

УДК 547.94:834.23+544.165+577.322.23

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.28

**РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА 2- И 4-ОКСОМЕТИЛЦИТИЗИНА С *N*-ПРОПИЛ- И *N*-ФЕНИЛМАЛЕИНИМИДОМ В ТЕРМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И УСЛОВИЯХ СТАТИЧЕСКОГО ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ**© А. В. Ковальская, И. П. Цыпышева\*, С. Л. Хурсан,  
Р. Л. СафиуллинУфимский институт химии УФИЦ РАН  
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.

Тел.: +7 (347) 235 52 88.

\*Email: tsipisheva@anrb.ru

С целью выявления дифференцирующих факторов, влияющих на стереохимический результат реакции [4+2]-циклоприсоединения имидов малеиновой кислоты к 2-пиридоновому ядру производных (-)-цитизина, исследована диастереоселективность реакции Дильса-Альдера *N*-фенил- и *N*-пропилмалеинимида к 2-оксо- и 4-оксометилцитизину в термических условиях и в условиях статического высокого давления (СВД). Установлено, что, независимо от условий, реакция Дильса-Альдера 2-оксометилцитизина диастереоспецифична и приводит к  $\beta$ -эндо-аддуктам. В случае 4-оксометилцитизина влияние статического высокого давления становится определяющим: доля  $\beta$ -эндо-диастереомера в смеси возрастает почти в 10 раз, что обусловлено «блокировкой» ретро-реакции Дильса-Альдера в условиях СВД.

**Ключевые слова:** (-)-цитизин, метилцитизин, реакция Дильса-Альдера, диастереоселективность, квантовомеханические расчеты, статическое высокое давление (СВД).

**Введение**

Хинолизининовый алкалоид (-)-цитизин и его производные проявляют широкий спектр биологической активности [1–4], включая нейрофармакологическую [5–8], противовоспалительную [9], антиаритмическую [10–11], противоопухолевую [12–14] и противовирусную [15–16]. Для аддуктов Дильса-Альдера 12-*N*-замещенных производных (-)-цитизина с *N*-замещенными имидами малеиновой кислоты недавно показана строгая зависимость биологической активности от стереохимического строения: так, аддукты с  $\alpha$ -эндо-расположением сукцинимидного фрагмента обладают противогриппозной активностью [17], а с  $\alpha$ -эндо- – ноотропной [18]. С целью выявления дифференцирующих факторов, влияющих на стереохимический результат реакции [4+2]-циклоприсоединения имидов малеиновой кислоты к 2-пиридоновому ядру производных (-)-цитизина, а также с целью получения новых потенциальных фармакологических агентов этого структурного ряда в настоящей работе нами исследована диастереоселективность реакции Дильса-Альдера *N*-фенил- и *N*-пропилмалеинимида к 2-оксо- и 4-оксометилцитизину в термических условиях и в условиях статического высокого давления (СВД).

**Экспериментальная часть**

Для проведения реакции [4+2]-циклоприсоединения в условиях СВД использовали аппарат типа «поршень-цилиндр» со следующими техническими характеристиками: предельное усилие – 30 тонн, максимальный ход поршня – 30 мм, допустимое давление – 1.0 ГПа, максимальная температура – 220 °С. Общие правила проведения реакций в условиях статического высокого давления по-

дробно описаны в [19]. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах ALUGRAM®. Продукты реакции разделяли методом колоночной хроматографии (КХ) на силикагеле (0.05–0.1 мм) (MACHEREY-NAGEL, Germany). Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 LC (натриевая лампа с длиной волны 589 нм). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН (импульсный спектрометр Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 МГц (<sup>1</sup>H) и 125.47 МГц (<sup>13</sup>C)).

**((3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-10-Метил-2-пропил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4,12a-этно-8,12-метано-пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H,4H,12H)-тетрон (3b).**

**Метод А:** Смесь 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **2** и 0.63 г (4.6 ммоль) *N*-пропилмалеинимида в 25 мл толуола кипятили с обратным холодильником до окончания реакции (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу сконцентрировали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выделили 0.3 г продукта **3b** с выходом 92%. **Метод Б:** Смесь 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **2** и 0.26 г (1.8 ммоль) *N*-пропилмалеинимида в 1.3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> поместили в тефлоновый реактор (V = 1.5 мл) и выдерживали 48 ч при температуре 80 °С и давлении 0.6 ГПа. Затем реакционную смесь охлаждали, одновременно снижая давление, и концентрировали. Остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выделили 0.32 г продукта **3b** с выходом 98%. Продукт кристаллизовали из MeOH. Белые кристаллы. T<sub>пл.</sub> = 203 °С (MeOH). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -76.0 (CHCl<sub>3</sub>, c 0.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 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<sub>анти-15</sub>), 2.23 (дт, 1H,  $^2J = 13.9$ ,  $^3J_{15\text{син-12}} = 3.3$ ,  $^3J_{15\text{син-8}} = 3.3$ , H<sub>син-15</sub>), 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<sub>экзо-7</sub>), 3.18 (дд, 1H,  $^3J_{3\text{а-12б}} = 7.9$ ,  $^3J_{3\text{а-4}} = 3.4$ , H-3a), 3.23 (д, 1H,  $^2J = 12.7$ , H<sub>эндо-9</sub>), 3.38 (д, 1H,  $^3J_{12\text{б-3а}} = 7.9$ , 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<sub>экзо-9</sub>), 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<sub>эндо-7</sub>), 3.87 (ддд, 1H,  $^3J_{4-14} = 5.9$ ,  $^3J_{4-3\text{а}} = 3.4$ ,  $^4J_{4-13} = 1.7$ , 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  $\text{cm}^{-1}$ .

**(3aR,4S,8S,12S,12aS,12bR)-10-Метил-2-фенил-3a,7,8,9,10,12b-гексагидро-1H-4, 12a-этино-8,12-метано-пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,11(2H,4H,12H)-тетрон (4b).** Получили из 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **2** и 0.8 г (4.6 ммоль) *N*-фенилмалеинимида по методу **A** для **3b**. Выделили 0.28 г продукта **4b** с выходом 79%. Получили из 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **2** и 0.32 г (1.8 ммоль) *N*-фенилмалеинимида по методу **B** для **3b**. Выделили 0.35 г продукта **4b** с выходом 98%.  $[\alpha]_D^{20} = -42$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  2.93). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.17 (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<sub>анти-15</sub>), 2.24 (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<sub>син-15</sub>), 2.46 (м, 1H, H-8), 2.92 (с, 3H, H-1"), 3.16 (ддд, 1H,  $^2J = 13.9$ ,  $^3J_{7\text{экзо-8}} = 4.9$ ,  $^4J_{7\text{экзо-9экзо}} = 1.0$ , H<sub>экзо-7</sub>), 3.23 (дд, 1H,  $^2J = 12.7$ ,  $^4J_{9\text{эндо-15син}} = 0.9$ , H<sub>эндо-9</sub>), 3.36 (дд, 1H,  $^3J_{3\text{а-12б}} = 7.9$ ,  $^3J_{3\text{а-4}} = 3.4$ , H-3a), 3.54 (ддд, 1H,  $^2J = 12.7$ ,  $^3J_{9\text{экзо-8}} = 6.3$ ,  $^4J_{9\text{экзо-7экзо}} = 1.0$ , H<sub>экзо-9</sub>), 3.56 (д, 1H,  $^3J_{12\text{б-3а}} = 7.9$ , H-12b), 3.77 (м, 1H, H-12), 3.81 (дт, 1H,  $^2J = 13.9$ ,  $^3J_{7\text{эндо-8}} = 2.0$ ,  $^4J_{7\text{эндо-15анти}} = 2.0$ , H<sub>эндо-7</sub>), 3.95 (ддд, 1H,  $^3J_{4-14} = 5.9$ ,  $^3J_{4-3\text{а}} = 3.4$ ,  $^4J_{4-13} = 1.7$ , H-4), 6.43 (дд, 1H,  $^3J_{14-13} = 8.1$ ,  $^3J_{14-4} = 5.9$ , H-14), 6.97 (дд, 1H,  $^3J_{13-14} = 8.1$ ,  $^4J_{13-4} = 1.7$ , 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  $\text{cm}^{-1}$ .

**(3aS,4R,12R,12aR,12bS)-10-Метил-2-пропилгексагидро-1H-4,12a-этино-8,12-метано-пирроло-[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (5a) и (3aR,4S,12R,12aS,12aS,12bR)-10-метил-2-пропилгексагидро-1H-4,12a-этино-8,12-метано-пирроло-[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4H,10H)-тетрон (5b).** Получили из 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **3** и 0.63 г (4.6 ммоль) *N*-пропилмалеинимида по методу **A** для **3b**. Выделили 0.11 г продукта **5a** и 0.21 г продукта **5b** с общим выходом 98%. Получили из 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **3** и 0.26 г (1.8 ммоль) *N*-пропилмалеинимида по методу **B** для **3b**. Выделили 0.02 г продукта **5a** и 0.3 г продукта **5b** с общим выходом 98%.

**5a:**  $[\alpha]_D^{20} = -61$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  3.5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 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<sub>син-15</sub>), 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<sub>анти-15</sub>), 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<sub>экзо-7</sub>), 3.01 (м, 3H, H-1"); 3.33 (дд, 1H,  $^3J_{3\text{а-12б}} = 7.7$ ,  $^3J_{3\text{а-4}} = 3.2$ , H-3a), 3.39 (т, 2H,  $^3J = 7.4$ , H-1'); 3.41 (д, 1H,  $^3J_{12\text{б-3а}} = 7.7$ , H-12b), 3.67 (дд, 1H,  $^2J = 14.0$ ,  $^3J_{11\text{экзо-12}} = 4.2$ , H<sub>экзо-11</sub>), 3.93 (ддд, 1H,  $^3J_{4-14} = 6.0$ ,  $^3J_{4-3\text{а}} = 3.2$ ,  $^4J_{4-13} = 1.7$ , H-4), 3.95 (дт, 1H,  $^2J = 12.8$ ,  $^3J_{7\text{эндо-8}} = 1.9$ ,  $^4J_{7\text{эндо-15анти}} = 1.9$ , H<sub>эндо-7</sub>), 4.10 (дт, 1H,  $^2J = 14.0$ ,  $^3J_{11\text{эндо-12}} = 2.0$ ,  $^4J_{11\text{эндо-15син}} = 2.0$ , H<sub>эндо-11</sub>), 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, 616, 541  $\text{cm}^{-1}$ .

**5b:**  $[\alpha]_D^{20} = +24.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  0.49). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 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<sub>син-15</sub>), 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<sub>анти-15</sub>), 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<sub>экзо-7</sub>), 3.20 (дд, 1H,  $^3J_{3\text{а-12б}} = 7.7$ ,  $^3J_{3\text{а-4}} = 3.2$ , H-3a), 3.37 (т, 2H,  $^3J = 7.4$ , H-1'), 3.44 (м, 1H, H-12), 3.46 (д, 1H,  $^3J_{12\text{б-3а}} = 7.7$ , H-12b), 3.55 (дт, 1H,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J_{11\text{эндо-12}} = 2.0$ ,  $^4J_{11\text{эндо-15син}} = 2.0$ , H<sub>эндо-11</sub>), 3.64 (дд, 1H,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J_{11\text{экзо-12}} = 5.3$ , H<sub>экзо-11</sub>), 3.91 (ддд, 1H,  $^3J_{4-14} = 6.0$ ,  $^3J_{4-3\text{а}} = 3.2$ ,  $^4J_{4-13} = 1.7$ , H-4), 4.09 (дт, 1H,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J_{7\text{эндо-8}} = 1.9$ ,  $^4J_{7\text{эндо-15анти}} = 1.9$ , H<sub>эндо-7</sub>), 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  $\text{cm}^{-1}$ .

(3a*S*,4*R*,8*R*,12*R*,12a*R*,12b*S*)-10-Метил-2-фенилгексагидро-1*H*-4,12a-этино-8,12-метано-пирроло [3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон (7a) и (3a*R*,4*S*,12*R*,12a*S*,12b*R*)-10-метил-2-фенилгексагидро-1*H*-4,12a-этино-8,12-метано-пирроло [3',4':3,4]пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-1,3,5,9(4*H*,10*H*)-тетрон (7b). Получили из 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **3** и 0.8 г (4.6 ммоль) *N*-фенилмалеинимида по методу А для **3b**. Выделили 0.03 г продукта **6a** и 0.31 г продукта **6b** с общим выходом 96%. Получили из 0.2 г (0.9 ммоль) лактама **3** и 0.32 г (1.8 ммоль) *N*-фенилмалеинимида по методу Б для **3b**. Выделили 0.02 г продукта **6a** и 0.31 г продукта **6b** с общим выходом 95%.

**6a**:  $[\alpha]_D^{20} = +28$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* 0.29). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  м.д., *J*/Гц): 1.99 (ддт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.5, <sup>3</sup>*J*<sub>15син-12</sub> = 3.0, <sup>3</sup>*J*<sub>15син-8</sub> = 2.3, <sup>4</sup>*J*<sub>15син-11эндо</sub> = 2.3, Н<sub>син-15</sub>), 2.32 (дддд, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.5, <sup>3</sup>*J*<sub>15анти-8</sub> = 4.3, <sup>3</sup>*J*<sub>15анти-12</sub> = 3.6, <sup>4</sup>*J*<sub>15анти-7эндо</sub> = 1.8, Н<sub>анти-15</sub>), 2.85 (м, 1H, Н-12), 2.86 (м, 1H, Н-8), 2.92 (дд, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.8, <sup>3</sup>*J*<sub>7экзо-8</sub> = 5.5, Н<sub>экзо-7</sub>), 3.02 (с, 3H, Н-1'), 3.50 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3a-12b</sub> = 8.2, <sup>3</sup>*J*<sub>3a-4</sub> = 3.20, Н-3a), 3.60 (д, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>12b-3a</sub> = 8.2, Н-12b), 3.66 (дд, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J*<sub>11экзо-12</sub> = 4.2, Н<sub>экзо-11</sub>), 3.99 (дт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.8, <sup>3</sup>*J*<sub>7эндо-8</sub> = 1.8, <sup>4</sup>*J*<sub>7эндо-15анти</sub> = 1.8, Н<sub>эндо-7</sub>), 4.03 (ддд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4-14</sub> = 6.0, <sup>3</sup>*J*<sub>4-3a</sub> = 3.2, <sup>4</sup>*J*<sub>4-13</sub> = 1.4, Н-4), 4.11 (дт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J*<sub>1эндо-12</sub> = 2.3, <sup>4</sup>*J*<sub>1эндо-15син</sub> = 2.3, Н<sub>эндо-11</sub>), 6.38 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>13-14</sub> = 7.6, <sup>4</sup>*J*<sub>13-4</sub> = 1.4, Н-13), 6.51 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>14-13</sub> = 7.6, <sup>3</sup>*J*<sub>14-4</sub> = 6.0, Н-14), 7.16 (д, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2'(6')-3'(5')</sub> = 8.1, Н-2'(6')), 7.41 (т, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3'(5')-4'</sub> = 7.4, Н-4'), 7.47 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3'(5')-2'(6')</sub> = 8.1, <sup>3</sup>*J*<sub>3'(5')-4'</sub> = 7.4, Н-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  $\text{cm}^{-1}$ .

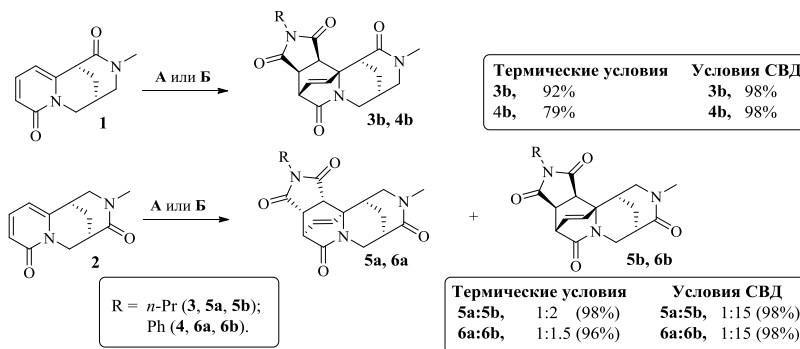
**6b**:  $[\alpha]_D^{20} = +41$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* 0.86). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  м.д.): 23.93 (C15), 28.83 (C12), 34.23 (C1'), 35.22 (C8), 43.35 (C3a), 45.31 (C4), 46.09 (C12b), 46.64 (C7), 51.75 (C11), 62.98 (C12a), 126.20 (C2'(6')), 129.15 (C4'), 129.28 (C3'(5')), 131.16 (C1'), 131.25 (C14), 132.73 (C13), 169.72 (C9), 173.88 (C3),

174.02 (C5), 174.08 (C1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  м.д., *J*/Гц): 2.22 (ддт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J*<sub>15син-12</sub> = 3.1, <sup>3</sup>*J*<sub>15син-8</sub> = 2.2, <sup>4</sup>*J*<sub>15син-11эндо</sub> = 2.2, Н<sub>син-15</sub>), 2.30 (ддт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J*<sub>15анти-8</sub> = 3.7, <sup>3</sup>*J*<sub>15анти-12</sub> = 3.7, <sup>4</sup>*J*<sub>15анти-7эндо</sub> = 2.0, Н<sub>анти-15</sub>), 2.82 (м, 1H, Н-8); 2.93 (с, 3H, Н-1'), 3.00 (дд, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.5, <sup>3</sup>*J*<sub>7экзо-8</sub> = 4.5, Н<sub>экзо-7</sub>), 3.37 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3a-12b</sub> = 8.0, <sup>3</sup>*J*<sub>3a-4</sub> = 3.2, Н-3a), 3.48 (м, 1H, Н-12), 3.56 (дт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.4, <sup>3</sup>*J*<sub>11эндо-12</sub> = 2.2, <sup>4</sup>*J*<sub>11эндо-15син</sub> = 2.2, Н<sub>эндо-11</sub>), 3.62 (д, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>12b-3a</sub> = 8.0, Н-12b), 3.63 (дд, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.4, <sup>3</sup>*J*<sub>11экзо-12</sub> = 5.5, Н<sub>экзо-11</sub>), 4.02 (ддд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4-14</sub> = 5.8, <sup>3</sup>*J*<sub>4-3a</sub> = 3.2, <sup>4</sup>*J*<sub>4-13</sub> = 1.7, Н-4), 4.14 (дт, 1H, <sup>2</sup>*J* = 13.5, <sup>3</sup>*J*<sub>7эндо-8</sub> = 2.0, <sup>4</sup>*J*<sub>7эндо-15анти</sub> = 2.0, Н<sub>эндо-7</sub>), 6.48 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>13-14</sub> = 8.1, <sup>4</sup>*J*<sub>13-4</sub> = 1.7, Н-13), 6.57 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>14-13</sub> = 8.1, <sup>3</sup>*J*<sub>14-4</sub> = 5.8, Н-14), 7.14 (д, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2'(6')-3'(5')</sub> = 8.1, Н-2'(6')), 7.41 (т, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>4'-3'(5')</sub> = 7.4, Н-4'), 7.46 (дд, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3'(5')-2'(6')</sub> = 8.1, <sup>3</sup>*J*<sub>3'(5')-4'</sub> = 7.4, Н-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  $\text{cm}^{-1}$ .

### Результаты и их обсуждение

Реакцию [4+2]-циклоприсоединения к 2-оксо- и 4-оксометилцитизину **1** и **2** проводили в двух вариантах (*схема*): в термическом – кипячением исходных **1** или **2** с 5-кратным молярным избытком малеинимидов в толуоле (метод А) и в аппарате СВД с 2-кратным молярным избытком малеинимидов в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 80 °С и давлении 0.6 GPa в течение 48 ч (метод Б). Как оказалось, реакция Дильса-Альдера 4-оксометилцитизина **2**, как и в случае с метилцитизином [20], протекала с образованием пары аддуктов **5a,b** и **6a,b**, в то время как реакция с 2-оксометилцитизином **1** была диастереоспецифичной, приводя к продуктам **3b** и **4b**. Выходы аддуктов составили: **3b** – 92%, **4b** – 79%, **5a,b** – 98% (соотношение **5a:5b** = 1:2), **6a,b** – 96% (соотношение **6a:6b** = 1:1.5). Проведение реакции Дильса-Альдера 2-оксометилцитизина **1** с *N*-пропил- и *N*-фенилмалеинимидом в условиях СВД не изменило диастереоселективность процесса, хотя выход соответствующих **3b** и **4b** повысился до 98%. В случае с 4-оксометилцитизином **2** вклад СВД условий в стереодифференциацию [4+2]-циклоприсоединения стал определяющим: соотношение **5a:5b** и **6a:6b** возросло с 1:2 и 1:1.5 соответственно до 1:15 (см. *схему*).

Схема



Реагенты и условия: а) *N*-замещенный малеинимид (5 экв. молярных), толуол, 110 °С, 120 ч; б) *N*-замещенный малеинимид (2 экв. молярных), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80 °С, 0.6 GPa, 48 ч.

QC-расчеты термодинамических параметров прямой и ретро-реакции Дильса-Альдера для **6a** и **6b** (в газовой фазе и в толуоле)

Образование аддукта <b>6</b>	Газовая фаза		Толуол, $T = 383\text{ K}$	
	Термодинамические параметры прямой реакции			
	$\Delta H^\circ$ , кДж/моль	$\Delta H^\ddagger$ , кДж/моль	$\Delta H^\circ$ , кДж/моль	$\Delta H^\ddagger$ , кДж/моль
$\alpha$ -эндо-	10.9	119.1	15.5	124.9
$\beta$ -эндо-	9.9	112.3	14.1	116.5
$\alpha$ -экзо-	37.1	146.1	42.5	150.6
$\beta$ -экзо-	30.3	136.2	31.2	139.4
Образование <b>2</b>	Термодинамические параметры ретро-реакции			
	$\Delta H^\circ_{rev}$ , кДж/моль	$\Delta H^\ddagger_{rev}$ , кДж/моль	$\Delta H^\circ_{rev}$ , кДж/моль	$\Delta H^\ddagger_{rev}$ , кДж/моль
	из <b>6a</b>	-10.2	108.9	-15.5
из <b>6b</b>	-9.9	102.4	-14.1	102.4

$\Delta H^\circ$  – стандартная энтальпия реакции;  $\Delta H^\ddagger$  – энтальпия активации;

$\Delta H^\circ_{rev}$  – стандартная энтальпия ретро-реакции;

$\Delta H^\ddagger_{rev}$  – энтальпия активации ретро-реакции.

Стереохимия аддукта **3b** была определена методом PCA (номер депонента в Кембриджском банке структурных данных (CCDC) – 2012505), что однозначно подтвердило  $\beta$ -эндо-расположение сукцинимидного фрагмента (рис. 1) и, следовательно,  $3aR,4S,12aS,12bR$  конфигурацию новых асимметрических центров.

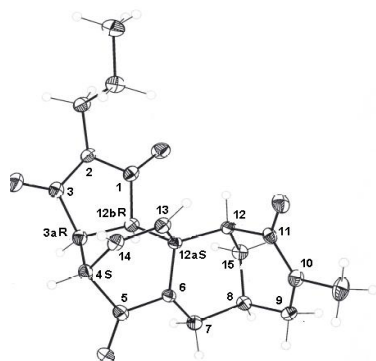


Рис. 1. Общий вид соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью.

Значительная схожесть ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектральных характеристик соединений **3b** и **4b** позволила отнести **4b** также к  $3aR,4S,12aS,12bR$  ряду. Для определения абсолютной конфигурации новых асимметрических центров в диастереомерах **5a**, **5b**, **6a** и **6b** использовались спектроскопические критерии, установленные нами ранее [20]: новые асимметрические центры мажорных  $\beta$ -эндо-аддуктов **5b** и **6b** имеют  $3aR,4S,12aS,12bR$  абсолютную конфигурацию, а минорных  $\alpha$ -эндо-аддуктов **5a,6a** –  $3aS,4R,12aR,12bS$ .

Выполненные квантово-химические расчеты (QC) термодинамических параметров прямой и обратной реакции Дильса-Альдера (на примере пары аддуктов **6a** и **6b**) показали, что образование мажорного продукта  $\beta$ -атаки **6b** с эндо- $N$ -фенилсукцинимидным фрагментом является термодинамически наиболее выгодным (табл.), что согласуется с результатами экспериментов по вовлечению **6a** и **6b** в ретро-реакцию Дильса-Альдера. Так, при

кипячении **6b** в толуоле в течение 16 ч исходный 4-оксометилцитизин **2** образуется с выходом 35%; выход **2** в аналогичном опыте с минорным **6a** почти количественный – 99%. Наблюдаемое резкое возрастание диастереоселективности реакции Дильса-Альдера 4-оксометилцитизина **2** с  $N$ -пропил- и -фенилмалеинимидом под действием СВД, согласно нашим предыдущим исследованиям [21], объясняется блокировкой ретро-реакции Дильса-Альдера в этих условиях.

## Выводы

В результате проведенных экспериментов установлено, что, независимо от условий (термические или условия СВД), реакция Дильса-Альдера 2-оксометилцитизина с  $N$ -фенил- и  $N$ -пропилмалеинимидом протекает диастереоспецифично, приводя с высокими выходами к соответствующим  $\beta$ -эндо-аддуктам. В случае 4-оксометилцитизина влияние статического высокого давления становится определяющим: соотношение с  $\alpha$ -эндо- и  $\beta$ -эндо-диастереомеров увеличивается от 1:2 и 1:1.5 (термические условия) до 1:15; наблюдаемая стереодифференциация обусловлена «блокировкой» ретро-реакции Дильса-Альдера в условиях СВД.

## ЛИТЕРАТУРА

- Huang X., Xu H. Advances on the Bioactivities, Total Synthesis, Structural Modification, and Structure-Activity Relationships of Cytisine Derivatives // Mini-Rev. Med. Chem. 2020. Vol. 20. No. 5. Pp. 369–395.
- Paduszyńska A., Banach M., Rysz J., Dąbrowa M., Gąsiorek P., Bielecka-Dąbrowa A. Cytisine – From the Past to the Future // Curr. Pharm. Des. 2018. Vol. 24. No. 37. Pp. 4413–4433.
- Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. (–)-Cytisine and derivatives: synthesis, reactivity, and applications // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. No. 1. Pp. 712–778.
- Pérez E. G., Méndez-Gálvez C., Cassels B. K. Cytisine: a natural product lead for the development of drugs acting at nicotinic acetylcholine receptors // Nat. Prod. Rep. 2012. Vol. 29. No. 5. Pp. 555–567.
- Tsyppysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Salimgareeva M. Kh., Fatkullina U. Sh., Petrova P. R., Gabdrakhmanova S. F., Yunusov M. S. Synthesis and neuropharmacological activity of  $N$ -1-adamantylcytisine-12-carbamide and its

- 12-thiocarbonyl analog // *Chem. Nat. Compd.* 2013. Vol. 49. No. 4. Pp. 707–711.
6. Makara N. S., Gabdrakhmanova S. F., Sapozhnikova T. A., Khisamutdinova R. Yu., Koval'skaya A. V., Tsypysheva I. P., Zarudii F. S. New (–)-Cytisine Derivatives with Nootropic Activity // *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 49. No. 5. Pp. 301–303.
  7. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Makara N. S., Petrova P. R., Farafontova E. I., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Zarudii F. S. Synthesis and Nootropic Activity of new 3-Amino-12-N-Methylcytisine Derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2015. Vol. 51. No. 5. Pp. 910–915.
  8. Tsypysheva I., Petrova P., Koval'skaya A., Lobov A., Sapozhnikova T., Makara N., Gabdrakhmanova S., Zarudii F. Variation of spacer type and topology of phenyl moiety in pyridone core of 4-oxo-3-N-methylcytisine; effect of synthesized compounds on rat's behavior in conditioned passive avoidance reflex (CPAR) test // *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35. No. 2. Pp. 207–215.
  9. Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Zainullina L. F., Makara N. S., Koval'skaya A. V., Petrova P. R., Khursan S. L., Vakhitova Y. V., Zarudii F. S. Anti-Inflammatory Activity of Novel 12-N-methylcytisine Derivatives // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 16. Pp. 112–122.
  10. Khisamutdinova R. Y., Yarmukhamedov N. N., Gabdrakhmanova S. F. Synthesis and Antiarrhythmic Activity of N-(2-Hydroxyethyl)cytisine Hydrochloride and 3-(2-Hydroxyethyl)-1,5-dinitro-3-azabicyclo-[3.3.1]non-6-ene Hydrochloride // *Pharm. Chem. J.* 2004. Vol. 38. Pp. 311–313.
  11. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Khalilova I. U., Bakhtina Yu. Yu., Khisamutdinova R. Yu., Gabdrakhmanova S. F., Lobov A. N., Zarudii F. S., Yunusov M. S. New 12-N-beta-hydroxyethylcytisine derivatives with potencial antiarrhythmic activity // *Chem. Nat. Compd.* 2014. Vol. 50. No. 2. Pp. 333–336.
  12. Tsypysheva I. P., Petrova P. R., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Maksimova M. A., Zainullina L. F., Vinogradova V. I., Vakhitov V. A., Vakhitova Yu. V., Galin F. Z. Synthesis and Cytotoxic Activity of Conjugates of (–)-Cytisine and Thermopsin Amine Derivatives with 1,3-Dimethyl-5-Formyluracil // *Chem. Nat. Compd.* 2018. Vol. 54. Pp. 936–946.
  13. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Petrova P. R., Lobov A. N., Erastov A. S., Zileeva Z. R., Vakhitov V. A., Vakhitova Y. V. Synthesis of Conjugates of (–)-Cytisine Derivatives with Ferrocene-1-carbaldehyde and their Cytotoxicity against HEK293, Jurkat, A549, MCF-7 and SH-SY5Y cells // *Tetrahedron.* 2020. Vol. 76. P. 130902.
  14. Petrova P. R., Koval'skaya A. V., Tsypysheva I. P., Bunev A. S. Synthesis of several cytosine derivatives and their cytotoxicities against A431, A375 and HCT 116 tumor cells // *Chem. Nat. Compd.* 2020. Vol. 56. No. 5. Pp. 892–895.
  15. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Petrenko I. A., Nikolaeva E. A., Yunusov M. S. Search for compounds with antiviral activity among synthetic (–)-cytosine derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2013. V. 48. No. 6. Pp. 1042–1046.
  16. Fedorova V. A., Kadyrova R. A., Slita A. V., Muryleva A. A., Petrova P. R., Kovalskaya A. V., Lobov A. N., Tsypyshev D. O., Borisevich S. S., Tsypysheva I. P., Zileeva Z. R., Vakhitova J. V., Zarubaev V. V. Antiviral activity of amides and carboxamides of quinolizidine alkaloid (–)-cytosine against human influenza virus A(H1N1) and parainfluenza virus type 3 // *Nat. Prod. Res.* 2019. Published online. URL: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1696791>.
  17. Tsypysheva I., Koval'skaya A., Petrova P., Lobov A., Borisevich S., Tsypyshev D., Fedorova V., Gorbunova E., Galochkina A., Zarubaev V. 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 // *Tetrahedron.* 2019. Vol. 75. Pp. 2933–2943.
  18. Makara N. S., Sapozhnikova T. A., Khisamutdinova R. Yu., Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Kovalskaya A. V., Petrova P. R., Khursan C. L., Zarudii F. S. Nootropic Activity of a Novel (–)-Cytisine Derivative (3aR,4S,8S,12R, 12aS,12bR)-10-Methyl-2-Phenyloctahydro-1H-4,12a-Etheno-8,12-Methanopyrrolo[3',4':3,4]Pyrido[1,2-a][1,5]Diazocine-1,3,5(4H)-Trione // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 164. No. 4. Pp. 434–438.
  19. Benito-Lopez F., Egberink R. J. M., Reinhoudt D. N., Verboom W. High pressure in organic chemistry on the way to miniaturization // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. Pp. 10023–10040.
  20. Tsypysheva I. P., Lobov A. N., Kovalskaya A. V., Vinogradova V. I., Suponitsky K. Yu., Khursan S. L., Yunusov M. S. Synthesis of Diels-Alder Adducts of Quinolizidine Alkaloids N-Methylcytisine, (–)-Leontidine and (–)-Thermopsine with N-Phenylmaleimide // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2013. V. 24. Pp. 1318–1323.
  21. Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Lobov A. N., Kovalskaya A. V., Shamukaev V. V., Safiullin R. L., Khursan S. L. The Inversion of Diastereoselectivity under High Pressure Conditions: Diels-Alder Reaction of 12-N-substituted Derivatives of (–)-Cytisine with N-Phenylmaleimide // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2015. Vol. 26. Pp. 732–737.

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

**DIELS-ALDER REACTION OF 2- AND 4-OXOMETHYLCYTISINE  
WITH *N*-PROPYL- AND *N*-PHENYLMALEINIMIDE  
UNDER THERMAL AND HIGH PRESSURE CONDITIONS**

© A. V. Koval'skaya, I. P. Tsypysheva\*, S. L. Khursan, R. L. Safullin

*Ufa Chemistry Institute, Ufa Federal Research Center of RAS  
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*Phone: +7 (347) 235 52 88.*

*\*Email: tsipisheva@anrb.ru*

The diastereoselectivity of the Diels-Alder reaction of *N*-phenyl- and *N*-propylmaleinimide with 2-oxo- and 4-oxomethylcytisine under thermal and high-pressure conditions (HP) was studied in order to identify the differentiating factors affecting the stereochemical result of the [4+2]-cycloaddition of maleimides to 2-pyridone core of (–)-cytisine derivatives. The structures and stereochemistry of adducts were determined by the XRD method and NMR data as well as the results of quantum chemical calculations (QC) of the thermodynamic parameters of the direct and retro Diels-Alder reaction. According to the data obtained, the formation of the  $\beta$ -endo products is thermodynamically preferable. Thermodynamic control on the formation of major  $\beta$ -endo adducts was confirmed by the results of experiments on the involvement of diastereomeric pair of adducts into retro Diels-Alder reaction. It was found that boiling of  $\beta$ -endo adduct in toluene for 16 hours leads to formation of 4-oxomethylcytisine with a yield of 35%; the yield of 4-oxomethylcytisine was quantitative (99%) in a similar experiment with minor  $\alpha$ -endo adduct. It was established that the Diels-Alder reaction of 2-oxomethylcytisine with *N*-phenyl- and *N*-propylmaleinimide is  $\beta$ -endo diastereospecific regardless of the conditions. In the case of 4-oxomethylcytisine, the effect of high pressure is crucial: the ratio of the  $\alpha$ -endo and  $\beta$ -endo diastereomers increases from 1:2 and 1:1.5 to 1:15. According to the results of QC calculations, the observed stereo differentiation is due to the 'blocking' of the retro Diels-Alder reaction under HP conditions.

**Keywords:** (–)-cytisine, methylcytisine, Diels-Alder reaction, diastereoselectivity, quantum chemical calculations, high pressure.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin\_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

## REFERENCES

1. Huang X., Xu H. Mini-Rev. Med. Chem. 2020. Vol. 20. No. 5. Pp. 369–395.
2. Padiuszyńska A., Banach M., Rysz J., Dąbrowa M., Gąsiorek P. Curr. Pharm. Des. 2018. Vol. 24. No. 37. Pp. 4413–4433.
3. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. Chem. Rev. 2014. Vol. 114. No. 1. Pp. 712–778.
4. Pérez E. G., Méndez-Gálvez C., Cassels B. K. Nat. Prod. Rep. 2012. Vol. 29. No. 5. Pp. 555–567.
5. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Salimgareeva M. Kh., Fatkullina U. Sh., Petrova P. R. Chem. Nat. Compd. 2013. Vol. 49. No. 4. Pp. 707–711.
6. Makara N. S. Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. No. 5. Pp. 301–303.
7. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Makara N. S., Petrova P. R., Farafontova E. I., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Zarudii F.S. Shem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51. No. 5. Pp. 910–915.
8. Tsypysheva I., Petrova P., Koval'skaya A., Lobov A., Sapozhnikova T., Makara N. Nat. Prod. Res. 2021. Vol. 35. No 2. Pp. 207–215.
9. Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Zainullina L. F., Makara N. S., Koval'skaya A. V., Petrova P. R., Khursan S. L., Vakhitova Y. V., Zarudii F. S. Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2017. Vol. 16. Pp. 112–122.
10. Khisamutdinova R. Y., Yarmukhamedov N. N. Pharm. Chem. J. 2004. Vol. 38. Pp. 311–313.
11. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Khalilova I. U., Bakhtina Yu. Yu. Shem. Nat. Compd. 2014. Vol. 50. No. 2. Pp. 333–336.
12. Tsypysheva I. P., Petrova P. R., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Maksimova M. A., Zainullina L. F., Vinogradova V. I., Vakhitov V. A., Vakhitova Yu. V., Galin F. Z. Chem. Nat. Compd. 2018. Vol. 54. Pp. 936–946.
13. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Petrova P. R., Lobov A. N., Erastov A. S., Zileeva Z. R., Vakhitov V. A., Vakhitova Y. V. Tetrahedron. 2020. Vol. 76. Pp. 130902.
14. Petrova P. R., Koval'skaya A. V., Tsypysheva I. P., Bun-ev A. S. Chem. Nat. Compd. 2020. Vol. 56. No. 5. Pp. 892–895.
15. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Petrenko I. A., Nikolaeva E. A., Yunusov M. S. Chem. Nat. Compd. 2013. Vol. 48. No. 6. Pp. 1042–1046.

16. Fedorova V. A., Kadyrova R. A., Slita A. V., Muryleva A. A., Petrova P. R., Kovalskaya A. V., Lobov A. N., Tsypyshev D. O., Borisevich S. S., Tsypysheva I. P., Zileeva Z. R., Vakhitova J. V., Zarubaev V. V. *Nat. Prod. Res.* 2019. Published online. URL: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1696791>.
17. Tsypysheva I., Koval'skaya A., Petrova P., Lobov A., Borisevich S., Tsypyshev D., Fedorova V., Gorbunova E., Galochkina A., Zarubaev V. *Tetrahedron.* 2019. Vol. 75. Pp. 2933–2943.
18. Makara N. S., Sapozhnikova T. A. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 164. No. 4. Pp. 434–438.
19. Benito-Lopez F., Egberink R. J. M., Reinhoudt D. N., Verboom W. *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. Pp. 10023–10040.
20. Tsypysheva I. P., Lobov A. N., Kovalskaya A. V., Vinogradova V. I., Suponitsky K. Yu., Khursan S. L., Yunusov M. S. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2013. Vol. 24. Pp. 1318–1323.
21. Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Lobov A. N., Kovalskaya A. V., Shamukaev V. V., Safiullin R. L., Khursan S. L. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2015. Vol. 26. Pp. 732–737.

*Received 11.05.2021.*