

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY
Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Maksims VANEJEVS
Organiskās ķīmijas doktora programmas doktorants

**C-H SAITES FUNKCIONALIZĒŠANA
CIKLOHEKSILAMĪNU RINDĀ**
Promocijas darba kopsavilkums

**FUNCTIONALIZATION OF C-H BOND
IN CYCLOHEXYLAMINE SERIES**
Summary of Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs (supervisor)
Dr. chem., vad. pētnieks (principal scientist)
V. KAUSS

Rīga 2008

UDK 547.595.057(043.2)

Va 552 c

Vaņejevs M. C-H saites funkcionalizēšana cikloheksilamīnu rindā. Promocijas darba kopsavilkums.-R.: RTU, 2008. - 44 lpp.

Iespiests saskaņā ar MLĶF institūta 2008.gada 12. jūnija lēmumu, protokols Nr.3

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu Nacionālās programmas "Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem" projekta "Atbalsts RTU doktorantūras attīstībai" ietvaros.

ISBN 978-9984-39-539-5

PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS RĪGAS TEHNISKĀS UNIVERSITĀTES
ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts
2008. g. 25. septembrī plkst. 15:00
Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē,
Āzenes ielā 14/24, 271. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Profesore, Dr.chem. Māra Jure
Rīgas Tehniskā universitāte

Vad. pētnieks, Dr.chem. Einārs Loža
Latvijas Organiskās sintēzes institūts

Vad. pētnieks, Dr.chem. Pēteris Trapencieris
Latvijas Organiskās sintēzes institūts

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē ķīmijas doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Maksims Vaņejevs(Paraksts)

Datums: 01.09.2008

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, literatūras apskatu, rezultātu izvērtējuma daļu, eksperimentālo daļu, secinājumus un izmantotās literatūras sarakstu. Saturs izklāstīts uz 119 lapaspusēm. Darbs satur 103 attēlus, 15 tabulas, 119 literatūras avotus, pielikumu.

Problēmas būtība un aktualitāte

Mūsdienās globāla problēma ir arvien vairāk pieaugoša saslimstība ar tādām neirodeģeneratīvām slimībām kā Parkinsona un Alzheimeras slimības. Paradoksāli, ka tās skar arvien jaunākus cilvēkus. Lai izstrādātu efektīvākas zāles šo slimību ārstēšanai pētnieki visbiežāk izvēlas tikai vienu farmakoloģisko mērķi, piemēram, kādu no acetilholīna receptoriem vai metabotropajiem glutamāta receptoriem. Diemžēl, progresējot slimībai, signālu pārnese tiek traucēta plašos smadzeņu apgabalos un pataloģiskas izmaiņas skar daudzus neironālos receptorus. Ļoti veiksmīgs preparāts, kas agrāk izmantots Parkinsonisma ārstēšanai, bet tagad tiek pielietots Alzheimeras demences terapijā, ir memantīns (1-amino-3,5-dimetiladamantāns). Šī preparāta darbības mehānisma pamatā ir N-Metil-D-Aspartāta receptora (NMDAR) antagonizēšana. NMDAR ir organizēts kā jonu kanāls un pataloģiskos apstākļos jonu kanāls ir atvērts kalcija jonu plūsmai, kas izraisa neirotoksisku procesu kaskādi šūnā. Memantīns bloķē atvērtu jonu kanālu. Taču preparāta veiksmes pamatā, visticamāk, ir nevis tā selektīvā regulējošā darbība uz NMDAR, bet tas, ka memantīns saistās ar vēl diviem jonotropajiem receptoriem – serotonīna 5-HT₃ un nikotīna receptoru. Ideālam preparātam jābūt vienādi aktīvam uz visiem trim receptoriem. Izmantojot šādu „neselektivitātes” koncepciju, izdevās atrast minēto jonotropo receptoru ligandus cikloheksilamīnu, tiem radniecīgo 6-azabiciklo[3.2.1]oktānu un 2-azabiciklo[3.3.1]nonānu klasēs, taču tikai daži no tiem daļēji atbilda prasībām. Plašāku struktūras-aktivitātes sakarību analīzi nebija iespējams veikt, jo to noteica ierobežotais sintēzes metožu arsenāls. Optimāls ligands ir lipofīla globula ar pirmējo, otrējo vai trešējo aminofunkciju pie trešējā oglekļa, tāpēc ļoti sarežģīts uzdevums ir šīs alifātiskās globulas funkcionalizēšana, lai iegūtu vielas ar līdzīgu afinitāti uz visiem trim receptoriem.

Promocijas darbs veltīts cikloheksilamīnu C-H funkcionalizēšanas reakciju pētījumiem, kas atvieglotu jaunu jonotropo receptoru ligandu sintēzi. Visnozīmīgākās ir divas aminil radikāļu 1,5-H pārnese rezultātā ģenerēto C-radikāļu reakcijas - oksidatīvā azaciklizācija, kas ļauj iegūt 6-azabiciklo[3.2.1]oktānus kā arī karbonilēšana pie paaugstināta CO spiediena ar tai sekojošu acilradikāļu oksidatīvo aminēšanu, kas dod 2-azabiciklo[3.3.1]nonān-3-onus. Pēdējā reakcija līdz šim nebija pētīta un pazīstama tikai alkanolu karboksilēšana CO atmosfērā. Salīdzināta arī dicikloheksil- un diadamantanil-diazēnu reaģētspēja cikla C-H aktivēšanas reakcijās un realizēta aminocikloheksānu un deaktivētu adamantānu elektrofilā C-H funkcionalizēšana.

Darba mērķi

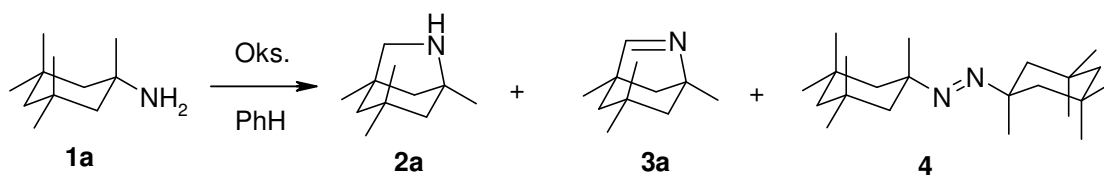
Promocijas darba galvenais uzdevums ir attīstīt jaunas aminocikloheksāna atvasinājumu sintēzes un C-H funkcionalizēšanas metodes, kas veicinātu jonotropo receptoru ligandu iegūšanu un izpēti. Tā īstenošanai nepieciešams:

1. Izanalizēt literatūras datus par aliciklisko amīnu un tiem radniecīgo alkanolu C-H funkcionalizēšanas un ciklizācijas reakcijām.
2. Optimizēt 6-azabicyclo[3.2.1]oktānu sintēzes metodi un aizstāt toksisko svina tetraacetātu 1-amino-1,3,3-alkil aizvietotu cikloheksānu radikāļu ciklizācijas reakcijā ar videi draudzīgāku oksidētāju.
3. Pārbaudīt vai no 1,3,3-trialkil aizvietotiem cikloheksilamīniem ģenerēti karbil radikāļi var karbonilēties paaugstinātā CO spiedienā līdzīgi pirmējo un otrējo alkilspirtu radikāļu δ -karboksilēšanai.
4. Izpētīt 6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-ēnu C=N saites reaģētspēju pievienošanas reakcijās un noskaidrot vai ir iespējama stereoselektīva *7-ekso*- un *7-endo*-aizvietotu 6-azabicyclo[3.2.1]oktānu sintēze.
5. Atrast optimālu helatējošo grupu 1-metilcikloheksilamīnu Pd-katalizētai C-H aktivēšanai un oksidēšanai, kā arī noskaidrot vai analogiska C-H funkcionalizācija iespējama ar aminoadamantāniem.
6. Izstrādāt sintēzes taktiku aizvietotu aminoadamantānkarbonskābju iegūšanai. Pārbaudīt 3-aminoadamantān-1-karbonskābes atvasinājumu deaktivētās C-H saites tiešas funkcionalizēšanas iespējas.

Darba rezultāti

1-Amino-1,3,3,5,5-pentametilcikloheksāna ciklizācijas optimizēšana

Kā alternatīvu modificētai Hofmana-Loflera-Freitāga (HLF) amīdu ciklizācijas reakcijai, kurā tiek izmantots jods ar svina tetraacetātu vai (diacetoksijod)benzolu, mums izdevās atrast ekonomiskāku aminocikloheksānu ciklizāciju par 6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-ēniem. Principiāls uzlabojums ir tāds, ka reakcijā var izmantot brīvu amīnu un nav nepieciešams lietot jodu. Reducējot 6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-ēnus, ieguvām atbilstošos 6-azabicyclo[3.2.1]oktānus, kuriem piemīt vērtīgas farmakoloģiskās īpašības, pateicoties to spējai regulēt vairāku jonotropo receptoru jonu kanālu caurlaidību. Jaunā sintēzes metode ļāva izdalīt bicykliskos imīnus ar samērā zemiem iznākumiem (25-50%) tāpēc bija nepieciešams optimizēt ciklizācijas apstākļus. Kā modeļsavienojumu izmantojām 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilcikloheksānu (**1a**). Reakcijā var veidoties trīs pamatprodukti – bicykliskais amīns **2a**, tā oksidēšanas produkts **3a** un diazēns **4** (1.att.). Vispirms izdarījām eksperimentus ar svina tetraacetātu benzolā. Reakcijas gaitā atbrīvojas etiķskābe, kuras saistīšanai nepieciešama bāze. Pilnīga substrāta konversija sasniegta, kā bāzi izmantojot DABCO vai piridīnu (1. tabula). Lai gan izejas amīna un bicykliskā amīna bāziskums ir ievērojami lielāks par piridīna bāziskumu, tomēr tieši piridīna izmantošana būtiski paaugstināja ciklizācijas efektivitāti. Kopējais bicyklu **2a** un **3a** iznākums sasniedza 89%. Lai iegūtu augstu amīna **2a** iznākumu, imīnu **3a** var reducēt, nesadalot produktu (**2a** un **3a**) maisījumu. Vilinoša bija iespēja aizstāt toksisko svina tetraacetātu ar citu oksidētāju. Modificētajā HLF reakcijā visplašāk lietotie oksidētāji ir hipervalentā joda savienojumi. Mūsu variantā amīna **1a** reakcijā ar (diacetoksijod)benzolu nepolārā šķīdinātājā, veidojās dimerizācijas produkts **4** (91%). Izdarot šo pašu reakciju metanolā un KOH klātienē, diazēna saturs samazinājās līdz 1% un bicyklu kopējais iznākums sasniedza 54%. Minētajos apstākļos no IBD *in situ* rodas jodozilbenzols tāpēc eksperimenti izdarīti arī ar jodozilbenzolu. Izmantojot jodozilbenzolu metanolā bez bāzes, ar labu iznākumu ieguvām imīnu **3a** (77%). Lai novērstu dimēra **4** veidošanos, kas izskaidrojama ar nitrēnu ģenerēšanu, pievienojām bromīdjonu avotu. Šādā variantā oksidēšana varētu notikt ar N-bromoamīna veidošanos un novestu pie klasiska HLF reakcijas radikāļu procesa. Tomēr iegūtie rezultāti bija pretēji gaidītajiem, jo diazēna **4** daudzums palielinājās. Gan TBAB, gan KBr līdzīgā mērā veicināja abus reakcijas virzienus – diazēna **4** un bicykla **3a** veidošanos.



1.att. Amīna **1** radikāļu ciklizācijas reakcijas pamatprodukti

1. tabula

Amīna **1** ciklizācijas produktu iznākumi atkarībā no reakcijas apstākļiem

Oksidētājs	ekviv.	Bāze vai piedevas	ekviv.	Konversija, %	2a , %	3a , %	4a , %
Pb(OAc) ₄	2.2	K ₂ CO ₃	8	51	-	49	-
Pb(OAc) ₄	1	DABCO	2	100	5	63	-
Pb(OAc) ₄	1	Py	10	100	41	48	1
PhI(OAc) ₂	2	K ₂ CO ₃	8	83	-	1	81
PhI(OAc) ₂ *	2	KOH	8	75	40	14	1
PhI(OAc) ₂ ****	2	Py	100	93	-	45	12
PhIO*	2	-	-	100	1	77	1
PhIO*	2	KOH	4	72	28	33	-
PhIO	2	K ₂ CO ₃	4	100	52	6	10
PhIO**	2	TBAB	0,2	99	-	50	40
PhIO**	2	KBr	1	96	3	31	45
NBS	1.2	-	-	33	-	23	-
NBS	2	Py	2.2	51	-	24	-
NBS	2	Et ₃ N	4	92	-	8	-
NBS	1	CuCl	0.1	50	-	26	-
NBS	2	DABCO	2	100	1	69	-
NBS	1	DABCO	0.5	96	40	50	-
CuCl ₂ *H ₂ O***	3	K ₂ CO ₃	2	100	13	40	-

* - šķīdinātājs MeOH, ** CH₃CN, *** DMF, **** Py

Visvērtīgākos rezultātus izdevās sasniegt, izmantojot NBS. Nopietnākā problēma bija HBr saistīšana, jo substrāts ir stipra bāze un uzreiz izveido hidrogenbromīdu. Izdarot reakciju bez bāzes piedevas, izejvielas konversija nevar pārsniegt 33%. Izmantojot piridīnu, notika

nevēlamas blakusreakcijas. Trietilamīns paaugstināja amīna **1a** konversiju, bet dramatiski samazināja bicikliskā imīna **3a** iznākumu. Ja, izdarot reakciju bez bāzes, tika pievienots vara (I) hlorīds, reakcija bija ļoti selektīva, taču konversija nepārsniedza 50%. Optimālākais aģents hidrogenbromīda saistīšanai aminocikloheksānu reakcijā ar NBS izrādījās DABCO. Preparatīvi vērtīgi ir divi reakcijas varianti. Pirmais variants (2 ekviv. NBS, 2 ekviv. DABCO) ļauj iegūt 6-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ēnu **3a** ar labu iznākumu un arī produkta izdalīšana ir samērā vienkārša. Otrajā variantā (1 ekviv. NBS un 0.5 ekviv. DABCO) reakciju var izdarīt tā, lai ar lielāku kopējo iznākumu izdalītu abu biciklu (**2a** un **3a**, 40+50%) maisījumu, kuru pēc tam jāreducē.

Arī vara (II) hlorīds analogiski augstāk aprakstītajiem oksidētājiem izraisa radikāļu pārnese procesus, kuros var notikt biciklu **2a** un **3a** veidošanās. Tomēr nav iespējams paaugstināt produktu iznākumu virs ~50-55%, jo notiek reakcijas produktu oksidēšana.

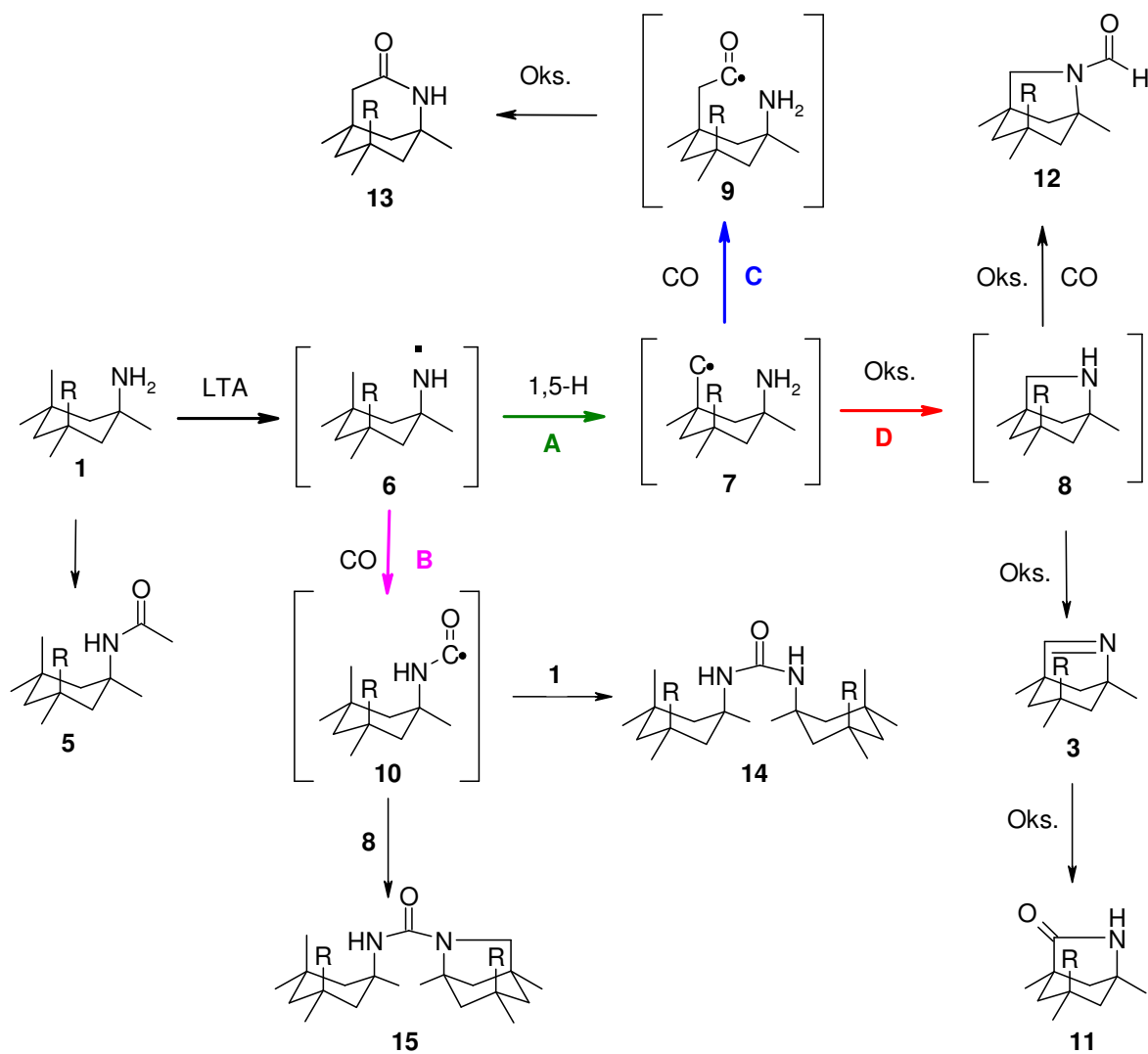
Aminocikloheksānu tālā radikāļu aminokarbonilēšana.

Analogiski alkoksil radikāļu 1,5-H pārnese procesam, kas noved pie C-centrētu radikāļu ģenerēšanas, notiek 1,5-H pārnese uz aminil radikāļiem. Šis process tika izmantots 6-azabicyklo[3.2.1]oktānu iegūšanai no aminocikloheksāniem. Abos gadījumos veidojas C-radikāļi tāpēc bija sagaidāms, ka līdzīgi alkanolu iekšmolekulārajai karboksilēšanai CO atmosfērā varētu notikt arī aminocikloheksānu tālā radikāļu karbonilēšana ar tai sekojošu amīda ciklizāciju. Šāda reakcija pavērtu iespēju tiešai 2-azabicyklo[3.3.1]nonānu sintēzei. Bija paredzams, ka 6-azabicyklo[3.2.1]oktāna veidošanās būs galvenais konkurējošais process. Turklāt acil radikāļa veidošanās ir apgriezeniska reakcija tāpēc nepieciešams augsts CO spiediens. Akanolu radikāļu karboksilēšanas reakcijas optimālais CO spiediens bija 80 bar. Mēs varējām nodrošināt CO spiedienu ne augstāku par 50 bar. Reakcijas izdarījām tērauda autoklāvā. Pirmais pētījumu substrāts bija amīns **1a**. Kā oksidētāju izmantojām svina tetraacetātu. Piemērotākā bāze bija kālija karbonāts. Amīna **1a** konversija sasniedza 68% (pēc GH) un pavisam identificēti 7 produkti ar kopējo iznākumu 49.9%. Mērķa savienojumu - 2-azabicyklo-[3.3.1]nonān-3-ons **13a** izdalījām ar 5.0% iznākumu, bet pamatprodukts - urīnviela **14a** izdalīta ar 5.1% iznākumu. Urīnvielu **14a** un **15a** veidošanās norāda uz aminil radikāļu reakciju ar oglekļa oksīdu kā nozīmīgu konkurējošu procesu karbil radikāļu ģenerēšanai un to reakcijām. Tā kā amīna **1a** molekula ir konformacionāli kustīga un paaugstinātā temperatūrā līdzvērtīgi var notikt gan *ax*-, gan *eq*-aminil radikāļu reakcijas, varēja pieņemt, ka fiksētu *ax*-

amino konformēru gadījumā, pateicoties atvieglotai 1,5-H pārnesei uz aminil radikāli, sagaidāms lielāks C-karbonilēšanas īpatsvars. Piemērots *ax*-amino substrāts bija 1-amino-1,3,3,*trans*-5-tetrametilcikloheksāns (**1b**), kurš aminokarbonilēšanas reakcijā analogiski amīnam **1a** deva pilnīgi to pašu ķīmisko pārvērtību produktus tikai ar atšķirīgu attiecību. Amīna **1b** konversija bija 52% un 7 identificēto savienojumu kopējais iznākums sasniedza 40.9% (pēc GH). Lai gan urīnvielu **14b** un **15b** kopējais iznākums (10.3%) patiešām samazinājās, salīdzinot ar analogisko urīnvielu **14a** un **15a** kopējo iznākumu (20.9%), tomēr dramatiski samazinājās arī 2-azabicyklo[3.3.1]nonān-3-ona **13b** veidošanās. Pēdējais daļēji notika uz 6-azabicyklo[3.2.1]oktāna atvasinājumu (**3b**, **11b**, **12b**, **15b**) rēķina (24.4% jeb 47.1% no visu produktu daudzuma). Salīdzinājumam amīna **1a** reakcijā analogu (**3a**, **11a**, **12a**, **15a**) īpatsvars bija tikai 18.2%. Lai gan 2-azabicyklo[3.3.1]nonān-3-onu **13a** un **13b** iznākumi ir zemi, iegūtie rezultāti demonstrē aminocikloheksānu tālās radikāļu aminokarbonilēšanas potenciālo pielietojšanas iespēju. Skaidrs, ka pirmais optimizēšanas virziens ir CO spiediena paaugstināšana, kas var samazināt virziena **D** īpatsvaru. Samazinoties intermediāta **8** koncentrācijai, jāpalielinās izejvielas konversijai, jo pie tās pašas stehiometrijas uz bicikla **8** oksidēšanas rēķina jāpieaug neizmantotā svina tetraacetāta daudzumam. CO spiediena nozīmi apstiprina eksperiments, kuru izdarījām pie 25 bar CO spiediena. Izejvielas konversija bija 60% taču produktu maisījumā neizdevās identificēt vēlamo laktāmu **13a**, bet urīnvielu **14a** un **15a** iznākums palielinājās (16.8% un 10.6%, attiecīgi).

Negaidīti zemo laktāma **13b** iznākumu var skaidrot ar to, ka fiksētajā *ax*-amīna konformācijā radikāļa **7** tiešā oksidatīvā aminēšana noris ātrāk, salīdzinot ar analogisku konformacionāli kustīgā amīna **1a** karbil radikāli. Reakcijas virziena **C** īpatsvars, salīdzinot ar virzienu **D**, ir izteikti zems ($C/D = 0.12$). Tas netieši norāda, ka amīnu substrāti, kuru struktūrā 1,5-H pārnese nodrošina tieši konformacionālā cietība, ir kinētiski piemērotāki pirolidīna cikla veidošanai, nevis radikāļu karbonilēšanai. Savukārt, ja C-radikālis ir ģenerēts no konformacionāli kustīga substrāta (**1a**) un tas saķer CO molekulu, tad izveidojies acil radikālis ir pietiekami stabils lai notiktu oksidatīvā amidēšana.

To apstiprina virziena **C** īpatsvara palielināšanās ($C/D = 0.7$). Virziena **B** reakcijas norāda, ka pastāv iespēja izstrādāt simetrisku un nesimetrisku urīnvielu sintēzes metodi no amīniem, apstrādājot tos ar piemērotu oksidētāju CO atmosfērā. Radikālis **10** oksidatīvos apstākļos visticamāk veido reaģētspējīgu izocianātu, kurš uzreiz acilē jebkuru brīvo amīnu. Lai noskaidrotu vai radikāļu karbonilēšana var notikt modificētās HLF reakcijas apstākļos, izmantojot svina tetraacetātu joda klātienē, eksperimenti izdarīti ar N-(1,3,3,5,5-pentametil-



2. att. Aminocikloheksānu pārvērtības radikāļu karbonilēšanas apstākļos

2. Tabula

Karbonilēšanas reakcijas konkurējošo virzienu un produktu īpatsvars

R	3a, %	5a, %	11a, %	12a, %	13a, %	14a, %	15a, %	A/B	C/D
Me	5.8	2.2	4.5	3.7	12.8	16.7	4.2	1.48	0.70
R	3b, %	5b, %	11b, %	12b, %	13b, %	14b, %	15b, %	A/B	C/D
H	5.5	7.4	3.2	11.6	2.9	6.2	4.1	2.60	0.12

Virziens A : 3 + 11 + 12 + 13 + 15

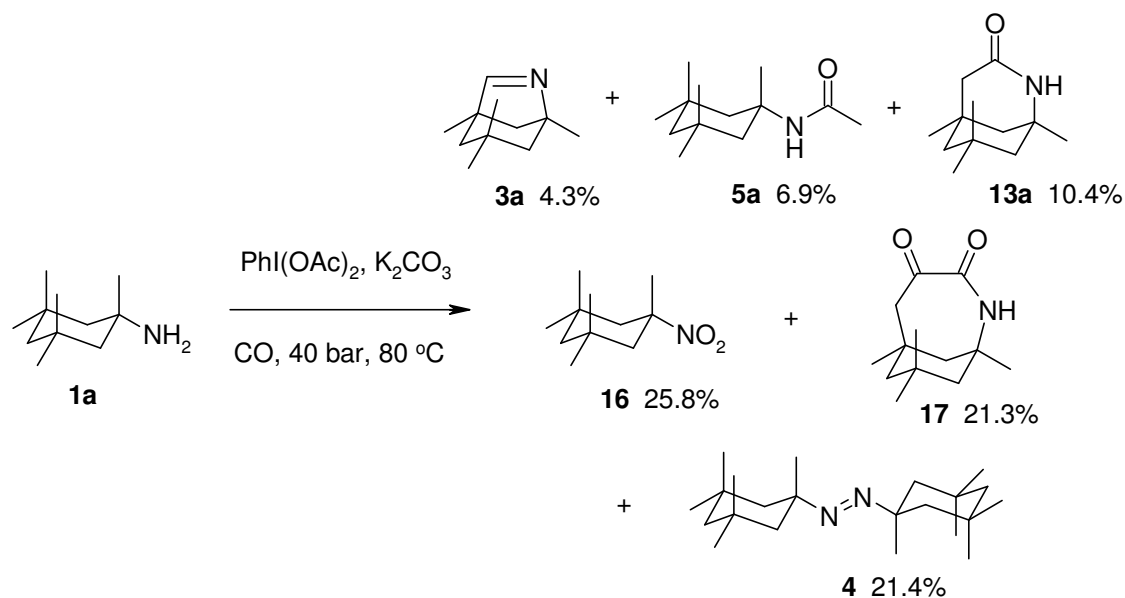
Virziens B : 14 + 15

Virziens C : 13

Virziens D : 3 + 11 + 12 + 15

cikloheksil)-acetamīdu (**5a**). Substrāta konversija sasniedza 93% taču neviens no pieciem identificētajiem (66% pēc GH) nebija karbonilēšanas produkts. Biciklisko produktu iznākums bija zems (kopā 12.9%). Tātad 1,5-H pārneses ceļā ģenerētā C-radikāļa reakcija ar brīvo joda radikāli augstā spiedienā CO atmosfērā ir nomākta. Tomēr, tā kā reakcijas vide nav reducējoša, acilradikāļa veidošanās ir apgrīzeniska. Pie tam, ja acilradikālis arī tiek oksidēts par acīlija katjonu, tas nespēj noacilēt vāji nukleofilo amido grupu un atkal notiek CO eliminēšana. Šāds nomācošais CO efekts uz ciklizācijas procesu neietekmē oksidatīvās blakusreakcijas – acetamido grupas acetoksilēšanu un jodēšanu.

Svina tetraacetāta vietā oksidēšanas reakcijās bieži lieto mazāk toksisko IBD. Amīna **1a** radikāļu karbonilēšanas reakcijā, izmantojot IBD, produktu sadalījums atšķīrās no iepriekš aprakstīto reakciju rezultātiem.

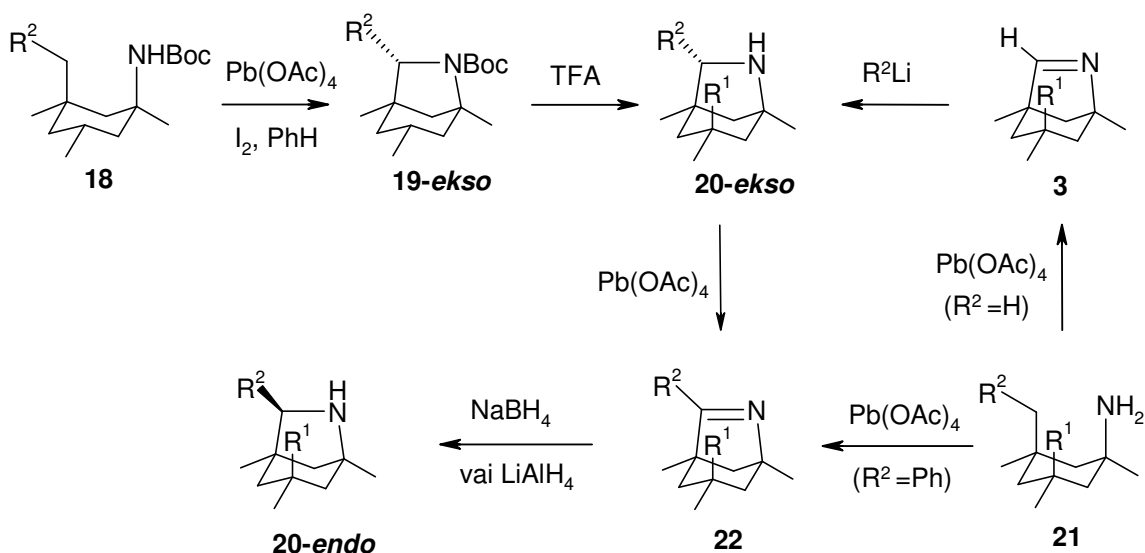


3. att. Amīna **1a** radikāļu karbonilēšana IBD klātienē

Identificēti seši savienojumi, no kuriem trīs jau pazīstami kā amīna **1a** transformāciju produkti, ieskaitot mērķa laktāmu **13a**. Izejvielas konversija bija pilnīga un identificēto produktu kopējais iznākums sasniedza 90%. Diazēna **4** veidošanās raksturīga IBD reakcijām ar amīniem pat maigos apstākļos, bet pārsteidzošs ir nitrocikloheksāna **16** augstais īpatsvars. Arī produkta **17** veidošanās ir samērā negaidīta lai gan šāda dikarbonilēšana ir novērota radikāļu reakcijās un raksturīga pallādijs katalizētai aminokarbonilēšanai. Summāri IBD reakcijā karbonilēšanas produktu **13a** un **17** iznākums sastādīja 31.7%.

6-Azabiciklo[3.2.1]okt-6-ēnu reakcijas ar metālorganiskajiem reaģentiem.

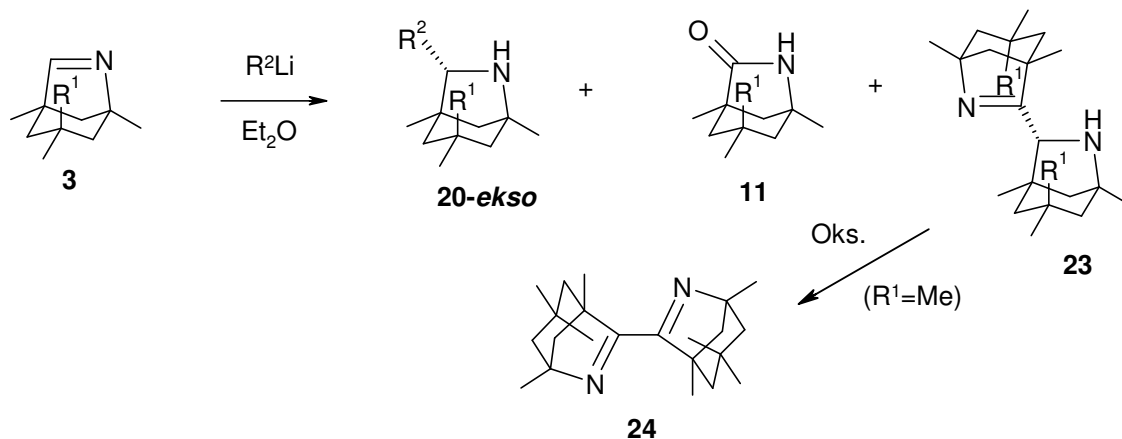
Amīna **1b** ($R^1=H$) N-Boc atvasinājumu (**18**) modificētajā HLF radikāļu reakcijā ar negaidīti augstu selektivitāti veidojās *ekso*-izomērs. Minētajā reakcijā izmantojām svina tetraacetātu un jodu, bet divu šādu reaģentu lietošana padara to ne pārāk atraktīvu no ekoloģiskā un praktiskā viedokļa. Tomēr mums bija izdevies izstrādāt 6-azabiciklo[3.2.1]okt-6-ēnu **3** sintēzes paņēmieni no aminocikloheksāniem, neizmantojot jodu. Tā kā imīnu **3** reakcijas ar metālorganiskajiem savienojumiem potenciāli var dot tos pašus bicikliskos amīnus **20-ekso**, bet imīnus **22** reducējot, potenciāli var iegūt atbilstošos **20-endo** izomērus, bija nepieciešams noskaidrot 6-azabiciklo-[3.2.1]okt-6-ēnu reakciju diastereoselektivitāti.



4. att. 7-ekso- un 7-endo-aizvietoto 6-azabiciklo[3.2.1]oktānu sintēzes vispārīgā shēma

Vispirms mēģinājām pievienot imīnam tādus Grinjāra reaģentus kā $MeMgCl$ un $PhMgBr$ tomēr reakcija nenotika. Arī izmantojot $LiCl$ piedevu (5 ekviv.) $MeMgCl$ gadījumā, pievienošanas produkti neveidojās. Labus rezultātus izdevās sasniegt tikai ar litijorganiskiem reaģentiem. Tā iegūti 6-azabiciklo[3.2.1]oktānu 7-ekso-metil-, butil- un fenil-atvasinājumi. Pievienošanas reakciju iespējams realizēt gan Luisa skābes ($BF_3 \cdot Et_2O$) klātienē, gan bez tās. Pēdējais variants izmantojams metillitija gadījumā. Izmantojot Luisa skābi, nevar panākt pilnīgu imīna konversiju, taču reakcija noris atrāk un selektīvāk. Izdarot reakciju bez Luisa skābes, imīna konversija ir gandrīz pilnīga un produkta iznākums ir lielāks, bet veidojas arī blakusprodukti. Vispārsteidzošākie rezultāti iegūti metillitija gadījumā. Metillitijs reakcijā ar

imīnu **3** darbojas gan kā nukleofīls, gan kā stipra bāze. Notiek C=N saites litiēšana un jaunizveidotais litijorganiskais savienojums stājas reakcijā ar otru imīna molekulu. 3-Metil-aizvietota imīna **3a** ($R^1=Me$) reakcijā izdalītais dimērs **23a** pierādīts, nooksidējot brīvo CH-NH saiti.



5. att. Imīnu reakcija ar litijorganiskajiem reaģentiem

3. tabula

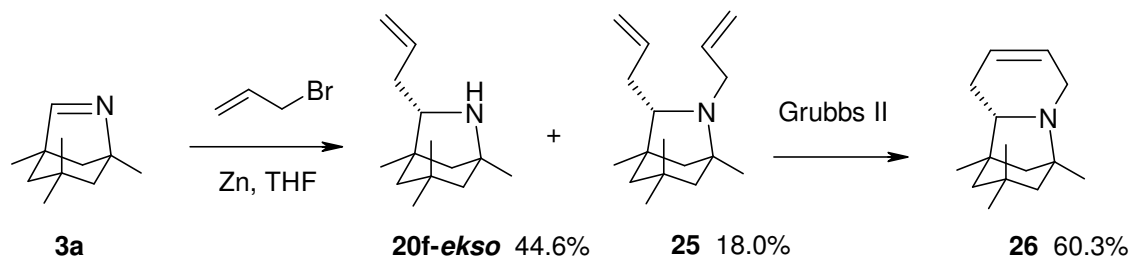
Litijorganisko reaģentu pievienošanas selektivitāte un produktu iznākumi

20-ekso	R1	R2	Konv.,%	20-ekso ,%	de,%	11 ,%	23 ,%
a	Me	Me	96.1	52.3	99	-	40.0
b	H	Me	98.2	65.5	96	30.1	1.3
c	H	Ph	65.8	21.4	98	10.1	-
d	Me	Ph	72.3	31.3	99	-	-
e	Me	n-Bu	74.2	54.2	99	-	-

Savukārt imīna **3b** ($R^1=H$) gadījumā litiēšanas un pievienošanas reakciju produkts - dimērs **23b** bija nestabils un viegli oksidējās tāpēc izdalīt varēja tikai laktāmu **11b** ($R^1=H$).

Litijorganisko savienojumu pievienošanās bicikliskajiem imīniem **3** notika stereoselektīvi un veidojās 7-ekso-aizvietotie 6-azabicyklo[3.2.1]oktāni. Pat metillitija un 3-stāvoklī neaizvietotā imīna reakcijas gadījumā izdalītā 7-ekso-izomēra diastereomērais parākums bija lielāks par 90%. Izmantojot telpiski lielākus litijorganiskos reaģentus (sk. 3. tabulu), sasniegta vēl augstāka stereoselektivitāte.

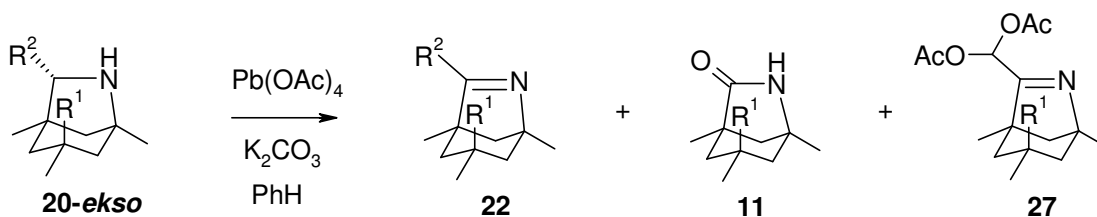
Izdarījām eksperimentus arī ar cinka organiskiem reaģentiem. Alilcinka bromīds samērā viegli reaģēja ar tetrametilimīnu **3a** ($R^1=Me$) cērija fluorīda klātienē, kas bija nepieciešams imīna aktivēšanai. Izdalītais savienojums (**20f-ekso**) bija tīrs ekso-alil-pievienošanas produkts. Tā kā alilcinka bromīds netika pagatavots atsevišķi, bet tika ģenerēts



6. att. Imīna **3a** alilēšana Barbjē apstākļos

in situ no alilbromīda un cinka, veidojās arī amīna N-alilēšanas produkts **25**. Izdalītais 6,7-dialil-6-azabicyklo[3.2.1]oktāns **25**, izmantojot Grabsa reaģentu, pārvērsts par triciklu **26**.

Iegūtie rezultāti liecina, ka 6-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ēnu reakcija ar litij- un cink-organiskajiem reaģentiem ļauj stereoselektīvi ievadīt aizvietotāju bicikla septītās pozīcijas *ekso*-stāvoklī. Lai nomainītu konfigurāciju uz pretējo nepieciešams nooksidēt amīnu par imīnu un stereoselektīvi noreducēt imīno grupu. Lai noskaidrotu šādu transformāciju efektivitāti, eksperimenti izdarīti ar 7-fenil- un 7-metil-6-azabicyklo[3.2.1]oktāniem. Oksidējot savienojumus ar svina tetraacetātu, labi vēlamā produkta iznākumi iegūti tikai fenil-atvasinājuma **22d** gadījumā. To var izskaidrot ar benziliskās CH grupas raksturīgo vieglo oksidēšanos. Reakcija bija ātra, selektīva un izdalīts tikai viens produkts. Iegūto imīnu **22d** ($R^1 = \text{Me}$) reducējot ar nātrija borhidrīdu, notika hidrīda *ekso*-pievienošanās, kas deva *endo*-produktu ar ļoti labu iznākumu. Sasniegt to pašu atvasinājuma **20a-ekso** ($R^2 = \text{Me}$) gadījumā



7. att. 7-Aizvietotu biciklu **20** oksidēšana

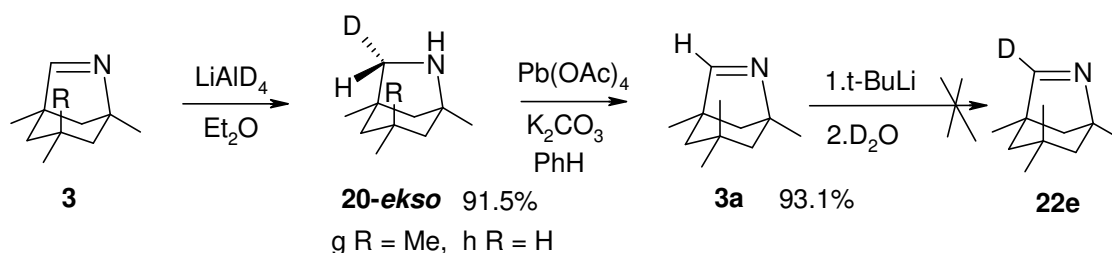
4. tabula

7-*ekso*-Aizvietoto amīnu **20** oksidēšanas produkti un to iznākumi

Amīns	R1	R2	Konv.,%	22 ,%	11 ,%	27 ,%
20a-ekso	Me	Me	78.0	6.4	3.7	26.8
20b-ekso	H	Me	54.0	16.7	22.3	0
20 d-ekso	Me	Ph	85.7	83.9	0	0

izrādījās nesalīdzināmi grūtāk. Oksidēšanas reakcijā veidojās vēlamais 7-metilimīns **22a** taču tā metil grupa ļoti viegli oksidējās. Abu ($R^1=H$ un $R^1=Me$) 7-metil-biciklu **22a,b** septītās pozīcijas metilgrupa oksidējas tikpat ātri kā izejviela vai pat ātrāk tāpēc gandrīz viss imīns, kas rodas reakcijā, uzreiz tiek nooksidēts par diacetoksi-atvasinājumu **27** vai laktāmu **11**. Apstrādājot reakciju maisījumus, konstatējām, ka pentametilbicikla **20a** ($R^1=Me$) gadījumā diacetoksi-atvasinājumu var izdalīt un hromotografēt. Savukārt tetrametilbicikla **20b** ($R^1=H$) gadījumā diacetoksi-atvasinājums ir nestabils gan bāziskos, gan skābos apstākļos un pie izdalīšanas pārvēršas par laktāmu **11b**. Variējot oksidētāja daudzumu, neizdevās ietekmēt produktu sadalījumu. Arī NBS izrādījās neefektīvs un deva sarežģītu produktu maisījumu.

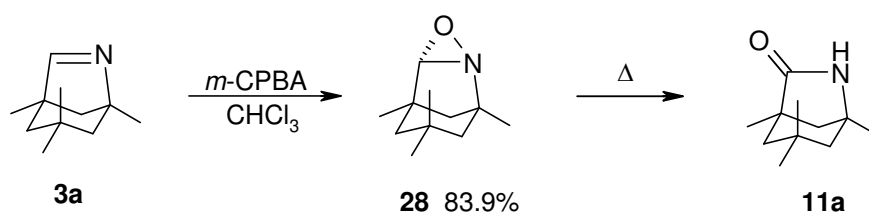
3-*endo*-aizvietoto 6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-ēnu reducēšana ar hidrīdiem noritēja ar augstu diastereosektivitāti ($de > 98\%$). Arī imīna **3a** reakcijā ar litija alumodeiterīdu iegūts tīrs 7-deitero-bicikls **20g-ekso**. Vienīgi trimetilimīna **22b** ($R^1=H$) reducēšana nedeva tik izcilus rezultātus kā tā analoģu reakcijas. Veidojās izomēru maisījums, kurā *endo*-produkta diastereomērais pārkums nepārsniedza 20%.



8. att. Deitero-atvasinājumu sintēze

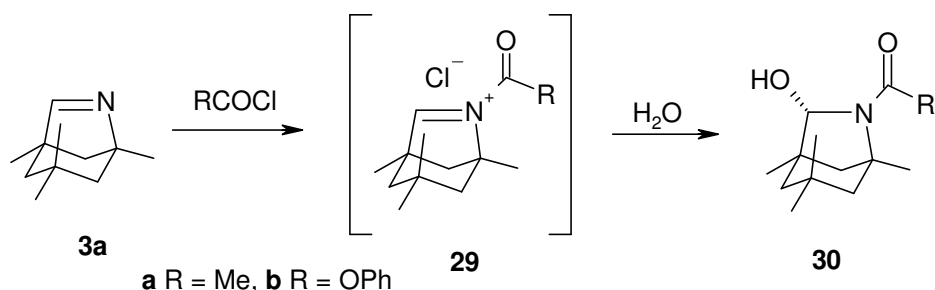
Neizdevās sintezēt 7-deitero-imīnu **22e**. Mēģinājumi apmainīt imīna **3a** 7-H, izmantojot litiēšanu, bija neveiksmīgi. Savukārt, 7-deiterio-bicikla **20-ekso** oksidēšana notika *ekso*-stereoselektīvi un deva 7-H-imīnu (**3a**).

Ne tikai metālorganiskie reaģenti stereoselektīvi pievienojas imīniem **3**. Oksidējot imīnu **3a** ar *m*-hlorperoksibenzoskābi, veidojās *ekso*-oksaziridīns **28**. Līdzīgi rezultāti iegūti,



9. att. Oksaziridīna **28** iegūšana

izmantojot NaOCl, taču reakcijas tīrība un produkta iznākums nebija tik augsti. GHMS analīzes apstākļos oksaziridīns **28** termiski pārgrupējas par 1,3,3,5-tetrametil-6-azabicyklo[3.2.1]oktan-7-onu (**11a**).

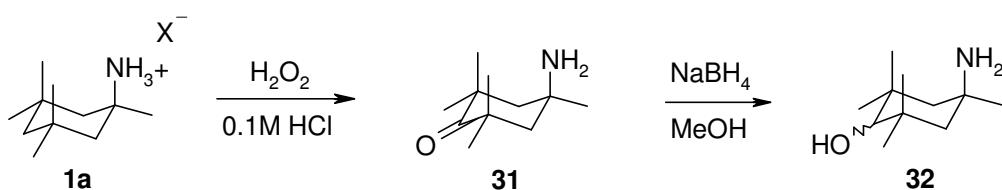


10. att. Stereoselektīva ūdens pievienošanās acilimīniem **29**

Analoģiski, acilējot imīnu **3a** ar acetilchlorīdu vai fenilhlorformiātu, veidojas acilimīni **29**, kuri stereoselektīvi pievieno ūdens molekulu no *ekso*-puses. Augstā imīna **3a** *ekso*-oksofunkcionalizēšanas selektivitāte neļauj izmantot savienojumus **28** un **30** kā aktivētus imīna atvasinājumus 6-azabicyklo[3.2.1]oktāna cikla 7-C funkcionālizēšanai.

1-Amino-1,3,3,5,5-pentametilcikloheksāna 4-CH₂ grupas oksidatīvā funkcionālizēšana

Pirms vairākiem gadiem nerameksāna (1-amino-1,3,3,5,5-pentametilcikloheksāns, **1a**) potenciālo metabolītu pētījumu programmas ietvaros bija izstrādāta aminospirta **32** daudzstadiju formālā sintēze, izmantojot kā izejvielu 2,2,6-trimetil-2-cikloheksēn-1,4-dionu. Tomēr mērķa



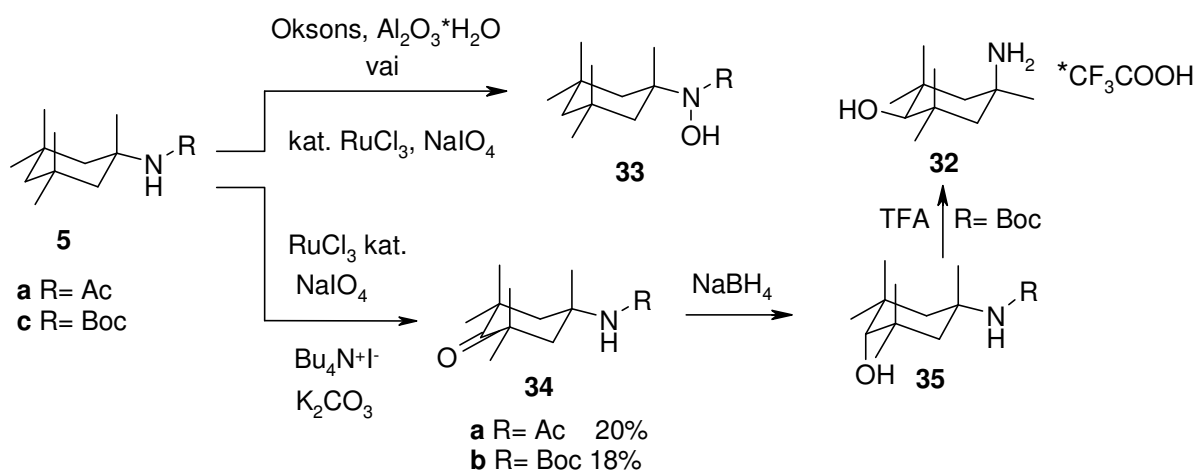
11. att. Aminospirtu **32** iespējamās iegūšanas shēma

savienojumus **31** un **32** iegūt neizdevās. Tāpēc, kad nerameksāna oksidatīvā stresa testā ūdeņraža peroksīda klātienē tika detektēts 4-okso-atvasinājums **31**, nolēmām pamēģināt piemeklēt apstākļus tiešai 4-CH₂ grupas oksidatīvai funkcionālizēšanai. Lai samazinātu

aminogrupas oksidēšanās iespējas, eksperimentos izmantoti amīna **1a** sāļi. Gaistošās frakcijas analizējām ar GH un GH-MS. Produktu reālo iznākumu noteikšanai, kā iekšējo standartu izmantojām *tert*-butilbenzolu. Lai gan amīna **1a** sāļu konversija bija gandrīz kvantitatīva, aminoketona **31** iznākums nepārsniedza 5%. Tas liecina par neselektīviem tālākas oksidācijas procesiem, kuros veidojas hidrofilas vielas.

Daudzas ciklisko ogļūdeņražu oksidatīvās funkcionalizācijas katalizatoru sistēmas balstās uz vara hlorīda izmantošanu. Tāpēc, lai iegūtu savienojumus **31** un **32**, pirmie eksperimenti tika izdarīti ar vara hlorīda – ūdeņraža peroksīda kompozīciju. CuCl₂ visos gadījumos izraisīja 6-azabicyclo[3.2.1]oktāna atvasinājumu **2a** un **3a** veidošanos (~1%). To var skaidrot N-hlorēšanu, kas tālāk noved pie aminil radikāļu rašanās un 1,5-H pārneses. Šādu mehānismu apstiprina tas, ka reakcija daudz efektīvāk noris ar brīvu amīnu (1. tabula).

Alternatīva pieeja aminilradikāļu ciklizācijas nomākšanai ir N-acil-atvasinājumu izmantošana. Tomēr vara hlorīda – ūdeņraža peroksīda sistēmā ar amīdiem **5a** un **5c** nekādas pārvērtības nenotika. Arī oksons neoksidēja acetamīdu **5a**, taču uretāna **5c** oksidēšana deva N-hidroksi-atvasinājumu **33c** ar 7% iznākumu. Gan amīda **5a**, gan **5c** N-hidroksilēšana notika ar *in situ* ģenerētu rutēnija oksīdu acetonitrila – ūdens sistēmā, bet 4-CH₂ funkcionalizēšanas produktus detektēt neizdevās. Klasiskajos heterogēnajos oksidēšanas apstākļos (ūdens – tetrahlorogleklis – acetonitrils), izmantojot rutēnija oksīdu un nātrija perjodātu kā reoksidētāju, veidojās stabils dzeltenas krāsas rutēnija komplekss ar hidroksāmskābi **33a**, kurš izkrita no reakcijas vides. Lai gan izdalītās vielas **33a** iznākums bija salīdzinoši labs, iespējams, ka tieši heterogēnā vide apgrūtināja gan NH oksidēšanu, gan 4-CH aktivēšanu un oksidēšanu.



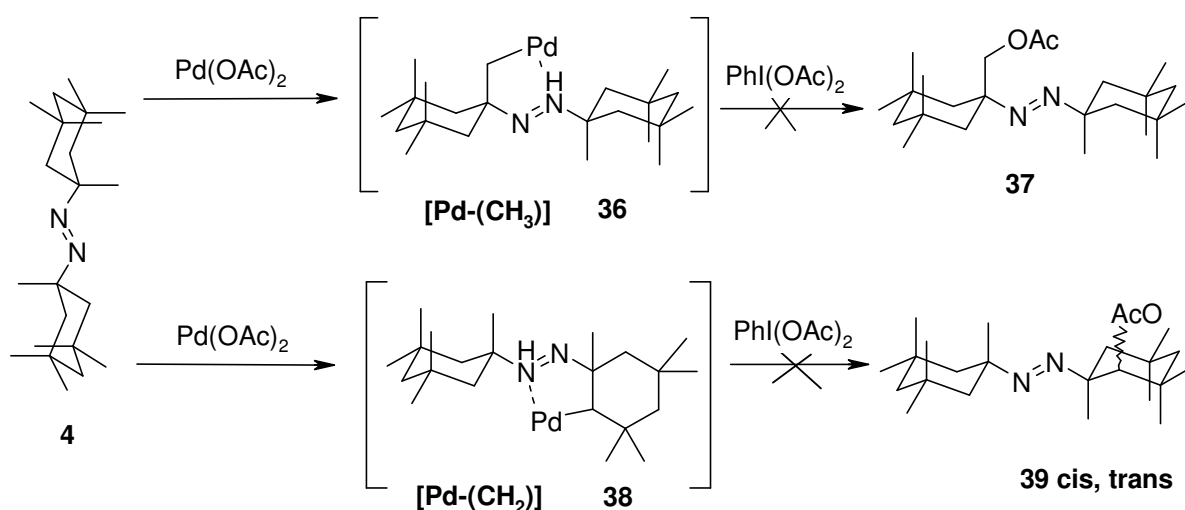
12. att. Aminospirta **32** sintēze

Ar mērķi paaugstināt substrāta konversiju un rutēnija katalizētās oksidēšanas efektivitāti, RuCl₃ – NaIO₄ kompozīcijai pievienojām starpfāžu katalizatoru – tetrabutilamonija jodīdu. Klasiskās trīskomponenšu šķīdinātāju sistēmas vietā izmantojām ūdens – acetonitrila maisījumu. *In situ* ģenerēta rutēnija oksīda katalizētā reakcija notika ļoti lēni taču tas izrādījās vienīgais selektīvais process, kas ļāva iegūt ketonus **34a** un **34b** ar apmierinošiem iznākumiem. Atbilstošie 4-hidroksi-atvasinājumi **35** netika detektēti, jo reakcijas apstākļi bija piemēroti otrējo spirtu oksidēšanai par ketoniem. Netika detektēti arī N-hidroksi-atvasinājumi **33a** un **33b**. Savienojuma **33** oksidēšanas mēģinājums TBAI klātienē neapstiprināja pieņēmumu, ka aminocikloheksāna **5** 4-CH aktivēšana un oksidēšana notiek caur N-hidroksi-amīda **33** rutēnija kompleksu.

Aminoketona **34b** (R=Boc) reducēšana ar nātrija borhidrīdu un tai sekojoša Boc aizsarggrupas noņemšana ļāva iegūt aminospiertu **32** ar augstu stereoselektivitāti.

Cikloheksāna un adamantāna azo-atvasinājumu C-H aktivēšana un funkcionalizēšana

Azo-savienojumiem kompleksējoties ar pārejas metāliem, bieži notiek C-H aktivēšana - metāla insertēšanās C-H saitē. Galvenokārt izpētītas diarildiazēnu sp² C-H aktivēšanas un orto-funkcionalizēšanas reakcijas. Tā kā visi mūsu pētījumu objekti aminocikloheksānu un aminoadamantānu rindā ir *tert*-alkilamīnu pārstāvji, tos oksidējot var iegūt atbilstošos simetriskos diazēnus. Šādi savienojumi ir piemēroti cikloalkānu sp³ C-H aktivēšanas pētījumiem.



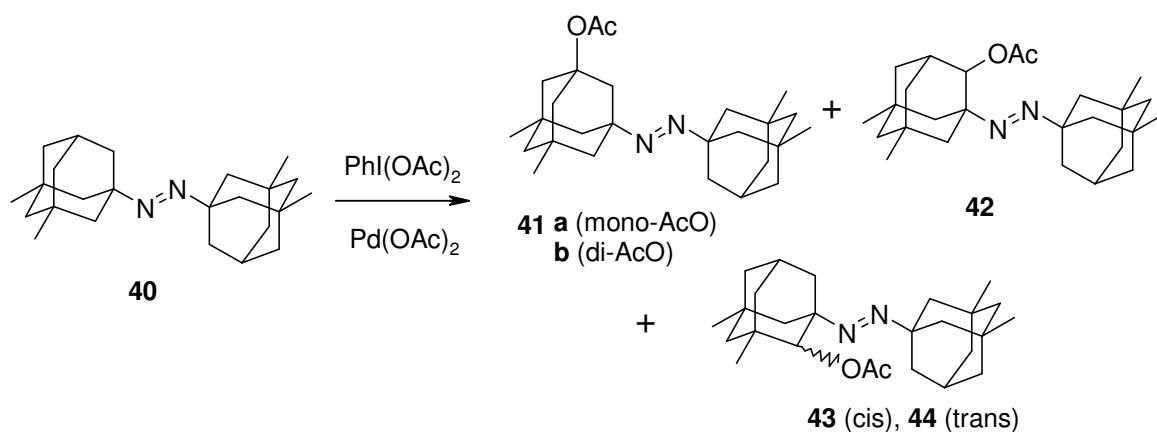
13. att. Iespējamie cikloheksāna CH aktivēšanas un acetoksilēšanas virzieni

Mūsu mērķis bija cikloheksāna un adamantāna cikla oksī-funkcionalizēšana, izmantojot pallādija kompleksēšanos ar N=N saiti un cikla 2-CH aktivēšanu. Tam piemērotākā ir M. Senfordas izstrādātā pallādija acetāta katalizētā acetoksilēšana ar IBD, kas noder tādas metilgrupas oksidēšanai, kura atrodas γ -stāvoklī pret Pd-helatējošo heteroatomu.

Bis-(1,3,3,5,5-pentametilcikloheksil-1)-diazēna (**4**) cikloheksāna gredzena 2. stāvokļa CH₂ grupas oksidēšanas (sk. 13. att.) metode pavērtu iespēju ne tikai optimizēt nerameksāna potenciālo metabolītu sintēzi, bet dotu iespēju attīstīt jaunas pieejas polifunkcionalizētu cikloheksānu sintēzē. Diazo funkciju var reducēt un ir paņēmieni simetrisko hidrazīnu reducējošai šķelšanai par attiecīgajiem amīniem.

Diemžēl nevienā eksperimentā ar bis-cikloheksil-diazēniem neizdevās novērot cikloheksāna gredzena 2-CH₂ vai 1-Me grupas acetoksilēšanu. Vienīgais pieņemamais diazēna **4** neveiksmīgās funkcionalizēšanas izskaidrojums varētu būt simetriski aizvietotā cikloheksāna tieksme ieņemt sašķiebtu konformāciju, lai mazinātu trīs aksiālo aizvietotāju stēriskos efektus. Konformāciju pārejas apgrūtina palladacikla veidošanos.

Savukārt analogisku adamantāna atvasinājumu C-H aktivēšana un funkcionalizēšana notika viegli. Šāds rezultāts ir pretrunā ar „metālorganisko” C-H aktivēšanas koncepciju, pēc kuras stēriski mazāk traucētās metilgrupas C-H aktivēšana notiek ar izteikti lielāku varbūtību kā otrējās CH₂ grupas aktivēšana. Savienojumu veidošanās pierādīta, balstoties, galvenokārt, uz GH-MS datiem, jo tikai dažus produktus no izomēru maisījuma izdevās izdalīt tīrā veidā. Iespējamie adamantāna C-H acetoksilēšanas virzieni (atzīmēti tikai vienā adamantāna triciklā)



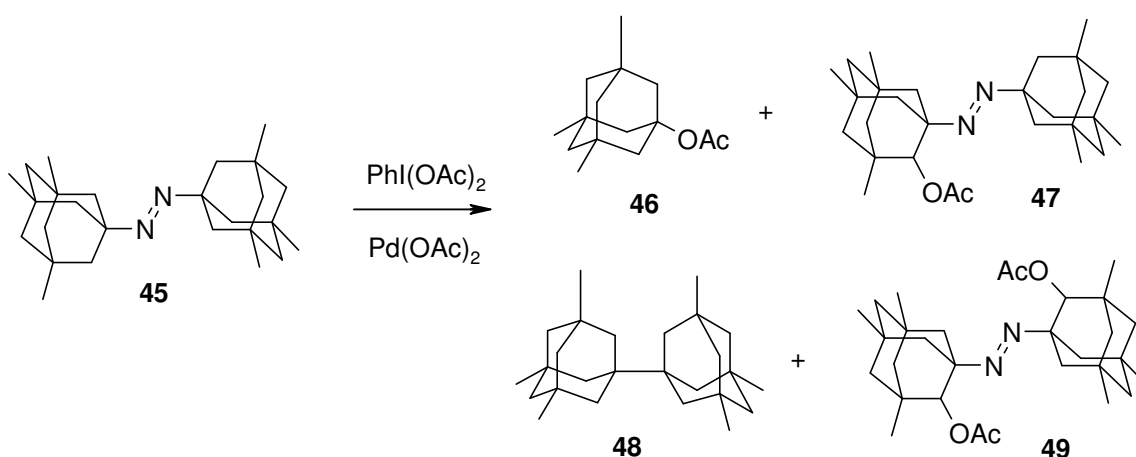
14. att. Iespējamie adamantāna C-H acetoksilēšanas virzieni diazēna **40** struktūrā

diazēna **40** struktūrā parādīti 14. att. Diazēna **40** konversija bija 100% un idenificējām trīs mono-acetoksi-diazēnus, no kuriem viens bija virsotnes acetāts (**41a**, 4% pēc GH), bet pārējie divi varēja būt tikai stereozomēri **43**, **44** un **42** (kopā 48%). Detektēti arī pieci di-acetoksi-

diazēni (kopā 41%), kuru adamantāni katrs satur vienu acetoksi grupu. Par to liecina raksturīgā masfragmentācija, slāpekļa eliminēšanas rezultātā atšķeļot aizvietotus adamantanil radikāļus. Tā kā dažas di-funkcionalizēto diazēnu kombinācijas varētu būt nedalāmas GH-MS analīzes apstākļos, jāsecina, ka iegūto produktu kopa var pārstāvēt visus teorētiski iespējamus.

Izdarot reakciju bez $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ieguvām mono-3-acetoksi- (**41a**, 47%) un simetrisko di(3-acetoksiadamantanil)diazēnu (**41b**, 40%). Pēdējais nebija detektēts Pd katalizētajā reakcijā. Palielinot $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ daudzumu, izejvielas konversija ir zemāka un veidojas vairāk di-acetoksi produktu, tomēr tas nenovērš virsotnes CH oksidēšanu. Ja $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ daudzumu samazina, konversija ir zemāka, pieaug mono-acetoksi produktu un, it īpaši, savienojuma **41a** daudzums.

Lai novērstu virsotnes C-H oksidēšanu un samazinātu iespējamo produktu klāstu, Pd-katalizētas oksidatīvās funkcionalizēšanas eksperimentus izdarījām ar bis-(3,5,7-trimetiladamantan-1-il)-diazēnu **45**, kurš sintezēts no 1,3-dimetiladamantāna astoņās stadijās, izmantojot tradicionālas ķīmiskās pārvērtības.

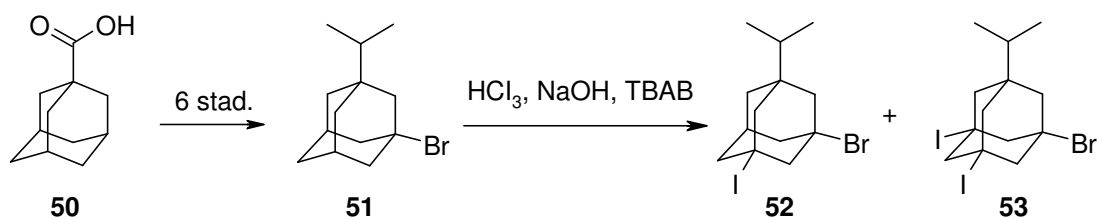


15. att. Bis-(3,5,7-trimetiladamantan-1-il)-diazēna **45** funkcionalizēšana

Pretēji gaidītajai augstākai oksidēšanas selektivitātei un šķietami samazinātai blakusreakciju varbūtībai mono- (**47**) un di-acetoksilēto diazēnu (**49**) kopējais iznākums bija tikai 24% (konversija 87%). Reakcijas pamatprodukta - (3,5,7-trimetiladamantan-1-il)-acetāta **46** iznākums sasniedza 45%. Vēl viens negaidīts produkts bija 3,5,7,3',5',7'-heksametil-[1,1']bi[adamantils] **48**. Abu pēdējo savienojumu veidošanos var izskaidrot tikai ar diazēna **45** termisko nestabilitāti. Ilgstoši vārot etiķskābes un acetanhidrīda maisījumā, notiek diazēna šķelšanās un, eliminējoties slāpeklim, rodas 3,5,7-trimetiladamantan-1-il radikāļi, kuri var rekombinēties vai izreagēt ar etiķskābi.

Aizvietoto adamantānu halogenēšana starpfāžu katalīzes apstākļos

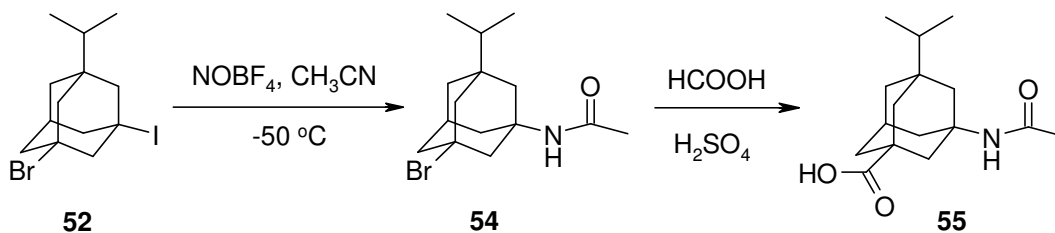
Sadarbībā ar profesoru Šraineru (Schreiner) Gīzenas Universitātē veicām adamantāna cikla radikāļu halogenēšanas pētījumu starpfāžu katalīzes apstākļos. Galvenais pētījuma mērķis bija izstrādāt metodoloģiju adamantāna C-H funkcionalizēšanai un selektīvai halogēnu apmaiņai, kas būtu piemērota enantioselektīvai aminoadamantānkarbonskābju iegūšanai. Pēdējās paredzētas kā dipeptīdu konformacionāli ierobežoti analogi, kas potenciāli būtu izmantojami jaunu medikamentu izstrādāšanai. Viens no uzdevumiem bija atrisināt zarainas alkilķēdes saturošu adamantānu halogenēšanas selektivitātes problēmu, kas var būt ļoti aktuāla, piemēram, leicīnu vai tā homologus saturošu dipeptīdu modeļu sintēzē. Vispirms vajadzēja salīdzināt adamantāna cikla un izopropilgrupas trešējo oglekļa atomu reaģētspēju. Šādam pētījumam piemērots objekts bija 1-brom-3-izopropiladamantāns (**51**), kuru sintezējām no adamantānkarbonskābes (**50**) sešās stadijās, izmantojot klasiskas ķīmiskās pārvērtības.



16. att. Adamantāna **51** jodēšanas reakcija

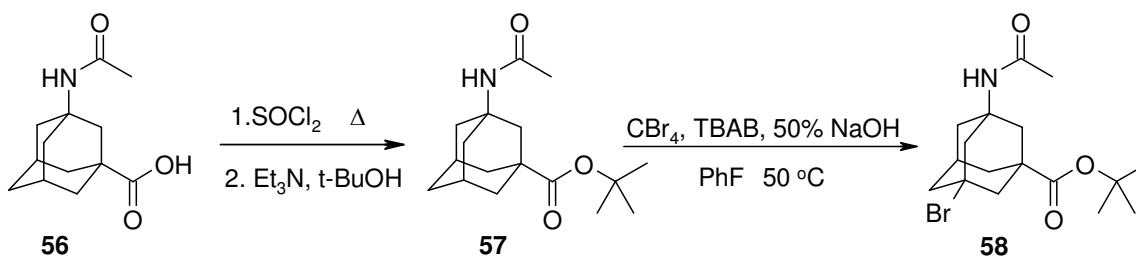
Adamantāna **51** halogenēšanas reakcija ar jodoformu starpfāžu katalīzes klasiskos apstākļos notika ļoti lēni tāpēc 50% NaOH šķīdumu aizstājām ar NaOH pulveri un reakciju izdarījām ultraskaņā. Starp iegūtajiem produktiem netika konstatēts izopropilgrupas jodēšanas produkts. Tas liecināja par to, ka halogenēšanas reakcija starpfāžu katalīzes apstākļos daudz vieglāk notiek ar adamantāna virsotnes oglekļa atomu. Reakcijas pamatprodukts bija 1-bromo-3-jodo-5-izopropiladamantāns (**52**), kuru tālāk pārvērstām par N-(bromoadamantanil)-acetamīdu **54**. Selektīvu joda apmaiņu varēja realizēt, izmantojot nitrozo tetrafluorborīdu modificētā Ritera reakcijas variantā. Savukārt Koha-Hafa karbonilēšanas reakcijā no amīda **54** ieguvām aizsargātu aminoskābi **55**.

Visas realizētās pārvērtības apstiprināja zarainas alkilgrupas saturošu adamantānu selektīvas halogenēšanas iespējas kā arī selektīvas halogēnu apmaiņas iespējamību bromo-jodo-adamantānos, lai iegūtu vēlamos aminoadamantānkarbonskābju atvasinājumus.



17. att. Selektīva halogēnu aizvietošana adamantāna molekulā

Tālāk bija nepieciešams atrisināt galveno uzdevumu - novērtēt iespēju realizēt šo reakciju enantioselektīvi. Enantioselektīvas reakcijas koncepcija balstījās uz to, ka ar orientējošām grupām aizvietota adamantāna ciklā, izmantojot apjomīgu hirālo starpfāžu katalizatoru, tricikliskās sistēmas halogēnēšana reakcija var notikt stereospecifiski. Vispiemērotākais pētījuma objekts bija 3-acetamidoadamantānkarbonskābes *tert*-butil esteris **57**, kurš saturēja optimālas funkcionālās grupas, taču gan acetamido grupa, gan estergrupa ievērojami deaktivēja cikla CH un varēja potenciāli neizturēt agresīvo starpfāžu katalīzes reakcijas vidi. Tomēr racēmiskā bromadamantanilamīda **58** sintēze bija sekmīga. Adamantāna **57** bromēšana, kaut arī ļoti lēni, bet notika un abas funkcionālās grupas saglabājās, neraugoties uz smagajiem reakcijas apstākļiem sešu diennakšu laikā.



18. att. Racēmiskā bromadamantanilamīda **58** sintēze

Enantioselektīvas bromēšanas pētījumam starpfāžu katalīzes apstākļos izvēlējāmies divus hirālus kvaternizētus amīnus – (-)-*N*-metilsparteīna jodīdu un (+)-Maruokas katalizatoru. Abas reakcijas izdarītjām analogiski racēmiskā bromīda **58** iegūšanai. Diemžēl novērtēt iegūtos rezultātus neizdevās, jo nebija iespējams piemēklēt enantiomēru (R)-**58** un (S)-**58** sadalīšanai piemērotus hirālās hromatogrāfijas apstākļus.

Secinājumi

1. Izstrādātas metodes 1,3,3,5-tetrametil-6-azabicyclo[3.2.1]oktāna un 1,3,3,5-tetrametil-6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-ēna iegūšanai no 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilcikloheksāna tiešā radikāļu reakcijā, neizmantojot toksisko svina tetraacetātu.
2. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]oktāns ir optimāla bāze 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilcikloheksāna ciklizācijai N-bromsukcinimīda ierosinātas Hofmana-Loflera-Freitāga radikāļu reakcijas bāziskajā variantā.
3. 1-Amino-1,3,3-alkil aizvietotu cikloheksānu radikāļu reakcijā CO atmosfērā pie paaugstināta spiediena notiek neaktivēto 3-Me grupu aminokarbonilēšana, kuras rezultātā veidojas 2-azabicyclo[3.3.1]nonān-3-oni. Process ir līdzīgs alkilspirtu radikāļu δ -karboksilēšanai, bet notiek ar zemāku selektivitāti.
4. Izstrādāta pieeja 7-*ekso*-alkil- un aril-aizvietotu 6-azabicyclo[3.2.1]oktānu iegūšanai, kā arī to transformācijai par 7-*endo* izomēriem divās stadijās.
5. C-3-*endo* metilgrupas steriskais efekts nodrošina augstu nukleofilu un hidrīda *ekso*-pievienošanas stereoselektivitāti 6-azabicyclo[3.2.1]okt-6-ēnu C=N saitei.
6. *In situ* ģenerēta rutēnija oksīda reakcijā ar N-acilētu 1,3,3,5,5-pentametilcikloheksilamīnu ūdens – acetonitrila sistēmā veidojas N-hidroksi-amīds. Analogiskos reakcijas apstākļos tādi starpfāžu katalizatori kā tetrabutilamonija jodīds paaugstina oksidētāja efektivitāti un nodrošina selektīvu aminocikloheksāna cikla 4-CH₂ grupas oksidēšanu.
7. Apstrādājot diadamantanildiazēnus ar (diacetoksijod)benzolu pallādija acetāta klātienē, notiek adamantāna α -metilēngrupas C-H aktivēšana un acetoksilēšana.
8. Pretstatā strukturāli līdzīgu diadamantanildiazēnu reakcijai analogiskos apstākļos bis-(1,3,3,5,5-pentametilcikloheksil)diazēna 1-Me vai 2-CH₂ grupas funkcionalizēšanu realizēt neizdodas.
9. Starpfāžu katalīzes apstākļos selektīvi jodējas 1-bromo-3-izopropiladamantāna virsotnes oglekļa atoms nevis izopropilgrupas trešējais ogleklis.
10. Selektīva joda un broma aizvietošana 1-bromo-3-jodo-5-izopropiladamantāna molekulā, izmantojot Ritera reakciju un Koha-Hafa karbonilēšanas reakciju, kā arī 1-acetilaminoadamantān-3-karbonskābes tert-butil estera bromēšana hirālu starpfāžu katalizatoru klātienē demonstrē polifunkcionālu adamantānu asimetriskās sintēzes izstrādāšanas potenciālo iespēju.

Introduction

The increasing number of patients diagnosed with neurodegenerative disorders, such as Parkinson's and Alzheimer's diseases, has become a global problem nowadays. To develop an effective medicine for the treatment of such diseases, scientists quite often choose only one pharmacological target, for example, one of the acetylcholine receptors (AChR) or metabotropic glutamate receptors. Unfortunately, signal transduction is deteriorating in many regions of brain, as illness progresses, and pathological changes affect many neuronal receptors. Memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane), a drug previously used for Parkinson's disease treatment, is an effective medicine in therapy of Alzheimer's dementia. The action of this drug is based on antagonism of *N*-Methyl-*D*-Aspartate receptor (NMDAR). NMDAR is an ion channel which in pathological conditions is opened for calcium ion flow that provokes a cascade of neurotoxic processes in the cell. Memantine blocks the opened ion channel. However, success of this drug is based not on its selective regulation of NMDAR, but most likely on its ability to interact with two other receptors – serotonin 5-HT₃ and nicotinic AChR. Ideally, the drug candidate should be equally active towards all three receptors. Using the concept of such „nonselective” action we have discovered new ligands for the mentioned ionotropic receptors among cyclohexylamine, 6-azabicyclo[3.2.1]octane and 2-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives. Unfortunately, only few of them satisfied our criteria. It was not possible to perform larger structure-activity relationship studies, due to a very limited scope of available synthetic methods. Since an optimal ligand is a lipophilic globule with a primary, secondary or tertiary amino function attached to a tertiary carbon atom, it is a very complicated task to functionalize such aliphatic globule to obtain compounds with similar affinity toward all three receptors.

This thesis is devoted to the study of C-H functionalization of aminocyclohexanes which can simplify greatly the synthesis of new ligands for ionotropic receptors. Significant interest is drawn to the reactions of carbon-centered radicals generated as a result of 1,5-H transfer to aminyl radicals. The two most important reactions are: oxidative azacyclization, which allows to obtain 6-azabicyclo[3.2.1]octanes, and radical carbonylation at elevated pressure of CO with subsequent oxidative acyl radical amination, to prepare 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ones. The later reaction has not been studied before. Only radical carboxylation of alkanols in atmosphere of CO is known. Besides, reactivities of dicyclohexyl- and diadamantyl-diazenes in Pd-catalyzed C-H bond activation reactions, were compared, and electrophilic C-H functionalization was performed in aminocyclohexanes and deactivated adamantanes.

Objectives of the work

The main objective of the work is to develop the synthesis of new aminocyclohexane derivatives and C-H bond functionalization methods which would facilitate the development and investigation of novel ligands for ionotropic receptors. To achieve this goal it was necessary:

1. To evaluate publications on the subject of C-H bond functionalization and cyclization reactions of alicyclic amines and related alkanols.
2. To optimize the synthesis of 6-azabicyclo[3.2.1]octane and to replace toxic lead tetraacetate, used in radical cyclization reaction of 1-amino-1,3,3-alkylsubstituted cyclohexanes, by an environmentally friendly oxidizer.
3. To study whether the carbonyl radicals generated from 1,3,3-alkylsubstituted cyclohexylamines can undergo carbonylation under elevated CO pressure, analogously to primary and secondary alkanol radical δ -carboxylation.
4. To explore the reactivity of 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene C=N bond in addition reactions and to evaluate the possibility of stereoselective synthesis of 7-*exo*- un 7-*endo*-substituted 6-azabicyclo[3.2.1]octanes.
5. To find an optimal chelating group for Pd-catalyzed C-H bond activation and oxidation of 1-methylcyclohexylamines, and to investigate the possibility of related C-H bond functionalization in aminoadamantanes.
6. To develop tactics for the synthesis of substituted aminoadamantane carboxylic acids and to test the possibility of direct functionalization of unactivated C-H bond in 3-aminoadamantane-1-carboxylic acid derivatives.

Results

Optimization of 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane cyclization

As an alternative to modified Hofmann-Löffler-Freytag (HLF) amide cyclization reaction, in which iodine and lead tetraacetate or diacetoxyiodobenzene are used, we have developed more economical aminocyclohexane cyclization process to yield 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene. The principal improvement is that free amine can be used in the reaction and the use of iodine is not required. In reduction of 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-enes we obtained 6-azabicyclo[3.2.1]octanes which have important pharmacological properties due to their ability to regulate ion transport of several ionotropic receptors. New synthetic methodology allows to isolate bicyclic amines in modest yields (25-50%), therefore it was necessary to optimize the cyclization conditions. 1-Amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane (**1a**) was used as a model compound. The reaction can lead to three major products – bicyclic amine **2a**, its oxidation product **3a** and diazene **4** (Figure 1.). First experiments were carried out with lead tetraacetate in benzene. In the course of reaction acetic acid is formed, which needs to be neutralized with a base. Full substrate conversion was reached using DABCO or pyridine as a base (Table 1.). Although the starting amine and bicyclic amine are substantially more basic than pyridine, the use of pyridine dramatically improved the efficiency of cyclization. The total yield of bicycles **2a** and **3a** has reached 89%. The highest yield of bicycle **2a** was obtained, when imine was reduced without separation of a mixture of bicyclic products (**2a** and **3a**). It was an attractive possibility to replace toxic lead tetraacetate with another oxidant. Hypervalent iodine reagents are the most frequently used oxidants in modified HLF reaction. In our modification the reaction of amine **1a** with diacetoxyiodobenzene in nonpolar solvent lead to dimerization product **4** (91%). Carrying the same reaction in methanol and in the presence of KOH, amount of diazene was decreased to 1% and the yield of bicyclic compounds reached 54%. Since under aforementioned conditions IBD *in situ* forms iodozylbenzene, control experiments were performed. Using iodozylbenzene in methanol without base, amine **3a** was obtained in good yield (77%). A source of bromide ions was added to prevent the dimer **4** formation, which can be explained by nitrene generation. Under these conditions oxidation can proceed through N-bromoamine formation and result in classical HLF radical reaction. However, to the contrary to our expectations, the amount of diazene **4** has increased. TBAB as well as KBr had similar stimulating effect on both reaction directions – formation of diazene **4** and bicycle **3**.

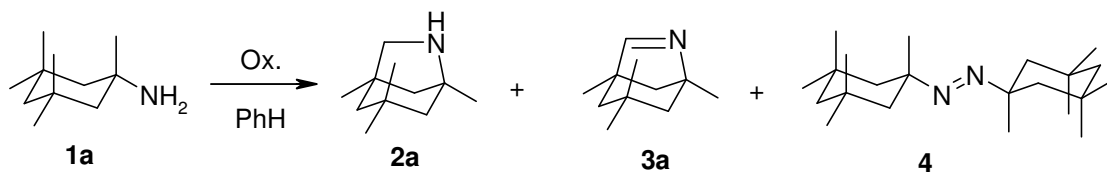


Figure 1. Main products of radical cyclization reaction of amine **1**

Table 1.

Yields of amine **1** cyclization products depending on reaction conditions

Oxidizer	eq.	Base or additive	eq.	Conversion, %	2a , %	3a , %	4a , %
Pb(OAc) ₄	2.2	K ₂ CO ₃	8	51	-	49	-
Pb(OAc) ₄	1	DABCO	2	100	5	63	-
Pb(OAc) ₄	1	Py	10	100	41	48	1
PhI(OAc) ₂	2	K ₂ CO ₃	8	83	-	1	81
PhI(OAc) ₂ *	2	KOH	8	75	40	14	1
PhI(OAc) ₂ ****	2	Py	100	93	-	45	12
PhIO*	2	-	-	100	1	77	1
PhIO*	2	KOH	4	72	28	33	-
PhIO	2	K ₂ CO ₃	4	100	52	6	10
PhIO**	2	TBAB	0,2	99	-	50	40
PhIO**	2	KBr	1	96	3	31	45
NBS	1.2	-	-	33	-	23	-
NBS	2	Py	2.2	51	-	24	-
NBS	2	Et ₃ N	4	92	-	8	-
NBS	1	CuCl	0.1	50	-	26	-
NBS	2	DABCO	2	100	1	69	-
NBS	1	DABCO	0.5	96	40	50	-
CuCl ₂ *H ₂ O****	3	K ₂ CO ₃	2	100	13	40	-

* - solvent MeOH, ** CH₃CN, *** DMF, **** Py

The most important results were obtained using NBS. The biggest problem was neutralization of HBr, since the substrate is a strong base, it readily forms hydrobromide salt. Carrying out the reaction without a base, conversion of the starting amine to products can not

exceed 33%. The addition of pyridine promoted undesired side reactions. In the case of triethylamine conversion of amine **1a** was increased, but the yield of bicycle **3a** decreased dramatically. When the reaction was carried out without a base, but in the presence of copper (I) chloride, the oxidation proceeded in highly selective manner, however conversion suffered again. It was found that DABCO was the optimal agent for neutralization of HBr in the reaction of aminocyclohexane with NBS. We have identified two versions of reaction that have preparative value. First (2 eq. NBS, 2 eq. DABCO) allows to prepare 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene **3a** in good yield with quite simple isolation. In second version (1 eq. NBS and 0.5 eq. DABCO) the highest yield of the mixture of both bicycles can be obtained (**2a** and **3a**, 40% and 50%), that could be further reduced to afford an amine.

Copper (II) chloride, analogously to previously described oxidants, also evokes radical transfer process affording bicycles **2a** and **3a**. However it is not possible to increase the yield of product above ~50-55%, because of product oxidations.

Remote radical aminocarbonylation of aminocyclohexanes.

1,5-H transfer on aminyl radicals proceeds analogously to alkoxy radical 1,5-H transfer, which generates C-centered radicals. This process was used to obtain 6-azabicyclo[3.2.1]octanes from aminocyclohexanes. Since both processes proceed through C-radical formation, it was expected, that similarly to intramolecular alkanol carbonylation in CO atmosphere, it would be possible to realize aminocyclohexane remote radical carbonylation with subsequent amide cyclization. Such reactions can give a possibility for direct synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonane. It was also expected that the formation of 6-azabicyclo[3.2.1]octane would be the major competitive process. Furthermore, the formation of acyl radical is reversible reaction and, as a result, high pressure of CO is needed. In contrast to the optimum CO pressure in alkanol radical carbonylation reaction of 80 bar, the highest pressure we could reach in our stainless steel autoclave was 50 bar. First research object was amine **1a**. The reaction was carried out with lead tetraacetate as an oxidant in the presence of potassium carbonate. Conversion of amine **1a** reached 68% (by GC) and totally 7 products were identified with combined yield of 49.9%. The target compound – 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one **13a** was isolated in 5.0% yield, but the major product – urea **14a** was isolated in 5.1% yield. The formation of ureas **14a** and **15a** constitutes a significant competitive process where aminyl radical reaction with carbon monoxide competes with

carbyl radical generation and its subsequent reactions. Since amine **1a** molecule is conformationally flexible and at higher temperatures *ax*- and *eq*-aminyl radical reactions are equally probable, it was reasonable to expect, that in case of restricted *ax*-amino conformer, C-carbonylation would proceed to a greater extent because of more favorable 1,5-H transfer on aminyl radical. 1-Amino-1,3,3,*trans*-5-tetramethylcyclohexane (**1b**) was suitable *ax*-amino substrate which in carbonylation reaction, analogously to amine **1a**, gave exactly the same chemical transformation products only in different ratios. Conversion of amine **1b** was 52% and total yield of 7 identified compounds reached 40.9% (by GC). Although the total yield (10.3%) of ureas **14b** and **15b** decreased substantially as compared to related ureas **14a** and **15a** (20.9%), the formation of 2-azabicyclo[3.3.1]nonane **13b** had also slumped dramatically. This could partly be attributed to the formation of 6-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives **3b**, **11b**, **12b**, **15b** (24.4%, or 47.1% from all products amount). Comparing to the case of amine **1a**, the content of bicyclooctanes (**3a**, **11a**, **12a**, **15a**) was only 18.2%. Despite the low yields of 2-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones **13a** and **13b**, the results obtained show the potential utility of remote radical aminocarbonylation reaction. It is clear that the first optimization step should be CO pressure increase which can diminish the progress of reaction via route **D**. Taking into account the same stoichiometry with respect to bicycle **8**, as the concentration of intermediate **8** is decreased, the conversion of starting material should raise because of increase of the concentration of unreacted lead tetraacetate. The significance of CO pressure was confirmed by the experiment performed at 25 bar. Conversion of starting material was 60%, yields of ureas **14a** and **15a** (16.8% and 10.6%, accordingly) increased, however lactam **13a** was not identified among the products.

The unexpectedly low yield of lactam **13b** can be explained by faster direct radical oxidative amination of conformationally rigid *ax*-amine as compared to carbyl radical of related conformationally flexible amine **1a**. The progress of the reaction in direction **C** is much less pronounced than in direction **D** ($C/D = 0.12$). This indirectly proved that amine substrate, in which 1,5-H transfer is assured with conformational rigidity, is kinetically more suitable for pyrrolidine ring formation rather than for radical carbonylation. In contrast, if C-radical is generated from conformationally flexible substrate (**1a**) and it intercepts CO molecule, it leads to formation of sufficiently stable acyl radical which can undergo oxidative amination. This is proved by the increased preference of direction **C** ($C/D = 0.7$). Direction **B** reactions show that there is a possibility to develop synthetic methodology for symmetrical and nonsymmetrical ureas from amines, treating them with appropriate oxidant in CO atmosphere. Radical **10**, under oxidative conditions, most likely forms a reactive isocyanate, which readily acylates the

free amine. N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)-acetamide (**5a**) was used in carbonylation reaction in order to assess the possibility of radical carbonylation in the modified HLF reaction using lead tetraacetate in the presence of iodine. Despite the high

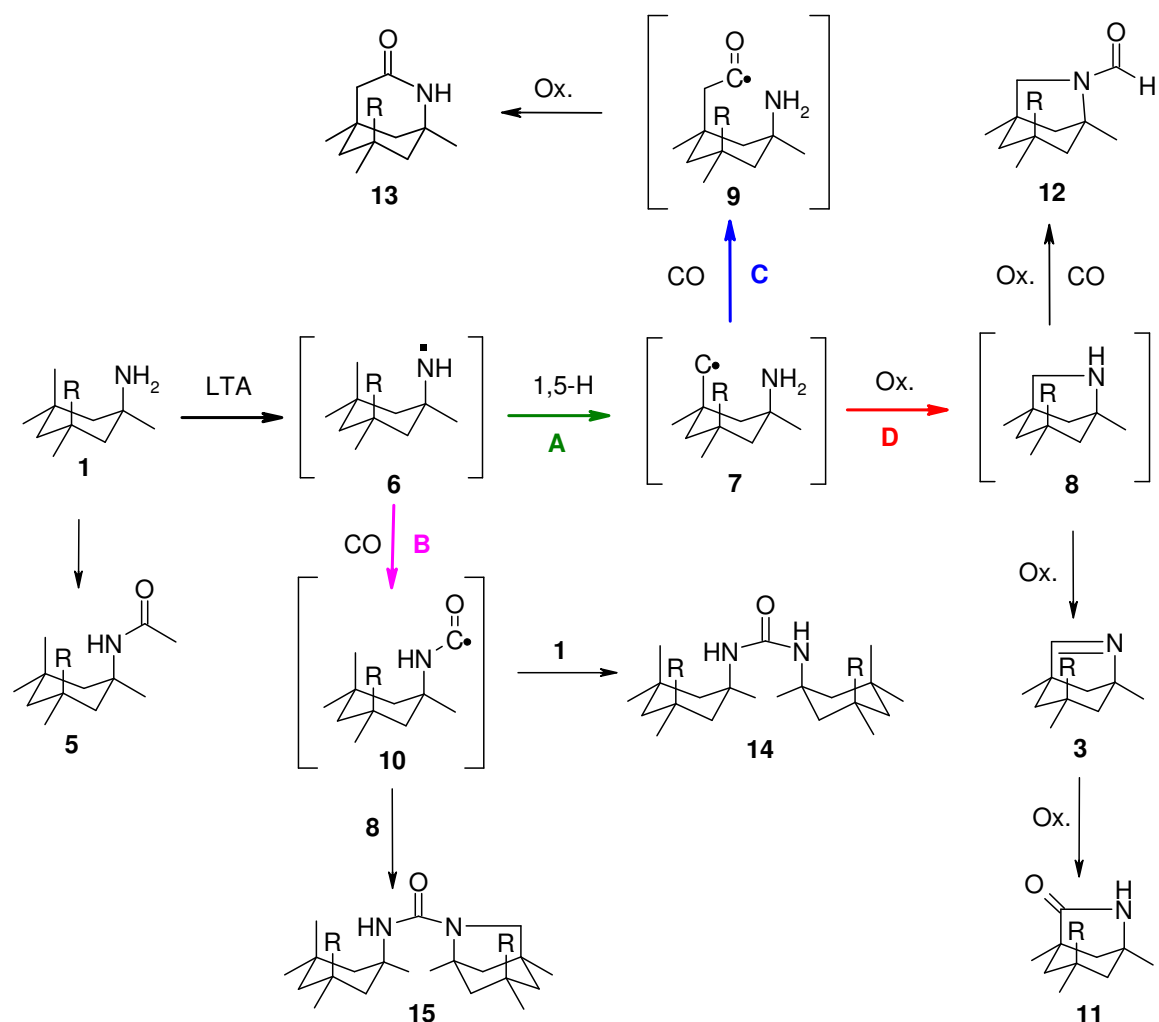


Figure 2. Transformations of aminocyclohexane in radical carbonylation

Table 2.

Relative preference of competing directions in carbonylation reactions.

R	3a , %	5a , %	11a , %	12a , %	13a , %	14a , %	15a , %	A/B	C/D
Me	5.8	2.2	4.5	3.7	12.8	16.7	4.2	1.48	0.70
R	3b , %	5b , %	11b , %	12b , %	13b , %	14b , %	15b , %	A/B	C/D
H	5.5	7.4	3.2	11.6	2.9	6.2	4.1	2.60	0.12

Direction A : **3 + 11 + 12 + 13 + 15**

Direction B : **14 + 15**

Direction C : **13**

Direction D: **3 + 11 + 12 + 15**

conversion of substrate (93%), none of the identified products (66% by GC) stemmed from carbonylation process. Yield of bicyclic compounds was low (in total 12.9%).

Thus, the reaction of C-radical with free iodine radical is suppressed at high CO pressure. However, since the reaction conditions are not reductive the formation of acyl radical is reversible. Furthermore, if acyl radical got oxidized to acyl cation, it was not able to acylate weakly nucleophilic amido group, and CO elimination occurred again. Such suppressive effect of CO on cyclization process did not affect oxidative side reactions - acetoxylation and iodation of acetamido group.

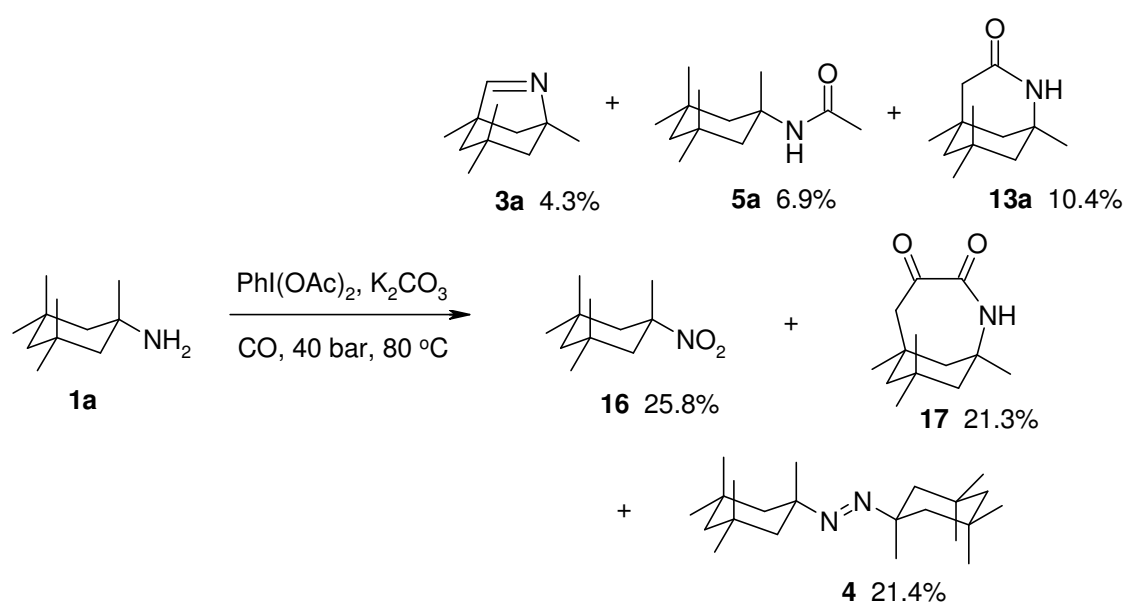


Figure 3. Amine **1a** radical carbonylation in presence of IBD

Less toxic IBD is frequently used in oxidation reactions instead of lead tetraacetate. In radical carbonylation reaction of amine **1a** with IBD the distribution of products was different from previously described results.

Six compounds were identified, three of which were already known amine **1a** transformation products, including target lactam **13a**. The conversion of starting material was complete and the total yield of identified compounds reached 90%. Diazene **4** formation is characteristic to IBD reactions with amines even under mild reaction conditions, but surprising is the yield of nitrocyclohexane **16**. Formation of product **17** was also rather unexpected, although such dicarbonylation has been observed in some radical and palladium catalyzed aminocarbonylation reactions. The combined yield of carbonylated products **13a** and **17** comprised 31.7%.

Reactions of 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene with organometallic reagents

N-Boc derivative **18** of amine **1b** in the modified HLF reaction gave *exo*-isomer with unexpectedly high selectivity. In aforementioned reaction iodine and lead tetraacetate were used as reagents, but the combination of these two reagents is not attractive from environmental and practical point of view. We were able to develop synthetic methodology for the direct synthesis of 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene **3** from aminocyclohexanes without the use of iodine. Since imine **3** in reaction with organometallic reagents can potentially give the same bicyclic amine **20-*exo***, and by reducing the imine **22** it is possible to obtain corresponding **20-*endo*** isomers, it was necessary to evaluate the diastereoselectivity of 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene reaction.

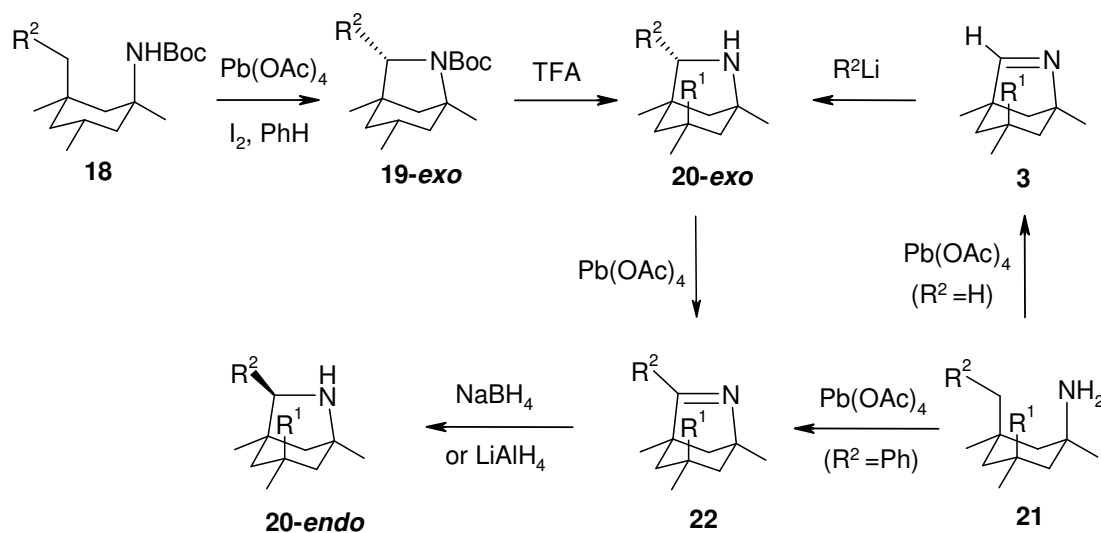


Figure 4. General synthesis scheme of 7-*exo*- and 7-*endo*-substituted 6-azabicyclo[3.2.1]octanes

Initially, we tried reactions with such Grignard reagents as MeMgCl and PhMgBr , but that was not successful. Also using additive LiCl (5 eq.), in case of MeMgCl , did not give us the product of addition. Good results were achieved only with organolithium reagents. This way were obtained 7-*exo*-methyl-, butyl- and phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives. Addition reaction can be realized in the presence of Lewis acid ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) or without it, as in the case of methyl lithium. Although the use of Lewis acid did not provide full imine conversion, the reaction proceeded faster and with better selectivity. Almost complete imine conversion and better chemical yield of the product was achieved without the use of Lewis acid, but in this case undesirable side products formed. The most unexpected results were

achieved in reaction of imine **3** with methyl lithium. In this case, methyl lithium worked as a nucleophile as well as a strong base. The C=N bond got lithiated and the new nucleophile added to the second imine molecule. The structure of isolated dimer **23a** was proved by NMR after CH-NH bond oxidation. In the case of imine **3b** ($R^1=H$) the product of lithiation and addition reactions was not stable and got easily oxidized, therefore it was only possible to isolate lactam **11b** ($R^1=H$).

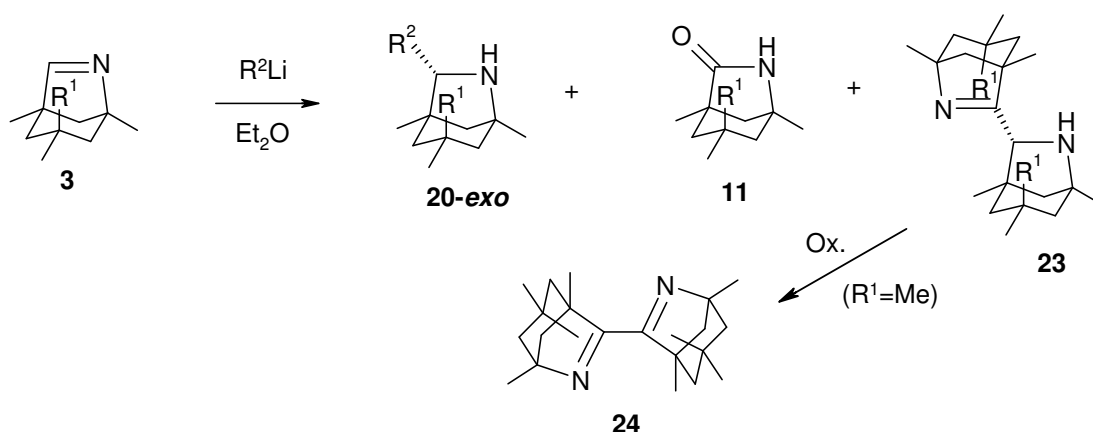


Figure 5. Imine reactions with organolithium reagents

Table 3.

Selectivity and product yields of organolithium reagent addition

20-exo	R1	R2	Conv.,%	20-exo ,%	de, %	11 ,%	23 ,%
a	Me	Me	96.1	52.3	99	-	40.0
b	H	Me	98.2	65.5	96	30.1	1.3
c	H	Ph	65.8	21.4	98	10.1	-
d	Me	Ph	72.3	31.3	99	-	-
e	Me	n-Bu	74.2	54.2	99	-	-

The addition of organolithium reagents to bicyclic imines **3** occurred stereoselectively and only 7-*exo*-substituted 6-azabicyclo[3.2.1]octanes were formed. Even in the case of imine **3b** reaction with methyl lithium, diastereomeric excess of isolated amine was higher than 90%. The use of bulkier organolithium reagents (Table 3) furnished even higher levels of stereoselectivity.

Organozinc reagents were also tested in addition reaction. Allylzinc bromide quite easily reacted with tetramethylimine **3a** ($R^1=Me$) in the presence of cerium fluoride, which was necessary for imine activation. Isolated compound **20f-exo** was pure *exo*-allyl-addition product. N-allylation product **25** was also obtained, because allylzinc bromide was not

prepared prior to experiment, but was generated *in situ* from allylbromide and zinc. Isolated 6,7-diallyl-6-azabicyclo[3.2.1]octane **25** was transformed to tricycle **26** using Grubbs' catalyst.

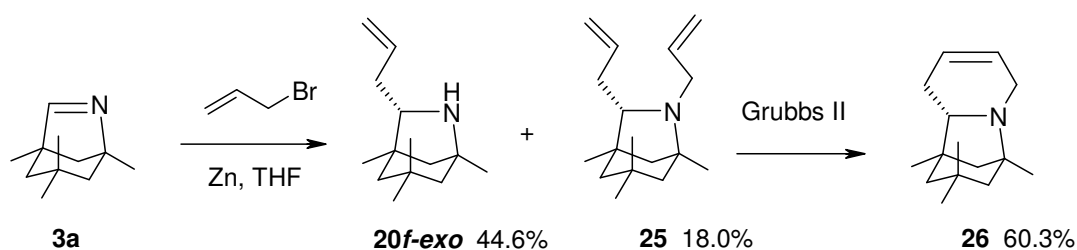


Figure 6. Imine **3a** allylation under Barbier conditions

The results obtained show that the reaction of 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene with organolithium or organozinc reagents allows stereoselective introduction of an *exo*-substituent at seventh position of a bicyclic system. In order to inverse the configuration it was necessary to oxidize the amine and stereoselectively reduce the imino group. Experiments were performed with 7-phenyl- and 7-methyl-6-azabicyclo[3.2.1]octanes to evaluate the efficiency of this transformation. In oxidation with lead tetraacetate good results were obtained only in the case of phenyl-derivative **22d**. This can be explained by easy oxidation of benzylic CH group. The reaction was fast, selective and furnished only one product. Reduction of the resulting imine **22d** ($R^1=Me$) with sodium borohydride proceeded with *exo*-hydride addition and gave *endo*-product in good yield. It was incomparably more difficult to achieve related derivative starting with **20a-exo** ($R^2=Me$). The reaction did produce the desired 7-methylimine **22a**,

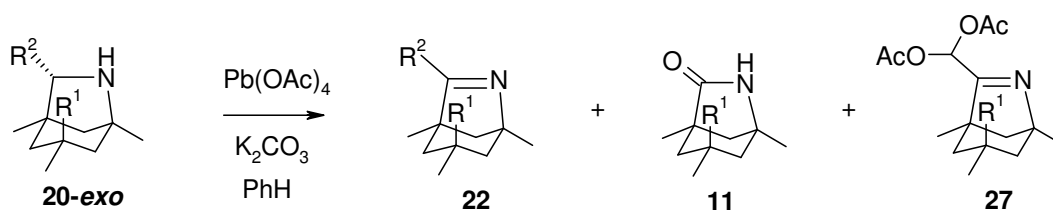


Figure 7. Oxidation of 7-substituted bicyclic **20**

Table 4.

7-*exo*-Substituted amine **20** oxidation products and their yields

Amine	R1	R2	Conv.,%	22 ,%	11 ,%	27 ,%
20a-exo	Me	Me	78.0	6.4	3.7	26.8
20b-exo	H	Me	54.0	16.7	22.3	0
20d-exo	Me	Ph	85.7	83.9	0	0

but its methyl group turned out to be quite easily oxidizable. In both 7-methyl-bicycles **22a,b** ($R^1=H$ and $R^1=Me$) methyl group got oxidized at the same rate as C-N bond or even faster. As a result, almost all the generated imine was transformed to diacetoxy-derivative **27**, or to lactam **11**. After workup of the reaction it was established, that in case of pentamethylbicycle **20a** ($R^1=Me$) it was possible to isolate and purify the diacetoxy-derivative. In contrast, tetramethylbicycle **20b** ($R^1=H$) was unstable in acidic and basic media and during the workup it transformed to lactam **11b**. Changing the amount of oxidant did not affect the distribution of reaction products. The use of NBS was also ineffective and gave a complex mixture of compounds.

The reduction of 3-*endo*-substituted 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-enes proceeded with high diastereoselectivity ($de > 98\%$). Imine **3a** in the reaction with lithium aluminum deuteride also gave exclusively *exo*-isomer of 7-deutero-bicycle **20g**. Only reduction of **22b** ($R^1=H$) did not provide as good results as analogs. The product was obtained as a mixture of isomers, in which diastereomeric excess of *endo*-product did not exceed 20%.

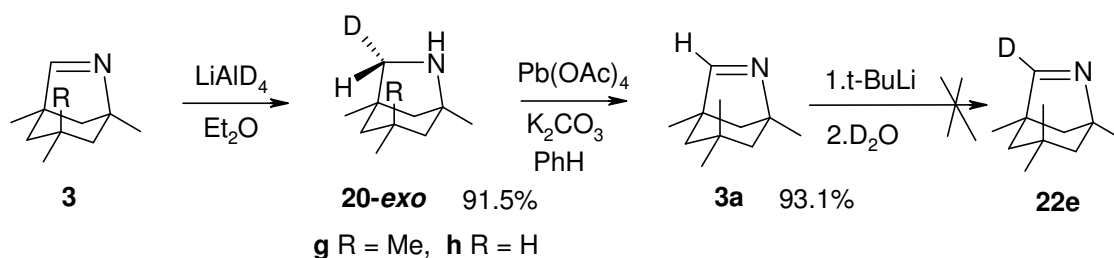


Figure 8. Synthesis of deuterated compounds

It was not possible to prepare 7-deutero-imine **22e**. An attempt to exchange 7-H in imine **3a** using lithiation was unsuccessful. At the same time, oxidation of 7-deutero-bicycle **20-exo** occurred *exo*-stereoselectively and gave 7-H-imine (**3a**). Stereoselective addition to imine **3** is not limited to only organometallic reagents. *Exo*-oxaziridine **28** was prepared by the oxidation of imine **3a** with *m*-chloroperoxybenzoic acid. Quite comparable results were

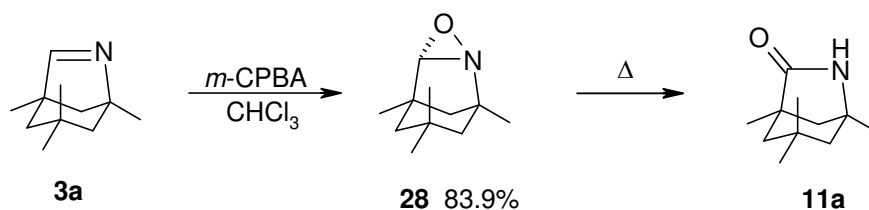


Figure 9. Synthesis of oxaziridine **28**

obtained by using NaOCl, except the yield of the desired product was lower and the reaction was not as clean. Under conditions of GCMS analysis oxaziridine **28** thermally rearranged to 1,3,3,5-tetramethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-one (**11a**).

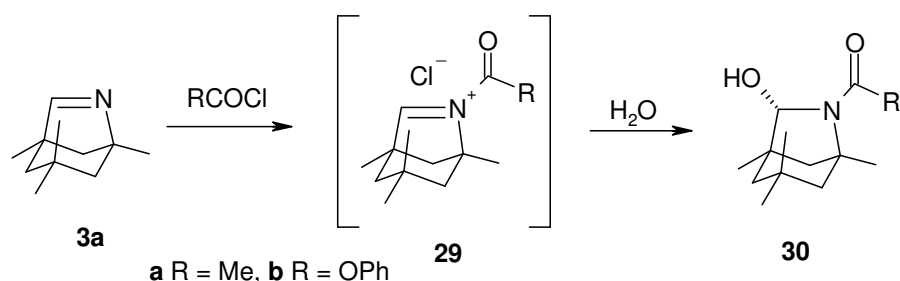


Figure 10. Stereoselective addition of water to acylimine **29**

Acylimines **29**, obtained in acylation reaction of imine **3a** with acetyl chloride or phenyl chloroformate, added water stereoselectively from the *exo* side. The high imine **3a** *exo*-oxafunctionalization selectivity made it impossible to use compounds **28** and **30** as activated imine derivatives for 7-C functionalization of 6-azabicyclo[3.2.1]octane ring.

Oxidative functionalization of 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane 4-CH₂ group

Some time ago we proposed a multi-step formal synthesis of aminoalcohol **32** as a potential metabolite of neramexane (1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane, **1a**), using 2,2,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-dione as a starting material. However, target compounds **31** and **32** were not obtained. Therefore, when 4-oxo-derivative **31** was detected in oxidative stress test with perhydrol, we decided to develop conditions for direct 4-CH₂ group oxidative functionalization. Amine **1a** salt was used in experiments to reduce the risk of amino group oxidation. Volatile fractions were analysed by GC and GCMS. *Tert*-butylbenzene was used as

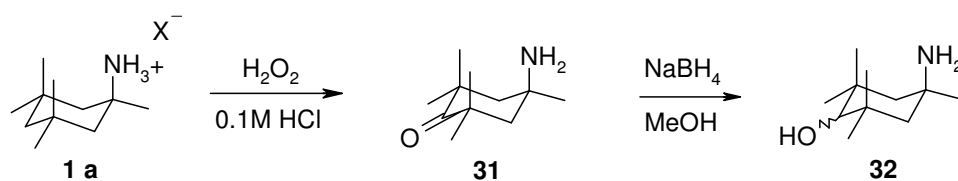


Figure 11. Proposed synthesis scheme of aminoalcohol **32**

a standard to determine intrinsic yield of products. Although conversion of amine **1a** was almost quantitative, the yield of aminoketone **31** did not exceed 5%. This indicates to further nonselective oxidation processes, which lead to hydrophilic compounds.

Numerous methods of oxidative functionalization of alkanes are based on catalytic copper chloride use. Therefore, in order to obtain compounds **31** and **32**, first experiments were performed using copper chloride – perhydrol combination. CuCl₂ in all experiments promoted formation of 6-azabicyclo[3.2.1]octane derivatives **2a** and **3a** (~1%). This can be explained by N-chlorination, which further leads to aminyl radical formation, followed by 1,5-H transfer. This mechanism is supported by the fact that the reaction proceeded more efficiently with free amine (Table 1).

An alternative way to suppress the aminyl radical formation is use of N-acyl-derivative. Unfortunately, there was no reaction detected with amides **5a** and **5c** in copper chloride – perhydrol system. Similarly, oxone was not effective towards acetamide **5a**, but carbamate **5c** gave N-hydroxy-derivative **33c** in 7% yield. Both amides **5a** and **5c** underwent N-hydroxylation by *in situ* generated ruthenium oxide in acetonitrile – water system, and products of 4-CH₂ functionalization were not detected. Under classical oxidation conditions (water – carbon tetrachloride – acetonitrile) using ruthenium oxide and sodium periodate as oxidants, stable yellow complex of ruthenium with hydroxamic acid **33a** formed and precipitated from the reaction medium. Although the isolated yield of compound **33a** was fairly good, it was possible, that heterogeneous conditions caused slow NH and 4-CH₂ oxidations and functionalizations. To increase the conversion of the substrate and efficiency of ruthenium catalytic oxidation, tetrabutylammonium iodide was added as a phase transfer

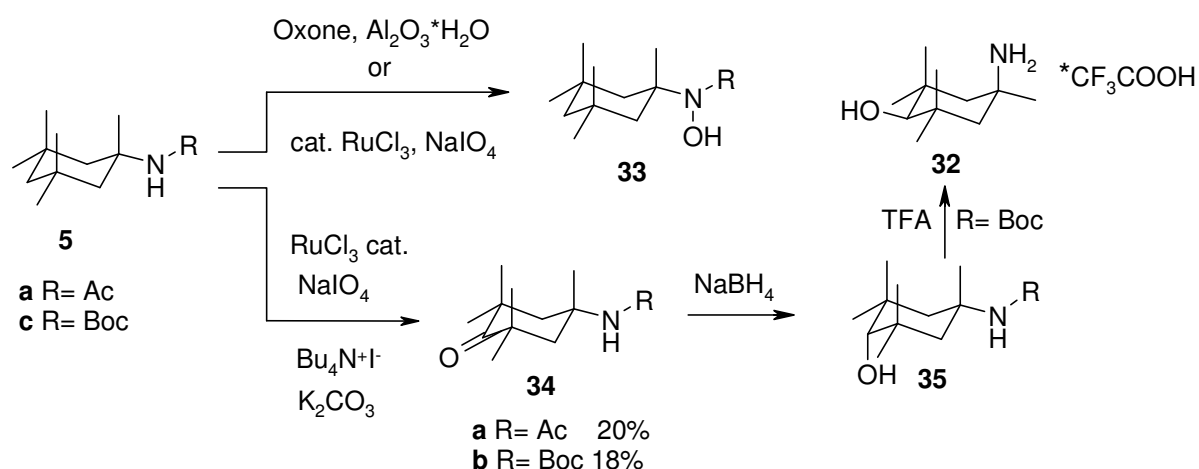


Figure 12. Synthesis of aminoalcohol **32**

catalyst to $\text{RuCl}_3 - \text{NaIO}_4$ system. In place of classical three component solvent system we used water – acetonitrile mixture. The catalytic reaction with *in situ* generated ruthenium oxide progressed very slowly, but it turned out to be the only selective process, which allowed to obtain ketones **34a** and **34b** with satisfactory yields. Corresponding 4-hydroxy-derivatives **35** were not detected because of the reaction conditions suitable for secondary alcohol oxidation to ketone. N-hydroxy-derivatives **33a** and **33b** were not detected either. Compound **33** oxidation experiment in the presence of TBAI did not support the hypothesis that aminocyclohexane **5** 4-CH activation and functionalization goes through N-hydroxy-amide **33** ruthenium complex.

Reduction of aminoketone **34b** (R=Boc) with sodium borohydride followed by cleavage of Boc protecting group gave *cis*-aminoalcohol **32** with high stereoselectivity.

C-H bond activation and functionalization of cyclohexane and adamantane azo-derivatives

During complexation of azo-derivatives with transition metals C-H activation - metal insertion into the C-H bond is often observed. Primarily this process has been investigated in diaryldiazene sp^2 C-H activation and *ortho*-functionazation. Since all of our research objects among aminocyclohexanes and aminoadamantanes contain *tert*-alkylamine fragment, symmetrical diazenes could be obtained by oxidation of corresponding amines. This type of compounds is suitable for an investigation of cycloalkane sp^3 C-H bond activation. Our goal was oxy-functionalization of cyclohexane and adamantane using an advantage of palladium

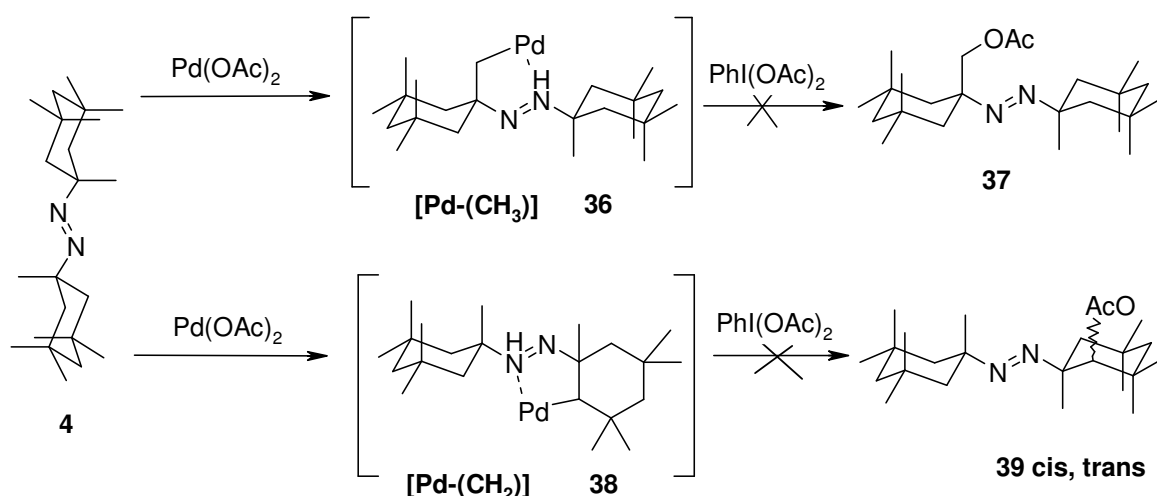


Figure 13. Possible way of cyclohexane C-H activation and acetoxylation

complexation with N=N bond and subsequent cyclic 2-C-H activation. A palladium catalyzed acetoxylation method with IBD developed by M. Sanford is suitable for this transformation. In the reaction, the methyl group that gets oxidized is the one located in γ -position relative to Pd-chelating heteroatom.

The oxidation methodology of a cyclic 2-CH₂ group in bis-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohex-1-yl)-diazene **4**, would give a possibility not only to optimize the synthesis of potential metabolites of neramexane, but also allow to develop new synthetic methods of polyfunctionalized cyclohexanes. Diazo function can be reduced and there are known methodologies for reductive cleavage of symmetrical hydrazines to corresponding amines. Unfortunately, it was not possible to detect the products of cyclohexane ring 2-CH₂ or 1-Me group acetoxylation in experiments with dicyclohexyl-diazenes. The only plausible explanation for the failure of diazene **4** functionalization could be the tendency of symmetrically substituted cyclohexane to adopt a twisted conformation to minimize unfavorable diaxial interactions. Interconversion of conformers could disturb the formation of palladacycle intermediate.

At the same time, C-H activation and functionalization of analogous adamantane derivative was possible. The results obtained are in disagreement with “organometallic” C-H activation concept, according to which, activation of the less sterically hindered methyl group is much more probable than the secondary CH₂ group. The formation of compounds was proved mainly by GCMS, since only few of the reaction products could be isolated in pure form. Potential directions of adamantane activation in diazene **40** are shown in figure 14 (for simplicity displayed only on one adamantane tricycle). Conversion of diazene **40** was 100% and three mono-acetoxy-diazenes were identified, one of them was acetoxyated on the bridgehead (**41a**, 4% by GC) and the rest could only be isomers of **42**, **43** and **44** (totally 48%). Five di-acetoxy-diazenes (totally 48%) were also detected, in which each adamantane

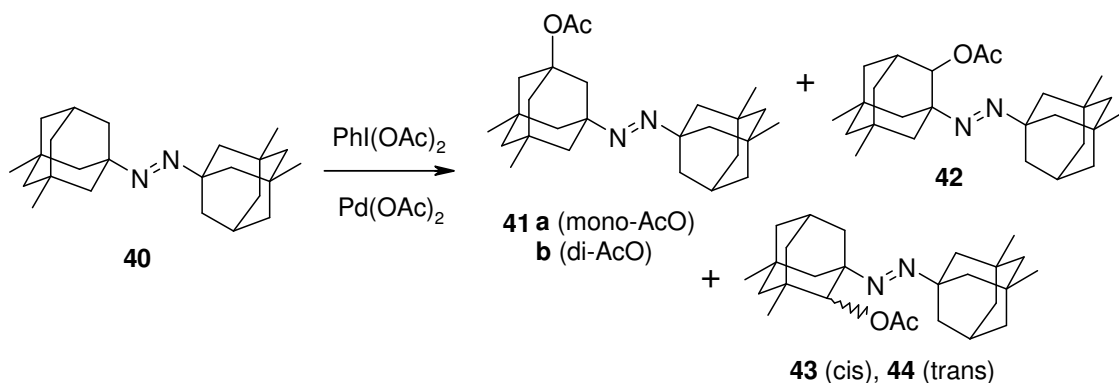


Figure 14. Possible pathways of adamantane C-H acetoxylation in diazene structure **40**

contains one acetoxy group. This is supported by characteristic mass fragmentation pattern; elimination of nitrogen results in formation of substituted adamantyl radicals. Taking into account that some of the di-functionalized diazene combinations could not be resolved under GC conditions, we assumed that the mixture of products represented all theoretically possible isomers.

Mono-3-acetoxy- (**41a**, 47%) and symmetric di-(3-acetoxyadamantan-1-yl)diazene (**41b**, 40%) were obtained performing the same reaction without Pd(OAc)₂. The latter compound was not detected in Pd-catalyzed reaction. Increasing the amount of Pd(OAc)₂ diminished the conversion and lead to a higher yield of di-acetoxy products, but it did not suppress the bridgehead CH oxidation. If amount of Pd(OAc)₂ is decreased, that leads to lower conversion and increased amount of mono-acetoxy products, especially of compound **41a**.

In order to prevent the bridgehead oxidation and to decrease the number of possible products, Pd-catalyzed oxidative functionalization experiment was performed with bis-(3,5,7-trimethyladamantan-1-yl)-diazene **45**, which was synthesized in eight steps from 1,3-dimethyladamantane using classical chemical transformations.

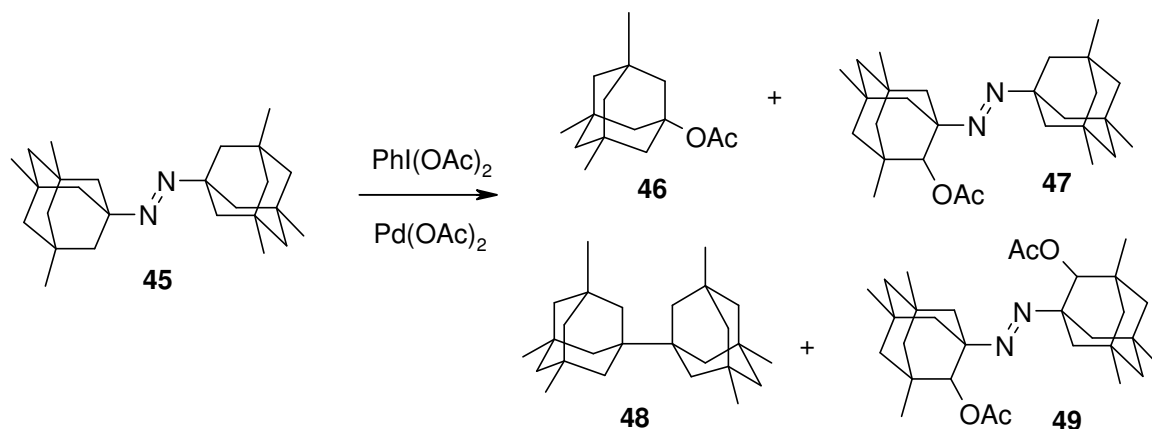


Figure 15. Functionalization of bis-(3,5,7-trimethyladamantan-1-yl)-diazene (**45**)

Contrary to our expectations of high oxidation selectivity and decreased probability of side reactions, the yield of mono- (**47**) and di-acetoxy products (**49**) was only 24% (conversion 87%). The yield of the major product – (3,5,7-trimethyladamantan-1-yl)-acetate (**46**) was 45%. Another unexpected product was 3,5,7,3',5',7'-hexamethyl-[1,1']bi[adamantyl] (**48**). The formation of both compounds can be explained by thermal instability of diazene **45**. Prolonged refluxing of diazene in a mixture of acetic acid and acetic anhydride promoted its cleavage, nitrogen elimination lead to formation of 3,5,7-trimethyladamantan-1-yl radical, which could recombine or react with acetic acid.

Halogenation of substituted adamantanes under conditions of phase transfer catalysis

In collaboration with professor Schreiner group at the University of Giessen we investigated radical halogenation of adamantane ring under phase transfer catalysis (PTC) conditions. The major goal of this work was to develop methodology of adamantane C-H functionalization and selective halogen substitution, which can be used for enantioselective synthesis of aminoadamantanecarboxylic acids. The novel amino acids will be used for the construction of conformationally restricted analogs of dipeptides, which have a potential in preparation of new medicines. One of the main tasks was to study the selectivity of halogenation in adamantanes with branched alkyl substituents. The problem is significant in the case of peptides containing leucine and its homologues. Foremost, it was necessary to compare the reactivity of tertiary carbon atom in isopropyl group and adamantane cycle. A suitable target for this investigation was 1-bromo-3-isopropyladamantane (**51**), which was prepared from adamantanecarboxylic acid (**50**) using classical methodology.

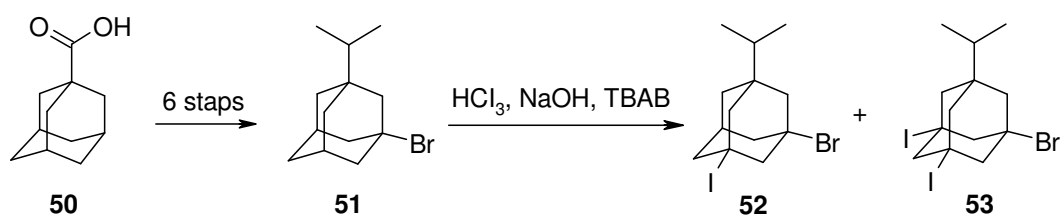


Figure 16. Iodination reaction of adamantane **51**

Halogenation of adamantane **51** under classical PTC conditions occurred very slowly and 50% NaOH solution was replaced with NaOH powder. The reaction was carried out by ultrasonic irradiation. The iodination product of the isopropyl group was not detected among the isolated products. This proved that halogenation reactions under PTC conditions proceeded much more easily at the bridgehead carbon atom of the adamantane. The major product of this reaction was 1-bromo-3-iodo-5-isopropyladamantane (**52**), which was further transformed into N-(bromoadamantanyl)-acetamide **54**. Selective iodine substitution was possible using nitrosonium tetrafluoroborate in the modified Ritter reaction. In Koch-Haaf carbonylation reaction, protected aminoadamantanecarboxylic acid **55** was obtained from amide **54**.

The accomplished transformations confirmed the possibility of selective halogenation of adamantane possessing branched alkyl chain and selective halogen substitution in bromo-

iodoadamantanes, which combined provided a method for the synthesis of desired derivatives of aminoadamantanecarboxylic acid.

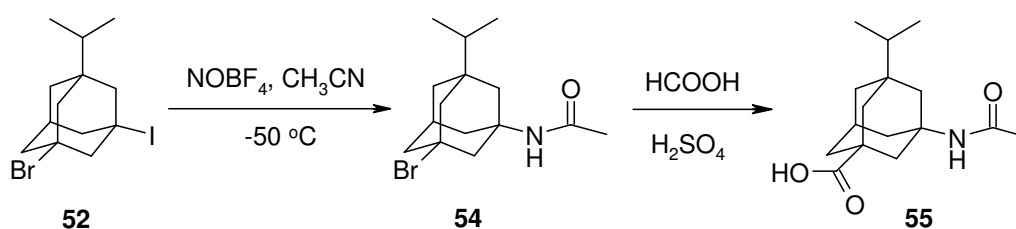


Figure 17. Selective halogen replacement in adamantane molecule

The next major task was to investigate the possibility of enantioselective version of the aforementioned process. We assumed that stereoselectivity of halogenation reaction in a tricyclic system could be achieved using a bulky chiral phase transfer catalyst and an adamantane properly decorated with directing groups. 3-Acetamido-adamantanecarboxylic acid *tert*-butyl ester **57**, which contained optimal functional groups, was the most attractive substance for the initial studies. Although we were concerned that the acetamido and ester groups would strongly deactivate the ring CH and would be unstable in aggressive PTC reaction conditions, the synthesis of racemic bromoadamantanylamide **58** was successful. Bromination of adamantane **57** was slow, but both functional groups were retained despite the harsh reaction conditions.

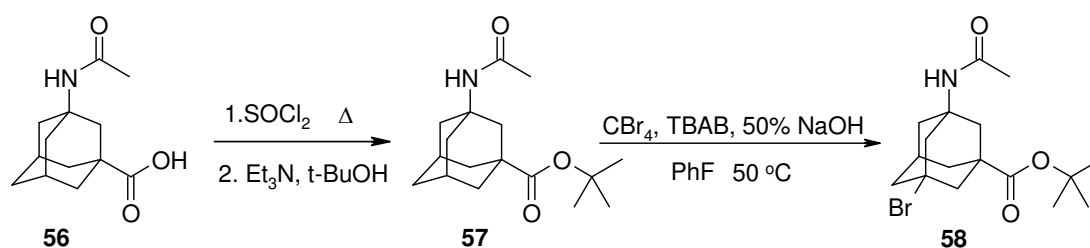


Figure 18. Synthesis of racemic mixture of bromoadamantanylamide **58**

Chiral quaternary amines (-)-*N*-methylsparteine iodide and (+)-Maruoka were chosen as PTC catalysts for enantioselective bromination. Both reactions were performed in a similar manner to the synthesis of racemic bromide **58**. Unfortunately we could not evaluate the results obtained, because it was not possible to develop suitable chromatographic conditions for the separation of enantiomers (R)-**58** and (S)-**58**.

Conclusions

1. Synthesis of 1,3,3,5-tetramethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ene and 1,3,3,5-tetramethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octane based on direct radical reaction of 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane without the use of toxic lead tetraacetate was developed.
2. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane is the optimal base for cyclization of 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane with N-bromosuccinimide under basic Hofmann-Löffler-Freytag radical reaction.
3. Nonactivated 3-Me group in 1-amino-1,3,3-alkylsubstituted cyclohexanes was successfully aminocarbonylated in radical reaction under CO gas pressure resulting in 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one formation. The process is similar to radical δ -carbonylation of alkanols, albeit proceeds with lower selectivity.
4. The route to 7-*exo*-alkyl- and aryl-substituted 6-azabicyclo[3.2.1]octanes and their transformation to 7-*endo* isomers was developed.
5. The steric effect of C-3-*endo* methyl group ensures high stereoselectivity of nucleophile and hydride *exo*-addition to the C=N bond in 6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-enes.
6. *In situ* generated ruthenium oxide in reaction with N-acylated 1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine in water – acetonitrile system gives N-hydroxy-amides. Under similar reaction conditions, phase transfer catalyst such as tetrabutylammonium iodide increases the efficiency of the oxidiser and ensures selective 4-CH₂ group oxidation in aminocyclohexane.
7. C-H bond of α -methylene group was activated and acetoxyated in reaction of diadamantanyldiazenes with diacetoxyiodobenzene in the presence of palladium acetate.
8. Despite close structural analogy with diadamantanyldiazene, in the case of bis-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)diazene it was not possible to functionalize 1-Me or 2-CH₂ groups under similar reaction conditions.
9. Iodination of 1-bromo-3-isopropyladamantane under phase transfer catalysis conditions proceeds selectively at the bridgehead carbon atom and not at the tertiary carbon of isopropyl group.
10. Selective substitution of iodine and bromine atoms in 1-bromo-3-iodo-5-isopropyladamantane using Ritter reaction and Koch-Haaf carbonylation reaction, as well as bromination of 1-acetylaminoadamantane-3-carboxylic acid tert-butyl ester in the presence of a chiral phase transfer catalyst, shows considerable potential for the development of asymmetric synthesis of polyfunctional adamantanes.

Darba aprobācija (Abstracts):

1. Vanejevs, M. Oxidation of nonactivated CH₂ group in substituted aminocyclohexanes// (Materials of Paul Walden 4th Symposium on Organic Chemistry, Riga, Latvia ,17-18 September 2007) *Latvijas Ķīm. Žurn.* **2007**, 4, 398.
2. Vanejevs, M.; Kauss, V. High diastereoselectivity in 1,3,5-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1] oct-6-ene reactions// *In Abstracts*, The 15th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 15) 8-13 July, 2007: University College Dublin, Ireland, **2007**, 414.
3. Vanejevs, M.; Kauss, V. Remote radical carbonylation of cyclohexylamines// *In Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2006), June 25-29, 2006: PO107. Tallinn, Estonia, **2006**, 161.
4. Vanejevs, M.; Teusa, M. sp³-CH activation reactions of aminocyclohexanes// (Materials of Paul Walden 3rd Symposium on Organic Chemistry, 13-14 October 2003) *Latvijas Ķīm. Žurn.* **2004**, 2, 172.

Publikācijas (Publications):

1. Parsons, Ch.G.R.; Henrich, M.; Danysz, W.; Kalvinsh, I.; Kauss, V.; Jirgensons, A.; Gold, M.; Vanejevs, M. Azabicyclic, azatricyclic and azaspirocyclic derivatives of aminocyclohexane NMDA, 5HT₃ and neuronal nicotinic receptor antagonists. *US Patent* 7238703 B2 (3.07.2007).
2. Gilling, K.; Jatzke, C.; Wollenburg, C.; Vanejevs, M.; Kauss, V.; Jirgensons, A.; Parsons, C. G. A novel class of amino-alkylcyclohexanes as uncompetitive, fast, voltage-dependent, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists – in vitro characterization. *J. Neural Transm.* **2007**, 114, 1529-1537.
3. Wanka, L.; Cabrele, Ch.; Vanejevs, M.; Schreiner, P. R. γ -Aminoadamantanecarboxylic Acids Through Direct C-H Bond Amidation. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1474-1490.
4. Parsons, Ch.G.R.; Henrich, M.; Danysz, W.; Kalvinsh, I.; Kauss, V.; Jirgensons, A.; Gold, M.; Vanejevs, M. Azabicyclic, azatricyclic and azaspirocyclic derivatives of aminocyclohexane NMDA, 5HT₃ and neuronal nicotinic receptor antagonists. *US Patent* 7022729 B2 (4.04.2006).