

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (+)-КЕТОПИНОВОЙ И (–)-КАМФАНОВОЙ КИСЛОТ, ВКЛЮЧАЮЩИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИЙ ГЕТЕРОЦИКЛ

© 2023 г. А. С. Соколова^{1,*}, О. И. Яровая¹, Л. В. Кузьминых¹, М. Г. Ильина²,
С. С. Борисевич², Я. Л. Есаулкова³, В. В. Зарубаев³, Н. Ф. Салахутдинов¹

¹ Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, пр. Академика Лаврентьева 9, Новосибирск, 630090 Россия

² Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
Уфа, 450054 Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, 197101 Россия
*e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 12 ноября 2023 г.

После доработки 12 ноября 2023 г.

Принято к печати 15 ноября 2023 г.

Предложена трехстадийная схема синтеза эфиров (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты и (+)-кетопиновой, (–)-камфановой кислот, включающих насыщенный азотсодержащий гетероцикл. Обнаружено, что эфиры (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты в реакциях замещения с участием азотсодержащих гетероциклов претерпевают деструкцию с отщеплением сульфокислотной группы. Сложные эфиры (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот образуются в ходе предложенного синтетического пути, но претерпевают перэтерификацию в условиях проведения колоночной хроматографии. Квантово-химическими расчетами показано, что разрушение сложноэфирной связи в случае (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот требует меньших энергетических затрат, чем для разрыва аналогичной связи в сложных эфирах (–)-борнеола. Выявлено, что индекс внутренней прочности связи IBSI для алкильной связи С–О в сложных эфирах (–)-борнеола выше, чем в сложных эфирах (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот. Для производных (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот изучены противовирусные свойства в отношении вируса гриппа H1N1.

Ключевые слова: (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислота, (+)-кетопиновая кислота, (–)-камфановая кислота, противовирусная активность

DOI: 10.31857/S0044460X23120053, **EDN:** OBABNA

Бициклические монотерпеноиды являются источником органических соединений с уникальной структурой, которая обеспечивает им различные биологические эффекты. В частности, *гем*-диметилловый фрагмент, который представлен во всех бициклических монотерпеноидах, способствует образованию ван-дер-ваальсовых взаимодействий с сайтом связывания белка [1]. Поэтому синтез соединений, включающих природный

фрагмент, служит эффективной стратегией в разработке лекарственных препаратов. Ранее наша исследовательская группа уделила значительное внимание синтезу и исследованию противовирусных свойств азотсодержащих производных бициклических монотерпеноидов. Исследование сложных эфиров (–)-борнеола, имеющих общую структуру **I** (рис. 1) выявило производные с широким спектром противовирусной активности. Обна-

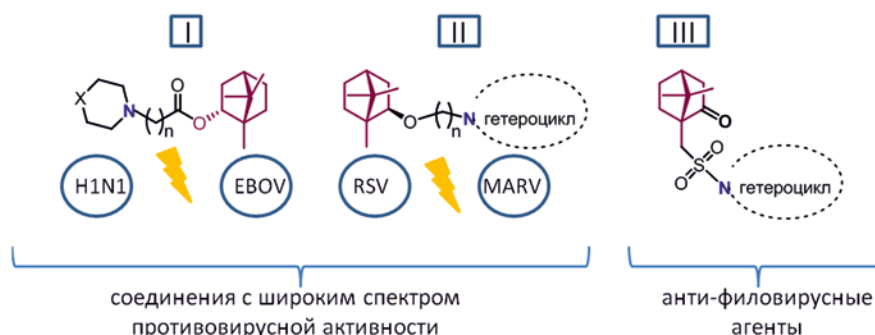


Рис. 1. Общие структуры исследованных ранее бициклических монотерпеноидов с противовирусной активностью. H1N1 – вирус гриппа, EBOV – вирус Эбола, RSV – респираторно-синцитиальный вирус, MARV – вирус Марбург.

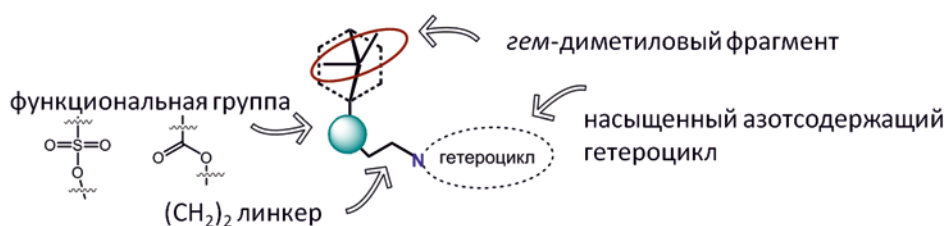


Рис. 2. Стратегия синтеза производных монотерпеноидов, исследуемых в данной работе.

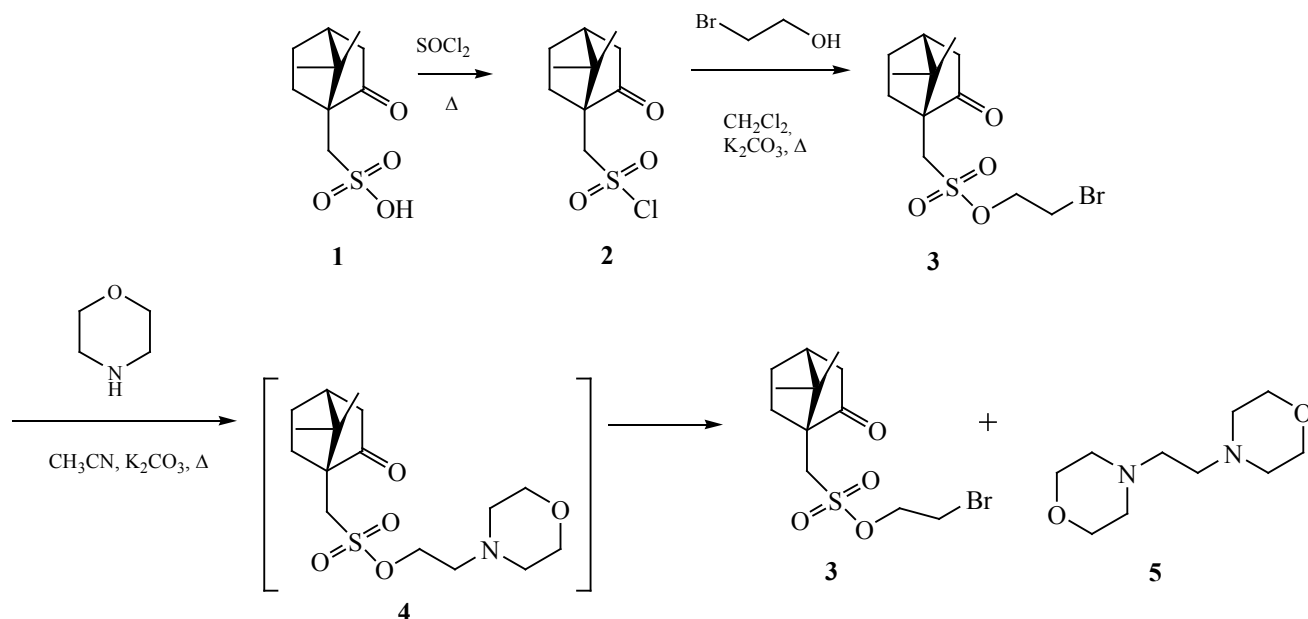
ружены вещества, ингибирующие вирус гриппа А [2], вирус Эбола (штамм Zaïre) и Марбург (штамм Popr) [3], респираторно-синцитиальный вирус [4] и вирус SARS-CoV-2 [5]. Простые эфиры II (рис. 1), синтезированные из камфена кислотнo-катализируемой перегруппировкой Вагнера-Мервена в присутствии глины K10, также демонстрировали значительный вирусингибирующий эффект в отношении вируса гриппа А (H1N1), вируса Эбола и вируса Хантаан [6]. Также, на основе (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты синтезирован ряд новых сульфонамидов III, содержащих различные заместители у атома азота и исследованы их противовирусные свойства в отношении вируса Эбола и Марбург [7, 8].

В продолжение данных исследований по синтезу потенциальных противовирусных агентов, в настоящей работе рассмотрены возможности синтеза соединений на основе (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты, (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот, имеющих структурный тип, схематично

изображенный на рис. 2. Перечисленные производные сохраняют в своей структуре гем-диметилую группировку и бициклическое строение природного остова. В качестве линкера выбран этильный фрагмент, поскольку, согласно ранее полученным результатам, соединения с двумя метиленовыми звеньями чаще характеризуются более низкой токсичностью. В качестве азотсодержащего компонента выбраны морфолин, пиперидин и N-замещенные пиперазины.

(1S)-(+)-Камфора-10-сульфокислота **1** не обладает высокой химической реакционной способностью, в том числе из-за низкой растворимости в органических растворителях. Поэтому на первой стадии сульфoкислoта **1** была превращена в сульфoнилхлорид **2**. Для последующего введения гетероциклического фрагмента осуществлено взаимодействие с 2-бромэтанолом в результате получен сульфoэфир **3**. На заключительной стадии планировалось осуществить нуклеофильное замещение атома брома вторичными аминами. Так, сульфo-

Схема 1.



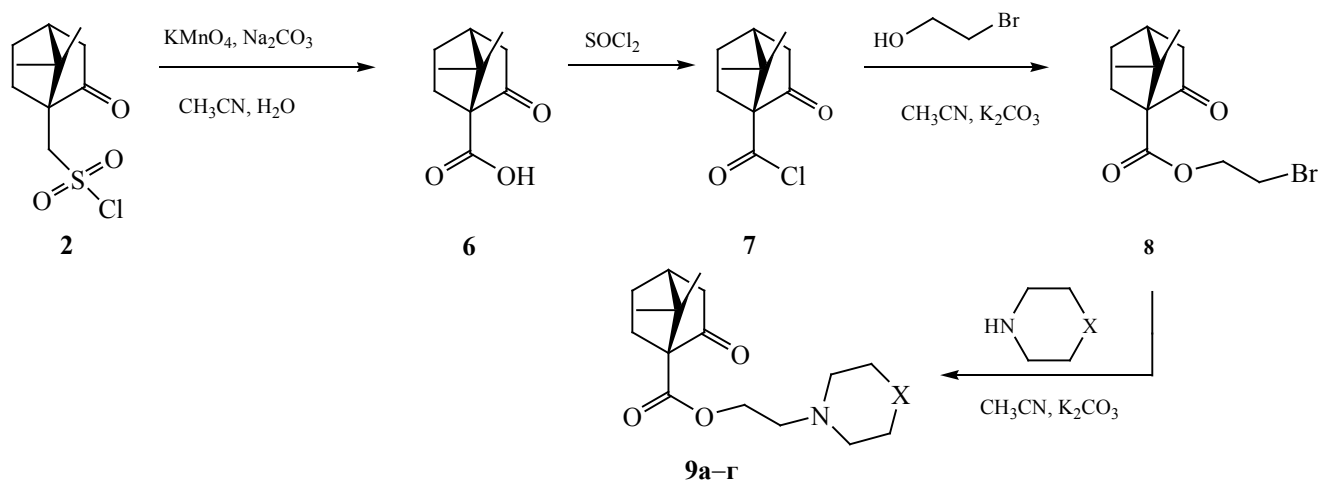
эфир **3** был введен в реакцию с морфолином в присутствии основания. В результате реакции вместо ожидаемого продукта **4** обнаружены продукт **5** и исходный бромид **3** (схема 1). Образование продукта **5** можно объяснить нуклеофильным замещением по атому углерода в этильном линкере, где роль хорошей уходящей группы играет камфора-10-сульфокислота **1**. Таким образом, в соединении **3** не удалось провести замещение атома брома на морфолин, поскольку сульфогруппа оказалась крайне склонна к отщеплению под действием N-нуклеофила.

Другим направлением модификации камфора-10-сульфохлорида **2** является окисление до кетопиновой кислоты **6**. Для окисления выбрали методику с использованием перманганата калия и карбоната натрия [9], следуя которой кислота **6** получена с выходом 65%. Далее полученная карбоновая кислота превращена в хлорангидрид **7**, который был выделен в индивидуальном виде и использовался в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. На следующей стадии взаимодействие хлорангидрида **7** с бромэтанолом привело к продукту **8**, который был выделен и очищен колоночной хроматографией. На заключительной стадии взаимодействие бромиды **8** с морфолином,

пиперидином и 4-метилпиперазином привело к соответствующим сложным эфирам **9a–g**, включающим азотсодержащий гетероциклический фрагмент (схема 2). Данное превращение протекает с полной конверсией и выходы неочищенных продуктов реакции 85–90%. Спектры ЯМР и ХМС неочищенных продуктов **9a–g** подтверждают строение полученных веществ. Однако при проведении колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 меш, Masherey-Nagel), используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол (1%), наблюдается частичная деструкция эфиров **9a–g** с образованием метилового эфира кетопиновой кислоты. Выход целевых продуктов после проведения колоночной хроматографии составляет не более 15%. По-видимому, протекает побочный процесс переэтерификации под действием метанола, который используется как один из компонентов элюента. Известно, что силикагель имеет слабокислый характер, что облегчает процесс переэтерификации.

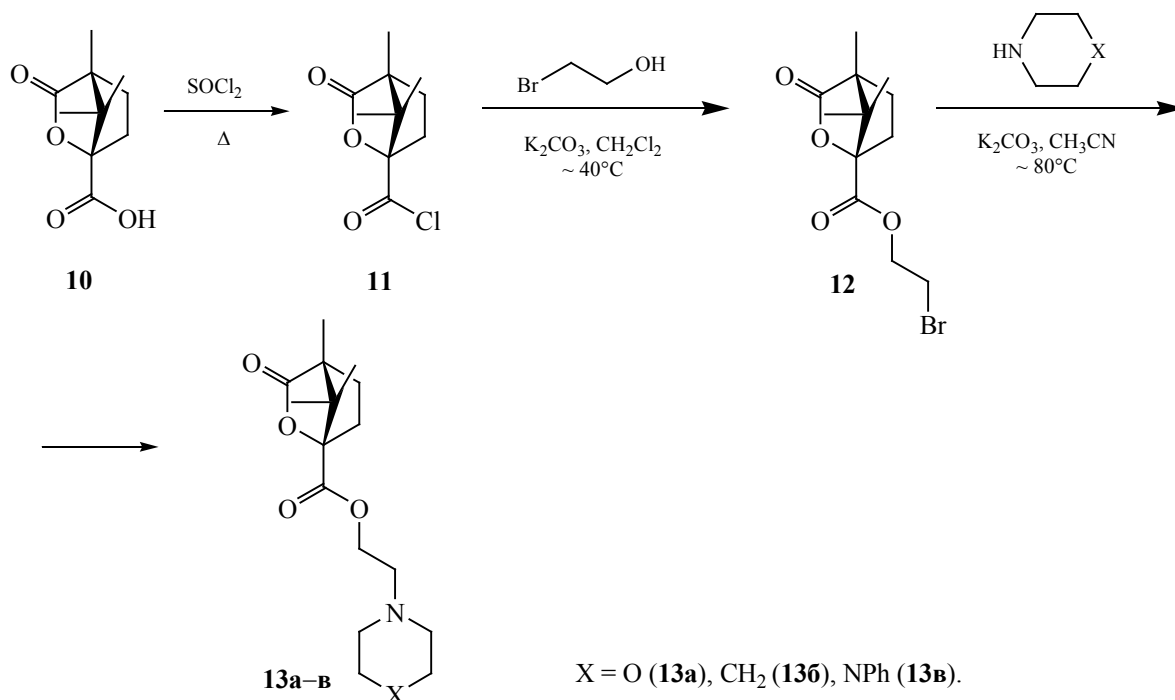
Похожая стратегия конструирования азотсодержащих гетероциклических производных использована для синтеза сложных эфиров (–)-камфановой кислоты (схема 3). Камфановая кислота активно используется в качестве хирального вспомога-

Схема 2.



X = O (**9a**), CH₂ (**9b**), NMe (**9c**), NEt (**9d**).

Схема 3.

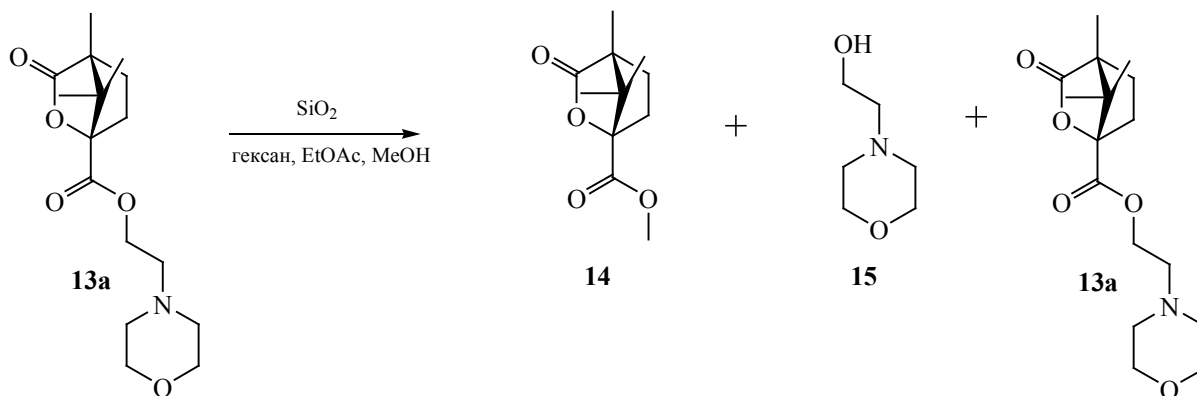


X = O (**13a**), CH₂ (**13b**), NPh (**13c**).

тельного вещества для разделения рацемических смесей, и ее синтез достаточно подробно описан в ряде публикаций исходя из камфорной кислоты [10]. В данной работе использовалась коммерческая (–)-камфановая кислота. На первой стадии

получен хлорангидрид **11**, который на следующем этапе превращен в эфир **12**, содержащий атом брома, способный к нуклеофильному замещению. На заключительной стадии взаимодействие эфира **12** с морфолином, пиперидином и N-фенилпипе-

Схема 4.



разинном привело к соответствующим продуктам **13a–в**.

Сложные эфиры **13a–в** по аналогии с эфирами кетопиновой кислоты **9a–в** оказались нестабильны в условиях проведения колоночной хроматографии на силикагеле. Так, после проведения колоночной хроматографии соединения **13a** выделен метиловый эфир (–)-камфановой кислоты **14** и спирт **15** (схема 4). Выход целевого продукта **13a** по отношению к исходной массе неочищенного продукта составил 11%.

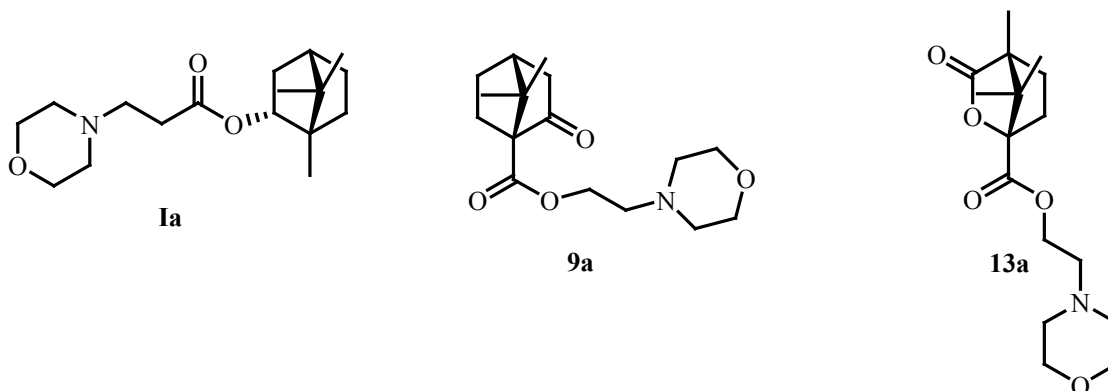
Таким образом, использование стратегии синтеза, включающей получение бромзамещенного эфира с последующим замещением на азотсодержащий гетероциклический фрагмент, приводит к целевым сложным эфирам (+)-кетопиновой кислоты и (–)-камфановой кислоты. Однако синтезированные продукты оказались не стабильны в условиях проведения колоночной хроматографии, ввиду побочного процесса переэтерификации.

Квантово-химические расчеты реакционной способности соединений **9a–г, **13a–в** и сложных эфиров (–)-борнеола.** Анализ экспериментальных данных по стабильности производных бициклических монотерпеноидов показал, что сложные эфиры (–)-борнеола, имеющие структуру **I** (рис. 1) стабильны в условиях проведения колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 меш, Masherey-Nagel) используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол. В то же время сложные эфиры (+)-кетопиновой кислоты **9a–г** и (–)-камфа-

новой кислоты **13a–в** подвергаются процессу переэтерификации под действием метанола, который используется как компонент элюента, с образованием соответствующих метиловых эфиров. Для выявления возможных факторов, определяющих стабильность сложных эфиров производных бициклических монотерпеноидов проведены квантово-химические расчеты. В качестве предмета исследования выбраны три соединения **Ia**, **9a** и **13a** из каждой группы производных (схема 5).

Механизм реакции переэтерификации можно рассматривать по аналогии с кислотно-катализируемым гидролизом сложных эфиров, который включает 4 типа: $A_{AC}1$, $A_{AL}1$, $A_{AC}2$ и $A_{AL}2$. В механизме $A_{AC}1$ сложный эфир протонируется по алкильному кислороду, что приводит к расщеплению ацил-кислородной связи и образованию ионов ацилия (интермедиат **A**, схема 6). Считается, что этот механизм встречается редко и характерен для сильноокислой среды. Однако, механизм $A_{AC}1$ характерен для соединений, когда группа R^1 очень велика, что препятствует бимолекулярной атаке [11]. Поскольку в случае соединений **9a** и **13a** группа R^1 является стерически объемной, мы включили в рассмотрение механизм $A_{AC}1$ как возможный путь переэтерификации. Традиционно, переэтерификация сложных эфиров в кислой среде должна идти по механизму $A_{AC}2$. В этом случае после протонирования карбонильной группы происходит нуклеофильная атака молекулой спирта, приводящая к тетраэдрическому интермедиату **Б** и

Схема 5.



его последующему распаду. Совокупность стадий возможного механизма переэтерификации показана на схеме 6 [12].

Для анализа реакционной способности исследуемых сложных эфиров мы рассчитали термодинамические параметры: стандартной энтальпии реакции ($\Delta_r H^\circ$) и стандартной свободной энергии Гиббса реакции ($\Delta_r G^\circ$) стадии образования карбокатионов **A** и **Б**, т. е. лимитирующих стадий механизмов, представленных на схеме 6. Для оценки внутренней прочности связи С–О использовали показатель IBSI (Intrinsic Bond Strength Index) [13], рассчитанный в программе MultiWFN [14].

Термодинамические параметры реакции образования карбокатионов **A** и **Б** для соединений **13a** и **9a** больше, чем для соединения **1a**. Полученный ряд изменения термодинамических параметров соответствует наблюдаемым экспериментальным данным, согласно которым, сложные эфиры (–)-борнеола обладают большей стабильностью в сравнении с эфирами (+)-кетопиновой кислоты и (–)-камфановой кислоты. Значения параметра IBSI также увеличиваются в ряду **13a**, **9a** и **1a**, это указывает на то, что связь С–О в соединении **1a** прочнее по сравнению с таковой в соединениях **9a** и **13a**.

Таким образом, бóльшая стабильность сложных эфиров (–)-борнеола может быть обусловлена более прочной связью С–О и, кроме того, рассчитанные термодинамические показатели также свидетельствуют о меньшей склонности эфиров (–)-борнеола к переэтерификации в условиях про-

ведения колоночной хроматографии в сравнении с эфирами (+)-кетопиновой кислоты **9a** и (–)-камфановой кислоты **13a**.

Оценка противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса гриппа. Проведено определение цитотоксичности сложных эфиров (+)-кетопиновой кислоты **9a–г** и (–)-камфановой кислоты **13a–в** и их способности ингибировать репродукцию вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 *in vitro*. В качестве положительного контроля в исследовании использовали препарат рибавирин. Цитотоксические свойства определяли в отношении клеточной линии MDCK стандартным методом МТТ.

Как показано в табл. 1, среди исследованных производных только сложный эфир (+)-кетопиновой кислоты **9б**, включающий пиперидиновый цикл, показал умеренный вирусингибирующий эффект и низкую цитотоксичность на культуре клеток MDCK. Соединение **9г** также проявило умеренную противовирусную активность, при этом показало более высокую цитотоксичность. Среди производных камфановой кислоты **13a–в**, сложный эфир **13a** с морфолиновым фрагментом оказался нетоксичным и неактивным, сложные эфиры **13б**, **в** проявили заметно более выраженный токсический эффект и при этом не демонстрировали противовирусной активности.

Таким образом, синтезированы сложные эфиры (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот, включающие цикл морфолина, пиперидина, N-метилпиперазина и N-фенилпиперазина. Показано, что данные сложные эфиры нестабильны в условиях

Таблица 1. Противовирусная активность соединений **9a–г** и **13a–в** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34^a

Соединение	CC ₅₀ , μМ.	IC ₅₀ , μМ.	SI
9a (AS-541)	>1016.9	128.8	8
9б (AS-531)	>1023.9	85.3	12
9в (AS-513)	811.7	308.4	3
9г (AS-514)	372.7	46.6	8
13a (Ik-53)	>964.6	>964.6	1
13б (Ik-52)	45.6	>35.6	1
13в (Ik-51)	10.4	>10.4	1
Рибавирин	>2000	24.6±3.7	(>81)

^a CC₅₀(MDCK) – концентрации, вызывающие 50% гибель клеточной линии MDCK; IC₅₀(H1N1) представляет собой концентрацию, приводящую к 50% ингибированию цитопатогенного действия вируса гриппа H1N1, SI — индекс селективности, отношение CC₅₀/IC₅₀. Представленные данные являются средними из трех независимых экспериментов.

анализ проводили на C,H,N,S-анализаторе Euro EA 3000. Для измерения температуры плавления использовали термосистему Mettler Toledo FP900. Разделение и выделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 меш, Masherey-Nagel).

{(1S,4R)-7,7-Диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил}метансульфонилхлорид (2).

Смесь (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты **1** (5 г, 21 ммоль) и тионилхлорида (10 мл, 74 ммоль) кипятили в течение 3 ч. Далее избыток тионилхлорида удаляли перегонкой. Поскольку сульфонилхлорид **2** достаточно термолабильное вещество, нагрев реакционной смеси должен тщательно контролироваться. Выход 93%, светло-коричневое твердое вещество, т. пл. 65°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.90 с (3H, 8-Me), 1.11 с (3H, 9-Me), 1.42–1.49 м (1H, H⁵_{endo}), 1.71–1.79 м (1H, H⁶_{endo}), 1.96 д (1H, H³_{endo}, J 18.7 Гц), 2.02–2.11 м (1H, H⁵_{exo}), 2.13 уш. т (1H, H⁴, J 4.9 Гц), 2.37–2.47 м (2H, H³_{exo}, H⁶_{exo}), 3.70 д (1H, H¹⁰, J 14.5 Гц), 4.28 д (1H, H^{10'}, J 14.5 Гц).

2-Бромэтил-{(1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил}метансульфонат (3).

К раствору (1S)-(+)-камфора-10-сульфонилхлорида **2** (0.7 г, 2.8 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли 2-бромэтанол (0.21 мл, 3 ммоль) и K₂CO₃ (7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при слабом нагревании (75°C) в течение 12 ч,

затем добавляли насыщенный раствор NaCl и дважды экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле [элюент – гексан–этилацетат (5–15%)–метанол (2%)]. Выход 53%, бледно-коричневое твердое вещество, т. пл. 54.2–57.4°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.85 с (3H, 8-Me), 1.08 с (3H, 9-Me), 1.38–1.46 м (1H, H⁵_{endo}), 1.64–1.72 м (1H, H⁶_{endo}), 1.94 д (1H, H³_{endo}, J 17.9 Гц), 1.98–2.08 м (1H, H⁵_{exo}), 2.1 уш. т (1H, H⁴, J 4.5 Гц), 2.31–2.48 м (2H, H³_{exo}, H⁶_{exo}), 3.03 д (1H, H¹⁰, J 13.2 Гц), 3.52–3.57 м (2H, H¹²), 3.60 д (1H, H^{10'}, J 13.2 Гц), 4.45–4.58 м (2H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 214.2 (C²), 68.4 (C¹¹), 57.7 (C¹), 47.2 (C¹⁰), 42.8 (C⁷), 42.6 (C⁴), 42.3 (C³), 27.6 (C¹²), 26.6 (C⁶), 24.7 (C⁵), 19.5 (8-Me, 9-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z: 338.0175 [M]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₉O₄BrS₁: 338.0182 [M]⁺).

Синтез (+)-кетопиновой кислоты (6). Раствор хлорангидрида (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты **2** (20.0 г, 80.0 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли к суспензии, состоящей из Na₂CO₃ (24.8 г), KMnO₄ (27.1 г, 171.5 ммоль), H₂O (200 мл) и MeCN (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем перемешивание продолжали в течение 2 ч при 70°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры к раствору добавляли смесь 3 М. H₂SO₄ (136.5 мл) и 2 М. Na₂SO₃ (320 мл) по каплям во избежание чрезмерного пенообразования. Дополнительно 3 М. H₂SO₄ добавляли до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Экстракцию проводили Et₂O (3×100 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 71%, белое твердое вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.10 с и 1.16 с (2×3H, 8-Me и 9-Me), 1.42 д. д. д (1H, H⁵_{endo}, ²J 12.5, J_{5endo,6endo} 9.1, J_{5endo,6exo} 3.7 Гц), 1.73–1.82 м (1H, H⁶_{endo}), 1.99 д (1H, H³_{endo}, J 19.6 Гц), 2.03–2.09 м (1H, H⁵_{exo}), 2.1–2.14 м (1H, H⁴), 2.33–2.42 м (1H, H⁶_{exo}), 2.56 д. т (1H, H³_{exo}, ²J 18.3, J_{3exo,4} 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 213.9 (C²), 173.7 (C¹⁰), 66.4 (C¹), 49.7 (C³), 43.7 (C⁴), 43.3 (C⁷), 27.1 и 26.6 (C⁶, C⁵), 20.5 и 19.7 (C⁹ и C⁸).

Хлорангидрид кетопиновой кислоты (7) по-

лучали в соответствии с ранее описанной методикой [9]. Выход 75%, твердое желтое вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.13 с и 1.16 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.42–1.49 м (1H, H^5_{endo}), 1.95–2.15 м (4H, H^6_{endo} , H^3_{endo} , H^5_{exo} , H^4), 2.41–2.51 м (1H, H^6_{exo}), 2.51–2.60 м (1H, H^3_{exo}).

(1S,4R)-2-Бромэтил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (8). К раствору хлорангидрида (1S)-(+)-кетопиновой кислоты **7** (0.6 г, 3 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 2-бромэтанол (0.3 мл, 4 ммоль) и K_2CO_3 (0.8 г, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции к смеси добавляли раствор NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – гексан–этилацетат). Выход 45%, желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.07 с и 1.15 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.38 д. д. (1H, H^5_{endo} , ^2J 12.9, $J_{\text{endo,endo}}$ 8.8, $J_{\text{endo,exo}}$ 4.1 Гц), 1.69–1.83 м (1H, H^6_{endo}), 1.90 д (1H, H^3_{endo} , J 18.3 Гц), 1.96–2.05 м (1H, H^5_{exo}), 2.08 уш. т (1H, H^4 , J 4.4 Гц), 2.30–2.40 м (1H, H^6_{exo}), 2.51 д. т (1H, H^3_{exo} , ^2J 18.1, $J_{\text{exo,4}}$ 3.8 Гц), 3.49 т (2H, H^{12} , J 5.7 Гц), 4.36–4.50 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.5 (C^2), 169.2 (C^{10}), 67.8 (C^1), 63.8 (C^{11}), 49.2 (C^3), 44.2 (C^4), 43.6 (C^7), 28.6 (C^{12}), 26.1 (C^6 , C^5), 21.1 и 19.5 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 288.0351 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$: 288.0356 [M] $^+$).

Общая методика синтеза соединений 9а–г. К раствору бромида **8** (1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли соответствующий амин (1.3 экв.) и K_2CO_3 (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении, полученный остаток повторно растворяли в CH_2Cl_2 , промывали раствором NaCl и дважды экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенные продукты очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент – гексан–этилацетат).

(1S,4R)-2-Морфолиноэтил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9а). Выход 7%, желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 0.99 с и 1.05

с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.30–1.41 м (3H, H^5_{endo} , ^2J 12.5, $J_{\text{endo,endo}}$ 9.2, $J_{\text{endo,exo}}$ 3.5 Гц), 1.53–1.65 м (1H, H^6_{endo}), 1.83–1.97 м (1H, H^5_{exo}), 1.92 д (1H, H^3_{endo} , J 18.6 Гц), 2.05 уш. т (1H, H^4 , J 4.4 Гц), 2.17–2.29 м (1H, H^6_{exo}), 2.32–2.39 м (4H, H^{13} , $\text{H}^{13'}$), 2.41–2.53 м (3H, H^3_{exo} , H^{12}), 3.50 т (2H, H^{14} , $\text{H}^{14'}$, J 4.7 Гц), 4.04–4.28 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 210.5 (C^2), 169.2 (C^{10}), 67.6 (C^1), 66.1 (C^{14}), 61.1 (C^{11}), 56.5 (C^{12}), 53.2 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 48.9 (C^3), 43.7 (C^4), 43.3 (C^7), 25.9 и 25.6 (C^5 , C^6), 21.0 и 19.4 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 295.1782 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_1$: 295.1778 [M] $^+$).

(1S,4R) ^{2} -(Пиперидин-1-ил)этил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9б). Выход 15%, бледно-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.05 с и 1.13 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.32–1.43 м (3H, H^5_{endo} , H^{15}), 1.48–1.57 м (4H, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 1.69–1.80 м (1H, H^6_{endo}), 1.91 д (1H, H^3_{endo} , J 18.6 Гц), 1.94–2.05 м (1H, H^5_{exo}), 2.07 уш. т (1H, H^4 , J 4.6 Гц), 2.28–2.50 м (6H, H^6_{exo} , H^3_{exo} , H^{13} , $\text{H}^{13'}$), 2.60 т (2H, H^{12} , J 5.1 Гц), 4.17–4.35 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.9 (C^2), 169.5 (C^{10}), 67.7 (C^1), 61.9 (C^{11}), 57.1 (C^{12}), 54.5 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 49.2 (C^3), 44.2 (C^4), 43.7 (C^7), 26.2 и 26.1 (C^5 , C^6), 25.7 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 23.9 (C^{15}), 21.1 и 19.5 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 293.1989 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_1$: 293.1986 [M] $^+$).

(1S,4R) ^{2} -(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9в). Выход 10%, желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.02 с и 1.09 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.32–1.40 м (1H, H^5_{endo}), 1.67–1.76 м (1H, H^6_{endo}), 1.90 д (1H, H^3_{endo} , J 18.7 Гц), 1.98–2.03 м (1H, H^5_{exo}), 2.06 уш. т (1H, H^4 , J 5.5 Гц), 2.24–2.34 м (1H, H^6_{exo}), 2.46–2.55 м (4H, H^3_{exo} , 15-Ме), 2.66 уш. т (2H, H^{12} , J 5.5 Гц), 2.69–2.97 уш. м (8H, H^{13} , $\text{H}^{13'}$, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 4.16–4.32 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.8 (C^2), 169.4 (C^{10}), 67.7 (C^1), 61.3 (C^{11}), 55.6 (C^{12}), 53.0 и 50.3 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$, C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 49.1 (C^3), 44.1 (C^4), 43.6 (C^7), 43.3 (C^{15}), 26.1 (C^5 , C^6), 21.1 и 19.5 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 308.2097 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$: 308.2094 [M] $^+$).

(1S,4R) ^{2} -(4-Этилпиперазин-1-ил)этил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9г). Выход 12%, бледно-желтое маслообраз-

ное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.03 т (3H, 16-Me, J 7.4 Гц), 1.05 с и 1.12 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Me и 9-Me), 1.32–1.40 м (1H, H^5_{endo}), 1.69–1.78 м (1H, H^6_{endo}), 1.90 д (1H, H^3_{endo} , J 18.3 Гц), 1.94–2.05 м (1H, H^5_{exo}), 2.07 уш. т (1H, H^4 , J 4.8 Гц), 2.27–2.57 м (12H, H^6_{exo} , H^3_{exo} , H^{15} , H^{13} , $\text{H}^{13'}$, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 2.60 т (2H, H^{12} , J 6.0 Гц), 4.18–4.36 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.9 (C^2), 169.5 (C^{10}), 67.8 (C^1), 61.8 (C^{11}), 56.5 (C^{12}), 53.1 и 52.6 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$, C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 52.1 (C^{15}), 49.2 (C^3), 44.2 (C^4), 43.8 (C^7), 26.2 и 26.2 (C^5 , C^6), 21.2 и 19.6 (C^9 и C^8), 11.81 (C^{16}). Масс-спектр (HRMS), m/z : 320.2096 [$M-2\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$: 320.2094 [$M-2\text{H}$] $^+$).

(1S,4R)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбонилхлорид (11). К 0.5 г (2.5 ммоль) (1S)-(-)-камфановой кислоты **10** добавляли 1.8 мл (25.2 ммоль) тионилхлорида и кипятили реакционную смесь в течение 3 ч. Избыток тионилхлорида удаляли отгонкой при пониженном давлении. Выход 81%, бледно-желтое кристаллическое вещество. Спектральные характеристики согласуются с представленными в литературе [10].

2-Бромэтил-(1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (12). К раствору 1.80 г (8.3 ммоль) хлорангидрида **11** в 15 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 1.18 мл (16.6 ммоль) 2-бромэтан-1-ола и избыток K_2CO_3 . Смесь перемешивали при нагревании $\sim 40^\circ\text{C}$ в течение 12 ч, затем добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали CHCl_3 . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол (1%). Выход 89%, бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 127.3°C . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.96 с (3H, 10-Me), 1.06 с (3H, 9-Me), 1.09 с (3H, 8-Me), 1.62–1.70 м (1H, H^6_{endo}), 1.87–1.94 м (1H, H^6_{exo}), 2.02 септет (1H, H^6_{exo} , J 4.6 Гц), 2.38–2.45 м (1H, H^5_{exo}), 3.54 т (2H, H^{13} , J 5.9 Гц), 4.48–4.56 м (2H, H^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 177.6 (C^3), 166.8 (C^{11}), 90.8 (C^7), 64.5 (C^{12}), 54.6 (C^1), 54.1 (C^4), 30.5 (C^6), 28.7 (C^5), 27.9 (C^{13}), 16.6 (8-Me), 16.5 (9-Me), 9.5 (10-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z : 304.0310 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br}$: 304.0305 [M] $^+$).

Общая методика синтеза соединений 13а–в.

К раствору 1 экв. бромида **12** в 10 мл CH_3CN при перемешивании добавляли осторожно по каплям 1.2 экв. пиперидина или фенилпиперазина или морфолина и избыток K_2CO_3 . Смесь перемешивали при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 16 ч при комнатной температуре. При проведении реакции с морфолином реакционную смесь нагревали (80°C) в течение 24 ч, затем добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали CHCl_3 . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли. Полученный продукт **13а** очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол. Соединения **13б** и **13в** использовали без дополнительной очистки.

2-Морфолиноэтил-(1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (13а). Выход 11%, бледно-желтое кристаллическое вещество, т. пл. $70.6\text{--}74.3^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.96 с (3H, 10-Me), 1.04 с (3H, 9-Me), 1.08 с (3H, 8-Me), 1.66 септет (1H, H^6_{endo} , J 4.5 Гц), 1.85–2.05 м (2H, H^5_{endo} , H^6_{exo}), 2.36–2.50 м (5H, H^5_{exo} , 2H^{14} , 2H^{17}), 2.60 т. д (2H, H^{13} , ^2J 5.7, J 2.7 Гц), 3.64 т (4H, 2H^{15} , 2H^{16} , J 4.7 Гц), 4.34 т (2H, H^{12} , J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 178.0 (C^3), 167.2 (C^{11}), 90.9 (C^7), 66.8 (C^{15} , C^{16}), 61.6 (C^{12}), 56.9 (C^{13}), 54.7 (C^1), 54.1 (C^4), 53.4 (C^{14} , C^{17}), 30.4 (C^6), 28.7 (C^5), 16.5 (8-Me), 16.5 (9-Me), 9.5 (10-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z : 311.1724 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$: 311.1727 [M] $^+$).

2-(Пиперидин-1-ил)этил-(1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (13б). Выход 21%, коричневое твердое вещество, т. пл. $45.9\text{--}48.5^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.97 с (3H, 10-Me), 1.05 с (3H, 8-Me), 1.09 с (3H, 9-Me), 1.34–1.44 м (2H, H^{16}), 1.49–1.55 м (4H, 2H^{15} , 2H^{17}), 1.62–1.70 м (1H, H^6_{endo}), 1.86–1.94 м (1H, H^5_{endo}), 2.00 септет (1H, H^6_{exo} , J 4.6 Гц), 2.37–2.46 м (5H, H^5_{exo} , 2H^{14} , 2H^{18}), 2.59 т. д (2H, H^{13} , ^2J 6.0, J 2.3 Гц), 4.34 т (2H, H^{12} , J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 178.1 (C^3), 167.2 (C^{11}), 91.1 (C^7), 62.3 (C^{12}), 56.9 (C^{13}), 54.7 (C^1), 54.5 (C^{14} , C^{18}), 54.1 (C^4), 30.5 (C^6), 28.8 (C^5), 25.6 (C^{15} , C^{17}), 23.9 (C^{16}), 16.6 (8-Me, 9-Me), 9.6 (10-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z : 309.1932 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$: 309.1935 [M] $^+$).

2-(4-Фенилпиперазин-1-ил)этил-(1S,4R)-

4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]-гептан-1-карбоксилат (13в). Выход 17%, желтое кристаллическое вещество, т. пл. 65.0–72.0°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.97 с (3H, Me^{10}), 1.04 с (3H, 9-Me), 1.09 с (3H, 8-Me), 1.67 септет (1H, H^6_{endo} , J 4.5 Гц), 1.86–1.95 м (1H, H^5_{endo}), 1.97–2.06 м (1H, H^6_{exo}), 2.37–2.46 м (1H, H^5_{exo}), 2.58–2.71 м (6H, H^{13} , H^{14} , H^{17}), 3.10–3.21 м (4H, H^{15} , H^{16}), 4.40 т (2H, H^{12} , J 5.8 Гц), 6.81–6.94 м (3H, H^{19} , H^{23} , H^{21}), 7.21–7.28 м (2H, H^{20} , H^{22}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 178.1 (C^3), 167.6 (C^{11}), 151.0 (C^{18}), 129.3 (C^{20} , C^{22}), 119.7 (C^{21}), 116.1 (C^{19} , C^{23}), 91.1 (C^1), 62.0 (C^{12}), 56.5 (C^1), 53.1 (C^{15} , C^{16}), 49.1 (C^{13}), 49.0 (C^{14} , C^{17}), 44.9 (C^4), 30.52 (C^6), 28.72 (C^5), 16.8 (8-Me, 9-Me), 9.4 (Me^{10}). Масс-спектр (HRMS), m/z : 386.2232 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$: 386.2248 [M] $^+$).

Оценка цитопатического действия исследуемых веществ в культуре клеток. Изучение токсичности соединений проводили на основе оценки жизнеспособности клеток при помощи реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ [3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид] клетками в культуре, интенсивность которой отражает степень жизнеспособности клеток в результате восстановления красителя митохондриальными и частично цитоплазматическими дегидрогеназами.

Исследуемые вещества в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл, растворенные в среде для культивирования клеток, вносили в лунки планшета в объеме 200 мкл и инкубировали в течение 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (0.5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида в среде для клеток. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в течение 2 ч и промывали в течение 5 мин физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл ДМСО на лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC_{50}), т. е. концентрацию соединения, снижающую оптическую плотность в лунках

вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Изучение противовирусной активности веществ. Исследуемые образцы в объеме 100 мкл вносили в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO_2 при 37°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0.1 мл вируса (m.o.i. 0.01) в среде альфа-MEM и инкубировали в течение 48 ч в атмосфере 5% CO_2 при 37°C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса, и индекс селективности (SI) – отношение CC_{50} к IC_{50} соединения считали активными, если значение SI составляло 10 и выше.

Методы квантово-химических расчетов. Все расчеты проводили на кластерном суперкомпьютере Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Использовали программное обеспечение GAUSSIAN C.16 [15]. Для оптимизации и решения колебательной задачи использовали метод B3LYP [16, 17] в сочетании с базисным набором 6-311+G(d, p) [18]. Расчеты для определения электронных параметров исследуемых соединений проводили в приближении газовой фазы. Метод теории функционала плотности B3LYP – это гибридный трехпараметровый функционал, сочетающий в себе быстроту расчета и приемлемую точность. В литературе описаны квантово-химические расчеты геометрических структур схожих с исследуемыми методами теории DFT, в частности с использованием функционала B3LYP [19, 20].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яровая Ольга Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2333-4893>

Борисевич София Станиславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8481-0470>

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-3771>

Салахутдинов Нариман Фаридович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-4309>

Ильина Маргарита Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5552-9353>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений. Расчеты выполнены на кластерном суперкомпьютере Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Авторы благодарят теоретическую группу «Кванты и динамика» за помощь в проведении квантово-химических расчетов (www.monrel.ru).

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа по синтезу и исследованию противовирусных свойств выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-00168). Теоретические расчеты выполнены в рамках государственного задания по темам научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН: № 122031400255³.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23120053 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Talele T.T. // J. Med. Chem. 2018. Vol. 61. P. 2166. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00315
2. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Semenova M.D., Shtro A.A., Orshanskaya I.R., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. // MedChemComm. 2017. Vol. 8. P. 960. doi 10.1021/acs.joc.8b00655
3. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Shcherbakova N.S., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 207. P. 112726. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112726
4. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shtro A.A., Klabukov A.M., Galochkina A.V., Nikolaeva V., Petukhova G.D., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Salakhutdinov N.F. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. N 11. P. 1390. doi 10.3390/ph15111390
5. Yarovaya O.I., Shcherbakov D.N., Borisevich S.S., Sokolova A.S., Gureev M.A., Khamitov E.M., Rudometova N.B., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Rogachev A.D., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Viruses. 2022. Vol. 14. N 6. P. 1295. doi 10.3390/v14061295
6. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Zarubaev V.V., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 8. P. 2235. doi 10.3390/molecules26082235. 2019
7. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Зыбикина А.В., Мордвинова Е.Д., Зайковская А.В., Баев Д.С., Толстикова Т.Г., Щербakov Д.Н., Пьянков О.В., Максюттов Р.А., Салахутдинов Н.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2536; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. P. 2536. doi 10.1007/s11172-023-4056-y
8. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбикина А.В., Щербakov Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68, N 5. С. 1041; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybikina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 5. P. 1041. doi 10.1007/s11172-019-2517-0
9. Huynh U., McDonald S. L., Lim D., Uddin Md.N., Wengryniuk S.E., Dey S., Coltart D.M. // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83. N 21. P. 12951. doi 10.1021/acs.joc.8b00655
10. Gerlach H., Kappes D., Boeckman R.K., Jr., Maw G. // Org. Synth. Coll. 1998. Vol. 9. P.151. doi 10.15227/orgsyn.071.0048
11. Gomez-Bombarelli R., Calle E., Casado J. // J. Org. Chem. 2013. Vol. 78. P. 6880. doi 10.1021/jo4002596
12. Silva P.L., Silva C.M., Guimarães L., Pliego J.R., Jr. // Theor. Chem. Acc. 2015. Vol. 134. P. 1591. doi 10.1007/s00214-014-1591-5
13. Klein J., Khartabil H., Boisson J.C., Contreras-García J., Piquemal J.P., Hénon E. // J. Phys. Chem. (A). 2020. Vol. 124. N 9. P. 1850. doi 10.1021/acs.jpca.9b09845

14. Lu T., Chen F. // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. N 5. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
15. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Fox D.J. Gaussian 16 Rev. C.01. Wallingford, CT. 2016.
16. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
17. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
18. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. // J. Chem. Phys. 1980. Vol. 72. P. 650. doi 10.1063/1.438955
19. Baronio C.M., Barth A. // J. Phys. Chem. (B). 2020. Vol. 124. N 9. P. 1703. doi 10.1021/acs.jpcc.9b11793
20. Cheng H., Yan D., Wu L., Liang P., Cai Y., Li L. // Acta Crystallogr. (C). 2022. Vol. 78. N 10. P. 531. doi 10.1107/S2053229622008592

Synthesis and Properties of (+)-Ketopinic and (–)-Camphanic Acids Esters Bearing A Nitrogen-Containing Heterocycle

A. S. Sokolova^{a,*}, O. I. Yarovaya^a, L. V. Kuzminykh^a, M. G. Ilyina^b, S. S. Borisevich^b,
Ya. L. Esaulkova^c, V. V. Zarubaev^c, and N. F. Salakhutdinov^a

^a N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^b Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^c Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Received November 12, 2023; revised November 12, 2023; accepted November 15, 2023

A three-stage method was proposed for the synthesis of (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids esters containing a saturated nitrogen-containing heterocycle. It was found that (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid esters undergo destruction with elimination of the sulfonic acid group in substitution reactions involving nitrogen-containing heterocycles. Esters of (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids were formed during the proposed synthetic route, but undergo transesterification under column chromatography conditions. Quantum chemical calculations showed that the destruction of the ester bond in the case of (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids requires less energy than the breaking of a similar bond in (–)-borneol esters. It was revealed that the internal bond strength index (IBSI) for the alkyl C–O bond in (–)-borneol esters is higher than in (+)-ketopinic and (–)-camphanic acid esters. Antiviral properties against the H1N1 influenza virus were studied for derivatives of (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids.

Keywords: (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, (+)-ketopinic acid, (–)-camphanic acid, antiviral activity

Дополнительная информация

Синтез и свойства сложных эфиров (+)-кетопиновой и (-)-камфановой кислот, включающих азотсодержащий гетероцикл.

А.С. Соколова^а, О.И. Яровая^а, Л.В. Кузьминых^а, М.Г. Ильина^б, С.С. Борисевич^б, Я.Л. Есаулкова^с, В.В. Зарубаев^с, Н.Ф. Салахутдинов^а

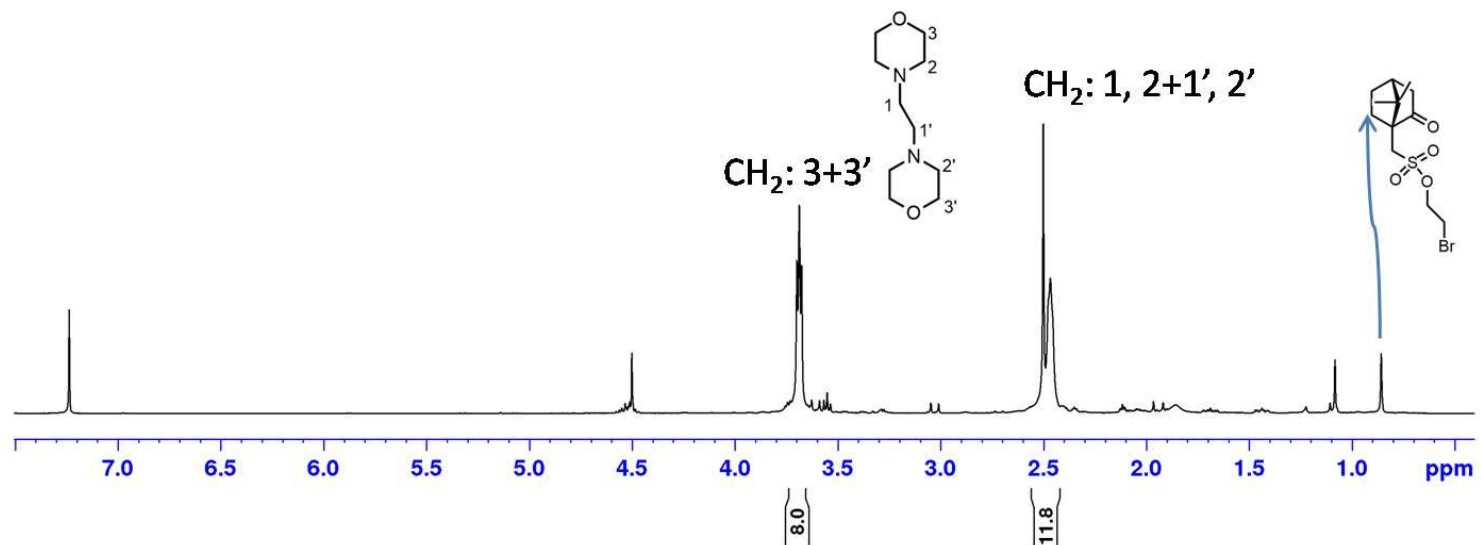
^аНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9.

^бУфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Российская Федерация, 450054, Уфа, пр. Октября 69.

^сСанкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Российская Федерация, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира,
д. 14

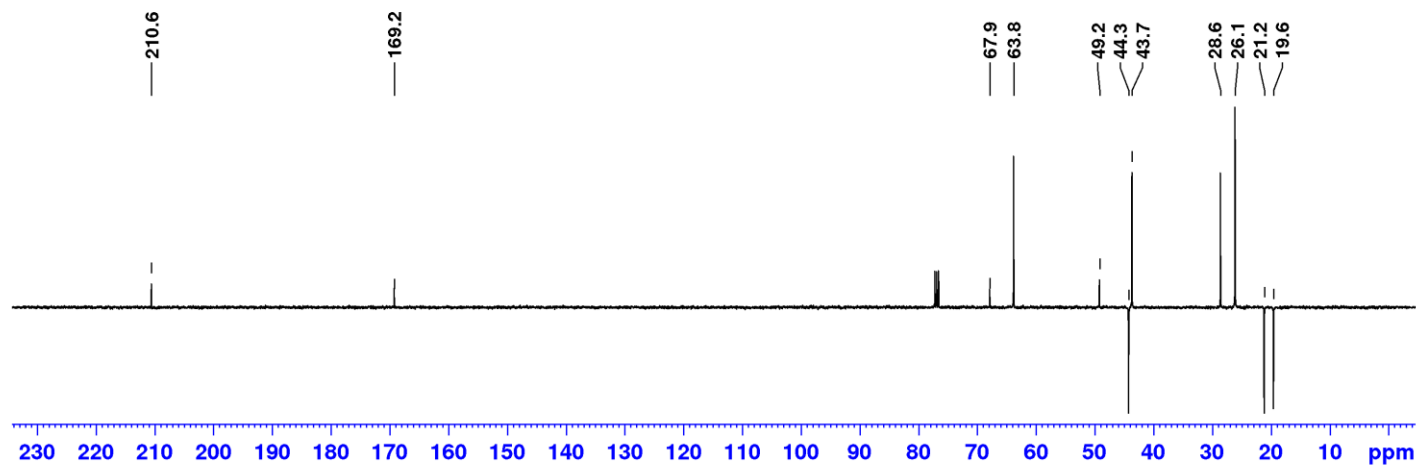
E-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Спектр ЯМР ^1H смеси продуктов 3 и 5.

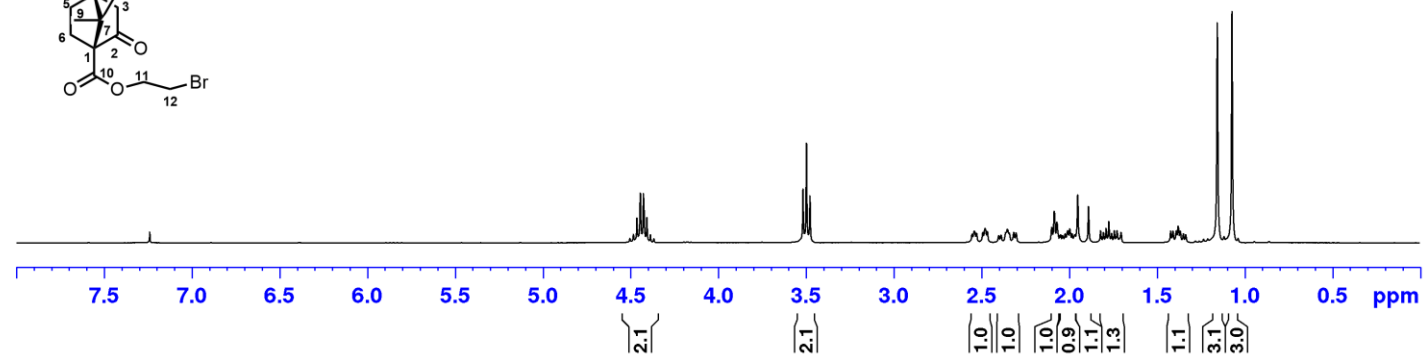
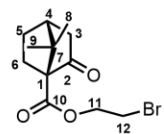


Соединение 8

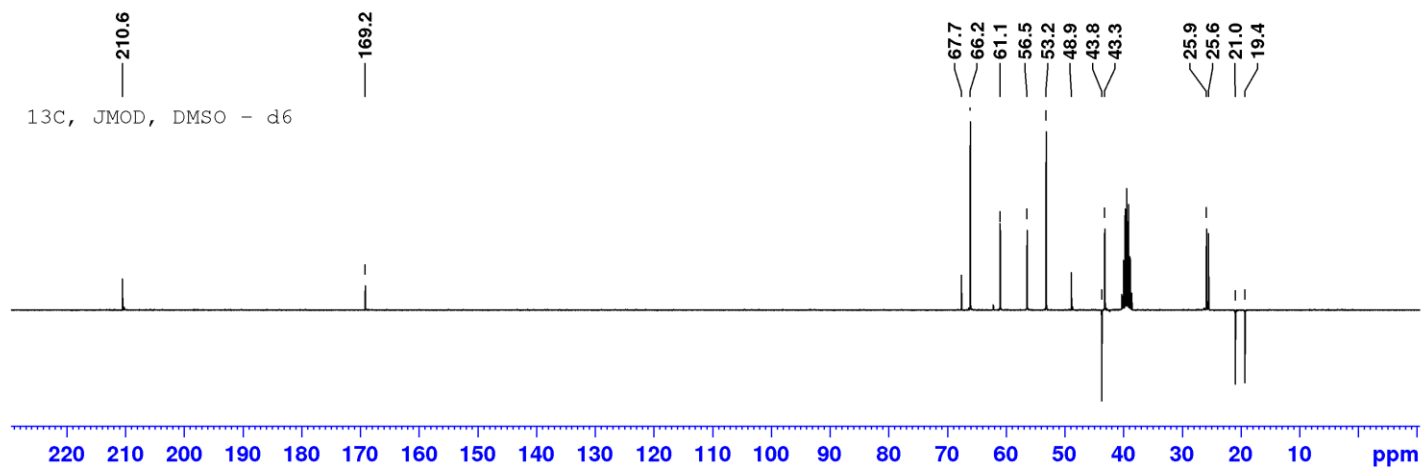
¹³C, JMOD, CDCl₃



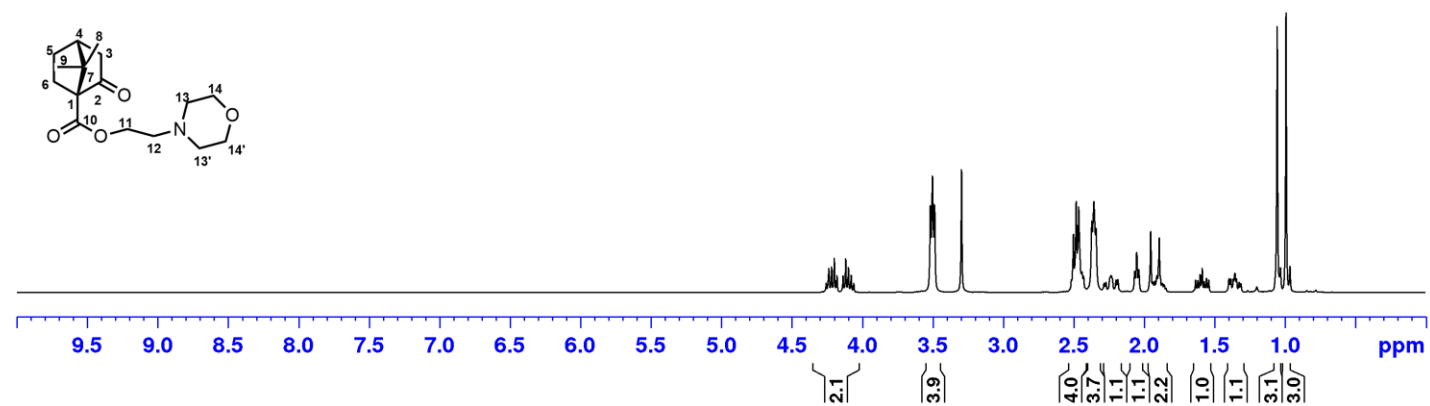
¹H, CDCl₃, 400 MHz



Соединение 9а

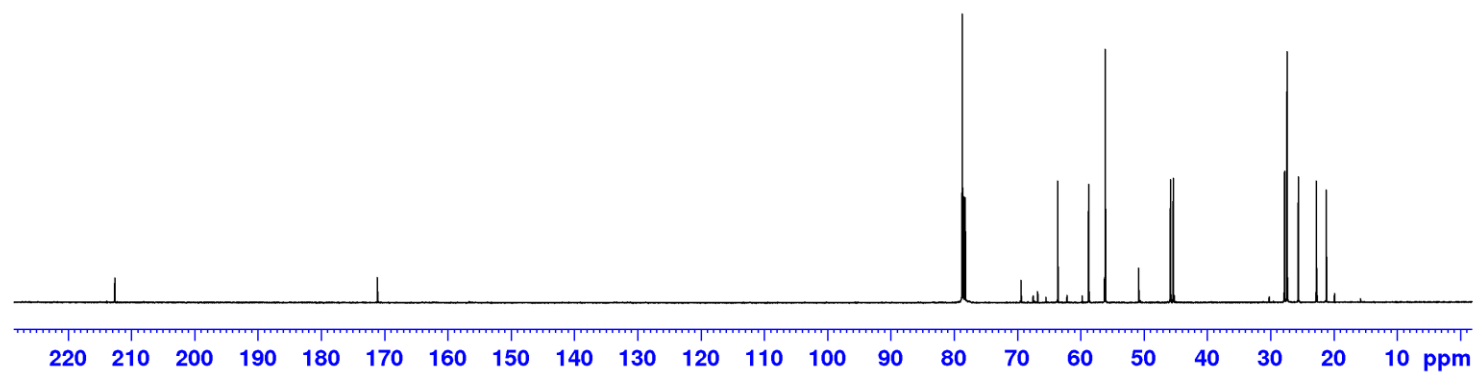


1H, DMSO - d6, 400 MHz

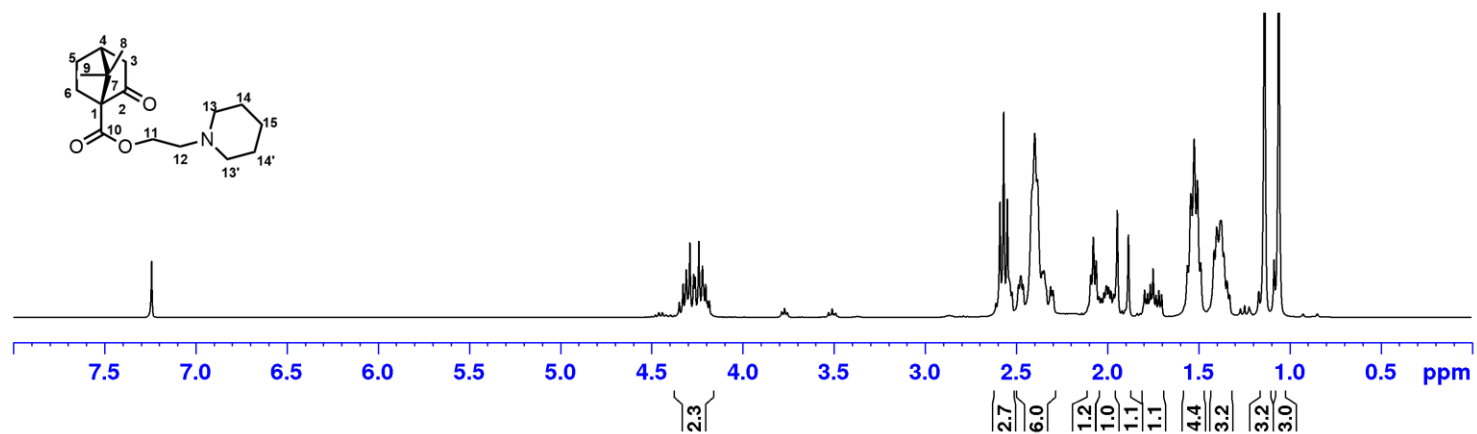


Соединение **9b**

^{13}C , BB, CDCl_3

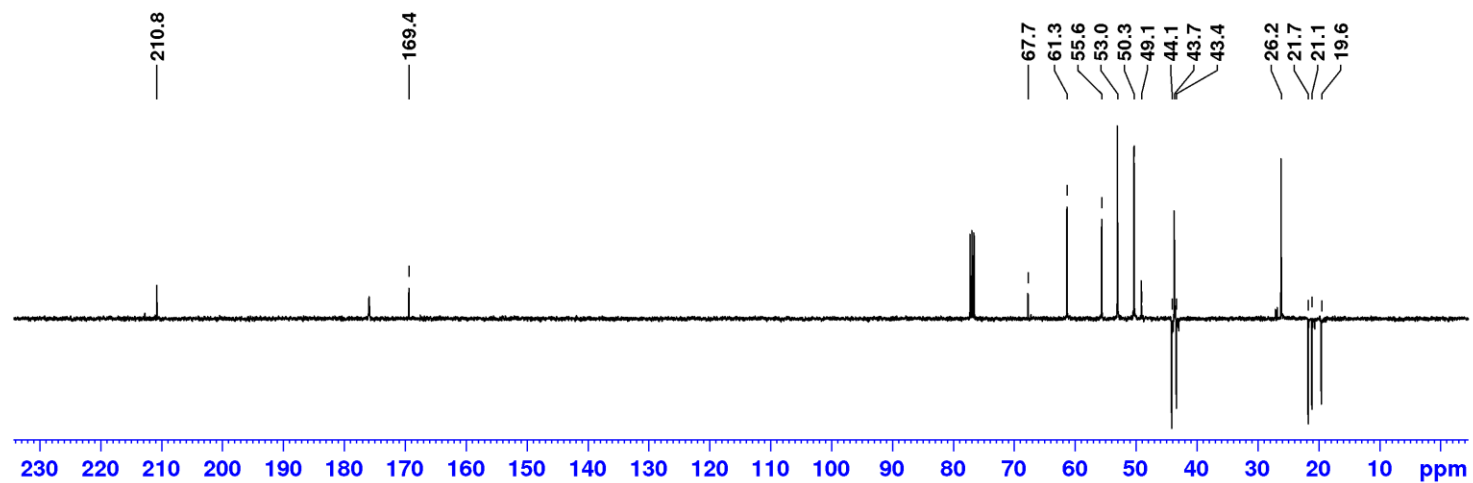


^1H , CDCl_3 , 400 MHz



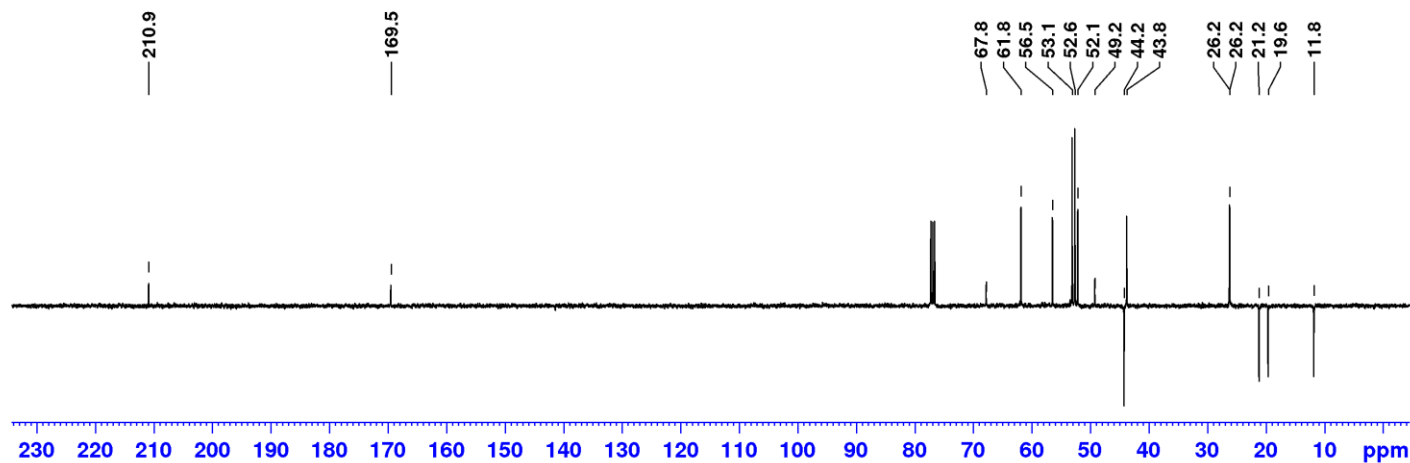
Соединение 9с

^{13}C , JMOD, CDCl_3

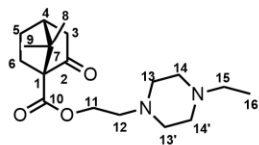
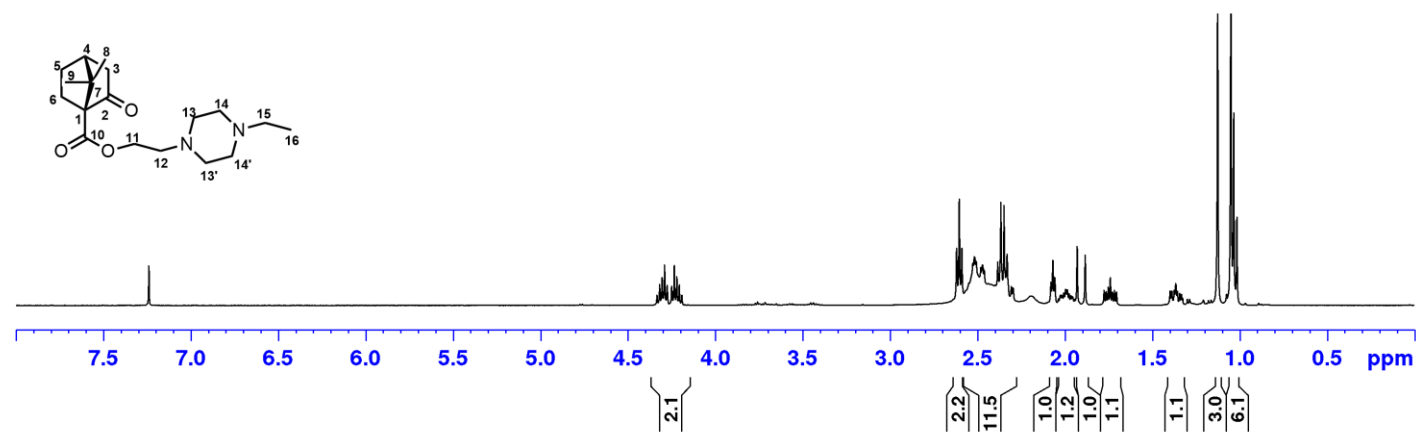


Соединение 9d

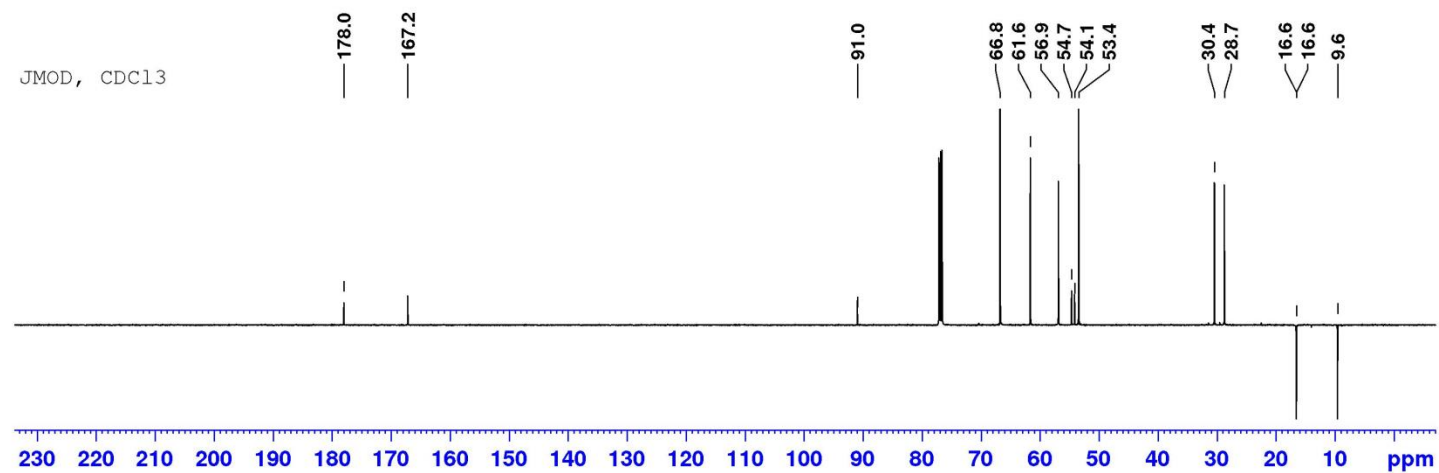
^{13}C , JMOD, CDCl_3



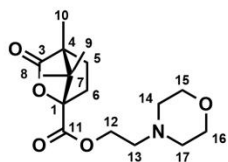
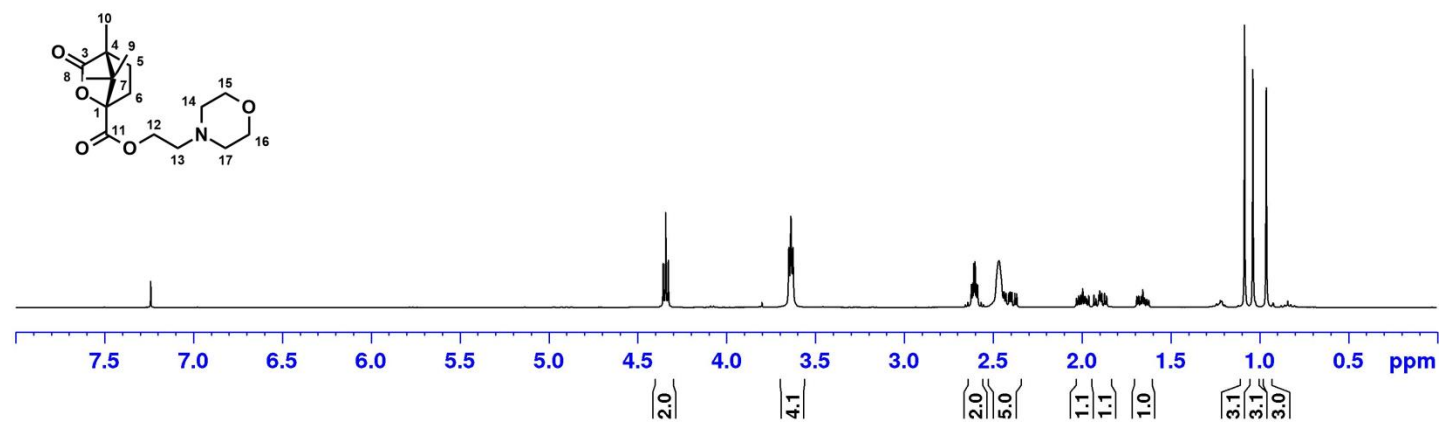
^1H , CDCl_3 , 400 MHz



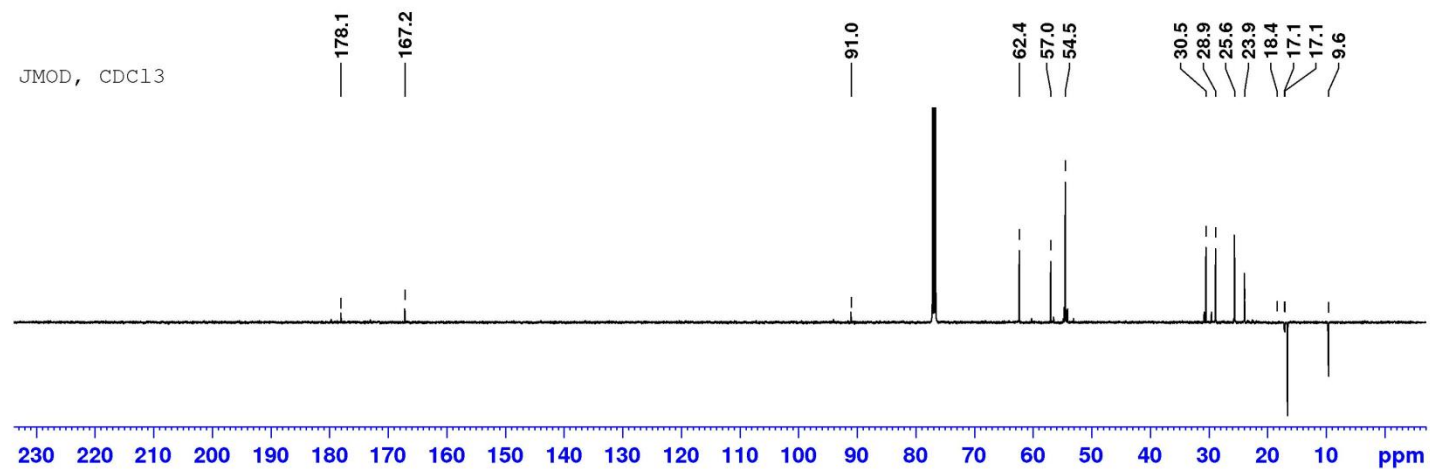
Соединение 13a



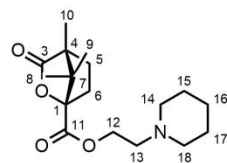
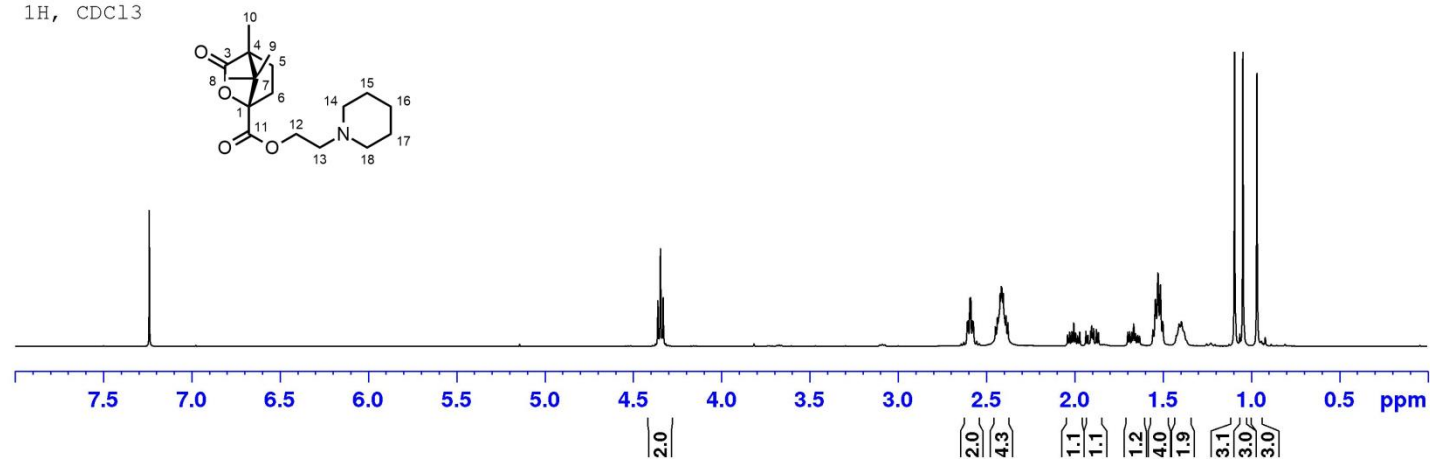
¹H, CDCl₃



Соединение 13b



¹H, CDCl₃



Соединение 13с

