

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Ратманова Нина Константиновна

**СИНТЕЗ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНА
С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАНДЕМА РЕАКЦИЙ
АЗА-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КУОПА И МАННИХА**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза
Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

- Научный руководитель** — **Куркин Александр Витальевич**
кандидат химических наук, доцент
- Официальные оппоненты** — **Махова Нина Николаевна**
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук, заведующая лабораторией
азотсодержащих соединений №19
- Малеев Виктор Иванович**
доктор химических наук,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук,
заведующий лабораторией асимметрического катализа
- Мажуга Александр Георгиевич**
доктор химических наук,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова», профессор кафедры органической
химии Химического факультета

Защита диссертации состоится «14» июня 2017 г. в 11:00 часов на заседании
диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени
М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: tvn@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ
имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:
<https://istina.msu.ru/dissertations/53559555/>

Автореферат разослан «26» апреля 2017 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



Т.В. Магдесиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Синтез малых молекул, обладающих широким спектром биологической активности и служащих исходными точками на пути к современным лекарственным препаратам, представляет собой одну из наиболее актуальных задач на стыке медицинской и органической химии. В последние годы в рамках разработки медикаментов повышенное внимание было уделено структурам с высокой долей sp^3 -гибридизованных атомов углерода. Вместе с тем 59% низкомолекулярных соединений, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, США), основаны на азотсодержащих гетероциклах, среди которых нередко встречается пирролидиновый фрагмент. Таким образом, создание новых насыщенных бициклических производных пирролидина, сопровождающееся изучением их фармакологического профиля, выступает перспективным направлением научных исследований.

Цели работы состояли в разработке эффективной методологии синтеза, основанной на тандеме реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха и приводящей к насыщенным бициклическим производным пирролидина (декагидроциклогепта[b]пирролам, индолизидинам и пирролизидинам), а также в установлении биологической активности полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость. Разработана методология получения нового класса органических соединений – производных 4-оксодекагидроциклогепта[b]пиррол-2-карбоновых кислот. Ключевая стадия последовательности основывалась на тандеме реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Предложенный подход отличался высокой эффективностью и экспериментальной простотой, был масштабируем и строился на использовании доступных реагентов. Вышеперечисленные преимущества позволили в кратчайшие сроки синтезировать библиотеку близких структурных аналогов 4-оксодекагидроциклогепта[b]пиррола, предназначенную для осуществления последующих биологических исследований. Кроме того, в работе впервые показана возможность получения аналогов «простых» пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов с применением тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Предложенная стратегия представляет собой редчайший пример формирования таких азабициклических систем в рамках $C_{(2)}$ - $C_{(3)}$ сочленения. В ходе биологических испытаний синтезированной библиотеки бициклических производных пирролидина были обнаружены соединения-лидеры, проявляющие микромолярную активность в ингибировании репликации вируса гепатита С. Полученные результаты открывают широкие перспективы для дальнейших исследований в сфере разработки новых противовирусных препаратов на основе установленного хемотипа.

Положения, выносимые на защиту:

- Разработка надёжной и высокоэффективной методологии синтеза производных 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновых кислот, основанной на тандеме реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха.
- Синтез библиотеки аналогов 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррола с целью поиска соединений-лидеров, обладающих перспективной биологической активностью.
- Получение энантимерно чистых 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пирролов.
- Проведение подробного литературного анализа ключевых стратегических подходов к пирролизидиновым и индолизидиновым алкалоидам.
- Применение тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха в синтезе аналогов пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов.
- Исследование синтезированных соединений на предмет наличия активности в ингибировании вируса гепатита С.

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе литературы, постановке промежуточных задач, планировании и проведении синтетических экспериментов, подготовке синтезированных соединений к исследованиям физико-химическими методами анализа и биологическим испытаниям, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке материалов к публикации в научных журналах, представлении ключевых результатов работы на конференциях.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ: 5 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, и 10 тезисов докладов на международных и национальных научных конференциях. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXI международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2014), международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014» (Москва, 2014), международной конференции «15th Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry» (Сингапур, 2014), международной конференции «Drug Discovery Chemistry» (Сан Диего, США, 2015), втором междисциплинарном симпозиуме и молодёжном форуме по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим2015» (Новый Свет, Крым, 2015) и международной конференции «International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015» (Москва, 2015).

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 292 страницах машинописного текста и состоит из 7 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Список литературы включает 661 наименование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Предметами изучения диссертационной работы стали синтез насыщенных бициклических производных пирролидина и анализ их биологической активности. Исследование включало следующие этапы: 1) синтез производных декагидроциклогепта[*b*]-пиррола, содержащих насыщенный 7,5-бициклический фрагмент, с использованием на ключевой стадии тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха, и дальнейшие химические модификации полученных соединений с целью создания библиотеки малых молекул; 2) применение тандема реакций в синтезе аналогов пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов, содержащих насыщенные 5,5- и 6,5-бициклические фрагменты; 3) изучение биологической активности полученных соединений.

1. Синтез производных 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррола

1.1. Синтез производных 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновых кислот

Целью первого этапа нашего исследования стало получение 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновых кислот и их эфиров. Подготовка к синтезу началась с проведения ретросинтетического анализа *цис*-сочленённых бициклических производных пролина. Мы предположили, что последовательное проведение аза-перегруппировки Коупа и реакции Манниха с использованием коммерчески доступного этилглиоксилата позволит осуществить стереоселективный синтез целевых *цис*-сочленённых производных **1** (схемы 1, 2). Для проведения превращения необходимы *цис*-аминоциклогексанола **2**, которые могут быть получены двумя различными способами (схема 1). Путь **A** – диастереоселективное присоединение реактивов Гриньяра к α -аминокетону **4**, содержащему защитную группу при атоме азота. Исходный аминокетон **4**, в свою очередь, может быть получен в результате окисления спирта **5**, образующегося при нуклеофильном раскрытии коммерчески доступного циклогексеноксида. Альтернативный путь **B** – использование в аналогичной цепочке превращений α -азидокетона **7** с последующим восстановлением азидогруппы до соответствующего амина **2**. В этом случае азидогруппа выступает в качестве эквивалента аминогруппы. Стратегия **B** показалась нам более рациональной, так как позволяет избежать необходимости подбора, введения и удаления защитных групп.

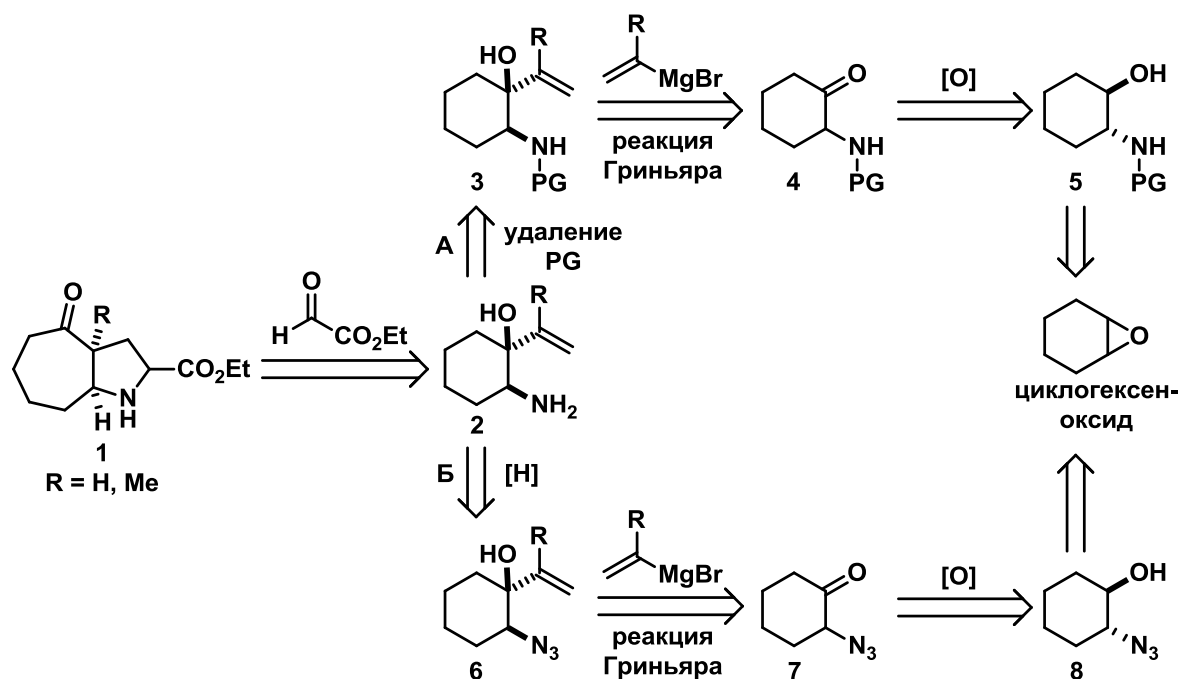


Схема 1. Ретросинтетический анализ *цис*-сочленённых 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пирролов **1** (PG – защитная группа).

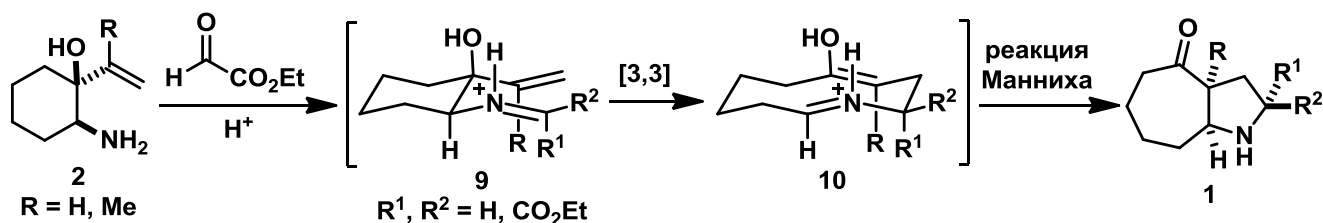


Схема 2. Анализ переходного состояния [3,3]-сигматропной перегруппировки.

Присоединение винилмагнийбромида к кетону **7** (схема 3), синтезированному в 2 стадии из коммерчески доступного циклогексеноксида с суммарным выходом 95%, протекало неселективно и приводило к образованию смеси *цис*- и *транс*-азидоспиртов **6a** и **11** в соотношении 5.5:1 с суммарным выходом 71%. Важно отметить, что полученная смесь даже в больших количествах (> 10 г) легко разделяема хроматографически. Восстановление выделенного в индивидуальном виде **6a** проводили стандартным способом с использованием алюмогидрида лития в Et₂O, что позволило получить *цис*-аминоэтанол **2a** с выходом 97%. На завершающей стадии синтеза аминокциклогексанол **2a** вступил в реакцию с этилглиоксилатом в хлористом метиле в присутствии молекулярных сит. Образующийся в ходе реакции оксазолидин **12**, будучи нестабильным, был без выделения обработан при –78 °С двумя эквивалентами BF₃·Et₂O для инициирования перегруппировки, что позволило получить *цис*-сочленённое производное пролина **1a** с выходом 72%. При длительном хранении 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол **1a** легко эимеризуется, поэтому было решено превратить его в более стабильное производное – *N*-тозилат **13**. Структура кристаллического тозилата **13** была доказана методом РСА (рис. 1a).

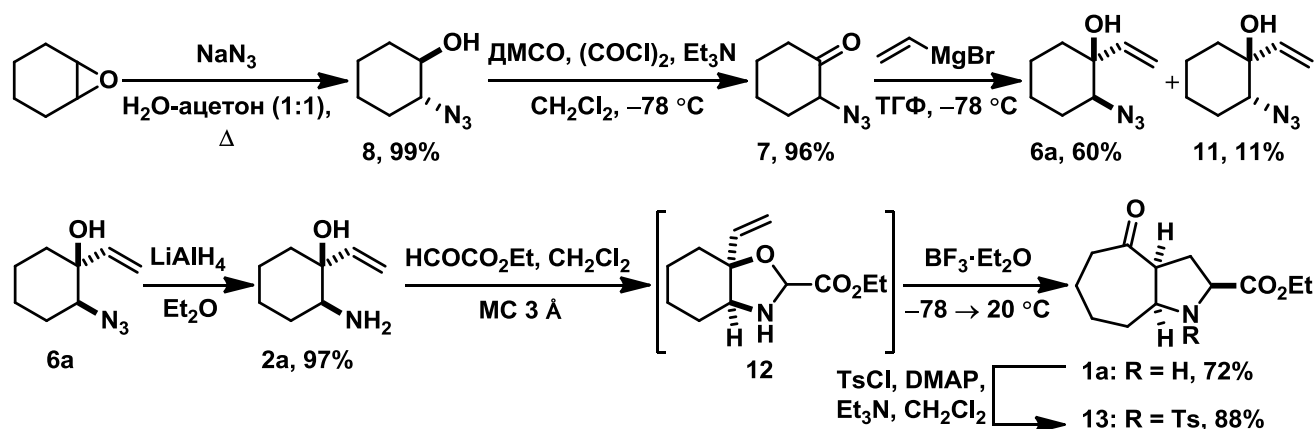


Схема 3. Синтез *цис*-сочленённого производного пролина **1a**.

Разработанный нами подход к синтезу *цис*-сочленённого производного пролина **1a** показал высокую эффективность. Целевой продукт был получен в шесть стадий с суммарным выходом 40%. Далее мы решили распространить этот подход на синтез аналогичного *цис*-сочленённого эфира **1b**, содержащего метильную группу в положении C_(3a). Исходя из ретросинтетической схемы (схема 1) для синтеза производного **6b** в реакции Гриньяра вместо винилмагнийбромида необходимо использовать изопрופןилмагнийбромид. Взаимодействие азидокетона **7** с изопрופןилмагнийбромидом в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ привело к образованию *цис*-азидоциклогексанола **6b**, содержащего лишь минорные количества примеси *транс*-изомера ($dr = 20:1$), с выходом 55% (схема 4). Восстановление азида **6b** алюмогидридом лития проводили в Et₂O, что позволило получить *цис*-аминоэтанол **2b** с выходом 93%.

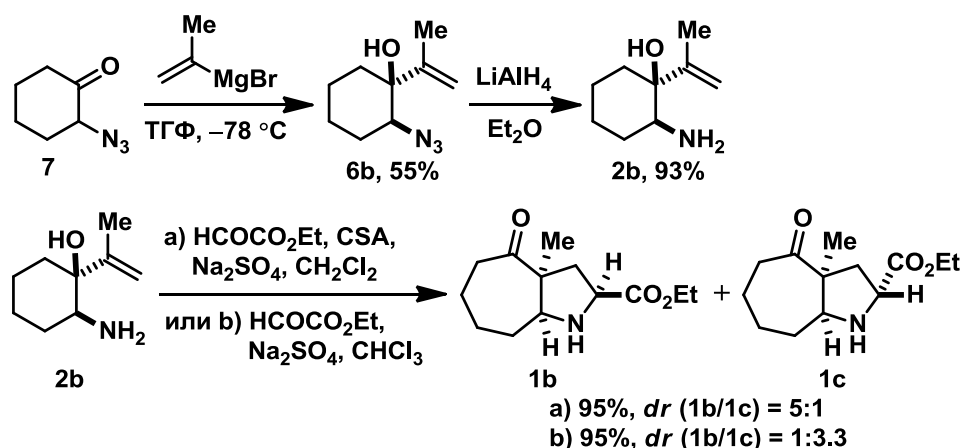


Схема 4. Синтез *цис*-сочленённого производного пролина **1b**.

Взаимодействие этилглиоксилата с аминоэтанолом **2b** значительно отличалось от реакции с аминоэтанолом **2a**: в ходе реакции не наблюдалось образование оксазолидина. В результате тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха была получена смесь двух изомерных декагидроциклогепта[*b*]пирролов **1b** и **1c**. На диастереоселективность реакции оказывали существенное влияние условия её проведения: преобладание сложного эфира **1c** наблюдали при проведении реакции в CHCl₃ в отсутствие катализатора ($dr\text{ }1b/1c = 1:3.3$), а целевой сложный эфир **1b** преобладал в смеси при проведении реакции в CH₂Cl₂ в присутствии

CSA (0.9 экв) (*dr* **1b/1c** = 5:1). Изомеры удалось полностью разделить при использовании многократного хроматографического разделения. Относительные конфигурации **1b** и **1c** были определены с помощью корреляционной спектроскопии.

Следующей стадией работы стал синтез *транс*-сочленённого производного пролина **24**. Мы предположили, что целевой бицикл можно получить при проведении тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха с соответствующим *транс*-аминоэтанолом. Однако [3,3]-сигматропная перегруппировка иминиевых катионов, образующихся из *транс*-аминоциклогексанолов и этилглиоксилата, может приводить к разным продуктам, поскольку возможны два креслообразных переходных состояния **15** и **18** (схема 5). Но объёмный заместитель при атоме азота, такой как бензильная группа, существенно дестабилизирует **15** из-за взаимодействия с циклогексановым кольцом, и данное превращение становится менее выгодным. Это взаимодействие является одним из основных факторов, влияющих на диастереоселективность реакции. Очевидно, что для увеличения *транс*-стереоселективности процесса необходимо использовать содержащий бензильную группу *транс*-аминоэтанол **14**.

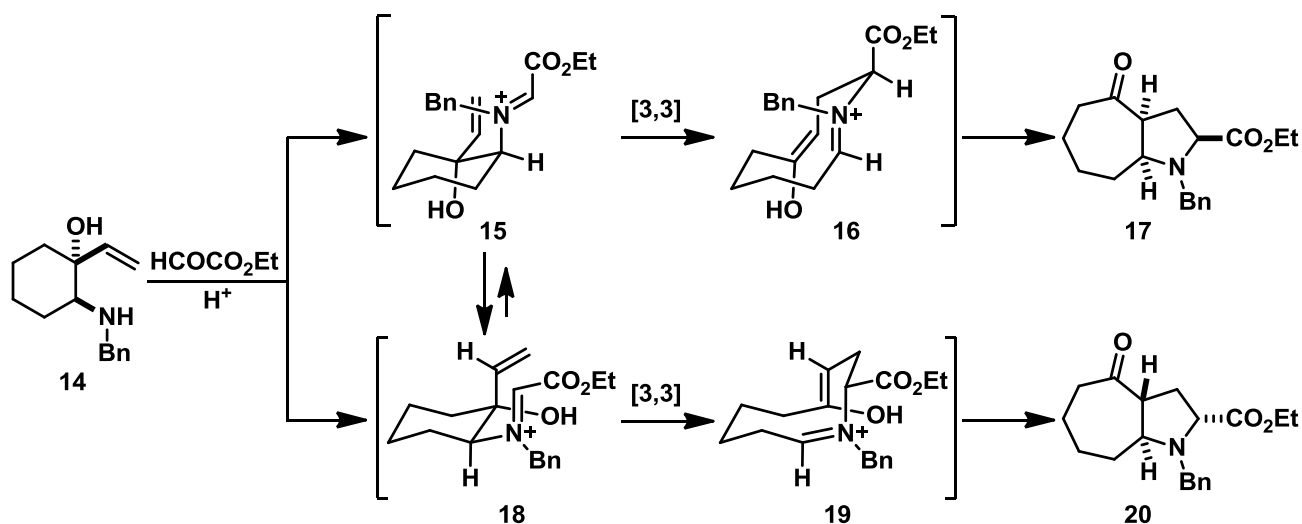


Схема 5. Анализ переходного состояния [3,3]-сигматропной перегруппировки.

Исходный *транс*-аминоэтанола **14** был получен по разработанной ранее двухстадийной методике, включающей нуклеофильное раскрытие коммерчески доступного эпоксида **21** с последующим восстановлением тройной связи аминопропаргилового спирта **22** водородом в присутствии катализатора Линдлара (Pd/CaCO_3), с суммарным выходом 80% (схема 6). Обработка **14** этилглиоксилатом в присутствии CSA (0.3 экв) привела к образованию смеси веществ: двух оксазолидинов **23** (*dr* = 1:1) и эфиров *цис*- и *транс*-сочленённых кислот **17** и **20**. Удаление бензильной защиты с основного продукта перегруппировки **20** позволило получить гидрохлорид целевого *транс*-сочленённого сложного эфира **24**. Эфир **24** был ацилирован хлорангидридом *n*-бромбензойной кислоты. Структура полученного кристаллического 4-бромбензоила **25** была доказана методом PCA (рис. 16).

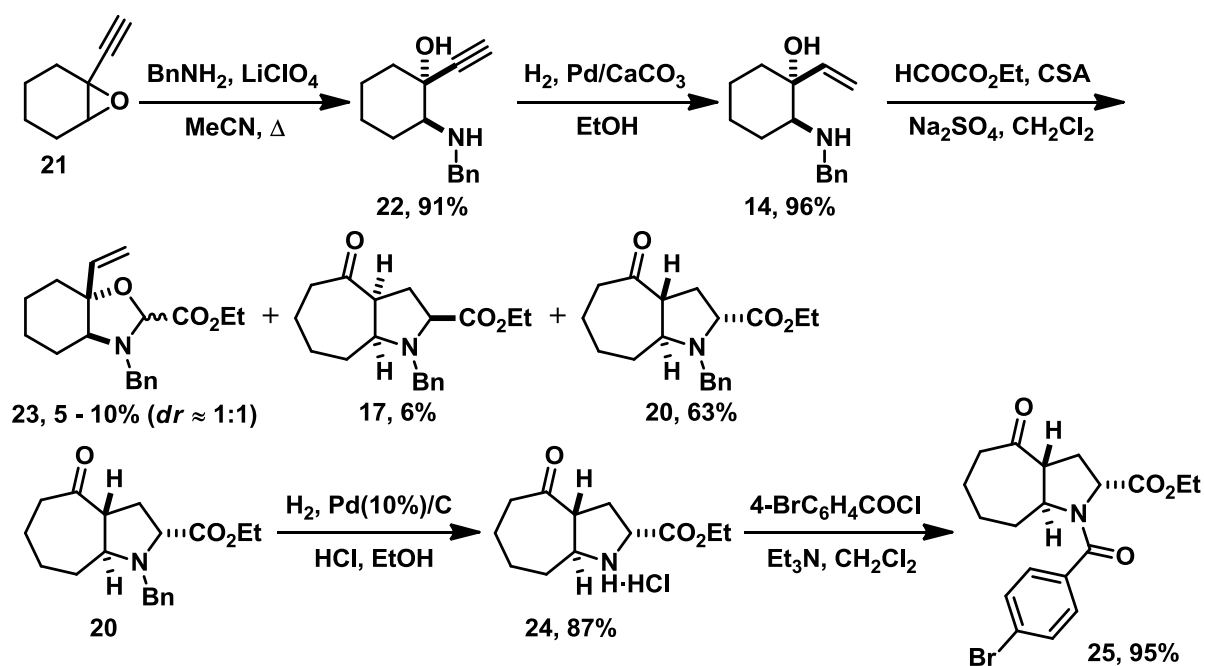


Схема 6. Синтез *транс*-сочленённого производного пролина 24.

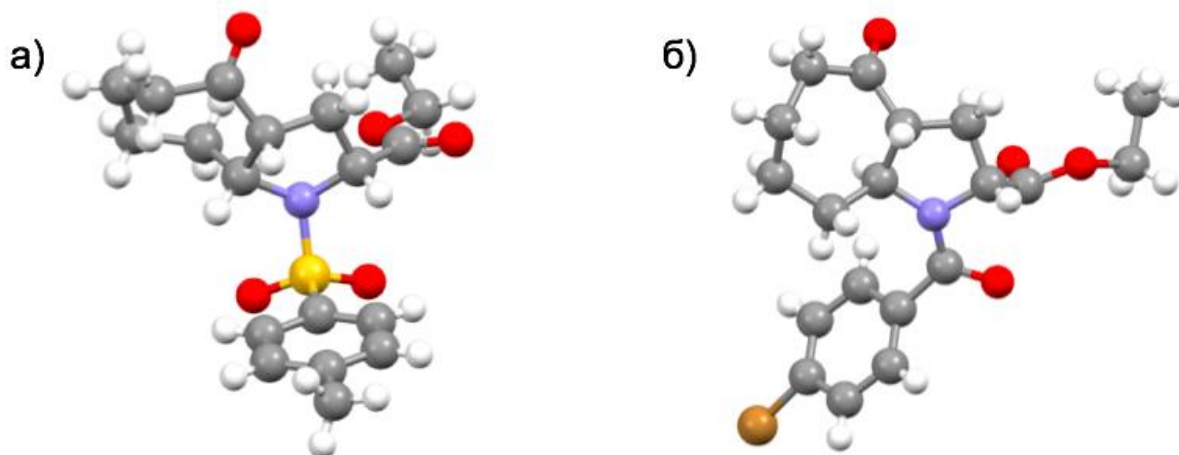


Рис. 1. Молекулярная структура соединений 13 (а) и 25 (б).

Далее мы перешли к синтезу 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновых кислот. Попытки гидролиза полученных ранее сложных эфиров с использованием различных систем ($\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, MeOH ; LiOH , MeOH ; NaOH , $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ и др.) приводили к образованию сложных смесей продуктов эимеризации и разложения исходных эфиров. Поэтому было решено синтезировать кислоты напрямую по реакции аминоксаноэтанолов **2** и **28** с глиоксиловой кислотой. В случае *цис*-аминоксаноэтанолов **2** реакция протекала селективно и приводила к образованию только одного продукта (схема 7). Кислоты **26a** и **26b** были получены с выходами 45 и 81% соответственно. Высокую скорость и высокую диастереоселективность реакции можно объяснить внутримолекулярным кислотным катализом. Продукт реакция *транс*-аминоксаноэтанолов **28** (схема 8), полученного в 2 стадии из эпоксида **21**, с глиоксиловой кислотой представлял собой смесь диастереомеров **29** и **26a** ($dr = 5:1$) с преимущественным содержанием целевой *транс*-сочленённой кислоты **29**.

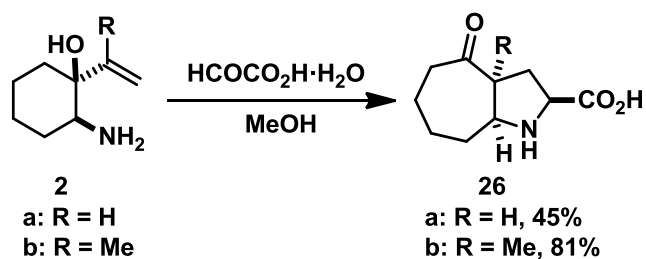


Схема 7. Синтез *цис*-сочленённых кислот **26**.

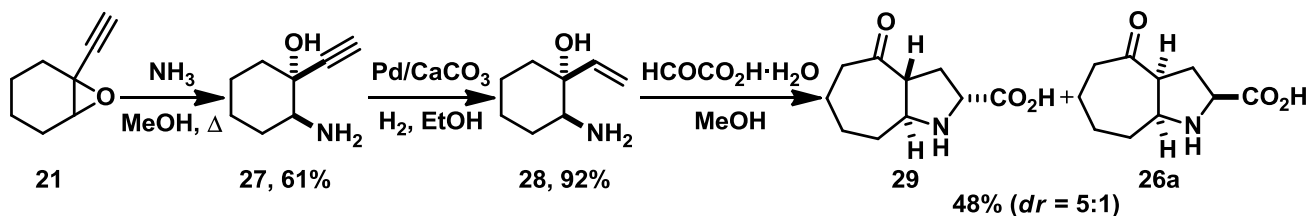


Схема 8. Синтез *транс*-сочленённой кислоты **29**.

Таким образом, мы разработали эффективный метод синтеза нового класса неприродных бициклических производных пролина с применением на ключевой стадии тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Были синтезированы шесть типов производных 4-оксо-декагидроциклогепта[*b*]пиррола с *цис*- и *транс*-сочленением колец. Экспериментальная простота методологий позволила получить граммовые количества целевых соединений.

1.2. Синтез структурных аналогов (2*RS*,3*aRS*,8*aRS*)-этил 4-оксо-1-тозилдекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоксилата

На предварительных биологических испытаниях *N*-тозилат **13** показал микромолярную активность против вируса гепатита С. Поэтому нами было принято решение синтезировать серию структурных аналогов **13** с целью создание на их основе библиотеки малых молекул. Целевые производные были разделены на шесть групп согласно требуемым химическим модификациям хита **13** (рис. 2): 1) замена сложноэфирной функции на карбоксильную группу и/или введение в положение C_(3a) метильной группы, 2) *транс*-сочленение колец, 3) замена сложноэфирной функции на амиды, 4) варьирование заместителей при атоме азота, 5) функционализация кетогруппы, 6) введение фенильной группы в положение C₍₃₎. Исходные бициклические 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновые кислоты и их эфиры, необходимые для модификаций, были получены с использованием тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха (см. раздел 1.1).

Поскольку *N*-тозилат **13** представляет собой этиловый эфир, в первую очередь мы решили синтезировать соответствующую кислоту **30** (схема 9). Целевое производное **30** было получено в одну стадию из кислоты **26a** с выходом 95%. Введение метильной группы может значительно увеличить биологическую активность соединений, поэтому далее была синтезирована кислота **31**, содержащая метил в положении C_(3a), в результате прямой этерификации которой ацетилхлоридом был получен соответствующий эфир **32**.

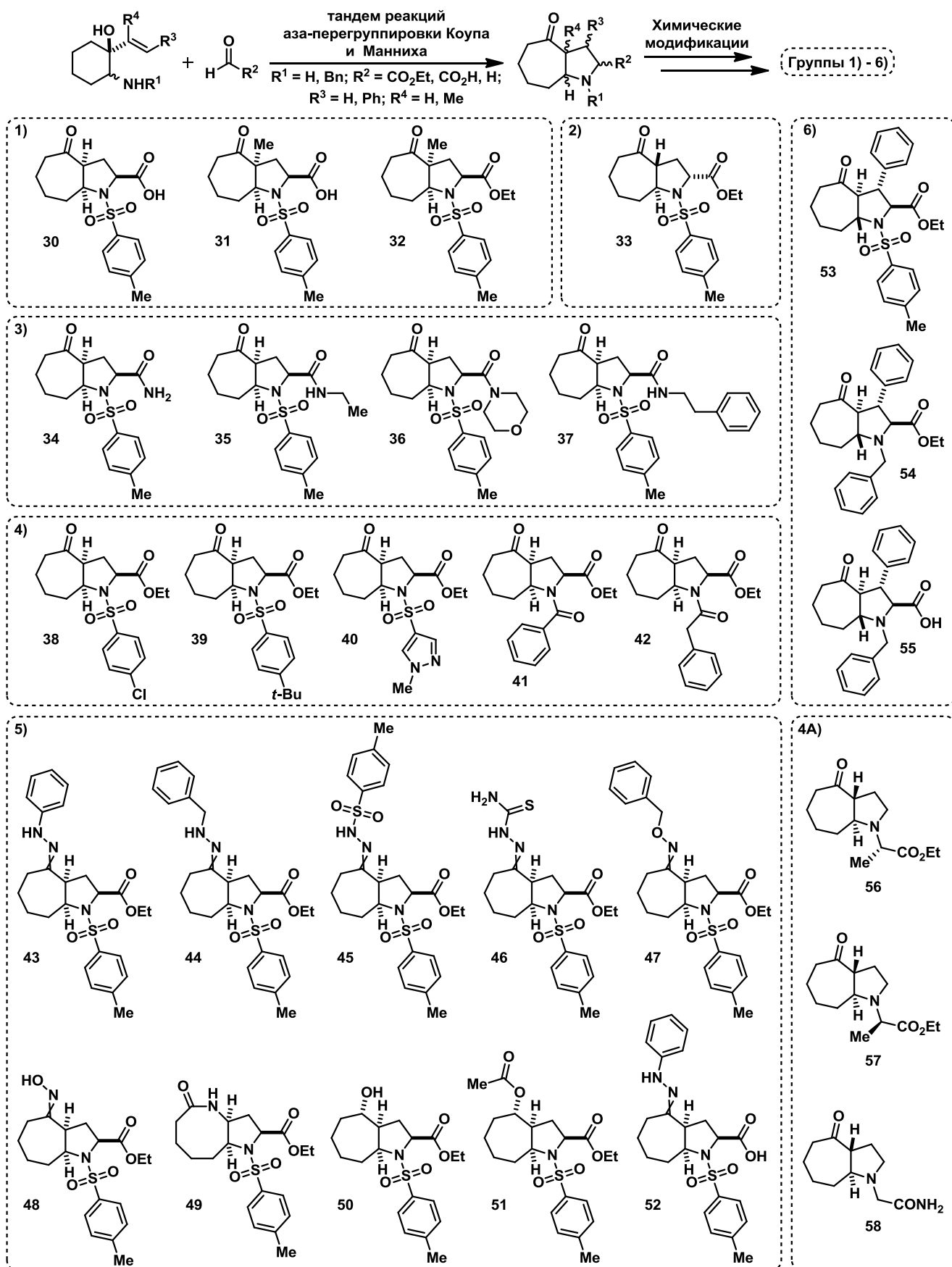


Рис. 2. Химические модификации хита 13. Все соединения, кроме 56 и 57 (группа 4A), являются рацемическими смесями.

Для изучения влияния взаимного расположения циклопентанового и пирролидинового колец на биологическую активность был синтезирован *транс*-сочленённый пирролидин **33** путём обработки гидрохлорида *транс*-сочленённого эфира **24** *n*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии Et₃N. Принимая во внимание, что амиды метаболически более стабильны, чем сложные эфиры, была синтезирована серия амидных аналогов хита **13**. Амиды **34** – **37** были получены при взаимодействии кислоты **30** с различными аминами в присутствии HBTU.

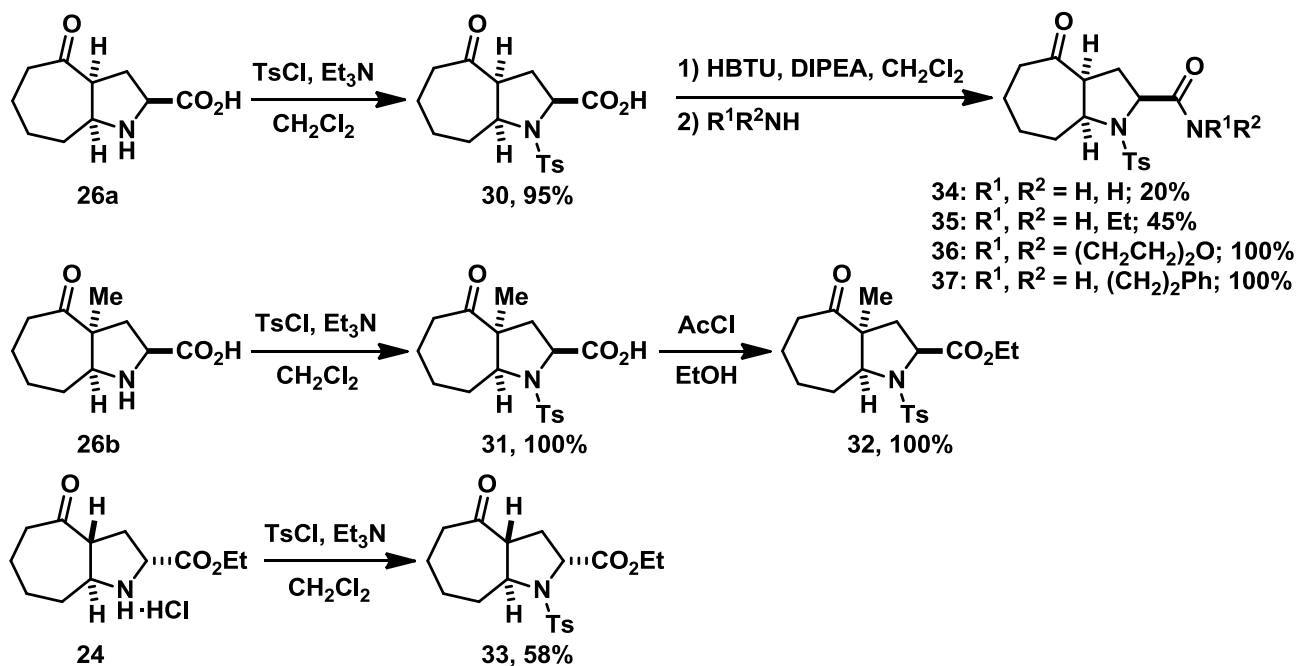


Схема 9. Синтез аналогов *N*-тозилата **13**: группы 1 – 3.

Следующим шагом стало исследование влияния заместителя при атоме азота на биологическую активность бициклических пролинов. Соединения **38** – **41** были синтезированы при обработке сложного эфира **1a** соответствующим сульфонилхлоридом или ацилхлоридом (схема 10). Производное **42** было получено в результате взаимодействия PhCH₂COOH с пирролидином **1a** в присутствии HBTU.

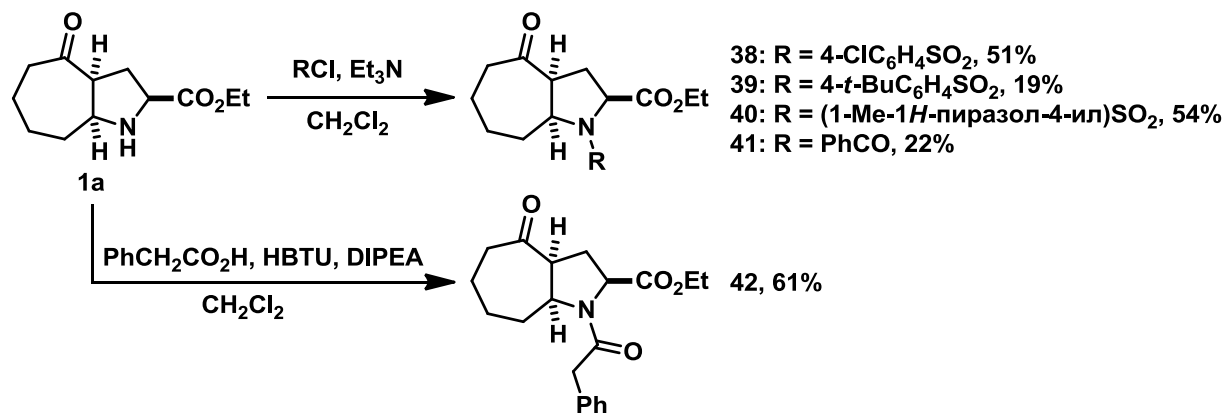


Схема 10. Синтез *N*-замещённых производных **38** – **42**: группа 4.

Далее был синтезирован ряд производных по кетогруппе (схема 11). Гидразоны **43** – **45**, тиосемикарбазон **46** и оксимы **47** и **48**, представляющие собой смеси *Z*- и *E*-изомеров, были

получены при кипячении *N*-тозилата **13** с заданными *N*-нуклеофилами в этаноле. С целью более глубокой структурной модификации оксим **48** использовали в перегруппировке Бекмана: реакцию проводили в ДМФА при комнатной температуре в присутствии 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина, что позволило получить бициклический амид **49** с выходом 48%.

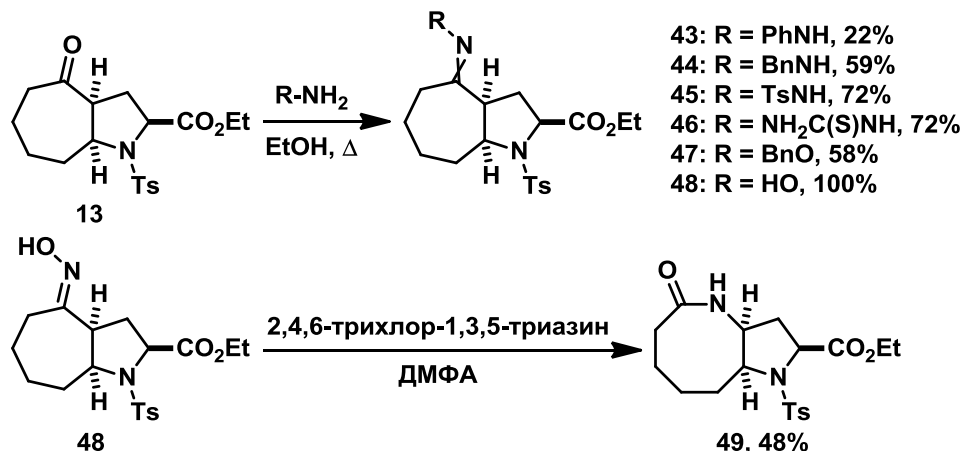


Схема 11. Синтез производных по кетогруппе **43** – **49**: группа 5.

Восстановление кетогруппы *N*-тозилата **13** борогидридом натрия, несмотря на довольно низкий выход, позволило выделить спирт **50**, который, в свою очередь, после обработки уксусным ангидридом был превращён в кристаллический ацетат **51** (схема 12).

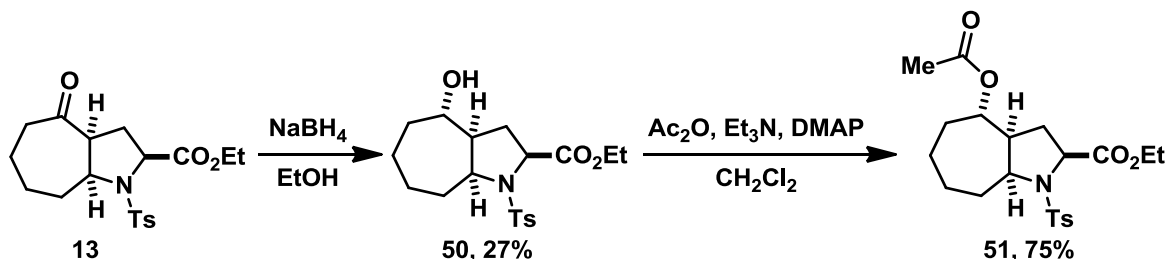


Схема 12. Синтез спирта **50** и соответствующего ацетата **51**: группа 5.

Также было решено синтезировать и кислоту **52** – аналог гидразона **43**. Попытки гидролизовать эфир **43** сопровождались его разложением. Кислота **52** была получена при кипячении *N*-тозилата **30** с фенилгидразином в пиридине (схема 13).

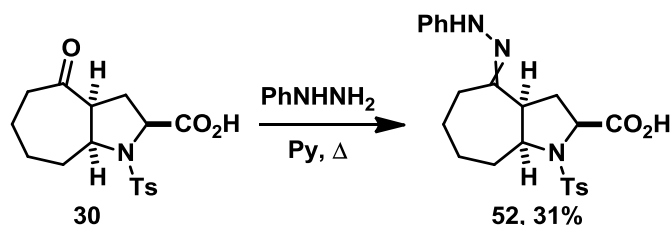


Схема 13. Синтез кислоты **52**: группа 5.

Важно отметить, что в ходе всех химических трансформаций мы не наблюдали протекания эимеризации. Относительные конфигурации соединений **30** – **49** и **52** были приписаны на основе конфигураций исходных бициклов. Восстановление кетогруппы

N-тозилата **13** приводило только к одному стереоизомеру спирта **50**. Конфигурацию нового образовавшегося стереоцентра определили с помощью PCA ацетата **51** (рис. 3а).

Следующей химической модификацией стало введение объёмной фенильной группы в положение C₍₃₎ бициклического скелета. Однако подобные производные невозможно синтезировать напрямую из бицикла **33**, для этого нужно проводить тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха с содержащим фенильную группу при двойной связи *транс*-аминоэтанолом. Необходимый для синтеза аминоэтанол **63** эпоксид **61** был получен из циклогексанона с суммарным выходом 59% согласно описанной в литературе трёхстадийной методологии (схема 14). Раскрытие эпоксида **61** бензиламином с последующим восстановлением тройной связи аминопропаргилового спирта **62** позволило синтезировать *транс*-аминоэтанол **63** с выходом 67% на 2 стадии. Реакция **63** с этилглиоксилатом в присутствии CSA (0.3 экв) привела к образованию оксазолидина **64**, при обработке которого BF₃·Et₂O (2 экв) был получен единственный изомер сложного эфира **54** с выходом 48% на 2 стадии. Дебензилирование **54** приводило к образованию гидрохлорида, который был превращён в целевой *N*-тозилат **53** с суммарный выходом 86% на 2 стадии. Относительная конфигурация кристаллического *N*-тозилата **53** была доказана методом PCA (рис. 3б). Имея в наличии аминоэтанол **63**, мы синтезировали и соответствующую аминокислоту **55** по реакции **63** с глиоксиловой кислотой в присутствии каталитических количеств HCl (0.1 экв).

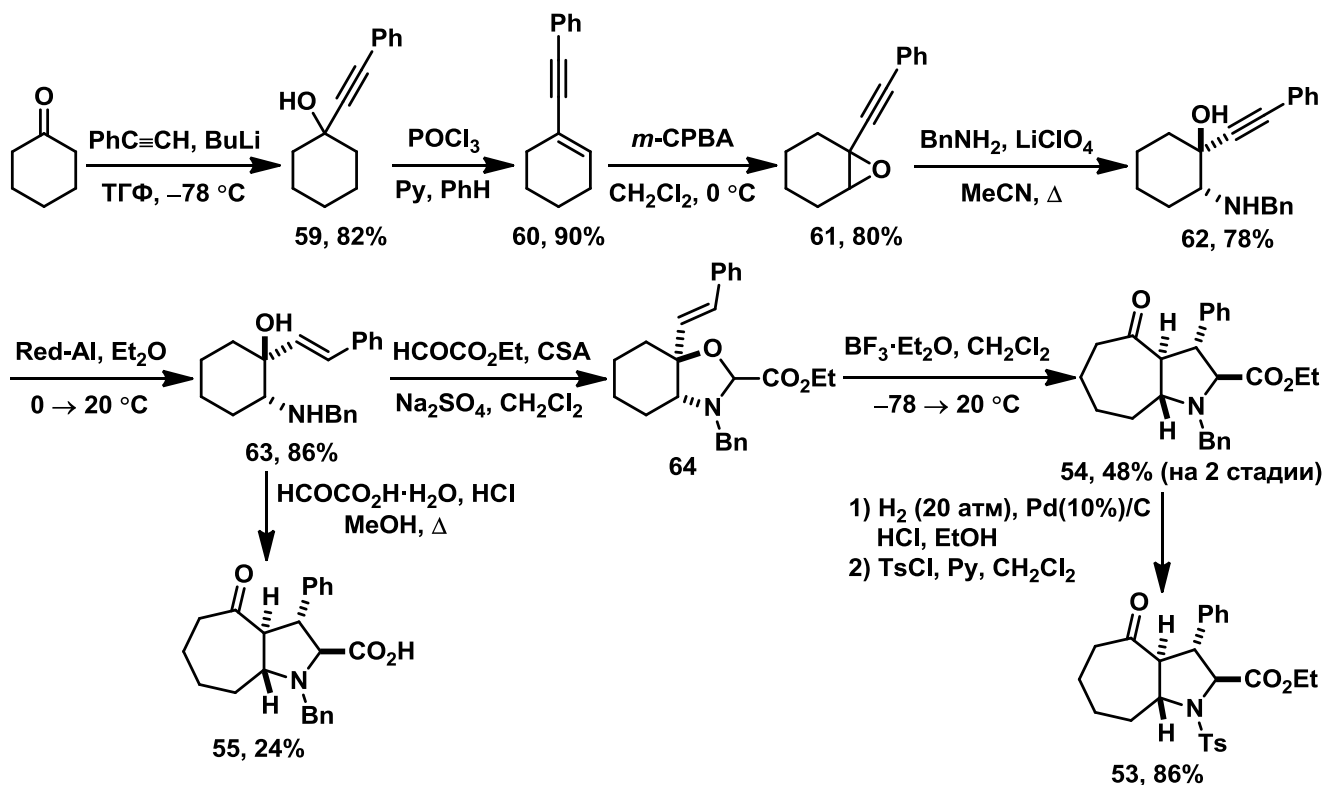


Схема 14. Синтез 3-фенильных производных **53** – **55**: группа б.

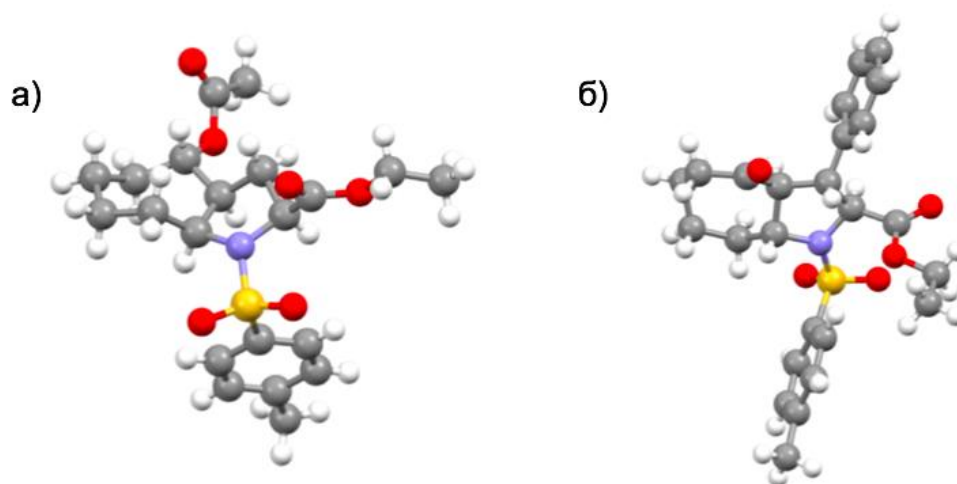


Рис. 3. Молекулярная структура соединений **51** (а) и **53** (б).

Таким образом, нами были синтезированы для последующих биологических испытаний 26 новых структурных аналогов хита **13**. Ключевую роль в их получении сыграл тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха, который можно рассматривать как новую стратегию синтеза библиотек малых молекул.

1.3. Синтез 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пирролов – производных глицина и аланина

С целью расширения библиотеки аналогов следующей стадией нашей работы стал синтез производных 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррола **56** – **58** (группа 4А), содержащих при атоме азота неароматический заместитель, а именно фрагмент аминокислоты – глицина или аланина. Соединения **56** и **57** невозможно получить из соответствующего *N*-незамещенного бицикла, поскольку в подобных случаях при прямом алкилировании наблюдается значительная эпимеризация продуктов. Их синтез возможен при использовании в тандеме реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха *транс*-аминоэтанола – производных аминокислоты.

Раскрытие оксиранового кольца коммерчески доступного рацемического эпоксида (\pm)-**21** свежеприготовленным этиловым эфиром L-аланина **65a** приводило к образованию смеси двух диастереомеров **66a** и **67a** (схема 15). Аминопропаргиловые спирты **66a** и **67a** были выделены в индивидуальном виде после хроматографического разделения с суммарным выходом 45%. Однако анализ ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой показал существенную потерю энантиомерной чистоты (*er* = 76:24). Далее, нами была предпринята попытка улучшить энантиоселективность реакции путём варьирования эфиров. Раскрытие эпоксида (\pm)-**21** бензиловым эфиром L-аланина **65b** привело к образованию аминопропаргиловых спиртов **66b** и **67b** с более низким суммарным выходом (28%) и более низкой энантиомерной чистотой (*er* = 60:40), чем в случае соединений **66a** и **67a**. Реакция эпоксида (\pm)-**21** с *трет*-бутиловым эфиром L-аланина **65c** привела к образованию неразделимой сложной смеси продуктов, содержащей следовые количества целевых спиртов согласно ВЭЖХ-МС. Таким образом, для дальнейшего исследования из трёх сложных эфиров L-аланина нами был выбран этиловый эфир **65a**.

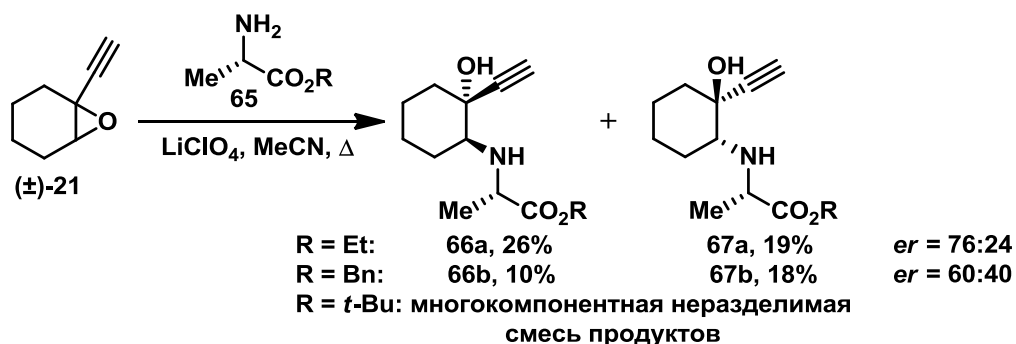


Схема 15. Раскрытие рацемического эпоксида (±)-21.

Показав, что синтез и разделение аминопропаргиловых спиртов **66a** и **67a** возможны, мы модифицировали нашу стратегию. В качестве исходного реагента вместо рацемического эпоксида (±)-21 был использован энантиомерно чистый эпоксид (+)-21. Раскрытие (+)-21 этиловым эфиром L-аланина **65a** приводило к образованию смеси двух стереоизомерных аминопропаргиловых спиртов **66a** и *энт*-**67a**, которые были выделены с выходами 39% и 8% соответственно (схема 16). На основании анализа ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой была определена энантиомерная чистота каждого продукта.

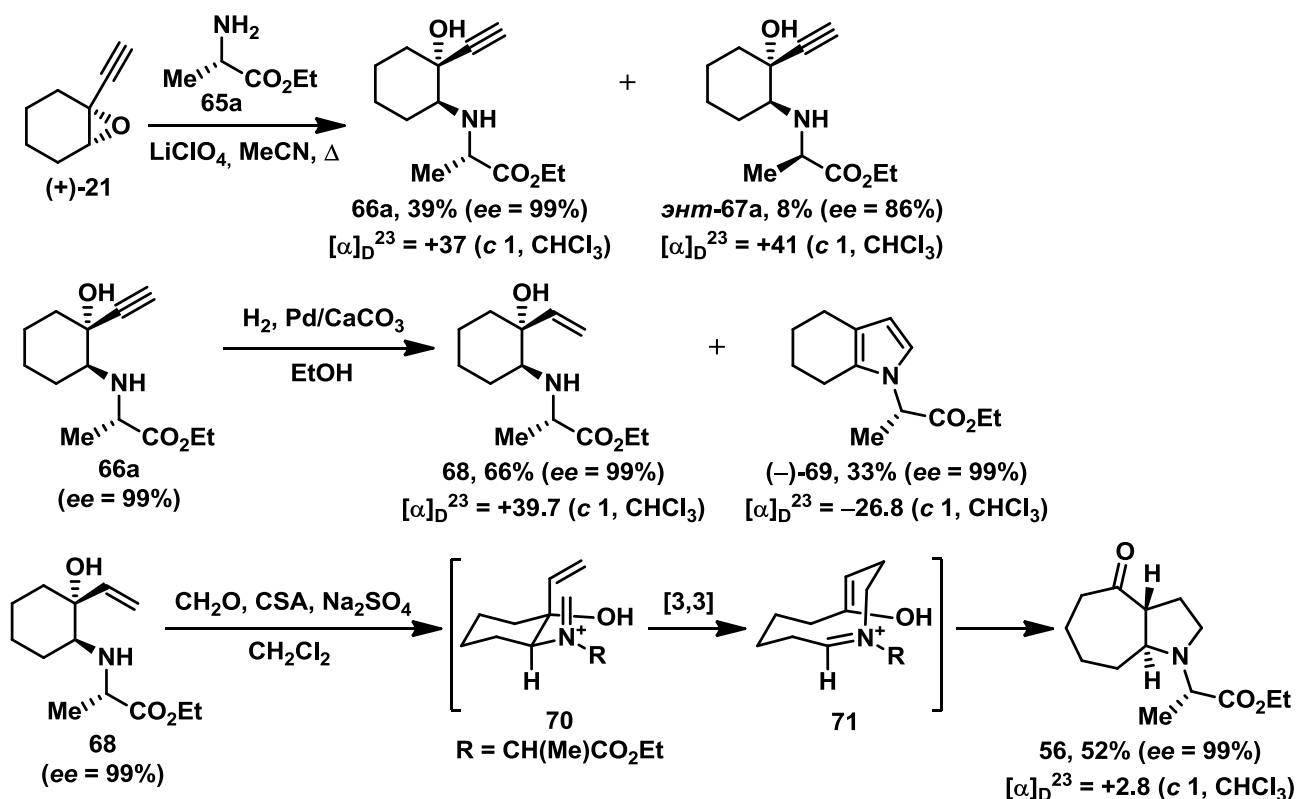


Схема 16. Синтез 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррола **56**.

Гидрирование аминопропаргилового спирта **66a** (*ee* = 99%) с использованием катализатора Линдлара (Pd/CaCO₃) привело к образованию смеси целевого алкена **68** и 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (–)-**69** в соотношении 2:1 с количественным выходом. Продукты реакции были разделены посредством флэш-хроматографии. Образование побочного продукта (–)-**69**, вероятно, является следствием катализируемой палладием 5-эндо-диг циклизации на

поверхности катализатора Линдлара. Высокая энантиомерная чистота тетрагидроиндола (–)-**3.100** ($ee = 99\%$) показывает, что в ходе гидрирования не затрагивается асимметрический центр аминокислотного остатка. Реакция аминоэтанола **68** с формальдегидом в оптимизированных ранее условиях позволила получить целевой продукт **56** с выходом 52%.

Аминопропаргиловый спирт *энт*-**67a** ($ee = 86\%$) был вовлечён в аналогичную цепочку превращений (схема 17). При восстановлении *энт*-**67a** помимо целевого алкена **72** также был получен побочный продукт – 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (+)-**69**. После хроматографического разделения аминоэтанола **72** был использован в качестве исходного соединения для синтеза бициклического пирролидина **57**, выход которого составил 41% на 2 стадии.

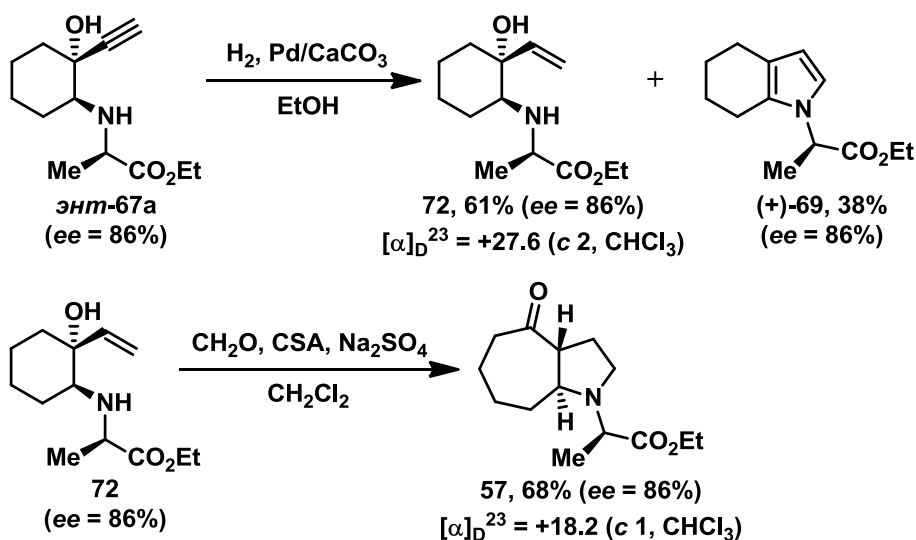


Схема 17. Синтез 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррола **57**.

Таким образом, были синтезированы с высокой энантиомерной чистотой два диастереомерных неприродных аналога L-аланина. Было показано, что условия проведения тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха достаточно мягкие, что позволяет применять эту последовательность реакций в синтезе молекул, содержащих склонные к рацемизации функциональные группы, такие как фрагменты аминокислот.

Продемонстрировав возможность получения энантиомерно чистых пирролидинов **56** и **57**, мы применили разработанную стратегию в синтезе рацемического бицикла **58** (схема 18). Раскрытие рацемического эпоксида (±)-**21** глицинамидом с последующим восстановлением тройной связи аминопропаргилового спирта **73** привело к образованию *транс*-аминоэтанола **74**, который был превращён в целевой продукт **58**. Суммарный выход **58** составил 40%.

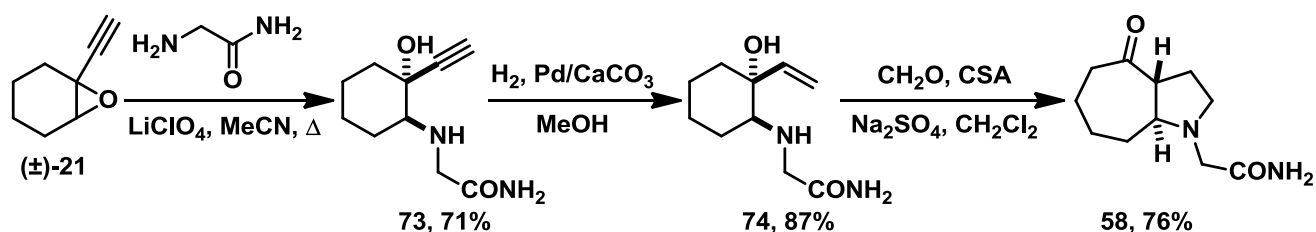


Схема 18. Синтез 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррола **58**.

2. Синтез производных пирролизидина и индолизидина

Следующим этапом работы стал синтез аналогов пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов. Мы предположили, что для этих целей может быть использована методология, ключевой стадией которой является тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха.

Исследование началось с попытки синтеза пирролизидина (–)-изоретронеканола (схема 19). Вос-защищённый L-пролин **75** был превращён в энантиомерно чистый альдегид **77** через амид Вайнреба **76** по описанной в литературе методике с суммарным выходом 78% на 2 стадии. Взаимодействие альдегида **77** с винилмагнийбромидом в ТГФ при 0 °С привело к образованию аминоспиртов **78** ($dr \approx 1:1$) с выходом 56%. Было установлено, что наиболее рационально в ходе хроматографической очистки выделять оба диастереомера вместе и использовать в дальнейших превращениях их смесь. Удаления защитной группы в присутствии трифторуксусной кислоты позволило получить необходимую для последующей перегруппировки смесь аминоэтанолов **79** ($dr \approx 1:1$) с выходом 96%.

Однако при обработке **79** формальдегидом в оптимизированных ранее условиях мы наблюдали значительную эпимеризацию стереоцентра C₍₁₎ альдегида **80**. Выход целевого продукта был ничтожно мал, вероятно, ввиду протекания и другой побочной реакции – самоконденсации образующегося лабильного альдегида. Восстановление неочищенного продукта алюмогидридом лития привело к образованию хроматографически неразделимой многокомпонентной смеси продуктов, содержащей 5 – 10% целевого спирта согласно данным анализа ВЭЖХ-МС. Эпимеризация альдегида **80** может быть обусловлена сопутствующей ретро-реакцией Манниха. Для минимизирования возможности прохождения побочных реакций было принято решение ввести метильную группу в положение C₍₁₎.

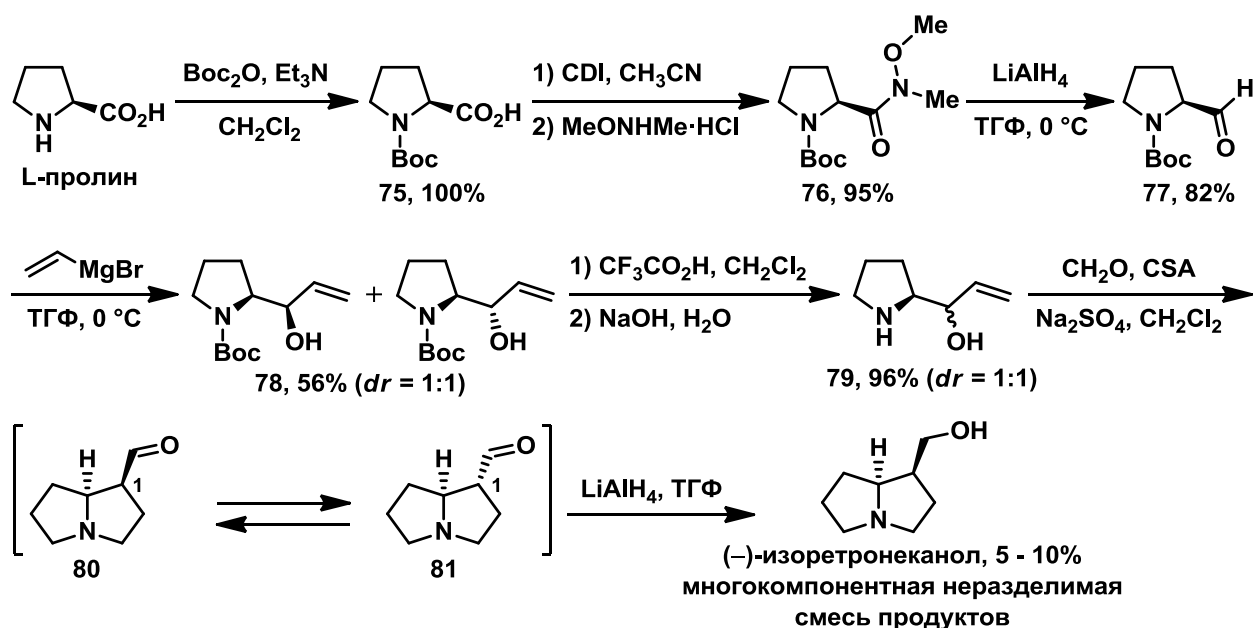


Схема 19. Попытка синтеза (–)-изоретронеканола.

Далее мы перешли к синтезу гомолога (–)-изоретронеканаола **85** (схема 20). Для этого был использован уже имеющийся альдегид **77**, взаимодействие которого с изопропенил-магнибромидом привело к образованию смеси аминоспиртов **82** ($dr \approx 1:1$) с выходом 80%. Удаление защитной группы позволило получить аминоэтанола **83** ($dr \approx 1:1$) с выходом 95%. Однако конверсия **83** в ходе реакции с формальдегидом (2.2 экв) в оптимизированных ранее условиях была довольно низкой. Нам удалось решить проблему при использовании большего избытка формальдегида (5 экв) и ацетонитрила в качестве растворителя. Альдегид **84** был получен с выходом 75% в виде единственного диастереомера и из-за его высокой лабильности был немедленно восстановлен алюмогидридом лития. Целевой спирт **85** был выделен с выходом 37% посредством флэш-хроматографии (MeOH–NH₄OH, 100:3). Относительная конфигурация **85** была подтверждена с помощью корреляционной спектроскопии. Суммарный выход спирта **85** на 7 стадий составил 16%, что сравнимо с известными из литературы подходами к нециновым основаниям. Достоинствами разработанного нами подхода являются малое число стадий, простота их экспериментального выполнения и минимальное количество хроматографических очисток.

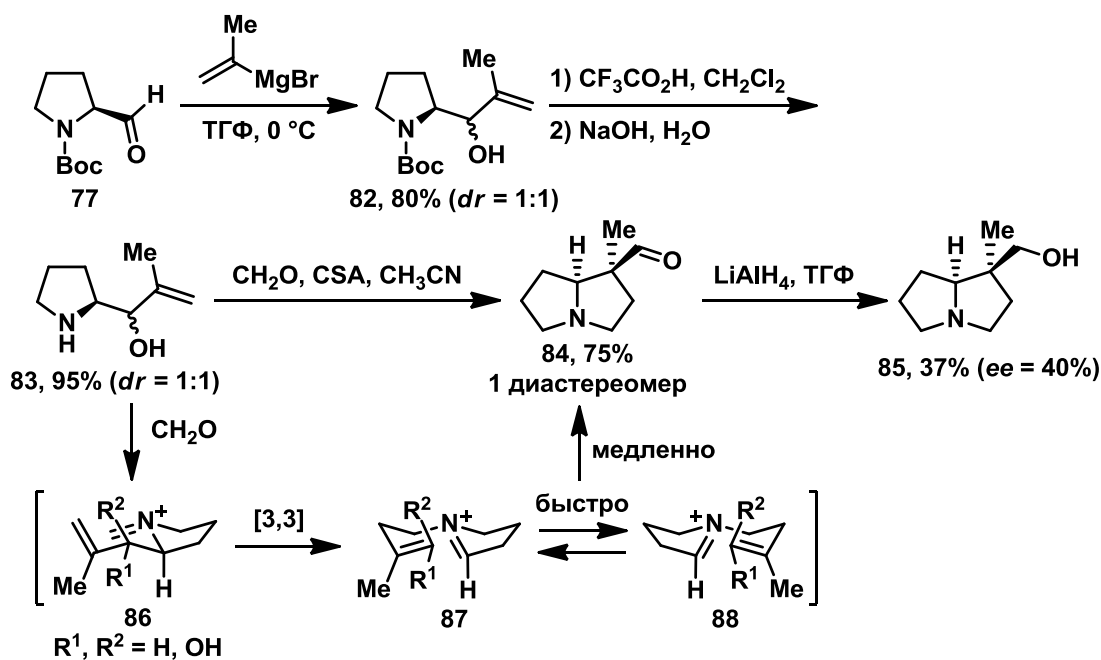


Схема 20. Синтез пирролизидина **85**.

Анализ ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой показал, что энантиомерный избыток **85** составляет 40%. Потеря энантиомерной чистоты и образование в ходе реакции второго энантиомера может объясняться известной из литературы закономерностью: в случае субстратов, которые не принимают участие в аннелировании с расширением цикла в ходе тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха, вращение связей в продуктах перегруппировки может происходить быстрее, чем циклизация Манниха, в результате чего образуются рацемические продукты или смеси стереоизомеров

В целях стабилизации и получения большего числа аналогов бициклический альдегид **84** также был превращён в гидразон **89** и оксим **90** с выходами 35% и 27% соответственно (схема 21). Осуществить синтез амина **91** не удалось. Несмотря на низкие выходы, нами была показана принципиальная возможность функционализации полученного альдегида **84**.

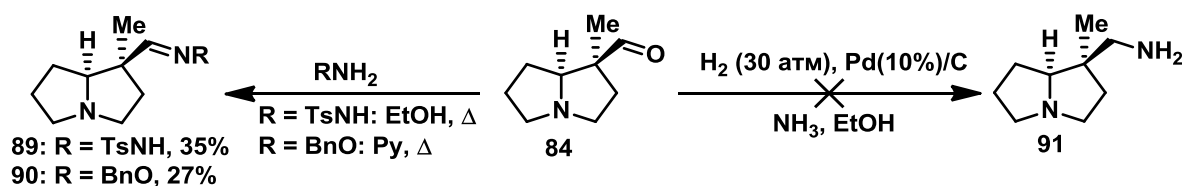


Схема 21. Синтез производных по альдегидной группе **89** и **90**.

Оптимизировав цепочку превращений на пятичленном субстрате мы применили разработанную стратегию к шестичленному – пипеколиновой кислоте (схема 22). В связи с потерей энантиомерной чистоты в случае пирролизидина **85** было решено использовать в синтетической последовательности рацемическую кислоту. Обработка альдегида **94**, полученного из *N*-Boc-(*RS*)-пипеколиновой кислоты **92** с выходом 55% на 2 стадии, изопропенилмагнийбромидом привела к образованию смеси диастереомерных спиртов **95** ($dr \approx 2:1$) с выходом 71%. Взаимодействие аминоэтанола **96** ($dr \approx 2:1$), выделенного с выходом 98% после удаления защитной группы, с формальдегидом (5 экв) позволило получить рацемический альдегид **97** с выходом 90% в виде единственного диастереомера. Будучи нестабильным, альдегид **97** был немедленно восстановлен алюмогидридом лития до целевого спирта **98**. Выход **98** после хроматографической очистки ($\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}-\text{NH}_4\text{OH}$, 85:15:2) составил 41%. Относительная конфигурация спирта **98** также была подтверждена посредством корреляционной спектроскопии. Суммарный выход индолизидина **98** на 7 стадий составил 14%.

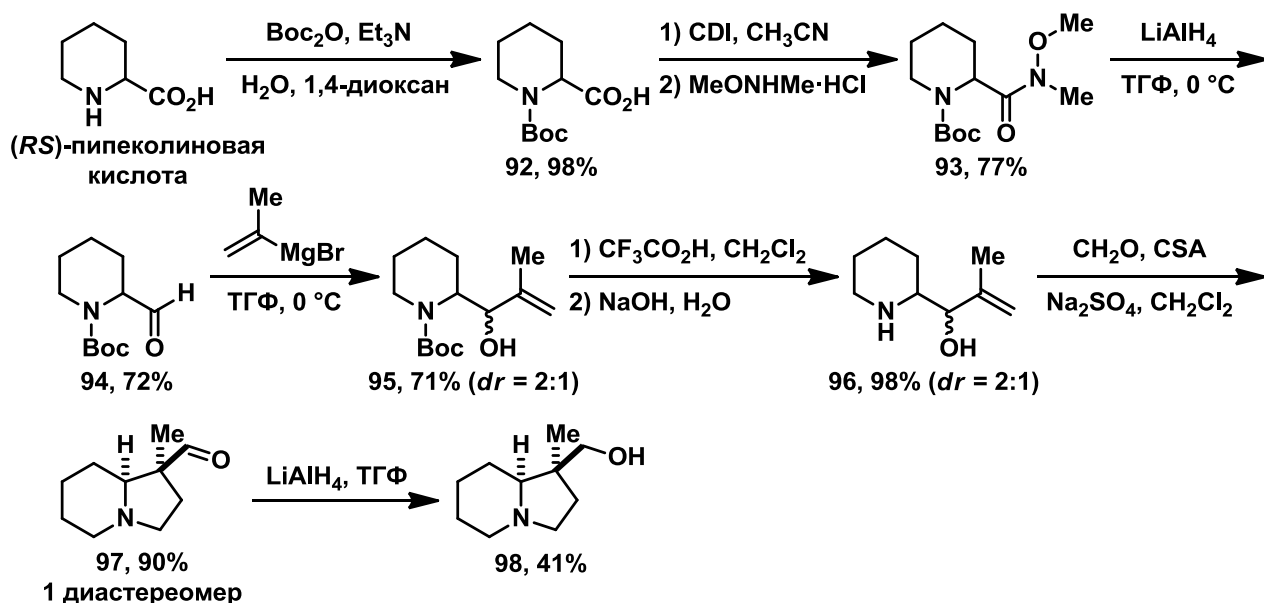


Схема 22. Синтез индолизидина **98**.

Бициклический альдегид **97** также был превращён в гидразон **99**, оксим **100** и амин **101** с выходами 59%, 47% и 18% соответственно (схема 23). Необходимо отдельно отметить, что амин **101**, полученный в результате восстановительного аминирования альдегида **97**, представляет собой гомолог ключевого интермедиата в синтезе алкалоидов семейства стеллеттаминов. Суммарный выход индолизидина **101** на 7 стадий составил 6%.

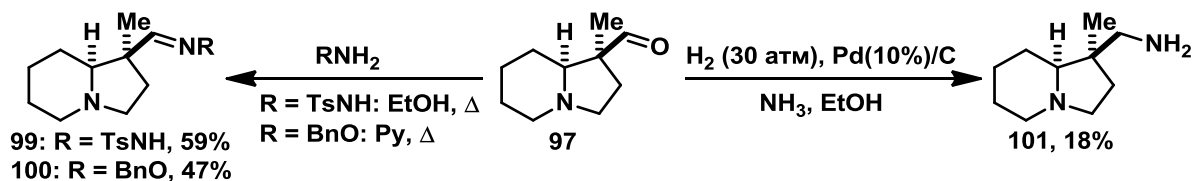


Схема 23. Синтез производных по альдегидной группе **99** – **101**.

Имея в наличии альдегид **94**, мы решили ввести более объёмную фенильную группу в положении C₍₁₎ 1-гидроксиметилиндолизидина (схема 24). С этой целью в реакции с альдегидом **94** мы использовали (1-фенилвинил)магнийбромид, полученный из α-бромстирола. Превращение привело к образованию диастереомерной смеси спиртов **102** (*dr* ≈ 2:1) с выходом 65%. Взаимодействие аминоэтанола **103** (*dr* ≈ 2:1), полученного с количественным выходом в результате удаления защитной группы, с формальдегидом в ранее оптимизированных условиях позволило получить альдегид **104** в виде смеси двух диастереомеров (*dr* ≈ 2:1) с выходом 52%. Варьирование условий проведения перегруппировки не помогло получить **104** в виде единственного диастереомера. Наблюдаемую эпимеризацию стереоцентра C₍₁₎ и образование в ходе реакции второго диастереомера, вероятно, можно объяснить сопутствующей ретро-реакцией Манниха. Восстановление альдегида **104** алюмогидридом лития в ТГФ при комнатной температуре привело к образованию спирта **105** (*dr* ≈ 2:1) с выходом 38%.

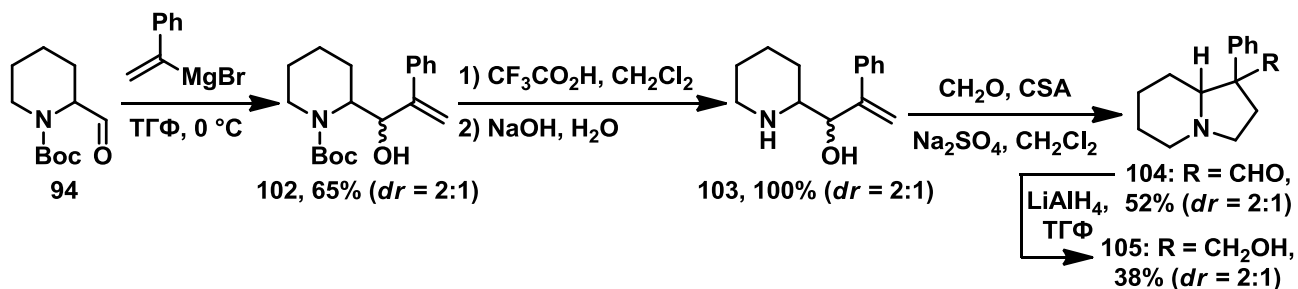


Схема 24. Синтез индолизидина **105**.

Таким образом, нами была разработана новая экспериментально простая методология синтеза производных пирролизидина и индолизидина из коммерчески доступных (*S*)-пролина и (*RS*)-пипеколиновой кислоты соответственно. Ключевой стадией цепочки превращений, ведущей к аналогам алкалоидов, стал тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Предложенная стратегия представляет собой один из немногих известных примеров синтеза пирролизидинов и индолизидинов, в ходе которого бициклическая система создаётся по C₍₂₎-C₍₃₎ сочленению.

3. Биологическая активность

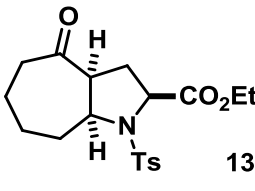
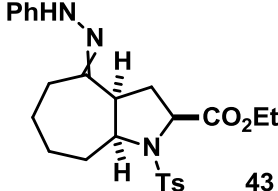
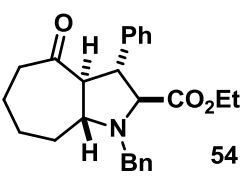
С целью выявления перспективных биологически активных соединений среди синтезированных бициклических производных пирролидина был проведен скрининг на наличие противовирусной активности. Исследования выполнены в сотрудничестве с учёными из Ратгерского университета (Нью-Джерси, США), Университета Висконсин–Милуоки (Висконсин, США) и Университета Перуджи (Италия).

На первой стадии биологических испытаний каждое соединение тестировали с использованием двух клеточных культур: Huh7/Rep-Feo1b и Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A, которые содержали автономно реплицирующиеся РНК двух наиболее изученных генотипов (1b и 2a) вируса гепатита С (ВГС), а также репортёрные гены люциферазы светлячков и люциферазы *Renilla* соответственно. Показатели активности люцифераз служили мерой репликации РНК ВГС. На основании полученных данных были рассчитаны значения ингибирования соединениями вирусной активности (I, %) и полумаксимальных эффективных концентраций (EC₅₀, мкМ). Параллельно с этим проводили определение цитотоксичности веществ с использованием клеток Huh7.5. Жизнеспособность клеток (CC₅₀, мкМ) оценивали посредством МТС-теста. Для оценки терапевтического потенциала тестируемых соединений в каждой из систем были рассчитаны индексы селективности (SI = CC₅₀/EC₅₀).

На предварительном этапе работы некоторые отобранные бициклические производные пирролидина **13**, **26a** и **26b** и **105**, имеющие молекулярные массы более 180 Да, были подвергнуты тестированию на активность против репликонов обоих генотипов ВГС при концентрации 50 мкМ. Соединение **13**, которое понизило содержание репликонов ВГС обоих генотипов в клетках более чем на 50% при 50 мкМ концентрации (I > 50%), было дополнительно подвергнуто анализу на цитотоксичность (CC₅₀) и исследованию зависимости «доза – эффект» (EC₅₀). Было установлено, что 4-оксодекагидроциклогепта[b]пиррол **13** (таблица 1), показавший низкую цитотоксичность (CC₅₀ > 200 мкМ), способность эффективно уменьшать содержание репликонов обоих генотипов ВГС (генотип 1b: EC₅₀ = 7.1 мкМ; генотип 2a: EC₅₀ = 6.1 мкМ) и оптимальные значения SI в обоих случаях (SI > 10), а также содержащий шесть точек варьирования, представляет собой привлекательную модель для дальнейших исследований.

На основании перспективных данных предварительных испытаний и единой методологии синтеза 4-оксодекагидроциклогепта[b]пирролов, включающей тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха в качестве ключевой стадии, было решено синтезировать библиотеку аналогов хита **13**. Все полученные соединения (**30 – 58**, рис. 2) были подвергнуты биологическим испытаниям согласно методологии, описанной для исходного набора соединений.

Таблица 1. Основные результаты биологических испытаний (CC_{50} – 50%-ная цитотоксическая концентрация, I – ингибирование репликонов ВГС при 50 мкМ концентрации, EC_{50} – полумаксимальная эффективная концентрация, SI – индекс селективности).

Соединение				
Huh7.5	CC_{50} (мкМ)	>200	>200	>200
Huh7/Rep-Feo1b	I (%)	89 ± 2	88 ± 1	65 ± 1
	EC_{50} (мкМ)	7.1 ± 0.7	1.8 ± 0.1	1.5 ± 0.6
	SI	>28.2	112.4	133.3
Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A	I (%)	84 ± 2	70 ± 7	99 ± 1
	EC_{50} (мкМ)	6.1 ± 0.6	4.5 ± 0.8	2.3 ± 0.8
	SI	>32.8	44.2	>87.0

Исследование показало, что химические модификации хита **13**, в целом, не привели к значительному улучшению результатов. Большинство соединений были неактивны или менее активны/селективны, чем их предшественник *N*-тозилат **13**. Однако гидразон **43** (таблица 1) наряду с низкой цитотоксичностью ($CC_{50} > 200$ мкМ) показал более высокую эффективность против репликонов ВГС обоих генотипов, чем *N*-тозилат **13**, и более высокие значения индекса селективности (генотип 1b: $EC_{50} = 1.8$ мкМ, SI = 112.4; генотип 2a: $EC_{50} = 4.5$ мкМ, SI = 44.2). Аналогичные результаты показало соединение **54** из серии 3-фенильных производных ($CC_{50} > 200$ мкМ, генотип 1b: $EC_{50} = 1.5$ мкМ, SI = 133.3; генотип 2a: $EC_{50} = 2.3$ мкМ, SI = 87.0).

Для дополнительного подтверждения активности синтезированных соединений против ВГС с помощью ОТ-ПЦР было исследовано влияние репрезентативного соединения **43** на клеточную культуру вируса, не содержащую репортёрные гены. Значение EC_{50} составило 3.8 ± 0.5 мкМ, что согласуется с приведёнными выше данными для клеточных культур вируса, содержащих гены-репортёры, и доказывает, что **43** действительно является ингибитором ВГС.

С целью выявления механизма ингибирования репликации РНК вируса синтезированными соединениями, было исследовано их влияние на активность очищенных рекомбинантных белков ВГС: РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B и хеликазы NS3. Испытания выявили, что ни одно из тестируемых соединений не ингибирует ни NS5B, ни NS3. Исследования на способность соединений ингибировать IRES-иницируемую трансляцию также показали, что декагидроциклогепта[*b*]пирролы **13** и **43** не оказывают влияния на трансляцию даже при более высокой концентрации (25 мкМ), чем требуется для полного ингибирования репликонов ВГС. Кроме того, мишени в клетках-хозяевах, на которые могли бы воздействовать соединения **13** и **43**, не выявлены.

Таким образом, 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пирролы представляют собой новый класс соединений, проявляющих активность против вируса гепатита С. Предварительный анализ связи между структурой и биологической активностью показал, что сложноэфирная функция в положении C₍₂₎ и объёмный ароматический заместитель на атоме азота являются важными особенностями соединений, оказывающих влияние на ВГС обоих генотипов (1b и 2a). Соединения **43** и **54** являются наиболее активными и селективными производными из серии. Полученные результаты делают 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пирролы привлекательной отправной точкой для последующих оптимизаций. Параллельно с этим необходимы дополнительные биологические исследования для выяснения точного механизма действия синтезированных нами новых противовирусных агентов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработана методология синтеза неприродных бициклических аналогов пролина – 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновых кислот и их сложных эфиров с *цис*- и *транс*-сочленением колец. В качестве ключевой стадии синтетической последовательности выступал тандем реакций катионной аза-перегруппировки Коупа и Манниха. Предложенный подход отличается высокой эффективностью, экспериментальной простотой, был масштабируем и строился на использовании доступных реагентов.
2. Осуществлён синтез библиотеки близких структурных аналогов 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пиррол-2-карбоновых кислот с целью проведения последующих биологических испытаний и установления активности полученных соединений.
3. На основании предложенного подхода синтезированы два диастереомерных неприродных бициклических аналога L-аланина с высокой энантиомерной чистотой. Было показано, что условия тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха обладают достаточной мягкостью и пригодны для получения соединений, содержащих склонные к эпимеризации стереоцентры.
4. Тандем реакций аза-перегруппировки Коупа и Манниха был успешно применён в синтезе аналогов «простых» пирролизидиновых и индолизидиновых алкалоидов. Разработанная методология представляет собой один из редчайших примеров создания азабициклической системы в рамках C₍₂₎-C₍₃₎ сочленения.
5. Данные биологических испытаний, полученные в рамках сотрудничества с международным коллективом исследователей, свидетельствуют о том, что 4-оксодекагидроциклогепта[*b*]пирролы образуют новый перспективный класс соединений, проявляющих микромолярную активность в ингибировании репликации вируса гепатита С в сочетании с низкой цитотоксичностью.

6. Разработанная синтетическая методология, основанная на тандеме реакций катионной аза-перегруппировки Коупа и Манниха, отличается не только высокой эффективностью, но и обладает широчайшей вариативностью охватываемой субстратной базы, что обеспечивает максимальное разнообразие потенциальных продуктов и предоставляет практически неограниченные возможности для осуществления дальнейших оптимизаций медико-химического профиля бициклических производных пролина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **N. K. Ratmanova**, D. S. Belov, I. A. Andreev, A. V. Kurkin. Synthesis of non-natural L-alanine derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2014. – V. 25. – № 5. – P. 468–472.
2. D. S. Belov, **N. K. Ratmanova**, I. A. Andreev, A. V. Kurkin. Synthesis of bicyclic proline derivatives by the aza-Cope–Mannich reaction: formal synthesis of (±)-acetylaranotin // *Chem. – Eur. J.* – 2015. – V. 21. – № 10. – P. 4141–4147.
3. I. A. Andreev, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, **N. K. Ratmanova**, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin. Discovery of the 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole as a novel anti-hepatitis C virus targeting scaffold // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 96. – P. 250–258.
4. N. Kaushik-Basu, **N. K. Ratmanova**, D. Manvar, D. S. Belov, O. Cevik, A. Basu, M. M. Yerukhimovich, E. R. Lukyanenko, I. A. Andreev, G. M. Belov, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. V. Kurkin, A. Altieri, M. L. Barreca. Bicyclic octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-4(1*H*)one derivatives as novel selective anti-hepatitis C virus agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 122. – P. 319–325.
5. I. A. Andreev, **N. K. Ratmanova**, A. M. Novoselov, D. S. Belov, I. F. Seregina, A. V. Kurkin. Oxidative dearomatization of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles obtained by metal- and solvent-free thermal 5-endo-dig cyclization: the route to Erythrina and Lycorine alkaloids // *Chem. – Eur. J.* – 2016. – V. 22. – № 21. – P. 7262–7267.
6. **Н. К. Ратманова**, И. А. Андреев. Синтез неприродных производных L-аланина с использованием тандема реакций аза-Коупа и Манниха [Электронный ресурс] // XXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2014». Москва, 7 – 11 Апреля 2014. – М.: Макс Пресс, 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
7. D. S. Belov, **N. K. Ratmanova**, A. V. Kurkin, I. A. Andreev. Synthesis of unnatural proline derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction // *International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 13 – 19 September 2014.* – P. 140.

8. **N. K. Ratmanova**, D. S. Belov, I. A. Andreev, A. V. Kurkin. The aza-Cope–Mannich reaction: Application to the synthesis of unnatural L-alanine derivatives // International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 13 – 19 September 2014. – P. 243.
9. I. A. Andreev, D. S. Belov, **N. K. Ratmanova**, A. V. Kurkin. Synthesis of *N*-substituted 2-aryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles via one-pot Sonogashira coupling/5-endo-dig cyclization // 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Singapore, 28 – 31 October 2014. – P. 1.58.
10. **N. K. Ratmanova**, D. S. Belov, I. A. Andreev, A. V. Kurkin. Synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids analogs *via* the aza-Cope–Mannich reaction // 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Singapore, 28 – 31 October 2014. – P. 1.59.
11. D. S. Belov, **N. K. Ratmanova**, A. V. Kurkin. Synthesis of bicyclic proline derivatives via the aza-Cope–Mannich reaction // 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Singapore, 28 – 31 October 2014. – P. 3.07.
12. I. A. Andreev, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, **N. K. Ratmanova**, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin. 2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole fragments as a novel anti-hepatitis C virus research tool [Electronic resource] // Drug Discovery Chemistry. San Diego, USA, 21 – 23 April 2015. – 1 electron. opt. disc (CD-ROM).
13. А. В. Куркин, Е. Р. Лукьяненко, Д. С. Белов, И. А. Андреев, **Н. К. Ратманова**. Синтез производных октагидроциклогепта[*b*]пиррола, обладающих противовирусной активностью // Второй междисциплинарный симпозиум и молодёжный форум по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим2015». Сборник тезисов докладов. Новый Свет, Крым, 27 – 30 Сентября 2015. – С. 86.
14. I. A. Andreev, **N. K. Ratmanova**, A. V. Kurkin. The oxidation of 4,5,6,7-tetrahydroindoles: en route to Erythrina and Lycorine type alkaloids // International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 18 – 23 October 2015. – P. 191.
15. **N. K. Ratmanova**, I. A. Andreev, D. S. Belov, A. V. Kurkin. The aza-Cope-Mannich reaction: a new route to pyrrolizidine and indolizidine alkaloids derivatives // International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015. Book of Abstracts. Moscow, Russia, 18 – 23 October 2015. – P. 217.