

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

На правах рукописи

Лысых

Лысых Борис Анатольевич

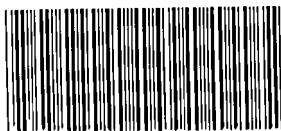
**СИНТЕЗ 1-АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ
1,3-ДЕГИДРОАДАМАНТАНА С АЗОЛАМИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМИ И
ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

13 МАЯ 2015



005568665

Волгоград – 2015

Работа выполнена на кафедре «Химия, технология и оборудование химических производств» Волжского политехнического института (филиала) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный технический университет».

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор
Бутов Геннадий Михайлович.

Официальные оппоненты:

Зык Николай Васильевич,
доктор химических наук, профессор,
Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова,
лаборатория биологически активных
органических соединений, заведующий;

Озеров Александр Александрович,
доктор химических наук, профессор,
Волгоградский государственный
медицинский университет, кафедра
фармацевтической и токсикологической
химии, заведующий.

Ведущая организация


**Институт органической химии имени Н.Д.
Зелинского РАН, г. Москва.**

Защита состоится «26» июня 2015 г. в 9-00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.028.01, созданного на базе Волгоградского государственного технического университета по адресу: 400005, г.Волгоград, пр. Ленина, 28, ауд. 209.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного технического университета и сайте www.vstu.ru по ссылке <http://www.vstu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/zaschita/lysykh-boris-anatolevich.html>.

Автореферат разослан «27» апреля 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

 Дрябина Светлана Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Адамантилсодержащие гетероциклические соединения с атомами азота в цикле представляют несомненный интерес, как с точки зрения синтетической органической химии, так и их практического применения. Из широкого ассортимента физиологически активных производных адамантана более половины приходится на азотсодержащие гетероциклы, в том числе и из класса азолов (Wanka, L., Iqbal, K., and Schreiner, P.R., Chem. Rev., 2013, 113, 3516). Некоторые адамантилсодержащие производные пиразола, изоксазола нашли применение в качестве фармацевтических препаратов (например, меклинертант (SR-48692)), или находятся на стадии клинических или доклинических испытаний, что во многом обусловлено липофильной природой адамантильной группы.

Степень разработанности избранной темы. Синтез адамантилсодержащих азолов представляет академический и коммерческий интерес, как в направлении создания новых структур, так и совершенствования методов получения известных производных адамантана. Известные методы получения основаны на реакциях функциональных производных адамантана с азолами и их производными, или на реакциях гетероциклизации с использованием труднодоступных производных адамантана: дикетонов, алкинов и других.

Перспективным путем синтеза труднодоступных адамантилсодержащих азолов является использование в качестве исходных реагентов напряженных мостиковых [3.3.1]пропелланов. В практическом и научном отношении из таких пропелланов представляет интерес тетрацикло[3.3.1.1.^{3,7}.0.^{1,3}]декан (1,3-дегидроадамантан, 1,3-ДГА). Наличие неустойчивой пропеллановой связи, соединяющей инвертированные четвертичные углеродные атомы, делает эти соединения чрезвычайно реакционноспособными в реакциях присоединения к различным протоноподвижным соединениям. Ранее 1,3-ДГА был изучен во многих реакциях с участием С-Н, ОН, СООН, SH-кислот, однако он не использовался в реакциях с азолами, многие из которых являются N-N-кислотами. Синтез 1-адамантилсодержащих азолов на основе реакций 1,3-ДГА с азолами и их производными позволил бы обойти недостатки существующих методов синтеза, а также получить труднодоступные производными адамантана.

Цель работы: исследование и разработка методов синтеза труднодоступных адамантилсодержащих азолов на основе реакций 1,3-ДГА с азолами и их производными: 1*H*-пиразолами, изоксазолами, 1*H*-имидазолами и бензимидазолами, 1*H*-триазолами, 1*H*-тетразолами, и изучение их свойств.

Основные решаемые задачи:

- исследование реакций 1,3-ДГА с 1*H*-пиразолами;
- изучение реакции 1,3-ДГА с изоксазолами и их производными - 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновыми кислотами;

13

- исследование реакции 1,3-ДГА с NH-незамещёнными 1*H*-имидазолами и бензимидазолами, 1*H*-триазолами и 1*H*-тетразолами;
- разработка методов синтеза труднодоступных адамант-1-илсодержащих азолов;
- изучение термической стабильности и химических свойств, синтезированных адамант-1-илсодержащих полифункциональных пиразолов, в реакциях нуклеофильного замещения;
- вычислительный прогноз на виды биологической активности и токсичности с помощью программы PASS полученных азолов и выявление наиболее перспективных терапевтически активных соединений.

Научная новизна. Впервые осуществлены реакции напряженного мостикового [3.3.1]пропеллана (1,3-ДГА) с различными классами азолов: 1*H*-пиразолами и их производными, изоксазолами и 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновыми кислотами, 1*H*-имидазолами и бензимидазолами, 1*H*-1,2,4-триазолами, 1*H*-тетразолами, относящиеся к **N-H**-кислотам. Показано, что реакции протекают преимущественно по **N-H**-связи азолов не зависимо от природы и количества заместителей в азольном цикле.

Впервые синтезирован труднодоступный 1-(1-адамантил)-3,4,5-тринитро-1*H*-пиразол (AdTNP) устойчивый при нагревании до 180 °С. Показана высокая селективность AdTNP по 5-NO₂-группе в реакциях с N-, S- и O-нуклеофилами различной природы. Методом PCA установлен поворот нитрогруппы в 5-ом положении AdTNP на 76.6 °, а также отмечено удлинение связи R-N (где R= Me или Ad) с введением фрагмента адамантана в структуру полинитропиразола.

Осуществлены реакции 1,3-ДГА с функциональными (-OH, -COOH, -NH₂), или метильными группами, находящимися в структуре азола с образованием труднодоступных адамантилсодержащих продуктов присоединения.

Теоретическая и практическая ценность. Разработаны эффективные одностадийные способы получения *N*-адамант-1-илсодержащих азолов с различными заместителями в азольном кольце. Предложен эффективный и универсальный реагент для введения адамантильной группы в молекулу азола – 1,3-ДГА. Разработан удобный метод синтеза труднодоступного AdTNP. Показан высокий синтетический потенциал AdTNP в реакциях селективного замещения нитрогруппы в 5-ом положении пиразола с N-, S- и O-нуклеофилами. Вычислительным прогнозом с помощью программы PASS определены вероятные виды биологической активности и токсичности синтезированных соединений.

Методология и методы исследования. Для синтеза адамантилсодержащих азолов применены два альтернативных синтетических подхода: прямое адамантирование азолов 1,3-ДГА и реакции полученного AdTNP с N-, S- и O-нуклеофилами. В рамках проведённых исследований использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов. Автором использованы современные методы установления структуры и состава полученных

новых гетероциклических соединений: спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , масс- и хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, ТСХ. Молекулярная структура одного из новых синтезированных гетероциклических соединений (AdTNP) охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа. Термическая устойчивость данного соединения охарактеризована термогравиметрическим и синхронным термическим методами анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новые селективные методы синтеза N-адамант-1-илсодержащих азолов, в том числе труднодоступных, основанные на неизученных реакциях 1,3-ДГА.

2. Новые реакции напряженного мостикового [3.3.1]пропеллана (1,3-ДГА) с N-N-кислотам из класса азолов: 1*H*-пиразолами и их производными, изоксазолами и 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновыми кислотами, 1*H*-имидазолами и бензимидазолами, 1*H*-1,2,4-триазолами, 1*H*-тетразолами.

3. Методы синтеза N-(адамант-1-ил)полинитропиразолов, термические превращения и хемоселективные реакции AdTNP с N-, S- и O-нуклеофилами, протекающие с замещением NO₂- группы в 5-ом положении пиразольного кольца.

4. Данные рентгеноструктурных исследований AdTNP.

5. Результаты внеэкспериментального скрининга ряда полученных N-адамант-1-илсодержащих азолов, анализ видов биологической активности и токсичности.

Личный вклад автора заключается в поиске и анализе литературных данных по методам синтеза и химическим свойствам адамантилсодержащих азолов, обобщённых в литературном обзоре диссертации, участии в планировании и осуществлении экспериментальной работы, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке публикаций.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием комплекса современных физико-химических методов анализа для установления структуры (спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C ; PCA) и состава (элементный анализ, хромато-масс-спектрометрия) новых синтезированных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на конференциях «Ломоносов-2009, 2011-2013» (Москва 2009, 2011-2013); Всероссийской конференции по органической химии, посвящённой 75-лет со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009); Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения А. Н. Коста (Москва, 2010); IV Международной научной конференции студентов, аспирантов, молодых учёных "Научный потенциал студенчества в XX веке" (Ставрополь 2010); II-й III-й международных научных конференциях «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011, Пятигорск, 2013); XIX Менделеевский съезд по общей и

прикладной химии (Волгоград, 2011); 3rd international Conference on Heterocyclic Chemistry (Jaipur, India, 2011); 14th Tetrahedron Symposium (Vienna, Austria, 2013).

Публикация результатов. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 14 тезисов научных докладов на конференциях, получено 6 патентов РФ.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав: обзора литературы, обсуждения результатов, прогноза биологической активности и токсичности адамантилсодержащих азолов, экспериментальной части, заключения, списка литературы включающего 268 наименований. Работа изложена на 194 стр. машинописного текста, содержит 37 таблиц, 29 рисунков, 2 схемы, а также 2 приложения.

Благодарности. Автор выражает благодарность и.о. зав. лабораторией азотсодержащих соединений (ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН), д.х.н. Далингеру И.Л., сотрудникам лаборатории: к.х.н. Шкинёвой Т.К., к.х.н. Вацадзе И.А., к.х.н. Поповой Г.П. за помощь в проведении исследований по теме "Нуклеофильное замещение в производных нитропиразолов" при прохождении научной стажировки; д.х.н., профессору Климочкину Ю.Н. и д.х.н., доценту Осянину В.А. (СамГТУ); д.т.н. Пивкиной А.Н. (ИХФ РАН) за помощь в осуществлении синхронного термического анализа AdTNP.

Работа выполнялась в рамках программы стратегического развития Волгоградского государственного технического университета как современного научно-образовательно-инновационного комплекса на 2012-2016 гг. по научному направлению «Органические соединения, полимеры и гибридные материалы».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты исследования. При изучении реакций 1,3-ДГА с азолами объектами исследований были выбраны: 1*H*-пиразолы (NH-незамещённые и замещённые), 1*H*-имидазолы, 1*H*-1,2,4-триазолы и 1*H*-тетразолы; изоксазолы и их производные. Азолы отличались заместителями и количеством атомов азота в кольце азола, что позволяло варьировать кислотность NH-связи в широких пределах, а также наличием атома кислорода.

1 Расчет и анализ кислотных свойств азолов

Известно, что в реакциях с 1,3-ДГА большое значение имеет способность субстрата отдавать протон, то есть его кислотные свойства. Количественной характеристикой кислотности связей (С-Н, О-Н, N-Н и др.) является рКа. Сведения о рКа N-Н связи используемых азолов малочисленны, поэтому выполнен расчет рКа с помощью программного комплекса ACD/LABS 12.00. (таблицы 1,3-5).

Таблица 1- рКа исходных пиразолов (R_1, R_2, R_3 -заместители)

№ Со- ед.	Заместитель			рКа
	R_1	R_2	R_3	
2	H	H	H	14.00/14.20*
3-R- и 4-R-1H-пиразолы				
3	CH ₃	H	H	14.56
4	H	CH ₃	H	14.95
5	H	Br	H	12.71/12.7*
6	NO ₂	H	H	8.32
3,5-R_1, R_2; 3,4- R_1, R_2-1H-пиразолы ($R_1=R_2$)				
7	CH ₃	H	CH ₃	15.12
8	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	13.04
10	NO ₂	H	NO ₂	2.64

9	NO ₂	NO ₂	H	3.95
3,5-R_1, R_2-1H-пиразолы ($R_1 \neq R_2$)				
11	CH ₃	H	C ₆ H ₅	14.05
12	CF ₃	H	CH ₃	11.12
3,4,5- R_1, R_2, R_3-1H-пиразолы				
13	CH ₃	CH ₃	CH ₃	16.07
14	CH ₃	Br	CH ₃	13.83
15	Br	Br	Br	6.47
16	NO ₂	NO ₂	CH ₃	4.51
17	NO ₂	CH ₃	NO ₂	3.59
18	NO ₂	Cl	NO ₂	1.35
19	NO ₂	NO ₂	NO ₂	-1.73/0.05*

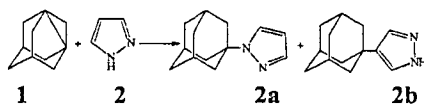
* -экспериментальные данные.

Таким образом, анализ расчетных значений рКа показал, что NH-кислотность исходных азолов изменяется в пределах от 0.05 до 16.07.

1.1 Реакции 1,3-ДГА с 1H-пиразолом и его производными

Пиразол и его производные проявляют амфотерные свойства, при этом наличие пиразольного атома азота обуславливает N-H-кислотные свойства этих соединений. Так, для 1H-пиразола $pK_a \approx 14.00$. Первоначально нами была исследована реакция 1,3-ДГА с 1H-пиразолом (схема 1, таблица 2):

Схема 1



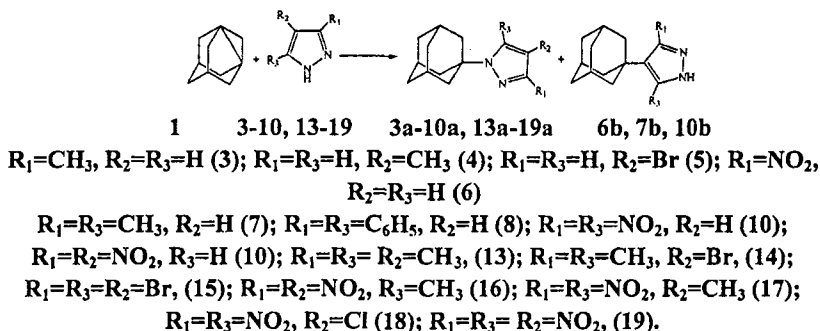
Было установлено, что при проведении реакции 1,3-ДГА в тетрагидрофуране при температуре в течение 2.5 ч с 1H-пиразолом 2 наблюдается два направления адамантирования: N-адамантирование, с образованием 1-(1-адамантил)-1H-пиразола 2a с выходом 71% и C4-адамантирование с образованием 4-(1-адамантил)-1H-пиразола 2b с выходом 7%. Полученный в результате реакции продукт 2b оказался несколько неожиданным, так как C-H кислотность ароматического кольца азола мала (например, для 1-метил-1H-пиразола pK_a кислотность углеродных атомов пиразольного кольца $pK_a = 34.9-40.71^1$), по сравнению с N-H-кислотностью пиразола. Свойства соединений 2a и 2b соответствовали литературным данным.

¹ Shen, K., [et al.]. What are the pK_a values of C-H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO? // Tetrahedron. - 2007. - Vol. 63. - № 7. - p. 1568-1576.

Таким образом, впервые осуществлено *N*-адамантилирование пиразола, как представителя *N*-Н-кислот, 1,3-ДГА в отсутствие катализаторов и сильнокислых сред. Данная реакция открывает путь к получению широкого спектра труднодоступных *N*-адамантилсодержащих замещенных пиразолов.

N-Н кислотность пиразолов существенно изменяется при введении различных заместителей в пиразольное кольцо (таблица 1). В этой связи, проведены реакции с моно-, ди- и тризамещенными пиразолами, содержащими в своей структуре, как электронодонорные (CH₃) так и электроноакцепторные (Br, NO₂) заместители (схема 2):

Схема 2



Адамантилирование пиразолов с метильной группой в 3- и 4-положении пиразола **3, 4** уже в мягких условиях в течение 3-4 ч при температуре кипения диэтилового эфира (ДЭЭ) приводит к *N*-адамантилсодержащим пиразолам **3a, 4a** с выходом 20-30%. Осуществление реакции 1,3-ДГА с пиразолами **3** и **4** в массе исходных реагентов при температуре 80-90 °С и времени 4 ч, позволило увеличить выход целевых соединений **3a, 4a** до 70-90%.

Основываясь на том, что кислотность пиразолов с электроноакцепторными группами (Br, NO₂) возрастает (таблица 1), их реакции с 1,3-ДГА проводили в мягких условиях (ТГФ, ДЭЭ) в течение 2.5 – 4 ч. Методом хромато-масс-спектрометрии установлено преимущественное образование продуктов *N*-адамантилирования пиразолов **5-6** с выходом 75-83%. Однако в реакции 1,3-ДГА с 3-нитропиразолом протекает конкурентное С4-адамантилирование пиразольного кольца с образованием 3-нитро-4-(1-адамантил)-1*H*-пиразола **6b** с выходом 17%.

Дальнейшее введение в структуру пиразола электронодонорных и электроноакцепторных групп не изменяло направление реакций 1,3-ДГА (таблица 2). Адамантилирование дизамещенных пиразолов **7, 9**, уже в мягких условиях (в течение 3-4 ч при температуре 34.6 °С в среде диэтилового эфира) также приводит исключительно к *N*-адамантилсодержащим пиразолам **7a** и **9a** с выходом 20-30%.

Проведение реакции в массе исходных пиразолов **7** и **9**, при температуре 85-90 °С и продолжительности 4 ч, сопровождалось увеличением выходов пиразолов до

70-80%. В случае с 3,5-диметил-1*H*-пиразолом 7 также образуется продукт С4-адамантилирования 7b с выходом 19%.

Таблица 2 – Условия и выходы по реакциям 1,3-ДГА с 1*H*-пиразолами

№ Со- ед.	Заместитель			Условия реакции			Выход, %		
	R ₁	R ₂	R ₃	t, °C	Растворитель	τ, ч.			
2	H	H	H	60	ТГФ	2.5	71, 2a	7, 2b	
3-<i>R</i>- и 4-<i>R</i>-монозамещённые 1<i>H</i>-пиразолы									
3	CH ₃	H	H	34.6	ДЭЭ	3	20, 3a	-	
4	H	CH ₃	H	34.6	ДЭЭ	4	30, 4a	-	
3	CH ₃	H	H	80-90	-*	4	90, 3a	-	
4	H	CH ₃	H	80-90	-*	4	89, 4a	-	
5	H	Br	H	60	ТГФ	2.5	75, 5a	-	
6	NO ₂	H	H	34.6	ДЭЭ	4	99, 6a(6a')	-	
3,5-<i>R</i>₁,<i>R</i>₂- и 3,4-<i>R</i>₁,<i>R</i>₂- дизамещённые симметричные 1<i>H</i>-пиразолы									
7	CH ₃	H	CH ₃	85	-*	4	80, 7a	19, 7b	
8	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	101	Диоксан	4	29, 8a	-	
9	NO ₂	NO ₂	H	90	-*	4	70, 9a	-	
10	NO ₂	H	NO ₂	34.6	ДЭЭ	4	84, 10a	8, 10b	
3,5-<i>R</i>₁,<i>R</i>₂- дизамещённые асимметричные 1<i>H</i>-пиразолы									
11	CH ₃	H	C ₆ H ₅	100-110	-*	4	70, 11a	24, 11b	4, 11c
12	CF ₃	H	CH ₃	66	ТГФ	2.5	47, 12a	28, 12b	19, 12c
3,4,5-<i>R</i>₁,<i>R</i>₂,<i>R</i>₃-тризамещённые 1<i>H</i>-пиразолы									
13	CH ₃	CH ₃	CH ₃	66	ТГФ	2.5	40, 13a	-	
14	CH ₃	Br	CH ₃	68	Гексан	4	65, 14a	-	
15	Br	Br	Br	68	Гексан	4	95, 15a	-	
16	NO ₂	NO ₂	CH ₃	34.6	ДЭЭ	2.5	97, 16a	-	
17	NO ₂	CH ₃	NO ₂	34.6	ДЭЭ	1.5	97, 17a	-	
18	NO ₂	Cl	NO ₂	34.6	ДЭЭ	1	98, 18a	-	
19	NO ₂	NO ₂	NO ₂	0	ДЭЭ	4	98, 19a	-	

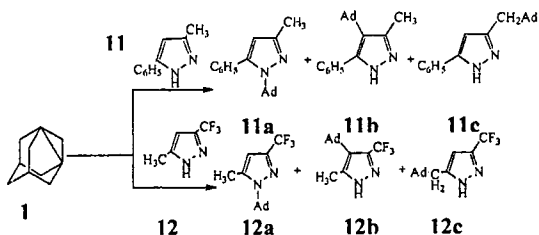
* - в массе реагентов, соотношение 1:1.

При полной замене метильных групп на фенильные С4 –адамантилирование пиразола не происходит и 4-(1-адамантил)-3,5-дифенил-1*H*-пиразол получен не был. По-видимому, это обусловлено стерическими препятствиями, создаваемыми фенильными группами у С-4 углеродного атома пиразола.

При наличии в положении 3-,5- или 3-,4-пиразольных колец двух сильных электроакцепторных нитрогрупп, реакции азолов 9, 10 с ДГА протекает в мягких условиях, и в случае пиразола 10 в кипящем диэтиловом эфире в течение 4 ч, приводит к смеси продуктов *N*- и *C*-адамантилирования с соотношением 10,4:1 10a:10b с общим выходом 92%.

В случае взаимодействия 1,3-ДГА с асимметричным 3-метил-5-фенил-1*H*-пиразолом (11) (100-110 °С, 4 ч), по данным хромато-масс-спектрометрии, образуется смесь продуктов *N*- и *C*-адамантирования (11а, 11б, 11с), подтверждающая участие различных реакционных центров пиразола (11) в реакции. Кроме основной реакции ДГА по *N*-Н связи пиразола, имеет место адамантирование 4-положения пиразола, а также реакции с участием метильной группы (схема 3).

Схема 3.



Таким образом, проведение процесса при повышенных температурах снижает селективность реакции ДГА по *N*-Н связи азота. Уменьшение температуры до 60-75 °С позволило увеличить селективность *N*-адамантирования пиразола до 99%.

Аналогичные реакции наблюдаются и при взаимодействии ДГА с асимметричным 3-(трифторметил)-5-метил-1*H*-пиразолом (12). По данным хромато-масс-спектрометрии образуется смесь продуктов с соотношением 6:4:1 (12а:12б:12с) с преобладанием продукта *N*-адамантирования (12а).

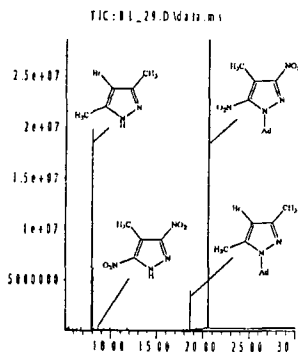
При изучении реакций адамантирования тризамещенных 1*H*-пиразолов 1,3-ДГА нами были выбраны азолы 13-19, имеющие сильно различающиеся рКа *N*-Н связи (таблица 1) в пределах от 0.05 до 16.07 (схема 2). Кислотность пиразолов 18 и 19 соответствует кислотности сильных карбоновых кислот.

Установлено, что в случае пиразолов 13-19 при близких условиях реакции, выход продуктов *N*-адамантирования увеличивается с ростом кислотности пиразола (таблица 1). При этом реакции с сильноокислотными пиразолами 16-19 протекают с заметным экзотермическим эффектом.

Реакцию с 3,4,5-тринитро-1*H*-пиразолом осуществляли в диэтиловом эфире при 0 °С, в связи с низким рКа исходного азота и лабильностью трех нитрогрупп. Выход продукта 19а даже при низкой температуре составил 98%.

Структура полученных продуктов подтверждена методами масс-спектрометрии, ЯМР ¹Н и ЯМР ¹³С-спектроскопии.

Abundance



Time →

Рисунок 1 - Хроматограмма реакционной массы 1,3-ДГА с пиразолами 14 и 17

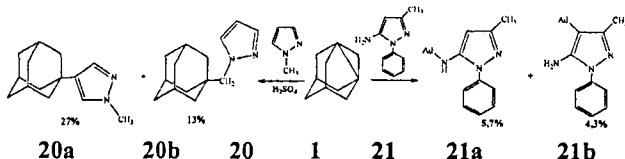
Таким образом, 1,3-ДГА преимущественно реагирует с более кислым *NH*-пиразолом, и, следовательно, *pKa* азота играет решающую роль в этих превращениях.

1.2 Реакции 1,3-ДГА с *N*-замещёнными пиразолами

Для изучения реакции 1,3-ДГА с *N*-замещёнными 1*H*-пиразолами, нами были выбраны: 1-метил-1*H*-пиразол 20 и 1-фенил-3-метил-5-амино-1*H*-пиразол 21.

В случае 1-метил-1*H*-пиразола, реакцией с 1,3-ДГА в диоксане за 3 ч при температуре кипения были получены продукты *C*-адамантилирования по двум направлениям: *C*4-адамантилирование пиразольного кольца 20а и адамантилирование по метильной группе 20b (схема 4):

Схема 4



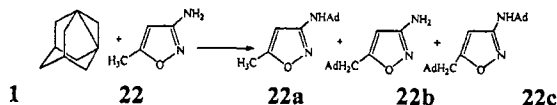
Реакция 1-фенил-3-метил-5-амино-1*H*-пиразола 21 с 1,3-ДГА в мягких условиях (диэтиловый эфир, соотношение реагентов 1:1, 4 ч) протекала с низким выходом продуктов адамантилирования (10%). Методом хромато-масс-спектрометрии установлено наличие продукта *C*4-адамантилирования пиразольного кольца 21b, а также продукта 21а с участием амино-группы в соотношении 1:1,3. (схема 4).

Таким образом, реакции адамантирования с участием *N*-замещенных пиразолов протекают по функциональным группам, входящим в структуру пиразола.

2 Реакции 1,3-ДГА с производными изоксазола и 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновыми кислотами

Адамантирование 3-амино-5-метилизоксазола **22** в массе реагентов при температуре 90-110 °С и продолжительности 4-5 ч приводит к смеси продуктов (схема 5):

Схема 5

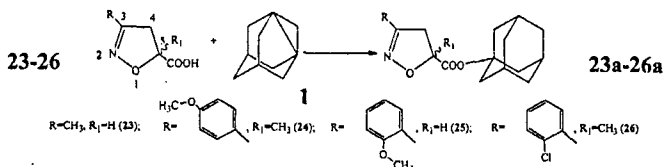


Хромато-масс-спектральный анализ реакционной массы показал образование трех продуктов реакции с общим выходом 92 % (**22a** (16%), **22b** (61%), **22c** (15%)). Проведение реакции в мягких условиях (ДЭЭ, 2 ч., при температуре кипения) приводило преимущественно к образованию продукта **22a** с высоким выходом (83%).

Для изучения реакций 1,3-ДГА с азолами, имеющими протоноповижные функциональные группы, нами были выбраны производные изоксазола - 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновые кислоты **23-26**. В литературе имеются сведения о некоторых сложных эфирах 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот, которые являются биологически активными веществами с противовоспалительной, противотуберкулезной активностями.² Существующие методы получения адамантиловых сложных эфиров, основанные на реакциях карбоновых кислот с 1-адамантанолом, или на реакциях перэтерификации, характеризуются большой продолжительностью процесса 12-96 ч.

Впервые была осуществлена реакция 1,3-ДГА с рядом 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-*R*₁-5-карбоновых кислот (схема 6):

Схема 6



² Rakesh, Sun D., [et al.]. Synthesis, Optimization and Structure-Activity Relationships of 3,5-Disubstituted Isoxazolines as New Anti-tuberculosis Agents. // Eur J Med Chem. -2009. - Vol. 44. - №2. - p. 460-472.

Azole-Based phosphodiesterase inhibitors: pat. WO2006117653, Appl. № WO2003US37946; Filing Date 03.05.2006; Date of Patent 09.11.2006.

Реакция в диоксане при температуре кипения и при продолжительности 1 ч приводила к соответствующим адамантилсодержащим эфирам 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот с выходами 92-95% (таблица 3).

Таблица 3 – Условия и выходы по реакциям 1,3-ДГА с 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновыми кислотами

№ Соед.	Заместитель		Условия реакции			Выход, %	pKa
	R	R ₁	t, °C	Растворитель	τ, ч.		
23	CH ₃	H	101,3	Диоксан	1	95, 23a	2.87*
24	<i>n</i> -(CH ₃ O)C ₆ H ₄	CH ₃				92, 24a	3.75*
25	<i>o</i> -(CH ₃ O)C ₆ H ₄	H				93, 25a	3.75*
26	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃				95, 26a	3.69*

*- расчет

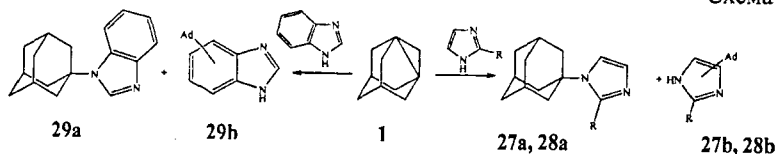
Хромато-масс-спектральный анализ реакционных масс показал, что образование сложных эфиров является единственным направлением реакции.

Таким образом, при наличие в молекуле азола 23-26 COOH - групп 1,3-ДГА реагирует по этим группам, не затрагивая, другие заместители или гетероциклическое кольцо. Данная реакция имеет важное практическое значение, так как позволяет селективно за короткое время получить 1-адамантиловые эфиры различных гетероциклических карбоновых кислот.

3 Реакция 1,3-ДГА с 1*H*-имидазолами и 1*H*-бензимидазолом

N-*H* кислотность имидазолов сопоставима с кислотностью пиразолов, что позволило также осуществить их реакции с 1,3-ДГА. При взаимодействии 1,3-ДГА с 1*H*-имидазолами: 1*H*-имидазолом 27 и 2-метил-1*H*-имидазолом 28 в массе исходных реагентов за 5 ч при температуре 100 °C были получены *N*-(1-адамантил)-1*H*-имидазолы с выходами 88% 27a и 89% 28a (схема 7).

Схема 7



R=H (27), R=CH₃ (28)

Реакция 1,3-ДГА с 1*H*-бензимидазолом 29 протекает аналогично 1*H*-имидазолам, за 5 ч при температуре 100 °C при проведении реакции в массе исходных реагентов был получен *N*-(1-адамантил)-1*H*-бензимидазол с выходом 78% 29a (таблица 4).

При проведении реакции 1,3-ДГА с 5-метил-1*H*-тетразолом **34** в массе исходных реагентов при температуре 100 °С за 5 ч был получен 1-(1-адамантил)-1*H*-тетразол **34a** с выходом 90%.

Таким образом, в случае *N*-незамещенных азолов реакции 1,3-ДГА протекают с преимущественным образованием продуктов адамантилирования по N-N связи азола и, по-видимому, протекают по механизму электрофильного присоединения.

5 Исследование химических свойств *N*-адамантилазолов

5.1 Изучение термической устойчивости

1-(1-адамантил)-3,4,5-тринитро-1*H*-пиразола (AdTNP)

Проведение химических превращений по функциональным группам *N*-адамантилированных азолов, протекающих с сохранением адамантильной группы, представляет важный научный и препаративный интерес, открывая путь к получению широкого спектра новых адамантилсодержащих производных – потенциальных биологически активных соединений. В этой связи наибольший интерес из синтезированных азолов представляет AdTNP **19a**. Учитывая термическую лабильность трех нитро-групп пиразола, первоначально исследовалась его термическая стабильность методом ТГА³.

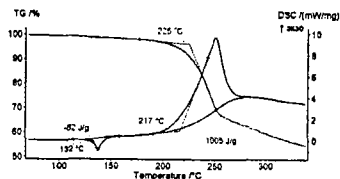


Рисунок 2 - TG/DSC кривые для AdTNP **19a**

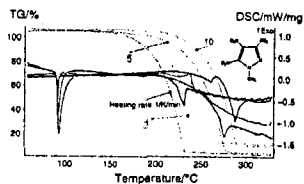


Рисунок 3 - TG/DSC кривые для MeTNP при различных скоростях нагрева

Как следует из полученных данных, AdTNP устойчив до температуры 200 °С. При дальнейшем нагревании образца, при температуре около 220 °С - происходит быстрое разложение образца с большим экзотермическим эффектом. При этом потеря массы образца соответствует полному отрыву гетероциклического фрагмента.

Для получения более точных данных был проведён синхронный термический анализ (TG/DSC) AdTNP на приборе STA 449 F3 NETZSCH

³ Термический анализ проводили на дериватографе «Q-1000» системы Паулик-Паулик-Эрдей фирмы «МOM» (Венгрия) в воздушной среде в интервале температур 20+620 °С, запись TG-кривых осуществляли при скорости нагрева 10 °/мин.

(Германия)⁴ (рисунок 2). Термическая устойчивость AdTNP исследовалась в сравнении с исходным 3,4,5-тринитро-1*H*-пиразолом (TNP) и известным метильным аналогом - 1-метил-3,4,5-тринитро-1*H*-пиразолом (MeTNP)⁵. Небольшой эндотермичный пик при температуре 132 - 139 °С (рисунок 2), свидетельствует о плавлении образца, происходящее без его разложения. Результаты исследований показали, что:

- введение адамантильной группы снижает температуру плавления на 43-45 °С, что связано с отсутствием ассоциатов с основным атомом азота пиразола, которые присутствуют в исходном пиразоле. Однако его температура плавления выше, чем у MeTNP, который также является твёрдым веществом с $T_{пл}=91,5$ °С;

- термическое разложение AdTNP начинается при более низких температурах (~217 °С), что ниже на 43 °С температуры начала разложения TNP- (260 °С);

- термическое разложение AdTNP более экзотермично, чем TNP, что, по-видимому, связано с отсутствием межмолекулярных водородных связей в AdTNP.

Термическое разложение MeTNP в этих условиях не происходит, так как образец испаряется без его разложения, что подтверждается эндотермичным характером процесса потери массы (рисунок 3).

5.2 Хемоселективные реакции AdTNP с N-, S-, O-нуклеофилами⁶

Наличие трех нитрогрупп в исходной молекуле AdTNP предполагает различные направления нуклеофильного замещения, что во многом будет определять селективность этих превращений. При этом природа нуклеофила и условия проведения реакций будут играть решающую роль в этих превращениях. Таким образом, открывается новый путь синтеза N-адамантилсодержащих пиразолов, основанный на замещении функциональных групп в молекуле AdTNP 19а.

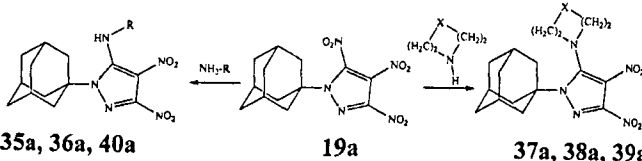
5.2.1 Реакции AdTNP с N-нуклеофилами – аммиаком и аминами

Для изучения реакций AdTNP были использованы следующие N-нуклеофилы: аммиак, алифатические и циклические амины. Реакции проводили в избытке исходного амина при температуре 25 °С в инертном растворителе в течение 2 ч (схема 10):

⁴ Автор выражает благодарность за проведение синхронного термического анализа д.т.н. Пивкиной А.Н. ИХФ РАН.

⁵ Dalinger, I., [et al.]. Chemistry and thermal decomposition of trinitropyrazoles. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. - 2011. - Vol. 105. № 2. - p. 509-516.

⁶ Работа по изучению реакций нуклеофильного замещения в AdTNP с N, O, S-нуклеофилами проведена совместно с лаб.№18 ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, Москва.



35) R = H; 36) R = -CH₃; 40) R = -CH₂-Ad (1-адамантил); 37) X=O; 38) X=O; 39) X=N-CH₃

Выход 5-(R-N)-3,4-динитро-1H-пиразолов 35-40 - 43-95% (таблица 6)

Таблица 6 – Условия* и выходы по реакциям AdTNP с N-нуклеофилами

№ Соед.	N-нуклеофил	Растворитель	Соотношение реагентов	Выход, %	pKb
35	Аммиак	CH ₃ OH	1:5	77, 35а	4.74**
36	Метиламин			68, 36а	3.36**
37	Морфолин		1:2.5	88, 37а	5.03
38	Пирролидин			43, 38а	3.5
39	N-Метилпиперазин			82, 39а	4.73
40	1-Адамантилметиламин	(C ₂ H ₅) ₃ N ⁺ CH ₃ OH	1:1	95, 40а	3.29

*-время – 2 ч, температура – 25 °С, основание – избыток амина; pKb-константа основности (приведены расчётные значения pKb=14-pKa (ACDLABBS 12.00)), **-лит. данные.

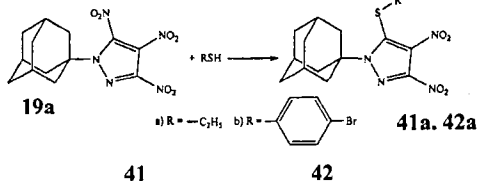
Анализ строения полученных соединений 35а-40а показал, что в мягких условиях происходит хемоселективное нуклеофильное замещение 5-NO₂ - группы азота на N-нуклеофильную группу в широком интервале изменения основности исходных аминов (pKb =3.29-5.03). Замещение происходит даже при атаке стерически затрудненного 1-адамантилметиламина

Наблюдается зависимость между хим. сдвигом четвертичного углеродного атома адамантана в спектрах ¹³C и донорно-акцепторными свойствами заместителя в 5-положении цикла пиразола 35а - 39а.

Таким образом, AdTNP является универсальным реагентом для получения широкого спектра 5-(R-N)-3,4-динитро-1H-пиразолов 35а-40а, а сама реакция имеет несомненный препаративный интерес.

5.2.2 Реакции AdTNP с S-нуклеофилами

AdTNP легко вступал в реакцию с тиолами, относящимися к S-нуклеофилам, хотя они и более слабые основания, чем N-нуклеофилы. Реакции (схема 11) проводили в присутствии NaOH при температуре 25 °С в инертном растворителе в течение 15 мин. Были получены 5-(R-S)-3,4-динитро-1H-пиразолы 41а, 42а с выходами 80-93% (таблица 7).



В ИК-спектре **41a**, **42a** присутствует полосы $649-658\text{ см}^{-1}$ соответствующие сульфидной группе в 1-(1-адамантил)-3,4-динитро-5-(R-S)-1H-пиразоле.

Таблица 7 – Условия* и выходы по реакциям AdTNP с S- и O-нуклеофилами

№ Соед.	Нуклеофил	τ, мин	Соотношение реагентов	Выход, %	pKb
S-нуклеофилы: тиолы					
41	Этилмеркаптан	15	1:1	80, 41a	3.5
42	<i>n</i> -Бромтиофенол			93, 42a	7.9
O-нуклеофилы: оксими					
43	HO-N=C(CH ₃) ₂	60	1:1	81, 43a	1.6
44	HO-N=C(CH ₃)C ₆ H ₅	60		60, 44a	2.7
O-нуклеофилы: фенолы					
45	<i>n</i> -Бромфенол	60	1:1	66, 45a	4.7
46	<i>o</i> -Нитрофенол	300		77, 46a	6.9

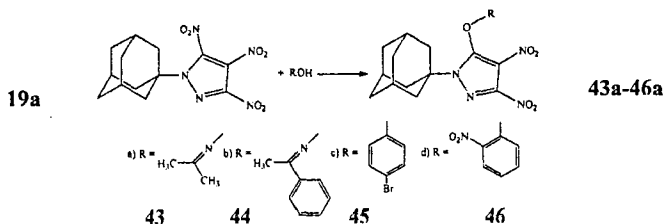
*- 25 °C, основание – NaOH, растворитель – CH₃CN+H₂O, pKb-константа основности (приведены расчётные значения pKb=14-pKa (ACDLABBS 12.00)).

Анализ строения полученных соединений **41a**, **42a** показал, что в мягких условиях происходит хемоселективное нуклеофильное замещение 5-NO₂ группы азола на S-нуклеофильную группу в широком интервале изменения основности S-нуклеофила (pKb = 3.5-7.9).

5.2.3 Реакции AdTNP с O-нуклеофилами: оксимами и фенолами

Реакции AdTNP с оксимами **43**, **44** и фенолами **45**, **46** проводили в присутствии NaOH при температуре 25 °C в инертном растворителе в течение 1 ч (схема 12):

Схема 12



Получены 5-(*R*-**O**)-3,4-динитро-1*H*-пиразолы с выходами 60 -81% (оксимы **43a**, **44a**) и 66-77% (фенолы **45a**, **46a**), (таблица 7). Реакция AdTNP с *o*-нитрофенолом **46** полностью завершилась только за 5 ч, что объясняется дезактивирующим действием NO₂-группы на основность нуклеофила (pKb(фенол)=4.0, pKb(**46**)=6.9).

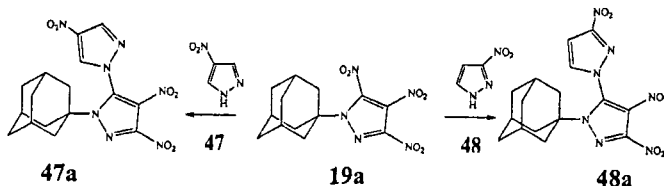
Молекулярные ионы соединений **45a**, **46a** в масс-спектрах имели низкую интенсивность, поэтому для подтверждения их структуры использована масс-спектрометрия высокого разрешения.

Анализ строения полученных соединений **43a** - **46a** показал, что в мягких условиях происходит хемоселективное нуклеофильное замещение 5-NO₂ группы азола на *O*-нуклеофильную группу в интервале изменения основности *O*-нуклеофила (pKb = 1.6-6.9).

5.2.4 Реакции AdTNP с нитропиразолами

Реакции AdTNP с нитропиразолами **47**, **48** (схема 16) проводили в присутствии основания NaOH в соотношении 1:1:1 при температуре 25 °C в инертном растворителе (CH₃CN+H₂O) в течение 1 ч (схема 13):

Схема 13



Данная реакция открывает широкие возможности для синтеза сложных гетероциклических соединений, содержащих наряду с пиразольным циклом, другие гетероциклические фрагменты, в том числе и с адамантильным фрагментом.

Таким образом, в реакциях AdTNP с *N*-, *S*- и *O*-нуклеофилами в мягких условиях реализуется хемоселективное нуклеофильное замещение 5-NO₂ группы азола на нуклеофильную группу в широком интервале изменения основности нуклеофила.

Структура соединения **19a** исследована методом PCA⁷. Полученные данные о структуре и пространственном строении соединения **19a** представлены ниже (рисунок 4). Для сравнения приведены данные PCA для MeTNP (рисунок 5).

⁷ Рентгенодифракционный анализ проводили на дифрактометре SMART APEX2 CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование), структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F²_{hkl}.

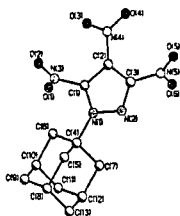


Рисунок 4 - Молекулярная структура AdTNP 19a

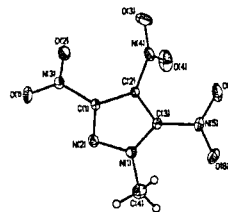


Рисунок 5 - Молекулярная структура MeTNP

При анализе данных рентгеноструктурного анализа (рисунок 4) у AdTNP был отмечен поворот 5-NO₂-группы на 76.6°, при почти компланарном расположении 4-NO₂-группы в отличие от MeTNP (рисунок 5); отмечено удлинение связи R-N (где R= Me или Ad) с введением фрагмента адамантана в структуру полинитропиразола. Длины связи и углы поворота NO₂-групп указаны в таблице 8.

Таблица 8 – Длины связи и углы поворота NO₂-групп в AdTNP и MeTNP

AdTNP			
Длина связи Ad-Pz*		N1-C4	1.509 Å
Торсионные углы	5-NO ₂	(O(2)-N(3)-C(1)-C(2))	76.6°
	4-NO ₂	(O(4)-N(4)-C(2)-C(3))	15.3°
	3-NO ₂	(O(5)-N(5)-C(3)-C(2))	36.4°
MeTNP			
Длина связи Me-Pz*		N1-C4	1.468 Å
Торсионные углы	5-NO ₂	(C(2)-C(3)-N(5)-O(5))	4.0°
	4-NO ₂	(C(3)-C(2)-N(4)-O(4))	70.5°
	3-NO ₂	(C(2)-C(1)-N(3)-O(2))	10.4°

*Pz-пиразольное кольцо

Тот факт, что 5-NO₂-группа AdTNP имеет угол поворота (76.6°) больший, чем у MeTNP (4.0°), по-видимому, связан с влиянием стерических факторов (1-Ad более объемный заместитель, чем метильная группа).

6 Изучение биологической активности и токсичности ряда синтезированных соединений

Основные расчеты и обработка данных выполнены с использованием пакета программ информационной технологии прогноза свойств органических соединений PASS Pro 2011 версии 3.11.⁸

Для вычислительного прогноза биологической активности из синтезированных адамант-1-илсодержащих пиразолов был выбран ряд соединений:

⁸ Работы выполнены совместно с д.биол.-н. профессором Васильевым П.М., ВолГМУ.

13а, 14а, 15а, 6а, 10а, 17а, 7а, 8а, 10а по соображениям наличия фармакофорных групп. Выявлено, что для соединений 13а, 15а, 12а, 7а, 8а – возможно проявление активности иммуномодулятора при заболевании ВИЧ, особенно для 15а, 8а. Для соединений 7а, 15а возможно проявление антивирусной активности (вирус-гриппа).

Адамантиловые эфиры 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот были также подвергнуты вычислительному прогнозу биологической активности. Выявлено, что для соединений 22а и 24а возможно проявление высоких значений антиастматической, антиаллергенной, антиподагрической активностей.

В результате вычислительного прогноза видов токсичности ряда синтезированных соединений в программе PASS и в интернет системе Лазар (Lasar), острой токсичности в интернет системе GUSAR выявлено, что исследованные соединения относятся к малотоксичным.

Таким образом, отмечено возможное проявление у ряда структур иммуномодулирующей активности при заболевании ВИЧ, антивирусной активности (вирус-гриппа), антиастматической, антиаллергенной, антиподагрической активностей.

Заключение

1. Впервые осуществлены реакции напряженного мостикового [3.3.1]пропеллана (1,3-дегидроадамантиана, 1,3-ДГА) с различными классами азолов: 1*H*-пиразолами и их производными, изоксазолами и 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновыми кислотами, 1*H*-имидазолами и бензимидазолами, 1*H*-1,2,4-триазолами, 1*H*-тетразолами, относящиеся к *N-N*-кислотам. Показано, что реакции протекают преимущественно по *N-N*-связи азолов не зависимо от природы и количества заместителей в азольном цикле.

2. Разработаны эффективные одностадийные способы получения *N*-адамант-1-илсодержащих азолов с различными заместителями в азольном кольце.

3. Показана зависимость условий реакции и выхода продукта от рКа и строения исходных азолов в реакциях с 1,3-ДГА. Для азолов с высокой кислотностью реакции протекают в мягких условиях, с низкой кислотностью – в более жестких условиях и большей продолжительности. Стерически затруднённые азолы требуют применения более высоких температур и большей продолжительности реакции.

4. Предложен эффективный и универсальный реагент для введения адамантильной группы в молекулу азола – 1,3-дегидроадамантан.

5. Разработан удобный метод синтеза труднодоступного 1-(1-адамантил)-3,4,5-тринитропиразола (AdTNP). Показан высокий синтетический потенциал AdTNP в реакциях хемоселективного замещения 5-NO₂-группы пиразола с *N*-, *S*- и *O*-нуклеофилами.

6. Вычислительный прогноз биологической активности в программе PASS показал, что соединения **13a**, **15a**, **12a**, **7a**, **8a** – могут выступать в качестве иммуномодуляторов при заболевании ВИЧ (особенно для **15a**, **8a**); соединения **7a**, **15a** могут проявлять противовирусную активность (вирус-гриппа), а соединения **22a** и **24a** имеют высоких значений вероятности проявления антиастматической, антиаллергенной, антиподагрической активностей.

7. В результате вычислительного прогноза видов токсичности ряда синтезированных соединений в программе PASS и в интернет системе Лазар (Lasar), а также острой токсичности в интернет системе GUSAR выявлено, что исследованные соединения относятся к малотоксичным.

Основные научные результаты диссертации представлены в следующих публикациях:

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Адамантирование азолов 1,3-дегидроадамантаном. Селективное N-адамантирование пиразолов. / Г.М. Бутов, В.М. Мохов, Г.Ю. Паршин, Б.А. Лысых, Л.Д. Конюшкин, С.И. Фирганг. // Журнал органической химии. - 2011. - т. 47, №. 1. - С. 150-151.

2. Синтез адамант-1-ил содержащих пиразолов на основе реакций 1,3-дегидроадамантана / Г.М. Бутов, Б.А. Лысых, Г.Ю. Паршин, Л.Д. Конюшкин // Изв. ВолгГТУ. Серия «Химия и технология элементарноорганических мономеров и полимерных материалов». Вып. 9: межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ.– Волгоград.- 2012.- № 5 (92), вып. 9.- С. 43-46.

3. 1,3-Дегидроадамантан как синтон для построения связей углерод – гетероатом / В.М. Мохов, Г.М. Бутов, Б.А. Лысых // Изв. ВолгГТУ. Серия «Химия и технология элементарноорганических мономеров и полимерных материалов». Вып. 9: межвуз. сб. науч. ст. / ВолгГТУ.– Волгоград.- 2013.- № 4 (107), вып. 10.- С. 21-41.

4. Синтез 1-адамантил-3,4,5- R^1, R^2, R^3 - пиразолов./ Г.М. Бутов, Б.А. Лысых, И.Л. Далингер, И.А. Вацадзе, Т.К. Шкинева, Ю.Н. Климочкин, В.А. Осянин. // Химия гетероциклических соединений.- 2014, № 5. - С. 816-820.

Патенты:

5. Способ получения адамант-1-илсодержащих эфиров 3- R -4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот: пат. 2461547 Рос. Федерации. № 2011120663/04; заявл. 20.05.2011; опубл. 20.09.2012.

6. Способ получения 1-(1-адамантил)-3,4,5-тринитро-1*H*-пиразола: пат. 2528404 Рос. Федерации. № 2012151448/04; заявл. 30.11.2012; опубл. 10.06.2014.

7. Способ получения 1-(1-адамантил)-3,4-динитро-5(*N*-нитропиразолил)-1*H*-пиразолов: пат. 2532268 Рос. Федерации. № 2013136708/04; заявл. 6.08.2013; опубл. 10.11.2014.

8. Способ получения 5-аминозамещенных 1-(1-адамантил)-3,4-динитро-1*H*-пиразолов: пат. 2533557 Рос. Федерация. № 2013136705/04; заявл. 6.08.2013; опубл. 20.11.2014.

9. Способ получения 1-(1-адамантил)-3,4-динитро-5-(*O*-*R*)-1*H*-пиразолов: пат. 2533558 Рос. Федерация. № 2013136706/04; заявл. 6.08.2013; опубл. 20.11.2014.

10. Способ получения 1-(1-адамантил)-3,4-динитро-5-(тио-*R*)-1*H*-пиразолов: пат. 2533711 Рос. Федерация. № 2013136706/04; заявл. 6.08.2013; опубл. 20.11.2014.

Тезисы конференций и статьи:

11. Синтез адамант-1-иловых эфиров производных 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты. / Г.М. Бутов, Г.Ю. Паршин, М.Ю. Романова, Б.А. Лысых, [и др.] // Современные наукоёмкие технологии. - 2011. - №1. - с. 42-43.

12. Реакция 1,3-дегидроадамантиана с пиразолами / Г.М. Бутов, Г. Ю. Паршин, Б.А. Лысых, [и др.] // Тез. докл. XVI междунар. научной конференции "Ломоносов 2009", Москва. - 13-18 апреля 2009 г. - с.109.

13. Исследование взаимодействия 1,3-дегидроадамантиана с пиразолами / Г.М. Бутов, Г. Ю. Паршин, Б.А. Лысых, [и др.] // Тез. докл. всероссийской конференции по органической химии, посвящённой 75-лет со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Москва, 25-30 октября 2009 г.: Тез.докл. / Москва. - 2009. - с.268.

14. Адамантилирование монозамещённых 1*H*-пиразолов / Г.М. Бутов, Г.Ю. Паршин, Б.А. Лысых // Тез. докл. всероссийской конференции с элементами научной школы для молодёжи "Актуальные проблемы органической химии", Казань (КГТУ). - 6-8 октября 2010г. - с.86.

15. Синтез адамантилсодержащих азолов ряда пиразолов / Б.А. Лысых, Г.Ю. Паршин, Г.М. Бутов, [и др.] // Тез. докл. III международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения А. Н. Коста, Москва. - 18 - 21 октября 2010 г. - с.127.

16. Конкурентное адамантирование азолов. / Б.А. Лысых, И.В. Пакинова, Г.Ю. Паршин // Тез. докл. IV международной научной конференции студентов, аспирантов, молодых учёных "Научный потенциал студенчества в хх веке", Ставрополь. - 2010. - т.1. - с.383-385.

17. Адамантилирование азолов 1,3-дегидроадамантианом и его производными/ Г.М. Бутов, В.М. Мохов, Б.А. Лысых // Новые направления в химии гетероциклических соединений // Тез. докл. второй международной научной конференции. г. Железноводск. - 25-30 апреля 2011г. - с.58.

18. Синтез адамант-1-ил замещённых азолов с применением 1,3-дегидроадамантиана / Б.А. Лысых, Г.М. Бутов, Г.Ю. Паршин // «XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии». В 4т. Т.1.: тез. докл.- Волгоград: ИУНЛ ВолгГТУ. - 2011. - с.275.

18

19. Адамантилирование 3-*R*-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновых кислот 1,3-дегидроадамтаном. / Б.А. Лысых // Тез. докл. международного молодежного научного форума «Ломоносов-2011» [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2011. — 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

20. Adamantilation of disubstituted 1*H*-pyrazoles by 1,3-dehydroadamantane. / B.A. Lysykh, G.M. Butov // 3rd international Conference on Heterocyclic Chemistry, Dec. 10-13, 2011. University of Rajasthan, Jaipur, India. - pos-37 (poster session).

21. Синтез адамант-1-ил содержащих азолов с использованием 1,3-дегидроадамтана / Б.А. Лысых // Тез. докл. XIX междунар. научная конференция «Ломоносов 2012», Москва. - 9-13 апреля 2012 г.- с.351.

22. Синтез адамант-1-ил содержащих 3,4,5-тризамещённых 1*H*-пиразолов / Б.А. Лысых // Тез. докл. международного молодежного научного форума «Ломоносов-2013» [Электронный ресурс] – М.: Макс Пресс. – 2013. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

23. Synthesis and reactivity of 1-(1-adamantyl)-3,4,5-trinitro-1*H*-pyrazoles. / G.M. Butov, B.A. Lysykh, I.L. Dalinger, [et al.] // 14th Tetrahedron Symposium, 25-28 June, 2013, Vienna, Austria, poster session-[2.93].

24. Синтез и реакционная способность 1-(1-адамантил)-3,4,5-тринитро-1*H*-пиразола. / Б.А. Лысых, Г.М. Бутов, И.Л. Далингер, [и др.] // Тез. докл. третьей международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г.Пятигорск. - 17-21 сентября 2013г. - с.230.

Подписано в печать 24.04.2015 г. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать трафаретная. Печ. л.1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 330.

Типография ИУНЛ

Волгоградского государственного технического университета.
400005, г. Волгоград, просп. им. В.И. Ленина, 28, корп. №7.