

Г. Ф. Вафина (к.х.н., с.н.с.)

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
лаборатория биоорганической химии и катализа
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; тел. (347)2355288, e-mail: vafina@anrb.ru

G. F. Vafina

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SOME CAGE DERIVATIVES OF QUINOPIMARIC ACID

Ufa Institute of Chemistry of Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
71, Prospect Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: vafina@anrb.ru

Обнаружение среди производных адамантана соединений, проявляющих антивирусную активность, а также успешных в лечении нейродегенеративных заболеваний стимулировало интерес к их структурным аналогам — пентациклоундеканам и додеканам. Среди последних немаловажное место занимают пентациклододекановые производные левопимаровой кислоты — оптически активного растительного метаболита, выделяемого из сосновой живицы. Представлен обобщающий обзор по синтезу и некоторым химическим трансформациям каркасных производных хинопимаровой кислоты, приводящим к так называемым *aza*-«птичьим клеткам» (в том числе димерным), 16-сульфанил-15-окса-«птичьим клеткам» и сложнотерпеноидным производным окса-«птичьей клетки».

Ключевые слова: адамантан; антивирусная активность; каркасные производные; окса-«птичья клетка»; хинопимаровая кислота.

Работа выполнена по теме гос. задания №АААА-А20-120012090026-9 «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений».

Интерес к изучению каркасных соединений появился в 60-х годах XX в. после обнаружения у 1-аминоадамантана, более известного как амантидин, антивирусной активности против широкого круга вирусов, включая вирусы гриппа, гепатита С и герпеса опоясывающей невралгии, а также благотворного влияния на пациентов с заболеванием Паркинсона ¹. Из литературы известно, что полициклические

The discovery among compounds of adamantane derivatives of compounds exhibiting antiviral activity, as well as successful in the treatment of neurodegenerative diseases, stimulated interest in their structural analogues — pentacycloundecans and dodecans. Among the latter, pentacyclododecane derivatives of levopimaric acid, an optically active plant metabolite secreted from pine resin, occupy an important place. A general review of the synthesis and some chemical transformations of quinopimaric acid cage derivatives, leading to *aza*-«bird cages» (including dimeric), 16-sulfanyl-15-oxa-«bird cages» and ester derivatives of oxa-«bird cage», is presented.

Key words: adamantane; antiviral activity; cage derivatives; oxa-«bird cage»; quinopimaric acid.

The work is done on the theme of the state tasks No.АААА-А20-120012090026-9 «Synthesis of biologically active heterocyclic and terpenoid compounds».

каркасные соединения, связанные боковой цепью с другими препаратами, усиливают липофильные свойства лекарств. Вдобавок, включение таких полициклических фрагментов дает метаболическую стабильность, тем самым пролонгируя фармакологический эффект препарата ².

Структурное сходство между полициклической каркасной структурой адамантана и пентациклоундеканом или пентациклододеканом, так называемыми «птичьими клетками»,

Дата поступления 28.05.20

подвигло многие научно-исследовательские группы на исследование синтеза и химических свойств этих каркасных полициклических молекул.

Целью настоящего обзора является обобщение результатов исследований, посвященных синтезу и некоторым химическим свойствам каркасных соединений ряда пентациклододекана, содержащих дитерпеновый фрагмент.

Дитерпеносодержащие пентациклододеканы получены фотолизом диеновых аддуктов левопимаровой кислоты и п-бензохинона или его производных^{3,4}. При этом исход фотоциклизации зависит от природы растворителя (схема 1, табл. 1). Фотолиз хинопимаровой кислоты в пирексовом сосуде в растворе этилацетата или петролейного эфира (фракция 40–70 °С) с почти количественным выходом приводит к каркасному γ -дикетону **2а**, тогда, как в

растворе бензола или 1,4-диоксана образуется *окса-«птичья клетка»* **3а**². Фотолиз в растворе метанола сопровождается реакцией трансаннулярной циклизации с участием растворителя. Следует отметить, что не все производные хинопимаровой кислоты вступают в реакцию трансаннулярной циклизации с участием метанола. В эту реакцию не вступают сама хинопимаровая кислота **1а** и ее 3-ацетиламинопроизводное **1е**. В случае метил-, хлорзамещенных хинопимаровых кислот, метиловых эфиров хлор- и 3-ацетиламинозамещенных хинопимаровых кислот, атака нуклеофила происходит по кето-группе, находящейся в γ -положении к атому заместителя (схема 2). В табл. 1 показана зависимость и соотношение продуктов фотолиза хинопимаровой кислоты и ее производных от растворителя. Как видно из таблицы, наличие хлора в молекуле хинопимаровой кис-

Таблица 1

Зависимость и соотношение продуктов фотолиза хинопимаровой кислоты и ее производных от природы растворителя

Исходная хинопимаровая кислота	Продукты фотолиза, их соотношение				
	метанол	этилацетат	петр. эфир	бензол	диоксан
1а , R=R ₁ =H	3а	2а	2а	3а	3а
1б , R=Me, R ₁ =H	2б + 3б , 1:1	2б	2б	2б	2б
1в , R=H, R ₁ =Me	3г	2в	-	2в + 3в , 1:3	-
1г , R=H, R ₁ =Cl	3е	3д	3д	3д	-
1д , R=Me, R ₁ =Cl	3ж	2г + 3з , 1:7	3з	2г + 3з , 1:1.7	-
1е , R=H, R ₁ =NHAc	2д + 3и , 1:9	3и + неидентиф. продукт, 5.3:1	3д	3и + 2 неидент. продукта	-
1ж , R=Me, R ₁ =NHAc	2е + 3л , 2.3:1	2е + неидентиф. продукт, 2:1	2е + 3к , 6:1	3к	-

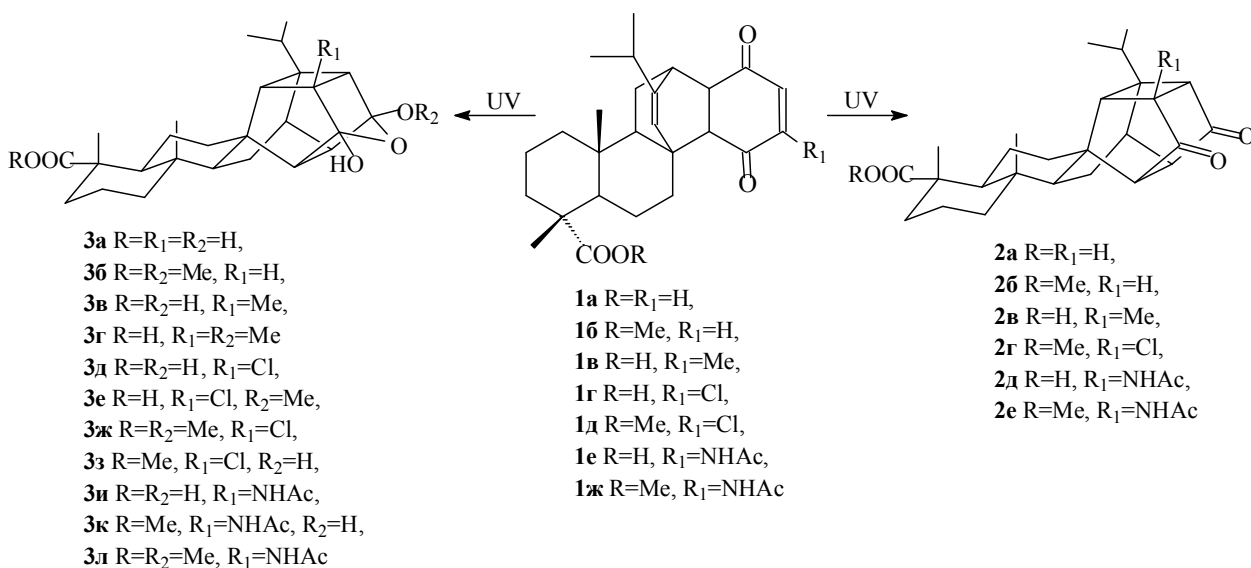


Схема 1

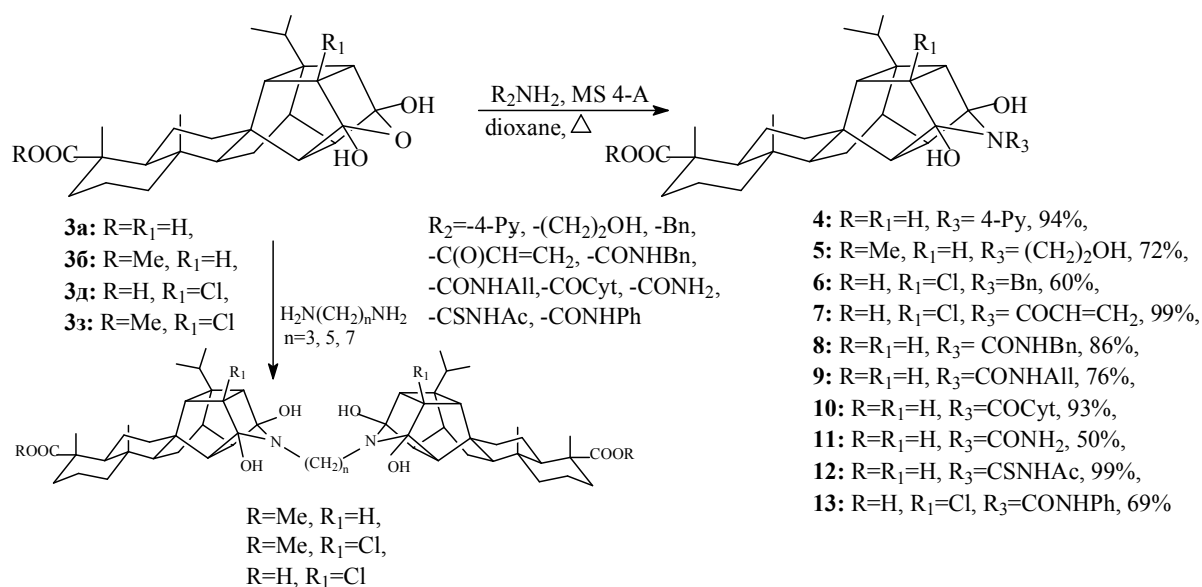


Схема 2

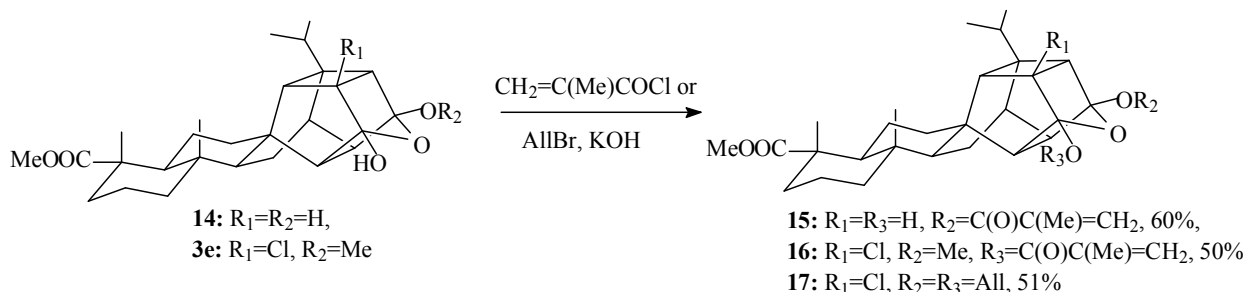


Схема 3

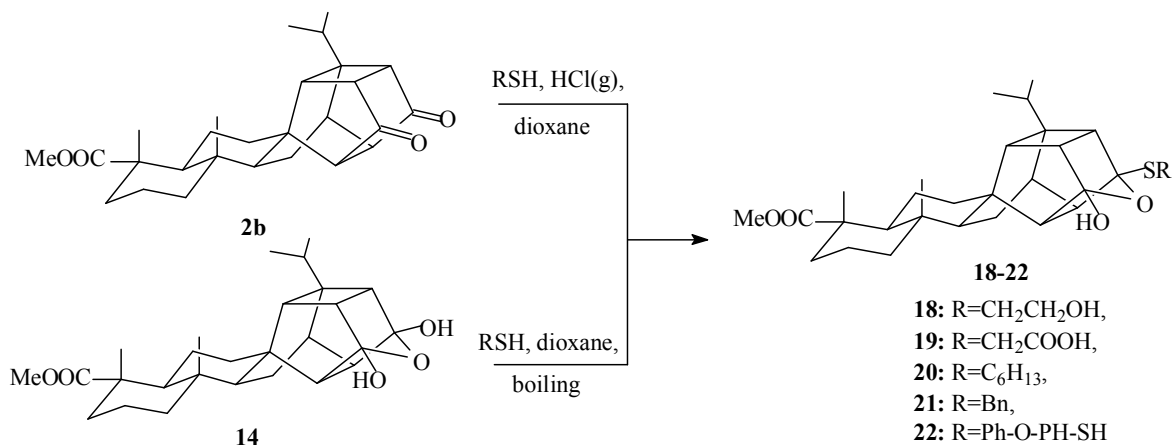


Схема 4

лоты стимулирует образование *окса*-«птичьей клетки».

Обнаружение присущей аминокислотам производным адамантана разнообразной биологической активности ⁵⁻¹⁰ направила наше внимание на получение пентациклододециламинов. Реакция *окса*-«птичьей клетки» с первичными аминами, амидами, тио- и карбамидами положена в основу получения дитерпеновых *аза*-«птичьих клеток» **4-13** ¹¹. Так же были синтезированы бимолекулярные линкер-

носвязанные производные *аза*-«птичьих клеток» ¹².

Синтез сложноэфирных производных дитерпеновой *окса*-«птичьей клетки» **15-17** описан в работе ¹³ (схема 3).

16-Сульфонилопроизводные получены пропусканием газообразного HCl через смесь каркасного γ -дикетона **2b** и 3-х эквивалентов меркаптана в растворе безводного диоксана **14** или при кипячении *окса*-«птичьей клетки» **14** с эквимольным количеством меркаптана

в растворе безводного диоксана **15**. В качестве меркаптанов использовались меркаптоэтанол, тиогликолевая кислота, гексилмеркаптан, бензилмеркаптан и 4-(4-сульфанилфеноксифенил-гидросульфид. Во всех случаях с высоким выходом образуются серосодержащие *окса-«птичья клетка»* **18–22** (схема 4).

Литература

1. Geldenhuys W. J., Malan S. F., Bloomquist J. R., Marchland A. P., Vander Schyf C. J. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: A focus on pentacycloundecane derivatives // *Med. Res. Rev.*— 2005.— V.25, №1.— Pp.21-48.
2. Brookes K.B., Hickmott P.W., Jutle K.K., Schreyer C.A. Introduction of pharmacophoric groups into polycyclic systems. Part 4. Aziridine, oxiran, and tertiary β -hydroxyethylamine derivatives of adamantane // *S. Afr. J. Chem.*— 1992.— V.45.— Pp.8-11.
3. Vafina G.F., Fazlyev R.R., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Galin F.Z. Photocyclization of quinopimaric acid and its derivatives // *Russ. J. Org. Chem.*— 2010.— V.46, №9.— Pp.1364-1368.
4. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез каркасных производных на основе 2- и 3-метилхинопимаровых кислот // *Вестник Башкирского университета.*— 2011.— Т.16, №4.— С.1144-1146.
5. Joubert J., van Dyk S., Green I.R., Malan S.F. Synthesis and evaluation of fluorescent heterocyclic aminoadamantanes as multifunctional neuroprotective agents // *Bioorg. Med. Chem.*— 2011.— Pp.3935-3944.
6. Kim I.-H., Lee I.-H., Nishiwaki H., Hammock B.D., Nishi K. Structure-activity relationships of substituted oxyoxalamides as inhibitors of the human soluble epoxide hydrolase // *Bioorg. Med. Chem.*— 2014.— Pp.1163-1175.
7. Mori Sh., Takeuchi Y., Tanatani A., Kagechika H., Fujii Sh. Development of 1,3-diphenyladamantane derivatives as nonsteroidal progesterone receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.*— 2015.— Pp.803-809.
8. Meng Q., Luo H., Chen Y., Wang T., Yao Q. Synthesis of novel [1,2]-diamines with antituberculosis activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*— 2009.— Pp.5372-5375.
9. Gopalan B., Ponpandian Th., Kachhadia V., Bharathimohan K., Vignesh R., Sivasudar V., Narayanan Sh., Mandar B., Praveen R., Saranya N., Rajagopal S., Rajagopal S. Discovery of adamantane based highly potent HDAC inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*— 2013.— Pp.2532-2537.
10. Kumamoto T., Nakajima M., Uga R., Ihayazaka N., Kashiwara H., Katakawa K.b, Ishikawa T., Saiki R., Nishimura K., Igarashi K. Design, synthesis, and evaluation of polyamine-memantine hybrids as NMDA channel blockers // *Bioorg. Med. Chem.*— 2018.— Pp.603-608.

Таким образом, рассмотренный в обзоре материал не только существенно дополняет общую картину синтетических трансформаций полициклических каркасных соединений, но и значительно расширяет представления о синтетическом потенциале каркасных соединений типа «птичья клетка».

References

1. Geldenhuys W. J., Malan S. F., Bloomquist J. R., Marchland A. P., Vander Schyf C. J. [Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: A focus on pentacycloundecane derivatives]. *Med. Res. Rev.*, 2005, vol.25, no.1, pp.21-48.
2. Brookes K.B., Hickmott P.W., Jutle K.K., Schreyer C.A. [Introduction of pharmacophoric groups into polycyclic systems. Part 4. Aziridine, oxiran, and tertiary β -hydroxyethylamine derivatives of adamantane]. *S. Afr. J. Chem.*, 1992, vol.45, pp.8-11.
3. Vafina G.F., Fazlyev R.R., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Galin F.Z. [Photocyclization of quinopimaric acid and its derivatives]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, vol.46, no.9, pp.1364-1368.
4. Kuz'mich R.V., Vafina G.F., Galin F.Z., Yunusov M.S. *Sintez karkasnykh proizvodnykh na osnove 2- i 3-metilkhinopimarovykh kislot* [Synthesis of cage derivatives based on 2- and 3-methylquinopimaric acids]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University], 2011, vol.16, no.4, pp.1144-1146.
5. Joubert J., van Dyk S., Green I.R., Malan S.F. [Synthesis and evaluation of fluorescent heterocyclic aminoadamantanes as multifunctional neuroprotective agents]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, pp.3935-3944.
6. Kim I.-H., Lee I.-H., Nishiwaki H., Hammock B.D., Nishi K. [Structure-activity relationships of substituted oxyoxalamides as inhibitors of the human soluble epoxide hydrolase]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, pp.1163-1175.
7. Mori Sh., Takeuchi Y., Tanatani A., Kagechika H., Fujii Sh. [Development of 1,3-diphenyladamantane derivatives as nonsteroidal progesterone receptor antagonists]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, pp.803-809.
8. Meng Q., Luo H., Chen Y., Wang T., Yao Q. [Synthesis of novel [1,2]-diamines with antituberculosis activity]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, pp.5372-5375.
9. Gopalan B., Ponpandian Th., Kachhadia V., Bharathimohan K., Vignesh R., Sivasudar V., Narayanan Sh., Mandar B., Praveen R., Saranya N., Rajagopal S., Rajagopal S. [Discovery of adamantane based highly potent HDAC inhibitors]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, pp.2532-2537.
10. Kumamoto T., Nakajima M., Uga R., Ihayazaka N., Kashiwara H., Katakawa K.b, Ishikawa T., Saiki R., Nishimura K., Igarashi K. [Design, synthesis, and evaluation of polyamine-memantine hybrids as NMDA channel blockers]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2018, pp.603-608.

11. Vafina G.F., Kuz'mich R.V., Galin F.Z., Yunusov M.S. Synthesis of *aza*-analogs of quinopimaric acid scaffold derivatives // *Chemistry Of Natural Compounds*.— 2013.— V.49, №4.— Pp.639-644.
12. Вафина Г.Ф., Кузьмич Р.В., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Синтез линкерносвязанных производных *аза*-«птичьей клетки» из фотоаддуктов хинопимаровой кислоты // *Вестник Башкирского университета*.— 2013.— Т.18, №3.— С.674-678.
13. Кузьмич Р.В., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Оптически активные каркасные компоненты супрамолекулярных ансамблей из производных хинопимаровой кислоты // *Вестник Башкирского университета*.— 2010.— Т.15, №4.— С.1115.
14. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Spirikhin L.V., Galin F.Z., Yunusov M.S. Synthesis of Sulfur-Containing Quinopimaric Acid Scaffold Derivatives // *Chemistry Of Natural Compounds*.— 2015.— V.51, №1.— Pp.91-96.
15. Vafina G.F., Poptsov A.I., Spirikhin L.V., Galin F.Z. Synthesis of New Methoxyquinopimaric-Acid Scaffold Derivatives // *Chemistry Of Natural Compounds*.— 2018.— V.54, №1.— Pp.88-91.
11. Vafina G.F., Kuz'mich R.V., Galin F.Z., Yunusov M.S. [Synthesis of *aza*-analogs of quinopimaric acid scaffold derivatives]. *Chem. Nat. Compnd.*, 2013, pp.639-644.
12. Vafina G.F., Kuz'mich R.V., Galin F.Z., Yunusov M.S. *Sintez linkernosvyazannykh proizvodnykh aza-«ptich'yey kletki» iz fotoadduktov khinopimarovoy kisloty* [Synthesis of derivatives associated linker *aza*-«bird cage» from photo adducts of quinopimaric acid]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University], 2013, vol.18, no.3, pp.674-678.
13. Kuz'mich R.V., Vafina G.F., Galin F.Z., Yunusov M.S. *Opticheski aktivnyye karkasnyye komponenty supramolekulyarnykh ansambley iz proizvodnykh khinopimarovoy kisloty* [Optical active cage components of supramolecular ensembles of derivatives of quinopimaric acid]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* [Bulletin of Bashkir University], 2010, vol.15, no.4, p.1115.
14. Vafina G.F., Uzbekov A.R., Spirikhin L.V., Galin F.Z., Yunusov M.S. [Synthesis of Sulfur-Containing Quinopimaric Acid Scaffold Derivatives]. *Chemistry Of Natural Compounds*, 2015, vol.51, no.1, pp.91-96.
15. Vafina G.F., Poptsov A.I., Spirikhin L.V., Galin F.Z. [Synthesis of New Methoxyquinopimaric-Acid Scaffold Derivatives]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2018, vol.54, no.1, pp.88-91.