

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИНЭОС РАН)

---

*На правах рукописи*

ТИХОВ

Рабдан Магомедович

**НОВЫЕ СКЕЛЕТНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ЕНОЛЯТНОГО ТИПА  
В СИНТЕЗЕ ПИПЕРИДИНОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Лаборатории стереохимии металлоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

**Научный руководитель:** **Кузнецов Николай Юрьевич**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории стереохимии металлоорганических соединений ИНЭОС РАН

**Официальные оппоненты:** **Федоров Алексей Юрьевич**  
доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

**Сухоруков Алексей Юрьевич**  
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории функциональных органических соединений ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**Ведущая организация:** Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «19» февраля 2019 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан «    » декабря 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.250.01  
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

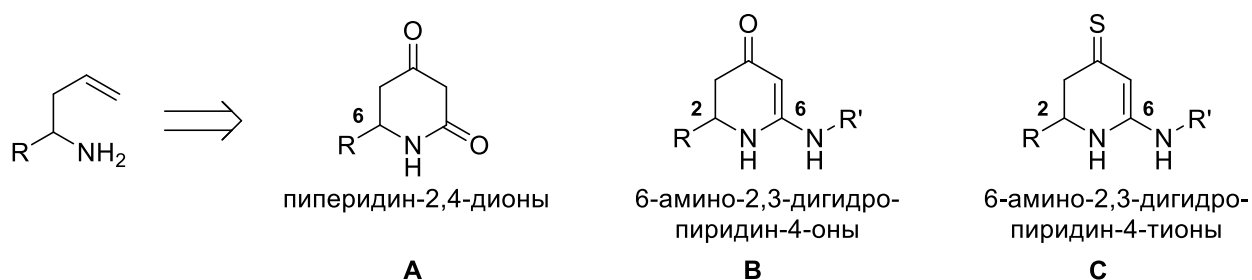
Гетероциклические системы представляют основу для разработки разнообразных полезных соединений и материалов. Среди азагетероциклов принципиальное значение имеют пиперидины, которые занимают лидирующую позицию по распространенности в молекулах природных и лекарственных веществ. Их карбонильные производные – пиперидин-2-оны и пиперидин-2,4-дионы, являются не только структурными фрагментами многих биологически активных молекул, но и обладают значительным синтетическим потенциалом, благодаря доступности для функционализации различных положений гетероцикла. Наибольший интерес, в плане биологической активности, представляют хиральные 6-замещенные пиперидин-2,4-дионы, имеющие отличные фармакофорные свойства. Модификацией пиперидиндионового ядра получено множество соединений, обладающих разнообразной биологической активностью: ингибиторы белка теплового шока 90 (БТШ90) (последнее поколение лекарств для лечения аутоиммунных, вирусных, раковых и других заболеваний), ингибиторы киназы цикла клеточного деления Cdc7 (противораковое действие), агонисты рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты класса A (ГАМК<sub>A</sub>), антагонисты везикулярного транспортёра второго типа (VMAT2) (диагностика и терапия сахарного диабета) и многие другие.

Известные методы получения 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов (особенно в энантиомерно чистой форме) весьма ограничены и однотипны. В наиболее используемых методах – циклизация Дикмана,  $\delta$ -амино- $\beta$ -кетозфирная конденсация и реакция аза-Михаэля – при построении дионового скелета фактически происходит перенос реакционноспособных карбонильных групп из субстрата в продукт, что накладывает определенные ограничения при синтезе сложных молекул. Ранее в нашей лаборатории был разработан оригинальный 3-стадийный метод получения 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, где в качестве исходных соединений используются достаточно инертные *N*-Вос-гомоаллиламины, а не карбонильные соединения. Другими преимуществами этого метода являются высокие выходы продуктов, атом-экономичность, простота исполнения и возможность получения энантиомерно чистых веществ. Ключевой стадией метода является новая енолят-изоцианатная перегруппировка, когда генерируется частица, содержащая активные фрагменты енолята и изоцианата. Найденная перегруппировка, как установлено

в диссертационном исследовании, представляет частный случай енолятных перегруппировок такого рода.

### Цели работы

- Разработка методов синтеза 6-амино- (**B**) и 6-амино-4-тио-производных (**C**) пиперидин-2,4-диона из гомоаллиламинов, исследование новых перегруппировок енолятного типа: енолят- и тиоенолят-карбодиимидной и создание на их основе общей методологии конструирования пиперидинового каркаса.



- Применение разработанных методов для асимметрического синтеза новых гетероциклических адамантан-содержащих биологически активных веществ.

### Научная новизна и практическая ценность

Разработаны методы синтеза 6-*N*-замещенных 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов **B** и их 4-тио-аналогов **C**, ключевой стадией которых являются открытые нами енолятные перегруппировки 6-метилен-1,3-(ти)оксазинан-2-иминов: енолят-карбодиимидная и тиоенолят-карбодиимидная. С учетом разработанного ранее метода синтеза 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов, в ходе настоящей работы завершено создание общей методологии конструирования пиперидинов **A-C** из гомоаллиламинов. Получены экспериментальные данные, подтверждающие механизм перегруппировок: выявлен их мономолекулярный порядок и определены величины констант скоростей. Выделен и охарактеризован 1-адамантилкарбодиимид – продукт распада промежуточного адамантильного енолят-карбодиимида.

Реализован синтез энантимерно чистых (*R*)- и (*S*)-6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-дионов и ряда их восстановленных производных из соответствующих хиральных гомоаллиламинов. Установлено, что реакция бромциклокарбамирования *N*-Вос-защищенных адамантильных гомоаллиламинов идет с сохранением *трет*-бутильной группы, которая выполняет защитную функцию на последующей стадии

дегидрогалогенирования и позволяет с высоким выходом получать (*S*)- и (*R*)-4-(1-адамантил)-6-метилен-1,3-оксазинан-2-оны. В отличие от обычной *трет*-бутоксикарбонильной защитной группы, удаление этой *трет*-бутильной группы происходит в очень мягких кислотных условиях.

При исследовании противовирусного действия синтезированных адамантанов выявлены новые соединения с высокой активностью по отношению к римантадин-резистентным штаммам вируса гриппа А (А/Калифорния/7/2009(Н1N1)pdm09 и А/ИВ-Оренбург/29-L/2016(Н1N1)pdm09).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: постановка задач и разработка методов синтеза, выполнение синтетической работы, анализ и подготовка результатов к публикации.

#### Апробация результатов

Результаты работы были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях, а также на учебно-научных конференциях ИНЭОС РАН «Веснянка» (2014, 2015, 2016, 2017), на конкурсе-конференции научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов ИНЭОС РАН 2018.

#### Публикации

По результатам работы опубликовано 9 научных работ: 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 4 тезиса в сборниках докладов научных конференций.

#### Гранты и программы

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант офи-м № 15-29-05870) и Российского научного фонда (грант № 15-13-00109).

#### Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 168 страницах, состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей и списка литературы (188 наименований); содержит 82 схемы, 7 таблиц, 10 рисунков и 1 график.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** к диссертации обоснована актуальность работы, сформулирована ее основная цель, практическая значимость и научная новизна.

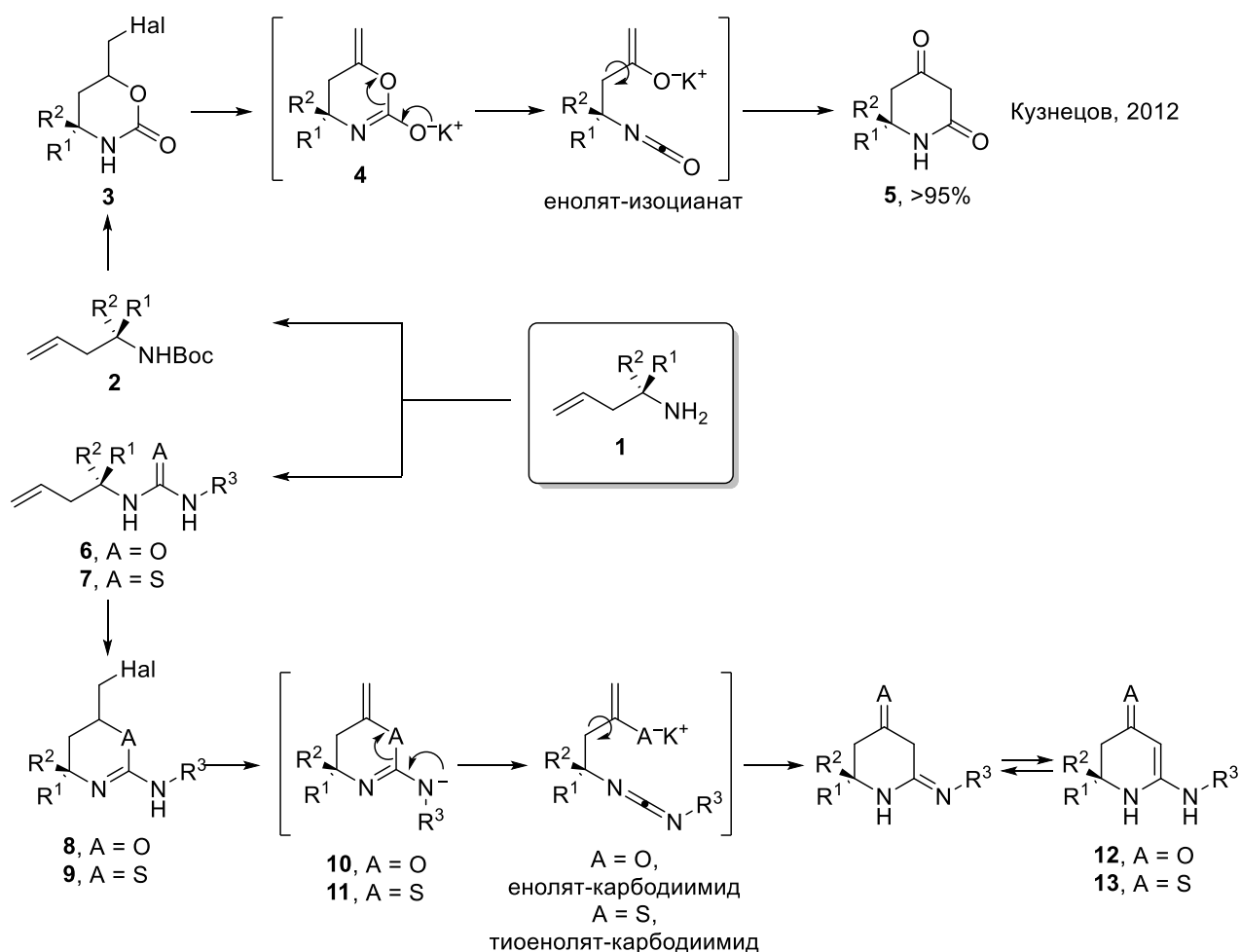
В **литературном обзоре** рассмотрены перегруппировки Феррье 1-го и 2-го типа, перегруппировка Петасиса-Феррье, а также их анионные модификации, существующие методы синтеза пиперидин-2,4-дионов и 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов.

### Обсуждение результатов

#### Енолят- и тиоенолят-карбодиимидные перегруппировки

В 2012 году в ИНЭОС РАН был реализован принципиально новый подход к синтезу 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов **5**, который включает три стадии: получение *N*-Вос-производных гомоаллиламинов **2**, циклизацию последних в бромуретаны **3** и их трансформацию в дионы **5** под действием

**Схема 1.** Новая общая методология построения пиперидинонового каркаса



*t*BuOK (Схема 1) (Kuznetsov, N.Yu. *et al.* // *Eur. J. Org. Chem.* – **2012** – 334 и *Tetrahedron: Asymmetry* – **2014** – 25, 667). Ключевой стадией метода является превращение бромуретанов **3** в пиперидин-2,4-дионы **5**. Было установлено, что эта трансформация включает несколько последовательных стадий: вначале, при действии *t*BuOK на **3**, происходит депротонирование NH-группы, затем – элиминирование HBr с образованием соли циклического винилового эфира **4**; последний в этих условиях неустойчив и образует интермедиат, содержащий высокореакционноспособные фрагменты енолят-иона и изоцианата, взаимодействие которых приводит к образованию новой C-C связи – *енолят-изоцианатная перегруппировка*. Простота и эффективность метода подтолкнула нас к реализации подобной схемы для получения 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-онов **12** и их тио-аналогов **13** (Схема 1). Главное отличие такого подхода заключается в том, что в качестве исходных соединений предполагалось использование соответствующих гомоаллилмочевин **6** и тиомочевин **7**. Поскольку промежуточные карбодиимидные интермедиаты, очевидно, имеют другую реакционную способность, нужно было подробно изучить новые реакции.

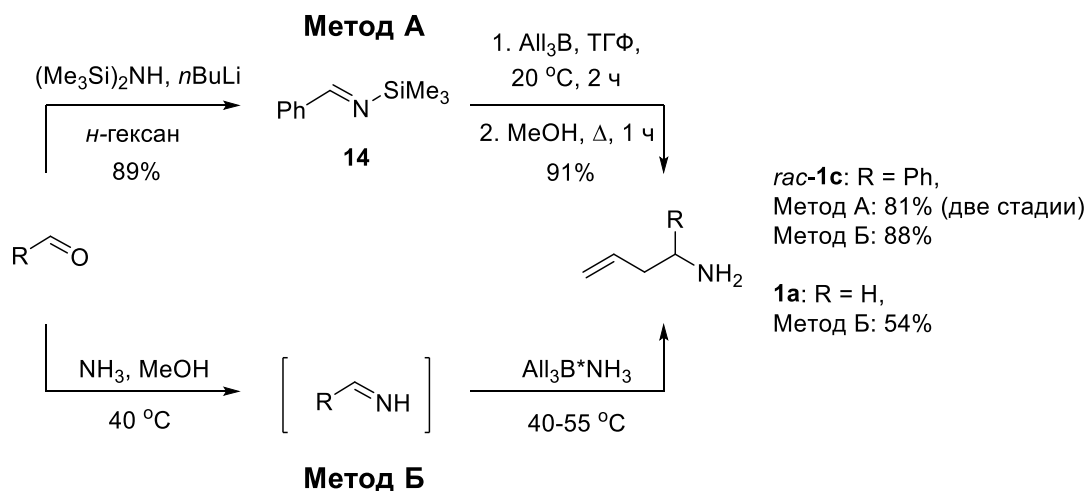
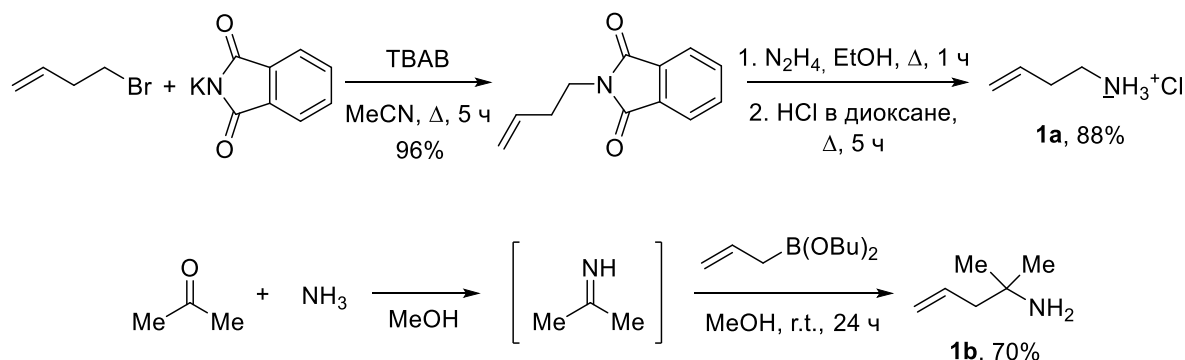
Развивая практическое применение нашей методологии, мы разработали асимметрический синтез обоих энантиомеров 6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-диона – нового соединения с двумя фармакофорными фрагментами и исследовали их противовирусную активность в отношении современных штаммов вируса гриппа А.

Первым этапом реализации нашего проекта был синтез гомоаллиламинов. Гидрохлорид гомоаллиламина **1a** получен алкилированием фталимида калия гомоаллилбромидом в условиях межфазного катализа с последующим гидразинолизом продукта в этаноле (Схема 2).  $\alpha,\alpha$ -Диметилзамещенный амин **1b** был синтезирован по одностадийной методике взаимодействием аллил(дибутокси)борана с ацетоном в 7М растворе аммиака в метаноле.

1-Фенилгомоаллиламин *rac*-**1c** был получен в две стадии из бензальдегида последовательным превращением в триметилсилильный метанимин **14** с последующим аллилированием триаллилбораном (Схема 2, метод А). Этот способ имеет серьезный недостаток, связанный с использованием реакционноспособного, но чувствительного к кислороду воздуха и воде триаллилборана. Поскольку в ходе работы амин *rac*-**1c** был

нужен в мультиграммовых количествах, требовался более практичный метод синтеза.

### Схема 2. Синтез гомоаллиламинов **1a-c**

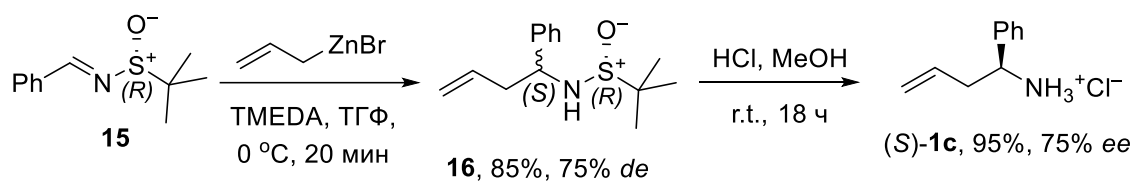


В 2018 году мы разработали новый одностадийный способ получения гомоаллиламинов из карбонильных соединений (альдегидов и кетонов), основанный на использовании стабильного комплекса триаллилборана с аммиаком (ТАБА). Такой комплекс практически не реагирует с кислородом, может храниться в метанольном растворе аммиака в течение длительного времени и является универсальным реагентом для получения гомоаллиламинов разнообразного строения. Однако в данной работе ТАБА использовался как удобный реагент для быстрого синтеза аминов **1a** и *rac-1c* (Схема 2, метод Б).

Для реализации асимметрического варианта енолят-карбодиимидной перегруппировки был получен хиральный амин (*S*)-**1c** (Схема 3). Диастереоселективное аллилирование (*R*)-фенил-*N*-трет-бутилсульфинилимина **15** аллилцинкбромидом в присутствии TMEDA в ТГФ привело к амиду **16** (85%, *de* 75%). Последующее удаление вспомогательной хиральной группы дало гидрохлорид (*S*)-**1c** с выходом 95%.



### Схема 3. Синтез гомоаллиламина (*S*)-1c



Стандартными реакциями полученных аминов (или их гидрохлоридов) **1** с соответствующими изоцианатами **17** и тиоизоцианатами **18**, были получены мочевины **6** и тиомочевины **7** (Схема 4, Таблица 1).

### Схема 4. Получение гомоаллил(тио)мочевин **6** и **7**

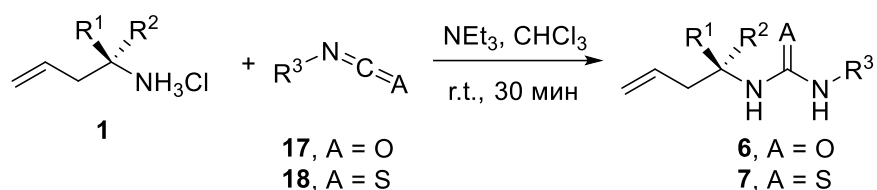


Таблица 1. Выходы реакций в синтезе мочевины **6** и тиомочевины **7**

Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
<b>6a</b>	H	H	Cbz	93
<b>6b</b>	H	H	2-I-Ph	92
<b>6c</b>	H	H	Me	91
<b>6d</b>	H	H	<i>t</i> Bu	99
<b>6e<sup>a</sup></b>	Ph	H	Cbz	88
<b>6f<sup>a</sup></b>	Ph	H	<i>t</i> Bu	99
<b>6g<sup>a</sup></b>	Ph	H	Me	96
<b>(S)-6g</b>	Ph	H	Me	43 <sup>b</sup>
<b>7a</b>	H	H	Ph	87
<b>7b<sup>a</sup></b>	Me	Me	Ph	95
<b>7c<sup>a</sup></b>	Ph	H	Ph	96
<b>7d</b>	H	H	Ad	71
<b>7e</b>	H	H	<i>t</i> Bu	99
<b>7f<sup>a,c</sup></b>	Ph	H	Bn	97
<b>7g<sup>a,c</sup></b>	Ph	H	Me	97
<b>7h<sup>a</sup></b>	Ph	H	Cbz	95

<sup>a</sup> Реакции проводили без использования NEt<sub>3</sub>;

<sup>b</sup> выход продукта после двух перекристаллизаций, *ee* 99%;

<sup>c</sup> получены добавлением R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> к соответствующему тиоизоцианату.

Мочевина (*S*)-**6g**, полученная из скалемического (*S*)-**1c** (*ee* 75%), была дважды перекристаллизована из смеси гексан/этилацетат (4:1), что дало (*S*)-**6g** с *ee* 99% и выходом 43%.

Мочевины **6a,c-g** при действии *N*-бромсукцинимиды (25 °C) легко циклизируются с образованием 6-(бромметил)-2-иминоуретанов **8a,c-g** (Схема 5, Таблица 2).

Схема 5. Реакция галогенциклокарбамирования

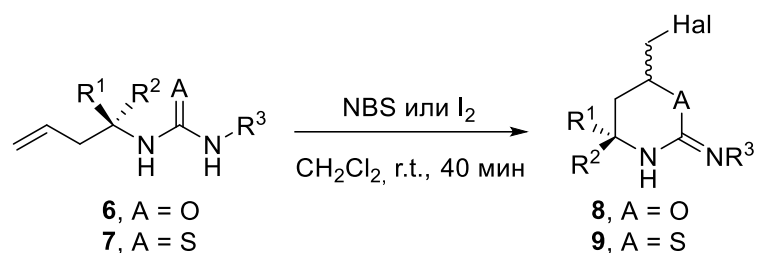


Таблица 2. Синтез иминоуретанов **8** и иминотиоуретанов **9**

Продукт	Hal	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, % ( <i>цис/транс</i> ) <sup>a</sup>
<b>8a</b>	Br	H	H	Cbz	92
<b>8b</b>	I	H	H	2-I-Ph	56 <sup>b</sup>
<b>8c</b>	Br	H	H	Me	94
<b>8d</b>	Br	H	H	<i>t</i> Bu	99
<b>8e</b>	Br	Ph	H	Cbz	99 (2.4/1)
<b>8f</b>	Br	Ph	H	<i>t</i> Bu	95 (3/1)
<b>8g</b>	Br	Ph	H	Me	90 (2.3/1)
( <i>S</i> )- <b>8g</b>	Br	Ph	H	Me	92 (2.3/1)
<b>9a</b>	I	H	H	Ph	80
<b>9b</b>	I	Me	Me	Ph	90
<b>9c</b>	I	Ph	H	Ph	80 (5.3/1)
<b>9d</b>	I	H	H	Ad	81
<b>9e</b>	I	H	H	<i>t</i> Bu	93
<b>9f</b>	I	Ph	H	Bn	91 (4.8/1)
<b>9g</b>	I	Ph	H	Me	91 (4/1)
<b>9h</b>	I	Ph	H	Cbz	76 (5.3/1)

<sup>a</sup> Соотношение диастереомеров установлено с помощью спектроскопии ЯМР;

<sup>b</sup> выделен исходный **6b** (25%).

В случае мочевины **6e-g** циклизация приводит к бромуретанам **8e-g** в виде смеси *цис/транс*-изомеров в соотношении 2.3-3/1 (согласно <sup>1</sup>H ЯМР) (Схема 5, Таблица 2), отнесение конфигураций изомеров было сделано по аналогии с

ранее изученными бромметилуретанами (*Eur. J. Org. Chem.* – 2012 – 334). Из-за меньшей основности и полярности *N*-бензилоксикарбонилиминоуретанов, *цис/транс*-изомеры уретана **8e** удалось разделить хроматографически на силикагеле и выделить оба соединения в индивидуальном виде.

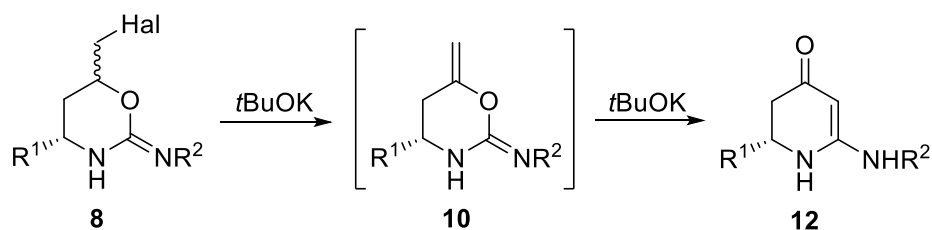
Как выяснилось, реакция мочевины **6b** ( $R^2 = 2\text{-I-Ph}$ ) с *N*-бромсукцинимидом осложняется моно- и дибромированием ароматического кольца. Чтобы избежать побочных реакций электрофильного замещения, мочевина **6b** была превращена в соответствующий иодид **8b** (56%) действием молекулярного йода при 0 °С.

Мы установили, что при действии NBS на тиомочевину **7a** протекает бромирование атома серы, а продукт не образуется. В то же время иодирование тиомочевин **7** протекает без осложнений при 25 °С в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и приводит к соответствующим (иодметил)тиоуретанам **9** с выходом 76-93% (Схема 5, Таблица 2). Иодиды **9c,f-h** были получены в виде смеси *цис/транс*-изомеров в соотношении 4-5.3/1, которые были разделены хроматографически.

Как и при синтезе 6-замещенных пиперидин-2,4-дионов (Схема 1), превращение бромпроизводных **8** в 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-оны **12** легко реализуется под действием *трет*-бутилата калия (Схема 6). В реакцию вступают как незамещенные (**8a-d**,  $R^1 = \text{H}$ ), так и 4-замещенные галогениды (**8e-g**,  $R^1 = \text{Ph}$ ). Все 6-(бромметил)иминоуретаны **8** (за исключением *трет*-бутильных производных **8d** и **8f**) гладко перегруппировываются в 6-амино-2,3-дигидропиперидин-4-оны **12**, но оптимальный растворитель и температура реакции для каждого соединения подбирались индивидуально. Оптимальными растворителями являются ТГФ, *i*PrOH и ДМСО (Схема 6, Таблица 3).

Кратковременная обработка (~1 мин, 20 °С) *трет*-бутиллатом калия *N*-бензилоксикарбонилбромидов **8a,e** позволила выделить еноловые эфиры **10a,e**, которые являются интермедиатами и обычно не могут быть выделены в условиях реакции. В этом случае дальнейшее превращение **10a,e** в кето-производные **12a** (83%), **12e** (98%) происходит лишь при нагревании при 40 °С. Отсутствие рацемизации хирального центра было продемонстрировано трансформацией смеси диастереомеров (*S*)-**8g** в кетон (*S*)-**12g** (95%, *ee* 99%), что позволяет использовать наш метод в синтезе энантимерно чистых веществ.

**Схема 6.** Синтез 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-онов **12**



**Таблица 3.** Выход продуктов и условия енолят-карбодиимидной перегруппировки

Субстрат	Hal	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Условия реакции	Выход, %
<b>8a</b>	Br	H	Cbz-	ТГФ, 25 °С, 1 мин	<b>10a</b> , 96
<b>8a</b>	Br	H	Cbz-	ТГФ, 40 °С, 2 ч	<b>12a</b> , 83
<b>8b</b>	I	H	2-I-Ph-	<i>i</i> PrOH, 25 °С, 3 ч	<b>12b</b> , 55
<b>8c</b>	Br	H	Me-	ТГФ, 25 °С, 1 ч	<b>12c</b> , 95
<b>8d</b>	Br	H	<i>t</i> Bu-	ТГФ, ДМФА, <i>i</i> PrOH, ДМСО	<b>12d</b> , –
<b>8e</b>	Br	Ph	Cbz-	ТГФ, 0 °С, 1 мин	<b>10e</b> , 97
<b>8e</b>	Br	Ph	Cbz-	ТГФ, 40 °С, 40 мин	<b>12e</b> , 98
<b>8f</b>	Br	Ph	<i>t</i> Bu-	ТГФ, ДМФА, <i>i</i> PrOH, ДМСО	<b>12f</b> , –
<b>8g</b>	Br	Ph	Me-	ТГФ, 25 °С, 30 мин	<b>12g</b> , 96
<b>8g</b>	Br	Ph	Me-	ДМСО, 25 °С, <1 мин	<b>12g</b> , >95
( <i>S</i> )- <b>8g</b>	Br	Ph	Me-	ТГФ, 25 °С, 30 мин	( <i>S</i> )- <b>12g</b> , 95 <sup>a</sup>

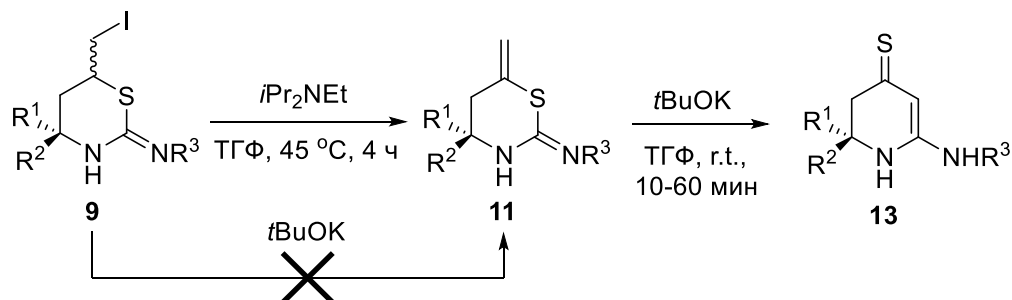
<sup>a</sup> ВЭЖХ, *ee* 99%

Бромиды **8d,f** с объемной *трет*-бутильной группой при экзоциклическом атоме азота образуют сложную смесь соединений независимо от условий проведения реакции с *t*BuOK (растворители, температура).

Следует отметить, что трансформацию иодида **8b** в кето-производное **12b** (55%) удалось осуществить только в изопропанол, поскольку обработка *t*BuOK в других растворителях ведет к неразделимой смеси соединений. Аналогичное поведение наблюдается и для других иод-производных, поэтому они не используются в данной реакции. Для превращения иодидов **9a-g** в тионы **13a-g** мы разработали двухстадийную методику, включающую дегидроиодирование иодидов **9** и перегруппировку (Схема 7). В качестве основания мы использовали DBU и *i*Pr<sub>2</sub>NEt. В условиях реакции DBU алкилируется (иодметил)тиоуретанами **9**, что уменьшает выход продуктов элиминирования **11**, в то время как более стерически затрудненный *i*Pr<sub>2</sub>NEt дает

соответствующие олефины **11** с отличными выходами (87-99%) после 4 часов перемешивания при 45 °С.

**Схема 7. Синтез 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-тионов **13****



**Таблица 4. Выход олефинов **11** и тионов **13****

Субстрат	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	Выход, %
<b>9a</b>	H	H	Ph	<b>11a</b> , 92	<b>13a</b> , 95
<b>9b</b>	Me	Me	Ph	<b>11b</b> , 90	<b>13b</b> , 95
<b>9c</b>	Ph	H	Ph	<b>11c</b> , 94	<b>13c</b> , 93
<b>9d</b>	H	H	Ad	<b>11d</b> , 97	<b>13d</b> , 20
<b>9e</b>	H	H	<i>t</i> Bu	<b>11e</b> , 95	<b>13e</b> , 25
<b>9f</b>	Ph	H	Bn	<b>11f</b> , 98	<b>13f</b> , 89
<b>9g</b>	Ph	H	Me	<b>11g</b> , 99	<b>13g</b> , 82
<b>9h</b>	Ph	H	Cbz	<b>11h</b> , 87	<b>13h</b> , 94

Тиоеноловые эфиры **11a-c,f-h** при действии *трет*-бутилата калия при 0 °С легко претерпевают перегруппировку в тиокетоны **13a-c,f-h** с выходами 82-95% (Таблица 4). В отличие от соединений **8d,f** (см. Таблицу 3), даже соединения с объемными *N*-1-адамантильным и *N*-*трет*-бутильным заместителями при атоме азота реагируют с образованием тиокетонов (**13d** и **13e**, 20% и 25%, соответственно).

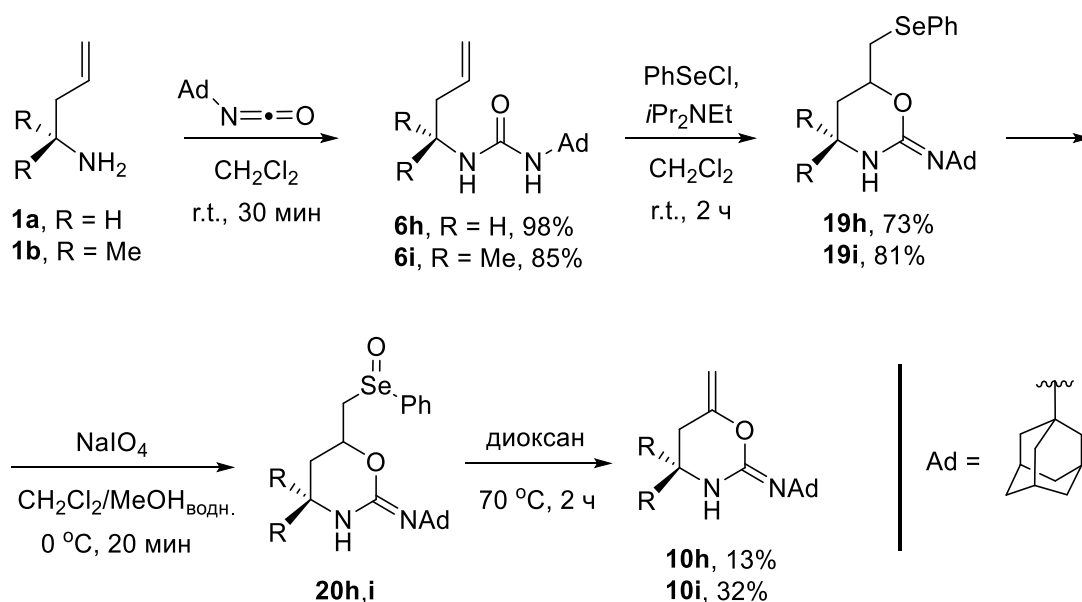
Таким образом, нами разработана эффективная стратегия синтеза 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-онов **12** и их тио-производных **13**, основанная на трехстадийном превращении *N*-(3-бутенил)(тио)мочевин: NBS- или I<sub>2</sub>-промотируемая циклизация, дегидрогалогенирование и (тио)енолят-карбодиимидная перегруппировка.

Как отмечалось выше, нам не удалось получить соединения **12d** и **12f** с *трет*-бутильными группами при атоме азота из **8d** и **8f**, что может быть связано с побочными реакциями на стадии элиминирования галогеноводорода.

Например, превращение бромуретанов **3** в пиперидин-2,4-дионы **5** (Схема 1) иногда затрудняется побочной реакцией нуклеофильного замещения галогена енолят-ионом образовавшегося диона.

При изучении превращения адамантильных производных, вместо (галометил)иминоуретанов **8** мы синтезировали еноловые эфиры **10h** и **10i** через производные селена (Схема 8). Подход исключает стадию элиминирования  $\text{NHAd}$  и предотвращает возможность образования побочных продуктов нуклеофильного замещения. Синтез соединений **10h,i** проводили трансформацией мочевины **6h,i** в фенилселениды **19h,i** с последующим *син*-элиминированием селеноксидов.

Схема 8. Синтез производных адамантана

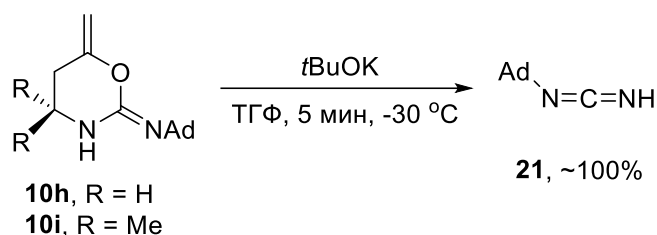


Мочевины **6h** (98%) и **6i** (85%) были получены обработкой аминов **1a** и **1b** (1-адамантил)изоцианатом (Схема 8). Их последующее селенициклокарбамирование действием PhSeCl проводилось в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии диизопропилэтиламина. Полученные фенилселениды **19** окисляли до селеноксидов **20** в двухфазной смеси дихлорметан/ $\text{NaIO}_4$  в водном метаноле. Образовавшиеся селеноксиды **20h,i** без очистки нагревали в диоксане (70 °C), что привело к продуктам элиминирования, правда, с низкими выходами (**10h** – 13%, **10i** – 32%).

Интересно, что при действии на еноловые эфиры **10h,i** *трет*-бутилата калия (-30 °C), вместо ожидаемых кетонов **12** был получен 1-адамантилкарбодиимид **21** с количественным выходом (Схема 9). Природа

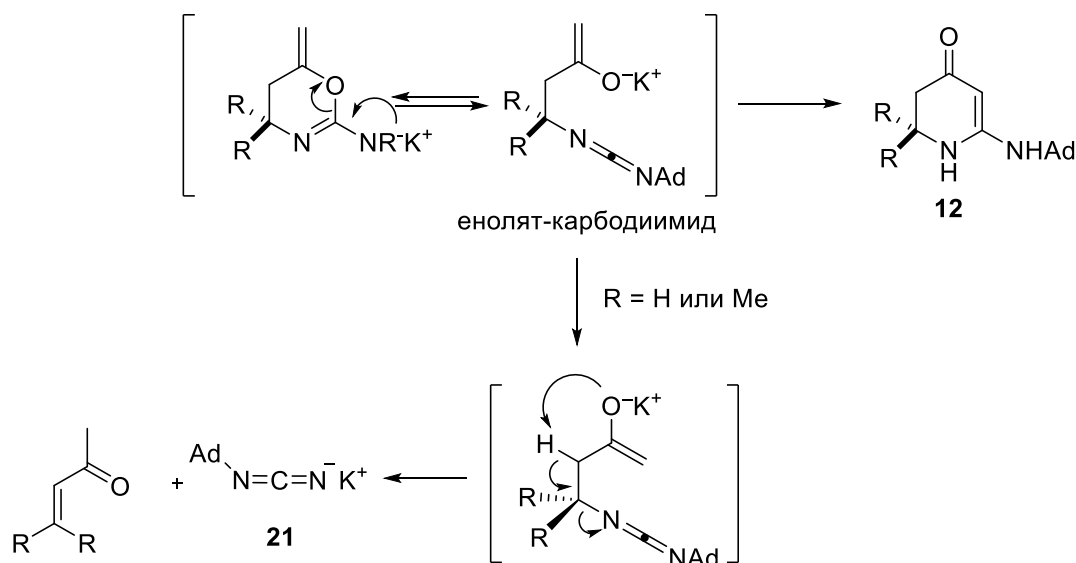
растворителя (*i*PrOH, ДМФА), температура (-78, -40, 0 °C) и добавки (BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O, Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>) не влияют на результат реакции.

### Схема 9. Превращение еноловых эфиров **10h,i**



Мы предполагаем, что образование карбодиимида **21** идет через ретро-михаэлевский распад промежуточного енолят-карбодиимида (Схема 10). Объемная адамантальная группа снижает скорость циклизации енолят-карбодиимида и основным путем реакции становится его распад, что дает метилвинилкетон и слабонуклеофильную соль карбодиимида **21**. Такой результат объясняет неудачу с синтезом *трет*-бутильных производных **12d,f**.

### Схема 10. Предполагаемый механизм образования карбодиимида **21**

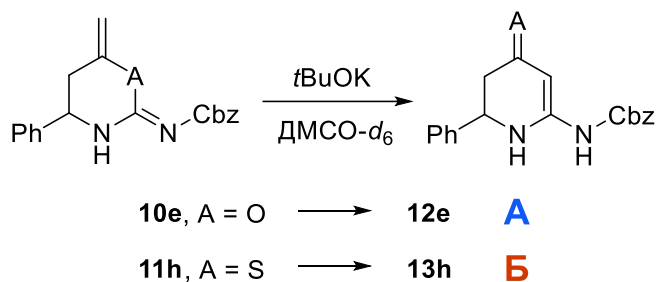


### Кинетические исследования енольных перегруппировок

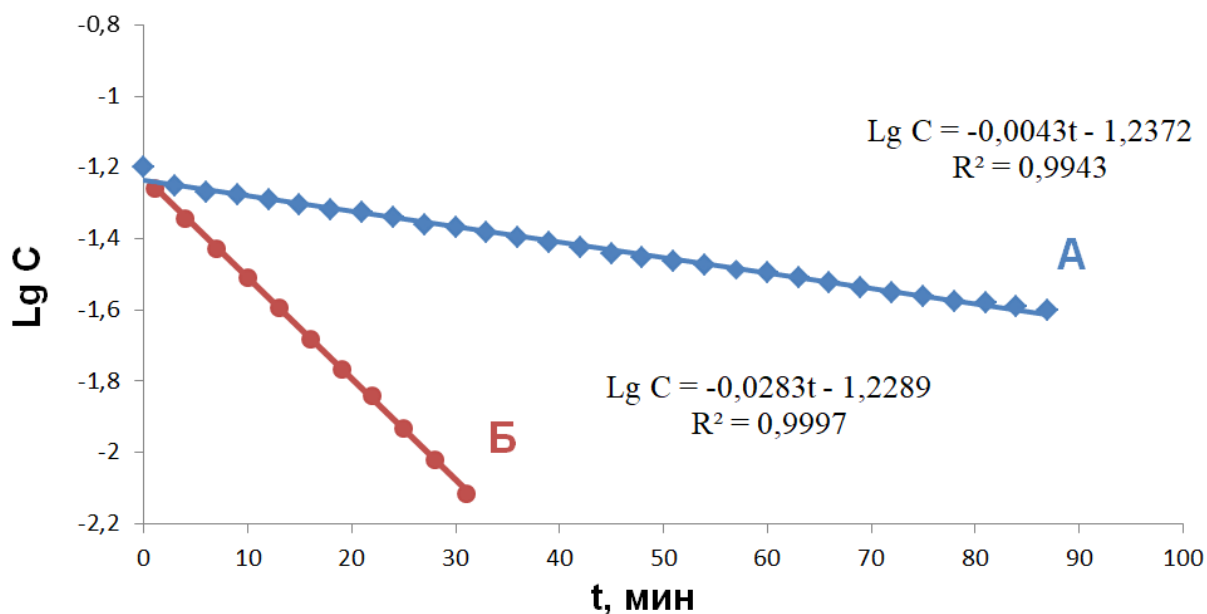
Чтобы определить порядок реакции и скорость енольных перегруппировок, мы провели исследование кинетики превращения (тио)еноловых эфиров **10e** и **11h** (Схема 11). Реакцию проводили в безводном ДМСО-*d*<sub>6</sub> при 20.5 °C, а ход реакции контролировали посредством <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. Расчет концентрации олефина **8e** проводили по изменению

интенсивности сигнала **10e** при 2.75 м.д. ( $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{C}=\text{}$ ) относительно сигнала внутреннего стандарта (*t*BuPh,  $\delta = 7.16$  м.д.). Используя полученные данные, мы построили кинетическую кривую с константой скорости  $k = 4.3 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ , которая подтверждает мономолекулярный характер перегруппировки (График 1, **А**).

**Схема 11.** Определение скоростей енолят- и тиоенолят-карбодиимидной перегруппировок



**График 1.** Кинетические эксперименты для енолят-карбодиимидной (**А**) и тиоенолят-карбодиимидной (**Б**) перегруппировок



Бóльшая нуклеофильность тиоенолятного фрагмента приводит к тому, что перегруппировка тиоенолового эфира **11h** в тиокетон **13h** протекает почти в 7 раз быстрее, чем кислородного аналога (График 1, **Б**). Реакцию проводили в тех же условиях, что и превращение олефина **10e**. Концентрацию соединения **11h** рассчитывали по изменению интенсивности сигнала при 4.34 м.д. ( $\text{CH}_\text{N}$ ) относительно сигнала внутреннего стандарта (*t*BuPh,  $\delta = 1.29$  м.д.). Полученная кинетическая кривая свидетельствует о первом порядке реакции с константой



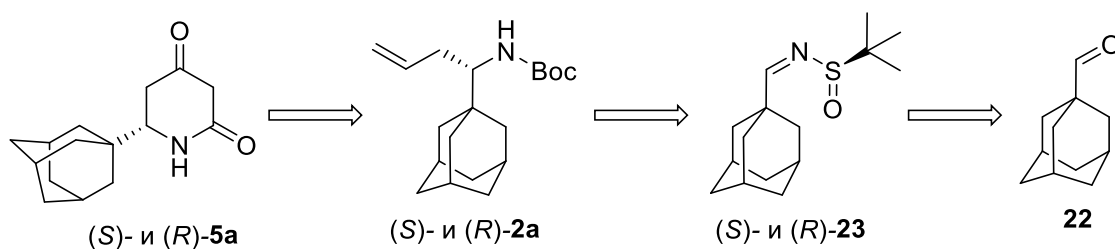
скорости  $k = 2.83 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}$  при  $20.5 \text{ }^\circ\text{C}$ . Это значение практически равно константе скорости енолят-изоцианатной перегруппировки ( $2.85 \times 10^{-2} \text{ c}^{-1}$ ), однако скорость последней измерялась при  $-48 \text{ }^\circ\text{C}$ , что говорит о значительно меньшей реакционной способности карбодиимидного фрагмента по сравнению с изоцианатным.

### Синтез новых гетероциклических производных адамантана

Пиперидин-2,4-дион и адамантан являются фармакофорами, производные которых обладают широким спектром биологической активности. Поэтому было интересно получить и исследовать активность соединений, содержащих оба фрагмента. С этой целью мы разработали новый метод синтеза энантимерно чистых адамантан-замещенных азагетероциклов.

Предложенный подход заключается в синтезе хиральных *N*-Вос-защищенных гомоаллиламинов **2a** из 1-адамантилкарбальдегида **22** с использованием вспомогательной хиральной группы Элмана (Схема 12). Полученные карбаматы **2a** в две стадии были превращены в целевые пиперидин-2,4-дионы **5a**. Ключевой стадией синтеза является енолят-изоцианатная перегруппировка.

Схема 12. Схема синтеза 6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-дионов **5a**

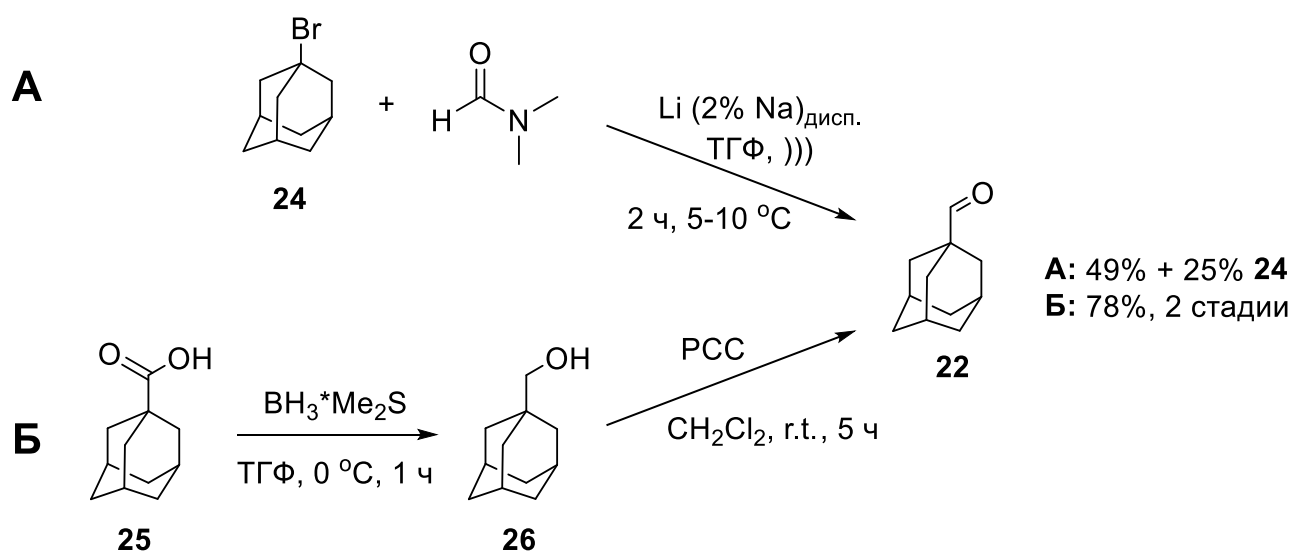


Альдегид **22** получали двумя методами. Первый основан на взаимодействии 1-бромадамантана с ДМФА и дисперсией Li (2% Na) в ТГФ под действием ультразвука (реакция Бувольта) (Схема 13, А). Температуру реакционной смеси необходимо поддерживать в пределах  $5-10 \text{ }^\circ\text{C}$ , поскольку ее разогрев (при действии погружного излучателя), приводит к восстановлению альдегида до 1-адамантилкарбинола **26**. Кроме того, при уменьшении содержания Na в дисперсии, выход продукта падает, а при его отсутствии альдегид **22** не образуется вовсе. Альдегид **22** выделили колоночной хроматографией с выходом 49% (вместе с 25% непрореагировавшего 1-

бромадамантана **24**). При использовании избытка Li для полной конверсии **24**, преобладающей реакцией становится восстановление альдегида до карбинола **26**. Недостатками метода являются сложность поддержания температуры 5-10 °С, образование побочного спирта **26** и необходимость хроматографического разделения смеси исходного бромиды, спирта и альдегида.

Второй метод основан на двухстадийном синтезе альдегида **22** из 1-адамантанкарбоновой кислоты **25** (Схема 13, Б). На первой стадии кислоту **25** восстановили до спирта **26** комплексом  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ . Реакцию проводили в мягких условиях (0 °С) и карбинол **26** без очистки использовали в следующей стадии. Окисление спирта **26** хлорхроматом пиридиния (PCC) дает 1-адамантилкарбальдегид **22** в мультиграммовых количествах с общим выходом 78%.

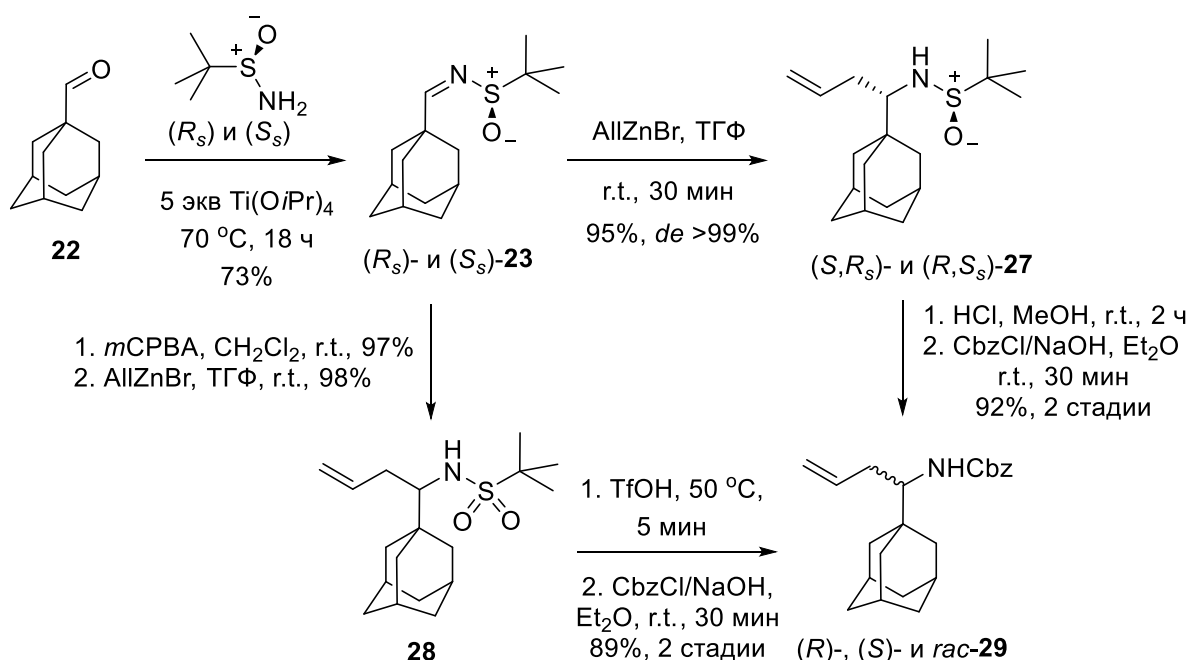
Схема 13. Синтез 1-адамантилкарбальдегида **22**



На следующей стадии мы провели конденсацию 1-адамантилкарбальдегида **22** с (*R*<sub>s</sub>) и (*S*<sub>s</sub>)-сульфинамидами Элмана в чистом тетраизопропоксиде титана (Схема 14). На полученные сульфинимины **23** действовали аллилцинкбромидом, что дало сульфинамиды **27**, в спектре ПМР которых мы обнаружили только один набор сигналов. Чтобы определить диастереоселективность реакции при помощи ВЭЖХ, полученные сульфинамиды **27** превратили в (*R*)- и (*S*)-*N*-Cbz-защищенные амины **29** последовательным удалением хиральной вспомогательной группы и ацилированием  $\text{CbzCl}$  с выходом 92% (Схема 14).

Для получения рацемата *rac*-**29** хиральный сульфинимин **23** окислили посредством *m*CPBA и превратили в ахиральный сульфониимин с последующим аллилированием аллилцинкбромидом. Десульфирование полученного сульфониамида **28** слабым нагреванием в присутствии трифторметансульфоновой кислоты дает амин, который без выделения превратили в рацемическое *N*-Cbz-производное *rac*-**29** в двухфазной системе 20% NaOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ВЭЖХ-анализ изомеров (*R*)- и (*S*)-**29** показал энантиомерный избыток >99%, что говорит о высокой диастереоселективности в реакции аллилирования сульфиниминов **23** (Схема 14).

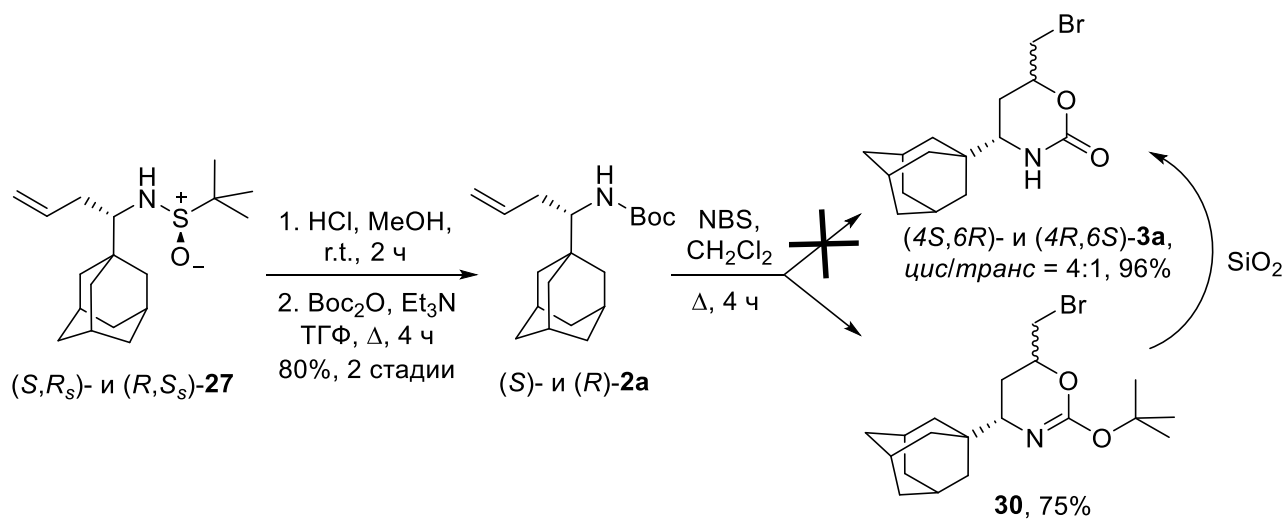
**Схема 14.** Получение энантиомерно чистых сульфониамидов **27** и стандарта для ВЭЖХ **29**



Хиральную вспомогательную группу Элмана удалили действием на **27** HCl в метаноле с последующим *in situ* ацилированием промежуточного гомоаллиламина Вос-ангидридом, что дает *N*-Вос-производные (*S*)- и (*R*)-**2a** с выходом 80% (Схема 15). Абсолютную (*S*)-конфигурацию хирального центра в (*S*)-**2a** определили PCA. Как правило, взаимодействие *N*-Вос-замещенных гомоаллиламинов **2** с NBS в дихлорметане дает 6-(бромметил)-1,3-оксазинан-2-оны **3** (Схема 1). Но вместо ожидаемых **3a**, мы получили (бромметил)уретаны (4*S*,6*R*)- и (4*R*,6*S*)-**30** с сохранением *tert*-бутильной группы. Их строение было подтверждено PCA. Изомерные соединения **30** обнаружили случайно, поскольку они очень лабильны и уже в ходе хроматографии или даже в растворе дейтерохлороформа превращаются в **3a**. Бромиды **3a** выделили в виде

хроматографически неделимой смеси изомеров в соотношении *цис/транс* 4:1. Основной изомер был выделен перекристаллизацией из этилацетата, а относительная конфигурация хиральных центров была определена с помощью спектра NOESY.

### Схема 15. Получение бром-производных **3а** и **30**

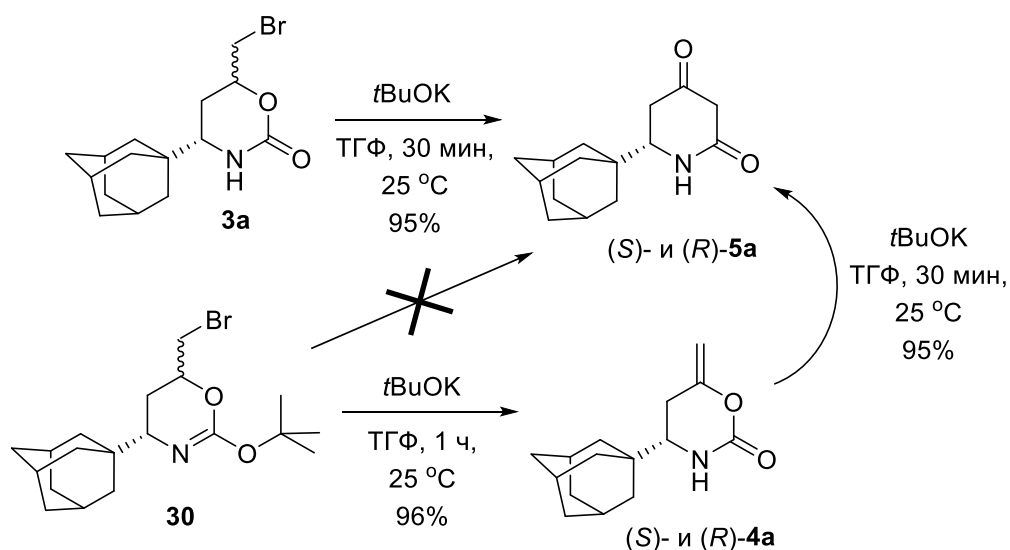


При обработке *t*BuOK смеси бромидов до хроматографической очистки, помимо целевого диона **5a**, мы обнаружили присутствие енолового эфира **4a**, причем его количество от раза к разу варьировалось в широких пределах (20-90%) (Схема 16). Оказалось, что при очистке продукта бромциклокарбамирования перекристаллизацией или пропусканием через тонкий слой силикагеля часть его остается в виде **30**, а действие на последний *трет*-бутилата калия дает продукт элиминирования HBr – олефин **4a**. Дионы **5a**, в свою очередь, могут быть получены с высоким выходом только при хроматографической очистке продукта циклизации, в ходе которого происходит удаление *трет*-бутильной группы. Таким образом, меняя способ очистки бром-производных, мы можем селективно получать как олефин **4a**, так и дион **5a**.

Олефин **4a** может рассматриваться как интермедиат, образующийся в ходе превращения **3a** в дионы **5a** (Схема 16), но из-за высокой скорости перегруппировки еноловых эфиров в дионы, которое идет уже при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , в стандартных условиях выделить его невозможно. Подобные еноловые эфиры можно получить из бромуретанов **3a** при действии на них HMDSLi (1 экв) и TBSCl (1 экв) при низкой температуре ( $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ), с последующим действием еще одного эквивалента HMDSLi с выходом 48%. В нашем случае, при очистке

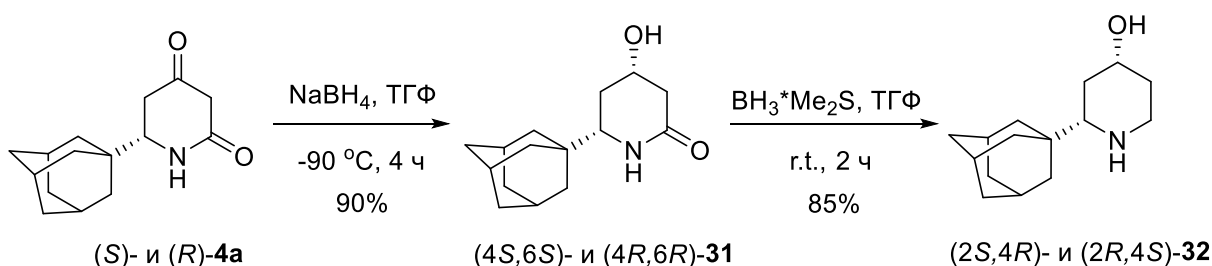
продукта реакции бромциклокарбамирования перекристаллизацией, таких сложностей в синтезе еноловых эфиров можно избежать.

**Схема 16.** Синтез изомеров диона **5a** и енолового эфира **4a**



4-Кето-группа дионов **5a** была диастереоселективно восстановлена боргидридом натрия (Схема 17). Восстановление  $\text{NaBH}_4$  в 6-фенил-замещенных пиперидин-2,4-дионах идет с отличной диастереоселективностью при  $-78\text{ °C}$  (*цис/транс* до 32:1). Но при действии  $\text{NaBH}_4$  на **4a** при  $-78\text{ °C}$  образуются спирты **31** с соотношением диастереомеров лишь 10:1. Понижение температуры до  $-90\text{ °C}$  позволило повысить *dr* в лучшем случае до 17:1 (реакционная смесь гетерогенна, поэтому соотношение в разных экспериментах варьировалось).

**Схема 17.** Синтез 4-гидроксипиперидинов **32**



Восстановить амидную группу в соединениях **31** не удалось даже после их длительного кипячения с алюмогидридом лития в ТГФ (24 часа). В то же время, они легко восстанавливаются до аминов уже при комнатной температуре менее стерически затрудненным комплексом  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (Схема 17). Полученные амины **32** были переведены в гидрохлориды и

перекристаллизованы из смеси метанол/этилацетат, что позволило получить диастереомерно чистые аминоспирты **32**.

Синтезированная серия энантиомерно чистых производных адамантана **3-5a, 31, 32** была исследована на противовирусную активность (Бурцева Е.И. и Кириллова Е.С., ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи). Исследование проводилось на эталонном пандемическом штамме вируса гриппа А/Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09 и современном А/ИВ-Оренбург/29-L/2016(H1N1)pdm09, содержащих мутацию S31N. Активность всех полученных соединений значительно превосходит таковую для римантадина, к которому эти штаммы резистентны в исследуемых концентрациях (Таблица 7). Согласно литературным данным, пиперидиновые производные адамантана обладают противовирусной активностью в несколько раз превышающей активность римантадина (на штаммах вируса гриппа А без мутации). Мы предполагали, что 4-гидрокси-замещенные адамантилпиперидины **32** будут обладать наибольшей активностью. Однако лишь один энантиомер (*2R,4S*)-**32** проявил среднюю активность с  $IC_{50} = 18.4$  и  $17.6 \mu M$ , второй – (*2S,4R*)-**32** – оказался малоактивным. Самыми активными оказались изомеры енолового эфира **4a** с  $IC_{50} = 8.1 \mu M$  для (*R*)-**4a** и  $13.7 \mu M$  для (*S*)-**4a** с полным подавлением репликации вируса при концентрации от  $30 \mu M$ .

**Таблица 5.** Подавление репликации пандемических штаммов вируса гриппа А соединениями **3-5a, 31, 32**

Соединение	$IC_{50}, \mu M,$		ТЦД <sub>50</sub> , $\mu M$
	А/Калифорния/7/2009	А/ИВ-Оренбург/29-L/2016	
Римантадин	НА <sup>1</sup>	НА <sup>1</sup>	>300
( <i>4S,6R</i> )- <b>3a</b>	19.8	21.9	>300
( <i>4R,6S</i> )- <b>3a</b>	11.3	20.1	>300
( <i>R</i> )- <b>4a</b>	<b>8.1</b>	<b>7.7</b>	<b>80</b>
( <i>S</i> )- <b>4a</b>	<b>13.7</b>	<b>7.7</b>	<b>80</b>
( <i>R</i> )- <b>5a</b>	20.6	27.1	80
( <i>S</i> )- <b>5a</b>	26.7	34.0	160
( <i>4R,6R</i> )- <b>31</b>	>40.0	>40.0	>300
( <i>4S,6S</i> )- <b>31</b>	>40.0	>40.0	>300
( <i>2R,4S</i> )- <b>32</b>	18.4	17.7	150
( <i>2S,4R</i> )- <b>32</b>	>40.0	26.9	150

<sup>1</sup>НА – нет активности

Также стоит отметить, что Оренбургский штамм стал менее чувствительным ко всем соединениям, кроме изомеров енолового эфира **4a** с  $IC_{50} = 7.7 \mu M$  (Таблица 5). Тест на стабильность в MEM-среде показал, что время полураспада **4a** составляет 7.4 часа при температуре инкубации вируса (37 °C). Продукты распада **4a** не изучались. Хотя MEM среда имеет pH близкую к нейтральной, **4a** может перегруппироваться в **5a** в основной среде в водном растворе, что было подтверждено отдельным экспериментом.

В супрессии штамма Калифорния довольно активны и бром-производные **3a** со значениями  $IC_{50} = 19.8$  и  $11.3 \mu M$  для (4*S*,6*R*)- и (4*R*,6*S*)-**3a**, соответственно. Однако они мало пригодны для тестирования из-за низкой растворимости в водно-органических растворах. Значения цитотоксичности полученных соединений сравнимы с таковыми для римантадина (Таблица 5). Хотя наиболее активные изомеры енолового эфира **4a** более токсичны для клеток MDCK, их  $IC_{50}$  значительно ниже, чем соответствующие значения  $TCID_{50}$ .

Таким образом, мы разработали удобный метод получения хиральных адамантильных производных пиперидина и продемонстрировали их противовирусный эффект на римантадин-резистентные штаммы вируса гриппа А. Компактные и жесткие структуры производных адамантана имеют потенциал для модификации и дают прекрасную возможность для дальнейшего исследования в различных областях химии адамантанов.

## Выводы

1. Разработаны методы синтеза 6-*N*-замещенных 6-амино-2,3-дигидропиридин-4-онов и их 4-тио-аналогов, ключевой стадией которых являются открытые нами енолятные перегруппировки 6-метилена-1,3-(ти)оксазинан-2-иминов: енолят-карбодиимидная и тиоенолят-карбодиимидная. С учетом разработанного ранее метода синтеза 6-замещенных пиперидин-2,4-дионон, создана общая методология конструирования замещенных пиперидинонов из гомоаллиламинов.

2. Получены экспериментальные данные, подтверждающие механизм открытых енолятных перегруппировок: выявлен их мономолекулярный характер и определены величины констант скоростей. Выделен и охарактеризован 1-адамантилкарбодиимид – продукт распада промежуточного адамантильного енолят-карбодиимида.

3. Реализован синтез энантиомерно чистых (*R*)- и (*S*)-6-(1-адамантил)пиперидин-2,4-дионон и ряда их восстановленных производных из соответствующих хиральных гомоаллиламинов.

4. Установлено, что реакция бромциклокарбамирования *N*-Вос-защищенных адамантильных гомоаллиламинов идет с сохранением *трет*-бутильной группы, которая выполняет защитную функцию на стадии дегидрогалогенирования и позволяет с высоким выходом получать (*S*)- и (*R*)-4-(1-адамантил)-6-метилена-1,3-оксазинан-2-оны (96%). В отличие от обычной Вос-защиты, удаление этой *трет*-бутильной группы происходит в очень мягких кислотных условиях.

5. Выявлены новые адамантановые соединения с высокой активностью против римантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А (А/Калифорния/7/2009(Н1N1)pdm09 и А/IV-Оренбург/29-L/2016(Н1N1)pdm09).

### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Strelkova, T.V., Bubnov, Y.N. Dimethylamine Adducts of Allylic Triorganoboranes as Effective Reagents for Petasis-Type Homoallylation of Primary Amines with Formaldehyde // *Org. Biomol. Chem.* – **2018** – 16, 7115-7119.



2. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Strelkova, T.V., Bubnov, Y.N. Adducts of Triallylborane with Ammonia and Aliphatic Amines as Stoichiometric Allylating Agents for Aminoallylation Reaction of Carbonyl Compounds // *Org. Lett.* – **2018** – 20 (12), 3549-3552.
3. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Godovikov, I.A., Medvedev, M.G., Lyssenko, K.A., Burtseva, E.I., Kirillova, E.S., Bubnov, Yu.N. Stereoselective Synthesis of Novel Adamantine Derivatives with High Potency Against Rimantadine-Resistant Influenza A Virus Strains // *Org. Biomol. Chem.* – **2017** – 15, 3152-3157.
4. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Godovikov, I.A., Khrustalev, V.N., Bubnov, Yu.N. New Enolate-Carbodiimide Rearrangement in the Concise Synthesis of 6-amino-2,3-dihydro-4-pyridinones from Homoallylamines // *Org. Biomol. Chem.* – **2016** – 14, 4283-4298.
5. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Strelkova, T.V., Bubnov, Yu.N., Lyssenko, K.A. Synthesis of 6-amino-2,3-dihydropyridine-4-thiones via Novel Efficient Thioenolate-Carbodiimide Rearrangement // *Tetrahedron Lett.* – **2016** – 57, 4525-4528.
6. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Bubnov, Yu.N. 7th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, Vienna, August 27<sup>th</sup> – 31<sup>st</sup> 2017.
7. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Bubnov, Yu.N. Advances in Synthesis and Complexing, Moscow, April 24<sup>th</sup> – 28<sup>th</sup> 2017.
8. **Tikhov, R.M.**, XXIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2016», Москва, 11-15 апреля 2016.
9. Kuznetsov, N.Yu., **Tikhov, R.M.**, Bubnov, Yu.N. KOST-2015 Heterocyclic Congress, Moscow, October 18<sup>th</sup> – 23<sup>rd</sup> 2015.