

Голованов Иван Сергеевич

«Ат-комплексы бора с циклотримерами оксимов — новый тип гетероадамантанов»

02.00.03

Химические науки

Д 002.222.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/education/dissertations>

17 сентября 2019 года

Дата приема к защите

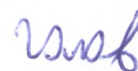
25 сентября 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

26 сентября 2019 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Голованов Иван Сергеевич

**Ат-комплексы бора с циклотримерами оксимов – новый тип
гетероадамантанов**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в лаборатории функциональных органических соединений № 8
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Сухоруков Алексей Юрьевич**
д.х.н., в.н.с. ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Коршун Владимир Аркадьевич**
д.х.н., руководитель лаборатории молекулярного
дизайна и синтеза ФГБУН Института
биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А.
Овчинникова РАН

Кузнецов Николай Юрьевич
к.х.н., с.н.с. ФГБУН Института
элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный
Университет

Защита диссертации состоится «4» декабря 2019 г. на заседании Диссертационного совета
Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте
органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский
проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д.
Зелинского РАН и на сайте Института <http://zioc.ru/education/dissertations>

Автореферат разослан _ октября 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета
ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

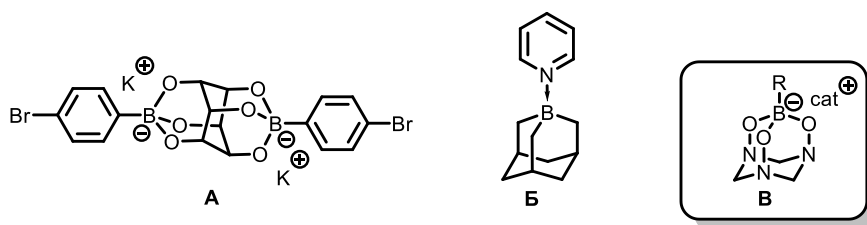
 А. Д. Дильман

Актуальность проблемы

Ат-комплексы бора многие годы являются пристальными объектами внимания химиков. Они находят применение как реагенты в различных реакциях кросс-сочетания с образованием связей углерод-углерод или углерод-гетероатом как катализируемых переходными металлами, так и проходящих без катализа. Борные комплексы успешно заменяют токсичные оловоорганические реагенты в реакциях аллилирования иминов и карбонильных соединений. Радикальные реакции винилборонатов открывают доступ к перфторалкильным спиртам, γ -лактонам и γ -гидроксинитрилам. Борные ат-комплексы выступают в качестве органокатализаторов в реакциях 1,4-присоединения и реакциях альдольно-кетоновой конденсации.

Связь В-О самая известная на сегодняшний момент «динамическая ковалентная связь» (dynamic covalent bond). Благодаря этому факту ат-комплексы бора находят свое применение в биохимии, широко используются для создания динамических систем и материалов. Так, борные ат-комплексы являются структурными блоками многих самоорганизующихся супрамолекулярных ансамблей и наноматериалов, ковалентных органических каркасных материалов, умных полимеров. Таким образом, получение новых ат-комплексов бора, особенно с каркасной структурой, является важной актуальной задачей.

Одними из перспективных ат-комплексов являются боронаты, в которых атом бора заключен в адамантовый каркас. Они интересны благодаря своей повышенной устойчивости к гидролизу и другим химическим реакциям. Например, диамантан (А) используется как защищенное производное 4-бромфенилбороновой кислоты в условиях реакции кросс-сочетания по Сузуки. Однако, комплексы бора, обладающие адамантовым каркасом весьма немногочисленны. Наиболее изученными из подобных гетерокаркасных веществ являются, несомненно, 1-борадамантаны (Б), которые находят применение в органическом синтезе, медицинской химии, а также в областях получения жидких кристаллов и супрамолекулярных ансамблей.



В этой ситуации направленный дизайн новых классов каркасных борадамантанов выглядит весьма актуальным. Так, совершенно неизвестным на начало выполнения исследований оставался класс 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантанов (В), которые можно рассматривать как аддукты бороновых кислот с циклотримерами оксимов (1,3,5-тригидрокситриазинов). Принадлежность этих соединений к ат-комплексам бора со

связями В-О позволяет априори надеяться на возможность их использования в органическом синтезе, а также дизайне функциональных молекул, биодегадируемых полимеров и динамических систем. А наличие в их структуре сразу 7 гетероатомов делает их интересными объектами для фундаментальных исследований, связанных со стабильностью, структурой и реакционной способностью гетерокаркасных соединений адамантанового ряда.

Цель работы

Целью настоящей диссертации стала разработка методов синтеза и изучение возможностей практического применения новых гетерокаркасных ат-комплексов бора, а именно: 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантанов, а также их производных диамантановой структуры.

Научная новизна и практическая ценность работы

В результате исследований, выполненных в данной диссертационной работе, был предложен метод синтеза 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантанов – новых гетерокаркасных ат-комплексов бора – а также их производных, обладающих диамантановой структурой.

Была изучена (в том числе современными квантово-химическими методами) ранее не известная реакция конденсации оксимов и их тримеров с бороновыми кислотами, а также исследовано соответствующее боронат-триольное равновесие.

На основе разработанной реакции конденсации тримеров оксимов с бороновыми кислотами был осуществлен синтез функциональных молекул, а именно: новых «триадных» молекул, модифицированных полимеров, ковалентных органических каркасных материалов. Также показана возможность создания динамических комбинаторных библиотек, состоящих из полученных В,О,N-диамантановых триад.

Показаны возможности использования полученных ат-комплексов бора в качестве перехватчиков бороновых кислот (т.н. «скавенджеров») или защитных групп в реакциях C,C-кросс-сочетания, катализируемых соединениями палладия.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: «Конференция-конкурс работ по химии элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, 2015 г.); «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016 г.); «European Conference on Boron Chemistry» (Суздаль, 2016 г.); «Органические и гибридные функциональные материалы и аддитивные технологии» (Москва, 2018 г.); «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2018 г.); «Mendeleev 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.).

Публикации

Содержание диссертации изложено в трех статьях и шести тезисах в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 200 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена методам синтеза и свойствам гетероциклических соединений бора, содержащих в цикле В,О,N-фрагмент. Во второй главе обсуждены результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 206 наименований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-33-00647 мол_а и 14-03-00933 А).

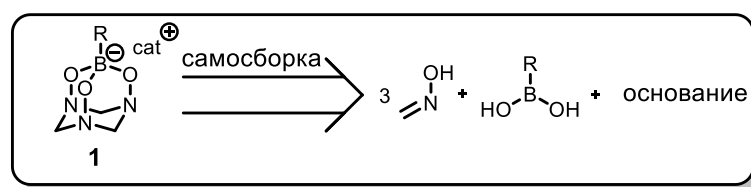
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Возможности конденсации оксимов с соединениями бора для получения шестичленных В,О,N-гетероциклов, а также полициклических каркасных систем практически не исследованы. Поэтому в рамках данной диссертационной работы представлялось целесообразным изучить возможности реакции мультикомпонентной конденсации оксимов и их циклотримеров с бороновыми кислотами для конструирования 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантов, а также их производных диамантовой структуры. Сведения о 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантах **1** или о каких-либо их близких аналогах к началу выполнения диссертационного исследования в литературе отсутствовали.

1.1. Исследование конденсации монооксимов с бороновыми кислотами

Мы предположили, что сборка целевых борадамантов **1** может быть достигнута путем мультикомпонентной конденсации трех молекул оксима с бороновой кислотой (Схема 1). Предлагаемая стратегия включает образование трех связей бор-кислород и циклотримеризацию оксимино-фрагментов.

Схема 1

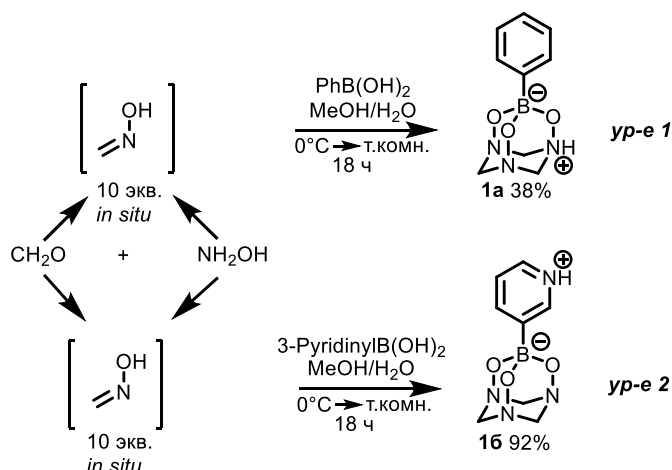


В качестве модельных субстратов для изучения данного процесса были выбраны фенолбороновая кислота и два простейших оксима – оксимы формальдегида и ацетальдегида.

Действительно, при реакции оксима формальдегида (генерированного *in situ*) с фенолбороновой кислотой в водно-метанольном растворе с небольшим выходом был

получен целевой 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантан **1a**, который, однако, довольно нестабилен (Схема 2, уравнение 1).

Схема 2

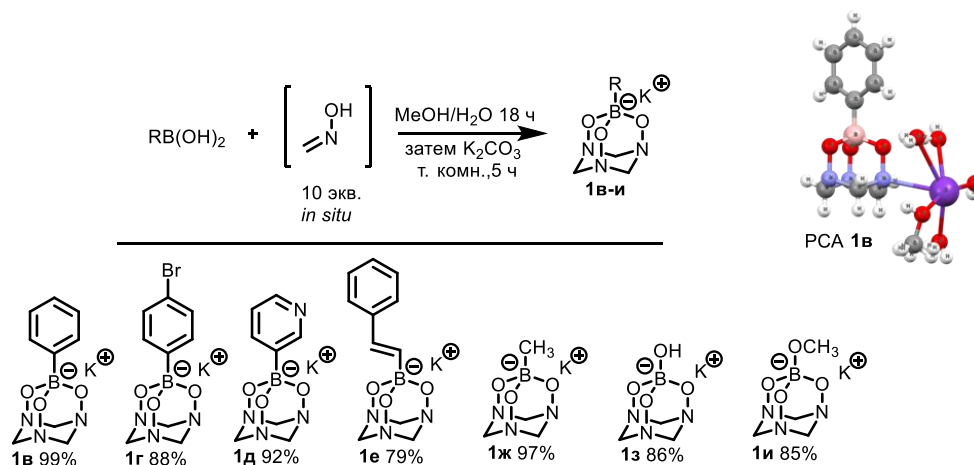


Можно предположить, что причиной общей дестабилизации его структуры является наличие протона на атоме азота каркаса в **1a**. Действительно аддукт 3-пиридинилбороновой кислоты с оксимом формальдегида **16** оказался заметно более стабильным и получался с более высоким выходом, по-видимому, вследствие того, что кислый протон в нем преимущественно локализован на атоме азота пиридинового кольца (Схема 2, ур-е 2).

Добавка основания – карбоната калия – в реакции оксима формальдегида и фенилбороновой кислоты позволила получить соль бораоксаазаадамантана **1в** с выходом 99% (Схема 3). С использованием этой методики, была получена серия стабильных калиевых солей адамантанов **1в-и** из бороновых кислот, содержащих различные заместители при атоме бора, с выходами 79-99%. В реакцию с оксимом формальдегида в этих условиях были также успешно вовлечены борная кислота $B(OH)_3$ и ее эфир $B(OMe)_3$ (Схема 3).

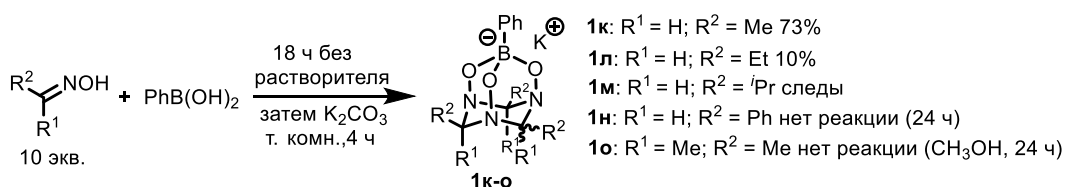
Следует подчеркнуть, что синтез бораадамантанов **1а-и** реализуется в одну стадию в ходе мультикомпонентного «one-pot» процесса самосборки из бороновой кислоты, трех молекул формальдегида и трех молекул гидроксиламина.

Схема 3



При замене формальдоксима на оксим ацетальдегида реакция сборки адамантанового каркаса **1** в этих условиях не протекала. Однако, при проведении реакции между фенолбороновой кислотой, 10 эквивалентами оксима ацетальдегида и карбонатом калия без растворителя нам удалось выделить целевой адамантан **1к** с выходом 73%. Продукт получается в виде смеси диастереомеров *eq,eq,eq*-**1к** и *eq,eq,ax*-**1к** в соотношении 2.0 : 1.0. Похожим образом из оксима пропаналя был получен адамантан **1л** (соотношение изомеров 1.0 : 1.4), хотя и с низким выходом. При использовании в качестве субстрата оксима изобутанала адамантан **1м** удалось зафиксировать только в следовых количествах в масс-спектре высокого разрешения. Более объемные оксимы ацетона и бензальдегида в данную реакцию вообще не вступали (Схема 4). Эти результаты демонстрируют, что наличие заместителей у оксимино-группы осложняет образование адамантанов **1**.

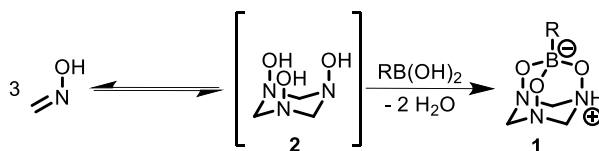
Схема 4



Строение всех полученных продуктов подтверждено данными 1H , ^{13}C , ^{11}B ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементным анализом. Для калиевой соли **1в** (в виде кристаллосольвата **1в**•3.25 H_2O • CH_3OH) удалось выполнить рентгено-структурный анализ (Схема 3).

Полученные нами результаты позволяют предположить, что образование адамантанов **1** протекает через первоначальное генерирование тримеров оксимов **2** в качестве интермедиатов (редкий и не характерный для оксимов процесс), которые далее становятся матрицей для построения гетероадамантанового каркаса, реагируя с бороновой кислотой (Схема 5).

Схема 5

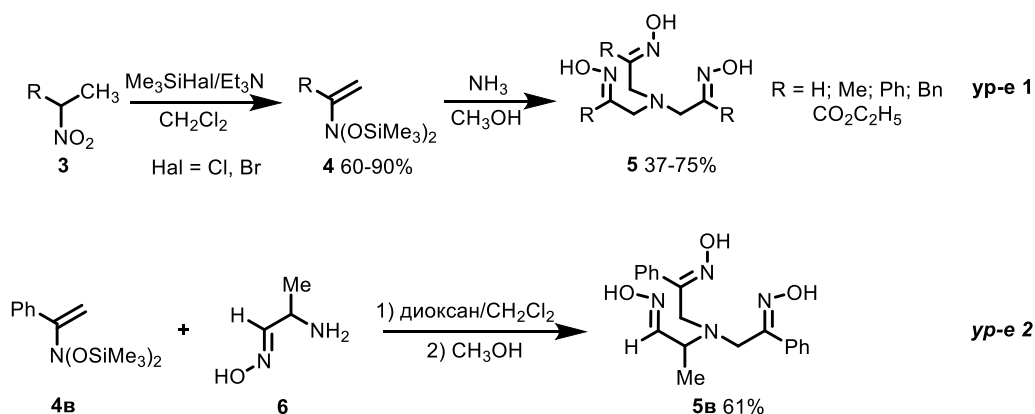


Скорость-лимитирующей стадией рассчитанного квантово-механически механизма циклотримеризации является первая атака нуклеофильного атома азота $C=N$ связи по электрофильному углеродному центру другой молекулы оксима. Значение $\Delta G^\circ_{акт}$ данной стадии для оксима ацетальдегида составляет 27.7 ккал/моль, что позволяет объяснить сложность образования адамантанов **1** невыгодностью процесса циклотримеризации.

1.2. Изучение реакции конденсации трис-оксимов с бороновыми кислотами

Можно предположить, что циклотримеризация оксимов и, соответственно, сборка адамантанов будет протекать значительно легче и термодинамически предпочтительнее, если три оксимино-группы будут находиться в одной молекуле – трис-оксиме подходящей структуры. Наиболее доступными на настоящее время соединениями этого типа являются трис(оксиминоалкил)амины **5**, пути получения которых как с симметричным, так и с несимметричным замещением, были разработаны в нашей лаборатории (Схема 6). Процедура синтеза симметричных трис-оксимов **5** включает в себя 2 стадии: синтез *N,N*-бис(силокси)енаминов **4** при помощи реакции двойного силилирования алифатических нитросоединений **3** действием Me_3SiHal в присутствии триэтиламина и последующее взаимодействие **4** с аммиаком (Схема 6).

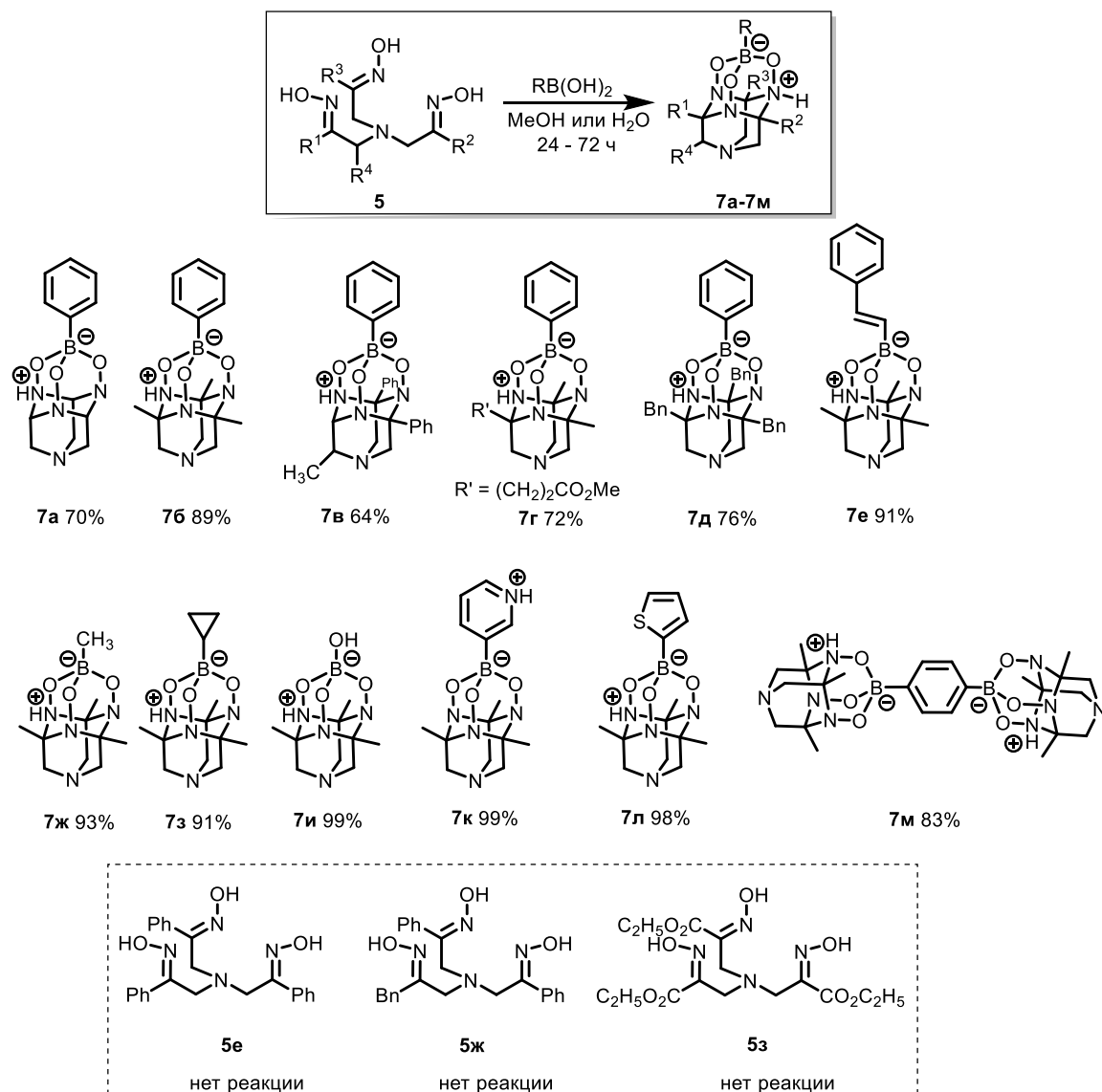
Схема 6



Большинство из полученных трис-оксимов **5** в реакции с бороновыми кислотами в метаноле гладко и с хорошими выходами давали необычные диамантаны **7** (выходы 64-99%), содержащие в своей структуре 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантан, конденсированный с 1,4,6,10-тетраазаадамантаном. Благодаря наличию в структуре трис-оксимов **5** основного третичного атома азота реакция конденсации проводилась без добавления дополнительного основания, что приводило к продуктам бетаиновой структуры (Схема 7).

Природа заместителей у оксимино-групп влияла главным образом лишь на время достижения полной конверсии исходного трис-оксима **5** – с увеличением объема заместителей время реакции обычно возрастало. Исключение составляли трис-оксим **5е**, содержащий три фенильные группы, **5з**, содержащий три карбоксиэтильные группы, и **5ж**, содержащий два фенильных и бензильный заместитель. В этих случаях конверсии исходных оксимов вообще не наблюдалось (Схема 7).

Схема 7

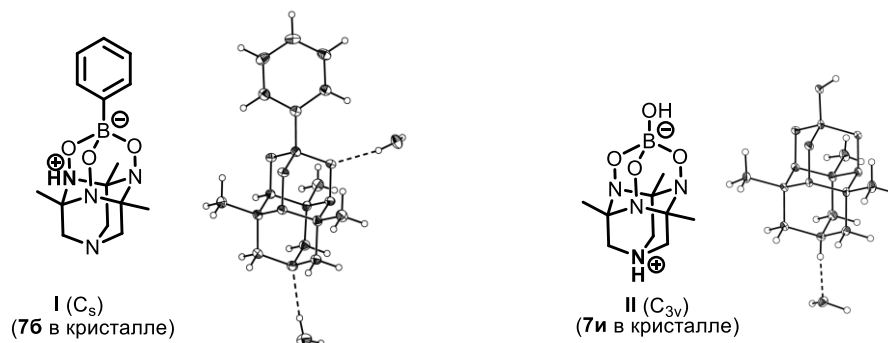


Следует отметить, что трис-оксим **5в**, содержащий два фенильных заместителя давал несимметрично-замещенный диамтан **7в** с выходом 64%. Можно заметить, что конденсация трис-оксимов **5** с бороновыми кислотами значительно менее чувствительна к замещению у оксимино-группы по сравнению с аналогичной реакцией моно-оксимов (сравни со Схемой 4). В частности, в нее практически одинаково эффективно вступают альдо- и кето-трис-оксимы, в том числе содержащие достаточно объемные бензильные и фенильные группы.

Образование диамтанов **7** нечувствительно к природе заместителя R на атоме бора – помимо фенилбороновой кислоты в конденсацию с модельным трис-оксимом **5б** были успешно вовлечены метилбороновая, циклопропилбороновая, *транс*-стирилбороновая кислоты, а также $B(OH)_3$ (продукты **7е–и**, Схема 7). Кроме того, в данную реакцию вступали гетероциклические бороновые кислоты (пиридинил-3-бороновая и тиенил-2-бороновая) и бензол-1,4-дифороновая кислота (продукты **7к–м**, Схема 7). Все полученные

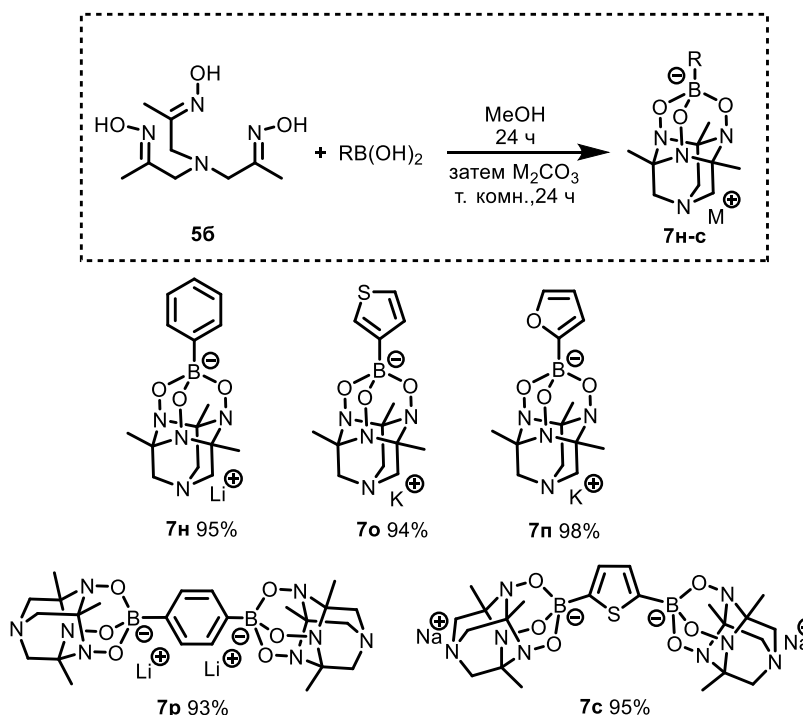
гетеродиамантаны **7** являются довольно устойчивыми соединениями, разлагающимися лишь при плавлении при температурах 130-160°C. Структура и чистота продуктов **7** подтверждена методами ^1H , ^{13}C (DEPT 135), HSQC и ^{11}B ЯМР-спектроскопии, данными элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для диамантанов **7б** и **7и** был выполнен рентгеноструктурный анализ¹ (Рисунок 1).²

Рисунок 1. РСА диамантанов **7б** и **7и**



При использовании в реакции конденсации карбонатов щелочных металлов в качестве оснований удастся выделить термически более стабильные соли **7н-с** (Схема 8).

Схема 8



Температура разложения соли **7н** на 100°C выше, чем цвиттер-ионной Н-формы **7б**. Вероятной причиной несколько меньшей стабильности диамантанов **7** по сравнению с их

¹ В растворе для диамантанов **7а-м** скорее всего имеет место равновесие между цвиттер-ионными формами типа **I** и **II**, что приводит к наблюдаемому уширению сигналов в их спектрах ЯМР.

² На рисунке 1 группа симметрии диамантанов **7б** и **7и** указана без учета молекул воды.

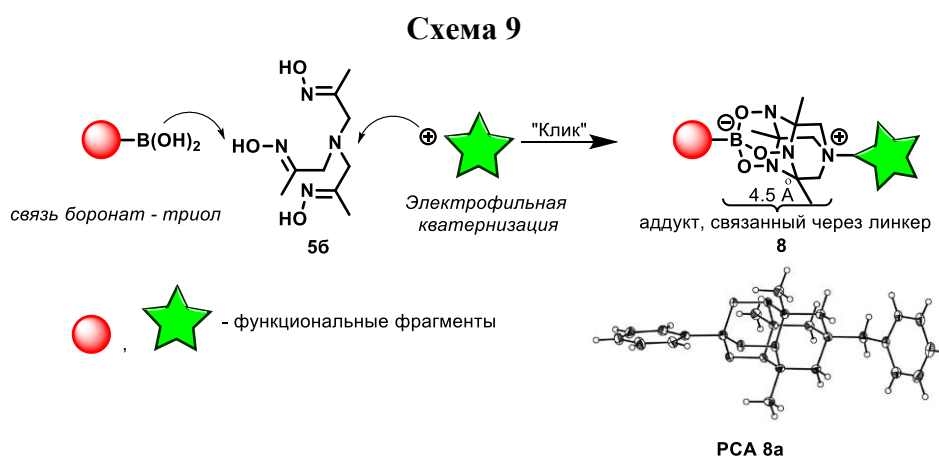
солями является присутствие кислого NH протона, который может способствовать разрушению аминальных центров.

Все продукты **7н**, **7п-с**, за исключением комплекса с 3-тиенилбороновой кислотой **7о**, стабильны по отношению к влаге воздуха и могут храниться в течение долгого времени. Таким образом, соединения типа **7** могут служить стабильными производными неустойчивых циклических и гетероциклических бороновых кислот, являясь аналогами, например, MIDA-боронатов.

1.3. Синтез функционализированных производных В,О,N-диамантанов

1.3.1. Трехкомпонентная конденсация бороновых кислот с первичными галоген-производными и трис-оксимами

В последние годы бороновые кислоты часто рассматриваются как билдинг-блоки в конструировании различных функциональных молекул, супрамолекулярных ансамблей и полимерных материалов (например, т.н. “умных полимеров”). В стратегиях сборки таких молекул используется обратимая реакция между бороновыми кислотами и диолами, приводящая к эфирам бороновых кислот $RB(OR^1)_2$. В то же время, конденсация между бороновыми кислотами и триолами, приводящая к боронатам $RB^-(OR^1)_3$ для этой цели никогда не использовалась, хотя можно ожидать, что боронаты триолов будут более гидролитически стабильны. В этой связи, конденсацию бороновых кислот с подходящим образом функционализированными трис-оксимами **5** можно рассматривать как новый подход к сборке гибридных молекул и материалов, в которых функциональные фрагменты связаны через В,О,N-содержащий бетаиновый диамантан **8** (Схема 9).³



Нам удалось реализовать данный процесс в трехкомпонентном варианте путем конденсации бороновой кислоты, трис-оксима **56** и галоген-производного R^1Hal **9** (Схема 10).

³ Длина диамантанового линкера (расстояние $B^- - N^+$) согласно данным PCA **8a** составляет 4.5 Å.

Схема 10

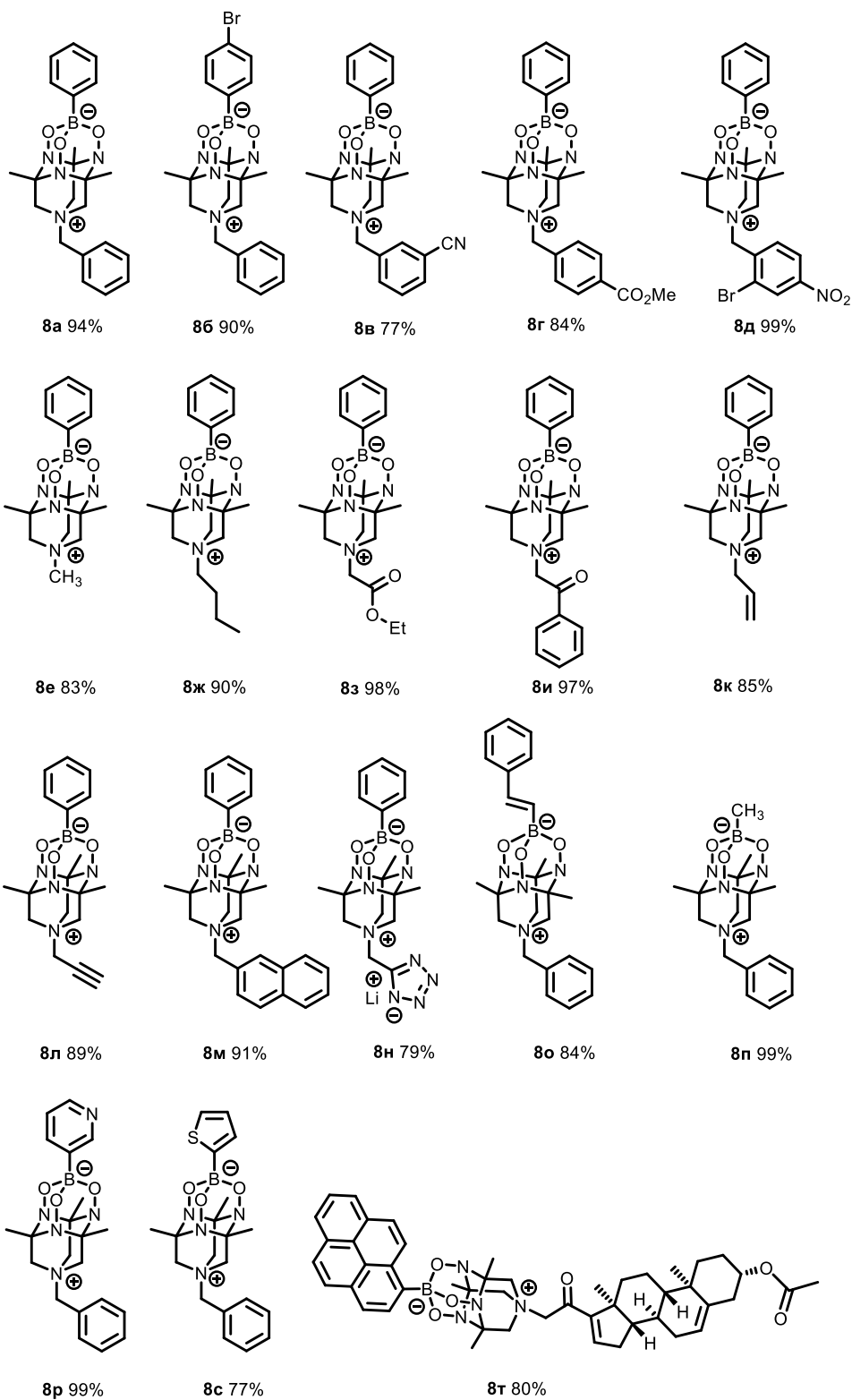
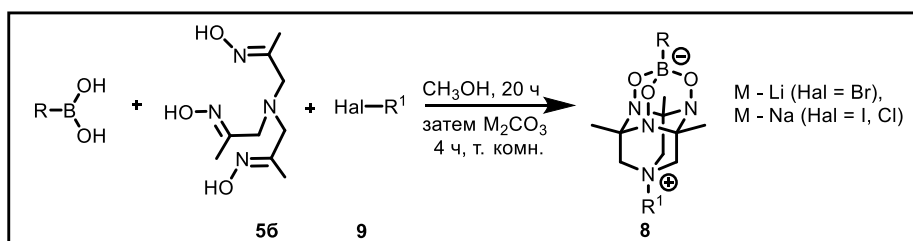
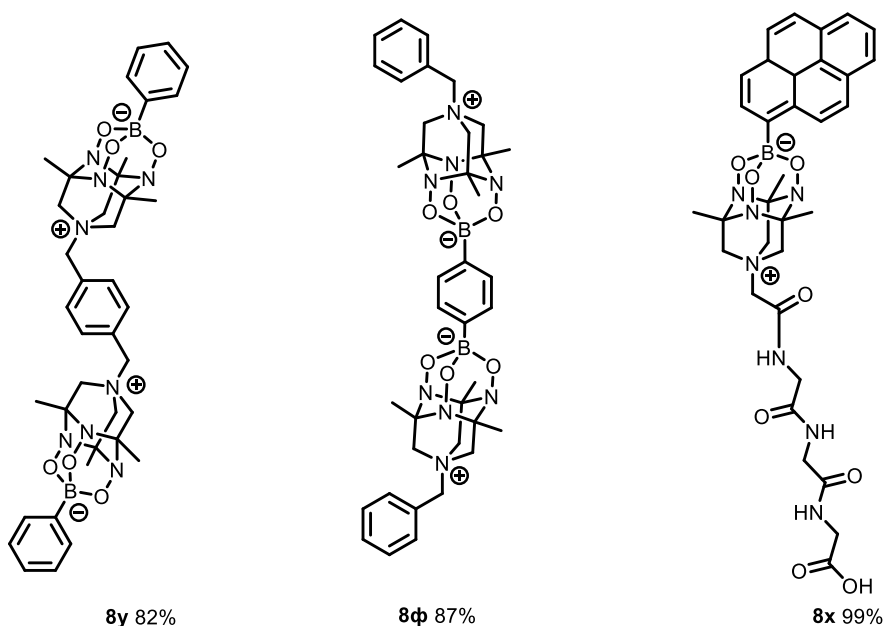
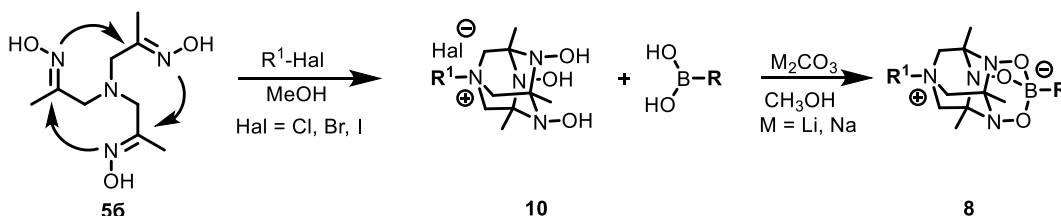


Схема 10 (продолжение)



Исследуемый мультистадийный процесс включает в себя внутримолекулярную циклотримеризацию оксимино-групп в **56**, кватернизацию третичного атома азота с образованием четвертичной соли **10** и на последней стадии боронат–триольную конденсацию (Схема 11). Превращение было успешно осуществлено по схеме «*one pot*» при комнатной температуре в метаноле в качестве растворителя (в присутствии карбонатов лития или натрия).

Схема 11



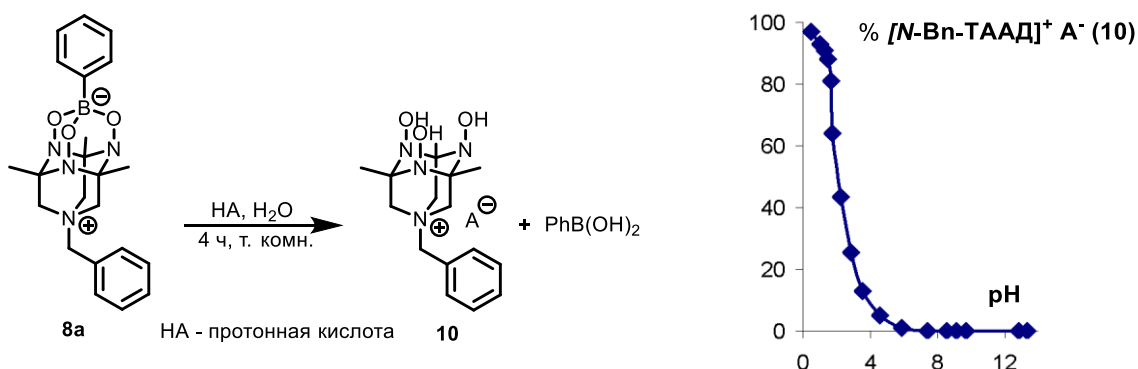
Следует подчеркнуть, что эта трехкомпонентная процедура дает аддукты **8** с высокими выходами и применима к широкому кругу бороновых кислот, а также моно- и дигалогензамещенных производных **9**, обладающих алкильными, непредельными алкильными, арильными, гетарильными, карбонильными или гетероциклическими функциональными фрагментами. Кроме того, успешное получение аддуктов **8т** и **8х** демонстрирует возможность синтеза модифицированных биомолекул, например, стероидов и пептидов, содержащих флуоресцентную метку.

Таким образом, разработанная трех-компонентная конденсация бороновых кислот с трис-оксимами и галогенидами обладает рядом достоинств, а именно: высокими выходами, широким набором субстратов и мягкими условиями проведения — и может быть использована для получения функциональных молекул различного строения.

1.3.2. Изучение гидролиза аддуктов **8** и боронат-триольного равновесия

Необходимость использования основания для получения продуктов **8** свидетельствует о том, что наличие или отсутствие связывания между боронатным и триольным фрагментами зависит от pH среды. Нами было проведено исследование гидролитической стабильности **8a**, результаты которого показаны на Схеме 12. Согласно этим данным диамантан **8a** устойчив в широком диапазоне значений pH среды: от щелочной до умеренно кислой (так, содержание продукта гидролиза **10** при pH > 4.6 не превышает 5%).

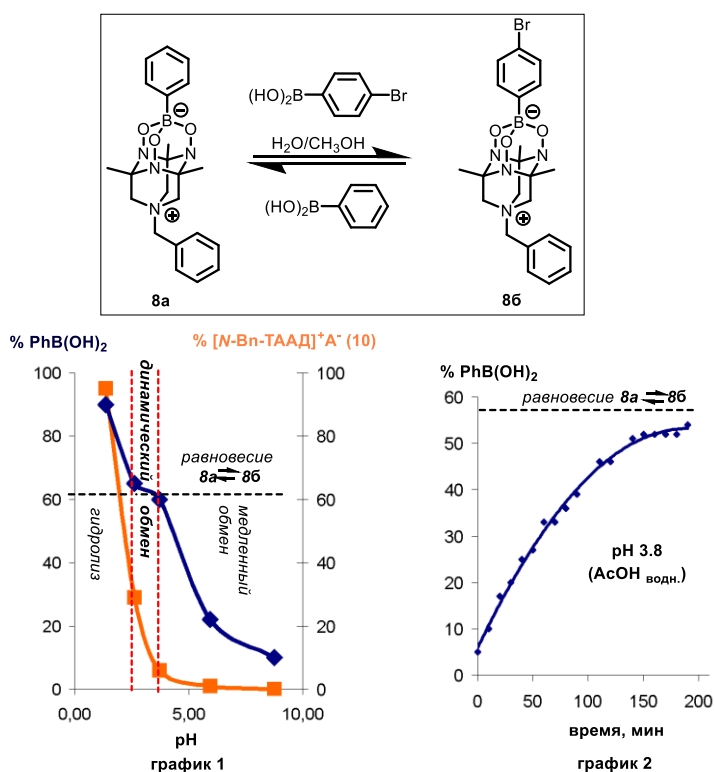
Схема 12



Важно отметить, что изменение pH от кислого к слабощелочному (добавление NaHCO₃) приводит к обратной сборке аддукта **8a**, что служит подтверждением обратимого характера реакции боронат-триольной конденсации.

Для дальнейшего изучения боронат-триольного равновесия были проведены эксперименты по обмену остатков бороновых кислот в диамантах **8** (Схема 13).

Схема 13



В качестве модельных соединений были использованы диамантан **8а**, содержащий фрагмент фенилбороновой кислоты, и *n*-бромфенилбороновая кислота. Было выяснено, что в щелочных условиях, а также при нейтральном pH данные соединения сосуществуют (Схема 13, график 1, область «медленного обмена»). Этот факт свидетельствует о высокой стабильности **8** в подобных условиях. Напротив, в слабокислой среде (уксусная кислота в водном метаноле) устанавливается равновесие между продуктами **8а** и **8б** (Схема 13, график 1, область «динамического обмена»). Дальнейшее увеличение кислотности среды приводит к полному гидролизу обоих аддуктов с образованием четвертичной адамантановой соли **10** и двух бороновых кислот (Схема 13, график 1, область «гидролиза»).

Из этих исследований следует, что в реакции боронат-триольной конденсации существует узкая область pH (3.5-4.5) в которой происходит динамический обмен боронатных остатков без протекания заметного гидролиза аддуктов **8а** и **8б**. Проведенные кинетические измерения (Схема 13, график 2) показали, что равновесие между **8а** и **8б** устанавливается в течение 3 часов (область pH 3.5-4.5).

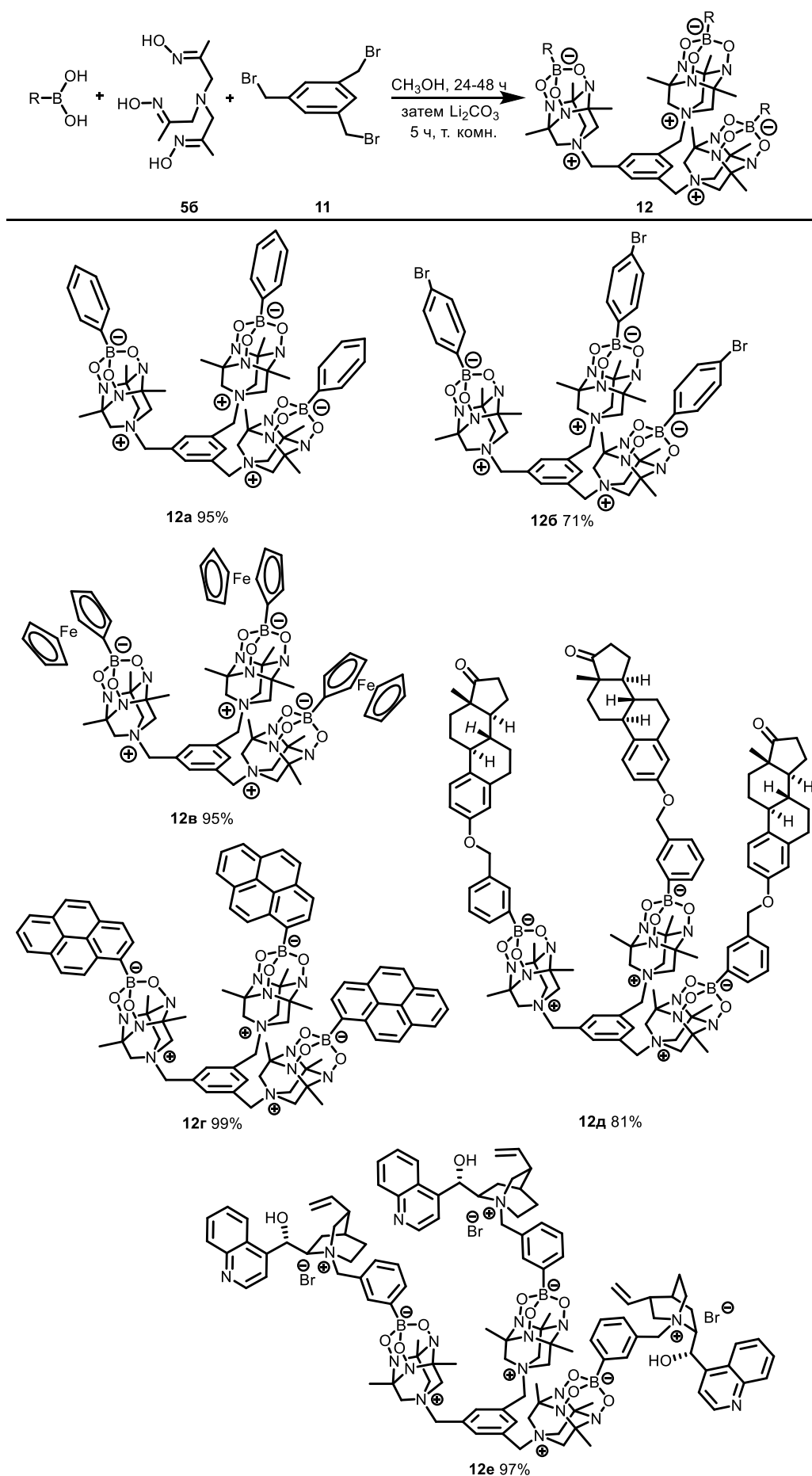
Возможность динамического обмена бороновых остатков также позволяет вернуть исходную бороновую кислоту, разрушив соответствующий ат-комплекс **8** с помощью избытка В(ОН)₃.

Таким образом, изучение боронат-триольного равновесия показало, что оно носит динамический характер, продукты **8** могут не только легко образовываться, но и легко гидролизироваться в контролируемых условиях. Этот факт позволяет считать реакцию конденсации между бороновыми кислотами и азаадамантановыми триолами – новым примером обратимого «клик»-процесса.

1.3.3. Синтез «триадных» молекул

Разработанный процесс трех-компонентной сборки диамантанов **8** был успешно использован для получения т.н. триадных молекул, содержащих три функциональных фрагмента, собранных на единой матрице – первичном тригалогениде **11**. Показано, что конденсация нескольких функционализированных бороновых кислот с 1,3,5-трис(бромметил)бензолом **11** и трис-оксимом **5б** в метаноле гладко и с хорошими выходами приводила к соответствующим аддуктам **12** (Схема 14). При синтезе аддуктов **12в**, **12г** и **12д** соответствующие лабильные бороновые кислоты были использованы в небольшом избытке для предотвращения образования моно- и бис-продуктов конденсации.

Схема 14

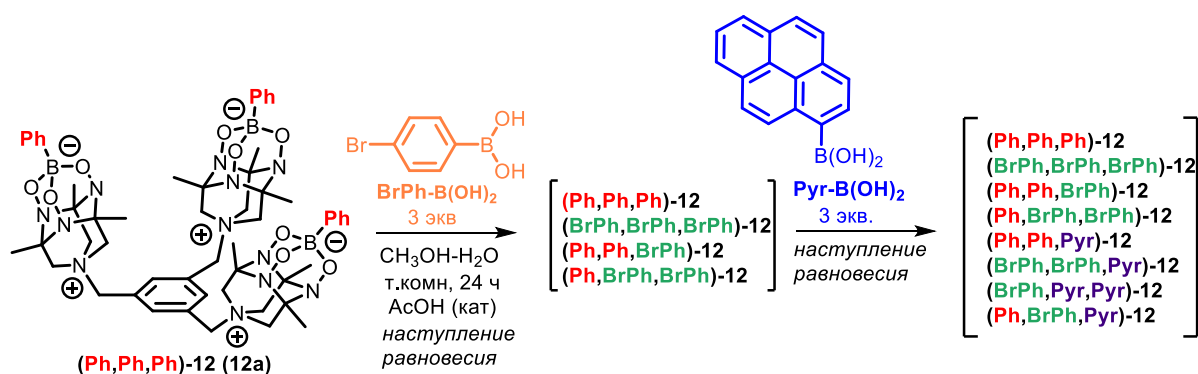


Подобные молекулы, содержащие липофильные фрагменты – полиароматические циклы и стероиды – используются для нековалентного связывания молекул с образованием супрамолекулярных комплексов типа гость-хозяин (т.н. “Ван-дер-Ваальсовы капсулы”). Триады, несущие остатки хинина в качестве функциональных фрагментов в последнее время рассматриваются как эффективные органокатализаторы.

1.3.4. Генерация динамических комбинаторных библиотек

Обратимый характер образования связи В-О в аддуктах **8a** и **8b** может быть использован для создания динамических комбинаторных библиотек – смесей большого числа соединений, находящихся в динамическом равновесии друг с другом. Такие библиотеки обладают большим потенциалом для поиска новых лекарственных субстанций путем сверхбыстрого скрининга *in vitro*. Нами была продемонстрирована возможность создания такой библиотеки, содержащей восемь продуктов, сконструированных на основе 1,3,5-трис(бромметил)бензола **11** и трех различных борадамантановых блоков (Схема 15).

Схема 15



Так, в реакции аддукта **12a** с *n*-бромфенилбороновой кислотой, в присутствии уксусной кислоты, нами наблюдалось перераспределение боронатных фрагментов. В полученной реакционной смеси были обнаружены все четыре возможных продукта,⁴ что демонстрирует динамический характер системы. Добавление к полученной смеси пиренбороновой кислоты приводит к образованию почти всех возможных вариантов триадных аддуктов.⁵ Следует также подчеркнуть, что число веществ в такой библиотеке может быть легко увеличено за счет использования смеси нескольких трис-оксимов **5** для генерирования триад **12**.

1.3.5. Синтез модифицированных полимерных материалов

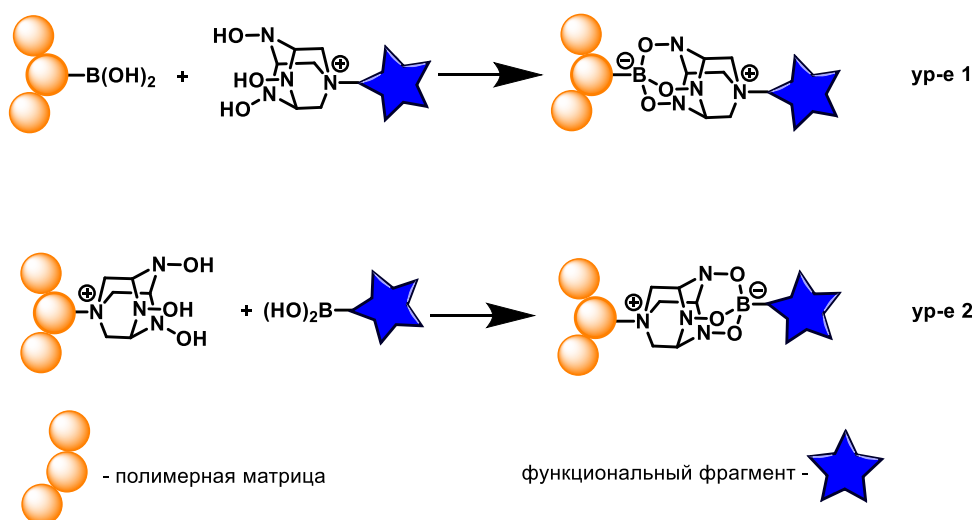
Образование стабильных ат-комплексов бора типа **8** может быть использовано для ковалентной обратимой иммобилизации бороновых кислот на полимерных подложках

⁴ Обозначение (Ph,Ph,BrPh)-12 означает, что соединение **12** содержит 2 фрагмента фенилбороновой кислоты и один фрагмент *n*-бромфенилбороновой кислоты.

⁵ Согласно данным ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

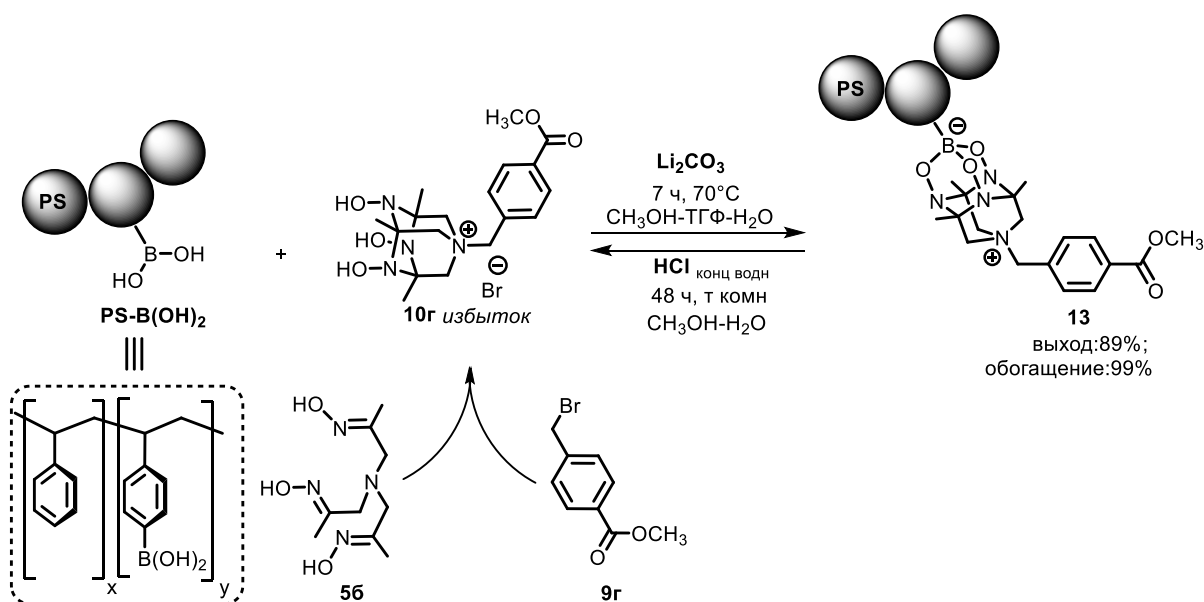
(Схема 16, ур-е 1). В свою очередь, используя бороновые кислоты, привитые на полимер, можно иммобилизовать функционально-замещенные *N,N,N*-тригидрокситетраазадамантаны **10** на поверхности полимера (Схема 16, ур-е 2). Оба подхода могут служить примером реализации стратегии обратимой «клик химии» на полимерных материалах. Так, используя эту стратегию, функциональный фрагмент, например, хелатор или катализатор, может быть сначала ковалентно связан с полимерной матрицей, а после выполнения своей функции селективно удален с регенерацией исходной подложки.

Схема 16



Проверку возможности реализации этой идеи мы начали с изучения взаимодействия четвертичной соли **10г** с коммерчески доступной полистиролбороновой кислотой PS-B(OH)₂ (Схема 17).

Схема 17



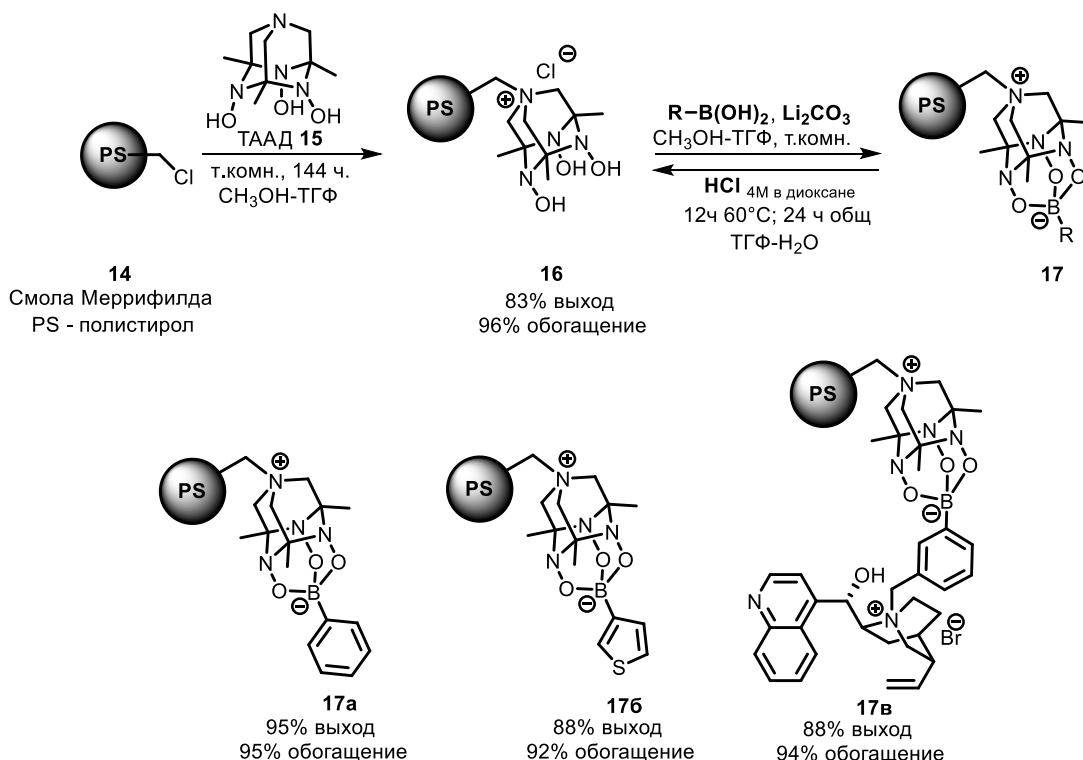
Нами было установлено, что при проведении боронат-триольной конденсации в трехкомпонентном варианте (PS-B(OH)₂, трис-оксим **5б** и бромид **9г**) по обычной методике, степень обогащения конечного полимера не превышала 15%. Однако в случае введения в реакцию с полистиролбороновой кислотой заранее синтезированной четвертичной соли **10г** удалось добиться практически количественного обогащения (Схема 17).⁶ Действие концентрированного водного раствора соляной кислоты на полученный модифицированный материал **13**, позволяло полностью регенерировать полимерную матрицу (полистиролбороновую кислоту) и исходную *N*-бензильную соль тетраазаадамантана **10г**. Нами также продемонстрирована возможность повторного использования регенерированной полистиролбороновой кислоты.

Следующим нашим шагом стала проверка возможности иммобилизации бороновых кислот на полимерной матрице, содержащей тетраазаадамантановый фрагмент. В качестве подложки была выбрана смола Меррифилда (PS-CH₂Cl, **14**). Однако провести замещение атомов хлора с помощью трис-оксима **5б** в качестве нуклеофила нам не удалось. Тем не менее, при использовании более нуклеофильного тетраазаадамантана **15**, все же удалось получить целевой полимер PS-CH₂ТААД, **16**, содержащий ковалентно привязанные тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантановые остатки. Реакция была проведена в смеси метанол-ТГФ в течение 6 суток и привела к полимеру **16** со степенью обогащения тетраазаадамантановыми остатками 96%. На полученной полимерной матрице были успешно иммобилизованы фенилбороновая (полимерный продукт **17а**), 3-тиенилбороновая **17б** и фенилбороновая кислота, содержащая цинхониновый фрагмент **17в** (Схема 18). Следует упомянуть, что иммобилизованные на полимере цинхонин-содержащие алкалоиды используются в качестве гетерогенных органокатализаторов в реакциях асимметрического алкилирования и в альдольно-кетоновых конденсациях.

В качестве субстрата для определения условий удаления бороновой кислоты нами был выбран полимерный продукт **17б**. Наличие в нем остатка 3-тиенилбороновой кислоты позволяло одновременно контролировать содержание на полимерной матрице как самой кислоты, так и азаадамантановых остатков по данным элементного анализа на серу и азот. Нами было обнаружено, что использование 4М раствора HCl в диоксане с нагревом реакционной смеси позволяет удалить иммобилизованную кислоту практически полностью, оставив при этом адамантановый каркас нетронутым (Схема 18).

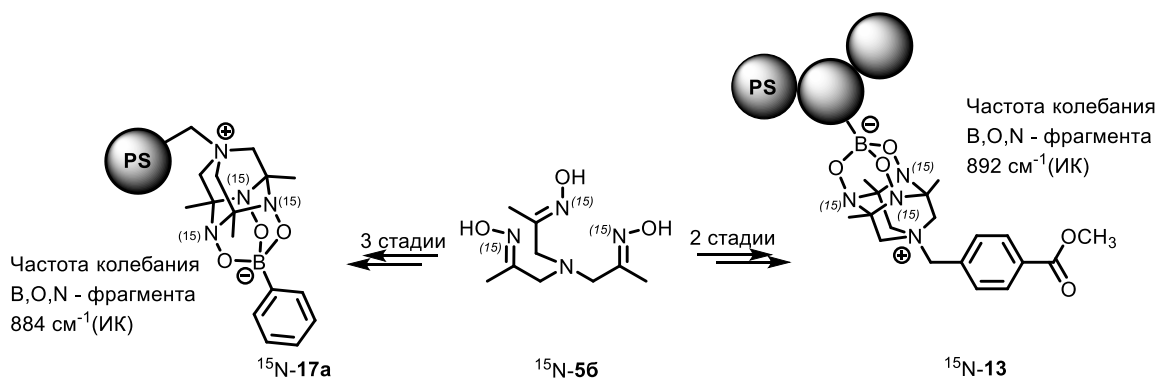
⁶ Добавление тетрагидрофурана к водно-метанольной смеси способствует набуханию исходной полимерной кислоты, и, соответственно, более быстрому протеканию химического превращения.

Схема 18



Ввиду нерастворимости полимеров **13,16,17**, установление их строения является нетривиальной задачей. Поэтому помимо элементного анализа и ИК-спектроскопии, для дополнительного подтверждения наличия В,О,N-диамантановых фрагментов был выполнен синтез ^{15}N -производных полимеров **13** и **17a** (Схема 19) с целью поиска характеристических колебаний В,О,N-диамантанового линкера (за счет изотопного сдвига ИК-частот).

Схема 19



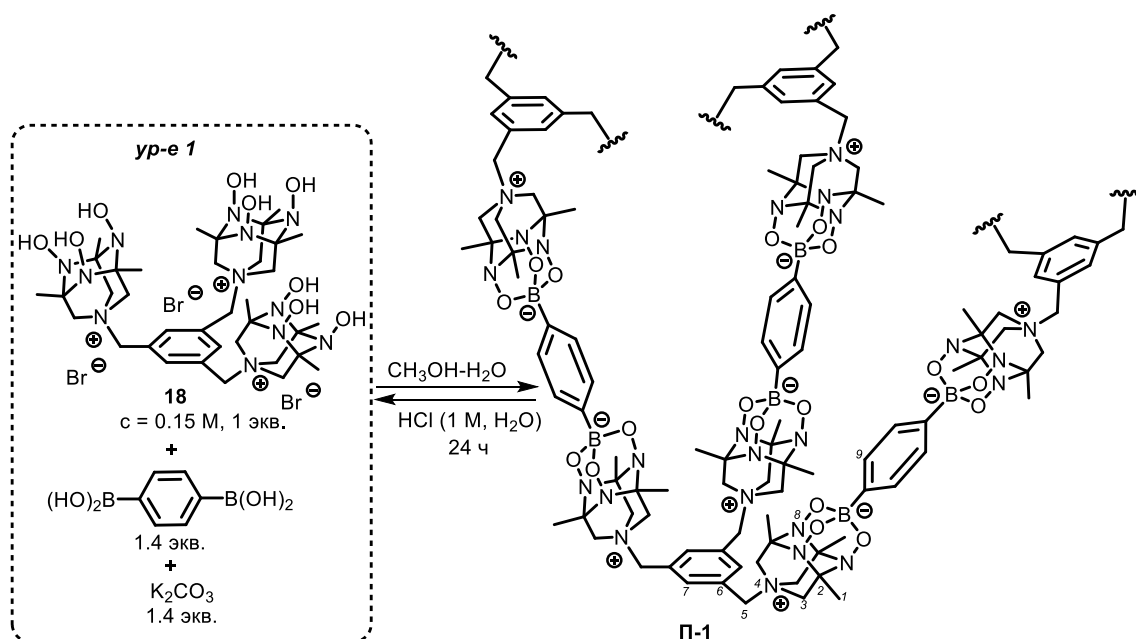
Интерпретация экспериментальных ИК-спектров выполнялась, в том числе с помощью методов квантовой химии. В результате для соединения **13** было идентифицировано одно характеристическое деформационное колебание В,О,N-фрагмента (892 см^{-1}), которое служит дополнительным подтверждением наличия в структуре **13** диамантанового линкера. Подобные расчеты были также проведены для полимера **17a**, содержащего фрагмент смолы Меррифилда.

1.3.6. Получение ковалентных органических каркасных материалов

Нами были исследованы возможные применения разработанной реакции боронат-триольной конденсации для синтеза биodeградируемых боронат-связанных полимеров типа COF (Covalent Organic Frameworks).

Для этого была проведена конденсация тридентатной соли **18** с бензол-1,4-дибороновой кислотой в водном метаноле в присутствии K_2CO_3 в качестве основания (Схема 20). Результатом реакции стало образование полимерного продукта **П-1**.

Схема 20

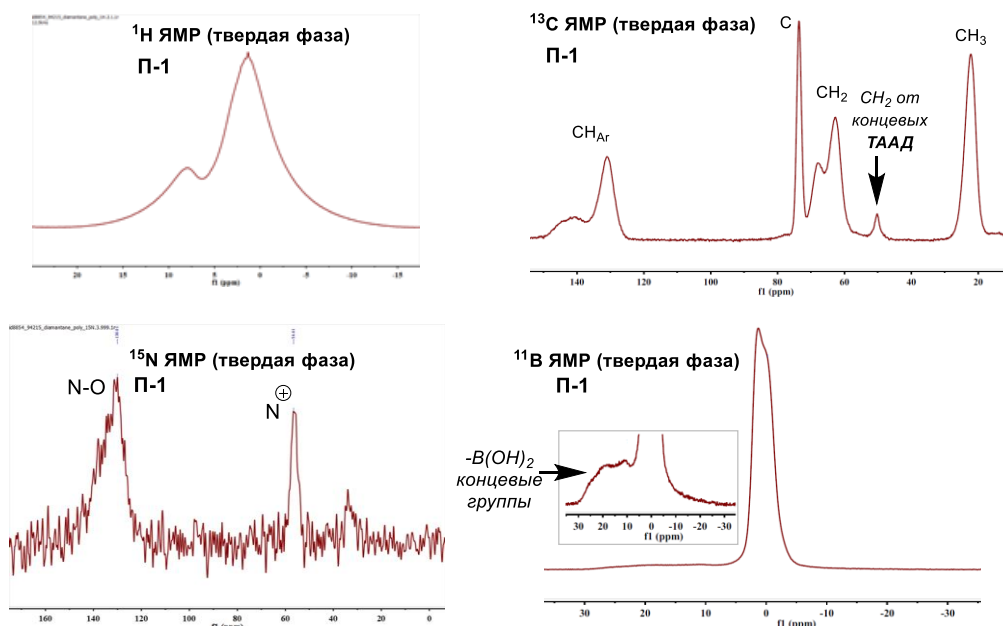


Данные о строении полимера **П-1** получены из результатов твердотельной ЯМР-спектроскопии на ядрах 1H , ^{11}B , ^{13}C и ^{15}N . В спектрах наблюдаются характерные сигналы, соответствующие **В,О,N-диамтановому линкеру**, **1,3,5-трис(бром)мезитиленовому фрагменту** и **фрагменту от 1,4-бензолдибороновой кислоты**. Также были идентифицированы концевые триольные и $-B(OH)_2$ группы (Рисунок 2).⁷

Согласно термогравиметрическому анализу и дифференциальной сканирующей калориметрии, полимер **П-1** стабилен до 200°C, и теряет абсорбированную воду (около 20 масс %) при температуре 100-140°C. По данным анализа методом БЭТ вещество **П-1** не обладает пористой структурой. При растворении сухого образца в метаноле в течение 30 минут происходит его набухание с образованием геля.

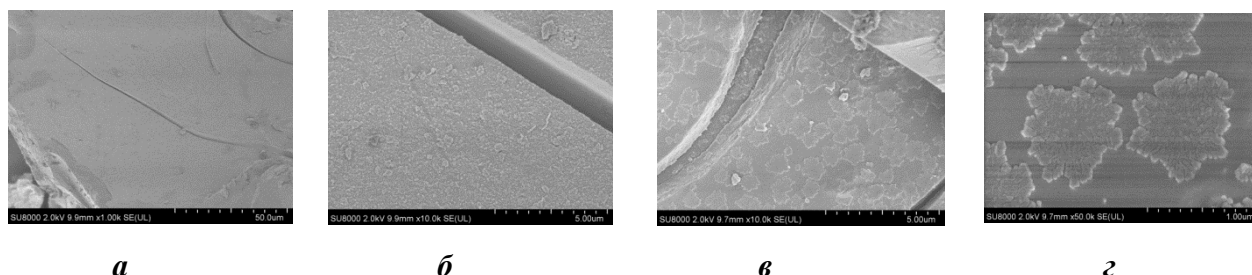
⁷ **П-1**: твердотельный спектр ЯМР ^{13}C (100.64 МГц, δ , м.д.): **22.1 (C-1)**, **50.2 (концевые $-CH_2-$ группы N-Bn-ТААД)**, **62.6 (C-3)**, **68.0 (C-5)**, **73.6 (C-2)**, **131.0 (C-6, C-9)**, **140.5 (C-7)**. Твердотельный спектр ЯМР ^{11}B (128.41 МГц, δ , м.д.): **1.3 (уш, В)**, **19.0 (концевые $-B(OH)_2$ группы)**. Твердотельный спектр ЯМР ^{15}N (40.55 МГц, δ , м.д.): **56.2 (N-4)**, **130.0 (N-8)**.

Рисунок 2. Твердотельные ЯМР-спектры П-1



На микрофотографиях **П-1**, полученных с помощью растровой электронной микроскопии (SEM), видна поверхность, состоящая из образований, напоминающих «наноструктурированные цветы» (Рисунок 3,2).

Рисунок 3. Микрофотографии П-1



При гидролизе в кислой среде полимер **П-1** разлагается на исходные компоненты: соль **18** и бензол-1,4-дигидробороную кислоту, что демонстрирует биоразлагаемый характер полученного продукта (Схема 20).

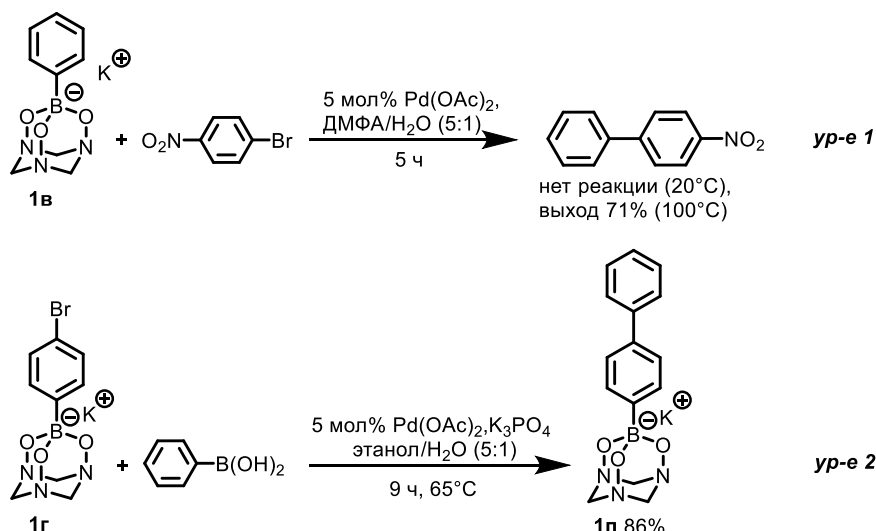
1.4. Исследование полученных ат-комплексов бора как реагентов в реакции кросс-сочетания Сузуки

В последние годы появилось множество успешных примеров применения различных производных тетравалентного бора (например, триол-боронатов) как удобных реагентов в реакции Сузуки. Поэтому следующим этапом нашей работы стало исследование возможности использования синтезированных борадамантанов **1** в реакции кросс-сочетания с арилгалогенидами.

Однако оказалось, что модельный аддукт **1в** не реагирует с 1-бром-4-нитробензолом при комнатной температуре. Образование продукта кросс-сочетания наблюдалось лишь при

100°C (Схема 21, ур-е 1). Исходя из этого, можно предположить, что соединения **1** могут быть использованы как защищенные производные арилбороновых кислот.

Схема 21

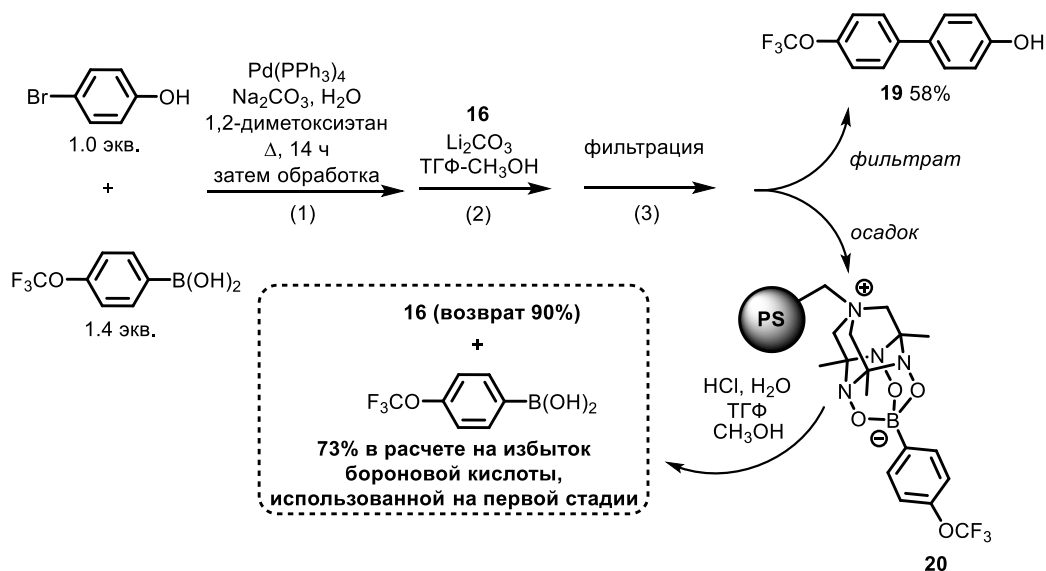


Нам удалось подтвердить данное предположение, показав возможность проведения реакции кросс-сочетания на примере соли **1g**, полученной из бифункциональной 4-бромфенилбороновой кислоты. Действительно, нагревание **1g** с фенилбороновой кислотой в присутствии ацетата палладия и фосфата калия приводило к получению продукта **1п** с выходом 86% (Схема 21, ур-е 2). Показано, что в данную реакцию соль **1g** вступает бромфенильным функциональным фрагментом, а боронатный фрагмент соединения **1g** не затрагивается.

Отдельного внимания в контексте использования в реакции Сузуки заслуживает производное полистирола **16**, модифицированное остатками 1,4,6,10-тетраазаадамантана, синтез которого описан в разделе 1.3.5. Возможность обратимого связывания бороновых кислот этим полимером позволяет использовать его в качестве селективного рециклизуемого ковалентного перехватчика бороновых кислот (так называемого «скавенджера»). Этот твердотельный реагент может быть использован, например, для регенерации остаточного количества бороновых кислот из реакционных смесей, полученных в результате кросс-сочетаний по Сузуки, в которых часто используется избыток бороновой кислоты.

Демонстрация этого принципа показана на Схеме 22. Так, известно, что синтез 4'-трифторметокси-1,1'-бифенола **19**, важного билдинг-блока для медицинской химии, осуществляется с помощью реакции Сузуки и требует избытка соответствующей бороновой кислоты для достижения высокой конверсии исходного 4-бромфенола. Нами была разработана методика возврата избыточной 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты (Схема 22).

Схема 22



Процедура включает в себя взаимодействие реакционной смеси, полученной в результате реакции кросс-сочетания, с полимером **16**. На следующей стадии полученный полимерный продукт **20**, содержащий иммобилизованную бороновую кислоту, был отфильтрован и гидролизован соляной кислотой. Возврат 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты составил 73% от ее избытка, использованного в ходе синтеза, а возврат исходного полимера **16** составил около 90%. При этом степень обогащения полимера тетраазаадамантановыми остатками снизилась незначительно (с 92% до 86%), что позволяет использовать его повторно.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют перспективность использования тримеров оксимов как реагентов для защиты бороновых кислот в реакции Сузуки и их выделения за счет иммобилизации на полимерных подложках.

ВЫВОДЫ

1. Предложена стратегия синтеза нового класса гетерокаркасных ат-комплексов бора – 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантов, а также их производных диамантановой структуры.
2. Впервые осуществлена реакция мультикомпонентной конденсации моно- и трис-оксимов с бороновыми кислотами. Изучены условия ее протекания (порядок смешения реагентов, влияние pH среды). Исследовано влияние различных заместителей, находящихся как в оксиме, так и в остатке бороновой кислоты, показана возможность использования в реакции лабильных гетероароматических бороновых кислот. С помощью квантово-химических методов рассчитаны возможные механизмы

ключевой стадии данной реакции – процесса циклотримеризации оксимов как в межмолекулярном, так и во внутримолекулярном вариантах.

3. Предложен метод синтеза цвиттер-ионных ат-комплексов бора диамантановой структуры путем трех-компонентной конденсации бороновых кислот с (трис- β -оксиминоалкил)аминами и органическими галоген-производными. Показано, что реакция носит общий характер и может быть использована для ковалентного связывания биомолекул с функциональными фрагментами, например, флуоресцентными метками.
4. Показан динамический характер В-О связи в полученных 3-бора-2,4,10-триокса-1,5,7-триазаадамантах. Найдены мягкие условия их гидролиза до исходных бороновых кислот, а также для динамического обмена боронатных остатков.
5. Разработана стратегия сборки триадных молекул нового типа путем конденсации бороновых кислот с трис(β -оксиминоалкил)аминами и триброммезитиленом. Получены аналоги известных «Ван-дер-Ваальсовых капсул» и органокатализаторов исходя из бороновых кислот, несущих соответствующие функциональные фрагменты. Также на основе полученных триадных молекул показана возможность генерирования динамических комбинаторных библиотек.
6. Исследованы пути использования конденсации циклотримеров оксимов с бороновыми кислотами для получения функционально-модифицированных полимеров на основе полистирола. Предложен новый полимерный реагент (**PS-CH₂ТААД**) для ковалентного связывания бороновых кислот, который может быть использован для их выделения из реакционных смесей.
7. Продемонстрировано, что конденсация дибороновых кислот с трис-оксимами и 1,3,5-триброммезитиленом может быть использована для создания биodeградируемых полимерных материалов, содержащих фрагменты В,О,N-диамантанов в качестве связующих звеньев.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Synthesis of B,O,N-Doped Adamantanes and Diamantanes by Condensation of Oximes with Boronic Acids / I. S. Golovanov, A. Yu. Sukhorukov, Y. V. Nelyubina, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky // *Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 80. – Issue 13. – P. 6728-6736. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00892
2. Exploiting Coupling of Boronic Acids with Triols for a pH-Dependent “Click-Declick” Chemistry / I. S. Golovanov, G. S. Mazeina, Y. V. Nelyubina, R. A. Novikov, A. S. Mazur, S.

- N. Britvin, V. A. Tartakovsky, S. L. Ioffe, A. Yu. Sukhorukov // *Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 83. – Issue 17. – P. 9756-9773. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01296
3. Синтез стабильных ат-комплексов гетероароматических бороновых кислот с 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантаном / И. С. Голованов, А. Ю. Сухоруков // *Изв. вузов. Химия и хим. Технология*. – 2019. – Т. 62. – № 4. – С. 60-67. DOI: 10.6060/ivkkt.20196204.5975i (Журнал из перечня ВАК).
 4. Тримеризация оксимов в синтезе новых гетерокаркасных систем / И. С. Голованов, А. Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // *Конференция-конкурс работ по химии элементоорганических соединений и полимеров*, Москва – 2015. – С. 16-17.
 5. Синтез и изучение свойств новых борных ат-комплексов адамантанового ряда / И. С. Голованов, А. Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // *I Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования*, Москва – 2016. – С. 32
 6. New B,O,N-containing Adamantanes: Synthesis and Application / A. Yu. Sukhorukov, I. S. Golovanov, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky // *EUROBORON 7*, Suzdal – 2016. – P. 38.
 7. New ate complexes with 1,3,5-trihydroxy-1,3,5-triazacyclohexane ligands / G. S. Mazeina, P. Yu. Ushakov, I. S. Golovanov, R. S. Malykhin, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe // *ChemTrends* 2018, Moscow – 2018. – P. 83.
 8. Изучение процесса циклотримеризации оксимов / И. С. Голованов, А. Ю. Сухоруков // *Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул. IX Всероссийская молодёжная школа-конференция*, Иваново – 2018. – С. 60.
 9. Novel heterocage complexes of boronic acids / I. S. Golovanov, A. Yu. Sukhorukov // *Mendeleev 2019. XI International conference on chemistry for young scientists*, Saint Petersburg – 2019. – С. 254.