

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

На правах рукописи

Незамутдинова Камила Ренатовна

**СИНТЕЗ И СТРУКТУРНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ МОНО- И
ПОЛИКАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
БИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОИДОВ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2026

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

**Научный
руководитель:**

Климочкин Юрий Николаевич,
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой «Органическая химия»

**Официальные
оппоненты:**

Волчо Константин Петрович,
доктор химических наук, профессор РАН,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н.Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук, г. Новосибирск

Васильев Александр Викторович,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный
лесотехнический университет им. С. М. Кирова",
г. Санкт-Петербург

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
г. Москва

Защита состоится «08» сентября 2026 г. в 15:00 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 <https://d24237703.samgtu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Терпеноиды представляют собой один из наиболее обширных и значимых классов природных органических соединений, традиционно привлекающих внимание в качестве платформы для поиска биологически активных молекул. Многие представители этого класса соединений демонстрируют модулирующую активность в отношении ГАМКергической системы, противовирусные свойства и цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. В связи с этим химическая модификация терпеноидов является перспективной стратегией разработки новых терапевтических агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы, вирусных инфекций и онкологии.

Среди терпеноидов особое место занимают бициклические терпеноиды борнанового ряда, классическим представителем которых выступает камфора. Интерес к камфоре и её производным не ослабевает на протяжении всей истории химии природных соединений. Это во многом связано с тем, что камфора подвергается разнообразным превращениям, часто включающим процессы перегруппировки остова. Исследования в области медицинской химии показали, что камфора и ее производные проявляют противовирусную, противоопухолевую, противомикробную, анальгетическую, а также противосудорожную активность, обусловленную ингибированием фермента GABA-АТ. Модификация камфоры способствует усилению ее биологической активности.

Синтетически менее доступным и малоизученным аналогом камфоры является ее гомолог – гомокамфора. В литературе представлено крайне ограниченное число работ, посвящённых гомокамфоре. Вероятно, это связано с отсутствием эффективного метода гомологизации камфоры. Однако ее бицикло[3.2.1]октановый фрагмент содержится во многих природных соединениях, проявляющих широкий спектр биоактивности. В связи с этим синтез новых поликарбонильных производных бицикло[3.2.1]октанового ряда на основе доступных терпеноидов, изучение их химических превращений и оценка биологической активности является актуальной задачей.

Цель и задачи научного исследования.

Цель работы – реализация синтетического потенциала моно- и поликарбонилсодержащих функциональных производных бициклических монотерпеноидов с получением новых структурных типов аналогов природных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- исследование реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека кетонов бицикло[2.2.1]гептанового ряда с этилдиазоацетатом;
- синтез производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона на основе реакций α -модификации;
- исследование кислотно-катализируемых превращений α -замещённых поликарбонилсодержащих производных бицикло[3.2.1]октанового ряда;
- изучение кислотно-индуцированных превращений β -гидроксикислот и их эфиров, полученных из кетонов норборнанового ряда;
- первичная оценка биологической активности некоторых из полученных соединений.

Научная новизна. Гомологизацией камфоры в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека получен эфир енола – этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат, кислотное расщепление которого приводит только к *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату. Обнаружена возможность необратимой эпимеризации полученного *экзо*-кетоефира в *эндо*-изомер под действием NaH. Установлено, что α -алкилированные производные *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в H₂SO₄ способны претерпевать перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием полициклических γ -лактонов с бицикло[2.2.2]октановым остовом. Выявлено, что успех перегруппировки критически зависит от *экзо*-ориентации этоксикарбонильной группы. Изучены кислотнo-индуцированные превращения продуктов реакции Реформатского, синтезированных из кетонов бицикло[2.2.1]гептанового ряда. Установлено, что направление процесса существенно зависит от структуры β -гидроксикислот и их эфиров: наряду с простой дегидратацией могут наблюдаться превращения, включающие каскадные 1,2-алкильные и 1,3-гидридные сдвиги, а также перегруппировки, приводящие к новым δ -лактонным системам.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы гомологизации камфанового остова и трансформации соединений с бицикло[3.2.1]октановым скелетом в каркас бицикло[2.2.2]октана. Скрининг биологической активности выявил, что некоторые из полученных соединений обладают выраженным противовирусным действием в отношении гриппа A(H1N1) *in vitro*.

Личный вклад автора. Автором работы проведён поиск и анализ литературных данных, написан литературный обзор по теме исследования, выполнены экспериментальные исследования. Все полученные промежуточные и целевые соединения охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа. Подготовка публикаций по теме диссертационного исследования осуществлена при непосредственном участии автора.

На защиту выносятся следующие положения:

- методы синтеза β -кетоефиров и поликарбонильных соединений норборнанового ряда на основе реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека;
- особенности химического поведения *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата;
- перегруппировка Вагнера-Меервейна в ряду α -замещенных производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата;
- особенности кислотнo-индуцированных превращений продуктов реакции Реформатского бициклических монотерпеноидов;
- особенности химического поведения 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона.

Объекты исследования: ($\pm$)- и (+)-камфора, ($\pm$)-10-камфорсульфоная и ($\pm$)-кетопиновая кислоты и их метиловые эфиры, ($\pm$)-изокамфанон, ($\pm$)-*экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат и его 3-замещенные производные, ($\pm$)-4-оксогомокамфора.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 4 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в

Web of Science и Scopus, а также 5 тезисах докладов всероссийских и международных конференций: XXXII-ая Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2022); Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2024); IX-ая Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Пермь, 2025); VIII-ой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (Ставрополь, 2026); «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты 2026» (Казань, 2026).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 7 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 255 наименований.

Диссертация выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках базовой части государственного задания (№ FSSE-2026-0003) и при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-73-20144).

Автор выражает искреннюю благодарность и признательность своему научному руководителю – д.х.н., профессору Ю.Н. Климочкину за помощь на всех этапах выполнения работы, за всестороннюю поддержку и возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доц. Е.А. Ивлевой за помощь в оформлении диссертации, к.х.н., доц. И.М. Ткаченко за помощь в подготовке публикаций, участие в обсуждении результатов, съемку и помощь в расшифровке ЯМР-спектров, д.х.н. Н.А. Аксёнову (ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет») и к.х.н. О.А. Лодочкиковой (ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН) за выполнение рентгеноструктурного анализа, а также П.С. Кудряшовой, внесшей заметный вклад в работу. Автор благодарен всему профессорско-преподавательскому составу кафедры «Органическая химия» за поддержку и передачу знаний. Отдельная благодарность родителям и супругу за всестороннюю поддержку при выполнении работы.

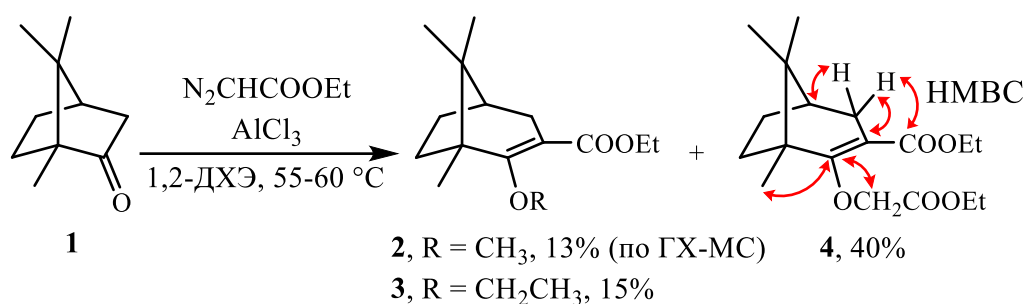
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Гомологизация кетонов норборнанового ряда

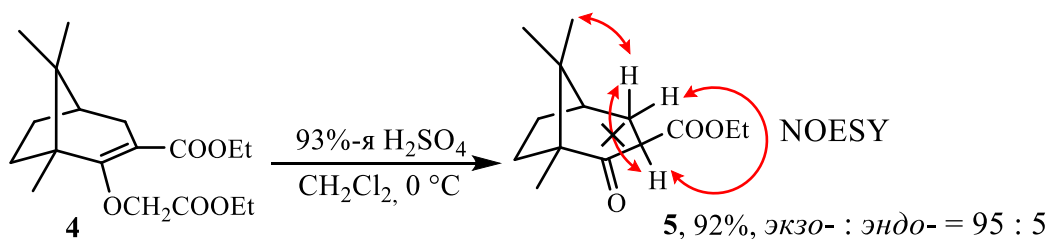
Анализ литературных данных выявил единичные примеры гомологизации кетонов норборнанового ряда, которые либо сопровождаются использованием токсичного диазومتана, либо характеризуются низкими выходами целевых продуктов. В связи с этим исследовано поведение некоторых кетонов норборнанового ряда в реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, в частности камфоры ((±)- и (+)-**1**), 10-камфорсульфоновой кислоты ((±)-**9**), кетопиновой кислоты ((±)-**10**), камфорхинона ((±)-**13**), а также продемонстрирована возможность гомологизации изокамфанона ((±)-**17**). Наиболее синтетически доступным и безопасным реагентом для реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека является этилдиазоацетат, который способен превращать циклические кетоны в соответствующие β-кетозэфиры. Использование кислоты Льюиса является важным фактором для успешного проведения реакции Бухнера-Курциуса-

Шлоттербека, поскольку этилдиазоацетат характеризуется пониженной реакционной способностью по сравнению с диазометаном.

В реакции камфоры ((±)-**1**) с 6 экв. этилдиазоацетата в присутствии 1.2 экв. AlCl_3 , дополнительно очищенного возгонкой, в 1,2-дихлорэтане при 55–60 °С по данным ГХ-МС было зафиксировано образование трёх продуктов реакции **2–4**. Разделение смеси эфиров енола **2–4** проводилось вакуумной перегонкой (2×10^{-2} мм. рт. ст.), в ходе которой удалось отделить **4** от смеси метилового **2** и этилового **3** эфиров енола. Дополнительная перекристаллизация основной фракции позволила получить продукт **4** с выходом 40%. Методом колоночной хроматографии из фракции, содержащей эфиры енола **2** и **3**, удалось выделить только этиловый эфир **3** с выходом 15%. Структуры продуктов **3** и **4** подтверждены данными ^1H и ^{13}C ЯМР, соотнесение сигналов для эфира енола **4** проведено с помощью двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMBC и HMQC.



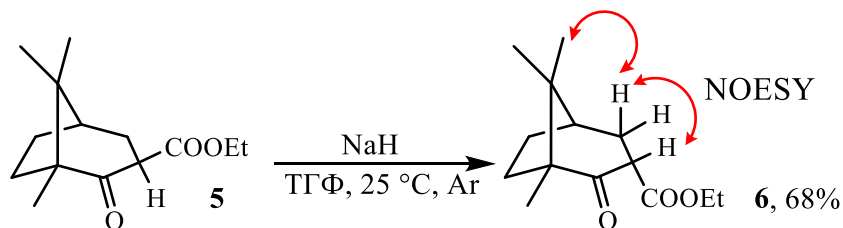
Поскольку в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека напрямую получить β-кетоефир **5** или **6** не удалось, расщеплением эфира енола **4** 93%-й H_2SO_4 был выделен не требующий дополнительной очистки продукт **5** в виде экзо-изомера с выходом 92%. экзо-Конфигурация этоксикарбонильной группы в β-кетоефире **5** установлена двумерным экспериментом ^1H - ^1H NOESY.



Для объяснения причин исключительного образования экзо-кетоефира **5** в кислой среде был выполнен квантово-химический расчёт относительной стабильности изомеров экзо-**5** и эндо-**6** в рамках теории функционала плотности. Поскольку прямое моделирование концентрированной серной кислоты методами DFT с континуальными моделями растворителя затруднено, для сравнительной оценки расчёт проводили для ТГФ в качестве среды с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора aug-cc-pVDZ в рамках модели CPCM. Результаты показали, что экзо-изомер **5** стабильнее эндо-изомера **6** на 8.47 кДж/моль. Обе структуры являются истинными минимумами. Расчётная равновесная смесь содержит ~97% экзо-изомера **5** и ~3% эндо-изомера **6**. Таким образом, в приближении ТГФ расчёт предсказывает термодинамическое предпочтение экзо-конфигурации, что согласуется с

экспериментальным наблюдением – в кислой среде образуется только *экзо*- β -кетоефир **5** как более стабильный продукт.

Обработка *экзо*-**5** 0.3 экв. NaH в течение 12 ч в абсолютном ТГФ давала *эндо*-кетоефир **6** с выходом 68%. *эндо*-Конфигурация этоксикарбонильной группы в соединении **6** установлена двумерным экспериментом ^1H - ^1H NOESY.



Предполагается, что каталитические количества NaH приводят к частичному переводу *экзо*-**5** в енолят, вследствие чего устанавливается равновесие между **5** и **6**. Несмотря на меньшую термодинамическую стабильность *эндо*-**6**, скорость его депротонирования, вероятно, многократно ниже таковой для *экзо*-**5**. Это может быть обусловлено как меньшей стерической доступностью протона в α -положении **6** для атаки основания, так и неблагоприятными стереоэлектронными факторами. Эффективное депротонирование требует ортогональной ориентации разрываемой C–H связи относительно плоскости σ -связей карбонильной группы. Для оптимизированной структуры *экзо*-**5** рассчитанный торсионный угол составляет 101.3° , что близко к оптимальному значению 90° и обеспечивает хорошее перекрывание σ -орбитали C–H с π^* -орбиталью C=O. В *эндо*-**6** этот же угол равен 24.6° , что указывает на почти копланарное расположение C–H связи относительно плоскости σ -связей карбонильной группы, при котором эффективное σ - π^* перекрывание затруднено (рисунок 1).

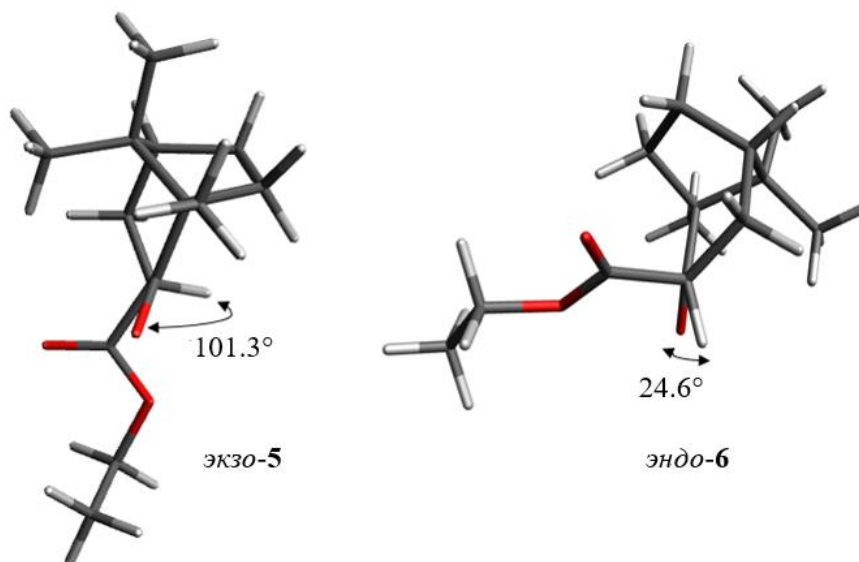
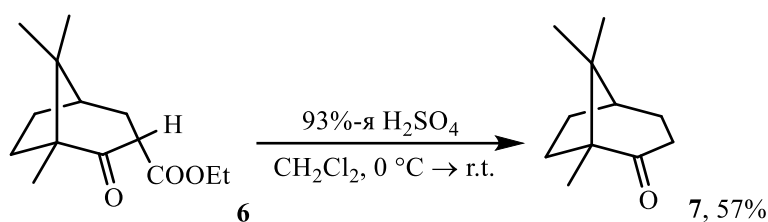
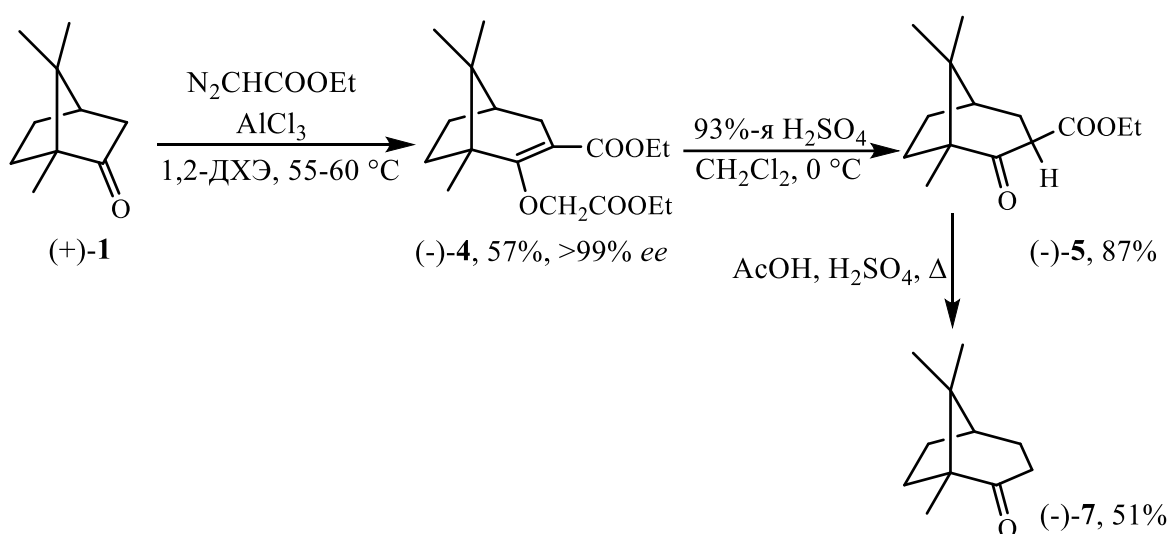


Рисунок 1.

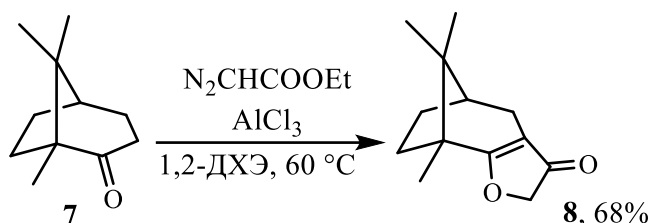
Отсутствие свидетельств обратной эпитермизации *эндо*-**6** в 93%-й H_2SO_4 может быть связано с значительно большей скоростью гидролиза *эндо*-кетоефира **6** до гомокамфоры (**7**) в этих условиях.



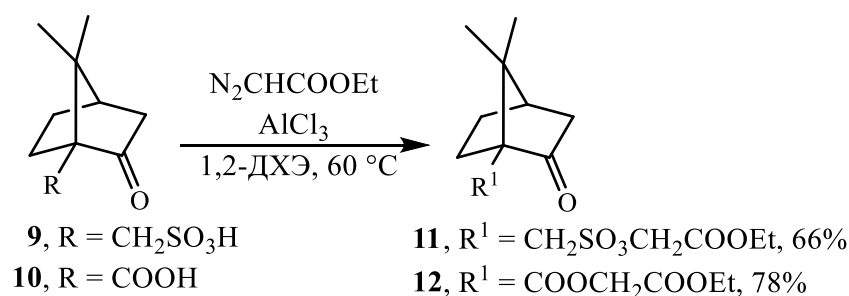
Наблюдаемая региоселективность при гомологизации камфоры ((±)-**1**) позволила применить данный подход к нерацемической камфоре ((+)-**1**). Эфир енола (–)-**4** был выделен с выходом 57% и энантиомерным избытком >99%, из которого без потери энантиомерной чистоты последовательно были получены экзо-кетозфир (–)-**5** и гомокамфора (–)-**7**. В ходе реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека камфоры ((+)-**1**) новые стереоцентры не создаются, следовательно, абсолютная конфигурация гомокамфоры ((–)-**7**) соответствует *R*-конфигурации исходной *R*-камфоры (**1**).



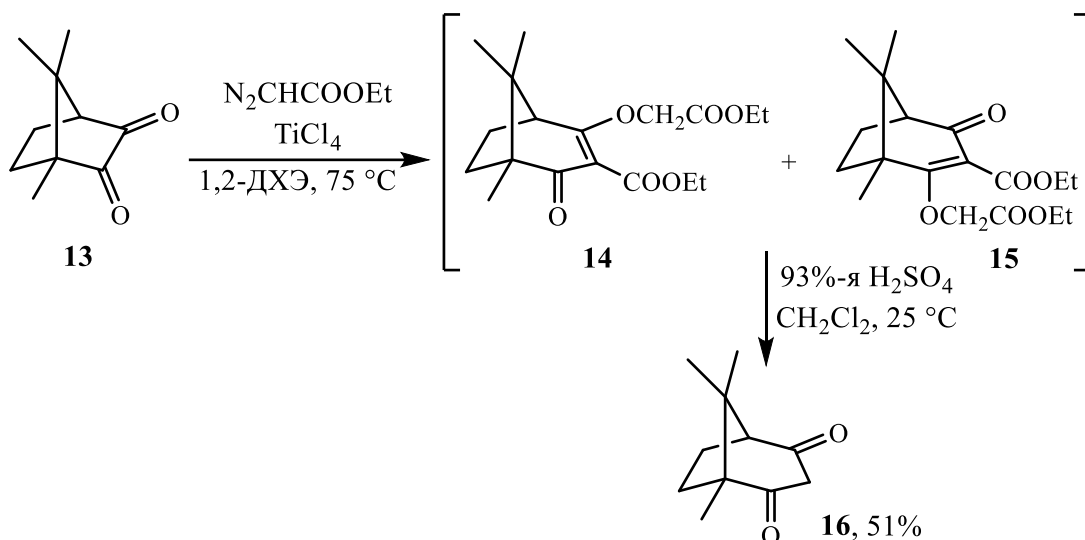
Успех в проведении реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека для камфоры (**1**) открыл путь к ее менее доступному гомологу – гомокамфоре (**7**). Это побудило исследовать поведение гомокамфоры ((±)-**7**) в реакции с этилдиазоацетатом. Ожидаемых продуктов гомологизации бицикло[3.2.1]октанового остова не было обнаружено. Выделен единственный продукт реакции – дигидрофуранон **8**.



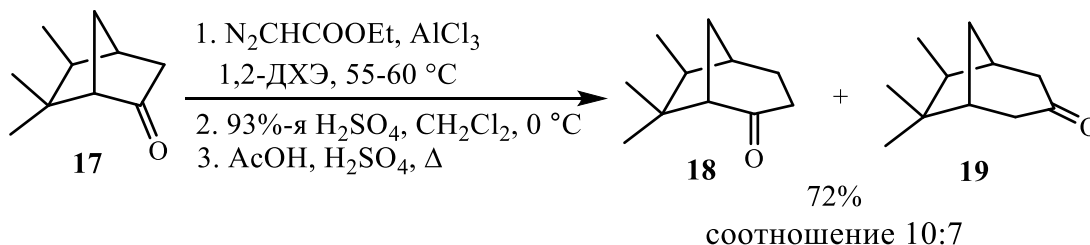
Изучено поведение других доступных производных бицикло[2.2.1]гептан-2-онов в аналогичных условиях. Взаимодействие кислот (±)-**9** и (±)-**10** с этилдиазоацетатом в присутствии AlCl_3 не приводило к продуктам гомологизации. Единственными продуктами превращения оказались эфиры **11** и **12** с выходами 66% и 78% соответственно.



При воздействии этилдиазоацетата и TiCl_4 на камфорхинон ((±)-**13**) по данным ГХ-МС образуются эфиры енола **14** и **15**, последующая обработка которых 93%-й H_2SO_4 приводит к 4-оксогомокамфору (**16**).



В реакции изокамфанона ((±)-**17**) с этилдиазоацетатом и AlCl_3 с последующей обработкой реакционной смеси 93%-й H_2SO_4 наблюдалась смесь изомерных β-кетозэфиров, присутствующих как в кетонной, так и в енольной форме по данным ЯМР ^1H . Гидролиз этоксикарбонильной группы и последующее декарбоксилирование позволили упростить смесь до гомологизированных кетонов **18** и **19** в соотношении 10:7 соответственно (по данным ^1H ЯМР) с общим выходом 72%.

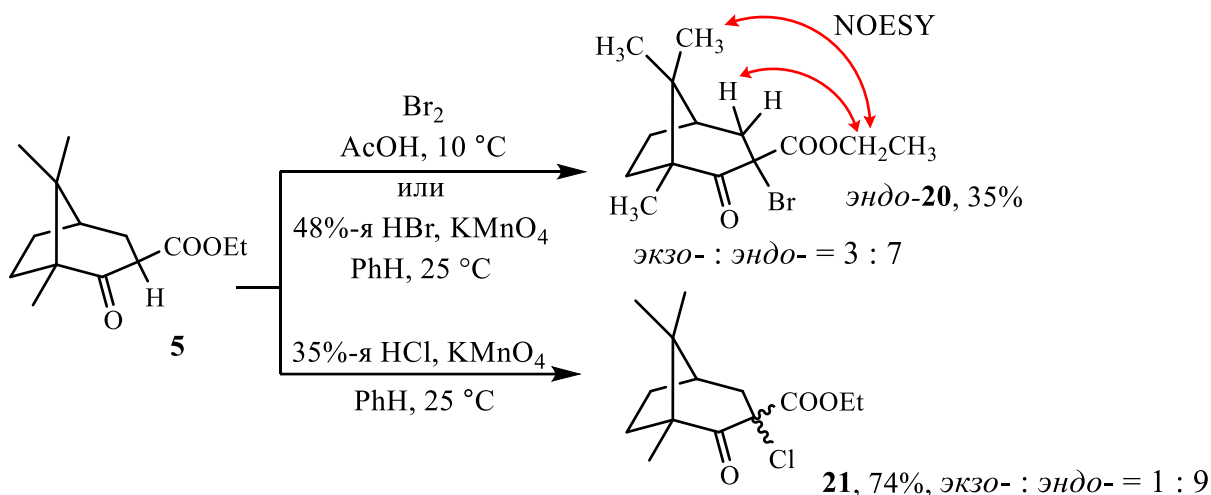


2. Химические свойства экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

Наличие жёсткого бицикло[3.2.1]октанового остова и активированного СН-кислотного центра в экзо-кетозэфире **5** делает его привлекательным объектом для изучения химических превращений, характерных для класса β-дикарбонильных

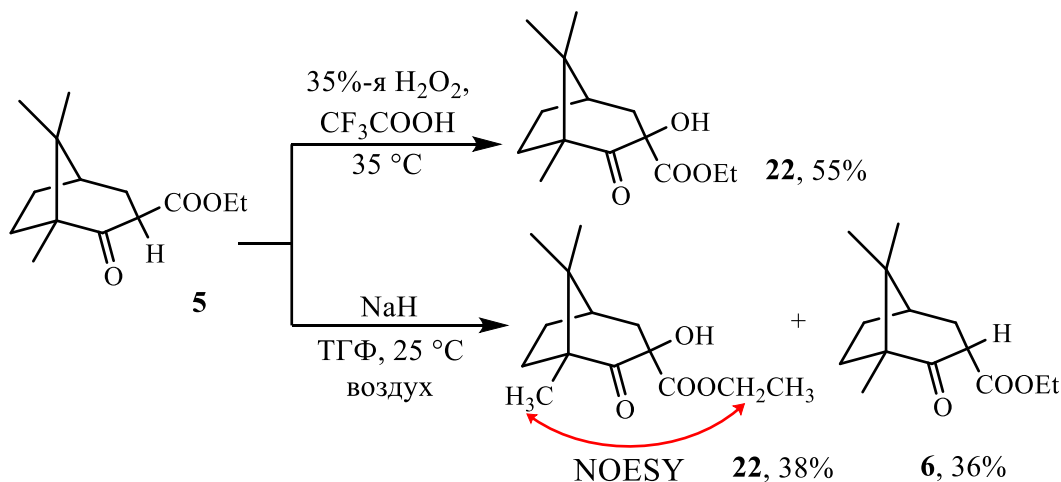
соединений. На примере β -кетоефира ($\pm$)-**5** будут рассмотрены реакции α -функционализации, окисления, α -алкилирования, а также взаимодействия с нуклеофильными реагентами.

β -Кетоефир **5** бромировали под действием Br_2 в AcOH , что привело к смеси *экзо*- и *эндо*-бромидов **20** в соотношении 3:7 соответственно (по данным ^1H ЯМР) с общим выходом 82%. Перекристаллизацией смеси изомерных бромидов выделен продукт **20** с *эндо*-конфигурацией атома брома с выходом 35%. Аналогичный результат был достигнут при обработке исходного **5** Br_2 , генерируемого *in situ* при окислении 48%-й HBr перманганатом калия. Структуру *эндо*-продукта **20** устанавливали с помощью двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY.



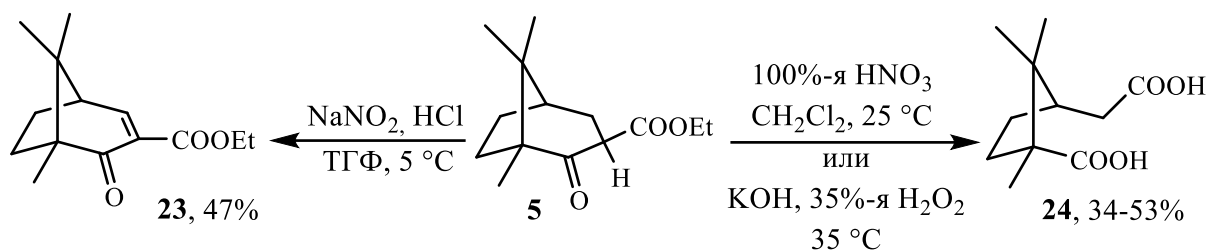
Хлорирование β -кетоефира **5** было проведено при использовании Cl_2 , генерируемого *in situ* при окислении 35%-й HCl перманганатом калия. В этом случае образовалась смесь *экзо*- и *эндо*-хлоридов **21** в соотношении 1:9 соответственно (по данным ^1H ЯМР) с общим выходом 74%.

α -Гидроксилирование β -кетоефира **5** проводили под действием $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, генерируемой *in situ* из смеси 35%-й H_2O_2 и CF_3COOH . Продукт **22** содержит гидроксильную группу в *экзо*-положении (по данным ^1H - ^1H NOESY).

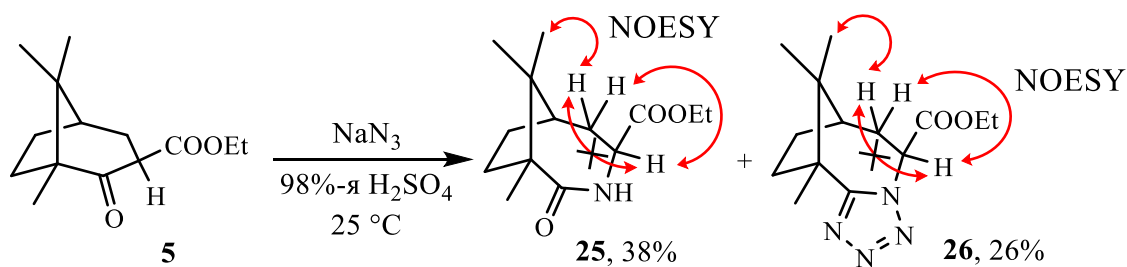


Образование соединения **22** также было зафиксировано при обработке **5** NaH в растворе ТГФ на воздухе. Наряду с целевым продуктом методом колоночной хроматографии был выделен *эндо*-кетозфир **6**.

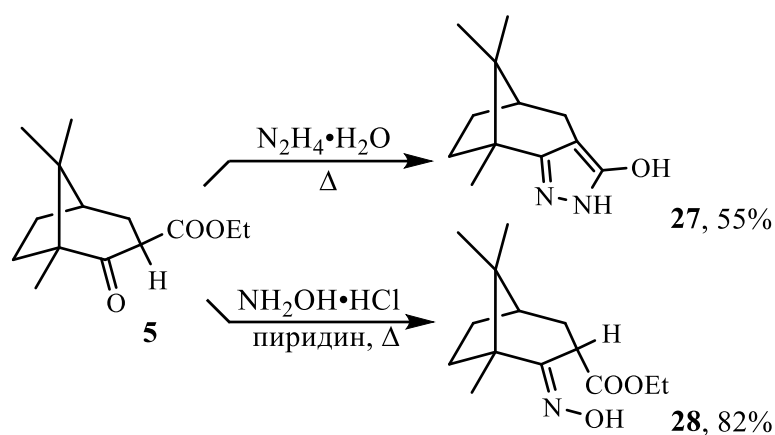
В условиях реакции нитрозирования β-кетозфира **5** был выделен алкен **23**, при этом образование ожидаемого α-нитрозопроизводного не было обнаружено. Образование алкена **23**, по-видимому, происходит за счет *эндо*-нитрозирования *экзо*-**5** с последующим E2-элиминированием. Взаимодействие β-кетозфира **5** с 100%-й HNO₃ или со смесью HNO₃ и H₂SO₄ не приводило к продуктам α-нитрования, вместо этого была выделена гомокамфорная кислота (**24**). Другой подход к получению дикарбоновой кислоты **24** включал окисление **5** в щелочной среде в присутствии 35%-й H₂O₂.



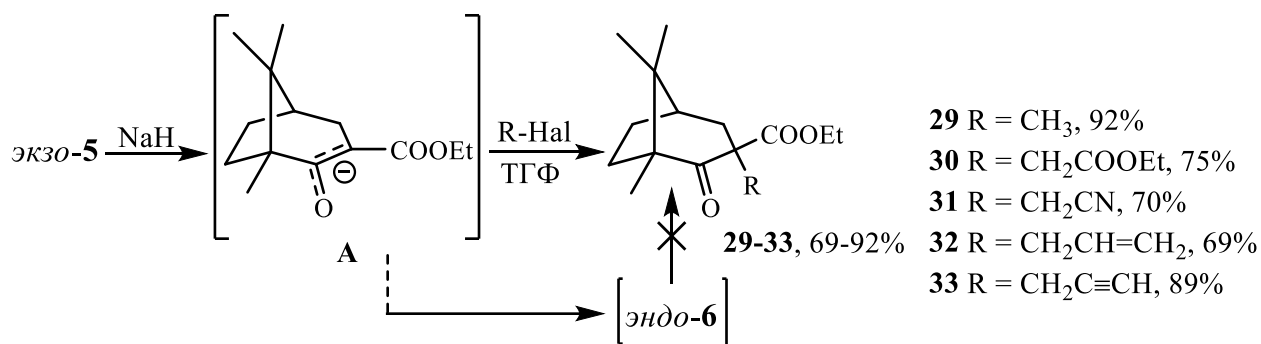
Изучение реакций по карбонильной группе β-кетозфира **5** открывает иные синтетические возможности, в частности, подходы к гетероциклическим производным. Для модификации карбонильного фрагмента в качестве одного из методов была выбрана реакция Шмидта. *экзо*-Кетозфир **5** обрабатывали NaN₃ в 98%-й H₂SO₄, при этом наблюдалось образование смеси лактама **25** и тетразола **26**, строение которых после разделения методом колоночной хроматографии установлено двумерным экспериментом ¹H-¹H NOESY.



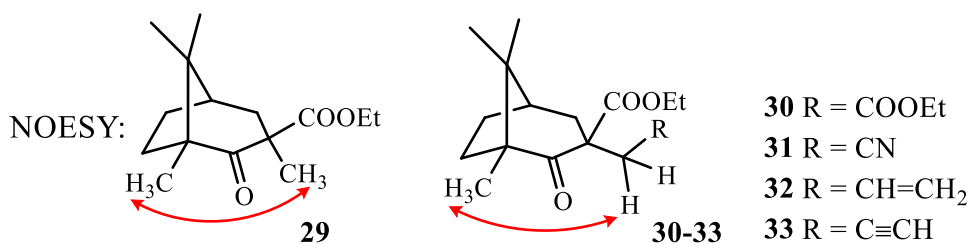
Взаимодействием *экзо*-кетозфира **5** с гидразин-гидратом был получен гидроксипиразол **27**. Напротив, в реакции *экзо*-**5** с гидрохлоридом гидроксиламина вместо ожидаемого изоксазола образовался (*E*)-*эндо*-оксиминоэфир **28**. Низкая реакционная способность карбонильной группы, вызванная экранированием со стороны двух геминальных метильных групп у мостикового атома, снижает скорость реакции оксимирования для *экзо*-**5**. В связи с этим нагревание *экзо*-**5** в среде пиридина приводит к его изомеризации в *эндо*-кетозфир **6**, который затем вступает в реакцию оксимирования. Отсутствие изоксазола в качестве продукта, вероятно, связано, как ранее было отмечено, с низкой склонностью *эндо*-кетозфира **6** к енолизации, что препятствует циклизации в изоксазольное кольцо.



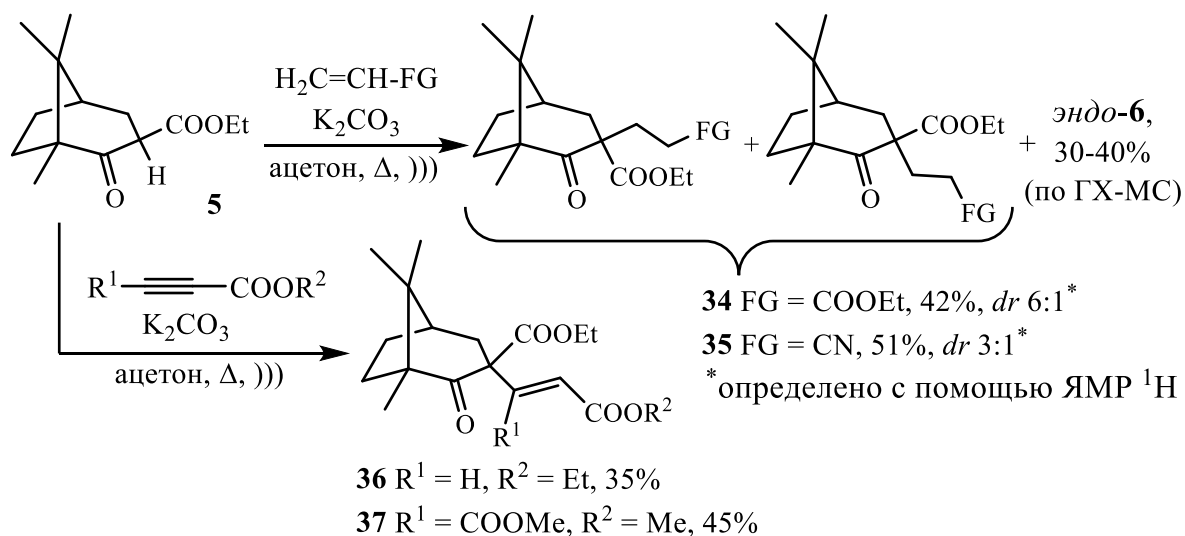
Наличие «направляющей» этоксикарбонильной группы позволяет легко генерировать енолят-анионы β-кетоефиров, избегая побочных реакций, таких как альдольная конденсация. Еноляты β-кетоефиров могут подвергаться C-алкилированию с использованием электрофильных агентов в апротонных растворителях по механизму S_N2. В данной части исследования рассмотрен синтез α-алкилзамещенных производных β-кетоефира **5** с использованием системы NaH–ТГФ и иодистого метила, этилбромацетата, хлорацетонитрила, аллилбромид и пропаргилбромид в качестве электрофилов.



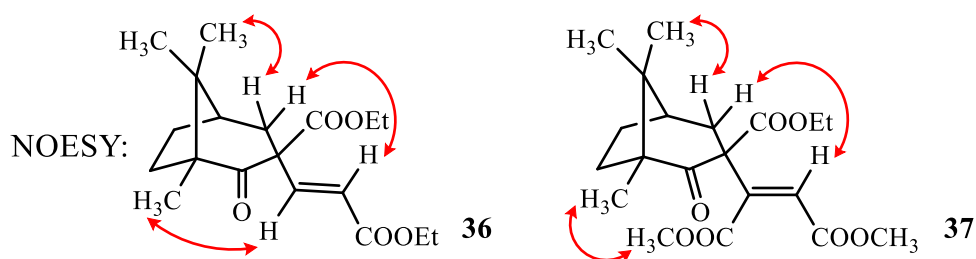
Порядок добавления реагентов играет решающую роль в достижении высоких выходов соответствующих продуктов **29–33**. Добавление основания в первую очередь всегда приводило к эпимеризации β-кетоефира **5** с образованием в качестве побочного продукта нереакционноспособного *эндо*-кетоефира **6**. Для предотвращения изомеризации α-алкилирование проводилось путем добавления NaH к предварительно приготовленной смеси *экзо*-кетоефира **5** и алкилирующего агента в ТГФ. Таким образом, реакцию, проводимую в таких условиях смешения, можно рассматривать как кинетически контролируемый стереоселективный процесс. *экзо*-Конфигурация этоксикарбонильной группы в соединениях **29–33** установлена двумерным экспериментом ¹H-¹H NOESY.



По реакции Михаэля в условиях сонохимической активации были синтезированы аддукты *экзо*-**5** с этилакрилатом, акрилонитрилом, этилпропиолатом и диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) (**34–37**). В реакциях с этилакрилатом и акрилонитрилом наблюдалась низкая стереоселективность, что привело к образованию смеси диастереомерных продуктов **34** (*dr* 6:1) и **35** (*dr* 3:1). Разделить диастереомеры методом колоночной хроматографии не удалось. Равновесный характер реакции Михаэля позволяет предположить, что термодинамическая стабильность аддукта, содержащего *экзо*-этоксикарбонильную группу, может быть ниже из-за стерических препятствий со стороны изопропилиденового мостика. *эндо*-Кетоэфир **6** также образовывался в качестве побочного продукта.



Алкилирование β -кетоефира **5** с использованием этилпропиолата или DMAD привело к продуктам **36** и **37** соответственно в виде единственных диастереомеров с *эндо*-ориентацией акрилатного и малеатного фрагментов (по данным ^1H - ^1H NOESY). Активность акцептора Михаэля влияла на скорость образования продукта алкилирования. В данном случае реакция протекала быстрее по сравнению с ранее использованными акрилатами.

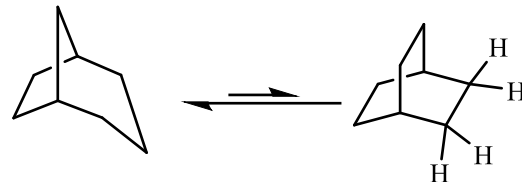


2.1 Кислотно-индуцированные превращения в ряду производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

Перегруппировка Вагнера-Меервейна открывает путь к направленным и точно определённым изменениям в структуре органических соединений, однако прямой контроль над ее ходом может быть затруднён из-за множества факторов: расположения реакционных центров, стереохимии субстрата, стабильности образующихся

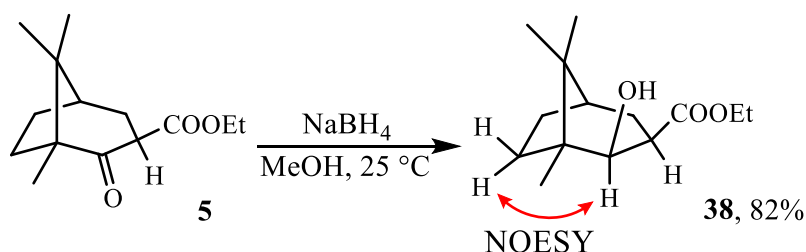
карбокатионов и участия соседних групп. Ранее на примере α -алкилзамещенных производных β -кетоефира гомоадамантанового ряда установлено, что наличие эндоциклической карбонильной группы, нуклеофильной «ловушки» в боковых цепях и разветвленности в α -положении обеспечивает условия для каскадной перегруппировки с образованием лактонов.

Перегруппировка бицикло[3.2.1]октанового остова в бицикло[2.2.2]октановый термодинамически невыгодна из-за торсионного напряжения, характерного для последнего. Однако если она сопровождается образованием γ -лактонного цикла, входящего в состав общей полициклической системы с бицикло[2.2.2]октановым скелетом, ситуация может измениться: высокая стабильность лактона (снижение торсионного напряжения по сравнению с циклопентановым циклом, введение атома кислорода и конформационный эффект плоской карбонильной группы) способна компенсировать энергетические затраты на перестройку каркаса, что послужило основой для изучения изомеризации остова [3.2.1] $\rightarrow$ [2.2.2] на примере производных β -кетоефира **5**.

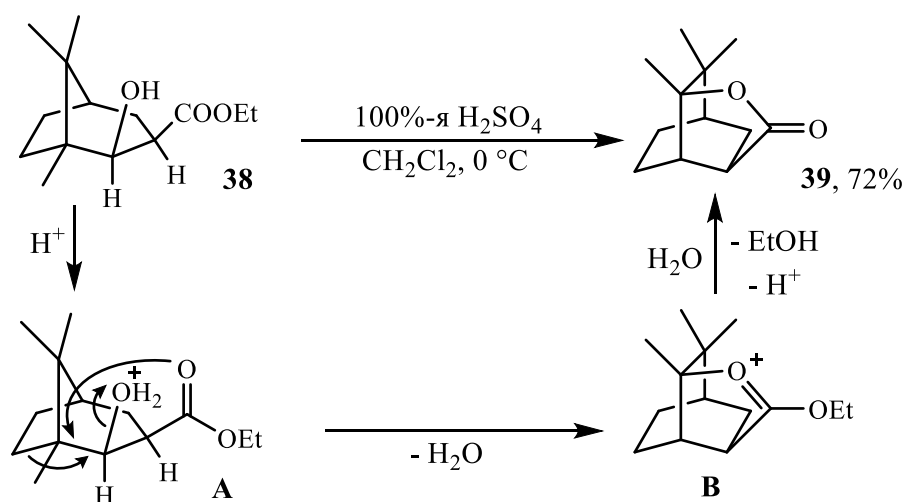


Выбор кислот Бренстеда в качестве катализаторов перегруппировки вместо кислот Льюиса обусловлен возможностью количественной оценки и прогнозируемого варьирования их кислотности.

Прежде чем перейти к исследованию поведения α -алкилзамещенных производных β -кетоефира **5**, в качестве «наиболее очевидного» субстрата, способного претерпевать перегруппировку Вагнера-Меервейна, был выбран гидроксиэфир **38**. Восстановление β -кетоефира **5** под действием NaBH_4 протекало диастереоселективно с образованием продукта **38**.



Гидроксиэфир **38** в среде 100%-й H_2SO_4 претерпевал скелетную перегруппировку с образованием лактона **39**. Продукт **39** был выделен с выходом 72% в виде индивидуального диастереомера. Механизм реакции включал 1,2-алкильный сдвиг с последующим замыканием пятичленного лактонного цикла. Высокий выход лактона **39** подтверждает мысль о стабилизирующей роли γ -лактонного цикла в образовании бицикло[2.2.2]октановой системы.



Исследование поведения ранее полученного кетодиэфира **30** в 100%-й H_2SO_4 выявило его способность перегруппировываться в бис-лактон **40**. Нуклеофильное участие этоксикарбонильной группы на стадии образования первого лактонного цикла обеспечивает возможность 1,2-алкильной миграции ретропинаколинового типа в данной системе. Дополнительную стабилизацию переходного состояния мигрирующего алкильного заместителя, вероятно, создаёт вторая функциональная группа, расположенная в боковой цепи. Формирование второго лактонного кольца идёт с участием атома кислорода, изначально принадлежавшего кетогруппе. Рентгеноструктурный анализ подтвердил структуру лактона **40** (рисунок 2)¹.

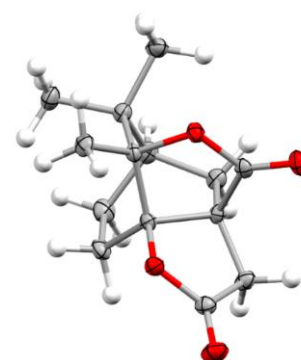
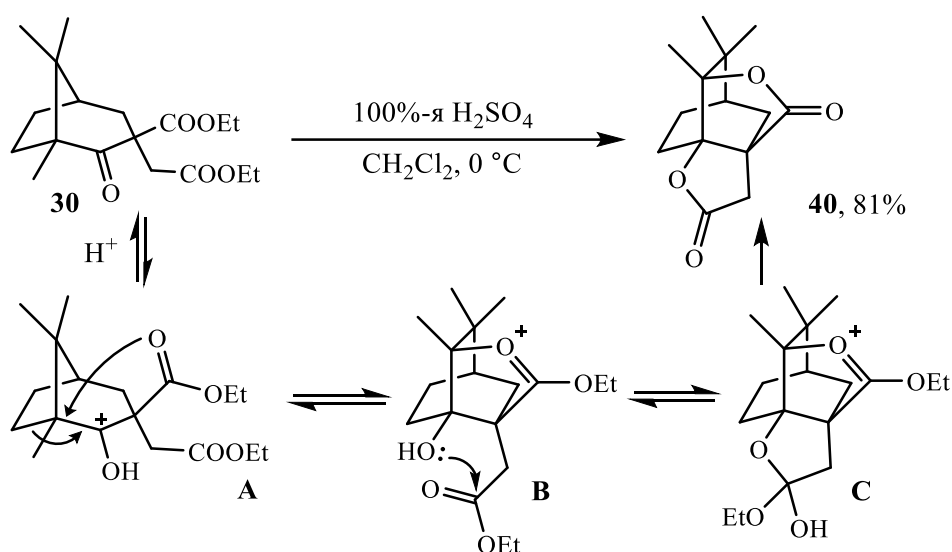
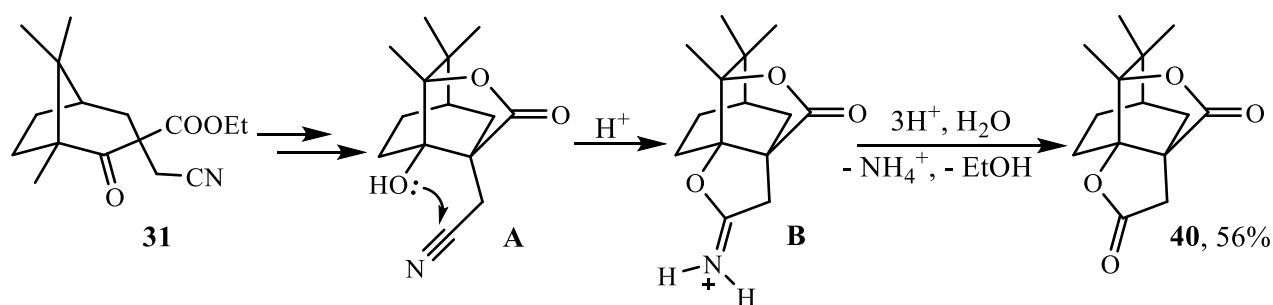


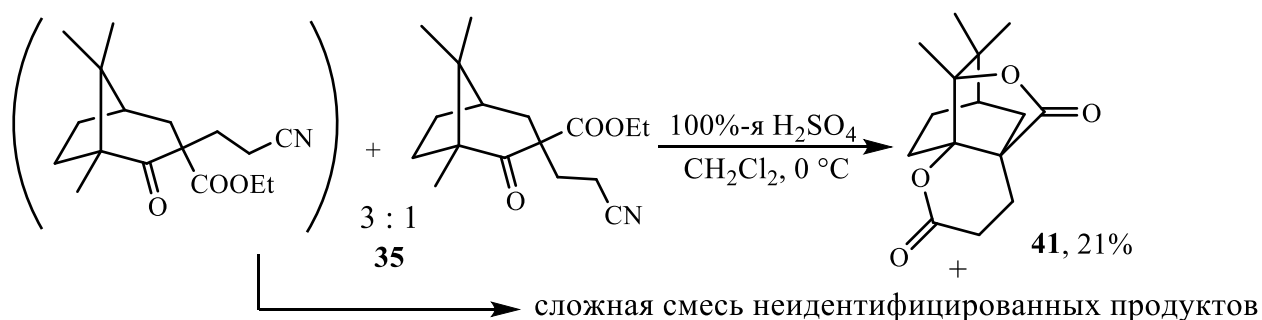
Рисунок 2.
Молекулярная
структура соединения
40 (CCDC 2363243).

Лактон **40** был получен в аналогичных условиях из соединения **31**. Формирование второго лактонного цикла в реакции с субстратом **31** можно объяснить образованием циклического интермедиата **В**, который далее подвергается гидролизу на этапе разложения реакционной смеси.

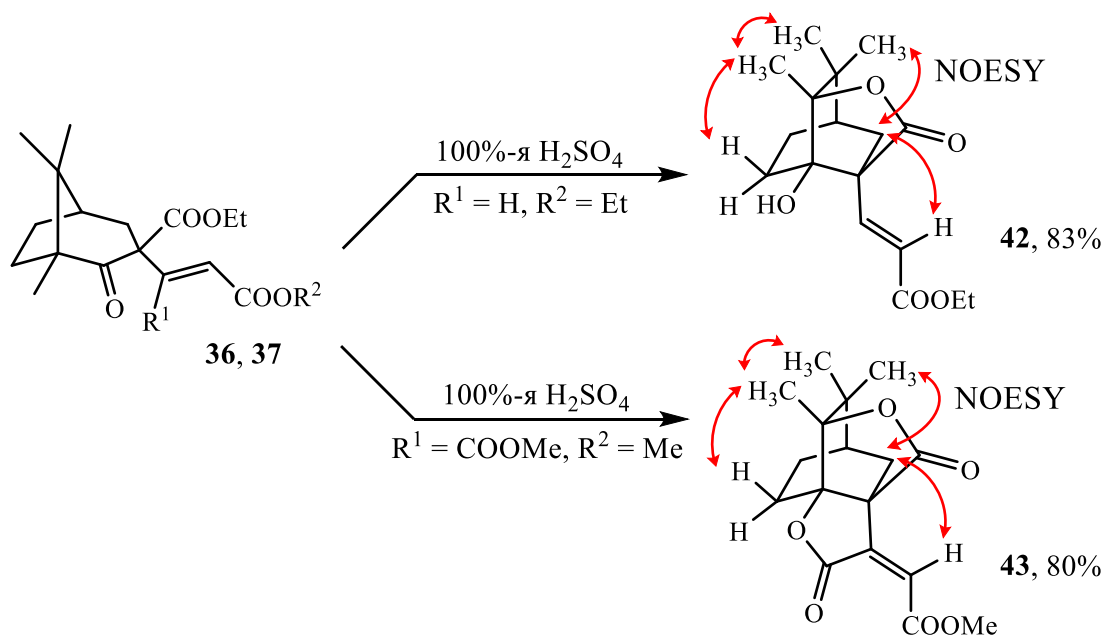
¹ РСА выполнен к.х.н. О.А. Лодочниковой, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН



Смесь диастереомерных аддуктов Михаэля **35** обрабатывали 100%-й H_2SO_4 , что привело к образованию целевого бис-лактона **41** с выходом 21%. В перегруппировку вступает только изомер с *экзо*-этоксикарбонильной группой, в то время как *эндо*-изомер дает сложную смесь смолистых продуктов. Это подтверждает предположения о том, что в исходной смеси **35** преобладает диастереомер с *экзо*-конфигурацией цианоэтильной группы, что указывает на стереохимическое предпочтение *экзо*-ориентации заместителей в условиях обратимого образования аддуктов в реакции Михаэля.

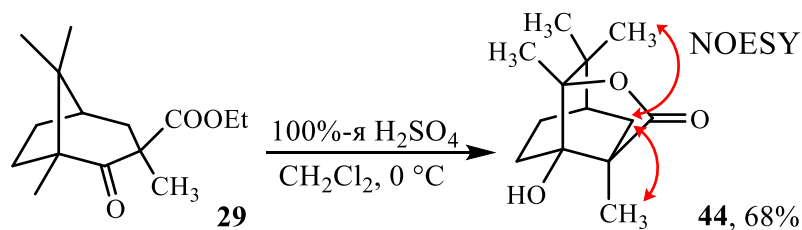


Обработка акрилата **36** 100%-й H_2SO_4 приводила к лактону **42**. Данные двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY позволили однозначно подтвердить образование только одного лактонного цикла, генерируемого с участием этоксикарбонильной группы, а также *E*-конфигурацию двойной связи акрилатного фрагмента.

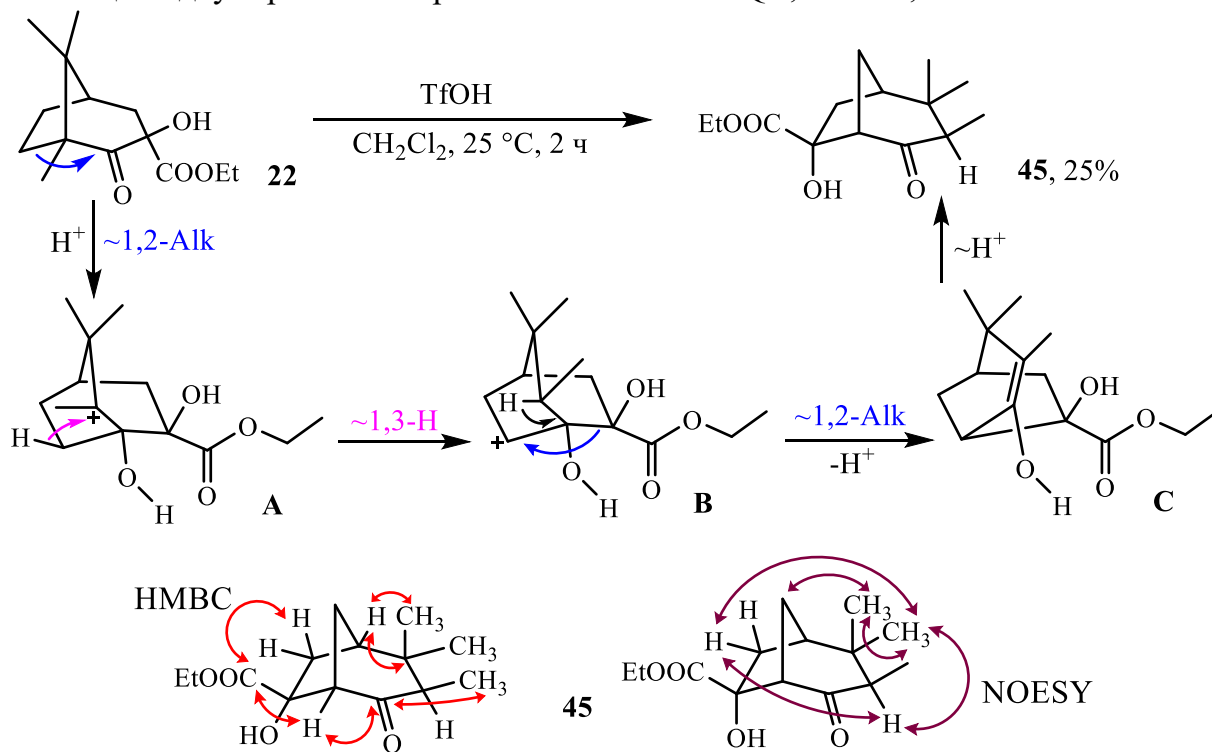


При использовании малеата **37** в аналогичных условиях был получен бис-лактон **43**. Отсутствие бис-лактона для соединения **36** может быть связано с ориентацией акрилатного фрагмента после замыкания первого γ -лактонного цикла, в результате чего образование второго лактонного цикла оказывается стерически затруднено. Напротив, малеат **37**, в котором метоксикарбонильные группы находятся в *Z*-конфигурации, имеет оптимальную пространственную ориентацию для формирования второго пятичленного цикла.

α -Метил- β -кетоефир **29** в 100%-й H_2SO_4 давал желаемый продукт перегруппировки **44**, содержащий свободную мостиковую гидроксильную группу.

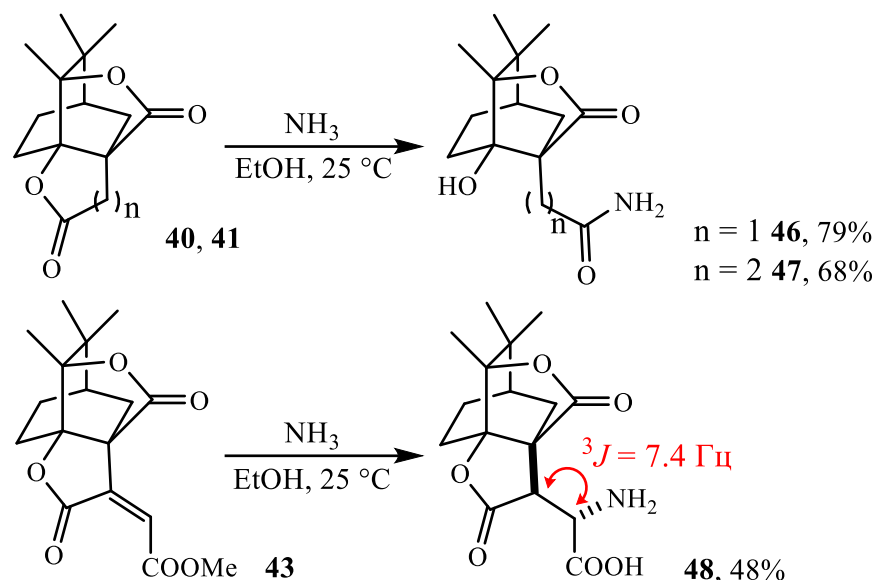


Обработка соединения **22** TfOH приводила к продукту **45**. Предполагаемый механизм образования **45** включает последовательные 1,2-алкильный и супрафациальный 1,3-гидридный сдвиги, за которыми следует эпимеризация, приводящая к более благоприятной *экзо*-ориентации метильной группы. Направление этого процесса, вероятно, обусловлено исходной *экзо*-конфигурацией гидроксильной группы в соединении **22**, что препятствует нуклеофильному участию этоксикарбонильной группы в перегруппировке. Структура **45** была установлена комбинацией двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMQC, HMBC, ^1H - ^1H NOESY.



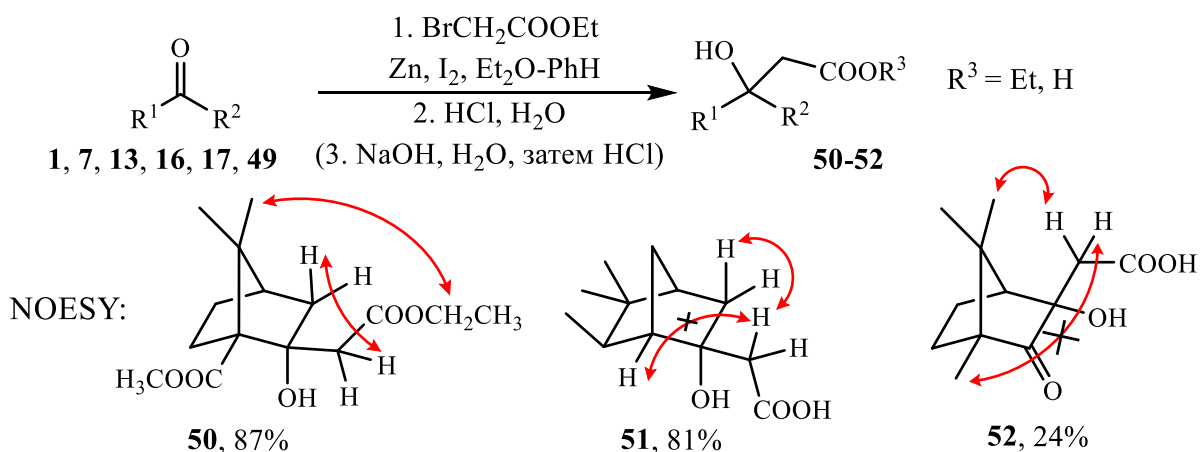
Предпринята попытка расщепления лактонов **39–41**, **43**, **44** под действием аммиака. В этих условиях соединения **40** и **41** превращались в соответствующие амиды

46 и **47**, где расщеплению подвергался только один лактонный цикл, электрофильный центр которого был наиболее удален от бицикло[2.2.2]октанового скелета. Для лактона **43** расщепление цикла не наблюдалось. В ходе реакции происходило присоединение аммиака по кратной связи и отщепление метоксигруппы метилового эфира с образованием карбоксилатного фрагмента в продукте **48** с *анти*-конфигурацией. Попытки расщепить лактоны **39** и **44** не привели к каким-либо продуктам.



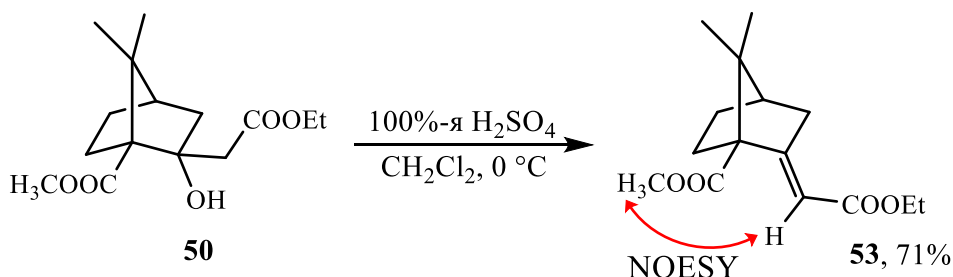
3. Кисотно-индуцированные перегруппировки β -гидроксикислот и их эфиров бицикло[2.2.1]гептанового ряда

Более доступными субстратами для перегруппировок, направленных на образование γ -лактонов, являются γ -разветвленные β -гидроксикислоты или их производные, полученные по реакции Реформатского из соответствующих карбонильных соединений. Особый интерес в этом контексте представляют соединения бицикло[3.2.1]октанового и бицикло[2.2.1]гептанового ряда, жёсткий каркас которых способен к стереонаправленным 1,2-алкильным сдвигам. В связи с этим рацемические кетоны **1**, **7**, **17**, **49** (метилловый эфир кетопиновой кислоты), а также 1,3-дикетоны **13** и **16** вводили в классические условия реакции Реформатского.



Реакция протекала только для кетонов **13**, **17** и **49**. *эндо*-Конфигурация гидроксильной группы в продуктах **50**, **51** и **52** была подтверждена данными двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY.

Выдерживание β -гидроксиэфира **50** в 100%-й H_2SO_4 приводило исключительно к ненасыщенному эфиру **53** с *E*-конфигурацией двойной связи, установленной на основании двумерных экспериментов ^1H - ^1H NOESY. При увеличении температуры и времени реакции наблюдалось образование более сложной смеси продуктов, не содержащей лактонов.



Несмотря на то, что реакция Реформатского оказалась непригодной для синтеза β -гидроксикислоты на основе камфоры (**1**), продукт **54** удалось получить в результате перегруппировки соединения **51** в 100%-й H_2SO_4 . Механизм реакции включает последовательность 1,2-алкильного и 1,3-гидридного сдвигов, что приводит к интермедиату **C**, который реорганизуется в термодинамически более стабильный борнанный скелет продукта **54**. Метод PCA доказал структуру продукта **54** с *E*-конфигурацией двойной связи (рисунок 3)².

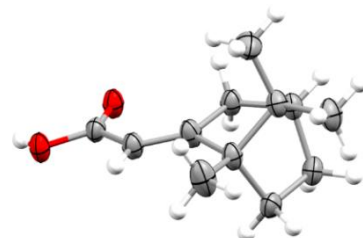
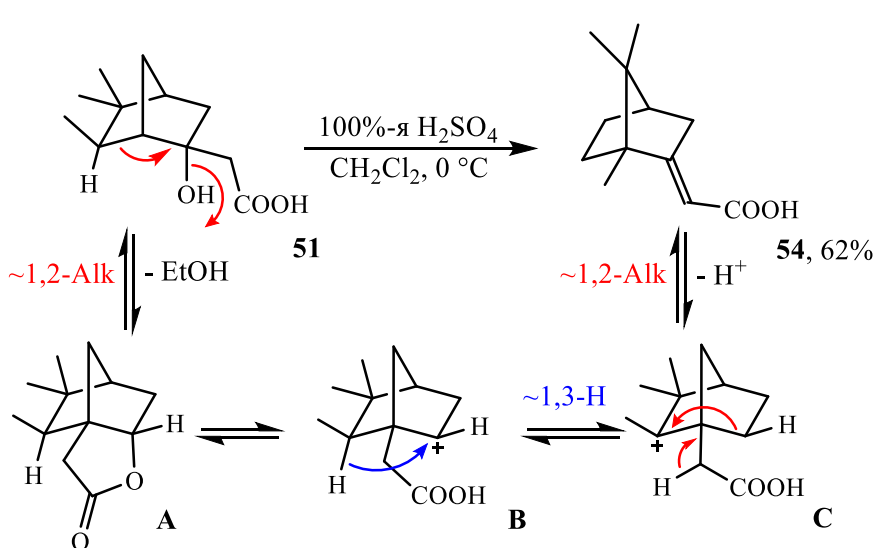
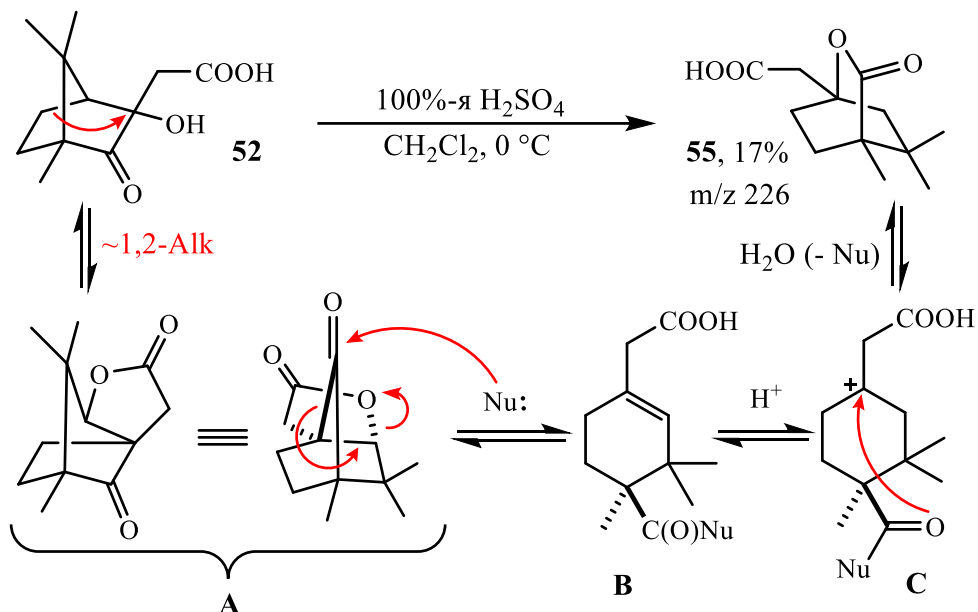


Рисунок 3.
Молекулярная структура
соединения **54**
(CCDC 2428127)

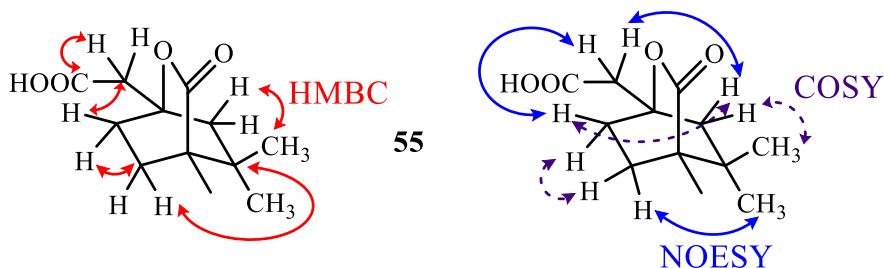
Использование β -гидроксикислоты **52**, полученной из камфорхинона **13**, в реакции со 100%-й H_2SO_4 привело к образованию сложной смеси продуктов, разделением которой методом колоночной хроматографии был выделен δ -лактон **55** с выходом 17%. Предполагаемый механизм реакции, вероятно, включает 1,2-алкильный сдвиг с образованием напряженного кетолактона **A**, который при атаке нуклеофила на карбонильную группу легко расщепляется с разрывом лактонного цикла в интермедиат

² PCA выполнен д.х.н. Н.А. Аксёновым, «Северо-Кавказский федеральный университет»

В. Последующее протонирование интермедиата **В** с образованием **С** и его лактонизация приводят к δ -лактону **55**.



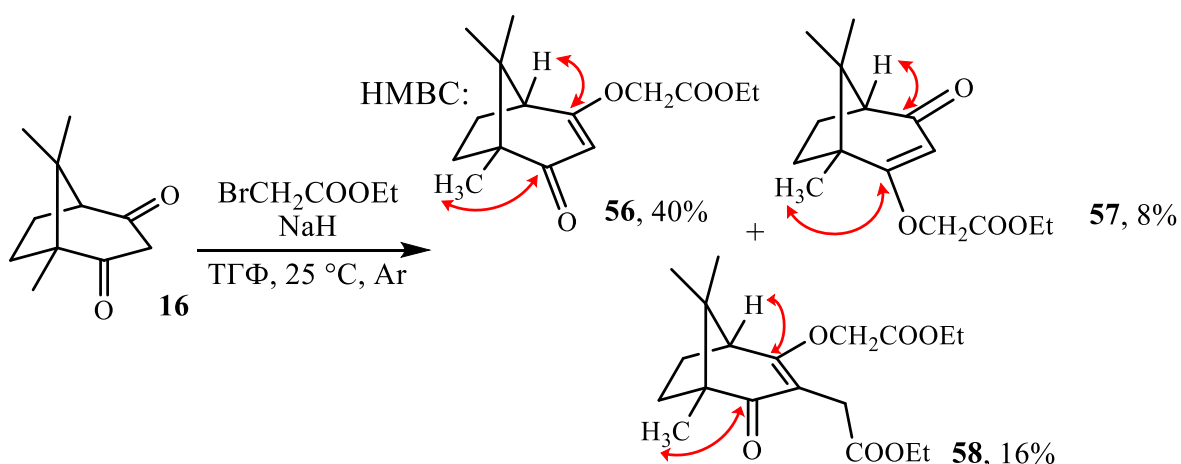
Двумерные эксперименты ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H NOESY, COSY подтвердили структуру продукта **55**.



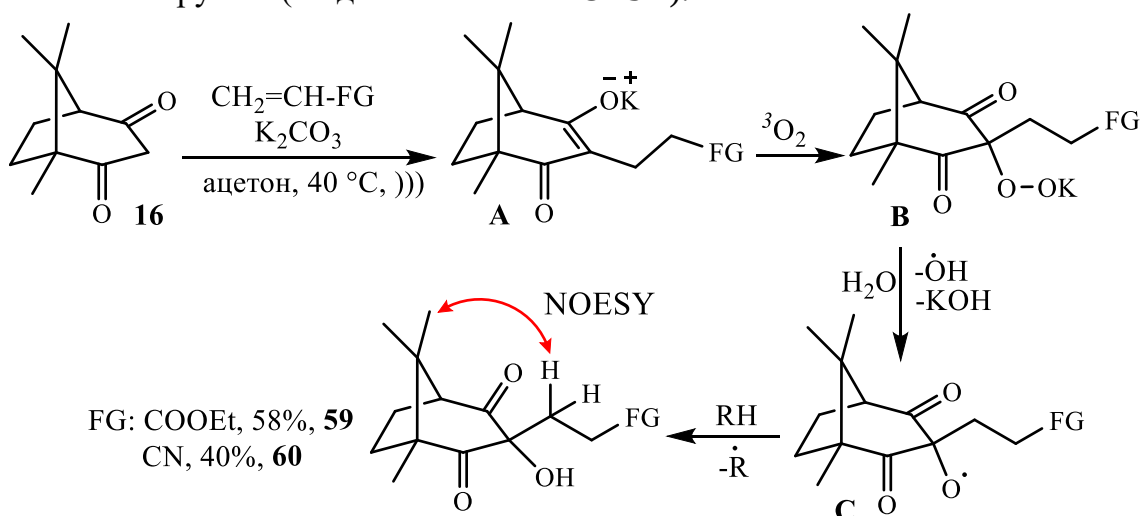
4. Химические свойства 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона

В литературе сведения о химической трансформации 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (**16**) крайне ограничены, в связи с чем он стал следующим объектом исследования, направленного на поиск новых производных бицикло[3.2.1]октанового ряда с потенциальной биологической активностью.

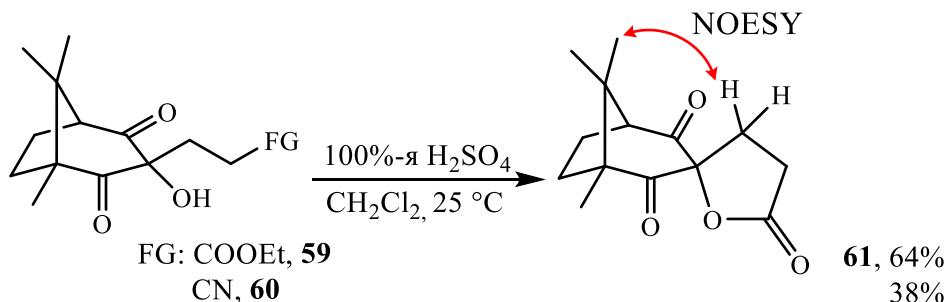
Взаимодействие соединения **16** с этилбромацетатом в присутствии NaN приводит к смеси продуктов O - и C -алкилирования **56–58**. Структуры эфиров енола **56–58** были подтверждены двумерным экспериментом ^1H - ^{13}C HMBC.



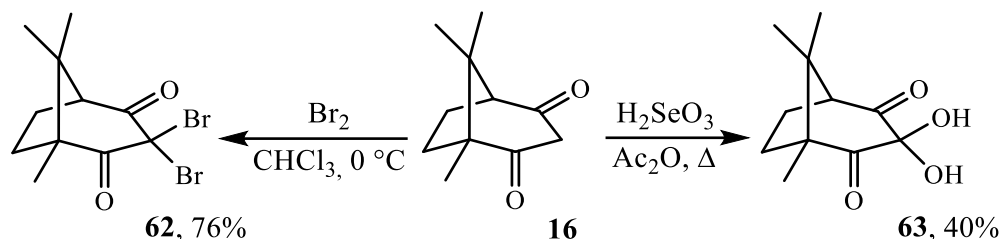
Взаимодействием β -дикетона **16** с этилакрилатом и акрилонитрилом в присутствии K_2CO_3 были получены продукты **59** и **60** с выходами 58% и 40% соответственно. Выделенные α -гидроксиэфир **59** и α -гидроксинитрил **60** представляли собой продукты окисления аддуктов Михаэля по α -положению. Предположительно, енолят аддукта Михаэля **A** реагирует с кислородом воздуха с образованием интермедиата **B**. Разложение последнего приводит к алкоксильному радикалу **C**, который превращается в α -гидроксиэфиры **59** и **60** с *эндо*-расположением гидроксильной группы (по данным ^1H - ^1H NOESY).



α -Гидроксипроизводные **59** и **60** в 100%-й H_2SO_4 не претерпевали трансформацию углеродного остова. Единственным продуктом реакции оказался лактон **61**, строение которого установлено двумерным экспериментом ^1H - ^1H NOESY.



В рамках исследования α -функционализации 4-оксогомокамфоры (**16**) был получен α,α -дибромзамещенный продукт **62**. При окислении 4-оксогомокамфоры (**16**) H_2SeO_3 в Ac_2O был выделен продукт **63**.



5. Биологическая активность синтезированных соединений

В рамках настоящего исследования некоторые из синтезированных соединений протестированы на биологическую активность³. Гидроксиэфир **38** и бис-лактон **40** обладают выраженным противовирусным действием в отношении вируса гриппа A(H1N1): соединение **38** подавляет репликацию вируса в низкой концентрации ($\text{IC}_{50} = 0,304$ мкг/мл) при низкой цитотоксичности ($\text{CC}_{50} = 50.5$ мкг/мл, $\text{SI} = 166,1$), бис-лактон **40** также активен ($\text{IC}_{50} = 0.823$ мкг/мл) и характеризуется низкой цитотоксичностью ($\text{CC}_{50} = 96$ мкг/мл, $\text{SI} = 116.6$). Соединения **38** и **40** демонстрируют эффективные концентрации в низком диапазоне (менее 1 мкг/мл), которые сопоставимы с ингибирующей активностью клинически используемого осельтамивира ($\text{IC}_{50} = 0.12$ мкг/мл), и могут быть рекомендованы для дальнейших исследований *in vivo*.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлено, что реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека камфоры с этилдиазоацетатом в присутствии хлорида алюминия приводит к образованию смеси еноловых эфиров. Разработан метод получения *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в результате кислотного гидролиза этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата. Показана эписмеризация *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в соответствующий *эндо*-изомер под действием NaNH . Для гомакамфоры наблюдается не расширение цикла, а образование 8,9,9-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-2H-5,8-метаноциклогепта[*b*]фуран-3(4H)-она.

2. Синтезирован ряд α -функциональнозамещенных, α -алкилированных производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и гетероциклических соединений на его основе.

3. Обнаружено, что α -алкилированные производные *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в H_2SO_4 претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием моно- и бис-лактонов бицикло[2.2.2]октанового ряда. Успех перегруппировки критически зависит от *экзо*-ориентации этоксикарбонильной группы.

4. Полученные по реакции Реформатского производные кетонов бицикло[2.2.1]гептанового ряда претерпевают трансформации остова.

³ Автор выражает благодарность д.б.н. Шишкиной Л.Н. (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»)

β-Гидроксикислота на основе изокамфанона вовлекается в каскадный процесс, включающий последовательные 1,2-алкильный и 1,3-гидридный сдвиги, что приводит к образованию ненасыщенной кислоты с борнанным скелетом. В случае синтезированной из камфорхинона β-гидроксикислоты перегруппировка сопровождается образованием δ-лактона.

5. Разработан метод получения 4-оксогомокамфоры и изучены особенности ее химического поведения. В реакциях алкилирования происходит О-алкилирование по карбонильным группам, приводящее к смеси соответствующих еноловых эфиров. *экзо*-Этил-3-(*эндо*-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2,4-диоксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропаноат в H₂SO₄ циклизуется в спиро-γ-лактон без скелетной перегруппировки.

6. В ходе биологического скрининга выявлено, что *экзо*-этил-*экзо*-2-гидрокси-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат и 5а,6,6-триметилтетрагидро-4Н,7Н-3а,7-метанофура[3,2-с]бензофуран-2,4(3Н)-дион *in vitro* обладают выраженным действием против вируса гриппа А(Н1N1).

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Tkachenko, I.M. Terpenoid-Derived β-Ketoesters: Ring Expansion of Camphor with Diazoacetate and a Few Transformations of Homocamphor-3-Carboxylate / I.M. Tkachenko, **K.R. Nezamutdinova**, Y.N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2025. – V. 23. – N 36. – P. 8246–8258. Doi 10.1039/D5OB01046B
2. Tkachenko, I.M. Acid-Induced Rearrangements of Polycyclic β-Hydroxy Acids and Their Esters / I.M. Tkachenko, **K.R. Nezamutdinova**, V.A. Gladarenko, N.A. Aksenov, Y.N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2026. – V. 24. – N 8. – P. 1620–1633. Doi 10.1039/D5OB02012C
3. Tkachenko, I.M. Terpenoid-Derived β-Ketoesters: Acid-Induced Rearrangements in the Homocamphor Series / I.M. Tkachenko, **K.R. Nezamutdinova**, O.A. Lodochnikova, Y.N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2026. – V. 24. – N 23. – P. 4875–4884. Doi 10.1039/D6OB00619A
4. **Nezamutdinova, K.R.** Synthesis and Some Properties of 4-Oxohomocamphor / **K.R. Nezamutdinova**, P.S. Kudryashova, I.M. Tkachenko, Y.N. Klimochkin // Russ. J. Gen. Chem. – 2026. – V. 96. – 204. Doi 10.1134/S1070363226600487

Тезисы докладов и материалы конференций

5. **(Незамутдинова) Минигулова, К.Р.** Гомологизация камфоры как ключ к синтезу поликарбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда / К.Р. Минигулова (Незамутдинова), И.М. Ткаченко, Н.А. Иванова, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. – 2022. – С. 381.
6. **(Незамутдинова) Минигулова, К.Р.** Синтез ди- и трикарбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда / К.Р. Минигулова (Незамутдинова), И.М. Ткаченко, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней». Красновидово. – 2024. – С. 149.
7. Климошкин, Ю.Н. Алкильный сдвиг в полициклических субстратах – путь к новым аналогам ГАМК / Ю.Н. Климошкин, И.М. Ткаченко, А.В. Мерзляков, А.Н. Богданова, **К.Р. Незамутдинова**, Н.А. Иванова, В.А. Гладаренко // В сб. тез. докл. «Современные

синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Пермь. – 2025. – С. 41.

8. Климочкин, Ю.Н. Синтез лактонов на основе скелетных трансформаций полициклических субстратов / Ю.Н. Климочкин, И.М. Ткаченко, **К.Р. Незамутдинова**, А.В. Мерзляков, В.А. Гладаренко // В сб. тез. докл. «VIII-ой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии». Ставрополь. – 2026. – С. 47.

9. Климочкин, Ю.Н. Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК и рацетамов на основе превращений каркасных субстратов и производных бициклических терпеноидов / Ю.Н. Климочкин, И.М. Ткаченко, А.Н. Резников, **К.Р. Незамутдинова**, Н.А. Иванова, А.В. Мерзляков, В.А. Гладаренко, К.С. Храповицкая // В сб. тез. докл. «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты 2026». Казань. – 2026. – С. 10.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета

24.2.377.03 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»

(протокол № 9 от «30» июня 2026 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