

На правах рукописи

Пономарев Константин Юрьевич

**СИНТЕЗ ДИ- И ТРИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ
МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ**

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

НОВОСИБИРСК – 2017

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:

Волчо Константин Петрович
доктор химических наук, профессор РАН,
НИОХ СО РАН

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор,
профессор РАН, заместитель заведующего
кафедрой органической химии
химического факультета МГУ имени
М.В.Ломоносова

Купрюшкин Максим Сергеевич
кандидат химических наук, м.н.с. Лаборатории
биомедицинской химии Института химической
биологии и фундаментальной
медицины СО РАН

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Институт нефтехимии и катализа РАН

Защита состоится «22» декабря 2017 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова 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: <http://vak.ed.gov.ru/>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан « » октября 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Шульц Э.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Значительный интерес исследователей к химическим превращениям монотерпеновых соединений обусловлен их высокой доступностью и разнообразной биологической активностью. Медицинское применение монотерпенов и монотерпеноидов основано на их антисептических, спазмолитических, седативных, противовоспалительных, бактерицидных, анальгетических и других свойствах.

С другой стороны, интересная биологическая активность была обнаружена у некоторых азаадамантанов, являющихся аналогами адамантанов, но содержащих атомы азота в узловых положениях молекулы. В то же время, исследования биологической активности азаадамантанов проведены лишь по нескольким направлениям на достаточно узком круге субстратов, содержащих в качестве заместителей ароматические или простейшие алифатические заместители.

Весьма перспективным с точки зрения изучения биологической активности представляется объединение фрагментов монотерпенов и азаадамантанов в одной молекуле. Следует отметить, что описан лишь один пример использования монотерпена для синтеза производного азаадамантана, при этом биологическая активность полученного продукта не изучалась.

Степень разработанности темы. В настоящее время в научной литературе имеется достаточно большое количество публикаций, посвященных исследованию химических превращений диазаадамантанов и, в меньшем объеме, триазаадамантанов.

Возможность достаточно легко проводить различные модификации азаадамантанового остова, такие как варьирование боковых заместителей, синтез производных с закрытием гетероатомного цикла, способность гетероадамантанов образовывать комплексы и наличие у них биологической активности (в основном антипролиферативной и противомикробной) в сочетании с низкой токсичностью делают соединения этого класса весьма привлекательными для исследователей. В то же время, в литературе отсутствуют какие-либо сведения касательно синтеза и исследования биологической активности гетероадамантанов, содержащих монотерпеноидные заместители. В связи с этим, синтез новых биологически активных соединений, объединяющих фрагменты монотерпенов и азаадамантанов, представляет важную и актуальную задачу медицинской химии.

Цель и задачи. Целью диссертационного исследования является синтез соединений, сочетающих азаадамантовый и монотерпеноидный фрагменты, для последующего изучения их биологической активности.

Основными задачами данного исследования являются:

1. Разработка методик и синтез библиотек производных 1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости «структура-активность».

2. Разработка методик и синтез библиотек производных 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для дальнейшего изучения их биологической активности и выявления зависимости «структура-активность».

3. Синтез структурных аналогов и стереоизомеров соединений, проявивших существенную биологическую активность.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость. В результате проведённых соискателем исследований были разработаны методы синтеза большого числа каркасных азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов. Показана возможность синтеза 5,7-дизамещённых-1,3-диазаадамантанов с применением 1,5-дизамещённых-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов в виде солянокислых солей в присутствии триэтиламина при этом было обнаружено, что реакции протекают при комнатной температуре. Разработана методика, позволяющая получать производные 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана с высокими выходами. Найдены условия взаимодействия монотерпенового кетона дигидрокарвона с 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном, приводящие к образованию (5'S)-2',5,7-триметил-5'-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[адамантан-2,1'-циклогексан]-6-она, а так же условия, позволяющие получить продукты взаимодействия 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с более пространственно затруднёнными кетоном ментоном и α,β -ненасыщенным кетоном ψ -иононом. Получен широкий ряд 1,3-диазаадамантанов и 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для последующего изучения их биологической активности.

Для 2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)- и 2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов, полученных взаимодействием 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с (-)-миртеналем и цитралем, соответственно, и проявивших высокую анальгетическую активность, синтезирован ряд

структурных аналогов. Проведенный анализ зависимости «структура – биологические свойства» позволил выявить фрагменты молекул, имеющие важное значение для проявления биологической активности.

Методология и методы исследования. В основе методологии исследования лежат работы, посвященные синтезу и модификации 1,3-ди- и 1,3,5-триазаадамантанов. В работе использовались соответствующие литературные методики, а так же проводилась их модификация и разработка новых методик для получения целевых соединений. Выделение и очистка продуктов осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались современные физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , включая гетероядерные корреляции ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$), масс-спектрометрия, элементный анализ, поляриметрия.

Положения, выносимые на защиту.

1) Методики синтеза гетероадамантанов с узловым расположением атомов азота взаимодействием 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она или его солянокислой соли с альдегидами монотерпенового ряда. Синтез библиотеки соединений, сочетающих монотерпеновые и диазаадамантановые фрагменты.

2) Образование гетероадамантанов с узловым расположением атомов азота взаимодействием 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с кетонами монотерпенового ряда. Выявление условий, позволяющих осуществить подобное взаимодействие.

3) Методики синтеза диазаадамантанов, содержащих различные заместители в 5-ом, 7-ом и 6-ом положениях гетероадамантанового остова. Нахождение условий, позволяющих получать целевые продукты с высокими выходами.

4) Метод получения производных 7-амино-1,3,5-триазаадамантана его взаимодействием с альдегидами монотерпенового ряда.

Степень достоверности и апробация результатов. При выполнении данного исследования синтезировано 67 соединений, из них 34 ранее не были описаны. Строение и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии (в том числе с применением двумерных корреляционных спектров NOESY, COSY), масс-спектрометрии высокого разрешения, поляриметрии.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях: Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015); Международный кластер конференций по медицинской химии «MedChem-2015» (Новосибирск, 2015); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии-2017» (Новосибирск, 2017); 3-я Российская конференция по медицинской химии «MedChem-2017» (Казань, 2017).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 тезиса докладов, 1 патент РФи 3 статьи в российских и международных научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК РФ, и рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах, содержит 76 схем, 13 рисунков, 8 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 109 наименований.

Личный вклад соискателя. Соискателем выполнена химическая экспериментальная часть работы, структурная идентификация продуктов с использованием спектральных данных и анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений. Автором проведено изучение оригинальной литературы, подготовлены публикации и представлены доклады по теме диссертационной работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ: грант 15-33-20198а и 15-03-01092а, а также грантом РНФ №16-13-10074.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор включает в себя работы, посвященные синтезу и исследованию биологической активности ди- и триазаадамантанов, и охватывает литературные данные, опубликованные в период с 1970 по 2016 гг.

Объектом исследований данной работы являются производные ди- и триазаадамантанов, полученные с использованием монотерпеноидных карбонильных соединений.

1. Синтез 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-ов конденсацией 1,5-диметилбиспидинона с альдегидами монотерпенового ряда

Задачей данной части работы стал синтез производных 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она, содержащих заместитель во 2-ом положении гетероадамантанового остова. Ключевым соединением в синтезе целевых продуктов является 1,5-диметилбиспидин-9-он **1** (Схема 1). В качестве стартового соединения был использован гексаметилентетрамин (уротропин). Синтез диазаадамантан-6-она **2** выполнен конденсацией диэтилкетона с уротропином в присутствии уксусной кислоты. Далее, последовательным расщеплением диазаадамантанона **2** по аминальному положению с помощью уксусного ангидрида и гидролизом образовавшегося диацетилбиспидинона раствором соляной кислоты была получена соль биспидинона **1**.

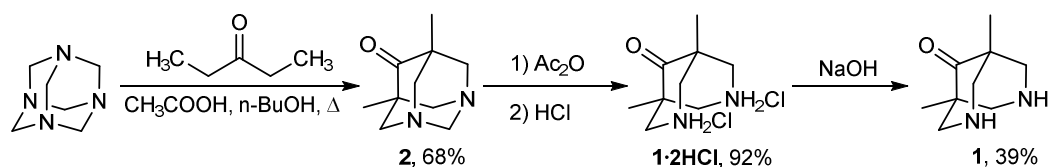


Схема 1

Изначально, биспидинон **1** использовался в виде свободного основания. Однако, так как перевод гидрохлорида в свободное основание часто сопряжен с потерей конечного продукта, в дальнейшем реакции проводили с гидрохлоридом биспидинона. Для того чтобы перевести его в свободное основание при взаимодействии с карбонильными соединениями, в реакционную смесь добавляли 2.5 мольных эквивалента триэтиламина.

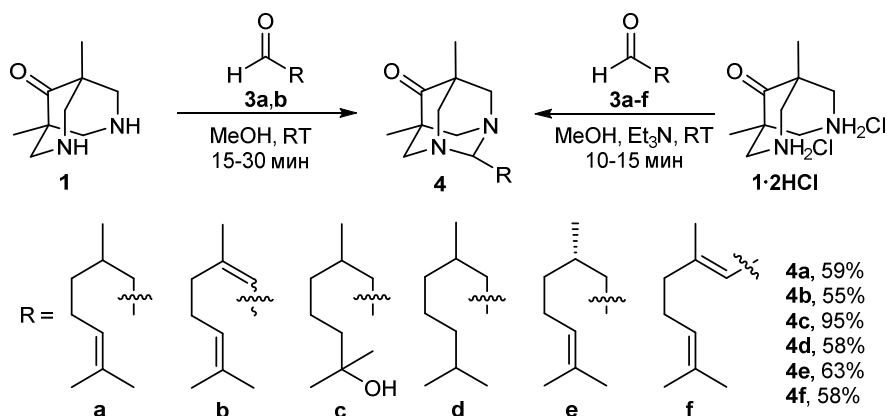


Схема 2

Далее был осуществлен синтез 2-замещенных диазаадамантанов. Для этого, конденсацией цитронеллала **3a**, цитраля **3b** и гидроксицитронеллала **3c** с биспидиноном **1** или его солянокислой солью были получены соответствующие диазаадамантаны **4a-c** с выходами 55-95% (Схема 2). При использовании биспидинона **1** в виде свободного

основания время реакции с альдегидом **3a** составило 10 минут, а с α,β -ненасыщенным альдегидом **3b** – 30 минут. В случае применения биспидинона в виде соли в присутствии триэтиламина, время реакции для всех трёх альдегидов составило 10 минут. Индивидуальные соединения **4a-c** были выделены методом колоночной хроматографии. Диазаадамантан **4b** был получен в виде смеси *Z*- и *E*- изомеров, содержание которых составило 1:1, как и в исходном цитрале **3b**.

Для расширения круга используемых монотерпеноидных альдегидов, нами выполнено окисление монотерпеновых спиртов с помощью *o*-йодоксибензойной кислоты (IBX). Окислением 3,7-диметилоктанола был получен насыщенный аналог цитронеллала – 3,7-диметилоктаналь **3d**.

Как известно, большое влияние на биологическую активность молекул оказывает конфигурация хиральных центров. Поскольку используемый цитронеллаль **3a** представляет из себя рацемическую смесь (*S*)- и (*R*)-изомеров, интересно было получить и исследовать диазаадамантан, содержащий остаток индивидуального энантиомера цитронеллала. Коммерчески доступным является (*S*)-цитронеллол, окислением которого IBX был получен (*S*)-цитронеллаль **3e** с выходом в 78%. *E*-изомер цитраля – гераниаль **1f**, был любезно предоставлен сотрудником ЛФАВ НИОХ СО РАН, Ильиной И.В.

Взаимодействием альдегидов **3d,e,f** с гидрохлоридом биспидинона **1·2HCl** были получены соответствующие диазаадамантаны **4d,e,f** с выходами 58, 63 и 58% соответственно (Схема 2). Время реакции во всех трёх случаях не превысило 10 минут.

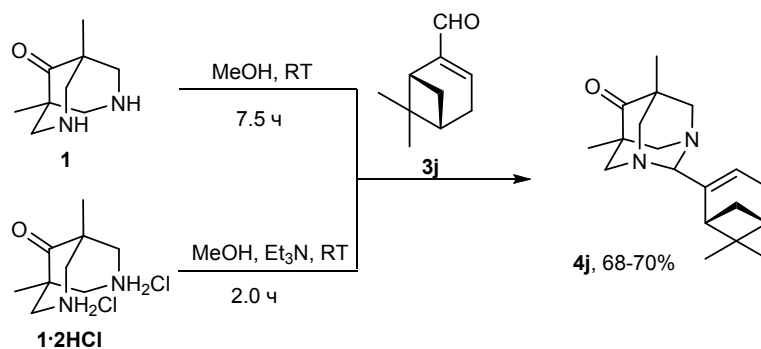


Схема 3

Следующим этапом нашей работы стало изучение взаимодействия биспидинона **1** и его солянокислой соли с более стерически затрудненными бициклическими альдегидами монотерпенового ряда. Первым альдегидом, выбранным для исследования, стал (-)-миртеналь **3j**, при этом были получены интересные результаты: существенно различается время достижения полной конверсии исходных соединений в зависимости

от того, в какой форме использовался биспидинон **1** – в виде свободного основания или солянокислой соли. Реакция между (–)-миртенамем **3j** и свободным основанием **1** протекает за 7.5 часов, а в случае использования гидрохлорида **1·2HCl** – за 2 часа. Выход диазаадамантана **4j** в обоих случаях составил около 70% (Схема 3).

Энантиомер коммерчески доступного (–)-миртеналя, (+)-миртеналя **3k**, был получен региоселективным окислением (+)- α -пинена системой $\text{SeO}_2 - t\text{-BuOOH}$. Выход продукта **3k** после выделения методом колоночной хроматографии составил 65%.

Структурный аналог миртеналя, содержащий дополнительную метиленовую группу в боковой цепи, нопиналь **3l**, был синтезирован окислением нопола. Повторение литературной методики с использованием нонагидрата цинкхлорхромата позволило получить продукт **3l** с выходом 32%. Нами показано, что замена хлорхромата на IBX позволяет получить продукт с выходом 56%. Ещё один структурный аналог (–)-миртеналя, кетоальдегид **3m**, был предоставлен сотрудником ЛФАВ НИОХ СО РАН, Ардашовым О.В.

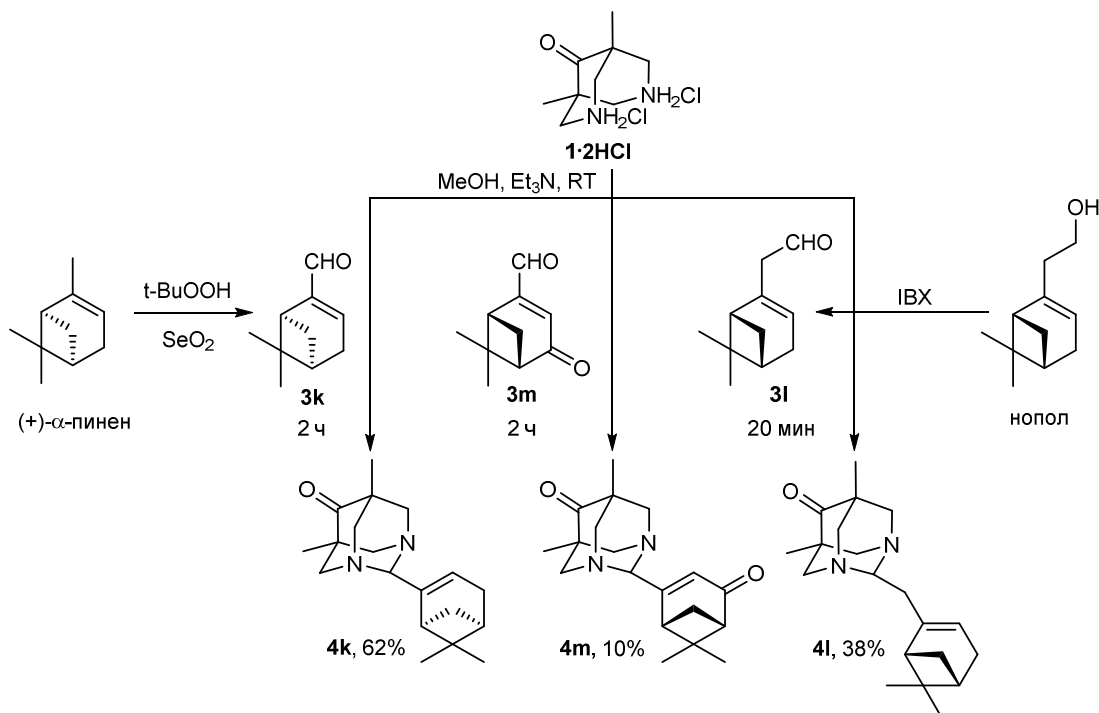


Схема 4

Взаимодействие дигидрохлорида **1·2HCl** с альдегидом **3k**, как и в случае с (–)-миртенамем **3j**, протекает за 2 часа и приводит к образованию соединения **4k** с выходом 62% (Схема 4). Значительно быстрее протекает реакция между соединением **1·2HCl** и нопаальдегидом **3l**. Полная конверсия исходных соединений была достигнута за 20 минут,

что сопоставимо со скоростью взаимодействия биспидинона с ациклическими альдегидами; выход продукта **4l** после колоночной хроматографии составил 38%.

Диазаадамантан **4m**, содержащий фрагмент кетоальдегида **3m**, был синтезирован взаимодействием последнего с диамином **1·2HCl**. Полная конверсия исходных соединений достигалась за 2 часа, однако выход целевого продукта составил всего 10%, что обусловлено низкой устойчивостью исходного терпеноида **3m** и его осмолением в условиях реакции (Схема 4).

Для расширения ряда используемых альдегидов, нами, с использованием различных методов окисления, были синтезированы производные (-)-и (+)- α -пиненов. Применение надуксусной кислоты позволило синтезировать соответствующие эпоксиды, изомеризацией которых в бензоле, в присутствии безводного $ZnCl_2$, были получены (+)- и (-)-камфолоновые альдегиды **3n** и **3o**. Выход соединений **3n** и **3o** составил 61 и 60%, соответственно.

Ещё одним дешевым и эффективным способом получения альдегидов из непредельных соединений является озонолиз. Окислением (-)-и (+)- α -пиненов с помощью озона был получен ещё один набор стереоизомеров – кетоальдегидов **3p** и **3q**.

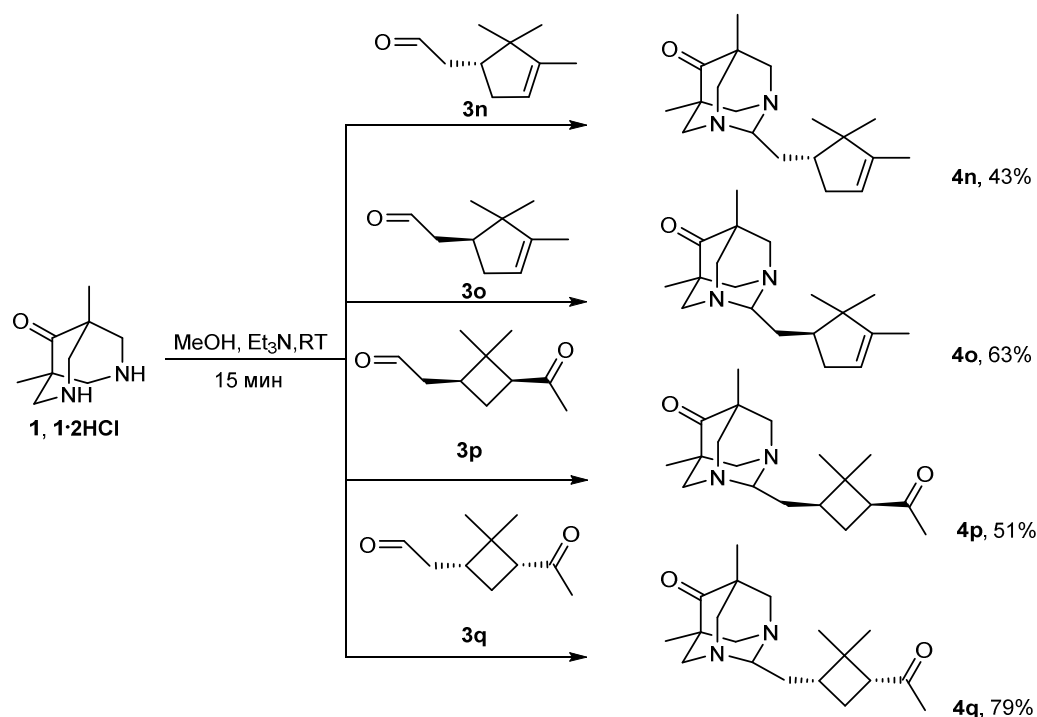


Схема 5

При взаимодействии альдегидов **3n,o** и кетоальдегидов **3p,q** как с биспидиноном **1**, так и с его солянокислой солью **1·2HCl**, полная конверсия исходных соединений достигается за 15 минут. Диазаадамантан **4n**, содержащий остаток (+)-

камфоленового альдегида, был получен с выходом 43%. Выход его энантиомера **4o** составил 63%. Гетероадамантаны **4p** и **4q**, синтезированные из кетоальдегидов, были выделены с выходами в 51 и 79% (Схема 5).

Ещё один диазаадамантан, содержащий моноциклический заместитель, был синтезирован из (*S*)-(-)-переллилового альдегида **3r**. Взаимодействием последнего с солянокислым биспидином **1·2HCl** был получен диазаадамантан **4r** с выходом в 60% (Схема 6). Время реакции составило 15 минут.

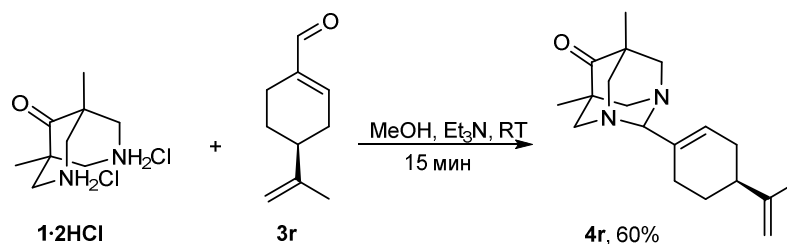


Схема 6

Полученные соединения, сочетающие монотерпеновый и диазаадамантановый фрагменты, были исследованы на наличие анальгетической активности сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством д.б.н. Т.Г. Толстиковой. Активность соединений изучалась в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка» в дозах 20 мг/кг. Наибольшую анальгетическую активность, сопоставимую по эффективности с препаратом сравнения, диклофенаком натрия, проявили соединения **4a** и **4j**, синтезированные с использованием цитронеллала **3a** и (-)-миртеналя **3j**. Показано, что соединение **4j**, проявившее наибольший анальгезирующий эффект, не проявляет ulcerогенного действия и является умеренно токсичным – его LD₅₀ превышает 1000 мг/кг, что делает его весьма перспективным для дальнейших исследований.

Стоит отметить, что аналоги соединения **4a**, синтезированные с использованием ациклических алифатических альдегидов и содержащие во втором положении диазаадамантанового остова фрагменты бутанала, кротонового альдегида и деканала, не проявили анальгетической активности.

Кроме того, ряд соединений – диазаадамантаны **4a, b, h, j, p** – был исследован на наличие ингибирующей активности в отношении рекомбинантного фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1), являющегося важной мишенью для противоопухолевой терапии. Исследование выполнено сотрудниками Лаборатории

биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН, под руководством д.х.н., член-корреспондента РАН Лаврик О.И.

Найдено, что соединения **4a** и **4b**, содержащие фрагменты цитронеллала и цитраля, соответственно, оказывают умеренное ингибирующее действие на Tdp1 (IC_{50} 14.8 и 16.7 мкМ, соответственно).

2. Синтез 1,3-диазаадамантанов, замещенных по 5, 6 и 7 положению

Хотя обезболивающая активность была обнаружена у нескольких соединений различных структурных типов, соединения **4a** и **4j**, которые проявили выраженную обезболивающую активность в обоих тестах, являются наиболее перспективными для дальнейших исследований. С целью изучения зависимости «структура-активность», варьированием заместителей по 5-му, 6-му и 7-му положениям диазаадамантанового остова с сохранением монотерпенового заместителя нами синтезированы структурные аналоги соединений **4a,j**.

Одним из подходов для изменения биодоступности лекарственных средств является варьирование их растворимости в различных физиологических средах. Наличие алкильных цепей и их удлинение может повышать липофильность лекарственных веществ и облегчать их прохождение через биологические мембраны. В случае 5,7-замещенных 1,3-диазаадамантанов одним из способов изменения липофильности молекулы является увеличение длины боковых цепей по 5-му и 7-му положениям молекулы гетероадамантана. Подобный результат может быть достигнут на стадии синтеза диазаадамантана при использовании кетонов с различной длиной углеродной цепи.

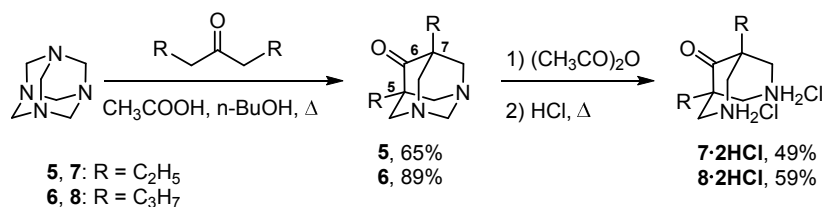


Схема 7

Так, по аналогии с синтезом 5,7-диметилдиазаадамантана, нагреванием уротропина с гептан-4-оном или нонан-5-оном в присутствии уксусной кислоты (Схема 7) были синтезированы соответствующие диазаадамантаноны, содержащие этильные **5** или

пропильные **6** заместители с выходами 65 и 89%, соответственно. Полученные диазаадаманты были превращены в солянокислые биспидиноны **7·2HCl** и **8·2HCl**.

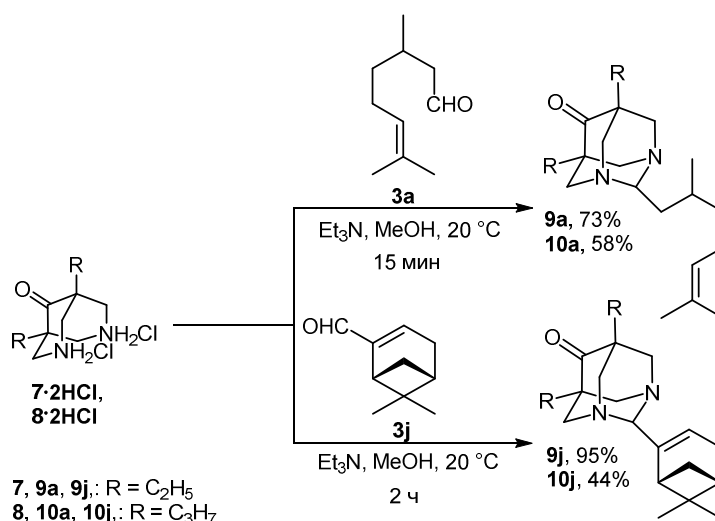


Схема 8

Взаимодействием солянокислого 1,5-диэтилбиспидинона **7·2HCl** с цитронеллалем **3a** и (-)-миртеналем **3j** были синтезированы структурные аналоги соединений, проявивших высокую анальгетическую активность (Схема 8). Выходы замещенных 5,7-диэтил-1,3-диазаадамантов **9a,j** составили 73 и 95% соответственно. Аналогичным образом были получены производные 5,7-дипропил-1,3-диазаадамантана **10a,j** (Схема 8).

Стоит отметить, что увеличение длины боковых цепей в положениях 1 и 5 молекул биспидинов **7·2HCl** и **8·2HCl** не приводит к изменению времени реакции. При их взаимодействии с цитронеллалем полная конверсия исходных соединений наблюдается через 10 минут, как и в случае с 1,5-диметилбиспидином **1·2HCl**. С (-)-миртеналем в обоих случаях реакция протекала за 2 часа. Тем не менее, увеличение длины алкильных заместителей приводит к снижению выходов целевых продуктов. Так, диэтил-замещенные диазаадаманты **9a,j** были получены с выходами 73 и 95%, а увеличение длины боковой цепи на один CH₂-фрагмент снизило выход дипропил-замещенных производных **10a,j** до 58 и 44%.

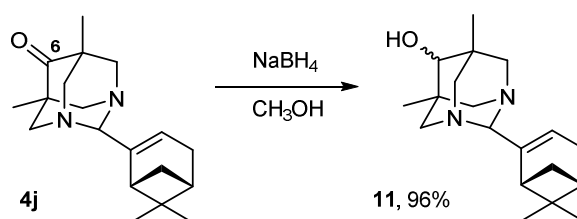


Схема 9

Для изучения влияния природы заместителя в 6-ом положении молекулы диазаадамантана на биологическую активность, восстановлением карбонильной группы боргидридом натрия, с выходом 96%, синтезировали структурный аналог соединения **4j**, содержащий гидроксигруппу (Схема 9). Образующийся продукт представляет собой смесь изомерных по 6-му положению спиртов в соотношении 1:1.

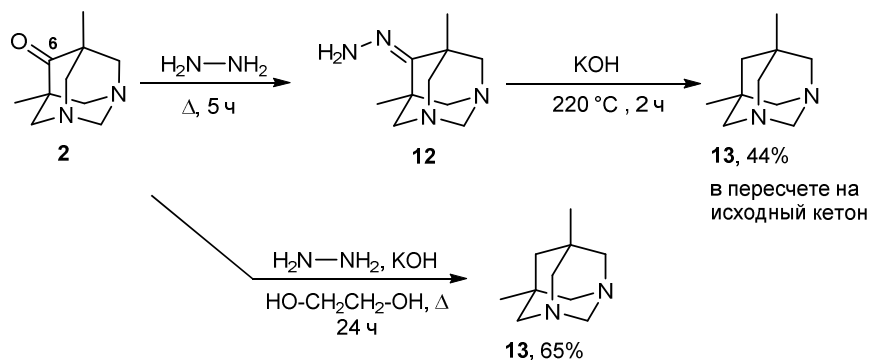


Схема 10

Ещё один структурный аналог соединения **4j**, содержащий метиленовую группу в 6-ом положении молекулы диазаадамантана, был получен восстановлением кетогруппы. Для этого был проведен двухстадийный синтез 5,7-диметилдиазаадамантана **13** по методу Кижнера-Вольфа, исходя из соединения **2**. Выход целевого продукта составил 44% (Схема 10). Повторный синтез диазаадамантана **13**, выполненный с применением модификации Хуанг-Минлона реакции Кижнера-Вольфа, позволил получить желаемый продукт в одну стадию с выходом в 65%.

По стандартной схеме (Схема 1) из диазаадамантана **13** был получен солянокислый биспидин **15·2HCl**. Введение его во взаимодействие с (-)-миртенамем **3j** привело к образованию продукта **16** с выходом 90% (Схема 11).

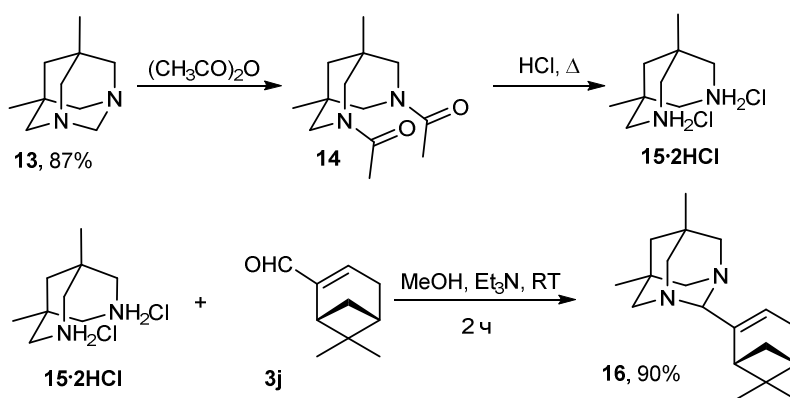


Схема 11

Анализ результатов исследования анальгетической активности полученных соединений показал, что увеличение длины боковой цепи в положениях 5 и 7

гетероадамантанового остова для соединений **9a,j** и **10a,j** привело к исчезновению анальгетической активности, наблюдавшейся для соединений **4a,j** в обоих тестах.

Соединение **11**, содержащее гидроксигруппу в шестом положении молекулы диазаадамантана, оказалось сопоставимым по активности с соединением **4j** в тесте «уксусные корчи», однако не проявило анальгетической активности в тесте «горячая пластинка». Соединение **16**, в котором карбонильная группа заменена на метиленовую группировку, не проявило анальгетических свойств.

3. Синтез 6-амино-1,3-диазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент

Для изучения зависимости «структура-активность» нами была проведена ещё одна модификация 5,7-диметилдиазаадамантанона **2** по 6-му положению, а именно – выполнено замещение кетогруппы на аминогруппу. Для этого взаимодействием диазаадамантанона **2** с гидроксиламином получен оксим **17** (Схема 12). Его восстановлением системой «сплав Ренея– NaOH» получен амин **18** с выходом в 63%.

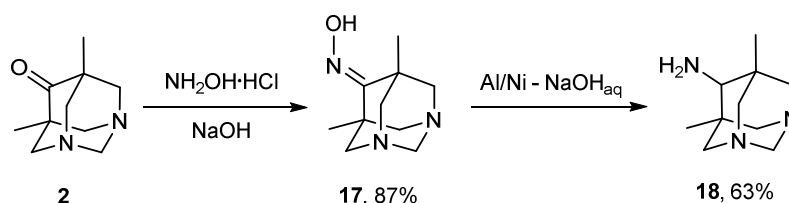


Схема 12

Для изучения реакционной способности карбонильных соединений монотерпенового ряда в реакциях с первичным амином **18** по общей схеме были получены его производные с цитронеллалем **3a**, цитралем **3b**, гидроксцитронеллалем **3c** и (–)-миртеналем **3j** (Схема 13).

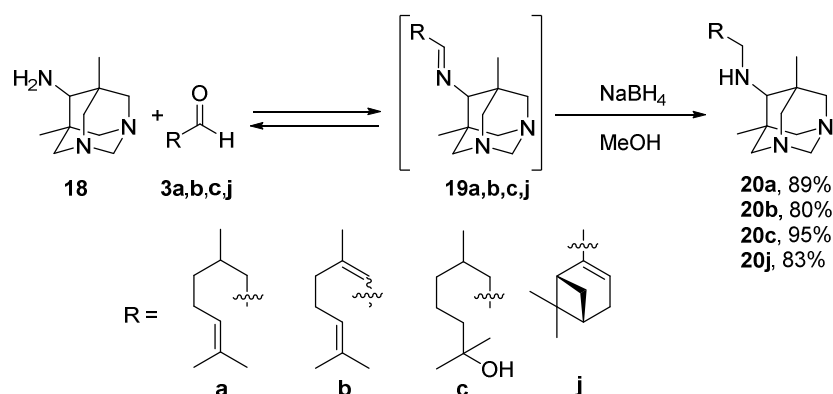


Схема 13

Оказалось, что взаимодействие альдегидов **3a,b,c,j** с амином **18** примерно через 3 часа приводило к образованию системы, содержащей как исходные соединения, так и продукт реакции, имин. Выдерживание реакционных смесей до 24 часов не приводило к увеличению содержания продукта реакции. Добавление в реакционные смеси осушающих агентов, таких как сульфат натрия или молекулярные сита, также не способствовало увеличению образования имина. Попытки выделить образующиеся основания Шиффа **19a,j** методом колоночной хроматографии на SiO₂ не увенчались успехом. В связи с этим, для получения целевых аминов **20**, восстановление проводили без выделения иминов из реакционной смеси. Для этого через 3 часа после смешения исходных реагентов в реакционную смесь добавляли избыток NaBH₄. Стоит отметить тот факт, что добавление восстановителя приводило к образованию аминов, в то время как образование спиртов из исходных альдегидов в условиях реакции не наблюдалось.

В найденных условиях амины **20a,b,c,j**, содержащие монотерпеноидный остаток, были получены с выходами 80-95%.

Анализ данных по анальгетической активности показал, что среди производных 6-аминодиаадамантана наибольшую анальгетическую активность проявило соединение **20j**, содержащее остаток (-)-миртеналя: по активности оно сопоставимо с соединением **4j**. Неожиданно, что амин **20a**, содержащий фрагмент цитронеллала, проявил гиперальгезивную активность; прочие соединения оказались не активны.

Так же была исследована анальгетическая активность исходного амина **18**. При этом было найдено, что соединение **18** в дозе 20 мг/кг не проявляет обезболивающего действия.

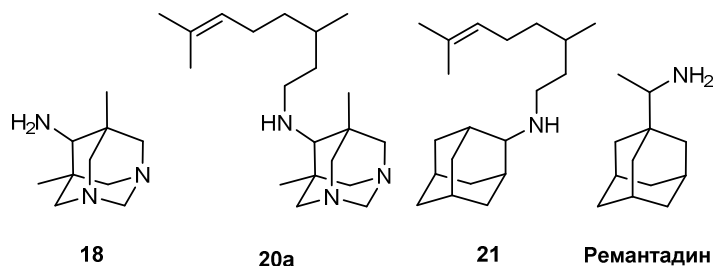
Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что наиболее перспективными, с точки зрения изучения анальгетической активности, являются соединения типа **4** и **20**, содержащие фрагмент (-)-миртеналя.

Интересные результаты были получены при исследовании противовирусной активности полученных соединений, проведенном сотрудниками Лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ НИИ гриппа Министерства здравоохранения РФ, под руководством к.б.н. В.В.Зарубаева. Так, соединение **20a** оказалось активно против ремантадин-устойчивого штамма вируса гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) с высоким индексом селективности, равным 30, превзойдя по активности ранее синтезированный адамантансодержащий аналог **21** (Таблица 1).

Таблица 1. Противовирусная активность соединений **18**, **20a** и **21** в отношении вируса гриппа, штамм A/PuertoRico/8/34 (H1N1)[1]

Соединение	18	20a	21	Ремантадин
CC ₅₀ ^a , μM	>1823	239 ± 21	386.8	360 ± 21
IC ₅₀ ^b , μM	143 ± 16	8 ± 2	17.9	42 ± 6
SI ^c	13	30	21.6	8

^aCC₅₀ Цитотоксическая концентрация, вызывающая смерть 50% клеток
^bIC₅₀ Концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50% подавление репликации вируса.
^cSI = CC₅₀/IC₅₀ Индекс селективности



Компьютерное моделирование взаимодействия наиболее активного соединения **20a** с белковым каналом M2 вируса гриппа, любезно проведенное Даниэлем Аин-Тораи Йоханнесом Рейниссоном с применением программы ChemPLP, позволяет предположить, что диазаадамантан **20a** может достаточно прочно связываться с белковым каналом M2 (Рис. 1), однако нельзя исключить, что действие соединения **20a** на вирус гриппа опосредованно и его воздействием на другие вирусные мишени[2].

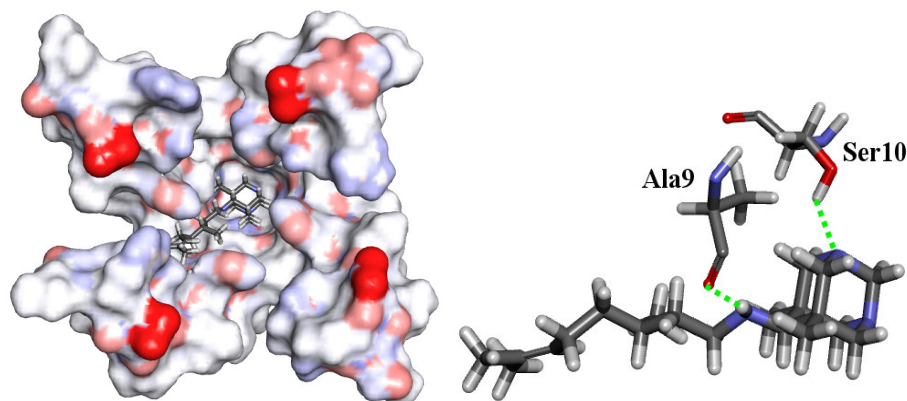


Рис. 1 Конфигурация связи соединения **20a** в белковом канале M2, спрогнозированная в ChemPLP

¹Teplov, G.V., Suslov, E.V., ZarubaeV, V.V., Shtro, A.A., Karpinskaya, L.A., Rogachev, A.D., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Kiselev, O.I. Synthesis of new compounds combining adamantanamine and monoterpene fragments and their antiviral activity against influenza virus A(H1N1)pdm09 // Letters in Drug Design and Discovery – 2013. – V. 10. – P. 477-485.

²Suslov, E., ZarubaeV, V.V., Slita, A.V., Ponomarev, K., Korchagina, D., Ayine-Tora, D.M., Reynisson, J., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Anti-Influenza Activity of Diazaadamantanes Combined with Monoterpene Moieties // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – V. 27. – P.4531-4535

4. Синтез 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-ов конденсацией 1,5-диметилбиспидинона с кетонами

Следующим этапом нашей работы стал синтез диазаадамантанов с применением кетонов. Нами показано, что достаточно легко во взаимодействие с биспидином **1** вступает дигидрокарвон **22** (Схема 14). Конденсация протекает за 24 часа при комнатной температуре, давая диазаадамантан **23** с выходом 58%.

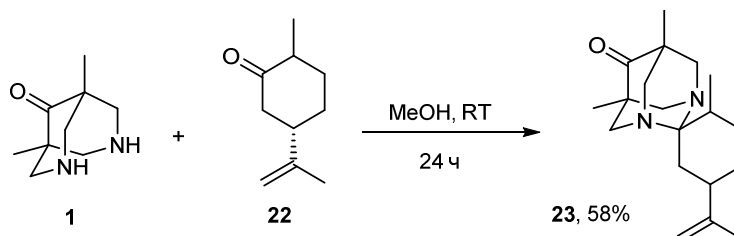


Схема 14

(-)-(L)-Ментон **24**, имеющий более стерически затрудненную кетогруппу чем соединение **22**, не вступает во взаимодействие ни с биспидином **1**, ни с его солянокислой солью при выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре (Схема 15).

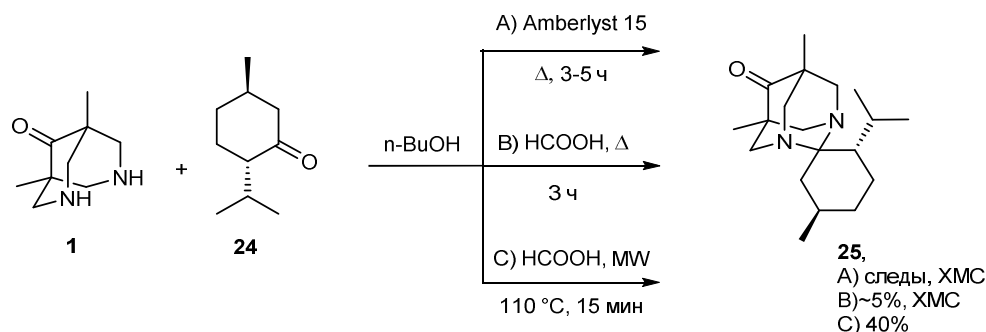


Схема 15

Было обнаружено, что кипячение смеси биспидинона **1** с ментоном **24** в н-бутаноле в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15» (10 мольных %) в течение 3-5 часов приводит к образованию несущественных количеств продукта реакции **25**, осмоляющегося при более длительном нагревании реакционной смеси. Добавление в реакционную смесь муравьиной кислоты (20 мольных %) с последующим выдерживанием в течение 3 часов при температуре кипения позволило незначительно увеличить выход продукта **25**. Стоит отметить, что увеличение времени кипячения до 8 часов также приводило к уменьшению содержания целевого продукта в реакционной смеси. Изменение условий нагревания, а именно: нагрев реакционной смеси с добавкой муравьиной кислоты до 110 °С под действием микроволнового излучения и

выдерживание в течение 15 минут, позволило получить целевой диазаадамантан с выходом в 40% (Схема 15).

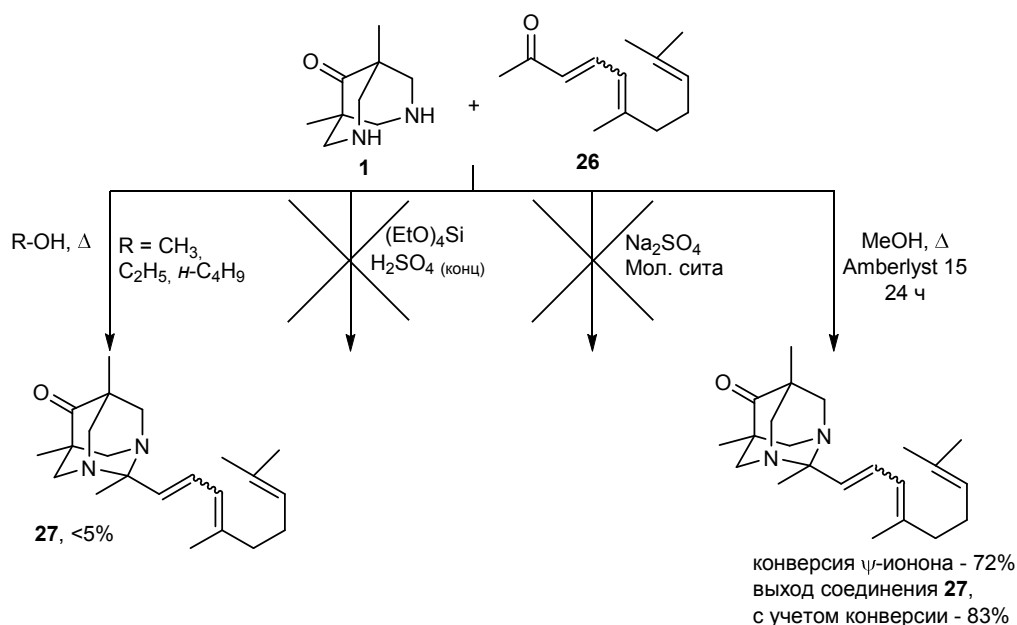


Схема 16

Взаимодействие α,β -ненасыщенного кетона, ψ -иона **26** (смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1), с 1,5-диметилбиспидин-9-оном **1** в условиях кипячения как в метиловом, так и в этиловом или *n*-бутиловом спиртах привело к образованию несущественного количества продукта **27**. При кипячении реакционных смесей в течение 8 ч доля продуктов не превышала 5% по данным газовой хроматографии (Схема 16).

Нами найдено, что проведение данного взаимодействия в кипящем метаноле в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15» приводит к увеличению скорости реакции. Уже через 8 часов кипячения содержание продуктов в реакционной смеси составило около 20%. Через 24 часа в реакционной смеси проявилась тенденция к уменьшению содержания продуктов, что может быть связано с их осмолением. Поэтому кипячение остановили, не достигая полной конверсии. Продукт реакции, диазаадамантан **27**, был получен с выходом 83% с учетом конверсии (Схема 16).

Оказалось, что значительно меньшей, по сравнению с ψ -ионом **28**, реакционной способностью обладает карвон **28** (Схема 17). Даже после кипячения исходных реагентов в *n*-бутаноле в присутствии «Amberlyst 15» в течение двух суток содержание продукта в реакционной смеси не превышало ~2% (по данным ГХ). Не удалось получить продукт реакции и при нагреве (110 °С) смеси в микроволновом реакторе.

По-видимому, столь низкая реакционная способность связана с совместным влиянием электронных эффектов сопряженной двойной связи и стерическим затруднением кетогруппы в соединении **28**.

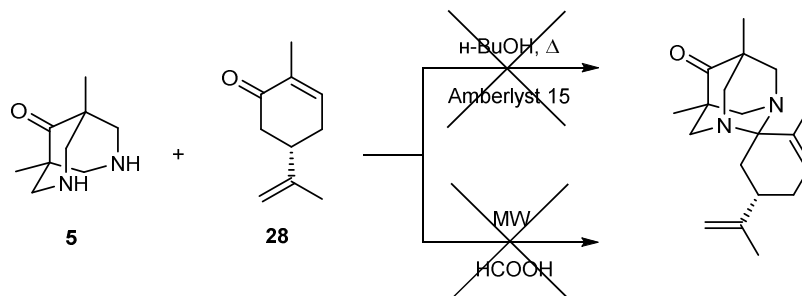


Схема 17

5. Синтез N-замещенных 7-амино-1,3,5-триазаадамантанов

Далее, нами был выполнен синтез производных триазаадамантана. Для этого, взаимодействием уротропина с нитрометаном был синтезирован 7-нитро-триазаадамантан **29**. Последующим восстановлением соединения **29** гидразингидратом в присутствии никеля Ренея получен амин **30** (Схема 18).

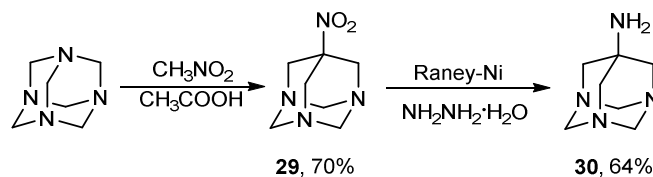


Схема 18

Процедура синтеза замещенных 7-амино-1,3,5-триазаадамантанов аналогична синтезу вторичных аминов **20** (Схема 19).

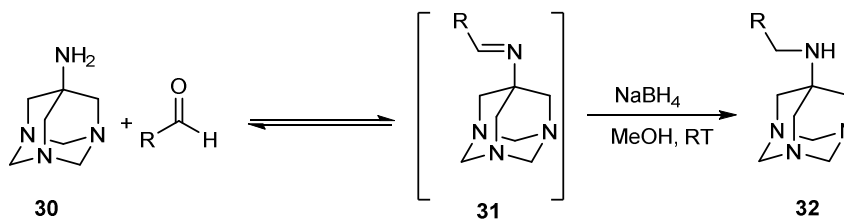


Схема 19

Нами обнаружено, что выдерживание реакционной смеси около 30 минут приводит к образованию системы, содержащей как исходные реагенты, так и продукт реакции, имин. Как и в случае с 6-аминодиазаадамантаном, длительное (до 24 часов) выдерживание реакционной смеси или добавление осушающих агентов не

способствовало увеличению содержания иминов в реакционной смеси. Добавлением восстановителя были получены продукты реакции, целевые амины **32**.

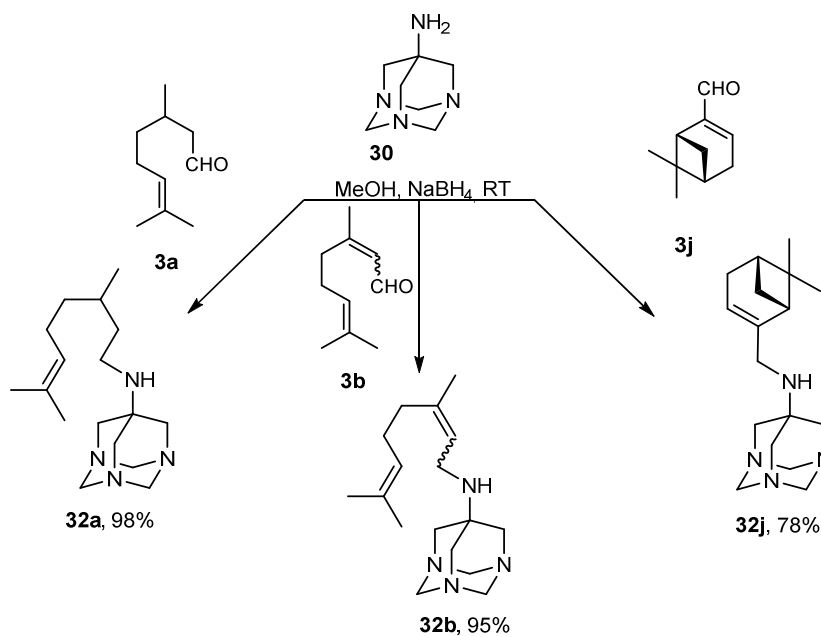


Схема 20

С почти количественными выходами в 98 и 95% были получены производные цитронеллала **3a** и цитрала **3b**, триазаадамантаны **32a** и **32b**. Соединение **32j** содержащее фрагмент (-)-миртеналя, было выделено с выходом в 78% (Схема 20).

ВЫВОДЫ

1. Впервые продемонстрирована возможность получения гетероадамантанов с узловым расположением атомов азота при взаимодействии 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с альдегидами монотерпенового ряда. Синтезирована библиотека соединений, сочетающих монотерпеновые и диазаадамантановые фрагменты, для последующего изучения их биологической активности.

2. Показано, что реакция 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с монотерпеноидным кетоном дигидрокарвоном протекает при комнатной температуре с образованием соответствующего диазаадамантана. В случае взаимодействия 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с монотерпеноидными кетонами ψ -иононом и ментоном найдены условия, приводящие к образованию соответствующих 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов. Так, для ψ -иона образование гетероадамантана возможно в условиях кипячения реакционной смеси в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15»; для ментона найдено, что образование целевого 1,3-диазаадамантана возможно при нагревании реакционной смеси микроволновым излучением в присутствии муравьиной кислоты.

3. Взаимодействием 1,5-диэтил-, 1,5-дипропил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана с альдегидами монотерпенового ряда получены соответствующие 2-замещенные 5,7-диэтил-, 5,7-дипропил-1,3-диазаадамантан-6-оны и 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантаны. Для вторичных аминов, полученных из 6-амино-гетероадамантана, найдены условия, позволяющие получать целевые продукты с высокими выходами.

4. Взаимодействием 7-амино-1,3,5-триазаадамантана с цитралем, цитронеллалем и (-)-миртеналем, с последующим восстановлением, получены соответствующие *N*-(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)-, *N*-(3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил)- и *N*-[{(1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил}метил]-1,3,5-триазаадамантан-7-амины.

5. Среди полученных производных азаадамантанов выявлены соединения, обладающие высокой анальгетической активностью, новые ингибиторы фермента репарации ДНК Tdp1 и соединения, проявляющие активность против вируса гриппа А.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ В СЛЕДУЮЩИХ СООБЩЕНИЯХ:

1. Ponomarev, K.Y., Pavlova, A.V., Suslov, E.V., Ardashov, O.V., Korchagina, D.V., Nefedov, A.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene moieties. // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – P. 4146–4156.

2. Захаренко, А.Л., Пономарев, К.Ю., Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Васильева, И.А., Салахутдинов, Н.Ф., Лаврик О.И. Ингибиторные свойства азотсодержащих монотерпеноидных производных адамантана в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 // *Биоорганическая химия* – 2015. – Т. 41. – N. 6. – С. 731-736.

3. Suslov, E., Zarubaev, V.V., Slita, A.V., Ponomarev, K., Korchagina, D., Ayine-Tora, D.M., Reynisson, J., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Anti-Influenza Activity of Diazaadamantanes Combined with Monoterpene Moieties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – P.4531–4535.

4. Патент РФ № 2564446. Производные 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, содержащие монотерпеновый остаток, новые анальгезирующие средства / Суслов Е.В., Толстикова Т.Г., Корчагина Д.В., Павлова А.В., Пономарев К.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. // опубликовано: 10.10.2015, бюл. №28.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:

1. Ponomarev, K., Suslov, E., Pavlova, A., Ardashov, O., Korchagina, D., Nefedov, A., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene fragments. Book of abstracts. «Current Topics in Organic Chemistry», Sheregesh, Russia, 21-27 March 2015. – P. 92.

2. Ponomarev, K., Suslov, E., Pavlova, A., Ardashov, O., Korchagina, D., Nefedov, A., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Analgesic Activity of New Diazaadamantanes Containing Pinene Fragment. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry «MedChem-2015», Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 251.

3. Пономарев, К.Ю., Морозова, Е.А., Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Толстикова, Т.Г., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез и анальгетическая активность каркасных азотсодержащих соединений, содержащих монотерпеновые фрагменты. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. Новосибирск, Россия. – 5-9 июня 2017 – С. 112.

4. Suslov, E.V., Mozhaytsev, E.S., Ponomarev, K.Yu., Zakharenko, A.L., Korchagina, D.V., Lavrik, O.I., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. New biologically active derivatives of monoterpenes containing adamantane and heteroadamanane moieties. Book of abstracts of the 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry «MedChem-2017», Kazan, September 28 –

October

03,

2017

–

P.

168.

Формат бумаги 60×84 1/16. Объем 1 печ. Л.

Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапинтере Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук
630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9