

УДК 547-29, 547-311

DOI: 10.15372/KhUR2022424

EDN: HNSYCO

Оптимизация метода синтеза 2-адамантанкарбоновой кислоты

А. А. МУНКУЕВ¹, А. Ж. ШЕШКОВАС², Е. В. СУСЛОВ¹, К. П. ВОЛЧО¹, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ¹¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск (Россия)

E-mail: amunkuev@nioch.nsc.ru

²Новосибирский государственный университет,
Новосибирск (Россия)

Аннотация

На сегодняшний день соединения, содержащие адамантановый остов, нашли широкое применение в медицинской практике. Несмотря на то, что большинство известных биологически активных адамантилсодержащих производных замещены по узловому положению, некоторые производные адамантана с расположением заместителей в мостиковом положении также проявили ценные фармакологические свойства. В то время как 1-адамантанкарбоновая кислота является недорогим и коммерчески доступным реагентом, ее 2-замещенный аналог значительно менее доступен, в связи с чем разработка и оптимизация подходов к синтезу последней является актуальной задачей. В данной работе проведена оптимизация трехстадийного метода синтеза 2-адамантанкарбоновой кислоты на основе реакции Кори–Чайковского адамантан-2-она с йодидом триметилсульфоксония в присутствии гидроксида калия с последующим кислотно-катализируемым раскрытием оксиранового цикла и окислением альдегида до целевой карбоновой кислоты. Общий выход целевого продукта равен 70 %.

Ключевые слова: адамантан, биологическая активность, реакция Кори–Чайковского

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время производные адамантана нашли широкое применение в дизайне лекарственных препаратов. Соединения, содержащие адамантильный заместитель, проявляют противовирусный эффект (соединения **1–3**), а также используются в качестве средств для лечения диабета второго типа (**4**) и для коррекции болезни Альцгеймера (**5**) (рис. 1) [1].

Несмотря на то, что большинство известных биологически активных производных адамантана содержат заместители в узловом положении молекулы, некоторые его производные с расположением заместителей в мостиковом положении также проявили полезные биологические свойства. Так, соединение **SQ109** (рис. 2), показавшее высокую эффективность против микобактерий [2], в настоящее время находится на

третьей стадии клинических испытаний. Более того, было найдено, что производные адамантана с фрагментами некоторых монотерпенов проявили активность в отношении ортопоксвирусов [3], а также фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) [4], являющегося перспективной мишенью для противораковой терапии. При этом стоит отметить, что 2-адамантилзамещенные производные **6** и **7** оказались более эффективными по сравнению с их 1-адамантилзамещенными региоизомерами **8** и **9**.

Отметим, что, в то время как 1-адамантанкарбоновая кислота является недорогим и коммерчески доступным реагентом, ее 2-замещенный аналог значительно менее доступен. Цель настоящей работы заключается в оптимизации метода получения 2-адамантанкарбоновой кислоты.

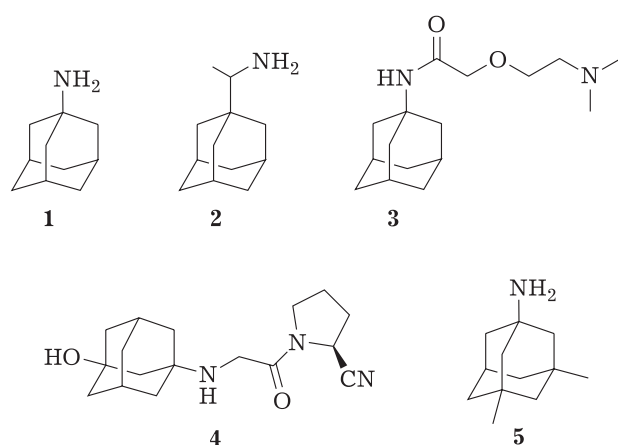


Рис. 1. Биологически активные производные адамантана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы

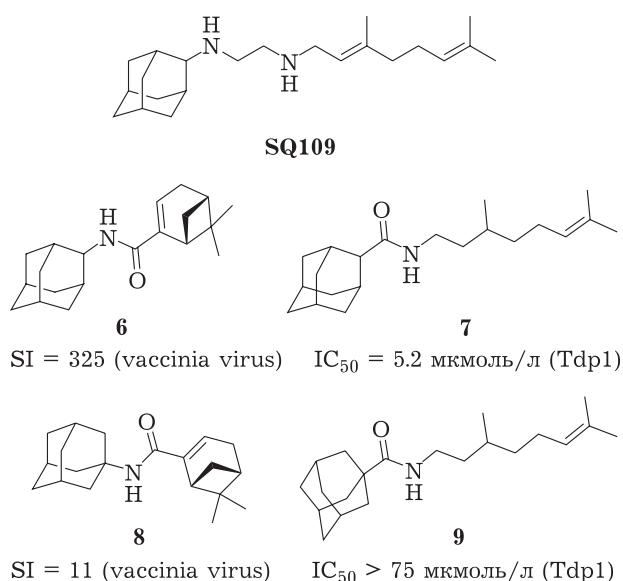
В работе использовались следующие реактивы: адамантан-2-он (98 %, Acros Organics), иодид триметилсульфоксония (98 %, Acros Organics), эфират трифторида бора (Sigma Aldrich), хлорит натрия (80 %, Alfa Aesar).

Перед использованием растворители предварительно перегоняли. Дихлорметан перегоняли над безводным хлоридом кальция и выдерживали над молекулярными ситами 3 Å.

Спектры ЯМР ^1H регистрировали с помощью спектрометра Bruker AV-400 (Германия) для растворов соединений в CDCl_3 . Газохроматографический анализ (ГХ) реакционных смесей был проведен с использованием газового хроматографа Agilent 7820A (США) с пламенно-ионизационным детектором с колонкой HP-5 (сополимер дифенил/диметоксисилоксан = 5 : 95, длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, стационарная фазовая толщина 0.25 мкм, газ-носитель He (скорость 2 мл/мин)). Масс-спектры регистрировали с помощью спектрометра Agilent 7890A (США) с колонкой HP-5 MS и масс-детектором Agilent 5975C.

Методики синтеза

2-Адамантанспирооксидан (11). В круглодонную колбу поместили адамантан-2-он (5.0 г, 33 ммоль), иодид триметилсульфоксония (12.0 г, 55 ммоль), гидроксид калия (3.5 г, 62 ммоль) и изопропиловый спирт (25 мл). Полученную смесь кипятили 1 ч при перемешивании на магнитной мешалке. Далее добавили 75 мл воды, при этом выпал белый осадок. Продукт экстрагировали

Рис. 2. Сравнение биологической активности производных адамантана, замещенных по мостиковому положению. SI – индекс селективности, IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования.

гексаном (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промыли насыщенным раствором NaCl и сушили над безводным Na_2SO_4 . Осушитель отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Масса эпоксида равна 5.4 г (98 %).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.39 (с, 2H), 1.70–1.92 (м, 12H), 2.63 (с, 2H).

2-Адамантанкарбальдегид (12). К раствору эфирата трифторида бора (0.5 мл, 0.4 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл), охлажденному до 0 °С, медленно добавляли раствор 2-адамантанспирооксирана **11** в дихлорметане (2.0 г, 12 ммоль в 20 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 5 мин, после чего добавили воду, органическую фазу отделили, растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаток вводили в следующую стадию без дополнительной очистки.

2-Адамантанкарбонная кислота (13). К смеси, содержащей 2-адамантанкарбальдегид **12**, KH_2PO_4 (0.5 г, 3.6 ммоль), раствор 37 % H_2O_2 (1.4 мл), MeCN (60 мл) и H_2O (12 мл), по каплям добавляли водный раствор NaClO_2 (1.9 г, 21 ммоль в 18 мл воды). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего добавили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.2 г, 14 ммоль). Органическую фазу отделили, продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным раствором NaCl и сушили над безводным Na_2SO_4 . Осушитель от-

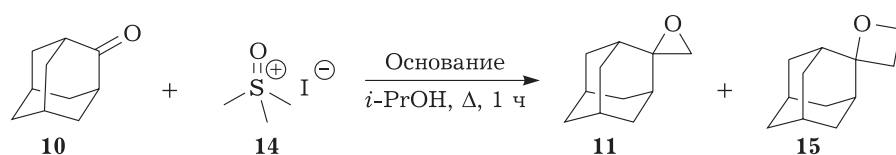


Схема 1. Взаимодействие кетона **10** с иодидом триметилсульфоксония **14**. Δ – кипячение.

делили, растворитель удалили в вакууме. Получившийся остаток растворили в 30 мл диэтилового эфира, раствор обработали 30 мл 10 % КОН. Водную часть промыли 10 мл эфира. Затем к водной фазе добавили концентрированную HCl до слабокислой среды. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу промыли насыщенным раствором NaCl и сушили над безводным Na_2SO_4 . Выход продукта составил 1.7 г (70 % в пересчете на три стадии).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.62–1.66 (м, 2H), 1.74–1.78 (м, 4H), 1.86–1.94 (м, 6H), 2.34 (с, 2H), 2.66 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.2, 27.2, 29.2, 33.4, 37.2, 37.9, 49.3, 181.3. Т. пл. 142.1–143.6 °C (литературные данные – 139–142 °C [5]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был выбран путь синтеза 2-адамantan-карбоновой кислоты **13**, включающий получение эпоксида **11** из адамантан-2-она **10** по реакции Кори–Чайковского с последующим раскрытием оксиранового цикла до альдегида **12** и окислением последнего до соответствующей кислоты.

Необходимо подчеркнуть, что при проведении этого трехстадийного синтеза на основании литературных данных выход 2-адамantan-карбоновой кислоты составил лишь 28 %. С целью повышения общего выхода целевого продукта было решено выполнить оптимизацию условий проведения каждой стадии.

Первую стадию (схема 1) проводили по методике, представленной в работе [6], согласно которой выход продукта **11** равен 85 %. Для это-

го смесь, содержащую кетон **10**, иодид триметилсульфоксония **14** и NaOH с молярным соотношением 1 : 1.6 : 3.8 соответственно, кипятили в изопропиловом спирте с обратным холодильником 1 ч. По данным ГХ, за это время конверсия адамантан-2-она **10** составила 80 % (табл. 1). Дальнейшее кипячение реакционной массы не приводило к увеличению конверсии, вследствие чего была предпринята попытка замены NaOH на КОН с сохранением молярных соотношений реагентов. В этих условиях полная конверсия наблюдается уже через 30 мин после начала реакции, однако, наряду с целевым продуктом **11**, в смеси также присутствовал оксетан **15**, содержание которого по данным ЯМР ^1H составило около 10 мол. %.

При уменьшении количества КОН до 1.9 моль наблюдается селективное протекание реакции, при этом полная конверсия кетона **10** достигается через 1 ч после начала реакции. Выход продукта **11** составил 98 %.

Строение оксетана **15** подтверждено с помощью анализа реакционной смеси методами ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. Так, в спектре ЯМР ^1H наблюдались два триплета с химическими сдвигами (δ) 4.41 и 2.34 м. д. и константами спин-спинового взаимодействия, равными 7.8 Гц, что согласуется с данными [7]. В то же время, в масс-спектре присутствует пик молекулярного иона с наибольшей интенсивностью $[\text{M}]^+$ (178), соответствующий предполагаемой структуре.

Раскрытие оксиранового цикла проводили по методике, представленной в работе [6]. Для этого, к полученному эпоксиду **11** в растворе бензола добавляли эфират трифторида бора, после чего

ТАБЛИЦА 1

Оптимизация условий реакции кетона **10** с иодидом триметилсульфоксония **14**

Соединение 10 , моль	Соединение 14 , моль	Основание, моль	Время, ч	Конверсия кетона, %	Содержание оксетана, мол. %
1.0	1.6	3.8 (NaOH)	1	80	0
1.0	1.6	3.8 (KOH)	0.5	100	10
1.0	1.6	1.9 (KOH)	1	100	0

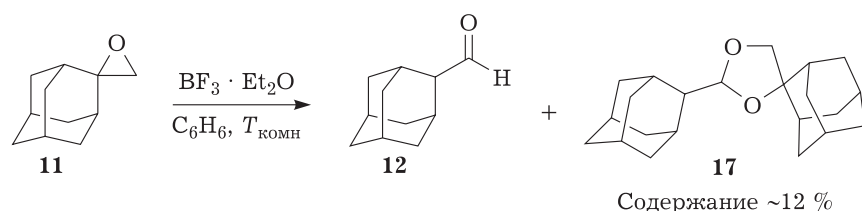


Схема 2. Раскрытие эпоксида **11** в присутствии эфира трифторида бора по методике [6].

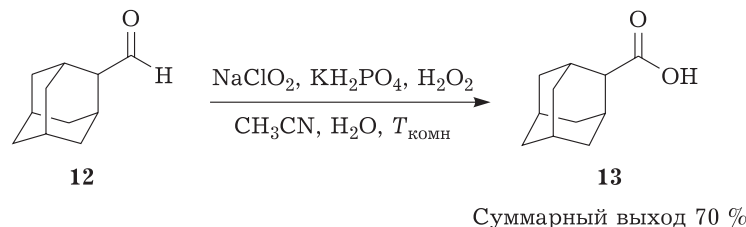


Схема 3. Синтез 2-адамантанкарбоновой кислоты **13**.

реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 1 мин и добавляли воду (схема 2).

Интересно отметить, что в хроматограмме реакционной смеси наряду с пиком целевого альдегида присутствовал дополнительный сигнал, соответствующий структуре диоксалана **17**, что подтверждается данными ^1H ЯМР-спектроскопии. Спектр ЯМР ^1H смеси содержал дублет ($\delta = 5.18$ м. д., константа спин-спинового взаимодействия 7.9 Гц), а также два дублета АВ-системы ($\delta = 3.82$ и 3.68 м. д.), соотношение интегральных интенсивностей которых равно 1 : 1 : 1, что согласуется с данными [8].

Предположительный механизм образования побочного продукта **17** включает кислотно-катализируемое взаимодействие образующегося в реакционной смеси альдегида с эпоксидом с формированием 1,3-диоксаланового цикла.

Селективного протекания реакции окисления **11** с фторидом бора удастся добиться при использовании дихлорметана в качестве растворителя при охлаждении до 0 °С в условиях обратного порядка добавления реагентов, а именно медленного прибавления раствора эпоксида в дихлорметане к раствору эфира трифторида бора в дихлорметане. Использование такого способа приводит к селективному получению целевого альдегида **12**.

Несмотря на то, что единственным описанным в литературе способом окисления альдегида **12** является использование реагента Джонса, мы решили отказаться от этого метода ввиду высокой токсичности соединений Cr(VI). Другой удобный способ получения карбоновых кис-

лот состоит в окислении соответствующих альдегидов хлоритом натрия в мягких кислотных условиях (окисление по Пиннику). Данный метод находит широкое применение при синтезе карбоновых кислот различной структуры [9–11] и используется в том числе для окисления лабильных субстратов, например монотерпеноидов [12, 13]. Превращение альдегида **12** до соответствующей карбоновой кислоты **13** осуществляли по данной методике действием хлорита натрия в присутствии дигидрофосфата калия и пероксида водорода в смеси ацетонитрил/вода при комнатной температуре (схема 3). Полнота протекания реакции, которая контролировалась методом ГХ, была достигнута через 6 ч после начала реакции. Суммарный выход целевой карбоновой кислоты на три стадии равен 70 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе данной работы была проведена оптимизация трехстадийного метода синтеза 2-адамантанкарбоновой кислоты **13** на основе реакции Кори–Чайковского адамантан-2-она **10** с иодидом триметилсульфония в присутствии гидроксида калия с последующим кислотно-катализируемым раскрытием окисланного цикла и окислением альдегида до целевой карбоновой кислоты **13**. Общий выход целевого продукта составил 70 %.

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН (Новосибирск) за проведение спектральных и аналитических измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. The lipophilic bullet hits the targets: Medicinal chemistry of adamantane derivatives // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113, No. 5. P. 3516–3604.
- 2 Jia L., Tomaszewski J. E., Hanrahan C., Coward L., Noker P., Gorman G., Nikonenko B., Protopopova M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug // *Br. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 144, No. 1. P. 80–87.
- 3 Suslov E. V., Mozhaytsev E. S., Korchagina D. V., Bormotov N. I., Yarovaya O. I., Volcho K. P., Serova O. A., Agafonov A. P., Maksyutov R. A., Shishkina L. N., Salakhutdinov N. F. New chemical agents based on adamantane-monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections // *RSC Med. Chem.* 2020. Vol. 11, No. 10. P. 1185–1195.
- 4 Chepanova A. A., Mozhaytsev E. S., Munkuev A. A., Suslov E. V., Korchagina D. V., Zakharova O. D., Zakharenko A. L., Patel J., Ayine-Tora D. M., Reynisson J., Leung I. K. H., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Lavrik O. I. The development of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors. Combination of monoterpene and adamantane moieties *via* amide or thioamide bridges // *Appl. Sci.* 2019. Vol. 9, No. 13. Art. 2767.
- 5 Ивлева Е. А., Морозова А. И., Сучилин И. Д., Ширяев А. К., Климович Ю. Н. Синтез замещенных мостиковых карбоновых кислот адамантанового ряда // *Журн. орган. химии.* 2020. Т. 56, № 8. С. 1242–1250.
- 6 Mukherjee A., Wu Q., le Noble W. J. Face selection in Claisen rearrangements // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59, No. 12. P. 3270–3274.
- 7 Han Z., Zhu J., Zhang Y., Zhang Y., Zhang H., Qi G., Zhu C., Hao X. Novel quinolin-4(1H)-one derivatives as multi-effective aldose reductase inhibitors for treatment of diabetic complications: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 30, No. 9. Art. 127101.
- 8 Farcasiu D., Schleyer P. V. R., Ledlie D. B. Ring enlargements by thallium(III) oxidation of double bonds. Application to adamantane systems // *J. Org. Chem.* 1973. Vol. 38, No. 20. P. 3455–3459.
- 9 Abe H., Nishioka K., Takeda S., Arai M., Takeuchi Y., Harayama T. Synthesis of graphisilactones A–D through a palladium-mediated biaryl coupling reaction of phenyl benzoate derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46, No. 18. P. 3197–3200.
- 10 Regueiro-Ren A., Swidorski J. J., Liu Z., Chen Y., Sin N., Sit S.-Y., Chen J., Venables B. L., Zhu J., Nowicka-Sans B., Protack T., Lin Z., Terry B., Samanta H., Zhang S., Li Z., Easter J., Beno B. R., Arora V., Huang X. S., Rahematpura S., Parker D. D., Haskell R., Santone K. S., Cockett M. I., Krystal M., Meanwell N. A., Jenkins S., Hanumegowda U., Dicker I. B. Design, synthesis, and SAR of C-3 benzoic acid, C-17 triterpenoid derivatives. Identification of the HIV-1 maturation inhibitor 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)benzoic acid (GSK3532795, BMS-955176) // *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 61, No. 16. P. 7289–7313.
- 11 Karaki F., Ohgane K., Fukuda H., Nakamura M., Dodo K. Bioorganic & medicinal chemistry structure – Activity relationship study of non-steroidal NPC1L1 ligands identified through cell-based assay using pharmacological chaperone effect as a readout // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22, No. 14. P. 3587–3609.
- 12 Yang M., Dong H., Jiang J., Wang M. Synthesis and fungicidal activities of (Z/E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienamide and its 6,7-epoxy analogues // *Molecules.* 2015. Vol. 20, No. 12. P. 21023–21036.
- 13 Munkuev A. A., Mozhaytsev E. S., Chepanova A. A., Suslov E. V., Korchagina D. V., Zakharova O. D., Ilina E. S., Dyrkheeva N. S., Zakharenko A. L., Reynisson J., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Lavrik O. I. Novel Tdp1 inhibitors based on adamantane connected with monoterpene moieties *via* heterocyclic fragments // *Molecules.* 2021. Vol. 26, No. 11. Art. 3128.