text{эндо-13}}$); 3.35 (м, 1H, H-7); 3.40 (дтт,

1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{11\text{эндо-9}} = 3.3$, $^4J_{11\text{эндо-13эндо}} = 1.7$, $^4J_{11\text{эндо-8син}} = 1.7$, H_{эндо-11}); 3.83 (ддд, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.5$, $^4J_{10\text{экзо-11экзо}} = 1.2$, H_{экзо-10}); 3.98 (дт, 1H, $^2J = 15.5$, $^3J_{10\text{эндо-9}} = 1.0$, $^4J_{10\text{эндо-8анти}} = 1.0$, H_{эндо-10}); 6.32 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 7.4$, H-5); 7.80 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 7.4$, H-4); 8.16 (с, 1H, H-15). ИК спектр (пленка): 2939, 2787, 1640, 1554, 1469, 1448, 1427, 1363, 1342, 1310, 1274, 1215, 1151, 1058, 1036, 1004, 968, 907, 754, 665, 634, 558 см⁻¹.

(1R,5S)-3-Метил-9-(3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8-он (120). Получили из 0.10 г (0.40 ммоль) **119** и 0.06 г (0.50 ммоль) циклогексенона по методу Б для **113**. Выделили 0.07 г продукта **120** с выходом 70%. Для C₁₈H₂₂N₂O₂ вычислено: С, 72.46%; Н, 7.43%; N, 9.39%. Найдено С, 72.43%; Н, 7.41%; N, 9.37%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.11 (C19); 25.22 (C8); 27.91 (C9); 28.44 (C20); 35.61 (C7); 37.62 (C18); 46.18 (C14); 50.31 (C10); 62.08 (C11); 62.22 (C13); 104.46 (C5); 125.86 (C3); 126.79 (C16); 137.07 (C4); 153.26 (C6); 159.85 (C15); 161.00 (C2); 200.50 (C17). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 28.53 (N12); 180.52 (N1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.75 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{8\text{анти-7}} = 3.3$, $^3J_{8\text{анти-9}} = 3.3$, $^4J_{8\text{анти-10эндо}} = 1.3$, H_{анти-8}); 1.86 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{8\text{син-7}} = 3.4$, $^3J_{8\text{син-9}} = 3.4$, $^4J_{8\text{син-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{8\text{син-13эндо}} = 1.7$, H_{син-8}); 2.45 (т, 2H, $^3J_{18-19} = 6.5$, H-18); 2.13 (с, 3H, H-14); 2.24 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{11\text{экзо-9}} = 2.1$, $^4J_{11\text{экзо-10экзо}} = 1.2$, H_{экзо-11}); 2.28 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{13\text{экзо-7}} = 2.5$, H_{экзо-13}); 2.45 (т, 2H, $^3J_{18-19} = 6.5$, H-18); 2.46 (м, 1H, H-9); 2.82 (м, 1H, H_{экс-20}); 2.85 (м, 1H, H_{ак-20}); 2.86 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{13\text{эндо-7}} = 3.1$, $^4J_{13\text{эндо-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{13\text{эндо-8син}} = 1.7$, H_{эндо-13}); 2.90 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{11\text{эндо-9}} = 3.3$, $^4J_{11\text{эндо-13эндо}} = 1.7$, $^4J_{11\text{эндо-8син}} = 1.7$, H_{эндо-11}); 2.98 (м, 1H, H-7); 3.90 (ддд, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.5$, $^4J_{10\text{экзо-11экзо}} = 1.2$, H_{экзо-10}); 4.04 (дт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{10\text{эндо-9}} = 1.0$, $^4J_{10\text{эндо-8анти}} = 1.0$, H_{эндо-10}); 6.06 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 7.4$, H-5); 6.56 (т, 1H, $^4J_{16-20\text{акс}} = 1.3$, $^4J_{16-20\text{экс}} = 1.3$, H-16); 7.40 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 7.4$, H-4). ИК спектр (пленка): 2938, 2784, 1707, 1641, 1554, 1452, 1427, 1361, 1343, 1323, 1291, 1260, 1224, 1192, 1150, 1058, 1014, 961, 900, 752, 664 см⁻¹.

(1R,5R)-9-Йод-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8-он (121a). Метод А: К раствору 0.20 г (0.98 ммоль) **2** в 2 мл ТФА добавили 0.50 г (1.96 ммоль) I₂ и 0.43 г (1.96 ммоль) HgO, реакцию кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакцию массу нейтрализовали сухим Na₂CO₃, экстрагировали AcOEt (5×10 мл), экстракты объединили, сушили над Na₂SO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (CHCl₃:CH₃OH=97:3). Получили 0.04 г продукта **121a** с выходом 9%. Метод Б: к 2.5 мл

раствора таллия(III) трифторацетата (0.53 г, 0.98 ммоль) в TFA добавили 0.20 г (0.98 ммоль) метилцитизина **2** и перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавили 1.14 г (6.86 ммоль) KI в 3.5 мл H₂O и перемешивали в течение 30 минут. По окончании реакции (контроль по ТСХ) в реакционную массу добавили 0.13 г Na₂S₂O₅, и нейтрализовали насыщенным раствором NaOH, экстрагировали AcOEt (5×10 мл), экстракты объединили, сушили над Na₂SO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (CHCl₃:CH₃OH=95:5). Получили 0.11 г продукта **121a** с выходом 35%. Метод В: к раствору 0.20 г (0.44 ммоль) 9,11-дийодметилцитизина **121c** в 2 мл этилового спирта добавили 0.1 мл HCl (38%) и 0.14 г (2.20 ммоль) цинковой пыли, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовали сухим Na₂CO₃, экстрагировали AcOEt (5×10 мл), сушили над Na₂SO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (CHCl₃:CH₃OH=97:3). Получили 0.12 г продукта **121a** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = -151.0$ (с 0.51, CHCl₃:MeOH=1:1). R_f = 0.5 (ацетон). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.2 (CH₂, C-12); 28.0 (CH, C-5); 35.2 (CH, C-1); 46.1 (CH₃, Me); 51.6 (CH₂, C-6); 2.0 (CH₂, C-4); 62.3 (CH₂, C-2); 87.4 (C, C-9); 105.9 (CH, C-11); 147.4 (CH, C-10); 152.5 (C, C-11a); 160.4 (C, C-8). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.74 (1H, дтд, J= 12.9, 3.1, 1.0, H-12_{анти}); 1.85 (1H, дтт, J= 12.9, 3.4, 1.7, H-12_{син}); 2.11 (3H, с, Me); 2.21 (1H, ддд, J= 11.2, 2.3, 1.1, H-4_{экзо}); 2.25 (1H, дд, J= 11.1, 2.5, H-2_{экзо}); 2.42 (1H, м, H-5); 2.81 (1H, ддт, J= 11.1, 3.4, 1.7, H-2_{эндо}); 2.87 (1H, ддт, J= 11.2, 3.4, 1.7, H-4_{эндо}); 2.93 (1H, м, H-1); 3.92 (1H, ддд, J= 15.4, 6.7, 1.1, H-6_{экзо}); 4.08 (1H, дт, J= 15.4, 1.0, H-6_{эндо}); 5.81 (1H, д, J= 7.4, H-11); 7.88 (1H, д, J= 7.4, H-10).

(1R,5R)-11-Йод-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазацин-8-он (121b). К раствору 0.20 г (0.98 ммоль) **2** в 5 мл CH₂Cl₂ добавили 1.10 г (4.90 ммоль) NIS, и реакционную массу кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции реакционную массу обработали насыщенным раствором Na₂S₂O₃, экстрагировали CH₂Cl₂ (5×10 мл), сушили над Na₂SO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:CH₃OH=95:5). Получили 0.06 г продукта **121b** с выходом 18%. $[\alpha]_D^{20} = -151.0$ (с 1.6, CHCl₃:MeOH=1:1). R_f = 0.45 (ацетон). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.9 (CH₂, C-12); 27.9 (CH, C-5); 39.0 (CH, C-1); 46.2 (Me); 51.3 (CH₂, C-6); 59.0 (CH₂, C-2); 61.9 (CH₂, C-4); 69.4 (C, C-11); 118.6 (C, C-9); 147.7 (CH, C-10); 150.5 (C, C-11a); 162.9 (C, C-8). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.75 (1H, дтд,

$J = 12.9, 3.1, 1.0$, H-12_{анти}); 1.86 (1H, дтт, $J = 12.9, 3.4, 1.7$, H-12_{син}); 2.13 (1H, дд, $J = 11.1, 2.5$, H-2_{экзо}); 2.13 (3H, с, Me); 2.22 (1H, ддд, $J = 11.2, 2.3, 1.1$, H-4_{экзо}); 2.39 (1H, м, H-5); 2.85 (1H, ддт, $J = 11.2, 3.4, 1.7$, H-4_{эндо}); 2.98 (1H, ддт, $J = 11.1, 3.4, 1.7$, H-2_{эндо}); 3.27 (1H, м, H-1); 3.89 (1H, ддд, $J = 15.4, 6.7, 1.1$, H-6_{экзо}); 3.98 (1H, дт, $J = 15.4, 1.0$, H-6_{эндо}); 6.26 (1H, д, $J = 9.5$, H-9); 7.58 (1H, д, $J = 9.5$, H-10).

(1R,5R)-9,11-Дийод-3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (121c). К раствору 0.20 г (0.98 ммоль) **2** в 2 мл TFA добавили 0.44 г (1.96 ммоль) NIS, реакционную массу перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовали сухим Na₂CO₃, экстрагировали EtOAc (5×10 мл), сушили над Na₂SO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (CHCl₃:CH₃OH=97:3). Получили 0.33 г продукта **121c** с выходом 76%. $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ (c 2.0, CHCl₃). $R_f = 0.8$ (ацетон). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J Гц): 1.79 (1H, дтт, $J = 12.9, 3.1, 1.0$, H-12_{анти}); 1.84 (1H, дтт, $J = 12.9, 3.4, 1.7$, H-12_{син}); 2.15 (3H, с, Me); 2.18 (1H, дд, $J = 11.1, 2.5$, H-2_{экзо}); 2.24 (1H, ддд, $J = 11.2, 2.3, 1.1$, H-4_{экзо}); 2.44 (1H, м, H-5); 2.88 (1H, ддт, $J = 11.2, 3.4, 1.7$, H-4_{эндо}); 2.98 (1H, ддт, $J = 11.1, 3.4, 1.7$, H-2_{эндо}); 3.38 (1H, м, H-1); 3.96 (1H, ддд, $J = 15.4, 6.7, 1.1$, H-6_{экзо}); 4.08 (1H, дт, $J = 15.4, 1.0$, H-6_{эндо}); 7.85 (1H, с, H-10). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.3 (CH₂, C-12); 27.7 (CH, C-5); 4.7 (CH, C-1); 46.1 (Me); 52.4 (CH₂, C-6); 58.7 (CH₂, C-2); 61.7 (CH₂, C-4); 97.1 (C, C-11); 112.8 (C, C-9); 143.6 (CH, C-10); 148.2 (C, C-11a); 158.9 (C, C-8).

(1R,5S)-3-Метил-9-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-он (123). К раствору 0.02 г Ph₃P (0.001 ммоль) в 3 мл Et₃N, добавили 0.02 г CuI (0.015 ммоль), PdCl₂(PhP₃)₂ (0.003 ммоль), 0.3 мл TMSCCH(3.0 ммоль), 3 мл толуола, 0.20 г (0.70 ммоль) йодида **121a**. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 160 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу разбавили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (5×10 мл), сушили над Na₂SO₄, упарили. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:CH₃OH=97:3). Получили 0.16 г продукта **123** с выходом 60%. $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ (CH₃OH, c 0.8). $R_f = 0.43$ (EtOAc). Для C₁₇H₂₄N₂OSi вычислено: C, 67.95%; H, 8.05%; N, 9.32%. Найдено C, 67.92%; H, 8.07%; N, 9.36%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 0.07 (C18); 25.18 (C8); 27.80 (C9); 35.64 (C7); 46.03 (C14); 50.57 (C10); 62.04 (C11); 62.28 (C13); 98.73 (C16); 101.29 (C15); 104.57 (C5); 111.38 (C3); 142.34 (C4); 152.81 (C6);

163.04 (C2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 0.25 (с, 9H, H-18); 1.72 (дтд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{\text{анти-7}} = 3.3$, $^3J_{\text{анти-9}} = 3.3$, $^4J_{\text{анти-10эндо}} = 1.3$, H_{анти-8}); 1.84 (дтт, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{\text{син-7}} = 3.4$, $^3J_{\text{син-9}} = 3.4$, $^4J_{\text{син-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{\text{син-13эндо}} = 1.7$, H_{син-8}); 2.08 (с, 3H, H-14); 2.20 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{11\text{экзо-9}} = 2.1$, $^4J_{11\text{экзо-10экзо}} = 1.2$, H_{экзо-11}); 2.25 (дд, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{13\text{экзо-7}} = 2.5$, H_{экзо-13}); 2.41 (м, 1H, H-9); 2.79 (ддт, 1H, $^2J = 10.7$, $^3J_{13\text{эндо-7}} = 3.1$, $^4J_{13\text{эндо-11эндо}} = 1.7$, $^4J_{13\text{эндо-8син}} = 1.7$, H_{эндо-13}); 2.84 (ддт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J_{11\text{эндо-9}} = 3.3$, $^4J_{11\text{эндо-13эндо}} = 1.7$, $^4J_{11\text{эндо-8син}} = 1.7$, H_{эндо-11}); 2.94 (м, 1H, H-7); 3.88 (ддд, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{10\text{экзо-9}} = 6.5$, $^4J_{10\text{экзо-11экзо}} = 1.2$, H_{экзо-10}); 4.07 (дт, 1H, $^2J = 15.8$, $^3J_{10\text{эндо-9}} = 1.0$, $^4J_{10\text{эндо-8анти}} = 1.0$, H_{эндо-10}); 5.97 (д, 1H, $^3J_{5-4} = 7.4$, H-5); 7.53 (д, 1H, $^3J_{4-5} = 7.4$, H-4). ИК спектр (пленка): 3056, 2921, 2849, 2360, 1653, 1590, 1437, 1308, 1193, 1181, 1160, 1119, 1094, 1070, 1029, 997, 755, 720, 694, 541, 502, 443 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-4,8(1H)-дион (124) и **(1S,5S)-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-2,8(1H)-дион (125)**. К раствору 1.0 г (4.90 ммоль) метилцитизина **2** в 50 мл смеси ацетонитрил:вода (10:1) добавили 1.50 г (9.80 ммоль) KMnO_4 . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровали, осадок промыли AcOEt (5x10 мл), упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_3\text{OH} = 96:4$). Получили 0.48 г продукта **124** и 0.48 г продукта **125** в соотношении 1:1 с общим выходом 89%. **124**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.0$ (CHCl_3 , c 1.40). $R_f = 0.48$ ($\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{OH} = 8:2$). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 66.04%; Н, 6.47%; N, 12.84%. Найдено: С, 66.06%; Н, 6.46%; N, 12.80%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.69 (C12); 33.34 (C1); 34.20 (Me); 36.20 (C5); 48.35 (C6); 57.95 (C2); 105.89 (C11); 118.32 (C9); 138.90 (C10); 148.56 (C11a); 163.04 (C8); 169.41 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 105.60 (N3); 170.35 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.10 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, H_{син-12}); 2.23 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 2.1$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 2.1$, H_{анти-12}); 2.89 (с, 3H, Me); 3.17 (м, 1H, H-5); 3.30 (дт, 1H, $^2J = 11.8$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, H_{эндо-2}); 3.32 (м, 1H, H-1); 3.71 (дд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, H_{экзо-6}); 3.75 (дд, 1H, $^2J = 11.8$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.2$, H_{экзо-2}); 4.53 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 2.1$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 2.1$, H_{эндо-6}); 6.10 (дд, 1H, $^3J_{11-10} = 6.8$, $^4J_{11-9} = 1.5$, H-11); 6.49 (дд, 1H, $^3J_{9-10} = 9.1$, $^4J_{9-11} = 1.5$, H-9); 7.31 (дд, 1H, $^3J_{10-9} = 9.1$, $^3J_{10-11} = 6.8$, H-10). ИК спектр (пленка): 3422, 2939, 1651, 1568, 1544, 1506, 1474, 1404, 1357, 1313, 1248, 1181, 1148, 1037, 806, 732, 545 cm^{-1} .

125: $[\alpha]_D^{20} = -287.0$ (CHCl_3 , c 1.54). $R_f = 0.645$ ($\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{OH}=8:2$). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 66.04%; Н, 6.47%; N, 12.84%. Найдено: С, 66.07%; Н, 6.49%; N, 12.82%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.86 (C12); 34.10 (C1); 34.18 (Me); 35.77 (C5); 49.63 (C6); 56.84 (C2); 104.05 (C11); 135.46 (C9); 138.23 (C10); 154.65 (C8); 157.63 (C11a); 168.68 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.04 (N3); 186.34 (N7); 365.61 (NO2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.19 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.1$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, H_{син-12}); 2.31 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, H_{анти-12}); 2.90 (с, 3H, Me); 3.24 (м, 1H, H-5); 3.38 (дт, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, H_{эндо-2}); 3.54 (м, 1H, H-1); 3.85 (дд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, H_{экзо-6}); 3.86 (дд, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.6$, H_{экзо-2}); 4.59 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, H_{эндо-6}); 6.33 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.0$, H-11); 8.34 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 8.0$, H-10). ИК спектр (пленка): 3449, 2938, 1656, 1575, 1546, 1501, 1471, 1404, 1363, 1268, 1243, 1144, 1110, 996, 816, 784, 731 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-9-нитро-3,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (126) и **(1S,5S)-3-метил-9-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (127)**. Получили из 0.25 г (1.0 ммоль) 9-нитрометилцитизина и 0.32 г (3.0 ммоль) KMnO_4 по методике для **124**. Выделили 0.03 г продукта **126** и 0.03 г продукта **127** в соотношении 1:1 с общим выходом 25%. **126:** $T_{\text{пл}} = 241-242$ °С. $[\alpha]_D^{20} = -37.0$ (CHCl_3 , c 0.15). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ вычислено: С, 54.75%; Н, 4.98%; N, 15.96%. Найдено: С, 54.73%; Н, 4.97%; N, 15.99%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.86 (C12); 34.10 (C1); 34.18 (Me); 35.77 (C5); 49.63 (C6); 56.84 (C2); 104.05 (C11); 135.46 (C9); 138.23 (C10); 154.65 (C8); 157.63 (C11a); 168.68 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.04 (N3); 186.34 (N7); 365.61 (NO2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.19 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.1$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, H_{син-12}); 2.31 (ддт, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, H_{анти-12}); 2.90 (с, 3H, Me); 3.24 (м, 1H, H-5); 3.38 (дт, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, H_{эндо-2}); 3.54 (м, 1H, H-1); 3.85 (дд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, H_{экзо-6}); 3.86 (дд, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.6$, H_{экзо-2}); 4.59 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, H_{эндо-6}); 6.33 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.0$, H-11); 8.34 (дд, 1H, $^3J_{10-11} = 8.0$, H-10). ИК спектр (пленка): 3442, 2920, 2360, 1669, 1637, 1551, 1507, 1472, 1428, 1404, 1344, 1294, 1246, 1203, 1155, 1091, 1031, 944, 768, 690 cm^{-1} .

127: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -292.0$ (CHCl_3 , c 1.25). $R_f = 0.55$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ вычислено: С, 54.75%; Н, 4.98%; N, 15.96%. Найдено: С, 54.76%; Н, 4.97%; N, 15.95%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.37 (C12); 25.53 (C5); 34.57 (Me); 43.87 (C1); 51.09 (C6); 55.64 (C4); 104.28 (C11); 135.92 (C9); 138.05 (C10); 152.70 (C11a); 155.04 (C8); 165.35 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 105.83 (N3); 182.28 (N7); 365.53 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.18 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.32 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.91 (с, 3H, Me); 2.97 (м, 1H, H-5); 3.37 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.72 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-бэкзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.82 (м, 1H, H-1); 4.13 (ддд, 1H, $^2J = 16.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.26 (дт, 1H, $^2J = 16.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.44 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 8.0$, H-11); 8.30 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 8.0$, H-10). ИК спектр (пленка): 1653, 1587, 1564, 1543, 1476, 1400, 1319, 1269, 1240, 1178, 1153, 1118, 1058, 1000, 952, 899, 839, 763, 700 cm^{-1} .

(1R,5R)-9-Бromo-3-метил-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (128) и **(1S,5S)-9-бromo-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (129)**. Получили из 0.22 г (0.78 ммоль) 9-бромметилцитизина и 0.25 г (1.56 ммоль) KMnO_4 по методике для **124**. Получили 0.05 г продукта **128** и 0.05 г продукта **129** в соотношении 1:1 с общим выходом 46%. **128:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.0$ (CHCl_3 , c 1.03). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 48.50%; Н, 4.41%; N, 9.43%. Найдено: С, 48.48%; Н, 4.42%; N, 9.45%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.37 (C12); 33.14 (C1); 34.20 (Me); 36.01 (C5); 49.62 (C6); 57.69 (C2); 106.01 (C11); 113.30 (C9); 140.90 (C10); 148.41 (C11a); 159.05 (C8); 169.18 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.95 (N3); 170.75 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.13 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.26 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-бэндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.89 (с, 3H, Me); 3.17 (м, 1H, H-5); 3.30 (дт, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 3.38 (м, 1H, H-1); 3.77 (дд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 3.79 (дд, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 4.55 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.09 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 7.71 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10). ИК спектр (пленка): 3464, 2971, 1644, 1529, 1504, 1469, 1443, 1425, 1397, 1343, 1268, 1247, 1170, 1148, 1112, 1082, 975, 859, 791, 755, 680, 643, 583, 557, 511, 472, 405 cm^{-1} .

129: $[\alpha]_D^{20} = -205.0$ (CHCl_3 , c 0.45). $R_f = 0.55$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 48.50%; Н, 4.41%; N, 9.43%. Найдено: С, 48.51%; Н, 4.44%; N, 9.42%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.83 (C12); 25.80 (C5); 34.47 (Me); 42.78 (C1); 51.20 (C6); 55.72 (C4); 106.42 (C11); 113.60 (C9); 141.02 (C10); 143.77 (C11a); 159.49 (C8); 166.86 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 105.33 (N3); 167.32 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.13 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, H_{син-12}); 2.27 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, H_{анти-12}); 2.87 (м, 1H, H-5); 2.89 (с, 3H, Me); 3.33 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, H_{эндо-4}); 3.68 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, H_{экзо-4}); 3.68 (м, 1H, H-1); 4.05 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, H_{экзо-6}); 4.23 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, H_{эндо-6}); 6.24 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.5$, H-11); 7.68 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.5$, H-10). ИК спектр (пленка): 3503, 2936, 1653, 1587, 1579, 1525, 1499, 1404, 1360, 1322, 1267, 1244, 1196, 1175, 1157, 1103, 1073, 995, 944, 824, 782, 757, 732, 699, 569, 449 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-11-нитро-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (130). Получили из 0.30 г (1.36 ммоль) лактама **124** и 0.23 г (2.72 ммоль) NaNO_3 по методике для **80b**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент CHCl_3). Получили 0.27 г продукта **126** и 0.09 г продукта **130** с общим выходом 75%. $T_{\text{пл}} = 190-192$ °С. $[\alpha]_D^{20} = -135.0$ (CHCl_3 , c 0.34). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ вычислено: С, 54.75%; Н, 4.98%; N, 15.96%. Найдено: С, 54.77%; Н, 4.99%; N, 15.94%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.83 (C12); 29.74 (C1); 34.13 (Me); 34.88 (C6); 49.92 (C6); 55.41 (C2); 117.23 (C9); 130.87 (C11); 135.34 (C10); 152.12 (C11a); 161.48 (C8); 168.72 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.83 (N3); 173.13 (N7); 365.59 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.10 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, H_{син-12}); 2.36 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, H_{анти-12}); 2.93 (с, 3H, Me); 3.21 (м, 1H, H-5); 3.63 (дт, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, H_{эндо-2}); 3.83 (дд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.0$, H_{экзо-6}); 3.91 (дд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 5.2$, H_{экзо-2}); 4.38 (м, 1H, H-1); 4.48 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, H_{эндо-6}); 6.53 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 10.2$, H-9); 8.18 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 10.2$, H-10). ИК спектр (пленка): 3466, 2950, 1678, 1650, 1551, 1506, 1466, 1406, 1321, 1248, 1196, 1166, 1117, 1053, 832, 761, 704, 550 cm^{-1} .

(1R,5R)-11-Бromo-3-метил-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]

диазоцин-4,8(1*H*)-дион (131). Получили по методике для **121b** из 0.20 г (0.91 ммоль) лактама **124** и 0.16 г (0.91 ммоль) *N*-бромсукцинимида. Выделили 0.12 г продукта **128** и 0.12 г продукта **131** с общим выходом 92%. **131**: $[\alpha]_D^{20} = +82.0$ (CHCl₃, *c* 1.02). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для C₁₂H₁₃BrN₂O₂ вычислено: С, 48.50%; Н, 4.41%; N, 9.43%. Найдено: С, 48.51%; Н, 4.43%; N, 9.42%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.77 (C12); 32.89 (C1); 34.26 (Me); 35.78 (C5); 49.61 (C6); 54.45 (C2); 99.83 (C11); 119.40 (C9); 142.92 (C10); 144.99 (C11a); 161.80 (C8); 169.06 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.93 (N3); 173.48 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.09 (ддт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{12син-1} = 4.0, ³*J*_{12син-5} = 2.0, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.30 (ддт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{12анти-5} = 4.2, ³*J*_{12анти-5} = 1.8, ⁴*J*_{12анти-бэндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.91 (с, 3H, Me); 3.15 (м, 1H, H-5); 3.45 (дт, 1H, ²*J* = 11.6, ³*J*_{2эндо-5} = 2.0, ⁴*J*_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.69 (дд, 1H, ²*J* = 11.6, ³*J*_{2экзо-1} = 4.6, H_{экзо-2}); 3.71 (м, 1H, H-1); 3.74 (дд, 1H, ²*J* = 15.4, ³*J*_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.49 (дт, 1H, ²*J* = 15.4, ³*J*_{6эндо-5} = 1.8, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.46 (д, 1H, ³*J*₉₋₁₀ = 9.7, H-9); 7.47 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₉ = 9.7, H-10). ИК спектр (пленка): 2944, 2360, 2341, 1651, 1568, 1524, 1469, 1400, 1331, 1248, 1152, 1115, 1084, 1030, 982, 934, 872, 825, 751, 699, 552, 433 см⁻¹.

(1*R*,5*R*)-9-Йод-3-метил-3,5,6-тригидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-4,8(1*H*)-дион (132) и (1*R*,5*R*)-9,11-дийод-3-метил-3,5,6-тригидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-4,8(1*H*)-дион (133). Получили по методике для **121b** из 0.20 г (0.91 ммоль) лактама **124** и 0.41 г (1.82 ммоль) *N*-йодсукцинимида. Выделили 0.07 г продукта **132** и 0.22 г продукта **133** с общим выходом 97%. **132**: $[\alpha]_D^{20} = -24.0$ (CHCl₃, *c* 1.14). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для C₁₂H₁₃IN₂O₂ вычислено: С, 41.88%; Н, 3.81%; N, 8.14%. Найдено: С, 41.85%; Н, 3.79%; N, 8.15%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.34 (C12); 33.08 (C1); 34.22 (Me); 36.14 (C5); 49.87 (C6); 57.68 (C2); 88.91 (C9); 107.28 (C11); 147.80 (C10); 149.53 (C11a); 159.84 (C8); 169.22 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.91 (N3); 167.55 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.12 (ддт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{12син-1} = 4.0, ³*J*_{12син-5} = 2.0, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.26 (ддт, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{12анти-5} = 4.2, ³*J*_{12анти-5} = 1.8, ⁴*J*_{12анти-бэндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.89 (с, 3H, Me); 3.16 (м, 1H, H-5); 3.30 (дт, 1H, ²*J* = 12.2, ³*J*_{2эндо-5} = 2.0, ⁴*J*_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.37 (м, 1H, H-1); 3.76 (дд, 1H, ²*J* = 15.3, ³*J*_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 3.79 (дд, 1H, ²*J* = 12.2, ³*J*_{2экзо-1} = 4.6, H_{экзо-2}); 4.54 (дт, 1H, ²*J* = 15.3, ³*J*_{6эндо-5} = 1.8, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 5.98 (д, 1H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 7.3, H-11); 7.94 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 7.3, H-10). ИК спектр (пленка): 3480, 2943, 1642, 1579, 1529, 1505, 1439, 1357, 1298, 1271, 1248, 1180, 1106, 1087, 1030, 803, 755, 635, 583, 438 см⁻¹.

133: $[\alpha]_D^{20} = +44.0$ (CHCl_3 , c 0.24). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 30.66%; Н, 2.57%; N, 5.96%. Найдено: С, 30.64%; Н, 2.58%; N, 5.94%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 24.00 (C12); 34.33 (Me); 36.11 (C5); 36.96 (C1); 51.56 (C6); 54.70 (C2); 70.50 (C11); 90.84 (C9); 147.78 (C11a); 155.49 (C10); 159.52 (C8); 168.94 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.35 (N3); 171.83 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.10 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.28 (ддт, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.90 (с, 3H, Me); 3.11 (м, 1H, H-5); 3.41 (дт, 1H, $^2J = 12.5$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 3.58 (м, 1H, H-1); 3.66 (дд, 1H, $^2J = 12.5$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.6$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.81 (дд, 1H, $^2J = 15.4$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.51 (дт, 1H, $^2J = 15.4$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 8.26 (с, 1H, H-10). ИК спектр (пленка): 2930, 1711, 1645, 1558, 1502, 1465, 1402, 1357, 1330, 1298, 1243, 1170, 1134, 1085, 752, 705, 557, 410 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-4,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-9-карбальдегид (134). Получили из 0.30 г (1.36 ммоль) **124** и 0.38 г (2.72 ммоль) уротропина по методике для **112**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}=9:1$). Выделили 0.30 г продукта **134** с выходом 89%. $[\alpha]_D^{20} = +35.0$ (CHCl_3 , c 0.3). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ вычислено: С, 63.40%; Н, 5.73%; N, 11.38%. Найдено: С, 63.38%; Н, 5.74%; N, 11.37%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.11 (C12); 34.05 (C1); 34.18 (Me); 35.89 (C5); 48.55 (C6); 57.06 (C2); 106.26 (C11); 122.25 (C9); 140.66 (C10); 156.72 (C11a); 162.62 (C8); 169.00 (C4); 189.52 (C1'). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.57 (N3); 181.24 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.16 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.31 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.90 (с, 3H, Me); 3.24 (м, 1H, H-5); 3.36 (дт, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 3.45 (м, 1H, H-1); 3.80 (дд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 3.84 (дд, 1H, $^2J = 12.3$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 4.55 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.32 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.6$, H-11); 7.99 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.6$, H-10); 10.25 (с, 1H, H-1'). ИК спектр (пленка): 1648, 1550, 1507, 1474, 1431, 1400, 1357, 1343, 1322, 1297, 1200, 1159, 1121, 1095, 884, 766, 691, 577, 521 cm^{-1} .

(1S,5S)-3-Метил-11-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-2,8(1H)-дион (135). Получили из 0.30 г (1.36 ммоль) **125** и 0.23 г (2.72 ммоль) NaNO_3 по методике для **130**. Получили 0.23 г продукта **127** и 0.04 г продукта **135** с общим выходом 76%. **135:** $[\alpha]_D^{20} = +684.0$ (CHCl_3 , c 0.25). $R_f = 0.62$ (ацетон). Для

$C_{12}H_{13}N_3O_4$ вычислено: С, 54.75%; Н, 4.98%; N, 15.96%. Найдено: С, 54.76%; Н, 4.97%; N, 15.95%. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 22.18 (C12); 25.28 (C5); 34.58 (C1'); 36.07 (C1); 50.79 (C6); 56.03 (C4); 116.89 (C9); 132.01 (C11); 135.33 (C10); 146.09 (C11a); 161.79 (C8); 164.99 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, δ м.д.): 105.77 (N3); 167.93 (N7); 366.72 (NO2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д.): 2.18 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $H_{\text{син-12}}$); 2.33 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-12}}$); 2.86 (м, 1H, H-5); 2.89 (с, 3H, H-1'); 3.30 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.69 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 4.9$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-4}}$); 4.08 (дт, 1H, $^2J = 16.3$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-6}}$); 4.18 (ддд, 1H, $^2J = 16.3$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 7.0$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-6}}$); 5.44 (м, 1H, H-1); 6.46 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 10.0$, H-9); 7.95 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 10.0$, H-10). ИК спектр (пленка): 3466, 2950, 1678, 1650, 1551, 1506, 1466, 1406, 1321, 1248, 1196, 1166, 1117, 1053, 832, 761, 704 cm^{-1} .

(1S,5S)-9-Йодо-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (137) и **(1S,5S)-9,11-дийодо-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (138)**. Получили из 0.10 г (0.45 ммоль) **125** и 0.20 г (0.90 ммоль) *N*-йодсукцинимиды. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $C_6H_6:CH_3OH = 98:2$). Получили 0.13 г продукта **137** и 0.02 г продукта **138** с общим выходом 98%. **137**: $[\alpha]_D^{20} = -184.0$ ($CHCl_3$, c 0.93). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $C_{12}H_{13}IN_2O_2$ вычислено: С, 41.88%; Н, 3.81%; N, 8.14%. Найдено: С, 41.86%; Н, 3.80%; N, 8.13%. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 22.80 (C12); 25.96 (C5); 34.46 (Me); 42.76 (C1); 51.48 (C6); 55.72 (C4); 89.15 (C9); 107.65 (C11); 144.90 (C11a); 147.94 (C10); 160.26 (C8); 166.80 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, δ м.д.): 105.20 (N3); 164.31 (N7). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д.): 2.13 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $H_{\text{син-12}}$); 2.27 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-12}}$); 2.86 (м, 1H, H-5); 2.89 (с, 3H, Me); 3.32 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.67 (м, 1H, H-1); 3.67 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-4}}$); 4.04 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-6}}$); 4.21 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-6}}$); 6.12 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 7.91 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10). ИК спектр (пленка): 3155, 1772, 1709, 1635, 1490, 1345, 1324, 1291, 1266, 1243, 1177, 1074, 1002, 935, 848, 817, 753, 732, 692, 637 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ ($CHCl_3$, c 0.96). $R_f = 0.65$ (ацетон). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 23.46 (C12); 26.02 (C5); 34.56 (C1'); 44.91 (C1);

52.61 (C6); 56.10 (C4); 70.90 (C11); 90.38 (C9); 145.54 (C11a); 156.23 (C10); 160.12 (C8); 165.98 (C2).

(1S,5S)-3-Метил-2,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-карбальдегид (139). Получили из 0.20 г (0.91 ммоль) лактама **125** и 0.26 г (1.82 ммоль) уротропина по методике для **112**. Получили 0.21 г продукта **139** с выходом 92%. $[\alpha]_D^{20} = -244.0$ (CHCl₃, *c* 1.62). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для C₁₃H₁₄N₂O₃ вычислено: С, 63.40%; Н, 5.73%; N, 11.38%. Найдено: С, 63.38%; Н, 5.74%; N, 11.37%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 22.54 (C12); 25.60 (C5); 34.51 (Me); 43.85 (C1); 50.04 (C6); 55.74 (C4); 106.68 (C11); 122.28 (C9); 140.82 (C10); 152.29 (C11a); 162.88 (C8); 165.86 (C2); 189.40 (C1'). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 105.76 (N3); 177.53 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.17 (дтд, 1H, ²J = 13.1, ³J_{12син-1} = 3.2, ³J_{12син-5} = 3.2, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.5, H_{син-12}); 2.32 (дтд, 1H, ²J = 13.1, ³J_{12анти-1} = 3.2, ³J_{12анти-5} = 3.2, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.3, H_{анти-12}); 2.91 (с, 3H, Me); 2.96 (м, 1H, H-5); 3.39 (дт, 1H, ²J = 12.6, ³J_{4эндо-5} = 1.5, ⁴J_{4эндо-12син} = 1.5, H_{эндо-4}); 3.73 (ддд, 1H, ²J = 12.6, ³J_{4экзо-5} = 5.7, ⁴J_{4экзо-6экзо} = 0.9, H_{экзо-4}); 3.77 (м, 1H, H-1); 4.09 (ддд, 1H, ²J = 15.7, ³J_{6экзо-5} = 6.7, ⁴J_{6экзо-4экзо} = 0.9, H_{экзо-6}); 4.20 (дт, 1H, ²J = 15.7, ³J_{6эндо-5} = 1.3, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.3, H_{эндо-6}); 6.47 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.5, H-11); 7.93 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.5, H-10); 10.23 (с, 1H, H-1'). ИК спектр (пленка): 1649, 1550, 1530, 1431, 1399, 1369, 1320, 1285, 1268, 1245, 1197, 1129, 1059, 1000, 951, 903, 766, 655, 531 см⁻¹.

(1R,5R)-9-Амино-3-метил-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (140). Получили из 0.19 г (1.14 ммоль) FeCl₃ и 0.10 г (0.38 ммоль) 3-нитролактама **126** по методике для **84**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 98:2). Получили 0.08 г продукта **140** с выходом 95%. $[\alpha]_D^{20} = +63.0$ (CHCl₃, *c* 0.75). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для C₁₂H₁₅N₃O₂ вычислено: С, 61.79%; Н, 6.48%; N, 18.01%. Найдено: С, 61.76%; Н, 6.47%; N, 18.03%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 24.17 (C12); 32.67 (C1); 34.23 (Me); 36.23 (C5); 48.58 (C6); 58.60 (C2); 106.26 (C11); 112.72 (C10); 135.30 (C11a); 135.54 (C9); 157.90 (C8); 169.68 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 48.72 (N1'); 107.35 (N3); 162.50 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.07 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.20 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.87 (с, 3H, Me); 3.13 (м, 1H, H-5); 3.23 (дт, 1H, ²J = 11.8, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.26 (м, 1H, H-1); 3.70 (дд, 1H, ²J = 11.8, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.74 (дд, 1H, ²J = 15.0, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.20 (уш.с, 2H, H-1'); 4.61 (дт, 1H, ²J = 15.0, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.01 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ =

7.4, H-11); 6.58 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10). ИК спектр (пленка): 3453, 3328, 2942, 1644, 1593, 1537, 1505, 1470, 1403, 1314, 1191, 1081, 1033, 816, 752, 679, 518, 412 cm^{-1} .

(1R,5R)-9-(Бензиламино)-3-метил-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (141). Смесь 0.10 г (0.43 ммоль) амина **140** и 0.1 мл (0.86 ммоль) бензальдегида в бензоле кипятили с обратным холодильником. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу упарили, остаток растворили в 1 мл метанола, затем при охлаждении добавили 0.25 г (6.58 ммоль) NaBH_4 и перемешивали в течение 1 часа (контроль по ТСХ). Реакционную массу сконцентрировали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом (5x10 мл), сушили над Na_2SO_4 , упарили. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 99:1$). Получили 0.14 г продукта **141** с выходом 98%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95.0$ (CHCl_3 , c 0.33). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ вычислено: С, 70.57%; Н, 6.55%; N, 12.99%. Найдено: С, 70.58%; Н, 6.54%; N, 12.96%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 24.26 (C12); 32.51 (C1); 34.23 (Me); 36.20 (C5); 47.32 (C2'); 48.59 (C6); 58.65 (C2); 106.79 (C11); 107.09 (C10); 127.12 ($C_{\text{орто}}$); 127.14 ($C_{\text{пара}}$); 128.55 ($C_{\text{мета}}$); 132.64 (C11a); 136.89 (C9); 138.51 ($C_{\text{инсо}}$); 157.73 (C8); 169.83 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 62.39 (N1'); 107.78 (N3); 160.25 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.03 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син}-1} = 4.0$, $^3J_{12\text{син}-5} = 2.0$, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син}-12}$); 2.17 (ддт, 1H, $^2J = 13.0$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти}-12}$); 2.85 (с, 3H, Me); 3.11 (м, 1H, H-5); 3.19 (дт, 1H, $^2J = 11.8$, $^3J_{2\text{эндо}-5} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 2.0$, $\text{H}_{2\text{эндо}-2}$); 3.22 (м, 1H, H-1); 3.67 (дд, 1H, $^2J = 11.8$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 4.4$, $\text{H}_{2\text{экзо}-2}$); 3.73 (дд, 1H, $^2J = 15.0$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 5.6$, $\text{H}_{6\text{экзо}-6}$); 4.31 (с, 2H, H-2'); 4.62 (дт, 1H, $^2J = 15.0$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.8$, $\text{H}_{6\text{эндо}-6}$); 5.45 (уш.с, 1H, H-1'); 5.99 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.4$, H-11); 6.13 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.4$, H-10); 7.25 (м, 1H, H-пара); 7.31 (м, 2H, H-мета); 7.32 (м, 2H, H-орто). ИК спектр (пленка): 3054, 2928, 1641, 1596, 1563, 1490, 1380, 1265, 1215, 1033, 738, 702, 520 cm^{-1} .

N-[(1R,5R)-3-Метил-4,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил]бензамид (142). 0.10 г (0.43 ммоль) амина **140** растворили в пиридине и при охлаждении добавили 0.05 мл (0.47 ммоль) бензоила хлористого. Смесь перемешивали при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Реакционную массу сконцентрировали. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 99:1$). Получили 0.12 г продукта **142** с выходом 83%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +60.0$ (CHCl_3 , c 0.62). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислено: С, 67.64%; Н, 5.68%; N, 12.46%. Найдено: С, 67.65%; Н, 5.66%; N, 12.43%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.76 (C12); 32.82 (C1);

34.21 (Me); 35.97 (C5); 48.93 (C6); 58.12 (C2); 106.33 (C11); 122.01 (C10); 127.09 (C_{орто}); 127.36 (C9); 128.75 (C_{мета}); 132.04 (C_{пара}); 134.17 (C_{unco}); 140.73 (C11a); 157.67 (C8); 165.68 (C2'); 169.32 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 107.56 (N3); 118.11 (N1'); 164.98 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.11 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.24 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.88 (с, 3H, Me); 3.17 (м, 1H, H-5); 3.30 (дт, 1H, ²J = 12.1, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.36 (м, 1H, H-1); 3.75 (дд, 1H, ²J = 12.1, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.78 (дд, 1H, ²J = 15.0, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.61 (дт, 1H, ²J = 15.0, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.23 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.7, H-11); 7.48 (дд, 2H, ³J = 7.5, ³J = 7.3, H-мета); 7.55 (т, 1H, ³J = 7.3, H-пара); 7.92 (д, 2H, ³J = 7.5, H-орто); 8.48 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.7, H-10); 9.16 (уш.с, 1H, H-1'). ИК спектр (пленка): 3061, 2937, 1639, 1581, 1561, 1520, 1491, 1382, 1361, 1345, 1235, 1209, 1154, 1033, 798, 770, 714, 607, 411 см⁻¹.

***N*-[(1*R*,5*R*)-3-Метил-4,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо [1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-фенилмочевина (143).** Получили из 0.08 г (0.34 ммоль) амина **140** и 0.20 г (1.70 ммоль) фенилизоцианата по методике для **30**. Реакционную массу хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 99:1). Получили 0.07 г продукта **143** с выходом 60%. [α]_D²⁰ = +30.0 (CHCl₃, *c* 0.35). R_f = 0.4 (ацетон). Для C₁₉H₂₀N₄O₃ вычислено: C, 64.76%; H, 5.72%; N, 15.90%. Найдено: C, 64.75%; H, 5.74%; N, 15.91%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.80 (C12); 32.74 (C1); 34.39 (Me); 36.10 (C5); 48.97 (C6); 58.37 (C2); 107.19 (C11); 119.83 (C_{орто}); 120.65 (C10); 122.95 (C_{пара}); 128.83 (C9); 128.94 (C_{мета}); 138.44 (C11a); 139.01 (C_{unco}); 153.33 (C2'); 157.55 (C8); 169.80 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 100.42 (N1'); 108.50 (N2'); 108.89 (N3); 164.80 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.04 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.16 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.85 (с, 3H, Me); 3.07 (м, 1H, H-5); 3.24 (дт, 1H, ²J = 12.1, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.26 (м, 1H, H-1); 3.67 (дд, 1H, ²J = 15.0, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 3.68 (дд, 1H, ²J = 12.1, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 4.61 (дт, 1H, ²J = 15.0, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.16 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.7, H-11); 7.00 (т, 1H, ³J = 7.3, H-пара); 7.26 (дд, 2H, ³J = 7.5, ³J = 7.3, H-мета); 7.45 (д, 2H, ³J = 7.5, H-орто); 8.22 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.7, H-10); 8.58 (уш.с, 1H, H-1'); 8.83 (уш.с, 1H, H-3'). ИК спектр (пленка): 3323, 3137, 3009, 2943, 1701, 1633, 1599, 1548, 1519, 1498, 1443, 1403, 1377, 1359, 1343, 1315, 1244, 1198, 1154, 1032, 814, 754, 695, 665, 510 см⁻¹.

***N*-[(1*R*,5*R*)-3-Метил-4,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-фенилтиомочевина (144).** Получили из 0.08 г (0.34 ммоль) амина **140** и 0.2 мл (1.70 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Реакционную массу хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 99:1). Получили 0.12 г продукта **144** с выходом 93%. $[\alpha]_D^{20} = +67.0$ (DMSO-d₆, *c* 2.8). R_f = 0.5 (ацетон). Для C₁₉H₂₀N₄O₂S вычислено: С, 61.94%; Н, 5.47%; N, 15.21%; S, 8.70%. Найдено: С, 61.95%; Н, 5.45%; N, 15.19%; S, 8.68%. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 22.74 (C12); 31.93 (C1); 33.49 (Me); 35.49 (C5); 48.63 (C6); 57.57 (C2); 105.00 (C11); 123.73 (C_{орто}); 123.94 (C10); 125.02 (C_{пара}); 126.90 (C9); 128.65 (C_{мета}); 138.52 (C_{unco}); 142.23 (C11a); 157.63 (C8); 169.14 (C4); 177.63 (C2'). Спектр ЯМР ¹⁵N (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 108.04 (N3); 123.07 (N1'); 136.37 (N3'); 166.90 (N7). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, δ м.д.): 2.05 (ддт, 1H, ²*J* = 12.9, ³*J*_{12син-1} = 4.0, ³*J*_{12син-5} = 2.0, ⁴*J*_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.17 (ддт, 1H, ²*J* = 12.9, ³*J*_{12анти-5} = 4.2, ³*J*_{12анти-5} = 1.8, ⁴*J*_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.75 (с, 3H, Me); 3.00 (м, 1H, H-5); 3.21 (дт, 1H, ²*J* = 12.1, ³*J*_{2эндо-5} = 2.0, ⁴*J*_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.43 (м, 1H, H-1); 3.74 (дд, 1H, ²*J* = 12.1, ³*J*_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.74 (дд, 1H, ²*J* = 15.0, ³*J*_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.24 (дт, 1H, ²*J* = 15.0, ³*J*_{6эндо-5} = 1.8, ⁴*J*_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.39 (д, 1H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 7.7, H-11); 7.19 (т, 1H, ³*J* = 7.3, H-_{пара}); 7.38 (дд, 2H, ³*J* = 7.5, ³*J* = 7.3, H-_{мета}); 7.51 (д, 2H, ³*J* = 7.5, H-_{орто}); 8.84 (д, 1H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 7.7, H-10); 9.39 (уш.с, 1H, H-1'); 10.52 (уш.с, 1H, H-3'). ИК спектр (пленка): 3321, 3200, 3137, 3091, 2954, 1698, 1621, 1600, 1550, 1513, 1498, 1463, 1445, 1405, 1378, 1361, 1347, 1316, 1237, 1188, 1156, 1100, 856, 762, 749, 580 см⁻¹.

(1*R*,5*R*)-3-Метил-9-фенил-3,5,6-тригидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-4,8(1*H*)-дион (145). В двугорлую колбу поместили тонко измельченную смесь 0.10 г (0.33 ммоль) бромиды **128**, 0.01 г PdCl₂(PPh₃)₂, 0.05 г (0.40 ммоль) PhB(OH)₂ и 0.14 г (1.33 ммоль) Na₂CO₃. Реакционную массу перемешали и добавили 4.8 мл толуола, 1.8 мл спирта и 0.6 мл воды. Реакционную массу перемешивали при 80 °С в течение 16 часов (контроль по ТСХ), отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 98:2). Выделили 0.07 г продукта **145** с выходом 71%. $[\alpha]_D^{20} = -20.0$ (CHCl₃, *c* 0.45). R_f = 0.6 (ацетон). Для C₁₈H₁₈N₂O₂ вычислено: С, 73.45%; Н, 6.16%; N, 9.52%. Найдено: С, 73.47%; Н, 6.14%; N, 9.53%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.62 (C12); 33.40 (C1); 34.25 (Me); 36.30 (C5); 48.81 (C6); 57.94 (C2); 105.94 (C11); 127.53 (C_{пара}); 128.11 (C_{мета}); 128.50 (C_{орто}); 128.98 (C9); 136.80 (C_{unco}); 136.96 (C10); 147.64 (C11a); 161.67 (C8); 169.66 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.99 (N3); 171.80

(N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.10 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.22 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.90 (с, 3H, Me); 3.20 (м, 1H, H-5); 3.33 (дт, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 3.33 (м, 1H, H-1); 3.76 (дд, 1H, $^2J = 12.1$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.78 (дд, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.58 (дт, 1H, $^2J = 15.2$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.19 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.7$, H-11); 7.30 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H-пара); 7.38 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.3$, H-мета); 7.47 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.7$, H-10); 7.67 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-орто). ИК спектр (пленка): 3002, 2916, 1642, 1582, 1558, 1494, 1446, 1403, 1358, 1340, 1283, 1243, 1217, 1164, 1070, 1025, 794, 752, 698, 664, 585, 550 cm^{-1}

(1R,5R)-3-Метил-9-фенилвинил-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a]

[1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (146). Метод А: К раствору 0.11 г (0.37 ммоль) бромиды **128** в 2 мл ДМФА, добавили 0.08 мл (0.74 ммоль) стирола, 0.06 г (0.55 ммоль) Na_2CO_3 , 0.02 г $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.03 (*o*-Tol) $_3\text{P}$. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 120 °C в течение 10 часов (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_3\text{OH} = 96:4$). Выделили 0.11 г продукта **146** с выходом 93%. Метод Б: Получили из 0.38 г (0.87 ммоль) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{PhBr}$ и 0.15 г (0.61 ммоль) альдегида **134** по методике для **113**. Реакционную массу хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CH}_3\text{OH} = 98:2$). Получили 0.11 г продукта **146** с выходом 58%. $[\alpha]_D^{20} = -5.0$ (CHCl_3 , c 0.47). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: C, 74.98%; H, 6.29%; N, 8.74%. Найдено: C, 74.96%; H, 6.28%; N, 8.75%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.63 (C12); 33.38 (C1); 34.21 (Me); 36.24 (C5); 48.65 (C6); 57.87 (C12); 106.16 (C11); 123.86 (C1'); 125.68 (C9); 126.61 (Cорто); 127.56 (Cпара); 128.59 (Cмета); 130.36 (C2'); 134.71 (C10); 137.77 (Cunco); 146.83 (C11a); 161.60 (C8); 169.49 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.90 (N3); 171.41 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.08 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син-1}} = 4.0$, $^3J_{12\text{син-5}} = 2.0$, $^4J_{12\text{син-2эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.20 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.87 (с, 3H, Me); 3.18 (м, 1H, H-5); 3.28 (дт, 1H, $^2J = 11.9$, $^3J_{2\text{эндо-5}} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо-12син}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо-2}}$); 3.31 (м, 1H, H-1); 3.73 (дд, 1H, $^2J = 11.9$, $^3J_{2\text{экзо-1}} = 4.4$, $\text{H}_{\text{экзо-2}}$); 3.76 (дд, 1H, $^2J = 15.4$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 5.6$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.60 (дт, 1H, $^2J = 15.4$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.16 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.2$, H-11); 7.22 (д, 1H, $^3J_{1'-2'} = 16.3$, H-1'); 7.23 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H-пара); 7.33 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.3$, H-мета); 7.51 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.2$, H-10); 7.52 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-

орто); 7.52 (д, 1H, $^3J_{2'-1'} = 16.3$, H-2'). ИК спектр (пленка): 3450, 2934, 1638, 1551, 1506, 1448, 1359, 1298, 1244, 1194, 1158, 1032, 971, 750, 693, 521 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-9-(2-фенилэтил)-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (147). К раствору 0.10 г (0.34 ммоль) винилпроизводного **146** в 50 мл метанола, добавили 0.02 г Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакцию массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 98:2$). Выделили 0.08 г продукта **147** с выходом 80%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.0$ (CHCl_3 , c 0.52). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 74.51%; Н, 6.88%; N, 8.69%. Найдено: С, 74.53%; Н, 6.85%; N, 8.68%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.75 (C12); 32.80 (C1'); 33.24 (C1); 34.28 (Me); 34.41 (C2'); 36.23 (C5); 48.62 (C6); 58.14 (C2); 105.80 (C11); 125.82 ($C_{\text{пара}}$); 128.28 ($C_{\text{мета}}$); 128.56 ($C_{\text{орто}}$); 130.31 (C9); 136.14 (C10); 141.88 ($C_{\text{инсо}}$); 145.92 (C11a); 162.72 (C8); 169.71 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 107.12 (N3); 168.48 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.08 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син}-1} = 4.0$, $^3J_{12\text{син}-5} = 2.0$, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}} = 2.0$, H $_{\text{син}-12}$); 2.21 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.8$, H $_{\text{анти}-12}$); 2.79-2.86 (м, 2H, H-1'); 2.88 (с, 3H, Me); 2.89-2.94 (м, 2H, H-2'); 3.19 (м, 1H, H-5); 3.26 (дт, 1H, $^2J = 11.9$, $^3J_{2\text{эндо}-5} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 2.0$, H $_{\text{эндо}-2}$); 3.29 (м, 1H, H-1); 3.73 (дд, 1H, $^2J = 11.9$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 4.4$, H $_{\text{экзо}-2}$); 3.77 (дд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 5.6$, H $_{\text{экзо}-6}$); 4.58 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.8$, H $_{\text{эндо}-6}$); 6.03 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.2$, H-11); 7.10 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.2$, H-10); 7.17 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H-пара); 7.22 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-орто); 7.26 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.3$, H-мета). ИК спектр (пленка): 3475, 2946, 1642, 1600, 1518, 1406, 1360, 1318, 1247, 1164, 1155, 1020, 819, 757, 692 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-9фенилэтинил)-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (148). К раствору 0.02 г Ph_3P (0.01 ммоль) в 3 мл Et_3N , добавили 0.02 г CuI (0.015 ммоль), 0.02 г $\text{PdCl}_2(\text{PhP}_3)_2$, 0.3 мл фенилацетилена (2.88 ммоль), 3 мл толуола и 0.20 г (0.58 ммоль) йодида **132**. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 160 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакцию массу отфильтровали, упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=99:1$). Выделили 0.06 г продукта **148** с выходом 31%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.0$ (CHCl_3 , c 0.5). $R_f = 0.3$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 75.45%; Н, 5.70%; N, 8.80%. Найдено: С, 75.43%; Н, 5.71%; N, 8.82%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.47 (C12); 33.49 (C1); 34.23 (Me); 36.07 (C5); 48.88 (C6); 57.70 (C2); 85.24 (C1'); 94.33 (C2');

105.88 (C11); 113.43 (C9); 123.17 (C_{unco}); 128.24 (C_{мета}); 128.33 (C_{пара}); 131.71 (C_{орто}); 141.70 (C10); 149.01 (C11a); 161.87 (C8); 169.28 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.72 (N3); 171.67 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.11 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.21 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.88 (с, 3H, Me); 3.17 (м, 1H, H-5); 3.29 (дт, 1H, ²J = 11.9, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.34 (м, 1H, H-1); 3.75 (дд, 1H, ²J = 11.9, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.75 (дд, 1H, ²J = 15.3, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.56 (дт, 1H, ²J = 15.3, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.13 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.4, H-11); 7.31 (дд, 2H, ³J = 7.5, ³J = 7.3, H-мета); 7.53 (д, 2H, ³J = 7.5, H-орто); 7.54 (т, 1H, ³J = 7.3, H-пара); 7.58 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.4, H-10). ИК спектр (пленка): 2995, 1643, 1580, 1552, 1491, 1428, 1403, 1358, 1323, 1249, 1243, 1151, 1129, 1032, 814, 756, 691 см⁻¹.

(1R,5R)-3-Метил-9-[(1E)-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил]-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (149). К раствору 0.15 г (0.61 ммоль) альдегида **134** добавили 0.15 мл (1.21 ммоль) ацетофенона и 0.1 мл 10% NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов (контроль по ТСХ). Реакционную массу сконцентрировали. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 97:3). Получили 0.09 г продукта **149** с выходом 41%. $[\alpha]_D^{20} = -148.0$ (CHCl₃, c 0.21). R_f = 0.3 (ацетон). Для C₂₁H₂₀N₂O₃ вычислено: C, 72.40%; H, 5.79%; N, 8.04%. Found: C, 72.42%; H, 5.77%; N, 8.01%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.41 (C12); 33.63 (C1); 34.21 (Me); 36.12 (C5); 48.72 (C6); 57.51 (C2); 106.44 (C11); 122.74 (C9); 123.67 (C2'); 128.54 (C_{мета}); 128.62 (C_{орто}); 132.75 (C_{пара}); 138.23 (C_{unco}); 140.41 (C1'); 142.47 (C10); 150.46 (C11a); 161.16 (C8); 169.22 (C4); 191.27 (C3'). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.81 (N3); 175.19 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.12 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.24 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.88 (с, 3H, Me); 3.22 (м, 1H, H-5); 3.32 (дт, 1H, ²J = 11.9, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.37 (м, 1H, H-1); 3.77 (дд, 1H, ²J = 11.9, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.80 (дд, 1H, ²J = 15.4, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.62 (дт, 1H, ²J = 15.4, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.24 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.4, H-11); 7.48 (дд, 2H, ³J = 7.5, ³J = 7.3, H-мета); 7.56 (т, 1H, ³J = 7.3, H-пара); 7.59 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.4, H-10); 7.64 (д, 1H, ³J₁₋₂ = 15.3, H-1'); 8.08 (д, 2H, ³J = 7.5, H-орто); 8.46 (д, 1H, ³J₂₋₁ = 15.3, H-2'). ИК спектр (пленка): 3475, 2360, 2342, 1655, 1638, 1550, 1467, 1341, 1232, 1178, 996, 751, 419 см⁻¹.

(1R,5R)-3-Метил-11-фенил-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]

диазоцин-4,8(1H)-дион (150). Получили по методике для **145** из 0.10 г (0.33 ммоль) бромида **131** и 0.05 г (0.40 ммоль) PhB(OH)₂. Выделили 0.09 г продукта **150** с выходом 89%. $[\alpha]_D^{20} = + 85.0$ (CHCl₃, *c* 1.1). $R_f = 0.6$ (ацетон). Для C₁₈H₁₈N₂O₂ вычислено: С, 73.45%; Н, 6.16%; N, 9.52%. Найдено: С, 73.46%; Н, 6.17%; N, 9.49%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.59 (C12); 29.56 (C1); 34.14 (Me); 35.82 (C5); 48.91 (C6); 55.91 (C2); 117.56 (C9); 120.19 (C11); 127.87 (C_{пара}); 129.09 (C_{мета}); 129.62 (C_{орто}); 137.83 (C_{unco}); 141.88 (C10); 144.94 (C11a); 162.48 (C8); 169.51 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.28 (N3); 168.96 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.10 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.15 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.84 (с, 3H, Me); 3.04 (дт, 1H, ²J = 12.3, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.13 (м, 1H, H-5); 3.33 (дд, 1H, ²J = 12.3, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.58 (м, 1H, H-1); 3.79 (дд, 1H, ²J = 15.4, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.60 (дт, 1H, ²J = 15.4, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.54 (д, 1H, ³J₉₋₁₀ = 9.1, H-9); 7.24 (д, 1H, ³J₁₀₋₉ = 9.1, H-10); 7.25 (д, 2H, ³J = 7.5, H-орто); 7.40 (т, 1H, ³J = 7.3, H-пара); 7.46 (дд, 2H, ³J = 7.5, ³J = 7.3, H-мета). ИК спектр (пленка): 2943, 2859, 1658, 1584, 1524, 1496, 1467, 1362, 1224, 1157, 1027, 833, 773, 710, 562 см⁻¹.

(1R,5R)-3-Метил-11-[(E)-2-фенилвинил]-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо [1,2-a][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (151). Получили из 0.20 г (0.67 ммоль) бромида **131** и 0.15 мл (1.34 ммоль) стирола по методике для **146**. Реакционную массу хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 99:1). Выделили 0.20 г продукта **151** с выходом 94%. $[\alpha]_D^{20} = + 173.0$ (CHCl₃, *c* 0.41). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для C₂₀H₂₀N₂O₂ вычислено: С, 74.98%; Н, 6.29%; N, 8.74%. Найдено: С, 74.99%; Н, 6.27%; N, 8.72%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.81 (C12); 29.38 (C1); 34.31 (Me); 35.66 (C5); 49.50 (C6); 55.70 (C2); 115.93 (C11); 118.27 (C9); 121.04 (C1'); 126.44 (C_{орто}); 128.18 (C_{пара}); 128.90 (C_{мета}); 130.46 (C2'); 136.87 (C_{unco}); 138.22 (C10); 144.72 (C11a); 162.22 (C8); 169.21 (C4). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.30 (N3); 170.06 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.14 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12син-1} = 4.0, ³J_{12син-5} = 2.0, ⁴J_{12син-2эндо} = 2.0, H_{син-12}); 2.32 (ддт, 1H, ²J = 12.9, ³J_{12анти-5} = 4.2, ³J_{12анти-5} = 1.8, ⁴J_{12анти-6эндо} = 1.8, H_{анти-12}); 2.88 (с, 3H, Me); 3.19 (м, 1H, H-5); 3.32 (дт, 1H, ²J = 11.9, ³J_{2эндо-5} = 2.0, ⁴J_{2эндо-12син} = 2.0, H_{эндо-2}); 3.76 (дд, 1H, ²J = 11.9, ³J_{2экзо-1} = 4.4, H_{экзо-2}); 3.81 (м, 1H, H-1); 3.83 (дд, 1H, ²J = 15.3, ³J_{6экзо-5} = 5.6, H_{экзо-6}); 4.58 (дт, 1H, ²J = 15.3, ³J_{6эндо-5} = 1.8, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.8, H_{эндо-6}); 6.77 (д, 1H, ³J₉₋₁₀ = 9.5, H-9); 6.89 (д, 1H, ³J_{2'-1} = 15.9, H-2'); 7.02 (д, 1H, ³J_{1'-2} = 15.9, H-1'); 7.30 (т, 1H, ³J =

7.3, H-*пара*); 7.38 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.3$, H-*мета*); 7.47 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-*орто*); 7.77 (д, 1H, $^3J_{10,9} = 9.5$, H-10). ИК спектр (пленка): 2916, 1643, 1592, 1556, 1497, 1453, 1400, 1358, 1339, 1313, 1245, 1204, 1154, 1079, 1033, 816, 752, 702, 687 cm^{-1} .

(1R,5R)-3-Метил-11-(2-фенилэтил)-3,5,6-тригидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-4,8(1H)-дион (152). Получили из 0.16 г (0.49 ммоль) **151** и 0.02 Pd/C по методике для **147**. Выделили 0.13 г продукта **152** с выходом 81%. $[\alpha]_D^{20} = +50.0$ (CHCl_3 , c 0.5). $R_f = 0.3$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: C, 74.51%; H, 6.88%; N, 8.69%. Найдено: C, 74.49%; H, 6.87%; N, 8.71%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.50 (C12); 29.04 (C1); 31.94 (C1'); 34.17 (Me); 35.55 (C5); 36.76 (C2'); 49.36 (C6); 55.87 (C2); 117.16 (C11); 117.97 (C9); 126.60 ($C_{\text{пара}}$); 128.62 ($C_{\text{мета}}$); 128.62 ($C_{\text{орто}}$); 140.19 ($C_{\text{инсо}}$); 142.07 (C10); 144.76 (C11a); 162.24 (C8); 169.33 (C4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 105.91 (N3); 169.25 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.76 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{син}-1} = 4.0$, $^3J_{12\text{син}-5} = 2.0$, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}} = 2.0$, H-син-12); 2.06 (ддт, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 4.2$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 1.8$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.8$, H-анти-12); 2.73 (т, 2H, $^3J = 7.3$, H-1'); 2.78 (с, 3H, Me); 2.81 (м, 1H, H-2'); 2.94 (м, 1H, H-2'); 2.96 (дт, 1H, $^2J = 11.9$, $^3J_{2\text{эндо}-5} = 2.0$, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}} = 2.0$, H-эндо-2); 3.06 (м, 1H, H-1); 3.14 (м, 1H, H-5); 3.56 (дд, 1H, $^2J = 11.9$, $^3J_{2\text{экзо}-1} = 4.4$, H-экзо-2); 3.73 (дд, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{экзо}-5} = 5.6$, H-экзо-6); 4.50 (дт, 1H, $^2J = 15.3$, $^3J_{6\text{эндо}-5} = 1.8$, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}} = 1.8$, H-эндо-6); 6.72 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.5$, H-9); 7.06 (д, 2H, $^3J = 7.5$, H-орто); 7.22 (т, 1H, $^3J = 7.3$, H-пара); 7.27 (дд, 2H, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.3$, H-мета); 7.35 (д, 1H, $^3J_{10,9} = 9.5$, H-10). ИК спектр (пленка): 2932, 1614, 1582, 1529, 1493, 1453, 1400, 1357, 1320, 1248, 1182, 1153, 1031, 828, 752, 702, 541 cm^{-1} .

(1S,5S)-9-Амино-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (153). Получили из 0.14 г (0.53 ммоль) 3-нитролактама **127** по методике для **140**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент бензол:метанол = 98:2). Получили 0.11 г продукта **153** с выходом 95%. $[\alpha]_D^{20} = -214.0$ (CHCl_3 , c 0.60). $R_f = 0.45$ (ацетон). Для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ вычислено: C, 61.79%; H, 6.48%; N, 18.01%. Найдено: C, 61.75%; H, 6.46%; N, 18.02%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.58 (C12); 25.91 (C5); 34.25 (Me); 42.27 (C1); 50.19 (C6); 55.67 (C4); 106.83 (C11); 112.84 (C10); 130.86 (C11a); 135.74 (C9); 158.26 (C8); 168.39 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 48.80 (NH_2); 104.05 (N3); 159.67 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.09 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син}-1} = 3.2$, $^3J_{12\text{син}-5} = 3.2$, $^4J_{12\text{син}-4\text{эндо}} = 1.5$, H-син-12); 2.21 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти}-1} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти}-5} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}} = 1.3$, H-анти-12); 2.80 (м, 1H, H-5); 2.85 (с, 3H, Me); 3.28 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо}-5} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}} = 1.5$, H-эндо-4); 3.56 (м, 1H, H-1); 3.63 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо}-5} =$

5.7, $^4J_{4\text{экзо-}6\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}4}$); 3.98 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-}5} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-}4\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}6}$); 4.21 (уш.с, 2H, NH_2); 4.26 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-}5} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-}12\text{анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-}6}$); 6.18 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.5$, H-11); 6.53 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.5$, H-10). ИК спектр (пленка): 3453, 3328, 2995, 2942, 1644, 1593, 1537, 1505, 1470, 1403, 1314, 1292, 1191, 1081, 1033, 971, 951, 908, 752, 664, 518, 412 cm^{-1} .

(1S,5S)-9-(Бензиламино)-3-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (154). Получили из 0.09 г (0.38 ммоль) **153** и 0.08 г (0.76 ммоль) бензальдегида по методике для **141**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 99:1$). Получили 0.12 г продукта **154** с выходом 93%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.0$ (CHCl_3 , c 0.58). $R_f = 0.45$ (ацетон). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ вычислено: C, 70.57%; H, 6.55%; N, 12.99%. Найдено: C, 70.59%; H, 6.56%; N, 12.97%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.81 (C12); 26.04 (C5); 34.27 (Me); 42.21 (C1); 47.44 (C2'); 50.22 (C6); 55.69 (C4); 107.22 (C11); 107.53 (C10); 127.20 ($C_{\text{мета}}$); 127.23 ($C_{\text{пара}}$); 128.56 ($C_{\text{орто}}$); 128.58 (C11a); 136.92 (C9); 138.47 (C_{unco}); 158.21 (C8); 168.57 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 62.64 (N1'); 103.66 (N3); 157.42 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.08 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-}1} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-}5} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-}4\text{эндо}} = 1.5$, $H_{\text{син-}12}$); 2.20 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-}1} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-}5} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-}6\text{эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-}12}$); 2.78 (м, 1H, H-5); 2.85 (с, 3H, Me); 3.28 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-}5} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-}12\text{син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-}4}$); 3.54 (м, 1H, H-1); 3.62 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-}5} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-}6\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}4}$); 3.98 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-}5} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-}4\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}6}$); 4.28 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-}5} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-}12\text{анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-}6}$); 4.30 (с, 2H, H-2'); 5.36 (уш.с, 1H, H-1'); 6.15 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.5$, H-10); 6.19 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.5$, H-11); 7.25 (м, 1H, H-пара); 7.31 (м, 4H, H-мета, H-орто). ИК спектр (пленка): 2935, 1652, 1645, 1634, 1593, 1557, 1494, 1486, 1403, 1353, 1325, 1299, 1269, 1243, 1212, 1108, 1059, 1028, 750, 699, 664, 454 cm^{-1} .

N-[(1S,5S)-3-Метил-2,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-9-ил]бензамид (155). Получили из 0.08 г (0.34 ммоль) **153** и 0.04 г (0.37 ммоль) бензоила хлористого по методике для **142**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 98:2$). Получили 0.11 г продукта **155** с выходом 94%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -131.0$ (CHCl_3 , c 1.5). $R_f = 0.45$ (ацетон). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ вычислено: C, 67.64%; H, 5.68%; N, 12.46%. Найдено: C, 67.63%; H, 5.67%; N, 12.44%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.28 (C12); 25.73 (C5); 34.42 (Me); 42.47 (C1); 50.51 (C6); 55.73 (C4); 106.92 (C11); 122.33 (C10); 127.13 ($C_{\text{орто}}$); 127.48 (C9); 128.73 ($C_{\text{мета}}$); 131.97 ($C_{\text{пара}}$); 134.32 (C_{unco});

136.40 (C11a); 158.08 (C8); 165.60 (C2'); 167.52 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 104.58 (N3); 117.72 (N1'); 161.91 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.13 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.26 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.85 (м, 1H, H-5); 2.89 (с, 3H, Me); 3.33 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.67 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.70 (м, 1H, H-1); 4.06 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.24 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.43 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.5$, H-11); 7.48 (дд, 2H, $^3J = 7.4$, $^3J = 7.7$, H-мета); 7.54 (т, 1H, $^3J = 7.4$, H-пара); 7.91 (д, 2H, $^3J = 7.7$, H-орто); 8.47 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.5$, H-10); 9.13 (с, 1H, H-1'). ИК спектр (пленка): 3367, 1652, 1593, 1559, 1519, 1489, 1446, 1402, 1364, 1324, 1268, 1229, 1193, 1162, 1103, 932, 793, 732, 710 cm^{-1} .

***N*-[(1*S*,5*S*)-3-Метил-2,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-фенилмочевина (156)**. Получили из 0.08 г (0.34 ммоль) амина **153** и 0.2 г (1.7 ммоль) фенилизоцианата по методике для **30**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 97:3$). Получили 0.08 г продукта **156** с выходом 67%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -810.0$ (CHCl_3 , c 1.3). $R_f = 0.45$ (ацетон). Для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ вычислено: С, 64.76%; Н, 5.72%; N, 15.90%. Найдено: С, 64.74%; Н, 5.70%; N, 15.92%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.15 (C12); 25.65 (C5); 34.56 (Me); 42.23 (C1); 50.57 (C6); 55.69 (C4); 108.00 (C11); 119.52 ($\text{C}_{\text{орто}}$); 120.91 (C10); 122.87 ($\text{C}_{\text{пара}}$); 128.69 (C9); 128.92 ($\text{C}_{\text{мета}}$); 134.15 (C11a); 139.09 (C_{unco}); 152.90 (C2'); 157.66 (C8); 167.99 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 99.94 (N1'); 107.38 (N3); 109.79 (N3'); 162.95 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.03 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.19 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.66 (м, 1H, H-5); 2.91 (с, 3H, Me); 3.26 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.57 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.65 (м, 1H, H-1); 3.98 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.13 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.37 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.8$, H-11); 7.01 (т, 1H, $^3J = 7.4$, H-пара); 7.27 (дд, 2H, $^3J = 7.7$, $^3J = 7.4$, H-мета); 7.45 (д, 2H, $^3J = 7.7$, H-орто); 8.11 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.8$, H-10); 8.17 (уш.с, 1H, H-1'); 8.82 (уш.с, 1H, H-3'). ИК спектр (пленка): 3319, 3026, 2944, 2768, 1794, 1643, 1562, 1539, 1451, 1404, 1383, 1353, 1343, 1283, 1230, 1200, 1130, 1101, 843, 743, 705, 642 cm^{-1} .

***N*-[(1*S*,5*S*)-3-Метил-2,8-диоксо-1,3,4,5,6,8-гексагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-9-ил]-*N'*-фенилтиомочевина (157)**. Получили из 0.08 г (0.34 ммоль) **153** и 0.23 г (1.7 ммоль) фенилизотиоцианата по методике для **30**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 99:1). Получили 0.06 г продукта **155** с выходом 60%. $[\alpha]_D^{20} = -121$ (CHCl₃, *c* 1.7). R_f = 0.55 (ацетон). Для C₁₉H₂₀N₄O₂S вычислено: С, 61.94%; Н, 5.47%; N, 15.21%; S, 8.70%. Найдено: С, 61.96%; Н, 5.46%; N, 15.20%; S, 8.69%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.19 (C12); 25.68 (C5); 34.44 (Me); 42.46 (C1); 50.65 (C6); 55.65 (C4); 106.69 (C11); 123.92 (C10); 125.27 (C_{орто}); 127.08 (C_{пара}); 128.05 (C9); 129.75 (C_{мета}); 136.62 (C11a); 136.97 (C_{unco}); 158.63 (C8); 167.33 (C2); 178.00 (C2'). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 104.64 (N3); 121.64 (N1'); 133.93 (N3'); 162.51 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.05 (дтд, 1H, ²J = 13.1, ³J_{12син-1} = 3.2, ³J_{12син-5} = 3.2, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.5, H_{син-12}); 2.22 (дтд, 1H, ²J = 13.1, ³J_{12анти-1} = 3.2, ³J_{12анти-5} = 3.2, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.3, H_{анти-12}); 2.69 (м, 1H, H-5); 2.85 (с, 3H, Me); 3.17 (дт, 1H, ²J = 12.6, ³J_{4эндо-5} = 1.5, ⁴J_{4эндо-12син} = 1.5, H_{эндо-4}); 3.59 (ддд, 1H, ²J = 12.6, ³J_{4экзо-5} = 5.7, ⁴J_{4экзо-6экзо} = 0.9, H_{экзо-4}); 3.67 (м, 1H, H-1); 3.92 (ддд, 1H, ²J = 15.7, ³J_{6экзо-5} = 6.7, ⁴J_{6экзо-4экзо} = 0.9, H_{экзо-6}); 4.08 (дт, 1H, ²J = 15.7, ³J_{6эндо-5} = 1.3, ⁴J_{6эндо-12анти} = 1.3, H_{эндо-6}); 6.41 (д, 1H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.8, H-11); 7.28 (т, 1H, ³J = 7.4, H-пара); 7.39 (д, 2H, ³J = 7.7, H-орто); 7.43 (дд, 2H, ³J = 7.7, ³J = 7.4, H-мета); 8.93 (уш.с, 1H, H-3'); 9.06 (д, 1H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.8, H-10); 9.23 (с, 1H, H-1'). ИК спектр (пленка): 3272, 3044, 2948, 2894, 1734, 1678, 1524, 1485, 1448, 1397, 1324, 1297, 1269, 1179, 1058, 1016, 834, 791, 643 см⁻¹.

(1*S*,5*S*)-3-Метил-9-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-2,8(1*H*)-дион (158). Получили из 0.15 г (0.50 ммоль) бромида **129** и 0.07 г (0.60 ммоль) PhB(OH)₂ по методике для **145**. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент CHCl₃:MeOH = 99:1). Выделили 0.10 г продукта **158** с выходом 70%. $[\alpha]_D^{20} = -118.0$ (CHCl₃, *c* 2.10). R_f = 0.65 (ацетон). Для C₁₈H₁₈N₂O₂ вычислено: С, 73.45%; Н, 6.16%; N, 9.52%. Найдено: С, 73.46%; Н, 6.15%; N, 9.54%. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.14 (C12); 26.09 (C5); 34.40 (Me); 43.18 (C1); 50.34 (C6); 55.87 (C4); 106.37 (C11); 127.48 (C_{пара}); 128.08 (C_{мета}); 128.56 (C_{орто}); 129.05 (C9); 136.92 (C_{unco}); 137.21 (C10); 143.18 (C11a); 162.07 (C8); 167.34 (C2). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 104.92 (N3); 168.14 (N7). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.11 (дтд, 1H, ²J = 13.1, ³J_{12син-1} = 3.2, ³J_{12син-5} = 3.2, ⁴J_{12син-4эндо} = 1.5, H_{син-12}); 2.22 (дтд, 1H, ²J = 13.1, ³J_{12анти-1} = 3.2, ³J_{12анти-5} = 3.2, ⁴J_{12анти-бэндо} = 1.3, H_{анти-12}); 2.83 (м, 1H, H-5); 2.89 (с, 3H, Me); 3.30 (дт, 1H, ²J = 12.6, ³J_{4эндо-5} =

1.5, ${}^4J_{4\text{эндо-}12\text{син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-}4}$); 3.63 (ддд, 1H, ${}^2J = 12.6$, ${}^3J_{4\text{экзо-}5} = 5.7$, ${}^4J_{4\text{экзо-}6\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}4}$); 3.67 (м, 1H, H-1); 4.04 (ддд, 1H, ${}^2J = 15.8$, ${}^3J_{6\text{экзо-}5} = 6.7$, ${}^4J_{6\text{экзо-}4\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}6}$); 4.22 (дт, 1H, ${}^2J = 15.8$, ${}^3J_{6\text{эндо-}5} = 1.3$, ${}^4J_{6\text{эндо-}12\text{анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-}6}$); 6.38 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 7.1$, H-11); 7.29 (т, 1H, ${}^3J = 7.4$, H-*пара*); 7.37 (дд, 2H, ${}^3J = 7.7$, ${}^3J = 7.4$, H-*мета*); 7.44 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 7.1$, H-10); 7.65 (д, 2H, ${}^3J = 7.7$, H-*орто*). ИК спектр (пленка): 1652, 1585, 1557, 1496, 1447, 1363, 1269, 1243, 1066, 1026, 779, 732, 699, 643, 480 cm^{-1} .

(1S,5S)-3-Метил-9-[(E)-2-фенилвинил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (159). Метод А: получили из 0.20 г (0.67 ммоль) бромида **129** и 0.14 г (1.34 ммоль) стирола по метоике для **146**. Выделили 0.20 г продукта **159** с выходом 95%. Метод Б: получили из 0.10 г (0.40 ммоль) альдегида **139** по методике для **146**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 99:1$). Получили 0.08 г продукта **159** с выходом 62%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -205.0$ (CHCl_3 , c 2.0). $R_f = 0.5$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 74.98%; Н, 6.29%; N, 8.74%. Найдено: С, 74.97%; Н, 6.30%; N, 8.76%. Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 23.13 (C12); 26.03 (C5); 34.41 (Me); 43.14 (C1); 50.27 (C6); 55.80 (C4); 106.71 (C11); 123.91 (C1'); 125.79 (C9); 126.64 (C*орто*); 127.55 (C*пара*); 128.59 (C*мета*); 130.42 (C2'); 134.96 (C10); 137.82 (C*инсо*); 142.33 (C11a); 162.03 (C8); 167.26 (C2). Спектр ЯМР ${}^{15}\text{N}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 104.60 (N3); 167.82 (N7). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 2.11 (дтд, 1H, ${}^2J = 13.1$, ${}^3J_{12\text{син-}1} = 3.2$, ${}^3J_{12\text{син-}5} = 3.2$, ${}^4J_{12\text{син-}4\text{эндо}} = 1.5$, $H_{\text{син-}12}$); 2.23 (дтд, 1H, ${}^2J = 13.1$, ${}^3J_{12\text{анти-}1} = 3.2$, ${}^3J_{12\text{анти-}5} = 3.2$, ${}^4J_{12\text{анти-}6\text{эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-}12}$); 2.84 (м, 1H, H-5); 2.87 (с, 3H, Me); 3.30 (дт, 1H, ${}^2J = 12.6$, ${}^3J_{4\text{эндо-}5} = 1.5$, ${}^4J_{4\text{эндо-}12\text{син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-}4}$); 3.64 (ддд, 1H, ${}^2J = 12.6$, ${}^3J_{4\text{экзо-}5} = 5.7$, ${}^4J_{4\text{экзо-}6\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}4}$); 3.67 (м, 1H, H-1); 4.03 (ddd, 1H, ${}^2J = 15.7$, ${}^3J_{6\text{экзо-}5} = 6.7$, ${}^4J_{6\text{экзо-}4\text{экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-}6}$); 4.25 (дт, 1H, ${}^2J = 15.7$, ${}^3J_{6\text{эндо-}5} = 1.3$, ${}^4J_{6\text{эндо-}12\text{анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-}6}$); 6.36 (д, 1H, ${}^3J_{11-10} = 7.8$, H-11); 7.21 (д, 1H, ${}^3J = 16.3$, H-1'); 7.23 (т, 1H, ${}^3J = 7.4$, H-*пара*); 7.33 (дд, 2H, ${}^3J = 7.7$, ${}^3J = 7.4$, H-*мета*); 7.49 (д, 1H, ${}^3J_{10-11} = 7.8$, H-10); 7.51 (д, 1H, ${}^3J = 16.3$, H-2'); 7.52 (д, 2H, ${}^3J = 7.7$, H-*орто*). ИК спектр (пленка): 1663, 1596, 1564, 1499, 1480, 1371, 1279, 1253, 1076, 1036, 779, 722, 689, 643, 483 cm^{-1} .

(1S,5S)-3-Метил-9-(2-фенилэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (160). Получили из 0.15 г (0.47 ммоль) винилпроизводного **159** по методике для **147**. Остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 99:1$). Выделили 0.11 г продукта **160** с выходом 73%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -176.0$ (CHCl_3 , c 1.9). $R_f = 0.55$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: С, 74.51%; Н, 6.88%;

N, 8.69%. Найдено: C, 74.50%; H, 6.87%; N, 8.70%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.22 (C12); 26.01 (C5); 32.83 (C1'); 34.34 (Me); 34.50 (C2'); 42.92 (C1); 50.01 (C6); 55.81 (C4); 105.91 (C11); 125.79 ($C_{\text{пара}}$); 128.27 ($C_{\text{мета}}$); 128.47 ($C_{\text{орто}}$); 130.19 (C9); 136.15 (C10); 141.39 (C11a); 141.94 (C_{unco}); 163.19 (C8); 167.57 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 104.55 (N3); 164.78 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.09 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $H_{\text{син-12}}$); 2.21 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-12}}$); 2.81 (м, 1H, H-5); 2.82 (м, 2H, H-1'); 2.87 (с, 3H, Me); 2.88 (м, 2H, H-2'); 3.29 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.61 (м, 1H, H-1); 3.63 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-4}}$); 4.00 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-6}}$); 4.20 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-6}}$); 6.21 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.0$, H-11); 7.10 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.0$, H-10); 7.17 (т, 1H, $^3J = 7.4$, H- $_{\text{пара}}$); 7.23 (д, 2H, $^3J = 7.7$, H- $_{\text{орто}}$); 7.27 (дд, 2H, $^3J = 7.7$, $^3J = 7.4$, H- $_{\text{мета}}$). ИК спектр (пленка): 2965, 1651, 1592, 1558, 1495, 1450, 1402, 1354, 1319, 1291, 1266, 1251, 1189, 1147, 1063, 1000, 781, 703 cm^{-1} .

(1S,5S)-3-Метил-9-(фенилэтинил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (161). Получили из 0.20 г (0.58 ммоль) йодида **137** и 0.3 мл фенилацетилена (2.88 ммоль) по методике для **148**. Получили 0.06 г продукта **161** с выходом 33%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.0$ (CHCl_3 , c 0.7). $R_f = 0.35$ (ацетон). Для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ вычислено: C, 75.45%; H, 5.70%; N, 8.80%. Найдено: C, 75.44%; H, 5.72%; N, 8.81%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.35 (C12); 25.75 (C5); 34.54 (Me); 40.91 (C1); 50.40 (C6); 56.20 (C4); 85.27 (C1'); 92.94 (C2'); 102.69 (C11); 117.85 (C9); 123.31 (C_{unco}); 128.31 ($C_{\text{мета}}$); 128.81 ($C_{\text{пара}}$); 131.49 ($C_{\text{орто}}$); 141.98 (C10); 146.99 (C11a); 162.26 (C8); 166.20 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 104.67 (N3); 169.04 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.10 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $H_{\text{син-12}}$); 2.30 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $H_{\text{анти-12}}$); 2.83 (м, 1H, H-5); 2.91 (с, 3H, Me); 3.32 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $H_{\text{эндо-4}}$); 3.63 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-4}}$); 4.08 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $H_{\text{экзо-6}}$); 4.14 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $H_{\text{эндо-6}}$); 4.56 (м, 1H, H-1); 6.48 (д, 1H, $^3J_{9-10} = 9.4$, H-9); 7.31 (дд, 2H, $^3J = 7.7$, $^3J = 7.4$, H- $_{\text{мета}}$); 7.47 (д, 1H, $^3J_{10-9} = 9.4$, H-10); 7.48 (т, 1H, $^3J = 7.4$, H- $_{\text{пара}}$); 7.58 (д, 2H, $^3J = 7.7$, H- $_{\text{орто}}$).

(1S,5S)-3-Метил-9-[(1E)-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-2,8(1H)-дион (162). Получили из 0.12 г (0.48

ммоль) альдегида **139** и 0.12 мл (0.96 ммоль) ацетофенона по методике для **149**. Получили 0.14 г продукта **162** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = -406.0$ (CHCl_3 , c 1.5). $R_f = 0.4$ (ацетон). Для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ вычислено: С, 72.40%; Н, 5.79%; N, 8.04%. Найдено: С, 72.41%; Н, 5.78%; N, 8.02%. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.90 (C12); 25.93 (C5); 34.46 (Me); 43.41 (C1); 50.30 (C6); 55.79 (C4); 106.93 (C11); 122.90 (C9); 123.67 (C2'); 128.51 ($C_{\text{мета}}$); 128.60 ($C_{\text{орто}}$); 132.64 ($C_{\text{пара}}$); 138.37 ($C_{\text{инсо}}$); 140.45 (C1'); 142.36 (C10); 145.98 (C11a); 161.60 (C8); 166.60 (C2); 191.19 (C3'). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 104.94 (N3); 171.38 (N7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.14 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{син-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{син-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{син-4эндо}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{син-12}}$); 2.26 (дтд, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J_{12\text{анти-1}} = 3.2$, $^3J_{12\text{анти-5}} = 3.2$, $^4J_{12\text{анти-6эндо}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{анти-12}}$); 2.88 (м, 1H, H-5); 2.89 (с, 3H, Me); 3.33 (дт, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{эндо-5}} = 1.5$, $^4J_{4\text{эндо-12син}} = 1.5$, $\text{H}_{\text{эндо-4}}$); 3.67 (ддд, 1H, $^2J = 12.6$, $^3J_{4\text{экзо-5}} = 5.7$, $^4J_{4\text{экзо-6экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-4}}$); 3.72 (м, 1H, H-1); 4.07 (ддд, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{экзо-5}} = 6.7$, $^4J_{6\text{экзо-4экзо}} = 0.9$, $\text{H}_{\text{экзо-6}}$); 4.25 (дт, 1H, $^2J = 15.7$, $^3J_{6\text{эндо-5}} = 1.3$, $^4J_{6\text{эндо-12анти}} = 1.3$, $\text{H}_{\text{эндо-6}}$); 6.43 (д, 1H, $^3J_{11-10} = 7.3$, H-11); 7.47 (дд, 2H, $^3J = 7.7$, $^3J = 7.4$, H-мета); 7.55 (т, 1H, $^3J = 7.4$, H-пара); 7.58 (д, 1H, $^3J_{10-11} = 7.3$, H-10); 7.66 (д, 1H, $^3J_{1'-2'} = 15.4$, H-1'); 8.07 (д, 2H, $^3J = 7.7$, H-орто); 8.40 (д, 1H, $^3J_{2'-1'} = 15.4$, H-2'). ИК спектр (пленка): 1660, 1582, 1547, 1499, 1476, 1447, 1402, 1378, 1365, 1344, 1327, 1310, 1281, 1267, 1233, 1178, 1017, 1003, 974, 781, 732, 700, 650 cm^{-1} .

(3aS,4R,8S,12S,12aR,12bS)-2-Аллил-10-метилоктагидро-1H-4,12a-етено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4H)-трион (**169a**) и **(3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-2-аллил-10-метилоктагидро-1H-4,12a-етено-8,12-метано**пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4H)-трион (**169b**). К раствору 0.20 г (1.0 ммоль) метилцитизина в 10 мл толуола добавили 0.68 г (5.0 ммоль) *N*-аллилмалеинимида. Смесь кипятили с обратным холодильником. Реакционную массу упарили и остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент хлороформ:метанол = 95:5). Получили 0.15 г продукта **169a** и 0.12 г продукта **169b**с общим выходом 80%. **169 a**: $T_{\text{пл.}} = 148-150$ °C (EtOAc). $[\alpha]_D^{20} = +11.0$ (c 1.6, CHCl_3). HRMS (EI): m/z вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ [M^+] 341.1734, найдено 341.1740. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.55 (C15); 26.76 (C8); 33.69 (C12); 40.99 (C1'); 41.62 (C3a); 45.17 (C4); 46.56 (C1''); 47.35 (C12b); 47.54 (C7); 58.11 (C11); 62.28 (C9); 63.71 (C12a); 118.58 (C3'); 130.06 (C14); 130.27 (C2'); 139.83 (C13); 172.56 (C5); 174.91 (C1); 175.40 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ , м.д.): 124.94 (N6); 184.00 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.72 (уш.с, 2H, H-15); 2.16 (м, 1H, H $_{\beta}$ -11); 2.17 (м, 1H, H $_{\beta}$ -9); 2.20 (м, 1H, H-8); 2.23 (с, 3H, H-1''); 2.49 (м, 1H, H-12);

2.80 (уш.д, 1H, $^2J = 11.5$, H $_{\alpha}$ -9); 3.32 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{7\beta-8} = 7.1$, H $_{\beta}$ -7); 3.34 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.40 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H $_{\alpha}$ -7); 3.67 (уш.д, 1H, $^2J = 12.3$, H $_{\alpha}$ -11); 3.85 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 3.89 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 4.00 (дт, 2H, $^3J_{1'-2'} = 6.0$, $^4J_{1'-3'A(3'B)} = 1.6$, H-1'); 5.16 (кв.д, 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'A 2'} = 10.0$, $^4J_{3'A 1'} = 1.6$, H $_{A}$ -3'); 5.19 (кв.д, 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'B 2'} = 17.1$, $^4J_{3'B 1'} = 1.6$, H $_{B}$ -3'); 5.67 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'B} = 17.1$, $^3J_{2'-3'A} = 10.0$, $^3J_{2'-1'} = 6.0$, H-2'); 6.22 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.5$, $^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.31 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.5$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14). ИК спектр (пленка): 2932, 2784, 1772, 1702, 1670, 1609, 1548, 1465, 1427, 1393, 1371, 1335, 1273, 1249, 1194, 1148, 1135, 1110, 1054, 1010, 986, 970, 928, 907, 851, 795, 777, 754, 691, 666, 602 см $^{-1}$.

169 b: $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ (*c* 2.1, CHCl $_3$). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C $_{19}$ H $_{23}$ N $_3$ O $_3$ [M $^+$] 341.1734, найдено 341.1739. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$, δ м.д.): 25.31 (C15); 26.44 (C8); 29.60 (C12); 40.99 (C1'); 42.78 (C3a); 44.91 (C4); 46.78 (C1"); 47.66 (C7); 48.45 (C12b); 58.39 (C11); 62.08 (C9); 63.00 (C12a); 118.60 (C3'); 129.60 (C14); 130.18 (C2'); 134.03 (C13); 171.67 (C5); 174.75 (C1); 174.98 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl $_3$, δ м.д.): 28.97 (N10); 127.17 (N6); 183.96 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, δ м.д., *J* Гц.): 1.75 (д, 1H, $^2J = 13.9$, H $_{\text{анти}}$ -15); 1.93 (д, 1H, $^2J = 13.9$, H $_{\text{син}}$ -15); 2.15 (м, 1H, H-8); 2.16 (м, 1H, H $_{\beta}$ -11); 2.16 (м, 1H, H $_{\beta}$ -9); 2.17 (с, 3H, H-1"); 2.80 (уш.д, 1H, $^2J = 11.5$, H $_{\alpha}$ -9); 3.16 (уш.д, 1H, $^2J = 12.3$, H $_{\alpha}$ -11); 3.19 (м, 1H, H-12); 3.22 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.34 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{7\beta-8} = 7.1$, H $_{\beta}$ -7); 3.34 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 3.55 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H $_{\alpha}$ -7); 3.92 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.6$, H-4); 3.99 (дт, 2H, $^3J_{1'-2'} = 6.0$, $^4J_{1'-3'A(3'B)} = 1.6$, H-1'); 5.16 (кв.д, 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'A 2'} = 10.0$, $^4J_{3'A 1'} = 1.6$, H $_{A}$ -3'); 5.17 (кв.д, 1H, $^2J = 1.6$, $^3J_{3'B 2'} = 17.1$, $^4J_{3'B 1'} = 1.6$, H $_{B}$ -3'); 5.66 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'B} = 17.1$, $^3J_{2'-3'A} = 10.0$, $^3J_{2'-1'} = 6.0$, H-2'); 6.36 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.8$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14); 6.36 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.8$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14). ИК спектр (пленка): 2935, 2867, 2783, 1772, 1702, 1667, 1619, 1548, 1466, 1426, 1394, 1373, 1341, 1305, 1270, 1250, 1193, 1147, 1117, 1098, 1065, 1038, 1006, 985, 928, 905, 832, 792, 776, 752, 692, 666, 601 см $^{-1}$.

(3a*S*,4*R*,8*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-10-Метил-2-пропиллоктагидро-1*H*-4,12a-етено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]pyrido[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4*H*)-трион (170a) и **(3a*R*,4*S*,8*S*,12*S*,12a*S*,12b*R*)-10-метил-2-пропиллоктагидро-1*H*-4,12a-етено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]pyrido[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4*H*)-трион (170b)**. Получили из 0.20 г (1.0 ммоль) **2** и 0.70 г (5.0 ммоль) *N*-пропилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.21 г продукта **170a** и 0.09 г продукта **170b**с общим выходом 90%. **170a:** $T_{\text{пл.}} =$

159-161 °C (EtOAc). $[\alpha]_D^{20} = +17.0$ (*c* 1.4, CHCl₃). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C₁₉H₂₅N₃O₃ [M⁺] 343.1890, найдено 343.1884. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 11.31 (C3'); 20.88 (C2'); 25.57 (C15); 26.77 (C8); 33.71 (C12); 40.47 (C1'); 41.51 (C3a); 45.21 (C4); 46.57 (C1''); 47.22 (C12b); 47.53 (C7); 58.10 (C11); 62.29 (C9); 63.72 (C12a); 130.00 (C14); 139.74 (C13); 172.66 (C5); 175.49 (C1); 175.97 (C3). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 124.93 (N6); 186.22 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц.): 0.85 (т, 3H, ³*J* = 7.3, H-3'); 1.50 (м, 2H, ³*J* = 7.3, H-2'); 1.72 (уш.с, 2H, H-15); 2.17 (м, 1H, H_β-11); 2.17 (м, 1H, H_β-9); 2.20 (м, 1H, H-8); 2.23 (с, 3H, H-1''); 2.48 (м, 1H, H-12); 2.80 (уш.д, 1H, ²*J* = 11.5, H_α-9); 3.31 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 8.0, ³*J*_{3a-4} = 3.4, H-3a); 3.32 (дд, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{7β-8} = 7.1, H_β-7); 3.36 (т, 2H, ³*J* = 7.3, H-1'); 3.41 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.2, H_α-7); 3.68 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.3, H_α-11); 3.81 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 8.0, H-12b); 3.89 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.4, H-4); 6.21 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 7.5, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.4, H-13); 6.30 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 7.5, ³*J*₁₄₋₄ = 6.0, H-14). ИК спектр (пленка): 2935, 2876, 2784, 1771, 1698, 1671, 1609, 1438, 1400, 1370, 1349, 1301, 1273, 1249, 1231, 1205, 1133, 1110, 1055, 1025, 984, 968, 906, 832, 795, 754, 689, 666 см⁻¹.

170b: $[\alpha]_D^{20} = -5.0$ (*c* 1.3, CHCl₃). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C₁₉H₂₅N₃O₃ [M⁺] 343.1890, найдено 343.1886. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 11.28 (C3'); 20.88 (C2'); 25.30 (C15); 26.43 (C8); 29.56 (C12); 40.46 (C1'); 42.65 (C3a); 44.93 (C4); 46.77 (C1''); 47.64 (C7); 48.30 (C12b); 58.40 (C11); 62.09 (C9); 62.99 (C12a); 129.51 (C14); 133.93 (C13); 171.72 (C5); 175.30 (C1); 175.55 (C3). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 28.95 (N10); 127.13 (N6); 186.17 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц.): 0.85 (т, 3H, ³*J* = 7.3, H-3'); 1.49 (м, 2H, ³*J* = 7.3, H-2'); 1.75 (д, 1H, ²*J* = 13.7, H_{анти}-15); 1.93 (д, 1H, ²*J* = 13.7, H_{син}-15); 2.16 (м, 1H, H_β-11); 2.16 (м, 1H, H_β-9); 2.16 (м, 1H, H-8); 2.17 (с, 3H, H-1''); 2.80 (уш.д, 1H, ²*J* = 11.5, H_α-9); 3.16 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.3, H_α-11); 3.19 (м, 1H, H-12); 3.19 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 8.0, ³*J*_{3a-4} = 3.4, H-3a); 3.31 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 8.0, H-12b); 3.32 (дд, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{7β-8} = 7.1, H_β-7); 3.35 (т, 2H, ³*J* = 7.3, H-1'); 3.55 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.2, H_α-7); 3.90 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.6, H-4); 6.35 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 7.8, ³*J*₁₄₋₄ = 6.0, H-14); 6.46 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 7.8, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.6, H-13). ИК спектр (пленка): 2936, 2876, 2783, 1771, 1699, 1668, 1438, 1401, 1367, 1347, 1305, 1270, 1250, 1207, 1135, 1066, 1019, 948, 900, 831, 778, 752, 692, 664, 612 см⁻¹.

3a*S*,4*R*,8*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-2-Изопропил-10-метилоктагидро-1*H*-4,12a-етено-8,12-метано-пиirroло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4*H*)-трион (171a) и (3a*R*,4*S*,8*S*,12*S*,12a*S*,12b*R*)-2-изопропил-10-метилоктагидро-1*H*-4,12a-етено-8,12-

метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5(4H)-трион (171b).

Получили из 0.20 г (1.0 ммоль) **2** и 0.70 г (5.0 ммоль) *N*-изопропилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.19 г продукта **171a** и 0.08 г продукта **171bc** общим выходом 80%. **171a**: $[\alpha]_D^{20} = +9.0$ (*c* 1.3, CHCl₃). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C₁₉H₂₅N₃O₃ [M⁺] 343.1890, найдено 343.1895. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 18.94 (C2'); 19.00 (C3'); 25.59 (C15); 26.78 (C8); 33.66 (C12); 41.21 (C3a); 43.87 (C1'); 45.35 (C4); 46.59 (C1''); 46.86 (C12b); 47.57 (C7); 58.17 (C11); 62.36 (C9); 63.84 (C12a); 129.82 (C14); 139.68 (C13); 172.74 (C5); 175.51 (C1); 175.95 (C3). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 125.21 (N6); 195.08 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц.): 1.29 (д, 6H, ³*J* = 7.1, H-2'(3')); 1.72 (уш.с, 2H, H-15); 2.15 (м, 1H, H_β-11); 2.16 (м, 1H, H_β-9); 2.20 (м, 1H, H-8); 2.23 (с, 3H, H-1''); 2.49 (м, 1H, H-12); 2.78 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.1, H_α-9); 3.25 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 8.0, ³*J*_{3a-4} = 3.4, H-3a); 3.33 (дд, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{7β-8} = 7.1, H_β-7); 3.41 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.2, H_α-7); 3.66 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.3, H_α-11); 3.73 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 8.0, H-12b); 3.88 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.4, H-4); 4.25 (м, 2H, ³*J* = 7.1, H-1'); 6.21 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 7.5, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.4, H-13); 6.30 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 7.5, ³*J*₁₄₋₄ = 6.0, H-14). ИКспектр (пленка): 2974, 2936, 2784, 1768, 1696, 1671, 1609, 1460, 1397, 1369, 1330, 1300, 1271, 1236, 1221, 1175, 1149, 1129, 1055, 1017, 905, 796, 780, 752, 690 см⁻¹.

171b: $[\alpha]_D^{20} = -9.0$ (*c* 1.4, CHCl₃). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C₁₉H₂₅N₃O₃ [M⁺] 343.1890, найдено 343.1892. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 18.92 (C2'); 19.04 (C3'); 25.25 (C15); 26.43 (C8); 29.48 (C12); 42.39 (C3a); 43.95 (C1'); 45.09 (C4); 46.82 (C1''); 47.58 (C7); 47.86 (C12b); 58.35 (C11); 62.00 (C9); 63.07 (C12a); 129.45 (C14); 133.72 (C13); 171.90 (C5); 175.27 (C1); 175.49 (C3). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 195.03 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц.): 1.29 (д, 6H, ³*J* = 7.1, H-2'(3')); 1.75 (уш.д., 1H, ²*J* = 13.6, H_{анти}-15); 1.93 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.6, H_{син}-15); 2.16 (м, 1H, H-8); 2.18 (м, 1H, H_β-9); 2.19 (с, 3H, H-1''); 2.19 (м, 1H, H_β-11); 2.84 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.1, H_α-9); 3.13 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 8.0, ³*J*_{3a-4} = 3.4, H-3a); 3.20 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.3, H_α-11); 3.22 (м, 1H, H-12); 3.25 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 8.0, H-12b); 3.33 (дд, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{7β-8} = 7.1, H_β-7); 3.57 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.2, H_α-7); 3.90 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.4, H-4); 4.24 (м, 2H, ³*J* = 7.1, H-1'); 6.36 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 7.5, ³*J*₁₄₋₄ = 6.0, H-14); 6.46 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 7.5, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.4, H-13). ИК спектр (пленка): 2935, 2876, 2784, 1771, 1698, 1671, 1609, 1438, 1400, 1370, 1349, 1301, 1273, 1249, 1231, 1205, 1133, 1055, 1025, 984, 968, 906, 832, 795, 689, 666 см⁻¹.

3a*S*,4*R*,8*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-2-Бензил-10-метилоктагидро-1*H*-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4*H*)-трион (172a) и (3a*R*,4*S*,8*S*,12*S*,12a*S*,12b*R*)-2-бензил-10-метилоктагидро-1*H*-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-1,3,5(4*H*)-трион (172b).

Получили из 0.20 г (1.0 ммоль) **2** и 0.94 г (5.0 ммоль) *N*-бензилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.20 г продукта **172a** и 0.11 г продукта **172b** с общим выходом 80%.

172a: $T_{\text{пл.}} = 197\text{-}198\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.0$ (*c* 1.5, CHCl₃). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C₂₃H₂₅N₃O₃ [M⁺] 391.1890, найдено 391.1886. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.52 (C15); 26.73 (C8); 33.64 (C12); 41.59 (C3a); 42.55 (C1'); 45.21 (C4); 46.54 (C1''); 47.30 (C12b); 47.52 (C7); 58.10 (C11); 62.24 (C9); 63.72 (C12a); 127.99 (C4''); 128.54 (C3''(5'')); 128.76 (C2''(6'')); 129.95 (C14); 135.37 (C1''); 139.68 (C13); 172.64 (C5); 175.07 (C1); 175.62 (C3). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 125.02 (N6); 188.49 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц.): 1.69 (уш.с, 2H, H-8); 2.15 (м, 1H, H_β-11); 2.16 (м, 1H, H_β-9); 2.18 (м, 1H, H-15); 2.21 (с, 3H, H-1''); 2.46 (м, 1H, H-12); 2.78 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.0, H_α-9); 3.30 (дд, 1H, ²*J* = 13.2, ³*J*_{7β-8} = 7.1, H_β-7); 3.33 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 8.0, ³*J*_{3a-4} = 3.4, H-3a); 3.45 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.2, H_α-7); 3.66 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.5, H_α-11); 3.81 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 8.0, H-12b); 3.88 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 5.9, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.4, H-4); 4.52 (д, 1H, ²*J* = 14.1, H_A-1'); 4.55 (д, 1H, ²*J* = 14.1, H_B-1'); 6.06 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 7.5, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.4, H-13); 6.14 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 7.5, ³*J*₁₄₋₄ = 5.9, H-14); 7.27-7.30 (м, 5H, H-Ph). ИК спектр (пленка): 3064, 2935, 2783, 2562, 1770, 1701, 1665, 1618, 1584, 1546, 1496, 1454, 1428, 1397, 1374, 1344, 1305, 1269, 1250, 1185, 1170, 1150, 1117, 1084, 1064, 1038, 1006, 984, 958, 902, 790, 751, 699, 663 см⁻¹.

172b: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.0$ (*c* 1.6, CHCl₃). HRMS (EI): *m/z* вычислено для C₂₃H₂₅N₃O₃ [M⁺] 391.1890, найдено 391.1895. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 25.16 (C15); 26.33 (C8); 29.51 (C12); 42.59 (C1'); 42.80 (C3a); 44.95 (C4); 46.71 (C1''); 47.42 (C7); 48.20 (C12b); 58.06 (C11); 61.67 (C9); 62.91 (C12a); 128.07 (C4''); 128.60 (C3''(5'')); 128.69 (C2''(6'')); 129.60 (C14); 133.69 (C13); 135.26 (C1''); 171.99 (C5); 174.86 (C1); 175.08 (C5). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 188.46 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., *J* Гц.): 1.76 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.6, H_{анти}-15); 1.94 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.6, H_{син}-15); 2.17 (м, 1H, H-8); 2.21 (м, 1H, H_β-9); 2.22 (с, 3H, H-1''); 2.22 (м, 1H, H_β-11); 2.88 (уш.д, 1H, ²*J* = 12.5, H_α-9); 2.19 (м, 1H, H-12); 3.19 (м, 1H, H_α-11); 3.21 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 8.0, ³*J*_{3a-4} = 3.3, H-3a); 3.30 (дд, 1H, ²*J* = 13.4, ³*J*_{7β-8} = 7.1, H_β-7); 3.33 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 8.0, H-12b); 3.60 (уш.д, 1H, ²*J* = 13.4, H_α-7); 3.91 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.3, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.6, H-4); 4.53 (с, 2H, H-1'); 6.21 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋

$_{13} = 7.5$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14); 6.29 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.5$, $^4J_{13-4} = 1.6$, H-13); 7.25-7.30 (м, 5H, H-Ph). ИК спектр (пленка): 3063, 2933, 2784, 1771, 1702, 1669, 1608, 1496, 1430, 1396, 1370, 1340, 1273, 1249, 1171, 1149, 1110, 1088, 1058, 1011, 985, 970, 927, 907, 851, 832, 794, 755, 699, 667 cm^{-1} .

(3aS,4R,8S,12S,12aR,12bS)-2-(2-Метоксифенил)-10-метилоктагидро-1H-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (173a) и 3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-2-(2-метоксифенил)-10-метилоктагидро-1H-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (173b). Получили из 0.20 г (1.0 ммоль) **2** и 1.0 г (5.0 ммоль) *N*-2-метоксифенилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.22 г продукта **173a** и 0.10 г продукта **173b** общим выходом 80%. **173a**: $T_{\text{пл.}} = 202-203$ °C (EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.0$ (с 1.5, CHCl_3). HRMS (EI): m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$ 421.1996, найдено 421.1990. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.62 (C15); 26.80 (C8); 33.80 (C12); 42.17 (C3a); 45.36 (C4); 46.59 (C1"); 47.37 (C12b); 47.61 (C7); 55.85 (C7'); 58.20 (C11); 62.39 (C9); 63.95 (C12a); 112.12 (C3'); 120.19 (C1'); 120.84 (C5'); 128.67 (C6'); 130.06 (C14); 130.91 (C4'); 140.04 (C13); 154.58 (C2'); 172.65 (C5); 174.41 (C1); 174.71 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 27.67 (N10); 125.16 (N6); 187.35 (N2); Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.70 (уш.д, 1H, $^2J = 13.4$, $\text{H}_{\text{анти}}-15$); 1.74 (уш.д, 1H, $^2J = 13.4$, $\text{H}_{\text{син}}-15$); 2.12 (м, 1H, $\text{H}_{\square}-11$); 2.14 (м, 1H, $\text{H}_{\square}-9$); 2.19 (м, 1H, H-8); 2.23 (с, 3H, H-1"); 2.50 (м, 1H, H-12); 2.79 (уш.д, 1H, $^2J = 11.0$, H-9); 3.35 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{7-8} = 7.1$, $\text{H}_{\square}-7$); 3.43 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H-7); 3.46 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.68 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\square}-11$); 3.79 (с, 3H, H-7'); 3.97 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 3.98 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.9$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 6.34 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.5$, $^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.45 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.5$, $^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.90 (дд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 7.6$, $^4J_{6'-4'} = 1.6$, H-6'); 6.99 (дд, 1H, $^3J_{3'-4'} = 7.6$, $^4J_{3'-5'} = 1.1$, H-3'); 7.00 (тд, 1H, $^3J_{5'-4'} = 7.6$, $^3J_{5'-6'} = 7.6$, $^4J_{5'-3'} = 1.1$, H-5'); 7.38 (тд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 7.6$, $^3J_{4'-3'} = 7.6$, $^4J_{4'-6'} = 1.6$, H-4'). **Р-конформер** Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.63 (C15); 26.84 (C8); 33.73 (C12); 41.82 (C3a); 45.46 (C4); 46.59 (C1"); 45.46 (C4); 46.59 (C1"); 47.62 (C7); 47.86 (C12b); 55.70 (C7'); 58.13 (C11); 62.39 (C9); 64.00 (C12a); 112.18 (C3'); 120.32 (C1'); 120.71 (C5'); 128.97 (C6'); 130.09 (C14); 130.87 (C4'); 139.55 (C13); 154.64 (C2'); 172.77 (C5); 174.33 (C1); 174.84 (C3); Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 27.68 (N10); 125.18 (N6); 187.31 (N2); Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц.): 1.70 (уш.д, 1H, $^2J = 13.4$, $\text{H}_{\text{анти}}-15$); 1.74 (уш.д, 1H, $^2J = 13.4$, $\text{H}_{\text{син}}-15$); 2.12 (м, 1H, $\text{H}_{\square}-11$); 2.14 (м, 1H, $\text{H}_{\square}-9$); 2.20 (м, 1H, H-8); 2.23 (с, 3H,

H-1"); 2.50 (м, 1H, H-12); 2.79 (уш.д, 1H, ${}^2J = 11.0$, H $_{\square}$ -9); 3.36 (дд, 1H, ${}^2J = 13.2$, ${}^3J_{7\square-8} = 7.1$, H $_{\square}$ -7); 3.43 (уш.д, 1H, ${}^2J = 13.2$, H $_{\square}$ -7); 3.50 (дд, 1H, ${}^3J_{3a-12b} = 8.0$, ${}^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.68 (уш.д, 1H, ${}^2J = 12.5$, H $_{\square}$ -11); 3.75 (с, 3H, H-7'); 3.98 (ддд, 1H, ${}^3J_{4-14} = 5.9$, ${}^3J_{4-3a} = 3.2$, ${}^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 3.99 (д, 1H, ${}^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 6.28 (дд, 1H, ${}^3J_{13-14} = 7.5$, ${}^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.39 (дд, 1H, ${}^3J_{14-13} = 7.5$, ${}^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.97 (дд, 1H, ${}^3J_{3'-4'} = 7.6$, ${}^4J_{3'-5'} = 1.1$, H-3'); 6.97 (тд, 1H, ${}^3J_{5'-4'} = 7.6$, ${}^3J_{5'-6'} = 7.6$, ${}^4J_{5'-3'} = 1.1$, H-5'); 7.07 (дд, 1H, ${}^3J_{6'-5'} = 7.6$, ${}^4J_{6'-4'} = 1.6$, H-6'); 7.38 (тд, 1H, ${}^3J_{4'-5'} = 7.6$, ${}^3J_{4'-3'} = 7.6$, ${}^4J_{4'-6'} = 1.6$, H-4'). ИК спектр (пленка): = 2832, 2843, 2785, 1778, 1713, 1667, 1603, 1505, 1465, 1389, 1334, 1304, 1284, 1253, 1230, 1194, 1149, 1114, 1043, 1023, 977, 787, 689, 647 cm^{-1} .

173b: $[\alpha]_D^{20} = -3.0$ (*c* 1.3, CHCl_3). HRMS (EI): *m/z* вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ [M^+] 421.1996, найдено 421.1993. **М-конформер** Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 25.32 (C15); 26.48 (C8); 29.61 (C12); 43.29 (C3a); 45.10 (C4); 46.81 (C1"); 47.61 (C7); 48.87 (C12b); 55.78 (C7'); 58.40 (C11); 62.08 (C9); 63.24 (C12a); 112.14 (C3'); 120.20 (C1'); 120.89 (C5'); 128.98 (C6'); 129.59 (C14); 130.89 (C4'); 133.72 (C13); 154.62 (C2'); 171.83 (C5); 174.18 (C1); 174.29 (C3). Спектр ЯМР ${}^{15}\text{N}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 29.05 (N10); 127.30 (N6); 187.35 (N2). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ м.д., *J* Гц.): 1.75 (уш.д, 1H, ${}^2J = 13.4$, H $_{\text{анти}}$ -15); 1.96 (уш.д, 1H, ${}^2J = 13.4$, H $_{\text{син}}$ -15); 2.16 (м, 1H, H $_{\square}$ -11); 2.16 (м, 1H, H $_{\square}$ -9); 2.16 (м, 1H, H-8); 2.18 (с, 3H, H-1"); 2.81 (уш.д, 1H, ${}^2J = 11.0$, H $_{\square}$ -9); 3.18 (уш.д, 1H, ${}^2J = 12.5$, H $_{\square}$ -11); 3.24 (м, 1H, H-12); 3.34 (дд, 1H, ${}^3J_{3a-12b} = 8.0$, ${}^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.36 (дд, 1H, ${}^2J = 13.2$, ${}^3J_{7\square-8} = 7.1$, H $_{\square}$ -7); 3.47 (д, 1H, ${}^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 3.60 (уш.д, 1H, ${}^2J = 13.2$, H $_{\square}$ -7); 3.77 (с, 3H, H-7'); 3.99 (ддд, 1H, ${}^3J_{4-14} = 6.1$, ${}^3J_{4-3a} = 3.2$, ${}^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 6.44 (дд, 1H, ${}^3J_{14-13} = 7.8$, ${}^3J_{14-4} = 6.1$, H-14); 6.53 (дд, 1H, ${}^3J_{13-14} = 7.8$, ${}^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.99 (дд, 1H, ${}^3J_{3'-4'} = 7.6$, ${}^4J_{3'-5'} = 1.1$, H-3'); 7.00 (тд, 1H, ${}^3J_{5'-4'} = 7.6$, ${}^3J_{5'-6'} = 7.6$, ${}^4J_{5'-3'} = 1.1$, H-5'); 7.04 (дд, 1H, ${}^3J_{6'-5'} = 7.6$, ${}^4J_{6'-4'} = 1.6$, H-6'); 7.38 (тд, 1H, ${}^3J_{4'-5'} = 7.6$, ${}^3J_{4'-3'} = 7.6$, ${}^4J_{4'-6'} = 1.6$, H-4'). **Р-конформер** Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 25.32 (C15); 26.46 (C8); 29.57 (C12); 42.97 (C3a); 45.18 (C4); 46.81 (C1"); 47.69 (C7); 48.48 (C12b); 55.78 (C7'); 58.38 (C11); 62.08 (C9); 63.18 (C12a); 112.20 (C3'); 120.09 (C1'); 120.74 (C5'); 128.65 (C6'); 129.60 (C14); 130.98 (C4'); 134.21 (C13); 154.53 (C2'); 171.70 (C5); 174.16 (C1); 174.42 (C3). Спектр ЯМР ${}^{15}\text{N}$ (CDCl_3 , δ м.д.): 29.04 (N10); 127.23 (N6); 187.31 (N2). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl_3 , δ м.д., *J* Гц.): 1.75 (уш.д, 1H, ${}^2J = 13.4$, H $_{\text{анти}}$ -15); 1.96 (уш.д, 1H, ${}^2J = 13.4$, H $_{\text{син}}$ -15); 2.16 (м, 1H, H $_{\square}$ -11); 2.16 (м, 1H, H $_{\square}$ -9); 2.16 (м, 1H, H-8); 2.18 (с, 3H, H-1"); 2.81 (уш.д, 1H, ${}^2J = 11.0$, H $_{\square}$ -9); 3.18 (уш.д, 1H, ${}^2J = 12.5$, H $_{\square}$ -11); 3.21 (м, 1H, H-12); 3.36 (дд, 1H, ${}^2J = 13.2$, ${}^3J_{7\square-8} = 7.1$, H $_{\square}$ -7); 3.40 (дд, 1H, ${}^3J_{3a-12b} =$

8.0, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.53 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 3.59 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H-7); 3.77 (с, 3H, H-7'); 3.99 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.1$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 6.50 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.8$, $^3J_{14-4} = 6.1$, H-14); 6.60 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.8$, $^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.91 (дд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 7.6$, $^4J_{6'-4'} = 1.6$, H-6'); 6.97 (дд, 1H, $^3J_{3'-4'} = 7.6$, $^4J_{3'-5'} = 1.1$, H-3'); 6.99 (тд, 1H, $^3J_{5'-4'} = 7.6$, $^3J_{5'-6'} = 7.6$, $^4J_{5'-3'} = 1.1$, H-5'); 7.38 (тд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 7.6$, $^3J_{4'-3'} = 7.6$, $^4J_{4'-6'} = 1.6$, H-4'). ИК спектр (пленка): 2853, 2870, 2842, 2785, 1777, 1712, 1655, 1601, 1566, 1547, 1505, 1465, 1388, 1344, 1304, 1284, 1254, 1192, 1115, 1064, 1044, 1023, 953, 913, 898, 850, 804, 791, 754, 718, 688, 664 cm^{-1} .

(3aS,4R,8S,12S,12aR,12bS)-2-(3-Метоксифенил)-10-метилоктагидро-1H-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (174a) и (3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-2-(3-метоксифенил)-10-метилоктогидро-1H-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9

(4H,10H)-тетрон (174b). Получили из 0.20 г (1.0 ммоль) **2** и 1.0 г (5.0 ммоль) *N*-3-метоксифенилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.20 г продукта **174a** и 0.10 г продукта **174bc** общим выходом 75%. **174a**: $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (с 2.0, CHCl_3). HRMS (EI): m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$ 421.1996, найдено 421.2000. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.55 (C15); 26.73 (C8); 33.71 (C12); 41.67 (C3a); 45.46 (C4); 46.60 (C1"); 47.35 (C12b); 47.59 (C7); 55.45 (C7'); 58.14 (C11); 62.28 (C9); 63.93 (C12a); 112.30 (C2'); 114.59 (C4'); 118.53 (C6'); 129.88 (C5'); 130.07 (C14); 132.46 (C1'); 140.12 (C13); 160.06 (C3'); 172.51 (C5); 174.44 (C1); 174.94 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 125.04 (N6); 193.65 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.74 (уш.с 2H, H-15); 2.16 (м, 1H, H $_{\beta}$ -11); 2.17 (м, 1H, H $_{\beta}$ -9); 2.22 (м, 1H, H-8); 2.25 (с, 3H, H-1"); 2.52 (м, 1H, H-12); 2.81 (уш.д, 1H, $^2J = 12.0$, H $_{\alpha}$ -9); 3.36 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{7\beta-8} = 7.1$, H $_{\beta}$ -7); 3.45 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, H $_{\alpha}$ -7); 3.49 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.70 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, H $_{\alpha}$ -11); 3.79 (с, 3H, H-7'); 3.99 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.9$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 4.00 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 6.33 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.6$, $^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.44 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.6$, $^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.68 (дд, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.5$, $^4J_{2'-6'} = 1.9$, H-2'); 6.73 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 7.8$, $^4J_{6'-2'} = 1.9$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, H-6'); 6.93 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.4$, $^4J_{4'-2'} = 2.5$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'); 7.34 (дд, 1H, $^3J_{5'-4'} = 8.4$, $^3J_{5'-6'} = 7.8$, H-5'). ИК спектр (пленка): 2932, 2841, 2784, 2360, 2342, 1776, 1711, 1668, 1606, 1591, 1493, 1458, 1385, 1333, 1320, 1288, 1250, 1191, 1148, 1119, 1039, 1011, 983, 904, 906, 794, 773, 753, 713, 688, 668 cm^{-1} .

174b: $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ (c 1.4, CHCl_3). HRMS (EI): m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}^+]$ 421.1996, найдено 421.1994. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.28 (C15); 26.42 (C8); 29.56 (C12); 42.79 (C3a); 45.20 (C4); 46.80 (C1''); 47.68 (C7); 48.33 (C12b); 55.45 (C7'); 58.31 (C11); 62.02 (C9); 63.26 (C12a); 112.34 (C2'); 114.56 (C4'); 118.50 (C6'); 129.70 (C14); 129.92 (C5'); 132.35 (C1'); 134.16 (C13); 160.06 (C3'); 171.61 (C5); 174.18 (C1); 174.52 (C3). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 127.08 (N6); 193.34 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 1.77 (уш.д, 1H, $^2J = 13.5$, $\text{H}_{\text{анти-15}}$); 1.96 (уш.д, 1H, $^2J = 13.5$, $\text{H}_{\text{синн-15}}$); 2.18 (м, 1H, H-8); 2.19 (м, 1H, $\text{H}_{\beta-9}$); 2.19 (м, 1H, $\text{H}_{\beta-11}$); 2.19 (м, 3H, H-1''); 2.83 (уш.д, 1H, $^2J = 10.6$, $\text{H}_{\alpha-9}$); 3.19 (уш.д, 1H, $^2J = 12.5$, $\text{H}_{\alpha-11}$); 3.24 (м, 1H, H-12); 3.36 (дд, 1H, $^3J_{3a-12a} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.37 (дд, 1H, $^2J = 13.2$, $^3J_{7\beta-8} = 7.1$, $\text{H}_{\beta-7}$); 3.48 (д, 1H, $^3J_{12a-3a} = 8.0$, H-12a); 3.59 (уш.д, 1H, $^2J = 13.2$, $\text{H}_{\alpha-7}$); 3.79 (м, 3H, H-7'); 4.00 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 6.49 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.9$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14); 6.59 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.9$, $^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.67 (дд, 1H, $^4J_{2'-4'} = 2.5$, $^4J_{2'-6'} = 1.9$, H-2'); 6.72 (ддд, 1H, $^3J_{6'-5'} = 7.8$, $^4J_{6'-2'} = 1.9$, $^4J_{6'-4'} = 0.9$, H-6'); 6.93 (ддд, 1H, $^3J_{4'-5'} = 8.4$, $^4J_{4'-2'} = 2.5$, $^4J_{4'-6'} = 0.9$, H-4'); 7.34 (дд, 1H, $^3J_{5'-4'} = 8.4$, $^3J_{5'-6'} = 7.8$, H-5'). ИК спектр (пленка): 2937, 2840, 2783, 2361, 1775, 1710, 1663, 1605, 1591, 1547, 1493, 1457, 1383, 1342, 1313, 1289, 1249, 1195, 1148, 1116, 1098, 1063, 1039, 1006, 984, 967, 948, 884, 848, 790, 771, 751, 710, 691, 663 cm^{-1} .

((3a*S*,4*R*,12*R*,12a*R*,12b*S*)-2-Аллил-10-метилгексагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон **(175a)** и **(3a*R*,4*S*,12*R*,12a*S*,12b*R*)-2-аллил-10-метилгексагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метано** пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон **(175b)**. Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) лактама **124** и 0.62 г (4.60 ммоль) *N*-аллилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.05 г продукта **175a** и 0.26 г продукта **175b** с общим выходом 96%. **175a:** $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (CHCl_3 , c 0.9). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.17 (C15); 33.15 (C12); 34.44 (C1''); 35.41 (C8); 40.40 (C3a); 41.28 (C1'); 44.77 (C4); 48.22 (C7); 48.48 (C12b); 51.90 (C11); 63.03 (C12a); 119.10 (C3'); 130.00 (C2'); 130.42 (C14); 138.48 (C13); 170.45 (C9); 174.28 (C5); 174.39 (C3); 174.65 (C1). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.38 (N10); 119.03 (N6); 184.19 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.97 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{синн-12}} = 3.4$, $^3J_{15\text{синн-8}} = 2.0$, $^4J_{15\text{синн-11эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{синн-15}}$); 2.30 (дддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти-8}} = 4.0$, $^3J_{15\text{анти-12}} = 3.4$, $^4J_{15\text{анти-7эндо}} = 1.9$, $\text{H}_{\text{анти-15}}$); 2.81 (м, 1H, H-12); 2.84 (м, 1H, H-8); 2.89 (дд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7\text{экзо-8}} = 5.2$, $\text{H}_{7\text{экзо-8}}$); 3.01 (с, 3H, H-1''); 3.35 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.7$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.43 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.7$, H-12b); 3.66 (дд, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J_{11\text{экзо-12}} =$

4.2, H_{экзо}-11); 3.94 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 3.95 (дт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7\text{эндо}-8} = 1.9$, $^4J_{7\text{эндо}-15\text{анти}} = 1.9$, H_{эндо}-7); 4.02 (дт, 2H, $^3J_{1'-2'} = 5.9$, $^4J_{1'-3'\text{цис}} (3'\text{транс}) = 1.4$, H-1'); 4.08 (дт, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J_{11\text{эндо}-12} = 2.0$, $^4J_{11\text{эндо}-15\text{син}} = 2.0$, H_{эндо}-11); 5.19 (квд, 1H, $^2J = 1.4$, $^3J_{3'\text{цис}} 2' = 10.2$, $^4J_{3'\text{цис}} 1' = 1.4$, H_{цис}-3'); 5.21 (квд, 1H, $^2J = 1.4$, $^3J_{3'\text{транс}} 2' = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс}} 1' = 1.4$, H_{транс}-3'); 5.67 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.2$, $^3J_{2'-1'} = 5.9$, H-2'); 6.26 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.4$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13); 6.37 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.4$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14). ИК спектр (пленка): 2938, 2872, 1774, 1706, 1647, 1507, 1430, 1392, 1337, 1299, 1285, 1252, 1232, 1187, 1177, 1134, 1076, 1011, 928, 799, 753, 697, 667, 545 см⁻¹

175b: $[\alpha]_D^{20} = -81.0$ (CHCl₃, c 0.6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 23.98 (C15); 28.90 (C12); 34.24 (C1"); 35.26 (C8); 41.22 (C1'); 43.39 (C3a); 45.08 (C4); 46.19 (C12b); 46.63 (C7); 51.82 (C11); 62.74 (C12a); 119.00 (C3'); 130.02 (C2'); 131.20 (C14); 132.61 (C13); 169.77 (C9); 174.19 (C5); 174.23 (C3); 174.49 (C1). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.99 (N10); 119.30 (N6); 184.86 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.20 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{син}-12} = 3.4$, $^3J_{15\text{син}-8} = 2.0$, $^4J_{15\text{син}-11\text{эндо}} = 2.0$, H_{син}-15); 2.30 (дддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти}-8} = 4.0$, $^3J_{15\text{анти}-12} = 3.4$, $^4J_{15\text{анти}-7\text{эндо}} = 1.9$, H_{анти}-15); 2.81 (м, 1H, H-8); 2.92 (с, 3H, H-1"); 2.97 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{7\text{экзо}-8} = 4.2$, H_{экзо}-7); 3.23 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.7$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.45 (м, 1H, H-12); 3.49 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.7$, H-12b); 3.55 (дт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{11\text{эндо}-12} = 2.0$, $^4J_{11\text{эндо}-15\text{син}} = 2.0$, H_{эндо}-11); 3.64 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{11\text{экзо}-12} = 5.3$, H_{экзо}-11); 3.93 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 4.01 (дт, 2H, $^3J_{1'-2'} = 5.9$, $^4J_{1'-3'\text{cis}} (3'\text{транс}) = 1.4$, H-1'); 4.11 (дт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{7\text{эндо}-8} = 1.9$, $^4J_{7\text{эндо}-15\text{анти}} = 1.9$, H_{эндо}-7); 5.19 (квд, 1H, $^2J = 1.4$, $^3J_{3'\text{транс}} 2' = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс}} 1' = 1.4$, H_{транс}-3'); 5.20 (квд, 1H, $^2J = 1.4$, $^3J_{3'\text{цис}} 2' = 10.2$, $^4J_{3'\text{цис}} 1' = 1.4$, H_{цис}-3'); 5.66 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.2$, $^3J_{2'-1'} = 5.9$, H-2'); 6.36 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13); 6.44 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14). ИК спектр (пленка): 3006, 2946, 2875, 1773, 1712, 1652, 1510, 1427, 1392, 1351, 1306, 1236, 1185, 1136, 1083, 1060, 1024, 998, 930, 747, 666, 643, 581, 487 см⁻¹.

(3aS,4R,12R,12aR,12bS)-10-Метил-2-пропилгексагидро-1H-4,12a-энено-8, 12-метанопирроло-[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)тетрон (176a) и **(3aR,4S,12R,12aS,12aS,12bR)-10-метил-2-пропилгексагидро-1H-4,12a-энено-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)тетрон (176b)**. Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) **124** и 0.63 г (4.60 ммоль) *N*-пропилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.11 г продукта **176a** и 0.21 г продукта **176b**с общим выходом 98%. **176a**: $[\alpha]_D^{20} = -61$ (CHCl₃, c 3.5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 11.32

(C3'); 20.90 (C2'); 25.13 (C15); 33.07 (C12); 34.48 (C1"); 35.34 (C8); 40.23 (C3a); 40.74 (C1'); 44.76 (C4); 48.18 (C7); 48.31 (C12b); 51.88 (C11); 62.99 (C12a); 130.33 (C14); 138.39 (C13); 170.49 (C9); 174.49 (C5); 174.83 (C3); 175.24 (C1). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 107.21 (N10); 119.16 (N6); 186.78 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 0.87 (т, 3H, $^3J_{3',2'} = 7.4$, H-3'); 1.52 (м, 2H, $^3J_{3',2'} = 7.4$, H-2'); 1.97 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{син-12}} = 3.4$, $^3J_{15\text{син-8}} = 2.0$, $^4J_{15\text{син-1эндо}} = 2.0$, H_{син-15}); 2.31 (дддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти-8}} = 4.0$, $^3J_{15\text{анти-12}} = 3.4$, $^4J_{15\text{анти-7эндо}} = 1.9$, H_{анти-15}); 2.82 (м, 1H, H-12); 2.86 (м, 1H, H-8); 2.89 (дд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7\text{экзо-8}} = 5.2$, H_{экзо-7}); 3.01 (м, 3H, H-1"); 3.33 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.7$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.39 (т, 2H, $^3J = 7.4$, H-1'); 3.41 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.7$, H-12b); 3.67 (дд, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J_{11\text{экзо-12}} = 4.2$, H_{экзо-11}); 3.93 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 3.95 (дт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7\text{эндо-8}} = 1.9$, $^4J_{7\text{эндо-15анти}} = 1.9$, H_{эндо-7}); 4.10 (дт, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J_{11\text{эндо-12}} = 2.0$, $^4J_{11\text{эндо-15син}} = 2.0$, H_{эндо-11}); 6.26 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.4$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13); 6.37 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.4$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14). ИК спектр (пленка): 2966, 2941, 1771, 1694, 1646, 1507, 1457, 1437, 1400, 1350, 1325, 1284, 1207, 1172, 1135, 1082, 1022, 897, 753, 667, 541 cm^{-1} .

176b: $[\alpha]_D^{20} = +24.0$ (CHCl_3 , c 0.49). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 11.28 (C3'); 20.91 (C2'); 23.93 (C15); 28.85 (C12); 34.22 (C1"); 35.22 (C8); 40.72 (C1'); 43.23 (C3a); 45.08 (C4); 46.05 (C12b); 46.57 (C7); 51.80 (C11); 62.72 (C12a); 131.11 (C14); 132.51 (C13); 169.80 (C9); 174.30 (C5); 174.82 (C3); 175.05 (C1). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 107.42 (N10); 119.95 (N6); 186.64 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 0.85 (т, 3H, $^3J = 7.4$, H-3'); 1.50 (м, 2H, $^3J = 7.4$, H-2'); 2.20 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{син-12}} = 3.4$, $^3J_{15\text{син-8}} = 2.0$, $^4J_{15\text{син-11эндо}} = 2.0$, H_{син-15}); 2.29 (дддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти-8}} = 4.0$, $^3J_{15\text{анти-12}} = 3.4$, $^4J_{15\text{анти-7эндо}} = 1.9$, H_{анти-15}); 2.80 (м, 1H, H-8); 2.91 (с, 3H, H-1"); 2.96 (дд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{7\text{экзо-8}} = 4.5$, H_{экзо-7}); 3.20 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.7$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.37 (т, 2H, $^3J = 7.4$, H-1'); 3.44 (м, 1H, H-12); 3.46 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.7$, H-12b); 3.55 (дт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{11\text{эндо-12}} = 2.0$, $^4J_{11\text{эндо-15син}} = 2.0$, H_{эндо-11}); 3.64 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{11\text{экзо-12}} = 5.3$, H_{экзо-11}); 3.91 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 4.09 (дт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{7\text{эндо-8}} = 1.9$, $^4J_{7\text{эндо-15анти}} = 1.9$, H_{эндо-7}); 6.35 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13); 6.51 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14). ИК спектр (пленка): 2965, 2938, 1771, 1695, 1506, 1436, 1404, 1351, 1301, 1284, 1206, 1132, 1022, 799, 761, 668 cm^{-1} .

((3a*S*,4*R*,12*R*,12a*R*,12b*S*)-2-Изопропил-10-метилгексагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон (177a) и (3a*R*,4*S*,12*R*,12a*S*,12b*R*)-2-изопропил-10-метилгексагидро-1*H*-4,12a-этен-

8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]дiazоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон

(177b). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) **124** и 0.63 г (4.60 ммоль) *N*-изопропилмалеинимида по методике для **169**. Реакционную массу хроматографировали на SiO₂ (элюент гексан:этилацетат = 3:7). Получили 0.03 г продукта **177a** и 0.29 г продукта **177bc** общим выходом 98%. **177a**: $[\alpha]_D^{20} = +5.5$ (CHCl₃, *c* 3.09). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 18.96 (C2'); 19.00 (C3'); 25.16 (C15); 33.07 (C12); 34.40 (C1"); 35.41 (C8); 39.95 (C3a); 44.25 (C1'); 44.92 (C4); 47.93 (C7); 48.18 (C12b); 51.91 (C11); 63.12 (C12a); 130.11 (C14); 138.32 (C13); 170.44 (C9); 174.53 (C5); 174.80 (C3); 175.19 (C1). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 106.72 (N10); 119.16 (N6); 195.57 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 1.31 (д, 2H, ³*J* = 6.9, H-2'); 1.31 (д, 2H, ³*J* = 6.9, H-3'); 1.96 (ддт, 1H, ²*J* = 13.8, ³*J*_{15син-12} = 3.4, ³*J*_{15син-8} = 2.0, ⁴*J*_{15син-11эндо} = 2.0, H_{син-15}); 2.30 (дддд, 1H, ²*J* = 13.8, ³*J*_{15анти-8} = 4.0, ³*J*_{15анти-12} = 3.4, ⁴*J*_{15анти-7эндо} = 1.9, H_{анти-15}); 2.82 (м, 1H, H-12); 2.84 (м, 1H, H-8); 2.88 (дд, 1H, ²*J* = 12.8, ³*J*_{7экзо-8} = 5.2, H_{экзо-7}); 3.01 (с, 3H, H-1"); 3.25 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 7.7, ³*J*_{3a-4} = 3.2, H-3a); 3.34 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 7.7, H-12b); 3.66 (дд, 1H, ²*J* = 14.0, ³*J*_{11экзо-12} = 4.2, H_{экзо-11}); 3.91 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.7, H-4); 3.95 (дт, 1H, ²*J* = 12.8, ³*J*_{7эндо-8} = 1.9, ⁴*J*_{7эндо-15анти} = 1.9, H_{эндо-7}); 4.07 (дт, 1H, ²*J* = 14.0, ³*J*_{11эндо-12} = 2.0, ⁴*J*_{11эндо-15син} = 2.0, H_{эндо-11}); 4.28 (м, 1H, ³*J* = 6.9, H-1'); 6.25 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 7.4, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.7, H-13); 6.36 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 7.4, ³*J*₁₄₋₄ = 6.0, H-14). ИК спектр (пленка): 2872, 1772, 1690, 1653, 1507, 1399, 1368, 1301, 1224, 1125, 1022, 801, 752, 669 см⁻¹.

177b: $[\alpha]_D^{20} = -60$ (CHCl₃, *c* 1.9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 18.92 (C2'); 19.05 (C3'); 23.86 (C15); 28.75 (C12); 34.20 (C1"); 35.24 (C8); 42.93 (C3a); 44.20 (C1'); 45.22 (C4); 45.64 (C12b); 46.56 (C7); 51.83 (C11); 62.83 (C12a); 130.87 (C14); 132.43 (C13); 169.85 (C9); 174.42 (C5); 174.79 (C3); 175.01 (C1). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 107.53 (N10); 120.29 (N6); 195.39 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 1.29 (д, 3H, ³*J* = 6.7, H-2'); 1.30 (д, 3H, ³*J* = 6.7, H-3'); 2.20 (ддт, 1H, ²*J* = 13.8, ³*J*_{15син-12} = 3.4, ³*J*_{15син-8} = 2.0, ⁴*J*_{15син-11эндо} = 2.0, H_{син-15}); 2.29 (дддд, 1H, ²*J* = 13.8, ³*J*_{15анти-8} = 4.0, ³*J*_{15анти-12} = 3.4, ⁴*J*_{15анти-7эндо} = 1.9, H_{анти-15}); 2.79 (м, 1H, H-8); 2.92 (с, 3H, H-1"); 2.96 (дд, 1H, ²*J* = 13.5, ³*J*_{7экзо-8} = 4.5, H_{экзо-7}); 3.14 (дд, 1H, ³*J*_{3a-12b} = 7.7, ³*J*_{3a-4} = 3.2, H-3a); 3.43 (д, 1H, ³*J*_{12b-3a} = 7.7, H-12b); 3.47 (м, 1H, H-12); 3.56 (дт, 1H, ²*J* = 13.4, ³*J*_{11эндо-12} = 2.0, ⁴*J*_{11эндо-15син} = 2.0, H_{эндо-11}); 3.65 (дд, 1H, ²*J* = 13.4, ³*J*_{11экзо-12} = 5.3, H_{экзо-11}); 3.89 (ддд, 1H, ³*J*₄₋₁₄ = 6.0, ³*J*_{4-3a} = 3.2, ⁴*J*₄₋₁₃ = 1.7, H-4); 4.08 (дт, 1H, ²*J* = 13.5, ³*J*_{7эндо-8} = 1.9, ⁴*J*_{7эндо-15анти} = 1.9, H_{эндо-7}); 4.26 (м, 1H, ³*J* = 6.7, H-1'); 6.36 (дд, 1H, ³*J*₁₃₋₁₄ = 8.1, ⁴*J*₁₃₋₄ = 1.7, H-13); 6.43 (дд, 1H, ³*J*₁₄₋₁₃ = 8.1, ³*J*₁₄₋₄ = 6.0, H-14).

ИК спектр (пленка): 2975, 2940, 1768, 1694, 1652, 1507, 1457, 1368, 1306, 1228, 1172, 1127, 1082, 1061, 1024, 797, 755, 666, 585, 542, 422 cm^{-1} .

((3a*S*,4*R*,12*R*,12a*R*,12b*S*)-2-Бензил-10-метилгексагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метано-пиirroло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон (178a) и (3a*R*,4*S*,12*R*,12a*S*,12b*R*)-2-бензил-10-метилгексагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метано-пиirroло[3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон (178b). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) **124** и 0.86 г (4.60 ммоль) *N*-бензилмалеинимида по методике для **169**. Реакционную массу хроматографировали на SiO_2 (элюент гексан:этилацетат = 1:9). Получили 0.13 г продукта **178a** и 0.21 г продукта **178b** с общим выходом 90%. **178a**: $[\alpha]_D^{20} = +16$ ($\text{CHCl}_3, c 0.72$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.17 (C15); 33.12 (C12); 34.40 (C1'''); 35.42 (C8); 40.40 (C3a); 42.82 (C1'); 44.83 (C4); 48.21 (C7); 48.41 (C12b); 51.89 (C11); 63.06 (C12a); 128.24 (C4''); 128.67 (C3''(5'')); 128.82 (C2''(6'')); 130.24 (C14); 135.14 (C1''); 138.37 (C13); 170.40 (C9); 174.35 (C5); 174.40 (C3); 174.89 (C1). ^{15}N NMR (CDCl_3 , δ м.д.): 106.66 (N10); 119.36 (N6); 189.25 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.93 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{син}-12} = 3.2$, $^3J_{15\text{син}-8} = 2.1$, $^4J_{15\text{син}-11\text{эндо}} = 2.1$, $\text{H}_{\text{син}-15}$); 2.28 (дддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти}-8} = 4.3$, $^3J_{15\text{анти}-12} = 3.4$, $^4J_{15\text{анти}-7\text{эндо}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{анти}-15}$); 2.78 (м, 1H, H-12); 2.82 (м, 1H, H-8); 2.86 (дд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7\text{экзо}-8} = 5.2$, $\text{H}_{\text{экзо}-7}$); 2.98 (с, 3H, H-1'''); 3.32 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 3.2$, H-3a); 3.40 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.0$, H-12b); 3.64 (дд, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J_{11\text{экзо}-12} = 4.2$, $\text{H}_{\text{экзо}-11}$); 3.91 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.6$, H-4); 3.93 (дт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7\text{эндо}-8} = 1.8$, $^4J_{7\text{эндо}-15\text{анти}} = 1.8$, $\text{H}_{\text{эндо}-7}$); 4.06 (дт, 1H, $^2J = 14.0$, $^3J_{11\text{эндо}-12} = 2.1$, $^4J_{11\text{эндо}-15\text{син}} = 2.1$, $\text{H}_{\text{эндо}-11}$); 4.54 (д, 1H, $^2J = 11.4$, H_A-1'); 4.57 (д, 1H, $^2J = 11.4$, H_B-1'); 6.09 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.4$, $^4J_{13-4} = 1.6$, H-13); 6.20 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.4$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14); 7.26-7.31 (м, 5H, H-Ph). ИК спектр (пленка): 2947, 2875, 1773, 1701, 1647, 1507, 1400, 1351, 1300, 1251, 1172, 1077, 1012, 757, 700, 632, 544 cm^{-1} .

178b: $[\alpha]_D^{20} = +6$ ($\text{CHCl}_3, c 1.26$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.85 (C15); 28.86 (C12); 34.16 (C1'''); 35.23 (C8); 42.75 (C1'); 43.34 (C3a); 45.12 (C4); 46.09 (C12b); 46.57 (C7); 51.78 (C11); 62.76 (C12a); 128.16 (C4''); 128.63 (C3''(5'')); 128.68 (C2''(6'')); 130.91 (C14); 132.54 (C13); 135.17 (C1''); 169.75 (C9); 174.24 (C5); 174.49 (C3); 174.66 (C1). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.49 (N10); 119.59 (N6); 188.44 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.18 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{син}-12} = 3.4$, $^3J_{15\text{син}-8} = 2.0$, $^4J_{15\text{син}-11\text{эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{син}-15}$); 2.26 (дддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти}-8} = 4.0$, $^3J_{15\text{анти}-12} = 3.4$, $^4J_{15\text{анти}-7\text{эндо}} = 1.9$, $\text{H}_{\text{анти}-15}$); 2.76 (м, 1H, H-8); 2.88 (с, 3H, H-1'''); 2.94 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{7\text{экзо}-8} = 4.5$, $\text{H}_{\text{экзо}-7}$); 3.21 (дд,

1H, $^3J_{3a-12b} = 7.7$, $^3J_{3a-4} = 3.3$, H-3a); 3.40 (м, 1H, H-12); 3.48 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.7$, H-12b); 3.49 (дт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{11эндо-12} = 2.0$, $^4J_{11эндо-15син} = 2.0$, Hэндо-11); 3.60 (дд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{11экзо-12} = 5.3$, Hэкзо-11); 3.88 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.3$, $^4J_{4-13} = 1.6$, H-4); 4.06 (дт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{7эндо-8} = 1.9$, $^4J_{7эндо-15анти} = 1.9$, Hэндо-7); 4.53 (д, 1H, $^2J = 11.5$, H_A-1'); 4.55 (д, 1H, $^2J = 11.5$, H_B-1'); 6.16 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.6$, H-13); 6.26 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14); 7.26-7.31 (м, 5H, H-Ph). ИК спектр (пленка): 3011, 2878, 1774, 1695, 1509, 1398, 1350, 1306, 1235, 1179, 998, 759, 699, 670 cm^{-1} .

(3aS,4R,8R,12R,12aS,12bS)-10-Метил-2-фенилгексагидро-1H-4,12a-энено-8,12-метано
пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (179a) и
(3aR,4S,12R,12aS,12bR)-10-метил-2-фенилгексагидро-1H-4,12a-энено-8,12-метано
пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (179b).

Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) **124** и 0.80 г (4.60 ммоль) *N*-фенилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.03 г продукта **179a** и 0.31 г продукта **179b** общим выходом 96%. **179a**: $[\alpha]_D^{20} = +28$ (CHCl_3 , c 0.29). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 25.17 (C15); 33.16 (C12); 34.44 (C1"); 35.38 (C8); 40.40 (C3a); 44.99 (C4); 48.25 (C7); 48.43 (C12b); 51.90 (C11); 63.23 (C12a); 126.20 (C2'(6")); 129.19 (C4'); 129.29 (C3'(5")); 130.40 (C14); 131.15 (C1'); 138.76 (C13); 170.40 (C9); 173.90 (C3); 174.26 (C5); 174.28 (C1). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 106.69 (N10); 119.12 (N6); 194.17 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 1.99 (ддт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{15син-12} = 3.0$, $^3J_{15син-8} = 2.3$, $^4J_{15син-11эндо} = 2.3$, Hсин-15); 2.32 (дддд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{15анти-8} = 4.3$, $^3J_{15анти-12} = 3.6$, $^4J_{15анти-7эндо} = 1.8$, Hанти-15); 2.85 (м, 1H, H-12); 2.86 (м, 1H, H-8); 2.92 (дд, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7экзо-8} = 5.5$, Hэкзо-7); 3.02 (с, 3H, H-1"); 3.50 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 8.2$, $^3J_{3a-4} = 3.20$, H-3a); 3.60 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 8.2$, H-12b); 3.66 (дд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{11экзо-12} = 4.2$, Hэкзо-11); 3.99 (дт, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J_{7эндо-8} = 1.8$, $^4J_{7эндо-15анти} = 1.8$, Hэндо-7); 4.03 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 6.0$, $^3J_{4-3a} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.4$, H-4); 4.11 (дт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{11эндо-12} = 2.3$, $^4J_{11эндо-15син} = 2.3$, Hэндо-11); 6.38 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 7.6$, $^4J_{13-4} = 1.4$, H-13); 6.51 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 7.6$, $^3J_{14-4} = 6.0$, H-14); 7.16 (д, 1H, $^3J_{2'(6)-3'(5)} = 8.1$, H-2'(6")); 7.41 (т, 1H, $^3J_{4'-3'(5')} = 7.4$, H-4'); 7.47 (дд, 1H, $^3J_{3'(5)-2'(6)} = 8.1$, $^3J_{3'(5)-4'} = 7.4$, H-3'(5')). ИК спектр (пленка): 2938, 2870, 1776, 1710, 1672, 1648, 1603, 1507, 1496, 1387, 1339, 1300, 1251, 1186, 1077, 1023, 796, 751, 693, 626, 545 cm^{-1} .

179b: $[\alpha]_D^{20} = -41$ (CHCl_3 , c 0.86). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 23.93 (C15); 28.83 (C12); 34.23 (C1"); 35.22 (C8); 43.35 (C3a); 45.31 (C4); 46.09 (C12b); 46.64 (C7); 51.75 (C11); 62.98 (C12a); 126.20 (C2'(6")); 129.15 (C4'); 129.28 (C3'(5")); 131.16 (C1'); 131.25

(C14); 132.73 (C13); 169.72 (C9); 173.88 (C3); 174.02 (C5); 174.08 (C1). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 107.49 (N10); 120.23 (N6); 194.06 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.22 (ддт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{син}-12} = 3.1$, $^3J_{15\text{син}-8} = 2.2$, $^4J_{15\text{син}-11\text{эндо}} = 2.2$, $\text{H}_{\text{син}-15}$); 2.30 (дтд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J_{15\text{анти}-8} = 3.7$, $^3J_{15\text{анти}-12} = 3.7$, $^4J_{15\text{анти}-7\text{эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{анти}-15}$); 2.82 (м, 1H, H-8); 2.93 (с, 3H, H-1"); 3.00 (дд, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{7\text{экзо}-8} = 4.5$, $\text{H}_{\text{экзо}-7}$); 3.37 (дд, 1H, $^3J_{3\text{a}-12\text{b}} = 8.0$, $^3J_{3\text{a}-4} = 3.2$, H-3a); 3.48 (м, 1H, H-12); 3.56 (дт, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{11\text{эндо}-12} = 2.2$, $^4J_{11\text{эндо}-15\text{син}} = 2.2$, $\text{H}_{\text{эндо}-11}$); 3.62 (д, 1H, $^3J_{12\text{b}-3\text{a}} = 8.0$, H-12b); 3.63 (дд, 1H, $^2J = 13.4$, $^3J_{11\text{экзо}-12} = 5.5$, $\text{H}_{\text{экзо}-11}$); 4.02 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.8$, $^3J_{4-3\text{a}} = 3.2$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 4.14 (дт, 1H, $^2J = 13.5$, $^3J_{7\text{эндо}-8} = 2.0$, $^4J_{7\text{эндо}-15\text{анти}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо}-7}$); 6.48 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13); 6.57 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 5.8$, H-14); 7.14 (д, 1H, $^3J_{2(6')-3(5')} = 8.1$, H-2'(6')); 7.41 (т, 1H, $^3J_{4'-3(5')} = 7.4$, H-4'); 7.46 (дд, 1H, $^3J_{3(5')-2(6')} = 8.1$, $^3J_{3(5')-4'} = 7.4$, H-3'(5')). ИК спектр (пленка): 2945, 2874, 1775, 1710, 1681, 1648, 1499, 1465, 1387, 1350, 1305, 1236, 1189, 1082, 1059, 1024, 995, 751, 693, 665, 614, 576, 492 cm^{-1} .

(3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-2-Аллил-10-метил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H, 4H,12H)-тетрон (180). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) лактама **125** и 0.62 г (4.60 ммоль) *N*-аллилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.26 г продукта **180** с выходом 81%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.0$ (CHCl_3 , с.2.4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 22.63 (C15); 25.07 (C8); 34.50 (C1"); 38.15 (C12); 41.16 (C1'); 43.40 (C3a); 44.72 (C4); 45.23 (C12b); 47.74 (C7); 54.85 (C9); 60.65 (C12a); 118.86 (C3'); 129.25 (C14); 130.01 (C2'); 134.37 (C13); 168.17 (C11); 173.77 (C3); 174.39 (C1); 175.21 (C5). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , δ м.д.): 109.93 (N10); 119.30 (N6); 183.77 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.): 2.19 (дтд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15\text{анти}-8} = 3.6$, $^3J_{15\text{анти}-12} = 3.7$, $^4J_{15\text{анти}-7\text{эндо}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{анти}-15}$); 2.23 (дт, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15\text{син}-12} = 3.3$, $^3J_{15\text{син}-8} = 3.3$, $\text{H}_{\text{син}-15}$); 2.48 (м, 1H, H-8); 2.92 (с, 3H, H-1"); 3.15 (ддд, 1H, $^2J = 13.6$, $^3J_{7\text{экзо}-8} = 4.9$, $^4J_{7\text{экзо}-9\text{экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо}-7}$); 3.22 (дд, 1H, $^3J_{3\text{a}-12\text{b}} = 7.9$, $^3J_{3\text{a}-4} = 3.4$, H-3a); 3.23 (д, 1H, $^2J = 12.7$, $\text{H}_{\text{эндо}-9}$); 3.42 (д, 1H, $^3J_{12\text{b}-3\text{a}} = 7.9$, H-12b); 3.56 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{9\text{экзо}-8} = 6.3$, $^4J_{9\text{экзо}-7\text{экзо}} = 1.2$, $\text{H}_{\text{экзо}-9}$); 3.74 (м, 1H, H-12); 3.79 (дт, 1H, $^2J = 13.6$, $^3J_{7\text{эндо}-8} = 2.0$, $^4J_{7\text{эндо}-15\text{анти}} = 2.0$, $\text{H}_{\text{эндо}-7}$); 3.87 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.9$, $^3J_{4-3\text{a}} = 3.4$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 4.01 (дт, 2H, $^3J_{1'-2'} = 5.9$, $^4J_{1'-3'\text{цис}} (3'\text{транс}) = 1.4$, H-1'); 5.17 (квд, 1H, $^2J = 1.4$, $^3J_{3'\text{цис} 2'} = 10.2$, $^4J_{3'\text{цис} 1'} = 1.4$, $\text{H}_{\text{цис}-3'}$); 5.18 (квд, 1H, $^2J = 1.4$, $^3J_{3'\text{транс} 2'} = 17.1$, $^4J_{3'\text{транс} 1'} = 1.4$, $\text{H}_{\text{транс}-3'}$); 5.67 (ддт, 1H, $^3J_{2'-3'\text{транс}} = 17.1$, $^3J_{2'-3'\text{цис}} = 10.2$, $^3J_{2'-1'} = 5.9$, H-2'); 6.31 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.84 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13). ИК спектр (пленка): 3006, 2937, 2875, 1773,

1698, 1644, 1506, 1460, 1427, 1392, 1369, 1341, 1275, 1240, 1159, 1187, 1132, 1058, 950, 930, 824, 794, 757, 690, 666, 629, 600, 526, 506 cm^{-1} .

((3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-10-Метил-2-пропил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4,12a-этен-8,12-метано-пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H,4H,12H)-тетрон(181). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) **125** и 0.63 г (4.60 ммоль) *N*-пропилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.30 г продукта **181** с выходом 92%. $T_{\text{пл.}} = 203$ °C (MeOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76.0$ ($\text{CHCl}_3, c0.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3, δ м.д.): 11.27 (C3'); 20.90 (C2'); 22.69 (C15); 25.13 (C8); 34.50 (C1"); 38.16 (C12); 40.74 (C1'); 43.31 (C3a); 44.78 (C4); 45.14 (C12b); 47.75 (C7); 54.88 (C9); 60.68 (C12a); 129.23 (C14); 134.30 (C13); 168.24 (C11); 174.32 (C3); 174.95 (C1); 175.30 (C5). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3, δ м.д.): 109.85 (N10); 119.65 (N6); 186.50 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3, δ м.д.): 0.85 (т, 3H, $^3J = 7.4$, H-3'); 1.51 (м, 2H, $^3J = 7.4$, H-2'); 2.19 (дтд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15\text{анти-8}} = 3.6$, $^3J_{15\text{анти-12}} = 3.7$, $^4J_{15\text{анти-7эндо}} = 2.0$, H_{анти-15}); 2.23 (дт, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15\text{син-12}} = 3.3$, $^3J_{15\text{син-8}} = 3.3$, H_{син-15}); 2.47 (м, 1H, H-8); 2.92 (с, 3H, H-1"); 3.14 (ддд, 1H, $^2J = 13.6$, $^3J_{7\text{экзо-8}} = 4.9$, $^4J_{7\text{экзо-9экзо}} = 1.2$, H_{экзо-7}); 3.18 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.9$, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.23 (д, 1H, $^2J = 12.7$, H_{эндо-9}); 3.38 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.9$, H-12b); 3.38 (т, 2H, $^3J = 7.4$, H-1'); 3.56 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{9\text{экзо-8}} = 6.3$, $^4J_{9\text{экзо-7экзо}} = 1.2$, H_{экзо-9}); 3.75 (м, 1H, H-12); 3.80 (дт, 1H, $^2J = 13.6$, $^3J_{7\text{эндо-8}} = 2.0$, $^4J_{7\text{эндо-15анти}} = 2.0$, H_{эндо-7}); 3.87 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.9$, $^3J_{4-3a} = 3.4$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 6.30 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.83 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13). ИК спектр (пленка): 2937, 2876, 1772, 1703, 1694, 1644, 1506, 1460, 1437, 1401, 1368, 1347, 1326, 1240, 1206, 1131, 1078, 1059, 1027, 965, 949, 898, 824, 758, 720, 528, 506 cm^{-1} .

(3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-10-Метил-2-изопропил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4,12a-этен-8,12-метано-пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H,4H,12H)-тетрон(182). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) лактама **125** и 0.63 г (4.60 ммоль) *N*-изопропилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.16 г продукта **182** с выходом 50%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ ($\text{CHCl}_3, c2.99$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3, δ м.д.): 18.93 (C2'); 19.06 (C3'); 22.63 (C15); 25.12 (C8); 34.48 (C1"); 38.10 (C12); 42.97 (C3a); 44.21 (C1'); 44.77 (C12b); 44.92 (C4); 47.75 (C7); 54.89 (C9); 60.78 (C12a); 128.98 (C14); 134.20 (C13); 168.31 (C11); 174.33 (C3); 174.92 (C1); 175.34 (C5). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3, δ м.д.): 110.00 (N10); 119.82 (N6); 195.19 (N2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3, δ м.д.): 1.29 (д, 3H, $^3J = 6.9$, H-2'); 1.30 (д, 3H, $^3J = 6.9$, H-3'); 2.18 (дтд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15\text{анти-8}} = 3.6$, $^3J_{15\text{анти-12}} = 3.6$, $^4J_{15\text{анти-7эндо}} = 2.0$, H_{анти-15}); 2.23 (дтд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15\text{син-12}} = 4.6$, $^3J_{15\text{син-8}} = 4.6$, $^4J_{15\text{син-9эндо}}$

= 0.9, H_{син}-15); 2.47 (м, 1H, H-8); 2.92 (с, 3H, H-1"); 3.12 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.9$, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.14 (ддд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{7экзо-8} = 4.9$, $^4J_{7экзо-9экзо} = 1.0$, H_{экзо}-7); 3.23 (дд, 1H, $^2J = 12.7$, $^4J_{9эндо-15син} = 0.9$, H_{эндо}-9); 3.34 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.9$, H-12b); 3.56 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{9экзо-8} = 6.3$, $^4J_{9экзо-7экзо} = 1.0$, H_{экзо}-9); 3.76 (м, 1H, H-12); 3.78 (дт, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{7эндо-8} = 2.0$, $^4J_{7эндо-15анти} = 2.0$, H_{эндо}-7); 3.84 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.9$, $^3J_{4-3a} = 3.4$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 4.26 (септ., 1H, $^3J = 6.9$, H-1"); 6.30 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.82 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13). ИК спектр (пленка): 2938, 2877, 1769, 1694, 1642, 1505, 1458, 1400, 1368, 1327, 1302, 1275, 1228, 1194, 1175, 1126, 1081, 1061, 1033, 1015, 949, 890, 821, 791, 760, 716, 665, 604, 507 см⁻¹.

(3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-10-Метил-2-бензил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H,4H,12H)-тетрон(183). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) лактама **125** и 0.86 г (4.60 ммоль) *N*-бензилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.29 г продукта **183** с выходом 80%. $[\alpha]_D^{20} = -57$ (CHCl₃, c1.71). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 22.63 (C15); 25.09 (C8); 34.47 (C1"); 38.17 (C12); 42.74 (C1'); 43.36 (C3a); 44.79 (C4); 45.25 (C12b); 47.75 (C7); 54.86 (C9); 60.71 (C12a); 128.12 (C4"); 128.62 (C3"(5")); 128.71 (C2"(6")); 129.04 (C14); 134.36 (C13); 135.16 (C1"); 168.18 (C11); 174.01 (C3); 174.55 (C1); 175.18 (C5). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 110.00 (N10); 119.82 (N6); 188.65 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.16 (дтд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15анти-8} = 3.6$, $^3J_{15анти-12} = 3.7$, $^4J_{15анти-7эндо} = 2.0$, H_{анти}-15); 2.20 (дтд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{15син-12} = 4.6$, $^3J_{15син-8} = 4.6$, $^4J_{15син-9эндо} = 0.9$, H_{син}-15); 2.44 (м, 1H, H-8); 2.90 (с, 3H, H-1"); 3.11 (ддд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{7экзо-8} = 4.9$, $^4J_{7экзо-9экзо} = 1.0$, H_{экзо}-7); 3.17 (дд, 1H, $^3J_{3a-12b} = 7.9$, $^3J_{3a-4} = 3.4$, H-3a); 3.20 (дд, 1H, $^2J = 12.7$, $^4J_{9эндо-15син} = 0.9$, H_{эндо}-9); 3.39 (д, 1H, $^3J_{12b-3a} = 7.9$, H-12b); 3.54 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J_{9экзо-8} = 6.3$, $^4J_{9экзо-7экзо} = 1.0$, H_{экзо}-9); 3.74 (м, 1H, H-12); 3.76 (дт, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J_{7эндо-8} = 2.0$, $^4J_{7эндо-15анти} = 2.0$, H_{эндо}-7); 3.83 (ддд, 1H, $^3J_{4-14} = 5.9$, $^3J_{4-3a} = 3.4$, $^4J_{4-13} = 1.7$, H-4); 4.51 (д, 1H, $^2J = 14.1$, H_A-1'); 4.58 (д, 1H, $^2J = 14.1$, H_B-1'); 6.14 (дд, 1H, $^3J_{14-13} = 8.1$, $^3J_{14-4} = 5.9$, H-14); 6.72 (дд, 1H, $^3J_{13-14} = 8.1$, $^4J_{13-4} = 1.7$, H-13); 7.25 (м, 1H, H-4"); 7.27 (м, 2H, H-3"(5")); 7.28 (м, 2H, H-2"(6")). ИК спектр (пленка): 2937, 1771, 1701, 1641, 1505, 1456, 1430, 1396, 1346, 1275, 1240, 1183, 1166, 1133, 1109, 1081, 1057, 1008, 967, 949, 930, 902, 758, 700, 666, 629, 599 см⁻¹.

(3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-10-Метил-2-фенил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H,4H,

12H)-тетрон (184). Получили из 0.20 г (0.90 ммоль) лактама **125** и 0.80 г (4.60 ммоль) *N*-фенилмалеинимида по методике для **169**. Получили 0.28 г продукта **179** с выходом 79%. $[\alpha]_D^{20} = -42$ (CHCl₃, c2.93). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 22.60 (C15); 25.05 (C8); 34.50 (C1"); 38.12 (C12); 43.40 (C3a); 44.94 (C4); 45.19 (C12b); 47.77 (C7); 54.84 (C9); 60.91 (C12a); 126.30 (C2'(6")); 129.00 (C4'); 129.20 (C3'(5")); 129.38 (C14); 131.27 (C1'); 134.46 (C13); 168.13 (C11); 173.31 (C3); 174.07 (C1); 175.11 (C5). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, δ м.д.): 110.08 (N10); 120.08 (N6); 193.64 (N2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 2.17 (дтд, 1H, ²J = 13.9, ³J_{15анти-8} = 3.6, ³J_{15анти-12} = 3.7, ⁴J_{15анти-7эндо} = 2.0, H_{анти-15}); 2.24 (дтд, 1H, ²J = 13.9, ³J_{15син-12} = 4.6, ³J_{15син-8} = 4.6, ⁴J_{15син-9эндо} = 0.9, H_{син-15}); 2.46 (м, 1H, H-8); 2.92 (с, 3H, H-1"); 3.16 (ддд, 1H, ²J = 13.9, ³J_{7экзо-8} = 4.9, ⁴J_{7экзо-9экзо} = 1.0, H_{экзо-7}); 3.23 (дд, 1H, ²J = 12.7, ⁴J_{9эндо-15син} = 0.9, H_{эндо-9}); 3.36 (дд, 1H, ³J_{3a-12b} = 7.9, ³J_{3a-4} = 3.4, H-3a); 3.54 (ддд, 1H, ²J = 12.7, ³J_{9экзо-8} = 6.3, ⁴J_{9экзо-7экзо} = 1.0, H_{экзо-9}); 3.56 (д, 1H, ³J_{12b-3a} = 7.9, H-12b); 3.77 (м, 1H, H-12); 3.81 (дт, 1H, ²J = 13.9, ³J_{7эндо-8} = 2.0, ⁴J_{7эндо-15анти} = 2.0, H_{эндо-7}); 3.95 (ддд, 1H, ³J₄₋₁₄ = 5.9, ³J_{4-3a} = 3.4, ⁴J₄₋₁₃ = 1.7, H-4); 6.43 (дд, 1H, ³J₁₄₋₁₃ = 8.1, ³J₁₄₋₄ = 5.9, H-14); 6.97 (дд, 1H, ³J₁₃₋₁₄ = 8.1, ⁴J₁₃₋₄ = 1.7, H-13); 7.16 (д, 2H, ³J_{2'(6')-3'(5')} = 7.7, H-2"(6")); 7.40 (д, 1H, ³J_{4'-3'(5')} = 7.3, H-4"); 7.45 (дд, 2H, ³J_{3'(5')-2'(6')} = 7.7, ³J_{3'(5')-4'} = 7.3, H-3"(5")). ИК спектр (пленка): 3004, 2941, 1775, 1712, 1689, 1641, 1498, 1457, 1368, 1327, 1240, 1191, 1131, 1108, 1082, 1059, 1008, 969, 946, 906, 877, 821, 800, 751, 720, 692, 668, 622, 599, 506 см⁻¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках выполненной диссертационной работы успешно реализована стратегия поиска и создания новых противогриппозных агентов на основе хинолизидиновых алкалоидов растений семейства бобовых (*Fabaceae*), заключающаяся в следующих последовательных шагах: оценке способности алкалоидсодержащих экстрактов растений родов *Thermopsis*, *Chamaecytisus*, *Genista* ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1), выявлении структурных типов хинолизидиновых алкалоидов, потенциально ответственных за противогриппозную активность, синтезе библиотек новых производных наиболее доступных алкалоидов этих растений - (-)-цитизина, метилцитизина и термопсина путем исчерпывающего использования их синтетического потенциала (это реакции электрофильного замещения в псевдоароматическом ядре и реакция [4+2]-циклоприсоединения, реакции вторичной аминогруппы и окисления биспидиновой части их молекул). Параллельный скрининг противогриппозных свойств всех синтезированных соединений, выполненный в Институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург) позволил выявить образцы с выраженной способностью ингибировать репродукцию вирусов парагриппа HPIV3, гриппа А(H1N1) и высокопатогенного вируса «птичьего» гриппа А (H5N2), близкие, а в некоторых случаях превосходящие по своей активности препараты сравнения римантадин и рибавирин, что является основной составляющей прикладного аспекта выполненного исследования. А значительный объем полученных в результате скрининга данных о взаимосвязи «структура – противогриппозная активность» позволяет сделать вывод о перспективности предпринятых химических трансформаций хинолизидиновых алкалоидов (-)-цитизина, метилцитизина и термопсина и представляет собой теоретический репер для направленной разработки новых средств химиотерапии гриппа на основе веществ природного происхождения.

ВЫВОДЫ

1. Путем оценки способности алкалоидсодержащих экстрактов растений родов *Thermopsis*, *Chamaecytisus*, *Genista* (*Fabaceae*) ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1) выявлены структурные типы хинолизидиновых алкалоидов, потенциально ответственных за противогриппозную активность – тетрациклические алкалоиды групп спартеина и термопсина;

2. На основе хинолизидиновых алкалоидов (–)-цитизина, метилцитизина и термопсина, содержащих галоид-, нитро- и аминогруппы в 2-пиридиновом ядре синтезированы новые тио- и карбоксамиды, гуанидиновые производные, конъюгаты с 1,3-диметилурацилом и урокановой кислотой;

3. Впервые осуществлены прямое формилирование по Даффу и введение изотиоцианатной группы в 9 положение 2-пиридинового ядра исходных алкалоидов, предложен региоселективный способ синтеза 9-йодпроизводного (–)-цитизина и метилцитизина;

4. С помощью электрофильного формилирования, галогенирования и нитрования проведена функционализация 2-пиридинового ядра 2-оксо и 4-оксометилцитизина, показана возможность последующих трансформаций введенных формильной, галоид- и аминной групп на основании реакций, приводящих к образованию новых связей «С-С» и «С-N»;

5. В термическом варианте реакции [4+2]-циклоприсоединения осуществлен синтез новых диастереомерных аддуктов Дильса-Альдера метилцитизина, его 2-оксо и 4-оксопроизводного с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты; показано, что [4+2]-циклоприсоединение к 4-оксометилцитизину протекает диастереоспецифично, приводя к соответствующему «β-эндо» аддукту, а в случае с 2-оксопроизводным приводит к паре «β-эндо» и «α-эндо» диастереомеров;

6. Среди синтезированных новых производных хинолизидиновых алкалоидов найдены образцы с выраженной противогриппозной активностью в отношении вируса парагриппа, гриппа А(H1N1) и высокопатогенного вируса «птичьего» гриппа А (H5N2), превосходящие и сравнимые по своей активности препараты сравнения римантадин и рибавирин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
вРНК – вирусная РНК
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ГТФ – гуанозинтрифосфат
КХ – колоночная хроматография
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
РНК – рибонуклеиновая кислота
РНП – рибонуклеопротеиновый комплекс
ЦНС – центральная нервная система
EC₅₀ – медианная эффективная концентрация
ED₅₀ – медианная эффективная доза
STD₅₀ – медианная цитотоксическая концентрация
IC₅₀ – медианная ингибирующая концентрация
LD₅₀ – медианная летальная доза
НА – гемагглютинин
HPAI – высокопатогенный птичий грипп
HCV – вирус гепатита С
HBV – вирус гепатита В
HSV-I – вирус простого герпеса I
NA – нейраминидаза
NP – нуклеопротеин
M2 – внутренний мембранный белок
RSV – респираторный синцитиальный вирус
PPR – вирус чумы мелких жвачных животных
SI – индекс селективности
QC-расчеты – квантово-химические расчеты

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Dudley, J. P. Assessing the pandemic potential of emerging influenza / J. P. Dudley // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – V. 14. – P. 551-552.
- 2 Rothberg, M. B. Complications of seasonal and pandemic influenza / M. B. Rothberg, S. D. Haessler // *Crit. Care Med.* – 2010. – V. 38. – P. e91- e97.
- 3 Taubenberger, J. K. 1918 Influenza: the mother of all pandemics / J. K. Taubenberger, D. M. Morens // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – V. 12. – P. 15- 22.
- 4 Taubenberger, J. K. Influenza: the once and future pandemic / J. K. Taubenberger, D. M. Morens // *Public Health Rep.* – 2010. – V. 125. – P. 16-26.
- 5 Couch, R. B. Measures for control of influenza / R. B. Couch // *Pharmaco Economics.* – 1999. – V. 16. – P. 41-45.
- 6 Louten, J. Influenza Viruses / J. Louten // *Essential Human Virology.* – 2016. – Chapter 10. – P. 171–191.
- 7 Davies, W. L. / W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. McGahen, E. M. Neumayer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffmann // *Science.* – 1964. – V. 144. – P. 862-863.
- 8 Scholtissek, C. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives / C. Scholtissek, G. Quack, H. D. Klenk, R. G. Webster // *Antiviral Res.* – 1998. – V. 37. – P. 83-95.
- 9 Cady, S. D. Structure of the amantadine binding site of influenza M2 proton channels in lipid bilayers / S. D. Cady, K. Schmidt-Rohr, J. Wang, C. S. Soto, W. F. DeGrado, M. Hong // *Nature.* – 2010. – V. 463. – P. 689-692.
- 10 Ison, M. G. Influenza prevention and treatment in transplant recipients and immunocompromised hosts / M. G. Ison // *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2013. – V. 7. – P. 60-66.
- 11 Hayden, F. G. Advances in antivirals for non-influenza respiratory virus infections / F.G. Hayden // *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2013. – V. 7. – P. 36-43.
- 12 Ison, M. G. Antivirals and resistance: influenza virus / M. G. Ison // *Curr. Opin. Virol.* – 2011. – V. 1. – P. 563-573.

- 13 Samson, M. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors / M. Samson, A. Pizzorno, Y. Abed, G. Boivin // *Antiviral Res.* – 2013. – V. 98. – P. 174-185.
- 14 Scholtissek, C. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives / C. Scholtissek, G. Quack, H. D. Klenk, R. G. Webster // *Antiviral Res.* – 1998. – V. 37. – P. 83-95.
- 15 Thorlund, K. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors / K. Thorlund, T. Awad, G. Boivin, L. Thabane // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – V. 11. – P.134.
- 16 Barik, S. New treatments for influenza / S. Barik // *BMC Med.* – 2012. – V.10. – P. 1-15.
- 17 Lee, S. M.-Y. Targeting the host or the virus: Current and novel concepts for antiviral approaches against influenza virus infection / S. M.-Y. Lee, H.-L. Yen // *Antiviral Res.* – 2012. – V. 96. – P. 391-404.
- 18 Chattopadhyay, D. Recent advancements for the evaluation of anti-viral activities of natural products / D. Chattopadhyay, M. Chawla-Sarkar, T. Chatterjee, R. S. Dey, P. Bag, S. Chakraborti, M. T. Hassan Khan // *New Biotechnol.* – 2009. – V. 25. – P. 347-368.
- 19 Зарубаев, В. В. Воздействие на клеточные мишени как средство борьбы с гриппозной инфекцией / В. В. Зарубаев, В. С. Смирнов // *Инфекция и иммунитет.* – 2014. – Т. 4. – № 1. – С. 15-26.
- 20 De Vlugt, C. Insight into influenza: A virus cap-snatching / C. De Vlugt, D. Sikora, M. Pelchat // *Viruses.* – 2018. – V. 10. – P. 641-648.
- 21 Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – Москва: Медицина, 1996. – 425 с.
- 22 Barik, S. New treatments for influenza / S. Barik // *BMC Medicine.* – 2012. – V. 10. – P. 104-154.
- 23 De Clercq, E. Antiviral agents active against influenza A viruses / E. De Clercq // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. V. 5. – P. 1015-1025.
- 24 Gamblin, S. J. The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin / S. J. Gamblin, L. F. Haire, R. J. Russell, D. J. Stevens, B. Xiao, Y. Ha, N. Vasisht, D. A. Steinhauer, R. S. Daniels, A. Elliot, D. C. Wiley, J. J. Skehel // *Science.* – 2004. – V. 303. – P. 1838-1842.
- 25 Russell, R. J. Structure of influenza hemagglutinin in complex with an inhibitor of membrane fusion / R. J. Russell, Ph. S. Kerry, D. J. Stevens, D. A. Steinhauer, S. R. Martin, S. J. Gamblin, J. J. Skehel // *PNAS.* – 2008. – V. 105. – P. 17736-17741.

- 26 Xiong, X. Receptor binding by an H7N9 influenza virus from humans / X. Xiong, S. R. Martin, L. F. Haire, S. A. Wharton, R. S. Daniels, M. S. Bennett, J. W. McCauley, P. J. Collins, Ph. A. Walker, J. J. Skehel, S. J. Gamblin // *Nature*. – 2013. – V. 499. – P. 496-499.
- 27 Davies, W. L. Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. McGahen, E. M. Neumayer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffmann // *Science*. – 1964. – V.144. – P. 862-863.
- 28 Schnell, J. R. Structure and mechanism of the M2 proton channel of influenza A virus / J. R. Schnell, J. J. Chou // *Nature*. – 2008. – V. 451. – P. 591-596.
- 29 Stouffer, A. L. Structural basis for the function and inhibition of an influenza virus proton channel / A. L. Stouffer, R. Acharya, D. Salom, A.S. Levine, L. D. Costanzo, C. S. Soto, V. Tereshko, V. Nanda, S. Stayrook, W. F. DeGrado // *Nature*. – 2008. – V. 451. – P. 596-599.
- 30 Louten, J. *Essential human virology* / J. Louten. – Academic Press, 2016. – 344 p.
- 31 Barik, S. New treatments for influenza / S. Barik // *BMC Med*. – 2012. – V. 10. – P. 104 - 155.
- 32 Dias, A. The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit / A. Dias, D. Bouvier, T. Crépin, A. A. McCarthy, D. J. Hart, F. Baudin, S. Cusack, R. W. H. Ruigrok // *Nature*. – 2009. – V. 458. – P. 914-918.
- 33 Monod, A. Learning from structure-based drug design and new antivirals targeting the ribonucleoprotein complex for the treatment of influenza / A. Monod, C. Swale, B. Tarus, A. Tissot, B. Delmas, R. WH Ruigrok, T. Crepin, A. Slama-Schwok // *Expert Opin. Drug Discov*. – 2015. – V. 10. – P. 345-371.
- 34 Kowalinski, E. Structural analysis of specific metal chelating inhibitor binding to the endonuclease domain of influenza pH1N1 (2009) polymerase / E. Kowalinski, C. Zubieta, A. Wolkerstorfer, O. H. J. Szolar, R. W. H. Ruigrok, S. Cusack // *PLOS Pathog*. – 2012. – V. 8. – P. e1002831.
- 35 DuBois, R. M. Structural and biochemical basis for development of influenza virus inhibitors targeting the PA endonuclease / R. M. DuBois, P. J. Slavish, B. M. Baughman, M.-K. Yun, J. Bao, R. J. Webby, T. R. Webb, S. W. White // *PLOS Pathog*. – 2012. – V. 8. – P. e1002830.
- 36 Sagong, H. Y. Phenyl substituted 4-hydroxypyridazin-3 (2H)-ones and 5-hydroxypyrimidin-4 (3H)-ones: inhibitors of influenza A endonuclease / H. Y. Sagong, J. D.

- Bauman, D. Patel, K. Das, E. Arnold, E. J. LaVoie // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 8086-8096.
- 37 Sagong, H. Y. 3-Hydroxyquinolin-2(1H)-ones as inhibitors of influenza A endonuclease / H. Y. Sagong, A. Parhi, J. D. Bauman, D. Patel, R. S. K. Vijayan, K. Das, E. Arnold, E. J. LaVoie / *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 4. – P. 547-550.
- 38 Parhi, A. K. Phenyl substituted 3-hydroxypyridin-2 (1H)-ones: inhibitors of influenza A endonuclease / A. K. Parhi, A. Xiang, J. D. Bauman, D. Patel, R. S. K. Vijayan, K. Das, E. Arnold, E. J. LaVoie // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 6435-6446.
- 39 Ferro, S. Identification of influenza PA-Nter endonuclease inhibitors using pharmacophore- and docking-based virtual screening / S. Ferro, R. Gitto, M. R. Buemi, S. Karamanou, A. Stevaert, L. Naesens, L. De Luca // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26. – P. 4544-4550.
- 40 Kakuda, T. N., Phase I study on safety and pharmacokinetics of a novel influenza endonuclease inhibitor, AL-794 (JNJ-64155806), following single- and multiple-ascending doses in healthy adults / T. N. Kakuda, J. Yogaratnam, J. Rito, M. Boyce, T. Mitchell, K. Gupta, J. A. Symons, S. Chanda, P. V. Remoortere, J. Fry // *Antivir. Ther.* – 2018. – V. 23. – P. 555-566.
- 41 Heo, Y.-A. Baloxavir: First Global Approval / Y.-A. Heo // *Drugs.* – 2018. – V. 78. – P. 693-697.
- 42 Pautus, S. New 7-methylguanosine derivatives targeting the influenza polymerase PB2 cap-binding domain / S. Pautus, P. Sehr, J. Lewis, A. Fortuné, A. Wolkerstorfer, O. Szolar, D. Gulligay, T. Lunardi, J.-L. Decout, S. Cusack // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – P. 8915–8930.
- 43 Clark, M. P. Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2M / P. Clark, M. W. Ledebor, I. Davies, R. A. Byrn, S. M. Jones, E. Perola, A. Tsai, M. Jacobs, K. Nti-Addae, U. K. Bandarage, M. J. Boyd, R. S. Bethiel, J. J. Court, H. Deng, J. P. Duffy, W. A. Dorsch, L. J. Farmer, H. Gao, W. Gu, K. Jackson, D. H. Jacobs, J. M. Kennedy, B. Ledford, J. Liang, F. Maltais, M. Murcko, T. Wang, M. W. Wannamaker, H. B. Bennett, J. R. Leeman, C. McNeil, W. P. Taylor, Ch. Memmott, M. Jiang, R. Rijnbrand, Ch. Bral, U. Germann, A. Nezami, Yu. Zhang, F. G. Salituro, Y. L. Bennani, P. S. Charifson // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 6668-6678.
- 44 Allen, L. B. Synthesis and antiviral activity of some phosphates of the broad-spectrum antiviral nucleoside, 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Ribavirin) / L. B.

Allen, K. H. Boswell, T. A. Khwaja, R. B. Meyer, Jr. R. W. Sidwell, J. T. Witkowski, L. F. Christensen, R. K. Robins // *J. Med. Chem.* – 1978. – V. 21. – P. 742-746.

45 Abramowicz, M. Handbook of antimicrobial therapy / M. Abramowicz. – 16th ed. – New York: Doris Peter, 2002. – P. 81-82.

46 Paeshuyse, J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action / J. Paeshuyse, K. Dallmeier, J. Neyts // *Curr. Opin. Virology.* – 2011. – V. 1. – P. 590-598.

47 Druyts, E. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis / E. Druyts, K. Thorlund, P. Wu, S. Kanters, S. Yaya, C. L. Cooper, E. J. Mills // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – V. 56. – P. 961-967.

48 Basso, M. Sustained virological response and baseline predictors in HIV-HCV coinfecting patients retreated with pegylated interferon and ribavirin after failing a previous interferon-based therapy: systematic review and meta-analysis / M. Basso, S. G. Parisi, C. Mengoli, V. Gentilini, N. Menegotto, J. Monticelli, S. Nicole`, M. Cruciani, G. Palu` // *HIV Clin. Trials.* – 2013. – V. 14. – P. 127–139.

49 Karpenko, I. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication / I. Karpenko, S. Deev, O. Kiselev, V. Charushin, V. Rusinov, E. Ella Deeva, D. Yanvarev, A. Ivanov, O. Smirnova, S. Kochetkov, O. Chupakhin, M. Kukhanova / *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – V. 54. – P. 2017-2022.

50 Артемьев, Г. А. Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения: монография / Г. А. Артемьев, В. П. Бондарев, С. В. Борисевич, А. В. Васин, Е. К. Воинков, С. А. Главатских, А. Ю. Петров. – Екатеринбург: Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 2016 – 346с.

51 Логинова, С. Я. Изучение противовирусной активности Триазавирина в отношении возбудителей гриппа А (H5N1) в культуре клеток / С. Я. Логинова, С. В. Борисевич, В. А. Максимов, В. П. Бондарев, С. К. Котовская, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2007. – № 52. – С. 18-20.

52 Leneva, I. A. Effect of triazavirine on the outcome of a lethal influenza infection and secondary bacterial pneumonia following influenza in mice / I. A. Leneva, I. N. Falynskova,

- N. R. Makhmudova, E. A. Glubokova, N. P. Karnasheva, E. I. Leonova, N. A. Mikhailova, I. V. Shestakova // *Microbiol. Independent Res. J.* – 2017. – V. 4. – P. 52-57.
- 53 Логинова, С. Я. Изучение лечебной эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей / С. Я. Логинова, С. В. Борисевич, В. Л. Русинов, Е. Н. Уломский, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, П. В. Сорокин // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2015. – № 60. – С. 11-13.
- 54 Тихонова, Е. П. О возможности применения триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых. Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, А. А. Анисимова, Ю. С. Калинина // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2018. – Т. 81. – № 9. – С. 21-25.
- 55 Патент РФ «5-метил-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-альфа]пиримидинид L-аргининия моногидрат» 2013116765/04, 15.04.2013.
- 56 Govindachary, T. R. Five decades in the study of natural products / T. R. Govindachary // *Proc. Indian. Acad. Sci.* – 2002. – V. 114. – P. 175-195.
- 57 Salim, A. A. Drug discovery from plants / A. A. Salim, Y.-W. Chin, A. D. Kinghorn // *Bioactive Molecules and Medicin. Plant.* – 2008. – Chapter 1. – P. 1–24.
- 58 Lahlou, M. The success of natural products in drug discovery / M. Lahlou // *Pharmacol. Pharm.* – 2013. – V. 4. – P. 17-31.
- 59 Stratton, C. F. Cheminformatic comparison of approved drugs from natural product versus synthetic origins / C. F. Stratton, D. J. Newman, D. S. Tan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – P. 4802-4807.
- 60 Chattopadhyay, D. Recent advancements for the evaluation of anti-viral activities of natural products / D. Chattopadhyay, M. Chawla- Sarkar, T. Chatterjee, R. S. Dey, P. Bag, S. Chakraborti, M. T. Hassan Khan // *New Biothecnol.* – 2009. – V. 25. – P. 347-368.
- 61 Kurokawa, M. Development of new antiviral agents from natural products / M. Kurokawa, T. Shimizu, W. Watanabe, K. S. Kurokawa // *The Open Antimicrobial Agents Journal.* – 2010. – V. 2. – P. 49-57.
- 62 Schmeller, T. Utilization of alkaloids in modern medicine / T. Schmeller, M. Wink // *Alkaloids: Biochemistry, Ecology and Medicinal Applications.* New York – 1998. – Chapter 18. – P. 435-459.
- 63 Kaur, R. Alkaloids-important therapeutic secondary metabolites of plant origin / R. Kaur, S. Arora // *J. Crit. Rev.* – 2015. – V. 2. – P. 1-8.

- 64 Машковский, М. Д. Лекарственные средства (в двух томах). – 13-е изд. / М. Д. Машковский. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. I. – 560 с.
- 65 Садыков, А. С. Алкалоиды хинолизидинового ряда / А. С. Садыков, Х. А. Асланов, Ю. К. Кушмурадов // М., 1975. – С. 54-64.
- 66 Kaushik, S. Design and development of anti-hepatitis B virus agents / S. Kaushik, S. P. Gupta, P. K. Sharma // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – V. 17. – P. 3377-3392.
- 67 Woo, E.-R. Anti-herpetic activity of various medicinal plant extracts / E.-R. Woo, H. J. Kim, J. H. Kwak, Y. K. Lim, S. K. Park, H. S. Kim, C.-K. Lee, H. Park // *Arch. Pharm. Res.* – 1997. – V. 20. – P. 58-67.
- 68 He, X. *Sophora flavescens* Ait.: Traditional usage, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine / X. He, J. Fang, L. Huang, J. Wang, X. Huang // *J. Ethnopharmacol.* – 2015. – V. 172. – P. 10-29.
- 69 Krishna, P. M. A review on phytochemical, ethnomedical and pharmacological studies on genus *Sophora*, Fabaceae / P. M. Krishna, R. KNV, S. Sandhya, D. Banji // *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.* – 2012. – V. 22. – P. 1145-1154.
- 70 Raheel, R. Assessment of the cytotoxic and anti-viral potential of aqueous extracts from different parts of *Acacia nilotica* (Linn) Delile against Peste des petits ruminants virus / R. Raheel, M. Ashraf, S. Ejaz, A. Javeeda, I. Altaf // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2013. – V. 35. – P. 72-81.
- 71 Qavi, H. B. In vitro inhibition of HHV-6 replication by Sophocarpinines / H. B. Qavi, P. R. Wyde, M. A. Khan // *Phytother. Res.* – 2002. – V. 16. – P. 154-156.
- 72 Pan, Q.-M. Antiviral matrine-type alkaloids from the rhizomes of *Sophora tonkinensis* / Q.-M. Pan, Y.-H. Li, J. Hua, F.-P. Huang, H.-S. Wang, D. Liang // *J. Nat. Prod.* – 2015. – V. 78. – P. 1683-1688.
- 73 Gao, L.-M. Synthesis and biological evaluation of *N*-substituted sophocarpinic acid derivatives as Cocksackievirus B3 inhibitors / L.-M. Gao, S. Tang, Y.-X. Wang, R.-M. Gao, X. Zhang, Z.-G. Peng, J.-R. Li, J.-D. Jiang, Y.-H. Li, D.-Q. Song // *Chem. Med. Chem.* – 2013. – V. 8. – P. 1545-1553.
- 74 Cheng, X. Y. Synthesis and evaluation of halogenated 12*N*-sulfonyl matrinic butanes as potential anti-coxsackievirus agents / X. Y. Cheng, Y. H. Li, S. Tang, X. Zhang, Y. X. Wang, S. G. Wang, J. D. Jiang, Y. H. Li, D. Q. Song // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 126. – P. 133-142.

- 75 Dang, Z. Aloperine and its derivatives as a new class of HIV-1 entry inhibitors / Z. Dang, L. Zhu, W. Lai, H. Bogerd, K.-H. Lee, L. Huang, C.-H. Chen // ACS Med. Chem. Lett. – 2016. – V. 7. – P. 240-244.
- 76 Dang, Z. Structure optimization of aloperine derivatives as HIV-1 entry inhibitors / Z. Dang, H. Xie, L. Zhu, Q. Zhang, Z. Li, L. Huang, C.-H. Chen // ACS Med. Chem. Lett. – 2017. – V. 8. – P. 1199-1203.
- 77 Goud, T. V. Anti-HIV active petrosins from the marine sponge *Petrosia similis* / T. V. Goud, N. S. Reddy, N. R. Swamy, T. S. Ram, Y. Venkateswarlu // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – V. 26. – P. 1498-1501.
- 78 Тлегенов, Р.Т. Синтез *N*-ацильных производных алкалоида цитизина. // Химия растительного сырья. – 2007. - № 1. – С. 49-52.
- 79 Ding, P.-L. Quinolizidine alkaloids with anti-HBV activity from *Sophora tonkinensis* / P.-L. Ding, H. Huang, P. Zhou, D.-F. Chen // Planta med. – 2006. – V. 72. – P. 854-856.
- 80 Ding, P. L. (+)-12a-Hydroxysophocarpine, a new quinolizidine alkaloid and related anti-HBV alkaloids from *Sophora flavescens* / P. L. Ding, Z. X. Liao, H. Huang, P. Zhou, D. F. Chen // Bioorg Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 1231-1235.
- 81 Du, N.-N. *N*-Substituted benzyl matric acid derivatives inhibit hepatitis C virus (HCV) replication through down regulating host heat-stress cognate 70 (Hsc70) expression / N.-N. Du, Z. G. Peng, C. W. Bi, S. Tang, Y.-H. Li, J.-R. Li, Y.-P. Zhu, J.-P. Zhang, Y.-X. Wang, J.-D. Jiang, D.-Q. Song // PLoS ONE. – 2013. – V. 8. – P. e58675- e58685.
- 82 Tang, S. Synthesis and biological evaluation of 12-benzyl matric amide derivatives as a novel family of anti-HCV agents / S. Tang, Z.-G. Peng, X. Zhang, X.-Y. Cheng, W.-J. Li, J.-D. Jiang, Y.-H. Li, D.-Q. Song // Chin. Chem. Lett. – 2016. – V. 27. – P. 1052–1057.
- 83 Li, Y.-H. Evolution of matric ethanol derivatives as anti-HCV agents from matrine skeleton / Y.-H. Li, Z.-Y. Wu, S. Tang, X. Zhang, Y.-X. Wang, J.-D. Jiang, Z.-G. Peng, D.-Q. Song // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – V. 27. – P. 1962-1966.
- 84 Chon, H. Medicinal herbs and plant extracts for influenza: bioactivity, mechanism of anti-influenza effects, and modulation of immune responses / H. Chon // Stud. Nat. Prod. Chem. – 2012. – V. 38. – P. 305-323.
- 85 Sun, F. The Medicinal potential of natural products for the development of anti- influenza agents / F. Sun, R. Huang // Curr. Drug Targets. – 2014. – V. 15. – P. 175-183.

- 86 Moradi, M.-T. Alkaloids as the natural anti-influenza virus agents: a systematic review / M.-T. Moradi, A. Karimi, Z. Lorigooini // *Toxin Rev.* – 2017. – V. 37. – P. 1-8.
- 87 Цыпышева, И. П. Активность алкалоидов *Chamaecytisus ruthenicus* (*Fabaceae*) в отношении вируса гриппа А (H1N1) / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, Н. И. Федоров, Я. Р. Оршанская, В. А. Федорова, В. В. Зарубаев // *Химия растительного сырья.* – 2016. – № 2. – С. 153-156.
- 88 Dang, Z. Identification and synthesis of quinolizidines with anti-influenza A virus activity / Z. Dang, K. Jung, L. Zhu, W. Lai, H. Xie, K.-H. Lee, L. Huang, C.-H. Chen *ACS Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 5. – P. 942-946.
- 89 Tsypysheva, I. P. Search for compounds with antiviral activity among synthetic (-)-cytisine derivatives / I. P. Tsypysheva, A. V. Kovalskaya, A. N. Lobov, V. V. Zarubaev, L. A. Karpinskaya, I. A. Petrenko, E. A. Nikolaeva, A. A. Shtro, M. S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* – 2013. – V. 48. – P. 1042-1046.
- 90 Rehman, S. Antiviral activity of *Acacia nilotica* against hepatitis C virus in liver infected cells / S. Rehman, U. A. Ashfaq, S. Riaz, T. Javed, S. Riazuddin // *Virology.* – 2011. – V.8. – P. 220-225.
- 91 Atta-Ur-Rahman. Quinolizidine alkaloids from *Sophora alopecuroides* / Atta-Ur-Rahman, M. I. Choudhary, K. Parvez, A. Ahmed, F. Akhtar, M. Nur-E-Alam, N. M. Hassan // *J. Nat. Prod.* – 2000. – V. 63. – P. 190-192.
- 92 Buckingham, J. Dictionary of Alkaloids / J. Buckingham, K. H. Baggaley, A. D. Roberts, L. F. Szlabo – 2nd Ed. – CRC, 2010. – 560 с.
- 93 Чефранова, З. В. Род *Thermopsis* R. Br. / З. В. Чефранова // *Флора Восточной Европы.* – Л.: Наука, 1987. – Т. 6. – С. 212.
- 94 Цыпышева, И. П. Растительные источники хинолизидиновых алкалоидов на территории Республики Башкортостан. I. Алкалоиды *Thermopsis schischkinii* и *Thermopsis lanceolata* ssp. *sibirica* (*Fabaceae*) в условиях интродукции / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, А. С. Ерастов, О. А. Каримова, И. П. Байкова, Р. Г. Рахимов, А. В. Ковальская, И. У. Халилова, Л. М. Абрамова, М. С. Юнусов // *Химия растительного сырья.* – 2012. – № 4. – С. 101-106.
- 95 Цыпышева, И. П. Растительные источники хинолизидиновых алкалоидов на территории Республики Башкортостан. II. Алкалоиды *Thermopsis schischkinii* / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, А. С. Ерастов, О. А. Каримова, И. П. Байкова, А. В.

- Ковальская, И. У. Халилова, Л. М. Абрамова, М. С. Юнусов // Химия растительного сырья. – 2013. – № . 4 – С. 55-60.
- 96 Michael, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids / J. P. Michael // Nat. Prod. Rep. – 2004. – V. 21. – P. 625- 649.
- 97 Roberts, M. R. Alkaloids. Biochemistry, ecology and medical applications / M. R. Roberts, M. Wink. – Plenum.: New York, 1998. – 486 p.
- 98 Romanelli, N. Central nicotinic receptors: structure, function, ligands, and therapeutic potential / N. Romanelli, P. Gratteri, L. Guandalini, E. Martini, C. Bonnacini, F. Gualtieri // Chem. Med. Chem. – 2007. – V. 2. – P. 746-767.
- 99 Черепанов, С. К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР) / С. К. Черепанов. – СПб.: Мир и семья, 1995. – С. 493-494.
- 100 Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их состав, использование. Род *Thermopsis* R. Br. / Л.: Наука, 1987. – С. 179-181.
- 101 Штейнберг, Е. И. Род *Thermopsis* R. Br. / Е. И. Штейнберг // Флора СССР. – М.-Л.: Издательство АН СССР, 1945. – Т. 11. – С. 37-44.
- 102 Курбатский, В. И. Род *Thermopsis* R. Br. / В. И. Курбатский // Флора Сибири. – Новосибирск: Наука СО, 1994. – Т. 9. – С. 205-208.
- 103 Абрамова, Л. М. Термопсис Шишкина / Л. М. Абрамова // Красная книга Республики Башкортостан. – Т.1. Растения и грибы. – Уфа: МедиаПринт, 2011. – С. 167.
- 104 Минина, С. А., Каухова И. Е. Химия и технология фитопрепаратов / С. А. Минина, И. Е. Каухова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
- 105 Алексеев, В. С. Алкалоидоносные растения флоры Украины и Сахалина / В. С. Алексеев, А. И. Баньковский // Научные доклады высшей школы. Биологические науки. – 1964. – Т. 4. – С. 136 – 138.
- 106 Алексеев, В. С. Алкалоиды *Cytisusruthenicus* / В. С. Алексеев, М. Д. Тодощенко, А. И. Баньковский // Фармацевт. Журн. – 1967. – Т. 22. – №. 1. – С. 59 – 60.
- 107 Лугманова, М. Р. Суммарное содержание алкалоидов в некоторых растениях лесного пояса южного Урала / М. Р. Лугманова, Н. И. Федоров, О. И. Михайленко, Я. О. Гуркова // Растительные ресурсы. – 2011. – С. 113 – 118.
- 108 Цыпышева, И. П. Состав и сезонная динамика алкалоидов в надземной части растений *Chamaecytisusruthenicus* в горно-лесной зоне Южного Урала / И. П. Цыпышева,

Е. Г. Галкин, П. Р. Петрова, И. П. Байкова, Ф. З. Галин, Н. И. Федоров // Химия растительного сырья. – 2015. – № 3. – С. 65–69.

109 Цыпышева, И. П. Экологические и внутривидовые особенности состава и содержания алкалоидов в надземной части *Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Woloszcz.) Klaskova, произрастающего на Южном Урале / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, И. П. Байкова., Ф. З. Галин, Н. И. Федоров // Химия растительного сырья. – 2017. – № 1. – С. 93-97.

110 Цыпышева, И. П. Влияние засухи на состав и содержание алкалоидов в семенах *Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Woloszcz.) Klaskova, произрастающего в горно-лесной зоне Южного Урала / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, Н. И. Федоров // Химия растительного сырья. – 2018. – № 4. – С. 169-176.

111 Шишкин, Б. К. Род Дрок – *Genista L.* / Б. К. Шишкин // Флора СССР. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1945. – Т. 11. – С. 54.

112 Федоров, Н. И. Биологические ресурсы Южного Урала: фундаментальные основы рационального использования / Н. И. Федоров, Ф. Х. Хазиев, И. М. Габбасова, Р. Р. Сулейманов, С. Н. Жигунова, М. Р. Лугманова, О. И. Михайленко, Т. Т. Гарипов. – Уфа.: Гилем, 2009. – 260 с.

113 Cristov, V. Qinolizidin alkaloide / V. Cristov, L. Evstatieva // Dokladi na Bulgarskata Akademiya na Naukite. – 2000. – V. 53. – № 23. – P.213-214.

114 Knoefel, D. Chinolizidin alkaloide: konstitution und konfiguration von tinctorin aus *Genista tinctoria L.* / D. Knoefel, H. R. Schuette // J. Prakt. Chem. – 1970. – V. 312. – P. 887-895.

115 Tosun, F. / F. Tosun, M. Tanker, A. Tosun, T. Ozden // Pharmacia (Ankara). – 1991. – V. 31. – P. 5.

116 Норкина, С. С. / С. С. Норкина, Т. Наркузиев, А. П. Орехов // Журнал общей химии. – 1937. – V. 7. – P. 906.

117 Юнусов, С. Ю. Алкалоиды / С. Ю. Юнусов. – Ташкент.:Фан, 1981. – 418 с.

118 Асланов, Х. А. Алкалоиды хинолизидинового ряда / Х. А. Асланов, А. С. Садыков, Ю. К. Кушмурадов. – М.: Наука, 1975. – 304 с.

119 Tsypysheva, I. P. Seasonal dynamics of alkaloids of *Genista Tinctoria L.* growing at the southern ural region / I. P. Tsypysheva, P. R. Petrovab, I. P. Baykovaa, E. G. Galkina, N. I. Fedorovc, F. Z. Galinab, M. S. Yunusova // Nat. Prod. Indian. J. – 2014. – V. 10. – P.215-218.

120 Park, S.-H. Anti-human rhinoviral activity of polybromocatechol compounds isolated from the rhodophyta, neorhodomela aculeate / S.-H. Park, J.-H. Song, T. Kim, W.-S. Shin, G. M. Park, S. Lee, Y.-J. Kim, P. Choi, H. Kim, H.-S. Kim, D.-H. Kwon, H. J. Choi, J. Ham // *Mar Drugs*. – 2012. – V. 10. – P. 2222-2233.

121 Tsypysheva, I. P. Activity of *Thermopsis Schischkinii* alkaloids against influenza A (H1N1) pdm09 Virus / I. P. Tsypysheva, E. G. Galkin, I. P. Baikova, N. I. Fedorov, P. R. Petrova, Ya. R. Orshanskaya, V. A. Fedorova, V. V. Zarubaev // *Chem. Nat. Compd.* – 2015. – V. 51. – P. 1003-1005.

122 Петрова, П. Р. Противогриппозная активность экстрактов некоторых алкалоидсодержащих растений семейства *Fabaceae* / П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, В. А. Федорова, И. П. Байкова, Е. Г. Галкин, И. П. Цыпышева, В. В. Зарубаев // *X Всероссийская научная конференция и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ»*: сб. тезисов докладов. Уфа, 2018. – С. 245.

123 Цыпышева, И. П. Противовирусная активность суммы алкалоидов *Genista tinctoria* и ее отдельных фракций в отношении вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 / И. П. Цыпышева, Е. Г. Галкин, А. В. Ковальская, П. Р. Петрова, И. П. Байкова, Я. Р. Оршанская, В. А. Федорова, Н. И. Федоров, Ф. З. Галин, В. В. Зарубаев // *Химия растительного сырья*. – 2017. – №3. – С. 71-76.

124 Koval'skaya, A. V. Oxidative halogenation of *N*-methylcytisine by halogenides and hydrogen peroxide in acidic medium / A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Tsypysheva, V. I. Vinogradova, Yu. V. Vakhitova, M. S. Yunusov // *Org. Chem.: Indian J.* – 2012. – V. 8 – № 3. – P. 117-120.

125 Tsypysheva, I. P. Synthesis and neuropharmacological activity of *N*-1-adamantylcytisine-12-carbamide and its 12-thiocarbonyl analog / I. P. Tsypysheva, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, M. Kh. Salimgareeva, U. Sh. Fatkullina, P. R. Petrova, S. F. Gabdrakhmanova, M. S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* – 2013. – V. 49. – P. 707 – 711.

126 Tsypysheva, I. P. Synthesis and specific nootropic activity of (–)-cytisine derivatives with carbamide and thiocarbamide moieties in their structure / I. P. Tsypysheva, A. V. Koval'skaya, N. S. Makara, A. N. Lobov, I. A. Petrenko, E. G. Galkin, T. A. Sapozhnikova, F. S. Zarudii, M. S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* – 2012. – V. 48. – P. 629 – 634.

127 Кулаков, И. В. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация *N*-аллилтиокарбоксамидных производных алкалоидов цитизина, анабазина в 1,3-

тиазолиновые производные и особенности их пространственного строения / И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков, К. М. Турдыбеков // Химия природ. соединений. – 2010. – №2. – С. 216-219.

128 Stamatiou, G. Novel 3-(2-Adamantyl)pyrrolidines with potent activity against influenza A virus – identification of aminoadamantane derivatives bearing two pharmacophoric amine groups / G. Stamatiou, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G. B. Foscolos, J. Neyts, E. De Clercq // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – V. 11. – P. 2137-2142.

129 Pérez, M.-J. Synthesis of adamantane spiro sultones as potential antiviral agents / M.-J. Pérez, J. Balzarini, M. Hosoya, E. De Clercq, M.-J. Camarasa // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1992. – V. 2. – P. 647-648.

130 Kolocouris, N. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles / N. Kolocouris, G. Zoidis, G. B. Foscolos, G. Fytas, S. R. Prathalingham, J. M. Kelly, L. Naesens, E. De Clercq // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – V. 17. – P. 4358-4362.

131 Zefirova, O. N. Design, synthesis, and bioactivity of putative tubulin ligands with adamantane core / O. N. Zefirova, E. V. Nurieva, H. Lemcke, A. A. Ivanov, D. Shishov V., D. G. Weiss, S. A. Kuznetsov, N. S. Zefirov // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 5091-5094.

132 Moll, F. Harnstoff-Derivate des Cytisins / F. Moll, G. Luputiu // Arch. Pharm. – 1972. – V. 305. – P. 771-776.

133 Nurkenov, O. A. Synthesis and intramolecular heterocyclization of *N*-allylcytisine-12-carbothioamide / O. A. Nurkenov, A. M. Gazaliev, A. A. Ainabaev, I. V. Kulakov // Russ. J. General Chem. – 2006. – V. 76. – P. 1181-1182.

134 Jochims, J. C. / J. C. Jochims // Chem. Ber. – 1968. – V. 101. – P. 1746 .

135 Петрова, П. Р. Синтез 9-тиокарбоксамидов метилцитизина / П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, А. Н. Лобов, И. П. Цыпышева // Химия природных соединений. – 2019. – №5. – С. 781-785.

136 Saczewski, F. Biological activities of guanidine compounds / F. Saczewski, L. Balewski // Expert Opin. Ther. Pat. – 2009. – V. 19. – P. 1417 -1448.

137 Kumar, S. / S. Kumar, L. Singh, U. Singh, J. Orient // Chem. – 2008. – V. 24. – P. 223.

138 Петрова, П. Р. Синтез производных метилцитизина с гуанидиновым фрагментом / П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, А. Н. Лобов, И. П. Цыпышева // Химия природных соединений. – 2019. – №6. – С. 954-957.

- 139 Pałasz, A. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications / A. Pałasz, D. Ciez // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 97. – P. 582-611.
- 140 Rakhimov, Sh. B. Synthesis and biological activity of *N*-benzyl derivatives of cytosine // Sh. B. Rakhimov, V. I. Vinogradova, Yu. R. Mirzaev, N. L. Vypova, D. S. Kazantseva // *Chem. Nat. Compd.* – 2006. – V. 42. – P. 462-469.
- 141 Tsypysheva, I. P. Synthesis of 3- and 5-amino derivatives of methylcytosine / I. P. Tsypysheva, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, E. A. Nikolaeva, M. S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* – 2013. – V. 49. – № 5. – P. 902 – 906.
- 142 Tsypysheva, I. P. Synthesis of several 3,5- and 3-substituted thermopsine derivatives / I. P. Tsypysheva, P. R. Petrova, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Baikova, V. I. Vinogradova, F. Z. Galin // *Chem. Nat. Compd.* – 2015 – V. 51. – P. 805-807.
- 143 Shishkin, D. V. Synthesis of *N*-(2-aminoethyl)- and *N*-(3-aminopropyl)cytosine / D. V. Shishkin, A. N. Lobov, N. Z. Baibulatova, N. M. Vlasova, L. V. Spirikhin, V. A. Dokichev // *Chem. Nat. Compd.* – 2012. – V. 48. – P. 436-439.
- 144 Hirota, K. Pyrimidines. 54. Ring transformation of 5-(2-carbamoylvinyl)uracil derivatives to 5-carbamoylpyridine-2-ones / K. Hirota, Yu. Kitade, K. Shimada, Y. Maki. // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – P. 1512-1516.
- 145 Tsypysheva, I. P. Synthesis and Cytotoxic Activity of Conjugates of (–)-Cytisine and Thermopsin Amine Derivatives with 1,3-Dimethyl-5-Formyluracil / I. P. Tsypysheva, P. R. Petrova, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, M. A. Maksimova, L. F. Zainullina, V. I. Vinogradova, V. A. Vakhitov, Yu. V. Vakhitova, F. Z. Galin. // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – V. 54. – P. 938-946.
- 146 De Simone, C. Urocanic acid isomers in patients with non-melanoma skin cancer / C. De Simone, C. Masini, M. S. Cattaruzza, C. Guerriero, D. Cerimele, M. Norval // *Brit. J. Dermatol.* – 2001. – V. 144. – P. 858-861.
- 147 Sharipov, B. T. Eleuthesides and their analogs: XI. Final stage of the synthesis of sarcodictyin A analog with 14-methylcyclohex-12-ene ring A / B. T. Sharipov, A. A. Pershin, Sh. M. Salikhov, F. A. Valeev // *Russ. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 52. – P. 721.
- 148 Li, X. Synthesis and biological evaluation of RGD-Conjugated MEK1/2 kinase inhibitors for integrin-targeted cancer therapy / X. Li, J. Hou, C. Wang, X. Liu, H. He, P. Xu, Z. Yang, Z. Chen, Y. Wu, L. Zhang // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – P. 13957.

- 149 Петрова, П. Р. Конъюгаты 9- и 11-галоидзамещенных производных цитизина с 1'-*N*-метилурокановой кислотой / П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, А. Н. Лобов, И. П. Цыпышева // Химия природных соединений. – 2019. – №6. – С. 951-953.
- 149 O'Neill, B. Pyridone-fused azabicyclic- or cytosine derivatives, their preparation and their use in addiction therapy / B. O'Neill, WO 98/18798 A1.
- 150 Meth-Cohn, O. The Vilsmeier-Haack Reaction. Reference module in chemistry / O. Meth-Cohn, S. O. Stanforth // Mol. Sci. Chem. Eng. Comprehensive Org. Synth. – 1991. – V. 2. – P. 777-794.
- 151 Mundy, B. P. Name reactions and reagents in organic synthesis / B. P. Mundy, M. G. Ellerd-Favaloro // Second Edition. Wiley-Interscience. – 2005.
- 152 De Oliveira, C. H. A. Chemoselective and regioselective formylation of 1-phenyl-1H-pyrazoles through the Duff Reaction / C. H. A. De Oliveira, L. M. Mairink, F. Pazini, L. M. Liao, A. L. de Oliveqra, Jr. C. Viegas, V. de Oliveira, L. C. Cunha, F. G. F. Oliveira, Jr. J. L. Paz, M. N. Eberlin, R. Menegatti // Synth. Commun. – 2013. – V. 43. – P. 1633-1639.
- 153 McOmie J., editor. Protective groups in organic chemistry / J. McOmie // New York: Springer.
- 154 Ishmuratov, G. Yu. Wittig olifination of menthone lactol and its aluminate / G. Yu. Ishmuratov, V. A. Vydrina, I. S. Nazarov, Yu. A. Galkina, M. P. Yakovleva, I. F. Lobko, R. R. Muclukhov, G. A. Tolstikov // Chem. Nat. Compd. – 2013. – V. 48. – P. 981-984.
- 155 Petrova, P. R. Direct 9-formylation of 2-pyridone core of 3-*N*-methylcytosine via Duff reaction; synthesis of 9-enyl, 9-ynyl and 9-imino derivatives / P. R. Petrova, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, I. P. Tsypysheva // Nat. Prod. Res. – 2018. – V. 5. – P. 1-6.
- 156 Bianco, A. Total Synthesis of anthocyanidins via Heck reaction / A. Bianco, C. Cavarischia, M. Guiso // Nat. Prod. Res. – 2006. – V. 20. – P. 93-97.
- 157 Imming, P. Syntheses and evaluation of halogenated cytosine derivatives and of bioisosteric thiocytosine as potent and selective nAChR ligands / P. Imming, P. Klaperski, M. T. Stubbs, G. Seitz, D. Gündisch // Eur. J. Med. Chem. – 2001. – V. 36. – P. 375-388 .
- 158 Orito, K. Synthesis of 5-Iodobenzofurans and 6-Iodobenzopyrans via Direct Iodination with Mercury(II) Oxide-Iodine Reagent / K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, H. Suginome, M. Tokuda // Synthesis. – 1997. – V.1. – P. 23-25.

- 159 Dos Santos, M. L. Electrophilic aromatic thallation of phenol ethers: an improved experimental procedure / M. L. dos Santos, G. C. de Magalhaes, R. Braz Filho // *J. Organomet. Chem.* – 1996. – V. 526. – P. 15-19.
- 160 Martins, P. R. C. / P. R. C. Martins, G. A. Romeiro, C. M. R. Ribeiro // *Lett. Org. Chem.* – 2010. – V. 7. – P. 383-387 .
- 161 Przybyl, A. K. A comparative study of dynamic NMR spectroscopy in analysis of selected N-alkyl-, N-acyl-, and halogenated cytosine derivatives / A. K. Przybyl, M. Kubicki // *J. Mol. Struct.* – 2011. – V. 985. – P. 157-166.
- 162 Marriere, E. Synthesis of analogues of (–)-cytosine for in vivo studies of nicotinic receptors using positron emission tomography / E. Marriere, J. Rouden, V. Tadino, M.-C. Lasne, *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – P. 1121-1124.
- 163 Houllier, N. Identification of 9-fluoro substituted (–)-cytosine derivatives as ligands with high affinity for nicotinic receptors / N. Houllier, J. M. Gopisetti, P. Lestage, M.-C. Lasne, J. Rouden // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V.20. – P. 6667- 6670.
- 164 Ковальская, А. В. Йодирование алкалоидов цитизина и метилцитизина / А. В. Ковальская, П. Р. Петрова, А. Н. Лобов, И. П. Цыпышева // *Химия природных соединений.* – 2019. – №6. – С. 947-950.
- 165 Miyaura, N. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // *Chem. Rev.* – 1995. – V. 95. – P. 2457–2483.
- 166 Malkova, A. V. Oxidation reactions of azines: XIII. Synthesis, molecular structure, and oxidation reactions of 3-methyl-3,3,4,4,5,6-hexahydro-10*H*,2*H*-spiro[benzo[*f*]isoquinoline-1,20-naphthalen]-10-one / A. V. Malkova, V. E. Kotsyuba, A. T. Soldatenkov, S. A. Soldatova, K. B. Polyanskii, N. M. Kolyadina, V. N. Khrustalev // *Rus. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – P.1797–1803.
- 167 Tsypysheva, I. P. Variation of spacer type and topology of phenyl moiety in 2-pyridone core of 4-oxo-3-*N*-methylcytosine; effect of synthesized compound on rat's behavior in conditioned passive avoidance reflex (CPAR) test / I. P. Tsypysheva, P. R. Petrova, A. V. Koval'skaya, A. N. Lobov, T. Sapozhnikova, N. Makara, S. Gabdrakhmanova, F. Zarudii // *Nat. Prod. Res.* – 2019. DOI 10.1080/14786419.2019.1622106.
- 168 Giuliano, R. M. Diels-Alder reactions of dieno-pyranosides. Anomeric versus allylic stereoselection / R. M. Giuliano, J. H. Buzby, N. Marcopulos, J. P. Springer // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – P. 3555-3562.

- 169 Posner, G. H. Diels-Alder cycloadditions using nucleophilic 2-pyridones. Regiocontrolled and stereocontrolled synthesis of unsaturated, bridged, bicyclic lactams / G. H. Posner, V. Vinader, K. Afarinkia // *J. Org. Chem.* – 1992. – V.57. – P. 4088-4097.
- 170 Tsypysheva, I. P. New 12-*N*- β -hydroxyethylcytisine derivatives with potential antiarrhythmic activity / I. P. Tsypysheva, A. V. Koval'skaya, I. U. Khalilova, Yu. Yu. Bakhtina, R. Yu. Khisamutdinova, S. F. Gabdrakhmanova, A. N. Lobov, F. S. Zarudii, M. S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* – 2014. – V. 50. – P. 333-336.
- 171 Tsypysheva, I. P. Synthesis of Diels-Alder Adducts of Quinolizidine Alkaloids *N*-Methylcytisine, (–)-Leontidine and (–)-Thermopsine with *N*-Phenylmaleimide / I. P. Tsypysheva, A. N. Lobov, A. V. Koval'skaya, V. I. Vinogradova, K. Yu. Suponitsky, S. L. Khursan, M. S. Yunusov. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2013. – V. 24. – P. 1318-1323.
- 172 Tsypysheva, I. P. Aza-Michael reaction of 12-*N*-carboxamide of (–)-cytisine under high pressure conditions / I. P. Tsypysheva, A. N. Lobov, A. V. Koval'skaya, P. R. Petrova, S. P. Ivanov, S. A. Rameev, S. S. Borisevich, R. L. Safiullin, M. S. Yunusov // *Nat. Prod. Res.* – 2015. – V. 29. – P. 141-148.
- 173 Tsypysheva, I. P. Diels-Alder adducts of 3-*N*-substituted derivatives of (–)-cytisine as influenza A/H1N1 virus inhibitors; stereodifferentiation of antiviral properties and preliminary assessment of action mechanism / I. P. Tsypysheva, A. V. Koval'skaya, P. R. Petrova, A. N. Lobov, S. S. Borisevich, D. O. Tsypyshev, V. V. Fedorova, E. V. Gorbunova, A. V. Galochkina, V. V. Zarubaev // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – P. 2933e2943.
- 174 Borisevich, S. S. Thermodynamically controlled Diels–Alder reaction of 12-*N*-methylcytisine: A DFT study / S. S. Borisevich, A. V. Koval'skaya, I. P. Tsypysheva, S. L. Khursan // *J. Theor. Comput. Chem.* – 2014. – V. 13. – P. 1450048.
- 175 Галочкина, А. В. Производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина с противогриппозной активностью / А. В. Галочкина, П. Р. Петрова, А. В. Ковальская, И. П. Цыпышева, В. В. Зарубаев // *Известия Уфимского научного центра РАН.* – 2019. – №4. – С. 41-44.
- 176 Ковальская, А. В. Цитотоксичность новых противогриппозных агентов – аддуктов Дильса-Альдера 3-*N*-замещенных производных (–)-цитизина с имидами малеиновой кислоты / А. В. Ковальская, П. Р. Петрова, Т. И. Иванова, И. П. Цыпышева // *Известия Уфимского научного центра РАН.* – 2019. – №4. – С. 54-59.

177 D'Arcy, P. / P. D'Arcy, W. G. Mallard, J. Reed // Amdis Manual, Gaithersburg: National Institute of Standards and Technology. – 2005.

Приложение А

(справочное)

Таблица А.1 – Динамика накопления алкалоидов в надземной части *Thermopsis Schischkinii*

Фенофаза				Бутонизация ¹	Цветение ¹	Плодоношение ¹	Семена
Сумма алкалоидов, % ²				2.4	2.6	2.0	0.51
Компоненты	RRТ ³	М ⁺⁴	Q ⁵	Содержание компонентов, % ²			
Пахикарпин	0.68	234.2063	91	0.31	0.38	0.12	+
Метилцитизин	0.78	204.1292	96	0.11	0.36	0.02	0.08
Термопсамин	0.94	250.2011	99	0.41	0.43	0.24	-
(-)-Цитизин	1.00	190.1082	89	0.55	0.65	0.32	0.12
5,6-Дегидролупанин	1.22	246.1701	94	0.04	+	+	-
d-Лупанин	1.51	248.1850	91	0.02	+	+	-
Термопсин	1.54	244.1543	98	0.40	0.31	0.21	-
N-Формилцитизин	1.91	218.1032	95	0.18	0.11	0.10	0.26
Анагинин	2.01	244.1556	96	0.12	0.19	0.31	0.04
Аргентамин	2.12	260.1590	87	0.11	0.11	0.42	

¹Надземная часть, ²В процентах от веса воздушно-сухого сырья (ВСС), ³Относительный индекс удерживания, условия: температура инжектора 250 °С, колонка НР-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120 °С 3 мин, изотерма 250 °С 10 мин, ⁴Измеренные точные значения массовых чисел M⁺ удовлетворительно соответствовали вычисленным брутто-составам представленных алкалоидов, ⁵Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров.

Приложение Б

(справочное)

Таблица Б.2 – Состав и сезонная динамика алкалоидов надземной части рабитника русского горно-лесной зоны Южного Урала

Фенофаза				Бутонизация		Цветение		Плодоношение		Семена	
				Бутоны, листья	Стебли ¹	Листья, цветы	Стебли ¹	Листья	Стебли ¹		
Проба				I	II	III	IV	V	VI	VII	
Сумма алкалоидов, % ²				1.9	2.5	1.0	1.7	0.4	1.0	0.5	
Компоненты		RRT ³	M ⁺⁴	Q ⁵	Содержание компонентов, % ²						
Спартеин		0.53	234.2069	92	0.48	1.33	0.05	0.38	-	-	-
Аммодрин		0.64	208.1545	87	-	0.03	-	0.15	-	0.09	-
Метилцитизин		0.77	204.1292	89	-	-	0.17	-	-	-	-
17-Оксоспартеин		0.89	248.1845	88	0.09	-	0.02	0.12	0.02	0.04	-
α-Изолупанин		0.93	248.1833	85	0.03	-	-	-	-	-	-
Софокарпин		0.95	246.1701	78	0.09	0.20	0.05	0.15	0.03	0.05	0.02
d-Лупанин		1.00	248.1850	95	0.80	0.92	0.47	0.86	0.33	0.82	0.40
17-Оксолупанин		1.20	262.1643	85	0.04	-	0.02	-	-	-	-

¹Побеги первого и второго года развития, ²В процентах от веса воздушно-сухого сырья (ВСС), ³Относительный индекс удерживания, условия: температура инжектора 250 °С, колонка HP-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120 °С 3 мин,

изотерма 250 °C 10 мин, ⁴Измеренные точные значения массовых чисел M^+ удовлетворительно соответствовали вычисленным брутто-составам представленных алкалоидов, ⁵Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров.

Приложение В

(справочное)

Таблица В.3 – Состав и содержание алкалоидов в надземной части растений разновидностей и экологических форм *Chamaecytisus ruthenicus* (Fisch. ex Woloszcz.) Klaskova, произрастающих на Южном Урале

Разновидности и экологические формы <i>Chamaecytisus ruthenicus</i> (Fisch. ex Woloszcz.) Klaskova				<i>Ch. ruthenicus</i> var. <i>ruthenicus</i>						<i>Ch. ruthenicus</i> var. <i>syreiszczikowii</i>	
				Экологические формы							
				Лесная		Степная (Зилаирское плато)		Степная (степное Предуралье)			
Проба				I ¹	II ²	III ¹	IV ²	V ¹	VI ²	VII ¹	VIII ²
Сумма алкалоидов, % ³				1.13	1.64	1.35	0.92	0.73	0.81	0.74	1.69
Компоненты	RRT ⁴	M ⁺⁵	Q ⁶	Содержание компонентов ³							
Спартеин	0.53	234.2069	92	0.05	0.38	0.09	0.12	0.09	0.26	0.06	0.37
Аммодендрин	0.64	208.1545	87	-	0.15	-	-	-	-	-	-
Метилцитизин	0.77	204.1292	89	0.17	-	-	-	-	-	-	-
N-Формилцитизин		218.1032		-	-	-	-	-	+	0.09	+
5,6-Дегидролупанин		246.1701		-	-	-	-	-	+	-	0.04
17-Оксоспартеин	0.89	248.1845	88	0.02	0.12	0.07	0.12	0.07	0.27	0.02	1.0
Софокарпин	0.95	246.1701	78	0.05	0.15	-	-	0.01	0.02	-	-
d-Лупанин	1.00	248.1850	95	0.47	0.86	0.99	0.35	0.3	0.17	0.33	0.02
17-Оксолупанин	1.20	262.1643	85	0.02	-	-	-	-	-	-	-

¹Цветы и листья, ²Побеги первого и второго года развития, ³В процентах от веса воздушно сухого сырья (ВСС), ⁴Относительный индекс удерживания, условия: температура инжектора 250 °С, колонка НР-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная

температура 120 °С 3 мин, изотерма 250 °С 10 мин, ⁵Измеренные точные значения массовых чисел M^+ удовлетворительно соответствовали вычисленным брутто-составам представленных алкалоидов, ⁶Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров.

Приложение Г
(справочное)

Таблица Г.4 – Алкалоидный состав семян *Chamaecytisus ruthenicus*, собранных в период плодоношения в засушливом 2010 г. и нормальном по количеству осадков 2011 г.

Проба				I (2010 г)	II (2011 г)
Сумма алкалоидов, % ³				0.81	3.2
Компоненты	RRT ²	M ⁺³	Q ⁴	Содержание компонентов ¹	
Сальсолидин	0.60	207.1731	87	0.02	-
Спартеин	0.65	234.2069	92	0.05	0.13
Аммодрин	0.71	208.1545	87	0.02	-
Метилцитизин	0.89	204.1292	89	следы	-
17-Оксоспартеин	0.91	248.1845	98	0.01	0.09
Софокарпин	0.97	246.1701	78	0.06	0.18
d-Лупанин	1.00	248.1850	95	0.55	2.41

¹В процентах от веса воздушно сухого сырья (ВСС)

²Относительный индекс удерживания, условия: температура инжектора 250 °С, колонка НР-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120 °С 3 мин, изотерма 250 °С 10 мин.

³Измеренные точные значения массовых чисел M⁺ удовлетворительно соответствовали вычисленным брутто-составам представленных алкалоидов.

⁴Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров

Приложение Д
(справочное)

Таблица Д.5 – Состав и сезонная динамика алкалоидов в надземной части *Genista tinctoria*L.

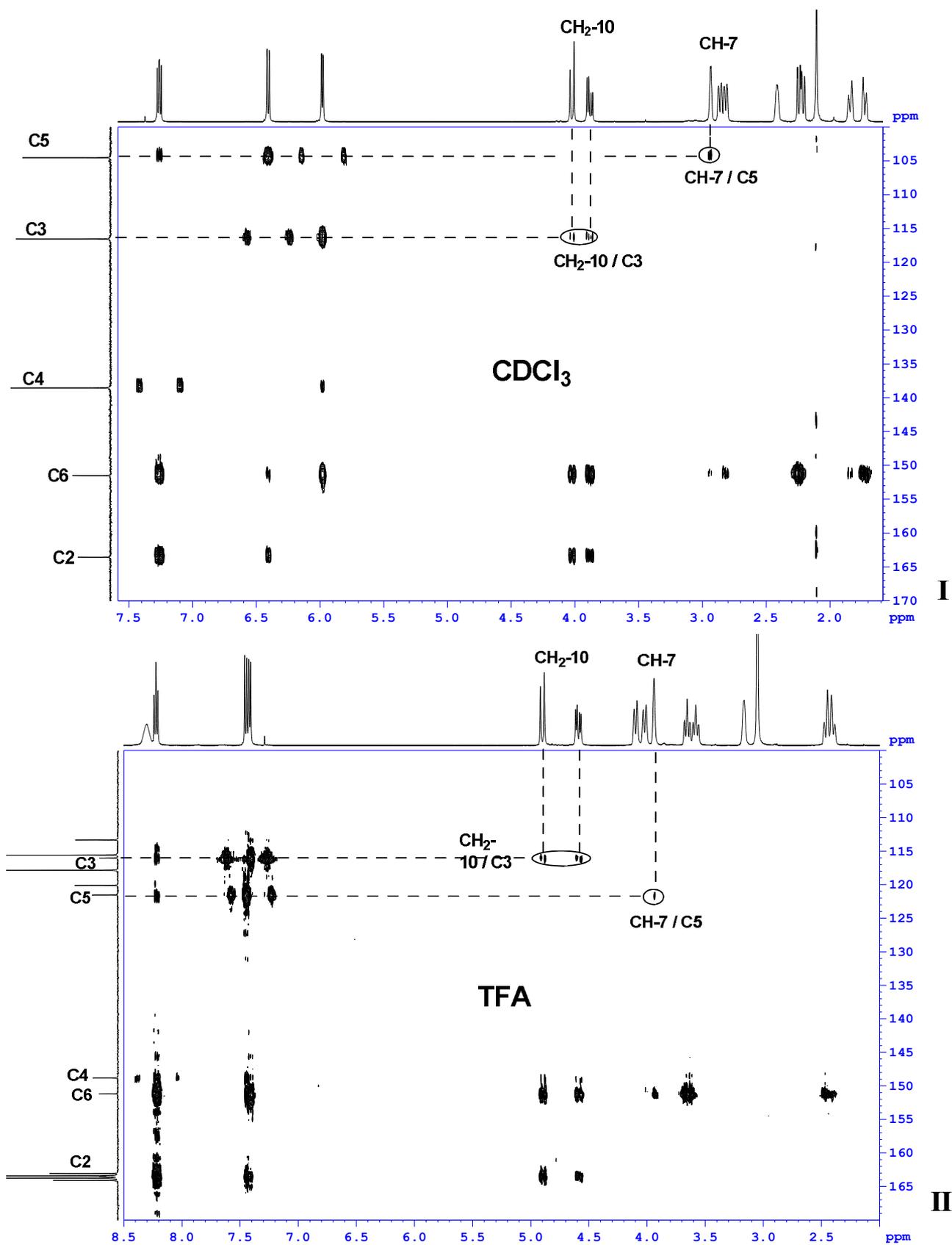
Фенофаза				Бутонизация		Цветение		Плодоношение	
Проба				Бутоны, листья	Стебли	Листья, цветы	Стебли	Листья и незрелые плоды	Стебли
				I	II	III	IV	V	VI
Сумма алкалоидов, % ¹				0.05	0.17	0.60	0.85	0.59	0.60
Компоненты	RRT ²	M ⁺ ⁴	Q ³	Содержание компонентов, % ¹					
Аммодендрин	0.78	208.1545	90	-	-	+ ⁴	-	-	-
Метилцитизин	0.94	204.1292	97	0.02	0.07	0.02	0.02	+	0.01
(-)-Цитизин	1.00	190.1082	98	0.02	0.04	0.08	0.2	0.01	0.01
d-Лупанин	1.22	248.1850	96	-	+	0.03	-	-	-
N-Формилцитизин	1.51	218.1032	94	+	-	0.05	0.16	0.06	0.10
Анагинин	1.54	244.1556	98	+	0.04	0.09	0.05	0.01	0.04
Баптифолин	1.91	260.1498	89	-	-	0.10	0.22	0.05	0.22

¹В процентах от веса воздушно-сухого сырья (ВВС), ²Относительный индекс удерживания, условия: температура инжектора 250 °С, колонка НР-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120 °С 3 мин, изотерма 250 °С 10 мин, ³Измеренные точные значения массовых чисел M⁺ удовлетворительно соответствовали вычисленным брутто-составам представленных алкалоидов,

⁴Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров.

Приложение Е
(справочное)

Рисунок Е.1 – Спектр $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМВС соединения **2** в CDCl_3 (I) и TFA (II)



Приложение Ж
(справочное)

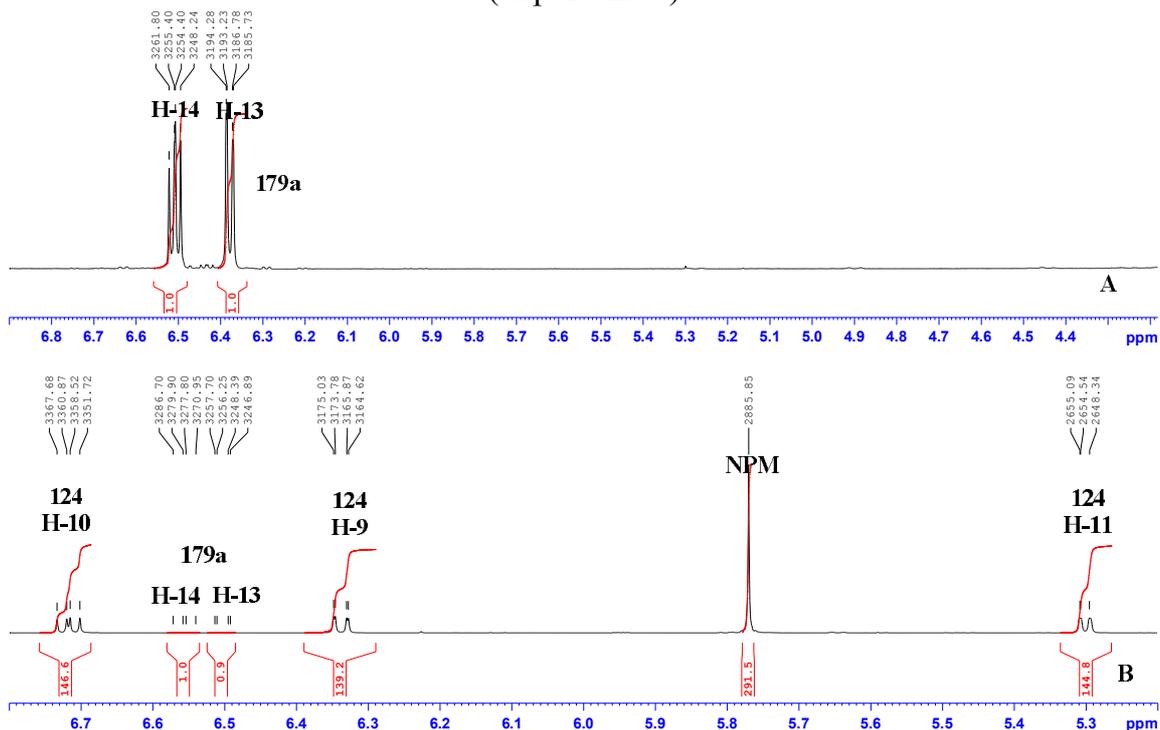


Рисунок Ж.1 – Спектр $\{^1\text{H}\}$ соединения **179a** в толуоле- D_8 (A) и спектр $\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси ретро-реакции Дильса-Альдера **179a** в толуоле- D_8 , где **124** – исходный 2-оксометилцитизин(B)

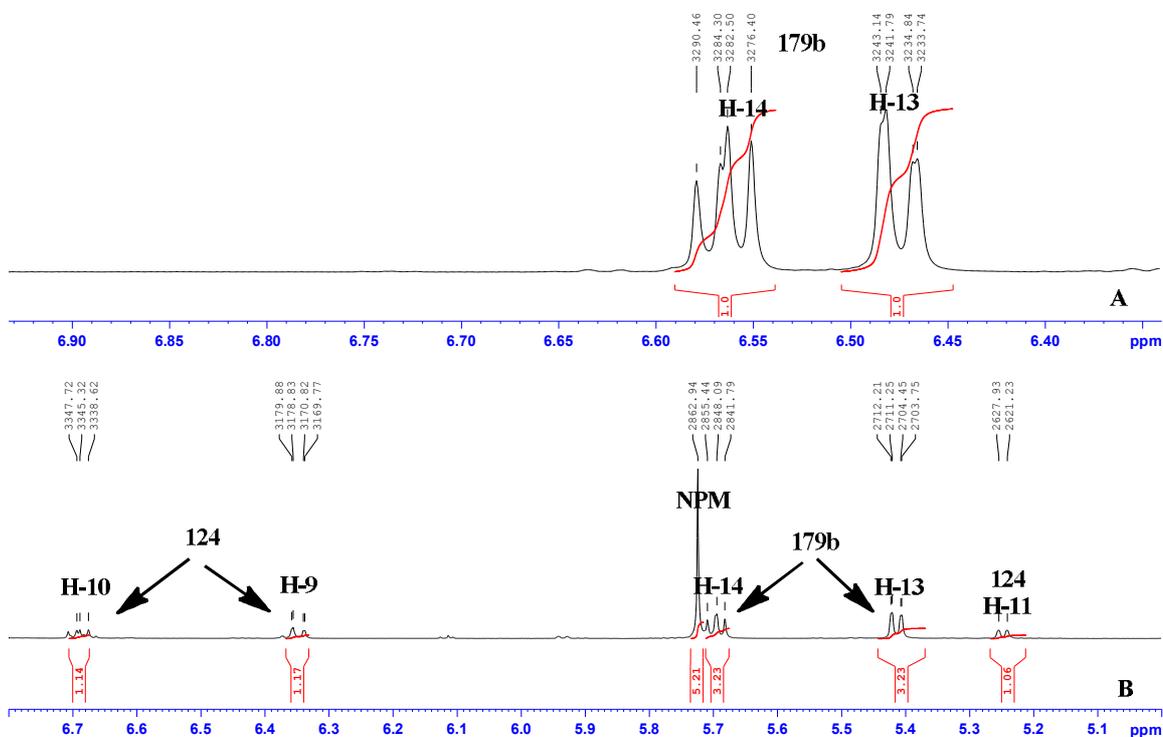


Рисунок Ж.2 – Спектр $\{^1\text{H}\}$ соединения **179b** в толуоле- D_8 (A) и спектр $\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси ретро-реакции Дильса-Альдера **179b** в толуоле- D_8 , где **124** – исходный 2-оксометилцитизин (B)

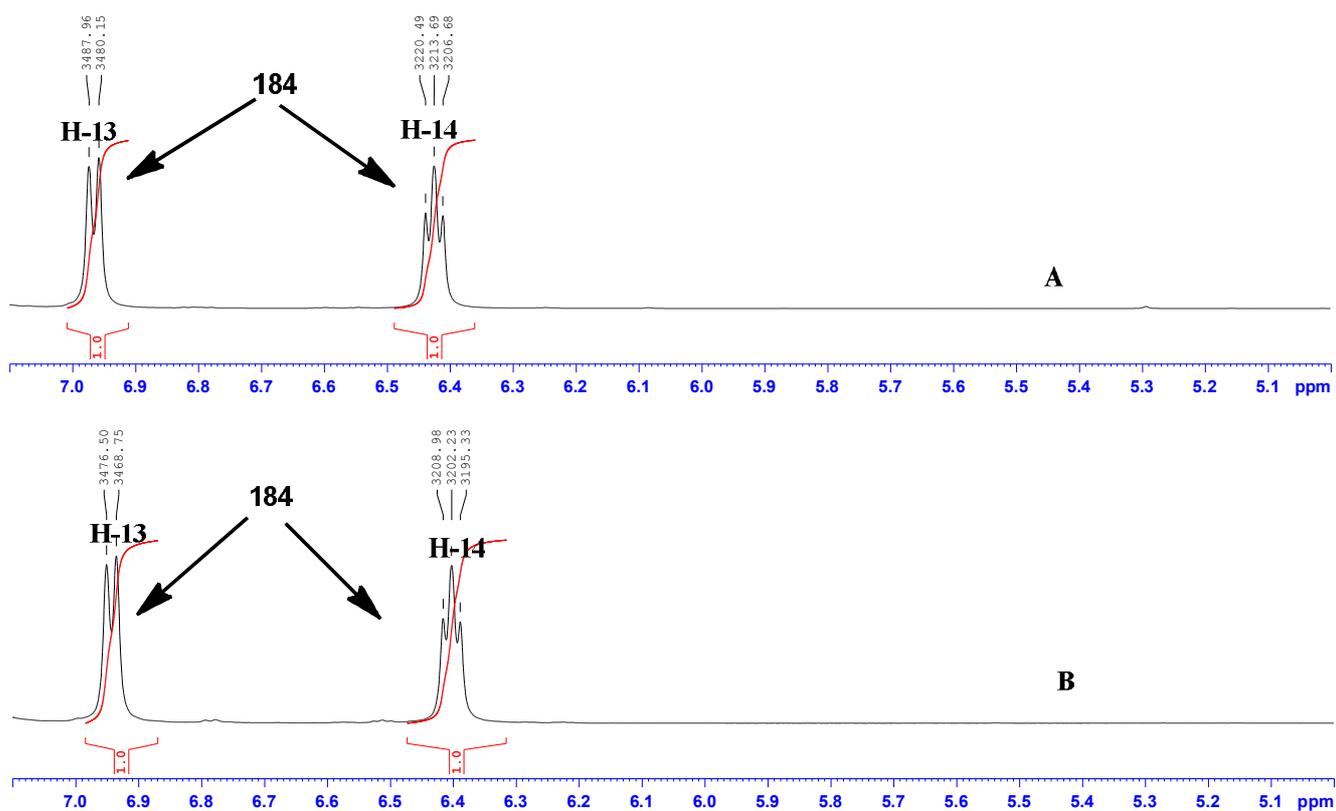
Приложение 3
(справочное)

Рисунок 3.1 – Спектр $\{^1\text{H}\}$ соединения **184** в толуоле- D_8 (A) и спектр $\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси ретро-реакции Дильса-Альдера **184** в толуоле- D_8 (B)

Приложение И
(справочное)

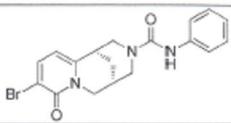
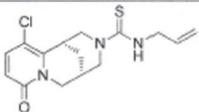
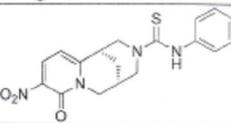
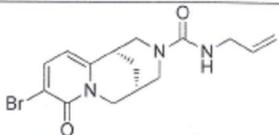
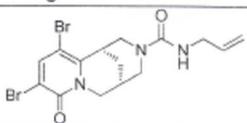
УТВЕРЖДАЮ
и.о. директора
НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера

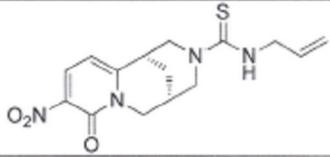
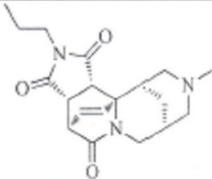
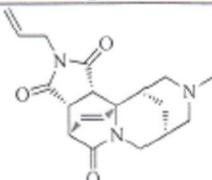
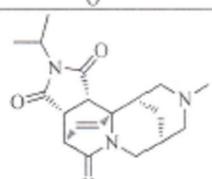
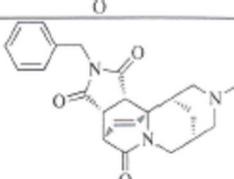
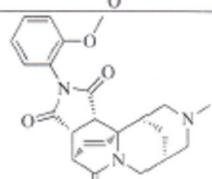
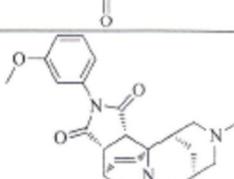
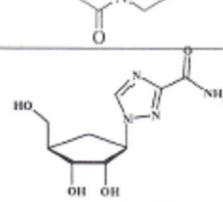

К.М.Н. В.Г. Дедков

АКТ
испытаний противовирусной активности
химических соединений

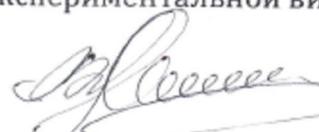
В лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера проведены испытания противовирусной активности соединений цитизинового ряда, полученных из ИОХ УНЦ РАН. Токсичность и активность соединений были изучены на культуре клеток MDCK против вирусов гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 (CL), A/duck/Potsdam/1402/86 (H5N2) (PD) и A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (PR). В результате тестирования были рассчитаны 50% ингибирующая доза (IC₅₀) и индекс селективности (SI). Полученные данные были сравнены с аналогичными показателями для препарата сравнения – рибавирина.

В результате исследований получены следующие результаты:

Препарат	Формула	Показатели противовирусной активности
34		IC ₅₀ = 23 μM/mL, SI = 14 (PR) IC ₅₀ = 7.4 μM/mL, SI = 41 (CL)
64		IC ₅₀ = 27 μM/mL, SI = 12 (PR)
56		IC ₅₀ = 12.1 μM/mL, SI = 25 (PR)
35		IC ₅₀ = 21 μM/mL, SI = 16 (PR)
38		IC ₅₀ = 23 μM/mL, SI = 12 (PR)

56		$IC_{50} = 26.3 \mu\text{M/mL}$, SI = 11 (PR)
188		$IC_{50} = 28 \mu\text{M/mL}$, SI = 31 (PR)
187		$IC_{50} = 22 \mu\text{M/mL}$, SI = 41 (PR)
189		$IC_{50} = 41 \mu\text{M/mL}$, SI = 21 (PR)
190		$IC_{50} = 15 \mu\text{M/mL}$, SI = 50 (PR)
191		$IC_{50} = 8 \mu\text{M/mL}$, SI = 97 (PR) $IC_{50} = 12 \mu\text{M/mL}$, SI = 25 (PD)
192		$IC_{50} = 4 \mu\text{M/mL}$, SI = 79 (PR)
Рибавирин		$IC_{50} = 6,2 \mu\text{M/mL}$, SI = 81 (PR)

Ответственный исполнитель
Ст.н.с. лаб. экспериментальной вирусологии


д.б.н. В.В. Зарубаев

Приложение К (справочное)

УТВЕРЖДАЮ
и.о. директора
НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера



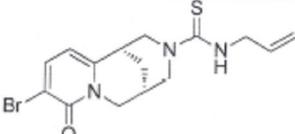
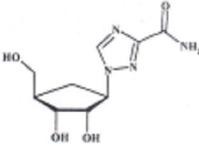
к.м.н. В.Г. Дедков

АКТ испытаний противовирусной активности химических соединений

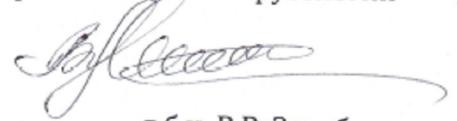
В лаборатории экспериментальной вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера проведены испытания противовирусной активности соединений цитизинового ряда, полученных из ИОХ УНЦ РАН. Токсичность и активность соединений были изучены на культуре клеток MA-104 против вируса парагриппа человека 3 типа. В результате тестирования были рассчитаны 50% ингибирующая доза (IC₅₀) и индекс селективности (SI). Полученные данные были сравнены с аналогичными показателями для препарата сравнения – рибавирина.

В результате исследований получены следующие результаты:

Препарат	Формула	Показатели противовирусной активности
37		IC ₅₀ = 8.4 μM/mL, SI = 17
61		IC ₅₀ = 5.3 μM/mL, SI = 94.3
29		IC ₅₀ = 8.6 μM/mL, SI = 58
54		IC ₅₀ = 23 μM/mL, SI = 13
38		IC ₅₀ = 8.7 μM/mL, SI = 17

59		$IC_{50} = 2 \mu\text{M/mL}$, $SI = 55.9$
Рибавирин		$IC_{50} = 6,2 \mu\text{M/mL}$, $SI = 81$ (PR)

Ответственный исполнитель
Ст.н.с. лаб. экспериментальной вирусологии



д.б.н. В.В. Зарубаев