

На правах рукописи

Баймуратов Марат Рамильевич

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛЛИЛПРОИЗВОДНЫХ
АДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

САМАРА – 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет»

Научный руководитель: **Климочкин Юрий Николаевич**
доктор химических наук, профессор

Научный консультант: **Леонова Марина Валентиновна**
кандидат химических наук, доцент

**Официальные
оппоненты:** **Ковалев Владимир Васильевич**
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»

Князева Екатерина Александровна
кандидат химических наук, ФГБУН «Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской
академии наук

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
технический университет»

Защита состоится 16 февраля 2016 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс: (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета Д 212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru>.

Автореферат разослан «__» января 2016 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
Д 212.217.05,
кандидат химических наук

Ивлева Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Интерес к химии каркасных соединений вызван прежде всего разнообразием областей их применения. Высокая биологическая активность и ряд специфических параметров каркасных структур часто придают веществам и материалам комплекс ценных свойств. Это диктует необходимость постоянного поиска новых методов функционализации каркасных соединений.

Непредельные субстраты каркасного строения вследствие их высокой реакционной способности могут быть использованы как предшественники для синтеза различных функциональных производных. В практическом отношении большой интерес представляют олефины адамантанового ряда, которые являются достаточно доступными соединениями. Однако их использование в качестве ключевых синтонов для синтеза замещенных адамантанов практически не изучено.

Непредельные галогенпроизводные адамантанового ряда являются малоизученными соединениями, несмотря на то, что галогениды аллильного типа находят широкое применение в органическом синтезе. Интересным аспектом исследования химических превращений аллильных субстратов являются различные перегруппировки, в том числе и сигматропные, что позволяет использовать эти соединения для решения многочисленных синтетических задач. Можно полагать, что экранирующее влияние адамантанового каркаса на двойную связь, вызывающее стерическое напряжение в молекуле и зачастую приводящее к структурным деформациям, будет сказываться на химическом поведении таких пространственно затрудненных субстратов.

Таким образом, изучение превращений олефинов адамантанового ряда и разработка подходов к синтезу новых функциональных производных каркасного строения является важной задачей как в химии алкенов, так и в химии каркасных соединений.

Цель и задачи исследования. Целью работы является исследование превращений непредельных субстратов адамантанового ряда в условиях, обеспечивающих протекание аддитивных электрофильных, нуклеофильных реакций и сигматропных перегруппировок и разработка на этой основе препаративных методов получения новых производных каркасного строения. В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- синтез исходных олефинов адамантанового ряда и разработка на их основе способов получения непредельных бромпроизводных адамантана;
- исследование особенностей термических превращений и сигматропных перегруппировок в ряду непредельных адамантановых субстратов;
- исследование возможных маршрутов перегруппировок аллилпроизводных адамантанового ряда на основе кинетических исследований и квантовохимических расчетов;
- исследование превращений аллиладамантановых субстратов в нуклеофильных и электрофильных реакциях, а также изучение химических свойств полученных соединений.

Научная новизна. Изучены особенности аллильного бромирования пространственно затрудненных олефинов адамантанового ряда *N*-бромсукцинимидом. Показано, что направление реакции радикального галогенирования зависит от положения адамантанового фрагмента в аллильном звене.

Исследованы термические превращения аллилариловых эфиров адамантанового ряда. Показано, что, в зависимости от температуры, времени и природы растворителя, могут образовываться как *орто*- и *пара*-замещенные фенолы, так и продукты формального замещения феноксильного фрагмента преобладающей в реакционной среде нуклеофильной частицей.

Впервые показана возможность протекания сигматропных перегруппировок в ряду аллилпроизводных адамантана на примере 1-[(*E*)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил]адамантана, 1-[(*E*)-3-тиоцианатопроп-1-ен-1-ил]адамантана, 1-(3-тиоцианатопроп-1-ен-2-ил)адамантана, 1-[(*Z*)-1,4-дителиоцианатобут-2-ен-2-ил]адамантана, 1-[(*E*)-3-азидопроп-1-ен-1-ил]адамантана и 1-[(*Z*)-1,4-диазидобут-2-ен-2-ил]адамантана. Установлен изомерный состав и конфигурация образующихся продуктов. На основе кинетических исследований и квантовохимических

расчетов подтверждена сигматропная природа изомеризации 1-[(E)-3-тиоцианатопрор-1-ен-1-ил]адамантана в 1-(1-изотиоцианатопрор-2-ен-1-ил)адамантан.

Впервые исследована реакция Риттера аллилбромидов адамантанового ряда. Установлено, что, в зависимости от природы исходного субстрата и условий эксперимента, могут образовываться как «классические» продукты реакции Риттера, так и продукты гетероциклизации или трансформации каркаса.

Исследованы реакции γ -сультонов каркасного строения с нуклеофилами. Показано, что в зависимости от строения исходного γ -сультона и основности реакционной среды, в результате реакции могут быть получены производные сульфоновых кислот как гомоадамантановой, так и адамантановой структуры. Установлено, что в присутствии основания раскрытие сультонового цикла протекает с обращением конфигурации при атоме углерода, связанном с серой.

Практическая значимость. Разработаны удобные препаративные методики синтеза непредельных бромпроизводных адамантана и производных сульфоновых кислот каркасной структуры.

В экспериментах *in vitro* установлена выраженная противовирусная активность N-[2-(адамант-1-ил)прор-2-ен-1-ил]морфолин-4-карботиоамида в отношении вируса осповакцины, оспы коров и оспы мышей и *трео*-6-метил-4-окса-5 λ^6 -тиатетрацикло[7.3.1.1^{3,11}.0^{3,7}]тетрадекан-5,5-диоксида в отношении вируса гриппа А (H5N1). Среди адамантилзамещенных тиомочевин и тиосемикарбазидов обнаружены соединения, эффективные в отношении вируса осповакцины и вируса герпеса простого.

Личный вклад автора. В диссертационную работу вошли результаты экспериментальных исследований, выполненных лично автором, либо при его непосредственном участии. Автором выполнен сбор и анализ литературных данных по теме диссертации, а также обсуждение полученных результатов. Интерпретация данных РСА и проведение физико-химических измерений (ЯМР, ГХ-МС, ИК и элементный анализ) выполнены автором самостоятельно.

На защиту выносятся следующие положения:

- особенности аллильного галогенирования пространственно затрудненных олефинов адамантанового ряда;
- термические превращения аллилариловых эфиров, содержащих в γ -положении аллильного звена адамантановый фрагмент;
- исследование сигматропных перегруппировок непредельных субстратов адамантанового ряда и результаты кинетических и квантовохимических исследований перегруппировки 1-[(E)-3-тиоцианатопрор-1-ен-1-ил]адамантана;
- результаты исследования реакции Риттера аллилбромидов адамантанового ряда;
- синтез γ -сультонов каркасного строения и особенности их взаимодействия с нуклеофилами.

Апробация результатов. Основные результаты были представлены на конференциях: XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2011, 2014), кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013), Международный конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2015» (Москва, 2015).

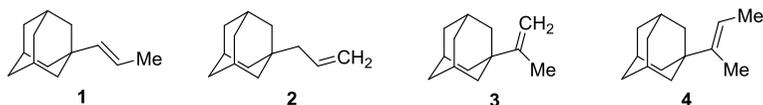
Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 6 статьях в рецензируемых российских и международных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и в 6 тезисах и материалах докладов на международных и российских конференциях.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 13 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, посвященного изучению перегруппировок аллильных соединений, реакций аллилгалогенидов с амбидентными нуклеофилами и катионных перегруппировок в ряду адамантана, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 252 наименования.

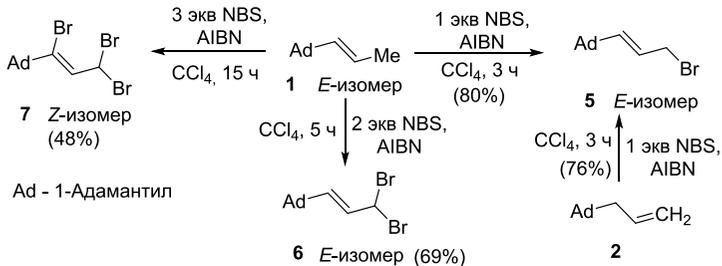
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. СИНТЕЗ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ БРОМПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

С целью изучения особенностей аллильного бромирования пространственно затрудненных олефинов *N*-бромсукцинимидом нами выбраны субстраты, содержащие адамантовый фрагмент в разных положениях аллильного звена: 1-[(*E*)-проп-1-ен-1-ил]адамантан **1**, 1-(проп-2-ен-1-ил)адамантан **2**, 1-(проп-1-ен-2-ил)адамантан **3**, полученные известными методами, и впервые полученный 1-[(*E*)-бут-2-ен-2-ил]адамантан **4**.

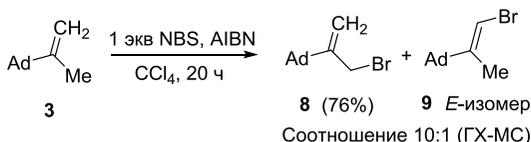


Реакцией олефина **1** с NBS при кипячении в четыреххлористом углероде с добавлением 1 мол. % AIBN в качестве инициатора получен 1-[(*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантан **5** с выходом 80%. В зависимости от избытка NBS, бромирование олефина **1** приводит к образованию *E*-дибромидов **6** и *Z*-трибромидов **7**. Образование трибромидов **7**, вероятно, связано с радикальным бромированием кратной связи промежуточно образующегося дибромидов **6** и последующим дегидробромированием.

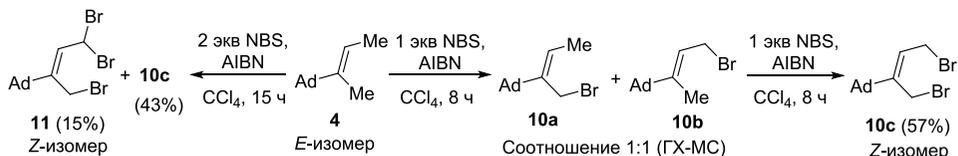


Реакция аллиладамантана **2** с NBS дает единственный продукт - изомеризованный бромид **5** с выходом 76%. Образование только одного, более стабильного изомера из двух возможных, видимо, связано с экранирующим влиянием адамантанового фрагмента на соседний атом углерода аллильного звена в промежуточном адамантилаллильном радикале.

Бромирование 1-(проп-1-ен-2-ил)адамантана **3** NBS в аналогичных условиях требует большего времени. В результате образуется смесь 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантана **8** и 1-[(*E*)-1-бромпроп-1-ен-2-ил]адамантана **9** в соотношении 10:1 (по данным ГХ-МС). При попытке очистить бромид **8** перегонкой в вакууме оказалось, что он нестабилен и при температуре выше 120°C частично изомеризуется в термодинамически более устойчивый винилбромид **9**. Соотношение изомерных бромидов после перегонки, по данным ГХ-МС, составило 1:1.

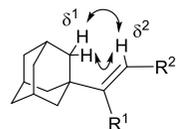


При бромировании 1-[(*E*)-бут-2-ен-2-ил]адамантана **4**, имеющего два неэквивалентных аллильных атома углерода, как и следовало ожидать, наблюдается образование двух монобромпроизводных **10a**, **b** в соотношении 1:1 (по данным ГХ-МС). При дальнейшем бромировании данной смеси *N*-бромсукцинимидом получен *Z*-дибромид **10c** с выходом 57%.



При использовании 2-кратного мольного избытка NBS образуется смесь, из которой с помощью колоночной хроматографии удалось выделить *Z*-дибромид **10c** и *Z*-трибромид **11**. В этом случае наблюдается существенное снижение выхода дибромид **10c** по сравнению с последовательным добавлением по 1 экв. NBS.

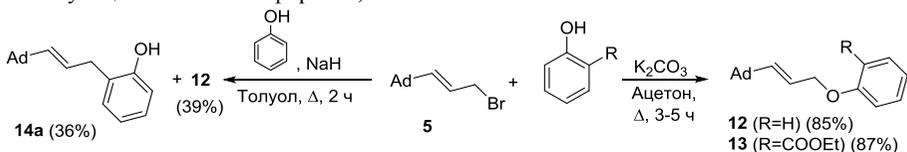
Конфигурация соединений **4**, **7**, **9**, **10c** и **11** установлена с помощью двумерного эксперимента NOESY по наличию взаимодействия протона метинового атома углерода кратной связи с протонами при мостиковом атоме углерода адамантанового фрагмента.



2. ПЕРЕГРУППИРОВКИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

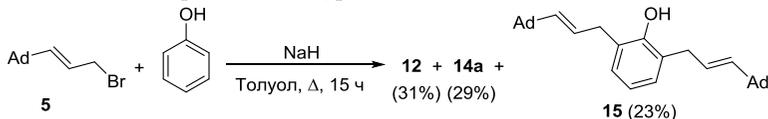
2.1 Термические превращения аллилариловых эфиров адамантанового ряда

Основным методом синтеза аллилариловых эфиров является алкилирование фенолятов аллилгалогенидами. Взаимодействием 1-[(*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантана **5** с фенолом или этилсалицилатом в присутствии карбоната калия при кипячении в ацетоне получены соответствующие аллиловые эфиры **12**, **13**.



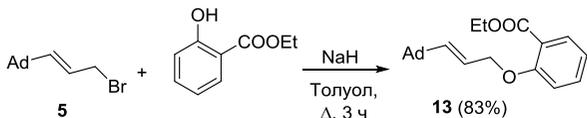
При проведении реакции бромид **5** с фенолом в присутствии гидрида натрия в толуоле и кипячении в течение 2 часов наблюдается образование двух продуктов в соотношении 1:1 (по данным ГХ-МС): эфира **12** и *орто*-замещенного фенола **14a**.

При более длительном времени реакции (15 часов) наряду с соединениями **12**, **14a** образуется 2,6-ди[(*E*)-3-(адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]фенол **15**.

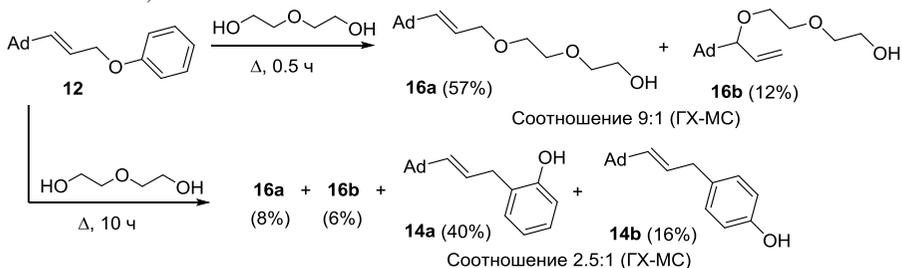


При этом в составе продуктов реакции также обнаруживается и фенол. Можно предположить, что в первоначально образующемся аллиловом эфире **12** происходит расщепление связи между углеродом аллильного фрагмента и кислородом, последующее аллилирование фенола или *орто*-замещенного фенола **14a** приводит к продукту **15**. Не исключается и возможность диспропорционирования эфира **12**, результатом которого является образование продукта **15** и фенола.

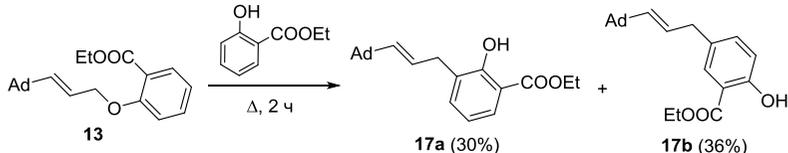
Взаимодействие бромид **5** с этилсалицилатом в этих условиях дает единственный продукт - эфир **13**, что связано с дезактивирующим влиянием этоксикарбонильной группы на ароматическую систему.



Была предпринята попытка проведения термической перегруппировки Кляйзена в более жестких условиях при нагревании аллиловых эфиров **12**, **13** в диэтиленгликоле или этилсалицилате (200-250°C). Однако в этом случае были обнаружены продукты с сохранением строения аллильного звена, тогда как перегруппировка Кляйзена является согласованным перциклическим процессом, включающим [3,3]-сигматропный сдвиг и должна приводить к продуктам с инвертированным аллильным звеном. Так, при нагревании эфира **12** в диэтиленгликоле в течение 30 минут наблюдается образование продуктов переаллилирования - изомерных спиртов **16a,b** в соотношении 9:1 (по данным ГХ-МС). При нагревании эфира **12** в диэтиленгликоле в течение 10 часов, наряду с соединениями **16a, b** образуются продукты термической перегруппировки - *орто*- и *пара*-замещенные фенолы **14a, b** (по данным ГХ-МС в соотношении 2.5:1).



Термическая перегруппировка аллилового эфира **13** в этилсалицилате приводит к продуктам *орто*- и *пара*-замещения **17a,b** в соотношении 1:1.2 (по данным ЯМР ¹H).

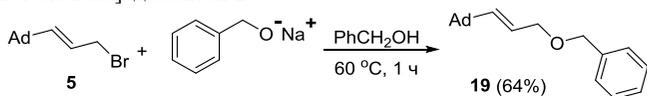


Отсутствие продуктов внутримолекулярной перегруппировки вероятно связано с наличием объемного каркасного заместителя в γ -положении аллильного звена. В то же время, в литературе известны примеры перегруппировки Кляйзена, приводящей к образованию продуктов с сохранением строения аллильного звена.

2.2 Перегруппировка Виттига 1-[(E)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил]адамантиана

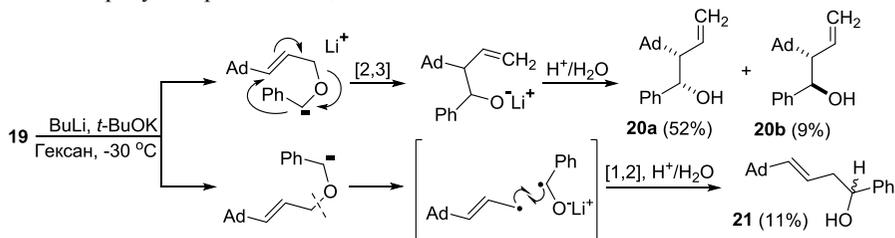
Согласованные процессы очень чувствительны к стерическим затруднениям, и в настоящий момент в литературе нет данных о протекании сигматропных перегруппировок в ряду производных адамантана.

Реакцией 1-[(E)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантиана **5** с бензилатом натрия получен 1-[(E)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил]адамантиан **19**.

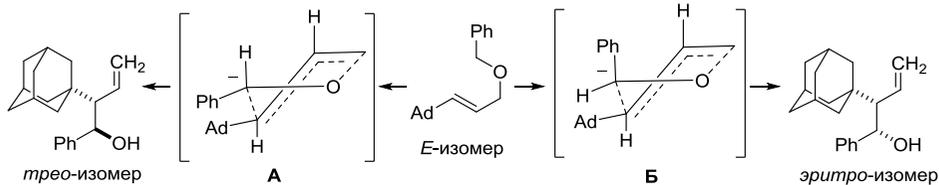


Реакция эфира **19** с BuLi в атмосфере аргона при -30°C в гексане в присутствии *трет*-бутилата калия протекает с образованием продуктов [2,3]- (**20a,b**) и [1,2]- (**21**) перегруппировки. Продукт [2,3]-перегруппировки представляет собой смесь диастереомеров *эритро*- и *трео*-1-

фенил-2-(адамант-1-ил)бут-3-ен-1-олов **20a,b**. По данным ЯМР ^1H спектроскопии и ГХ-МС, соотношение продуктов реакции **20a**, **20b** и **21** составляет 5:1:1.



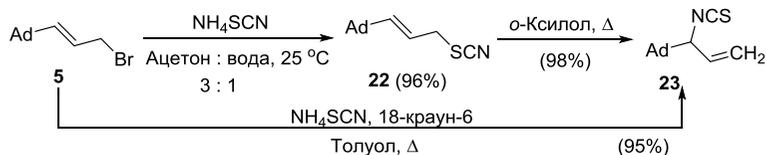
Перегруппировка аллилбензинового эфира **19**, вероятно, включает образование двух возможных переходных состояний **A** и **B**, которые различаются геометрией и, следовательно, имеют разную энергию, что находит отражение в соотношении образующихся диастереомеров.



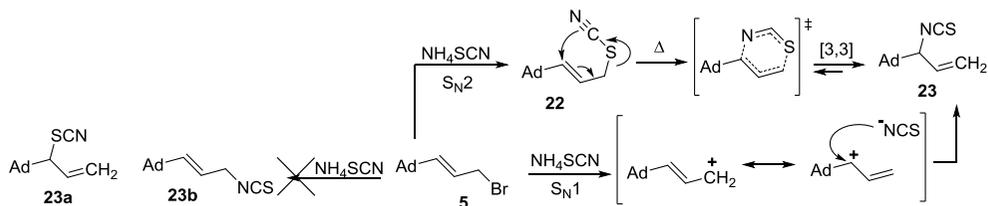
Каркасный фрагмент не оказывает заметного влияния на протекание перегруппировки Виттига, и в данной реакции наблюдается преимущественное образование *эритро*-изомера. Это, вероятно, связано с тем, что перегруппировка протекает через более выгодное переходное состояние **B**, в котором фрагмент адамантана расположен псевдоэкваториально, а фенильный радикал - псевдоосиально.

2.3 Синтез и перегруппировки аллилтиоцианатов и аллилазидов адамантанового ряда

При взаимодействии адамантанового аллилбромида **5** с тиоцианатом аммония в водном ацетоне с отличным выходом был получен аллилтиоцианат **22**, в результате нагревания которого в *o*-ксилоле был выделен аллилизотиоцианат **23** нелинейного строения с почти количественным выходом. При нагревании аллилбромида **5** с тиоцианатом аммония в толуоле наблюдается образование изотиоцианата **23** с выходом 95%.



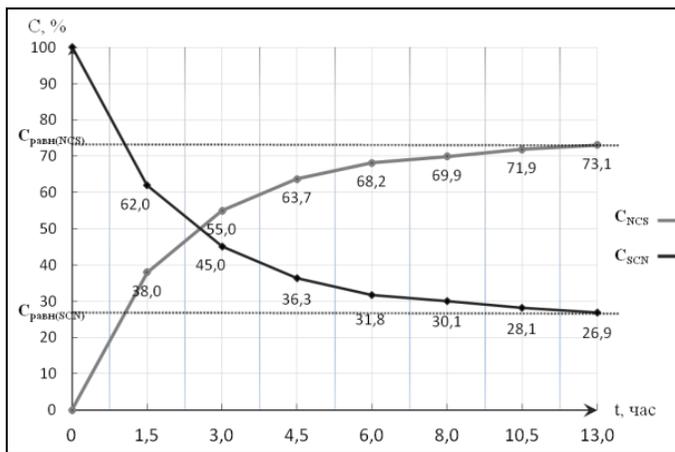
Изомеризацию аллилтиоцианата **22** в аллилизотиоцианат **23** можно рассматривать как [3,3]-сигматропную перегруппировку, протекающую через упорядоченное шестичленное переходное состояние. В случае нагревания аллилбромида **5** с тиоцианатом аммония в толуоле, по-видимому, *in situ* образуется тиоцианат **22**, который затем претерпевает сигматропную перегруппировку с образованием изотиоцианата **23**. Однако в данном случае это не так очевидно, поскольку известно, что роданид-анион обладает амбидентными свойствами и в результате реакций нуклеофильного замещения может приводить к продуктам атаки как по *N*-, так и по *S*-нуклеофильным центрам реагента. И в данном случае нельзя исключить нуклеофильную атаку роданид-анионом аллильного катиона в α -положение к адамантильному фрагменту. В пользу сигматропного механизма свидетельствует отсутствие в составе продуктов реакции соединений **23a,b**, которые гипотетически могли образоваться только в случае ионного механизма.



Для однозначного определения механизма нами были проведены кинетические исследования данной реакции с применением метода ЯМР ^1H спектроскопии. По данным спектров ЯМР ^1H , полученных через промежутки времени после смешения аллилбромида **5** с тиоцианатом аммония в $\text{DMSO-}d_6$ при 50°C , можно сделать вывод, что сначала образуется аллиллиотиоцианат **22**, который расходуется с течением времени, и наблюдается увеличение концентрации аллилизотиоцианата **23**.

Для определения кинетических параметров данного превращения нами был получен ряд спектров при различных температурах с течением времени. По данным спектров можно сделать вывод, что изомеризация аллиллиотиоцианата **22** в изотиоцианат **23** является обратимой и с увеличением температуры уменьшается равновесная концентрация изотиоцианата и, следовательно, уменьшается константа равновесия.

Для определения порядка реакции был использован метод определения времени полураспада. Из полученных результатов можно сделать вывод, что реакция подчиняется кинетике первого порядка для диапазона температур $50\text{--}100^\circ\text{C}$, что также характерно для сигматропных процессов.



Относительная погрешность при определении порядка реакции составляет 20.3% ($n=1.04\pm 0.21$). Кинетические кривые образования аллилизотиоцианата **23** и расходования аллиллиотиоцианата **22** изображены на рисунке 1. Характерной особенностью этих кривых является то, что в определенный момент времени концентрации достигают своих равновесных значений и больше не изменяются.

Рис. 1. Кинетические кривые изомеризации аллиллиотиоцианата **22** в аллилизотиоцианат **23** при 50°C в $\text{DMSO-}d_6$.

Из полученных значений концентраций участников реакции были рассчитаны константы равновесия и энергии Гиббса. Также были определены константы скоростей в диапазоне температур $50\text{--}100^\circ\text{C}$ (таблица 1).

Таблица 1. Экспериментальные данные при различных температурах

$T_{\text{реакции}}, ^\circ\text{C}$	C_0 , моль/л	Kp	ΔG , кДж/моль	k_1 , c^{-1}
100	0.275	$2.28 \pm 0.11_{0.95}$	$-2.56 \pm 0.15_{0.95}$	$(7.38 \pm 0.70) \times 10^{-3}_{0.95}$
90	0.384	$2.32 \pm 0.03_{0.95}$	$-2.54 \pm 0.04_{0.95}$	$(3.65 \pm 0.18) \times 10^{-3}_{0.95}$
80	0.133	$2.37 \pm 0.04_{0.95}$	$-2.53 \pm 0.06_{0.95}$	$(1.64 \pm 0.09) \times 10^{-3}_{0.95}$
70	0.337	$2.41 \pm 0.05_{0.95}$	$-2.51 \pm 0.06_{0.95}$	$(0.70 \pm 0.03) \times 10^{-3}_{0.95}$
50	0.218	$2.57 \pm 0.07_{0.95}$	$-2.54 \pm 0.12_{0.95}$	$(0.12 \pm 0.02) \times 10^{-3}_{0.95}$

Из полученных данных видно, что с увеличением температуры уменьшается константа равновесия, что характерно для обратимых реакций. Энергия Гиббса реакции при этом

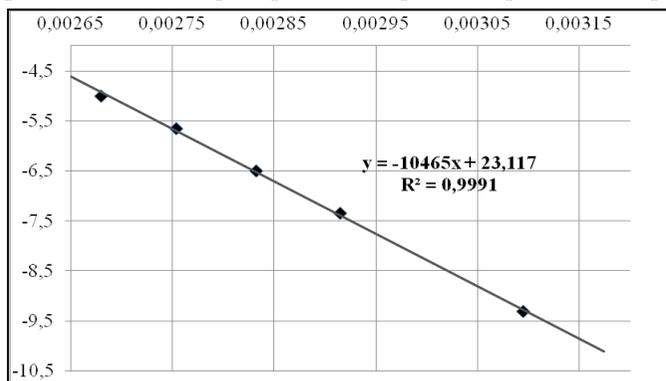


Рис. 2. Экспериментальные данные зависимости $\ln k$ от $1/T$.

Также была вычислена энтропия активации. Полученное значение ($\Delta S^\ddagger = -62.4$ Дж/(моль·К)) свидетельствует о высокой степени упорядоченности переходного состояния, которая характерна для внутримолекулярных циклических процессов.

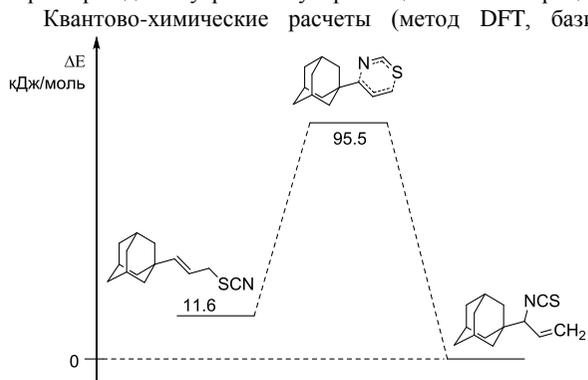
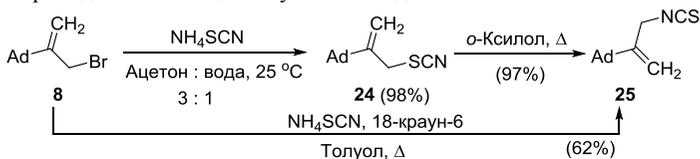


Рис. 3. Энергетическая диаграмма изомеризации аллилтиоцианата **22** в аллилизотиоцианат **23**.

Следует отметить, что полученное расчетное значение энтропии активации близко к экспериментальному: $\Delta S^\ddagger_{(эксп)} = -62.4$ Дж/(моль·К), $\Delta S^\ddagger_{(расч)} = -14.2$ Дж/(моль·К).

Аналогичные результаты были получены в результате реакции аллилбромид **8** с тиоцианатом аммония. При проведении реакции в водном ацетоне при комнатной температуре наблюдается образование аллилтиоцианата **24**, а в случае нагревания смеси в толуоле наблюдается образование аллилизотиоцианата **25**. Нагревание тиоцианата **24** в *o*-ксилоле в течение 4 часов приводит к изотиоцианату **25** с выходом 97%.



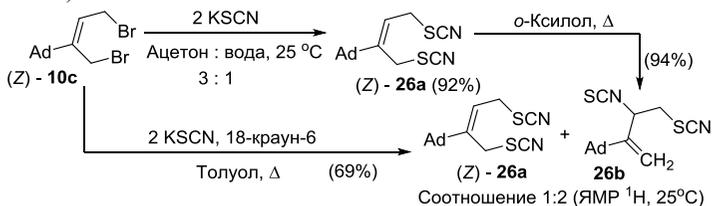
Вероятно, изотиоцианат **25** является продуктом [3,3]-сигматропной перегруппировки тиоцианата **24**, образующегося по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения.

Реакция дибромид **10c** с тиоцианатом калия в водном ацетоне при комнатной температуре приводит к дитиоцианату **26a** с выходом 92%. При проведении данной реакции в кипящем

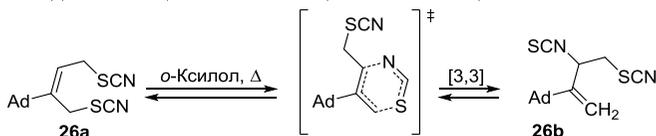
практически не изменяется, т. е. не зависит от температуры.

Из графика линейной зависимости логарифмов констант скорости изомеризации аллилтиоцианата **22** в аллилизотиоцианат **23** от $1/T$ (рис. 2), полученного методом наименьших квадратов, было вычислено значение энергии активации для данного процесса $\Delta E_A = 87 \pm 3$ кДж/моль.

толуоле происходит образование смеси двух продуктов **26a**, **b** в соотношении 1:2 соответственно (по данным ЯМР ^1H).

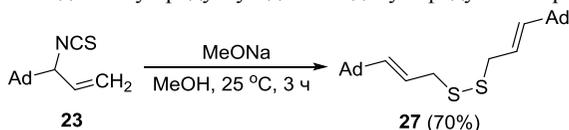


При проведении термической перегруппировки дитиоцианата **26a** в кипящем *o*-ксилоле в течение 10 часов наблюдается образование смеси изомеров **26a**, **b** с таким же соотношением 1:2 соответственно. Это свидетельствует о том, что при комнатной температуре устанавливается равновесие с преобладанием вицинального тиоцианатоизоотиоцианата **26b**.

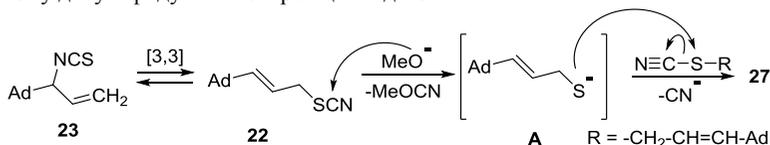


Нами было изучено данное равновесие с помощью ЯМР ^1H спектроскопии. При нагревании смеси **26a**, **b** в $\text{DMSO}-d_6$ в интервале температур от 25 до 140 $^\circ\text{C}$ получали ряд спектров ЯМР ^1H . По данным спектров, с увеличением температуры равновесие смещается в сторону образования исходного аллилдитиоцианата **26a**, причем максимальное его содержание достигается при 90 $^\circ\text{C}$ (соотношение **26a**:**26b** - 1:1) и при дальнейшем нагревании не изменяется.

Проведенная нами реакция адамантанового аллилизотиоцианата **23** с метилатом натрия в метаноле привела к неожиданному продукту - диаллилдисульфиду **27** с хорошим выходом.

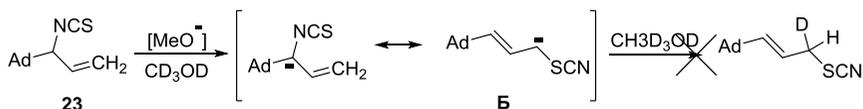


Диаллилдисульфид **27**, предположительно, является продуктом реакции аллилтиоцианата **22** с метилатом натрия. Метилат-анион, будучи жестким нуклеофилом, атакует атом углерода тиоцианатной группы как более жесткий электрофильный центр с образованием метилцианата и аллилтиолат-аниона **A**, который реагирует далее со второй молекулой **22** приводя к симметричному дисульфиду **27** с потерей цианид-иона.



Дисульфид **27** также может являться продуктом формальной окислительной димеризации аллилмеркаптана, образующегося в результате разложения аллилтиоцианата **22** под действием основания. Димеризация алифатических и ароматических меркаптанов в соответствующие дисульфиды может протекать под действием кислорода воздуха. Поскольку реакция проводилась в атмосфере аргона в течение короткого промежутка времени, предпочтительным является механизм, протекающий через стадию образования тиолат-аниона.

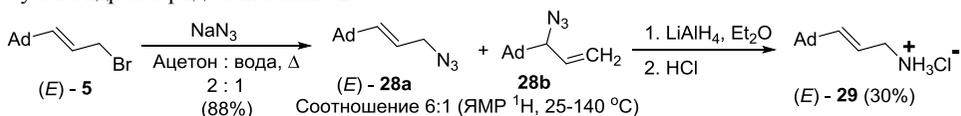
Ключевой стадией реакции является образование аллилтиоцианата **22**. Исходный изотиоцианат **23** претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку, которая в данном случае может индуцироваться основанием через стадию образования аллил-аниона **B**. Однако проведенные нами эксперименты в дейтерированных растворителях не подтвердили данное предположение, поскольку, по данным спектров ЯМР ^1H , не наблюдалось замены протона метиленового атома углерода, связанного с серой, на дейтерий.



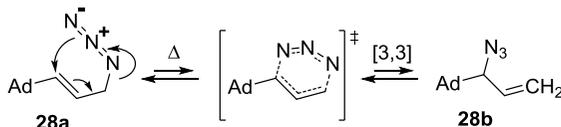
Вероятно, в растворе устанавливается равновесие с небольшим содержанием аллилотриона 22, который очень быстро вступает в дальнейшие превращения.

В настоящее время особое внимание уделяется сигматропным перегруппировкам аллилазидов. Это связано в первую очередь с тем, что аллилазиды по-прежнему имеют ограниченное применение в органическом синтезе, поскольку очень часто существуют в виде равновесной смеси изомеров, которые взаимопревращаются через [3,3]-сигматропную перегруппировку. На соотношение аллилазидов в смеси главным образом влияет природа исходного аллилазида.

Взаимодействием аллилбромидов 5 с азидом натрия при нагревании в водном ацетоне получена смесь аллилазидов 28a,b в соотношении 6:1 соответственно (по данным спектра ЯМР ^1H). Восстановлением смеси алюмогидридом лития и последующей обработкой сухим HCl был получен гидрохлорид аллиламина 29.

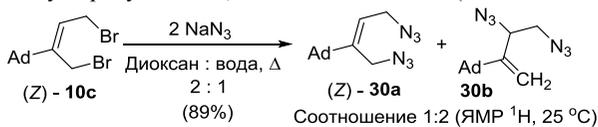


Аллилазид 28b предположительно является продуктом [3,3]-сигматропной перегруппировки первоначально образующегося по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ аллилазида 28a.

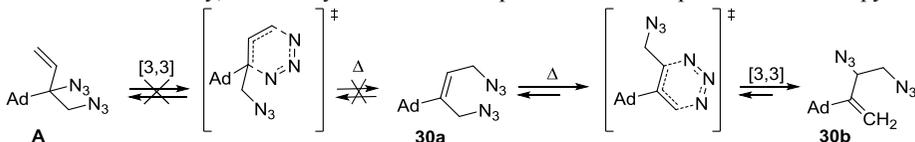


Нами была предпринята попытка сместить равновесие в сторону продукта перегруппировки. Полученную смесь аллилазидов 28a, b растворяли в $\text{DMSO}-d_6$, нагревали в ампуле от 30 до 140°C и производили съемку спектров ЯМР ^1H с шагом в 10°C. По данным полученных спектров, соотношение аллилазидов 28a, b не изменилось, по-видимому, в смеси установилось термодинамическое равновесие, и протекание перегруппировки затруднено из-за стерического влияния адамантанового каркаса.

При взаимодействии дибромидов 10c с азидом натрия при нагревании в водном диоксане была получена смесь двух продуктов 30a, b в соотношении 1:2 (по данным спектра ЯМР ^1H).



Предположительно, диазид 30a образуется по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения и претерпевает обратимую [3,3]-сигматропную перегруппировку в диазид 30b. При этом в составе продуктов реакции не было обнаружено соединения А с азидогруппой в α -положении к адамантану, поскольку, данный сигматропный сдвиг стерически более затруднен.



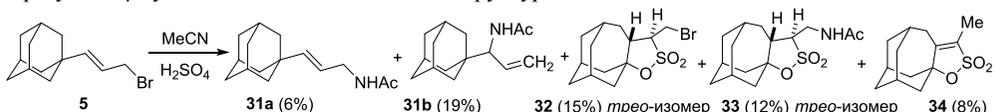
Был получен ряд спектров ЯМР ^1H данной смеси при различных температурах в интервале от 25 до 140 °C (растворитель - $\text{DMSO}-d_6$). По данным спектров, при увеличении температуры равновесие медленно смещается в сторону образования исходного диазида 30a (при 25°C

соотношение **30a:30b** - 1:2, при 50°C - 1:1.8, при 60°C - 1:1.4, при 70°C - 1:1.1, при 80°C - 1:1). Таким образом, нами было установлено, что при температуре 80°C в DMSO-*d*₆ для смеси аллилдазидов **30a, b** устанавливается равновесие с соотношением региоизомеров 1:1, при дальнейшем увеличении температуры до 140°C соотношение практически не изменяется.

3. ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛЛИЛБРОМИДОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ РИТТЕРА

Сведения об использовании аллилгалогенидов в качестве предшественников карбокатионов в реакции Риттера в литературе отсутствуют. Нами были исследованы особенности поведения аллилбромидов адамантанового ряда в условиях реакции Риттера. В качестве объектов исследования использовали 1-[(*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантан **5** и 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантан **8**.

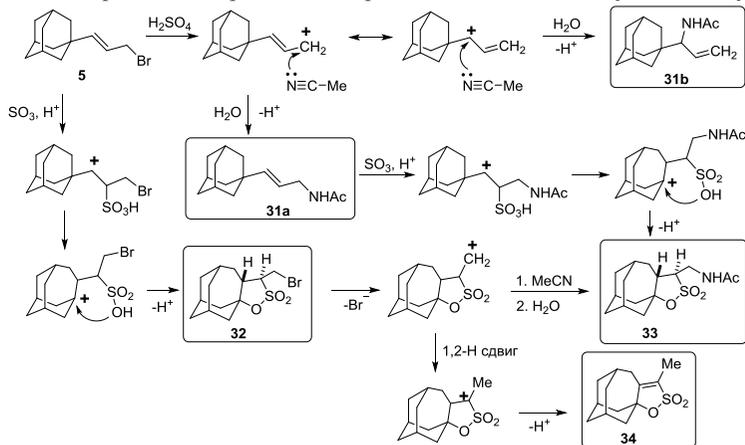
При взаимодействии аллилбромидов **5** с ацетонитрилом в 96%-ной H₂SO₄ помимо «классических» продуктов реакции Риттера - изомерных ацетиламинопроизводных **31a,b** образуются γ-сультоны гомаадамантановой структуры **32-34**.



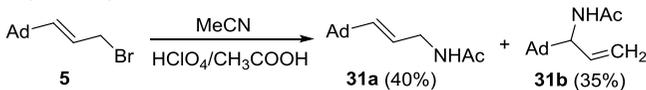
По данным ГХ-МС, соотношение продуктов реакции **31a,b, 32-34** составляет 1:10:7:5:1.5. Причину многообразия полученных продуктов реакции, связанной с различной природой промежуточно образующихся карбокатионов, превращения которых и определяют дальнейшее направление реакции, можно представить следующей схемой.

Как видно из предложенной схемы, наблюдается протекание двух параллельных реакций. Первая включает образование резонансно-стабилизированного адамантилаллильного катиона, взаимодействие которого с ацетонитрилом, выступающим в качестве нуклеофила, приводит к изомерным ацетиламинопроизводным **31a,b**. Другое направление реакции - электрофильное сульфирование двойной связи через β-сультон с дальнейшим образованием карбокатиона, в котором у соседнего с карбокатионным центром атома углерода находится сульфогруппа. Наличие сильной электроноакцепторной группы приводит к дестабилизации катионного центра на соседнем атоме углерода и, следовательно, способствует образованию продукта со структурой гомаадамантана **32**. По аналогичной схеме происходит образование ацетиламиносультона **33** в результате сульфирования ацетиламинопроизводного **31a**. Наличие небольших количеств вторичного амида **31a** в составе реакционной массы свидетельствует в пользу предложенной схемы. Отщепление бромид-аниона от бромсультона **32** с последующей изомеризацией образующегося карбокатиона приводит к термодинамически более устойчивому непредельному γ-сультону **34**.

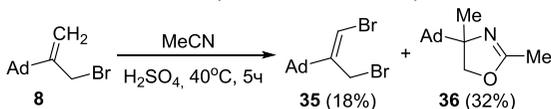
Образование γ-сультонов **32, 33** протекает стереоселективно. Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C подтверждают образование только одного из двух возможных изомеров - диастереоизомера с *трео*-конфигурацией.



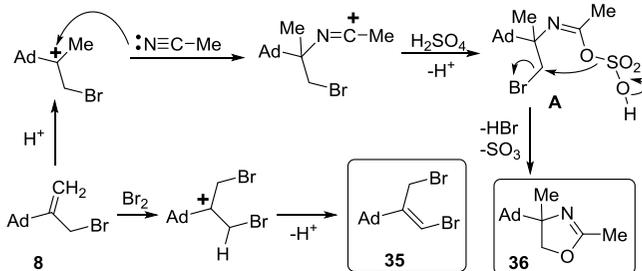
При использовании в качестве кислотного катализатора смеси хлорной и уксусной кислот наблюдается образование только «классических» продуктов реакции Риттера - непредельных ацетиламинопроизводных **31a,b**, которые получают с достаточно высоким выходом. Так, реакция аллилбромида **5** с ацетонитрилом в 25%-ном растворе хлорной кислоты в уксусной при нагревании в течение 4 часов при 100°C приводит к изомерным ацетиламинопроизводным **31a,b** в соотношении 1:1 (ГХ-МС).



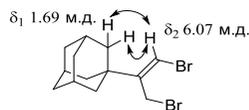
При нагревании аллилбромида **8** с ацетонитрилом в 96%-ной H₂SO₄ в течение 5 часов при 40°C образуется 1-[(Z)-1,3-дибромпроп-1-ен-2-ил]адамантан **35** и 4-(адамант-1-ил)-2,4-диметил-4,5-дигидрооксазол **36** в соотношении 1:2 (по данным ГХ-МС).



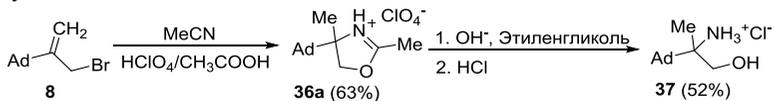
Образование продуктов реакции **35, 36**, предположительно, протекает по следующей схеме.



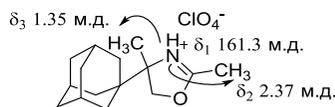
Конфигурация дибромида **35** подтверждена данными двумерного спектра ¹H-¹H NOESY, в котором наблюдается кросс-пик между протонами мостикового атома углерода в адамантильном радикале и винильным протоном.



Реакция Риттера с аллилбромидом **8** в 25%-ном растворе хлорной кислоты в уксусной дает оксазолин **5** в качестве единственного продукта, который был выделен в виде перхлората **36a**. Щелочной гидролиз оксазолина **36a** приводит к вициальному аминспирту **37**.

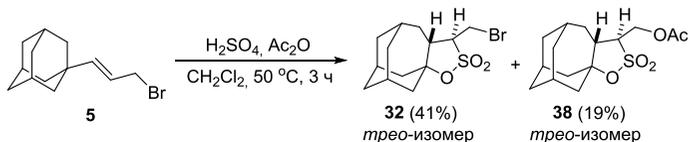


Для отнесения сигналов и установления строения соединений **36, 36a** использованы методики гетероядерной двумерной ЯМР спектроскопии ¹H-¹³C HMQC и ¹H-¹⁵N HMBC. В спектре ¹H-¹⁵N HMBC соединения **36a** наблюдаются кросс-пики между протонами метильных групп и атомом азота.

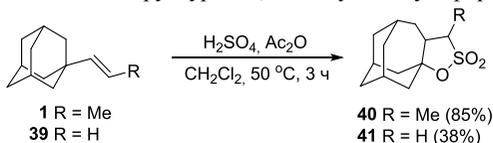


4. СИНТЕЗ γ -СУЛЬТОНОВ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ ОЛЕФИНОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

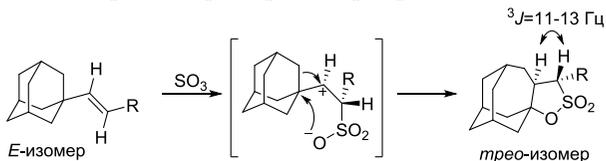
Реакция аллилбромида **5** со смесью серной кислоты и уксусного ангидрида приводит к γ -сультонам гомоадамантановой структуры - бромсультону **32** и ацетоксисультону **38**. По данным спектра ЯМР ¹H, соотношение продуктов реакции **32** и **38** составляет 2:1.



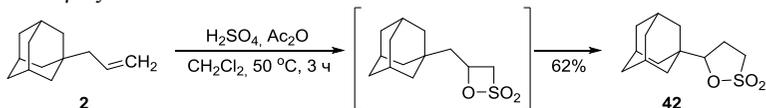
γ -Сультонь гомоадамантановой структуры **40**, **41** получали сульфированием олефинов **1**, **39**.



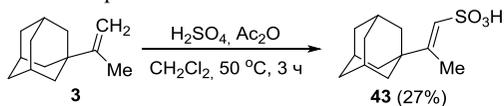
Следует отметить, что образование γ -сультонь **32**, **38**, **40** является стереоселективной реакцией. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают образование только одного из двух возможных изомеров - диастереоизомера с *трео*-конфигурацией.



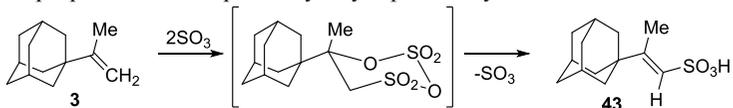
Сульфирование 1-аллиладамантиана **2** в тех же условиях приводит к адамантилсодержащему γ -сультону **42**, который, вероятно, образуется в результате изомеризации менее стабильного промежуточного β -сультонь.



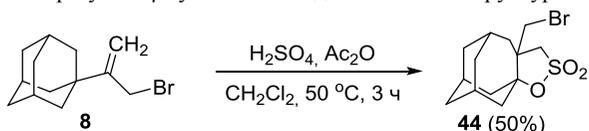
Сульфирование олефина **3** не привело к образованию ожидаемого γ -сультонь гомоадамантанового строения. В результате реакции была выделена непредельная сульфокислота адамантанового строения **43**.



По-видимому, реакция протекает через образование пиросульфтонь в качестве интермедиата, который легко превращается в непредельную сульфокислоту **43**.



В то же время, при взаимодействии бромпроизводного **8** с серной кислотой в смеси с уксусным ангидридом образуется γ -сультонь гомоадамантановой структуры **44** с выходом 50%.



Структура полученного бромсультонь **44** была доказана методом РСА. Рентгеноструктурное исследование монокристалла показало, что сультоньный цикл имеет неплоское строение, конформация цикла близка к конверту. В элементарной ячейке монокристалла находится 4 молекулы соединения (рис. 4).

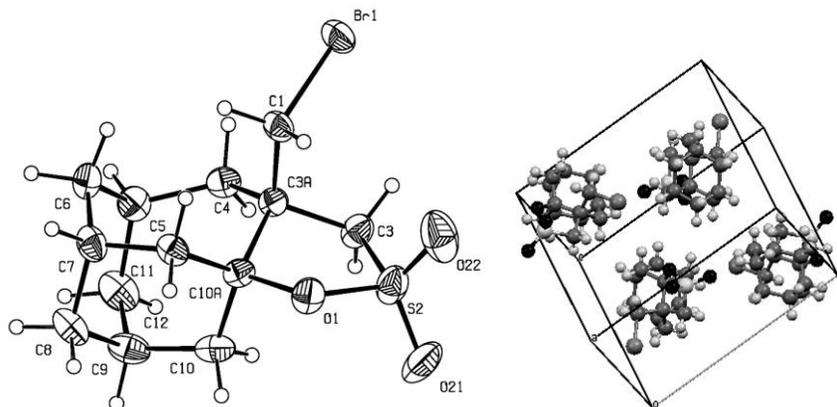
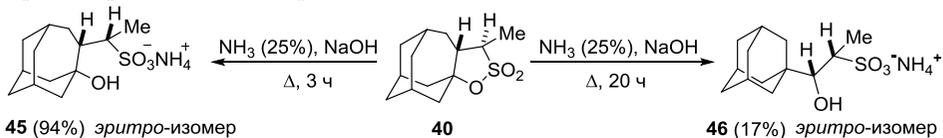


Рис. 4. Структура молекулы соединения **44** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью. Элементарная ячейка монокристалла.

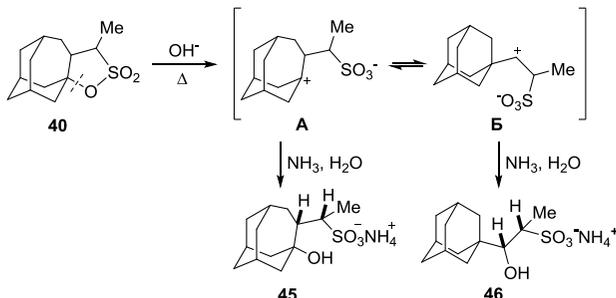
5. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА γ -СУЛЬТОНОВ КАРКАСНОГО СТРОЕНИЯ

Анализ литературных данных показал, что γ -сультоны каркасного строения являются малоизученными соединениями и сведения об их химических свойствах отсутствуют. Нами были изучены некоторые химические свойства полученных γ -сультонов: реакции с *N*-нуклеофилами, гидролиз и восстановление.

При нагревании метилсультона **40** с 25%-ным водным раствором аммиака в присутствии гидроксида натрия в течение 3 часов происходит раскрытие сультонового цикла с образованием аммониевой соли *эритро*-сульфоокислоты **45** с выходом 94%. А при более длительном проведении реакции в аналогичных условиях образуется продукт адамантановой структуры - *эритро*-сульфоокислота **46**, которая была выделена в виде аммониевой соли.

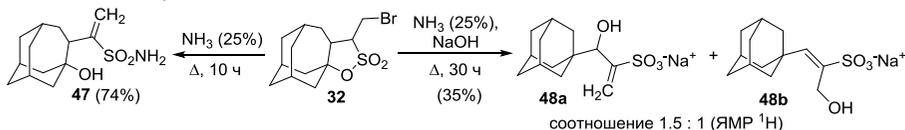


В присутствии сильного основания реакция протекает через расщепление связи C-O, что приводит к образованию гомоадамантильного катиона **A**, стабилизация которого водой приводит к продукту **45**. Второе направление реакции - перегруппировка катиона **A** в адамантилкарбинильный катион **B**, который стабилизируется водой с образованием *эритро*-гидроксисульфоокислоты **46**.

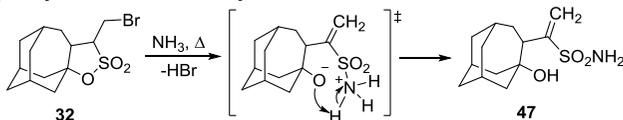


При нагревании бромсультона **32** в 25%-ном водном растворе аммиака с хорошим выходом образуется неперделый сульфамид **47**. В случае проведения реакции в присутствии

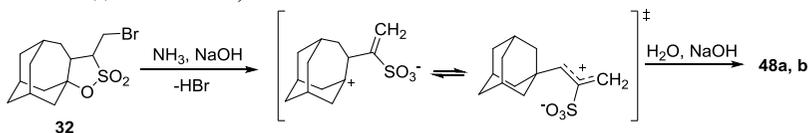
гидроксида натрия в течение 30 часов образуется смесь сульфокислот адамантанового строения **48a, b**, которые были выделены в виде натриевых солей в соотношении 1.5 : 1 соответственно (по данным ЯМР ^1H).



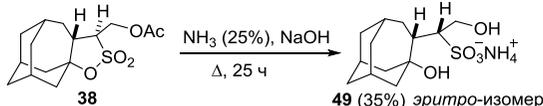
Сульфамид **47** образуется в результате дегидрогалогенирования и раскрытия цикла по связи S-O в исходном бромсульфонате **32** по следующей схеме.



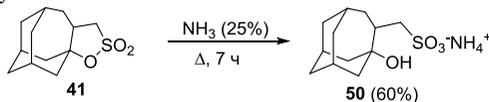
В присутствии гидроксида натрия происходит разрыв связи C-O с образованием гомаадамантильного катиона, который затем перегруппировывается в соответствующий адамантиллаллильный катион, стабилизация которого водой приводит к изомерным непредельным соединениям **48a, b**.



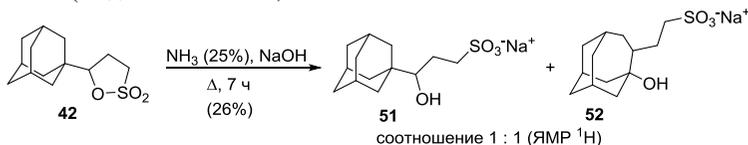
Нагревание ацетоксисульфтона **38** в 25%-ном водном растворе аммиака в присутствии гидроксида натрия приводит к образованию единственного продукта - аммониевой соли *эритро*-сульфокислоты **49**. В данном случае продукта скелетной перегруппировки обнаружено не было.



В результате нагревания сульфтона **41** в 25%-ном водном растворе аммиака была получена аммониевая соль сульфокислоты **50** с выходом 60%. Поскольку в данных условиях нуклеофильная атака приводит к разрыву связи C-O, можно сделать вывод, что направление реакций γ -сульфонов с нуклеофилами зависит не только от основности реакционной среды, но и от строения исходного сульфтона.



Адамантовый сульфтон **42** при нагревании в 25%-ном водном растворе аммиака подвергается раскрытию только в присутствии гидроксида натрия. В результате была получена смесь натриевых солей сульфокислот адамантанового и гомаадамтанового строения **51, 52** в соотношении 1 : 1 (по данным ЯМР ^1H).



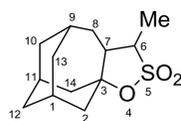
По данным спектров ЯМР ^1H соединения **45, 46** и **49** имеют *эритро*-конфигурацию, поскольку вицинальная константа взаимодействия протонов при асимметрических центрах составляет 1 ÷ 3 Гц. Образование *эритро*-изомеров, по-видимому, является следствием изменения конфигурации метинового атома углерода, связанного с серой, под действием

основания. Для подтверждения данного предположения нами была исследована реакция метилсультона **40** с *трет*-бутилатом калия методом ЯМР. Реакция проводилась при 25 °С в среде безводного ДМСО-*d*₆ и уже спустя 5 минут удалось зафиксировать образование стабильного в данных условиях карбаниона. В спектре ЯМР ¹Н наблюдалось исчезновение сигнала протона метинового атома углерода, связанного с серой, и изменение мультиплетностей сигналов соседних протонов (синглет для метильной группы при 1.21 м.д. и триплет для протона метинового атома углерода гомоадаммантового каркаса при 2.41 м.д.). В спектре ЯМР ¹³С метилсультона **40** после добавления *трет*-бутилата калия наблюдалось смещение сигнала углерода, связанного с серой, в более слабое поле, что может являться следствием делокализации отрицательного заряда между атомом углерода и сульфоновым фрагментом в образующемся карбанионе.

После добавления в реакционную массу трифторуксусной кислоты, по данным ЯМР ¹Н, наблюдалось образование смеси *трео*- и *эритро*-сультонов в соотношении 3:1 соответственно. В спектре ЯМР ¹Н *эритро*-изомера сигнал протона метинового атома углерода, связанного с серой, проявляется в виде квартета дублетов при 3.12 м. д. с ³J=7.1, 3.2 Гц. *Эритро*-изомер образуется вследствие пирамидальной инверсии карбаниона **A** в карбанион **B**.



Сравнительный анализ абсолютных энергий, полученных с помощью квантово-химических расчетов (метод Хартри-Фока, базис 6-31G), показал, что *трео*-сультон на 16.3 кДж/моль стабильнее *эритро*-изомера. На основании расчетных данных были построены проекции Ньюмана вдоль связи C⁶-C⁷ (рис. 5).



Для *эритро*-изомера наблюдается уменьшение диэдрального угла ($\varphi=52^\circ$) между углеродом метильной группы и метиленовым углеродом гомоадаммантового каркаса по сравнению с *трео*-изомером ($\varphi=74^\circ$). Вследствие частично заслоненной конформации происходит изменение геометрии и заметное искажение пятичленного сульфонового цикла. В результате для *эритро*-изомера наблюдается конформация, напоминающая "твист"-форму, тогда как конформация для *трео*-изомера близка к конверту. По-видимому, данные изменения приводят к существенному возрастанию напряжения в цикле, что способствует его более легкому раскрытию. При этом отсутствие в продуктах реакции *эритро*-сультонов и производных *трео*-сульфокислот свидетельствует о том, что скорость раскрытия *эритро*-сультонов гораздо выше скорости инверсии и скорости раскрытия *трео*-сультонов.

Исходя из полученных экспериментальных и расчетных данных, можно заключить, что в реакциях *трео*-сультонов **38**, **40** с нуклеофилами в присутствии основания происходит образование и последующая инверсия карбаниона, приводящая к равновесной смеси *трео*- и *эритро*-сультонов. Последние вследствие относительно низкой стабильности легче подвергаются раскрытию.

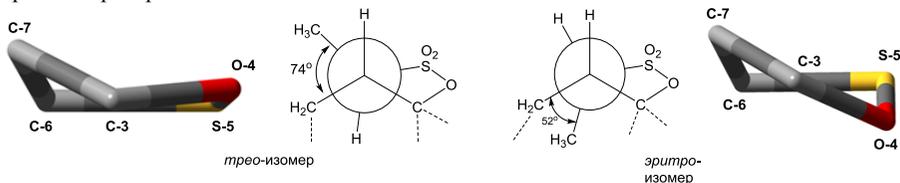
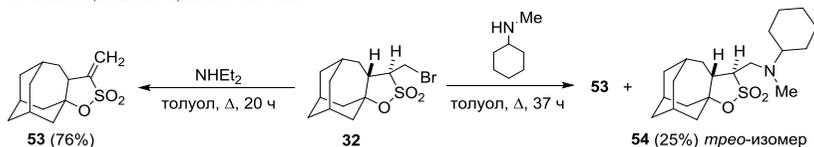


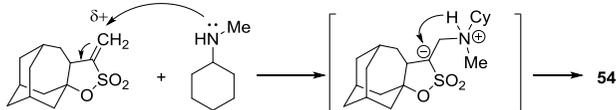
Рис. 5. Проекция Ньюмана фрагментов молекул *трео*-метилсультона (слева) и *эритро*-метилсультона (справа) вдоль связи C⁶-C⁷, а также изображения сульфоновых фрагментов.

Также нами было исследовано взаимодействие бромсультона **32** с некоторыми вторичными аминами. При нагревании бромсультона **32** в толуоле с диэтиламиним образуется продукт дегидрогалогенирования - непредельный султон **53**. При проведении реакции с N-

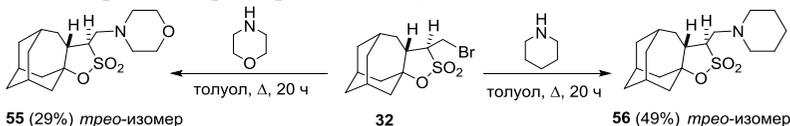
метилциклогексиламином в аналогичных условиях образуется смесь продуктов **53**, **54** в соотношении 1:1 (по данным ЯМР ^1H). Аминосульфон **54** был выделен из смеси перекристаллизацией из циклогексана.



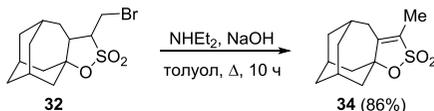
Образование аминосультона **54** происходит путем присоединения по Михаэлю *N*-метилциклогексиламина к продукту дегидрогалогенирования **53**, наличие в структуре сильного электроноакцепторного заместителя приводит к дефициту электронной плотности π -связи.



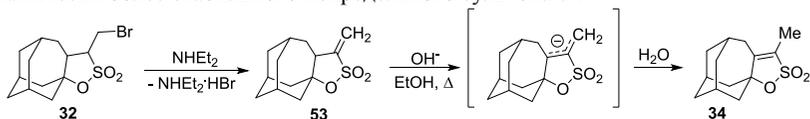
Аналогичные продукты **55**, **56** были получены в результате реакций бромсульфоната **32** с морфолином и пиперидином при нагревании в толуоле.



При нагревании бромсульфоната **32** с диэтиламином в толуоле в присутствии гидроксида натрия наблюдается образование непредельного сульфона **34** с выходом 86%.



Можно предположить, что в результате дегидрогалогенирования бромсульфоната **32** образуется непредельный сульфон **53**, затем под действием основания происходит сдвиг кратной связи, который приводит к образованию термодинамически более стабильного непредельного сульфона **34**.



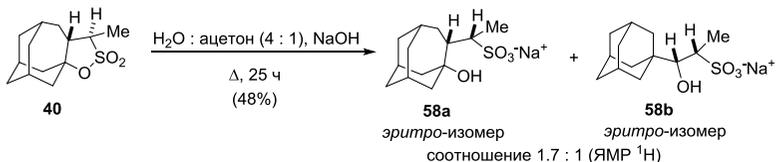
Для подтверждения такого пути реакции нами была проведена реакция сульфона **53** с гидроксидом натрия при нагревании в этиловом спирте, которая, как и предполагалось, привела к термодинамически более стабильному непредельному сульфону **34** с выходом 70%.

γ -Сульфоны каркасного строения с большим трудом подвергаются гидролизу в нейтральной среде. В результате проделанных экспериментов было выяснено, что

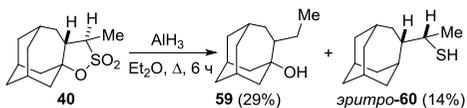


только реакция незамещенного γ -сульфона **41** с водой привела к продукту с раскрытием цикла. Реакцию проводили при нагревании в смеси вода:ацетон в течение 10 часов. В результате реакции была выделена гидроксисульфоновая кислота **57** со структурой адамантана. По-видимому, в результате разрыва связи C-O образуется гомоадамантильный катион, который затем перегруппировывается в адамантилкарбинильный и стабилизируется водой.

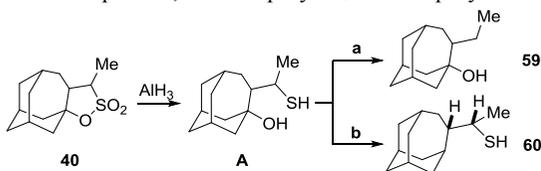
Гидролиз метилсульфона **40** протекает только в присутствии сильного основания и при длительном нагревании. Реакция также сопровождается расщеплением связи C-O и гомоадамantan-адамantanовой перегруппировкой с образованием натриевых солей эритро-сульфо кислот **58a**, **b** в соотношении 1.7:1 по данным спектра ЯМР ^1H . В данном случае также происходит инверсия атома углерода, связанного с серой, под действием основания.



Восстановление гомоадаммантового γ -сультона **40** гидридом алюминия при нагревании в абсолютном диэтиловом эфире приводит к образованию спирта **59** и эритро-тиола **60**.



По данным ЯМР ^1H , тиол **60** имеет эритро-конфигурацию, vicинальная константа взаимодействия протонов при асимметрических центрах составляет 2.2 Гц. В данном случае обращение конфигурации, по-видимому, является следствием образования промежуточного карбаниона под действием гидроксида алюминия. Вероятно, что образующийся в результате реакции меркаптоспирт **A** подвергается дальнейшему восстановлению по двум направлениям: **a** - с образованием продукта десульфуризации - спирта **59**; **b** - образование продукта дезоксигенирования - тиола **60**.

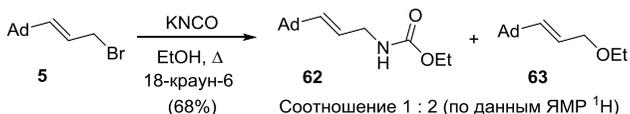


6. РЕАКЦИИ АЛЛИЛБРОМИДОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА С НУКЛЕОФИЛАМИ

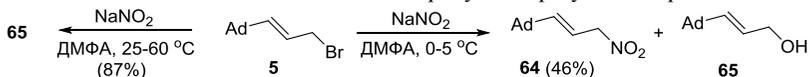
Реакцией аллилбромидов **5**, **8** с ацетатом натрия в среде абсолютного ДМФА с добавлением каталитического количества 18-краун-6 были получены соответствующие аллилацетаты **61a**, **b** с хорошими выходами.



Поскольку органические (изо)цианаты вследствие высокой реакционной способности претерпевают дальнейшие превращения с образованием большого количества побочных продуктов, нами проведена реакция аллилбромидов **5** с цианатом калия в этиловом спирте, без выделения (изо)цианатов. В результате получена смесь этил аллилкарбамата **62** и эфира **63**. Полученная смесь продуктов образуется в соотношении 1:2 (по данным ЯМР ^1H), с преобладанием продукта нуклеофильного замещения **63**. Аллилкарбамат **62**, по-видимому, является продуктом реакции промежуточно образующегося адамантанового аллилизотиоцианата с этиловым спиртом.



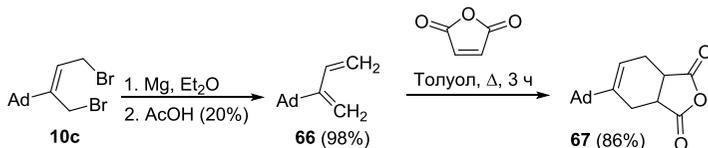
Реакция бромидов **5** с нитритом натрия в ДМФА при 0-5 °C приводит к смеси двух продуктов: нитроалкена **64** и аллильному спирту **65** (соотношение по данным ЯМР ^1H составляет 1 : 2 соответственно), с выходом 90%. В случае проведения реакции при комнатной температуре или нагревании до 50-60 °C в качестве единственного продукта образуется спирт **65** с выходом 87%.



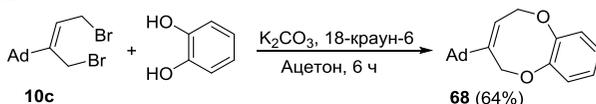
Спирт **65**, по-видимому, является продуктом гидролиза промежуточно образующегося адамантанового аллиlnитрита, так как в процессе выделения реакция масса разбавлялась большим количеством воды.

7. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

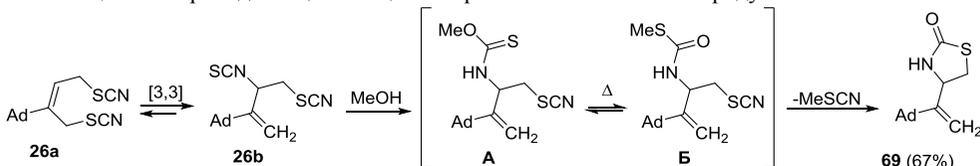
Реакцией адамантанового дибромиды **10c** с магнием в абсолютном эфире был получен 1-(бута-1,3-диен-2-ил)адамантан **66** с количественным выходом. Полученный диен **66** легко вступает в реакцию Дильса - Альдера с малеиновым ангидридом. В результате нагревания в толуоле в течение 3 часов был получен 5-(адамант-1-ил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-2-бензофуран-1,3-дион **67**.



Реакцией дибромиды **10c** с пирокатехином в присутствии карбоната калия и каталитического количества 18-краун-6 был получен 3-(адамант-1-ил)-2,5-дигидро-1,6-бензодиоксоцин **68** с умеренным выходом.

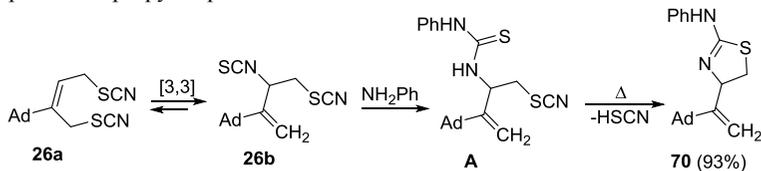


При нагревании дитиоцианата **26a** в метаноле наблюдается образование 4-[1-(адамант-1-ил)винил]тиазолидин-2-она **69**. Предположительно, первой стадией данной реакции является [3,3]-сигматропная перегруппировка аллилдитиоцианата **26a** (см. раздел 2.3) с образованием вицинального тиоцианатоизотиоцианата **26b**, затем протекает нуклеофильное присоединение спирта с образованием тиокарбамата **A**, который при длительном кипячении в спирте перегруппировывается в *S*-метилвый эфир карбаминовой кислоты **B**. Последующее отщепление метилтиоцианата приводит к циклизации с образованием конечного продукта **69**.

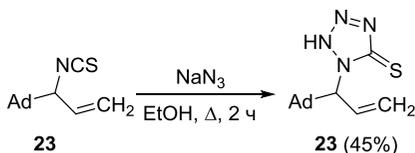


В пользу предложенной схемы свидетельствует наличие в реакционной массе метилтиоцианата, обнаруженного при анализе смеси методом хроматомасс-спектрометрии.

При взаимодействии аллилдитиоцианата **26a** с анилином в кипящем толуоле наблюдается образование продукта циклизации - 4-[1-(адамант-1-ил)винил]-*N*-фенил-4,5-дигидро-1,2-тиазол-2-амин **70** с выходом 93%. По-видимому, и в данном случае в реакции также участвует продукт [3,3]-сигматропной перегруппировки **26b**.

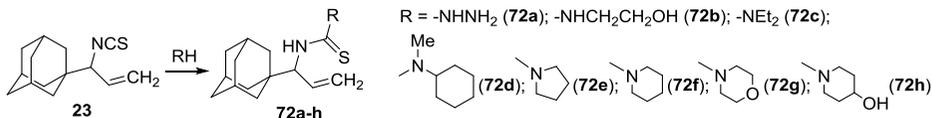


1-[1-(Адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]-1,2-дигидро-5*H*-тетразол-5-тион **71** может быть получен с неплохим выходом по реакции аллилизотиоцианата **23** с азидом натрия при нагревании в спирте.

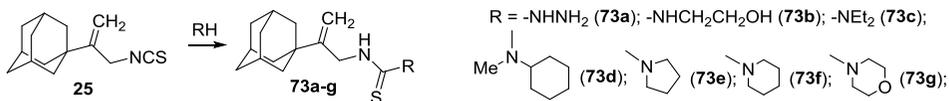


8. СИНТЕЗ ТИОМОЧЕВИН, ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ И ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ НА ОСНОВЕ АДАМАНТАНОВЫХ АЛЛИЛИЗОТИОЦИАНАТОВ

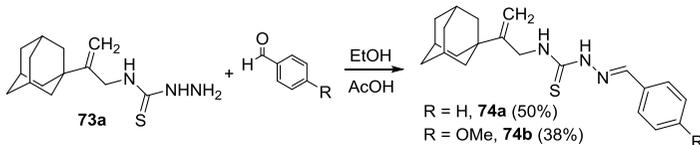
Реакцией аллилизотиоцианата **23** с гидразин-гидратом, моноэтаноламином, диэтиламино, *N*-метилциклогексиламином, пирролидином, пиперидином, морфолином и 4-гидроксипиперидином получены соответствующие тиосемикарбазид **72a** и тиомочевины **72b-h**.



По аналогичной схеме из аллилизотиоцианата **25** были получены тиосемикарбазид **73a** и тиомочевины **73b-g**.



Нами были проведены реакции тиосемикарбазид **73a** с бенальдегидом и анисовым альдегидом с добавлением каталитического количества уксусной кислоты. В результате были получены адамантилсодержащие тиосемикарбазоны **74a, b** с умеренными выходами.



9. ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Вирусингибирующее действие 40 синтезированных соединений было изучено во ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово Новосибирской области) в экспериментах *in vitro* в отношении вируса осповакцины, вируса гриппа А (H5N1). Испытания показали, что *N*-[2-(адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]морфолин-4-карботиоамид (**73g**) проявляет выраженную, а *N*-[(2*E*)-3-(адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]анилин (**18**) и 1-[2-(адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]-3,3-циклопентаметилентиомочевина (**73f**) - умеренную активность в отношении вируса осповакцины. Результаты развернутого тестирования соединения **73g** в отношении вируса оспы коров и вируса мышей показали умеренную активность. *Трео*-6-метил-4-окса-5λ⁶-тиатетрацикло[7.3.1.1^{3,11}.0^{3,7}]тетрадекан-5,5-диоксид (**40**) эффективно ингибирует размножение вирусов гриппа А (H5N1).

Испытания противовирусной активности синтезированных соединений в отношении вируса герпеса простого I типа (штамм 1 С) проводили в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (РНЦ эпидемиологии и микробиологии) (г. Минск). Из исследованных соединений активность в отношении вируса герпеса простого I типа показали *N*-[2-(адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]морфолин-4-карботиоамид (**73g**) и 4-[2-(адамант-1-ил)проп-2-ен-1-ил]тиосемикарбазид (**73a**).

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности выбранного нами направления проводимых исследований в области органического синтеза.

ВЫВОДЫ

1. Изучено аллильное бромирование олефинов адамантанового ряда. Показано, что в зависимости от условий реакция может сопровождаться образованием непредельных полибромпроизводных и винилбромидов, содержащих адамантановый фрагмент.
2. Показано, что термические превращения аллилариловых эфиров адамантанового ряда могут приводить как к продуктам *орто*- и *пара*-замещения фенола, так и продуктам формального замещения феноксильного фрагмента преобладающей в реакционной среде нуклеофильной частицей.
3. Продемонстрирована возможность протекания [2,3]-перегруппировки Виттига на примере 1-[(1*E*)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил]адамантана. Установлено, что продукт [2,3]-перегруппировки Виттига представляет собой смесь диастереомеров с явным преобладанием *эритро*-изомера.
4. На основании кинетических исследований и квантовохимических расчетов показано, что перегруппировка 1-[(*E*)-3-тиоцианатопрп-1-ен-1-ил]адамантана в 1-(1-изотиоцианатопрп-2-ен-1-ил)адамантан протекает по механизму [3,3]-сигматропной перегруппировки.
5. Установлено, что реакция Риттера аллилбромидов адамантанового ряда приводит как к «классическим» ацетиламинопроизводным, так и продуктам гетероциклизации или скелетной перегруппировки - 4-(адамант-1-ил)-2,4-диметил-4,5-дигидрооксазолу и γ -сультонам гомоадамантановой структуры.
6. Показано, что реакции γ -сультонов гомоадамантановой структуры с нуклеофилами, в зависимости от строения исходного γ -сультона и основности реакционной среды, могут идти с образованием производных сульфоновых кислот как гомоадамантанового строения, так и адамантановой структуры. Установлено, что в присутствии основания реакции γ -сультонов, содержащих заместитель в α -положении к сульфогруппе, протекают с обращением конфигурации у атома углерода, связанного с серой.
7. Изучение противовирусной активности синтезированных веществ выявило соединения, обладающие выраженной активностью в отношении ортопоксвирусов, гриппа А (H5N1) и умеренной активностью в отношении вируса герпеса простого 1 типа.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Рыбаков В. Б., Климошкин Ю. Н. Синтез γ -сультонов на основе превращений олефинов адамантанового ряда // Хим. гетероцикл. соед. - 2015. - Т. 51. - Вып. 6. - С. 582-585.
2. Леонова М. В., Баймуратов М. Р., Климошкин Ю. Н. Превращения аллилбромидов адамантанового ряда в условиях реакции Риттера // Журн. орг. хим. - 2015. - Т. 51. - Вып. 1. - С. 33-39.
3. Аминова Э. К., Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Климошкин Ю. Н. Синтезы на основе алкенилаадамантанов // Баш. хим. журн. - 2015. - Т. 22. - Вып. 2. - С. 92-94.
4. Леонова М. В., Баймуратов М. Р., Климошкин Ю. Н. Перегруппировка Виттига 1-[(1*E*)-3-(бензилокси)проп-1-ен-1-ил]адамантана // Журн. орг. хим. - 2014. - Т. 50. - Вып. 9. - С. 1285-1288.
5. Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Климошкин Ю. Н. Синтез и превращения аллилариловых эфиров адамантанового ряда // Журн. общ. хим. - 2014. - Т. 84. - Вып. 4. - С. 552-556.
6. Леонова М. В., Баймуратов М. Р., Головин Е. В., Климошкин Ю. Н. Взаимодействие олефинов адамантанового ряда с *N*-бромсукцинимидом // Журн. орг. хим. - 2014. - Т. 50. - Вып. 2. - С. 194-197.
7. Климошкин Ю. Н., Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Вишневская А. М., Галчанская А. А. Синтез и реакции γ -сультонов гомоадамантановой структуры с *N*-нуклеофилами // Тезисы докладов. Международный конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2015». Москва. 2015. С. 450.

8. Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Климочкин Ю. Н. Синтез новых 3,4-дизамещенных гомоадамантиана // Тезисы докладов. XXVIII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа. 2014. С. 5-7.
9. Баймуратов М. Р., Султангареева К. Р., Леонова М. В. Бромирование алкенов адамантанового ряда *N*-бромсукцинимидом // Тезисы докладов. XXIII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. 2013. С. 402-403.
10. Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Головин Е. В., Климочкин Ю. Н. [2,3]-Перегруппировка Виттига (*E*)-1-(1-адамантил)-3-бензилоксипропена // Тезисы докладов. Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013». Санкт-Петербург. 2013. С. 135-136.
11. Баймуратов М. Р., Егорова Ю. В., Леонова М. В., Климочкин Ю. Н. Взаимодействие 1-адамантилаллилбромиды с ацетонитрилом // Тезисы докладов. XXV Юбилейная Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа. 2011. С. 84.
12. Баймуратов М. Р., Леонова М. В., Климочкин Ю. Н. Синтез и превращения аллилариловых эфиров адамантанового ряда // Тезисы докладов. XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Волгоград. 2011. С. 111.

Автор выражает искреннюю признательность научному руководителю д.х.н., профессору Климочкину Ю.Н. и научному консультанту к.х.н., доценту Леоновой М.В. за бесценную помощь при выполнении и написании диссертации, советы в науке и жизни; научному сотруднику Головину Е.В. за вклад в работу по доказательству строения соединений; к.х.н. Ширяеву В.А. за проведение квантовохимических расчетов; д.х.н., профессору Ширяеву А.К. за проявленный интерес, проведенный анализ и оценку диссертации; к.х.н. Ивлевой Е.А. и к.х.н. Осипову Д.В. за помощь в написании диссертации и активное участие в обсуждении экспериментальных результатов.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05
ФГБОУ ВО «СамГТУ»
(протокол № 14 от 14 декабря 2015 г.)

Заказ №___ Тираж 100 экз.

Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»
Отдел типографии и оперативной печати
443100 г. Самара ул. Молодогвардейская, 244