

УДК 547.56.563.364

DOI: 10.15372/ChUR2021317

Биологически активные производные норборнена: синтез бицикло[2.2.1]гептеновых оснований Манниха

Г. Э. ГАДЖИЕВА

*Институт нефтехимических процессов им. Ю. Г. Мамедалиева НАН Азербайджана,
Баку (Азербайджан)**E-mail: gulsum.mete@mail.ru*

(Поступила 23.10.20; после доработки 25.12.20)

Аннотация

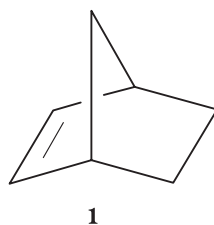
Представлен обзор научной литературы и результаты экспериментов в области синтеза и исследования биологически активных свойств функционально замещенных производных норборнена. Показано наличие высокой антибактериальной, антифунгальной и антисептической активности различных производных бицикло[2.2.1]гептена, что объясняется присутствием в молекуле фармакофорного конформационного жесткого каркаса норборненового фрагмента, а также его насыщенного аналога. Осуществлен синтез норборненсодержащих оснований Манниха на основе одnoreакторной трехкомпонентной реакции аминометилирования с участием норборненилметанола, формальдегида и вторичных аминов. Отмечается, что норборненилметанол, предварительно синтезированный по реакции диенового синтеза с использованием циклопентадиена и аллилового спирта, впервые выступал в качестве спиртовой компоненты в реакции Манниха. Синтезированные норборненсодержащие основания Манниха испытаны в качестве антимикробных и антифунгальных препаратов в отношении различных микроорганизмов. Установлено, что синтезированные соединения проявляют высокую антимикробную активность в отношении грамположительных (золотистый стафилококк), грамотрицательных (кишечная палочка, синегнойная палочка) бактерий, а также антифунгальную активность в отношении грибов рода *Candida*. Определены их минимальная ингибирующая и минимальная бактерицидная концентрации по отношению к некоторым вышеуказанным микроорганизмам. Осуществлена сравнительная характеристика антимикробных свойств синтезированных норборненсодержащих оснований Манниха с известными широко используемыми в медицинской практике контрольными препаратами (карболовая кислота, риванол, фурацилин, хлорамин). Показано, что полученные соединения обладают более высокой биологической активностью, чем контрольные препараты.

Ключевые слова: норборненсодержащие производные, биологическая активность, основания Манниха, лекарственные препараты

ВВЕДЕНИЕ

Норборнен (бицикло[2.2.1]гептен) **1** представляет собой бициклический олефин, обладающий высоким циклическим конформационным напряжением, вследствие чего его двойная связь очень реакционноспособна.

Области применения производных норборнена многообразны. Следует отметить их наличие в составе огромного числа природных соедине-

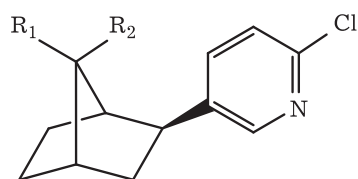


ний и целого ряда лекарственных препаратов, обнаруживающих антитромботические, анти-

склеротические, антиишемические и другие свойства. Представители норборненового ряда отличаются высокой антимикробной и антифунгальной активностью. В настоящей статье представлен обзор литературных данных в области синтеза и изучения биологической активности производных норборнена, а также результаты собственных исследований автора.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НОРБОРНЕН(АН)ОВОГО РЯДА

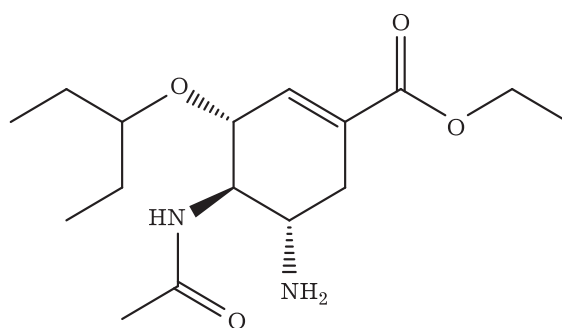
В работе [1] разработаны методики синтеза экзо-(2'-хлор-5-пиридинил)-7-(эндо- и экзо-)аминобицикло[2.2.1]гептанов **2**, **3**. Оценивали связывание полученных соединений с $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 7$ никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR), исследовали фармакологическую активность синтезированных соединений у лабораторных мышей в тестах отдергивания хвоста и горячей пластины, а также в тестах на гипотермию и двигательную активность. Было показано, что соединения **2**, **3** способны связываться с $\alpha 4\beta 2$ nAChR аналогично (-)-никотину и являются агонистами nAChR во всех четырех тестах на мышах.



2, 3

2: $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{H}$
3: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NH}_2$

Сообщается о синтезе аналогов противовирусного препарата осельтамивира (Тамифлю) **4**, относящегося к группе ингибиторов нейраминидазы на основе производных азабицикло[2.2.1]гептена [2].

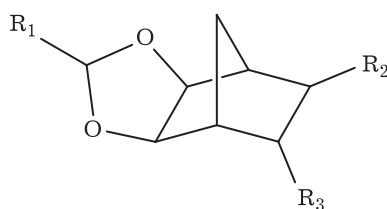


4

Авторы отмечают, что на первой стадии при температуре 15–30 °С протекает реакция Дильса-Альдера с участием алкилпирролов и замещенных дисульфонилов с образованием производных азабицикло[2.2.1]гептена по схеме 1.

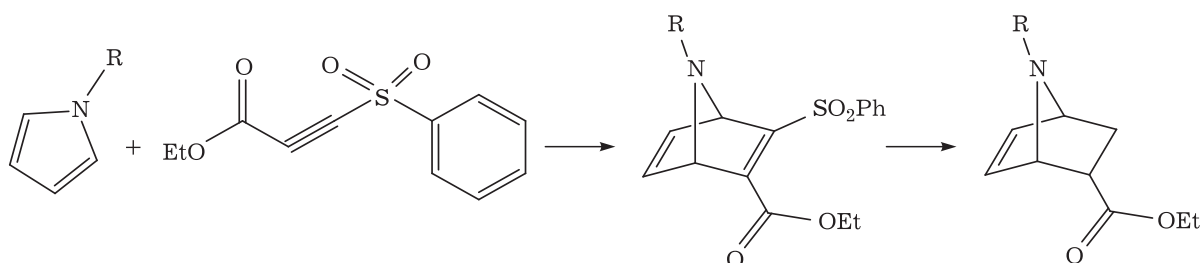
На второй стадии при температуре -5...+10 °С полученный аддукт восстанавливается с образованием целевого продукта по схеме 2.

В патенте [3] соединения диоксолана норборнена (норборнана) рассматриваются в качестве антимикробных агентов для лечения и профилактики инфекции микроорганизмов млекопитающих. Предложенные соединения **5** включают гидрофобный фрагмент R_1 , способный взаимодействовать с клеточной мембраной микроорганизма, и связующие фрагменты R_2 и R_3 , способные связываться с анионной группой субстратов.



5

$R_1 = \text{C}_7\text{H}_{15}$, BrC_6H_4 (гидрофобный фрагмент);
 $R_2 = R_3 = -\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_3\text{Cl}$ (связующий фрагмент)



$R = \text{Woc}$ (трет-бутоксикарбонильная группа)

Схема 1. Синтез производных азабицикло[2.2.1]гептена на основе алкилпирролов и замещенных дисульфонилов.

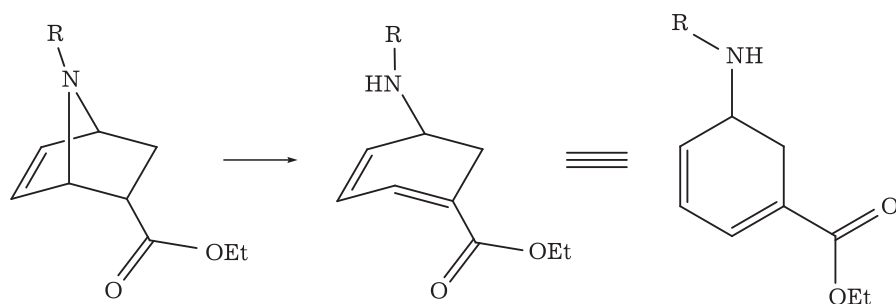
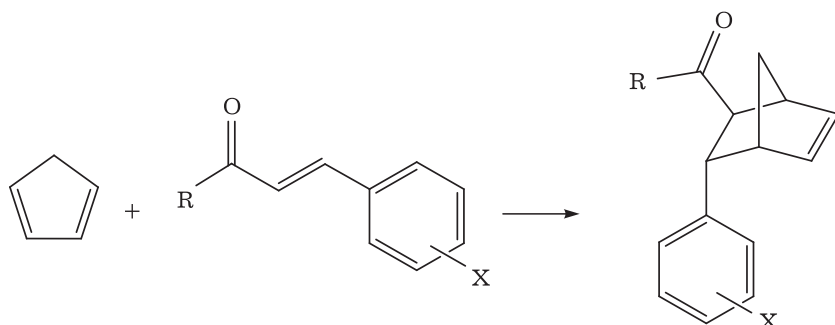


Схема 2.



R = 2-нафтил; X = H

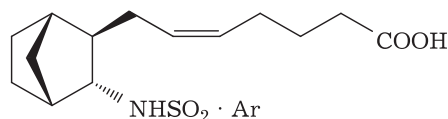
Схема 3. Синтез арилбицикло[2.2.1]гептен-2-илметанонов на основе диеновой конденсации циклопентадиена и арилхалконов.

В работе [4] осуществлена каталитическая реакция (4 + 2)-циклоприсоединения с участием циклопентадиена и арилхалконов в среде этанола для синтеза производных арилбицикло[2.2.1]-гептенилметанонов и изучена их антимикробная, антиоксидантная и антифидантная (инсектициды растительного происхождения) активность (схема 3).

Антимикробная и антиоксидантная активность синтезированных соединений оценивалась в отношении *Escherichia coli* (кишечная палочка), *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Enterococcus faecalis*. Показано, что полученные соединения проявляли максимальную противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, *Penicillium sp.* и *Aspergillus niger*, а также антифидантную активность в отношении насекомых личинок 4-го возраста *Achoea janata* L.

В работе [5] новые антагонисты рецепторов простагландина D2 (PGD2) синтезированы как потенциально новый класс противоаллергических агентов, имеющих бицикло[2.2.1]гептановую кольцевую систему с сульфонамидными группами. Некоторые из них обладают высокой активностью как антагонисты рецептора PGD2 и значительно меньшей активностью как анта-

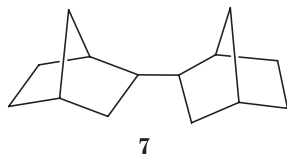
гонисты рецепторов TXA2 и PGI2. Данные соединения **6** при пероральном приеме резко подавляют различные аллергические воспалительные реакции (например, такие как повышенная проницаемость сосудов), наблюдаемые при аллергическом рините, конъюнктивите и астме. Показано, что синтезированные авторами антагонисты рецепторов PGD2 имеют потенциально большое клиническое значение и экспериментально подтверждают важную роль PGD2 в патогенезе аллергических заболеваний.



6

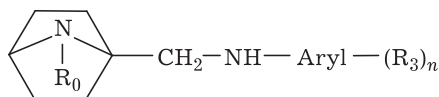
Токсическое действие напряженного углеводородного 2,2'-бис-(бицикло[2.2.1]гептана) (ВВН) **7** изучено с использованием люкс-биосенсоров цельноклеточных бактерий на основе клеток *E. coli*, в которых гены люциферазы транскрипционно слиты со стресс-индуцируемыми промоторами. Было показано, что ВВН оказывает генотоксическое действие, вызывая бактериальный SOS-ответ, однако никакого алкилирующего эффекта не обнаружено. Помимо по-

вреждения ДНК, выявлено окислительное действие, вызывающее реакцию регулонов OxyR/S и SoxR/S. Наиболее чувствительным к ВВН был *E. coli* pSoxS-lux, реагирующий на появление в клетке супероксидных анион-радикалов. Предполагается, что окисление ВВН приводит к образованию активных форм кислорода, которые вносят основной вклад в генотоксичность этого вещества [6].



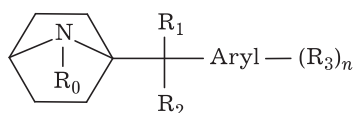
7

В патенте [7] описан синтез замещенных 7-азабицикло[2.2.1]гептильных **8**, **9** производных, обладающих биологической активностью. Обсуждены возможности их применения в качестве лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения).



8

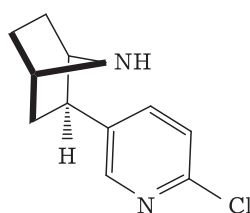
или



9

$R_0 = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$, нафтилметил, алкенил $\text{C}_3\text{-C}_4$, алкил $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OH}$, оксо- или имино-группа;
 $R_3 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CN}$ и др.; $n = 0, 1, 2$

Показано, что синтезированные соединения являются аналогами известного обезболивающего препарата эпибатидина **10**:



10

Биологическая активность спиртовых и эпоксидных групп в составе бициклических норборненов (норборнанов) исследована с точки зрения антибиотических и токсических эффектов на клеточном уровне [8]. В этой работе, используя доступные исходные материалы и мягкие условия реакции, предложен новый эффективный подход к синтезу ряда функционализированных бициклических норборненов (норборнанов) для различных биологических приложений (схема 4).

В работе [9] получены новые производные норборнена, содержащие тиопиран[2,3-d]тиазольный фрагмент и способные выполнять функции скаффолдов (клеточных матриц) в биомедицине. Так, например, 4-арилиден-4-тиазолидинтионы реагируют с дидициклопентадиеном или норборнадиеном с образованием новых производных норборнана (схема 5).

В работе [10] на основе циклопентадиена по реакции диенового синтеза с различными диенофилами, в частности фумаронитрилом и фумаровой кислотой, синтезированы норборненсодержащие интермедиаты, которые путем последовательных реакций трансформировались в новые имидазолиновые производные норборнена (схема 6). Изучена их антимикробная активность.

Представлены различные варианты для стереоселективного синтеза производных норборнена и норборнана, а также рассмотрены области их применения [11]. Отмечено, что многие

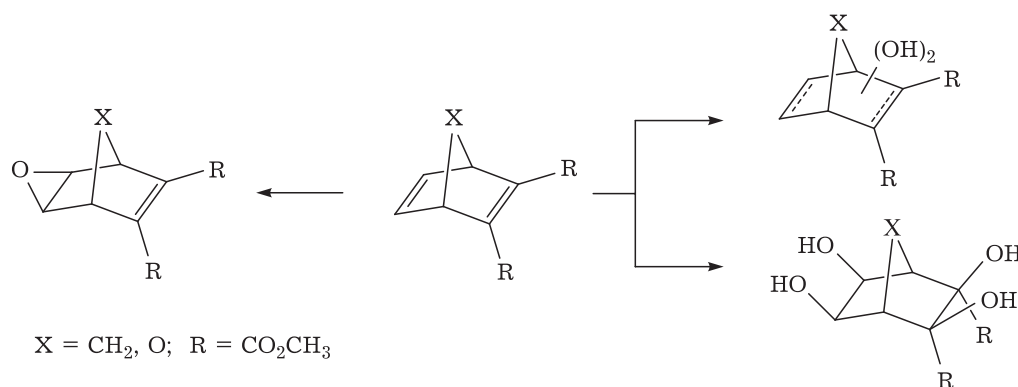


Схема 4. Синтез ряда функционализированных производных норборнена (норборнана).

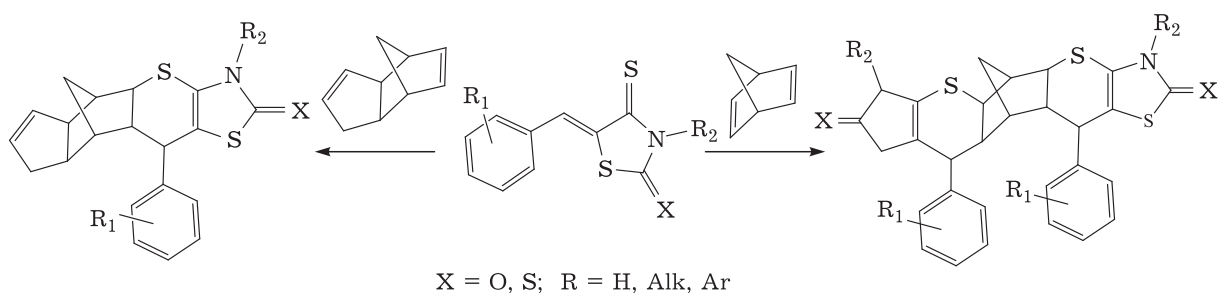
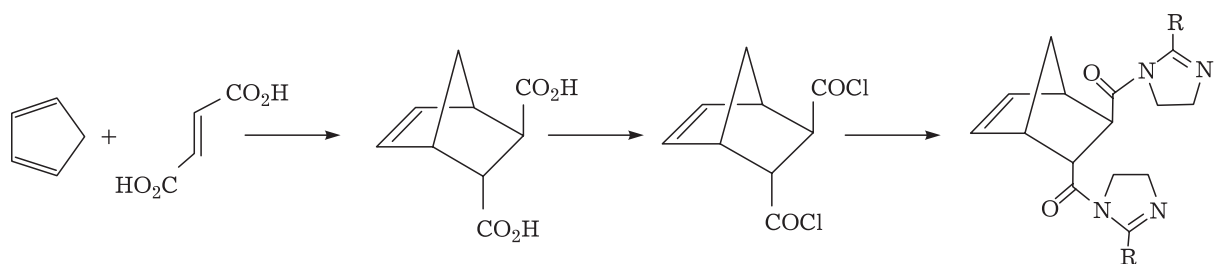


Схема 5. Синтез новых производных норборнана на основе реакции 4-арилиден-4-тиазолидинтионов с дидицклопентадиеном и норборнадиеном.



R = 3-тиенил, 3-хлорфенил

Схема 6. Последовательный синтез новых имидазолиновых производных норборнана.

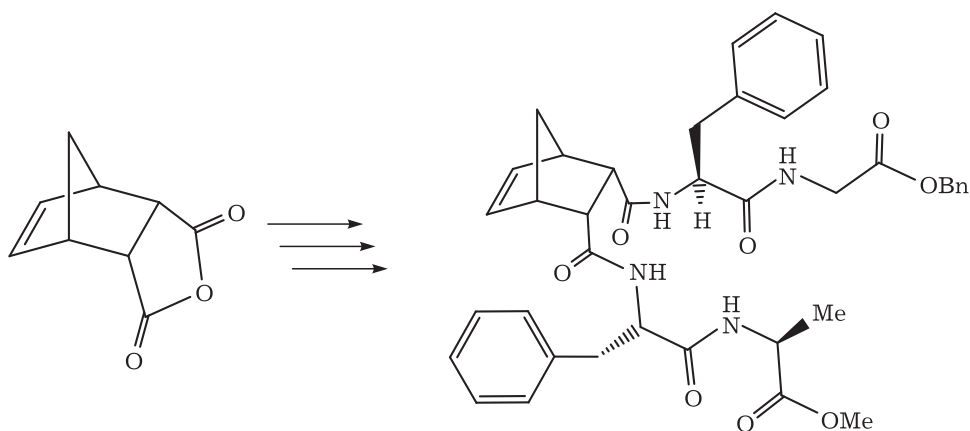


Схема 7. Последовательный синтез несимметричных двухспиральных норборненсодержащих пептидных структур.

из этих соединений обладают биологической активностью.

В работе [12] осуществлен синтез и проведено ЯМР-исследование тетрациклических азетидинов, сконденсированных с норборнановыми (норборненовыми) фрагментами, а также показано наличие высокой биологической активности этих соединений.

Представлен общий и эффективный подход к синтезу несимметричных двухспиральных пептидных структур на основе исходного бензильного моноэфира *эндо-цис*-(2*S*,3*R*)-норборнендикарбоновой кислоты [13]. Отмечено, что в этих

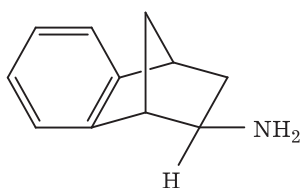
структурах пептидные цепи ориентированы параллельно друг другу и предложенный метод легкодоступен для получения ряда аминокислот и пептидов (схема 7).

В другой работе этих авторов [14] сообщается о миметиках – биологических или синтетических веществах, вызывающих стимуляцию адренергических рецепторов и оказывающих значительное влияние на основные функции организма. Авторы провели синтез и исследование структуры несимметричных β -адреномиметиков, содержащих норборнен/норборнановые фрагменты.

Описан синтез различных норборненилмочевин на основе соответствующих аминов, обладающих высокой фунгицидной активностью [15]. Показано, что эти новые соединения содержат в своем составе структуры трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декана (изокамфенилана), камфенилана, *экзо*- и *эндо*-диметилнорборнана и бицикло[2.2.2]октана. Сообщается их высокая активность в отношении фитопатогенных грибов.

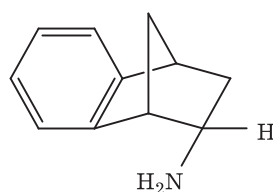
Отмечается, что производные норборнан-2-карбоновой кислоты являются ингибиторами вируса иммунодефицита человека и могут быть использованы в вирусологии [16]. Группа из восьми структурно модифицированных аналогов норборнана [17], отобранных по растворимости в воде, протестирована с целью выявления цитотоксических свойств с использованием модифицированного МТТ-теста (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток). В качестве экспериментальной модельной системы использовали четыре линии опухолевых клеток, три гематологические и гепатоцеллюлярную. Показано, что некоторые аналоги проявляли противоопухолевый эффект, который оказался тканеспецифичным. Цитотоксический эффект, скорее всего, обусловлен природой боковых цепей, а не основной бициклической норборнановой структурой молекулы. Эти результаты не только обеспечивают основу для синтеза производных с эффективной противоопухолевой активностью, но также дают некоторое представление о молекулярной мишени этих соединений.

В работе [18] изучено влияние *эндо*- и *экзо*-2-аминобензонорборнена **11** и **12** на отток норэпинефрина из изолированного перфузированного предсердия кролика.



эндо-2-аминобензонорборнен

11



экзо-2-аминобензонорборнен

12

Эти соединения представляют собой конформационно жесткие аналоги амфетамина, что позволяет их использовать для изучения стереохимических требований к амфетаминоподобной активности. Обнаружено, что *экзо*-изомер вызывает ускорение оттока ранее накопленного 3H-норэпинефрина из обработанных паргилином предсердий кроликов, которых предварительно лечили резерпином или *dl*-альфа-метилтриптозином (альфа-МТ). В отличие от *экзо*-изомера, для *эндо*-изомера не установлено указанного эффекта для кроликов, которых предварительно лечили альфа-МТ.

Разработка и синтез конформационно затрудненных аналогов α -аминокислот являются наиболее часто используемой стратегией в исследованиях медицинской химии. В статье [19] показан рациональный подход к синтезу и фармакологическому изучению 2-азанорборнан-3-*экзо*-5-*эндо*-дикарбоновой кислоты – нового конформационно затрудненного аналога глутаминовой кислоты. Авторы осуществили синтез рацемата посредством восьми стадий на основе коммерчески доступного циклопентадиена. Показано, что ключевой стадией процесса является селективное гидроборирование бициклического интермедиата бицикло[2.2.1]-5-метиленда. В целом процесс получения 2-азанорборнан-3-*экзо*,5-*эндо*-дикарбоновой кислоты может быть представлен схемой 8.

В работе [20] рассмотрены синтезы (+)- и (-)-2-*экзо*-амино-6-*эндо*-(метилтио)бицикло[2.2.1]гептан-2-*эндо*-карбоновой кислоты **13** и **14** аминированием литий енолята метил-6-*эндо*-(метилтио)бицикло[2.2.1]гептан-2-*эндо*-карбоновой кислоты с помощью *o*-(меситилен-

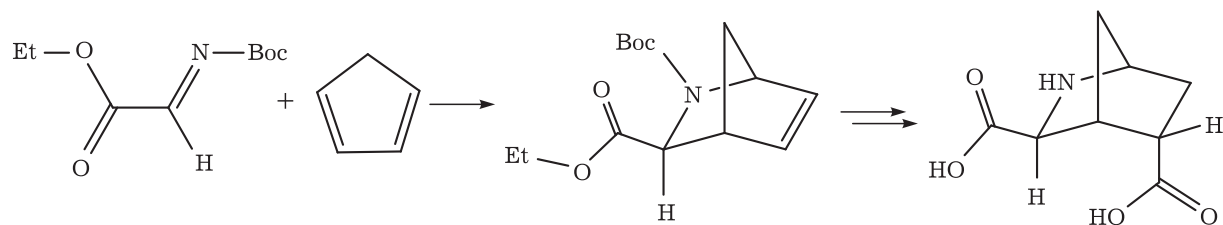
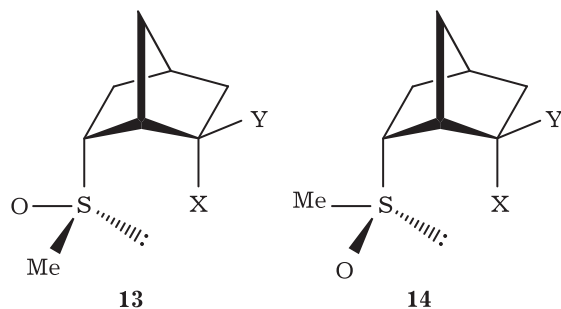


Схема 8. Последовательный синтез 2-азанорборнан-3-*экзо*,5-*эндо*-дикарбоновой кислоты.

сульфонил)гидроксиламина с последующим гидролизом. Авторы показали, что полученные соединения являются аналогами метионина, оказывающего липотропное действие в организме, повышающего синтез холина и лецитина, а также способствующего снижению содержания холестерина в крови человека.



X = CO₂⁻, Y = NH₃⁺; X = CO₂Me, Y = NHCOPh;
X = CO₂Me, Y = H

Работа [21] посвящена изучению обезболивающей и противосудорожной активности четырех новых аминоспиртов **15–18**, синтезированных на основе глицидилкамфоримида, экзо- и эндо-аминометилнорборненов, аминоэтиладамманта (ремантадина) и аминоэтилнорборнана (дейтифорина). Авторы отмечают, что все синтезированные аминоспирты проявили анальгезирующую и (за исключением соединения **16**) противосудорожную активность. Для экзо-аминоспирта **16** наблюдается наиболее выраженная анальгетическая активность (195.0 %), а для эндо-изомера **15** – противосудорожная активность (213.3 %). Со-

единения **17** и **18** проявляют умеренную анальгезирующую (67.1 и 58.5 %) и противосудорожную активность (13.4 и 67.5 %). Синтез новых бициклических аминоспиртов в целом можно представить схемой 9.

Осуществлен синтез [22] новых аминоспиртов, имеющих норборненовый фрагмент и сульфонамидную группу по схеме 10.

В работах [23, 24] исследована бактерицидная и фунгицидная активность моноэфиров и азотсодержащих производных норборнен моно- и дикарбоновых кислот, показана их высокая биоцидная активность в отношении различных микроорганизмов и грибов, в частности кишечной и синегнойной палочки, золотистого стафилококка, антракоида, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Среди многочисленных фармакофорных производных норборненового ряда особо следует отметить азотсодержащие производные норборнена, составляющие основу многих лекарственных препаратов, стероидов, коферментов, пептидных фрагментов и др. Так, в работе [25] синтезирован ряд 9,14-дизамещенных 3,7-дитиа-5,14-диазапентацикло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}]-гептадецен-4(8)-трионов-6,13,15 с использованием гетерореакций Дильса–Альдера, исходя из 4-тиоксо-2-тиазолидинонов и имидопроизводных 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты. Скрининг противоопухолевой активности *in vitro* выявил наиболее активные из этих соеди-

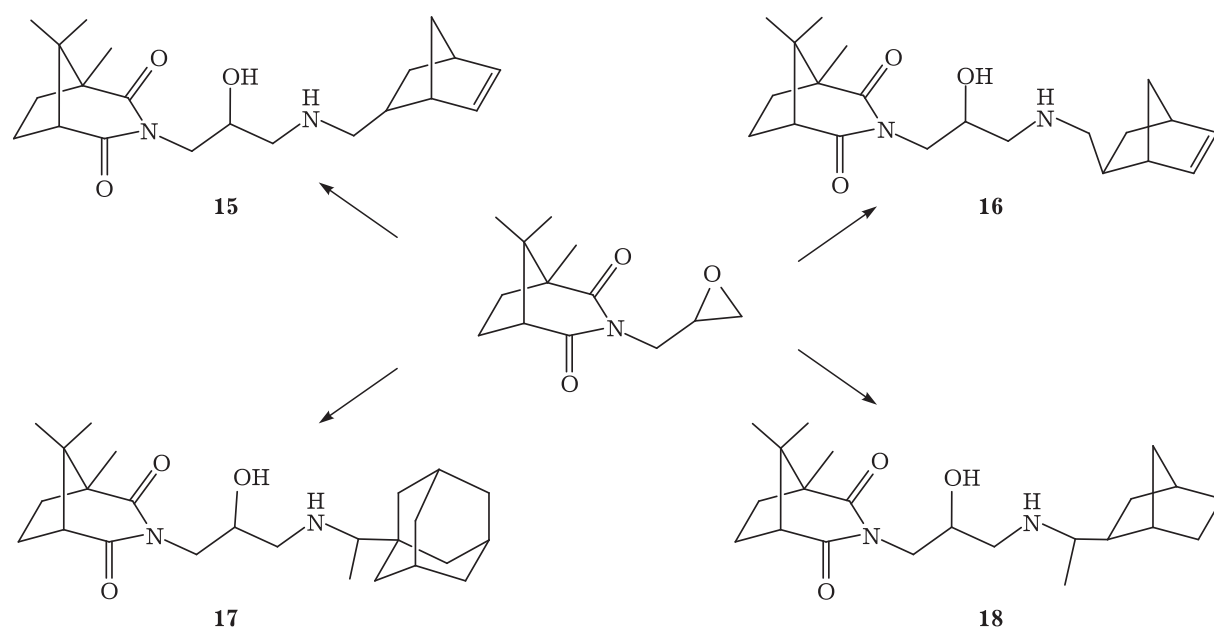


Схема 9. Синтез бициклических аминоспиртов на основе глицидилкамфоримида, экзо- и эндо-аминометилнорборненов, аминоэтиладамманта и аминоэтилнорборнана.

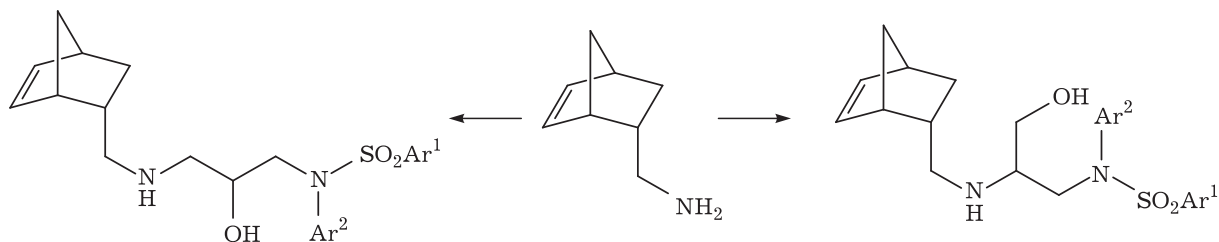
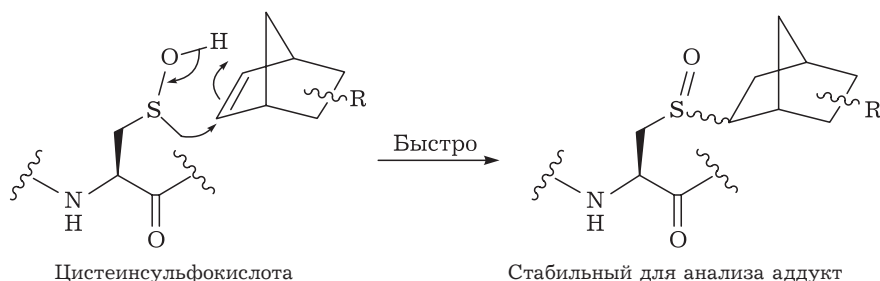


Схема 10. Синтез бициклических норборненсодержащих аминокспиртов, содержащих сульфонамидный фрагмент.



Цистеинсульфокислота

Стабильный для анализа аддукт

R – алкильный радикал

Схема 11. Улавливание сульфокислот производными норборнена.

нений в микромолярных концентрациях на уровне GI_{50} ($\log GI_{50}$ составляет от -6.40 до -4.02 для различных линий клеток, средняя точка графика $\log GI_{50}$ варьируется от -4.67 до -4.05). Более того, полученные соединения обладают четко выраженной селективностью по отношению к лейкемии. Наиболее чувствительными оказались лейкемические клетки линий CCRF-CEM ($\log GI_{50} = -6.40$) и SR ($\log GI_{50} = -6.06$).

Отмечается [26], что остатки цистеина в белках могут реагировать с клеточными окислителями, такими как пероксид водорода. Этот процесс важен для улавливания избыточных активных форм кислорода, а продукты этого окисления могут также опосредовать передачу сигналов клетки. Чтобы понять роль окисления цистеина в биологии, используются селективные зонды, которые требуются для обнаружения и количественной оценки его возникновения. Продукты окисления цистеина, такие как сульфеновые кислоты, нестабильны и поэтому недолговечны. Для анализа таких производных цистеина требуется быстрая реакция с зондом. В этой работе авторы вводят производные норборнена в качестве зондов для окисления цистеина и демонстрируют их способность улавливать сульфеновые кислоты. Авторы отмечают, что синтез производных норборнена, содержащих алкили- или биотиновые аффинные метки, также облегчает использование этих зондов в биохимии.

Улавливание сульфокислот производными норборнена приведено на схеме 11.

Серия норборнан-бис-эфирных дигуанидинов была синтезирована и оценена в качестве антибактериальных средств [27]. Показано, что ключевое преобразование – бис-алкилирование норборнандиола-6 – не удалось осуществить с использованием методологии Вильямсона, но было реализовано с помощью опосредованного Ag_2O -алкилирования. Дальнейшая функционализация для включения двух гуанидиновых групп привела к появлению ряда структурно жестких катионных амфифилов; некоторые из них проявляли антибиотическую активность. Так, одно из этих соединений было активным против широкого круга бактерий, включая *P. aeruginosa* (минимальная ингибирующая концентрация, МИК ≥ 8 мг/мл), *E. coli* (МИК ≥ 8 мг/мл) и устойчивый к метициллину *S. aureus* (МИК ≥ 8 мг/мл). На схеме 12 показано получение норборнан-бис-эфирных гуанидинов.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИНОРБОРНЕНА

Полинорборнены, полученные методом “контролируемой” метатезисной полимеризации с раскрытием цикла, представляют собой новый класс полимерных носителей. В работе [28] авторы синтезировали новый амфифильный ди-

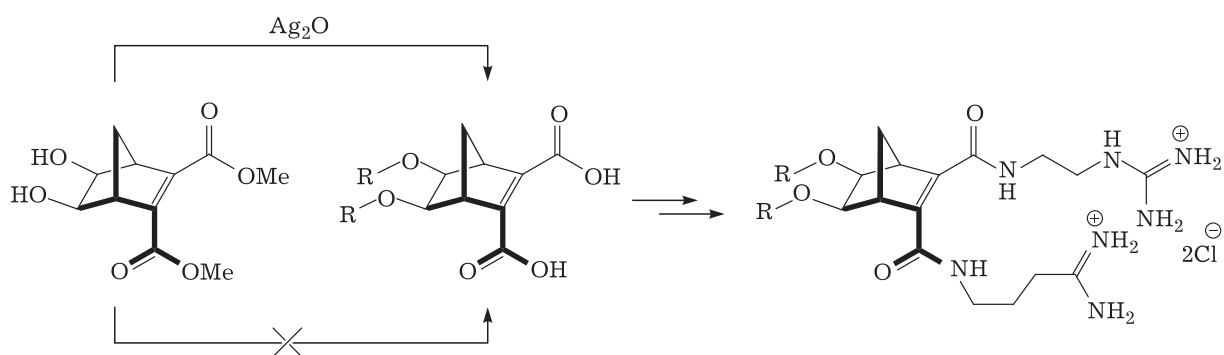


Схема 12. Синтез норборнан-бис-эфирных гуанидинов посредством бис-алкилирования производных норборнандиола в присутствии оксида серебра (I).

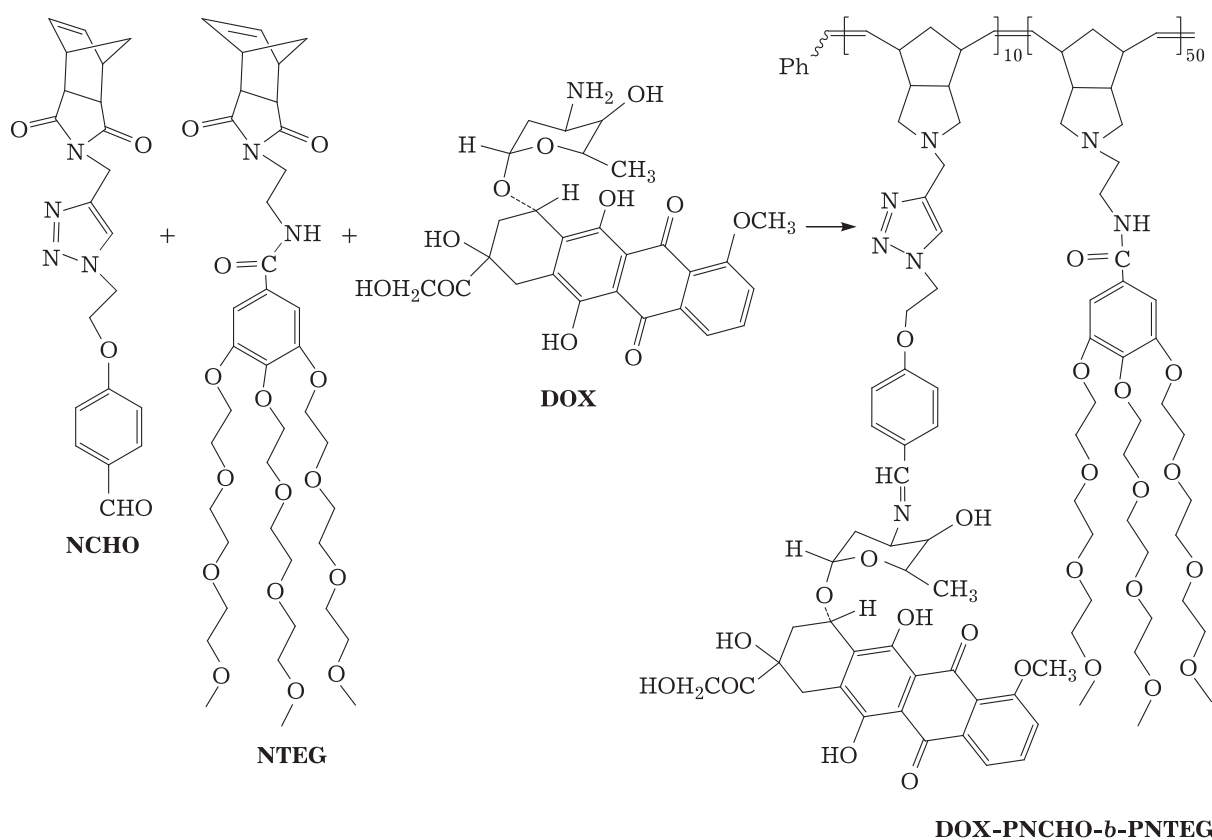


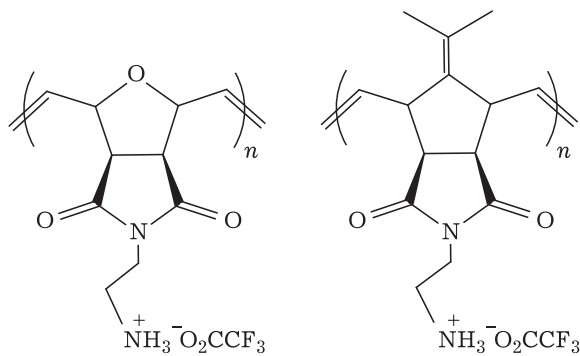
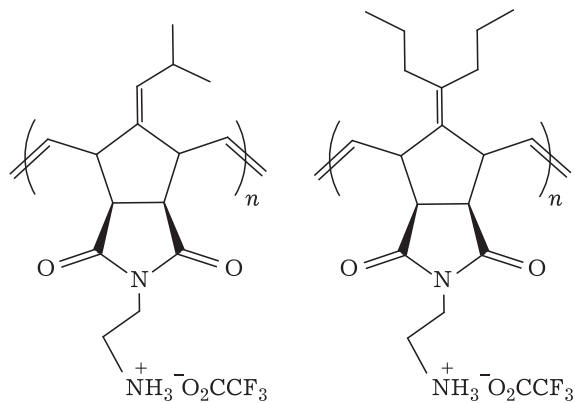
Схема 13. Синтез нового амфифильного диблочного сополимера норборнена, содержащего активные бензальдегидные звенья.

блочный полинорборнен, PNCHO-*b*-PNTEG, содержащий активные бензальдегидные звенья, который продемонстрировал хорошую способность к конъюгированию с аминоксодержащими молекулами (например, доксорубицином (DOX)) через рН-чувствительную связь основания Шиффа. Соплимер и его конъюгат с DOX, DOX-PNCHO-*b*-PNTEG (схема 13) охарактеризованы различными методами, включая ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопию, гель-проникающую хроматографию и т. д. Продемонстрирована биологиче-

ская безопасность препарата PNCHO-*b*-PNTEG путем оценки токсичности *in vitro* для клеток фибробластов мыши (клетки L-929) и *in vivo* для клеток эмбрионов рыбок *Danio*. Таким образом, PNCHO-*b*-PNTEG на основе полинорборнена обладает большим потенциалом применения в качестве биосовместимого полимерного носителя и может быть использован для изготовления различных рН-чувствительных конъюгатов.

На основе модулярных норборненсодержащих мономеров получены новые растворимые

в воде амфифильные (содержащие как лиофильные, так и лиофобные группы) катионные производные полинорборнена **19–22** с большим диапазоном молекулярной массы (1600–137 500 г/моль) и низким коэффициентом полидисперсности (1.1–1.3) [29].

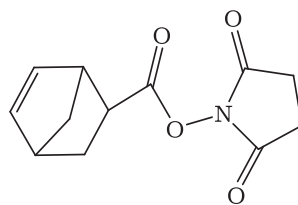
**19****20****21****22**

Изучена их антимикробная активность в отношении различных микроорганизмов, а также гемолитическая активность в отношении эритроцитов человека. Определено влияние гидрофобности повторяющихся звеньев мономера и молекулярной массы полимера на антибактериальную и гемолитическую активность. Обнаружено, что гидрофобность повторяющейся единицы оказывает сильное влияние на антибактериальную и гемолитическую активность. Активность полимеров по разрушению липидной мембраны была подтверждена путем измерения индуцированной полимером утечки красителя из больших однослойных везикул. Регулируя общую гидрофобность полимера посредством статистической сополимеризации модульных производных норборнена с высокой селективностью была показана негемолитическая антибактериальная активность. Для подходящей мономерной композиции се-

лektivность против бактерий по сравнению с эритроцитами человека составила более 100.

Авторы работе [30] синтезировали новые полинорборненовые производные, содержащие терпиридиновый фрагмент, и показали их высокую антимикробную активность. Синтез этих соединений осуществляли по схеме 14.

Синтез других норборненосодержащих мономеров и их полимеризация, а также изучение их биологически активных свойств описаны в работе [31]. Полученные мономеры **23** имели следующее строение:

**23**

Синтезированы два олигомера на основе *цис*-экзо-β-норборненаминокислоты [32]. Соединения охарактеризованы методами ИК-, ЯМР-спектроскопии, а также методом кругового дихроизма. Результаты исследований показали образование как право-, так и левовращающих последовательных 6-членных водородно-связанных цепей для [2*S*, 3*R*] и [2*R*, 3*S*] энантиомеров соответственно. Авторами предложен новый метод синтеза β-адрено-миметиков по схеме 15.

В работе [33] представлена новая общая стратегия для синтеза биологически активных функциональных соединений на основе реакции раскрытия цикла метатезиса с получением полимеров определенной длины цепи. Среди подобных полимеров также отмечают норборненосодержащие полимеры, синтез которых осуществляется по схеме 16.

В работе [34] обобщены методы синтеза норборненовых мономеров из норборнадиена и квадрициклана (схема 17). Показаны механизмы каталитических реакций получения норборненовых мономеров. Также указаны области применения полинорборненовых производных, в том числе отмечена их высокая биологическая активность.

Получены синтетические норборненильные полимеры с боковыми клеточными адгезивными последовательностями глицин – аргинин – глицин – аспарагиновая кислота (ГАГА) и серин – аргинин – аспарагин (САА) путем метатезисной полимеризации с раскрытием цикла с использованием недавно разработанных рутениевых инициаторов [35]. На первой стадии исследова-

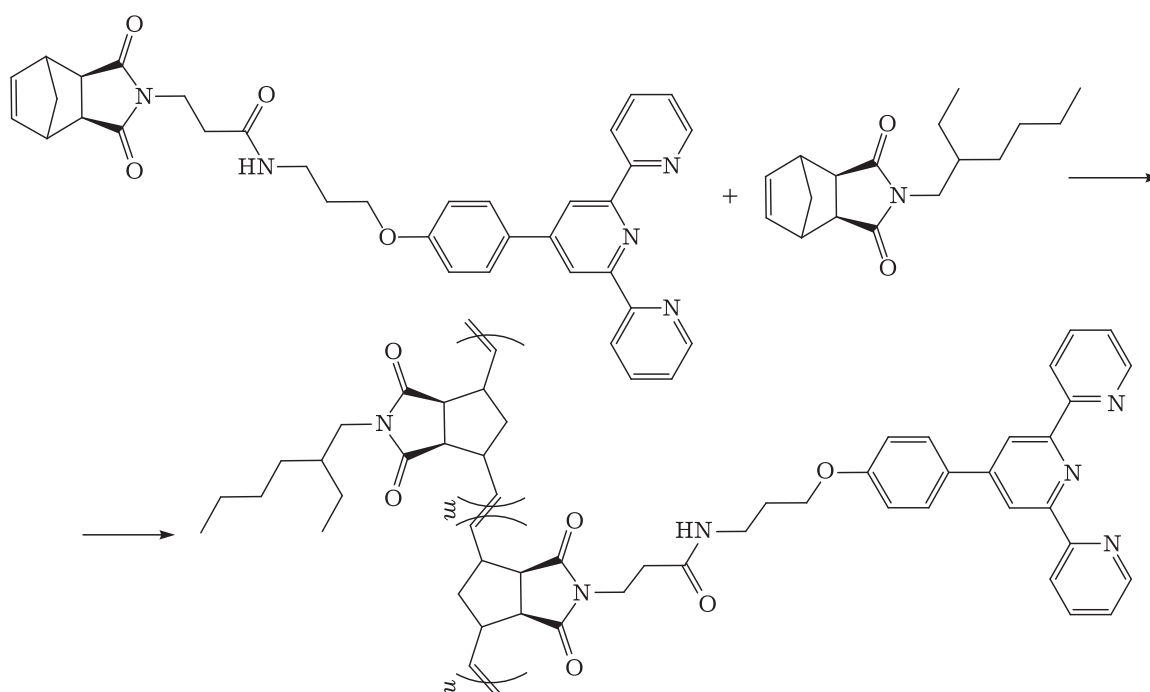


Схема 14. Синтез новых терпидинсодержащих производных полинорборнена.

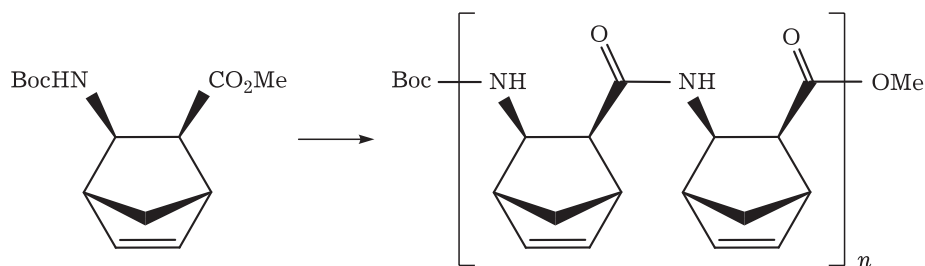


Схема 15. Синтез *цис-экзо-β*-полинорборненсодержащих аминокислот.

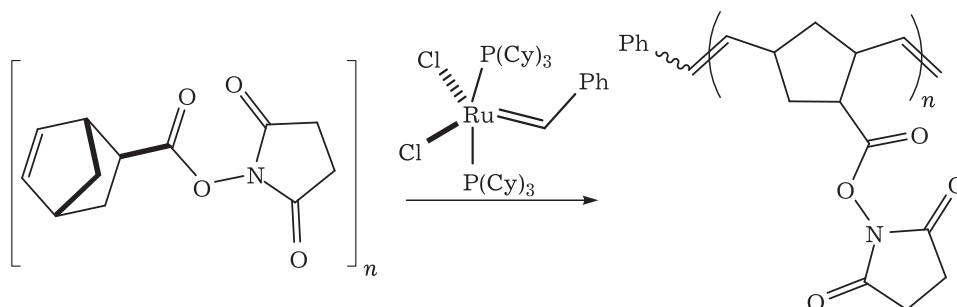


Схема 16. Синтез новых полинорборненовых производных на основе метатезисной полимеризации азотсодержащих производных бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты.

ния более простые полимеры с боковыми звеньями глицина, аланина или пента(этиленгликоля), присоединенными непосредственно или через этильные и пропильные спейсеры к различным норборненильным основным цепям, были синтезированы с применением $\text{RuCHPh}(\text{Cl})_2(\text{PCy}_3)_2$ в

качестве инициатора. Для этих полимеров авторы работы сравнивали молекулярные массы, время полимеризации, выходы и температуры стеклования. В результате поли(5-норборнен-2-карбоксил) был выбран в качестве основы для более сложных полимеров, содержащих олиго-

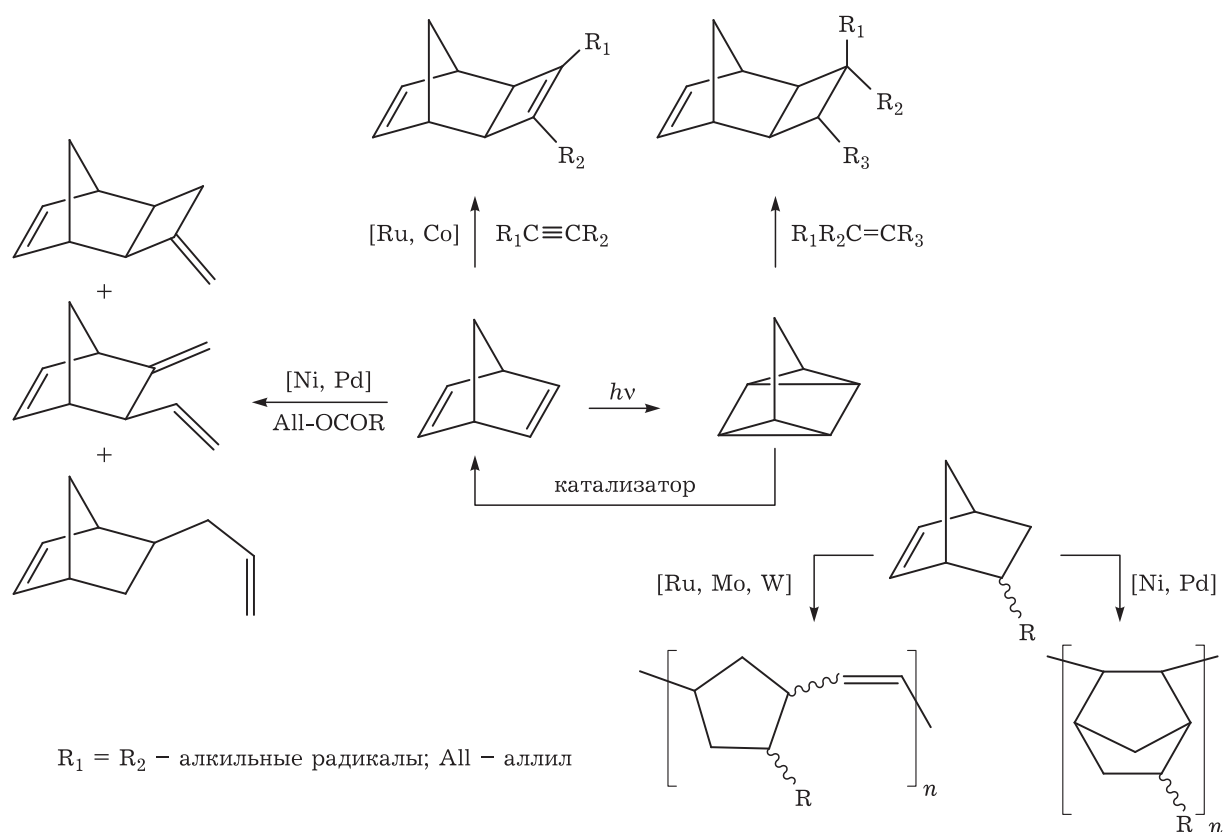
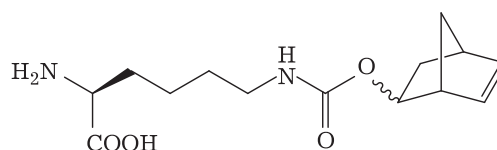


Схема 17. Общая схема синтеза норборненсодержащих мономеров на основе норборнадиена и квадрициклана.

пептиды, и мономеров норборнена с указанными боковыми фрагментами. Однако включение больших количеств ГАГА привело к чрезвычайно низким выходам полимеров, которые демонстрировали бимодальное молекулярно-массовое распределение. Гомополимеры и сополимеры с большим количеством ГАГА и САА были синтезированы с хорошими выходами (32–92 %) с мономодальным молекулярно-массовым распределением с использованием недавно разработанных (более активных) 2,3-дигидроимидазолилиденовых инициаторов.

Сайт-специфическое включение функциональных групп, участвующих в биоортогональных реакциях, через расширение генетического кода – общий применяемый подход для конкретной маркировки сайта белка любым зондом. Однако низкая реакционная способность биоортогональных функциональных групп, которые могут быть генетически закодированы, ограничивает эффективность этой стратегии. Существует острая необходимость в общих методах сайт-специфической маркировки белков в различных контекстах с помощью определяемых пользователем зондов. Современные методы маркировки белков включают использование

флуоресцентных слитых белков, 1–4 самомеченных белков, лигаз (например, биотинлигазы, лигазы липоловой кислоты, сортазы и фосфопантетеинилтрансферазы) и самомеченных меток (например, тетрацистеин и тетрасерин). Хотя некоторые из этих подходов позволили быстро маркировать метки и оказали существенное влияние на биологические исследования, они требуют проведения слияния белков и/или введения дополнительных последовательностей в интересующий белок. Это может нарушить структуру и функцию белка и затруднить размещение зондов в любом его месте. Предложенное в патенте [36] изобретение относится к сайт-специфическому включению биоортогональных функциональных групп посредством расширенного генетического кода, в частности, включение норборненовой группы в полипептид. Указанная норборненовая группа присутствует в виде аминокислотного остатка норборнен-лизина **24**.



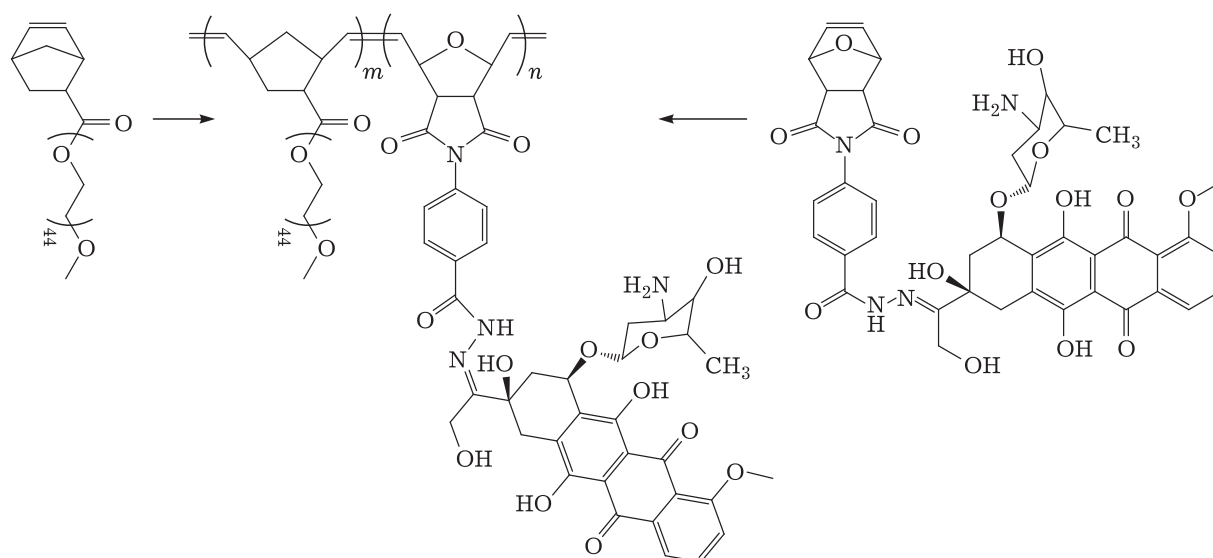


Схема 18. Получение блок-сополимера на основе норборнена и доксорубина.

Описаны синтез и полная характеристика мономеров доксорубина и полиэтиленгликоля, полученных из норборнена [37], а также детально разработана их сополимеризация путем метатезисной полимеризации с раскрытием цикла с получением блок-сополимера (COPU-DOX). Получение сополимера приведено на схеме 18.

Благодаря тщательному дизайну полученные соединения имеют хорошо экранированные лекарственные фрагменты и четко определенную наноструктуру. Кроме того, они растворимы как в воде, так и в биологической среде, а также высвобождают лекарственное средство под действием кислоты. Профиль высвобождения лекарственного средства свидетельствует о важности наличия гидразонового линкера, который помогает высвободить лекарство точно в умеренно кислых условиях, сопоставимых с pH раковых клеток. Также отмечается, что высвобождение лекарства из мицелл COPU-DOX значительно ускоряется при умеренно кислых условиях (pH 5.5–6.0) по сравнению с физиологическим pH (7.4), что свидетельствует о чувствительности к этому показателю системы доставки лекарств с гидразоновыми связями. Измерения с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии показывают, что мицеллы COPU-DOX легко интернализируются живыми клетками. Тесты МТТ против раковых клеток HeLa и 4Т показывают, что мицеллы COPU-DOX обладают высокой противораковой активностью. Полученные результаты демонстрируют, что эти полимерные мицеллы, самоорганизующиеся из блок-сополимеров COPU-

DOX, имеют широкое применение в медицине, а также представляют интерес в качестве носителей для иницируемой кислотностью среды (pH) внутриклеточной доставки гидрофобных противораковых препаратов.

Туберкулез был обнаружен в человеческих скелетах возрастом более 6000 лет и до сих пор остается самым распространенным инфекционным заболеванием в мире, что определяет актуальность разработки новых или усовершенствования старых лекарств [38, 39]. Нанотехнология играет жизненно важную роль в исследованиях по диагностике и лечению туберкулеза, предотвращая тем самым побочные эффекты и лекарственную устойчивость. Для изучения усиления антимикобактериальной активности наночастиц норборнена (NOR), включающих изониазид (INH) и рифампицин (RIF), по сравнению с простыми INH и RIF без наночастиц, авторами [38] был использован сополимер норборнен-полиэтиленгликоль-изониазид (NOR-PEG-INH) и сополимер норборнен-полиэтиленгликоль-рифампицин (NOR-PEG-RIF). Процесс в целом может быть представлен схемами 19 и 20 соответственно.

Доля INH и RIF в наночастицах NOR составляла 35 и 74 % соответственно. Пробирку с индикатором роста *Mycobacterium*, содержащую бульон Миддлбрук 7Н9, жидкую среду, использовали для анализа *in vitro* активности лекарственного средства на основе NOR и простого лекарственного средства. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) препаратов определяли для контрольного штамма микобактерий ТБ H37Rv (MTB). Дозировка INH и RIF в

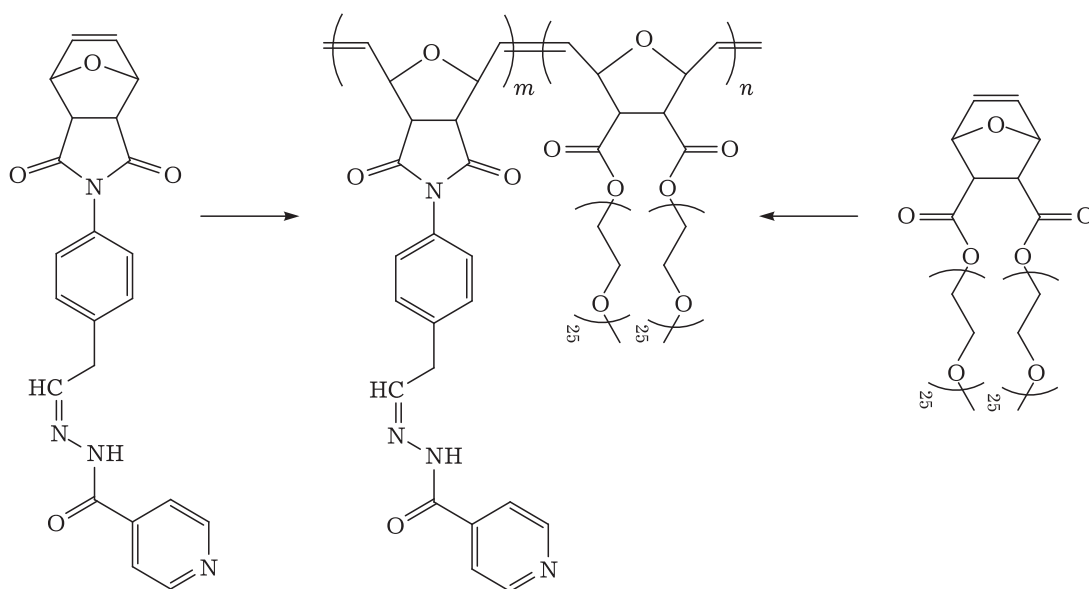


Схема 19. Получение сополимера норборнен-полиэтиленгликоль-изониазида (NOR-PEG-INH).

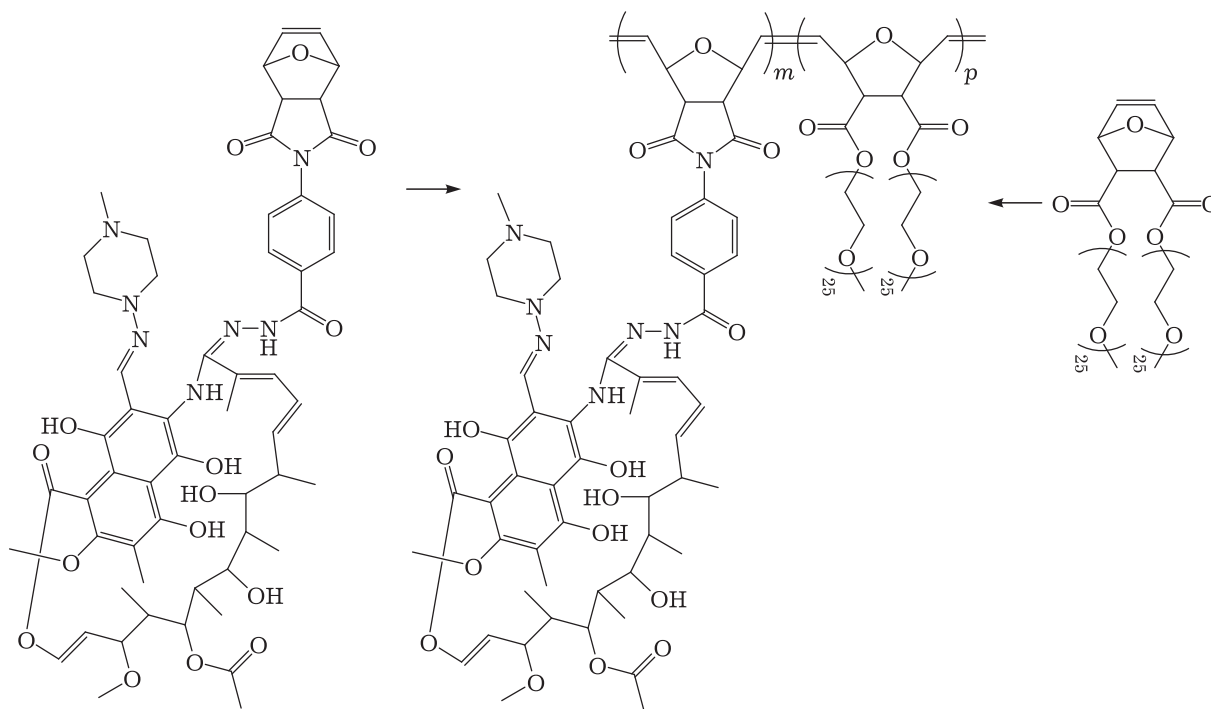
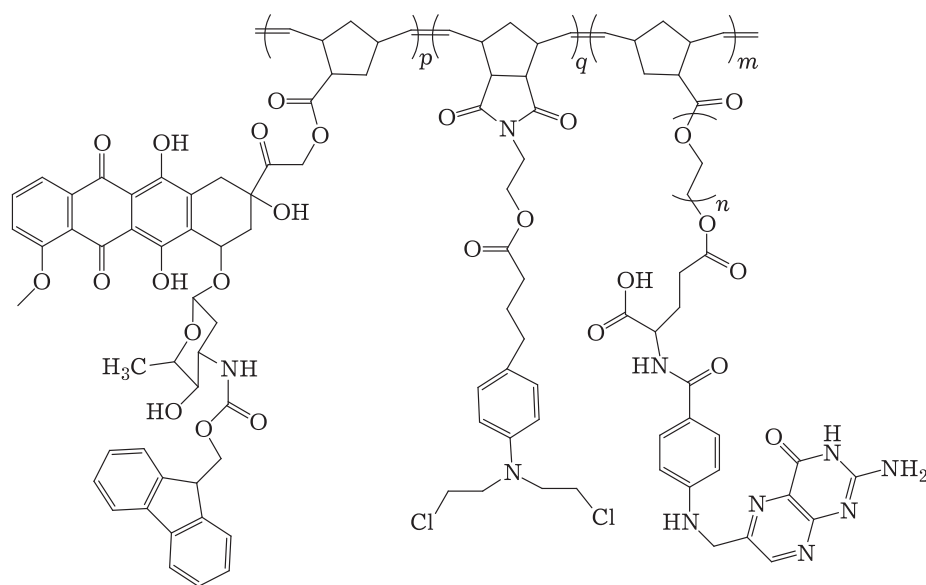


Схема 20. Получение сополимера норборнен-полиэтиленгликоль-рифампицина (NOR-PEG-RIF).

комбинированной форме с наночастицами NOR была минимальна по сравнению с обычными INH и RIF. Результаты показали, что минимальная концентрация NOR-PEG-INH и NOR-PEG-RIF, необходимая для ингибирования штамма H37Rv, составляла 0.05 и 0.5 мкг/мл соответственно. На основе полученных данных авторы за-

ключили, что низкие дозировки INH и RIF вместе с наночастицей NOR имеют активность, аналогичную обычным INH и RIF. Ожидается, что это снизит побочные эффекты, а NOR не изменит функциональную активность INH и RIF, что позволит использовать новый лекарственный носитель для лечения туберкулеза.



25

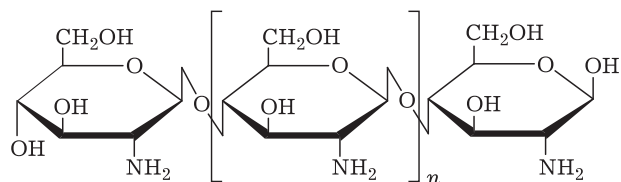
Отмечено, что стимулочувствительный наноноситель **25**, полученный из некоторых противоопухолевых лекарственных препаратов, был синтезирован путем конъюгации доксорубина, хлорамбуцила, фолиевой кислоты с основной цепью норборненового полимера [40]. Мономеры, а именно NOR-DOX, NOR-CHO и привитый норборненом поли(этиленгликоль)-фолат NOR-PEG-FOL, присоединяются к основной цепи норборнена с помощью сложноэфирных линкеров.

Обсуждаются полные химические и биологические свойства наноносителей, предназначенные для комбинированной химиотерапии рака. Полученный наноноситель DOX-CHO-FOL сконструирован таким образом, что доксорубин и хлорамбуцил конъюгированы с одним и тем же полимером. Свойства наноносителя изучены с помощью динамического рассеяния света, сканирующей электронной и просвечивающей электронной микроскопии. Профиль высвобождения лекарственного средства показывает важность наличия сложноэфирного линкера, адаптирующего лекарство в умеренно кислых средах, напоминающих pH раковых клеток. Исследования с использованием конфокального микроскопа подтверждают интернализацию наноносителя клетками. Установлено, что МТТ-тест от клеток 4Т показывает важность наноносителя в противораковой активности.

Отмечается, что синтез биосовместимых самособирающихся гелей и микрогелей представляет большой интерес для множества биологических приложений, от тканевой инженерии до доставки лекарств. В работе [41] сообщается о

простом способе синтеза супрамолекулярных гидрогелей норборнен (nb)-функционализированного хитозана (CS-nb) посредством УФ-триггерной самосборки в присутствии *Irgacure* 2959 (IRG). Стабильные *in vitro* гидрогели являются инъекционными и демонстрируют чувствительное к pH набухание, в то время как их структуру и механические свойства можно регулировать путем настройки стереохимии производного норборнена (например, *эндо*- или *экзо*-). Интересно, что, в отличие от других гидрогелей nb-типа, полученные гели имеют нанопоры в своей структуре, что может применяться при доставке лекарств. На основе данных ¹H ЯМР-спектроскопии предложен механизм гелеобразования на основе гидрофобных взаимодействий после комбинации IRG с норборненом. Этот механизм самосборки был использован для синтеза микрогелей размером 100–150 нм, которые можно дополнительно функционализировать и которые не проявляют значительной токсичности для дермальных фибробластов человека.

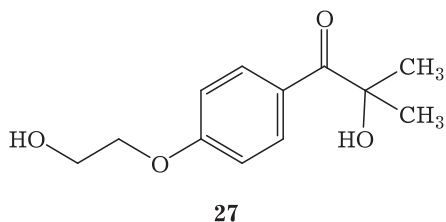
Хитозан **26** имеет строение типа:



26

Irgacure 2959 (IRG) представляет собой наноразмерный фотоинициатор следующей струк-

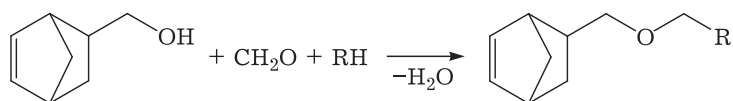
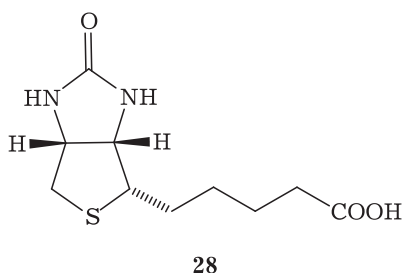
туры – 2-гидрокси-4¹-(2-гидроксиэтокси)-2-метилпропиофенон **27**:



Показано, что наносистемы на основе полимеров широко исследуются в качестве терапевтических агентов или зондов для биовизуализации при диагностике рака. Однако очень немногие системы успешно сочетают терапию и визуализацию.

В работах [42, 43] сообщается, что зонд норборнен-ПЭГ-биотин (*норб-био*) представляет собой ловушку цистеинсульфеновой кислоты в белках и живых клетках. Быстрое выявление окисления цистеина в живых клетках имеет решающее значение для изучения эффектов окислительного стресса. Отмечается, что напряженный алкен селективно реагирует с сульфеновыми кислотами посредством реакции переноса группы, вызванной напряжением, с образованием сульфоксидного продукта. Биотиновый тег включен для простоты обогащения и обнаружения в наборы для анализа белков и клеток с использованием различных стрептавидиновых систем (например, вестерн-блоттинг, аффинная очистка). Зонд *норб-био* способен обнаруживать окисленные белки в живых клетках посредством введения эндогенных и экзогенных (например, добавление H₂O₂) активных форм кислорода.

Биотин **28** имеет структуру типа

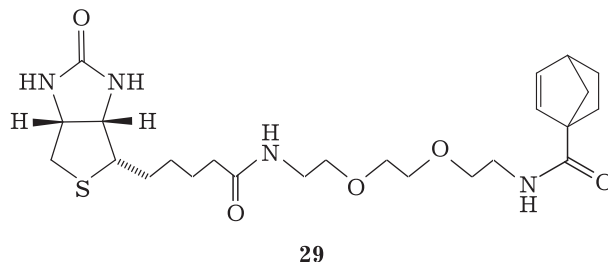


30–37

R = N(C₂H₅)₂ **30**, N(C₃H₇)₂ **31**, N(C₄H₉)₂ **32**, N(C₅H₁₁)₂ **33**, N(C₆H₁₃)₂ **34**, пиперидино- **35**, морфолино- **36**, азепано- **37**

Схема 21. Синтез норборненсодержащих оснований Манниха из норборненилметанола, формальдегида и вторичных аминов.

Полученный норборнен-ПЭГ-биотиновый комплекс **29** имеет вид



29

В работе [44] новый класс сополимеров на основе норборнена (Nor-Dox-Cob-Btn) предлагается в качестве потенциального тераностического агента при диагностике опухолей. Сополимер (Nor-Dox-Cob-Btn) с доксорубицином, карбонильным комплексом кобальта и биотином в качестве боковой функционализированной группы синтезируется с использованием метатезисной полимеризации с раскрытием цикла.

В наших исследованиях синтезированы аминометоксипроизводные норборнена, полученные одnoreакторной трехкомпонентной реакцией Манниха норборненилметанола с вторичными аминами в присутствии формальдегида [45–47], изучена их антимикробная и антифунгальная активность в отношении грамположительных (золотистый стафилококк), грамотрицательных (синегнойная палочка, кишечная палочка) бактерий, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida* [48–50].

Синтез норборненсодержащих оснований Манниха осуществлен по схеме 21.

Выход целевых продуктов составил 43–71 %. Состав и строение полученных соединений подтверждены с помощью данных элементного анализа, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии [47].

Растворы полученных соединений (1 %) в физиологическом растворе были испытаны в качестве антимикробных и антифунгальных соединений [48, 49]. Исследование проводили методом серийных разведений в отношении различных

ТАБЛИЦА 1

Антимикробная активность синтезированных оснований Манниха в отношении различных микроорганизмов

Микроорга- низм	Время экспозиции, мин	Т : F	30	31	32	33	34	35	36	37													
			1:0 1:1 1:2 1:4	1:0 1:1 1:2 1:4	1:0 1:1 1:2 1:4	1:0 1:1 1:2 1:4	1:0 1:1 1:2 1:4	1:0 1:1 1:2 1:4															
<i>S. aureus</i>	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. albicans</i>	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: (+) – рост, (-) – отсутствие роста, (±) – слабый рост; T – 1 %-й раствор исследуемого соединения в этиловом спирте; F – физиологический раствор.

ТАБЛИЦА 2
Антимикробная активность контрольных препаратов

Микроорганизм	Время экспозиции, мин	Т : F																					
		Этанол				Карболовая кислота				Хлорамин				Риванол				Фурацилин					
		1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4	1:0	1:1	1:2	1:4		
<i>S. aureus</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>K. pneumoniae</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. Обозн. см. табл. 1.

ТАБЛИЦА 3

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)^а и минимальная ингибирующая концентрация (МИК)^б синтезированных соединений

Микроорганизм	Т : F	Соединение							
		30	31	32	33	34	35	36	37
<i>S. aureus</i>	1 : 20	–	–	–	–	–	–	–	–
	1 : 40	–	–	–	–	–	–	– ^а	–
	1 : 80	– ^а	– ^а	– ^{а,б}	– ^{а,б}	– ^{а,б}	– ^{а,б}	± ^б	– ^{а,б}
	1 : 160	± ^б	± ^б	+	+	+	+	+	+
	1 : 320	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i>	1 : 20	–	–	–	–	–	–	–	–
	1 : 40	–	–	– ^а	–	– ^а	– ^а	–	–
	1 : 80	– ^{а,б}	– ^а	± ^б	– ^{а,б}	± ^б	± ^б	– ^{а,б}	– ^{а,б}
	1 : 160	+	± ^б	+	+	+	+	+	+
	1 : 320	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	1 : 20	–	–	–	–	–	–	– ^а	–
	1 : 40	– ^{а,б}	–	– ^{а,б}	– ^а	–	– ^{а,б}	± ^б	– ^{а,б}
	1 : 80	+	– ^{а,б}	+	± ^б	– ^{а,б}	+	+	+
	1 : 160	+	+	+	+	+	+	+	+
	1 : 320	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. Обозн. см. табл. 1.

микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясо-пептонный агар (рН 7.2–7.4) для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате составляла 18–24 ч при 37 °С. Высевы проводились через 5, 15, 30, 45, 60 мин. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Для сравнения в качестве эталонов были исследованы в тех же разведениях этанол, риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин (табл. 2). Сопоставив антимикробную активность синтезированных соединений с данными контрольных препаратов, можно отметить, что исследуемые соединения обладают более высокой антимикробной активностью.

Также методом серийных разведений были определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) для синтезированных соединений [50] в отношении некоторых выше указанных микроорганизмов (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, грибы рода *Candida*). Результаты представлены в табл. 3.

Видно, что полученные соединения обладают высокими бактерицидными и фунгицидными свойствами и могут быть рекомендованы для использования в качестве антимикробных и антифунгальных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный анализ результатов научных исследований в области изучения биологически активных свойств производных норборненового ряда показывает, что бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен(ан)овые производные проявляют фармакофорные признаки и обладают значительной фармацевтической активностью. Эти соединения используются в качестве ключевых компонентов или интермедиатов при синтезе целого ряда биологически активных веществ, таких как лекарственные препараты, витамины, ферменты, наноносители для лекарств и другие, а в ряде случаев составляют основу лекарственных препаратов, зондов и т. д. Исследования в этой области продолжают непрерывно развиваться, и поиск все новых областей применения производных норборненового ряда в фармакохимии и фармакологии создает весомые предпосылки для разработки новых эффективных методов синтеза норборненосодержащих производных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Carrol F., Brieaddy L., Navarro H., Damaj M. Synthesis and pharmacological characterization of *exo*-2-(2'-chloro-5-pyridinyl)-7-(*endo* and *exo*)-aminobicyclo[2.2.1]heptanes as novel epibatidine analogues // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48, No. 23. P.7491–7495.

- 2 Pat. WO 2010074387 A1, 2010.
- 3 Pat. WO 2010099573 A1, 2010.
- 4 Thirunarayanan G. Synthesis, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some aryl bicyclo[2.2.1]-heptene-2-yl-methanones // QScience Connect. 2014. No. 1. P. 342–349.
- 5 Mitsumori S., Tsuru T., Honma T., Hiramatsu Y. Synthesis and biological activity of various derivatives of a novel class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists. 1. Bicyclo[2.2.1]heptane derivatives // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46, No. 12. P. 2436–2445.
- 6 Kessenikh A., Gnuchikh E., Bazhenov S. Genotoxic effect of 2,2'-bis(bicyclo[2.2.1]heptane) on bacterial cells // PLoS One. 2020. Vol. 15, No. 8. P. 2285–2289.
- 7 Pat. US 7884125 B2, 2008.
- 8 Yilmaz O., Simsek N., Gultekin M. Simple and convenient preparation of some bicyclic alcohols and epoxide derivatives: Promising antibiotic activities of (rac)-dimethyl 3,8-dioxatricyclo[3.2.1.0_{2,4}]oct-6-ene-6,7-dicarboxylate // Medicinal Chemistry Research. 2015. Vol. 24, No. 6. P. 2709–2716.
- 9 Kryshchshyn A., Roman O., Lesyk R. Thiopyrano[2,3-d]thiazoles as new efficient scaffolds in medicinal chemistry // Sci. Pharm. 2018. Vol. 86, No. 2. P. 26–31.
- 10 Chapan I., Servi S. Synthesis of novel C-2 substituted imidazole derivatives having the norbornene/dibenzobarrelele skeletons // Arkivoc. 2018. No. 7. P. 131–142.
- 11 Ghosh S., Banerjee Sh. Carbon-carbon bond cleavage in norbornane derivatives. Convenient route to novel carbocyclic rings // Arkivoc. 2002. No. 7. P. 8–20.
- 12 Sohar P., Stajer G., Pelczar I., Szunyog J., Bernath G. Synthesis and NMR-study of norbornene-fused tetracyclic azetidines // Tetrahedron. 1985. Vol. 41, No. 9. P. 1721–1732.
- 13 Hackenberger C. P. R., Schiffers I., Runsink J., Bolm C. General synthesis of unsymmetrical norbornane scaffolds as inducers for hydrogen bond interactions in peptides // The Journal of Organic Chemistry. 2004. Vol. 69, No. 3. P. 739–743.
- 14 Hackenberger C. P. R., Bolm C. Synthesis and structural investigation of unsymmetrical norbornene and norbornane beta-sheet-type mimetics // Abstracts of Papers American Chemical Society. 2003. Vol. 226. P. 10–12.
- 15 Buchbauer G., Spreitzer H. Synthesis of the isocamphene series. 33. The synthesis of fungicidal norbornane derivatives // Archiv der Pharmazie. 1990. Vol. 323, No. 6. P. 367–373.
- 16 Danilenko G. L., Rybalko S. L., Maksimov Y. N., Balkan V. F., Guzhova S. V. Adamantane-1 and norbornane-2-carboxylic acid derivatives as HIV inhibitors // Pharm. Chem. J. 2000. Vol. 34, No. 1. P. 23–24.
- 17 Jager W., Pasler B., Buchbauer G., Chiba P. Investigation of cytotoxic effects of 8-norbornane derivatives on 4 human cancer cell lines using the MTT assay // Pharmazie. 1995. Vol. 50, No. 9. P. 619–621.
- 18 Wood L. E. Effect of *exo*- and *endo*-2-aminobenzonorbornene on the acceleration of efflux of Norepinephrine from isolated perfused rabbit atria // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1978. Vol. 21, No. 1. P. 169–172.
- 19 Bunch L., Liljefors T., Greenwood J. R. Rational design, synthesis, and pharmacological evaluation of 2-azanorbornane-3-*exo*-5-*endo*-dicarboxylic acid: A novel conformationally restricted glutamic acid analogue // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68, No. 4. P. 1489–1495.
- 20 Glass R. S., Hojjatie M., Sabahi M. Synthesis and crystal and molecular structure of the conformationally restricted methionine analog racemic (\pm)-2-*exo*-amino-6-*endo*-(methylthio)bicyclo[2.2.1]heptanes-2-*endo*-carboxylic acid and neighboring group participation in the anodic oxidation // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55, No. 12. P. 3797–3804.
- 21 Zlenko H. T., Kasyan L. I., Palchikov V. A., Golodaeva H. A. Analgesic and anticonvulsive activity new compounds with norbornene and adamantane fragments // European Psychiatry. 2011. Vol. 26, No. S2. P. 1007.
- 22 Kasyan L. I., Pridma S. A., Turov A. V., Palchikov V. A. Reaction of N-(2,3-epoxypropyl)arenesulfonamides with (bicyclo[2.2.1]-hept-5-en-*endo*-2-yl)methanamine // Russ. J. Organ. Chem. 2009. Vol. 45, No. 4. P. 505–511.
- 23 Мамедов Э. Г., Аюбов И. Г., Бабаева Р. З., Гасанов А. Г., Алиева С. Т. Исследование биологической активности моноэфиров 2(3)-метилциклогексен- и бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2,3-дикарбоновых кислот // Азерб. хим. журн. 2007. № 3. С. 93–96.
- 24 Гасанов А. Г., Мамедов Э. Г., Алиева С. Т., Аюбов И. Г., Мамедова И. М. Стере- и энантиоселективный синтез моноалкиловых эфиров норборнендикарбоновой кислоты и изучение их биологической активности // Азерб. хим. журн. 2005. № 1. С. 77–80.
- 25 Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-D]thiazole-based compounds containing norbornane moiety // Journal of Sulfur Chemistry. 2008. Vol. 29, No. 2. P. 151–162.
- 26 Alcock L. J., Farrell K. D., Akol M. T., Jones G. H. Norbornene probes for the study of cysteine oxidation // Tetrahedron. 2018. Vol. 74, No. 12. P. 1220–1228.
- 27 Hickey Sh. M., Ashton T. D., White J. M., Li J. Synthesis of norbornane bisether antibiotics *via* silver-mediated alkylation // RSC Adv. 2015. No. 5. P. 28582–28596.
- 28 He H., Song B., Qui G., Wang W., Gu H. Synthesis, conjugating capacity and biocompatibility evaluation of a novel amphiphilic polynorbornene // Designed Monomers and Polymers. 2020. Vol. 23, No. 1. P. 141–154.
- 29 Ilker F. M., Nusslein K., Tew G. N., Coughlin E. B. Tuning the hemolytic and antibacterial activities of amphiphilic polynorbornene derivatives // J. Amer. Chem. Soc. 2004. Vol. 126, No. 48. P. 15870–15875.
- 30 Lee J., Moon H. H., Paeng K., Song C. Reversible assembly of terpyridine incorporated norbornene-based polymer *via* a ring-opening metathesis polymerization and its self-heaving property // Polymers. 2018. Vol. 10. P. 1173–1181.
- 31 Strong L. E., Kiessling L. L. A general synthetic route to defined biologically active multivalent arrays // J. Amer. Chem. Soc. 1999. Vol. 121, No. 34. P. 6193–6196.
- 32 Chandrasekhar S., Nagendra Babu B., Prabhakar A. Oligomers of *cis*- β -norbornene amino acid: Formation of β -strand mimetics // Chem. Commun. 2006. No. 9. P. 1548–1550.
- 33 Gestwicki J. E., Strong L. E., Kiessling L. L. Tuning chemo-tactic responses with synthetic multivalent ligands // Cell Chemical Biology. 2000. Vol. 7, No. 8. P. 583–591.
- 34 Флид Р. Р., Грингольц М. Л., Шамсиев Р. С., Финкельштейн Е. Ш. Норборнен, норборнадиен и их производные – перспективные полупродукты для органического синтеза и получения полимерных материалов // Успехи химии. 2018. Т. 87, № 12. С. 1169–1205.
- 35 Maynard H., Okada S., Grubbs R. Synthesis of norbornenyl polymers with bioactive oligopeptides by ring-opening metathesis polymerization // Macromolecules. 2000. Vol. 33, No. 17. P. 6239–6248.
- 36 Pat. EP 2804872 A2, 2012.
- 37 Rao V. N., Mane Sh. R., Kishore A., Sarma J. D. Norbornene derived doxorubicin copolymers as drug carriers with pH responsive hydrazone linker // Biomacromolecules. 2012. Vol. 13, No. 1. P. 221–230.
- 38 Kumarasingam K., Vincent M., Mane Sh. R., Shunmugam R., Sivakuram S., Devi K. R. U. Enhancing antimycobacterial activity of isoniazid and rifampicin incorporated norbornene nanoparticles // Int. J. Mycobacteriol. 2018. Vol. 7, No. 1. P. 84–88.

- 39 Mane R., Shunmugam R. Luciferase reporter mycobacteriophages for evaluating norbornene-based antituberculosis drug susceptibility testing on mycobacterium tuberculosis // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017. Vol. 10, No. 9. P. 406–408.
- 40 Rao N. V., Dinda H., Venu P., Sarma J. D., Shunmugam R. Smart nanocarrier from norbornene based triblock copolymers for the sustained release of multi-cancer drugs // *RSC Adv*. 2014. Vol. 4, No. 85. P.45625–45634.
- 41 Michel S., Kilner A., Eloi J-Ch., Rogers S. E. Norbornene-functionalised chitosan hydrogels and microgels *via* an unprecedented photo-initiated self-assembly for potential biomedical applications // *ACS Applied Bio Materials*. 2020. Vol. 3, No. 8. P. 5253–5262.
- 42 Alcock L. J., Oliveira B. L., Deery M. J. Norbornene probes for the detection of cysteine sulfenic acid in cells // *ACS Chem Biol*. 2019. Vol. 14, No. 4. P. 594–598.
- 43 Alcock L. J., Langini M., Stühler K., Proteome-wide survey of cysteine oxidation by using a norbornene probe // *Chembiochem*. 2020. Vol. 21, No. 9. P. 1329–1334.
- 44 Mukherjee S., Patra D., Dinda H., Chakraborty I., Shashank L., Bhattacharyya R., Das Sarma J., Shunmugam R. Super paramagnetic norbornene copolymer functionalized with biotin and doxorubicin: A potential unique site-specific theranostic agent // *Macromolecules*. 2016. Vol. 49, No. 7. P. 2411–2418.
- 45 Hajiyeva G. E., Mammadbayli E. H., Ibrahimly S. I., Talybov G. M. Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines // *Processes of Petrochemistry and Oil Refining*. 2017. Vol. 18, No. 4. P. 331–340.
- 46 Hajiyeva G. E., Mammadbayli E. H., Ibrahimly S. I., Jafarov I. A. Norbornene contain Mannich bases on the base of aliphatic amines // *Azerbaijan Chemical Journal*. 2018. No. 3. P. 50–56.
- 47 Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Джафарова Н. А. Основания Манниха на основе бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илметанола, вторичных аминов и формальдегида // *Журнал общей химии*. 2018. Т. 88, № 10. С. 1718–1722.
- 48 Гаджиева Г. Э., Мамедбейли Э. Г., Ибрагимли С. И., Джафаров И. А., Джафарова Н. А. Исследование антимикробной активности аминотоксипроизводных бицикло[2.2.1]гепт-2-ена на основе алифатических аминов // *Гянджинское отделение НАНА, Сборник известий*. 2018. Т. 74, № 4. С. 62–67.
- 49 Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Гурбанов А. И., Мурадова С. А., Магеррамова Л. М. Синтез и исследование антимикробной активности аминотоксипроизводных бицикло[2.2.1]гепт-2-ена // *Нефтепереработка и нефтехимия*. 2019. № 4. С. 15–19.
- 50 Мамедбейли Э. Г., Гаджиева Г. Э., Ибрагимли С. И., Джафарова Н. А. Синтез и исследование антимикробной активности норборненсодержащих оснований Манниха // *Приклад. химия*. 2019. Т. 92, № 8. С. 1070–1078.