

На правах рукописи



Чернышов Владимир Владимирович

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ОДНИМ
И ДВУМЯ АТОМАМИ АЗОТА ИЗ [2.2.1]БИЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

1.4.3. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
Научный руководитель: Доктор химических наук

Яровая Ольга Ивановна

ведущий научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор

Навроцкий Максим Борисович

заведующий кафедрой "Органическая химия"

ФГБОУ ВО "Волгоградский Государственный Технический Университет"

доктор химических наук, доцент

Трушков Игорь Викторович

заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского" (ННГУ)

Защита состоится «24» сентября 2021 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01 созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9, Конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: dissovvet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «12» августа 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одним из направлений медицинской химии, позволяющим получать субстанции эффективных лекарственных препаратов, является синтетическая трансформация природных соединений. Использование доступных вторичных метаболитов растений, обладающих фармакологической активностью, в качестве исходных соединений для дальнейших химических трансформаций является одним из эффективных подходов к получению полусинтетических лекарственных веществ. Азотсодержащие гетероциклы входят в состав большого числа лекарственных веществ, синтетического и природного происхождения. Число новых соединений, содержащих одно или несколько азотсодержащих гетероциклических ядер и обладающих полезными фармакологическими свойствами, регулярно растет. Объединение в одной молекуле двух фрагментов с доказанной фармакологической активностью, известное, как "принцип Эрлиха", равно как и конструирование химерных структур, представляет собой один из перспективных подходов к поиску органических соединений, обладающих новыми спектром фармакологических свойств по сравнению с исходными молекулами.

Таким образом, объединение азотсодержащих гетероциклов с монотерпеновыми фрагментами в одной молекуле является **актуальной задачей**, и может рассматриваться в качестве подхода к синтезу соединений, обладающих перспективными видами активности в сочетании с низкой токсичностью.

Степень разработанности темы

В течение последних двух десятилетий наблюдается рост количества научных работ, посвященных синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений из монотерпенов и монотерпеноидов. В настоящее время в периодической литературе имеется множество научных публикаций, посвященных химическим трансформациям монотерпенов и монотерпеноидов, приводящих к соединениям, содержащим как азотсодержащее гетероциклическое ядро, так и ациклический (циклический или бициклический) монотерпеновый остаток. Большинство работ посвящено модификациям карбонильных и гидроксильных групп монотерпеноидов, приводящим к сложным эфирам, амидам, иминам и, реже, к тиоэфирам, содержащих одно или несколько азотсодержащих гетероциклических ядер. Однако работ, в которых монотерпен является базой для создания гетероциклического ядра – ограниченное количество. Наличие стереогенных центров в молекулах этих веществ может положительно сказываться на уровне энантиоселективности их фармакологического действия в сравнении с ахиральными аналогами и прототипами.

В связи с этим, синтез новых азотсодержащих гетероциклических соединений из монотерпенов и их производных представляет важную и актуальную задачу не только медицинской химии, но и для органической химии в целом.

Цели и задачи диссертационной работы

Целью настоящей диссертационной работы является получение новых соединений из кетонов каркасного строения и их производных, содержащих карбоксильную группу, путем формирования пяти- и шестичленного гетероциклического ядра с одним и двумя атомами азота, а также *N*-замещенных 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов, и оценка противовирусных свойств полученных производных гетероциклических соединений.

Основными задачами данной работы являются:

1. Исследование кислотно-катализируемого взаимодействия кетонов каркасного строения ((+)-камфоры, (-)-фенхона, норкамфоры) с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом, 1,2-фенилендиамином.
2. Изучение реакции циклоконденсации (+)-камфорной кислоты с ароматическими/алифатическими диаминами, приводящей к формированию пяти- и шестичленных гетероциклов с двумя атомами азота.
3. Изучение реакции имидизации (+)-камфорной кислоты с участием первичных аминов и гидразидов.
4. Получение функциональных производных 1,2,4-оксадиазола, содержащих бициклический фрагмент в положении 5 гетероцикла, из (+)-кетопиновой кислоты.
5. Изучение построения гетероциклических систем 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола модификациями карбоксильной группы (+)- α -камфоленовой кислоты.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

В результате проведенных исследований был синтезирован ряд новых соединений, содержащих гетероциклическую систему бензоксазола, бензтиазола, бензимидазола, хиназолина, оксадиазола, тиадиазола, перимидина, пиримидина, имидазола и (1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-диона.

Исследована ранее не описанная в литературе реакция [2.2.1]бициклических кетонов ((+)-камфоры, (-)-фенхона и норкамфоры) с *o*-замещенными анилинами, сопровождающаяся раскрытием бициклического остова кетона и образованием бензоазолов, замещенных по положению 2 гетероцикла. Исходя из строения конечных продуктов, которое достоверно было установлено методами рентгеноструктурного анализа (РСА) и ЯМР ^1H , ^{13}C с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной ^1H - ^1H и гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции, был предложен путь

образования целевых бензоазолов из кетонов каркасного строения и *o*-замещенных анилинов, который включает в себя стадии формирования радикальных частиц. Интерпретация полученных результатов экспериментов ЭПР показала, что в исследуемых превращениях происходит образование радикальных частиц, причем с увеличением температуры и времени экспериментов, происходит увеличение концентрации радикальных частиц.

Впервые была показана возможность одностадийного синтеза спироциклических производных (–)-фенхона, содержащих ядро хиназолинона. Также впервые была исследована кристаллическая структура подобных соединений на примере (1*R*,2*S*,4*S*)-1,3,3-триметил-1'*H*-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-она.

Осуществлен однореакторный синтез полициклических соединений, содержащих гетероциклические системы бензимидазола, перимидина, хиназолина, имидазолина и дигидропиримидина. Предложена эффективная методика синтеза целевых соединений, заключающаяся в нагревании (+)-камфорной кислоты с ароматическими диаминами без катализатора и растворителя, с алифатическими диаминами – кипячением смеси реагентов в феноле.

Изучена реакция имидизации (+)-камфорной кислоты с участием первичных алифатических аминов, первичных полифункциональных аминов и гидразидов. Найдены эффективные условия синтеза целевых имидов (+)-камфорной кислоты. Показано, что получение амидов (+)-камфорной кислоты активацией карбоксильных групп кислоты и последующим взаимодействием с *N*-нуклеофилами значительно затрудняется преимущественным превращением (+)-камфорной кислоты в ангидрид бициклического строения.

Впервые осуществлен синтез ряда 1,2,4-оксадиазольных производных, содержащих в положении 5 гетероцикла фрагмент бицикло[2.2.1]гептанона-2, а в положении 3 – алифатический, ароматический или гетероароматический заместитель. В качестве стартового соединения использовали (+)-кетопиновую кислоту, синтез которой осуществляли из производного (+)-камфоры – (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты.

Исследована возможность синтеза дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов модификацией карбоксильной группы (+)- α -камфоленовой кислоты, синтез которой осуществлялся также из (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты.

Сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера исследована противовирусная активность всех синтезированных в работе соединений в отношении вируса гриппа А (H1N1): были рассчитаны значения полумаксимальной цитотоксической концентрации (CC₅₀), концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) и показатели индексов селективности (SI, CC₅₀/IC₅₀). Результаты биологических исследований показали, что 1,2,4-оксадиазолы и их предшественники – имидамиды, полученные из (+)-кетопиновой кислоты представляют собой класс потенциальных

противовирусных препаратов. Большинство полученных соединений обладают низкой токсичностью, а некоторые соединения обладают низкими концентрациями полумаксимального ингибирования, вследствие чего обладают высоким показателем индекса селективности. Детальные исследования противовирусной активности пяти соединений-лидеров проводятся в настоящее время сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера. Полициклические соединения, полученные из (+)-камфорной кислоты и ароматических/алифатических диаминов обладают умеренной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1). Полицикл, содержащий ядро хиназолина, проявляет активность и в отношении других штаммов вируса гриппа А (H3N2, H5N2). Имиды (+)-камфорной кислоты, не обладают активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1), однако большинство из них не являются цитотоксичными. Исследование противовирусной активности имидов (+)-камфорной кислоты в отношении флавивирусов (вируса Зика и вируса желтой лихорадки, специфических лекарств против которых в настоящее время не существует) показало, что имид, содержащий 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропильный заместитель у атома азота, обладает низкой концентрацией полумаксимального ингибирования в сочетании с низкой токсичностью, что делает его перспективным для дальнейших исследований.

Полученные результаты по противовирусной активности синтезированных азотсодержащих гетероциклических соединений, доступность исходных веществ ((+)-камфоры, (+)-камфорной кислоты и (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты), приемлемые выходы и масштабируемость изученных превращений позволяют считать рассматриваемые подходы перспективными в дизайне новых фармакологических агентов.

Методология и методы исследования

В основе методологии исследования лежат работы, посвященные модификациям монотерпенов и их производных. В настоящей работе использовались существующие литературные методики синтеза целевых соединений. Выделение и очистка продуктов осуществлялась методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, колоночной хроматографии. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе гетероядерные ^1H - ^{13}C и гомоядерные ^1H - ^1H корреляции, масс-спектрометрия, включая масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, инфракрасная спектроскопия. Также для всех соединений определялись удельное вращение и температура плавления.

Положения, выносимые на защиту

1. Кислотно-катализируемое взаимодействие [2.2.1]бициклических кетонов ((+)-камфоры, (-)-фенхона и норкамфоры) с *o*-замещенными анилинами происходит при нагревании без растворителя или кипячении в феноле, сопровождается раскрытием бициклического остова исходного кетона и приводит к образованию смесей диастереомерных производных бензоазолов.
2. Предложенный путь формирования бензоазолов в исследуемых превращениях кетонов каркасного строения включает в себя стадии образования радикальных частиц, наличие радикальных частиц в исследуемых превращениях показано методом ЭПР *in situ*.
3. Циклоконденсация (+)-камфорной кислоты с алифатическими и ароматическими диаминами является эффективным подходом к синтезу конденсированных полициклических соединений, в составе которых присутствует азотсодержащая гетероциклическая система.
4. Реакции имидизации ангидрида (+)-камфорной кислоты с использованием первичных алифатических аминов, первичных полифункциональных аминов и гидразидов, позволяют получать соответствующие производные 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-диола.
5. Трансформация карбоксильных групп (+)-кетопиновой и (+)- α -камфоленовой кислот позволяет получать функциональные производные 1,2,4-оксадиазола, содержащие в положении 5 гетероцикла бициклический и моноциклический заместитель соответственно.

Степень достоверности и апробация работы

При выполнении данного исследования было синтезировано 111 соединений, из них 85 синтезированы впервые (включая 2 комплексных соединения с солями одновалентных металлов и 6 веществ, представляющих собой смеси двух диастереомеров). Строение и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии (в некоторых случаях с применением двумерных корреляционных спектров), масс-спектрометрии (в том числе и высокого разрешения), инфракрасных спектров, поляриметрии, в некоторых случаях данными рентгеноструктурного анализа.

Полученные результаты представлялись на российских и международных конференциях: I Всероссийская молодежная школа-конференция "Успехи синтеза и комплексобразования" (Москва, 2016), Международная конференция "Химическая биология", посвященная 90-летию Академика Кнорре (Новосибирск, 2016), XX молодежная школа-конференция по органической химии (Казань, 2017), 4-я Российская Конференция по Медицинской Химии "МедХим-Россия 2019" (Екатеринбург, 2019), V Междисциплинарная

конференция "Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии" (Судак, Крым, 2019), XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых "Химия и химическая технология в XXI веке" (Томск, 2021).

По материалам диссертации опубликовано 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях, 4 статьи в международных научных журналах, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ, рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования, получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 179 страницах, содержит 8 таблиц, 15 рисунков и 61 схему. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов, перечня используемых сокращений, списка литературы. Список цитируемой литературы включает 200 наименований.

Личный вклад соискателя

Представленные в работе результаты получены автором, при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение и очистка новых продуктов, а также структурная идентификация продуктов с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н. Яровой Ольге Ивановне, зав. лаб., чл.-к. РАН, д.х.н., проф. Салахутдинову Нариману Фаридовичу, руководителю Лаборатории направленных трансформаций природных соединений к.х.н. Суслову Е.В.. Отдельные слова благодарности автор хотел бы выразить сотрудникам НИОХ СО РАН: д.х.н. Гатилову Ю.В., к.х.н. Попадюк И.И., к.х.н. Саломатиной О.В., д.х.н. Лузиной О.А., зав. лаб., д.х.н., проф. Ткачеву А.В., к.х.н. Пантелеевой Е.В., к.х.н. Селивановой Г.А., к.х.н. Шернюкову А.В., к.х.н. Генаеву А.М., к.х.н. Нефедову А.А., а также сотрудникам центра спектральных исследований НИОХ СО РАН на базе Химического сервисного центра СО РАН. Автор также

благодарен: к.х.н. Борисевич С.С. (УФИЦ РАН), зав. лаб., д.х.н., проф. Вацадзе С.З. (ИОХ РАН), зав. лаб., д.х.н., проф. Мартыанову О.Н. (ИК СО РАН), к.ф.-м.н. Трухану С.Н. (ИК СО РАН), к.х.н. Ельцову И.В. (ФЕН НГУ), к.х.н. Пешкову Р.Ю. (ФЕН НГУ), д.б.н. Зарубаеву В.В. (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и вирусологии имени Пастера). Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-33-90080.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дана общая характеристика работы, обоснована актуальность диссертационного исследования, поставлена цель, определены задачи исследования. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

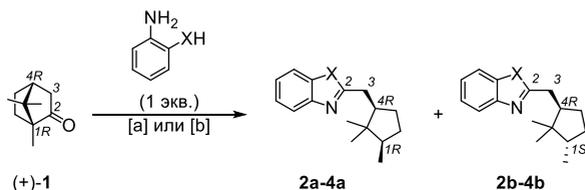
Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу литературных данных о формировании гетероциклического азотсодержащего ядра с использованием монотерпенов и их производных в качестве исходных соединений. Проведен анализ литературных данных за период с 2000 по 2020 гг. с точки зрения химических модификаций, а также рассмотрены ценные свойства полученных соединений.

Вторая глава (обсуждение результатов) включает исследование взаимодействия [2.2.1]бициклических кетонов с анилинами, содержащими OH, SH или NH₂ группу во 2-ом положении. Подробно обсуждается установление строения полученных бензоазолов и предполагаемого пути их формирования в исследуемых превращениях. Во втором подразделе описывается эффективный способ синтеза конденсированных полициклических соединений из (+)-камфорной кислоты и диаминов различного строения, а также противовирусная активность полученных производных имидазола и пиримидина. Третий подраздел посвящен однореакторному синтезу циклических имидов (+)-камфорной кислоты взаимодействием ее ангидрида с первичными аминами и гидразидами в различных условиях, а также исследованию противовирусной активности целевых имидов. В четвертом подразделе описывается трансформация карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты, приводящая к новым 1,2,4-оксадиазолам, содержащим бициклический заместитель в положении 5 гетероцикла, а также представлены предварительные данные по противовирусной активности целевых 1,2,4-оксадиазолов и промежуточных соединений их синтеза – имидаминов. В пятом разделе рассматриваются подходы к синтезу замещенных 1,3,4-тиадиазолов, 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,4-оксадиазолов из (+)-камфоленовой кислоты.

Третья глава (экспериментальная часть) посвящена изложению методик получения целевых соединений и ключевых интермедиатов их синтеза, наряду с данными физико-химического исследования новых веществ.

1. Взаимодействие [2.2.1]бициклических кетонов с *o*-замещенными анилинами при нагревании без растворителя или кипячении в феноле в присутствии ZnCl₂

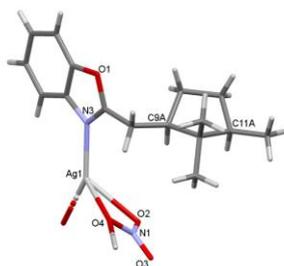
Данная часть работы посвящена исследованию взаимодействия (+)-камфоры с анилинами, содержащими OH, SH, или NH₂ группу в положении 2. Взаимодействие (+)-камфоры с *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом при нагревании без растворителя в присутствии каталитического количества хлористого цинка сопровождалось разрывом бициклического остова (+)-камфоры и образованием смеси диастереомерных 2-замещенных бензоксазолов **2a,b** и бензотиазолов **3a,b** с суммарными выходами 76 и 63% соответственно (Схема 1). При кипячении смеси (+)-камфоры и *o*-фенилендиамина в феноле в присутствии ZnCl₂ были получены 2-замещенные бензимидазолы **4a,b** с суммарным выходом 57%. Все полученные смеси обогащали основным продуктом исследуемых превращений **2a-4a** методом колоночной хроматографии, в результате были получены смеси с соотношением изомеров 3:1 (**2a,b**), 3:1 (**3a,b**) и 17:3 (**4a,b**) по данным ЯМР ¹H и ГХ-МС.



[a] - ZnCl ₂ (5 мольн. %), 180-190°C, без растворителя, 5-6 ч	смесь	X = O	условия [a]	сум. выход 76%	a:b ^[c] 2:1
[b] - ZnCl ₂ (5 мольн. %), Δ, фенол, 5-6 ч	2a,b:	X = O	[a]	76%	2:1
[c] - соотношение изомеров по данным ГХ-МС после обработки реакционной смеси	3a,b:	X = S	[a]	63%	1.5:1
	4a,b:	X = NH	[b]	57%	2.5:1

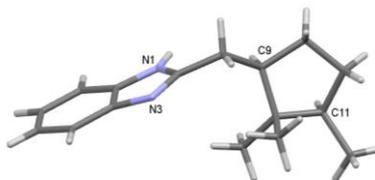
Схема 1

Разделение изомеров **2a,b** методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля, импрегнированного нитратом серебра, привело к образованию кристаллов комплексной соли состава **2a·AgNO₃** на выходе из хроматографической колонки. Методом РСА установлено строение комплекса состава **2a·AgNO₃** и абсолютная конфигурация стереоцентров в циклопентановом кольце бензоксазола **2a** (Рисунок 1). Перекристаллизация смеси бензимидазолов **4a,b** в соотношении 13:7 из ацетонитрила привела к образованию бесцветных кристаллов бензимидазола **4a**, строение которого установлено методом РСА (Рисунок 2).



2a·AgNO₃

Рисунок 1

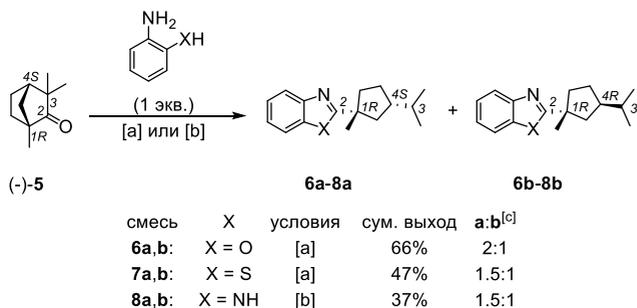


4a

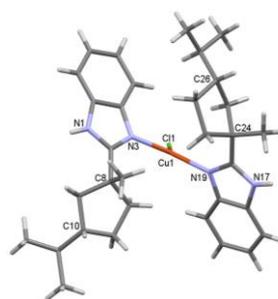
Рисунок 2

Следующим этапом данной части работы стал поиск кетонов, способных вступать в исследуемые превращения. Нами показано, что моноциклические кетоны, такие как циклогексанон, (–)-ментон, (–)-карвон не вступают в аналогичные превращения. Однако другой бициклический монотерпеноид – (–)-фенхон (–)-**5** взаимодействовал с *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом и *o*-фенилендиамином аналогичным (+)-камфоре образом с образованием диастереоизомерных смесей бензоксазолов **6a,b**, бензтиазолов **7a,b** и бензимидазолов **8a,b** (Схема 2). Все полученные смеси обогащали основным продуктом исследуемых превращений **6a-8a** методом колоночной хроматографии, в результате были получены смеси с соотношением изомеров 4:1 (**6a,b**), 3:1 (**7a,b**) и 19:1 (**8a,b**) по данным ЯМР ¹H и ГХ-МС.

Кипячение обогащенной смеси бензимидазолов **8a,b** в соотношении 19:1 с CuCl в смеси ацетонитрила и воды с последующим медленным упариванием растворителя на воздухе привело к образованию светло-зеленых кристаллов комплексного соединения состава **2(8a)·CuCl**, строение которого установлено методом РСА и представлено на рисунке 3. Так методом РСА установлена абсолютная конфигурация стереоцентров в циклопентановом кольце бензимидазола **8a**.



[a] - ZnCl₂ (5 мольн. %), 180-190°C, без растворителя, 7-8 ч
 [b] - ZnCl₂ (5 мольн. %), Δ, фенол, 7-8 ч
 [c] - соотношение изомеров по данным ГХ-МС после обработки реакционной смеси

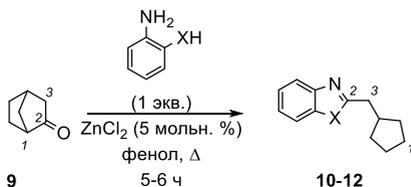


2(8a)·CuCl

Схема 2

Рисунок 3

Следующим объектом наших исследований стал простейший [2.2.1]бициклический кетон – норкамфора **9**. Взаимодействие норкамфоры **9** с *o*-замещенными анилинами в разработанных ранее условиях приводило к образованию соответствующих бензоазолов **10-12** в качестве единственных продуктов реакции с выходами 50-65% (Схема 3).



соединение	X	выход
10:	X = O	65%
11:	X = S	60%
12:	X = NH	50%

Схема 3

Следующим этапом работы стало исследование взаимодействия (+)-камфоры, (-)-фенхона и норкамфоры с антраниламидом. Показано, что взаимодействие антраниламида с (+)-камфорой и норкамфорой в разработанных ранее условиях (нагревание без растворителя в присутствии каталитического количества хлористого цинка) сопровождается осмолением реакционной смеси. Взаимодействие (-)-фенхона (-)-5 с антраниламидом в аналогичных условиях сопровождалось образованием смеси диастереомерных спироциклических соединений **13a,b**, содержащих ядро хинозалинона в соотношении 2:1 (Схема 4). Очистка смеси диастереомеров **13a,b** методом колоночной хроматографии позволила повысить содержание **13a** в смеси до 80%. Последующей перекристаллизацией смеси **13a,b** из этанола удалось увеличить

диаминами различного строения. В первую очередь была осуществлена реакция (+)-камфорной кислоты (+)-**14** с *o*-фенилендиамином нагреванием исходных реагентов без растворителя. Мы полагали, что в результате получим соединения с двумя ядрами бензимидазола, соединенных циклопентановым линкером, либо бензимидазол, замещенный по положению 2 гетероцикла циклопентановым фрагментом со свободной карбоксильной группой, по которой далее мы могли бы осуществлять дальнейшие химические модификации.

Однако, взаимодействие (+)-камфорной кислоты (+)-**14** с *o*-фенилендиамином при нагревании без растворителя привело к образованию двух изомерных конденсированных полициклов **15a,b** с суммарным выходом 70% и соотношением 10:1 соответственно, которые были далее выделены с выходами 40 и 2% соответственно (Схема 5). Циклоконденсация кислоты (+)-**14** с 1,8-диаминонафталином привела к полициклам **16a,b**, которые были получены с выходами 30 и 2% соответственно. Реакция (+)-камфорной кислоты с *o*-аминобензиламином сопровождалась образованием соединения **17** и его структурного изомера, методом колоночной хроматографии удалось выделить лишь соединение **17** с выходом 45%. Взаимодействие (+)-камфорной кислоты с алифатическими диаминами осуществляли кипячением в феноле, в результате были получены соединения **18, 19** в качестве единственных продуктов реакции с выходами 80 и 90% соответственно. Строение всех полученных соединений, представленных на схеме 5, установлено на основе анализа двумерных спектров гомоядерной $^1\text{H}-^1\text{H}$ и гетероядерной $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ корреляций на прямых и дальних константах спин-спиновой взаимодействия. Строение соединений **15a, 17, 18, 19** подтверждено методом РСА.

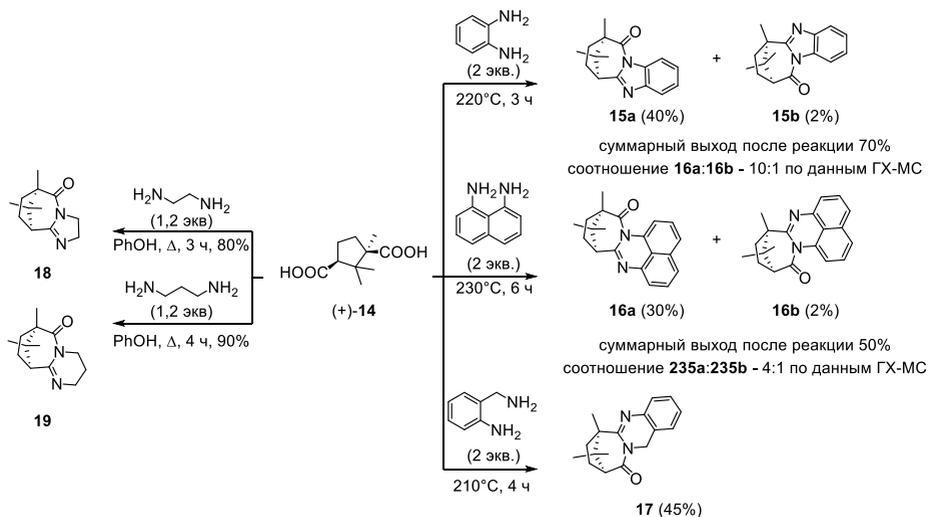


Схема 5

Следующим этапом работы стал синтез имидов, содержащих два фрагмента (+)-камфорной кислоты. Так, кипячением смеси кислоты (+)-**14** с этилендиамином в изопропаноле была получена смесь полициклического соединения **18** и циклического имида **20** в соотношении 5:1 соответственно (Схема 6). Колоночной хроматографией был выделен имид **20** с выходом 10%. Аналогичная реакция с 1,3-диаминопропаном сопровождалась преимущественным образованием полицикла **19**, имид выделен не был. Соединение **21** получено с выходом 25% из 1,3-диаминопропанола-2 и (+)-камфорной кислоты (+)-**14**, его строение подтверждено данными РСА.

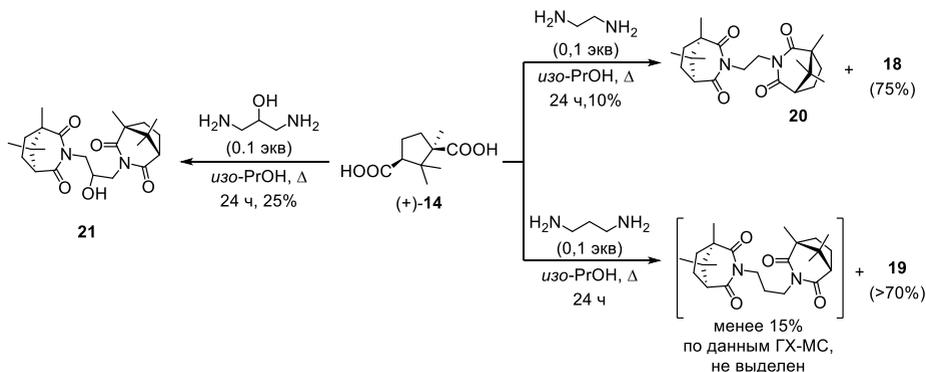


Схема 6

Синтезированные из (+)-камфорной кислоты соединения были исследованы на противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера. Для каждого из соединений **15-20** были рассчитаны значения полумаксимальной цитотоксической концентрации (CC₅₀), концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) и показатели индексов селективности (SI, CC₅₀/IC₅₀). Среди синтезированных соединений наиболее активным оказалось хиназолиновое производное **17** (IC₅₀ = 17.9 ± 2.0 мкМ; CC₅₀ > 1117.9 мкМ; SI = **62**), которое также обладает противовирусной активностью в отношении других штаммов вируса гриппа А (A/Aichi/2/68 (H3N2), A/mallard/Pennsylvania (H5N2)), индекс селективности составляет **53** (штамм H5N2), **41** (штамм H3N2). Полициклы **15b**, **18**, а также имид **20** обладают умеренной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1), индекс селективности которых варьируется от **21** до **37**.

Таким образом, обнаружен эффективный способ получения полициклических производных имидазола и пиримидина циклоконденсацией (+)-камфорной кислоты с 1,2- и 1,3-диаминами соответственно. Некоторые из полученных соединений обладают противовирусной активностью в отношении

вируса гриппа А (H1N1), а хиназолиновое производное – в отношении трех штаммов вируса гриппа А.

3. Синтез циклических имидов (+)-камфорной кислоты

Как было сказано в предыдущем разделе, имид **20** обладает умеренной противовирусной активностью ($SI = 37$), при этом имеет высокую цитотоксическую концентрацию ($CC_{50} > 1361.7$ мкМ). Таким образом, следующей частью диссертационной работы стал синтез имидов (+)-камфорной кислоты с целью получения потенциальных противовирусных агентов. На первом этапе был получен ангидрид (+)-камфорной кислоты **22** с выходом 95% (Схема 7).

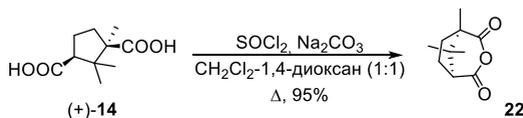


Схема 7

Далее из ангидрида **22** и ряда первичных алифатических, первичных полифункциональных аминов и гидразидов синтезирован ряд циклических имидов **23a-r** и гидразидов **23s,t** (+)-камфорной кислоты нагреванием без растворителя или кипячением в растворителе (*o*-ксилоле или этаноле) с хорошими выходами (Схема 8). Стоит отметить, что низкий выход наблюдался в случае синтеза соединений **23k,l** (50-55%) и соединений **23q,r** (20%) в связи с неполной конверсией исходного ангидрида в первом случае и потерями в ходе колоночной хроматографии во втором.

Все полученные имиды (+)-камфорной кислоты были исследованы на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1) сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера. Показано, что целевые соединения не обладают данной активностью, однако, стоит отметить, что больше половины синтезированных соединений не являются цитотоксичными ($CC_{50} > 703$ мкМ).

Исследование противовирусной активности имидов (+)-камфорной кислоты в отношении вируса Зика и вируса желтой лихорадки (представителей семейства флавивирусов, для профилактики или специфического лечения которых в настоящее время не существует вакцин и лекарственных препаратов) осуществлялось сотрудниками института медицинских исследований Рега. Согласно результатом биологических исследований, соединения **23k,l** обладают активностью в отношении вируса Зика, при этом наиболее активным является соединение **23l** ($IC_{50} = 1.1 \pm 0.01$ мкМ; $CC_{50} > 703$ мкМ). Имид **23l** обладает противовирусной активностью и в отношении вируса желтой лихорадки ($IC_{50} = 1.6 \pm 0.3$ мкМ). Сравнение представленных в литературе данных по противовирусной активности в отношении флавивирусов других

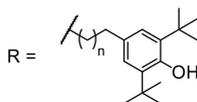
опубликованных соединений демонстрирует, что соединение **23i** является перспективным для дальнейших биологических исследований.



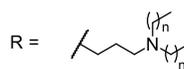
[a]: без растворителя, Δ , 0,5-1 ч
 [b]: *o*-ксилол, Δ , 10-15 ч
 [c]: этанол, Δ , 2-6 ч

a: R = *n*-C₅H₁₁
 b: R = *n*-C₆H₁₃
 c: R = *n*-C₇H₁₅
 d: R = *n*-C₈H₁₇
 e: R = *n*-C₁₀H₂₁
 f: R = *n*-C₁₂H₂₅
 g: R = *n*-C₁₈H₃₇

h: R = (CH₂)₂OH
 i: R = (CH₂)₃OH
 j: R = (CH₂)₅OH



k: n = 1
 l: n = 2



m: n = 1
 n: n = 3

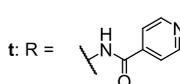
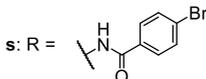
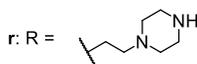
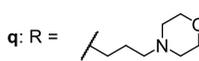
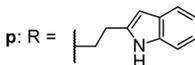
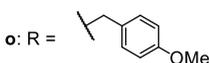


Схема 8

Таким образом, в данной части работы найден удобный одnoreакторный способ синтеза имидов (+)-камфорной кислоты. Показано, что целевые имиды не обладают противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А (H1N1), однако один из имидов, содержащий у атома азота 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропильный заместитель, обладает противовирусной активностью в отношении двух флавивирусов – вируса Зика и вируса желтой лихорадки.

4. Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из (+)-кетопиновой кислоты

Следующей частью данной работы стал синтез замещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих заместитель каркасного строения в положении 5 гетероцикла. В качестве исходного объекта для дальнейших модификаций была выбрана (+)-кетопиновая кислота (+)-**25**, которую получили с выходом 90% из (1*S*)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (+)-**24** (Схема 9).

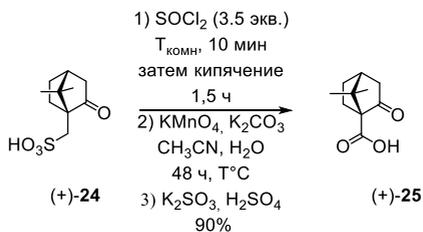
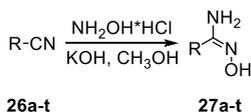


Схема 9

В качестве второго реагента для синтеза целевых 1,2,4-оксадиазолов был синтезирован ряд *N'*-гидрокси(алкил/арил)имидамидов **27a-t** (Схема 10).



- | | | | |
|---|--|--|--|
| a: R = Me | f: R = Ph | k: R = 4-BrC ₆ H ₄ | p: R = 4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ - |
| b: R = Et | g: R = 4-FC ₆ H ₄ | l: R = 4-FC ₆ H ₄ CH ₂ - | q: R = 4-CF ₃ C ₆ H ₄ |
| c: R = <i>изо</i> -Pr | h: R = 3-FC ₆ H ₄ | m: R = 3-FC ₆ H ₄ CH ₂ - | r: R = 2-Py |
| d: R = <i>мет</i> -Bu | i: R = 2-FC ₆ H ₄ | n: R = 2-FC ₆ H ₄ CH ₂ - | s: R = 3-Py |
| e: R = CH ₂ NMe ₂ | j: R = 4-ClC ₆ H ₄ | o: R = 4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ - | t: R = 4-Py |

Схема 10

Активацию карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты (+)-**25** осуществляли *N,N'*-карбонилдимидазолом (CDI), последующим взаимодействием с *N'*-гидроксиимидами были получены имидамиды **28a-t** с выходами 40-90% (Схема 11). Целевые 1,2,4-оксадиазолы **29a-t** получали циклизацией промежуточных имидамидов **28a-t** в присутствии фторида тетрабутиламмония при кипячении в ТГФ с выходами 35-80% (Схема 11). Полученные 1,2,4-оксадиазолы содержат заместитель бициклического строения в положении 5 гетероцикла и алифатический **29a-e**, ароматический **29f-q** или гетероароматический **29r-t** заместители в положении 3 гетероцикла.

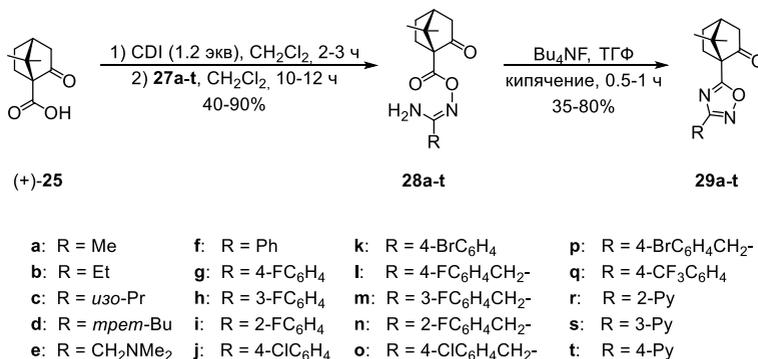


Схема 11

Сотрудниками НИИ Эпидемиологии и Вирусологии им. Пастера была исследована противовирусная активность синтезированных имидамидов **28a-t** и 1,2,4-оксадиазолов **29a-t** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Так, были рассчитаны значения полумаксимальных цитотоксических концентраций (CC₅₀), концентраций полумаксимального ингибирования (IC₅₀) и показателей индексов селективности (SI, CC₅₀/IC₅₀). Среди синтезированных соединений по данным биологических исследований наиболее активными оказались 1,2,4-оксадиазолы **29g** (IC₅₀ = 0.67 мкМ; CC₅₀ = 257 мкМ; SI = **384**), **29h** (IC₅₀ = 1.7 мкМ; CC₅₀ > 1000 мкМ; SI = **560**), **29m** (IC₅₀ = 1.6 мкМ; CC₅₀ = 320 мкМ; SI = **200**), **29q** (IC₅₀ = 9.1 мкМ; CC₅₀ > 857 мкМ; SI = **94**), **29s** (IC₅₀ = 7.8 мкМ; CC₅₀ > 1060 мкМ; SI = **136**). Умеренной противовирусной активностью обладают 1,2,4-оксадиазолы **29b,f,p** и имидамиды **28c,e,r**, их индекс селективности варьируется от **40** до **65**.

Таким образом, в данной части работы был синтезирован ряд 1,2,4-оксадиазолов, содержащих в положении 5 гетероцикла заместитель каркасного строения. Исследование противовирусной активности в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) показало, что значительная часть синтезированных соединений обладают данной активностью. Детальные исследования противовирусной активности имидамидов **28a-t** и 1,2,4-оксадиазолов **29a-t** проводятся в настоящее время.

5. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений с двумя атомами азота из (+)-камфоленовой кислоты

Заключительной частью настоящей диссертационной работы является синтез 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,4-тиадиазола и 1,3,4-оксадиазола из (+)-камфоленовой кислоты (+)-**30**. Синтез кислоты (+)-**30** осуществляли также из (1S)-(+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (+)-**24** (Схема 12).

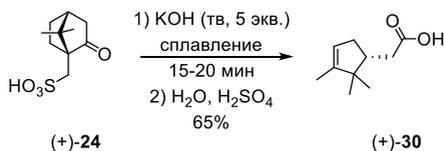


Схема 12

Стоит отметить, что в настоящее время в периодической литературе нет работ, посвященных модификациям (+)-камфолоеновой кислоты, приводящим к азотсодержащим гетероциклическим соединениям. Нами был осуществлен синтез 1,2,4-оксадиазолов **32a,b**, содержащих моноциклический заместитель в положении 5 гетероцикла по схеме, описанной в 4 подразделе, из (+)-камфолоеновой кислоты (Схема 13). Стоит отметить, что выходы целевых 1,2,4-оксадиазолов **32a,b** в случае синтеза из (+)- α -камфолоеновой кислоты (+)-**30** выше, чем в случае синтеза из (+)-кетопиновой кислоты (+)-**25**. По-видимому, это связано со стерической доступностью карбоксильной группы (+)- α -камфолоеновой кислоты (+)-**30**.

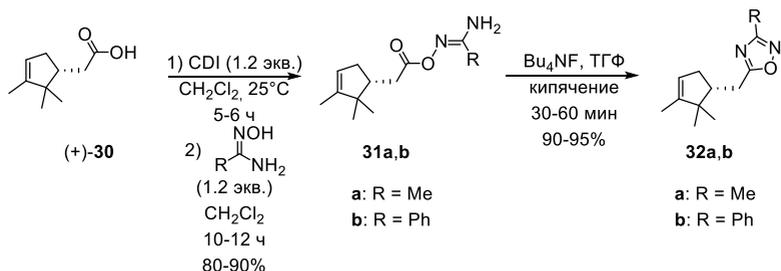


Схема 13

На следующем этапе работы был осуществлен синтез замещенных 1,3,4-тиадиазола **33** и 1,3,4-оксадиазола **35** из (+)- α -камфолоеновой кислоты (+)-**30** (Схема 14). Синтез 1,3,4-тиадиазольного ядра осуществлялся в две стадии: на первой стадии получали гидразид (+)- α -камфолоеновой кислоты **32**, который на второй стадии вступал в реакцию нуклеофильного присоединения к аллилизотиоцианату с последующей циклизацией в замещенный 1,3,4-тиадиазол **33** с выходом 40%. Взаимодействие хлорангидрида (+)- α -камфолоеновой кислоты с изониазидом в присутствии пиридина сопровождалось образованием соединения **34** с выходом 80%, которое далее циклизовали 2,5-дизамещенный 1,3,4-оксадиазол **35** под действием тозилхлорида в присутствии диизопропилэтиламина с выходом 55%.

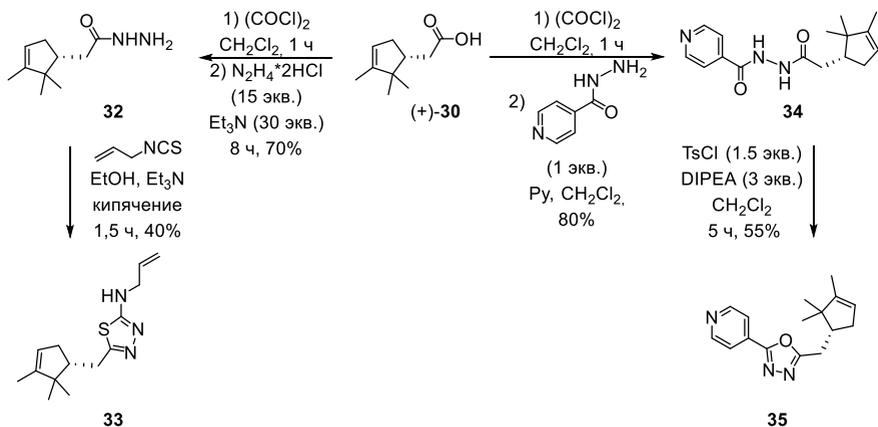


Схема 14

В данной части работы нами отработана методика синтеза 1,2,4-оксадиазолов, содержащих метилциклопентеновый заместитель в положении 5 гетероцикла, и показано, что синтез целевых оксадиазолов из (+)-камфолоеновой кислоты протекает с большими выходами, чем из (+)-кетопиновой кислоты, вероятно, в связи со стерической доступностью карбоксильной группы. Отработаны методики синтеза 1,3,4-тиадиазолов, содержащих замещенную аминогруппу в положении 2 гетероцикла, 1,3,4-оксадиазолов из (+)-камфолоеновой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Реакция бицикло[2.2.1]гептанов-2 ((+)-камфоры, (-)-фенхона, норкамфоры) с анилинами, содержащими OH, SH, или NH₂ группу в положении 2, при нагревании без растворителя или кипячении в феноле, в присутствии каталитического количества безводного хлористого цинка, приводит к разрыву бициклического остова по связи C₁-C₂ для (+)-камфоры и норкамфоры и по связи C₂-C₃ для (-)-фенхона, с образованием производных бензоазолов.
2. Циклоконденсация (+)-камфорной кислоты с 1,2-диаминами без растворителя или в расплаве фенола приводит к образованию конденсированных производных имидазола, а с 1,3-диаминами – конденсированных производных пиримидина.
3. Найден удобный одnoreакторный способ синтеза *N*-замещенных 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов реакцией ангидрида (+)-камфорной кислоты с: первичными алифатическими аминами и аминокспиртами без растворителя; первичными аминами, содержащими

дополнительную вторичную или третичную аминогруппу, в этаноле; первичными аминами, содержащими (гетеро)ароматический заместитель, в *o*-ксилоле.

4. Впервые показана возможность конструирования ядра 1,2,4-оксадиазола за счет модификации карбоксильной группы (+)-кетопиновой кислоты, в результате которой образуются замещенные оксадиазолы, содержащие фрагмент каркасного строения в положении 5 гетероцикла.

Материалы диссертации изложены в следующих публикациях:

1. **Chernyshov V.V.**, Yarovaya O.I., Vatsadze S.Z., Borisevich S.S., Trukhan S.N., Gatilov Yu.V., Peshkov R.Yu., Eltsov I.V., Martyanov O.N., Salakhutdinov N.F. Unexpected ring opening during the imination of camphor-type bicyclic ketones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – N.3. – P. 452-463.
2. **Chernyshov V.V.**, Yarovaya O.I., Fadeev D.S., Gatilov Yu.V., Esaulkova Ya.L., Muryleva A.S., Sinegubova K.O., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. Single-stage synthesis of heterocyclic alkaloid-like compounds from (+)-camphoric acid and their antiviral activity // *Molecular Diversity.* – 2020. – V. 24. – P. 61–67.
3. **Chernyshov V.V.**, Yarovaya O.I., Peshkov R.Yu., Salakhutdinov N.F. Synthesis of cyclic D-(+)-camphoric acid imides and study of their antiviral activity // *Chem. Heterocyclic Compd.* – 2020. – V. 56. – N.6. – P. 763-768.
4. **Chernyshov V.V.**, Gatilov Y.V., Yarovaya O.I., Koskin I.P., Yarovoy S.S., Brylev K.A., Salakhutdinov N.F. The first example of the stereoselective synthesis and crystal structure of a spirobicycloquinazolinone based on (–)-fenchone and anthranilamide // *Acta Crystallographica Section C.* – 2019. – V. C75. – Part 12. – P. 1675-1680.
5. Яровая О.И., **Чернышов В.В.**, Штро А.А., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф. Патент РФ 2 664 331. 6,13,13-Триметил-6,8,9,12-тетрагидро-6,9-метаноазепино[2,1-*b*]хиназолин-10(7*H*)-он в качестве ингибитора вирусов гриппа А, по заявке № 2017137217 от 23.02.2017. Опубликовано: 16.08.2018. Бюл. №23.
6. **Чернышов В.В.**, Яровая О.И., Борисевич С.С., Вацадзе С.З., Трухан С.Н., Гатиллов Ю.В., Мартьянов О.Н., Салахутдинов Н.Ф. Синтез азотсодержащих гетероциклических соединений из бициклических кетонов. Тезисы докладов XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Химия и химическая технология в XXI веке ХХТ 2021". Томск – 17-20 мая 2021 – С.264-265.
7. **Чернышов В.В.**, Яровая О.И., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез новых гетероциклических производных камфорной кислоты и их противовирусная активность. Тезисы докладов V Междисциплинарной конференции "Молекулярные и биологические

- аспекты химии, фармацевтики и фармакологии, МОБИ-ХимФарма2019". Судак, Крым – 15-18 сентября 2019 – С.108.
8. **Чернышов В.В.**, Яровая О.И., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф. Synthesis of new biologically active (+)-camphoric acid heterocyclic derivatives. Тезисы докладов 4-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием, МедХим Россия. Екатеринбург – 9-14 июня 2019 – С.337.
 9. **Чернышов В.В.**, Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. Синтез новых гетероциклических производных на основе карбонильных соединений терпенового ряда. Тезисы докладов XX молодежной школы конференции по органической химии. Казань – 18-21 сентября 2017 – С.75.
 10. **Чернышов В.В.**, Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. Синтез новых гетероциклических производных из 2-замещенных анилинов и природных каркасных кетонов. Тезисы докладов международной научной конференции "Химическая биология", посвященная 90-летию Академика Кнорре. Новосибирск – 24-28 июля 2016 – С.197.
 11. **Чернышов В.В.**, Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. Синтез новых гетероциклических производных на основе камфоры и фенхона. Тезисы докладов Всероссийской молодежной школы конференция "Успехи синтеза и комплексообразования". Москва – 25-28 апреля 2016 – С.73.