Д. Р. Латыпова (к.х.н., с.н.с.)

РЕАКЦИЯ МАННИХА В СИНТЕЗЕ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ И 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ

Уфимский Институт химии Уфимского Федерального исследовательского центра РАН,
лаборатории биоорганической химии и катализа
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; тел. (347)2355677, e-mail: hetcom@anrb.ru

D. R. Latypova

MANNICH-TYPE REACTION FOR SYNTHESIS OF HEXAHYDROPYRIMIDINES AND 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANES

Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences
71, prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; ph. (347)2355677, e-mail: hetcom@anrb.ru

Обобщены и систематизированы литературные данные о синтезе гексагидропиримидинов и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов в условиях реакции Манниха. Рассмотрен синтез полифункционализированных соединений указанного ряда, в том числе хиральных производных, освещены каталитические варианты проведения реакции, отмечено влияние природы исходных реагентов и условий проведения синтеза на выход и состав образующихся продуктов. Наибольшее внимание уделено источникам за последние пятнадцать лет.

Ключевые слова: аминометилирование; биологическая активность; гексагидропиримидины; 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны; реакция Манниха.

Работа выполнена по теме №АААА-А17-1170011910021-8 государственного задания УФИХ РАН.

Гексагидропиримидины и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны (ДАБН, биспидины) являются биологически активными соединениями, обладающими широким спектром физиологического действия (антиаритмическим, анальгезирующим, спазмолитическим, противовирусным, противоопухолевым, антибактериальным и др.)^{1–10}. Гексагидропиримидиновый фрагмент содержится в таких алкалоидах, как тетрапоне-рин, вербаментин и вербаментрин¹¹, а структура 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана лежит в основе алкалоидов хинолизидинового ряда. Биологическая важность указанных производных обуславливает значительный интерес к их синтезу.

The literature data on the synthesis of hexahydropyrimidines and 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes under Mannich type reaction are summarized and systematized. The synthesis of the polyfunctionalized compounds, including chiral derivatives, and catalytic variants of reactions are considered; the influence of the nature of the initial reagents and the conditions for the synthesis on the yield and composition of the products is noted. Most attention is given to sources over the past fifteen years.

Key words: aminomethylation; biological activity; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; hexahydropyrimidine; Mannich reaction.

The work was done on the project No.АААА-А17-1170011910021-8 of the state assignment of Ufa RAS.

К наиболее эффективному способу построения гексагидропиримидинового и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового циклов относится конденсация СН-кислот с альдегидами и аминами по реакции Манниха. Этот метод представляет особый интерес как одnoreакторный способ синтеза, способный протекать в условиях многократной конденсации без наработки и выделения промежуточных соединений.

Синтез гексагидропиримидинов по реакции Манниха

Реакцией ацетоуксусного эфира, формальдегида и первичных аминов¹² были получены гексагидропиримидины **1** и **2** с выходами

Дата поступления 06.04.18

до 92%. Опыты проводили при 65 °С в течение 5 ч при мольном соотношении ацетоуксусный эфир : формальдегид : амин, равном 1 : 15 : 4. Авторы предполагают, что соединение **2** образуется в результате отщепления ацетильной группы по механизму ретроальдольного распада на стадии формирования структуры гексагидропиримидина.

R = Me, Pr, *i*-Pr, Bu, Bn, CH₂CH₂OH

А. Салех с сотр. обнаружили ¹³, что при взаимодействии ацетоуксусного эфира или ацетилацетона с водным раствором формальдегида и первичными аминами в присутствии каталитических количеств FeCl₃ в среде дихлорметана наблюдается образование гексагидропиримидинов **3–7** с выходами 81–89 %. Напротив, при использовании дибензоилметана, наблюдается отрыв одной бензоильной группы и образование продуктов **8–15** с выходами 69–86 %.

R¹ = Me, Ph, R² = Me, OEt, Ph, R³ = *n*-Cl-Ph, циклогексил, *n*-Br-Ph, *n*-гексил, *n*-MeO-Ph, Ph

Год спустя теми же авторами ¹⁴ было показано, что дальнейшая обработка синтезированных гетероциклов **3–7** гидразином, фенилгидразином или гидроксиламином в абсолютном этаноле при 25 °С приводит к 4-аминометилпиразолам и 4-аминометилизоксазолам с выходами 66–90 %.

X = NH, NPh, O

R = *n*-Cl-C₆H₄, циклогексил, *n*-Br-C₆H₄, *n*-гексил, *n*-MeO-C₆H₄, Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-tosyl

В работе ¹⁵ показано, что применение FeCl₃ в качестве катализатора в реакции 1,3-дикарбонильных соединений, формальдегида и замещенных анилинов позволяет получать N,N-диарил-1,3-гексагидропиримидины **16** практически с количественными выходами. Среди возможных катализаторов реакции испытывались AlCl₃, ZnCl₂, SnCl₂, AcOH, H₃BO₃ и HCl.

R¹ = OEt, OMe, Ph, O-allyl;

R² = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-OMe

При взаимодействии ацетоуксусного эфира или 3-оксобутанамида с формальдегидом и эфирами *L*- и *D*-аминокислот **17a–f** в среде ацетатного буфера (pH 4) при комнатной температуре получены диастереомерно чистые производные гексагидропиримидина **18a–h**, содержащие в своей структуре фрагменты природных аминокислот с выходами до 89% ¹⁶. В работе однозначно доказано отсутствие возможной эпимеризации хиральных центров аминокислот. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие выраженной цитотоксичностью *in vitro* на клеточных линиях Jurkat и SH-SY5Y.

R¹ = OEt, NH₂; R² = Me, Et; R³ = H, Me, CH(Me)₂, CH₂CH(Me)₂, Bn, CH₂(*n*-C₆H₄OH)

Конденсацией этил 4,4,4-трифторацетата **19a** или 1,1,1-трифтор-2,4-пентандиона (**19b**) с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров *L*-аминокислот **L-17a–f** при комнатной температуре получены хиральные гексагидропиримидины **20**, содержащие трифторацетильную группу в 5 положении кольца, с выходами до 70%. Следует отметить, что, наряду с гексагидропиримидинами **20**, в связи с легкостью отщепления трифторацетильной группы в ходе реакции образуются соединения **21c–f** ¹⁷.

$R^1 = \text{Me, OEt}; R^2 = \text{Me, Et}; R^3 = \text{H, Me, CH(Me)}_2, \text{CH}_2\text{CH(Me)}_2, \text{Bn, CH}_2(n\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH})$

1,1,1,5,5,5-Гексафторацетилацетон **19c** вступает в реакцию Манниха с формальдегидом и эфиром глицина **17a** в среде ацетатного буфера с образованием двух фторированных гексагидропиримидинов **22a** и **23a** с общим выходом 30% в соотношении 1 : 1.

Интересный результат получен ¹⁷ при взаимодействии этил-4,4,4-трифторацетата **19a**, формальдегида и гидрохлорида этилового эфира *L*-тирозина **17f**. В приведенных выше условиях получена хиральная соль — трифторацетат тетрагидропиримидиния **24** с выходом 63%. По всей видимости, одна из молекул формальдегида в этой реакции действует как окислитель.

В 2006 г. индийскими учеными на основе нитроэтана были получены новые производные нитрогексагидропиримидинов **25,26** ¹⁸.

Метиловый эфир нитроуксусной кислоты **27** реагирует с формальдегидом и метиламином при кипячении в метаноле в течение 4 ч, образуя селективно 5-нитрогексагидропиримидин **28** с выходом 98% ¹⁹.

Использование CHCl_3 в качестве растворителя снижает селективность реакции и приводит к образованию, помимо соединения **28**, динитропиперидинов **29a** и **29b** с общим выходом 80%.

Взаимодействие метилнитроацетата **27** с изопропиламином и формальдегидом приводит к двум производным гексагидропиримидина **30** и **31** с выходами 35 и 17% соответственно. Нитроспирт **31**, вероятно, образуется по реакции Анри из формальдегида и 1,3-диизо-

пропил-5-нитрогексагидропиримидина, полученного в результате гидролиза и декарбоксилирования соединения **30** ¹⁹.

В отличие от метиламина, конденсация бензиламина с CH_2O и нитрометилацетатом **31** при кипячении в метаноле протекает неселективно и приводит с общим выходом 70% к смеси гексагидропиримидина **32**, *цис*-**33a** и *транс*-3,5-динитро-3,5-бис(метокисарбонил)-**33b** пиперидинов.

В результате взаимодействия нитропропаноата **34** с метиламином и формальдегидом при кипячении в метаноле в течение 4 ч образуются гексагидропиримидин **35** и метил-2-[1,3-диметилтетрагидро-5(2H)-пиримидинилиден]ацетат **36** с выходами 47 и 51 % соответственно ¹⁹.

Образование неопределённого соединения **36** происходит в результате отщепления азотистой кислоты под действием метиламина от молекулы гексагидропиримидина **35** при pH 7–8.

Взаимодействие 4-нитробутанкарбоксила-та **37a** с 25%-ным водным раствором метиламина или изопропиламином и формальдегидом приводит к гексагидропиримидинам **38a** и **38b** с равными выходами 98%. Введение заместителя в алифатическую цепь нитроэфиров заметно снижает выход гексагидропиримидинов. Так, реакция 3-метил-4-нитробутаноата **37b** с метиламином и формальдегидом приводит к 5-нитрогексагидропиримидину **38c** с выходом 65% ²⁰.

Обнаружено, что метиловый эфир 1,3-диметил-5-нитро-5-(гексапиримидинил)пропионовой кислоты (**38a**) проявляет выраженную антиаритмическую активность *in vivo* ²¹.

Авторами работы ²² были синтезированы тетраазамакроциклические соединения **40a,b**, содержащие нитрогексагидропиримидиновые фрагменты, атомы азота которых входят в цепь макроцикла. Гетероциклы **40a,b** с выходами 11–38 % получены взаимодействием метилового эфира 4-нитробутановой кислоты (**37a**) с формальдегидом и первичными диаминами **39a,b** при мольном соотношении **37a** : CH_2O : **39**, равном 1 : 4 : 1 в условиях кипячения в метаноле.

В аналогичных условиях реакции был получен пентациклический гексагидропиримидин **42** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1 : 2, различающихся *экзо*- или *эндо*- расположением NO_2 -группы. Следует отметить, что при мольном соотношении реагентов **37a** : CH_2O : **39a**, равном 2 : 4 : 1, реакция протекает с образованием бициклического гетероцикла **43** с выходом 14%.

При использовании каталитических количеств FeCl_3 в условиях реакции Манниха получены спироциклические производные гексагидропиримидина **44** из индан-1,3-диона с выходами 61–77 %¹⁵.

$\text{R}^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 3,4\text{-(Me)}_2, 4\text{-OMe}, 3\text{-Me}, 2\text{-Me}$

Показано²³, что супермагнитный оксид Fe_3O_4 является эффективным катализатором одnoreакторного синтеза 5,5-дизамещенных гексагидропиримидинов и их спироаналогов.

Спироциклические гексагидропиримидины **45–48**, содержащие циклогексаноновый фрагмент, были получены в результате взаимодействия 2-ацетилциклогексанона, формальдегида и анилинов с использованием диазобициклоундецена (DBU) в качестве основания²⁴ в среде этанола. Выходы продуктов реакции составили 61–79 %.

Исследователями из Китая²⁵ предложен метод синтеза спироциклических гексагидропиримидинов на основе реакции циклогексанонов **49** с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии (*S*)-пролина. В ходе предварительных исследований было выявлено, что оптимальными условиями реакции являются: соотношение исходных реагентов **49** : ArNH_2 : $\text{CH}_2\text{O} = 1 : 3 : 6$, ДМСО, комнатная температура, 30 ч. Выходы гетероциклов **50** при этом составляют 73–80 %.

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{-OCH}_2\text{-}$

Согласно предполагаемому авторами механизму, циклогексанон **49** в присутствии (*S*)-пролина дважды последовательно проходит стадию α -аминометилирования по α -углеродному атому. Далее следует конденсация замещенного 1,3-диаминопропана с формальдегидом, приводя к спирогексагидропиримидинам **50**.

В работе²⁶ предложен новый каталитический метод синтеза 1,3-диарил-5-спирогексагидропиримидинов **51** из циклогексанона, формальдегида и различных анилинов в присутствии каталитических количеств наноструктурированного $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$, нанесенного на SiO_2 .

Практически с количественными выходами образуются спиро[индолин-3,5'-пиримидин]-2-оны и спиро[инден-2,5'-пиримидин]-

1(3H)-оны при использовании гибридного катализатора на основе (*S*)-пролина и алюмосиликатного геля, полученного аддитивным технологическим методом ²⁷. Реакция протекает в мягких условиях, а выходы спироциклических гексагидропиримидинов достигают 94%.

Ar = 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-BrC₆H₄,
3-ClC₆H₄, 3,4-(Me)₂C₆H₃, 4-(Me)₂CHC₆H₄
X = замещенные индолы, 1-инданон,
2-инданон, триазолидинон

Спироциклические гексагидропиримидины **53** с выходами 50–80 % получены по реакции циклоконденсации циклических кетонов, формальдегида и ароматических аминов в присутствии каталитических количеств In(OTf)₃ ²⁸.

R = 4-Cl, 4-Me, 3-Cl, 4-F, 3,4-(Me)₂, 4-OMe, 4-Br, 4-N(Me)₂

В работе ²⁹ на основе одnoreакторной трехкомпонентной конденсации производных тиамида, аминов и формальдегида в присутствии спиртового раствора соляной кислоты в качестве катализатора получены спироциклические гексагидропиримидины **54–61**.

R¹ = Me, Ph
R² = Me, *n*-Pr, Buⁱ, Bn, 3-PyCH₂

Аналогичным образом взаимодействуют тиамиды, содержащие циклический β-дикетонный фрагмент, так, тиамид **62**, образует полифункционализированный спироциклический гексагидропиримидин **63** с выходом 65%.

Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов по реакции Манниха

Следует отметить, что, кроме медицинского назначения, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны интересны также возможностью использования их в качестве полидентатных комплексных лигандов и синтезе супрамолекулярных архитектур ^{30–35}.

Авторами работы ³⁶ получен 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **65** путем четырехкратной конденсации 1,3-динитро-2-фенилпропана (**64**) с формальдегидом и метиламином в условиях реакции Манниха. Установлено, что наилучшим растворителем является CHCl₃, в котором выход 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (**65**) достигает 83%.

Растворитель	Выход, %		
CHCl ₃	83	3	4
ТГФ - H ₂ O (1 : 1)	9	56	4
Мольное соотношение			
64 : CH ₂ O : RNH ₂ = 1 : 10 : 5			

В этой реакции, наряду с бициклическим соединением **65**, наблюдается образование моногетероциклов – стереоизомерных 3,5-динитропиперидинов **66a–c**, а также 1,3,5-триметилгексагидротриазина **67**.

Авторами получен широкий круг функционально замещенных биспидинов **65**, **71–73** на основе взаимодействия нитропропанов **64**, **68–70** с формальдегидом и первичными аминами в среде хлороформа при комнатной температуре ³⁷.

68: 4-BrC₆H₄

69: 2,4-Cl₂C₆H₃

64: Ph

70: H

71: R = H, R¹ = Me (83%)

65: R = Ph, R¹ = Me (83%)

72: R = 4-BrC₆H₄, R¹ = Me (77%) (a)

R = 2,4-Cl₂C₆H₃, R¹ = Me (75%) (b)

R = Ph, R¹ = *cyclo*-C₃H₅ (60%) (c), Bn (16%) (d),

CH₂CH₂OH (75%) (e)

73: R = H, R¹ = Bn (10%) (a), CH₂CH₂OH (16%) (b)

В результате кипячения в течение 15 ч 5-нитропентан-2-она (**80**) с 26%-ным водным раствором формальдегида и гидрохлоридом метиламина в смеси MeOH–H₂O синтезирован замещенный 5-нитро-3,7-дизабиицикло[3.3.1]нонан (**81**) [20]. В этом случае протекает не только формирование структуры биспидина, подобно 1,3-динитропропанам, но и образование гексагидропиримидинового цикла.

81, 21%

При использовании в реакции Манниха энантиомерно чистого нитроалкана **82**, были

синтезированы биспидины **83** и **84** с высокими выходами ³⁸. Авторы приводят вероятный механизм протекания реакции, согласно которому амин подходит к молекуле **85** с наименее затрудненной стороны (противоположной по отношению к Ar-группе), что приводит к образованию промежуточного продукта **86**, где группы NO₂ и Ar находятся в цис-положении. Добавление на второй стадии процесса каталитических количеств сильной кислоты (CF₃CO₂H или MeSO₃H) способствует образованию интермедиата **87** и далее биспидина **84**, как основного продукта. Применение слабой кислоты (*t*-BuCO₂H) на этой же стадии делает предпочтительным внутримолекулярное взаимодействие аминогруппы со сложноэфирной в интермедиате **86** с преимущественным образованием биспидина **83**.

R = allyl, Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃, 3-Py
acid: *t*-BuCO₂H or MeSO₃H

На основе реакции диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты **88** с формальдегидом и гидрохлоридами эфиров *L*-аминокислот **L-17a–d** в присутствии ацетата натрия при pH 4 в течение 24 ч получены хиральные 3,7-ДАБН (**S,S**)-**89a–d** с выходами 85% ³⁹. Авторы отмечают, что из-за наличия хиральных заместителей при атомах азота в молекулах (**S,S**)-**89b–d**, протоны CH₂-групп по обе стороны от атома азота являются диастереотопными, вследствие чего, в отличие от молекул, не содержащих хиральных центров, в спектрах ЯМР наблюдается удвоенный набор сигналов.

89a: R = H (76%); **89b:** R = Me (75%);
89c: R = CH₂CH(Me)₂ (85%);
89d: R = CH₂(n-C₆H₄OH) (79%)

Позднее были получены комплексы **(S,S)-89d** с хлоридом меди(II), трифлатом меди(II) и хлоридом палладия(II) с соотношением $L : M = 1 : 1$ и выходами координационных соединений 75–86 % ⁴⁰.

Взаимодействием диэтилового эфира 1,3-ацетондикарбоновой кислоты **88** с формальдегидом и эфирами *D*-аминокислот **D-17a-d** синтезированы нестереоизомерные производные 1,5-бис(этоксикарбонил)-3,7-дизабикло[3.3.1]нонан-9-она **(R,R)-89a-d** с фрагментами соответствующих аминокислот с выходами 37–85 % ⁴¹.

a: R¹ = Et, R² = Me; **b:** R¹ = Et, R² = CH(Me)₂;
c: R¹ = Me, R² = CH₂CH(Me)₂; **d:** R¹ = Me, R² = Bn

С помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C изучено конформационное состояние молекулы **(R,R)-89b** в растворе ⁴¹. Показано, что в растворе соединение **(R,R)-89b** существует в виде двух, находящихся в равновесии друг с другом, конформеров: кресло-ванна (**A**) и ванна-кресло (**B**).

89b: R = Me₂CHCH(CO₂Et)

Серасодержащие 3,7-дизабикло[3.3.1]нонаны **92a-d** образуются в результате кипячения водно-метанольного раствора бис(метоксикарбонилметил)сульфона (**90**) с формальдегидом и первичными аминами (мольное соотношение реагентов 1 : 4 : 2) в течение 4 ч ^{42,43}. Интересно отметить, что использование 20%-ного водного раствора КОН приводит лишь к продукту двукратной конденсации - 1,3,5-тиадиазину **93**.

92a: R = Me (26%); **92b:** R = Prⁱ (32%);
92c: R = CH₂CH₂OH (12%); **92d:** R = CH₂CH₂CO₂Me (10%).

Для прояснения вопроса, на какой стадии происходит гидролиз и декарбоксилирование сложноэфирных групп серасодержащих ДАБН, авторами изучена циклоконденсация сульфона **90** с бенальдегидом и 25%-ным водным раствором метиламина, которая останавливается на стадии получения пиперидина **94**, с последующим вовлечением продукта **94** в реакцию с формальдегидом и метиламином ⁴⁴.

В 2013 г. методом РСА установлена молекулярная структура 3,7-диметил-9-тиа-3,7-дизабикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксида (**92a**), который в кристаллическом состоянии находится в конформации кресло-кресло с диэкваториальным расположением метильных групп при атомах азота ⁴⁵.

Применение пиперидонов в качестве СН-кислот в реакции Манниха дает возможность получения несимметрично замещенных по атомам азота 3,7-дизабикло[3.3.1]нонанов.

В условиях реакции Манниха были синтезированы симметрично и несимметрично замещенные 3,7-дизабикло[3.3.1]нонаны **97–99**, и изучено влияние природы заместителя на основность полученных биспидинов ⁴⁶.

В работе ⁴⁷ показано, что взаимодействие тетрагидропиперидин-2-тиолатов **100a–d** с эквивалентным количеством первичного амина и избытком формальдегида при нагревании в спирте приводит к образованию производных 3,7-дизабикло[3.3.1]нонана **102a–f** с выходами 52–74 %. Авторы предполагают, что аминотетилирование соединения **100** проходит преимущественно по положению C(5) через интермедиат **101**.

- 100a**, R = Me, Ar = 4-ClC₆H₄
b, R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄
c, R = Me, Ar = 4-EtC₆H₄
d, R = Et, Ar = 2-NO₂C₆H₄

- a**, R = Me, Ar = 4-ClC₆H₄, R¹ = Me (60%)
b, R = Me, Ar = 4-ClC₆H₄, R¹ = Bn (52%)
c, R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄, R¹ = Me (61%)
d, R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄, R¹ = (CH₂)₂Prⁱ (63,5%)
e, R = Me, Ar = 4-EtC₆H₄, R¹ = Me (53%)
f, R = Et, Ar = 2-NO₂C₆H₄, R¹ = Me (74%)

Взаимодействием пиперидин-4-онов **96**, **103**, **104a–c** с хиральными первичными аминами **105a–c** и параформом осуществлен синтез тринадцати оптически активных 3,7-ДАБН **62a–m** ⁴⁸. Полученные биспидины **106a–m** были испытаны в качестве лигандов в каталитической реакции присоединения Et₂Zn к ароматическим альдегидам. Необходимо отметить, что некоторые из них катализировали присоединение с хорошей энантиоселективностью.

Позже в работах тех же авторов ⁴⁹ хиральный биспидин **107** с оптически активным заместителем при атоме N(7) был получен путем конденсации 1-метилпиперидин-4-она с параформом и (R)-1-нафталил-1-этиламино. Продукт был выделен с выходом 53% и испытан в качестве лиганда в реакции асимметричного циклопропанирования стирола.

В результате конденсации N-метил-2,6-дифенилпиперидин-4-она с бензальдегидом и ацетатом аммония в абсолютном этаноле получен тетрафенилзамещенный 3,7-дизабицикло-[3.3.1]нонан-9-он **108**, содержащий вторичную аминогруппу с выходом 30% ⁵⁰.

Литература

1. Breuning M., Steiner M. Chiral Bispidine // *Synthesis*.— 2008.— №18.— Pp.2841-2867.
2. Cui H., Goddard R., Porschke K.-R., Hamacher A., Kassack M.U. Bispidin-9,9-diol analogues of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin: synthesis, structures, and cytotoxicity // *Inorg. Chem.*— 2016.— V.55, №6.— Pp.2986-2997.
3. Wang Y., Tang K., Inan S., Siebert D., Holzgrave U., Lee D.Y.W., Huang P., Li J-G., Cowan A., Liu-Chen L.-Y. Comparison of pharmacological activities of three distinct ligands (Salvinorin A, TRK-820 and 3FLB) on opioid receptors in vitro and their antipruritic and antinociceptive activities *in vivo* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—2005.— V.312, №1.— Pp.220-230.
4. Siddiqui A.Q., Merson-Davies L., Cullis P.M. The synthesis of novel polyamine – nitroimidazole conjugates designed to probe the structural specificities of the polyamine uptake system in A549 lung carcinoma cells // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*.— 1999.— Pp.3243-3253.
5. Billman J. H., Meisenheimer J. L. Hexahydropyrimidines. IV. Synthesis of 2-[4-(N,N-bis(2-chloroethyl)amino)aryl]-1,3-bis-(aralkyl)hexahydropyrimidines as antitumor agents // *J. Med. Chem.*— 1963.— V.7.— Pp.115-117.
6. Арутюнян Г.Л., Чажоян А.А., Шкулев В.А., Адамян Г.Г., Адеджанян Ц.Е. Синтез и противоопухолевые свойства производных 1,3-диза-2-фосфоадамантиана, фосфорилсодержащих 3,7-ДАБН и 1,3-дизаадамантиана // *Хим. фарм. журн.*— 1995.— Т.29, №3.— С.33-35.
7. Gravier D., Dupin J.P., Casadebaig F., Hou G., Boisseau M., Bernard H. Synthèse et étude in vitro de l'activité antiagregante plaquettaire de dérivés de la tétrahydro-1,2,3,4-quinazoline // *Eur. Med. Chem.*— 1989.— V.24.— Pp.531-535.
8. Horvath D. A virtual screening approach applied to the search for trypanothione reductase inhibitors // *J. Med. Chem.*— 1997.— V.40.— Pp.2412-2423.
9. Holzgrave U., Brandt W. Mechanism of action of the diazabicyclononanone-type kappa-agonists // *J. Med. Chem.*— 2003.— V.46, №8.— Pp.1383-1389.

Таким образом, согласно литературным данным, в настоящее время существует большое число экспериментальных способов осуществления реакции Манниха, которые различаются условиями проведения синтеза, катализаторами и т.д. Реакция Манниха остается одним из наиболее эффективных способов синтеза гексагидропиримидинов и 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанов, позволяющим получать полифункционализированные производные указанного ряда, перспективные в качестве потенциальных лекарственных препаратов для медицины и синтонов в синтезе супрамолекулярных архитектур.

References

1. Breuning M., Steiner M. [Chiral Bispidine]. *Synthesis*, 2008, no.18, pp.2841-2867. doi: 10.1055/s-2008-1067241.
2. Cui H., Goddard R., Porschke K.-R., Hamacher A., Kassack M.U. [Bispidin-9,9-diol analogues of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin: synthesis, structures, and cytotoxicity]. *Inorg. Chem.*, 2016, vol.55, no.6, pp.2986-2997. doi: 10.1021/acs.inorgchem.5b02855.
3. Wang Y., Tang K., Inan S., Siebert D., Holzgrave U., Lee D.Y.W., Huang P., Li J-G., Cowan A., Liu-Chen L.-Y. [Comparison of pharmacological activities of three distinct ligands (Salvinorin A, TRK-820 and 3FLB) on opioid receptors in vitro and their antipruritic and antinociceptive activities *in vivo*]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, vol.312, no.1, pp.220-230. doi: 10.1124/jpet.104.073668.
4. Siddiqui A.Q., Merson-Davies L., Cullis P.M. [The synthesis of novel polyamine – nitroimidazole conjugates designed to probe the structural specificities of the polyamine uptake system in A549 lung carcinoma cells]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, pp.3243-3253. doi: 10.1039/A903293B.
5. Billman J.H., Meisenheimer J.L. [Hexahydropyrimidines. IV. Synthesis of 2-[4-(N,N-bis(2-chloroethyl)amino)aryl]-1,3-bis-(aralkyl)hexahydropyrimidines as antitumor agents]. *J. Med. Chem.*, 1963, vol.7, pp.115-117. doi: 10.1021/jm00331a028.
6. Arutjunjan G.L., Chazhoyan A.A., Shkulev V.A., Adamjan G.G., Adedzhanjan C.E. [Synthesis and antitumor properties of 1,3-diaza-2-phosphaadamantane derivatives, phosphoryl-containing 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane, and 1,3-diazaadamantane]. *Pharm. Chem. J.*, 1995, vol.29, no.3, pp.188-191. doi: 10.1007/BF02219064.
7. Gravier D., Dupin J.P., Casadebaig F., Hou G., Boisseau M., Bernard H. [Synthèse et étude in vitro de l'activité antiagregante plaquettaire de dérivés de la tétrahydro-1,2,3,4-quinazoline]. *Eur. Med. Chem.*, 1989, vol.24, pp.531-535. doi: 10.1016/0223-5234(89)90058-5.

10. Патент РФ №2228179. Гидрохлорид N-(бета-гидроксизтил)цитизина, проявляющий антиаритмическую активность // Ярмухамедов Н.Н., Карачурина Л.Т., Хисамутдинова Р.Ю., Зарудий Ф.С., Байбулатова Н.З., Джахангиров Ф.Н., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С., Неведов О.М. // Б. И.— 2004.— №13.
11. Drandarov K., Guggisberg A., Hesse M. Macrocylic spermine alkaloids from verbasum: the (E/Z)-isomeric pairs (–)-(S)-verbasitrine/(–)-(S)-isoverbasitrine and (+)-(S)-verbamitrine/(+)-(S)-isoverbamitrine: isolation, structure elucidation, and synthesis // *Helv. Chim. Acta.*— 1999.— Vol.82.— Pp.229-237.
12. Латыпова Д.Р., Бадамшин А.Г., Лобов А.Н., Докичев В.А. Взаимодействие ацетоуксусного эфира с формальдегидом и первичными аминами // *Журн. орган. химии.*— 2013.— Т.49, №6.— С.860-865.
13. Saleh A., Morton M., D'Angelo J. Synthesis of 1,3-disubstituted hexahydropyrimidine derivatives from dibenzoylmethane, acetylacetone, ethyl acetoacetate: one-pot FeCl₃-catalyzed Mannich reaction // *Synth. Commun.*— 2014.— Vol.44.— Pp.2715-273.
14. Saleh A., Abu-Safieh K.A., Salameh B.A. A concise route to 4-aminomethylpyrazoles and 4-aminomethylisoxazoles from acetylacetone-derived hexahydropyrimidines under mild conditions // *Chem. papers.*— 2015.— Vol.69, №5.— Pp.729-736.
15. Mukhopadhyay C., Rana S., Butcher R.J. FeCl₃ catalysed two consecutive aminomethylation at the α-position of the β-dicarbonyl compounds: an easy access to hexahydropyrimidines and its spiro analogues // *Tetrahedron Lett.*— 2011.— №52.— Pp.4153-4157.
16. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some N-substituted α-amino acid derivatives containing a hexahydropyrimidine moiety // *Med. Chem. Res.*— 2017.— Vol.26, №5.— Pp. 900-908.
17. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α-aminoacids. // *Arkivoc.*— 2017.— IV.— Pp.222-235.
18. Jadhav H.S., Talawar M.B., Sivabalan R., Dhavale D.D., Asthana S.N., Krishnamurthy V.N. Synthesis, characterization and thermolysis of polynitrohexahydropyrimidines: Potential high energy materials // *Indian J. Engineering & Materials Sci.*— 2006.— Vol.13.— Pp.80-86.
19. Шакиров Р.Р., Докичев Т.В., Биглова Р.З., Власова Н.М., Байбулатова Н.З., Талипов Р.Ф. Метилловые эфиры нитроуксусной и 3-нитропропионовой кислот в синтезе гексагидропиримидинов и пиперидинов // *Химия гетероцикл. соединений.*— 2008.— №1.— С.53-60.
20. Шакиров Р.Р., Власова Л.И., Шишкин Д.В., Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Семеско Д.Г., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Взаимодействие 5-нитропентан-2-она и метиловых эфиров 4-нитробутановых кислот с метиламином и формальдегидом в условиях реакции Манниха // *Изв. АН, Сер. хим.*— 2005.— №7.— С.1687-1693.
8. Horvath D. [A virtual screening approach applied to the search for trypanothione reductase inhibitors]. *J. Med. Chem.*, 1997, vol.40, pp.2412-2423. doi: 10.1021/jm9603781.
9. Holzgrabe U., Brandt W. [Mechanism of action of the diazabicyclononanone-type kappa-agonists]. *J. Med. Chem.*, 2003, vol.46, no.8, pp.1383-1389. doi: 10.1021/jm0210360.
10. Yarmukhamedov N.N., Karachurina L.T., Khisamutdinova R.Yu., Zarudij F.S., Baibulatova N.Z., Dzhahangirov F.N., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V., Yunusov M.S., Nefedov O.M. *Gidrokhlord N-(beta-gidroksietil)tsitizina, proyavlyayuschii antiaritmicheskuyu aktivnost'* [N-(beta-hydroxyethyl) cytisine hydrochloride, exhibiting antiarrhythmic activity]. Patent RF, no. 2228179, 2004.
11. Drandarov K., Guggisberg A., Hesse M. [Macrocylic spermine alkaloids from verbasum: the (E/Z)-isomeric pairs (–)-(S)-verbasitrine/(–)-(S)-isoverbasitrine and (+)-(S)-verbamitrine/(+)-(S)-isoverbamitrine: isolation, structure elucidation, and synthesis]. *Helv. Chim. Acta*, 1999, vol.82, pp.229-237. doi: 10.1002/(SICI)1522-2675(19990210)82:2<229::AID-HLCA229>3.0.CO;2-H.
12. Latypova D.R., Badamshin A.G., Lobov A.N., Dokichev V.A. [Reaction of ethyl acetoacetate with formaldehyde and primary amines]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2013, vol.49, no.6, pp.843-848. doi: 10.1134/S1070428013060079.
13. Saleh A., Morton M., D'Angelo J. [Synthesis of 1,3-disubstituted hexahydropyrimidine derivatives from dibenzoylmethane, acetylacetone, ethyl acetoacetate: one-pot FeCl₃-catalyzed Mannich reaction]. *Synth. Commun.*, 2014, vol.44, pp.2715-2723. doi: 10.1080/00397911.2014.916302.
14. Saleh A., Abu-Safieh K.A., Salameh B.A. A concise route to 4-aminomethylpyrazoles and 4-aminomethylisoxazoles from acetylacetone-derived hexahydropyrimidines under mild conditions. *Chem. Papers*, 2015, vol. 69, no. 5, pp. 729-736. doi: 10.1515/chempap-2015-0018.
15. Mukhopadhyay C., Rana S., Butcher R.J. FeCl₃ catalysed two consecutive aminomethylation at the α-position of the β-dicarbonyl compounds: an easy access to hexahydropyrimidines and its spiro analogues. *Tetrahedron Lett.* 2011, vol. 52, pp. 4153-4157. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.05.144.
16. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. [Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some N-substituted α-amino acid derivatives containing a hexahydropyrimidine moiety]. *Med. Chem. Res.*, 2017, vol.26, no.5, pp.900-908. doi: 10.1007/s00044-017-1802-4.
17. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural α-aminoacids. *Arkivoc*, 2017, vol.IV, pp.222-235. doi: 10.24820/ark.5550190.p010.003
18. Jadhav H.S., Talawar M.B., Sivabalan R., Dhavale D.D., Asthana S.N., Krishnamurthy V.N. [Synthesis, characterization and thermolysis of polynitrohexahydropyrimidines: Potential high

21. Шакиров Р.Р., Ярмухамедов Н.Н., Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Карачурина Л.Т., Басченко Н.Ж. Синтез и антиаритмическая активность метилового эфира 1,3-диметил-5-нитро-5-(гексапиримидинил)пропионовой кислоты // Хим.-фарм. журн.— 2006.— Т.40, №1.— С.29-30.
22. Латыпова Д.Р., Байбулатова Н.З., Докичев В.А. О синтезе тетраазамакроциклических соединений, содержащих нитрогексагидропиримидиновые фрагменты // Докл. АН.— 2010.— Т.433, №4.— С.491-495.
23. Janati F., Heravi M.M., Mirshokraie A. Superparamagnetic iron oxide as an efficient catalyst for the one-pot, solvent-free synthesis of 5,5-disubstituted hexahydropyrimidines and their spiro analogues // *Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry*.— 2013.— Vol.25.— Pp.881-883.
24. Neochoritis C., Eleftheriadis N., Tsiantou A., Stephanidou-Stephanatou J., Tsoleridis C. One-pot DBU-promoted synthesis of hydroacridinones and spirohexahydropyrimidines // *Synlett*.— 2013.— Vol.24.— Pp.2768-2772.
25. Wei H.L., Yan Z.Y., Niu Y.N., Li G.Q., Liang Y.M. New light on an old story: facile and efficient synthesis of 1,3-diaryl-5-spirohexahydrohyrimidines via a six-molecule, three-component mannich-type reaction // *J. Org. Chem.*— 2007.— Vol.72, №22.— Pp. 8600-8603.
26. Heravi M., Sadjadi S., Sadjadi S., Oskooie H.A., Shoar R.H., Bamoharram F.F. Supported preyssler nanoparticles in synthesis of 1,3-diaryl-5-spirohexahydropyrimidines // *J. Chin. Chem. Soc.*— 2009.— Vol.56, №2.— Pp.246-250.
27. Arya K., Rawat D.S. Proline confined FAU zeolite: heterogeneous hybrid catalyst for synthesis of spiroheterocycles via Mannich type reaction // *J. Mol. Catal. A: Chem.*— 2006.— Vol.258.— Pp.133-138.
28. Dandia A., Jain A.K., Sharma S. Indium triflate catalyzed one-pot multicomponent synthesis of spiro-hexahydropyrimidines explained by multiple covalent bond formation // *Tetrahedron Lett.*— 2012.— №53.— Pp.5270-5274.
29. Jagodzinski T., Westerlich S. Facile and efficient synthesis of 4'-thioxo-1',3,3',4,4',6'-hexahydro-1H,2'H-spiro(naphthalene-2,5'-pyrimidin)-1-ones in a three-component Mannich-type reaction // *Arkivoc.*— V.III.— 2013.— Pp.294-303.
30. Haridas V., Sadanandan S., Sharma Y.K., Chinthalapalli S., Shandilya A. Bispidine as a secondary structure nucleator in peptides // *Tetrahedron Letters*.— 2012.— Vol.53, №6.— Pp.623-626.
31. Haridas V., Sadanandan S., Gopalakrishna M.V.S., Bijesh M.B., Verma R.P., Chinthalapalli S., Shandilya A. Bispidine as a helix inducing scaffold: examples of helically folded linear peptides // *Chem. Commun.*— 2013.— Vol.49.— Pp.10980-10982.
32. Cui H., Goddard R., Porschke K.-R. Synthesis and coordination chemistry of N,N'-diallylbispidine // *Organometallics*.— 2011.— Vol.30, №22.— Pp.6241-6252.
19. Shakirov R.R., Dokichev T.V., Biglova R.Z., Vlasova N.M., Baibulatova N.Z., Talipov R.F. Methyl nitroacetate and 3-nitropropionate in the synthesis of hexahydropyrimidines and piperidines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, vol.44, no. 1, pp. 43-49. doi: 10.1007/s10593-008-0011-y.
20. Shakirov R.R., Vlasova L.I., Shishkin D.V., Yarmukhamedov N.N., Baybulatova N.Z., Semesko D.G., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V. [Reaction of γ -nitroketones and methyl 4-nitrobutanoates with formaldehyde and primary amines]. *Russ. Chem. Bull.*, 2005, vol.54, no.7, pp.1737-1743. doi.org/10.1007/s11172-006-0031-7.
21. Shakirov R.R., Yarmukhamedov N.N., Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Khisamutdinova R.Yu., Gabdrakhmanova S.F., Karachurina L.T., Baschenko N.Zh. [Synthesis and antiarrhythmic activity of (1,3-dimethyl-5-nitro-5-hexahydropyrimidinyl)-propionic acid methyl ester]. *Pharm. Chem. J.*, 2006, vol.40, no.1, pp.29-31. doi.org/10.1007/s11094-006-0051-5.
22. Latypova D.R., Baibulatova N.Z., Dokichev V.A. [On the synthesis of tetraazamacrocyclic compounds containing nitrohexahydropyrimidine fragment]. *Doklady Chemistry*, 2010, vol.433, pp.202-206. doi.org/10.1134/S0012500810080045.
23. Janati F., Heravi M.M., Mirshokraie A. [Superparamagnetic iron oxide as an efficient catalyst for the one-pot, solvent-free synthesis of 5,5-disubstituted hexahydropyrimidines and their spiro analogues]. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry*, 2013, vol.25, pp.881-883. doi: 10.1155/2013/214617.
24. Neochoritis C., Eleftheriadis N., Tsiantou A., Stephanidou-Stephanatou J., Tsoleridis C. [One-pot DBU-promoted synthesis of hydroacridinones and spirohexahydropyrimidines]. *Synlett*, 2013, vol.24, pp.2768-2772. doi: 10.1055/s-0033-1339922.
25. Wei H.L., Yan Z.Y., Niu Y.N., Li G.Q., Liang Y.M. [New light on an old story: facile and efficient synthesis of 1,3-diaryl-5-spirohexahydrohyrimidines via a six-molecule, three-component mannich-type reaction]. *J. Org. Chem.*, 2007, vol.72, no.22, pp.8600-8603. doi: 10.1021/jo7016235.
26. Heravi M., Sadjadi S., Sadjadi S., Oskooie H.A., Shoar R.H., Bamoharram F.F. [Supported preyssler nanoparticles in synthesis of 1,3-diaryl-5-spirohexahydropyrimidines]. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2009, vol.56, no.2, pp.246-250. doi: 10.1002/jccs.200900035.
27. Arya K., Rajesh U. Ch., Rawat D.S. [Proline confined FAU zeolite: heterogeneous hybrid catalyst for synthesis of spiroheterocycles via Mannich type reaction]. *Green Chem.*, 2012, vol.14, pp.3344-3351. doi:10.1039/C2GC35822K.
28. Dandia A., Jain A.K., Sharma S. [Indium triflate catalyzed one-pot multicomponent synthesis of spiro-hexahydropyrimidines explained by multiple covalent bond formation]. *Tetrahedron Lett.*, 2012, vol.53, pp.5270-5274. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.07.079

33. Comba P., Morgen M., Wadepohl H. Tuning of the properties of transition-metal bispidine complexes by variation of the basicity of the aromatic donor groups // *Inorg. Chem.*— 2013.— Vol.52, №11.— Pp.6481-6501.
34. Liu J., Yang Zh., Wang Z., Wang F., Chen X., Liu X., Feng X., Su Z., Hu C. Asymmetric Direct Aldol Reaction of Functionalized Ketones Catalyzed by Amine Organocatalysts Based on Bispidine // *J. Am. Chem. Soc.*— 2008.— Vol.130.— Pp.5654-5655.
35. Cui H., Goddard R., Porschke K.-R. Degradation of dichloromethane by bispidine // *J. Phys. Org. Chem.*— 2012.— Vol.25, №10.— Pp. 814-827.
36. Ярмухамедов Н.Н. Синтез 3-аза- и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов и их антиаритмическая активность: Дис. канд. хим. наук.— Уфа: ИОХ УНЦ РАН, 2002.— 102 с.
37. Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Хакимова Т.В., Спирихин Л.В., Томилов Ю.В., Юнусов М.С. Одностадийный синтез замещенных 3,5-динитропиперидинов и 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов из 1,3-динитропропанов // *Изв. АН, Сер. хим.*— 2005.— №2.— С.405-411.
38. Xu F., Corley E., Murry J.A., Tschaen D.M. Highly selective cascade couplings for the syntheses of functionalized piperidinones and bispidines // *Org. Lett.*— 2007.— Vol.9, №14.— P. 1410-1418.
39. Латыпова Д.Р., Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Докичев В.А. Синтез неприродных аминокислот, содержащих 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент // *Химия гетероцикл. соединений.*— 2008.— №8.— С.1236-1245.
40. Латыпова Д.Р., Байбулатова Н.З., Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И., Докичев В.А. Комплексообразование ионов меди(II) и палладия(II) с L,L-3,7-ди[2-(4-гидроксифенил)-1-(метоксикарбонил)этил]-1,5-ди(этоксикарбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном // *Журн. неорган. химии.* - 2011. - Т. 56, №6. - С.1040-1043.
41. Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Новиков Р.А., Томилов Ю.В., Докичев В.А. Синтез хиральных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов, содержащих (R)-аминокислотный фрагмент // *Изв. АН, Сер. хим.*— 2015.— №11.— С.2731-2736.
42. Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Взаимодействие серосодержащих СН-кислот с формальдегидом и первичными аминами по типу реакции Манниха. // *Изв. АН, Сер. хим.*— 2012.— №11.— С.2112-2115.
43. Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Латыпова Д.Р., Юнусов М.С., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Синтез 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксидов. // *Изв. АН, Сер. хим.*— 2005.— №2.— С.469-470.
44. Власова Л.И. Синтез бициклических производных пиперидина: Дис. канд. хим. н.— Уфа: ИОХ УНЦ РАН, 2007.— 116 с.
45. Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Грабовский С.А., Хаука М., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Молекулярная структура 3,7-диметил-9-тиа-3,7-
29. Jagodzinski T., Westerlich S. [Facile and efficient synthesis of 4'-thioxo-1',3,3',4,4',6'-hexahydro-1H,2'H-spiro(naphthalene-2,5'-pyrimidin)-1-ones in a three-component Mannich-type reaction]. *Arkivoc.*, 2013, vol.III, pp.294-303. doi: 10.3998/ark.5550190.p007.912.
30. Haridas V., Sadanandan S., Sharma Y.K., Chinthalapalli S., Shandilya A. [Bispidine as a secondary structure nucleator in peptides]. *Tetrahedron Lett.*, 2012, vol.53, no.6, pp.623-626. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.11.112.
31. Haridas V., Sadanandan S., Gopalakrishna M.V.S., Bijesh M.B., Verma R.P., Chinthalapalli S., Shandilya A. [Bispidine as a helix inducing scaffold: examples of helically folded linear peptides]. *Chem. Commun.*, 2013, vol.49, pp.10980-10982. doi:10.1039/C3CC45649H
32. Cui H., Goddard R., Porschke K.-R. [Synthesis and coordination chemistry of N,N-diallylbispidine]. *Organometallics*, 2011, vol.30, no.22, pp.6241-6252. doi: 10.1021/om200824c.
33. Comba P., Morgen M., Wadepohl H. [Tuning of the properties of transition-metal bispidine complexes by variation of the basicity of the aromatic donor groups]. *Inorg. Chem.*, 2013, vol.52, no.11, pp. 6481-6501. doi: 10.1021/ic4004214.
34. Liu J., Yang Zh., Wang Z., Wang F., Chen X., Liu X., Feng X., Su Z., Hu C. [Asymmetric direct aldol reaction of functionalized ketones catalyzed by amine organocatalysts based on bispidine]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, vol.130, pp.5654-5655. doi: 10.1021/ja800839w.
35. Cui H., Goddard R., Porschke K.-R. Degradation of dichloromethane by bispidine. *J. Phys. Org. Chem.*, 2012, vol. 25, no. 10, pp. 814-827. doi: 10.1002/poc.2909.
36. Yarmukhamedov N.N. *Sintez 3-aza- i 3,7-diazabitsiklo[3.3.1]nonanov i ih antiaritmicheskaya aktivnost'. Diss. kand. khim. nauk* [Synthesis of 3-aza- and 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonanes and their antiarrhythmic activity. Dr. chem. sci. diss.]. Ufa, 2002. 102 p.
37. Yarmukhamedov N.N., Baibulatova N.Z., Dokichev V.A., Khakimova T.V., Spirikhin L.V., Tomilov Yu.V., Yunusov M.S. [One-step synthesis of substituted 3,5-dinitropiperidines and 1,5-dinitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes from 1,3-dinitropropanes]. *Russ. Chem. Bull.*, 2005, vol.54, no.2, pp.414-420. doi: 10.1007/s11172-005-0265-9
38. Xu F., Corley E., Murry J.A., Tschaen D.M. [Highly selective cascade couplings for the syntheses of functionalized piperidinones and bispidines]. *Org. Lett.*, 2007, vol.9, no.14, pp.2669-2672. doi: 10.1021/ol070909n
39. Latypova D.R., Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Dokichev V.A. [Synthesis of unnatural amino acids containing the 3,7-diazabicyclo[3.3.1] nonane unit]. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, vol.44, pp.996-1002. doi: 10.1007/s10593-008-0146-x
40. Latypova D.R., Baibulatova N.Z., Khisamutdinov R.A., Murinov Yu.I., Dokichev V.A. [Complex formation of copper(II) and

- диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксида // Журн. структур. химии.— 2013.— Т.54, №2.— С. 402-404.
46. Toom L., Kutt A., Kaljurand I., Leito I., Ottosson H., Grennberg H., Gogoll A. Substituent effects on the basicity of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes // *J. Org. Chem.*— 2006.— V.71, №19.— Pp.7155-7164.
 47. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. A double Mannich-type reaction in the 1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-thiolate series: A convenient approach to functionalized 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // *Monatshefte fur Chemie.*— 2007.— V.138.— Pp.489-494.
 48. Lesma G., Danieli B., Passarella D., Sacchetti A., Silvani A. Chiral amino-amides as solution phase and immobilized ligands for the catalytic asymmetric alkylation of aromatic aldehydes // *Letters in Organic Chemistry.*— 2006.— V.3.— Pp.430-436.
 49. Lesma G., Cattenati C., Pilati T., Sacchetti A., Silvani A. Enantioselective copper - catalyzed cyclopropanation of styrene by means of chiral bispidine ligands// *Tetrahedron Asymmetry.*— 2007.— V.18.— Pp.659-663.
 50. Латыпова Д.Р. Синтез азотистых гетероциклов, содержащих аминокислотный фрагмент: Дис. канд. хим. н.— Уфа: ИОХ УНЦ РАН, 2009.— 121 с.
 - palladium(II) with L,L-3,7-bis[2-(4-hydroxyphenyl)-1-(methoxycarbonyl)ethyl]-1,5-di(ethoxycarbonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one]. *Rus. J. Inorg. Chem.*, 2011, vol.56, no.6, pp.981-985. doi: 10.1134/S0036023611060155
 41. Vlasova, L.I., Baibulatova, N.Z., Novikov, R.A., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. [Synthesis of chiral 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones containing (R)-amino acid fragments]. *Russ. Chem. Bull.*, 2015, vol.64, no.11, pp.2731-2736. doi.org/10.1007/s11172-015-1215-9
 42. Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V. [The Mannich-type interaction of sulfur-containing CH acids with formaldehyde and primary amines]. *Russ. Chem. Bull.*, 2012, vol.61, no.11, pp.2129-2132. doi: 10.1007/s11172-012-0298-9
 43. Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Latypova D.R., Yunusov M.S., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V. [Synthesis of 9-thia-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane 9,9-dioxides]. *Russ. Chem. Bull.*, 2005, vol.54, no.2, pp.479-480. doi: 10.1007/s11172-005-0283-7
 44. Vlasova L.I. *Sintez biciklicheskih proizvodnykh piperidina. Diss. kand. khim. nauk* [Synthesis of bicyclic piperidine derivatives. Dr. chem. sci. diss.]. Ufa, 2007, 116 p.
 45. Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Grabovski S.A., Haukka M., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V. [Molecular structure of 3,7-dimethyl-9-thia-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9,9-dioxide]. *J. Struct. Chem.*, 2013, vol.54, pp.465-467. doi: 10.1134/S0022476613020297
 46. Toom L., Kutt A., Kaljurand I., Leito I., Ottosson H., Grennberg H., Gogoll A. [Substituent effects on the basicity of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes]. *J. Org. Chem.*, 2006, vol.71, no.19, pp.7155-7164. doi: 10.1021/jo0604991
 47. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. [A double Mannich-type reaction in the 1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-thiolate series: A convenient approach to functionalized 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives]. *Monatsh. Chem.*, 2007, vol.138, pp.489-494. doi: 10.1007/s00706-007-0620-7
 48. Silvani A., Sacchetti A., Danieli B., Passarella D., Lesma G. [Chiral amino-amides as solution phase and immobilized ligands for the catalytic asymmetric alkylation of aromatic aldehydes]. *Letters in Organic Chemistry*, 2006, vol.3, pp.430-436. doi: 10.2174/157017806777828529
 49. Lesma G., Cattenati C., Pilati T., Sacchetti A., Silvani A. [Enantioselective copper – catalyzed cyclopropanation of styrene by means of chiral bispidine ligands]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2007, vol.18, pp.659-663. doi: 10.1016/j.tetasy.2007.02.024
 50. Latypova D.R. *Sintez azotistyykh geterotsiklov, soderzhaschikh aminokislotnyy fragment. Diss. kand. khim. nauk* [Synthesis of nitrogen heterocycles containing an amino acid fragment. Dr. chem. sci. diss.]. Ufa, 2009, 121 p.