

Ткаченко Илья Михайлович

**ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ДИ- И ТРИКАРБОНИЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ГОМОАДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2020

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель:

Климочкин Юрий Николаевич,
доктор химических наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Зык Николай Васильевич,
доктор химических наук, профессор
Московского Государственного Университета
имени М.В. Ломоносова.

Раскильдина Гульнара Зинуровна,
кандидат химических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Уфимский государственный
нефтяной технический университет», г. Уфа.

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный лесотехнический
университет имени С.М. Кирова».

Защита состоится «29» декабря 2020 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета Д 212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru>

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
кандидат химических наук, доцент

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Каркасные углеводороды представлены большим разнообразием молекулярных форм и размеров. Особое место среди каркасных соединений занимает адамантан, производные которого нашли применение во многих сферах. Среди них наибольшее внимание привлекает область медицинской химии, а также возможность изучения фундаментальных свойств каркасных систем. Производные гомоадамантана как ближайшего гомолога адамантана изучены в гораздо меньшей степени, что в значительной мере связано с их малой синтетической доступностью. Среди известных производных гомоадамантана существуют соединения, обладающие противовирусной, антимикотической, противомикробной и NMDA-ингибирующей активностью. Гомоадамантановый фрагмент также входит в состав большого числа природных соединений, отдельные представители которых обладают цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток.

Синтетические стратегии, использующие β -дикарбонильные субстраты для дизайна различных функционально замещенных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью получили широкое распространение в органическом синтезе. В связи с этим β -дикарбонильные соединения гомоадамантанового ряда представляют интерес для синтеза библиотек новых производных гомоадамантана. В свою очередь, вопрос о влиянии особенностей каркасной архитектуры на реакционную способность β -дикарбонильного фрагмента кетозэфиров на сегодняшний день также является открытым. Совокупность вышеупомянутых факторов диктует необходимость синтеза новых производных гомоадамантана и их исследования на предмет химических и биологических свойств.

Цель и задачи научного исследования. Целью работы является исследование химических свойств β -кетозэфиров гомоадамантанового ряда и поиск методов синтеза новых полизамещенных производных гомоадамантана на базе превращений ди- и трикарбонильных соединений каркасного строения.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: разработка оптимального метода получения этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата; синтез 4-замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилатов; синтез гетероциклических соединений на основе превращений этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его 4-замещенных; исследование химического поведения этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его 4-замещенных в условиях расщепления β -дикарбонильных соединений (ретро-реакции Кляйзена); поиск методов синтеза полизамещенных гомоадамантанов на основе кислотно-катализируемой перегруппировки 4-замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилатов; исследование превращений 4-замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилатов под действием

восстановителей; поиск путей синтеза каркасных аналогов γ -аминомасляной и δ -аминовалериановой кислот.

Научная новизна. Предложен удобный способ синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. На его основе получен ряд новых 4,4-дизамещенных гомоадамantan-5-онов. Обнаружено, что некоторые α,α -дизамещенные гомоадамantan-4-оны в кислой среде претерпевают перегруппировку типа Вагнера-Меервейна. Разработан подход к ранее неизвестным соединениям гомоадамantanового, бис-гомоазаадамantanового, бицикло[3.3.1]нонанового ряда, в том числе спиро- и [4,5]аннелированным с каркасом гетероциклическим системам, а также 2,4-ди- и 2,3,4-тризамещенным гомоадамantanам. Изучено химическое поведение этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных в реакциях с нуклеофильными агентами и показана сниженная реакционная способность кетонной карбонильной группы данного субстрата, а также стабильность каркасной системы в условиях реакций нуклеофильного расщепления.

Практическая значимость заключается в синтезе обладающих ограниченной конформационной подвижностью каркасных соединений, являющихся аналогами либо синтетическими предшественниками аналогов γ -аминомасляной и δ -аминовалериановой кислот. Полученные производные гомоадамantanа являются потенциальными низкомолекулярными ингибиторами вирусной репродукции. Среди производных гомоадамantanа удалось обнаружить соединения, обладающие умеренной активностью против вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV), используемого в качестве суррогатной модели вируса гепатита C *in vitro*.

Личный вклад автора. Автором работы был разработан новый метод получения полизамещенных гомоадамantanов; осуществлен синтез целевых и исходных соединений, которые были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа; составлен литературный обзор. Интерпретация спектральных характеристик полученных соединений и подготовка публикаций по теме диссертации выполнена автором совместно с научным руководителем. Эксперименты в рамках синтетической части работы по теме диссертации выполнены автором лично либо при его непосредственном участии.

На защиту выносятся следующие положения:

- удобный метод синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата;
- особенности химического поведения этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата:
 - окисление до этил-4-гидрокси-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата при нитровании, и при взаимодействии с кислородом воздуха в присутствии оснований;
 - образование α -нитроксипроизводного при нитрозировании;

– образование α -дихлорметильного производного в реакции с хлороформом в присутствии гидрида натрия.

- синтез и реакции нуклеофильного расщепления α -замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата;

- перегруппировка типа Вагнера-Меервейна в ряду α,α -дизамещенных гомоадамantan-5-она;

- синтез гетероциклических соединений гомоадамantanового ряда.

Достоверность полученных данных гарантирована применением совокупности современных физико-химических методов установления структуры и индивидуальности синтезированных соединений: данных рентгеновской дифракции на монокристаллах, элементного анализа, хромато-масс спектрометрии, ИК-спектроскопии, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные гомо- и гетероядерные корреляционные эксперименты.

Объекты исследования: этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат и его 4-замещенные производные, *трет*-бутил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат, этил-5-гидроксигомоадамантил-4-карбоксилат.

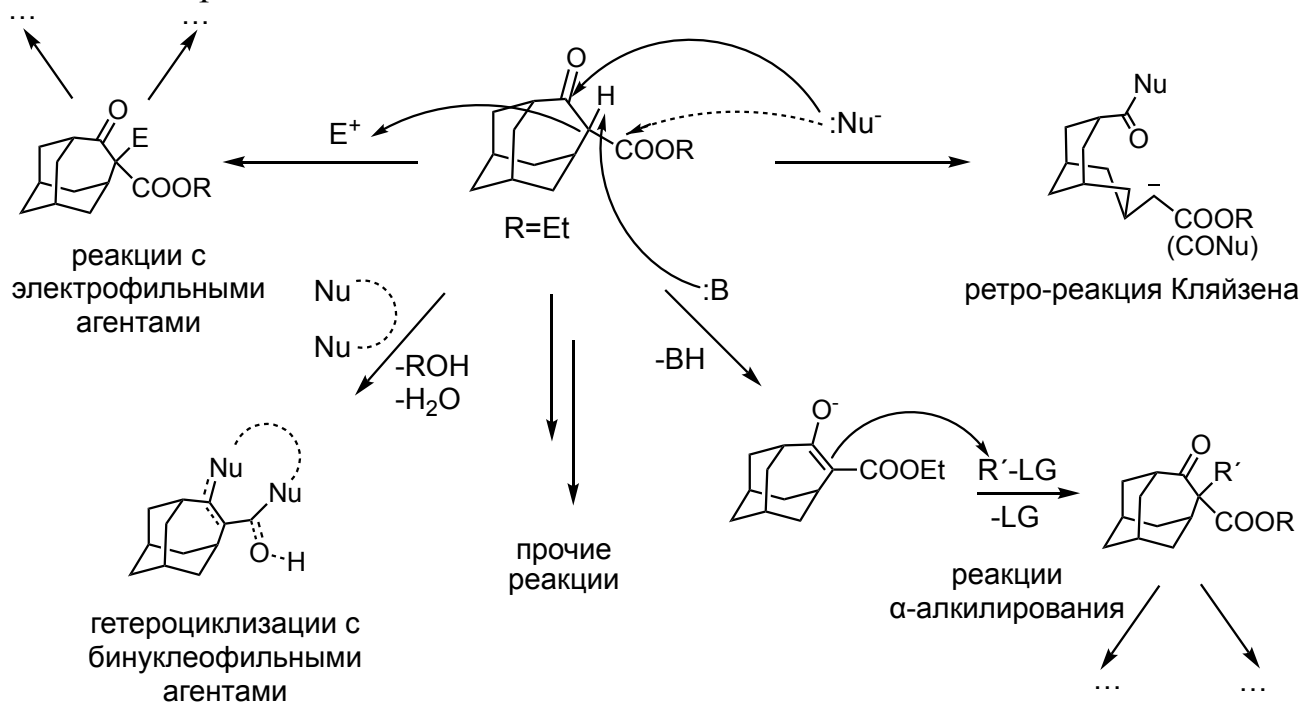
Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также в 5 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: WSOC 2017 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2017); XVIII Российская молодежная научная конференция с международным участием (Екатеринбург, 2018); «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019); XXXII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2019).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц, 4 рисунка, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 327 наименований, и приложения. Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации в диссертации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания №0778-2020-0005.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Подходы к структурно разнообразным органическим соединениям с потенциальной биологической активностью, использующие β -дикарбонильные соединения в качестве прекурсоров, широко распространены в органическом синтезе. В связи с этим β -дикарбонильные соединения гомоадамантанового ряда представляют интерес для синтеза библиотек новых производных гомоадамантана и бицикло[3.3.1]нонана благодаря наличию и электрофильных, и нуклеофильных углеродных центров. Это открывает широкие возможности для α -функционализации, создания новых С-С связей, а также синтеза гетероциклических соединений, связанных с заместителем каркасного строения, либо конденсированных с ним. Наличие двух электроноакцепторных функциональных групп при одном атоме углерода в ряде случаев позволяет осуществлять селективное расщепление С-С-связей дикарбонильного фрагмента под действием нуклеофильных реагентов с получением производных карбоновых кислот.



Однако большинство существующих синтетических методов, характерных для β -дикарбонильных соединений, применительно к каркасным субстратам встречают существенные ограничения и в то же время расширяют возможные варианты путей протекания реакций. В качестве основного объекта исследования в настоящей работе был выбран этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат (далее – **2.3**).

2.1 Модификация метода синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата

Получение β -кетозэфира **2.3** возможно посредством реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, однако существующие методы сопряжены с рядом трудностей и не позволяют добиться высоких выходов. Повысить доступность **2.3** удалось в результате

модификации его синтеза (Таблица 1), что позволило найти условия (строка 6), позволяющие значительно увеличить выход **2.3**.



Таблица 1. Оптимизация метода синтеза целевого β-кетоефира **3**

n	LA	Растворитель/t, °C	экв. N ₂ CHCOOEt	Выход, %
1	BF ₃ OEt ₂	CH ₂ Cl ₂ /0-5	4	41/24*
2	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂ /0-5	3.5	Нет реакции
3	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂ /0-5	4.5	12**
4	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂ /0-5	7.0	58
5	AlCl ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl/0-5	7.0	78
6	AlCl ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl/35-40	4.0	87

*Выход дифторборатного комплекса **2.4**.

Выход **2.3 по данным ГЖХ

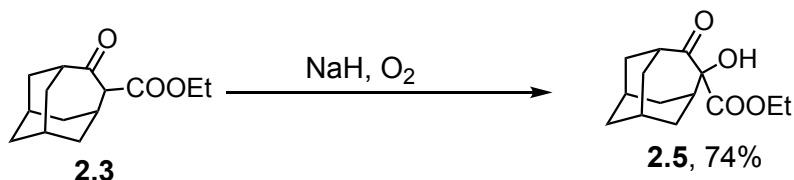
2.2.1 Реакции этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата с гетероатом-центрированными электрофильными агентами

На первом этапе изучения химических свойств β-кетоефира **2.3** был осуществлен синтез серии α-замещенных кетоефиров гомоадамantanового ряда (Таблица 2) в условиях реакций гидроксирования (строки 1-3), галогенирования (строки 5-6), нитрозирования (строки 7-9) и нитрования (строки 10-13) β-дикарбонильных соединений.

Таблица 2. Синтез α-замещенных производных β-кетоефира **2.3**.

n	Реагент/условия	Продукты/Выход, %
1	m-CPBA/CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	2.5 /60
2	TFA–35%-я H ₂ O ₂ /35-40 °C	2.5 /74
3	TFPA/r.t.	2.5 /78
4	NaH, воздух/ТГФ /r.t.	2.5 /74
5	35%-я HCl–KMnO ₄ /бензол, r.t.	2.6 /96
6	Br ₂ /AcOH, r.t.	2.7 /87
7	NaNO ₂ –35%-я HCl/ТГФ, 0 °C	2.8 /87
8	BuONO–HCl _{газ} /0 °C	2.8 /38; 2.9 /46
9	BuONO–AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	2.6 /76
10	100%-я HNO ₃ /CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	2.9 /57; 2.5 /38
11	65%-я HNO ₃ /CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	2.9 /43; 2.5 /24
12	100%-я HNO ₃ –Ac ₂ O/CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	2.9 /52; 2.5 /32
13	100%-я HNO ₃ –H ₂ SO ₄ /CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	2.9 /36; 2.5 /25

Взаимодействие **2.3** с надкислотами (*m*-CPBA–CH₂Cl₂, строка 1; или TFA–35%-ой H₂O₂, строка 2; трифторнадуксусной кислотой, строка 3) приводит к продукту **2.5**, содержащему гидроксильную группу в α-положении. К нашему удивлению, образование гидроксиэфира **2.5** с отличным выходом также происходит из **2.3** в присутствии эквимолярного количества NaN в растворе ТГФ или диоксана при стоянии на воздухе в течение нескольких часов (строка 4). Образование продуктов окисления β-кетозэфиров кислородом в присутствии оснований является беспрецедентным и связано с особенностями строения исследуемой системы.



Было замечено, что **2.3** не взаимодействует с перманганатом калия ни в кислой, ни в нейтральной среде. В виду этой неожиданной стабильности кетозэфира **2.3**, его вводили в реакцию с KMnO₄/35%-ая HCl, в результате чего был выделен хлорид **2.6** (строка 5). Реакцией кетозэфира **2.3** с бромом в уксусной кислоте был получен соответствующий бромзамещенный кетозэфир **2.7** (строка 6).

В условиях нитрозирования кетозэфира **2.3** под действием NaNO₂/35%-ая HCl в растворе ТГФ (строка 7) происходит неожиданное образование нитрокси-производного **2.8**, структура которого была доказана методом РСА (рисунок 1). При проведении этой реакции в инертной атмосфере был получен аналогичный результат. С увеличением избытка нитрозирующего агента происходит увеличение выхода нитрата **2.8**. Можно предположить, что в условиях реакции под действием хлористого нитрозила может образоваться радикал **ЕМ**. Последний способен к рекомбинации с диоксидом азота, который присутствует в реакционной смеси. Образующийся нитрит **ЕН**, вероятно, окисляется до нитрата **2.8**.

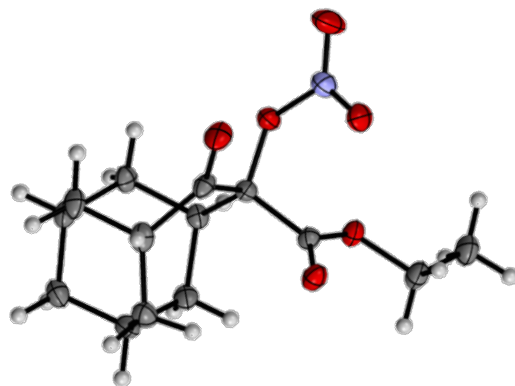
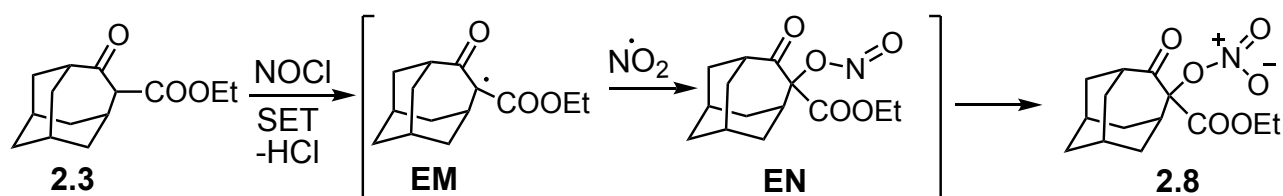


Рисунок 1. ORTEP-молекулярная структура нитрата **2.8**¹ (CCDC 1846052)² в представлении неводородных атомов в виде эллипсоидов термических колебаний с вероятностью 35%.

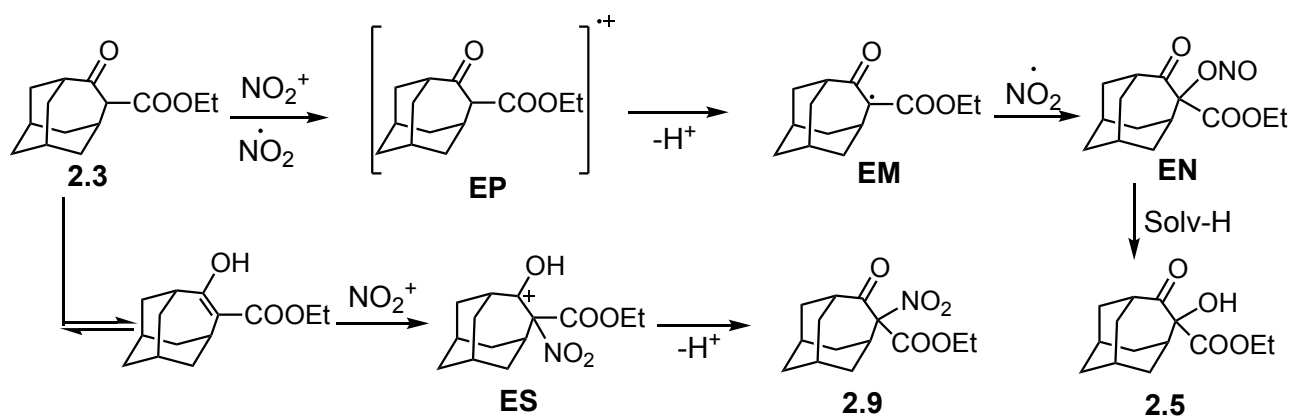
¹Рентгеноструктурный анализ выполнен сотрудником ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, к.х.н. Рыбаковым В.Б.

²Кембриджская база структурных данных <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>



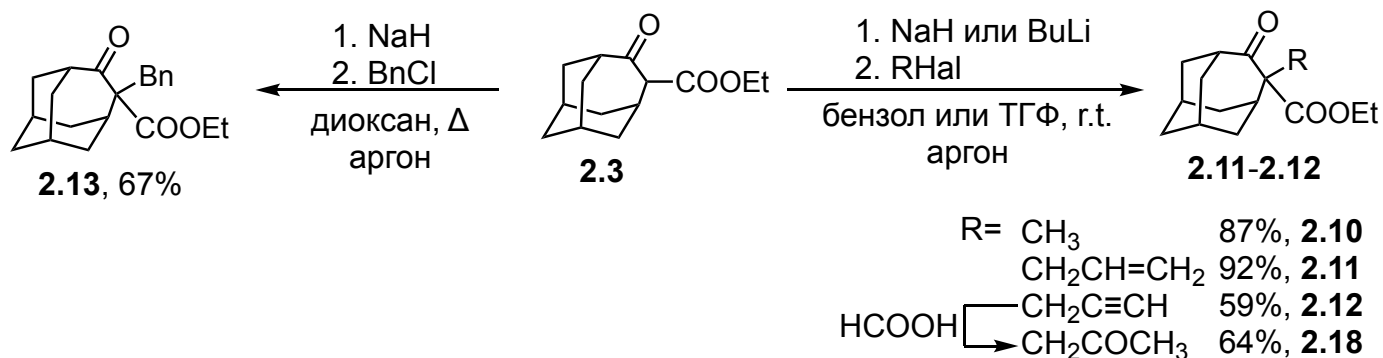
Взаимодействие **2.3** с $\text{BuONO}/\text{HCl}_{\text{газ}}$ приводит к образованию смеси нитроксипроизводного **2.8** и нитропроизводного **2.9** (строка 8). Использование же AlCl_3 в качестве замены HCl привело к образованию хлорида **2.6** (строка 9).

Взаимодействие исходного **2.3** с различными нитрующими агентами – 100%-я HNO_3 (строка 10), 65%-я HNO_3 (строка 11), 100%-я $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ (строка 12), 100%-я $\text{HNO}_3/96\%$ -я H_2SO_4 (строка 13) – неизменно приводит к образованию смеси продуктов нитрования (**2.9**) и окисления (**2.5**), соотношение которых практически не зависит от условий реакции. Конкурирующий процесс окисления **2.3** до **2.5** можно объяснить способностью нитроний-катиона выступать в качестве одноэлектронного окислителя, под действием которого происходит образование радикала **EM** и последующее его взаимодействие с диоксидом азота.

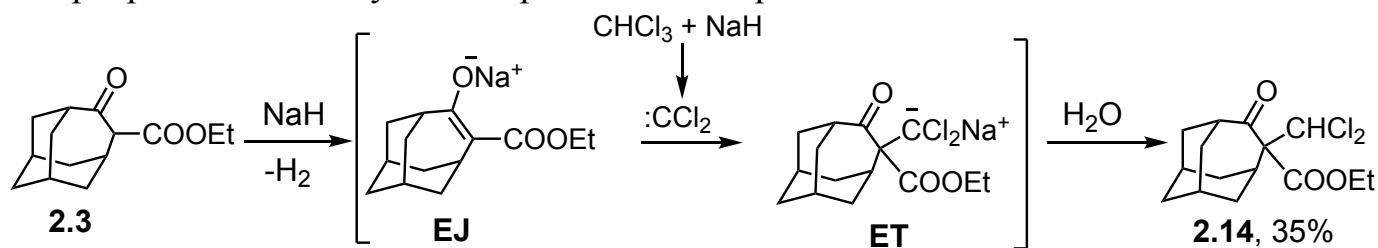


2.2.2 Реакции этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата с углерод-центрированными электрофильными агентами

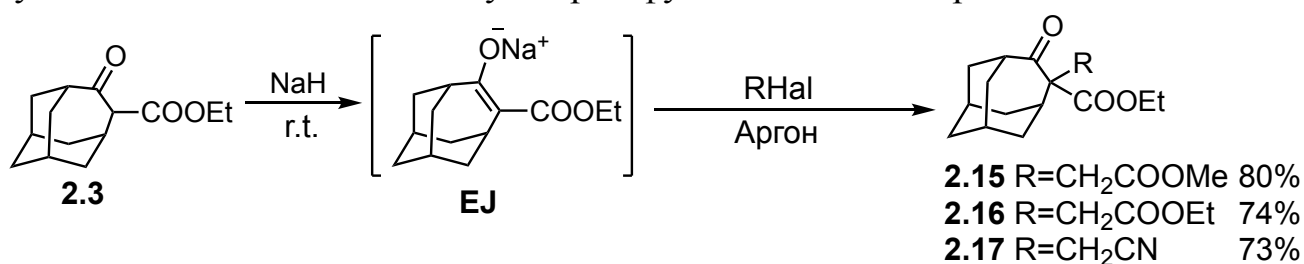
Реакциями **2.3** с алкилирующими агентами (иодистый метил, аллилбромид, пропаргилбромид, бензилхлорид) в присутствии BuLi или NaNH были получены соответствующие α -замещенные β -кетоефиры **2.10-2.13**. Из пропаргильного производного в кипящей муравьиной кислоте был синтезирован дикетон **2.18**.



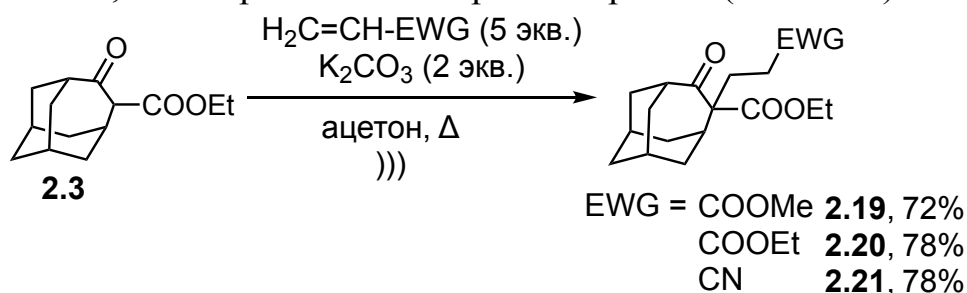
Неожиданное образование дихлорметильного производного **2.14** наблюдалось в реакции **2.3** с хлороформом в присутствии 5-кратного избытка NaH. Это можно интерпретировать как процесс, происходящий через промежуточное присоединение дихлоркарбена к еноляту **EJ** с образованием карбаниона **ET**.



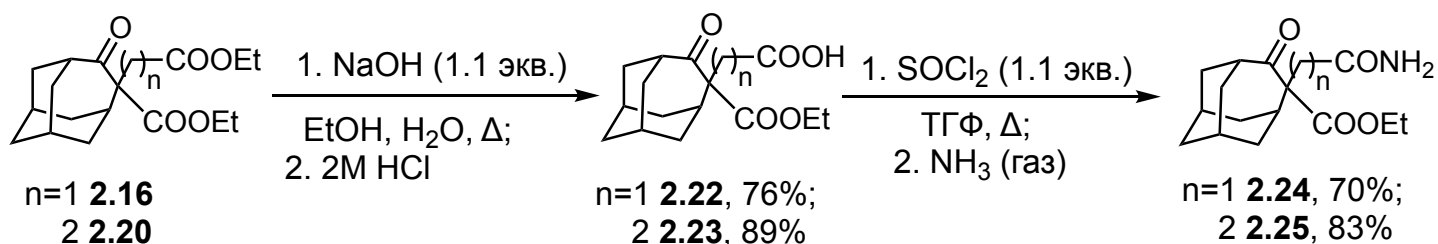
Алкилированием **2.3** с помощью метил-, этилбромацетатов и хлорацетонитрила в присутствии NaH в ТГФ был получен ряд функциональных производных **2.15-2.17**.



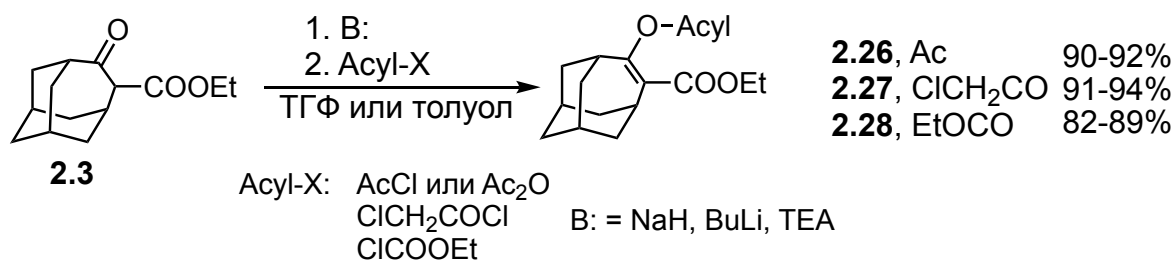
По реакции Михаэля в условиях сонохимической активации были синтезированы аддукты **2.3** с метил-, этилакрилатами и акрилонитрилом (**2.19-2.21**).



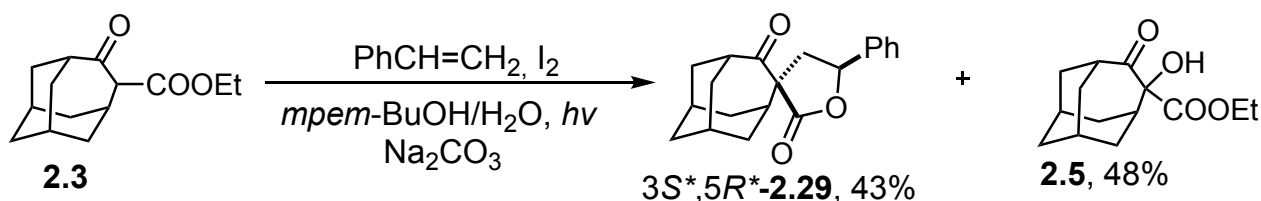
Щелочным гидролизом диэфиров **2.16**, **2.20** были получены моноэфиры **2.22** и **2.23**, которые далее были превращены в амиды.



При попытке ацилирования **2.3** под действием ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот в присутствии оснований происходит образование только эфиров енолов **2.26-2.28**.



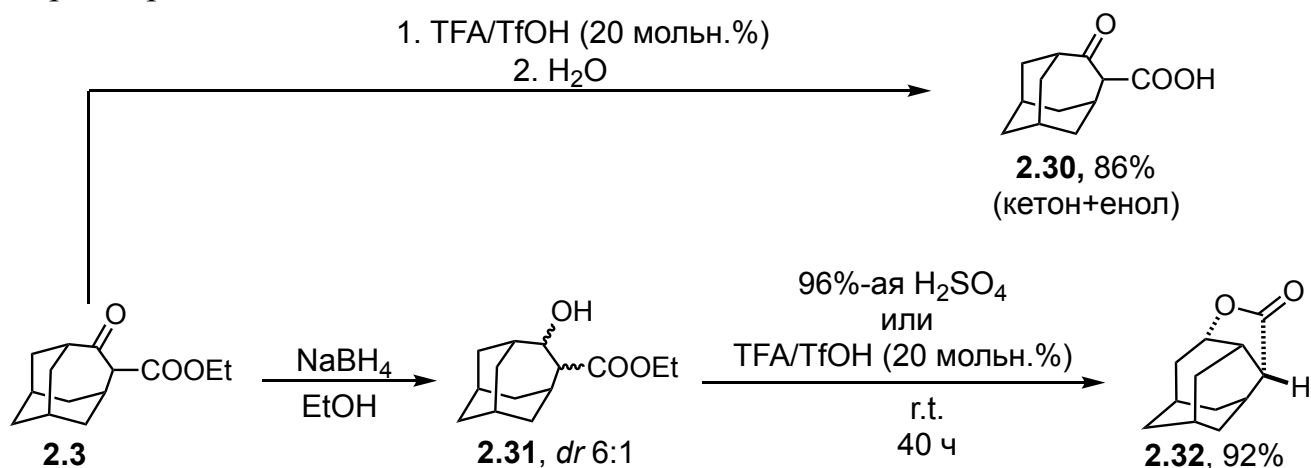
Реакцией **2.3** со стиролом в присутствии молекулярного йода и Na₂CO₃ при освещении спиральной флуоресцентной лампой (CFL, видимый свет) был получен спироциклический «*транс*»-фенилдигидрофуранон **2.29**. В условиях реакции также имеет место окисление исходного **2.3**.



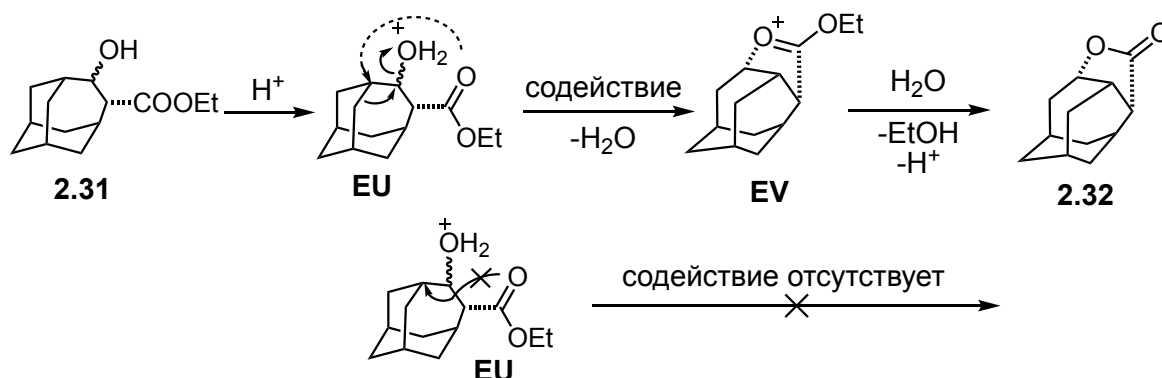
2.3.1 Перегруппировка типа Вагнера-Меервейна функциональных производных гомоадамантан-5-онов

На данный момент описано значительное число примеров скелетных перегруппировок в гомоадамантановой системе. Это побудило нас к изучению процессов, в которых возможно генерирование электрофильных интермедиатов из β-кетоефира **2.3** или его производных **2.5-2.25**, не способных к енолизации.

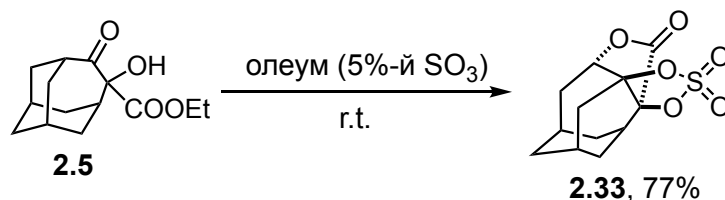
Так, взаимодействие **2.3** с серной кислотой или трифторуксусной кислотой в присутствии трифторметансульфокислоты приводит только к расщеплению этоксикарбонильной группы с образованием β-кетокислоты **2.30**. Однако продукт восстановления кетоефира **2.3** борогидридом натрия (**2.31**), полученный в виде смеси диастереомеров (*dr* 6:1), при взаимодействии с серной кислотой претерпевает скелетную перегруппировку с образованием лактона **2.32** в виде индивидуального диастереомера.



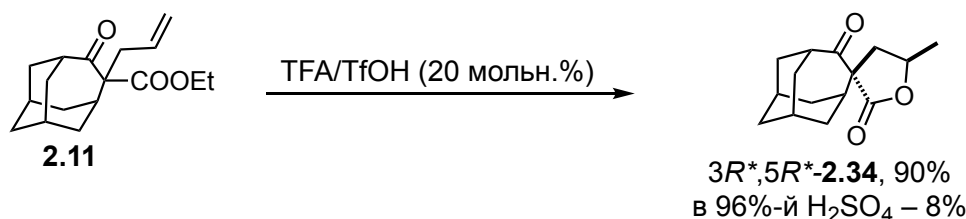
В ходе обнаруженного процесса происходит 1,2-алкильная миграция с последующим замыканием 5-членного лактонного цикла. При этом добавление 5-кратного избытка ацетонитрила (конкурирующего нуклеофила) не привело к образованию продукта реакции Риттера. Данный факт наряду с диастереоселективностью образования продукта **2.32** в совокупности могут свидетельствовать о том, что миграция алкильной группы и образование лактонного цикла происходит как согласованный процесс. При этом алкильный сдвиг промотируется нуклеофильным содействием атомов кислорода этоксикарбонильной группы в интермедиате **EU**. Такое содействие возможно только в случае *син*-расположения мигрирующего фрагмента и этоксикарбонильной группы.



Обработка гидроксиэфира **2.5** 96%-й серной кислотой и 100%-й трифторметансульфокислотой не приводит к образованию каких-либо продуктов. Но реакция **2.5** с олеумом (5%-й SO_3) дает продукт перегруппировки **2.33**, строение которого доказано методом РСА.



Алкилзамещенные производные **2.10**, **2.13-2.14** в условиях перегруппировки не претерпевают изменений. Однако обработка аллильного (**2.11**) и пропаргильного (**2.12**) производных 96%-й H_2SO_4 приводит к сложной смеси продуктов олигомерного строения. Из реакции **2.11** с 96%-й H_2SO_4 удалось выделить спиросочлененный с гомоадамантаном метилдигидрофуранон **2.34** в виде единственного «*цис*»-диастереомера. Более однозначный результат был получен в реакции того же соединения в трифторуксусной кислоте при катализе трифторметансульфокислотой, где удалось достичь высокого выхода спиролактона **2.34**.



Перегруппировка α -функционально замещенных β -кетоефиров **2.15-2.17**, **2.19-2.25** в среде конц. H₂SO₄ (Таблица 3) или в смеси трифторуксусной кислоты и 20 мольн.% трифтометансульфокислоты приводит со средними выходами к лактонам **2.35-2.37**, структура которых была доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2) и/или совокупностью данных ИК-спектров, одномерных и двумерных экспериментов ЯМР. При уменьшении времени реакции было замечено, что только в случае метилового эфира **2.19** процесс возможно остановить на стадии образования продукта с одним лактонным циклом – **2.37**.

Таблица 3. Перегруппировка кетоефиров **2.15-2.17**, **2.19-2.25**.

2.15-2.17 2.22, 2.24 $\xrightarrow[\text{r.t., время}]{\text{H}_2\text{SO}_4}$ 2.35					
	Субстрат	FG	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	2.15	COOMe	48	2.35	75
2	2.16	COOEt	48	2.35	76
3	2.17	CN	48	2.35	44
4	2.22	COOH	48	2.35	81
5	2.24	CONH ₂	48	2.35	28
2.19-2.21 2.23, 2.25 $\xrightarrow[\text{r.t., время}]{\text{H}_2\text{SO}_4}$ 2.36 2.19 $\xrightarrow[\text{r.t., время}]{\text{H}_2\text{SO}_4, \text{FG=COOMe}}$ 2.37, 57% $\xrightarrow[\text{+50 ч}]{\text{H}_2\text{SO}_4}$ 2.36					
	Субстрат	FG	Время, ч	Продукт	Выход, %
6	2.19	COOMe	20	2.37	57
7	2.19	COOMe	>72	2.36	70
8	2.20	COOEt	48	2.36	73
9	2.21	CN	48	2.36	40
10	2.23	COOH	48	2.36	76
11	2.25	CONH ₂	60	Нет реакции	–

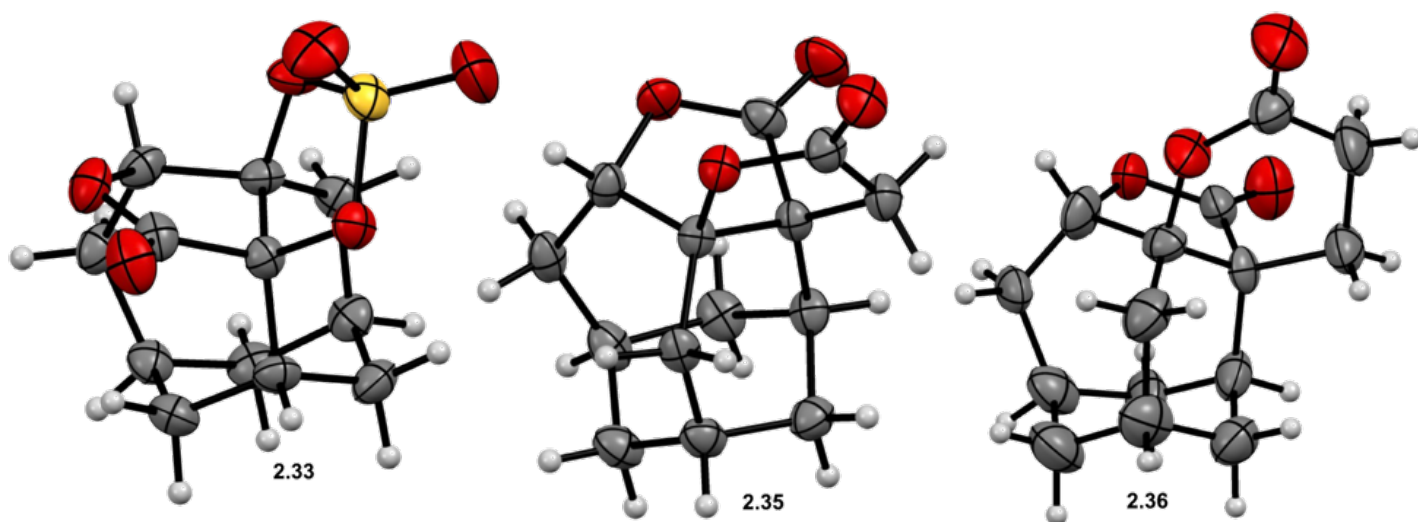
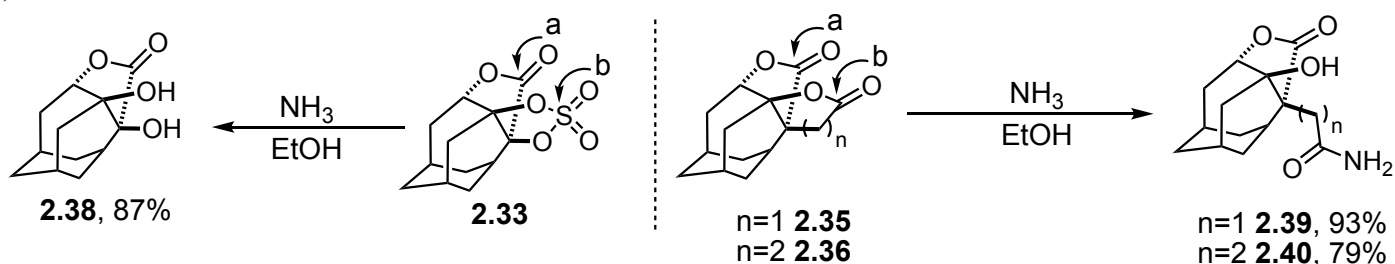


Рисунок 2. ORTEP-молекулярные структуры лактонов **2.33**¹ (CCDC 1941686)²; **2.35**¹ (CCDC 1812743)²; **2.36**¹ (CCDC 1941687)² в соответствии с данными рентгеновской дифракции, представленные эллипсоидами термических колебаний атомов с вероятностью 35%.

Найденная химическая трансформация относится к перегруппировкам типа Вагнера-Меервейна и является частным случаем ретропинаколиновой перегруппировки кетонов в производные гликолей. И следует отметить, что в сравнении с прямым процессом данный вид реакций гораздо менее распространен, что связано с более высокой стабильностью α -гидроксикарбениевого иона по сравнению с алкильными карбокатионами. Движущей силой процесса, вероятно, послужила возможность стабилизации переходного состояния перегруппировки посредством нуклеофильного содействия соседних функциональных групп (5- и 6-членный цикл в переходном состоянии перегруппировки), с последующей одно- или двукратной лактонизацией.

Поскольку полученные лактоны могут служить потенциальными синтетическими предшественниками аналогов ГАМК, нами была предпринята попытка расщепления соединений **2.33**, **2.35**, **2.36** под действием аммиака. В ходе реакции претерпевает расщепление только тот циклический фрагмент, электрофильный центр которого удален от гомоадамантанового каркаса (направление **b**).



2.3.2 Превращения β -дикарбонильных соединений адамантанового и гомоадамантанового ряда в условиях реакции Шмидта

Перегруппировка Шмидта циклических кетонов служит классическим методом получения лактамов. При этом в условиях реакции часто происходит образование побочных 1,5-дизамещенных тетразолов.

Реакция β -кетозэфира **2.3** с 3-мя эквивалентами NaN_3 в среде 96%-й H_2SO_4 дает ряд продуктов **2.30**, **2.41-2.43**, среди которых доля лактама **2.43** оказалась значительно меньше, чем производных тетразола **2.41-2.42**. Уменьшение количества NaN_3 не приводит к принципиальному изменению соотношения лактама **2.43**/тетразолов **2.41** и **2.42**. Увеличение температуры до 30 °C способствует возрастанию доли тетразола **2.42** со свободной карбоксильной группой. Структура продукта **2.41** была подтверждена методом РСА (Рисунок 3).

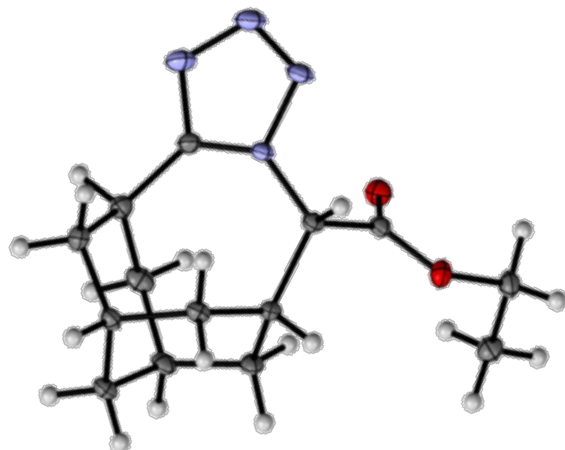
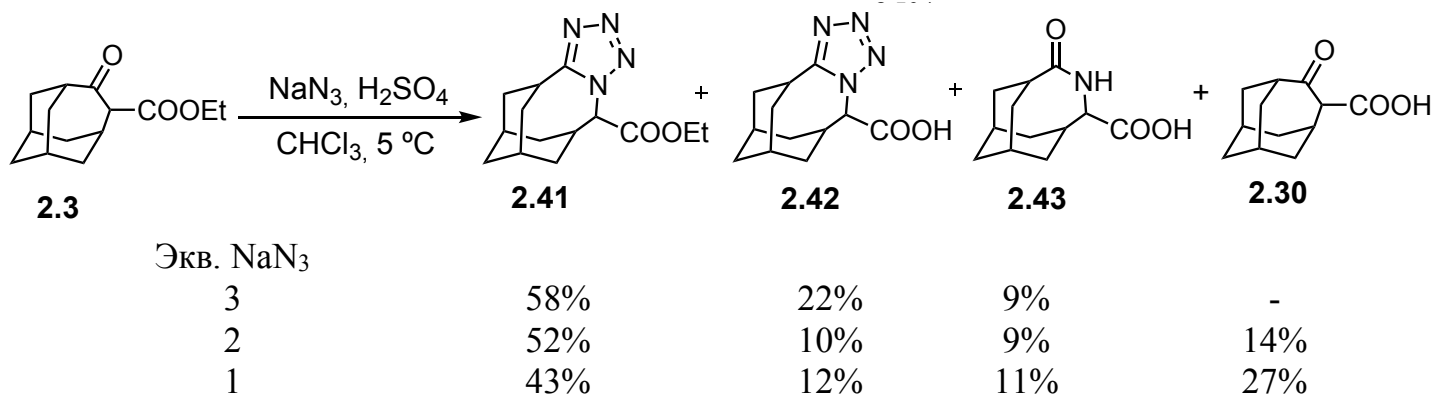
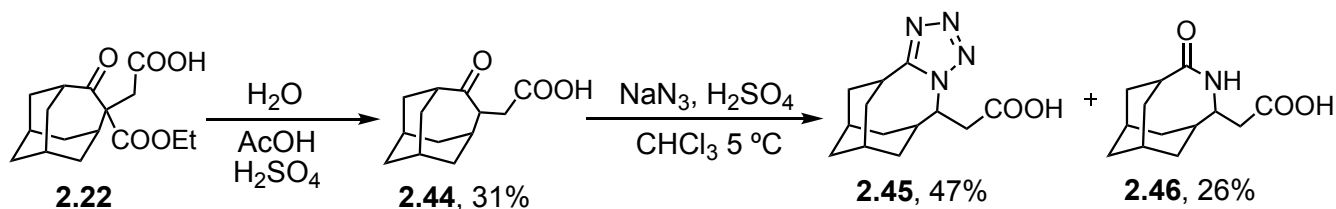


Рисунок 3. ORTEP-молекулярная структура тетразола **2.41**¹ (CCDC 1552406)² в представлении эллипсоидами термических колебаний атомов с вероятностью

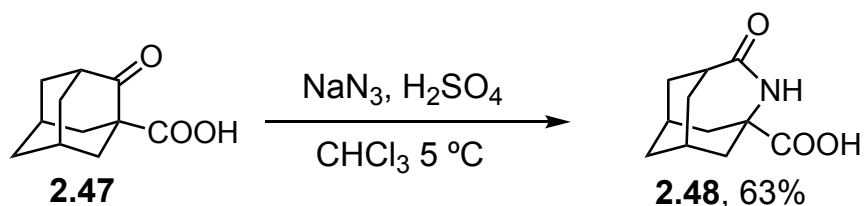


2-(5-Оксогомоадамант-4-ил)уксусная кислота **2.44** была получена из моноэфира **2.22** в кислой среде. Реакция **2.44** с 3-мя экв. NaN_3 в H_2SO_4 приводит к смеси тетразола **2.45** и лактама **2.46**.

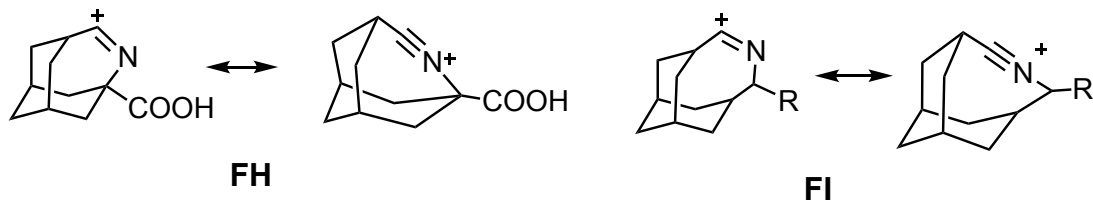


Контрольный эксперимент с использованием β -кетокислоты адамантанового строения **2.47** в качестве исходного соединения в перегруппировке Шмидта показал, что, несмотря на увеличение избытка NaN_3 , происходит селективное образование

лактама **2.48**. Образование продуктов тетразольного ряда в данном случае не было зафиксировано.

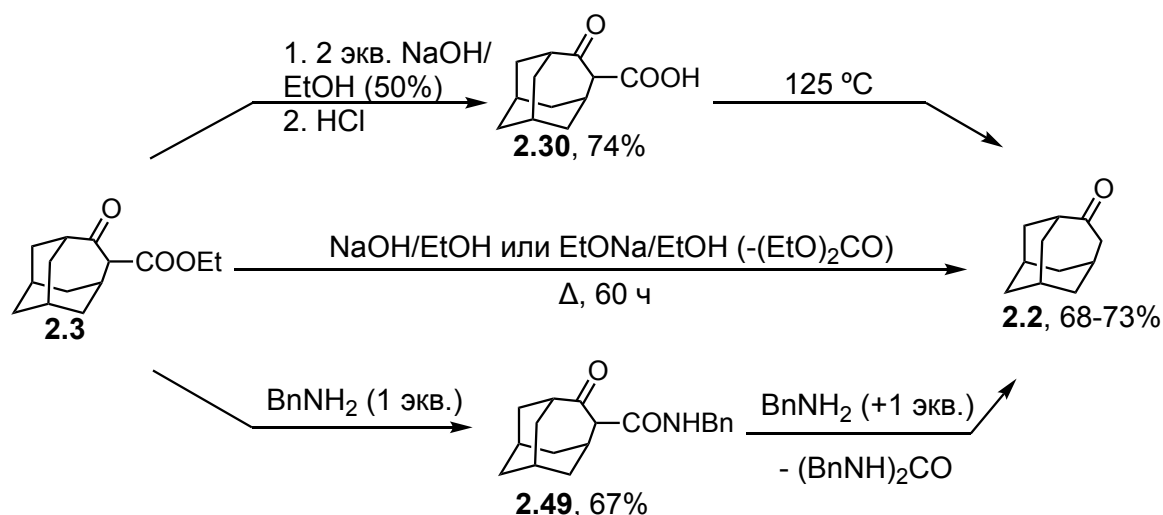


Таким образом, было показано, что для соединений **2.3**, **2.44** и **2.47** в условиях перегруппировки Шмидта наблюдаются схожие закономерности миграции заместителей. В связи с тем, что в структуре промежуточного иминиевого иона присутствует sp-гибридизованный атом углерода, реакционная способность катиона **FI** аза-бис-гомоадамантанового строения будет меньшей, чем аза-гомоадамантанового **FH** в связи с меньшей энергией напряжения. Относительно устойчивый **FI** может взаимодействовать с азотистоводородной кислотой, что увеличивает долю продукта тетразольного строения.

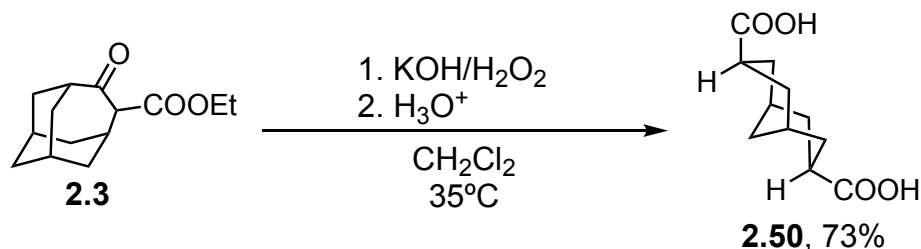


2.4 β-Кетоэфиры гомоадамантанового ряда в реакциях с нуклеофильными агентами

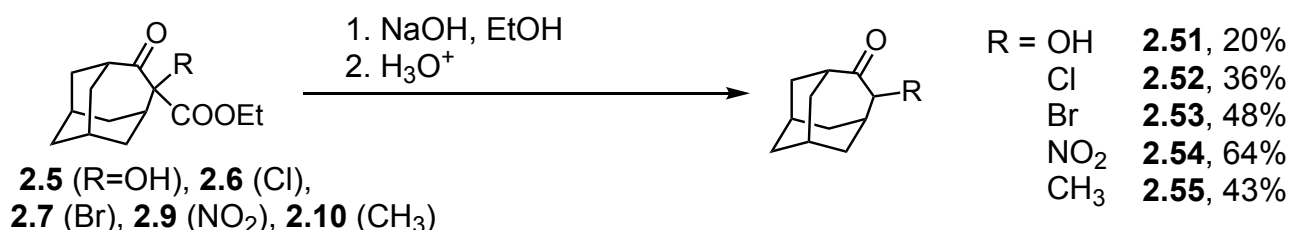
В стандартных условиях кислотного расщепления производных ацетоуксусного эфира соотношение продуктов деацилирования и гидролиза-декарбоксилирования находится в зависимости от природы заместителей при α-углеродном атоме ацетоацетатов. С увеличением разветвленности заместителя преобладающим направлением расщепления становится деацилирование. Однако кетоэфир **2.3** при действии щелочи в 50%-м этаноле претерпевает лишь гидролиз этоксикарбонильной группы с образованием кетокислоты **2.30**. При нагревании **2.3** с конц. раствором NaOH в этаноле образуется продукт кетонного расщепления **2.2**. Расщепление **2.3** в условиях ретро-реакции Кляйзена с этилатом натрия при длительном кипячении в абс. этаноле также приводит к образованию соответствующего кетона **2.2**. Аналогично реакция **2.3** с более чем двумя эквивалентами бензиламина происходит исключительно в направлении отщепления этоксикарбонильной группы с образованием **2.2** и *N,N'*-дибензилмочевины, которая была выделена с количественным выходом.



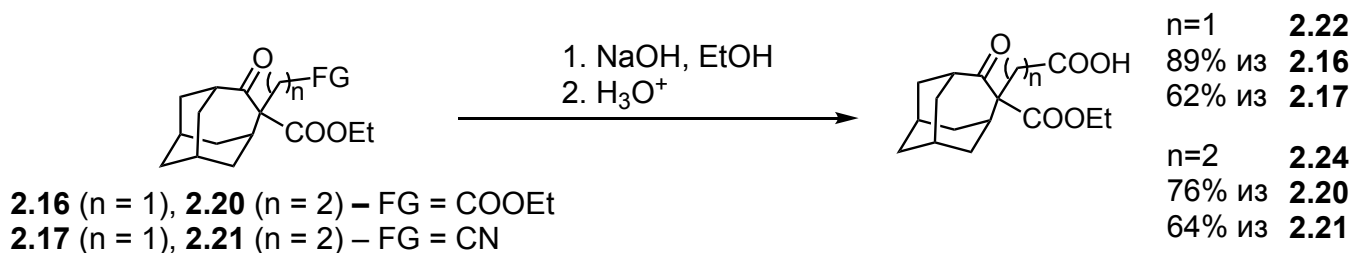
Расщепление цикла незамещенного β -кетозэфира **2.3** в щелочных условиях удалось осуществить в присутствии H_2O_2 . Тем не менее реакция происходит с потерей атома углерода с образованием *эндо,эндо*-бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновой кислоты (**2.50**).



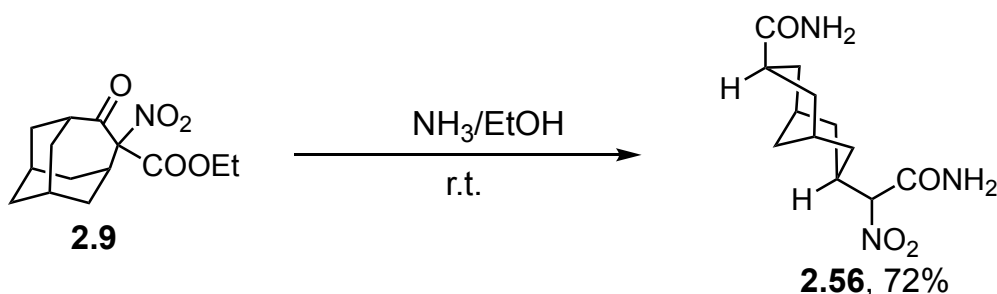
При взаимодействии гидрокси- (**2.5**), галоген- (**2.6**, **2.7**), нитро- (**2.9**), метил- (**2.10**) замещенных β -кетозэфиров с насыщенным раствором NaOH в этаноле при комнатной температуре ($>300 \text{ ч}$) или нагревании ($>100 \text{ ч}$) реакция происходит с образованием продуктов классического кетонного расщепления **2.51-2.55**. Отмечено, что нагревание гидроксиэфира **2.5** в щелочной среде приводило к сложной смеси продуктов и только проведением гидролиза при комнатной температуре удалось достичь 20%-го выхода ацилоина **2.51**.



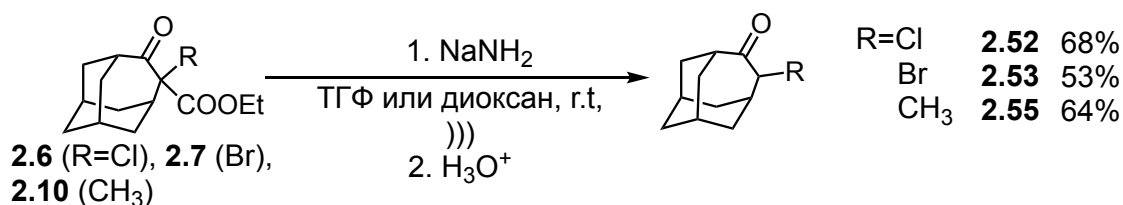
Производные оксогомоадамантилуксусной кислоты **2.16-2.17** и аддукты Михаэля **2.20-2.21** при действии этилата натрия в безводном этаноле оказались стабильны. В ходе их длительного нагревания с насыщенным раствором NaOH в этаноле происходил лишь гидролиз одной функциональной группы, непосредственно не связанной с каркасом.



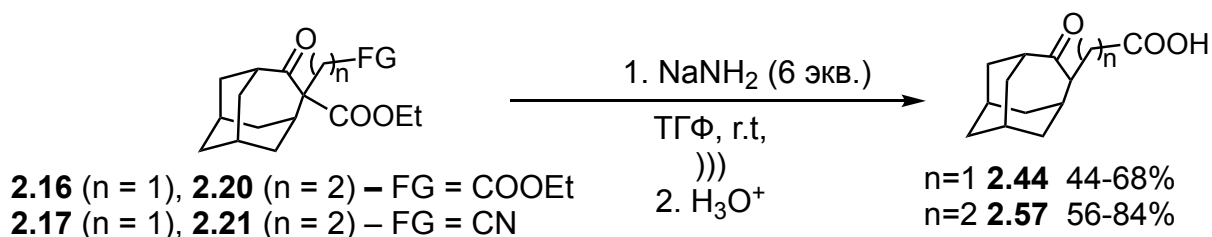
В качестве альтернативного нуклеофильного агента для расщепления производных β-кетоефира **2.3** был использован аммиак. Было обнаружено, что в ряду соединений **2.3**, **2.5-2.7**, **2.8-2.21** только α-нитропроизводное **2.9** вступало в реакцию с аммиаком с образованием продукта расщепления *эндо,эндо*-бицикло[3.3.1]нонанового строения – **2.56**.



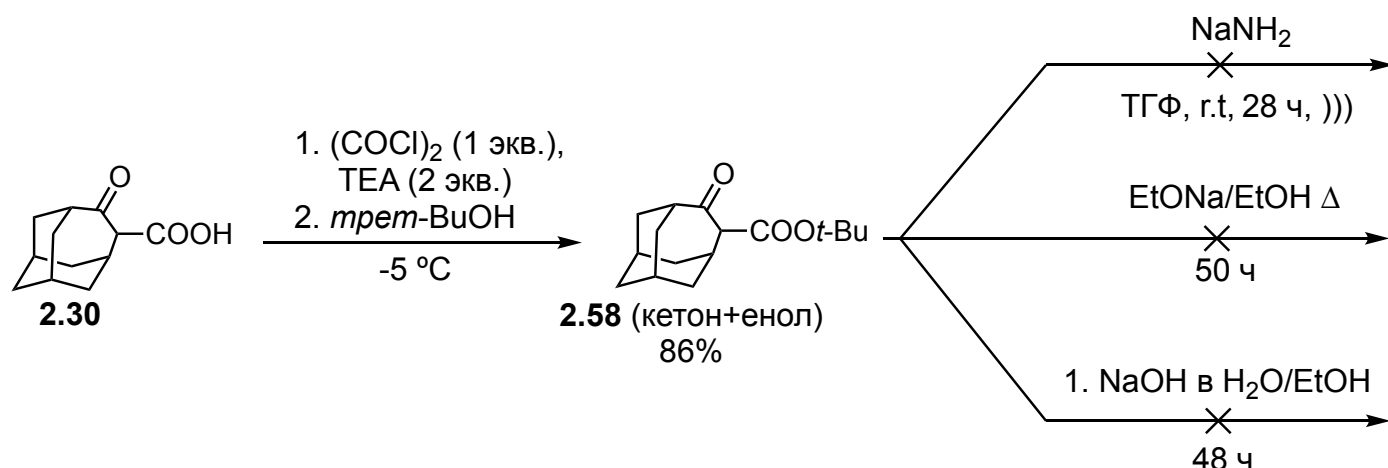
Реакция расщепления α-C-C связи кетонов под действием избытка амида натрия в апротонных растворителях известна как расщепление по Холлеру-Бауэру. Галоген- (**2.6**, **2.7**) и метил- (**2.10**) замещенные β-кетоефиры в таких условиях дают лишь продукты отщепления этоксикарбонильной группы – соответствующие α-замещенные кетоны **2.52**, **2.53** и **2.55**.



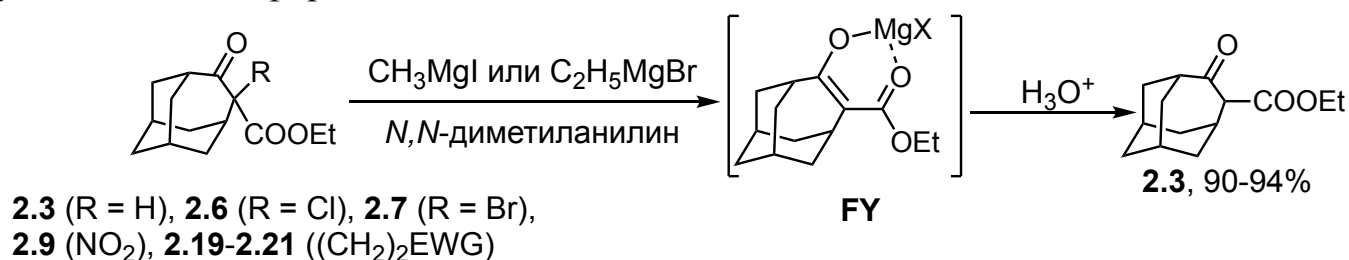
В реакции диэфиров **2.16**, **2.20** и цианоэфиров **2.17**, **2.21** с амидом натрия после подкисления были получены соответствующие γ- и δ-кетокислоты гомоадамантанового ряда **2.44**, **2.57**. При проведении реакции в ТГФ при 25 °С и в условиях сонохимической активации выходы **2.44** и **2.57** оказались выше.



Была предпринята попытка нуклеофильного расщепления *трет*-бутилового эфира **2.58**, полученного на основе кетокислоты **2.30**. В условиях, которые были использованы ранее для расщепления **2.3** и его α-замещенных, **2.58** оказался стабилен.

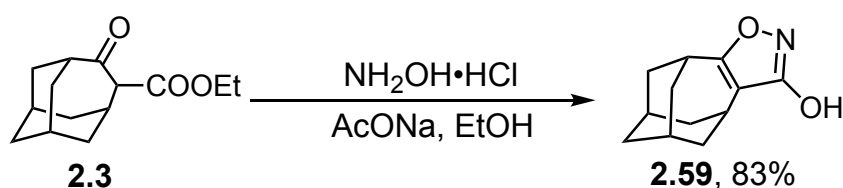


Исследование реакций **2.3** и его производных с литий- и магнийорганическими соединениями показало, что присоединения по карбонильным группам исходных кетоэфиров не происходит ни в одном случае, даже при температуре кипения *N,N*-диметиланилина. Однако некоторые из α -замещенных производных, такие как хлор- (**2.6**), бром- (**2.7**), нитро- (**2.9**), а также аддукты Михаэля **2.19-2.21**, вступали во взаимодействие с реактивами Гриньяра. Продуктом реакции во всех перечисленных случаях был кетоэфир **2.3**.

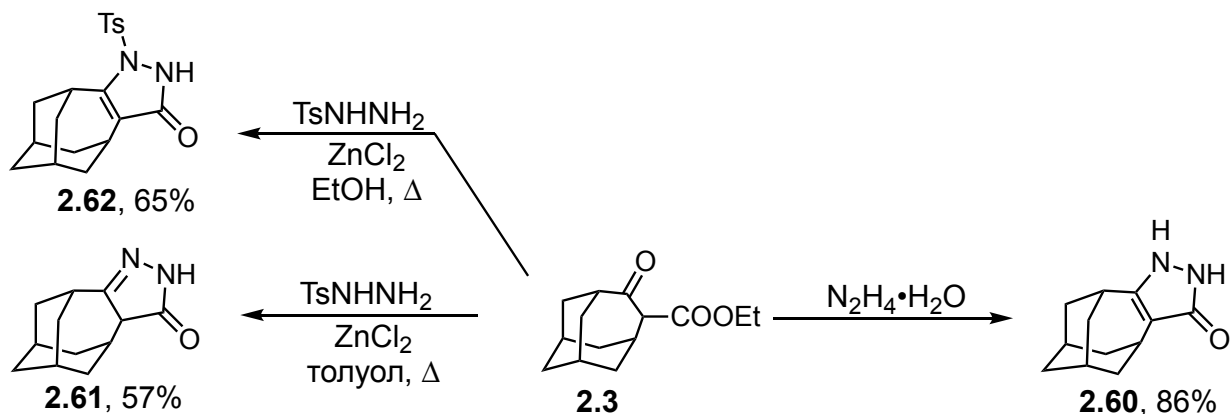


2.4.2 Синтез гетероциклических соединений гомоадамантанового ряда

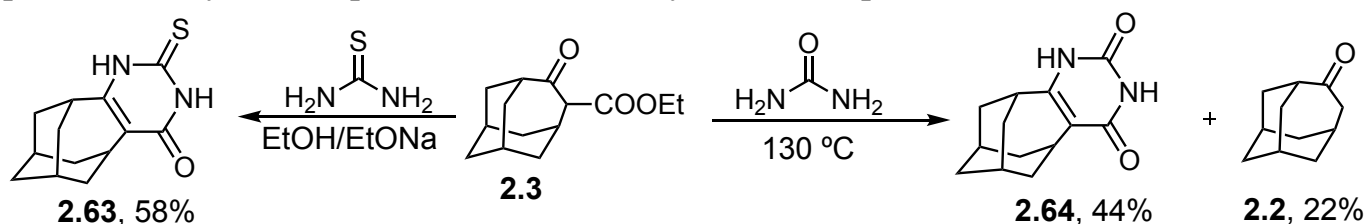
Многие гетероциклические соединения, получение которых возможно с использованием β -дикарбонильных билдинг-блоков, представляют интерес с точки зрения медицинской химии. К таким гетероциклам относятся пиразолоны и пиразолиноны, пиразолы с противомикробной и антиоксидантной активностью; изоксазолы, среди которых имеется большое число актуальных на сегодняшний день лекарственных препаратов. Это диктует необходимость синтеза гетероциклических соединений, конденсированных с гомоадамантаном. Так реакцией **2.3** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии б/в ацетата натрия был получен гидроксиизоксазол **2.59**.



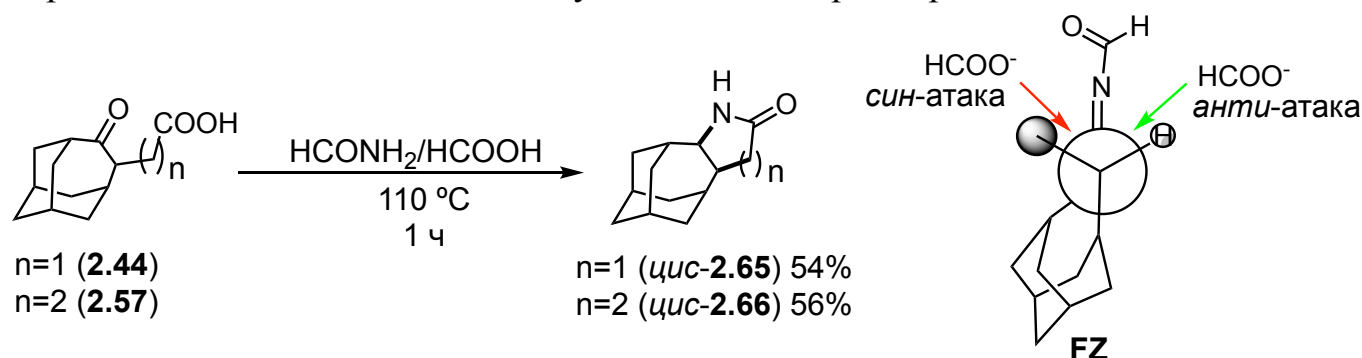
Взаимодействием **2.3** с гидразингидратом был получен дигидропиразолон **2.60** со связью C=C енаминного типа. Проведение реакции с тозилгидразидом в толуоле привело к пиразолону **2.61** с иминной связью C=N, в структуре которого отсутствовала тозильная группа. В свою очередь реакция **2.3** с тозилгидразидом в этаноле дает *N*-тозилпиразолон **2.62**.



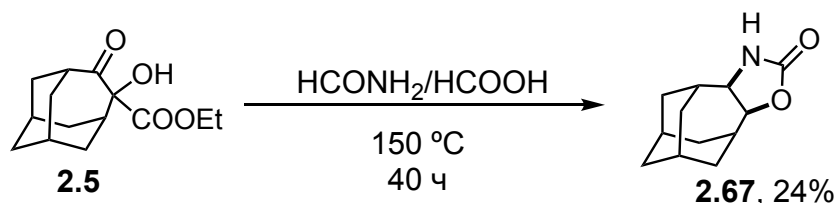
Нагревание исходного **2.3** с тиомочевинной в этаноле в присутствии этилата натрия дает пиримидин-2-тион **2.63**, конденсированный с гомоадамантовым каркасом. Получить пиримидин-2-он **2.64** удалось нагреванием **2.3** с мочевиной.



Методом восстановительного аминирования в условиях реакции Лейкарта-Валлаха, исходя из 2-(5-оксогомоадамант-4-ил)уксусной (**2.44**) и -пропионовой (**2.57**) кислот, были получены гомоадамантан[4,5]конденсированные пирролидин-2-он **2.65** и пиперидин-2-он **2.66** в виде индивидуальных диастереомеров.

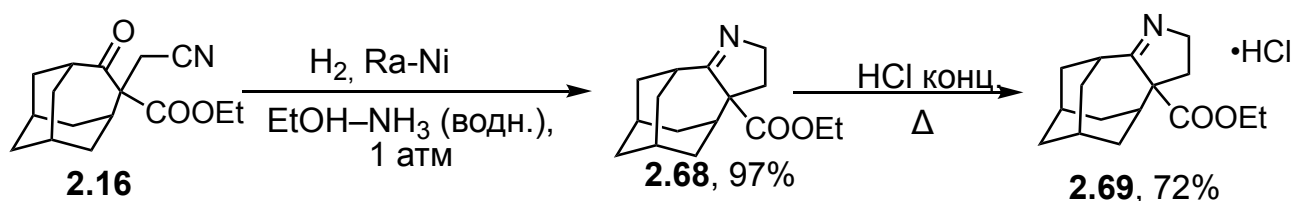


Взаимодействие **2.5** с формамидом приводит к циклическому уретану **2.67**, который также был выделен в виде единственного диастереомера.

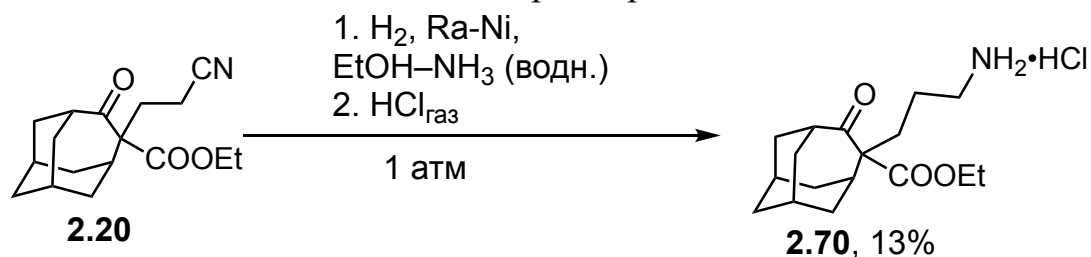


Подход реагента (формиат-аниона) к иминовому атому углерода интермедиата **FZ** возможен только со стороны наименьших стерических препятствий, то есть в анти-направлении относительно карбоксиалкильной (этоксикарбонильной) группы. На этом основании полученным продуктам восстановительного аминирования **2.65-2.67** была приписана *цис*-конфигурация.

Гидрированием γ -кетонитрила **2.16** на никеле Ренея был получен 3,4-дигидро-2*H*-пиррол **2.68**. Примечательно, что попытки гидролитического расщепления циклического имида **2.68** в кислой и щелочной среде не увенчались успехом: при длительном кипячении в 18%-й HCl происходило лишь образование гидрохлорида **2.69**, при этом как иминный, так и этоксикарбонильный фрагмент оставались незатронутыми.



В случае гидрирования гомоадамантилпропионитрила **2.21** на никеле Ренея происходит образование сложной смеси продуктов, из которой удалось выделить только ациклический амин **2.70** в виде гидрохлорида.



2.5 Биологическая активность синтезированных соединений

Испытания противовирусной активности соединений были проведены в культурах клеток сердца телят, инфицированных вирусом диареи крупного рогатого скота (*BVDV*). Наряду с другими пестивирусами, принадлежащими к семейству *Flaviviridae*, он используется в качестве суррогатной модели вируса гепатита С. Данные по противовирусной активности и цитотоксичности для тестируемых соединений показаны в *Таблице 3*. Все они имеют низкую цитотоксичность в культуре клеток и проявляют активность в отношении *BVDV*.

Таблица 2. Биологическая активность соединений **2.49**, **2.59** и **2.60**

Соединение	IC ₅₀ , (мкМ)	CC ₅₀ , (мкМ)	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀)
2.49	5.94	>487.09	>82.0
2.59	39.67	>484.73	>12.2
2.60	19.96	>434.22	>21.8

Среди исследованных соединений наиболее перспективным оказался бензамид **2.49**, показавший активную ингибирующую концентрацию около 6 мкмоль/л в отношении вируса диареи крупного рогатого скота (*BVDV*) как суррогатной модели вируса гепатита С.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Предложен эффективный метод синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. Установлено, что этот β-кетозфир в присутствии оснований окисляется кислородом воздуха до этил-4-гидрокси-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата.

2. В реакциях с гетероатом-центрированными электрофильными агентами, а также алкилгалогенидами и активированными алкенами синтезирован ряд α-алкил- и α-функционально замещенных производных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. В условиях нитрозирования доминирующим направлением является образование α-нитроксипроизводного. Показано, что этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат дает α-дихлорметильное производное в реакции с хлороформом в присутствии гидрида натрия.

3. Этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат в условиях ретро-реакции Кляйзена чаще всего не дает продуктов расщепления каркаса. Альтернативным центром нуклеофильной атаки в таких превращениях выступает карбонильный атом этоксикарбонильной группы.

4. Обнаружена перегруппировка ретропинаколинового типа в ряду карбонильных производных гомоадамантила, приводящая к 2,4-ди- и 2,3,4-тризамещенным производным гомоадамантила.

5. При взаимодействии этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных с бинуклеофилами, а также с использованием реакций Лейкарта-Валлаха и гидрирования получен ряд производных гомоадамантила, [4:5]аннелированных с азотсодержащими гетероциклическими фрагментами.

6. Изучение противовирусной активности синтезированных соединений гомоадамантилового ряда показало наличие таковой у *N*-бензил-5-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-4-карбоксамидов в отношении вируса диареи крупного рогатого скота как суррогатной модели вируса гепатита С.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Shiryaev, V.A. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels. / E.V. Radchenko, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, N.I. Bormotov, O.A. Serova, L.N. Shishkina, M.R. Baimuratov, K.M. Bormasheva, Y.A. Gruzd, E.A. Ivleva, M.V. Leonova, A.V. Lukashenko, D.V. Osipov, V.A. Osyannin, A.N. Reznikov, V.A. Shadrikova, A.E. Sibiryakova, **I.M. Tkachenko**, Yu.N. Klimochkin // Eur. J. Med. Chem. –2018. – N. 158. – P. 214-235.

2. **Tkachenko, I.M.** Wagner–Meerwein type rearrangement in 5-oxohomoadamantane series / **I.M. Tkachenko**, P.A. Mankova, V.B. Rybakov, E.V. Golovin, Yu.N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V. 18. – N. 3. – P. 465-478.

3. **Tkachenko, I.M.** Convenient Synthesis of Ethyl 5-Oxohomoadamantane-4-carboxylate: A Useful Precursor of Polyfunctional Homoadamantanes / **I.M. Tkachenko**, V.B. Rybakov, Yu.N. Klimochkin // Synthesis. – 2019. – V. 51. – N. 06. – P. 1482-1490.

Журналы РИНЦ, патенты, тезисы докладов и материалы конференций

4. **Ткаченко, И.М.** Химические превращения β -кетозэфиров в ряду гомоадамантиана / **И.М. Ткаченко**, П.А. Манькова, Е.В. Головин, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии». Санкт-Петербург. – 2019. – С. 317. (*постерный доклад*)

5. **Ткаченко, И.М.** Химические свойства 5-карбэтокси-4-гомоадамантиана / **И.М. Ткаченко**, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». Красновидово. – 2017. – С. 246. (*устный доклад*)

6. **Ткаченко, И.М.** Превращения каркасных аналогов ацетоуксусного эфира / **И.М. Ткаченко** // В сб. тез. докл. «XVIII Российской молодежной научной конференции с международным участием». Екатеринбург. – 2018. – С. 434.

7. **Ткаченко, И.М.** Синтез и химические свойства этиловых эфиров 4-*R*-5-оксотрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан-4-карбоновой кислоты / **И.М. Ткаченко**, П.А. Манькова, Е.А. Ивлева, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург. – 2018. – С. 265.

8. **Ткаченко, И.М.** 4-Замещенные этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилаты в реакциях с нуклеофильными реагентами / **И.М. Ткаченко**, О.Н. Ульянова, Е.А. Ивлева, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «XXXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа. – 2019. – С. 47.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Климочкину Юрию Николаевичу за бесценную помощь в выполнении и написании диссертационной работы; к.х.н., доценту Ширяеву Вадиму Андреевичу и к.х.н., доценту Осипову Дмитрию Владимировичу за помощь в подготовке англоязычных публикаций и участие в обсуждении результатов; д.х.н., профессору Осянину Виталию Александровичу за анализ и оценку диссертации; к.х.н., доценту Баймуратову Марату Рамильевичу и Головину Евгению Валерьевичу за вклад в работу по идентификации полученных соединений. Отдельная благодарность ассистенту Маньковой Полине Анатольевне за ценную помощь в оформлении работы и проявленный интерес. Своей любовью к органической химии, а также базовыми навыками работы в лаборатории я обязан к.х.н., доценту Ивлевой Елене Александровне.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05 ФГБОУ
ВО «Самарский государственный технический университет»

(протокол № 9 от 27 октября 2020 г.)

Заказ № ____ . Тираж 100 экз.

Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной печати

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244