

На правах рукописи



Можайцев Евгений Сергеевич

**СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОЧЕТАЮЩИХ АДАМАНТАНОВЫЙ
И МОНОТЕРПЕНОИДНЫЙ ФРАГМЕНТЫ ЧЕРЕЗ АЦИКЛИЧЕСКИЕ
ЛИНКЕРЫ**

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:

Суслов Евгений Владимирович,

кандидат химических наук, зав. лабораторией направленных трансформаций природных соединений ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Официальные оппоненты:

Приходько Сергей Александрович,

кандидат химических наук, с.н.с. отдела тонкого органического синтеза ФГБУН ФИЦ Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск;

Трусова Марина Евгеньевна,

доктор химических наук, Директор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

Ведущая организация:

ФГБУН Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск

Защита состоится «3» декабря 2021 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01, действующего 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: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «21» октября 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук

Лузина Ольга Анатольевна



Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. В настоящее время в медицинской химии для поиска структур, обладающих выраженной биологической активностью, применяются несколько подходов, одним из которых является синтез химических соединений, содержащих известные фармакофорные группы. К последним можно отнести и адамантановый фрагмент. Соединения, содержащие адамантан в своей структуре, проявляют разнообразную биологическую активность: противовирусную (амантадин **1**, римантадин **2**, тримантадин **3**), антидиабетическую (Saxagliptin **4** - ингибитор DPP-IV), противораковую (Adaphostin (NSC680410) **5**), противотуберкулезную (SQ109 **6**) (рис. 1) и др.

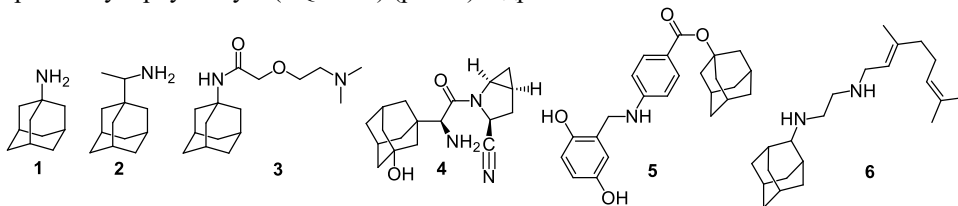


Рисунок 1.

Еще один подход, используемый в медицинской химии для создания новых лекарственных средств, основан на синтетических трансформациях низкотоксичных природных биологически активных метаболитов. Достаточно упомянуть, что практически половина лекарств, внедренных в медицинскую практику в период 1981-2010 гг., базируется на природных соединениях. Так, интерес представляют монотерпены, в частности, для их производных показана разнообразная биологическая активность, например противовирусная, антипаркинсоническая, противотуберкулезная и др.

Поиск и разработка методов синтеза и получения новых высокоэффективных и низкотоксичных соединений для терапии различных заболеваний является важной актуальной практической задачей.

Степень разработанности темы. В настоящее время известен ряд соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, проявляющих различную биологическую активность. Стоит упомянуть адамантановое производное SQ109 **6**, содержащее цитралевый фрагмент, которое в настоящий момент находится на второй стадии клинических испытаний в качестве препарата для терапии туберкулеза.

В литературе описан ряд разнообразных иминов и вторичных аминов, производных 1- и 2-аминоадамантанов и ациклических, моноциклических и бициклических монотерпенов, активных по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1, являющегося перспективной мишенью для повышения эффективности противораковой терапии производными камптотецина. Подобные ингибиторы продемонстрировали активность в микромолярном диапазоне концентраций, что делает актуальной дальнейшую оптимизацию структуры

соединений-лидеров с целью выявления зависимостей «структура-активность» и получения более эффективных ингибиторов Tdp1.

Интересно отметить, что производные монотерпенов, как и адамантана, обладают противовирусной активностью, наиболее интересными в этом контексте являются производные бициклических монотерпенов, таких как борнан и фенхан, каркасная структура которых делает их схожими с адамантаном во взаимодействиях с биологическими мишенями в качестве фармакофорных фрагментов. При этом для производных и адамантана и монотерпенов продемонстрирована активность по отношению к ортопоксвирусам, что делает структуры, сочетающие оба эти фрагмента, перспективными для изучения их активности в отношении вирусов этого рода.

Целью настоящей работы являлся направленный синтез новых соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединенных через различные ациклические линкеры, для дальнейшего изучения их биологической активности. Для ее достижения были поставлены **следующие задачи**: а) синтез сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащих различные монотерпеноидные фрагменты; б) получение соединений-предшественников – монотерпеноидных аминов, исходя из соответствующих спиртов и карбонильных соединений; в) синтез амидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, а также их тиопроизводных; г) синтез мочевин и тиомочевин, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты; д) синтез уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты; е) анализ данных о биологической активности полученных соединений, выявление зависимостей «структура-биологическая активность».

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. В ходе синтеза соединений-предшественников осуществлен систематический подбор и оптимизация методик стереоселективного получения экзо-борниламины и эндо-фенхиламина; показано, что наибольшая стереоселективность одновременно с высоким выходом достигается при восстановлении незамещенного имина фенхона боргидридом натрия в метаноле. Подобраны и оптимизированы методики получения адамантансодержащих уретанов и тиоуретанов; впервые продемонстрировано различное влияние положения замещения адамантанового фрагмента на протекание соответствующих превращений.

Впервые на достаточно широкой библиотеке соединений было осуществлено исследование активности производных адамантана, замещенного по как 1-, так и по 2- положениям, в отношении ортороксвирусов и фермента репарации ДНК человека Tdp1. Для некоторых полученных целевых соединений было показано наличие активности по отношению к вирусу осповакцины, а также вирусам оспы коров и оспы мышей. Большинство из полученных производных проявили ингибирующую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1. Благодаря тонкому варьированию таких структурных параметров, как положение замещения адамантана, тип монотерпеноидного фрагмента, а также тип линкера,

экспериментально выявлен ряд закономерностей «структура-биологическая активность», позволяющих предполагать и ограниченно прогнозировать активность для структурно аналогичных соединений в отношении использовавшихся в работе биологических мишеней, а именно ортопоксвирусов и фермента репарации Tdp1.

Методология и методы исследования. В основе методологии лежат работы, посвященные получению монотерпеновых производных, производных адамантана, а также работы, описывающие новые подходы к синтезу некоторых классов соединений, а именно сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочевины, тиомочевины, уретанов и тиауретанов. В ходе работы использовались современные методы органического синтеза, в частности реакции нуклеофильного замещения, восстановления, присоединения-отщепления. Для подтверждения чистоты и установления структуры полученных соединений использовались физико-химические методы: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, ГХ-МС, поляриметрия.

Положения, выносимые на защиту

1. Подбор условий и поиск удобных синтетических методов для получения *эндо*-фенхиламина с хорошими значениями выхода и диастереомерного избытка.
2. Способы получения сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.
3. Способы получения уретанов и тиауретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.
4. Выявленные зависимости «структура-биологическая активность» для синтезированных соединений в отношении различных биологических мишеней.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов установления структуры синтезированных соединений. Строение и чистота всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. По материалам диссертации опубликовано 10 тезисов докладов на российских и международных конференциях, 4 статьи в международных научных журналах, индексируемых системами Web of Science и Scopus, получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 126 схем, 7 рисунков, 10 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (193 наименования).

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автором осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме работы, подбор, оптимизация методик получения соединений, синтез самих соединений, их выделение и очистка, идентификация полученных соединений с использованием спектральных данных. Соискателем внесен существенный вклад в подготовку

научных публикаций по теме исследования, также автор представлял доклады о представленных результатах на научных конференциях.

Основное содержание работы

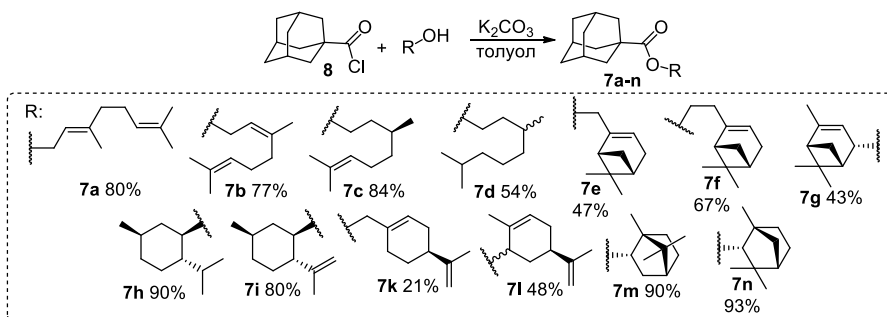
Во введении представлена общая характеристика работы, обоснована актуальность исследования, описана степень разработанности темы, поставлена цель и определены задачи исследования. Сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, представлена методология и методы исследования, степень достоверности работы и личный вклад соискателя.

Литературный обзор (первая глава) посвящен современным (большинство работ опубликовано не ранее 2014 года) работам по получению сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочеви, тиомочеви, уретанов, тиоуретанов, содержащих в своей структуре адамантановый фрагмент. Также осуществлен анализ литературных данных по получению монотерпеновых производных, содержащих адамантановый фрагмент. Большинство из приведенных в литературном обзоре соединений были изучены на наличие какой-либо биологической активности.

1. Получение сложных эфиров 1-адамантанкарбоновых кислоты

Первая часть работы посвящена синтезу сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты (схема 1). В качестве исходных монотерпеноидов были выбраны соединения, содержащие структурно различные остовы, а именно ациклический (дигидро-, тетрагидро- и пергидромирценовый – гераниол, нерол, *S*-(-)-цитронеллол, 3,7-диметилгептанол), моноциклический (параметановый – (-)-перилловый спирт, (-)-карвеол, (-)-ментол, (-)-изопулегол), а также бициклический (пиненовый – (-)-миртенол, (-)-нопол, вербенон, камфановый – (+)-борнеол, фенхановый – (-)-фенхол). Получение сложных эфиров **7a-n** осуществляли взаимодействием соответствующих спиртов с коммерчески доступным хлорангидридом **8**.

Схема 1.



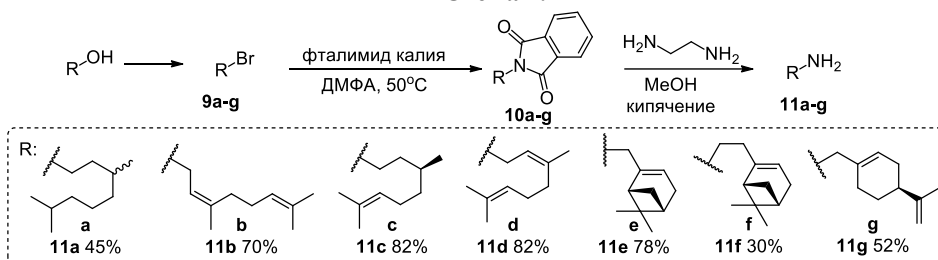
Получение соединений **7a,h,m**, а также рацемической смеси сложного эфира **7c** и его энантиомера описано в литературе^{1,2}, однако их биологическая активность ранее не изучалась.

2. Получение амидов, тиамидов и сульфамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

2.1 Синтез монотерпеноидных аминов

Для получения целевых амидов, мочевин и тиомочевин предварительно был осуществлен синтез некоторых аминопроизводных соответствующих монотерпеноидов исходя из некоторых спиртов и карбонильных соединений. Синтез аминов на основе таких первичных спиртов, как 3,7-диметилоктанол, *S*(-)-цитронеллол, нерол, гераниол, (-)-миртенол, (-)-нопол, (-)-перилловый спирт осуществляли методом Габриэля (схема 2), для этого на первом этапе синтеза были получены соответствующие бромиды **9a-g**.

Схема 2.



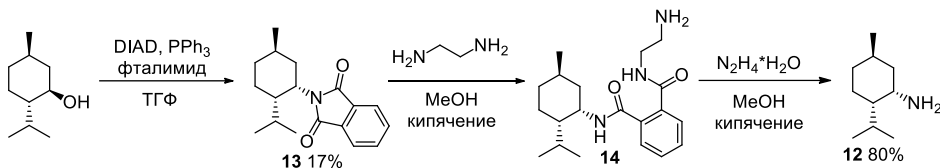
Получение большинства соединений проводили взаимодействием трибромида фосфора с соответствующими спиртами, для увеличения выходов бромопроизводных нопола и цитронеллола синтез соединений **9c,e** осуществляли с использованием системы NBS-PPh₃. Аминопроизводные монотерпенов получали через стадии образования фталимидов **10a-g** и их кипячения с этилендиамин.

Для получения первичных аминов, содержащих аминогруппу, присоединенную ко вторичному атому углерода, в качестве исходных соединений использовались монотерпеновые кетоны и вторичные спирты, в частности (+)-камфора, (-)-фенхон и (-)-ментол. Первоначально был осуществлен синтез амина, содержащего параментановый остов **12**. Для этого был получен соответствующий фталимид **13** исходя из ментола реакцией Мицунобу (схема 3). При попытке раскрытия фталимида **13** этилендиамин конечным продуктом реакции являлся мономентилзамещенный диамид фталевой кислоты **14**, однако добавление в реакционную смесь гидразингидрата приводило к образованию конечного неоментиламина **12**.

¹ Kozlov, N.G., Dikusar, E.A., Potkin, V.I. Preparative Synthesis of Functionally Substituted Esters of 1-Adamantanecarboxylic Acid // Russ. J. Appl. Chem. – 2003. – V. 76. – N. 1. – P. 105–107.

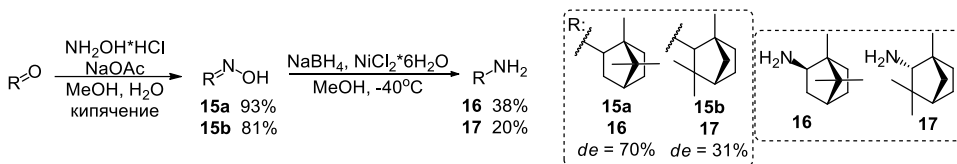
² Kobayashi, S., Tamura, T., Yoshimoto, S., Kawakami, T., Masuyama, A. 4-Methyltetrahydropyran (4-MeTHP): Application as an Organic Reaction Solvent // Chem. - An Asian J. – 2019. – V. 14. – N. 21. – P. 3921–3937.

Схема 3.



Исходя из (+)-камфоры и (-)-фенхона были получены соответствующие оксимы **15a,b** (схема 4), которые затем восстанавливали системой боргидрид натрия/хлорид никеля в метаноле при -40°C, при этом как в случае борниламина **16**, так и фенхиламина **17**, образовывалась смесь *экзо*-/*эндо*- диастереомеров. Интересно отметить, что при использовании такой восстановительной системы основными продуктами реакции по данным ЯМР ¹H являются термодинамически менее выгодные изомеры - *экзо*-изомер в случае борниламина (**16**, *de* = 70%) и *эндо*-изомер в случае фенхиламина (**17**, *de* = 31%). При этом выделение основных изомеров приводит к значительному снижению выходов.

Схема 4.



Для стереоселективного получения *экзо*-борниламина и *эндо*-фенхиламина нами была исследована возможность применения платины и золота на подложке оксида алюминия в качестве катализаторов для восстановления оксимов камфоры и фенхона водородом. Были опробованы различные условия гидрирования – с варьированием температуры, давления и растворителя. В качестве растворителей были опробованы толуол, метанол, этанол, изопропанол, *трет*-бутанол. Получение катализаторов и выполнение каталитических экспериментов было выполнено сотрудником ИК СО РАН, к.х.н. Демидовой Ю. С. под руководством к.х.н. Симаковой И. Л. Для определения соотношения диастереомерных аминов в реакционных смесях нами были опробованы различные методы анализа, было показано, что наиболее оптимальным подходом является дериватизация аминов с использованием ВостО и последующий анализ смесей методом ГХ.

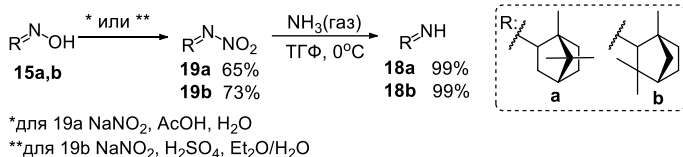
Интересно отметить, что в результате восстановления оксима камфоры наибольшая скорость превращения оксима наблюдалась в случае платины на оксиде алюминия при проведении реакции в *трет*-бутаноле. В некоторых смесях, полученных с использованием метанола в качестве растворителя, как в случае золота, так и платины, было обнаружено промежуточное соединение – незамещенный имин камфоры, причем наибольшее количество имина наблюдалось в случае золотосодержащих катализаторов. Наибольшая стереоселективность (*de* = 98%) была обнаружена при осуществлении гидрирования на платине в метаноле, однако было

обнаружено значительное содержание (14%) в реакционной смеси примесных продуктов – сложноидентифицируемых соединений с $M > 290$, по-видимому, представляющих собой имины или вторичные амины, образовавшиеся в результате взаимодействия борниламина с продуктом деоксимизации – камфорой.

В случае оксима фенхона было показано, что гидрирование протекает менее стереоселективно по сравнению с оксимом камфоры. Наибольшая стереоселективность ($de = 94\%$) достигалась при осуществлении превращения в изопропанол на смешанном платино-золотом катализаторе, однако содержание аминов по данным ГХ-МС составило лишь 75%.

Поскольку в случае оксимов как камфоры, так и фенхона в опробованных условиях наблюдалось образование значительного количества побочных продуктов, нами был опробован другой путь получения соответствующих аминов. В частности, исходя из синтезированных ранее оксимов камфоры и фенхона **15a,b**, первоначально были получены незамещенные имины **18a,b** (схема 5) через стадии образования нитроимinov **19a,b** и их взаимодействия с газообразным аммиаком в сухом ТГФ при охлаждении.

Схема 5.



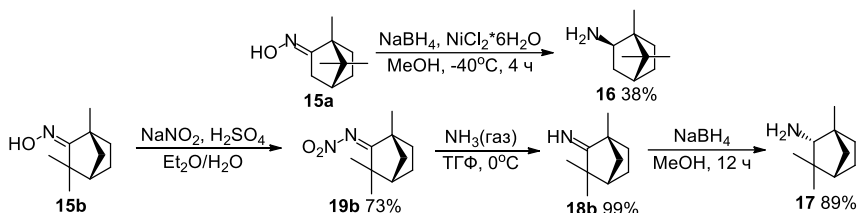
Были опробованы различные способы восстановления полученных иминов, в частности, для восстановления имина **18b** были испытаны такие восстановители, как NaBH₄, Na(OAc)₃BH, NaBH₃CN в метаноле и дихлорметане. Показано, что использование боргидрида натрия в метаноле приводит к значительному диастереомерному избытку *эндо*-фенхиламина **17** ($de = 94\%$), в то время как в остальных опробованных условиях образуется значительная примесь минорного изомера.

Для восстановления незамещенного имина камфоры были опробованы LiAlH₄, BH₃*Me₂S, NaBH₄ (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, CH₂Cl₂), NaBH₃CN (MeOH, CH₂Cl₂), Na(OAc)₃BH (MeOH, CH₂Cl₂), Na(CF₃COO)BH₃, Na(CF₃COO)₂BH₂, Na(CF₃COO)₃BH, NBu₄BH₄ (MeOH, CH₂Cl₂). При получении борниламина в каждом из опробованных способов восстановления также образуется обогащенная диастереомерная смесь, незначительно отличающаяся по составу от полученной при использовании NaBH₄/NiCl₂. Стоит отметить более высокие значения de при использовании спиртов в качестве растворителя, также увеличение содержания *экзо*-борниламина в реакционных смесях происходило при переходе к менее активным восстановителям, в частности, в ряду моно-/бис-/трис-трифторацетокиси боргидридов натрия. Тем не менее после обработки реакционных смесей с наибольшим содержанием *экзо*-борниламина ($de > 80\%$,

трифторацетоксигоридиды натрия) были получены небольшие значения выходов амина (до 10%).

Исходя из полученных результатов нами были выбраны следующие условия получения борниламина: восстановление оксима камфоры с использованием системы боргидрид натрия/хлористый никель (схема 6) с последующим выделением основного стереоизомера – *экзо*-борниламина **16**. Для получения фенхиламина **17** первоначально был синтезирован незамещенный имин **19b**, который затем восстанавливали боргидридом натрия в метаноле.

Схема 6.

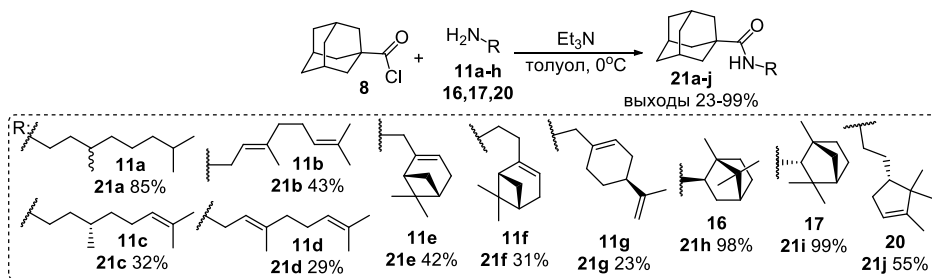


Полученные монотерпеновые амины **16**, **17** далее были использованы для синтеза целевых амидов, мочевин и тиомочевин.

2.2 Синтез амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты

Первоначально был получен ряд амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты. Синтез осуществляли взаимодействием эквимольных количеств хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **8** с аминами **11a-g**, **16**, **17**, **20** в сухом толуоле в присутствии триэтиламина при охлаждении (0°C) для предотвращения нагрева реакционной смеси и осмоления продуктов реакции и исходных аминов.

Схема 7.



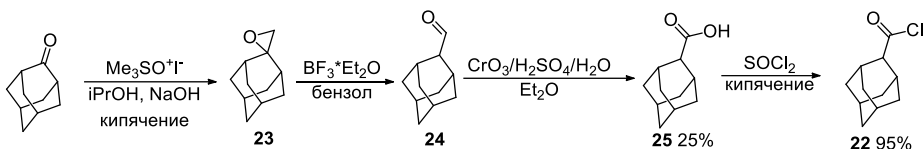
Целевые амиды **21a-j** выделяли далее колоночной хроматографией на силикагеле, их выходы составили от 23 до 99%.

2.3 Синтез амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты

Поскольку коммерчески доступным является только хлорангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты **8**, для синтеза амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты был синтезирован изомерный хлорангидрид **22** исходя из адамантанона-2 через стадии образования соответствующего оксирана **23**, его раскрытия и окисления

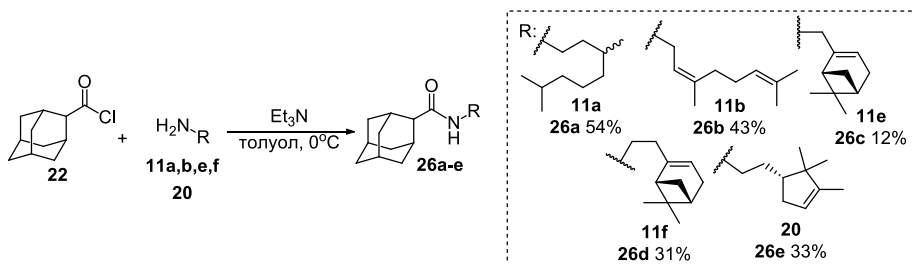
полученного альдегида **24** реактивом Джонса (схема 8). Полученное соединение далее кипятили с тионилхлоридом с образованием соответствующего хлорангидрида **22**.

Схема 8.



Полученный хлорангидрид 2-адамантанкарбоновой кислоты **22** вводили во взаимодействие с синтезированными ранее аминами **11a,b,e,f**, **20** (схема 9) в условиях, использовавшихся для синтеза изомерных амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты (схема 7), а именно в сухом толуоле в присутствии избытка триэтиламина при охлаждении.

Схема 9.

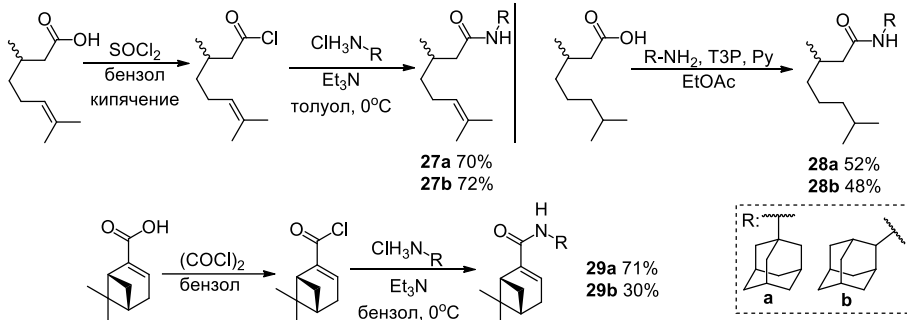


Выходы полученных амидов **26a-e** после выделения колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из диэтилового эфира составили от 12 до 54%.

2.4 Синтез амидов монотерпеновых кислот

Для изучения зависимости «структура-биологическая активность» для полученных амидов также были получены соединения, сочетающие монотерпеноидный и адамантановый фрагменты, но отличающиеся «направлением» амидного фрагмента, а именно амиды цитронелловой, 3,7-диметилоктановой и миртеновой кислот, полученные на основе 1- и 2-аминоадамантанов. Синтез осуществляли взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот с гидрохлоридами адамантансодержащих аминов в сухом толуоле в присутствии 2 эквивалентов триэтиламина (схема 10). Получение амидов 3,7-диметилоктановой кислоты осуществляли с использованием реагента пептидного синтеза – ангидрида пропилфосфоновой кислоты.

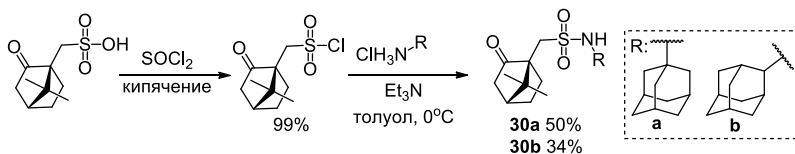
Схема 10.



Полученные амиды монотерпеновых кислот **27a,b-29a,b** как и полученные ранее амиды 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, выделяли колоночной хроматографией, их выходы составили от 30% до 72%.

Также были синтезированы сульфамиды камфор-10-сульфокислоты **30a,b** (схема 11).

Схема 11.

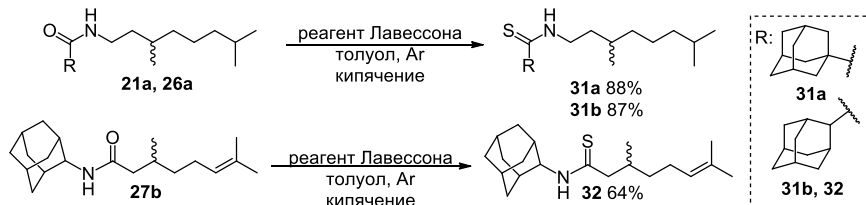


Сульфамиды **30a,b** выделяли колоночной хроматографией, их выходы составили 50 и 34%.

2. Синтез тиамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Для более полного анализа зависимости «структура-биологическая активность», в частности для определения влияния замены атома кислорода на серу в амидном фрагменте, был осуществлен синтез ряда тиамидов исходя из амидов, проявивших наибольшую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1. Для этого полученные ранее соединения кипятили с реагентом Лавессона в сухом толуоле (схема 12).

Схема 12.



Выходы полученных соединений после выделения колоночной хроматографией составили от 64 до 88%.

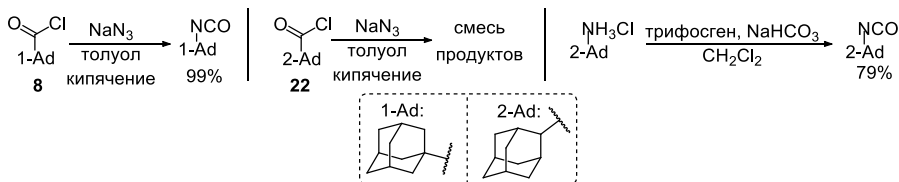
3. Синтез мочевин, тиомочевин, уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Следующим этапом работы стал синтез соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через мочевиновый, тиомочевинный, уретановый и тиоуретановый линкеры. В частности, исходя из полученных данных по активности полученных сложных эфиров, амидов, тиамидов и сульфамидов по отношению к Tdp1, для получения мочевин, уретанов и их тиааналогов, были выбраны те структурно отличные друг от друга монотерпеноиды, производные которых проявили наибольшую активность, в связи с этим для синтеза были выбраны производные 3,7-диметил октана-3-ола, (-)-нопола, (+)-борнеола и (-)-ментола. Получение новых производных осуществлялось в первую очередь для более тщательного изучения связывания полученных соединений с белком-мишенью в контексте определения зависимости «структура-активность». Также, для достижения этой цели было решено получить полный набор возможных соединений, в которых меняется три структурных параметра – монотерпеноидный заместитель, положение замещения адамантанового фрагмента, а также атом кислорода/серы в гетероатомном линкере – в частности, исходя из этого был осуществлен синтез пар мочевина/тиомочевина и уретан/тиоуретан.

3.1 Синтез мочевин и тиомочевин, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

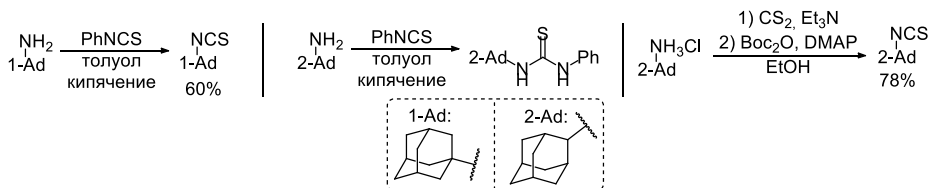
Для получения соответствующих мочевин и тиомочевин был осуществлен синтез соответствующих изоцианатов и изотиоцианатов, содержащих 1- и 2-адамантанзамещенные фрагменты. Синтез 1-адамантилизоцианата осуществляли перегруппировкой Курциуса соответствующего азида, образующегося в результате взаимодействия хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты **8** с азидом натрия (схема 13). Получение 2-адамантилизоцианата осуществляли взаимодействием гидрохлорида 2-аминоадамантана с трифосгеном.

Схема 13.



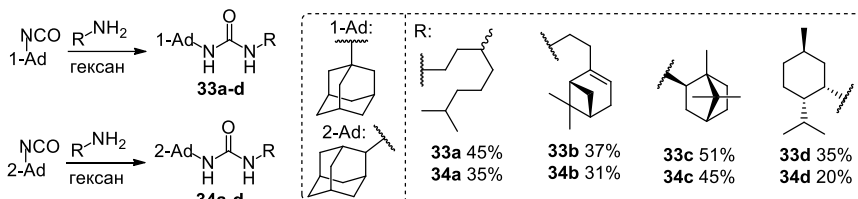
Также было осуществлено получение изотиоцианатов, содержащих адамантильные фрагменты. Синтез 1-адамантилизоцианата осуществляли кипячением избытка 1-аминоадамантана с фенилизотиоцианатом в сухом толуоле (схема 14), адамантилизоцианат получали взаимодействием гидрохлорида 2-аминоадамантана с сероуглеродом в присутствии Woc_2O .

Схема 14.



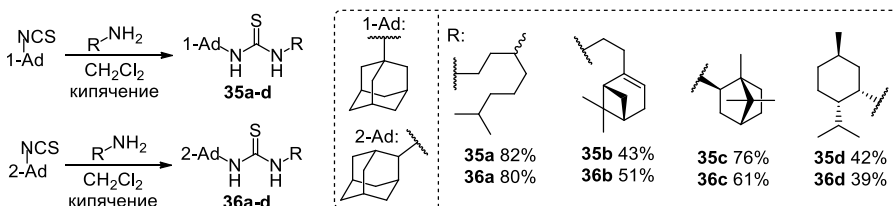
С использованием полученных ранее аминов – 3,7-диметилоктиламина-1 **11a**, (-)-нопиламина **11f**, экзо-борниламина **16** и неоментиламина **12**, а также синтезированных адамантансодержащих изоцианатов и изотиоцианатов, был осуществлен синтез *N,N*-замещенных мочевин **33a-d**, **34a-d** и тиомочевин **35a-d**, **36a-d**. Синтез мочевин **33a-d**, **34a-d** осуществляли взаимодействием соответствующих изоцианатов с эквимольными количествами аминов в сухом гексане при комнатной температуре (схема 15). Полученные мочевины выделяли колоночной хроматографией, выходы соединений **33a-d**, **34a-d** составили от 20 до 45%.

Схема 15.



Получение тиомочевин **35a-d**, **36a-d** также осуществляли взаимодействием эквимольных количеств аминов и изотиоцианатов при кипячении реакционных смесей в течение 2 часов для полной конверсии исходных соединений.

Схема 16.



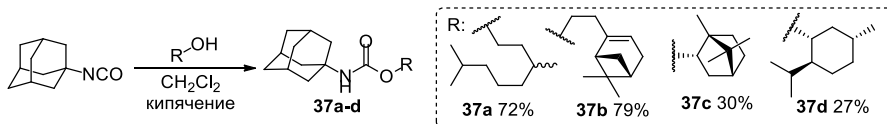
Полученные тиомочевины выделяли колоночной хроматографией, их выходы составили от 39 до 82%.

3.2 Синтез уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Для получения уретанов были опробованы различные условия, как некаталитические (в качестве растворителей использовались гексан, толуол, ТГФ, MeCN), так и каталитические (CuCl в MeCN; ионообменная смола Amberlyst 15® в

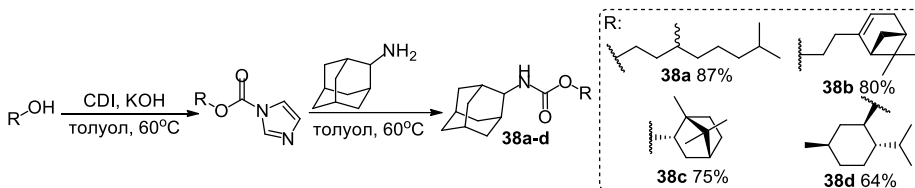
MeCN, ТГФ; глина К-10 в MeCN, ТГФ; пиридин, Et₃N в гексане, толуоле, MeCN; NaN в толуоле). Было показано, что наиболее оптимальным является взаимодействие эквимольных количеств исходных соединений в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 24 часов в отсутствии какого-либо катализатора (схема 17), при этом происходит наиболее полная конверсия реагентов. В оптимизированных условиях были получены уретаны **37a-d** с выходами 27-79%.

Схема 17.



В случае 2-адамантилзамещенных уретанов реакция не протекала даже при длительном кипячении, для осуществления превращения был опробован другой подход, а именно взаимодействие 2 экв. исходных монотерпеновых спиртов с CDI с последующим добавлением в реакционную смесь 1 экв. 2-аминоадамантана (схема 18). Соединения **38-d** выделяли методом препаративной ТСХ, после чего их выходы составили от 64 до 87%.

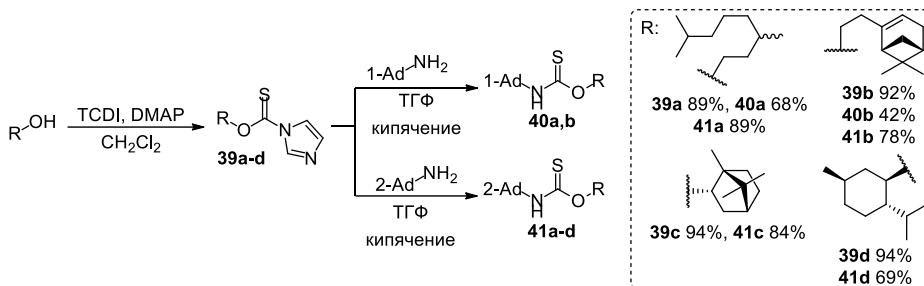
Схема 18.



Поскольку изотиоцианаты менее реакционноспособны по сравнению с изоцианатами, получение соответствующих тиоуретанов первоначально планировалось осуществить с использованием гидроксида натрия, однако, как было продемонстрировано на примере производных 3,7-диметилгексанола-1, целевые соединения удастся выделить лишь с низкими выходами (до 30%). В связи с чем был опробован иной подход, аналогичный использовавшемуся при получении уретанов **38a-d**, содержащих 2-адамантанзамещенный фрагмент.

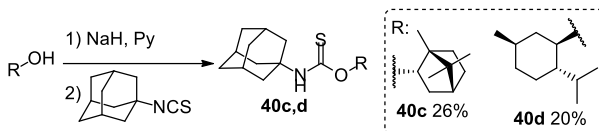
Взаимодействием соответствующих спиртов с TCDI был получен ряд производных **39a-d**, причем благодаря более высокой устойчивости по сравнению с карбонильными производными эти соединения удалось выделить в индивидуальном виде. Полученные имидазольные производные **39a-d** вводили во взаимодействие с 0.5 экв. 1- и 2-аминоадамантанов (схема 19) в сухом ТГФ.

Схема 19.



Интересно отметить, что с использованием этого подхода не удавалось достичь полной конверсии в случае производных, содержащих 1-адамантанзамещенный фрагмент **40a,b**, причем в случае производных борнеола **40c** и ментола **40d** реакция не протекала вообще. Предположительно, это может быть связано с несколько большей стерической затрудненностью 1-адамантанзамещенного фрагмента по сравнению с 2-адамантанзамещенным. Синтез соединений **40c,d** осуществляли исходя из борнеола и ментола посредством их взаимодействия с гидридом натрия и последующим добавлением в реакционную смесь 1-адамантилизоцианата (схема 20). Выходы полученных тиоуретанов **40c,d** после выделения колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией составили 26 и 20% соответственно.

Схема 20.



Необходимо отметить, что в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдалось удвоение практически всех сигналов в случае соединений **41a-d**, что может свидетельствовать о заторможенном равновесии между *E*- и *Z*-изомерами относительно -N-C(S)- связи. Согласно данным ЯМР ^1H спектров, соотношение между изомерами в растворе дейтерохлороформа близко к 1:1 для всех соединений **41a-d**, причем уширения сигналов, соответствующих атомам водорода -NH-, не наблюдалось даже при регистрации спектра при 70°C.

4. Анализ данных по активности синтезированных амидов по отношению к ортопоксвирусам

Большинство из полученных амидов **21a-j**, **26a,c,d,e**, **27a,b**, **29a,b**, и сульфамидов **30a,b** были исследованы на наличие активности по отношению к вирусу осповакцины (Copenhagen, Vero). Наибольшую активность проявили соединения, содержащие бициклические монотерпеновые заместители – пиненовый **21c,f**, **26c,d**, **29a,b**, борнанный **21h**, **30a,b** и фенханный **21i**, причем наиболее активным среди изученных соединений оказалось производное **21c** с индексом селективности 1123.

При переходе к производным камфоры и фенхона наблюдалось уменьшение активности соединений (**30a,b**), причем сульфамиды **30a,b** проявили более высокую активность по сравнению с производными борниламина и фенхиламина **21h,i**, однако одновременно с этим обладали большей цитотоксичностью. Большинство амидов, содержащих в своей структуре бициклический монотерпеновый фрагмент, проявили более высокую активность ($IC_{50} = 0.6\text{--}14.4\text{ мкМ}$), чем препарат сравнения цидофовир ($IC_{50} = 40\text{ мкМ}$), и при этом с более высоким индексом селективности.

Амиды монотерпеновых кислот **27a,b**, **29a,b** проявили более высокую активность по сравнению с соответствующими амидами адамантанкарбоновых кислот **21c,e**, **26c**, при этом производные миртеновой кислоты **29a,b** показали более высокую цитотоксичность, чем их аналоги – амиды **21c** и **26c**. С другой стороны, амид цитронелловой кислоты **27a** оказался почти в 2 раза менее токсичным по сравнению с амидом 1-адамантанкарбоновой кислоты **21c**. Таким образом, можно сделать вывод о наличии нелинейного влияния особенностей структуры исследуемых соединений на цитотоксичность и активность по отношению к вирусу осповакцины.

Соединения **21e,f**, **26c,d**, **30b**, для которых были показаны наибольшие значения индекса селективности, также были изучены на наличие активности к вирусу оспы коров (CPXV, штамм Grishak) и мышей (ECTV, штамм K-1). Можно отметить, что соединения **21e,f**, **26c,d**, **30b** проявили более высокую активность по отношению к вирусу оспы мышей, чем к вирусу оспы коров. При этом производные 1-адамантанкарбоновой кислоты **21e,f** оказались более активными, чем изомерные **26c,d**, и эта закономерность наблюдается по отношению ко всем исследовавшимся ортопоксвирусам.

5. Анализ данных по активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1

Синтезированные нами соединения отличаются между собой по ряду структурных параметров, каждый из которых может оказывать определенное влияние на проявляемую активность. Нами варьировались следующие из них: тип линкера, соединяющий адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, атом кислорода/серы в структурно схожих линкерах, положение замещения адамантанового фрагмента, тип монотерпенового заместителя. Кроме этого, по типу монотерпенового заместителя все полученные соединения можно разделить на 4 группы – содержащие ациклический, моноциклический и бициклический пиненовый и борнанный/фенханный фрагменты. Определение активности осуществлялось *in vitro* с использованием 3'- и 5'- модифицированного самокомплементарного одноцепочечного дезоксирибоолигонуклеотида³.

³ Jensen, P.W., Falconi, M., Kristoffersen, E.L., Simonsen, A.T., Cifuentes, J.B., Marcussen, L.B., Fröhlich, R., Vagner, J., Harmsen, C., Juul, S., Ho, Y.-P., Withers, M.A., Lupski, J.R., Koch, J., Desideri, A., Knudsen, B.R., Stougaard, M. Real-time detection of TDP1 activity using a fluorophore–quencher coupled DNA-biosensor // Biosens. Bioelectron. – 2013. – V. 48. – P. 230–237.

5.1 Анализ данных по активности синтезированных сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащих монотерпеноидные фрагменты

Все синтезированные сложные эфиры 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащие монотерпеноидные фрагменты, проявили ингибирующую активность в нижнем микромолярном диапазоне концентраций с IC_{50} от 0.86 до 4.08 мкМ. При этом ни сама 1-адамантанкарбоновая кислота, ни ее метиловый эфир не проявили изучаемой активности, что говорит о ключевом влиянии липофильного заместителя.

Наиболее и наименее активные соединения относятся к одному структурному типу относительно монотерпенового заместителя, а именно являются производными ациклических монотерпенов – цитронеллола (**7c**, IC_{50} = 0.86 мкМ) и нерола (**7b**, IC_{50} = 4.08 мкМ). Переход к *E*-изомеру относительно двойной связи цитралевого фрагмента **7a** приводит практически к двухкратному увеличению проявляемой активности. Отсутствие двойной связи рядом со сложноэфирным фрагментом приводит к дальнейшему росту активности (**7c**, IC_{50} = 0.86 мкМ), однако наличие или отсутствие ненасыщенной С-С связи при *гем*-диметильной группе практически не оказывает влияния на ингибирующую активность (**7c**, IC_{50} = 0.86 мкМ; **7d**, IC_{50} = 0.96 мкМ). В целом можно отметить, что производные ациклических монотерпенов **7a-d** проявили несколько более высокую активность, чем соединения, содержащие моноциклический **7h-l** или бициклический **7e-g,m,n** фрагмент.

5.1 Анализ данных по активности синтезированных амидов, тиаомидов и сульфамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты практически не проявили ингибирующей активности по отношению к белку-мишени в исследуемом диапазоне концентраций, что не позволяет сделать существенных наблюдений о закономерности структуры и проявляемой активности. Более интересные результаты были получены для амидов 2-адамантанкарбоновой кислоты **26a-e**. Практически все полученные производные 2-адамантанкарбоновой кислоты проявили ингибирующую активность к Tdp1, при этом можно отметить сохранение в ряду сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты тенденции к увеличению активности при переходе к соединениям, содержащим ациклический монотерпеновый фрагмент.

Производные монотерпеновых карбоновых кислот и камфор-10-сульфокислоты практически не проявили активности по отношению к Tdp1. Однако наличие ингибирующей активности было показано для амида **27b**, производного ациклической цитронеловой кислоты и 2-аминоадамантана. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что производные, содержащие 2-адамантанзамещенный фрагмент, активнее соединений, изомерных по положению замещения адамантана.

При переходе к тиаотидам наблюдается значительное увеличение ингибирующей активности по отношению к белку-мишени, в частности, для тиаотида **31a** было показано наличие активности с IC_{50} = 3.3 мкМ, в то время как исходный амид **21a** не проявил активности в исследуемом диапазоне концентраций. Также стоит отметить

практически на порядок более высокую активность тиамида 2-адамантанкарбоновой кислоты **31b** по сравнению с аналогичным амидом **26a**.

5.3 Анализ данных по активности синтезированных мочевины и тиомочевины, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Соединение **33d** оказалось нерастворимым в смеси ДМСО/вода, использовавшейся при определении концентрации полунгибирования фермента, в связи с чем не удалось определить активность этого производного по отношению к Tdp1. Все прочие соединения данного ряда проявили активность в узком диапазоне концентраций от 1.9 до 8.6 мкМ. Производные 2-аминоадамантана **34a-d**, **36a-d** проявляют более высокую ингибирующую активность по сравнению с соединениями, содержащими 1-адамантанзамещенный фрагмент **33a-c**, **35a-d**, причем эта тенденция наблюдается как для мочевины, так и для тиомочевины. С другой стороны, при замене атома кислорода на серу в гетероатомном линкере также происходит повышение активности, причем наибольшее повышение наблюдается в случае производных ментола **34d-36d** с уменьшением IC_{50} с 6.1 до 1.9 мкМ, а также 1-адамантанзамещенных производных нопола **33b**, **35b** (8.6 и 2.6 мкМ соответственно) и 2-адамантанзамещенных производных борниламина **34c**, **36c** (6.3 и 3.0 мкМ соответственно).

Интересно отметить, что обнаруженное влияние на ингибирующую активность соединений **33a-d** - **36a-d** положения замещения адамантанового фрагмента и типа линкера может суммироваться, и, таким образом, в случае каждого монотерпеноидного фрагмента наиболее активным соединением является соответствующая тиомочевина, содержащая 2-адамантанзамещенный фрагмент. Обнаруженные закономерности согласуются с данными, полученными для ряда амидов и тиамидов цитронелловой и 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот, где наибольшую активность проявили тиамид 2-адамантанкарбоновой кислоты **41b** ($IC_{50} = 0.64$ мкМ) и тиамид цитронелловой кислоты, содержащий адамантан-2-замещенный фрагмент **32** ($IC_{50} = 2.3$ мкМ).

При сравнении производных различных монотерпеноидов между собой можно заметить, что наименьшую активность проявляют соединения, содержащие ациклический 3,7-диметилоктановый **33a-36a** и бициклический борнанный **33c-36c** фрагменты, в то время как наиболее активными оказались соединения, содержащие параментановый фрагмент **34d-36d**.

5.4 Анализ данных по активности синтезированных уретанов и тиоуретанов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты

Интересно отметить, что за исключением производного борнеола **37c**, соединения **37a-d** - **40a-d** также проявили активность в узком диапазоне концентраций (IC_{50} от 0.5 до 4.5 мкМ), как и мочевины и тиомочевины **33a-d** - **36a-d** (IC_{50} от 1.9 до 8.6 мкМ), однако оказались практически в 2 раза более активными. При этом соединения **37a-d** - **40a-d** оказались близкими по активности к сложным эфирам 1-адамантанкарбоновой кислоты **7a-n**, а также тиамидам **31a,b**, **32**.

С другой стороны, тенденция к увеличению активности при переходе к тиопроизводным, наблюдавшаяся для всех полученных нами соединений, сохраняется только в случае производных борнеола **37c-40c**. Необходимо отметить, что для изученных соединений **37a-d - 40a-d** не прослеживается явной закономерности увеличения ингибирующей активности при переходе к производным 2-аминоадамантана. При сравнении монотерпеновых производных между собой можно отметить тенденцию к более высокой активности в случае производных 3,7-диметилоктанола **37a-40a**, в то время как соединения, содержащие бициклический борнанный остов **37c-40c**, оказались наименее активными.

Таким образом, обобщая выводы, полученные в отношении активности синтезированных соединений – сложных эфиров, амидов, сульфамидов, тиаминов, мочевины, тиомочевины, уретанов и тиоуретанов – по отношению к Tdpr1, можно заключить, что: а) производные, содержащие 2-адамантанзамещенный фрагмент, демонстрируют более высокую активность, чем изомерные производные, содержащие заместитель в 1-м положении адамантана; б) замена атома кислорода на серу приводит к росту ингибирующей активности; в) производные ациклических монотерпеноидов в целом демонстрируют более высокую активность, чем соединения, содержащие моноциклический или бициклический монотерпеновый фрагменты; г) выявленные закономерности по большей части суммируются между собой и оказывают согласованное влияние, однако не являются абсолютными.

Экспериментальная часть (третья глава) содержит методики получения целевых соединений, данные физико-химических исследований новых веществ.

Заключение

1. Разработаны и адаптированы способы получения сложных эфиров, амидов, тиаминов, сульфамидов, мочевины, тиомочевины, уретанов, тиоуретанов, соединений сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, осуществлен их синтез. Впервые получены тиамины 2-адамантанкарбоновой кислоты, а именно соединения, содержащие фрагмент 3,7-диметилоктанола-1 и цитраля, а также N-2-адамантилзамещенные тиоуретаны - соединения, содержащие фрагменты 3,7-диметилоктанола-1, (-)-нопола, (-)-ментола, (+)-борнеола.

2. Впервые показано, что восстановление имина фенхона боргидридом натрия в метаноле приводит к образованию *эндо*-фенхиламина с высоким диастереомерным избытком и выходом.

3. В реакциях получения уретанов и тиоуретанов, содержащих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, показана различная реакционная способность синтонов, содержащих адамантановый фрагмент, замещенный по 1- и 2- положению, в использованных нами превращениях. Взаимодействие 1-адамантилизоцианата с монотерпеновыми спиртами в ацетонитриле приводит к образованию уретанов со значительными выходами (до 79%), в то время как изомерный 2-адамантилизоцианат не реагирует в этих условиях. Обнаружено, что замещение имидазола в монотерпензамещенных тиокарбонилимидазолах 2-аминоадамантаном приводит к образованию тиоуретанов с высокими выходами (до 89%), в то же время как при

реакции с 1-аминоадамантаном выходы продуктов значительно снижаются, либо реакция не протекает вообще.

4. Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеноидный фрагменты проявили противовирусную активность в отношении ортопоксвирусов – вируса осповакцины, а также вирусов оспы коров и мышей. Наибольшую активность одновременно с низкой цитотоксичностью проявили соединения, содержащие пиненовый остов.

5. Большинство соединений показали ингибирующую активность к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций. Анализ данных об активности позволил выявить некоторые закономерности «структура-биологическая активность» для полученных соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. E. S. Mozhaitsev, A. L. Zakharenko, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, O. D. Zakharova, I. A. Vasil'eva, A. A. Chepanova, E. Black, J. Patel, R. Chand, J. Reynisson, I. K. H. Leung, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik. Novel Inhibitors of DNA Repair Enzyme TDP1 Combining Monoterpenoid and Adamantane Fragments. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 19. – P. 463–472.

2. A. A. Chepanova, E. S. Mozhaitsev, A. A. Munkuev, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, O. D. Zakharova, A. L. Zakharenko, J. Patel, D. M. Ayine-Tora, J. Reynisson, I. K. H. Leung, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik. The Development of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors. Combination of Monoterpene and Adamantine Moieties via Amide or Thioamide Bridges. *Applied Sciences*. – 2019. – V. 9 – N. 13 – P. 2767.

3. E. V. Suslov, E. S. Mozhaytsev, D. V. Korchagina, N.I. Bormotov, O. I. Yarovaya, K. P. Volcho, O. A. Serova, A. P. Agafonov, R. A. Maksyutov, L.N. Shishkina, N. F. Salakhutdinov. New chemical agents based on adamantane–monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections. *RSC Medicinal Chemistry*. – 2020. – V. 11. – N 10. – P. 1185-1195.

4. A. A. Munkuev, E. S. Mozhaitsev, A. A. Chepanova, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, O. D. Zakharova, E. S. Ilina, N. S. Dyrkheeva, A. L. Zakharenko, J. Reynisson, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik. Novel Tdp1 Inhibitors Based on Adamantane Connected with Monoterpene Moieties via Heterocyclic Fragments. *Molecules*. – 2021. – V. 26 – N. 11 – P. 3128.

Патент РФ:

Патент РФ 2 712 135 Е. С. Можайцев, Е. В. Суслов, Н. И. Бормотов, Л. Н. Шишкина, О. И. Яровая, К. П. Волчо, О. А. Серова, Н. Ф. Салахутдинов, А. П. Агафонов, Р. А. Максютгов. Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеновый фрагменты, используемые в качестве ингибиторов ортопоксвирусов, по заявке № 2019125468 от 12.08.2019. Опубликовано: 24.01.2020. Бюл. № 3.

Результаты диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях:

1. Е. Можайцев, Е. Морозова, Е. Суслов, Д. Корчагина, Т. Толстикова, К. Волчо, Н. Салахутдинов. Синтез сложных эфиров 1-адамантан карбоновой кислоты, содержащих монотерпеновые фрагменты. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», 5-9 июня 2017 г., Новосибирск, стр. 99.

2. Е. Можайцев, А. Захаренко, Е. Суслов, А. Мункуев, Д. Корчагина, О. Захарова, К. Волчо, Н. Салахутдинов, О. Лаврик. Синтез монотерпеновых производных 1-адамантанкарбоновой кислоты. Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", 09-16 Марта, 2018, Шерегеш, Кемеровская обл. Сборник тезисов, стр. 66.

3. Е. С. Можайцев, А. Л. Захаренко, Е. В. Суслов, Д. В. Корчагина, О. Д. Захарова, И. А. Васильева, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов, О. И. Лаврик. Синтез сложных эфиров и амидов 1- и 2-адамантан карбоновых кислот, содержащих монотерпеноидные фрагменты. V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, 10-14 сентября 2018, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Сборник тезисов, С. 202.

4. E. S. Mozhaitsev, A. A. Munkuev, A. L. Zakharenko, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, O. D. Zakharova, I. A. Vasil'eva, A. A. Chepanova, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik. Synthesis of amides and thioamides combining adamantane and monoterpene fragments. 4-я Российская Конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019». г. Екатеринбург, Россия, 9-14 июня 2019 года. Abstract book. P. 234.

5. Е. С. Можайцев, А. А. Мункуев, Д. А. Растрепяева, А. Л. Захаренко, Е. В. Суслов, Д. В. Корчагина, О. Д. Захарова, И. А. Васильева, А. А. Чепанова, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов, О. И. Лаврик. Синтез новых биологически активных соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеновый фрагменты Сборник тезисов докладов V Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Судак, Крым, РФ, 15-18 сентября 2019 года, С. 187.

6. E. Mozhaitsev, E. Suslov, D. Korchagina, N. Bormotov, O. Yarovaya, K. Volcho, O. Serova, A. Agafonov, R. Maksyutov, L. Shishkina, N. Salakhutdinov. Synthesis of new adamantane-monoterpene conjugates and investigation of their antipox activity. EFMC-ISMIC & EFMC-YMCS Virtual Poster Session, September 9, 2020, Book of Abstracts, P. 66.

7. E. Mozhaitsev, E. Suslov, D. Rastrepayeva, D. Korchagina, N. Bormotov, O. Yarovaya, O. Serova, A. Agafonov, R. Maksyutov, L. Shishkina, N. Salakhutdinov. New adamantane derivatives containing monoterpene fragments in their structure and investigation of their antipox activity. 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, session Round Table on Viral Infections (05 November 2020), DOI: 10.3390/ECMC2020-07302.

8. Е. С. Можайцев, Е. В. Суслов, Д. В. Корчагина, Н. И. Бормотов, О. И. Яровая, К. П. Волчо, О. А. Серова, А. П. Агафонов, Р. А. Максютлов, Л. Н. Шишкина, Н. Ф. Салахутдинов. Синтез новых конъюгатов, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, и изучение их активности по отношению к ортопоксвирусам. Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы заочных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия), С. 202.

9. Е. С. Можайцев, Д. В. Корчагина, Н. И. Бормотов, О. И. Яровая, К. П. Волчо, О. А. Серова, А. П. Агафонов, Р. А. Максютлов, Л. Н. Шишкина, Н. Ф. Салахутдинов. Новые биологически активные производные адамантана, содержащие в своей структуре монотерпеновые фрагменты. Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета (г. Томск, 17–20 мая 2021 г.). Том 1, С. 215-216.

10. Е. Можайцев, Е. Суслов, Д. Корчагина, Н. Бормотов, О. Яровая, К. Волчо, О. Серова, А. Агафонов, Р. Максютлов, Л. Шишкина, Н. Салахутдинов. Новые биологически активные производные адамантана, содержащие в своей структуре монотерпеновые фрагменты. Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" посвященная 90-летию со дня рождения академика Валентина Афанасьевича Коптюга (г. Новосибирск, 9-11 июня 2021 г.), С 94.