

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Самарский государственный технический университет»

*На правах рукописи*

**Манькова Полина Анатольевна**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ВИЦИНАЛЬНЫХ ДИАМИНОВ КАРКАСНОГО СТРОЕНИЯ**

1.4.3. Органическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Самара – 2023

Работа выполнена на кафедре «Органическая химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

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

**Официальные оппоненты:** **Краснов Виктор Павлович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург

**Вацадзе Сергей Зурабович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»

Защита состоится «14» ноября 2023 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.2.377.03 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 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 24.2.377.03; 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 24.2.377.03

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.377.03,  
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В ряду азотсодержащих органических соединений вицинальные диамины занимают особое место. Как природные, так и полученные в результате синтеза соединения, содержащие 1,2-диаминовый фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности. Вицинальные диамины являются предшественниками в синтезе азамacroциклов и гетероциклических структур, которые проявляют антиаритмическое, антигипертензивное и противотревожное действия. Соединения с 1,2-диаминовым фрагментом используются как антидепрессанты, нейролептики и анальгетики. В настоящее время в клинической практике применяется оксалиплатин (оксалат[(1*R*,2*R*)-циклогександиамин]платина(II)) как противоопухолевый препарат. Хиральные нерацемические вицинальные диамины представляют большой интерес в качестве вспомогательных веществ и лигандов в важных асимметрических превращениях. При использовании вицинальных диаминов и их производных в качестве хиральных лигандов зачастую достигаются не только высокие выходы продукта, но и прекрасная энантио- и диастереоселективность.

Производные адамантана привлекают внимание ученых из-за своей высокой липофильности и конформационной жесткости. Особый интерес уделяется азотсодержащим производным адамантана. 1-(Адамантан-1-ил)-1-аминоэтан (римантадин) и 1-аминоадамантан (амантадин) проявляют противовирусную активность, последний эффективен при болезни Паркинсона. 1-Амино-3,5-диметиладамантан (мемантин) используется при лечении болезни Альцгеймера.

На сегодняшний день известны лишь единичные примеры синтеза каркасных вицинальных диаминов. Это связано с тем, что большая часть известных способов получения вицинальных диаминов применима только для  $C_2$ -симметричных молекул, что делает использование этих методов невозможным для синтеза несимметричных соединений, в особенности содержащих объемные каркасные фрагменты.

Поиск подходов к синтезу каркасных вицинальных диаминов является актуальным направлением исследования, так как вследствие жесткой геометрии каркаса существует вероятность проявления каталитической активности комплексов на основе лигандов такого типа в асимметрическом синтезе.

**Цель и задачи научного исследования.** Цель работы – разработка методов получения вицинальных диаминов каркасного строения (в том числе нерацемических) для оценки каталитической активности содержащих их комплексов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка методов синтеза вицинальных диаминов каркасного строения;
- создание эффективных способов расщепления рацемических вицинальных диаминов и получение ряда энантиомерно чистых 1,2-диаминов;
- модификация каркасных 1,2-диаминов для создания лигандов схожей природы;
- оценка каталитической активности комплексов переходных металлов, содержащих диаминовые лиганды, в модельных реакциях.

**Научная новизна.** Для стерически затрудненных каркасных 1,2-диаминов найдены пути их получения с определенной диастереоселективностью из доступных прекурсоров. Получены

энантимерно чистые вицинальные диамины методом расщепления диастереомерных солей. Разработаны новые подходы для оценки энантиомерного состава, основанные на дериватизации вицинальных диаминов при использовании реакций с сероуглеродом и бензилом. Проведена структурная модификация энантимерно обогащенных каркасных 1,2-диаминов, и осуществлена оценка каталитической активности комплексов на основе полученных лигандов в модельных реакциях Анри, Михаэля и эпоксидирования.

**Практическая значимость.** Разработаны воспроизводимые и масштабируемые методы синтеза вицинальных диаминов каркасного строения, а также способы разделения рацемических 1,2-диаминов на индивидуальные энантиомеры. Некоторые из полученных азотсодержащих соединений проявили активность против вируса гриппа А (H1N1), вируса осповакцины, а также противоопухолевую активность.

**Личный вклад автора.** Автором работы проведен поиск и анализ литературных данных по теме исследования, выполнены экспериментальные исследования, осуществлена интерпретация спектральных и физических характеристик полученных соединений, выполнены квантово-механические расчеты. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертации.

**На защиту выносятся следующие положения:**

- методы получения адамантилзамещенных 1,2-диаминоалканов, а также соединений с вицинально расположенными  $\text{NH}_2$ -группами непосредственно в каркасе;
- методы разделения рацемических вицинальных диаминов каркасного строения на индивидуальные энантиомеры;
- методы анализа энантиомерного состава нерацемических вицинальных диаминов каркасного строения, в том числе с предварительной дериватизацией;
- синтез лигандов на основе диаминов каркасного строения, и оценка их каталитической активности в модельных реакциях Анри, Михаэля и эпоксидирования.

**Апробация работы и публикации.** Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus; а также в 2 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: WSOC 2019 «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2019); XXXII Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2022).

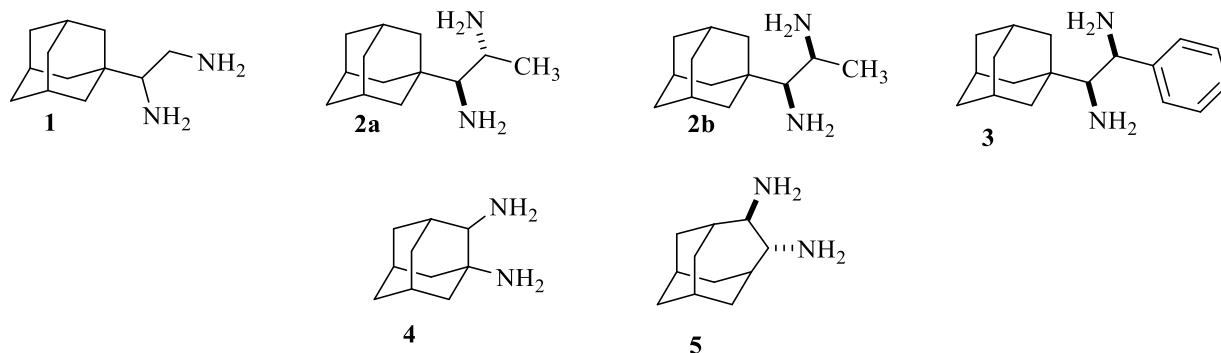
**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 17 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 256 наименований.

*Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90272).*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

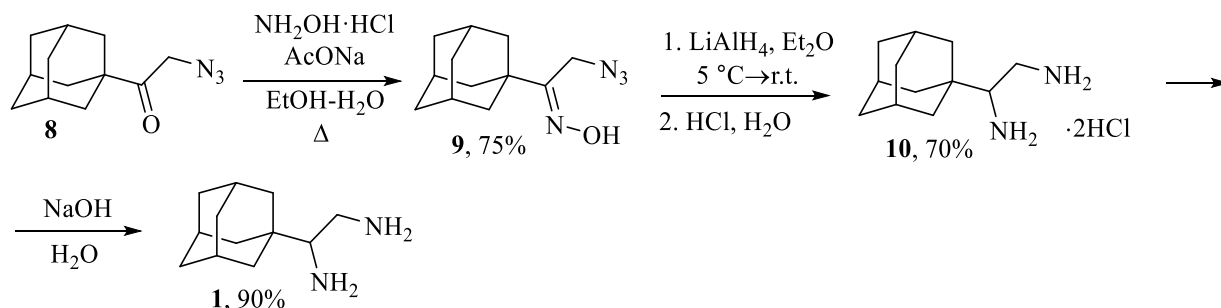
### 1. Получение вицинальных диаминов каркасного строения

В качестве объектов исследования выбраны адамантилзамещенные 1,2-диаминоалканы: (1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминоэтан (**1**), *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропан (**2a**), *трео*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропан (**2b**), *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтан (**3**)), а также соединения с NH<sub>2</sub>-группами, расположенными непосредственно в каркасе молекулы (1,2-диаминоадамантан (**4**), *транс*-4,5-диаминогемоадамантан (**5**)).<sup>1</sup>



#### 1.1. Синтез 1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминоэтана

Нами был выбран путь синтеза диамина **1** из метиладамантилкетона, из которого в две стадии был получен азидокетон **8**. В реакции **8** с солянокислым гидроксиламином в присутствии ацетата натрия синтезирован оксим 1-(адамантан-1-ил)-2-азидоэтан-1-она (**9**) в виде единственного (*Z*)-изомера.

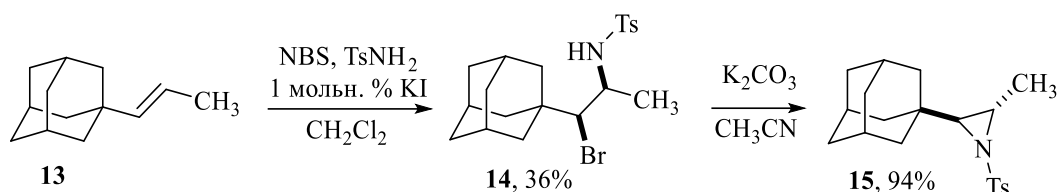


Восстановление **9** проводили с помощью алюмогидрида лития. Вицинальный диамин выделяли и хранили в виде соли **10**. Для последующих превращений соль **10** переводили в основание **1** перед непосредственным использованием.

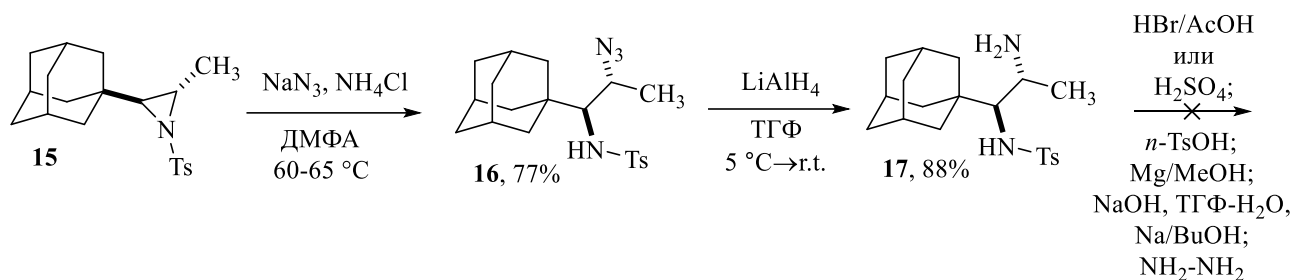
#### 1.2. Синтез *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана

Для синтеза *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2a**) в качестве исходного соединения использовали *транс*-1-(адамантан-1-ил)пропен-1 (**13**). При взаимодействии **13** со смесью NBS-TsNH<sub>2</sub> в присутствии иодида калия был выделен *N*-(1-(адамантан-1-ил)-1-бромпропан-2-ил)-4-метилбензолсульфамид (**14**) в виде единственного *син*-диастереомера. Циклизацию полученного **14** в 2-(адамантан-1-ил)-3-метил-1-*n*-тозилазирин (**15**) проводили в присутствии поташа.

<sup>1</sup> Нумерация соединений в тексте автореферата соответствует их нумерации в диссертационной работе.

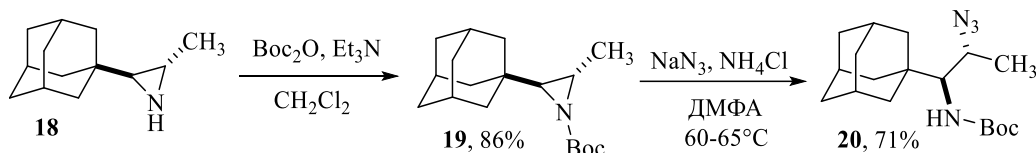


Далее *N*-замещенный *транс*-азиридин **15** раскрывали азидом натрия в присутствии хлорида аммония. Реакция протекает региоселективно с образованием только одного *анти*-изомера **16**.

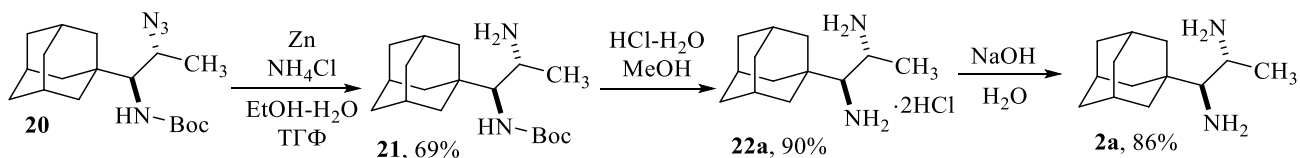


Восстановление азидогруппы в *анти*-сульфамиде **16** проводили алюмогидридом лития в среде ТГФ. Подобрать подходящих условий для удаления Ts-группы так и не удалось.

*транс*-2-(Адамантан-1-ил)-3-метилазиридин (**18**) использовали для разработки нового пути синтеза *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2а**). Для него была проведена реакция с ди-*трет*-бутилдикарбонатом ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) в присутствии триэтиламина. *трет*-Бутил-2-(адамантан-1-ил)-3-метилазиридин-1-карбоксилат (**19**) раскрывали азидом натрия в присутствии хлорида аммония с образованием *трет*-бутил-(1-(адамантан-1-ил)-2-азидопропил)карбамата (**20**).

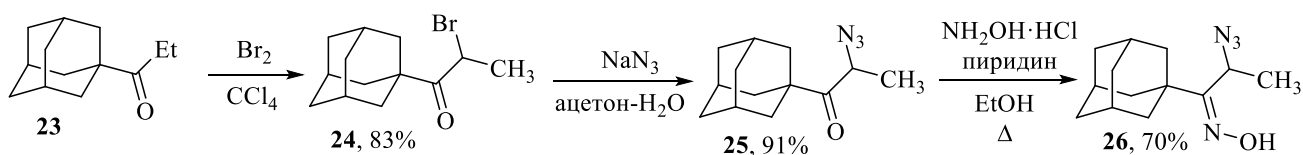


Восстановление азидогруппы в **20** проводили под действием  $\text{Zn-NH}_4\text{Cl}$  в смеси этанол-вода-ТГФ. Удаление Boc-защиты в аминуреетане **21** проводили конц. соляной кислотой в метаноле с получением соли *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана (**22а**).

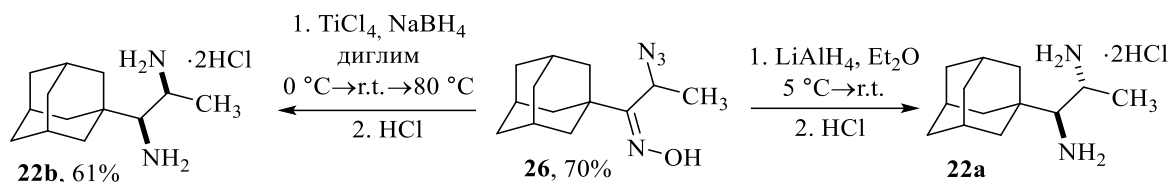


### 1.3. Синтез *трео*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана

Для синтеза *трео*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана в качестве исходного соединения рассматривался 1-(адамантан-1-ил)пропан-1-он (**23**), из которого в три стадии получали азидоксим **26**.



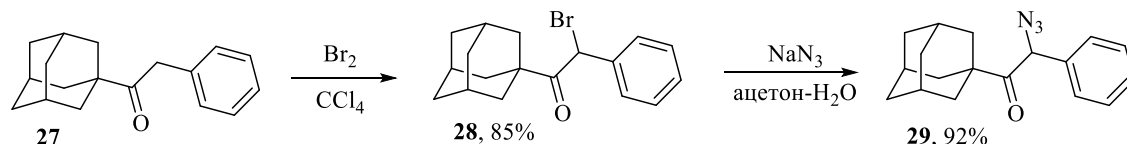
При восстановлении **26** алюмогидридом лития в диэтиловом эфире была выделена соль диамина, для которой спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  оказались идентичными спектрам полученной ранее соли *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана (**22a**).



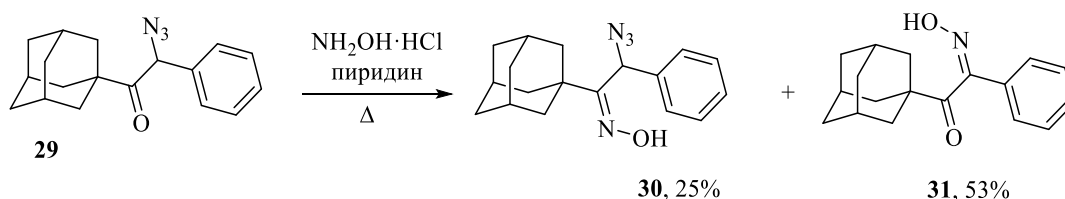
При использовании для восстановления боргидрида натрия в присутствии четыреххлористого титана в диглиме выделена соль **22b**. Полученные спектральные данные позволили утверждать о получении соли *трео*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана (**22b**).

#### 1.4. Синтез *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана

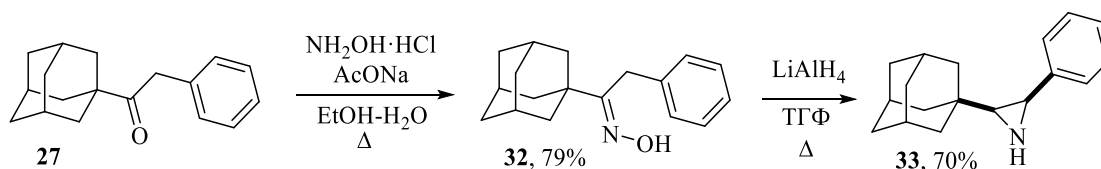
Так как ранее были описаны успешные способы получения вицинальных диаминов **1** и **2b** через соответствующие азидоксимы **9** и **26**, мы решили пойти по этому же пути. Для этого кетон **27** бромировали и проводили реакцию замещения атома галогена в **28** на азидогруппу.



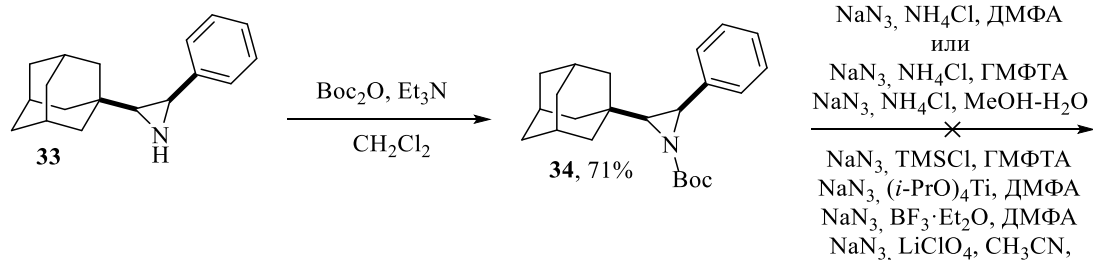
Попытки получить оксим **30** из азидокетона **29** в классических условиях ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ - $\text{AcONa}$  в водном этаноле) оказались безуспешными: нами был выделен исходный **29**. В связи с этим реакцию проводили в кипящем пиридине, при этом наблюдалось образование смеси двух оксимов **30** и **31**, которые разделяли колоночной хроматографией.



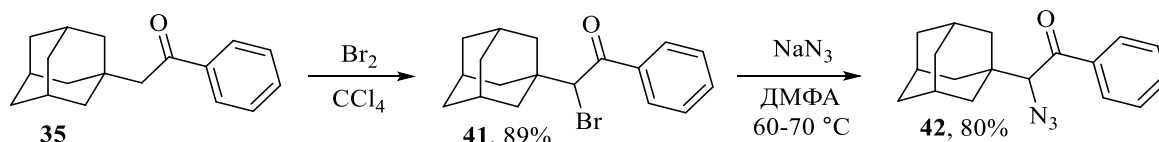
В связи с низким выходом необходимого азидоксима **30** по описанному выше пути был опробован другой метод получения целевого диамина **3**. Оксим **32** в реакции с алюмогидридом лития давал *цис*-2-(адамантан-1-ил)-3-фенилазиридин (**32**).



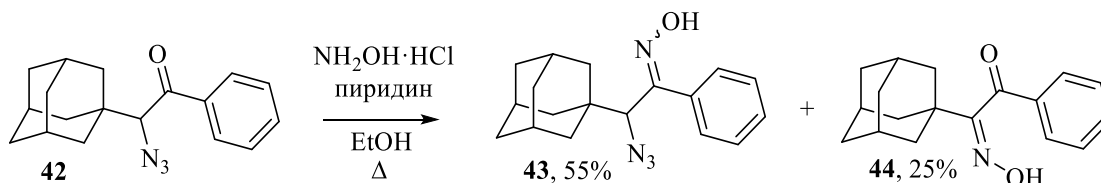
На основе **33** получен *трет*-бутил-2-(адамантан-1-ил)-3-фенилазиридин-1-карбоксилат (**34**). Попытки раскрыть азиридин **33** оказались неудачными: во всех случаях было выделено исходное соединение **34**.



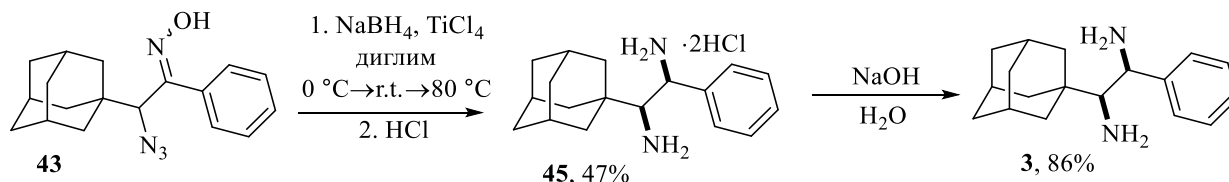
В качестве альтернативы как прекурсор в синтезе *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана (**3**) был выбран 2-(адамантан-1-ил)-1-фенилэтан-1-он (**35**), из которого был получен  $\alpha$ -азидокетон **42**.



При кипячении азидокетона **42** в этаноле с солянокислым гидроксиламином в присутствии пиридина происходило образование смеси оксимов: (*Z/E*)-2-(адамантан-1-ил)-2-азидо-1-фенилэтан-1-он оксима (**43**) и (*Z*)-2-(адамантан-1-ил)-2-(гидроксиимино)-1-фенилэтан-1-она (**44**). В данном случае основным продуктом оказался необходимый азидоксим **43**.



Для синтеза *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана (**3**) восстановление азидоксима **43** было проведено  $\text{NaBH}_4\text{-TiCl}_4$  в диглиме.

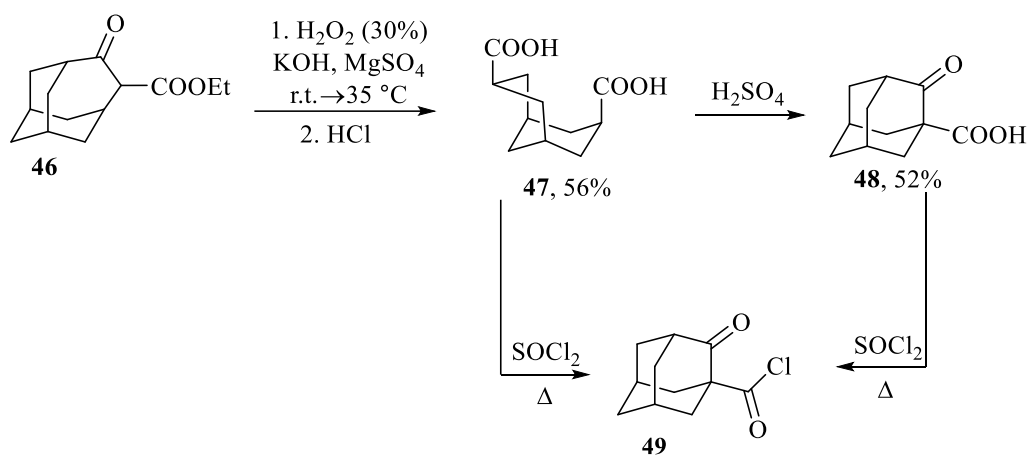


### 1.5. Синтез 1,2-диаминоадамантана

1,2-Диаминоадамантан (**4**) и 4,5-диаминогомоадамантан (**5**) могут быть получены из этил-5-оксогомоадамантан-4-карбоксилата (**46**).

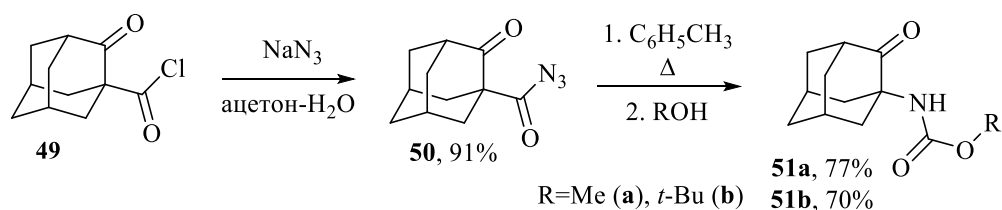
Для получения адамантанового каркаса из гомоадамантанового последний необходимо предварительно раскрыть до бицикло[3.3.1]нонановой системы. Для этого кетоэфир **46** вводили в реакцию пероксидного расщепления в присутствии щелочи, при этом была выделена *эндо,эндо*-бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновая кислота (**47**).



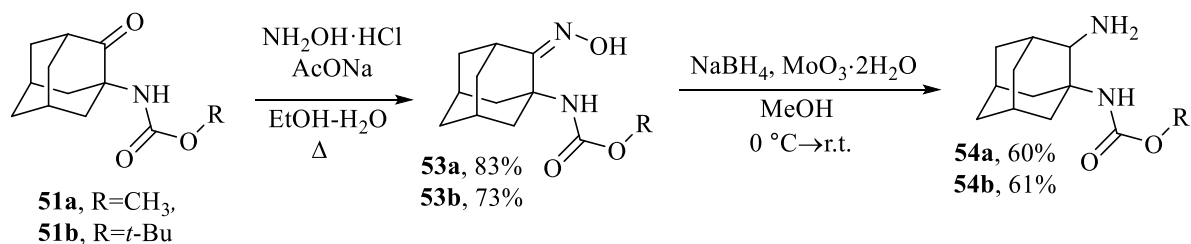


Необходимый для дальнейших реакций 2-оксоадамantan-1-карбонилхлорид (**49**) был синтезирован как из кетокислоты **48**, так и напрямую из дикарбоновой кислоты **47** при кипячении в хлористом тиониле.

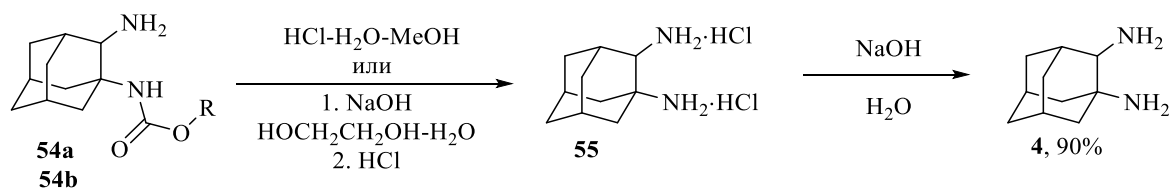
Из хлорангидрида **49** реакцией с азидом натрия в водном ацетоне получали 2-оксоадамantan-1-карбонилазид (**50**), нагревание которого в толуоле и дальнейшее взаимодействие с метиловым или *трет*-бутиловым спиртом приводило к метил- или *трет*-бутил-(2-оксоадамantan-1-ил)карбаматам (**51a** и **51b**).



Полученные карбаматы (**51a** и **51b**) превращали в соответствующие оксимы (**53a** и **53b**). Для восстановления гидроксимино-группы в **53a** и **53b** использовали боргидрид натрия в присутствии дигидрата оксида молибдена(VI).

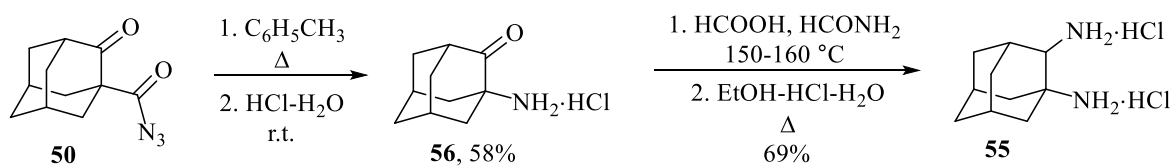


Удаление защитной группы в *трет*-бутил-(2-аминоадамantan-1-ил)карбамате (**54b**) осуществляли с помощью конц. соляной кислоты в метаноле. Для получения 1,2-диаминоадамantана из метил-(2-аминоадамantan-1-ил)карбамата (**54a**) потребовалось его нагревание в смеси этиленгликоль-вода в присутствии щелочи.



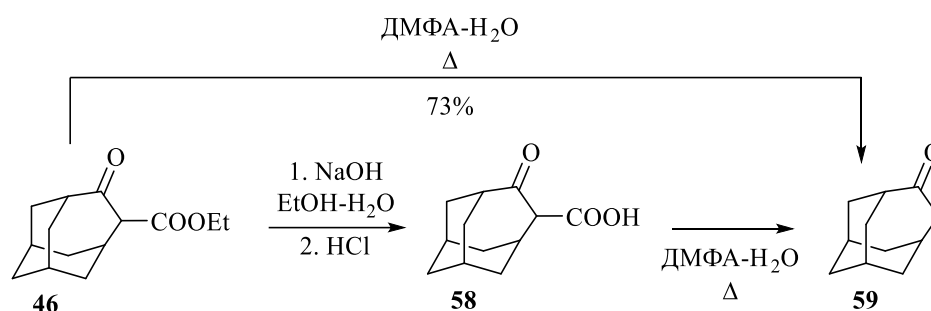
Был исследован и альтернативный путь синтеза диамина **4** из 1-аминоадамantan-2-она (**56**). В условиях реакции Лейкарта-Валлаха из аминокетона **56** получали промежуточное *N*-

формильное производное, кислотный гидролиз которого приводил к дигидрохлориду 1,2-диаминоадамантана (**55**).

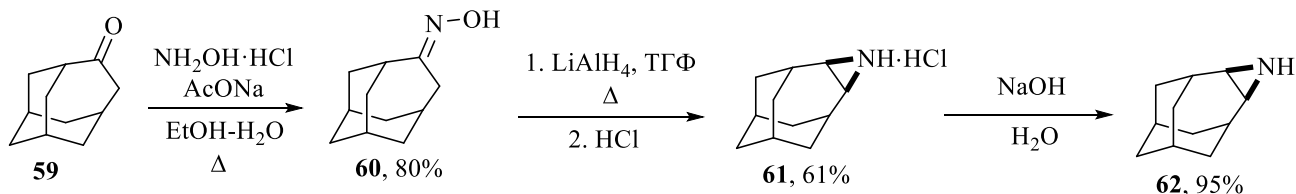


### 1.6. Синтез *транс*-4,5-диаминогomoадамантана

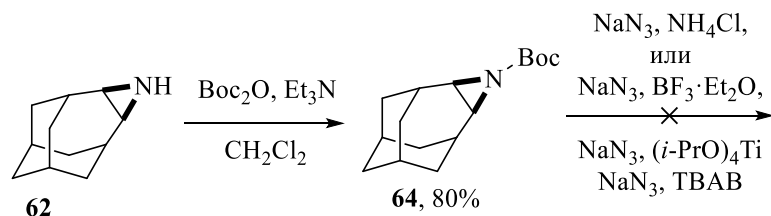
Синтез 4,5-диаминогomoадамантана (**5**) мы начали с получения гомоадамантан-4-она (**59**), который получали из 5-оксогomoадамантан-4-карбоксилата (**46**) двумя способами. Первый включал в себя гидролиз сложноэфирной группы с последующем декарбоксилированием кетокислоты **58**. По второму кетозфир **46** нагревали в водном ДМФА с образованием гомоадамантан-4-она (**59**).



Далее получали 5-азатетрацикло[5.3.1.1<sup>3,9</sup>.0<sup>4,6</sup>]додекан (**62**). Синтез азиридина **62** проводили из оксима **60** действием алюмогидрида лития.

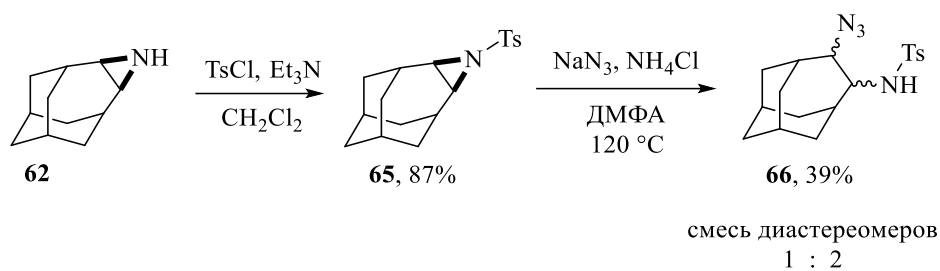


Нами были получены *N*-замещенные азиридины, содержащие электроноакцепторные заместители, которые способствовали бы раскрытию цикла. Так, из азиридина **62** под действием ди-*трет*-бутилдикарбоната получен **64**.



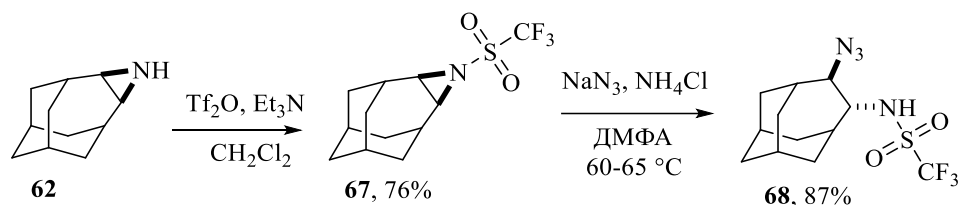
Азиридин **64** был исследован в реакциях раскрытия азиридинового цикла азидом натрия, но во всех реакциях было выделено исходное соединение **64**.

Поэтому из азиридина **62** реакцией с тозилхлоридом синтезирован азиридин **65**, содержащий более электроноакцепторную группу при атоме азота.

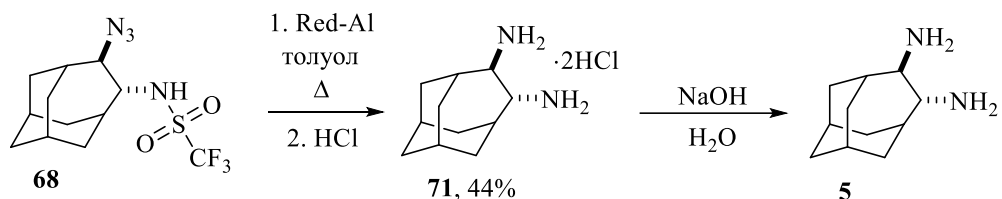


Раскрытие азиридинового цикла в **65** проводили азидом натрия в присутствии хлорида аммония с получением **66**, которое образуется в виде смеси диастереомеров (*цис*-/*транс*- = 1:2).

В качестве альтернативы был получен азиридин **67**, содержащий трифторметилсульфонильную группу. Для раскрытия азиридинового цикла в **67** использовали систему  $\text{NaN}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$ , и реакция протекала с образованием единственного *транс*-диастереомера **68**.



Из соединения **68** в реакции с Red-Al был получен целевой диамин, который выделяли в виде соли **71**.



## 2. Разделение вицинальных диаминов на энантимеры

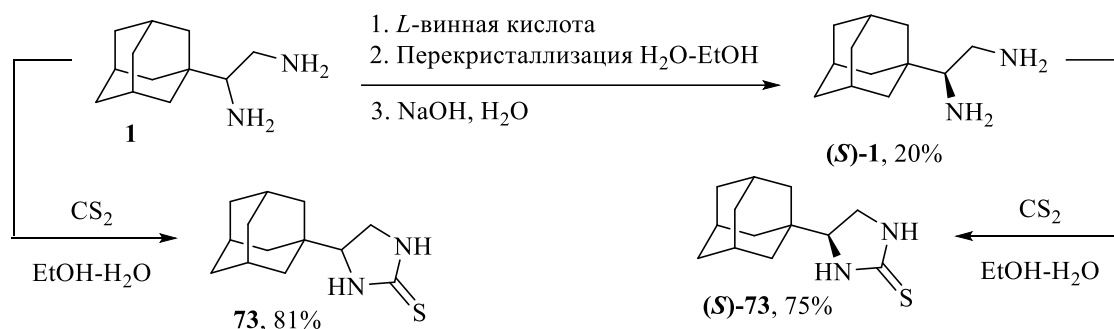
Разделение рацемических вицинальных диаминов **1-5** на оптические антиподы проводили через диастереомерные соли, образующиеся в реакции с расщепляющим реагентом. Далее подбирали условия разделения путем кристаллизации. Для контроля чистоты разделяемых диастереомеров использовали постоянство угла удельного вращения при дальнейших кристаллизациях. Разложением диастереомерных солей получали необходимые энантимеры. Для подтверждения разделения проводили анализ с помощью ВЭЖХ с предварительной дериватизацией исследуемого диамина и на последнем этапе определяли абсолютную конфигурацию.

### 2.1. Разделение (*RS*)-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминоэтана

Для разделения 1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминоэтана (**1**) на энантимеры в качестве расщепляющих реагентов применяли *D*-камфорсульфовую, (*2R,3R*)-добензоилвинную и *L*-винную кислоты.

Успешный результат был получен при использовании *L*-винной кислоты: проведена трехкратная кристаллизация тартрата из смеси вода-этанол в соотношении 1:2 (24 ч, 5 °C) до

постоянного угла оптического вращения ( $[\alpha]_D^{25} = +25.2^\circ$ ). Далее полученную соль переводили в свободное основание ( $[\alpha]_D^{25} = +11.0^\circ$ ).



Энантиомерная чистота **(S)-1** определялась с помощью ОФ ВЭЖХ. Поскольку анализ непосредственно диаминов не представлялся возможным, нами проводилась их предварительная дериватизация. Для этого была проведена реакция диамина **1** с сероуглеродом. Для имидазолидин-2-тиона **(S)-73**, полученного из **(S)-1**, определено значение *ee*, которое составило 96%.

Методом РСА удалось однозначно установить его абсолютную конфигурацию (*(S)*-) (параметр Флэка  $\chi = 0.00(2)$ ) (рис. 1), которая соответствует конфигурации исходного диамина **(S)-1**.

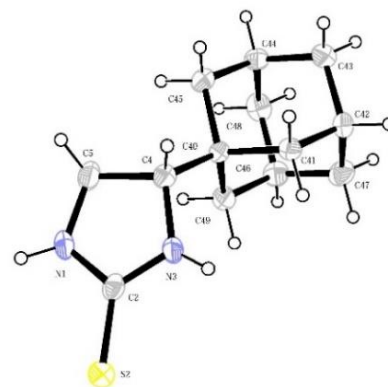
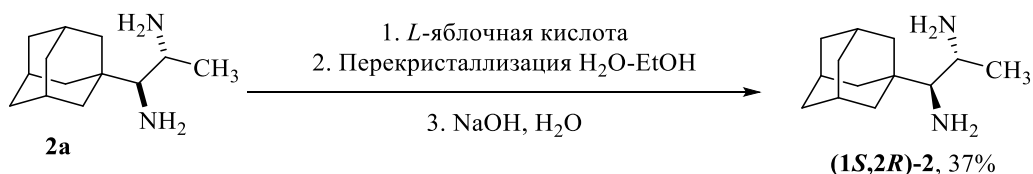


Рис. 1. Молекулярная структура **(S)-73** (CCDC 1969827)

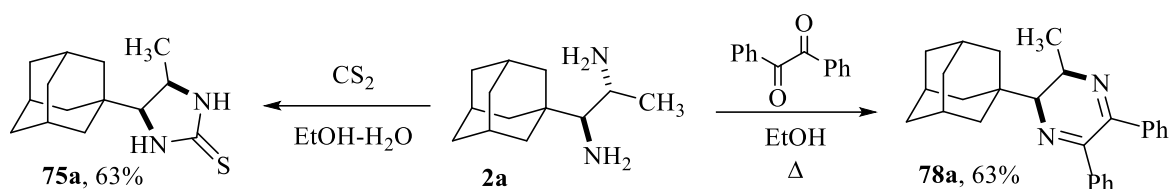
## 2.2. Разделение *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана

Для разделения *эритро*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2a**) на индивидуальные энантиомеры в качестве кислот исследовались *L*-винная, (*R*)-миндальная и *L*-яблочная кислоты. Карбоновые кислоты использовались в двукратном избытке относительно исходного *эритро*-диамина **2a**.

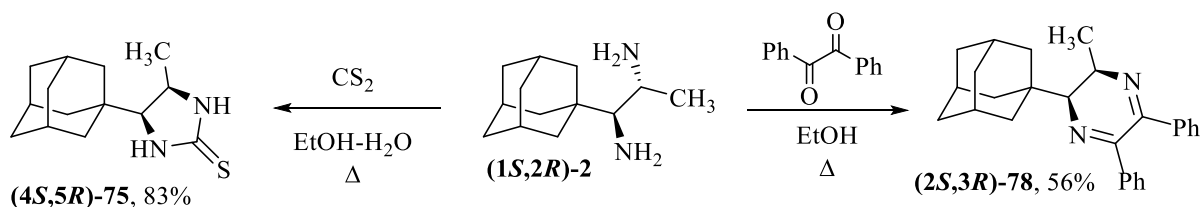
С помощью *L*-яблочной кислоты путем однократной кристаллизации полученной соли из смеси вода-этанол в соотношении 1:1 (24 ч, 5 °C) было достигнуто разделение ( $[\alpha]_D^{25} = -1.9^\circ$ ). Полученную соль переводили в свободное основание **(1S,2R)-2** ( $[\alpha]_D^{25} = +13.2^\circ$ ).



На основе рацемического *эритро*-диамина **2a** был синтезирован 4-(адамантан-1-ил)-5-метилимидазолидин-2-тион (**75a**) для ВЭЖХ-анализа, но для него не удалось подобрать условия анализа энантиомерного состава на ОФ ВЭЖХ.



Нами был рассмотрен другой путь дериватизации *эритро*-диамина **2a**. В реакции рацемического *эритро*-диамина **2a** с бенzilом был получен 2-(адамantan-1-ил)-3-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидропиразин (**78a**), для которого подобраны условия анализа на НФ ВЭЖХ.



Для (2*S*,3*R*)-2,3-дигидропиразина (**2S,3R**)-**78**, полученного из энантиомерно обогащенного (1*S*,2*R*)-**2**, определена величина *ee*, которая составила 94%.

Для определения абсолютной конфигурации энантиомерно обогащенного (1*S*,2*R*)-**2** воспользовались методом PCA. Однозначно установлена абсолютная конфигурация (рис. 2), которая соответствует (1*S*,2*R*)-конфигурации исходного (1*S*,2*R*)-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминопропана ((1*S*,2*R*)-**2**).

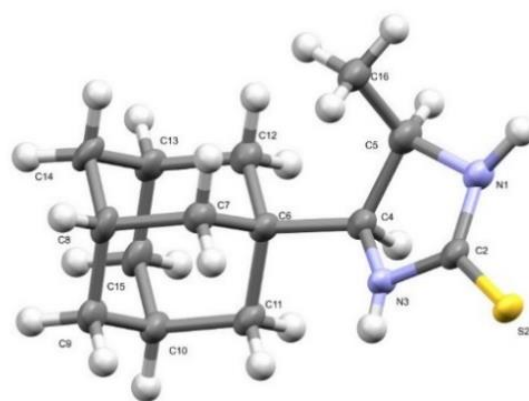
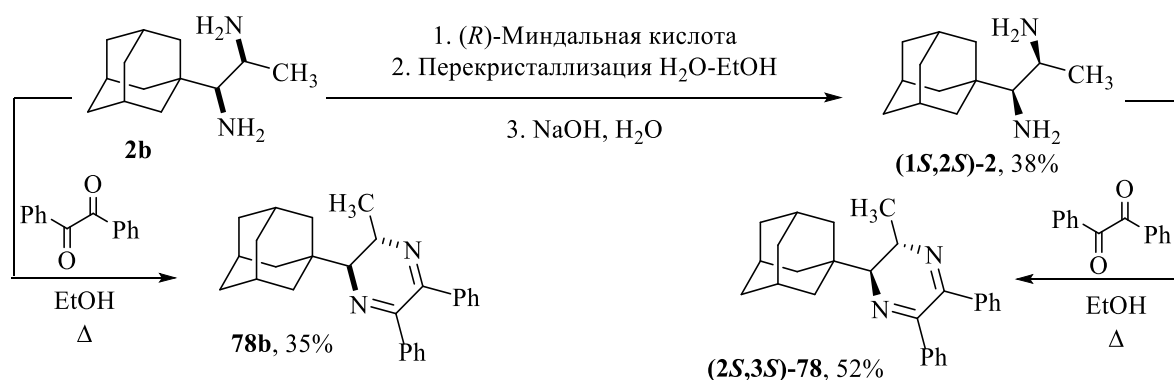


Рис. 2. Молекулярная структура (4*S*,5*R*)-**75** (CCDC 2164846)

### 2.3. Разделение *трео*-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминопропана

Для разделения *трео*-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2**) на оптические антиподы в качестве кислотных реагентов были рассмотрены *L*-винная, (*R*)-миндальная и *L*-яблочная кислоты. Карбоновые кислоты использовались в двукратном избытке относительно исходного *трео*-диамина **2b**. В присутствии (*R*)-миндальной кислоты была получена соль, после трехкратной кристаллизации которой из смеси вода-этанол (24 ч, 5 °C) было достигнуто разделение ( $[\alpha]_D^{25} = -70.9^\circ$ ).



Угол оптического вращения для диамина (**1S,2S**)-**2** оказался равен  $[\alpha]_D^{25} = +3.0$ .

В реакции рацемического *трео*-диамина **2** с бензилом был получен 2,3-дигидропиразин **78b**. С помощью НФ ВЭЖХ были подобраны условия для анализа энантиомерного состава. Для полученного после разделения диамина (**1S,2S**)-**2** также была проведена реакция с бензилом. Полученный 2,3-дигидропиразин (**2S,3S**)-**78** очищали колоночной хроматографией и анализировали с помощью НФ ВЭЖХ, величина *ee* составила 98%.

Попытки вырастить кристалл для PCA полученной из (**1S,2S**)-**2** циклической тиомочевинны показали, что в процессе дериватизации происходила частичная рацемизация, поэтому абсолютная конфигурация предложена на основе квантово-механических расчетов угла оптического вращения. Оптимизацию геометрии молекулы (**2S,3S**)-**78** производили методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-31G<sup>+</sup>(d). Расчет углов оптического вращения производили методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-31G<sup>+</sup>(d) с учетом сольватационных эффектов хлороформа (модель IEFPCM) для шести длин волн.

Таблица 1

Значения удельных углов оптического вращения для (**2S,3S**)-**78**

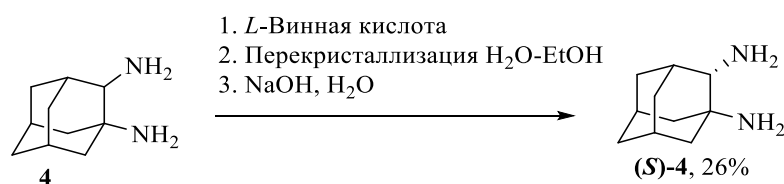
Длина волны, $\lambda$ , нм	365	405	436	546	589	633
Расчетные данные $[\alpha]_D^{25}$	-265.81	3709.47	1495.80	361.42	253.16	186.71
Экспериментальные данные $[\alpha]_D^{25}$	-10.44	332.89	275.83	244.45	238.90	230.19

На основе полученных результатов структуре (**2S,3S**)-**78** была приписана (**2S,3S**)-конфигурация, которая соответствует (**1S,2S**)-конфигурации исходного диамина (**1S,2S**)-**2**.

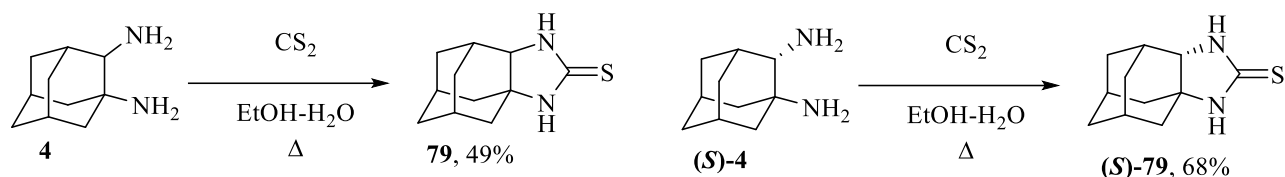
#### 2.4. Разделение 1,2-диаминоадамантиана

Для разделения рацемического 1,2-диаминоадамантиана (**4**) на энантиомеры использовали в качестве расщепляющих реагентов *L*-винную, *L*-яблочную и (*R*)-миндальную кислоты. Для диастереомерных солей, полученных из соответствующих кислот и 1,2-диаминоадамантиана (**4**) в соотношении 2:1, не удалось подобрать условий для кристаллизации.

При использовании одного эквивалента *L*-винной кислоты разделение прошло успешно: достаточно провести однократную кристаллизацию соответствующей соли из смеси вода-этанол (2:1) ( $[\alpha]_D^{25} = +30.8^\circ$ ). Выход энантиомерно обогащенного 1,2-диаминоадамантиана ((*S*)-**4**) ( $[\alpha]_D^{25} = +25.5^\circ$ ) составил 26%.



Для рацемического имидазолидин-2-тиона **79**, полученного в реакции диаминa **4** с сероуглеродом, отработана методика анализа энантиомерного состава с использованием ОФ ВЭЖХ.



Для имидазолидин-2-тиона (**S**)-**79**, полученного из диаминa (**S**)-**4**, определено значение *ee*, которое составило 96%.

Абсолютная конфигурация имидазолидин-2-тиона (**S**)-**79** предложена на основе квантово-механических расчетов угла оптического вращения. Оптимизацию геометрии молекулы производили методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-31G<sup>+</sup>(d). Расчет углов оптического вращения производили методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-311G<sup>++</sup>(2d,2p) с учетом сольватационных эффектов хлороформа в модели IEFPCM для шести длин волн. Все расчеты проводили с использованием программного пакета GAUSSIAN 2009.

Таблица 2

Значения удельных углов оптического вращения для (**S**)-**79**

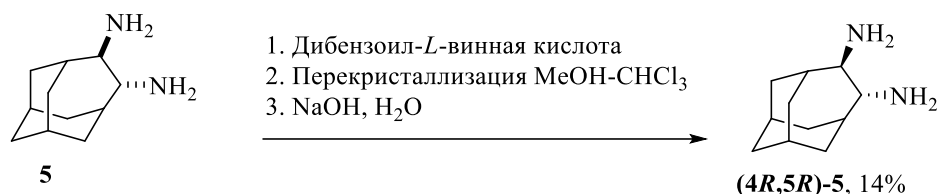
Длина волны, λ, нм	365	405	436	546	589	633
Расчетные данные $[\alpha]_D^{25}$	-169.93	-183.45	-163.45	-100.66	-84.75	-72.20
Экспериментальные данные $[\alpha]_D^{25}$	-24.51	-81.91	-80.84	-56.20	-47.90	-41.26

На основе полученных результатов исследуемой структуре (**S**)-**79** была приписана (**S**)-конфигурация, которая соответствует (**S**)-конфигурации исходного (**S**)-1,2-диаминоадамантана ((**S**)-**4**).

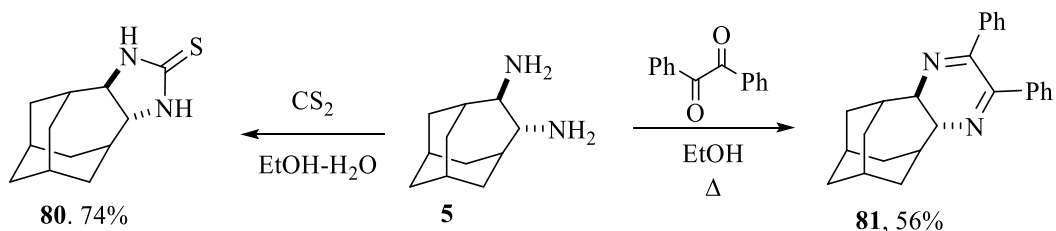
## 2.5. Разделение *транс*-4,5-диаминогоадамантана

Для разделения рацемического 4,5-диаминогоадамантана (**5**) на энантиомеры использовали в качестве расщепляющих реагентов *L*-винную, *L*-яблочную, (*R*)-миндальную и дибензоил-*L*-винную кислоты. Были исследованы диастереомерные соли, полученные из соответствующих кислот и 4,5-диаминогоадамантана (**5**) в соотношении как 2:1, так и 1:1.

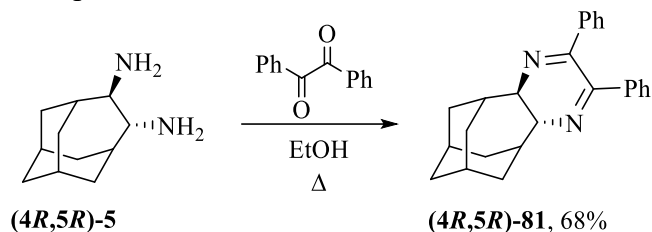
Успешное разделение удалось провести при использовании двух эквивалентов дибензоил-*L*-винной кислоты: проводили трехкратную кристаллизацию из смеси метанол-хлороформ при 5 °С ( $[\alpha]_D^{25} = +14.1^\circ$ ). Выход энантиомерно обогащенного 4,5-диаминогоадамантана ((**4R,5R**)-**5**) ( $[\alpha]_D^{25} = +13.1^\circ$ ) составил 14%.



Предварительную дериватизацию диамина **5** проводили бензилом и сероуглеродом. Для соединения **80** не удалось подобрать условия для анализа энантиомерного состава. Для рацемического 2,3-дигидропиразина **81** отработана методика анализа с использованием НФ ВЭЖХ.



Для (4*R*,5*R*)-2,3-дигидропиразина (**4*R*,5*R*)-81**, полученного из диамина (**4*R*,5*R*)-5**, определена величина *ee*, которая составила 95%.



Абсолютная конфигурация (**4*R*,5*R*)-5** предложена на основе квантово-механических расчетов угла оптического вращения. Оптимизацию геометрии молекулы производили методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-31G<sup>+</sup>(d). Расчет углов оптического вращения производили методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-31G<sup>+</sup>(d) с учетом сольватационных эффектов хлористого метилена (модель IEFPCM) для шести длин волн.

Таблица 3

Значения удельных углов оптического вращения для (**4*R*,5*R*)-5**

Длина волны, λ, нм	365	405	436	546	589	633
Расчетные данные $[\alpha]_D^{25}$	361.01	251.34	198.78	104.99	86.17	72.05
Экспериментальные данные $[\alpha]_D^{25}$	100.10	60.44	36.78	20.98	13.13	8.41

На основе полученных результатов исследуемой структуре (**4*R*,5*R*)-5** была приписана (4*R*,5*R*)-конфигурация.

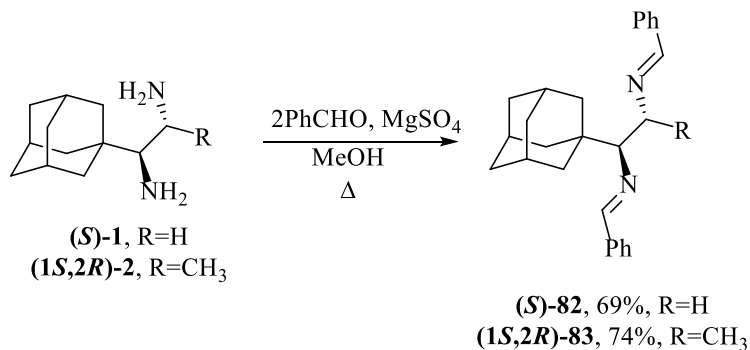
### 3. Синтез лигандов на основе каркасных 1,2-диаминов

Объемистые заместители при атомах азота в лигандах на основе вицинальных диаминов оказывают существенное влияние на энантиоселективность процесса. Зачастую увеличение выхода продукта и его энантиомерного избытка достигалось путем введения больших по

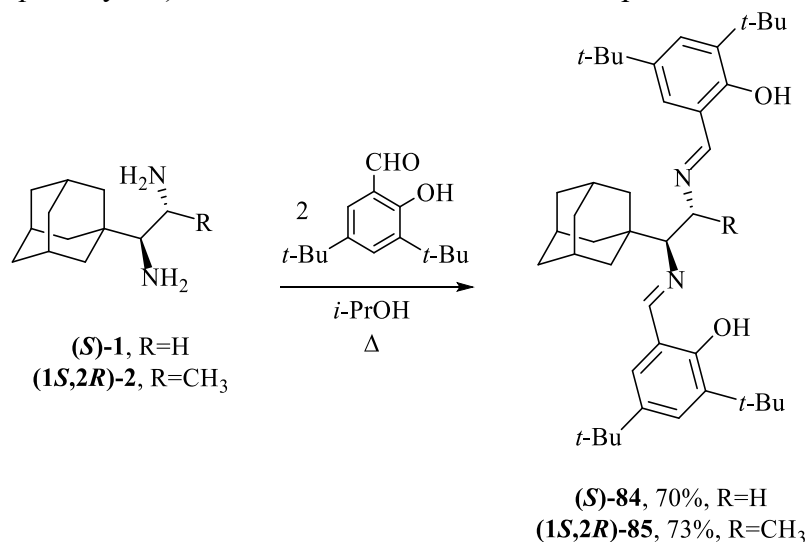


размеру ароматических заместителей по атомам азота. В связи с этим мы акцентировали внимание на дииминовых, саленовых и *N,N'*-дибензилзамещенных лигандах.

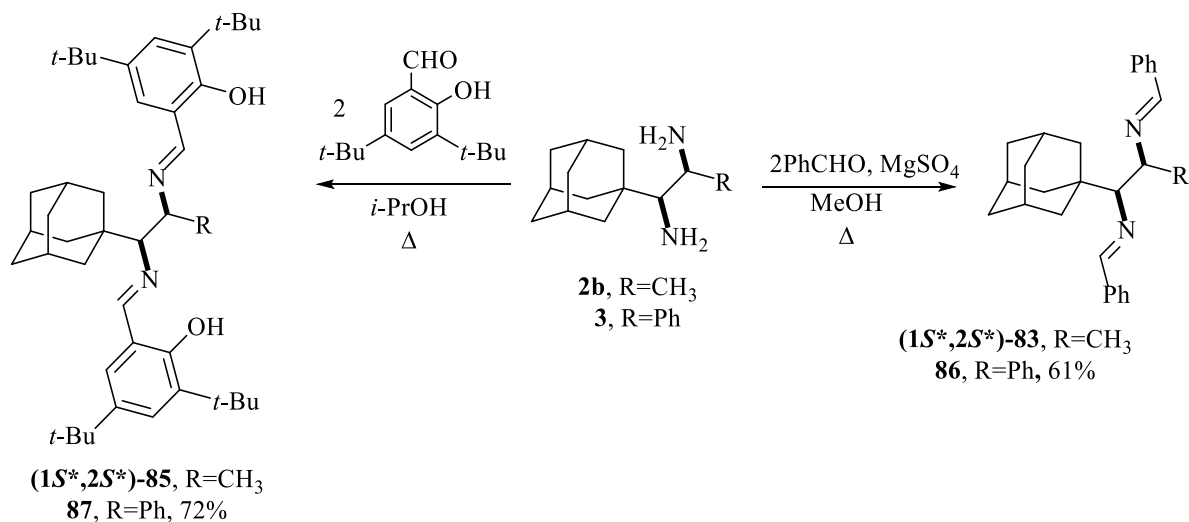
Дииминовые лиганды (*S*)-**82** и (*1S,2R*)-**83** получены взаимодействием вицинальных диаминов (*S*)-**1** и (*1S,2R*)-**2** с бензальдегидом.



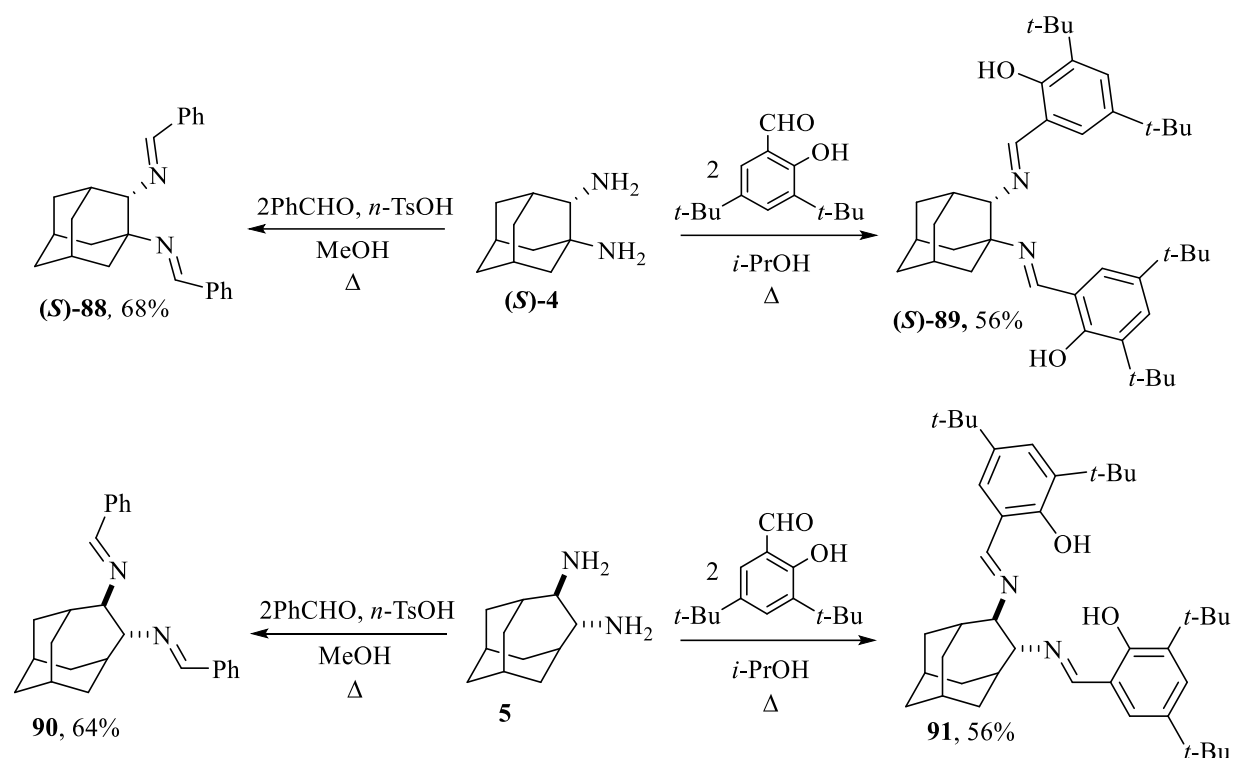
Для получения лигандов саленового типа была проведена реакция диаминов (*S*)-**1** и (*1S,2R*)-**2** с 3,5-ди(*трет*-бутил)салициловым альдегидом в изопропанол.



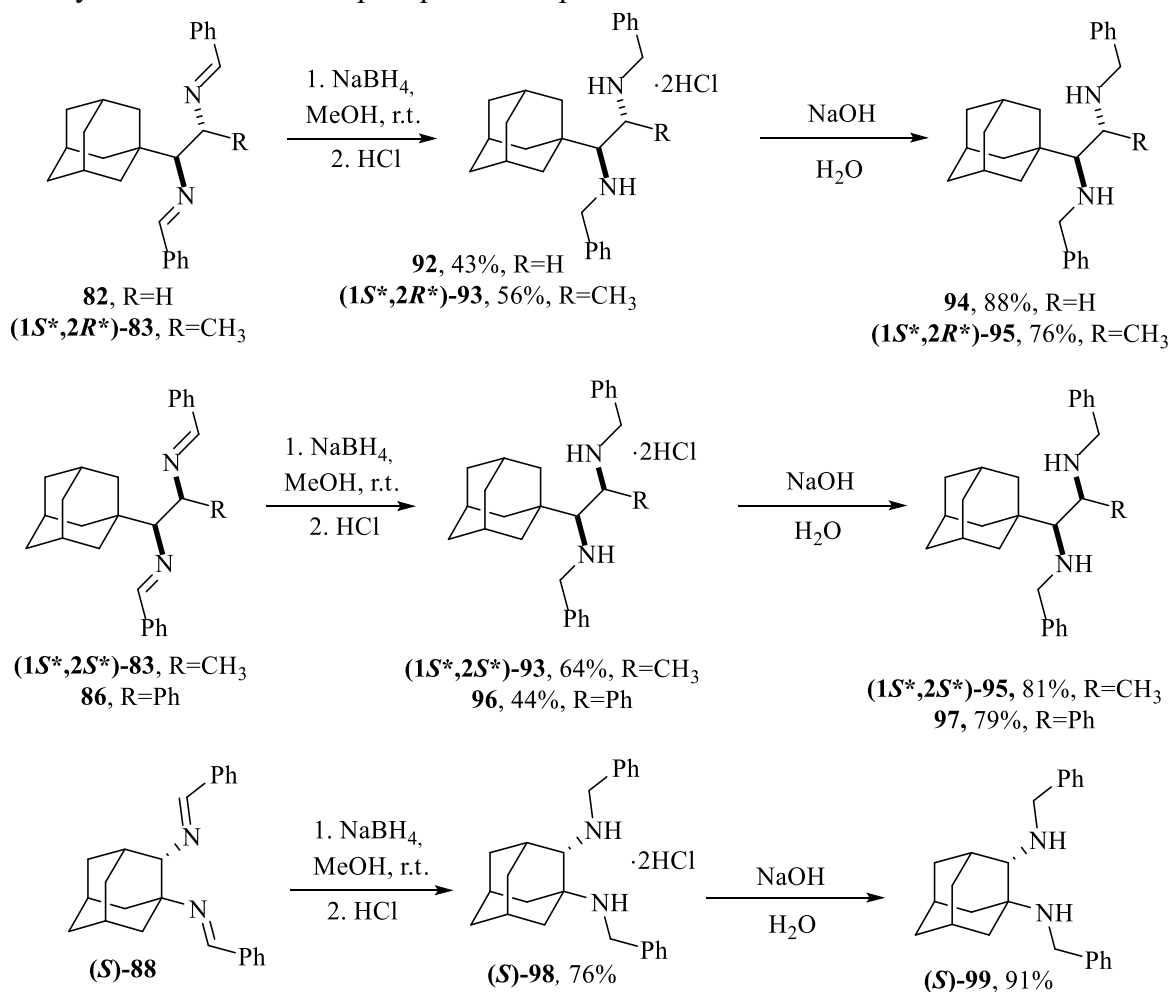
Так как нерацемический *трео*-1-(адамантан-1-ил)-1,2-диаминопропан (**2b**) склонен к рацемизации, а для *трео*-1-(адамантан-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана (**3**) не удалось провести разделение через диастереомерные соли, для оценки каталитической активности мы синтезировали лиганды из рацемических диаминов **2b** и **3** реакцией с ароматическими альдегидами.

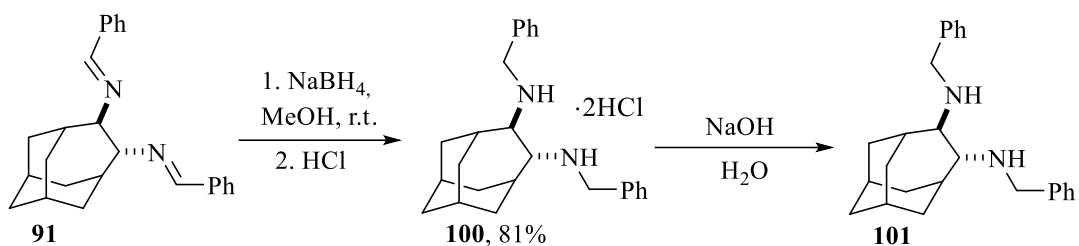


На основе (*S*)-1,2-диаминоадамантана ((*S*)-**4**) и рацемического *транс*-4,5-диаминогемоадамантана (**5**) были получены лиганды дииминового и саленового типа.



*N,N'*-Дибензилзамещенные вицинальные диамины были получены восстановлением соответствующих диимinov боргидридом натрия.





#### 4. Оценка каталитической активности комплексов металлов с лигандами на основе нерацемических вицинальных диаминов

##### 4.1. Асимметрическая реакция Анри

Полученные лиганды были исследованы в качестве хиральных индукторов в реакции Анри. Реакцию проводили в изопропанол в присутствии 5 мольн. % гидрата ацетата меди(II), 5 мольн. % лиганда и 5 мольн. % диизопропилэтиламина.

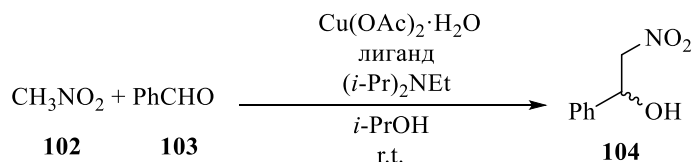


Таблица 4

Реакция Анри в присутствии хиральных лигандов на основе каркасных 1,2-диаминов

n	Лиганд	Выход 104, %	Конфигурация 104	ee, %
1	(S)-1	45	—	0
2	(S)-82	38	—	0
3	(1S,2R)-2	61	(S)	28
4	(1S,2R)-83	37	(R)	52
5	(1S,2R)-95	45	—	0
6	(S)-4	40	(S)	34
7	(S)-88	66	(R)	64

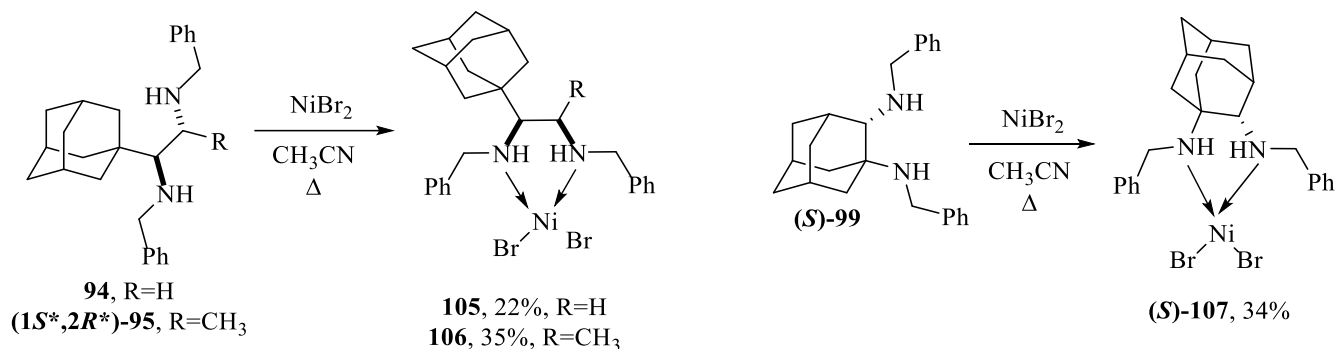
При использовании (1S,2R)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1,2-диамина ((1S,2R)-2) и (S)-1,2-диаминоадамантана ((S)-4) происходило обогащение реакционной смеси (S)-изомером, тем временем дииминовые лиганды (1S,2R)-83 и (S)-88 способствовали образованию в основном (R)-изомера. Образование продуктов разной конфигурации при использовании лигандов схожего строения свидетельствует об энантиодивергентном эффекте.

При использовании рацемических лигандов (1S\*,2S\*)-2, 3, 5, (1S\*,2S\*)-83, 86 и 90 реакция Анри протекала с удовлетворительными выходами (43-69%).

##### 4.2. Асимметрическая реакция Михаэля

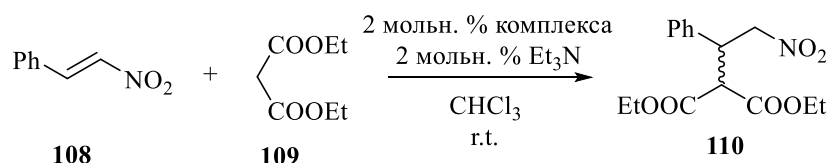
Комплексы на основе вицинальных диаминов и солей никеля(II) являются высокоэффективными катализаторами реакции Михаэля.

Нами были получены комплексы на основе 1-(адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилэтан-1,2-диамина (**94**), 1-(адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилпропан-1,2-диамина ((**1S\***,**2R\***)-**95**) и (*S*)-*N,N'*-дибензил-1,2-диаминоадамантана ((*S*)-**99**) с безводным бромидом никеля(II).



В комплексах **105**, **106** и (*S*)-**107** происходила координация лишь одного каркасного лиганда, что, вероятно, связано с пространственными затруднениями, которые создает адамантовый каркас.

Полученные комплексы исследованы в модельной реакции Михаэля на примере взаимодействия диэтилмалоната (**109**) с β-нитростиролом (**108**). Реакцию проводили в присутствии 2 мольн. % комплекса, а также 2 мольн. % триэтиламина.

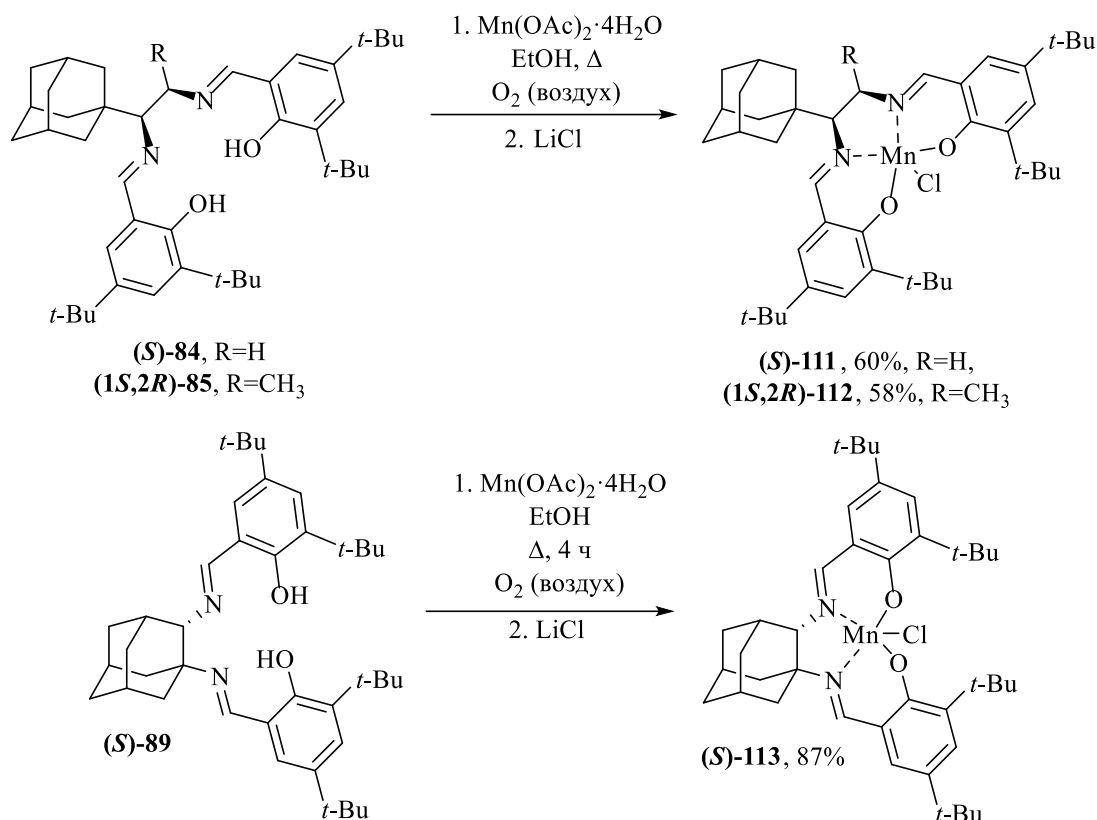


В присутствии комплексов **105** и **106** не обнаружено продукта присоединения **110**. При использовании комплекса на основе (*S*)-1,2-диаминоадамантана (*S*)-**107** наблюдалось незначительное энантиомерное обогащение (*R*)-изомером (*ee* 16%).

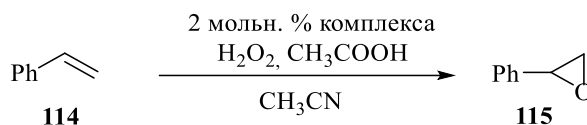
Рацемические лиганды (**1S\***,**2S\***)-**95**, **97** и **101** также были исследованы в модельной реакции Михаэля. Металлокомплексные катализаторы Ni(II) с рацемическими лигандами (**1S\***,**2S\***)-**95**, **97** и **101** получали *in situ*. Комплексы Ni(II) на основе лигандов (**1R\***,**2R\***)-**95** и **97** не проявили каталитической активности. В присутствии комплекса на основе лиганда гомоадамантанового строения **101** был выделен аддукт Михаэля **110**.

### 4.3. Асимметрическое эпоксирирование алкенов

На основе хиральных лигандов саленового типа (*S*)-**84**, (**1S**,**2R**)-**85** и (*S*)-**89** получены комплексы с Mn(III) (*S*)-**111**, (**1S**,**2R**)-**112** и (*S*)-**113**.



В качестве модельной реакции нами было выбрано окисление стирола перекисью водорода. Катализатор использовался в количестве 2 мольн. %.



В присутствии комплексов (*S*)-112 и (*S*)-114 эпоксид **113** был выделен с выходом 35 и 20% соответственно, но без какого-либо энантиомерного обогащения. При использовании комплекса (1*S*,2*R*)-113 не было зафиксировано образование оксирана **113**, что свидетельствует об отсутствии каталитической активности (1*S*,2*R*)-113.

## 5. Исследование биологической активности полученных соединений

Ряд синтезированных соединений прошли испытания на противовирусную активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (ФБУН НИИЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург). Было выявлено несколько перспективных соединений (**10**, **75a** и **65**), проявляющих умеренную противовирусную активность в отношении вируса гриппа А.

Для некоторых соединений был проведен скрининг в отношении вируса осповакцины в культуре клеток Vero (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). В результате было выявлено соединение **73** с умеренной активностью.

Испытания противоопухолевой активности соединений **9** и **20** показали умеренную селективность в отношении линии рака легкого и рака молочной железы.

Дикарбоновая кислота **47** проявила обезболивающее действие выше, чем для препаратов сравнения анальгин и диклофенак (ФГАОУ ВО «Пермский НИПУ»).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны методы синтеза рацемических 1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминоэтана (**1**), *эритро*-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2a**), *трео*-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2b**), *трео*-1-(адамantan-1-ил)-2-фенил-1,2-диаминоэтана (**3**), 1,2-диаминоадамantanа (**4**), *транс*-4,5-диаминогомоадамantanа (**5**);
2. Впервые проведено разделение рацемических 1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминоэтана (**1**), *эритро*-1-(адамantan-1-ил)-1,2-диаминопропана (**2a**), 1,2-диаминоадамantanа (**4**), *транс*-4,5-диаминогомоадамantanа (**5**) на индивидуальные энантиомеры путем раскristализации их диастереомерных солей;
3. Предложены методы ВЭЖХ-анализа на хиральной стационарной фазе структурно модифицированных вицинальных диаминов: циклических тиомочевин, образованных в реакции 1,2-диаминов с сероуглеродом, и 2,3-дигидропиразинов, полученных при взаимодействии вицинальных диаминов с бензилом;
4. Синтезированы новые лиганды дииминового и саленового типа, а также *N,N'*-добензильные лиганды, получены новые комплексы каркасных лигандов с переходными металлами. Установлено, что в Cu(II)-катализируемой реакции Анри большая часть исследованных лигандов проявила каталитическую активность. Зафиксирован эффект энантиодивергентности при использовании лигандов схожего строения;
5. В реакции Михаэля только комплексы Ni(II) на основе (*S*)-1,2-диаминоадамantanа ((*S*)-**4**) и рацемического *транс*-4,5-диаминогомоадамantanа (**5**) показали каталитическую активность. Образование рацемического оксирана в реакции эпоксидирования стирола происходило в присутствии комплексов Mn(III) (*S*)-**111** и (*S*)-**113**. Вероятно, стерические препятствия, которые создавал объемный каркасный фрагмент, существенно влияют на протекание реакции, что свидетельствует о дезактивирующем действии каркасного фрагмента при катализе исследуемыми комплексами.

### Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

*Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК*

1. **Манькова, П.А.** Синтез хиральных лигандов на основе 1-(адамantan-1-ил)этан-1,2-диамина / **П.А. Манькова**, А.Н. Резников, В.А. Ширяев, М.Р. Баймуратов, В.Б. Рыбаков, Ю.Н. Климочкин // Журн. орг. хим. – 2021. – Т. 57. – N 2. – С. 268-279.
2. **Манькова, П.А.** Синтез 1-(адамantan-1-ил)пропан-1,2-диамина и хиральных лигандов на его основе / **П.А. Манькова**, А.Н. Резников, В.А. Ширяев, И.М. Ткаченко, Ю.Н. Климочкин // Журн. орг. хим. – 2023. – Т. 59. – N 3. – С. 338-350.
3. **Манькова, П.А.** Синтез 1,2-диаминоадамantanа и хиральных лигандов на его основе / **П.А. Манькова**, В.А. Ширяев, Я.Д. Шмелькова, А.В. Моисеев, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – Т. 72. – N 8. – С. 1791-1801.

### *Тезисы докладов и материалы конференций:*

4. **Манькова, П.А.** Синтез вицинальных диаминов адамantanового ряда / **П.А. Манькова**, В.А. Ширяев, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». Красновидово, 2019. – С. 170

5. **Манькова, П.А.** Синтез 1-(адамantan-1-ил)пропан-1,2-диамина и гетероциклических соединений на его основе / **П.А. Манькова**, А.Н. Резников, И.М. Ткаченко, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. XXXII Российской молодежной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2022. – С. 345.

### **Благодарности**

Автор диссертации выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – профессору Климочкину Юрию Николаевичу за помощь на всех этапах выполнения работы, к.х.н. В.А. Ширяеву за ценные советы и помощь в проведении квантово-механических расчетов, д.х.н. И.А. Литвинову (ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН) и к.х.н. В.Б. Рыбакову (МГУ им. М.В. Ломоносова) за выполнение рентгеноструктурного анализа, сотрудникам СамГТУ д.х.н. А.Н. Резникову, к.х.н. М.Р. Баймуратову, к.х.н. И.М. Ткаченко, к.х.н. А.В. Моисееву за помощь в подготовке статей к публикации. Автор благодарит к.х.н. М.Н. Земцову, доцента Д.С. Никерова и асс. А.Н. Богданову за поддержку и внимание к работе.

Отдельная благодарность родителям и друзьям за неоценимую поддержку при выполнении работы.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета  
24.2.377.03 при ФГБОУ ВО  
«Самарский государственный технический университет»  
(протокол № 6 от «28» августа 2023 г.)  
Заказ № \_\_\_\_ Тираж 100 экз.  
Форм. лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

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