

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Тульский государственный педагогический университет  
имени Л.Н. Толстого»

*На правах рукописи*

**ИВАНОВА**

**Евгения Владимировна**

**МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНИОННЫЕ  $\sigma$ -АДДУКТЫ  
ПРОИЗВОДНЫХ 3,5-ДИНИТРОПИРИДИНА В СИНТЕЗЕ  
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАСЫЩЕННЫХ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02.00.03 – *Органическая химия*

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук,  
профессор Атрощенко Ю. М.

Тула – 2014

**СОДЕРЖАНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. Литературный обзор. Методы синтеза и свойства нитропиридинов .....	10
1.1. Синтез нитропиридинов .....	12
1.1.1 Получение нитропиридинов из алифатических соединений .....	12
1.1.2 Нитрование пиридина и его гомологов.....	13
1.1.3. Нитрование amino- и гидроксипроизводных пиридина.....	15
1.1.4. Особенности нитрования пиридин-1-оксидов.....	22
1.1.5. Окисление аминопиридинов.....	24
1.1.6. Реакции элиминирования в синтезе нитропиридинов.....	25
1.2. Свойства нитропиридинов .....	26
1.2.1. Восстановление нитрогрупп .....	26
1.2.2. Реакции замещения нитрогрупп .....	28
1.2.3. Реакции замещения, активированные нитрогруппой.....	30
1.2.4. Реакции конденсации нитропиридинов.....	35
1.3. Применение нитропиридинов.....	36
ГЛАВА 2. Экспериментальное и теоретическое исследование физико-химических свойств гидридных $\sigma$ -аддуктов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина.....	39
2.1. Синтез и спектральные характеристики $\sigma$ -аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина .....	39
2.2. Оценка региоселективности нуклеофильного присоединения гидрида к субстрату .....	44
ГЛАВА 3. Реакция протонирования гидридных $\sigma$ -аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов.....	49
3.1. Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она .....	49
3.2. Квантовохимическое изучение реакции получения 3,5-динитропиперидин-2-она .....	54

3.3. Синтез 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, исходя из гидридных аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов .....	60
3.3.1. Синтез 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов .....	60
3.3.2. Синтез 3,5-динитро-6-( <i>o</i> -толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина..	69
ГЛАВА 4. Синтез новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина).....	78
4.1. Синтез 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов .....	79
4.2. Квантовохимическое изучение реакции получения 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она.....	94
4.3. Синтез 7-R-3-(гидроксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.....	102
4.4. Синтез 2-R-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов.....	108
ГЛАВА 5. Синтез производных 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0 <sup>4,9</sup> ]додекан-3,11-дионов.....	112
5.1. Получение бициклических анионных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с карбанионом ацетона.....	114
5.2. Квантово-химическое исследование получения бициклического анионного аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном.....	122
5.3. Синтез 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0 <sup>4,9</sup> ]додекан-3,11-дионов на основе бициклического $\sigma$ -аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном .....	125
ГЛАВА 6. Исследование биологической активности и цитотоксичности синтезированных соединений .....	139
6.1. Компьютерная оценка спектра биологической активности синтезированных соединений.....	139
6.1.1. Компьютерный прогноз биологической активности производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.....	139
6.1.2. Компьютерный прогноз биологической активности 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0 <sup>4,9</sup> ]додекан-3,11-дионов.....	144

6.1.3. Компьютерный прогноз биологической активности 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов.....	145
6.2. Изучение влияния 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на рост пшеницы озимой .....	147
6.3. Оценка цитотоксичности синтезированных соединений.....	151
ГЛАВА 7. Экспериментальная часть.....	154
7.1. Синтез исходных соединений и подготовка растворителей.....	154
7.1.1. Синтез и очистка 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1).....	154
7.1.2. Синтез и очистка 2-хлор-3,5-динитропиридина (4).....	154
7.1.3. Синтез и очистка 3,5-динитропиридин-2-амин (5а).....	155
7.1.4. Синтез и очистка N-бутил-3,5-динитропиридин-2-амин (5б)....	155
7.1.5. Синтез N-(R)-3,5-динитропиридин-2-аминов (5в-д).....	155
7.1.6. Синтез 3,5-динитро-2-(2-тиотолуоло)пиридина (5е).....	156
7.1.7. Синтез 2-метокси-3,5-динитропиридина (9).....	156
7.1.8. Подготовка реагентов и растворителей.....	157
7.2. Получение анионных гидридных $\sigma$ -аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов.....	157
7.2.1. Синтез гидридного $\sigma$ -аддукта на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина.....	157
7.2.2. Синтез гидридных $\sigma$ -аддуктов на основе N-(R)-3,5-динитропиридин-2-аминов и 3,5-динитро-2-(2-тиотолуоло)пиридина.....	158
7.3. Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она.....	158
7.4. Общая методика синтеза 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, исходя из гидридных аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов.....	159
7.5. Общая методика синтеза 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов на основе гидридного аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина.....	163
7.6. Общая методика синтеза 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.....	171

7.7. Общая методика синтеза 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7- диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов.....	173
7.8. Методика синтеза пиперидиниевой соли 9-ацинитро-4-нитро-2- азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона.....	175
7.9. Общая методика синтеза 6-R-4,8-динитро-2,6- диазатрицикло[6.4.0.0 <sup>4,9</sup> ]додекан-3,11-дионон.....	176
7.10. Исследование влияния 7-метил-1,5-динитро-3,7- диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на рост пшеницы озимой.....	182
7.11. Определение цитотоксичности соединений с помощью реагента CellTiter-Glo (Promega).....	184
7.12. Физико-химические методы исследований.....	185
ВЫВОДЫ.....	187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	189
ПРИЛОЖЕНИЕ	

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Азотсодержащие моно- и полициклические насыщенные структуры (пиперидин, биспидин и т.п.) входят в состав растительных алкалоидов и широко применяются в качестве лекарственных препаратов, обладающих анальгетическими, нейролептическими, антигистаминными, противораковыми и др. свойствами, а также пестицидов.

Поэтому разработка высокоэффективных методов синтеза соединений данного класса является актуальной задачей. Одним из перспективных, однако, мало изученных подходов к синтезу полифункциональных тетрагидропиридинов и биспидинов является восстановительная активация нитропиридинов под действием нуклеофильных агентов, протекающая через образование высокорекреационноспособных моно- и бициклических анионных  $\sigma$ -аддуктов.

**Целью работы** является изучение закономерностей формирования моно- и полициклических насыщенных азотсодержащих систем последовательным взаимодействием 3,5-динитропиридинов с нуклеофильными и электрофильными агентами.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Впервые проведено детальное экспериментальное и теоретическое исследование реакции селективного восстановления ароматического кольца 2-гидрокси-3,5-динитропиридина под действием тетрагидридобората натрия, предположены вероятные пути образования гидридных  $\sigma$ -аддуктов, установлено их строение. Показано, что в результате C-протонирования гидридного аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина образуется эквимольная смесь двух 3,5-динитропиперидин-2-онов, отличающихся ориентацией нитрогруппы при атоме углерода C<sup>5</sup> относительно плоскости пиперидинового цикла, а реакция протонирования гидридных  $\sigma$ -аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов с образованием 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов протекает стереоселективно с образованием единственного изомера. Данная реакция позволяет осуществить в мягких

условиях переход от активированной нитрогруппами пиридиновой системы к производным пиперидина и тетрагидропиперидина, содержащих перспективные с точки зрения дальнейшей функционализации нитро-, карбонильные и аминогруппы.

Предложена и реализована оригинальная методика синтеза в мягких условиях (5-10 °С, 30 мин.) ряда 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов и 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов реакцией Манниха гидридных аддуктов 2-R-3,5-динитропиперидинов с формальдегидом и первичными аминами. Выявлено, что при повышении температуры реакции аминометилирования до 25–30°C образуются 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-оны, являющиеся продуктами не только амино-, но и оксиметилирования по атому азота пиридинового цикла.

Изучено химическое поведение 2-гидрокси-3,5-динитропиперидина при взаимодействии с карбанионом ацетона в условиях реакции Яновского, установлено строение образующегося при этом анионного бициклического комплекса. Данный аддукт, несмотря на высокую лабильность, был впервые введен в реакцию конденсации по Манниху с формальдегидом и первичными аминами, в результате чего синтезирован ряд 6-R-4,8-динитро-2,6-диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон.

Комплексно методами молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D), рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии изучено строение впервые синтезированных соединений.

В результате компьютерного прогноза предсказан спектр потенциальной биологической активности синтезированных соединений, исследована цитотоксичность некоторых из полученных веществ на клетках человека.

### Положения, выносимые на защиту:

- общие закономерности образования анионных аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов с *N*- и *C*-нуклеофилами, их взаимодействие с электрофильными агентами;
- методы синтеза широкого ряда 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов и 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон, представляющих интерес в прикладном аспекте.
- анализ особенностей строения синтезированных соединений методами УФ, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов, а также рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии;
- факторы, влияющие на регио- и стереоселективность исследуемых процессов.

**Апробация работы.** Результаты работы были доложены на XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2011), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научное творчество XXI века» (Красноярск, 2011), V Региональной научно-практической конференции аспирантов, соискателей и молодых учёных «Исследовательский потенциал молодых учёных: взгляд в будущее» (Тула, 2011), Всероссийских конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011, 2012), Научно-технических конференциях молодых ученых, аспирантов, студентов (Новомосковск, 2011, 2012), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012), Научно-практической конференции РХТУ им. Д.И. Менделеева «Новые химико-фармацевтические технологии» (Москва, 2012), XIV Международной научно-технической



конференции «Научно-технологические химические технологии-2012» (Тула, 2012), Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы химии и биологии» (Пушино, 2012), 17-ой Международной Пушинской школьно-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2013), I Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием «Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива» (Казань, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 20 работ: 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 16 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

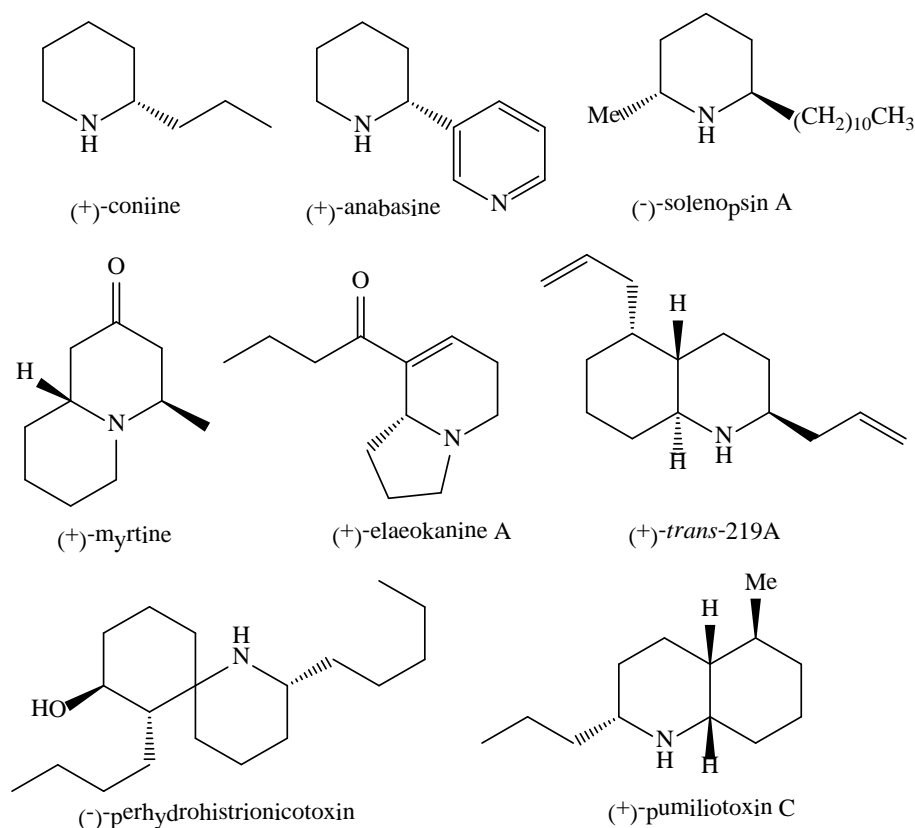
**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 214 страницах и состоит из введения, 7 глав, выводов, списка литературы и приложения, 27 таблиц, 65 схем, 60 рисунков. В первой главе (литературный обзор) рассмотрены наиболее характерные методы синтеза, химические свойства и применение нитропиридинов. В последующих главах изложены результаты экспериментальных исследований, выполненных автором, и их обсуждение. Список литературы насчитывает 262 наименования.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого по теме «Разработка новых методов направленного синтеза полифункциональных N,O-гетероциклов на основе ароматических нитросоединений».

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА НИТРОПИРИДИНОВ

Пиридины - одни из самых распространенных гетероциклов, производные которых широко применяются в фармацевтике, агрохимии, а также в производстве новых материалов [1]. Пиридиновое и пиперидиновое кольца являются очень распространенными структурными элементами и находятся в многочисленных природных биологически активных веществах (рис.1.1). Так, пиридин- и пиперидин-содержащие алкалоиды представляют собой обширный класс природных соединений с уникальной структурой и широким спектром биологических свойств [2-4]. Многие из этих алкалоидов обладают активностью, связанной с лечением рака, неврологических расстройств и других заболеваний, и продолжают быть ценными объектами исследований, стимулирующими открытие новых лекарств [5-9].

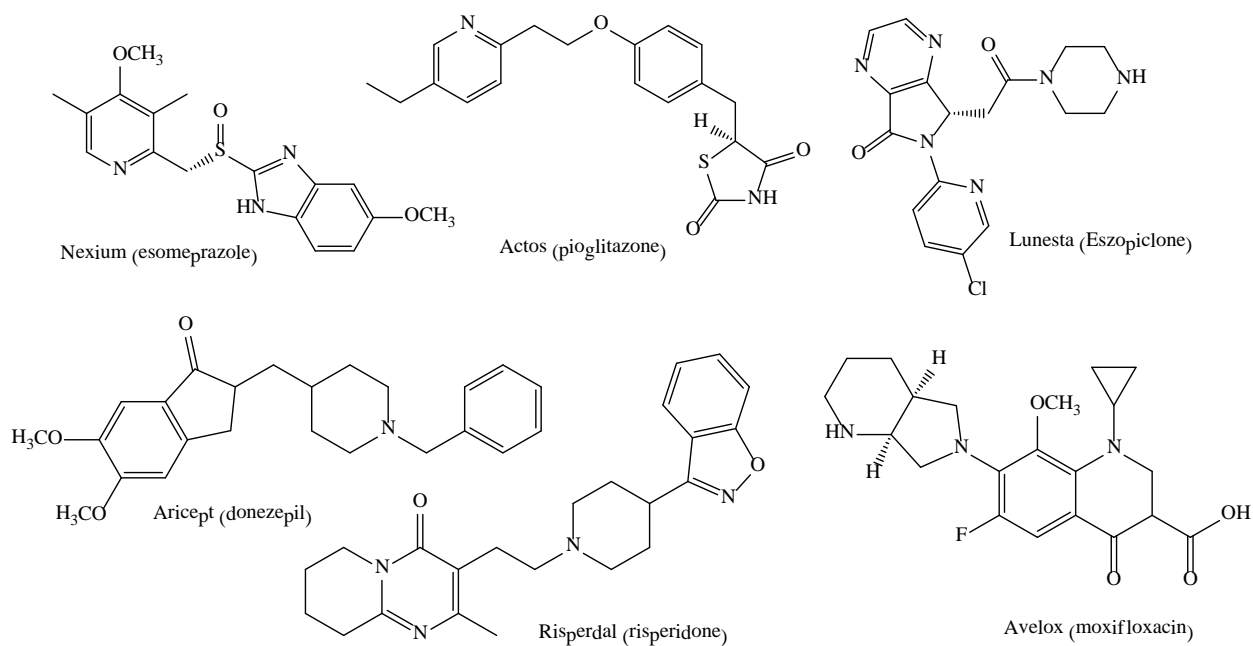


**Рис.1.1.** Пиперидин-содержащие природные вещества.

Также пиридины являются удобными прекурсорами в синтезе оптически активных дигидро- и тетрагидропиридинов, а также пиперидинов, которые, в свою очередь, представляют интерес в качестве промежуточных

соединений в синтезе алкалоидов [10, 11], NADH-моделей [12, 13] и важных биологически активных веществ [14-18]. Аналогично пиридинам, дигидропиридины и тетрагидропиридины являются важными билдинг-блоками в синтезе пиперидинов путем восстановления или нуклеофильного присоединения [19-21].

Многочисленные производные пиридинов выступают в качестве лекарств (рис 1.2), гербицидов и фунгицидов [22, 23]. Некоторые препараты, лидирующие в мировых продажах, такие как эзомепразол, пиоглитазон и эзопиклон, представляют собой лишь малую часть огромного разнообразия лекарственных средств, в структуре которых содержатся производные пиридина [24]. Значительное количество вновь утвержденных за последние годы лекарств являются природными соединениями пиридина или его синтетическими производными [25].



**Рис. 1.2.** Пиридин и пиперидин-содержащие лекарственные препараты

Высокоэффективные методы синтеза пиридинов и энантиомеров пиперидинов будут продолжать пользоваться высоким спросом. Стереоселективное получение функциональных производных пиперидинов с несколькими заместителями в определенных положениях все еще остается

существенной синтетической проблемой и, в связи с высокой значимостью этих структур, является актуальной задачей [15, 26].

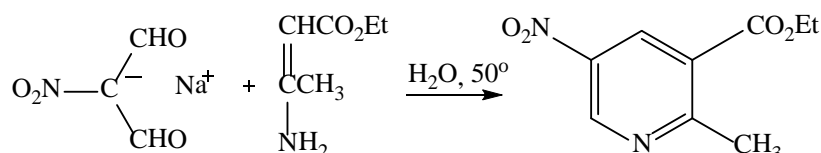
В настоящее время накоплен достаточно обширный фактический материал, посвященный химии производных пиридина, однако, нитропроизводные пиридина описаны гораздо менее подробно. В литературе встречаются публикации, охватывающие химию нитропиридинов, но они носят разрозненный характер. Таким образом, данный обзор обобщает и систематизирует результаты экспериментальных исследований нитропроизводных пиридина, начиная с первой половины XX в. и до настоящего времени.

## 1.1. Синтез нитропиридинов

### 1.1.1. Получение нитропиридинов из алифатических соединений

Первые работы, направленные на разработку методов получения производных нитропиридина из алифатических соединений были проведены в середине XX века [27]. Одной из первых реакций, предложенной Фанта П.Е., была конденсация натрийнитромалонового альдегида с этиловым эфиром  $\beta$ -аминокротоновой кислоты, которая протекает при обычных условиях и сопровождается образованием этил-2-метил-5-нитроникотината (схема 1.1). Каталитическое восстановление продукта конденсации приводит к амино- и гидроксиламино- производным. Цианоамидные соединения также взаимодействуют с нитроальдегидом [28].

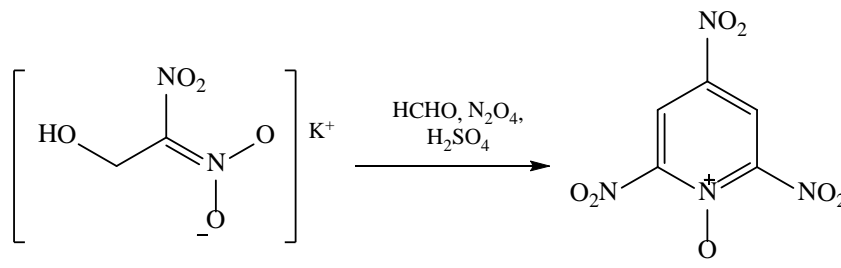
Схема 1.1



Гандерман и Алес [29] изучили ступенчатую реакцию 2,2-динитроэтилата калия с формальдегидом, оксидом азота (IV) и разбавленной серной кислотой. Анализируя спектральные данные, они пришли к выводу,

что продуктом реакции является 2,4,6-тринитропиридин-1-оксид (схема 1.2). Аналогично протекает реакция и при использовании нитроацетонитрила калия, при этом образуется 2,4,6-трицианопиридин-1-оксид.

Схема 1.2



### 1.1.2. Нитрование пиридина и его гомологов

Незамещенные пиридины устойчивы к нитрованию, которое осуществляется только в жестких условиях. Это объясняется образованием положительных ионов пиридиния в нитрующей смеси, что приводит к значительному снижению электронной плотности по всему кольцу, особенно в положениях 2 и 4.

Первым прямое нитрование пиридина осуществил Фридель [27, 30] в 1912 году. Он получил 3-нитропиридин с выходом 15 % под действием нитрата калия и дымящей серной кислоты при температуре 330°C. Кирпал и Рейтер [31] повторили нитрование, предложенное Фриделем, однако не смогли получить целевой продукт с выходом более, чем 1 %. Интересно отметить, что в ходе исследований им удалось выявить каталитическое влияние железа на этот процесс.

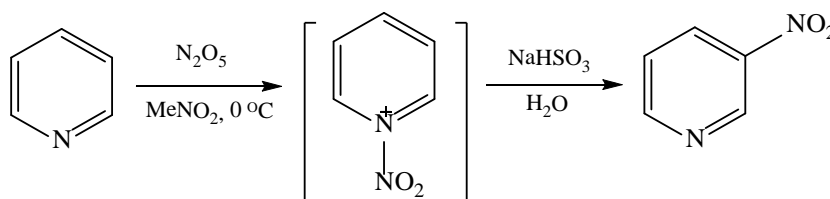
Ден Хертог и Оверхофф [32] не смогли повторить результаты последних исследований. Они пытались повторить нитрование при тех же условиях, но получили смесь, состоящую из 2- и 3-нитропиридинов, при этом доля 2-изомера увеличивалась при более высоких температурах.

Использование диоксида азота и хлорида алюминия в процессе нитрования, как известно, приводит к образованию соединений диоксида азота и пиридина [33]. При обработке пиридина диоксидами азота и углерода 3-нитропиридин образуется уже при температуре 115-120°C [34], что

указывает на более активное протекание данного процесса. Отмечено, что опасность взрыва наступает при более высоких температурах (300-330°C), либо при взаимодействии с жидким диоксидом азота при комнатной температуре.

Позже Бакк с сотрудниками успешно осуществили нитрование пиридина [35-38]. Наиболее эффективный метод получения 3-нитропиридина с выходом 77 % описан им в работе [38] (схема 1.3).

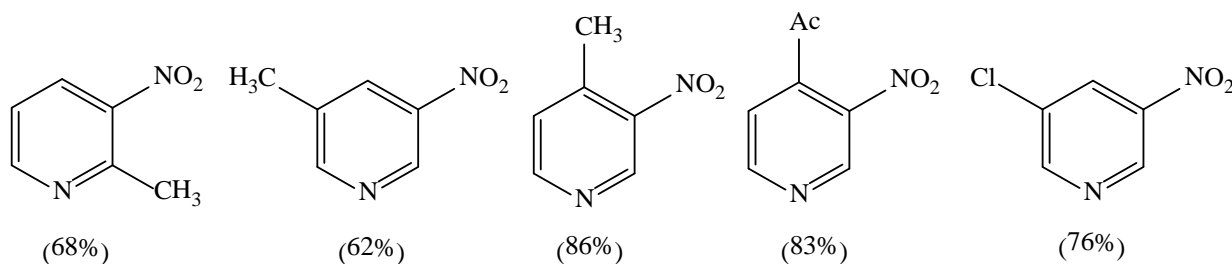
Схема 1.3



Сузуки с сотрудниками также исследовали нитрование пиридина в описанных выше условиях [39]. Однако добиться повышения выхода 3-нитропиридина в исследуемой реакции удалось только группе исследователей во главе с Катрицким, которые предложили использовать в качестве нитрующей смеси азотную кислоту и трифторуксусный ангидрид. Данный метод позволил получить 3-нитропиридин с выходом 83% [40].

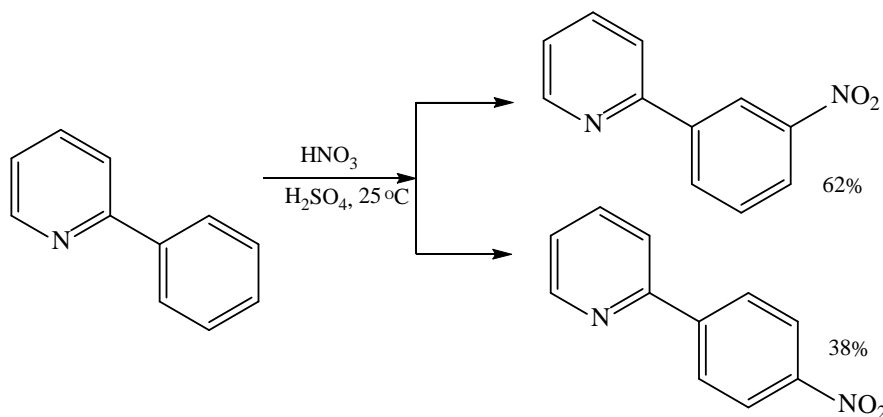
Нитрование алкилпиридинов протекает легче по сравнению с незамещенным пиридином за счет положительного индукционного эффекта алкильных групп. Исходя изданных работ [41, 42] следует, что 2-пиколин нитруется с трудом и низким выходом, в то время как 2,6-лутидин начинает реагировать ниже  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , а 2,4,6-коллидин нитруется еще легче. Катрицким с сотрудниками были получены с достаточно высокими выходами разнообразные метил-, ацил- и хлорпроизводные 3-нитропиридина при использовании  $HNO_3$ /трифторуксусный ангидрид (TFAA) [40] (схема 1.4).

Схема 1.4



Нитрование 2- и 4-фенилпиридинов происходит исключительно в бензольное кольцо [43]. Так, при нитровании 2-фенилпиридина азотной кислотой в среде серной кислоты при 25°C образуется два изомерных нитропродукта [44] (схема 1.5).

Схема 1.5

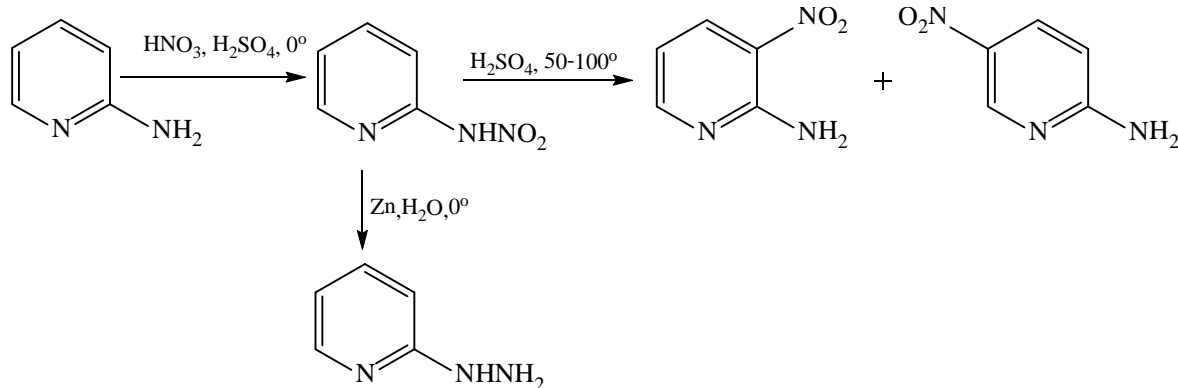


### 1.1.3. Нитрование amino- и гидроксипроизводных пиридина

Аминопиридины очень легко взаимодействуют с нитрующими агентами. Продукты, полученные в результате этих реакций, являются наиболее ценными соединениями для синтеза большого количества разнообразных производных.

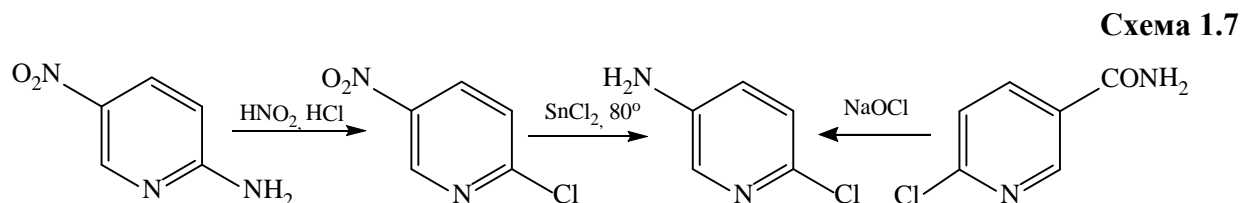
Нитрование 2-аминопиридина при низких температурах с легкостью приводит к образованию 2-нитроаминопиридина, при обработке которого концентрированной серной кислотой при температуре  $50-100^\circ\text{C}$  образуется смесь, состоящая из 2-амино-3-нитро- и 2-амино-5-нитропиридинов, последний из которых является преобладающим (схема 1.6) [45-49].

Схема 1.6

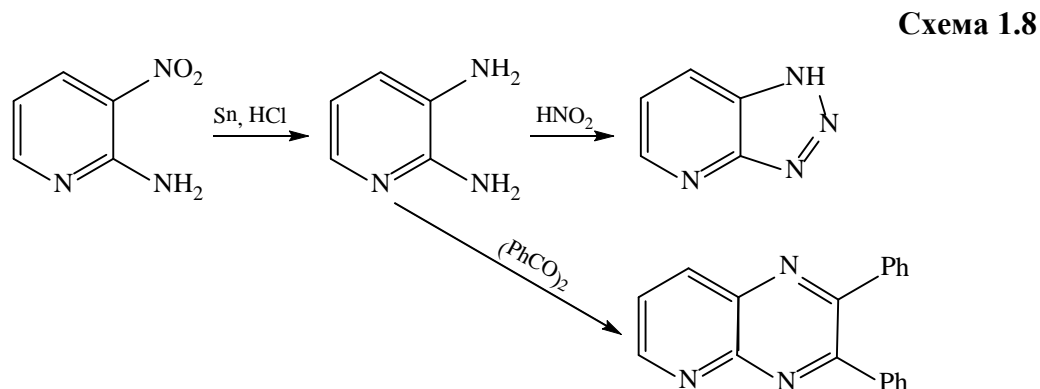


В работе [50] показано, что данная перегруппировка протекает только под действием  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Нитрование при высоких температурах приводит напрямую к изомерам аминонитропиридина.

Чичибабин и Разоренов [47] получили нитроаминопиридин с последующим восстановлением его до 2-гидразиноперидина (схема 1.6). Кроме того, ими было установлено строение изомерных нитро-2-аминопиридинов химическим способом, заключающимся в следующем: 2-амино-5-нитропиридин был преобразован в 5-амино-2-хлорпиридин, который в свою очередь был получен встречным синтезом из известного 6-хлорникотинамида (схема 1.7).



Другой изомер был восстановлен до диамина, проявляющего характерные для *o*-диаминов свойства, в частности, при взаимодействии с азотистой кислотой и другими реагентами (схема 1.8) [51].



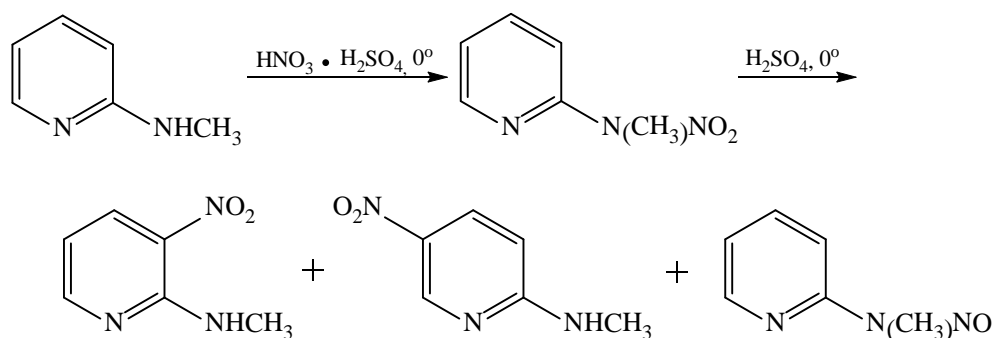
При нитровании диаминопиридинов образуются нитроаминопиридины, которые подвергаются изомеризации с образованием 2-амино-3,5-динитропиридина [47, 52, 53].

2-(*N*-метиламино)пиридин проходит аналогичную серию преобразований, однако в процессе изомеризации наблюдается также и



частичное восстановление до 2-(N-нитрозо-N-метиламино)пиридина (схема 1.9).

Схема 1.9



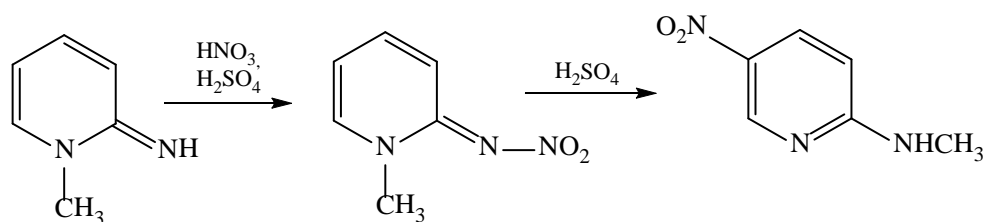
Нитрование N-метиламинонитропиридинов происходит через образование N-метилнитроаминонитросоединений, которые, в свою очередь, перегруппировываются с образованием N-метиламинодинитропиридина [53]. Нитрование N-алкиламинопиридинов в ряде случаев может осуществляться и без образования промежуточного N-алкилнитроаминориридина. Так, Чичибабин [54, 55] получил смесь 5- и 3-нитро-2-(N,N-диметиламино)пиридинов из 2-(N,N-диметиламино)пиридина. Очевидным является, что данная реакция протекает без образования промежуточного нитроамин. Последующее нитрование указанных выше изомеров также приводит к динитро-(N,N-диметиламино)пиридинам.

1,2-дигидро-2-имино-1-метилпиридин в мягких нитрующих условиях дает нитроимин. Первоначально, продуктом изомеризации считался 5-нитро-1,2-дигидро-2-имино-1-метилпиридин. Однако последующие исследования показали, что на заключительной стадии реакции происходит внутримолекулярная перегруппировка метильной группы, сопровождающаяся образованием 2-(N-метиламино)-5-нитропиридина (схема 1.10) [53, 56].

При нитровании 6-амино-5-этил-2-пиколина образуется смесь нитроамин и 3-нитросоединения [57], при этом, интересно отметить, что нитроамин не подвергается изомеризации. Аналогично 3-аминопиридин

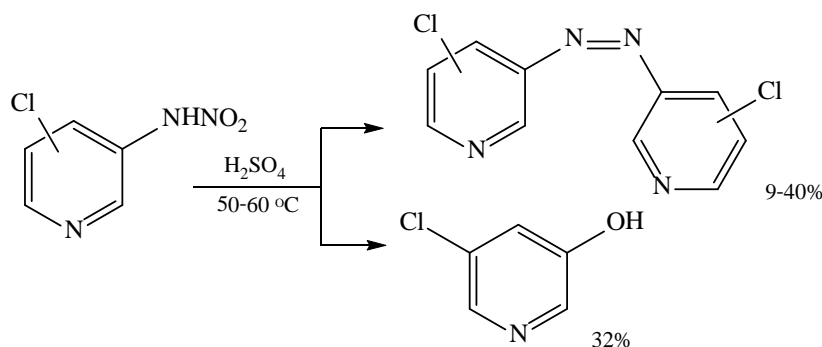
образует нитроамин, который также не изомеризуется, однако подвергается гидролизу с образованием 3-гидроксипиридина при обычных условиях [58].

Схема 1.10



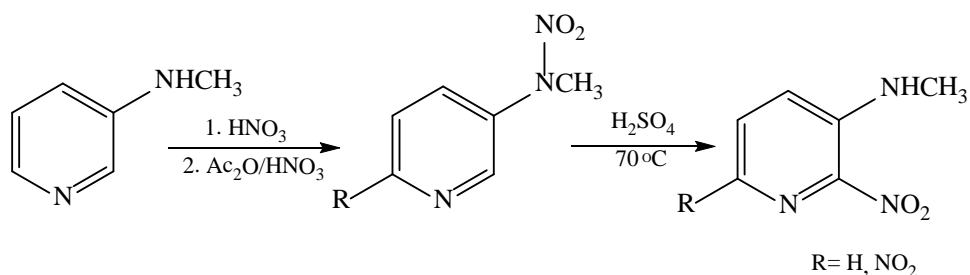
В результате попыток по перегруппировке 2- и 4-хлор-3-нитроаминопиридинов получены симметричные азопиридины, а в случае 5-изомера - образуется 5-хлор-3-оксипиридин [59] (схема 1.11).

Схема 1.11



При осуществлении низкотемпературного нитрования 3-(N-метиламино)пиридина образуется нитроамин, превращающийся в ходе перегруппировки в 3-(N-метиламино)-2-нитропиридин (схема 1.12). 4-Амино-3-нитропиридин получают перегруппировкой 4-нитроаминопиридина при обработке серной кислотой. При соответствующих условиях нитрования может быть получен 4-нитроамино-3-нитропиридин. Кроме того при изомеризации последнего может быть получен 4-амино-3,5-динитропиридин в более жестких условиях [60, 61].

Схема 1.12

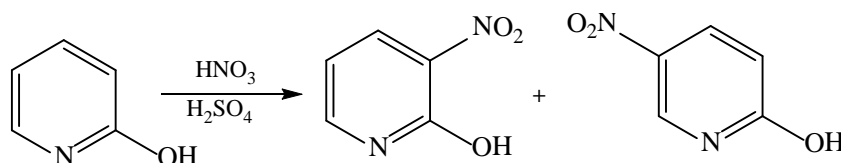


В реакции нитрования 2,2'-дипиридиламина при температуре 20°C получают смесь моно- и полинитросоединений. Основным продуктом реакции при 0°C является 5-нитро-2,2'-дипиридиламин, в тоже время при 100°C с хорошим выходом образуются 3,3'- и 5,5'-динитро-2,2'-дипиридиламины [62]. При обработке серной кислотой нитрата 4,4'-дипиридиламина он переходит в 3-нитро-4,4'-дипиридиламин, а нитрование свободного амина с дымящей азотной и серной кислотами приводит к 3,3'-динитро-4,4'-дипиридиламину [63].

В работе [64] приводятся данные об образовании тетранитропроизводного, полученного при обработке 2,2'-диамино-5,5'-бипиридина холодной нитрующей смесью. К сожалению, сведения по исследованию структуры синтезированного соединения в работе отсутствуют.

При наличии в молекуле пиридина гидрокси-группы, обладающей положительным мезомерным эффектом, процесс нитрования значительно облегчается. Так, нитрование 2-гидроксипиридина происходит легко с образованием смеси 3- и 5-нитро-2-гидроксипиридинов [65] (схема 1.13).

Схема 1.13



При действии избытка нитрующей смеси на 2-гидроксипиридин Чичибабин и Шапиро получили вещество с температурой плавления 286°C, которое было описано как 3,5-динитро-2-пиридинол. Дальнейшие исследования данного процесса, проведенные Берри, Невболдом и Спрингом [66] показали, что в данной реакции может быть получена смесь 2-гидрокси-3-нитропиридина и 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в виде натриевой соли. Однако Такахаша и Ямамото [67] удалось воспроизвести эксперимент, проведенный Чичибабиным и Шапиро, и получить вещество с температурой

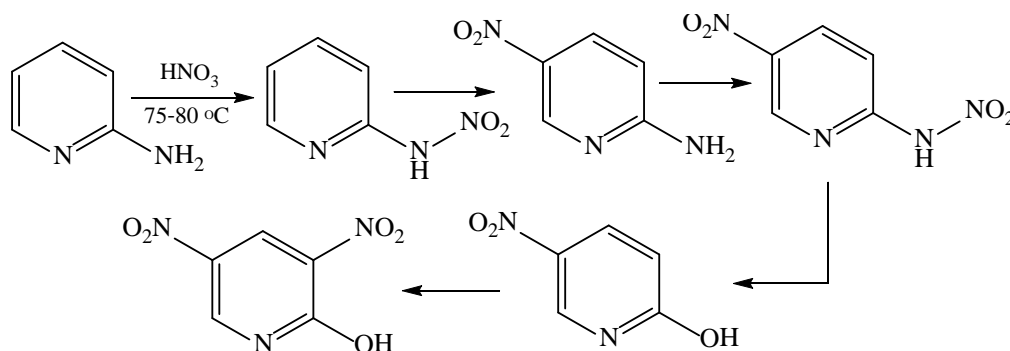
плавления 289°C. При дальнейшем нитровании смеси 2-гидрокси-3-нитропиридина и 2-гидрокси-3,5-динитропиридина образуется динитросоединение с температурой плавления 175°C. Плэжек [68] для подтверждения данных работы Берри, Невболда и Спринга получил динитро-2-пиридиол с температурой плавления 176°C и превратил его в известный 3,5-диаминопиридин.

В качестве препаративного метода получения 2-гидрокси-3,5-динитропиридина Башкиром Э. А. предложена реакция нитрования 2-гидроксипиридина дымящей азотной кислотой в 27%-ом олеуме при 80-85 °С, при этом выход продукта составил 83% [69].

Позже Фаляхов И.Ф. с сотрудниками разработал способ получения 2-гидрокси-3,5-динитропиридина из доступного 2-аминопиридина. Реакция протекает под действием концентрированной азотной кислоты при 75-85 °С, в течение 3-х часов с выходом около 80% (схема 1.14) [70].

3-Гидроксипиридин, в отличие от 2-гидроксиизомера, очень чувствителен к нитрующим агентам, а при температуре выше 50°C пиридиновое кольцо разрушается. Из 3-гидроксипиридина был получен моонитропродукт (3-гидрокси-2-нитропиридин) с выходом 50% при контролируемых условиях [71-73].

Схема 1.14

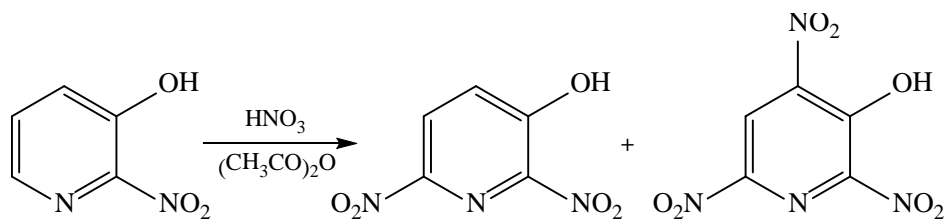


В свою очередь 3-гидрокси-2-нитропиридин при взаимодействии с дымящей азотной кислотой и уксусным ангидридом дает 3-гидрокси-2,6-динитропиридин с невысоким выходом. В этой реакции в качестве побочного

продукта образуется 2,4,6-тринитро-3-пиридинол [74]. Ведель и Мурманн [75] при нитровании 3-ацетоксипиридина получили 2-нитропиридинол-3, представляющий собой продукт гидролиза.

Позже Фаляхов И. Ф. с сотрудниками также получили 3-гидрокси-2-нитропиридин нитрованием 3-гидроксипиридина, при этом было установлено, что реакция протекает легче, чем с 2-гидроксипроизводным [76]. При обработке полученного моонитропроизводного концентрированной азотной кислотой в уксусном ангидриде при температуре 30-50 °С образуется смесь 3-гидрокси-2,6-ди- и 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридина (схема 1.15). Было показано, что соотношение продуктов зависит от условий проведения реакции. Так, выход 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридина в зависимости от условий синтеза может составлять от 40 до 70% [76].

Схема 1.15

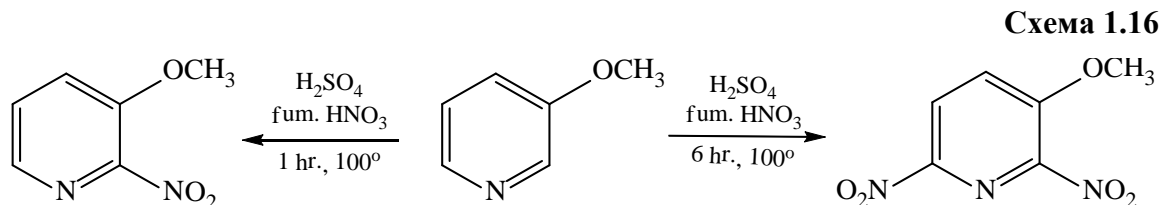


Нитрование 4-гидроксипиридина приводит к 4-гидрокси-3-нитропиридину и 4-гидрокси-3,5-динитропиридину [77, 78]. Аналогичное 3-нитрование происходит с 2,4- и 2,6-пиридиндиолами [78-84].

2-Метоксипиридин был преобразован в 5-нитросоединение при температуре 100°С с довольно высоким выходом [85]. Изомерный же 1-метил-2-(1*H*)-пиридон не приводит к 1-метил-5-нитро-2(1*H*)-пиридону, из чего следует, что в ходе этого процесса не происходит миграции метильной группы, как в случае с пиридониминном.

3-Алкоксипиридины нитруются до моонитропроизводных при комнатной температуре. Кенигс [86] при нитровании 3-этоксипиридина получил 3-этокси-6-нитропиридин. Однако ДенХертог вскоре [87] доказал,

что это вещество не 3-этоксипиридин, а 3-этоксипиридин-2-нитропиридин. Бернштейну [88] при нитровании 3-метоксипиридина в зависимости от продолжительности проведения синтеза удалось получить 3-метокси-2-нитропиридин и 3-метокси-2,6-динитропиридин (схема 1.16).



При нитровании 2,3'-дипиридилового эфира образуется исключительно 5-нитросоединение [89]. Нитрование 3,5-диалкоксипиридина протекает легко, сопровождается образованием преимущественно динитропроизводных с достаточно высоким выходом. Так, Кенигс [86] при нитровании 3,5-диэтоксипиридина в мягких условиях получил 3,5-диэтоксипиридин-2,6-динитропиридин с выходом 60%. Интересно отметить, что Ден Хертогу [90] удалось в аналогичных условиях выделить мононитросоединение.

Среди галогенпиридинов только 3-изомеры подвергаются нитрованию с образованием 3-галоген-5-нитропиридинов [91]. Де Селмс повторил нитрование 2-метил- и 2-хлор-3-пиридинола. При этом ввод нитрогруппы был осуществлен в 4- и 6- положения. Было подтверждено, что при электрофильном нитровании 3-гидроксипиридина, получается 2-нитро-3-пиридинол и 2,6-динитро-3-пиридинол [92]. Это, пожалуй, единичный пример образования 4-нитроизомера, за исключением нитрования пиридин-1-оксидов.

#### 1.1.4. Особенности нитрования пиридин-1-оксидов

Работы Очаи в Японии и Ден Хертога в Европе показали интересное поведение пиридин-1-оксида в реакции нитрования. В отличие от пиридина, оксиды легко замещаются и с хорошим выходом преобразуются в 4-нитропиридин-1-оксид. Хотя замещение происходит преимущественно в

положение 4, 2-нитропродукт при этом также образуется с одновременным дезоксигенированием [93]. Реакция легко протекает также и гомологами пиридин-оксида, но не идет в том случае, если в четырех положениях находятся метильные заместители. Нитрование 4-оксипиридин-1-оксида сопровождается образованием 3-нитро- и 3,5-динитропроизводных [94, 95].

Интересные результаты были получены в работе [96], авторы которой показали, что при нитровании 2-(N,N-диметиламино)пиридин-1-оксида в мягких условиях образуется только 2-(N,N-диметиламино)-5-нитропиридин-1-оксид, даже следовых количеств 4-нитроизомера в реакционной смеси обнаружено не было.

3,5-Диэтоксипиридин-1-оксид легко вступает в реакции замещения и при нитровании в мягких условиях дает соответствующее 2-нитропроизводное. При более жестких условиях продукт реакции представляет собой 3,5-диэтокси-2,6-динитропиридин. Нитрование в положение 4 осуществляется только лишь при наличии одного алкоксизаместителя [97, 98].

Процесс дезоксигенирования легко осуществляется под действием различных агентов, например, таких как трихлорид фосфора, трихлорид серы, тионилхлорид и ацетилхлорид. Так, при получении 4-нитропиридина процесс нитрования осуществлялся в присутствии треххлористого фосфора в хлороформе. При этом в качестве побочных продуктов были обнаружены 4-хлорпиридин и 1-(4-пиридил)-4(1H)-пиридон [99].

Кронке и Шеферг [100] использовали для дезоксигенирования 4-нитропиридин-1-оксида нитрозилсерную кислоту, при этом выход 4-нитропиридина составил 90%, в то время как при использовании традиционного агента –  $\text{PCl}_3 / \text{CHCl}_3$  выход не превышает 70%.

Кроме того Кронке и Шеферг наблюдали и одновременный процесс нитрования и дезоксигенирования. Так, при обработке пиридин-1-оксида концентрированной серной кислотой и дымящей азотной кислотой при температуре от  $130^\circ$  до  $165^\circ\text{C}$  образуется 4-нитропиридин с 71%-ным

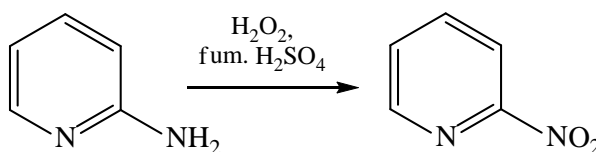
выходом. Дополнительной иллюстрацией возможности одновременного протекания процессов нитрования и дезоксигенирования является получение 4-нитро-3-пиколина с выходом 81% из 3-пиколин-1-оксида, 3-бром-4-нитропиридина с выходом 75% из 3-бромпиридин-1-оксида при обработке последнего оксидом азота и серной кислотой при температуре от 150° до 200°С.

Однако Талик Т. и Талик З. показали, что N-оксидная функция сохраняется при проведении нитрования в более мягких условиях. Так, ими были получены 3-хлор-4-нитропиридин-1-оксид (84.5%) и 3-иод-4-нитропиридин-1-оксид (56.4%) при проведении нитрования под действием нитрующей смеси на кипящей водяной бане [101].

#### 1.1.5. Окисление аминопиридинов

Нитропиридины могут быть получены с хорошим выходом окислением аминопиридинов. Так, авторами работ [102, 81] 2-нитропиридин и его гомологи были получены при обработке аминосоединения пероксидом водорода и серной кислотой, а также другими подобными окислителями (схема 1.17).

Схема 1.17



Вон Шик, Бинц и Шульц в работе [103] показали возможность получения 3-нитропиридина из аминосоединения. Вили и Хартман [81] этим же способом получили только 3,3'-азоксидипиридин. Окисление 3-пиридиндиазониумсульфата дает 3-нитросоединение с очень низким выходом [103].

Путем окисления 4-аминопиридина был получен 4-нитропиридин с высоким выходом [104], но более легко его можно получить из 4-



нитропиридин-1-оксида. 4-Аминопиколин был окислен до 4-нитропиколина [105, 106].

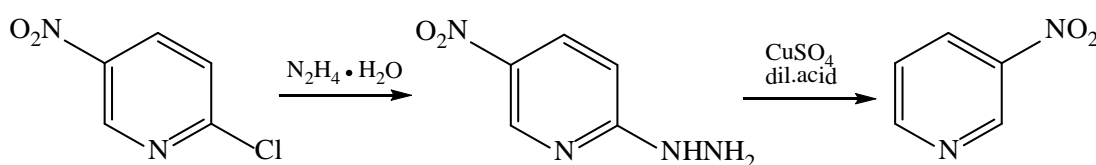
В работах [107, 108] описан синтез 4-нитротетрафторпиридина путем окисления соответствующих аминокислот надсерной кислотой. 4-нитротетрафторпиридин представляет собой жидкость с температурой кипения (от 152 до 154°), которая заметно ниже, чем у 2-нитропиридина (256°) и 3-нитропиридина (216°).

При окислении перокситрифторацетиловой кислотой 2-аминопиридина и 2-амино-5-бромпиридина с низким выходом образуется 2-нитропиридин-1-оксид и 5-бром-2-нитропиридин-1-оксид [109].

#### 1.1.6. Реакции элиминирования в синтезе нитропиридинов

В данном разделе литературного обзора приведены результаты нескольких работ, в которых нитропиридины были получены путем удаления различных заместителей из структуры производных нитропиридинов. Так, 3-нитропиридин был получен дезаминированием 2-гидразино-5-нитропиридина, исходным соединением для получения которого был использован 2-хлор-5-нитропиридин (схема 1.18) [110, 111].

Схема 1.18

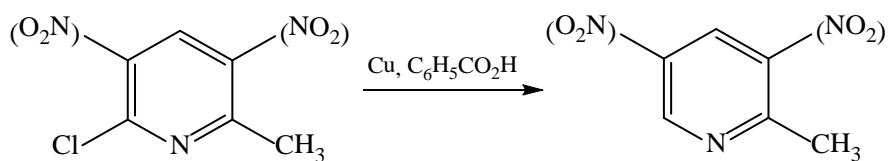


Аналогичная обработка 2-гидразино-3,5-динитропиридина дает 3,5-динитропиридин [68].

Баумгартен, Су и Кригер [112] при получении ряда нитропиколинов с помощью различных методов провели удаление галогена и гидразиногруппы.

Метод Смита (схема 1.19), суть которого в замещении галоида водородом в присутствии медно-бензойных кислот при температуре 160-180°С дал нитропиридины с выходом в диапазоне 27-80% [112, 113].

Схема 1.19



Метод Блатта-Тристама, связанный с обработкой исходного соединения йодидом натрия и муравьиной кислотой при 100°C, не оказался эффективным. Успешным было получение 5-нитро-2-пиколина из 6-хлор-2-пиколина с выходом 25% [112].

Алкил-5-пиридинмалоновый эфир был преобразован в 2-алкил-5-нитропиридин путем его обработки серной кислотой при температуре 110°C [114].

## 1.2. Свойства нитропиридинов

Нитропиридины, как правило, кристаллические твердые вещества, от бесцветного до светло-желтого цвета. Они имеют низкую температуру плавления и подвергаются вакуумной перегонке с водяным паром. Известны их различные соли и кислоты, исключением является 3,5-динитропиридин, который проявляет слабоосновные свойства и образует легко гидролизующиеся соли [68]. Структура и состав нитропиридинов обеспечивают наличие специфических свойств, связанных с трансформацией нитрогруппы, ее влиянием на подвижность заместителей, находящихся в пиридиновом кольце, на активность гетероцикла в различных типах реакций.

### 1.2.1. Восстановление нитрогрупп

Как и нитробензол, нитропиридины и продукты их замещения легко восстанавливаются до аминов с помощью химических или каталитических методов. В процессе восстановления могут образовываться нитрозопиридины, гидросиламинопиридины, азоксипиридины, азопиридины и/или гидразопиридины в зависимости от природы восстанавливающего агента [115].

Так, например, 3,5-диаминопиридин можно получить каталитическим восстановлением 2-хлор-3,5-динитропиридина при комнатной температуре в присутствии 10% Pd/C. Авторами работы установлено, что в ходе гидрирования осуществляется и дегалогенирование, что приводит к образованию конечного диамина в виде солянокислой соли (схема 1.20) [116].

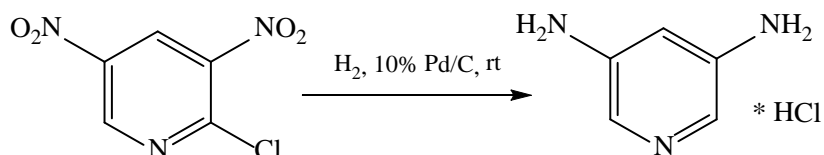


Схема 1.20

В работе [117] показано, что 3,4-диаминопиридин аналогичным образом может быть получен при каталитическом гидрировании 3-нитро-4-аминопиридина (схема 1.21).

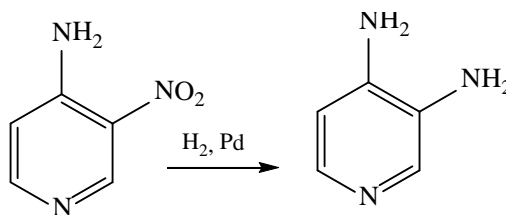


Схема 1.21

Восстановление нитропиридинов может быть осуществлено и химическим методом. Так, в работе [117] для получения 5-бром-2,3-диаминопиридина из 5-бром-3-нитро-2-аминопиридина была использована система железо в соляной кислоте (схема 1.22).

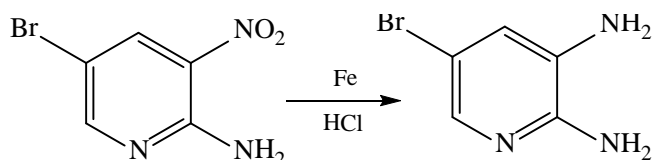
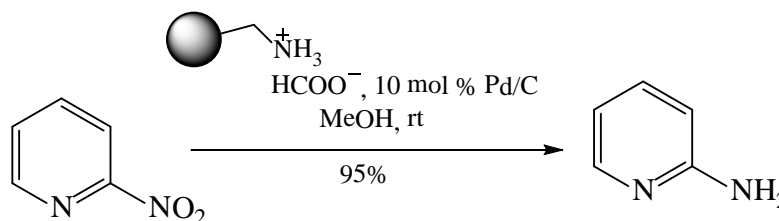


Схема 1.22

Авторы работы [118] показали, что 3-нитропиридины прекрасно восстанавливаются смесью  $ZrCl_4$  и  $NaBH_4$  с эквивалентным соотношением 1:4 в ТГФ. Кроме того 3-нитропиридины могут быть переведены в аминопроизводные при использовании гидросульфита натрия в ТГФ / $H_2O$  при комнатной температуре [119]. 2-Нитропиридин может быть восстановлен

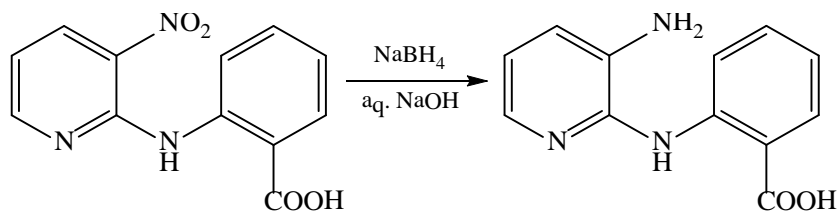
до амина с близким к количественному выходу путем гидрирования в присутствии 10% Pd/C и формиата полимерного носителя, полученного из аминотилполистирольной смолы и формиата аммония [120] (схема 1.23). Смолу легко отделить фильтрацией и можно использовать до 10 раз.

Схема 1.23



Под действием тетрагидридобората натрия в кипящем этаноле 2- и 4-нитропиридины дают гидразо- и азасоединения, соответственно. Интересно отметить, что нитробензол не вступает в аналогичную реакцию при этих условиях. Химическое поведение замещенных нитропиридинов в данных условиях отличается. Так, при взаимодействии 2-(3-нитропиридин-2-иламино)-бензойной кислоты с тетрагидридоборатом натрия в растворе гидроксида натрия образуется 2-(3-аминопиридин-2-иламино)бензойная кислота (схема 1.24) [121].

Схема 1.24

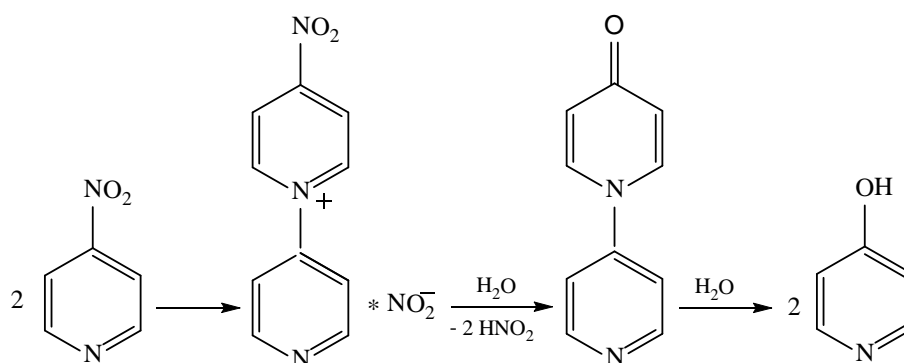


### 1.2.2. Реакции замещения нитрогрупп

2-, 4-, 6-нитропиридины достаточно активны в реакциях замещения нитрогруппы под действием различных нуклеофильных агентов. Ден Хертогом детально изучены реакции замещения нитрогрупп в алкокси-2-нитропиридинах [122]. Так, реакция замещения обеих нитрогрупп в 3,5-диэтокси-2,6-динитропиридине происходит при его обработке бромоводородной кислотой при  $100^\circ\text{C}$ . Аналогично ведет себя в данных

условиях и 3-этокси-2-нитропиридин. При использовании же в качестве нуклеофильного агента аммиака в реакции с 2-бром-3-этокси-6-нитропиридином замещение  $\text{NO}_2$ -группы не наблюдается. Замещению подвергается либо галоген, либо этокси группа, что сопровождается образованием, соответственно 2-амино-3-этокси-6-нитропиридина и 3-амино-2-бром-6-нитропиридина. Нитрогруппа устойчива к действию  $\text{NH}_3$  даже при высоких температурах, где 2,3-диамино-6-нитропиридин является основным продуктом. Аналогично, при взаимодействии 3-этокси-2-нитропиридина с аммиаком при  $150^\circ\text{C}$  образуется 3-амино-2-нитропиридин, что подтверждает результаты исследования Катада [123], который изучал реакционную способность различных производных нитропиридинов. В исследованиях Ден Хертога показана исключительная лабильность 4-нитропиридина [124]. Это соединение ведет себя так же, как 4-хлорпиридин и 4-пиридинсульфоновая кислота, вступая в реакции бимолекулярного замещения (схема 1.25). Так, в реакции с водой превращение 4-нитропиридина до 4-гидроксипиридина происходит как прямой гидролиз с промежуточным образованием 1-(4-пиридил)-4(1H)-пиридона [124].

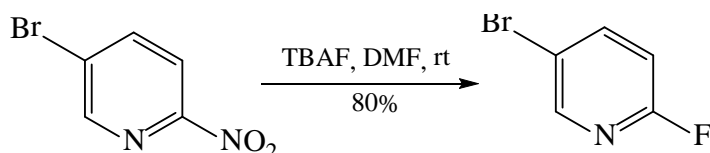
Схема 1.25



Реакцией 2-метил-4-нитропиколиновой кислоты с концентрированным раствором  $\text{HCl}$  можно получить 2-метил-4-хлорпиколиновую кислоту с 80%-ным выходом [125]. В реакции же 2-хлор-4-нитропиридина с различными спиртами или тиолами в присутствии гидрида натрия в 1,4-диоксане происходит образование соответствующих 4-алкокси- или алкилтио-4-

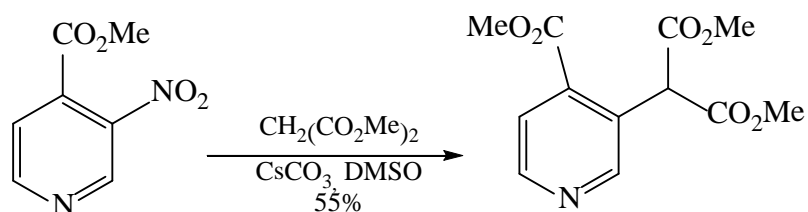
нитропиридинов [126] с умеренно хорошими выходами. В работе [127] показано, что разнообразные 2- и 4-нитропиридины подвергаются фторированию в присутствии тетрабутиламмонийфторида в ДМФА, которое сопровождается образованием соответствующих фторпиридинов с умеренным выходом. Так, например, 5-бром-2-нитропиридин в указанных условиях превращается в 2-фторпроизводное с выходом 80% (схема 1.26). 3-Нитропиридины могут подвергаться фторденитрованию только в том случае, если пиридиновое кольцо содержит электроноакцепторные заместители [127].

Схема 1.26



Реакция замещения нитрогруппы в нитропиридинах также применяется для получения алкилпиридинов. Первой работой в этом направлении было исследование, проведенное Фиксдейлом с сотрудниками, которые изучали взаимодействие 3-нитропиридилкарбонилата с *C*-нуклеофилами, в качестве одного из которых был использован малоновый эфир [128]. Реакция протекала в присутствии карбоната цезия в ДМСО и сопровождалась образованием соответствующего триэфира с выходом 55% (схема 1.27). Данная реакция нашла достаточно широкое применение в синтезе ряда 3-алкилпиридинов и бис-гетероциклов.

Схема 1.27



### 1.2.3. Реакции замещения, активированные нитрогруппой

3-Нитропиридин в определенной степени по своим химическим свойствам напоминает нитробензол, а его 2-, 4-производные аналогично *o*- и

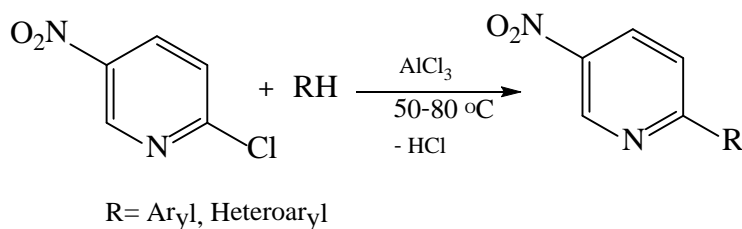
*n*-динитробензолам вступают в реакции замещения с нуклеофильными агентами. Катада [123], изучая активность 2- и 4-производных 3-нитропиридинов, обнаружил, что 4-производное является более реакционноспособным.

Кенигс [60, 129], исследуя реакционную способность 2-хлор-5-нитропиридина и сравнивая ее с активностью 2,4-динитрохлорбензола, пришел к выводу, что последний является более реакционноспособным. На основе измерений энергии активации реакций динитрохлорбензола и нитрохлорпиридинов Бишопу [130] удалось установить реакционную способность указанных соединений, относительный порядок которой уменьшается в ряду 2,4-динитрохлорбензол > 4-хлор-3-нитропиридин > 2-хлор-5-нитропиридин > 2-хлор-3-нитропиридин.

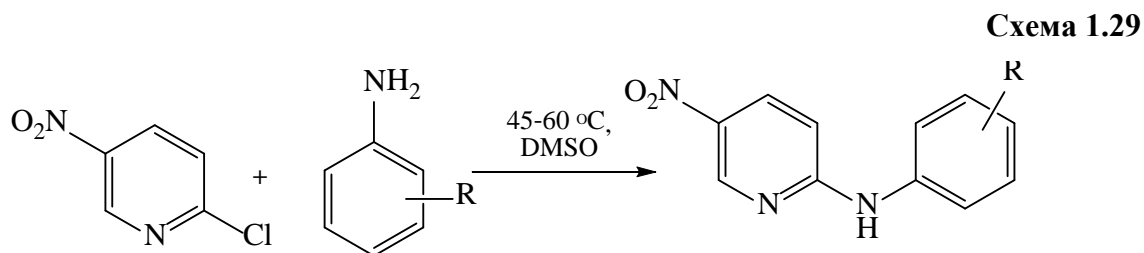
2- и 4-Галоген-3-нитропиридины аналогично, как и в ряду *o*- и *n*-галогеннитроаренов, обладая повышенной реакционной способностью, легко вступают во взаимодействие с нуклеофильными агентами, сопровождающееся замещением атома галогена. Так, 4-хлор-3-нитропиридин гидролизуется до 4-гидроксипроизводного в теплой воде [84], а 4-хлор-3,5-динитропиридин - атмосферной влагой [131]. Аналогично, 2-хлор-3,5-динитропиридин в щелочной среде при 25°C легко гидролизуется до 3,5-динитропиридин-2-она [132].

Благодаря электроноакцепторному влиянию нитрогруппы 2-хлор-5-нитропиридин вступает в реакции замещения с арил- и гетарил-производными в дихлорэтане в присутствии хлорида алюминия при нагревании до 50-80°C (схема 1.28)[133].

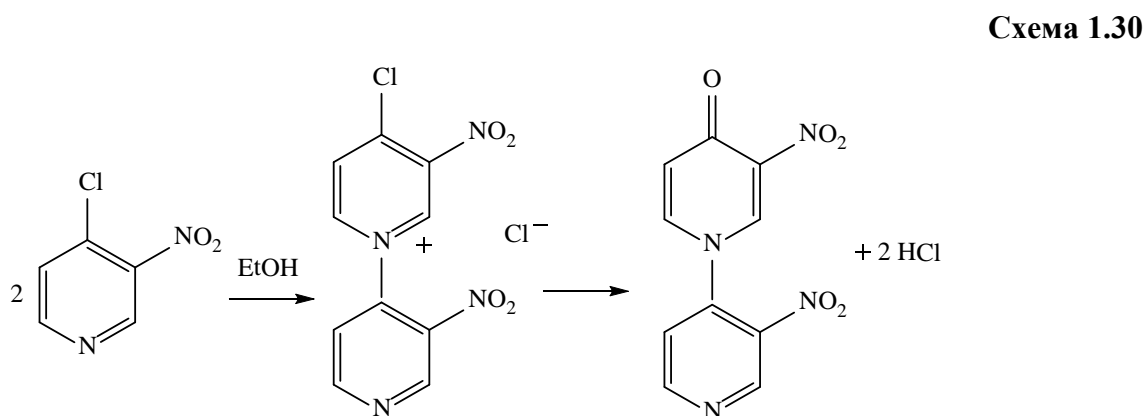
Схема 1.28



2-Хлор-5-нитропиридин в ДМСО при температуре 45-60°C взаимодействует с анилином и его производными (схема 1.29) [134].



Интересной является реакция, представленная на схеме 1.30, когда 4-хлор-3-нитропиридин в растворе этанола подвергается межмолекулярному нуклеофильному замещению с образованием бис-гетероциклического пиридинийхлорида, который затем преобразуется в N-замещенный 3-нитропиридон.

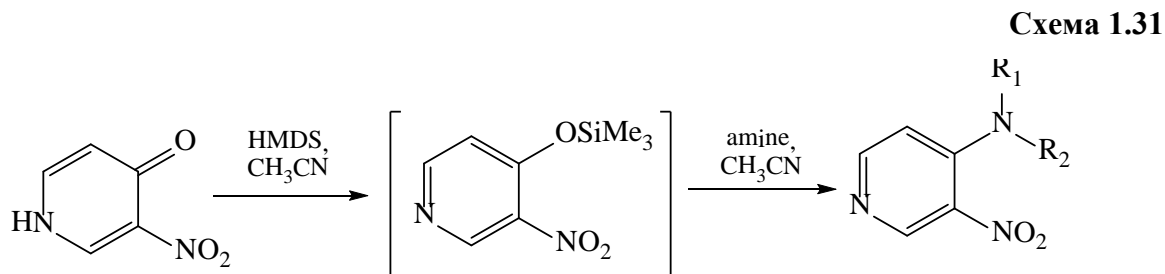


Аналогично хлорпроизводным, бромнитропиридины также вступают в реакции замещения с аминами. Так, например, при взаимодействии 2-бром-5-нитропиридина с циклическими аминами при действии микроволнового излучения соответствующие аминопроизводные образуются с достаточно высоким выходом [135].

2-Хлор-3,5-динитропиридин соответственно еще более активен в  $S_N$ -процессах и легко взаимодействует с анилином [136], его производными [137-139], различными алифатическими аминами [140-144], а также с *O*- [145, 146] и *S*-нуклеофилами [147-149]. Недостатком данного метода является использование достаточно опасного реагента – трихлороксида фосфора для



получения исходного хлорпроизводного. В настоящее время разработан эффективный метод получения нитроаминопиридинов из соответствующих нитропиридонов с использованием гексаметилдисилазана (HMDS) (схема 1.31) [150]. Данный способ позволяет получать аминонитропиридины с хорошим выходом, минуя хлорнитропиридины.

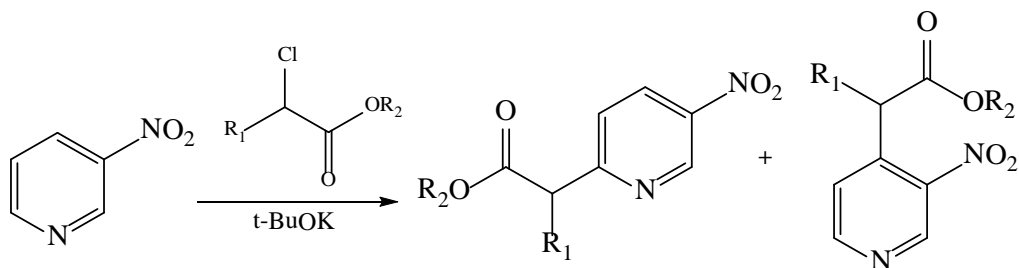


В работе [151] показано, что 2-хлор-3-циано-5-нитропиридин в реакции замещения с производными моносахаридов образует соответствующие гликозилпроизводные.

Авторами работы [146] показано, что в реакции замещения с *N*-нуклеофилами могут вступать также и алкокси- и феноксинитропиридины. Так, например, 2-этокси- и 2-фенокси-3,5-динитропиридины в полярных апротонных растворителях взаимодействуют с алифатическими аминами, давая соответствующие 2-аминопроизводные.

3-Фтор-4-нитропиридин-1-оксид подвергают реакции замещения галогена в мягких условиях. Алкооксиды при комнатной температуре реагируют с замещением атома фтора, а при более высоких температурах происходит замещение обоих заместителей [152].

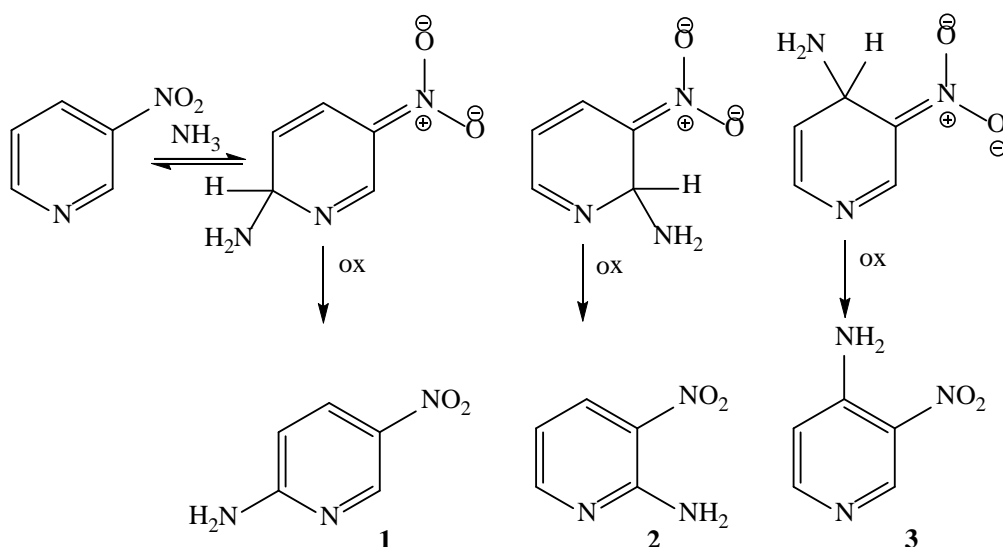
3-Нитропиридины и 4-*R*-3-нитропиридины взаимодействуют с хлороформом, метилхлорацетатом и этил-2-хлорпропионатом в условиях реакции викариозного нуклеофильного замещения. Замещение идет региоселективно в *орто*- и *пара*-положения относительно нитрогруппы с хорошим выходом. Так, например, при взаимодействии 3-нитропиридина с метилхлорацетатом или этил-2-хлорпропионатом образуется смесь 6- и 4-замещенных продуктов, соотношение которых зависит от условий синтеза [153] (схема 1.32).



Окислительное аминирование ароматических и гетероароматических соединений является важной реакцией для получения соответствующих аминопроизводных [154]. Достаточно активны в этой реакции и нитропиридины. Так, при взаимодействии 3-нитропиридина с жидким аммиаком в присутствии перманганата калия образуется смесь 2-амино-5-нитропиридина, 2-амино-3-нитропиридина и 4-амино-3-нитропиридина (схема 1.33) [155]. Реакция протекает с образованием трех промежуточных интермедиатов, при окислении которых образуются соответствующие аминонитропродукты.

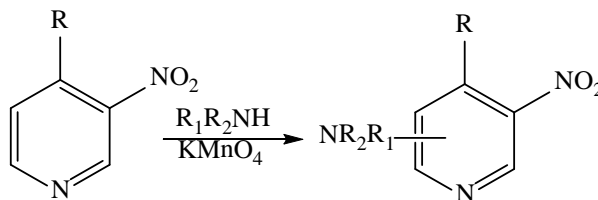
Авторами работы [156] показано, что соотношение изомеров **1**, **2** и **3** (схема 1.33) зависит от природы растворителя и концентрации  $\text{NH}_3$ . Установлено, что высокая конверсия (90%) и высокая региоселективность (98%) наблюдается при проведении реакции в смеси ДМСО/вода с соотношением 75:25 при действии газообразного аммиака.

Схема 1.33



Этот метод используется также и в реакциях 4-R-3-нитропиридинов с бутиламино и диэтиламино. При этом достигается высокая конверсия и высокая региоселективность (схема 1.34) [156].

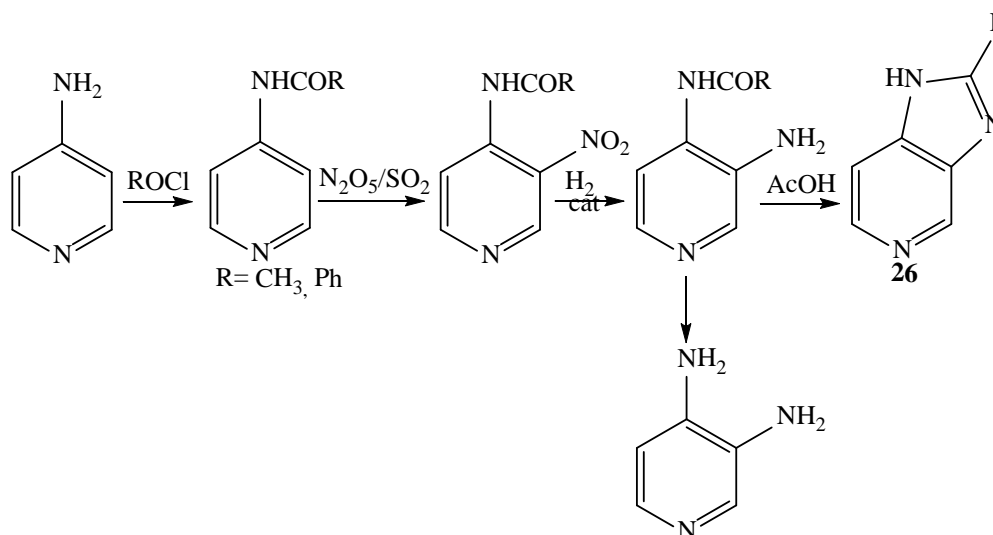
Схема 1.34



#### 1.2.4. Реакции конденсации нитропиридинов

4-Замещенные-3-нитропиридины открывают новые пути синтеза бициклических структур. Исследование возможности синтеза системы имидазо[4,5-с]пиридина проводилось на легкодоступном 4-аминопиридине. В одном подходе из ацилзащищенной аминогруппы получают 2-замещенный имидазо[4,5-с]пиридин (схема 1.35) [157]. В другом, начиная с защиты аминогруппы, получают 1,3-дигидро(2H)-имидазо[4,5-с]пиридин-2-оны (схема 1.36) [158].

Схема 1.35



6-Азаиндол получают из бис(бензилоксикарбо)метил-3-нитропиридина путем восстановительной циклизации [159, 160]. 4-Метоксикарбометил-3-нитропиридин также может быть использован в качестве исходного соединения для синтеза 6-азаиндолов (схема 1.37). Результаты

экспериментов представлены в таблице 1.1 [161].

Схема 1.36

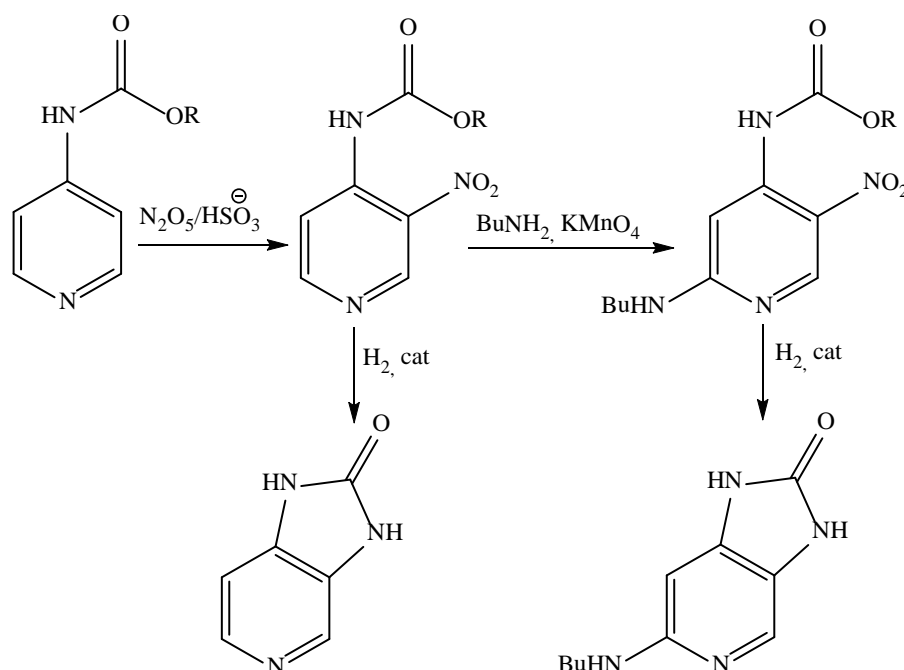


Схема 1.37

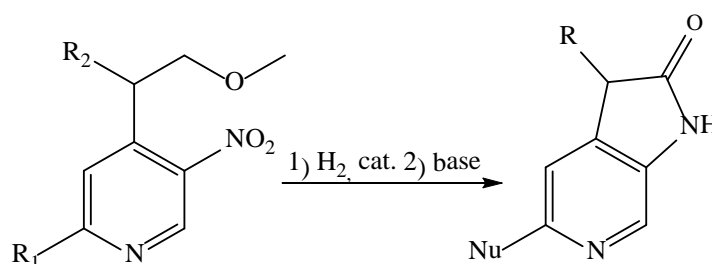


Таблица 1.1

$R_2$	$R_1$	Выход, %
H	H	70
Bn	H	50
H	CH <sub>3</sub> O	30

### 1.3. Применение нитропиридинов

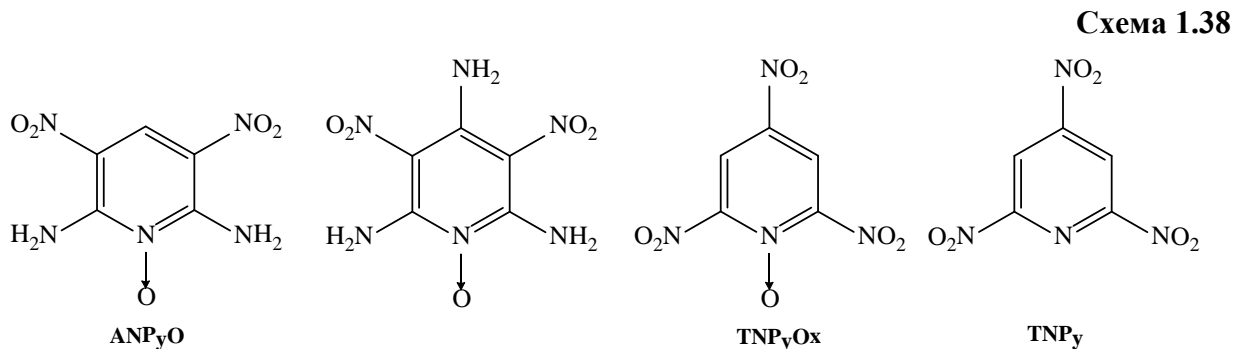
Разработка достаточно простых методов нитрования с использованием  $N_2O_5$ , или его эквивалентов, привело к синтезу производных нитропиридина в достаточных количествах, чтобы сделать их доступными для дальнейших превращений [38]. В настоящее время нитропиридины являются важными прекурсорами для синтеза фтор-, гидроксид- и метокси-пиридинов. Реакции с 2- и 4-нитрозамещенными пиридинами протекают, как правило, в мягких условиях, а для эффективного протекания реакций с 3-нитропиридинами

требуются дополнительные электроноакцепторные группы в пиридиновом кольце [127]. Нитропиридины являются важными прекурсорами для синтеза соединений, широко используемых в фармацевтике и агрохимии [162-164]. Некоторые нитропроизводные пиридина обладают противогрибковой активностью и могут применяться для лечения различных микозов [165, 166].

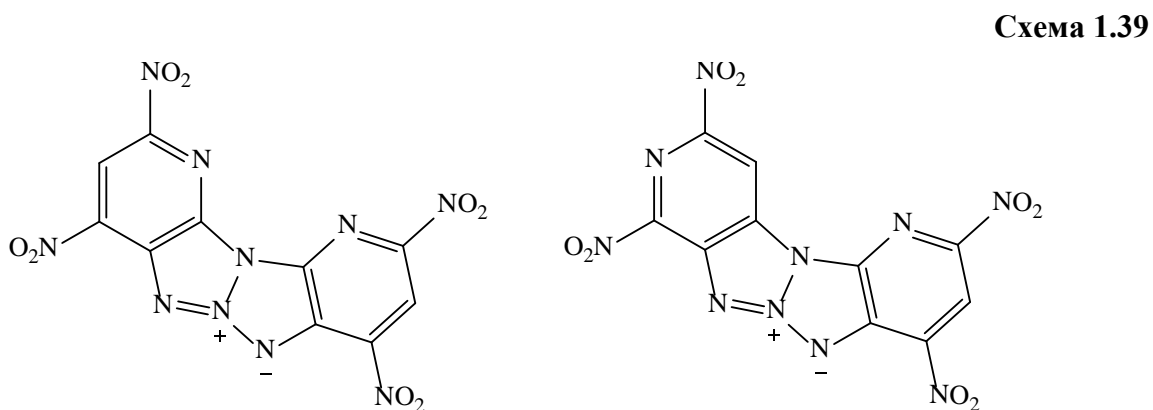
В последние два десятилетия, обширные исследования показали, что органические кристаллы могут проявлять нелинейные и, таким образом, электрооптические (ЭО) свойства, которые сопоставимы с неорганическими материалами, или даже превосходят их [167, 168]. На основе таких структур изготавливают нелинейно-оптические (NLO) материалы, широко применяющиеся в установках лазерной техники, спектроскопии, оптоволоконных линиях связи, фотонике, а также в таких отраслях, как экология и медицина [169]. К соединениям, обладающим нелинейными оптическими свойствами, относятся и производные нитропиридинов, в частности, 2-амино-5-нитропиридин (2A5NP) [170], 2-амино-3-нитропиридин, 2-хлор-3,5-динитропиридин, 2-(*n*-пролинол)-5-нитропиридин-фуллерен [171], 2-(*n*-пролинол)-5-нитропиридин (PNP) [172-175], 2-адамантиламино-5-нитропиридин (AANP) [176], 2-циклооктиламино-5-нитропиридин (COANP) [175, 177-179] и др. К преимуществам материалов из подобных структур относят лучшие оптические нелинейные свойства и более быстрый оптический отклик [180], а также высокая пропускная способность, более гибкий дизайн устройства и более низкая стоимость обработки [181, 182].

Производные нитропиридинов используются также в производстве современных энергетических материалов (взрывчатых веществ, ракетного топлива и пиротехники) [183], обладающих лучшими техническими характеристиками по сравнению с их карбоциклическими аналогами. В частности, для этих целей используют 2,6-диамино-3,5-динитропиридин-1-оксид (ANPyO) [184], 2,6-диамино-3,5-динитропиридин (ANPy) [185], 2,4,6-триамино-3,5-динитропиридин-1-оксид [186, 187], 3,5-диметокси-2,6-

динитропиридин-1-оксид [187], 2,4,6-тринитропиридин (TNPу) и 2,4,6-тринитропиридин-1-оксид (TNPуОх) [188] (схема 1.38).



Труделл с коллегами [189, 190] синтезировали две внутримолекулярные пиридиновые соли, являющиеся структурными аналогами известного товарного соединения TACOT (схема 1.39), однако значительно превышающие его по энергоёмкости и теплостабильности [191].



\*\*\*

Таким образом, анализ литературы показал, что разнообразные производные нитропиридинов находят достаточно широкое применение в различных областях науки и техники, что делает актуальным поиск новых эффективных путей их синтеза.

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГИДРИДНЫХ $\sigma$ -АДДУКТОВ НА ОСНОВЕ 2-ГИДРОКСИ-3,5- ДИНИТРОПИРИДИНА

Как следует из литературного обзора, нитропроизводные пиридина обладают разнообразными химическими свойствами и большой практической ценностью. Модификация их структуры путем введения новых функциональных групп позволяет получать новые соединения, которые могут выступать в качестве потенциальных лекарственных препаратов, пестицидов, красителей и т.п. Одним из таких способов функционализации является восстановительная активация нитропроизводных гетероциклов, протекающая через образование высокорекреационноспособных гидридных  $\sigma$ -аддуктов.

### *2.1. Синтез и спектральные характеристики $\sigma$ -аддуктов*

#### *2-гидрокси-3,5-динитропиридина*

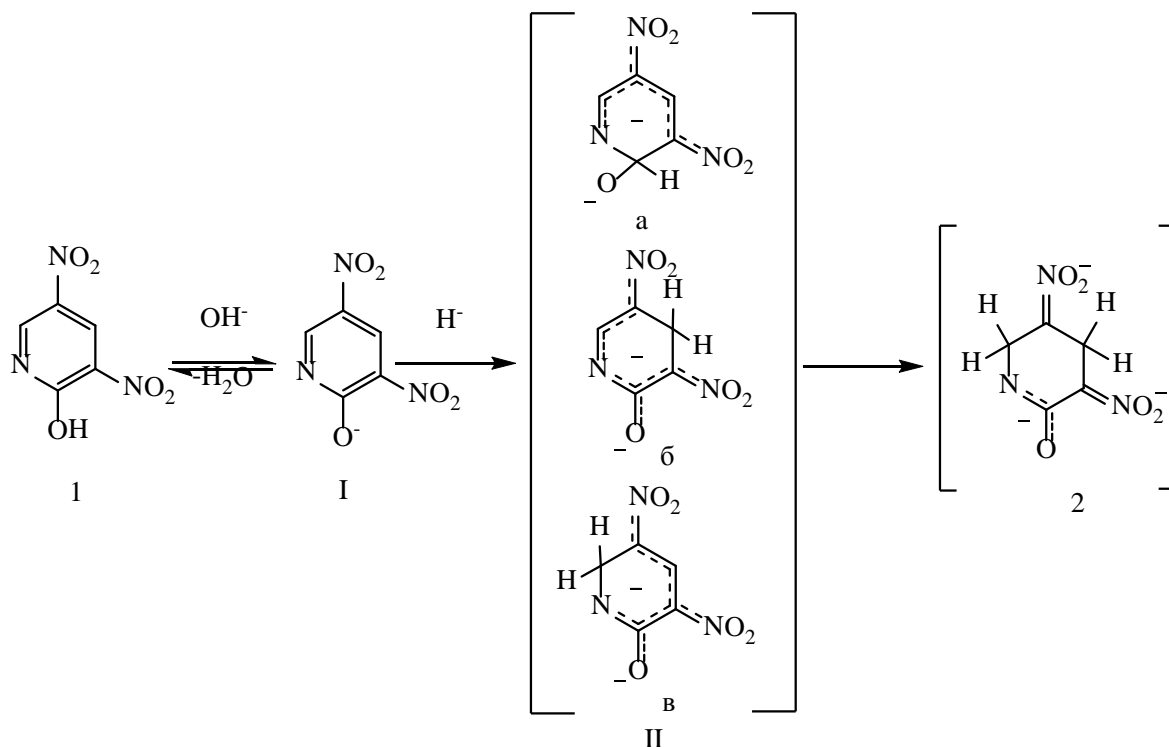
В качестве объекта исследования нами был выбран 2-гидрокси-3,5-динитропиридин, который был получен нитрованием 2-гидроксипиридина дымящей азотной кислотой в олеуме по методике [69]. Восстановительную активацию 2-гидрокси-3,5-динитропиридина **1** осуществляют по схеме 2.1. В присутствии карбоната натрия исходный субстрат **1** образует анион **I**. При действии тетрагидробората натрия на равновесную смесь **1** и **I** происходит поэтапное восстановление ароматического кольца с образованием гидридных  $\sigma$ -комплексов **II**, **2** (схема 2.1). Для идентификации интермедиатов **II** и **2** исследуемую реакцию осуществляли в кювете спектрофотометра СФ 103.

УФ спектрофотометрия в сочетании с ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопией была использована нами для изучения предполагаемых интермедиатов и продуктов этой реакции [192].

В электронном спектре раствора 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в смеси ДМФА и воды (3:1 по объему) **1** наблюдается два максимума поглощения в области 345 и 400 нм (график 1, рис. 2.1), соответствующих

нейтральной **1** и анионной **I** формам исходного соединения. При добавлении к субстрату карбоната натрия возрастает максимум при 400 нм, что свидетельствует о смещении равновесия в сторону образования соли **I** (график 2).

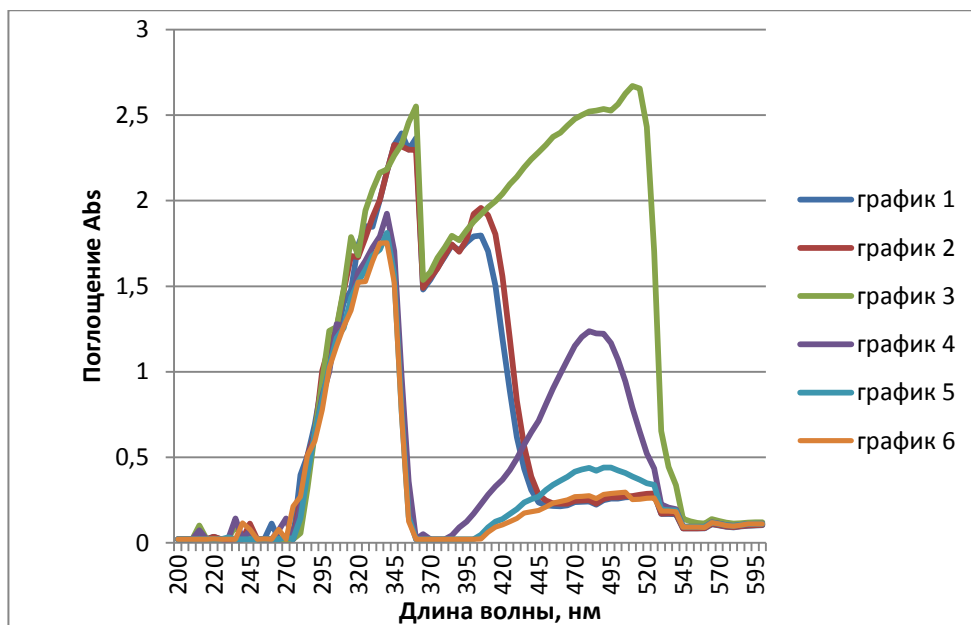
Схема 2.1



При добавлении  $\text{NaBH}_4$  к равновесной смеси **1** и **I** появляется яркая красно-оранжевая окраска, указывающая на образование предполагаемой смеси изомерных гидридных моноаддуктов **II** с максимумами поглощения в области 360 и 510 нм (график 3). Сдвиг максимума поглощения в длинноволновую область (батохромный сдвиг), по всей видимости, обусловлен наличием  $\pi$ - $\pi^*$ -переходов в цепи сопряжения исследуемых структур **II**.

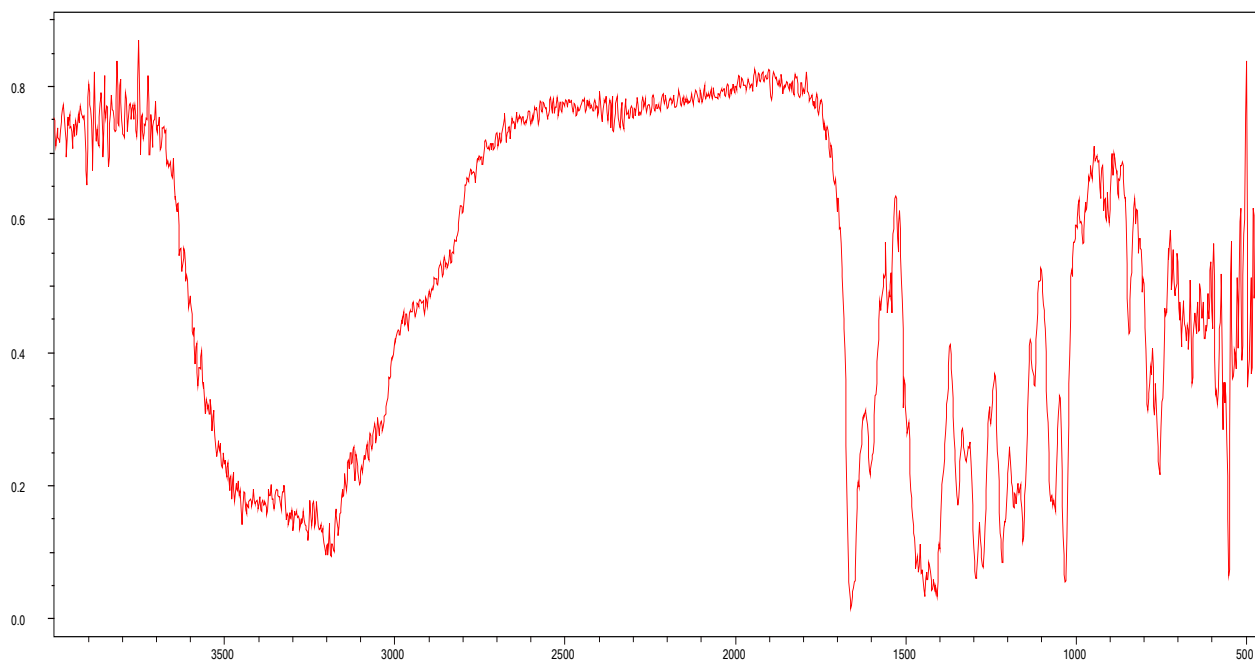
С течением времени цвет раствора постепенно переходит через бледно-розовый к бесцветному (кривые 4-6), что, вероятно, свидетельствует об образовании трехзарядного  $\sigma$ -комплекса **2**. Исчезновение окраски подтверждает строение аддукта **2**, в котором отсутствует цепь сопряжения.





**Рис. 2.1.** Электронные спектры реакции 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в растворе 75% ДМФА и 25%  $H_2O$   
Графики: **1** – субстрат; **2** – субстрат +  $Na_2CO_3$ ; **3–6** – спектры реакционного раствора после добавления  $NaBH_4$ .

Выделенный из реакционного раствора трехзарядный  $\sigma$ -аддукт **2** также был исследован нами методом ИК спектроскопии.

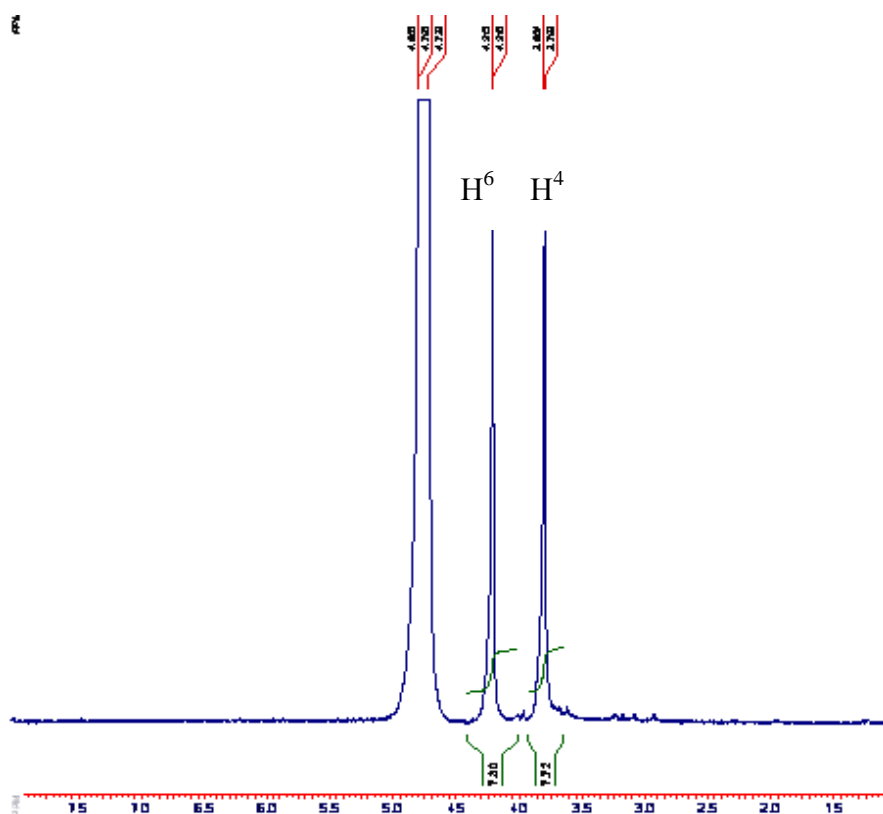


**Рис. 2.2.** ИК-спектр трехзарядного  $\sigma$ -аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (**2**)

В ИК спектре (рис. 2.2) соединения **2** присутствуют полосы поглощения заряженных нитрогрупп в области 1607, 1601 и 1368, 1358, 1303  $cm^{-1}$ , соответствующие ассиметричным и симметричным колебаниям

Валентные колебания C=O обнаруживаются в области  $1640\text{ см}^{-1}$ . В области «отпечатков пальцев» -  $948\text{ см}^{-1}$  – можно обнаружить валентные колебания C-N группы.

Дальнейшие доказательства строения тринатриевой соли 3,5-бис(ацинитро)-2-гидроксипиперидина **2** были получены из данных спектроскопии ЯМР. Так в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  исследуемого соединения в  $\text{D}_2\text{O}$  (рис. 2.3) наблюдаются два уширенных сигнала протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^6$  при 3.80 и 4.21 м.д. соответственно.



**Рис. 2.3.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ) тринатриевой соли 3,5-бис(ацинитро)-2-гидроксипиперидина (**2**)

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис. 2.4), как и следовало ожидать, наблюдается пять сигналов атомов углерода пиридинового цикла:  $\text{C}^2$  ( $\delta_{\text{C}}$  166.1 м.д.),  $\text{C}^3$  ( $\delta_{\text{C}}$  113.0 м.д.),  $\text{C}^4$  ( $\delta_{\text{C}}$  30.4 м.д.),  $\text{C}^5$  ( $\delta_{\text{C}}$  119.8 м.д.),  $\text{C}^6$  ( $\delta_{\text{C}}$  42.1 м.д.).

Справедливость отнесения сигналов в спектрах ЯМР подтверждается данными двумерной гетероядерной (HMBC) корреляционной спектроскопии (табл. 2.1). Так, различить сигналы протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^6$ , а также сигналы атомов

углерода  $C^3$  и  $C^5$  можно по отсутствию в *HMBC* спектре кросс-пика  $C^3$  атома углерода нитрогруппы с протоном  $H^6$  (рис.2.5).

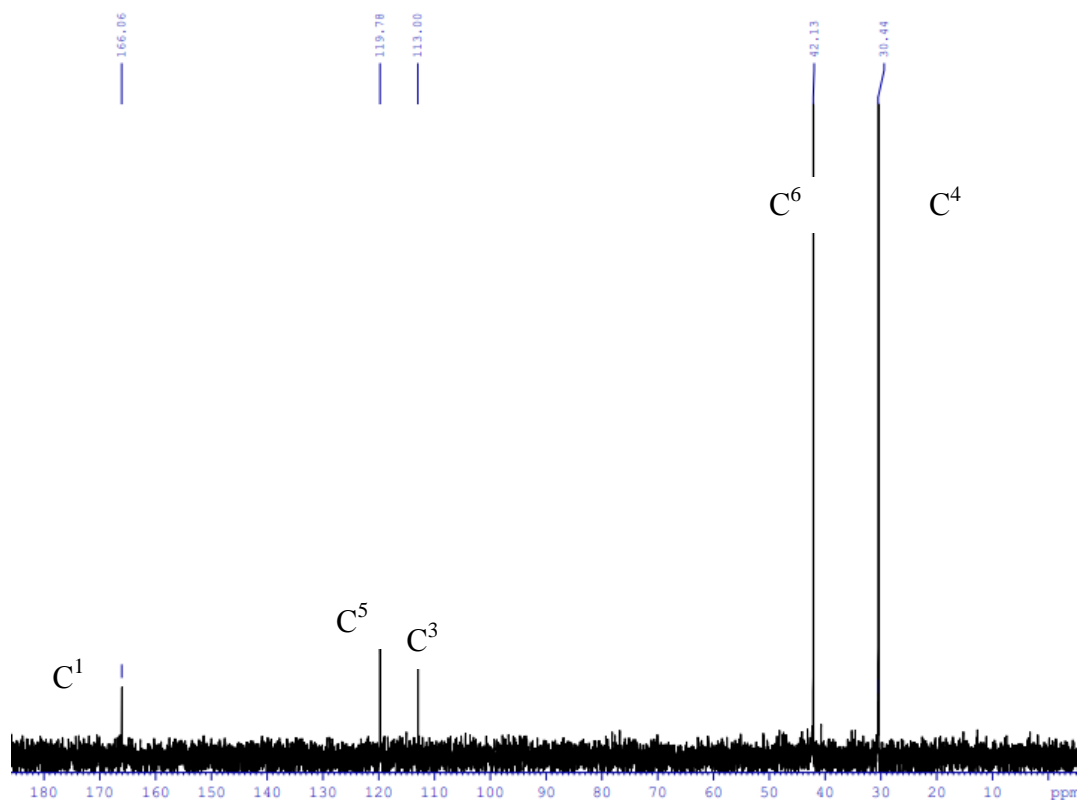


Рис. 2.4. Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150.90 МГц,  $D_2O$ ) тринатриевой соли 3,5-бис(ацетил)-2-гидроксипиперидина (2)

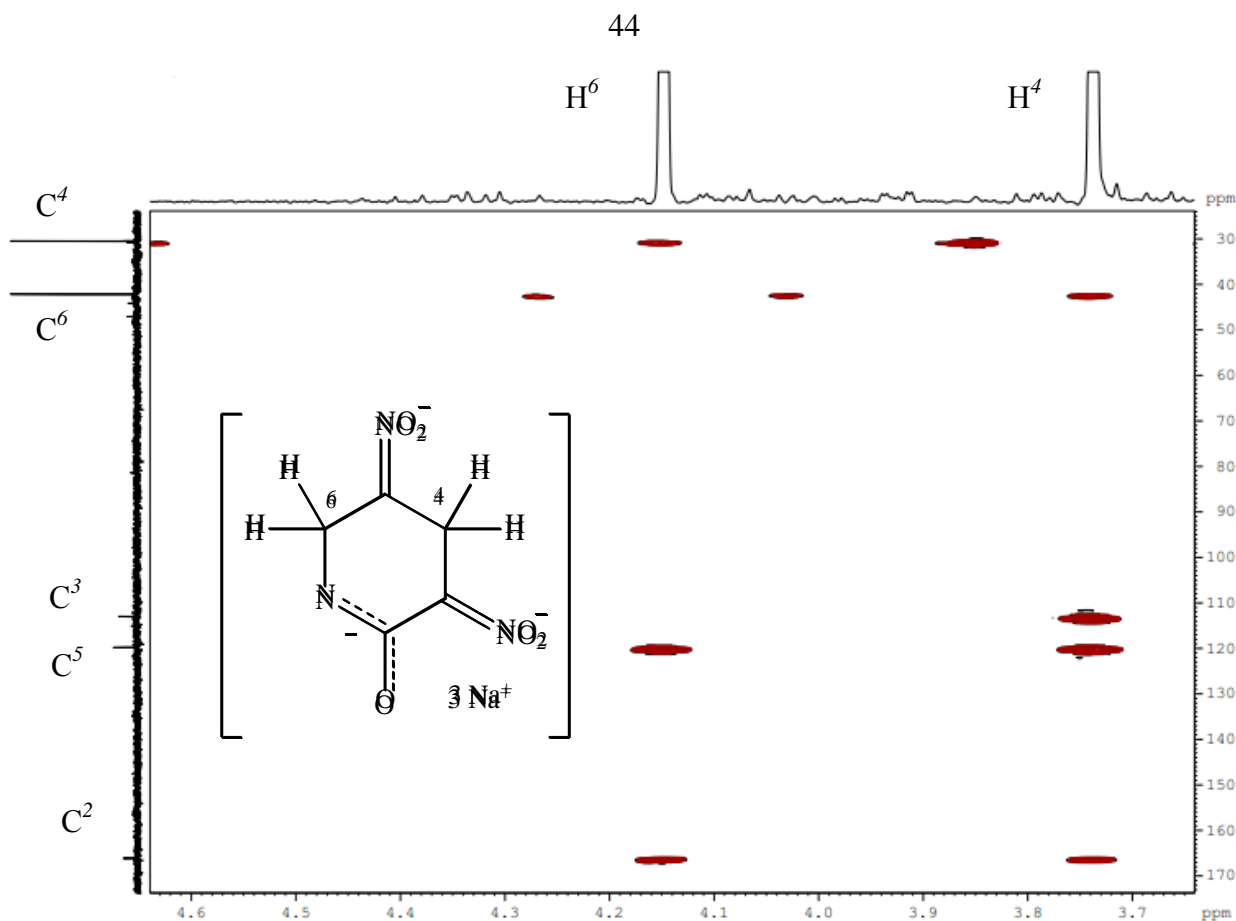
Таблица 2.1

Корреляционные пики в *HMBC* спектре ЯМР тринатриевой соли 2,3,5-бис(ацетил)-2-гидроксипиперидина (2)

№ атома	$\delta_H$ , м.д.	$\delta_C$ , м.д.	<i>HMBC</i>
2	-	166.1	$H^6/C^2, H^4/C^2$
3	-	113.0	$H^4/C^3$
4	3.80	30.4	$H^6/C^4$
5	-	119.8	$H^4/C^5, H^6/C^5$
6	4.21	42.1	$H^4/C^6$

Полученные данные согласуются с результатами спектральных исследований продуктов взаимодействия полинитробензолов с  $NaBH_4$  [193].

Таким образом, электронные, ИК и ЯМР  $^1H$  спектры позволяют предположить структуру соединений **Па-в, 2**.



**Рис. 2.5.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (HMBC) тринатриевой соли 3,5-бис(ацинитро)-2-гидроксипиридина (**2**)

## 2.2. Оценка региоселективности нуклеофильного присоединения гидрид-иона к субстрату

С целью выявления предпочтительного направления атаки нуклеофилом субстрата **2** нами были вычислены заряды на атомах, определены энтальпии образования ( $\Delta H_f$ , кДж/моль), энергии ВЗМО и НСМО, вклады  $p_z$ -орбиталей атомов в граничные молекулярные орбитали исходных (**1**, **I**), промежуточных (**IIa-v**) и конечного (**2**) продуктов в газовой фазе методами PM7 и PM3 (табл. 2.2).

Как показали результаты расчетов, полуэмпирические методы PM7 и PM3, в целом, дают сходные величины (табл.2.2). Так, нуклеофильное присоединение гидрид-иона к атому углерода ароматического кольца аниона 2-гидрокси-3,5-динитропиридина **I** на первой стадии реакции может протекать параллельно по трем электрофильным реакционным центрам - атомам углерода  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^6$ , имеющим частичный положительный заряд, с

образованием промежуточных изомерных гидридных аддуктов **Па-в** (схема 2.1).

Таблица 2.2

Результаты квантовохимических расчетов соединений **1 - 2** методами РМ7 и РМ3

№ соединения	Атомы	Заряды (q) РМ7	Заряды (q) РМ3	Вклад орбиталей p <sub>z</sub> атомов в НСМО РМ7	Вклад орбиталей p <sub>z</sub> атомов в НСМО РМ3	E <sub>НСМО</sub> , эВ РМ7	E <sub>НСМО</sub> , эВ РМ3	ΔH <sub>f</sub> кДж/моль РМ7	ΔH <sub>f</sub> кДж/моль РМ3
<b>1</b>	C <sup>2</sup>	0.496	0.295	-0.4972	-0.4680	-2.247	-2.142	-70.45	-138.78
	C <sup>4</sup>	0.092	0.174	-0.1112	-0.2552				
	C <sup>6</sup>	0.221	0.130	0.5949	0.5616				
<b>I</b>	C <sup>2</sup>	0.595	0.373	-0.0904	-0.0811	2.269	2.598	-384.10	-432.09
	C <sup>4</sup>	0.124	0.203	0.6607	0.6607				
	C <sup>6</sup>	0.198	0.094	-0.0601	-0.0952				
<b>Па</b>	C <sup>2</sup>	0.545	0.419	0.0005	0.0028	6.459	7.007	-146.79	-162.43
	C <sup>4</sup>	0.046	0.141	-0.5476	0.5153				
	C <sup>6</sup>	0.134	0.011	0.0089	-0.0128				
<b>Пб</b>	C <sup>2</sup>	0.646	0.428	0.3219	0.2955	7.007	7.413	-320.68	-339.68
	C <sup>4</sup>	-0.124	0.192	0.0045	0.0016				
	C <sup>6</sup>	0.216	0.138	-0.5850	-0.5587				
<b>Пв</b>	C <sup>2</sup>	0.637	0.377	-0.0371	0.0692	6.361	7.040	-228.38	-256.59
	C <sup>4</sup>	0.087	0.172	0.5865	-0.5114				
	C <sup>6</sup>	0.019	0.156	-0.0018	0.0032				
<b>2</b>	C <sup>2</sup>	0.664	0.413	-0.0003	0.0146	12.636	12.817	225.95	227.22
	C <sup>4</sup>	-0.145	0.182	-0.0014	0.0584				
	C <sup>6</sup>	0.011	0.166	0.0263	0.0395				

Кинетическое предпочтение нуклеофильной атаки субстрата гидридом определяется зарядовым и/или орбитальным факторами. Положение с пониженным значением электронной плотности более чувствительно к действию нуклеофильных агентов. По величине положительного заряда  $q$  атомы углерода в анионе **I** располагаются в ряд C<sup>2</sup> > C<sup>6</sup> > C<sup>4</sup> (метод РМ7) и C<sup>2</sup> > C<sup>4</sup> > C<sup>6</sup> (метод РМ3), следовательно, в обоих случаях более предпочтительным, с точки зрения распределения заряда, будет образование *инсо*-σ-аддукта **Па** (табл. 2.2).

Орбитальный же фактор, исходя из полученных величин вкладов орбиталей p<sub>z</sub> в НСМО аниона **I**, благоприятствует образованию C<sup>4</sup>-аддукта **Пб**. Небольшая разница энергий граничных орбиталей, т.е. ВЗМО нуклеофила и НСМО субстрата (табл. 2.3), указывает на значимость

орбитального фактора на данной стадии реакции. Анализ величин энтальпий образования  $\Delta H_f$  аддуктов (табл. 2.2) также свидетельствует о большей устойчивости изомера **Пб**.

Значения тепловых эффектов суммарных реакций образования изомерных гидридных аддуктов **II а-в** (табл. 2.3) свидетельствуют о том, что экзотермичность образования  $C^4$ -аддукта **Пб** выше по сравнению с реакциями образования других изомеров. Это также указывает на большую вероятность протекания последующей реакции с участием аддукта **Пб**, обеспечивая тем самым высокую региоселективность процесса.

Таблица 2.3.

Результаты квантовохимических расчетов методом PM7 реакции образования аддуктов **IIа-в** и **2**

№ п/п	Реакция	$E_{ВЗМО}(H^-)$ - $E_{НСМО}(S)$ , эВ (PM7)	$E_{ВЗМО}(H^-)$ - $E_{НСМО}(S)$ , эВ (PM3)	$\Delta H =$ $\sum \Delta H_f(\text{продуктов})$ - $\sum \Delta H_f(\text{реагентов})$ , кДж/моль (PM7)	$\Delta H =$ $\sum \Delta H_f(\text{продуктов})$ - $\sum \Delta H_f(\text{реагентов})$ , кДж/моль (PM3)
1	<b>I</b> $\rightarrow$ <b>I</b> + $H^+$	-	-	-313.65	-293.31
2	<b>I</b> + $H^- \rightarrow$ <b>IIа</b>	0.811	-0.877	-277.81	-114.35
3	<b>I</b> + $H^- \rightarrow$ <b>IIб</b>	0.811	-0.877	-451.65	-292.11
4	<b>I</b> + $H^- \rightarrow$ <b>IIв</b>	0.811	-0.877	-359.41	-208.90
5	<b>IIа</b> + $H^- \rightarrow$ <b>2</b>	-3.379	-5.286	-142.38	5.85
6	<b>IIб</b> + $H^- \rightarrow$ <b>2</b>	-3.927	-5.692	31.45	183.55
7	<b>IIв</b> + $H^- \rightarrow$ <b>2</b>	-3.281	-5.319	-60.79	100.33

Таким образом, орбитальный и термодинамический факторы, согласно квантовохимическим расчетам методами PM7 и PM3, делают более предпочтительным протекание реакции взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиридина **1с**  $NaBH_4$  через образование анионного интермедиата **IIб**.

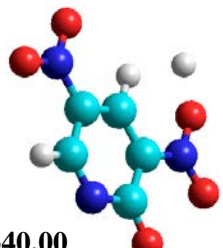
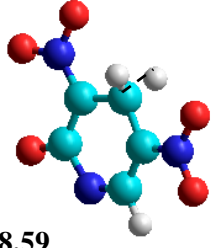
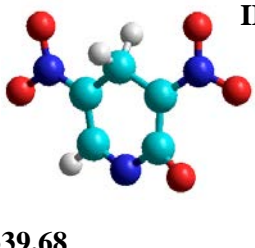
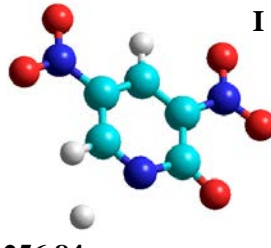
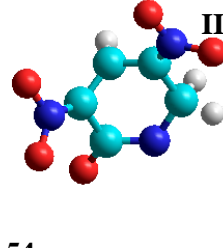
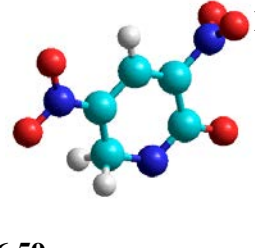
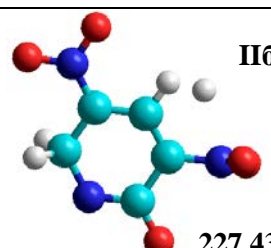
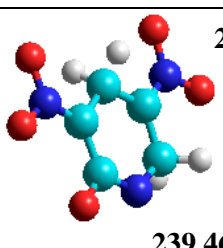
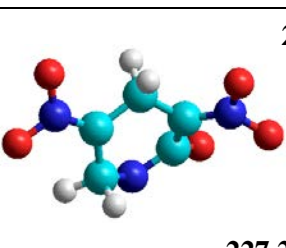
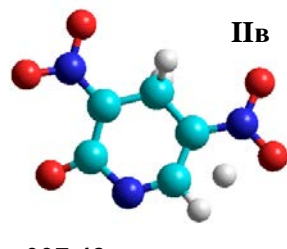
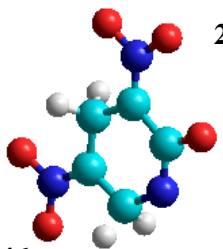
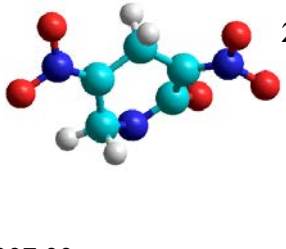
Также нами была рассчитана методом PM3 энергия активации образования  $\sigma$ -комплексов через аддукты **IIб** и **IIв**. Для этого методом синхронного транзита были рассчитаны предреакционные и послереакционные комплексы, на основе которых составлена реакционная карта. Значение энергии активации показало, что в случае образования интермедиата **IIб** оно гораздо ниже (на 267.97 кДж/моль), отсюда следует,

что  $\sigma$ -комплекс **2** идет через стадию образования моногидридного аддукта **IIб** (табл. 2.4).

Присоединение второго гидрид-аниона протекает при согласованном действии зарядового и термодинамического фактора (табл. 2.3, 2.4).

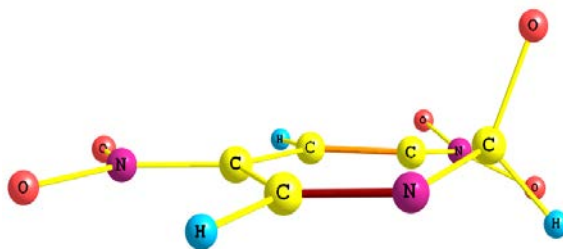
**Таблица 2.4**

*Структуры, общая энергия системы, длины связей и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции образования анионного аддукта **2**, рассчитанные методами РМ3 и синхронного транзита.*

№ п/п	Предреакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	Переходное состояние ( $E_c$ , кДж/моль)	Послереакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	$E_a$ , кДж/моль
1	 <b>I</b> -340.00	 <b>IIб<sup>#</sup></b> -338.59	 <b>IIб</b> -339.68	1.41
2	 <b>I</b> -256.84	 <b>IIв<sup>#</sup></b> 12.54	 <b>IIв</b> -256.59	269.38
3	 <b>IIб</b> 227.43	 <b>2<sup>#</sup></b> 239.46	 <b>2</b> 227.22	12.03
4	 <b>IIв</b> 227.43	 <b>2<sup>#</sup></b> 239.46	 <b>2</b> 227.22	12.03

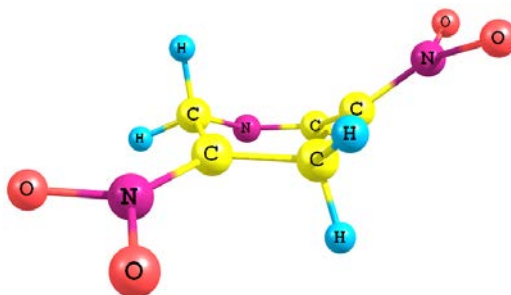
Анализ рассчитанных методом РМ7 геометрических параметров интермедиатов **II** показал, что  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода кольца несколько выходит из плоскости цикла (рис. 2.6), что хорошо согласуется

экспериментальным данными, полученными ранее при изучении аналогичных анионных  $\sigma$ -аддуктов ароматических полинитросоединений методом рентгеноструктурного анализа [194].



**Рис. 2.6.** Пространственная структура интермедиата (IIa).

Для продукта реакции **2** установлено, что он находится в конформации псевдованны (рис. 2.7), что свидетельствует об отсутствии эффективной цепи сопряжения в указанном соединении и подтверждается спектрофотометрическими исследованиями.



**Рис. 2.7.** Пространственная структура продукта реакции (2).

Таким образом, результаты проведённых экспериментальных и теоретических исследований позволяют предположить вероятные пути протекания процесса образования гидридных  $\sigma$ -аддуктов в реакции тетрагидробората натрия с 2-гидроси-3,5-динитропиридином, а также некоторые их свойства.



### ГЛАВА 3. РЕАКЦИЯ ПРОТОНИРОВАНИЯ ГИДРИДНЫХ σ-АДДУКТОВ 2-R-3,5-ДИНИТРОПИРИДИНОВ

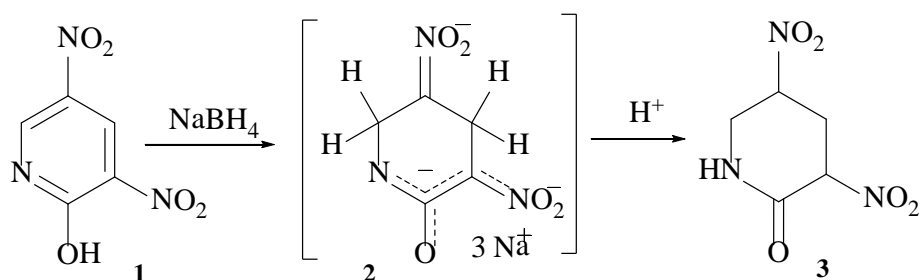
Из литературных источников известно, что 3-цианопиридин и 3,5-дицианопиридин под действием  $\text{NaBH}_4$  образуют 1,2- и 1,4-дигидропиридины [195]. Можно предположить, что реакция восстановления цианопиридинов идет через стадию образования гидридных  $\sigma$ -аддуктов, с последующим присоединением протона. Эта реакция интересна с точки зрения возможности мягкого и селективного перехода от электронодефицитной ароматической системы к частично насыщенным циклам.

В этой связи нами было исследовано взаимодействие гидридного аддукта **2** с протонирующими агентами.

#### 3.1. Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она

3,5-Динитропиперидин-2-он **3** был получен нами селективным восстановлением 2-гидрокси-3,5-динитропиридина **1** тетрагидроборатом натрия с последующим подкислением (схема 3.1).

Схема 3.1

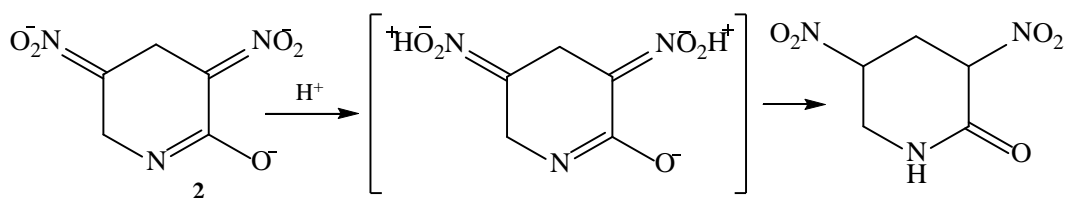


2-Гидрокси-3,5-динитропиридин **1** растворяли в смеси ДМФА и этанола (2:3 по объему). При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли избыток свежеприготовленного водного раствора  $\text{NaBH}_4$  в течение 5 минут. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10 – 15 °С. При этом наблюдалось быстрое образование  $\sigma$ -аддукта красно-оранжевого цвета, постепенно превращающегося в белый мелкокристаллический осадок тринатриевой соли **2**. После окончания

восстановления рН реакционного раствора до 3–4 помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты и оставляли на ночь для кристаллизации. Выпавший осадок целевого продукта отфильтровывали, промывали водой.

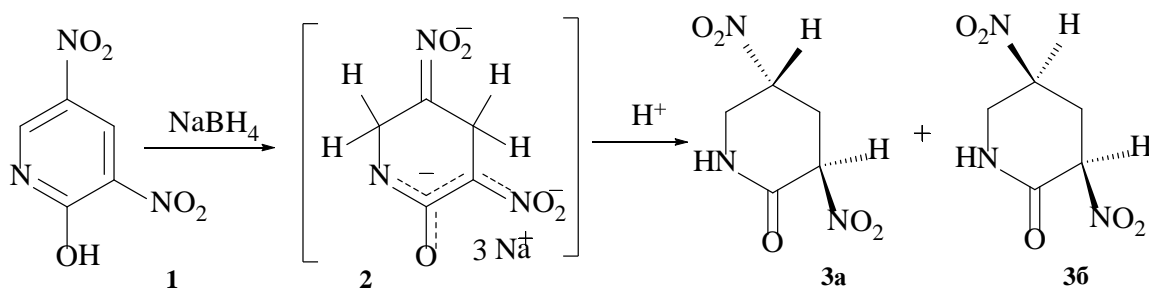
Известно [196], что соли алифатических и алициклических нитросоединений в кислой среде легко переходят в нитроформу в результате С-протонирования по атому углерода, связанному с *аци*нитрогруппой. Образование продуктов протонирования происходит, вероятно, в результате изомеризации промежуточных *бис*-нитроновых кислот (схема 3.2).

Схема 3.2



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  выделенного продукта **3** обнаруживается двойной набор сигналов равной интенсивности (рис. 3.1), что свидетельствует об образовании эквимольной смеси двух диастереоизомеров **3а** и **3б**, вероятно имеющих *транс* и *цис*- ориентацию нитрогрупп относительно плоскости пиперидинового цикла (схема 3.3).

Схема 3.3



Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3,5-динитропиридин-2-она (рис. 3.1) в наиболее слабом поле при  $\delta$  8.52 м.д. наблюдается широкий объединенный сигнал, соответствующий двум протонам NH обоих изомеров, далее следуют парные мультиплетные сигналы примерно равной интенсивности атомов водорода  $\text{H}^3$  и  $\text{H}^5$ , находящихся при нитрогруппах ( $\delta$  5.68, 5.50 и 5.31, 5.22 м.д.

соответственно). Протоны  $H^6$  ( $\delta$  3.83-3.62 м.д) и  $H^4$  ( $\delta$  3.19 - 2.87 м.д) также проявляются в виде мультиплетных сигналов, каждый из которых по интенсивности соответствует сигналам четырех протонов.

Для более точного определения строения диастереоизомерных 3,5-динитропиперидин-2-онов были проведены квантово-химические расчёты методом РМЗ. При проведении расчётов учитывалось, что в молекуле имеется три асимметрических центра ( $N^1$ ,  $C^3$ ,  $C^5$ ), а гетероциклическое кольцо может принимать форму *кресла* или *ванны*. Вследствие чего получается, что соединение может существовать в 16-ти различных конформерах, причем конформеры  $1'$  и  $5'$ ,  $2'$  и  $6'$ ,  $3'$  и  $4'$ ,  $7'$  и  $8'$ ,  $9'$  и  $13'$ ,  $10'$  и  $14'$ ,  $11'$  и  $12'$ ,  $15'$  и  $16'$  являются парами энантиомеров.

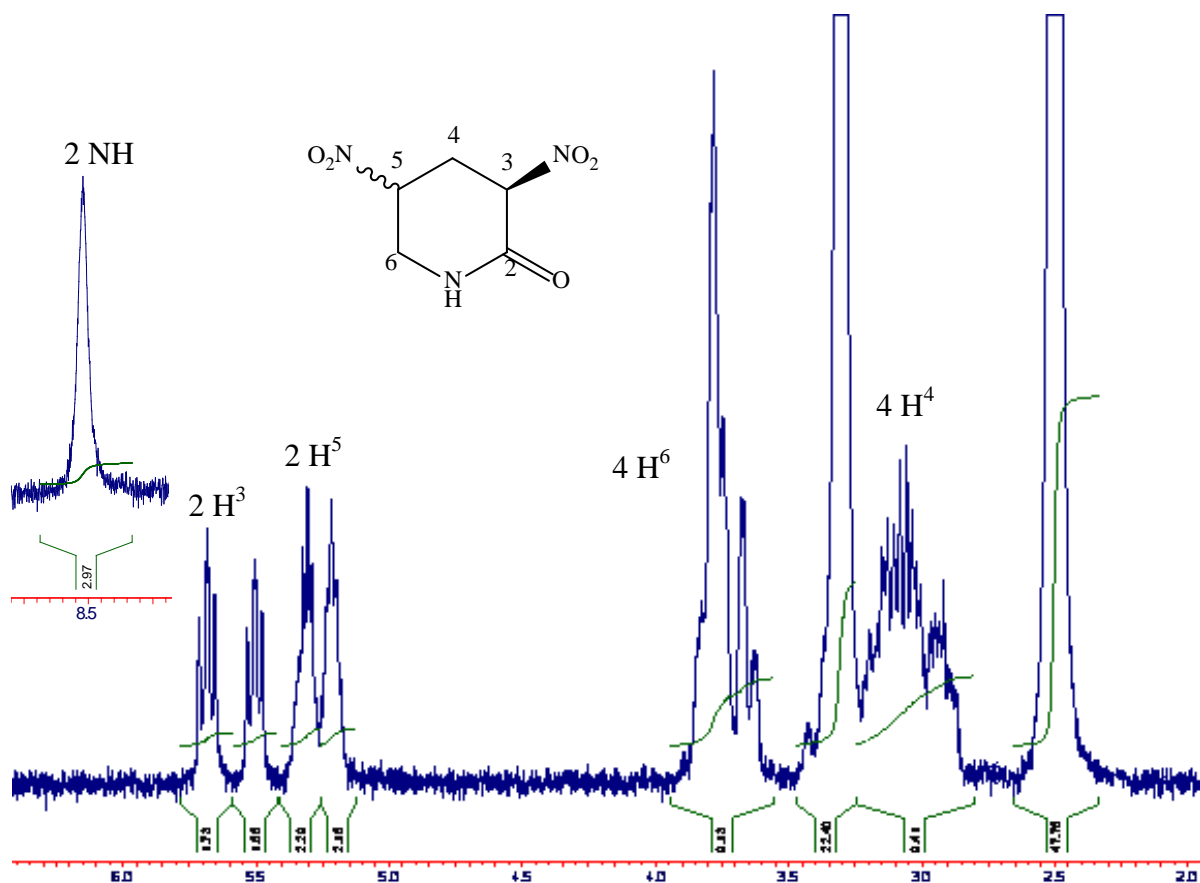


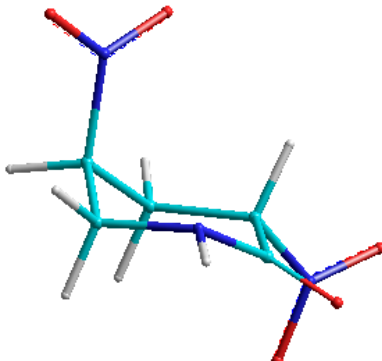
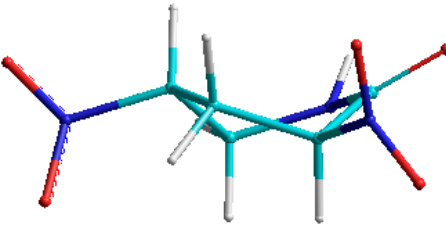
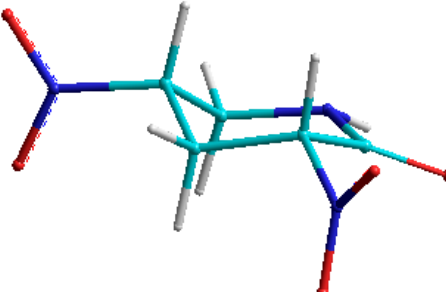
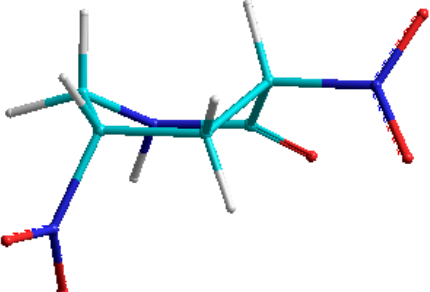
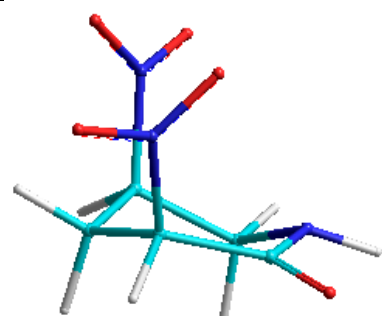
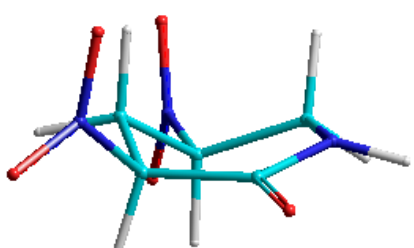
Рис. 3.1. Спектр ЯМР  $^1H$  3,5-динитропиперидин-2-она

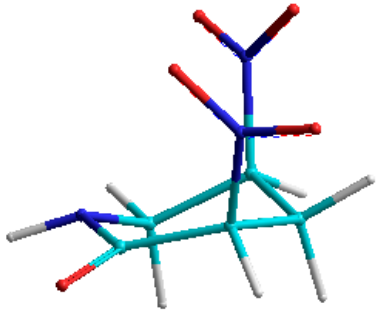
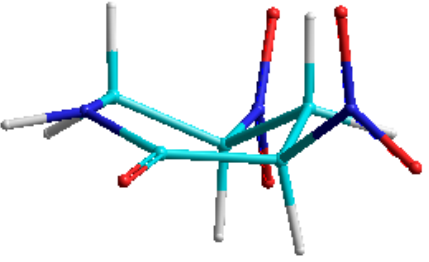
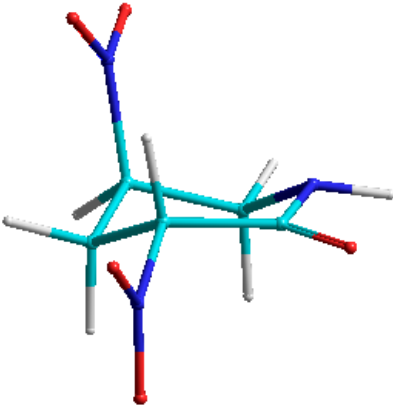
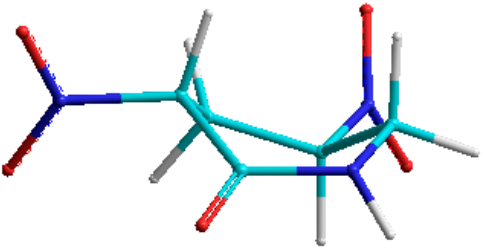
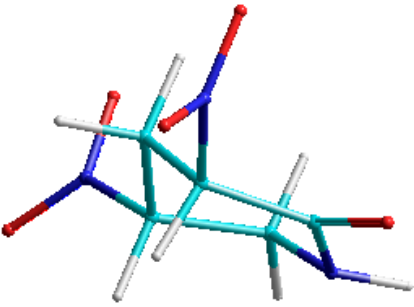
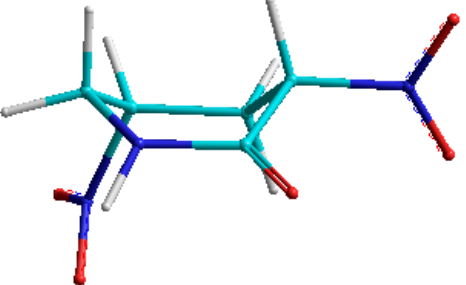
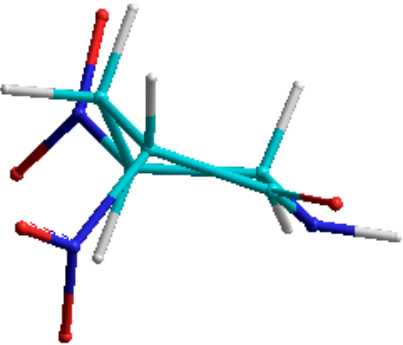
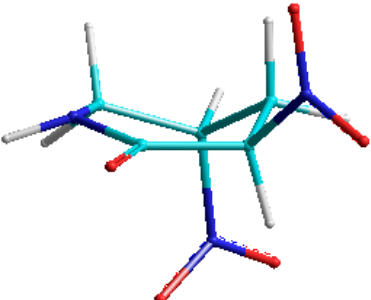
Некоторые конформеры, например,  $11'$  и  $12'$ ,  $15'$  и  $16'$  имеют искаженную геометрию, их цикл уплощается вследствие наличия  $sp^2$ -гибризованного карбонильного атома углерода  $C^2$ . Из данных таблицы 3.1 следует, что 3,5-

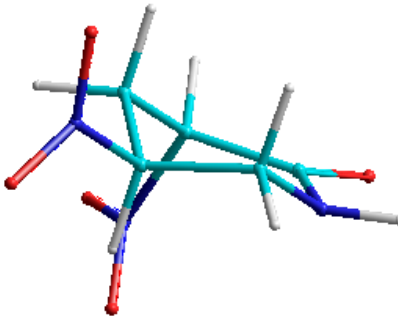
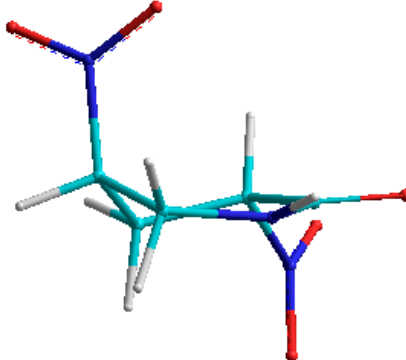
динитропиперидин-2-он имеет две наиболее устойчивые, близкие по энергии конформации **1'** и **6'** (или **5'** и **2'**) ( $\Delta H_f = -225.14$  и  $-224.71$  кДж/моль соответственно). Данные конформеры имеют креслообразную форму пиперидинового цикла и отличаются взаимной ориентацией нитрогрупп.

Таблица 3.1

Результаты квантовохимических расчётов теплот образования конформеров 3,5-динитропиперидин-2-она методом PM3

Конфигурация асимметричных атомов	$H_f$ , кДж/моль	
	Конформация пиперидинового цикла	
	кресло	ванна (искаженная ванна, твист)
1R/3S/5S	 <b>1'</b>	 <b>9'</b>
	-225.14	-214.74
1S/3R/5S	 <b>2'</b>	 <b>10'</b>
	-224.71	-213.48
1S/3S/5R	 <b>3'</b>	 <b>11'</b>
	-209.96	-217.15

<i>1R/3R/5S</i>	 4'	 12'
	-209.96	-217.15
<i>1S/3R/5R</i>	 5'	 13'
	-225.14	-214.74
<i>1R/3S/5R</i>	 6'	 14'
	-224.71	-213.48
<i>1R/3R/5R</i>	 7'	 15'
	-220.76	-214.14

1S/3S/5S		
	8'	16'
	-220.76	-214.14

Таким образом, проведенные квантово-химические расчёты подтверждают правильность предположений о равновероятном образовании двух изомерных форм 3,5-динитропиперидин-2-она, сделанных на основании ЯМР спектра исследуемого соединения.

### 3.2. Квантовохимическое изучение реакции получения 3,5-динитропиперидин-2-она

Как было показано выше, при *S*-протонировании тринатриевой соли 3,5-бис(*аци*нитро)-2-гидроксипиперидина **2** образуется смесь двух стереоизомеров, которые различаются тем, что атом углерода при нитрогруппе  $C^5$  может иметь *R*- или *S*-конфигурацию. Это происходит вследствие равновероятной возможности присоединения протона с разных сторон от *аци*-нитрогруппы.

С целью выявления предпочтительного направления атаки протоном субстрата нами были вычислены заряды на атомах, определены энтальпии образования ( $\Delta H_f$ , кДж/моль), энергии ВЗМО, вклады  $p_z$  орбиталей атомов в граничные молекулярные орбитали исходного **2** и промежуточных продуктов **III а-в** в газовой фазе методом РМЗ (табл.3.2).

Как показали квантовохимические расчеты, электрофильное присоединение протона к тринатриевой соли 3,5-бис(*аци*нитро)-2-гидроксипиперидина **2** может протекать параллельно по трем электрофильным реакционным центрам - атомам углерода  $C^3$ ,  $C^5$  и  $N^1$ , имеющим частичный отрицательный заряд, с образованием промежуточных изомерных аддуктов

**III а-в** (схема 3.4). Причем, аддукт **IIIв** может существовать в двух изомерных формах, в которых атом углерода  $C^5$  имеет R- или S-конфигурацию.

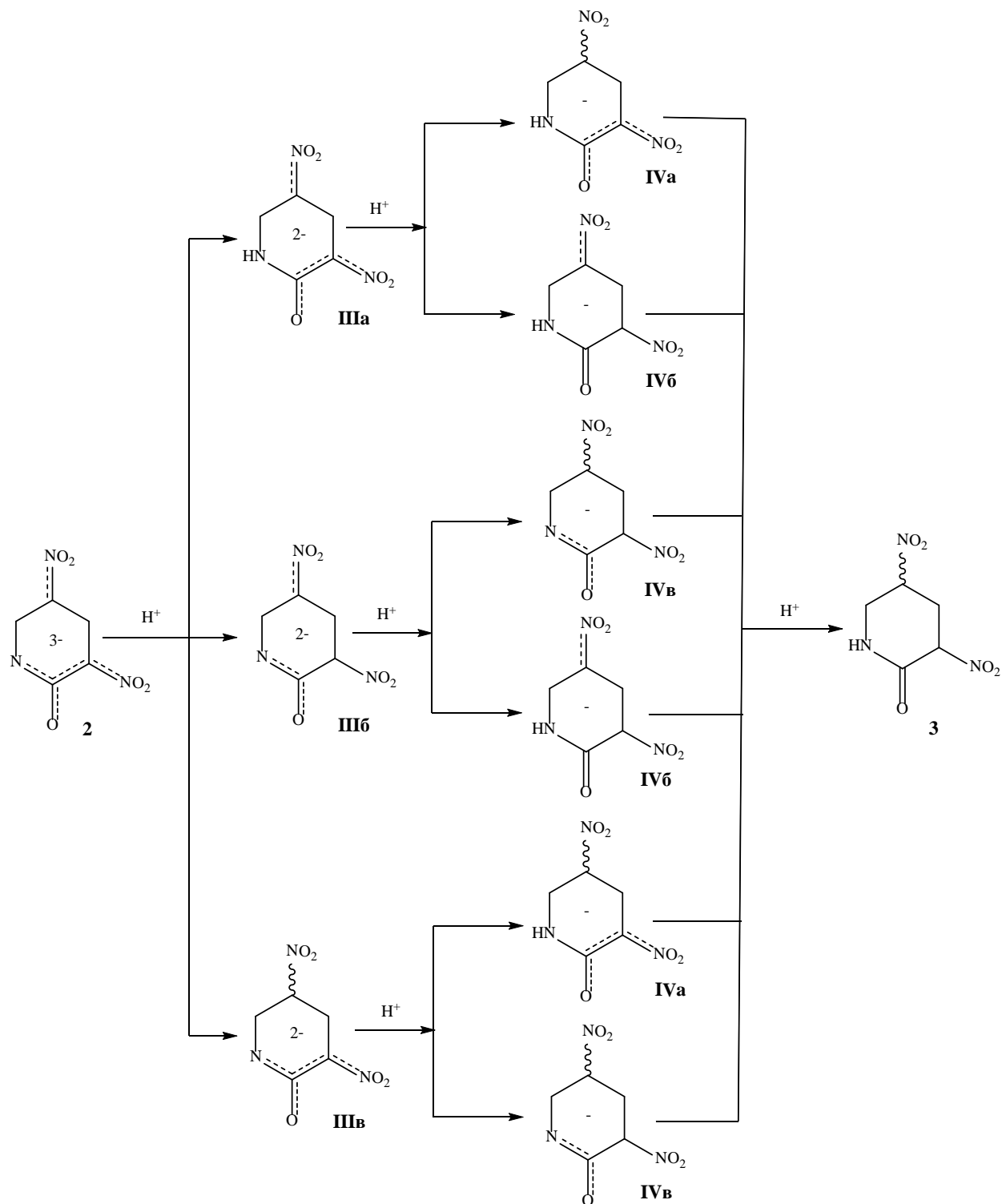
По величине отрицательного заряда  $q$  атомы в исходном  $\sigma$ -комплексе **2** располагаются в ряд  $C^3 > C^5 > N^1$ , следовательно, более предпочтительным, с точки зрения распределения заряда, будет образование  $\sigma$ -аддукта **IIIб** (табл. 3.2). Орбитальный фактор, исходя из полученных величин вкладов орбиталей  $p_z$  в ВЗМО субстрата, также благоприятствует образованию  $C^3$ -аддукта **IIIб**. Анализ же величин энтальпий образования  $\Delta H_f$  промежуточных аддуктов (табл. 3.2) свидетельствует о большей устойчивости изомера **IIIа**.

Следует отметить, что для расчета тепловых эффектов реакций протонирования, мы использовали  $\Delta H_f = 0$  кДж/моль для образования иона  $H^+$  в водном растворе [197]. Это связано с тем, что рассчитанная величина энтальпии образования иона  $H^+$  в газовой фазе ( $\Delta H_f = 1479.38$  кДж/моль) значительно превосходит  $\Delta H_f$  остальных составляющих реакций, что заведомо приводит к сильной экзотермичности всех процессов.

Таблица 3.2

*Результаты квантовохимических расчетов методами РМЗ соединений **2** и **III***

№ соединения	Атомы	Заряды (q)	Вклад орбиталей $p_z$ атомов ВЗМО	$E_{ВЗМО}$ , эВ	$\Delta H_f$ кДж/ моль
<b>2</b>	$N^1$	-0.620	-0.5256	3.810	227.22
	$C^3$	-0.787	0.1844		
	$C^5$	-0.741	-0.0710		
<b>IIIа</b>	$N^1$	-0.086	-0.0728	-0.547	-372.67
	$C^3$	-0.820	-0.1721		
	$C^5$	-0.825	-0.6888		
<b>IIIб</b>	$N^1$	-0.487	0.5461	-0.407	-291.69
	$C^3$	-0.401	0.0071		
	$C^5$	-0.851	0.4064		
<b>(5R)-IIIв</b> (транс-)	$N^1$	-0.627	0.8229	0.139	-239.78
	$C^3$	-0.871	0.0078		
	$C^5$	-0.380	0.1072		
<b>(5S)-IIIв</b> (цис-)	$N^1$	-0.627	0.7889	0.139	-239.78
	$C^3$	-0.871	-0.0007		
	$C^5$	-0.380	0.0974		



Таким образом, по данным квантовохимических расчетов, действие кинетического и термодинамического факторов не согласованно и не позволяет сделать однозначного вывода о предпочтительном направлении атаки протоном исходного  $\sigma$ -комплекса **2**. Вследствие этого, нами была



рассчитана методом РМЗ энергия активации образования  $\sigma$ -комплексов **IIIa-в** из аддукта **2**. Для этого методом синхронного транзита (линейный алгоритм расчета) были рассчитаны предреакционные и послереакционные комплексы, на основе которых составлена реакционная карта. Значение энергии активации показало, что в случае образования интермедиата **IIIa** оно ниже, откуда следует, что протонирование идет через стадию образования аддукта **IIIa** (табл. 3.3).

Присоединение второго моль протона может протекать с образованием однозарядных аддуктов **IVa-в** (схема 3.4). Аддукты **IVa** и **IVb** также могут существовать в двух диастереоизомерных формах (R- и S-).

Как видно из табл. 3.3, 3.4 присоединение второго протона также протекает при несогласованном действии зарядового, орбитального и термодинамического факторов. Для определения предпочтительного направления атаки протоном субстратов **IIIa-в** нами также были вычислены методом синхронного транзита значения энергии активации образования аддуктов **IVa-в**, предреакционных и послереакционных комплексов (табл. 3.3).

Значение энергии активации показало, что образование интермедиатов (*5R*)-**IVa** и (*5S*)-**IVa** энергетически выгоднее, чем образование интермедиата **IVb** (табл. 3.3).

Структуры переходных состояний для аддуктов **IIIa** и **IVa** близки к соответствующим предреакционным комплексам, что, согласно постулату Хэммонда, свидетельствует об экзотермичности процесса. Полученные данные о строении образующихся интермедиатов согласуются со значениями теплового эффекта реакции ( $\Delta H_r$ ) в табл. 3.3.

Дальнейшее протонирование аддуктов (*5R*)-**IVa** и (*5S*)-**IVa** приводит к образованию конечных продуктов (*5R*)-**3a** и (*5S*)-**3b** соответственно. Результаты расчетов методом синхронного транзита (табл. 3.3) свидетельствуют о смещении структуры переходного состояния в сторону реагентов, что в условиях эндотермичности реакции противоречит постулату

Хэммонда. В то же время, небольшое значение энергии активации, вычисленной из разницы энергий переходных состояний и реагентов (13.71 и 15.12 кДж/моль для *R*- и *S*- изомеров соответственно), свидетельствует о слабой эндотермичности процесса и возможности существования рассчитанного переходного состояния.

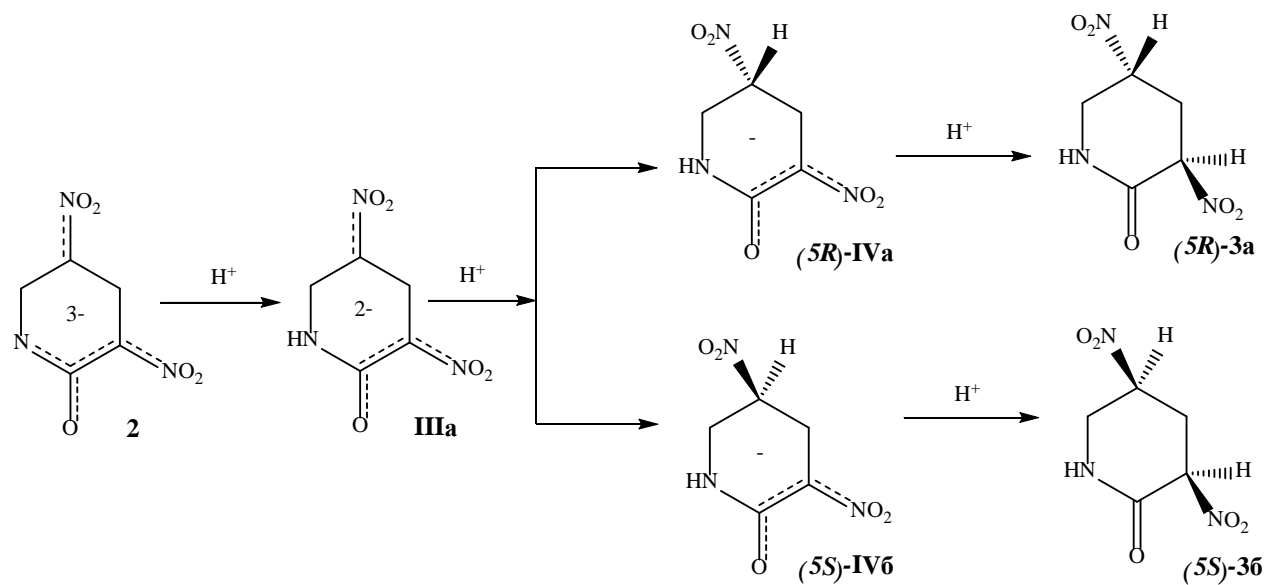
Таблица 3.3

Результаты квантовохимических расчетов методом РМ3 реакции образования аддуктов (III-IV) и конечных продуктов 3а и 3б.

№ п/ п	Реакция	$\Delta H =$ $\sum \Delta H_f(\text{продуктов})$ - $\sum \Delta H_f(\text{реагентов}),$ кДж/моль	Предреак- ционный комплекс (кДж/моль)	Переход- ное состояние (кДж/моль)	$E_a,$ кДж/моль
1	<b>2 + H<sup>+</sup> → IIIa</b>	-600.10	-383.82	-371.21	<b>12.61</b>
2	2 + H <sup>+</sup> → IIIб	-519.12	-291.69	-267.55	24.14
3	2 + H <sup>+</sup> → (5 <i>R</i> )-IIIв	-467.21	-239.78	-210.27	29.5
4	2 + H <sup>+</sup> → (5 <i>S</i> )-IIIв	-467.21	-237.43	-211.23	26.20
5	<b>IIIa + H<sup>+</sup> → (5<i>R</i>)-IVa</b>	-107.13	-479.80	-464.47	<b>15.33</b>
6	<b>IIIa + H<sup>+</sup> → (5<i>S</i>)-IVa</b>	-119.31	-491.98	-478.29	<b>13.69</b>
7	IIIa + H <sup>+</sup> → IVб	-111.18	-483.85	-465.38	18.47
8	IIIб + H <sup>+</sup> → (5 <i>R</i> )-IVв	-99.34	-391.03	-380.02	11.01
9	IIIб + H <sup>+</sup> → (5 <i>S</i> )-IVв	-107.75	-399.44	-366.99	32.45
10	IIIб + H <sup>+</sup> → IVб	-192.16	-483.06	-473.39	9.67
11	(5 <i>R</i> )-IIIв + H <sup>+</sup> → (5 <i>R</i> )-IVa	-240.02	-479.80	-477.54	2.26
12	(5 <i>R</i> )-IIIв + H <sup>+</sup> → (5 <i>R</i> )-IVв	-151.25	-396.55	-386.38	10.17
13	(5 <i>S</i> )-IIIв + H <sup>+</sup> → (5 <i>S</i> )-IVa	-252.2	-491.98	-478.29	32.45
14	(5 <i>S</i> )-IIIв + H <sup>+</sup> → (5 <i>S</i> )-IVв	-159.66	-399.44	-366.99	32.45
15	<b>(5<i>R</i>)-IVa + H<sup>+</sup> → (5<i>R</i>)-3а</b>	254.66	-225.14	-211.43	<b>13.71</b>
16	<b>(5<i>S</i>)-IVa + H<sup>+</sup> → (5<i>S</i>)-3б</b>	267.27	-224.71	-209.59	<b>15.12</b>
17	IVб + H <sup>+</sup> → (5 <i>R</i> )-3а	258.71	-225.14	-211.43	13.71
18	IVб + H <sup>+</sup> → (5 <i>S</i> )-3б	259.14	-224.71	-208.95	15.76
19	(5 <i>R</i> )-IVв + H <sup>+</sup> → (5 <i>R</i> )-3а	165.89	-225.14	-211.43	13.71
20	(5 <i>S</i> )-IVв + H <sup>+</sup> → (5 <i>S</i> )-3б	174.73	-224.71	-208.95	15.76

Таким образом, на основании квантово-химических расчетов можно предложить механизм образования 5*R*- и 5*S*- изомерных форм 3,5-динитропиперидин-2-она (3а и 3б соответственно) из тринатриевой соли 3,5-бис(ацинитро)-2-гидроксипиперидина 2 (схема 3.5).

Схема 3.5



### *3.3. Синтез 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, исходя из гидридных аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов*

Одним из перспективных классов гетероциклических соединений являются тетрагидропиридины. Это обусловлено тем, что последние входят в качестве структурного фрагмента в состав многих биологически активных соединений, обладающих антимикробными, антиоксидантными [198], противовоспалительными [199], обезболивающими [200] свойствами. Поэтому расширение круга данных соединений является актуальной задачей.

В настоящее время существуют различные подходы к синтезу тетрагидропиридинов: из пиперидина и его производных [201], конденсацией первичных аминов [202], из нитрилов [203], из азидов [204] и др.

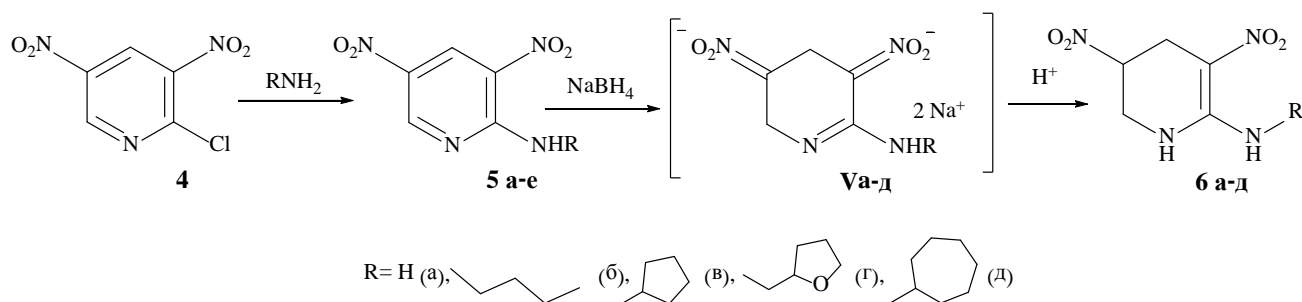
Нами предложена методика синтеза производных тетрагидропиридинов действием  $\text{NaBH}_4$  на соответствующие 3,5-динитропиридины с последующей обработкой разбавленной ортофосфорной кислотой.

#### *3.3.1. Синтез 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов*

Для увеличения структурного разнообразия целевых продуктов были получены исходные N-(R)-3,5-динитропиридин-2-амины **5а-д** взаимодействием 2-хлор-3,5-динитропиридина **4** с аммиаком и различными первичными аминами в изопропанол в присутствии карбоната калия. Реакцию проводили в абсолютном спирте для предупреждения гидролиза 2-хлор-3,5-динитропиридина.

Природа нуклеофила оказывает влияние на выход аминопроизводных **5**. Так, использование аммиака и бутиламина позволяет получать более высокие выходы целевых соединений (97 и 90% соответственно). Циклоалифатические амины реагируют несколько медленнее, вероятно, вследствие стерических затруднений, и выход соединений **5 в-д** составил 82-85%.

Схема 3.6



На следующей стадии при действии раствора NaBH<sub>4</sub> на растворы 2-R-3,5-динитропиридинов **5a-d** в смеси ДМФА-этанол происходило восстановления связей пиридинового кольца с образованием двухзарядных промежуточных гидридных  $\sigma$ -комплексов **V**. Затем реакционную смесь подкисляли разбавленной ортофосфорной кислотой до pH 4, в результате чего целевые продукты синтеза - N-(R)-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-амины **6a-d** выпадали из реакционного раствора в виде кристаллических осадков. Выход продуктов составил 77-85%.

Структура полученных соединений **6a-d** была доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии. В ИК спектрах анализируемых веществ наблюдаются интенсивные полосы антисимметричных и симметричных колебаний нитрогрупп при 1551-1568 и 1322-1355 см<sup>-1</sup> соответственно. Колебания связи C=C фиксируются по поглощению при 1615-1637 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H N-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин **6д** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (рис. 3.2) в наиболее слабом поле при  $\delta$  11.05 м.д. фиксируется дублетный сигнал протона NH аминного заместителя. Далее наблюдаются широкий сигнал протона NH пиридинового кольца при  $\delta$  7.72 м.д. и синглетный сигнал протона H<sup>5</sup> ( $\delta$  5.20 м.д.), связанный с атомом углерода нитрогруппы. Дублетные линии в сильном поле при  $\delta$  3.83 м.д. и 3.61 м.д. следует отнести к экваториальным и аксиальным протонам H<sup>6</sup> (<sup>2</sup>J 14.7 Гц), а дублетные сигналы при  $\delta$  3.43 м.д. и 2.98 м.д. – к протонам H<sup>4</sup> (<sup>2</sup>J 17.6 Гц).

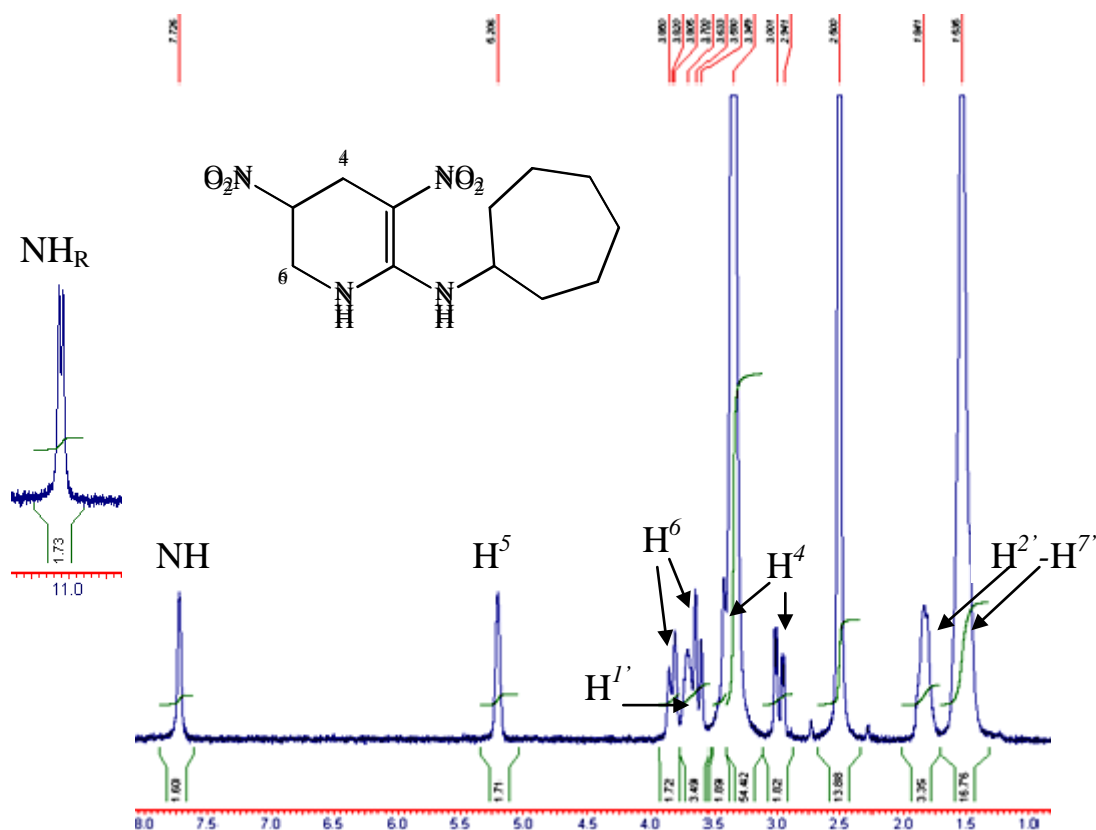


Рис. 3.2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (6d)

Справедливость отнесения сигналов в спектрах ЯМР подтверждается методами двумерной гомо- (*COSY*) и гетероядерной (*HMBC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии (табл. 3.5).

Химические сдвиги в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рис. 3.3) четвертичных атомов углерода  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  (152.5 и 101.9 м.д. соответственно) однозначно определяются по отсутствию корреляционных пиков в спектре *HSQC* (рис. 3.4). Различить эти сигналы помогает наличие констант  $^3J_{\text{H}^6_a, e}/\text{C}^2$ ,  $\text{H}^5/\text{C}^3$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC* (рис. 3.5). Атом углерода  $\text{C}^5$  ( $\delta_{\text{C}}$  76.7 м.д.) легко определить, так как он имеет один кросс-пик в *HSQC* спектре с соответствующим протоном. Правильность отнесения подтверждают корреляционные пики в спектре *HMBC*  $\text{NH}/\text{C}^5$ ,  $\text{H}^4_a/\text{C}^5$ ,  $\text{H}^6_a/\text{C}^5$ . Также по двумерному спектру *HSQC* могут быть определены связанные с протонами тетрагидропиридинового цикла прямыми константами  $J_{\text{CH}}$  сигналы атомов  $\text{C}^4$  ( $\delta_{\text{C}}$  27.2 м.д.) и  $\text{C}^6$  ( $\delta_{\text{C}}$

42.2м.д.). Различить эти сигналы можно по кросс-пикам  $H^6_{a,e} / NH$  в *HMBC* спектре.

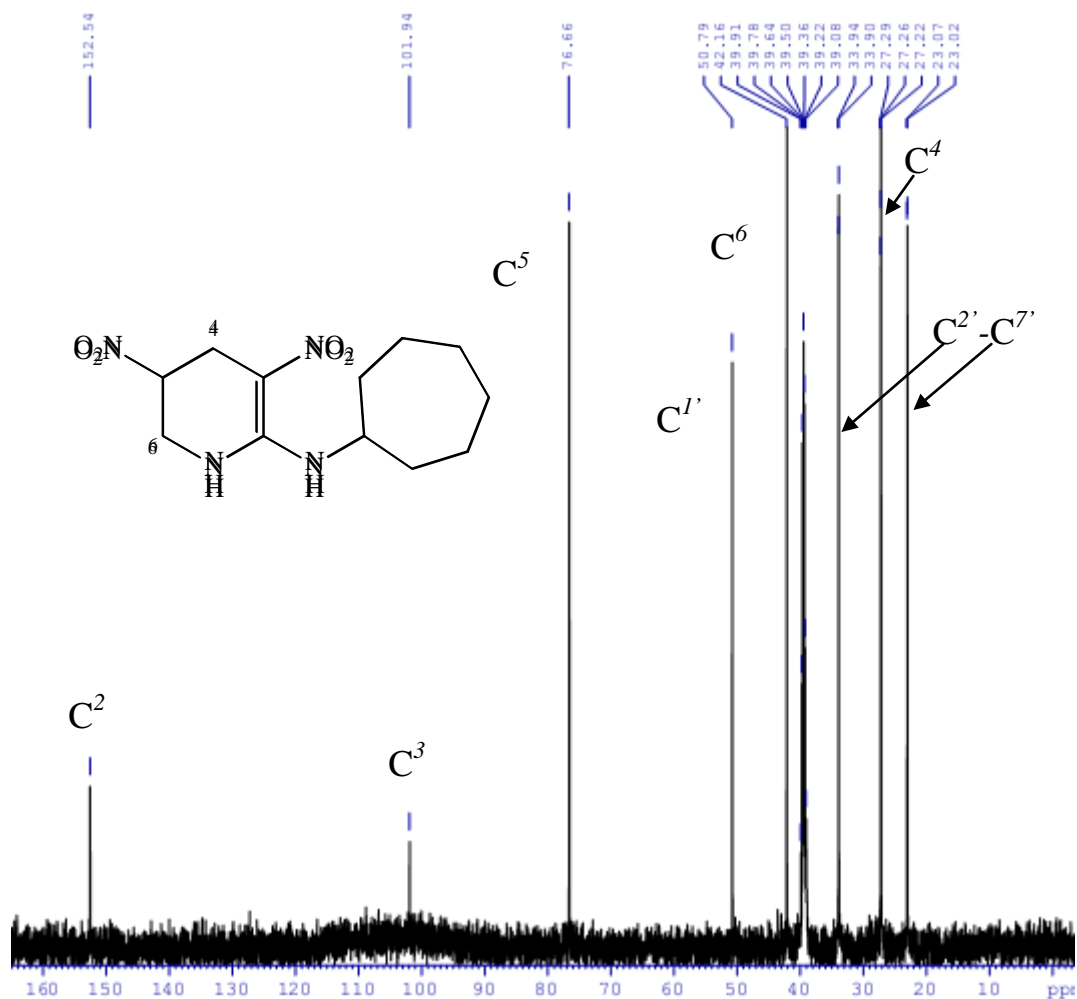


Рис. 3.3. Спектр  $^1H$  ЯМР (300.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина (**6d**)

В *COSY*-спектре исследуемого соединения (рис. 3.6) наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $H^4_a/H^4_e$ ,  $H^6_a/H^6_e$ ), вицинальным ( $H^4_{a,e}/H^5$ ,  $H^6_{a,e}/H^5$ ,  $H^6_{a,e}/NH$ ) и аллильной ( $H^4_e/H^6_e$ ) КССВ. Дальняя константа  $^4J$  обусловлена расположением связей в одной плоскости (*W*-взаимодействие). Дублетный сигнал аксиального протона  $H^4$  дополнительно расщеплен в дублет дублетов от взаимодействия с протоном  $H^5$  с константой  $^3J$  5.4 Гц.

Значение данной константы позволяет различить протоны  $H^4_a$  и  $H^4_e$ . Нами были вычислены константы  $^3J H^4_a / H^5$  и  $H^4_e / H^5$  по уравнению Карплуса-Ботнера-Бая (1) [205].

$${}^3J = 7 - \cos\varphi + 5 \cos 2\varphi \quad (1)$$

Значения для двугранных углов  $\varphi$  между протонами  $H^4_a/H^5$  и  $H^4_e/H^5$  получены в результате расчета наиболее устойчивой конформации анализируемого соединения методом РМЗ (табл. 3.4).

Представленные в таблице данные, свидетельствуют в пользу вицинального взаимодействия  $H^4_a/H^5$ , так как наблюдаемая экспериментальная величина этой вицинальной константы  ${}^3J$  качественно близка к теоретическому значению.

Таблица 3.4

Значения вицинальной константы взаимодействия протонов  $H^4_{a,e}/H^5$  в *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амине (**6d**)

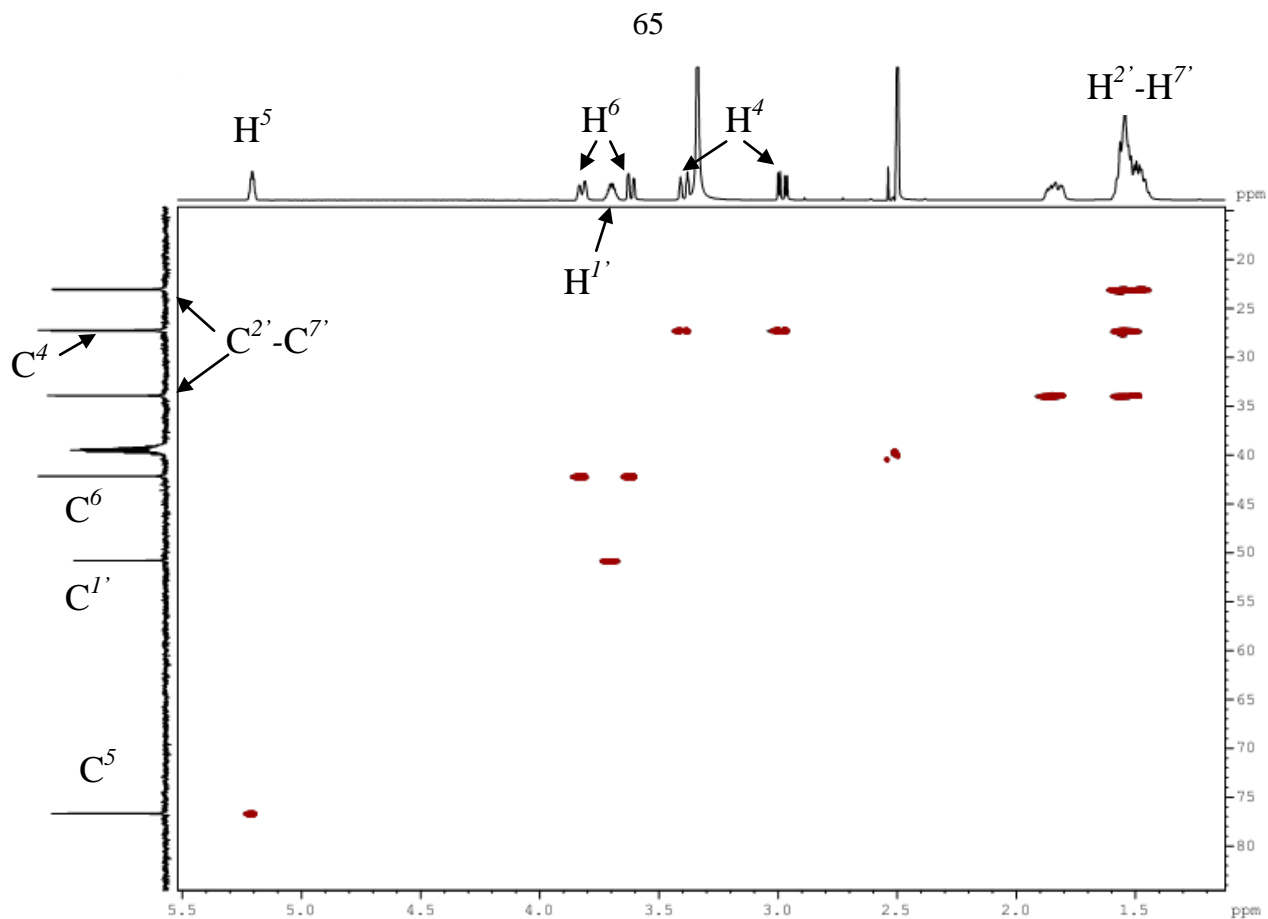
Взаимодействия протонов	Диэдрический угол, град. (РМЗ)	${}^3J$ (теоретическое)	${}^3J$ (экспериментальное)
$H^4_e/H^5$	67.55	3.08	5.4
$H^4_a/H^5$	-46.83	6.00	

Таблица 3.5

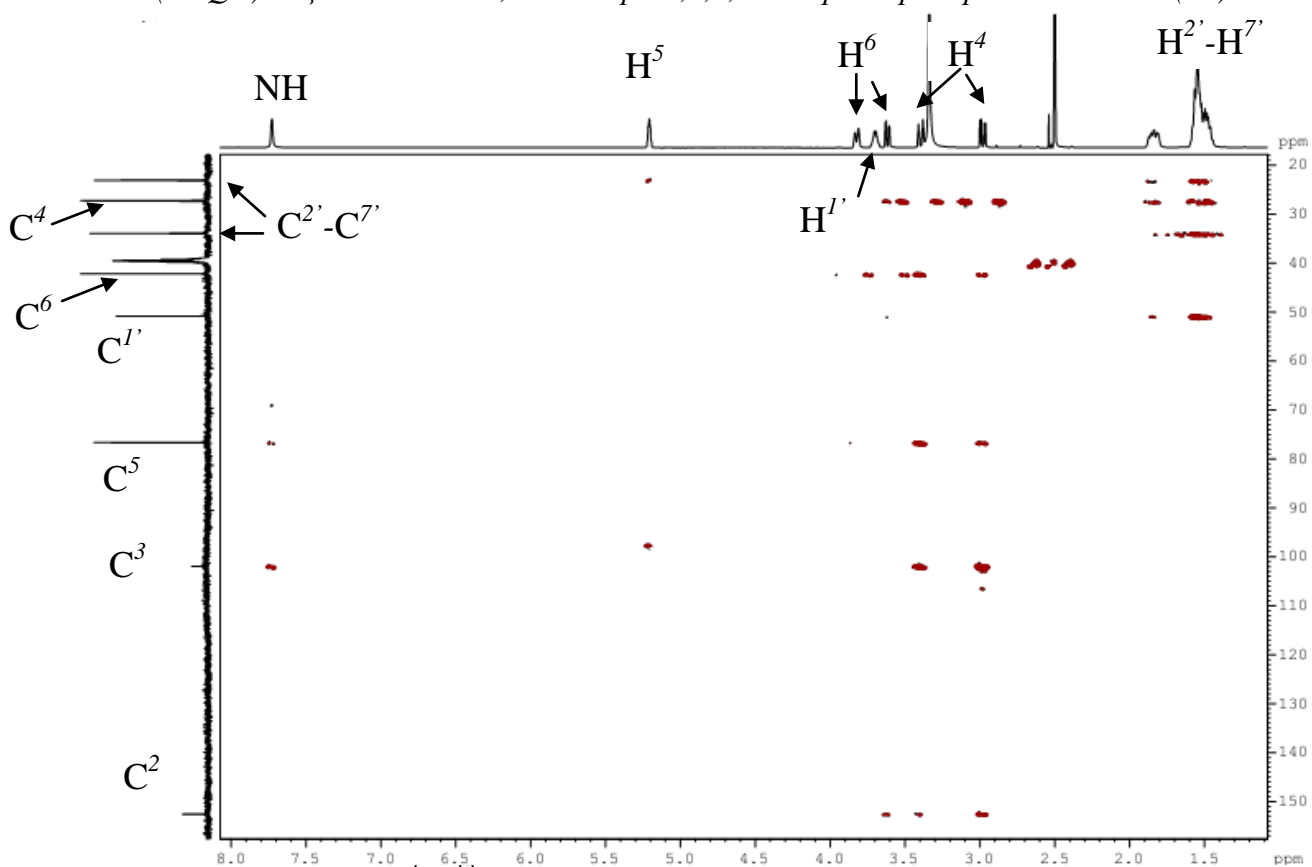
Корреляционные пики в HSQC, HMBC и COSY спектрах *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминa (**6d**)

№ атома	$\delta_H$ , м.д.	$\delta_C$ , м.д.	HSQC	HMBC	COSY
NH	7.72 ш.с	-	-	-	NH/ $H^4_e$ , NH/ $H^6_{a,e}$
2	-	152.5	-	$H^4_a/C^2$ , $H^6_{a,e}/C^2$	-
3	-	101.9	-	NH/ $C^3$ , $H^4_a/C^3$ , $H^5/C^3$ , $H^6_a/C^3$	-
4	3.41 д, 2.98 д.д	27.2	$H^4_{a,e}/C^4$	$H^5/C^4$ , $H^6_a/C^4$	$H^4_a/H^4_e$ , $H^4_{a,e}/H^5$ , $H^4_e/H^6_e$
5	5.20 с	76.7	$H^5/C^5$	NH/ $C^5$ , $H^4_a/C^5$ , $H^6_a/C^5$	$H^5/H^4_{a,e}$ , $H^5/H^6_{a,e}$
6	3.83 д, 3.61 д	42.2	$H^6_{a,e}/C^6$	$H^4_{a,e}/C^6$	$H^6_a/H^6_e$ , $H^6_e/H^4_e$ , $H^6_{a,e}/H^5$ , $H^6_{a,e}/NH$

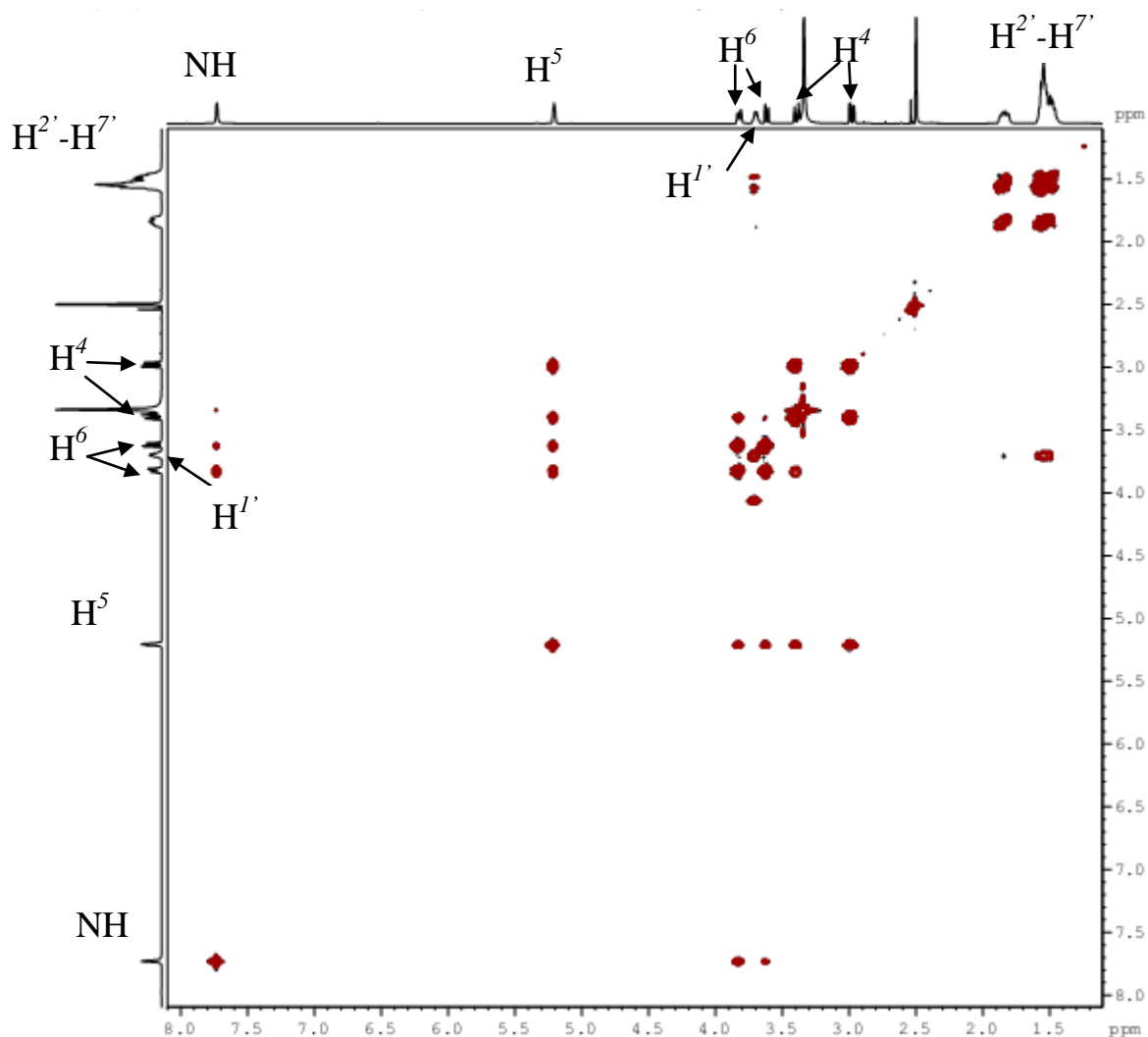




**Рис. 3.4.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (HSQC) *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина (**6d**)



**Рис. 3.5.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (HMBSC) *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина (**6d**)

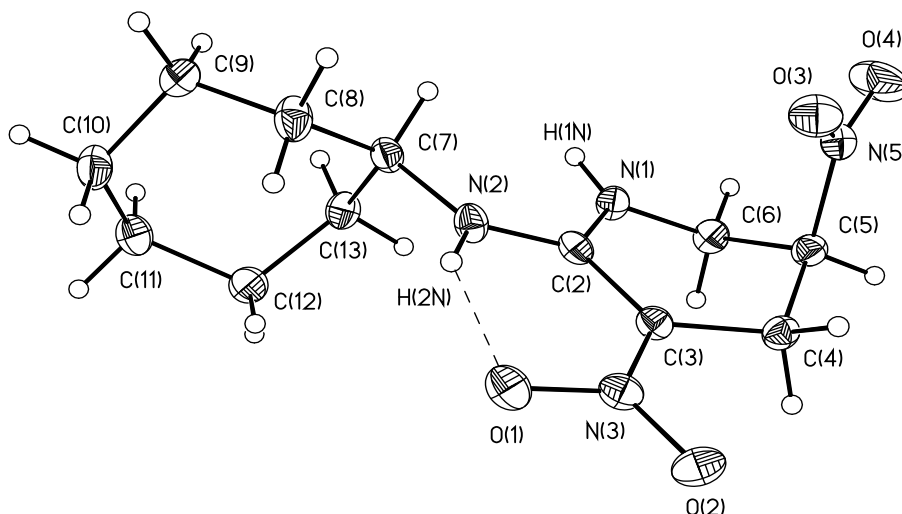


**Рис. 3.6.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (COSY) *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина (**6d**)

Дальнейшее подтверждение строения синтезированных тетрагидропиридинов было получено из данных РСА кристалла *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина **6d** (рис. 3.7). В кристалле тетрагидропиридиновый фрагмент характеризуется конформацией искаженного полукресла, с аксиальным расположением нитрогруппы в положении 5. Нитрогруппа в положении 3 фактически копланарна двойной связи, с торсионным углом  $\text{C}(2)\text{C}(3)\text{N}(2)\text{O}(1)$  равным  $2.0(2)^\circ$ . Атом кислорода  $\text{O}(1)$  нитрогруппы образует прочную внутримолекулярную водородную связь с расстоянием  $\text{O}(1)\dots\text{N}(2)$  равным  $2.5095(3)$  Å. Прочность этой связи связана с наличием сопряженной  $\pi$ -системы, образованной атомами углерода двойной связи, атомами азота аминогрупп и нитрогруппой. Наличие

делокализации подтверждается сокращением связей C(2)-N(2) и C(3)-N(3) и удлинению связей C(2)-C(3) и обеих связей N=O по сравнению со средними значениями из Кембриджской базы структурных данных (КБСД) [206].

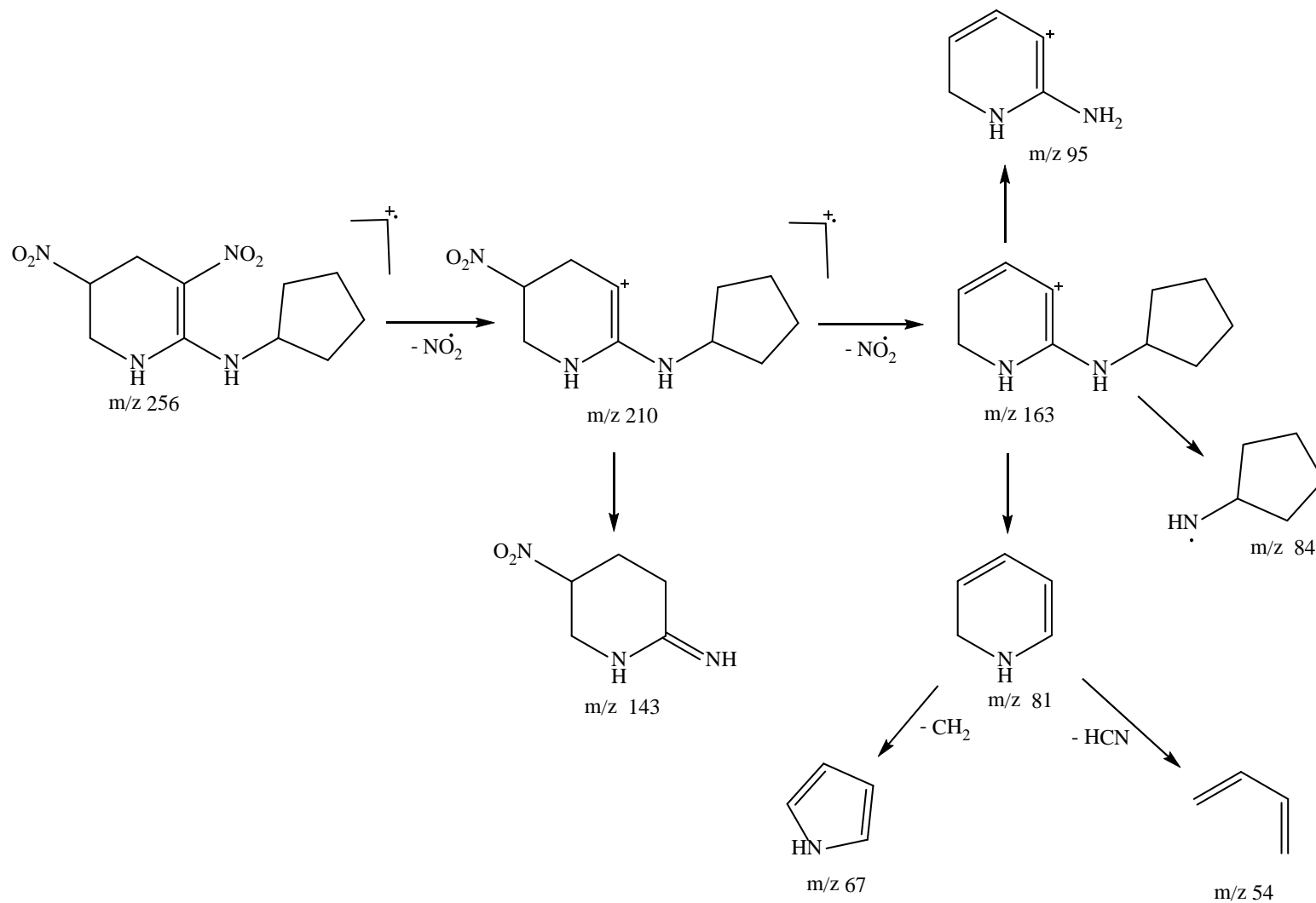
Удлинение связи N(1)-O(1) до 1.3017(1) наиболее существенно по сравнению со средней длиной в нитрогруппах, равной 1.219(2) Å. Таким образом, в соединении **6d** реализуется типичный пример водородной связи, стабилизированной резонансом [207]. О вовлечении атомов азота в сопряженную систему также свидетельствует их фактически плоское окружение, сумма углов равна 359.9 для N(1) и 359.5° для N(2). Циклогептановый фрагмент характеризуется конформацией твист-кресла, длины связей и валентные углы в этом фрагменте не отличаются от средних по данным КБСД. Наиболее прочным межмолекулярным взаимодействием в кристалле является водородная связь средней силы, образованная атомом аминогруппы H(1N) и атомом кислорода O(1) и объединяющая молекулы в бесконечные цепи, расположенные параллельно кристаллографической оси *c*. Образование этой связи с расстоянием O...N равным 2.7552(2) Å также вносит свой вклад в удлинение связи O(1)-N(1).



**Рис.3.7.** Молекулярная структура *N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина (**6d**)

Дополнительную информацию о структуре синтезированных соединений можно получить из данных масс-спектрометрии. Исследование распада синтезированных соединений под действием электронного удара

Диссоциативный распад под действием электронного удара *N*-циклопентил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амина (66)

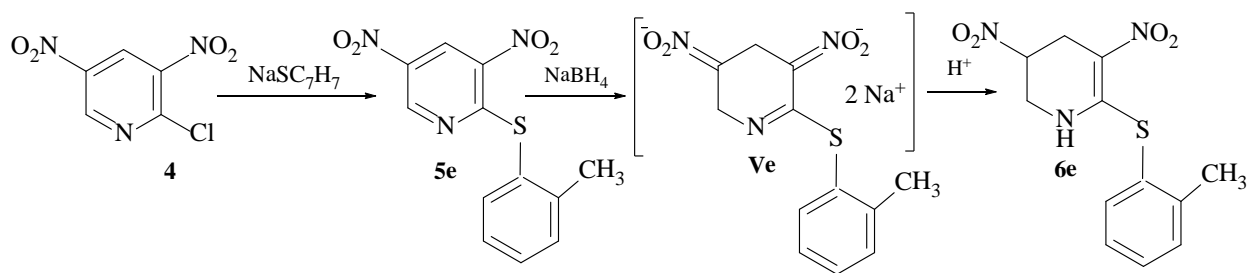


было проведено на примере N-циклопентил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин **6в** (схема 3.7). В масс-спектре обнаружен пик молекулярного иона  $M^+(m/z\ 256)$ , который расщепляется с отрывом нитрогрупп, о чем свидетельствует наличие в спектре осколочных ионов  $[M - NO_2]^+(m/z\ 210)$ ,  $[M - 2NO_2]^+(m/z\ 163)$ . Дальнейший распад первичных осколочных ионов обусловлен отщеплением амидного заместителя и появлением в спектре пиков вторичных ионов с  $m/z\ 143, 95, 81$ . На более глубоких стадиях распада происходит разрушение азотсодержащего цикла, обусловленного потерей  $-CH_2-$  группы и молекулы циановодорода с образованием ионов с  $m/z\ 67$  и  $54$  соответственно. Таким образом, наличие в масс-спектре пиков молекулярного иона ( $m/z\ 256$ ) и осколочных фрагментов позволяет надежно идентифицировать исследуемое соединение и предложить схему его диссоциативной ионизации при электронном ударе.

### 3.3.2. Синтез 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина

Описанный выше подход к синтезу 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов был апробирован не только для N-, но и для S-замещенных производных 3,5-динитропиридинов.

3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)пиридин **5е** был получен взаимодействием 2-хлор-3,5-динитропиридина с *o*-тиокрезолом. Нуклеофильность *o*-тиокрезола выражена слабее аминов, поэтому для увеличения выхода и скорости реакции, замещение проводили с использованием метилата натрия, который необходим для образования натриевой соли тиокрезола. Образование гидридного  $\sigma$ -аддукта на второй стадии процесса протекает в результате реакции нуклеофильного присоединения гидрид-иона к субстрату. 3,5-Динитро-2-(2-тиотолуоло)пиридин **5е**, содержащий электроноакцепторный тиокрезольный заместитель, является более активным субстратом в последней реакции, чем соответствующие аминопроизводные **5 а-д**.



Структура полученного 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина **6e** была доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии. В ИК спектре анализируемого вещества наблюдаются интенсивные полосы антисимметричных и симметричных колебаний нитрогрупп при 1506, и 1301  $\text{см}^{-1}$  соответственно, а NH-группа фиксируется по поглощению при 3370  $\text{см}^{-1}$  (рис. 3.8).

Более убедительные доказательства структуры синтезированного соединения были получены из данных спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина в ДМСО- $d_6$

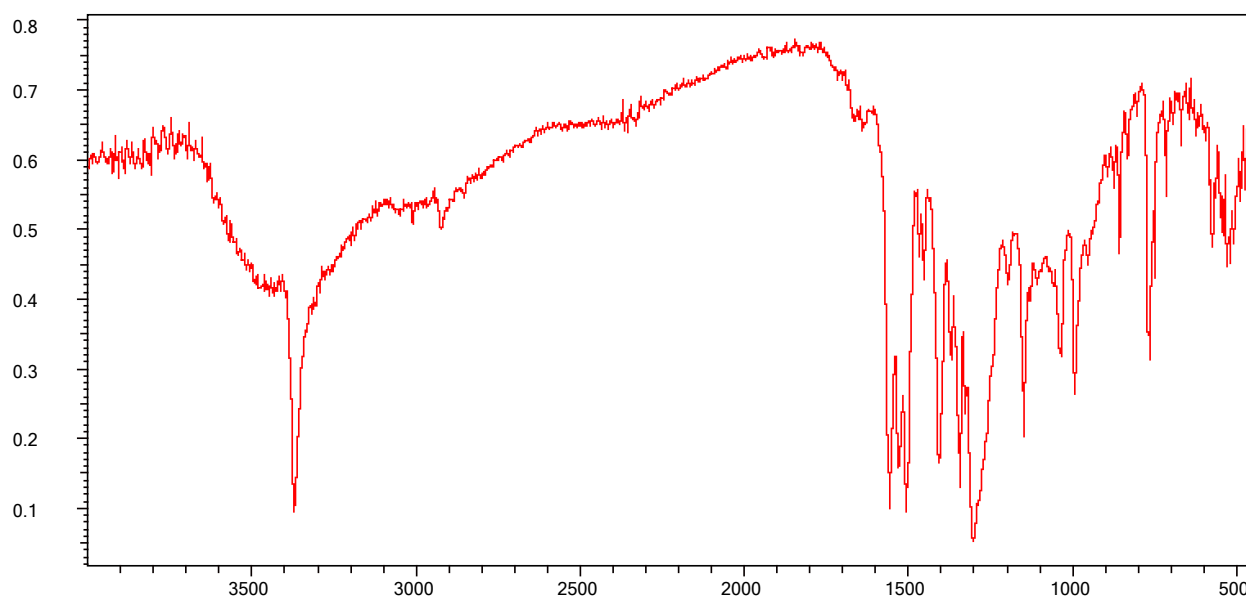
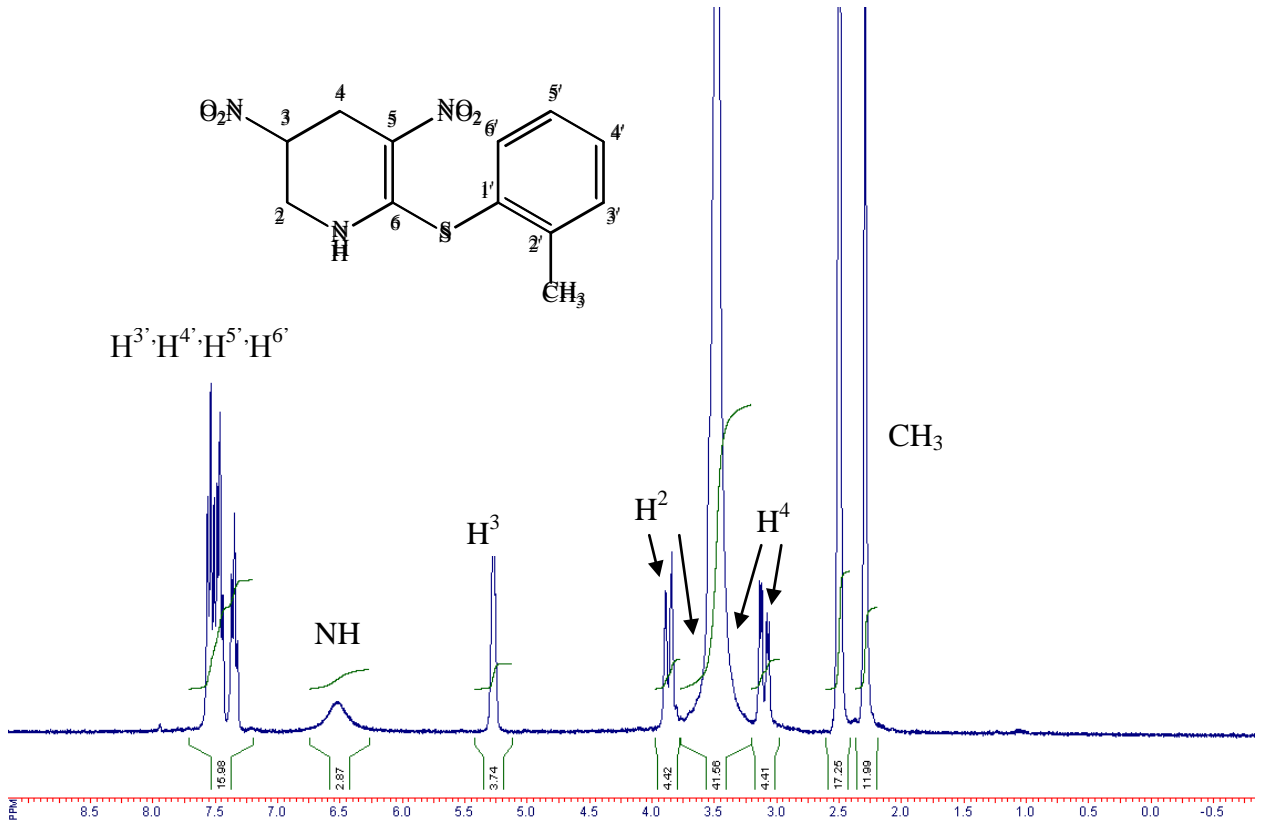


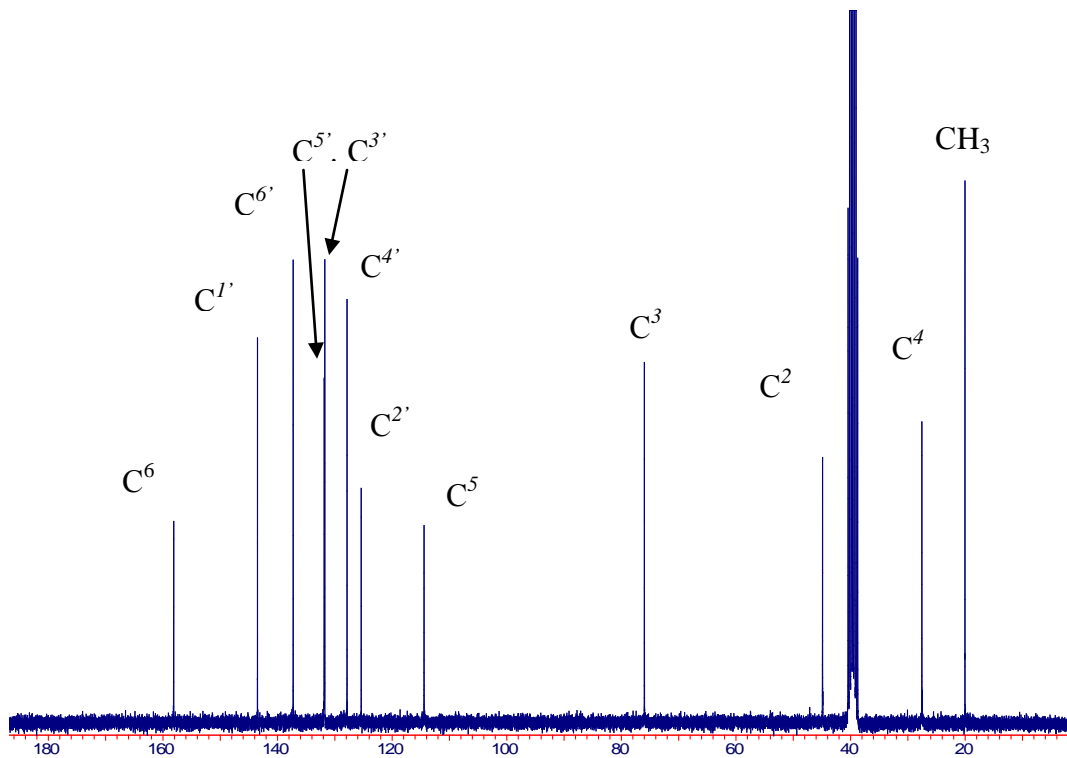
Рис. 3.8. ИК-спектр (табл. KBr) 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (**6e**)

(рис. 3.9) в наиболее слабом поле фиксируются сигналы ароматических протонов в виде двух дублетов при  $\delta$  7.55 м.д. ( $\text{H}^6$ ) и  $\delta$  7.46 м.д. ( $\text{H}^3$ ), а также двух триплетов при  $\delta$  7.51 м.д. ( $\text{H}^5$ ) и  $\delta$  7.35 м.д. ( $\text{H}^4$ ). Далее наблюдаются широкий сигнал протона NH при  $\delta$  6.51 м.д. и синглетный сигнал протона  $\text{H}^3$ ,

связанный с атомом углерода нитрогруппы. Дублетные линии в сильном поле при  $\delta$  3.86 м.д. и 3.11 м.д. следует отнести к экваториальному протону



**Рис. 3.9.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, в ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,5-динитро-6-(о-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина *бе*



**Рис. 3.10.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.13 МГц, в ДМСО-d<sub>6</sub>) 3,5-динитро-6-(о-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина *бе*

$H^2$  ( $^2J$  14.7 Гц) и аксиальному протону  $H^4$ , ( $^2J$  16.8,  $^3J$  5.9 Гц) соответственно. Сигнал аксиального протона  $H^2$  и сигнал экваториального протона  $H^4$  сливаются с сигналами протонов воды. Синглет в сильном поле при  $\delta$  2.29 м.д. соответствуют протонам NMe-группы.

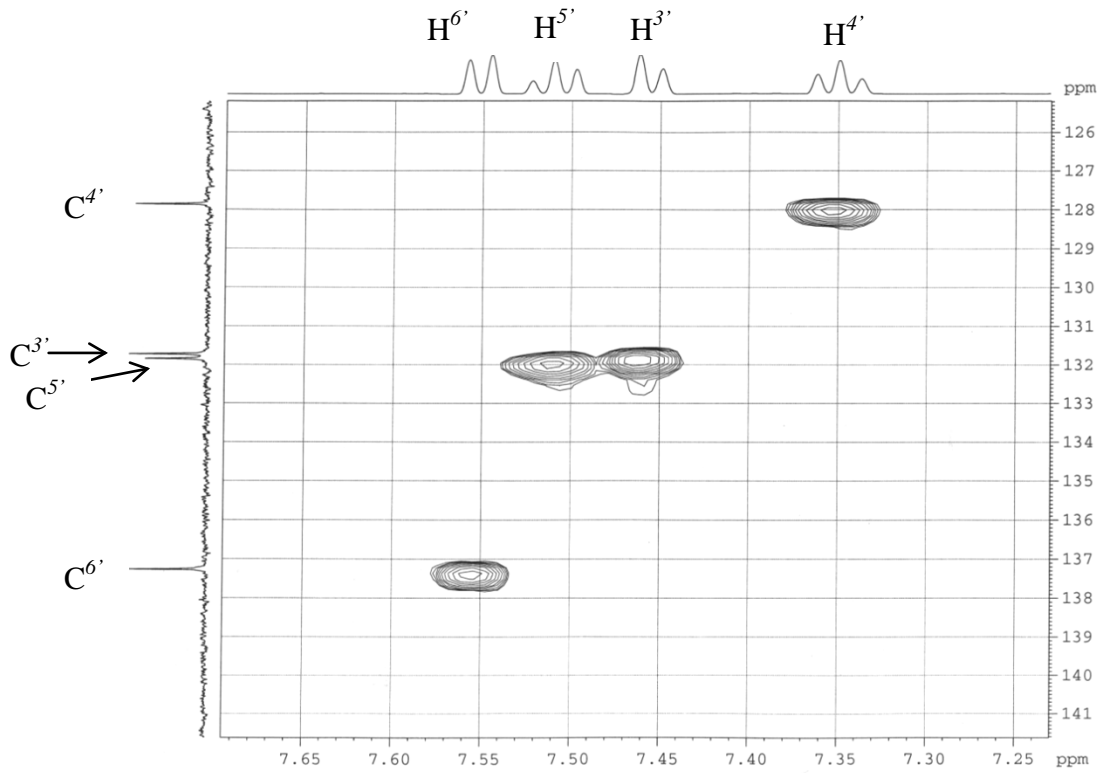
В спектре ЯМР  $^{13}C$  соединения 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (рис. 3.10) сигнал атома углерода  $C^6$ , связанный с атомом серы *o*-тиокрезольного заместителя, проявляется в наиболее слабом поле при  $\delta_C$  158.2 м.д. Сигналы ароматических углеродных атомов лежат в области  $\delta_C$  125-143 м.д. Химический сдвиг атома при двойной связи в пиридиновом кольце  $C^5$  фиксируются в спектре при  $\delta_C$  114.3, а атому углерода  $C^3$ , связанному с электроноакцепторной нитрогруппой, отвечает поглощение при  $\delta_C$  75.95 м.д. Сильнопольные сигналы при  $\delta_C$  44.9, 27.5 и 20.02 м.д. относятся к атомам углерода  $C^2$ ,  $C^4$  и  $CH_3$ -группы соответственно.

Таблица 3.6

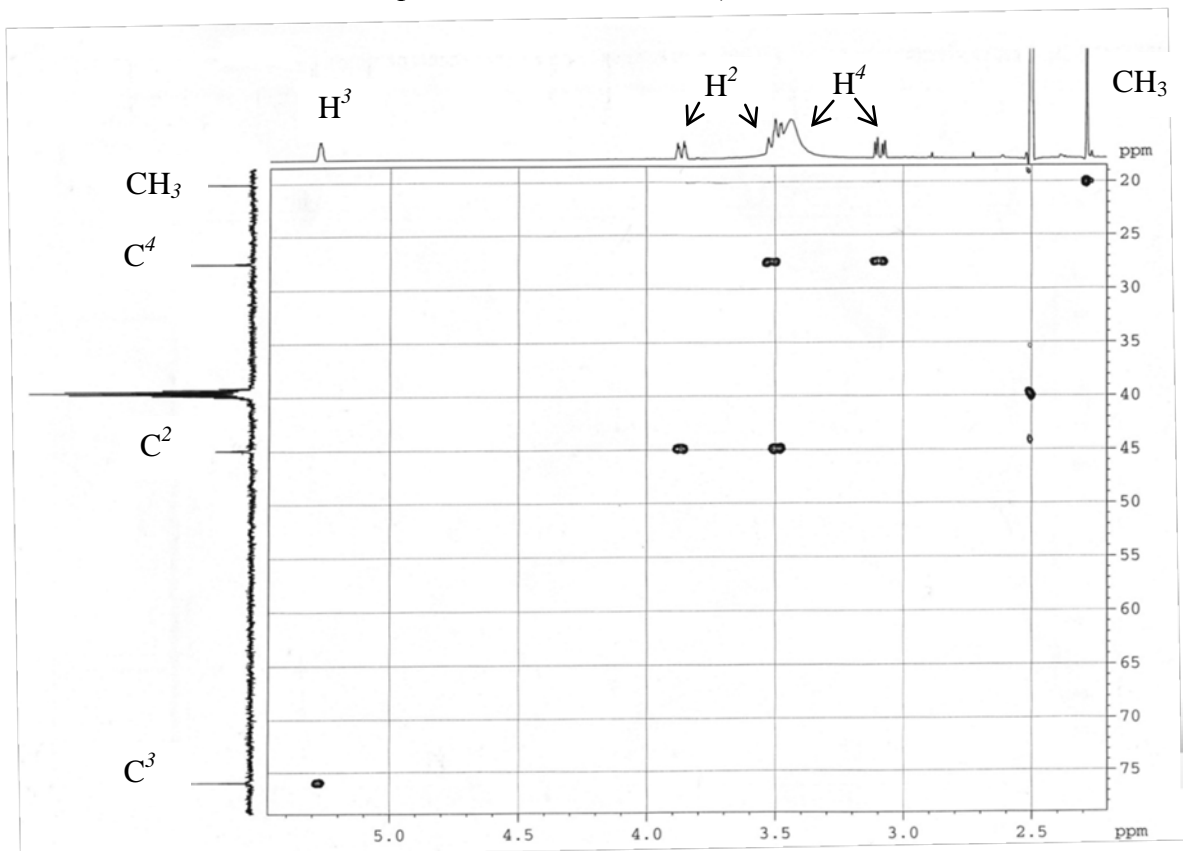
Корреляционные пики в HSQC, HMBC и COSY спектрах 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина

№ атома	$\delta_H$ , м.д.	$\delta_C$ , м.д.	HSQC	HMBC	COSY
NH	6.51 ш.с.	-	-	-	-
2	3.86д, 3.51 д	44.90	$H^2_{a,e}/C^2$	$H^4_e/C^2$	$H^2_e/H^2_a$
3	5.27 с	75.95	$H^3/C^3$	$H^2_e/C^3$	$H^4_a/H^3$
4	3.46 д, 3.11 д	27.50	$H^4_{a,e}/C^4$	-	$H^4_a/H^4_e$
5	-	114.31	-	$H^4_a/C^5$ , $H^4_e/C^5$	-
6	-	158.19	-	$H^2_e/C^6$ , $H^2_a/C^6$	-
1'	-	143.86	-	$H^6/C^{1'}$ , $H^5/C^{1'}$ , $CH_3/C^{1'}$	-
2'	-	125.40	-	$H^3/C^{2'}$ , $H^4/C^{2'}$ , $CH_3/C^{2'}$	-
3'	7.46 д	131.72	$H^3/C^{3'}$	$CH_3/C^{3'}$	$H^5/H^3$
4'	7.35т	127.85	$H^4/C^{4'}$	-	$H^3/H^4$ , $H^5/H^4$
5'	7.51 т	131.85	$H^5/C^{5'}$	-	$H^4/H^5$
6'	7.55 д	137.27	$H^6/C^{6'}$	$H^5/C^{6'}$	-
CH <sub>3</sub>	2.29с	20.02	$CH_3/CH_3$	$H^3/CH_3$	-





**Рис. 3.11.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (HSQC) 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (область ароматических сигналов) (6e)



**Рис. 3.12.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (HSQC) 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (область ароматических сигналов) (6e)

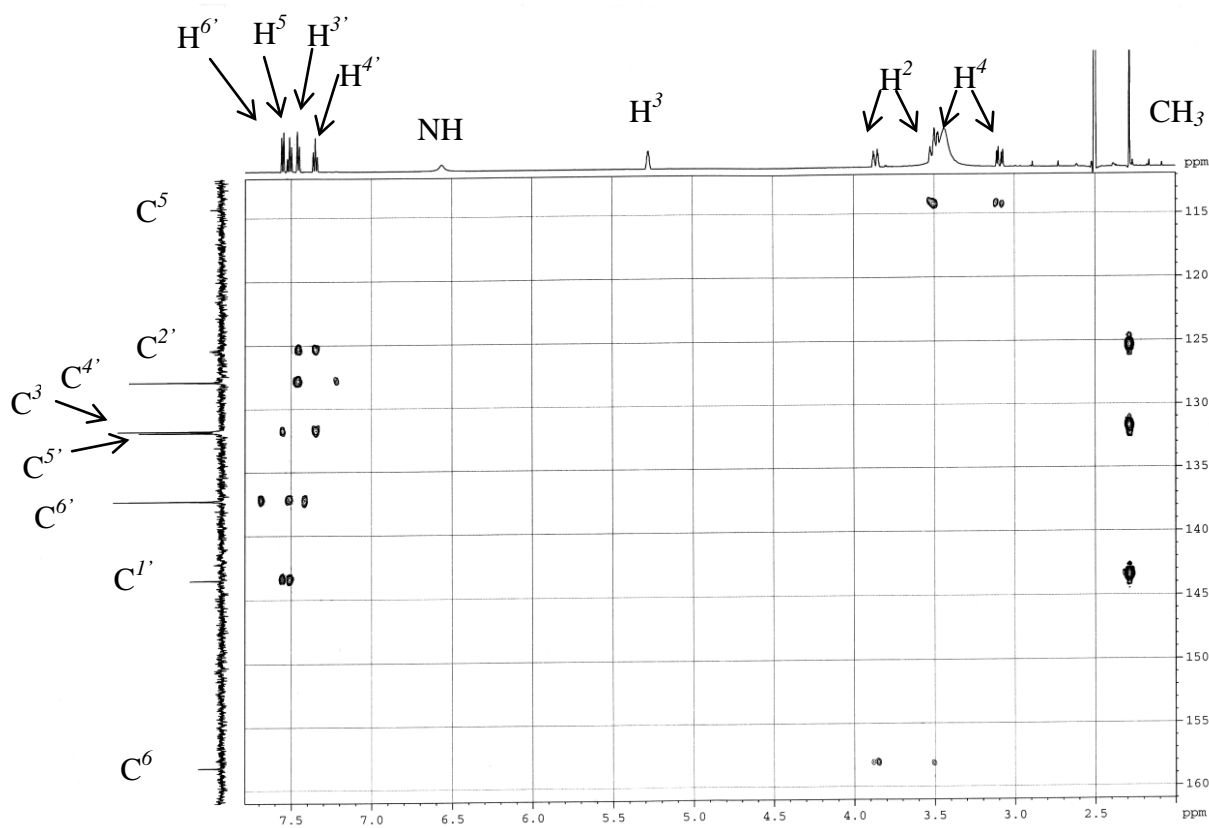


Рис. 3.13. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (HMBC) 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (**6e**)

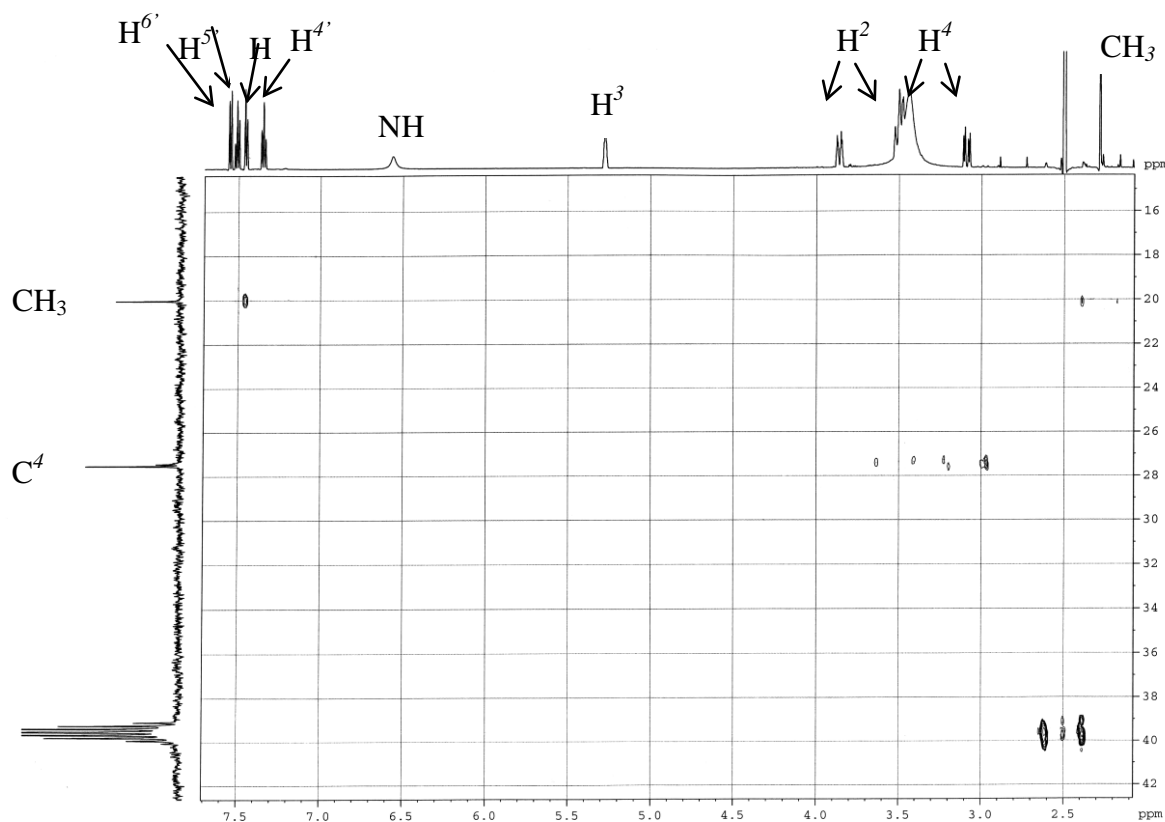
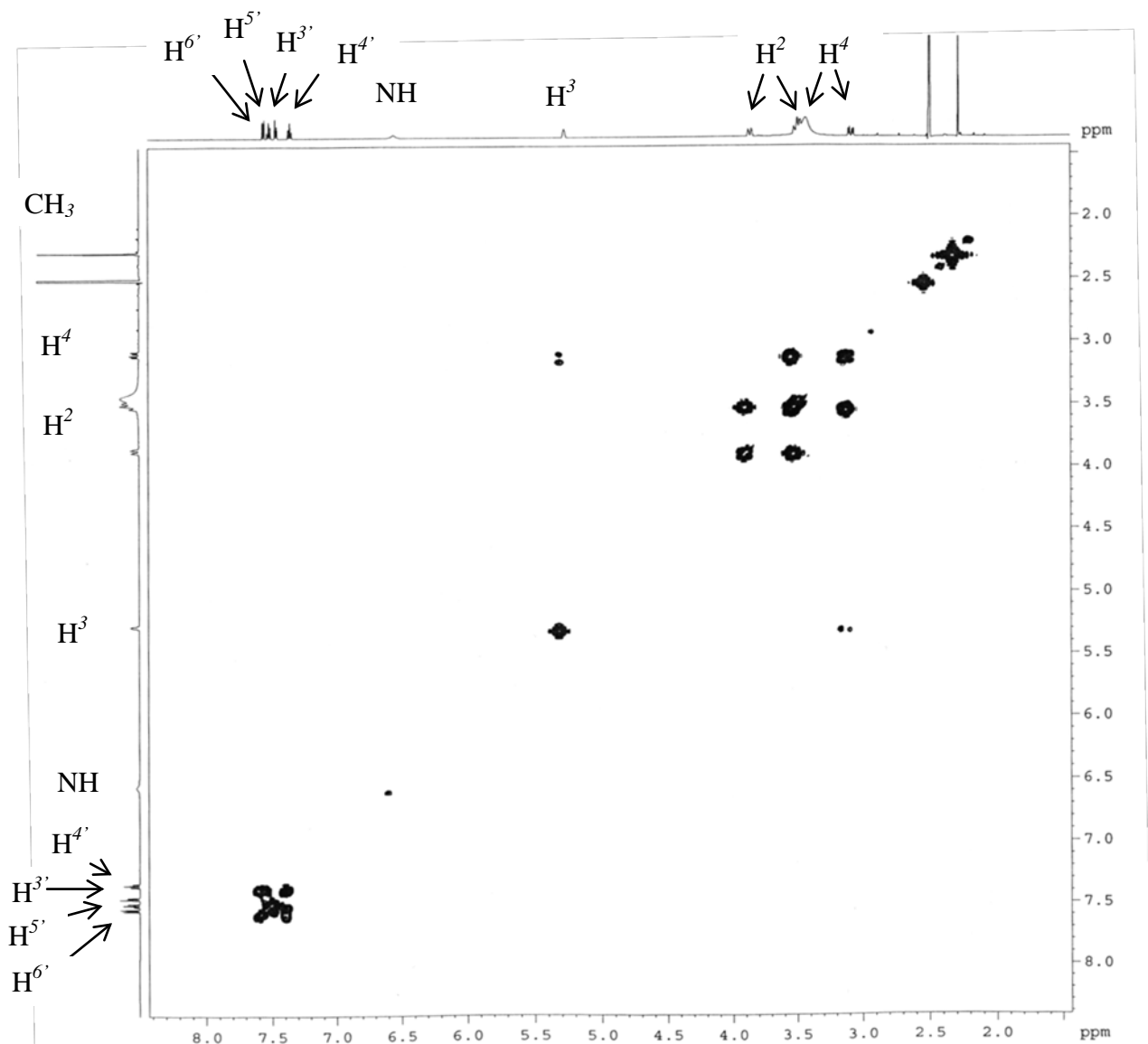


Рис. 3.14. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в  $\text{DMSO-}d_6$ ) (HMBC) 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (**6e**)



**Рис. 3.15.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (COSY) 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (**6e**)

Справедливость отнесения сигналов в спектрах ЯМР подтверждается данными методов двумерной гомо- (COSY) и гетероядерной (HMBC, HSQC) корреляционной спектроскопии (табл.3.6).

По двумерному спектру HSQC может быть однозначно определен связанный прямой константой  $J_{\text{CH}}$  и имеющий один кросс-пик с протоном тетрагидропиридинового цикла сигнал атома  $\text{C}^3$  ( $\delta_{\text{C}}$  75.95 м.д.) (рис. 3.12). Сигналы атомов  $\text{C}^2$  ( $\delta_{\text{C}}$  44.90 м.д.) и  $\text{C}^4$  ( $\delta_{\text{C}}$  27.50 м.д.) имеют в данном спектре по два кросс-пика с соответствующими им протонами  $\text{H}^2$  (3.86 д, 3.51 д.) и  $\text{H}^4$  (3.46 д, 3.11 д). К четвертичным атомам углерода  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^6$ , относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре HSQC сигналы при  $\delta_{\text{C}}$  114.31 и

158.19 м.д., соответственно. Правильность такого отнесения подтверждают соответствующие кросс-пики  $H^2_a/C^6$ ,  $H^2_e/C^6$  и  $H^4_a/C^5$ ,  $H^4_e/C^5$  в *HMBC* спектре.

Атомы углерода бензольного кольца  $H^6'$ ,  $H^5'$ ,  $H^4'$ ,  $H^3'$  в двумерном спектре *HSQC* (рис. 3.11) имеют по одному кросс-пику с соответствующими протонами, а четвертичные атомы углерода  $C^{1'}$  и  $C^{2'}$  корреляционных пиков в данном спектре не имеют. Различить сигналы атомов углерода и водорода бензольного кольца помогает наличие констант  $^2J$ ,  $^3J$   $H^6'/C^{1'}$ ,  $H^5'/C^{1'}$ ,  $C\text{H}_3/C^{1'}$ ,  $H^3'/C^{2'}$ ,  $H^4'/C^{2'}$ ,  $C\text{H}_3/C^{2'}$ ,  $C\text{H}_3/C^{3'}$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC* (рис. 3.13) и кросс-пики  $H^5'/H^3'$ ,  $H^3'/H^4'$ ,  $H^5'/H^4'$  в спектре *COSY*.

В *COSY*-спектре исследуемого соединения (рис. 3.15) наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $H^2_a/H^2_e$ ,  $H^4_a/H^4_e$ ) и вицинальным ( $H^4_a/H^3$ ) КССВ.

Пространственное строение исследуемого 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина **6e** было установлено из данных РСА (рис. 3.16). Соединение **6e** кристаллизуется с сольватной молекулой диметилформаида. Замещенный шестичленный цикл имеет конформацию искаженного конверта с торсионными углами  $C(6)-N(1)-C(2)-C(3)$  и  $N(1)-C(2)-C(3)-C(4)$  равными  $4.3(2)$  и  $5.3(2)^\circ$  и с выходом атома  $C(5)$  из усредненной плоскости оставшихся пяти атомов на  $0.6317(15)$  Å. За счет сопряжения с  $\pi$ -системой двойной связи атом  $N(1)$  фактически плоский с суммой валентных углов равной  $359.5(2)^\circ$ .

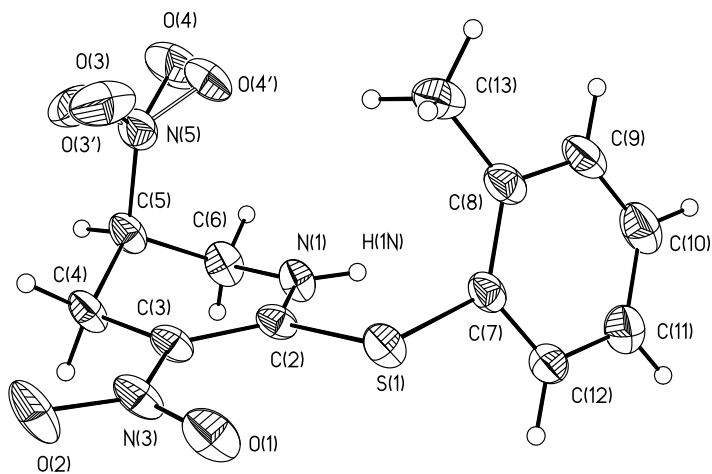


Рис. 3.16. Молекулярная структура 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (**6e**)

Нитрогруппа в положении 5, находящаяся в аксиальном положении, разупорядочена по двум позициям с примерно равной заселенностью. Нитрогруппа в положении 3 фактически параллельна средней плоскости гетероцикла с торсионным углом O(1)-N(3)-C(3)-C(2) равным  $4.3(2)^\circ$ . За счет того, что экзоциклический атом серы S(1) также лежит фактически в средней плоскости гетероцикла, между атомами кислорода и серы образуется достаточно прочный внутримолекулярный контакт с расстоянием O(1)...S(1) равным  $2.607(14) \text{ \AA}$ . Значения длины связи и валентных углов в молекуле не отличаются в пределах погрешности от средних значений для сходных фрагментов известных соединений по данным Кембриджской базы структурных данных [206]. Наиболее прочным межмолекулярным взаимодействием является N-H...O водородная связь между аминным атомом водорода молекулы **1** и атомом кислорода сольватной молекулой ДМФА с расстоянием N...O равным  $2.8759(17) \text{ \AA}$ . Остальные слабые межмолекулярные взаимодействия, преимущественно C-H...O носят ненаправленный характер. Следует отметить, что атом серы также не участвует в образовании сколь либо прочных межмолекулярных контактов.

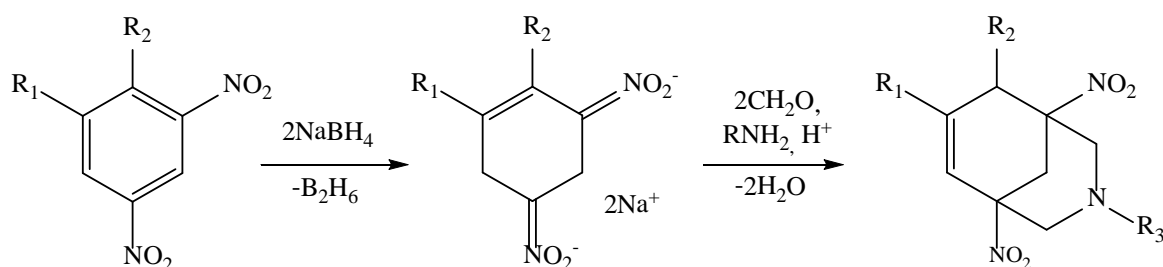
\*\*\*

Таким образом, проведенные исследования показали, что анионные  $\sigma$ -аддукты нитропиридинов являются достаточно активными реагентами в реакции протонирования, и данная реакция может быть предложена в качестве селективного метода, позволяющего осуществить в мягких условиях переход от активированной нитрогруппами пиридиновой системы к производным пиперидина и тетрагидропиридина, содержащим перспективные с точки зрения дальнейшей функционализации нитро-, карбонильные и амино-группы.

## ГЛАВА 4. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА (БИСПИДИНА).

Широкий интерес к изучению производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана обусловлен их высокой физиологической активностью широкого спектра действия [208, 209]. Существуют различные способы получения соединений такого типа, например, путем взаимодействия 1,3-динитропропанов [210], алифатических кетонов [211], пиперидин-4-онов [211] с первичными аминами и формальдегидом в условиях реакции Манниха. Ранее на кафедре органической и биологической химии ТГПУ был осуществлен синтез 3-азабицикло[3.3.1]нонанов реакцией Манниха с участием анионных аддуктов различных динитроаренов [212, 213]. Данный метод (схема 4.1) основан на селективном восстановлении производных 1,3-динитробензола и 2,4-динитронафтолина различными нуклеофилами, такими, как гидрид-ион, карбанионы алифатических и алкилароматических кетонов с образованием соответствующих солей, которые в дальнейшем вводятся в реакцию Манниха с формальдегидом и первичными аминами. Обладая высокой реакционной способностью, анионные  $\sigma$ -аддукты легко вступают в реакции электрофильного присоединения [214-216].

Схема 4.1



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OCH}_3, \text{COOH}, \text{COOCH}_3, \text{CONH}_2, \text{CN}$  и др.  
 $\text{R}_3 = \text{Alk}, \text{CH}_2\text{Ph}, (\text{CH}_2)_2\text{Br}, (\text{CH}_2)_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{COOH}$  и др.

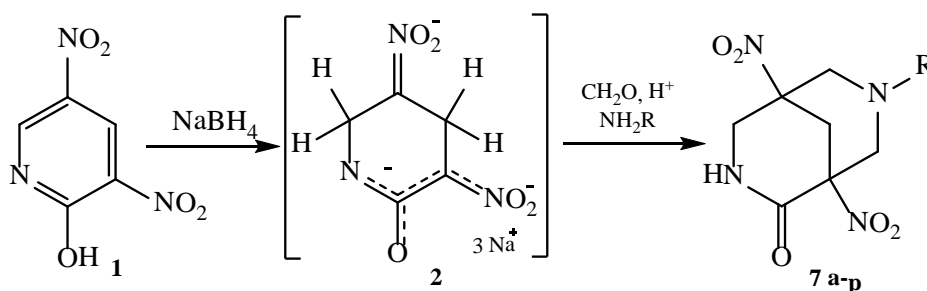
Нами предложено использовать в качестве субстрата для синтеза биспидинов 2-гидрокси-3,5-динитропиридин [217], так как каркас полученных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов является структурным фрагментом многих алкалоидов хинолизидинового ряда, обладающих

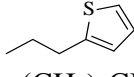
разносторонней биологической активностью. Так пахикарпин применяется в медицине как препарат ганглиоблокирующего действия при спазмах периферических сосудов, а также при ганглионитах. Он повышает тонус и усиливает сокращение мускулатуры матки, поэтому также применяется для усиления родовой деятельности [218]. Цитизин оказывает возбуждающее влияние на ганглии вегетативного отдела нервной системы [219] и применяется в качестве дыхательного analeптика при рефлекторных остановках дыхания, а также используется как средство для отвыкания от курения — в виде таблеток или пластырей.

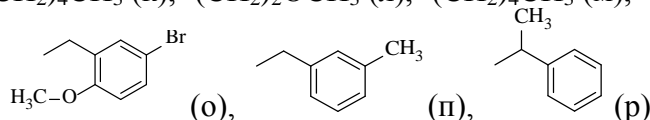
#### 4.1. Синтез 7-*R*-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов

Синтез 7-замещенных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов **7 а-р** осуществлялся в две стадии (схема 4.2). На первой стадии при действии  $\text{NaBH}_4$  на раствор 2-окси-3,5-динитропиридина **1** в смеси ДМФА-этанол происходило восстановление связей  $\text{C}=\text{C}$  ароматического кольца с образованием промежуточного  $\sigma$ -комплекса Мейзенгеймера **2**, что обусловлено склонностью  $\text{OH}$ -группы к кето-енольной таутомерии.

Схема 4.2



$\text{R} = \text{Me}$  (а),  $\text{Et}$  (б),  $\text{All}$  (в),  $\text{Bn}$  (г),  $i\text{-Bu}$  (д),  $\text{Bu}$  (е),  (ж),  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (з),  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$  (и),  $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (к),  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$  (л),  $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (м),  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$  (н),



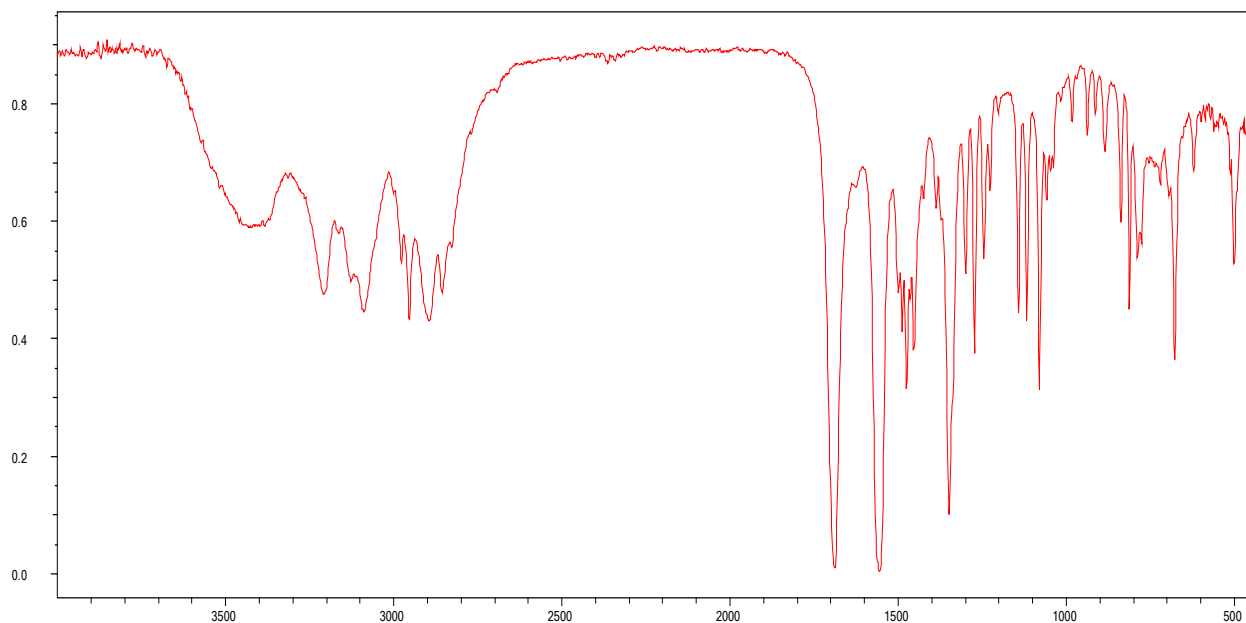
Конденсацию по Манниху проводили при охлаждении льдом, поддерживая температуру в интервале  $10\text{-}15\text{ }^\circ\text{C}$  в течение  $15\text{-}20$  мин. Затем реакционную смесь подкисляли разбавленной ортофосфорной кислотой до

pH 4, в результате чего целевые продукты - синтез 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-оноы **7 а-р** выпадали из реакционного раствора в виде кристаллических осадков. Выход продукта в зависимости от заместителя при атоме азота составлял 65-80%. Для полного превращения 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в тринатриевую соль **2** во всех опытах использовали двукратный избыток  $\text{NaBH}_4$  по сравнению со стехиометрическим количеством. Восстановление протекает в мягких условиях при температуре 20-25°C в течении 10 минут. Формальдегид и первичный амин использовались в трехкратном избытке (соотношение 1:6:3).

Структура полученных соединений **7 а-р** доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии. В ИК спектрах анализируемых веществ наблюдаются широкие полосы валентных колебаний связи  $\text{C}=\text{O}$  ( $1690\text{-}1703\text{ см}^{-1}$ ). Интенсивные полосы при  $1552\text{-}1559$  и  $1345\text{-}1351\text{ см}^{-1}$  относятся к ассимметрическим и симметричным колебаниям нитрогрупп. Валентные и деформационные колебания алифатических  $\text{C}-\text{H}$  связей обнаруживаются по поглощению в области  $2908\text{-}2981$  и  $1391\text{-}1468\text{ см}^{-1}$ , соответственно. Колебания связи  $\text{C}-\text{N}$  идентифицированы по поглощению при  $830\text{-}936\text{ см}^{-1}$ , а полосы в области  $3361\text{-}3425\text{ см}^{-1}$  принадлежат валентным колебаниям  $\text{N}-\text{H}$  группы (рис. 4.1).

Дальнейшие доказательства строения синтезированных соединений были получены из данных спектроскопии ЯМР (рис. 4.2). Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она **7а** в  $\text{DMSO-}d_6$  в наиболее слабом поле при  $\delta$  8.44 м.д. наблюдается широкий сигнал протона  $\text{NH}$ . Протоны метиленовых групп бициклической системы  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$  диастереотропны, поэтому их сигналы образуют группу дублетов ( $^2J$  10.5-11.3 Гц) в области  $\delta$  2.52-3.88 м.д. Экваториальные протоны  $\text{H}^6_e$ ,  $\text{H}^8_e$ ,  $\text{H}^9_e$ , уширены за счет дальнего  $W$ -взаимодействия друг с другом (ширина на половине высоты  $J_{1/2}$  4.3 Гц), и наблюдаются в более слабом поле по сравнению с аксиальными. Дублетный сигнал протона  $\text{H}^4$  смещен в более





**Рис. 4.1.** Спектр ИК (табл. KBr) 7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**7a**)

слабое поле ( $\delta$  3.88; 3.60 м.д) вследствие анизотропного влияния находящегося в соседнем положении атом азота NH-группы. Сигнал аксиального протона  $H_a^4$  смещен в сильное поле по сравнению с пиком экваториального протона. Подобное относительное положение этих сигналов объясняется *транс*-ориентацией неподеленной электронной пары гетероатома и аксиальных протонов.

Справедливость отнесения сигналов в спектрах ЯМР подтверждается данными методы двумерной гомо- (*COSY*, *NOESY*) и гетероядерной (*HMBC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии (табл. 4.2). По двумерному спектру *HSQC* (рис. 4.4) могут быть определены связанные с протонами пиперидинового цикла прямыми константами  $J_{CH}$  сигналы атомов  $C^4$  ( $\delta_C$  47.42 м.д.),  $C^6$  ( $\delta_C$  62.63 м.д.),  $C^8$  ( $\delta_C$  57.05 м.д.) и  $C^9$  ( $\delta_C$  34.20 м.д.). Различить сигналы  $C^6$  и  $C^8$  позволяет наличие кросс-пика  $H_a^4/C^6$  в спектре *HMBC* (рис. 4.5). Слабопольное положение сигнала при  $\delta_C$  163.9 в спектре ЯМР  $^{13}C$  (рис. 4.3) позволяет отнести его к атому углерода карбонильной группы. К четвертичным атомам углерода  $C^1$  и  $C^5$  относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре *HSQC* сигналы при  $\delta_C$  86.52 и 81.55 м.д., соответственно. Различить эти сигналы помогает наличие констант  $^3J$

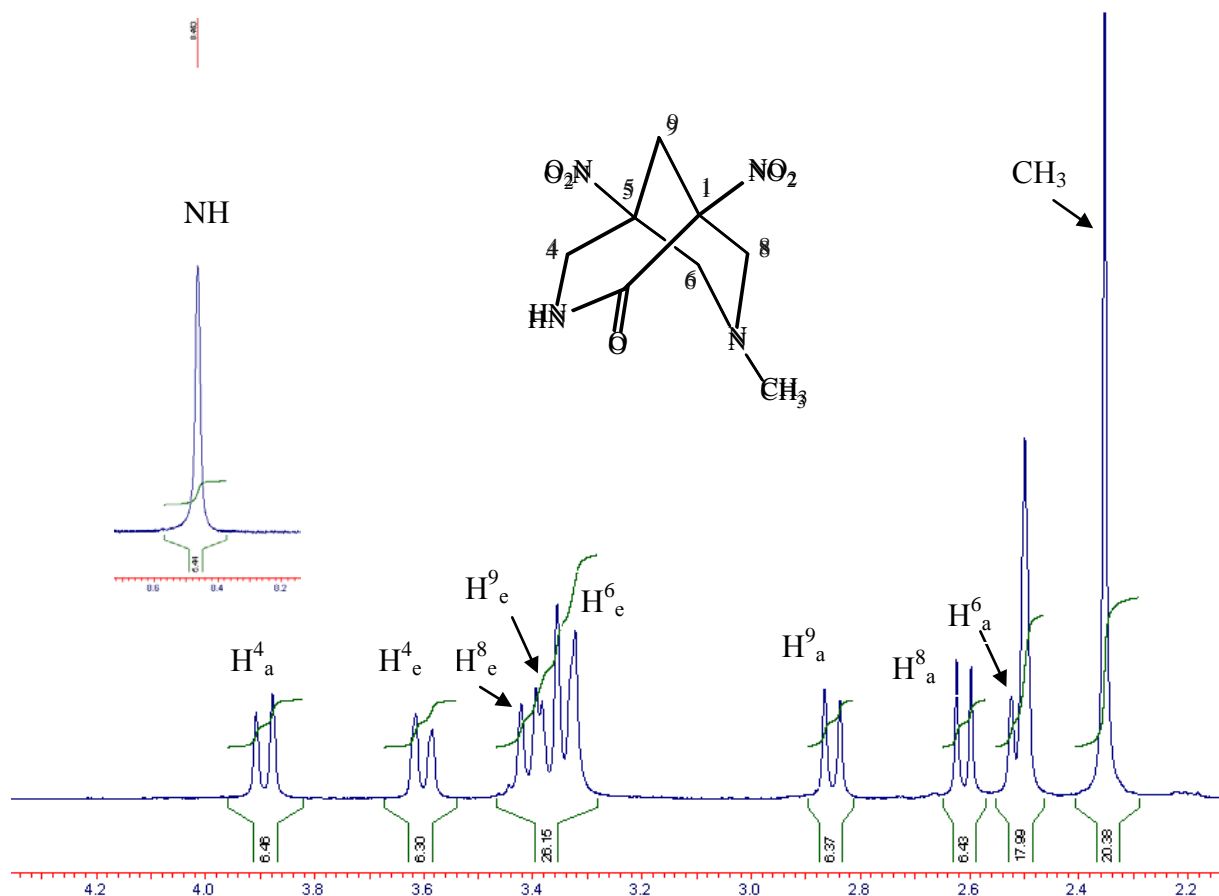


Рис. 4.2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-метил-1,5-динитро-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-2-она (**7a**)

$\text{H}^8_{a,e}/\text{C}^1$ ,  $\text{H}^9_{a,e}/\text{C}^1$ ,  $\text{H}^4_{a,e}/\text{C}^5$ ,  $\text{H}^6_{d,e}/\text{C}^5$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC* (рис. 4.5).

В *COSY*-спектре исследуемого соединения (рис. 4.6) наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $\text{H}^4_a/\text{H}^4_e$ ,  $\text{H}^6_d/\text{H}^6_e$ ,  $\text{H}^8_d/\text{H}^8_e$ ,  $\text{H}^9_a/\text{H}^9_e$ ) КССВ. Отсутствие в *NOESY*-спектре соединения **7a** корреляционных пиков, соответствующих взаимодействию мостикового протона с NH- и NMe-группами, указывает на то, что исследуемое соединение в растворе принимает конформацию двойного кресла (рис. 4.7).

Пространственное строение исследуемых диазациклононанов было установлено из данных РСА кристалла 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-2-она **7a** (рис. 4.8). В кристалле бициклический фрагмент имеет конформацию, характерную для соединений подобного рода: шестичленный цикл, включающий замещённый атом азота  $\text{N}^7$

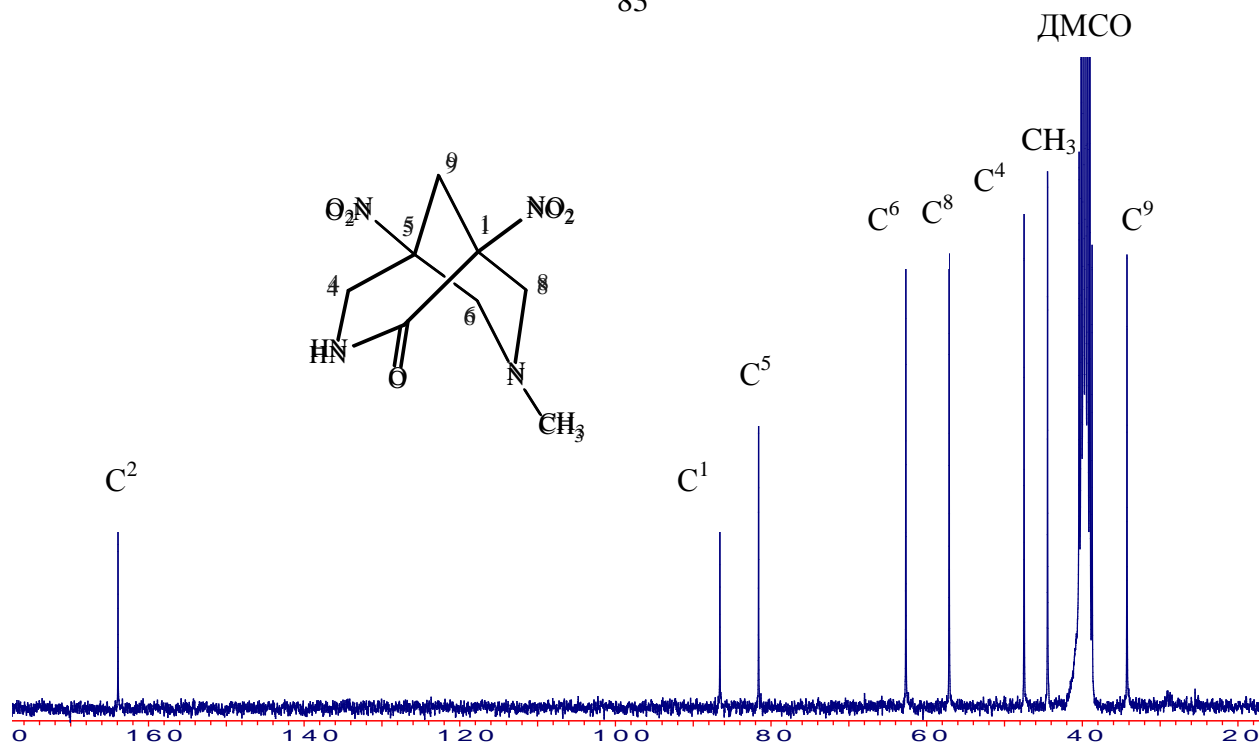


Рис. 4.3. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  7-метил-1,5-динитро-3,7-диазбicyclo[3.3.1]нонан-2-она (7a)

Таблица 4.1

Корреляционные пики в HMBC, HSQC, COSY и NOESY спектрах 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазбicyclo[3.3.1]нонан-2-она (7a)

№ атома	$\delta_{\text{H}}$ , м.д.	$\delta_{\text{C}}$ , м.д.	HSQC	HMBC	COSY	NOESY
1	-	86.52	-	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^1}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^1}$ , $\text{H}^{\text{NMe}}_{\text{C}^1}$	-	-
2	-	163.90	-	-	-	-
4	3.88 д; 3.60 д	47.42	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^4}$	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^4}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^4}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^4}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^4}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^4}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^4}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^4}/\text{NH}$
5	-	81.55	-	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^5}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^5}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^5}$ , $\text{H}^{\text{NMe}}_{\text{C}^5}$	-	-
6	3.32 д; 2.52 д	62.63	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^6}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}$ , $\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^6}$ , $\text{H}^{\text{NMe}}_{\text{C}^6}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^6}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^6}$ , $\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}/\text{H}^{\text{NMe}}$ , $\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^6}/\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}$
8	3.41 д; 2.61 д	57.05	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^8}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^8}$ , $\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^8}$ , $\text{H}^{\text{NMe}}_{\text{C}^8}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^8}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^8}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^8}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^8}$
9	3.37 д; 2.84 д	34.20	$\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^9}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^9}$ , $\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^9}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^9}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^9}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^9}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^9}$ , $\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^9}/\text{H}^{\text{e}}_{\text{C}^9}$
NH	8.44 ш.с	-	-	-	-	$\text{NH}/\text{H}^{\text{a,e}}_{\text{C}^4}$
NMe	2.36 с	44.41	$\text{H}^{\text{NMe}}_{\text{C}^{\text{NMe}}}$	$\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^{\text{NMe}}}$	-	$\text{H}^{\text{NMe}}_{\text{C}^{\text{NMe}}}/\text{H}^{\text{a}}_{\text{C}^6}$

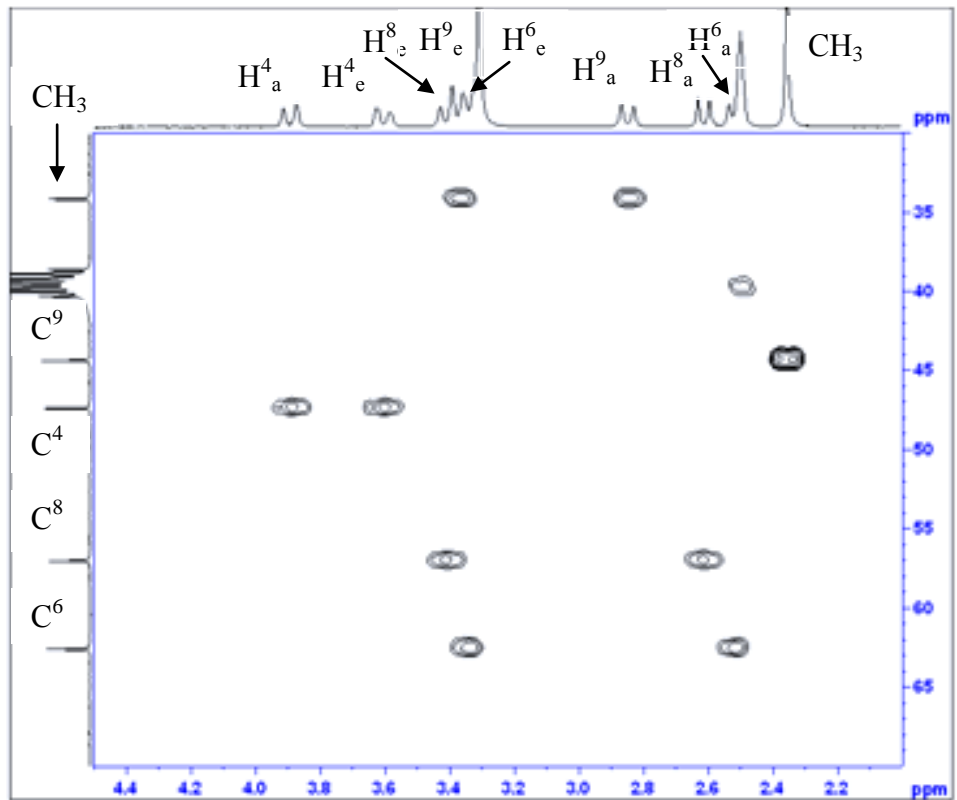


Рис. 4.4. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (HSQC) 7-метил-1,5-динитро-3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)

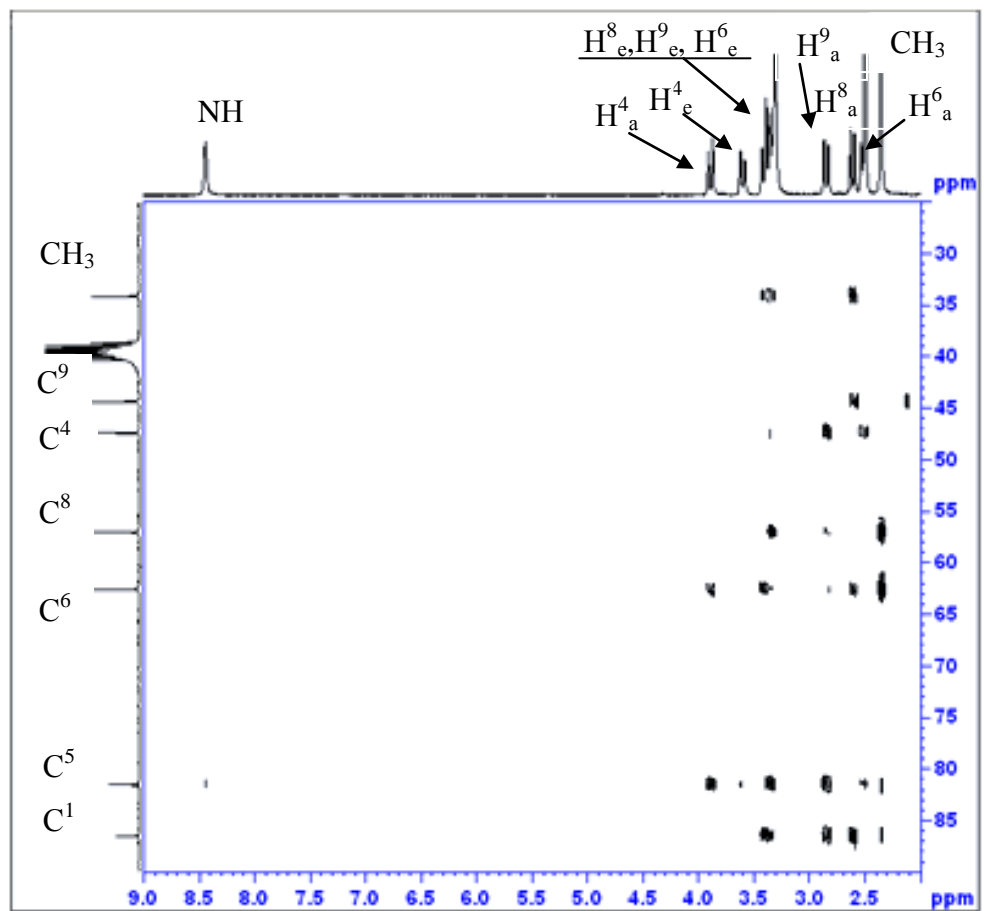


Рис. 4.5. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (HMBSC) 7-метил-1,5-динитро-3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)

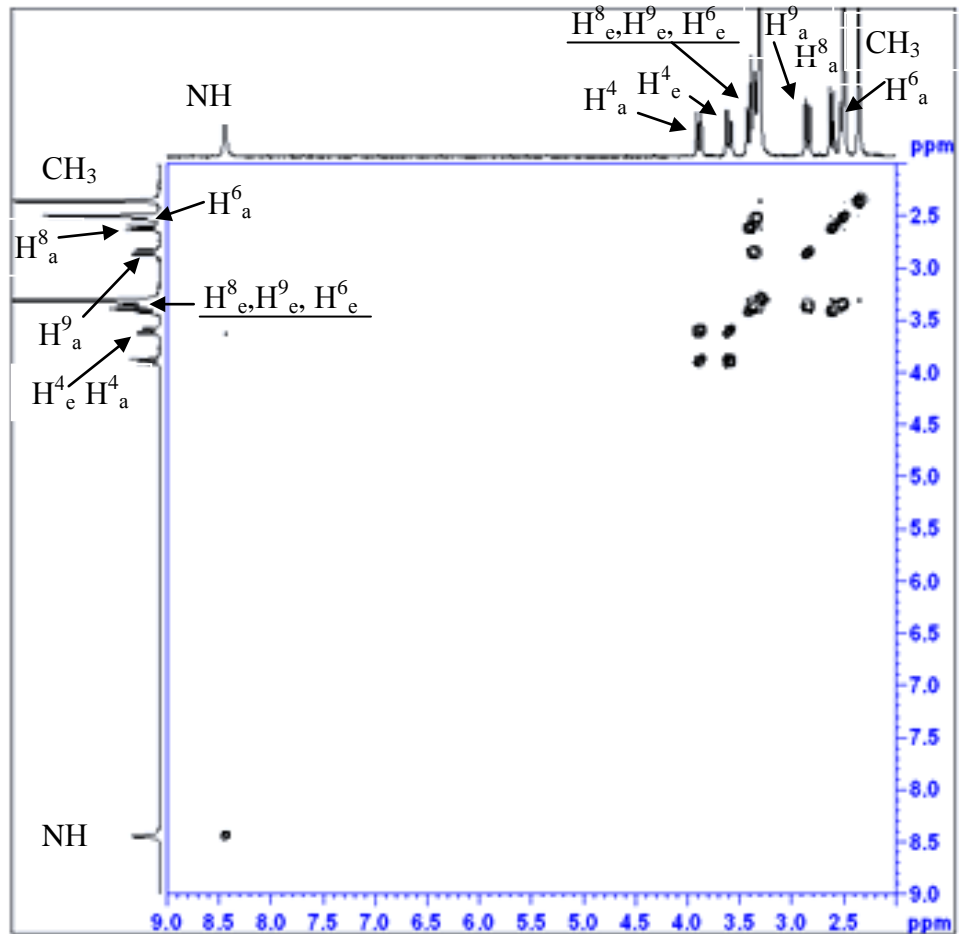


Рис. 4.6. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (COSY) 7-метил-1,5-динитро-3,7-дiazабцикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)

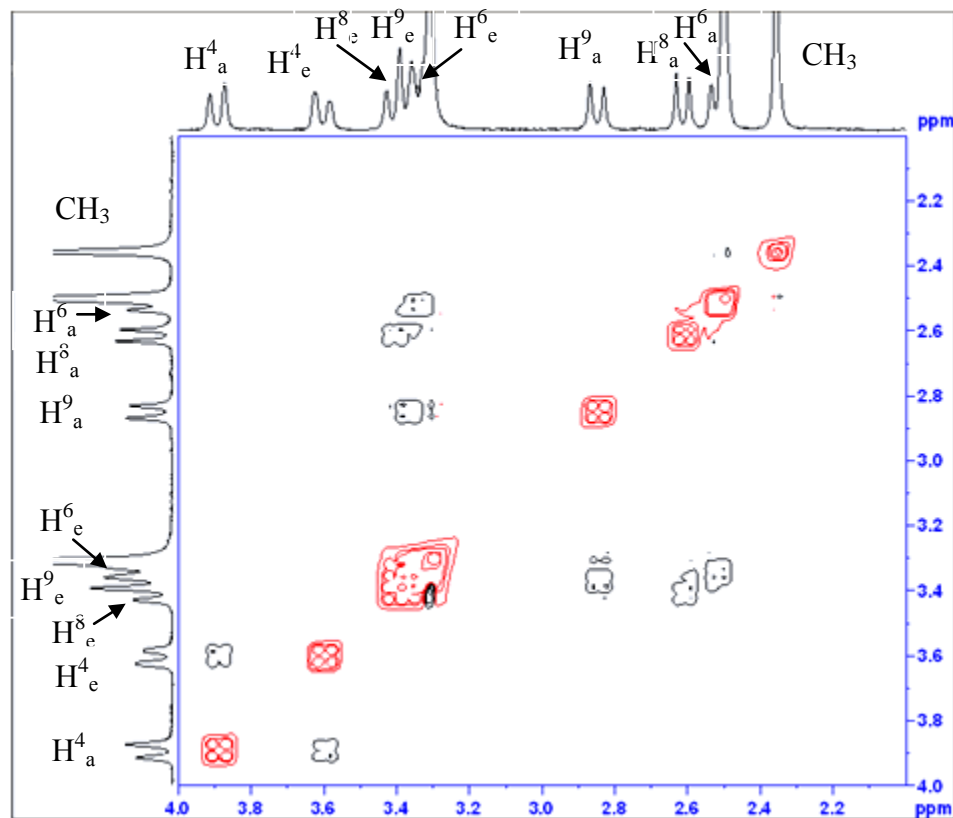
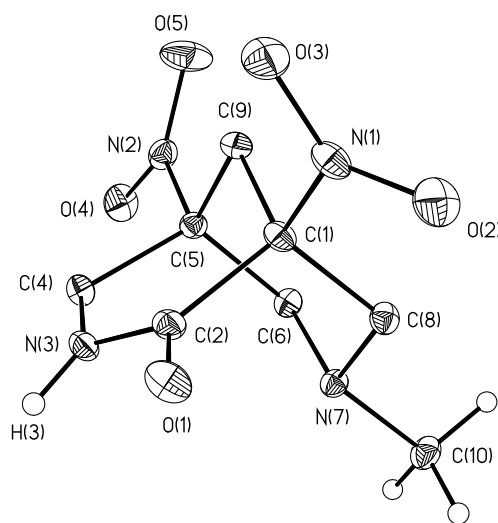


Рис. 4.7. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (NOESY) 7-метил-1,5-динитро-3,7-дiazабцикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)

характеризуется конформацией кресла, а второй цикл, включающий кетоновый фрагмент — искаженной софы, торсионные углы  $C^1C^2N^3C^4$  и  $C^5C^4N^3C^2$ , показывающие степень уплощения пятичленного фрагмента, равны  $-6.3(1)$  и  $13.1(1)^\circ$ , соответственно. Атом азота  $N^3$  фактически плоский (сумма углов равна  $359.6^\circ$ ) из-за сопряжения неподелённой электронной пары с  $\pi$ -системой карбонильного фрагмента. В кристалле соединения 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она молекулы связаны слабой водородной связью  $N(1)-H(1)\dots(N5A)$  в centrosymmetric димеры. Помимо этого, на основе геометрического анализа межатомных расстояний можно выделить большое количество  $C-H\dots O$  контактов между атомами водорода метиленовых и метильного фрагментов и атомами кислорода нитрогрупп; все эти контакты можно отнести к достаточно слабым (расстояния  $H\dots O$  больше  $2.477 \text{ \AA}$ ) и носят ненаправленный характер.



**Рис. 4.8.** Общий вид молекулы 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**7a**) по данным РСА (атомы водорода не показаны)

Для сравнительной оценки устойчивости различных конформаций 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она **7a** были проведены квантовохимические расчеты энтальпий их образования методом РМЗ. Критерием оценки применимости квантовохимического метода для расчета соединений данного класса может служить сопоставление экспериментальных и теоретических величин. С этой целью проведен

сравнительный анализ данных РСА соединения **7a** и некоторых геометрических параметров этого соединения (табл. 4.2).

Таблица 4.2

*Сравнение теоретических и экспериментальных величин геометрических параметров 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)*

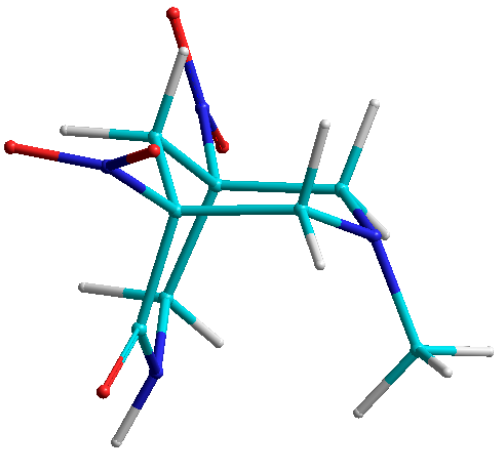
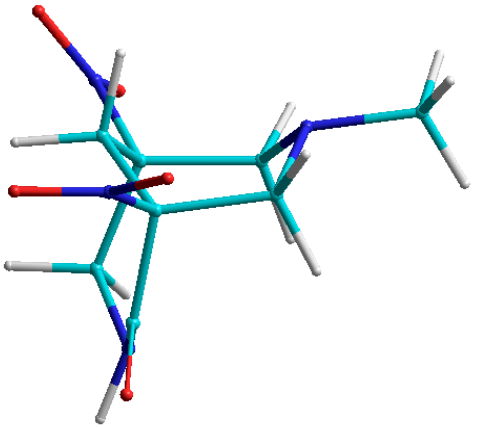
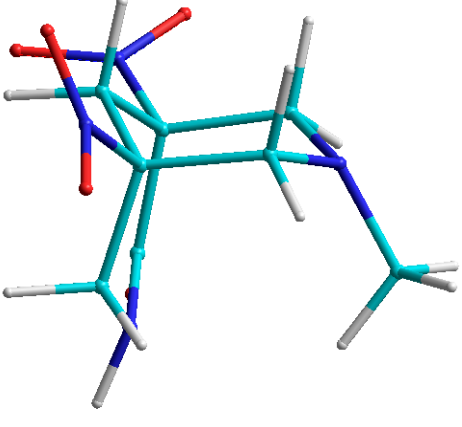
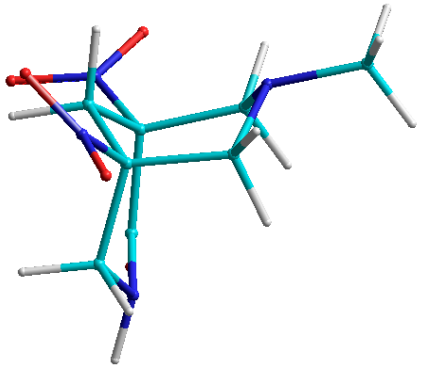
Параметр	Расчетные данные (PM3)	Расчетные данные (PM7)	Данные РСА	Параметр	Расчетные данные (PM3)	Расчетные данные (PM7)	Данные РСА
Длины связей, Å							
O(1)-C(2)	1.221	1.221	1.231	N(7)-C(6)	1.488	1.488	1.469
O(2)-N(1)	1.209	1.209	1.226	N(7)-C(8)	1.489	1.489	1.471
O(3)-N(1)	1.209	1.209	1.224	N(7)-C(10)	1.479	1.479	1.477
O(4)-N(2)	1.211	1.211	1.225	C(1)-C(9)	1.535	1.535	1.524
O(5)-N(2)	1.210	1.210	1.223	C(1)-C(8)	1.544	1.544	1.534
N(1)-C(1)	1.574	1.574	1.520	C(1)-C(2)	1.534	1.534	1.540
N(2)-C(5)	1.574	1.574	1.523	C(4)-C(5)	1.545	1.545	1.533
N(3)-C(2)	1.412	1.412	1.337	C(5)-C(9)	1.535	1.535	1.522
N(3)-C(4)	1.481	1.481	1.461	C(5)-C(6)	1.548	1.548	1.538
Валентные углы, град.							
O(3)-N(1)-O(2)	123.16	123.17	124.51	C(8)-C(1)-C(2)	107.86	107.86	108.93
O(3)-N(1)-C(1)	117.88	117.88	116.97	O(1)-C(2)-N(3)	118.16	118.16	123.77
O(2)-N(1)-C(1)	118.92	118.92	118.51	O(1)-C(2)-C(1)	123.09	123.09	120.56
O(5)-N(2)-O(4)	122.58	122.58	124.55	N(3)-C(2)-C(1)	118.65	118.65	115.50
O(5)-N(2)-C(5)	119.09	119.09	119.20	N(3)-C(4)-C(5)	114.89	114.89	111.35
O(4)-N(2)-C(5)	118.32	118.32	116.25	C(9)-C(5)-N(2)	110.84	110.84	110.23
C(2)-N(3)-C(4)	122.16	122.16	128.00	C(9)-C(5)-C(4)	110.12	110.12	109.74
C(6)-N(7)-C(8)	112.08	112.07	111.22	N(2)-C(5)-C(4)	108.94	108.94	106.11
C(6)-N(7)-C(10)	112.53	112.53	109.67	C(9)-C(5)-C(6)	109.02	109.02	111.51
C(8)-N(7)-C(10)	112.54	112.54	109.54	N(2)-C(5)-C(6)	106.63	106.63	104.70
N(1)-C(1)-C(9)	109.41	109.41	109.44	C(4)-C(5)-C(6)	111.24	111.24	114.31
N(1)-C(1)-C(8)	111.24	111.24	108.96	N(7)-C(6)-C(5)	110.45	110.45	110.21
C(9)-C(1)-C(8)	108.96	108.96	111.32	N(7)-C(8)-C(1)	109.19	109.19	108.97
N(1)-C(1)-C(2)	109.15	109.15	105.88	C(5)-C(9)-C(1)	108.96	108.96	104.17
C(9)-C(1)-C(2)	110.22	110.22	112.18				

Близкие значения теоретических и экспериментальных величин длин связей и валентных углов свидетельствуют о применимости данного метода расчета для адекватного описания геометрии соединений.

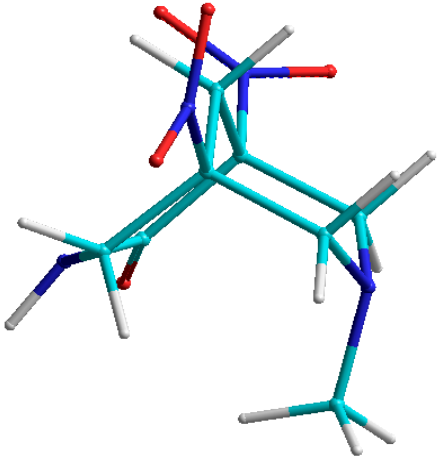
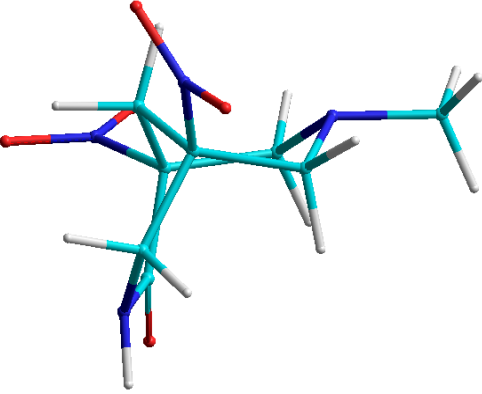
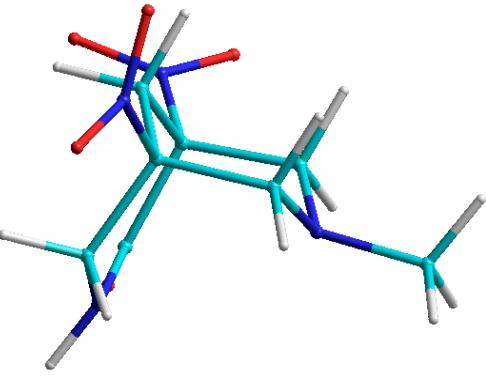
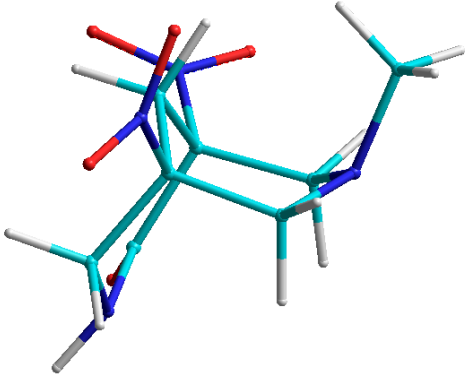
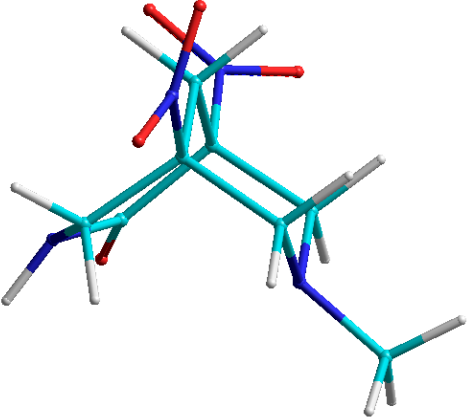
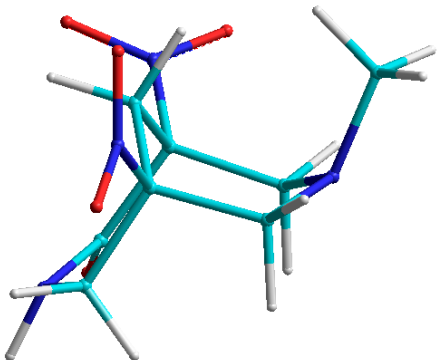
При проведении расчетов учитывалось, что в данной молекуле имеется четыре асимметрических атома ( $C^1$ ,  $N^3$ ,  $C^5$ ,  $N^7$ ). Вследствие чего такие конформеры как, например, **1''**, **2''** или **9''**, **10''**, которые отличаются конфигурацией асимметричных атомов, образуют пары энантиомеров (табл. 4.3).

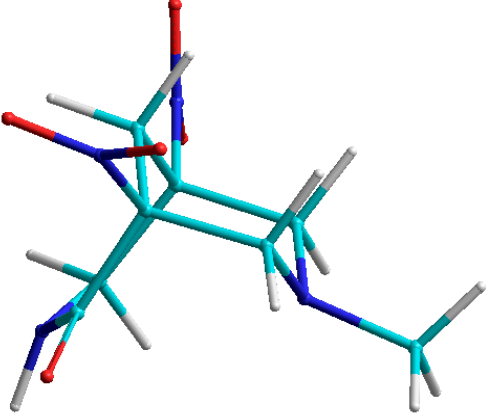
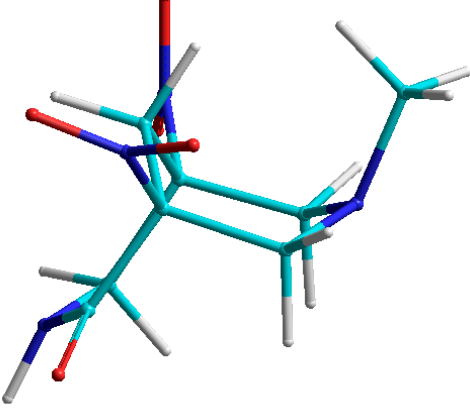
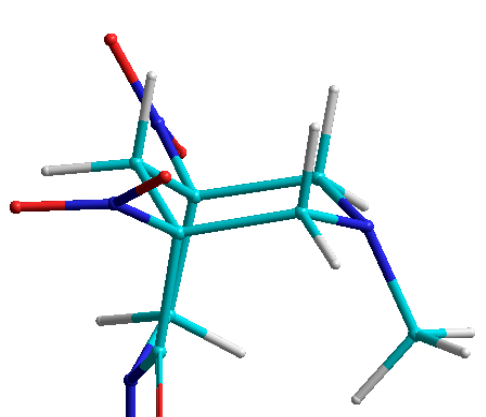
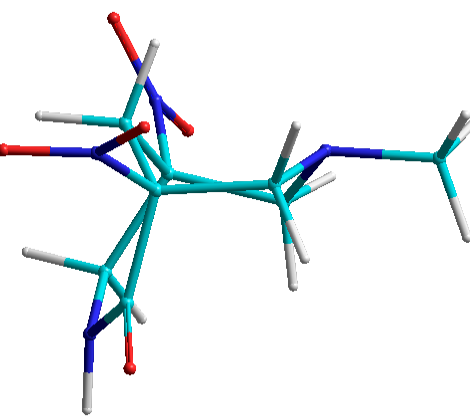
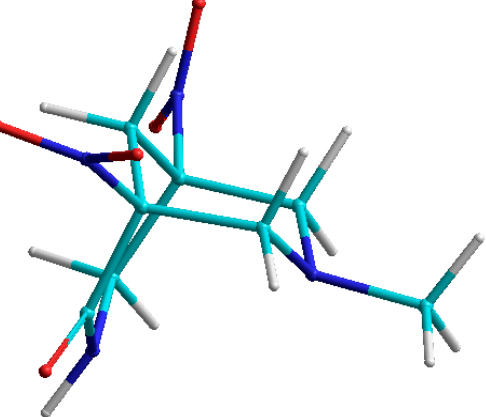
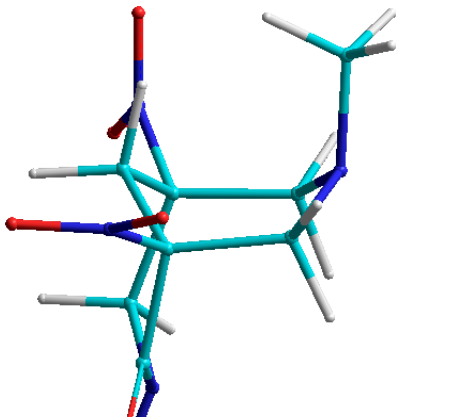
Таблица 4.3

Результаты квантовохимических расчётов методом PM3 конформаций 7-метил-1,5-динитро-3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)

Конфигурация асимметричных атомов	H <sub>f</sub> , кДж/моль	
	Конформация цикла C <sup>1</sup> C <sup>9</sup> C <sup>5</sup> C <sup>6</sup> N <sup>7</sup> C <sup>8</sup>	
	<i>кресло</i>	<i>ванна</i>
1S/3S/5S/7S	 <p style="text-align: right;"><b>1''</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>9''</b></p>
	-181.50	-178.97
1R/3R/5R/7R	 <p style="text-align: right;"><b>2''</b></p>	 <p style="text-align: right;"><b>10''</b></p>
	-181.50	-178.97



1 <i>R</i> /3 <i>S</i> /5 <i>R</i> /7 <i>R</i>	 <p>3''</p>	 <p>11''</p>
	-181.70	-174.27
1 <i>R</i> /3 <i>R</i> /5 <i>R</i> /7 <i>S</i>	 <p>4''</p>	 <p>12''</p>
	-187.93	-181.30
1 <i>R</i> /3 <i>S</i> /5 <i>R</i> /7 <i>S</i>	 <p>5''</p>	 <p>13''</p>
	-190.33	-175.00

1 <i>S</i> /3 <i>R</i> /5 <i>S</i> /7 <i>R</i>	 6''	 14''
	-190.33	-175.00
1 <i>S</i> /3 <i>R</i> /5 <i>S</i> /7 <i>S</i>	 7''	 15''
	-181.70	-174.27
1 <i>S</i> /3 <i>S</i> /5 <i>S</i> /7 <i>R</i>	 8''	 16''
	-187.93	-181.30

Результаты расчетов показывают, что молекула соединения **7a** может находиться в шестнадцати конформациях, в каждой из которых цикл

$C^1N^2C^3C^4C^9C^8$  имеет форму искаженного *кресла* или *ванны*, уплощенных за счет  $sp^2$ -гибридизованного атома углерода карбонильной группы, вследствие чего форма цикла приближается к конформации *софа*.  $C^1C^9C^5C^6N^7C^8$  цикл, как и следовало ожидать, принимает форму *кресла* (структуры **1''- 8''**), слегка искаженной *ванны* (структуры **9''- 10''**, **12''- 14''**, **16''**), или *твиста* (структуры **11''**, **15''**). Из таблицы 4.3 видно, что конформация с креслообразной формой  $C^1C^9C^5C^6N^7C^8$  цикла устойчивее, чем *ванна*.

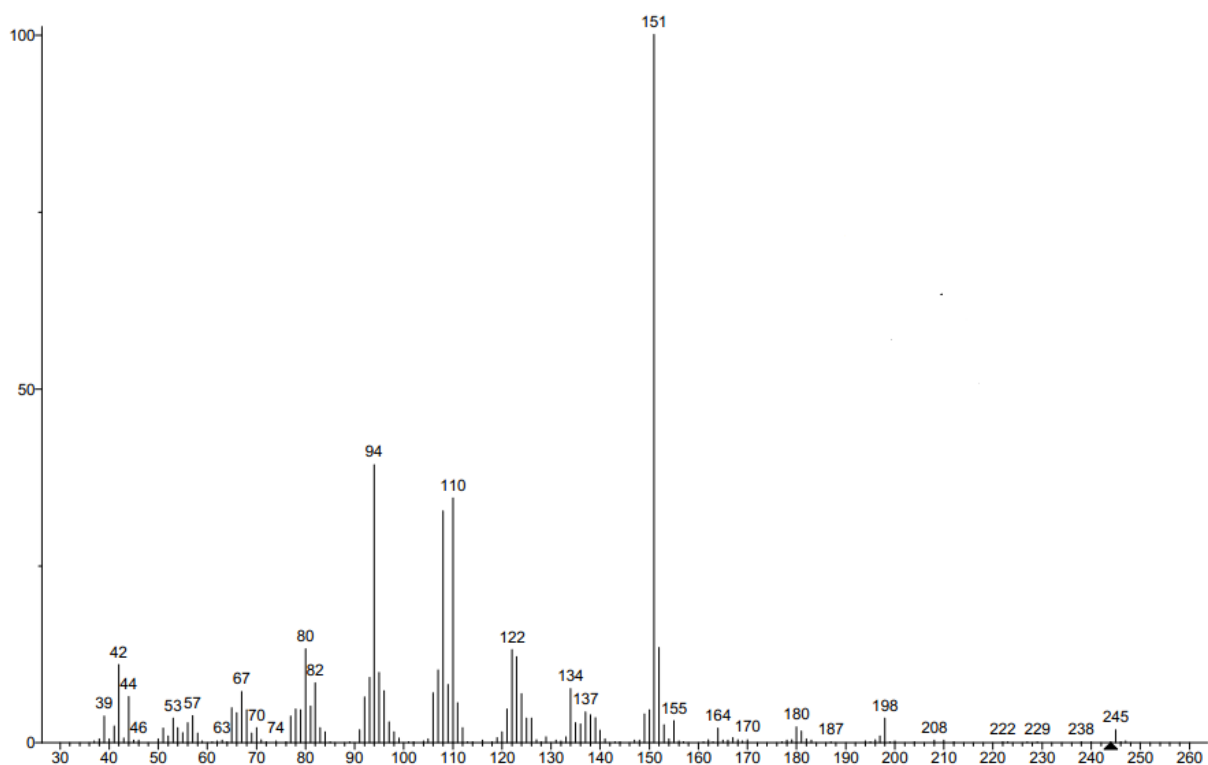
Наиболее стабильной являются конформация **5''**, ( $\Delta H_f = -190.33$  кДж/моль) с экваториальным расположением NMe-группы и креслообразной формой  $C^1C^9C^5C^6N^7C^8$  цикла.

Таким образом, геометрические параметры молекулы в кристалле **7a** полностью согласуются с результатами спектральных исследований конформаций в растворе, и кроме того, близки к данным РСА для других нитропроизводных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов [214-216].

Дополнительную информацию о структуре синтезированных соединений можно получить из данных масс-спектрологии. Исследование распада синтезированных соединений под действием электронного удара было проведено на примере 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она **7a** (схема 4.3).

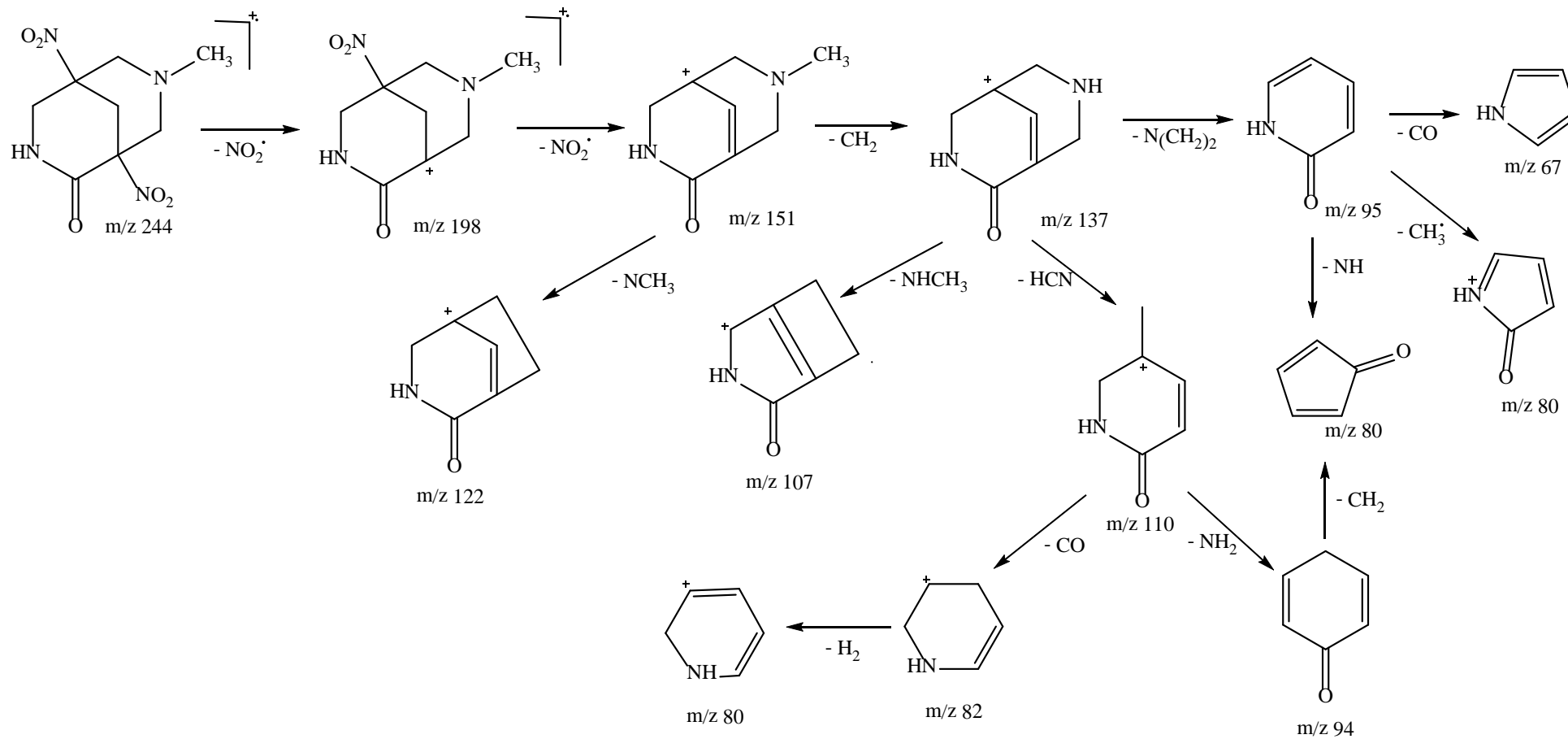
В масс-спектре (рис. 4.9) обнаружен пик достаточно неустойчивого молекулярного иона  $M^+$  ( $m/z$  244), который легко расщепляется с отрывом нитрогрупп, о чём свидетельствует наличие в спектре осколочных ионов  $[M - NO_2]^+$  ( $m/z$  198),  $[M - 2NO_2]^+$  ( $m/z$  151). Максимальная интенсивность пика осколочного иона с  $m/z$  151 (100) свидетельствует о том, что данное направление распада молекулы доминирующее. Дальнейший распад первичных осколочных ионов сопровождается появлением в спектре пиков вторичных ионов с  $m/z$  137, 122. На более глубоких стадиях распада происходит разрушение азотсодержащего цикла. Элиминирование молекулы циановодорода приводит к образованию достаточно устойчивого молекулярного иона с  $m/z$  110 (35). Далее этот ион претерпевает

последовательный выброс молекул CO и H<sub>2</sub>, о чём свидетельствуют пики с  $m/z$  82 (8) и 80 (13). Разрушение второго гетероциклического кольца и приводит к наличию в масс-спектре пиков молекулярных ионов с  $m/z$  80 (13) и 67 (7). Таким образом, наличие в масс-спектре пиков молекулярного иона ( $m/z$  244) и осколочных фрагментов позволяет надёжно идентифицировать исследуемое соединение и предложить схему его диссоциативной ионизации при электронном ударе.



**Рис. 4.9.** Масс-спектр 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазобифцикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)

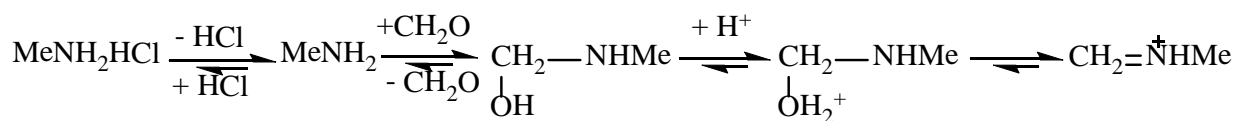
Диссоциативный распад под действием электронного удара 7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-2-она (7a)



#### 4.2. Квантовохимическое изучение реакции получения 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она

Как было сказано выше, для получения производных диазабицикло[3.3.1]нонана, анионный интермедиат **2** аминометилировали по Манниху, вводя в реакцию систему смесь водно-этанольного раствора формальдегида и первичного амина. Образование иминиевого катиона, катализируемого кислотой, представлено на схеме 4.4:

Схема 4.4



На схеме 4.5 представлен поэтапный механизм электрофильного присоединения метиламиниевого катиона к  $\sigma$ -комплексу, а также последующая гетероциклизация с образованием целевого 7-метил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она **7a**.

Электрофильное присоединение – реакция аминометилирования аддукта **2** с формальдегидом и метиламином, может протекать по двум реакционным центрам  $\sigma$ -аддукта – атомам углерода  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^5$ , связанным с *аци*-нитрогруппами, с образованием промежуточных продуктов моноаминометилирования **VIa**, **VIб**. На рис. 4.10 показаны заряды оптимизированной молекулы комплекса **2** методом РМЗ. По величине отрицательного заряда  $q$  атомы углерода аддукта **2** располагаются в ряд  $\text{C}^3 > \text{C}^5$ . Как видно, зарядовый фактор способствует образованию интермедиата **VIб**.

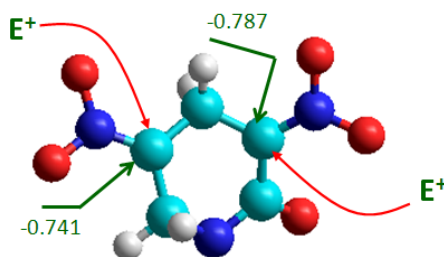
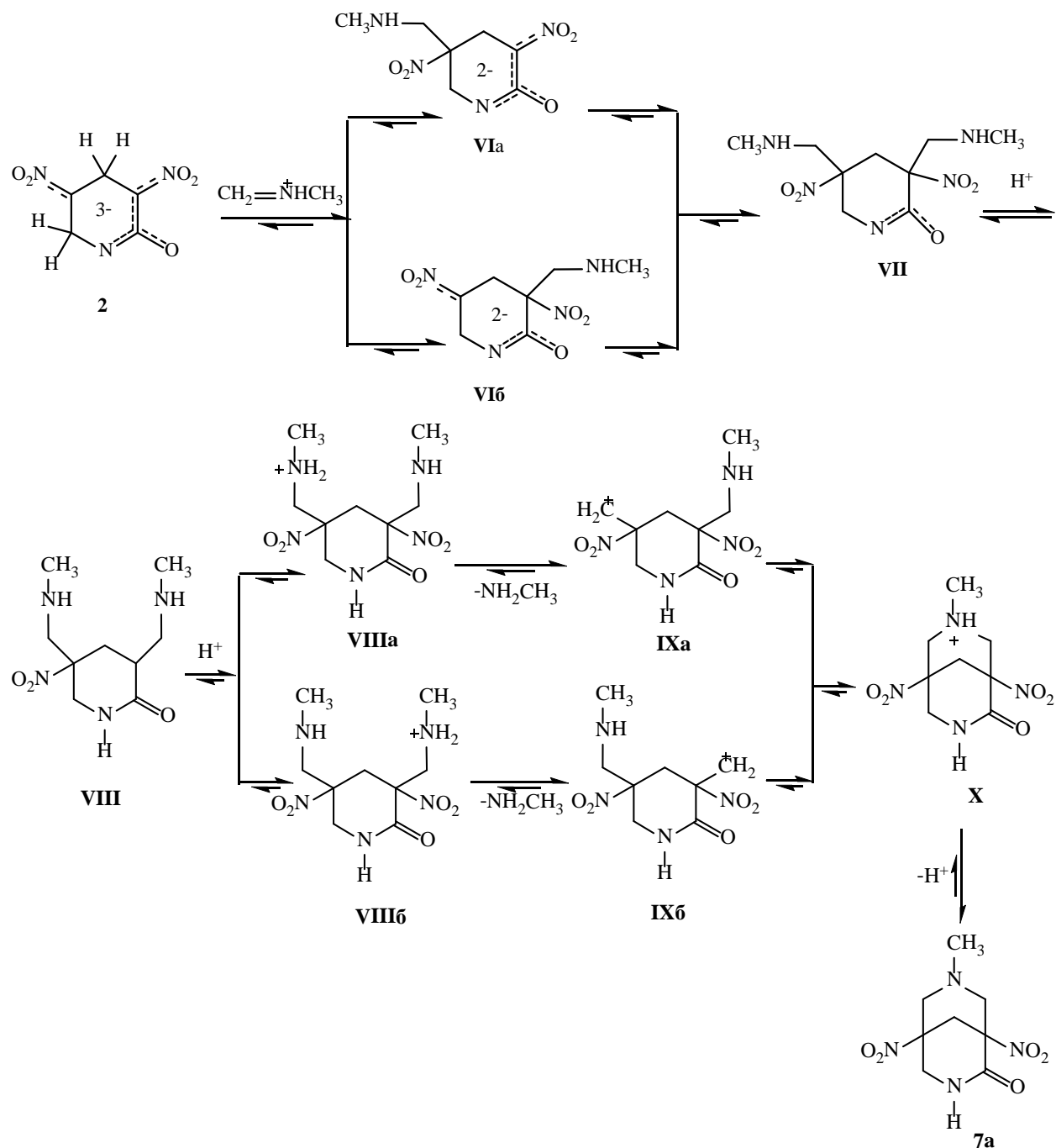


Рис. 4.10. Заряды в структуре анионного аддукта **2** рассчитанные методом РМЗ

Вклад  $p_z$  орбиталей атомов углерода в ВЗМО субстрата **2** составляет 0.1844 ( $C^3$ ) и -0.0710 ( $C^5$ ), т.е. орбитальный фактор также свидетельствует в пользу образования продукта **VIб**.

Схема 4.5



Согласно полученным расчетам энтальпии образования аддуктов **VIa** и **VIб**, а также энтальпии реакции, образование промежуточного продукта 3-аминометилирования **VIб** более предпочтительно, что согласуется с зарядовым и орбитальным факторами (табл. 4.5). В то же время, суммарные

Результаты квантовохимических расчетов методом РМ3 реакции аминотилирования  $\sigma$ -аддукта **2** с образованием промежуточных продуктов - моно- (**VIa**, **VIб**, **XIa**, **XIб**) и бис-оснований Манниха (**VIII**) и внутримолекулярной циклизации с образованием 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**7a**)

№ п/п	Реакция	$E_{\text{ВЗМО}}(S) - E_{\text{НСМО}}(E^+)$ , эВ	$\Delta H_f = \Sigma \Delta H_f$ (продуктов) – $\Sigma \Delta H_f$ (реагентов), кДж/моль
1	<b>2</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>VIa</b> + H <sub>2</sub> O	10.27	-1227.62
2	<b>2</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>VIб</b> + H <sub>2</sub> O	10.27	-1271.96
3	<b>VIa</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>VIII</b> + H <sub>2</sub> O	6.48	-889.33
4	<b>VIб</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>VIII</b> + H <sub>2</sub> O	5.91	-844.99
5	<b>VIII</b> → <b>7a</b> + CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	-	-725.56
6	<b>2</b> + H <sup>+</sup> → <b>XI</b>	-	-610.68
7	<b>XI</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>XIa</b> + H <sub>2</sub> O	5.77	-843.10
8	<b>XI</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>XIб</b> + H <sub>2</sub> O	5.77	-753.75
9	<b>XIa</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>VIII</b> + H <sub>2</sub> O	1.75	-479.52
10	<b>XIб</b> + CH <sub>2</sub> =NH <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> → <b>VIII</b> + H <sub>2</sub> O	1.50	-568.87

тепловые эффекты элементарных актов образования **3** из **2** через **VIa** и **VIб** идентичны, и составляют -2842.51 кДж/моль.

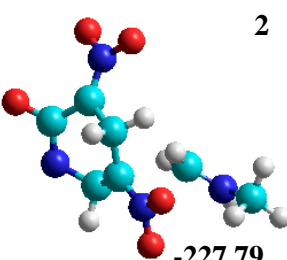
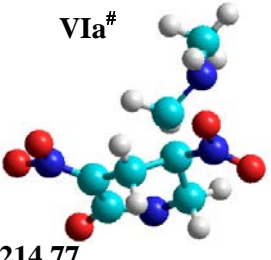
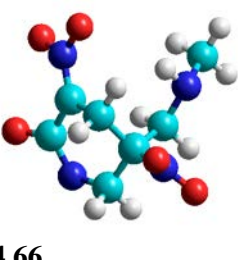
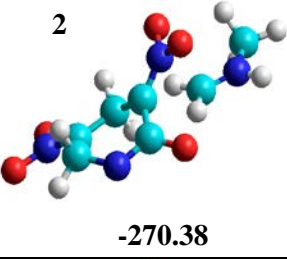
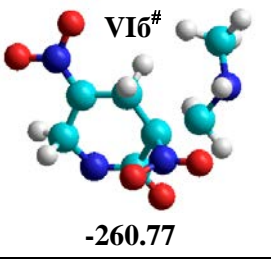
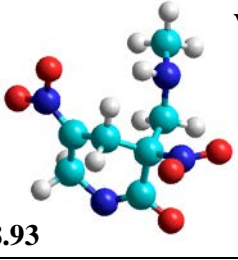
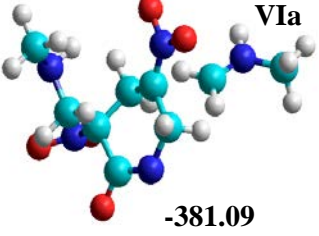
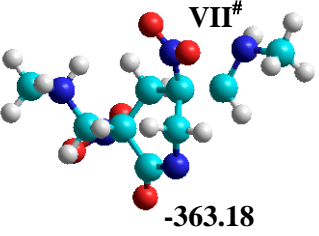
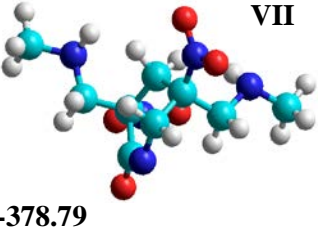
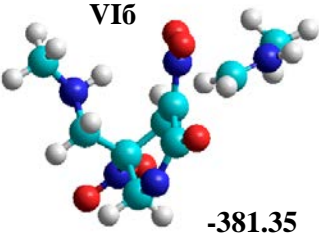
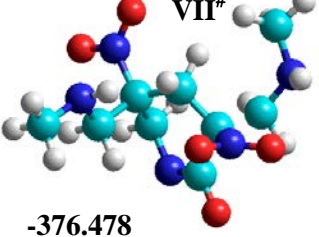
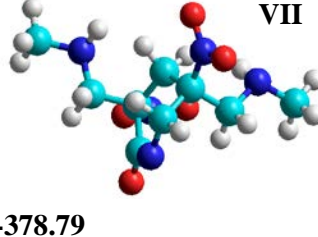
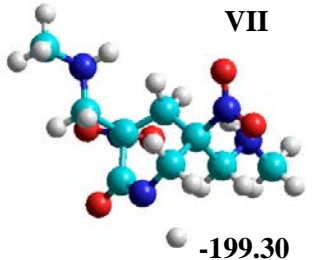
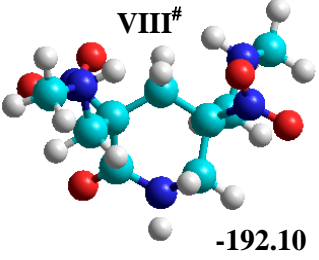
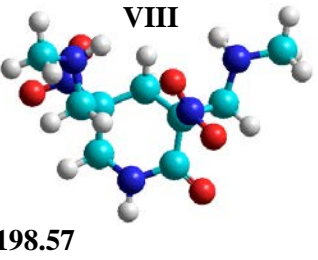
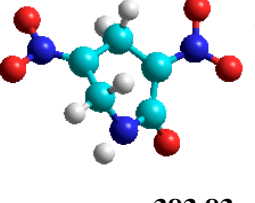
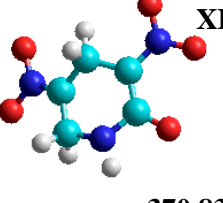
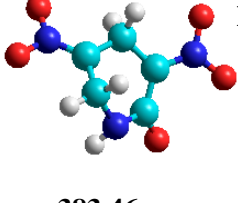
Для расчета тепловых эффектов реакций образования оснований Манниха, в которых участвует протон, мы использовали  $\Delta H_f = 0$  кДж/моль для образования иона H<sup>+</sup> в водном растворе [197]. Это связано с тем, что рассчитанная величина энтальпии образования иона H<sup>+</sup> в газовой фазе ( $\Delta H_f = 1479.38$  кДж/моль) значительно превосходит  $\Delta H_f$  остальных составляющих реакций, что заведомо приводит к сильной экзотермичности всех процессов.

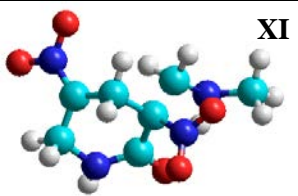
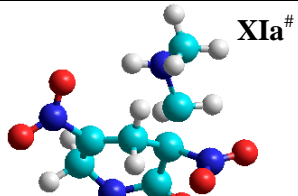

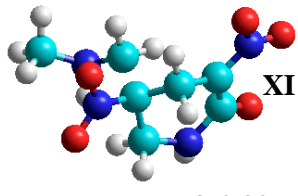
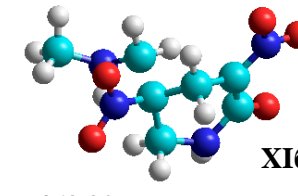
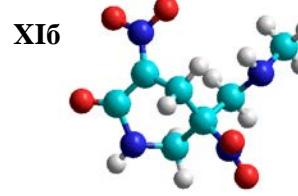
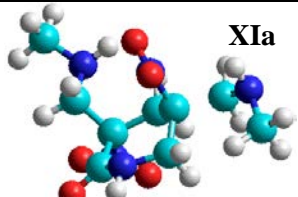
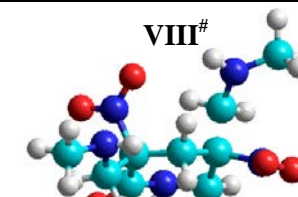
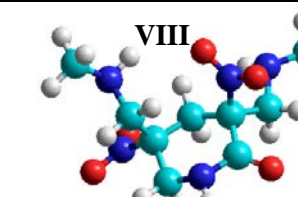
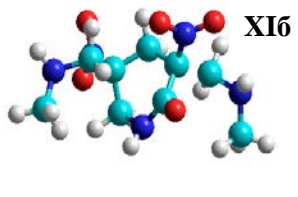
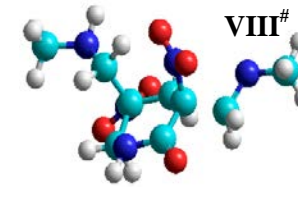
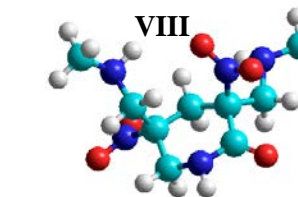
Нами была рассчитаны методом синхронного транзита энергии активации образования интермедиатов. Для этого были рассчитаны предреакционные и послереакционные комплексы на основе которых составлена реакционная карта. Значение энергии активации показало, что в случае образования **VIб** оно гораздо ниже, отсюда следует, что присоединение электрофильной частицы идет сначала в положение 3, потом в положение 5.



Таблица. 4.5

Структуры, общая энергия системы, длины связей и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции аминотилирования анионного аддукта **2**, рассчитанные методами РМЗ и синхронного транзита

№ п/п	Предреакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	Переходное состояние ( $E_c$ , кДж/моль)	Послереакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	$E_a$ , кДж/ моль
1	 2 -227.79	 VIa# -214.77	 VIa -244.66	13.02
2	 2 -270.38	 VI6# -260.77	 VI6 -288.93	9.61
3	 VIa -381.09	 VII# -363.18	 VII -378.79	17.91
4	 VI6 -381.35	 VII# -376.478	 VII -378.79	4.87
5	 VII -199.30	 VIII# -192.10	 VIII -198.57	7.19
6	 2 -383.83	 XI# -370.83	 XI -383.46	13.00

7	 <p style="text-align: center;"><b>XI</b></p> <p style="text-align: center;">-464.00</p>	 <p style="text-align: center;"><b>XIa<sup>#</sup></b></p> <p style="text-align: center;">-447.19</p>	 <p style="text-align: center;"><b>XIa</b></p> <p style="text-align: center;">-472.80</p>	16.81
8	 <p style="text-align: center;"><b>XI</b></p> <p style="text-align: center;">-472.92</p>	 <p style="text-align: center;"><b>XI6<sup>#</sup></b></p> <p style="text-align: center;">-463.90</p>	 <p style="text-align: center;"><b>XI6</b></p> <p style="text-align: center;">-487.85</p>	9.01
9	 <p style="text-align: center;"><b>XIa</b></p> <p style="text-align: center;">-199.25</p>	 <p style="text-align: center;"><b>VIII<sup>#</sup></b></p> <p style="text-align: center;">-163.32</p>	 <p style="text-align: center;"><b>VIII</b></p> <p style="text-align: center;">-198.57</p>	35.93
10	 <p style="text-align: center;"><b>XI6</b></p> <p style="text-align: center;">-192.89</p>	 <p style="text-align: center;"><b>VIII<sup>#</sup></b></p> <p style="text-align: center;">-187.25</p>	 <p style="text-align: center;"><b>VIII</b></p> <p style="text-align: center;">-198.57</p>	5.64

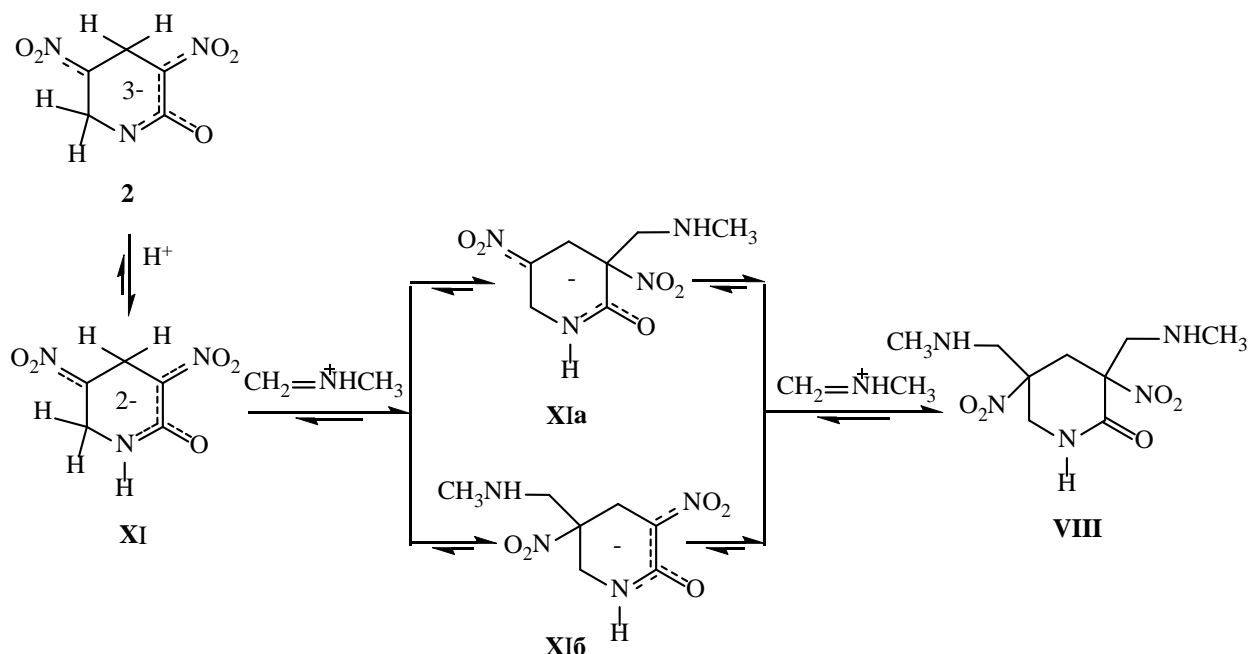
Присоединение второй электрофильной частицы к промежуточным соединениям **VIa**, **VI6**, а также протона приводит к образованию бис-основания Манниха - 3,5-бис-метиламинометил-3,5-динитропиперидин-2-она **VIII** при согласованном действии всех факторов (схема 4.6).

Так как процесс циклизации катализируется кислотой, возможен альтернативный механизм, заключающийся в первоначальном присоединении протона к азоту, и дальнейшем атаке  $C^3$  и  $C^5$  иминиевыми катионами (схема 4.6).

Данный процесс реализуется через стадию образования интермедиата **XI**. Следовательно, при осуществлении химической реакции могут конкурировать три процесса образования интермедиатов **VIa**, **VI6** и **XI**. Энергии активации образования данных интермедиатов близки (13.02, 9.61, 13.00, соответственно), в связи с чем, сделать вывод о предпочтительном

протекании процесса тяжело (табл. 4.5). В то же время, основываясь на рассчитанных энтальпиях реакций (табл. 4.4) получения целевого продукта **7a** может сделать вывод о предпочтении протекании процесса через стадию образования интермедиата **XI** ( $\sum E_r = -3411.29$  кДж).

Схема 4.6



Возможный механизм дальнейшей гетероциклизации в кислой среде предполагает протонирование атома азота аминогруппы с последующим элиминированием молекулы амина, атаку образовавшимся карбокатионом второй аминогруппы и депротонирование аммонийной группы.

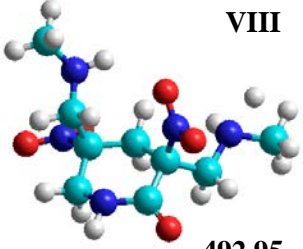
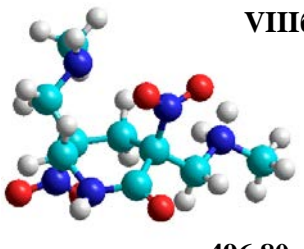
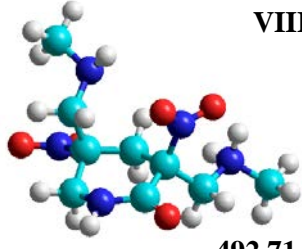
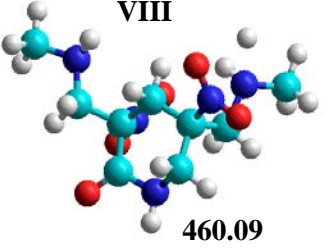
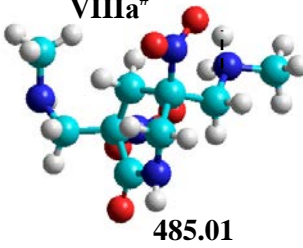
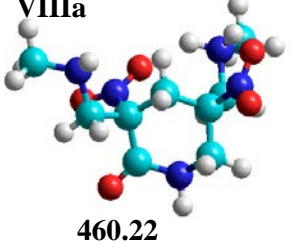
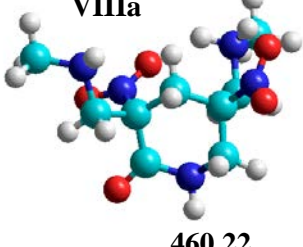
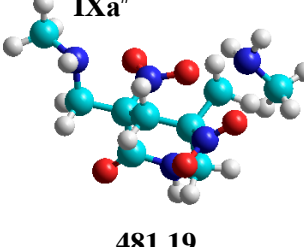
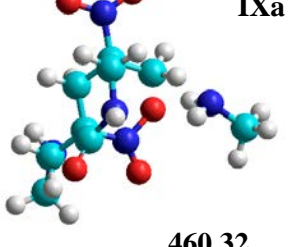
Как следует из данной схемы 4.5, присоединение протона к бис-основанию Манниха **VIII** возможно по двум альтернативным направлениям с образованием промежуточных соединений **VIIIa** и **VIIIb**. Структуры переходных состояний данных процессов достаточно близки, расстояние между протоном и атомом азота составляет 1.024 и 1.021 Å, соответственно. В то же время энергетический барьер различается на ~21 кДж/моль, что свидетельствует в пользу кинетического предпочтения протонирования аминогруппы у  $C^3$  атома углерода.

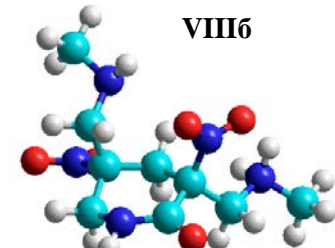
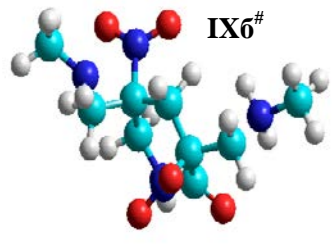
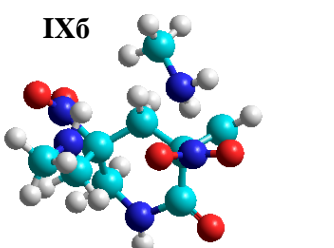
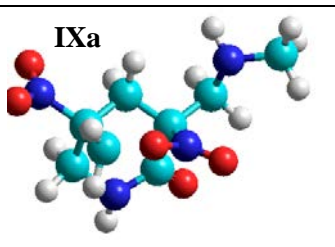
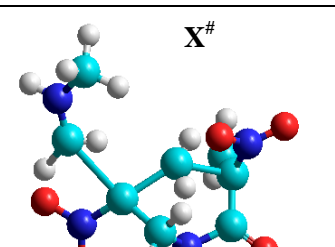
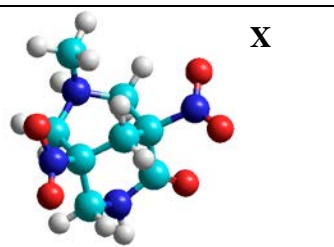
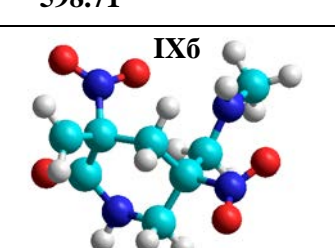
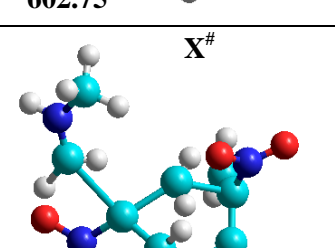
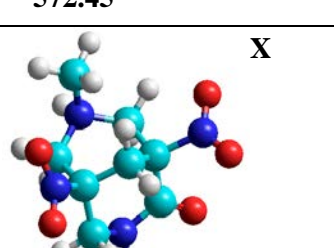
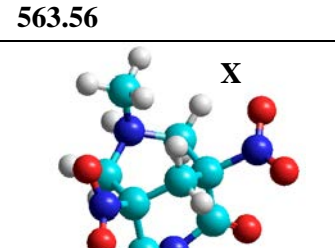
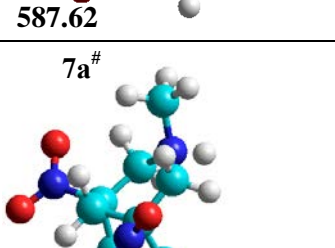
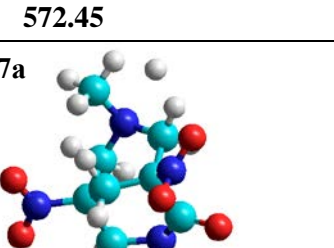
Результаты квантово-химических расчетов показали, что отщепление метиламина энергетически более выгодно в случае интермедиата **IXb**,

который устойчивее структуры **IXa** на 32.39 кДж/моль. Однако последующая стадия внутримолекулярной циклизации с участием интермедиата **IXa** требует преодоления меньшего энергетического барьера ( $E_{\text{акт.}}(\text{IXa-X}) = 4.04$  кДж,  $E_{\text{акт.}}(\text{IXб-X}) = 24.06$  кДж) (табл. 4.6). Энергия активации заключительной стадии реакции депротонирования циклического продукта **X** составляет 24.06 кДж/моль. Интересно отметить, что продукт **X**, так же как и переходное состояние последней реакции, имеет ваннообразную конформацию пиперидинового цикла, тогда как, в конечном бициклононане **7a** энергетически более выгодной становится конформация *софа*.

Таблица 4.6

Структуры, общая энергия системы, длины связей и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции гетероциклизации с участием 3,5-бис-метиламинометил-3,5-динитропиперидин-2-она, рассчитанные методами РМЗ и синхронного транзита.

№ п/п	Предреакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	Переходное состояние ( $E_c$ , кДж/моль)	Послереакционный комплекс ( $E_c$ , кДж/моль)	$E_a$ , кДж/моль
1	 <b>VIII</b> 492.95	 <b>VIIIб<sup>#</sup></b> 496.80	 <b>VIIIб</b> 492.71	3.85
2	 <b>VIII</b> 460.09	 <b>VIIIа<sup>#</sup></b> 485.01	 <b>VIIIа</b> 460.22	24.92
3	 <b>VIIIа</b> 460.22	 <b>IXа<sup>#</sup></b> 481.19	 <b>IXа</b> 460.32	20.97

4	 <p>VIII6</p> <p>492.70</p>	 <p>IX6<sup>#</sup></p> <p>514.09</p>	 <p>IX6</p> <p>492.71</p>	21.39
5	 <p>IXa</p> <p>598.71</p>	 <p>X<sup>#</sup></p> <p>602.75</p>	 <p>X</p> <p>572.45</p>	4.04
6	 <p>IX6</p> <p>563.56</p>	 <p>X<sup>#</sup></p> <p>587.62</p>	 <p>X</p> <p>572.45</p>	24.06
7	 <p>X</p> <p>572.45</p>	 <p>7a<sup>#</sup></p> <p>583.09</p>	 <p>7a</p> <p>572.57</p>	10.64

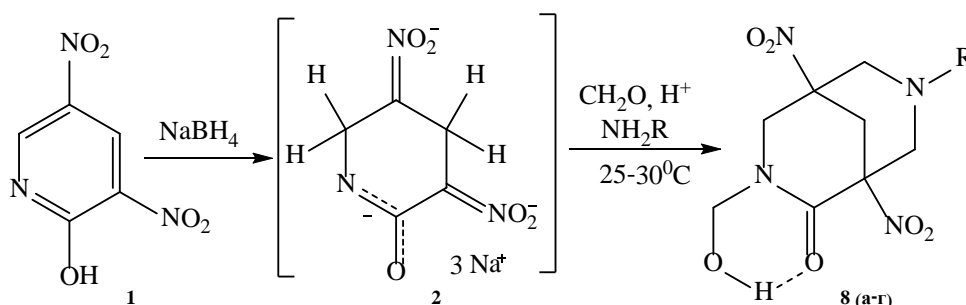
Таким образом, результаты проведенных экспериментальных и теоретических исследований позволяют предложить вероятный механизм четырехкомпонентной реакции Манниха, заключающийся в постадийном электрофильном присоединении метиламиниевых катионов к  $\sigma$ -комплексу **2** с последующей гетероциклизацией.



### 4.3. Синтез 7-*R*-3-(гидроксиметил)-1,5-динитро-3,7- диазацикло[3.3.1]нонан-2-онов

При проведении реакции при температуре 25-30°C (схема 4.7) вместо продуктов **7** из реакционной смеси экстракцией толуолом были выделены соединения **8**, являющиеся продуктами не только аминометилирования, но и оксометилирования по атому азота пиридинового цикла [220]. Дальнейшее увеличение температуры приводило к снижению выхода продуктов, вероятно, вследствие нестабильности  $\sigma$ -комплекса **2** при повышенной температуре.

Схема 4.7



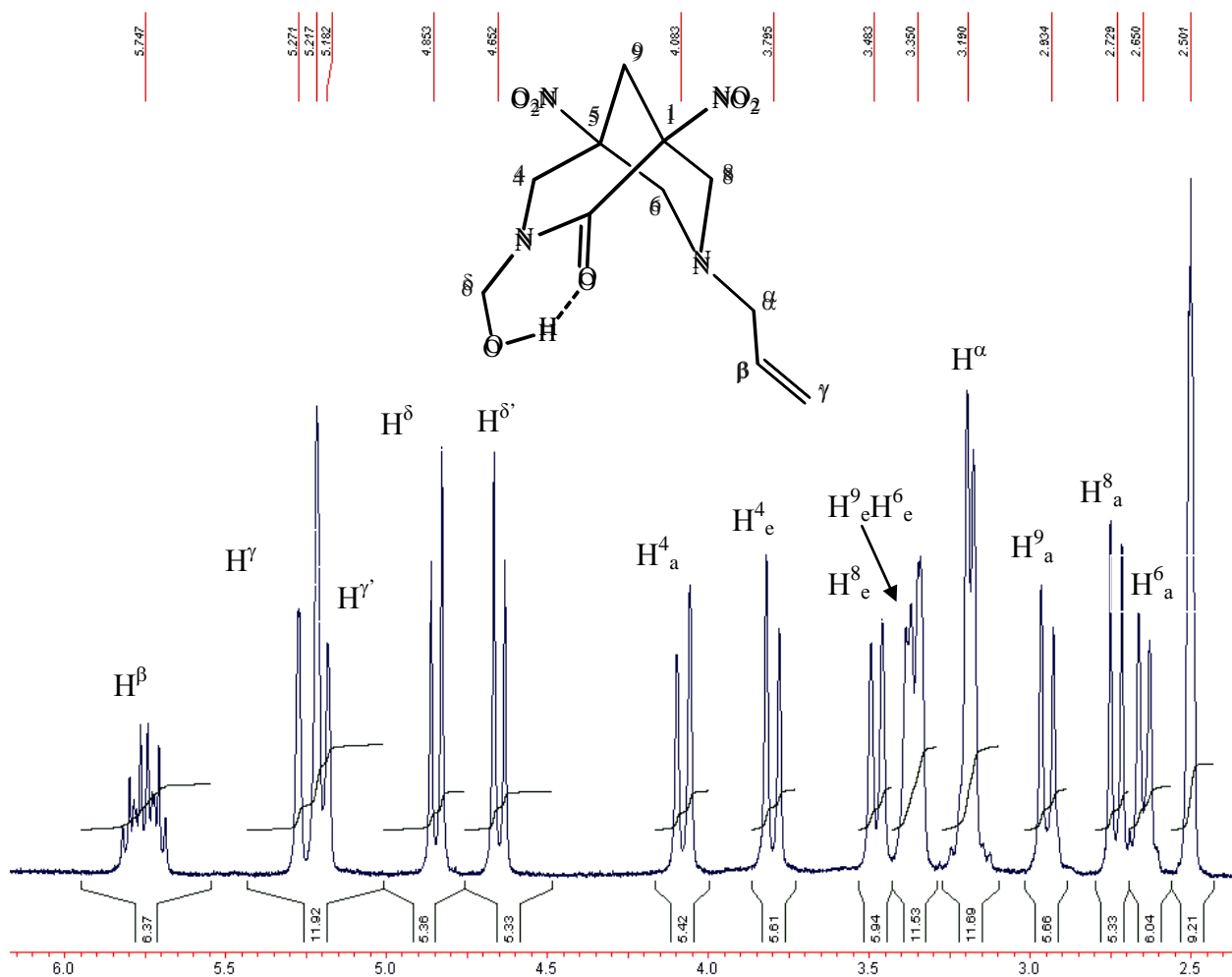
R= Me (a), Et (б), All (в), Bn (г)

Структура соединений **8a-г** доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии.

В ИК спектрах анализируемых веществ наблюдаются широкие полосы валентных колебаний связи C=O (1646-1666  $\text{cm}^{-1}$ ). Интенсивные полосы при 1544-1559 и 1349-1351  $\text{cm}^{-1}$  относятся к ассимметрическим и симметричным колебаниям нитрогрупп. Характеристические сигналы OH группы, связанной внутримолекулярной водородной связью, проявляются при 3395-3424  $\text{cm}^{-1}$ .

Более убедительные доказательства структуры синтезированных соединений были получены из данных двумерной гомо- (*COSY*) и гетероядерной (*HMBC*, *HSQS*) корреляционной спектроскопии спектроскопии ЯМР (табл. 4.7). Конформация данного соединения в растворе была установлена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера (*NOESY*).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **8a–г** в отличие от **7a–p** присутствуют два дублетных сигнала протонов  $\text{NCH}_2\text{OH}$  ( $\delta$  4.63–4.98 м.д.), а также отсутствует сигнал протона  $\text{NH}$ . В качестве примера рассмотрим ЯМР спектр 3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она **8в** (рис 4.11).



**Рис. 4.11.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**8в**)

По двумерному спектру  $HSQC$  (рис. 4.13) могут быть определены связанные с протонами пиперидинового цикла прямыми константами  $J_{\text{CH}}$  сигналы атомов  $\text{C}^4$  ( $\delta_{\text{C}}$  50.94 м.д.),  $\text{C}^6$  ( $\delta_{\text{C}}$  60.35 м.д.),  $\text{C}^8$  ( $\delta_{\text{C}}$  55.00 м.д.) и  $\text{C}^9$  ( $\delta_{\text{C}}$  34.54 м.д.). К четвертичным атомам углерода  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^5$  относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре  $HSQC$  сигналы при  $\delta_{\text{C}}$  86.96 и 81.29 м.д., соответственно. По соответствующим кросс-пикам с атомами углерода  $\text{C}^1$ ,

$C^4$ ,  $C^5$  и  $C^{\alpha}$  в спектре *HMBC* (рис.4.14) определены сигналы протонов  $H^4$ ,  $H^6$ ,  $H^8$  и  $H^9$ .

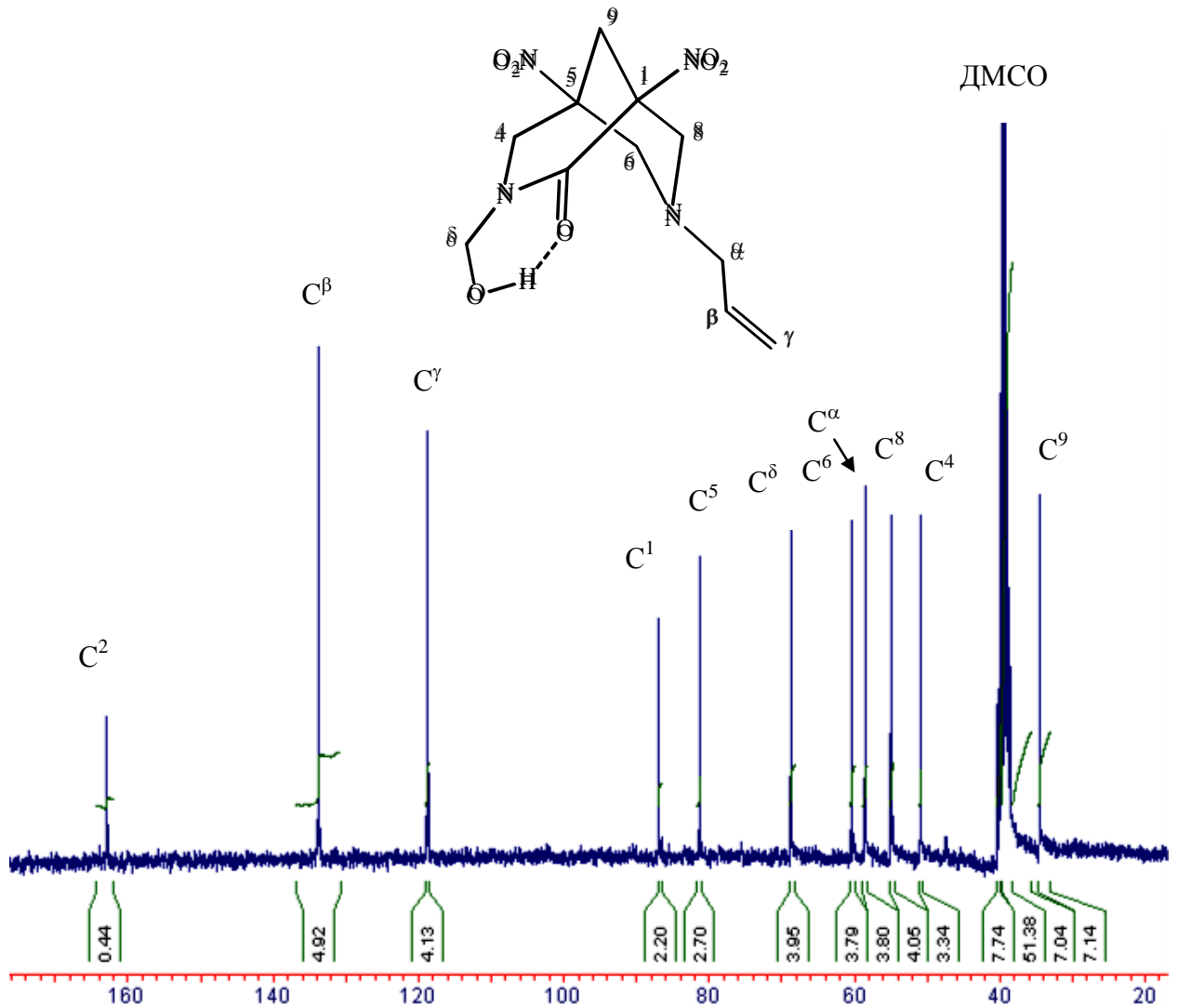


Рис. 4.12. Спектр ЯМР  $^{13}C$  3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-она (8в)

В *COSY*-спектре исследуемого соединения наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $H^4_a/H^4_e$ ,  $H^6_a/H^6_e$ ,  $H^8_a/H^8_e$ ,  $H^9_a/H^9_e$ ), вицинальным ( $H^{\alpha}/H^{\beta}$ ,  $H^{\gamma}/H^{\delta}$ ) и аллильным ( $H^6_a/H^4_a$ ,  $H^9_a/H^4_e$ ,  $H^9_a/H^8_a$ ,  $H^{\gamma}/H^{\alpha}$ ) КССВ (рис.4.15).

Наличие в *NOESY*-спектре данного соединения (рис. 4.16) корреляционных пиков, соответствующих взаимодействию пространственно сближенных аксиальных атомов  $H^6_a$ ,  $H^8_a$  и  $H^9_a$ , а также отсутствие в спектре контакта мостикового протона с протонами  $NCH_2OH$  ( $H^{\delta}$ ) и  $NMe$ -группы,



указывает на то, что исследуемое соединение в растворе принимает конформацию двойного кресла.

Таблица 4.7

Корреляционные пики в HMBC, HSQC, COSY и NOESY спектрах 3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (8в)

№ атома	$\delta_H$ , м.д.	$\delta_C$ , м.д.	HSQC	HMBC	COSY	NOESY
1	-	86.96	-	$H^8_{a,e}/C^1$ , $H^9_{a,e}/C^1$	-	-
2	-	162.86	-	$H^7/C^2$ , $H^4_{a,e}/C^2$	-	-
4	4.07 д, 3.80 д	50.94	$H^4_{a,e}/C^4$	$H^7/C^4$ , $H^9_{a,e}/C^4$ , $H^6_{a,e}/C^4$	$H^4_{a,e}/H^4_e$ , $H^6_{a,e}/H^4_a$ , $H^9_{a,e}/H^4_e$	$H^4_{a,e}/H^4_e$ , $H^9_{a,e}/H^4_a$ , $H^7/H^4_{a,e}$
5	-	81.29	-	$H^7/C^5$ , $H^4_{a,e}/C^5$ , $H^6_{a,e}/C^5$ , $H^9_{a,e}/C^5$	-	-
6	3.38 д, 2.65 д	60.35	$H^6_{a,e}/C^6$	$H^4_{a,e}/C^6$ , $H^8_{a,e}/C^6$ , $H^9_{a,e}/C^6$ , $H^7/C^6$	$H^4_{a,e}/H^6_{a,e}$ , $H^6_{a,e}/H^6_e$	$H^6_{a,e}/H^6_e$ , $H^8_{a,e}/H^6_{a,e}$ , $H^7/H^6_{a,e}$ , $H^9_{a,e}/H^6_{a,e}$ , $H^7/H^6_{a,e}$
8	3.48 д, 2.74 д	55.00	$H^8_{a,e}/C^8$	$H^6_{a,e}/C^8$ , $H^7/C^8$	$H^8_{a,e}/H^8_e$ , $H^9_{a,e}/H^8_a$	$H^8_{a,e}/H^8_e$ , $H^7/H^8_{a,e}$ , $H^9_{a,e}/H^8_a$ , $H^6_{a,e}/H^8_e$
9	3.34 д, 2.95 д	34.54	$H^9_{a,e}/C^9$	$H^4_{a,e}/C^9$ , $H^6_{a,e}/C^9$ , $H^8_{a,e}/C^9$	$H^9_{a,e}/H^9_e$ , $H^4_{a,e}/H^9_a$ , $H^8_{a,e}/H^9_a$ , $H^7/H^9_{a,e}$	$H^9_{a,e}/H^9_e$ , $H^4_{a,e}/H^9_e$ , $H^6_{a,e}/H^9_a$ , $H^8_{a,e}/H^9_a$
$\delta$	4.84 д, 4.65 д	68.76	$H^7/C^7$	-	$H^7/H^7$	$H^7/H^7$ , $H^4_{a,e}/H^7$
$\alpha$	3.18 д	58.56	$H^7/C^7$	$H^6_{a,e}/C^7$ , $H^7/C^7$	$H^6_{a,e}/H^7$ , $H^7/H^7$ , $H^9_{a,e}/H^7$	$H^6_{a,e}/H^7$ , $H^8_{a,e}/H^7$ , $H^6_{a,e}/H^7$ , $H^7/H^7$
$\beta$	5.75 д.д.т	133.80	$H^6_{a,e}/C^6$	$H^7/C^6$	$H^7/H^6$ , $H^7/H^6$	$H^7/H^6$ , $H^7/H^6$
$\gamma$	5.24 д, 5.19 д	118.71	$H^7/C^7$	$H^7/C^7$	$H^7/H^7$ , $H^6_{a,e}/H^7$	$H^7/H^7$ , $H^6_{a,e}/H^7$

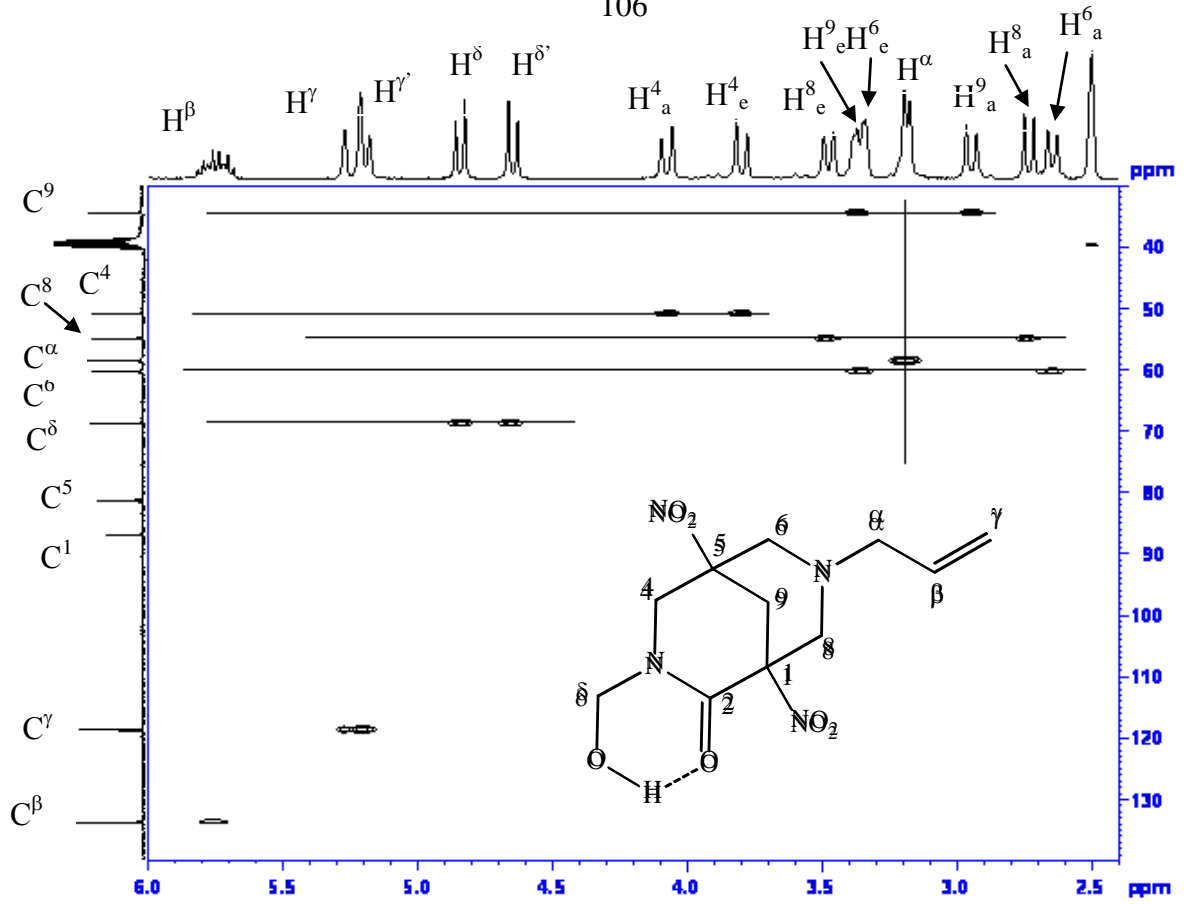


Рис. 4.13. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (HSQC) 3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазобicyclo[3.3.1]нонан-2-она (8в)

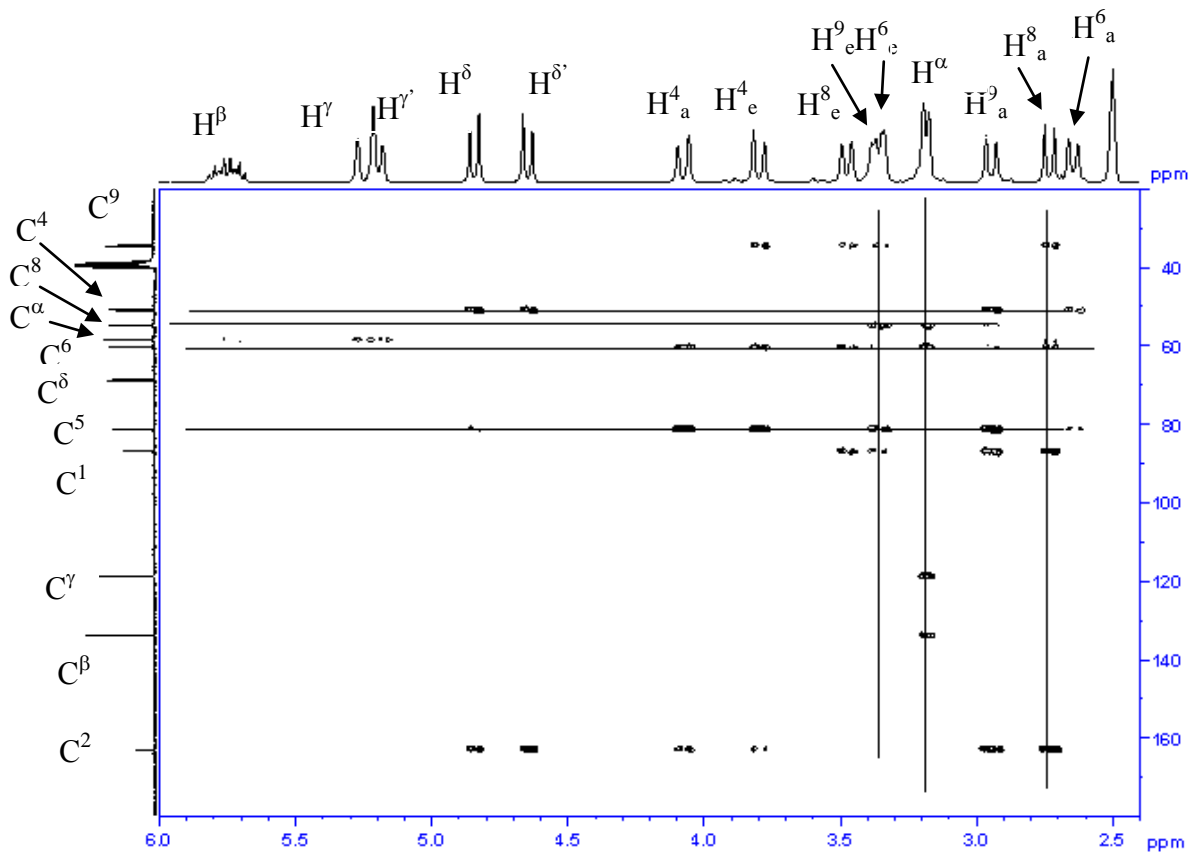
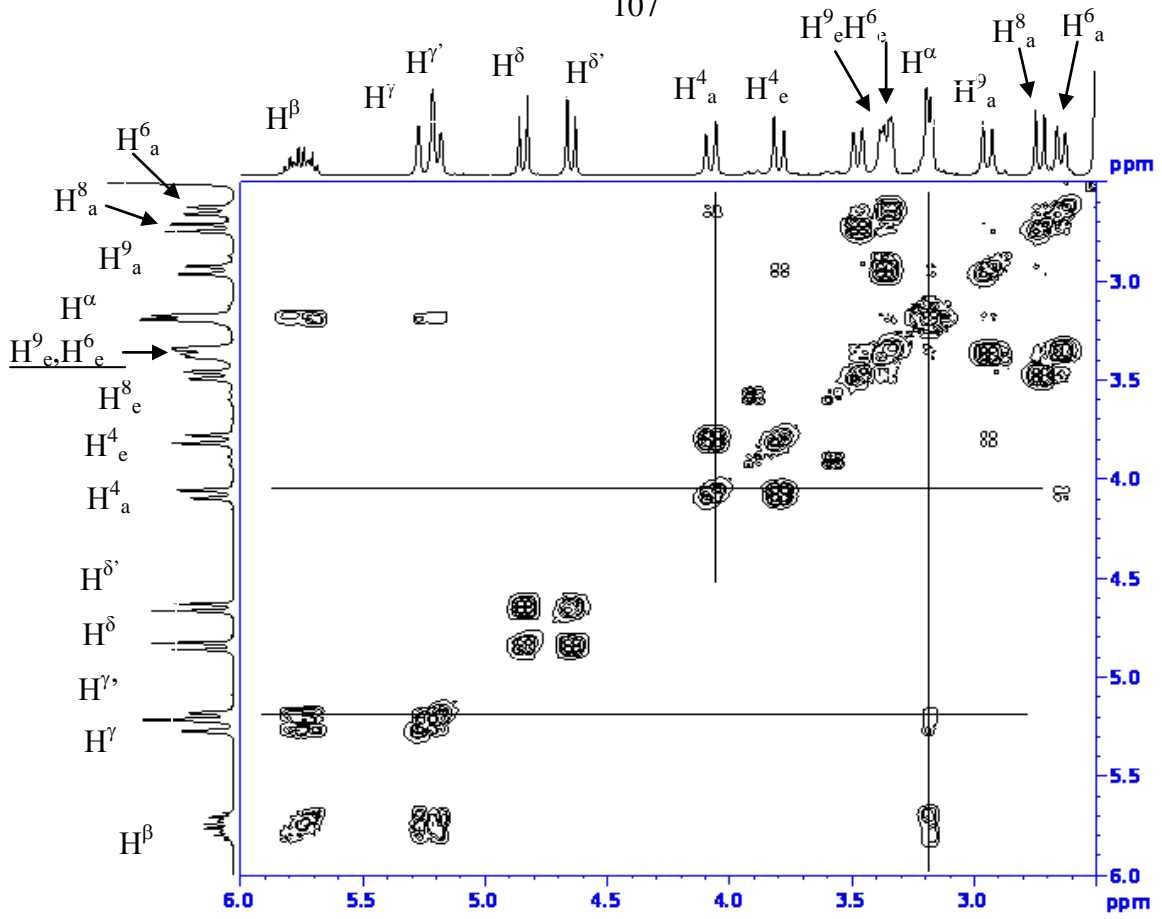
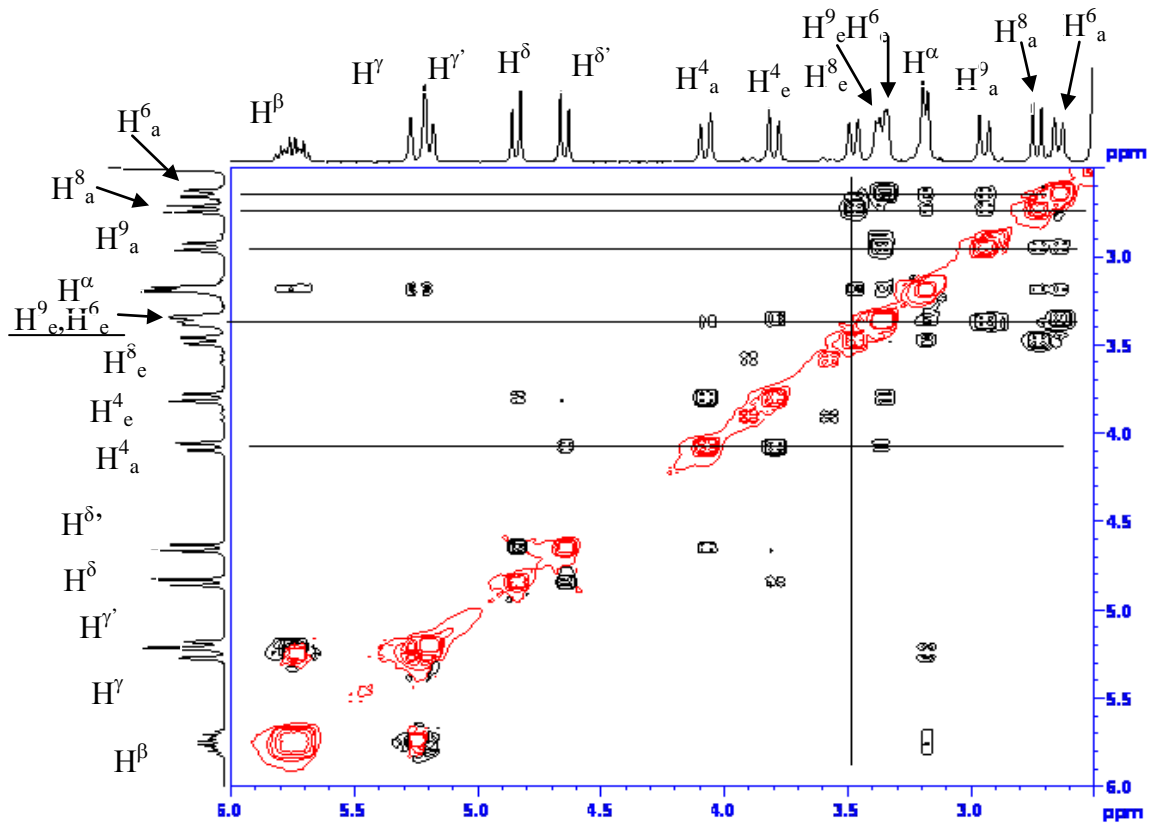


Рис. 4.14. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (HMQC) 3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазобicyclo[3.3.1]нонан-2-она (8в)



**Рис. 4.15.** Двумерный <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H корреляционный спектр ЯМР (COSY) 3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазобцикло[3.3.1]нонан-2-она (8в)

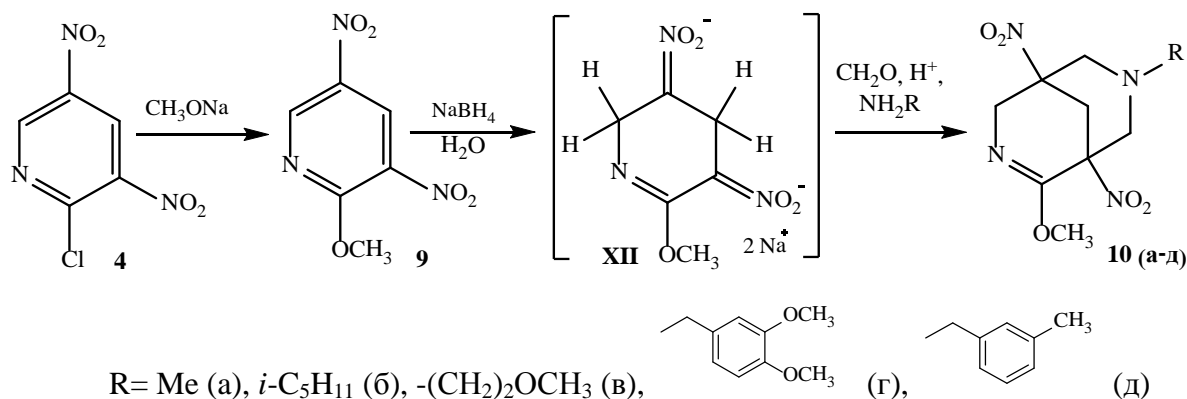


**Рис. 4.16.** Двумерный <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H корреляционный спектр ЯМР (NOESY) 3-(гидроксиметил)-7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазобцикло[3.3.1]нонан-2-она (8в)

#### 4.4. Синтез 2-R-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов

Нами также было осуществлено замещение атома хлора в 2-хлор-3,5-динитропиридине на метокси-группу [221] и использование полученного производного **9** в синтезе новых 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов (схема 4.8). В результате была получена серия 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов **10 а-д**.

Схема 4.8



Структура полученных соединений **10 а-д** доказана методами ЯМР и ИК спектроскопии. В ИК спектрах анализируемых веществ интенсивные полосы при 1553-1571 и 1347-1369 см<sup>-1</sup> относятся к ассимметрическим и симметричным колебаниям нитрогрупп. Валентные и деформационные

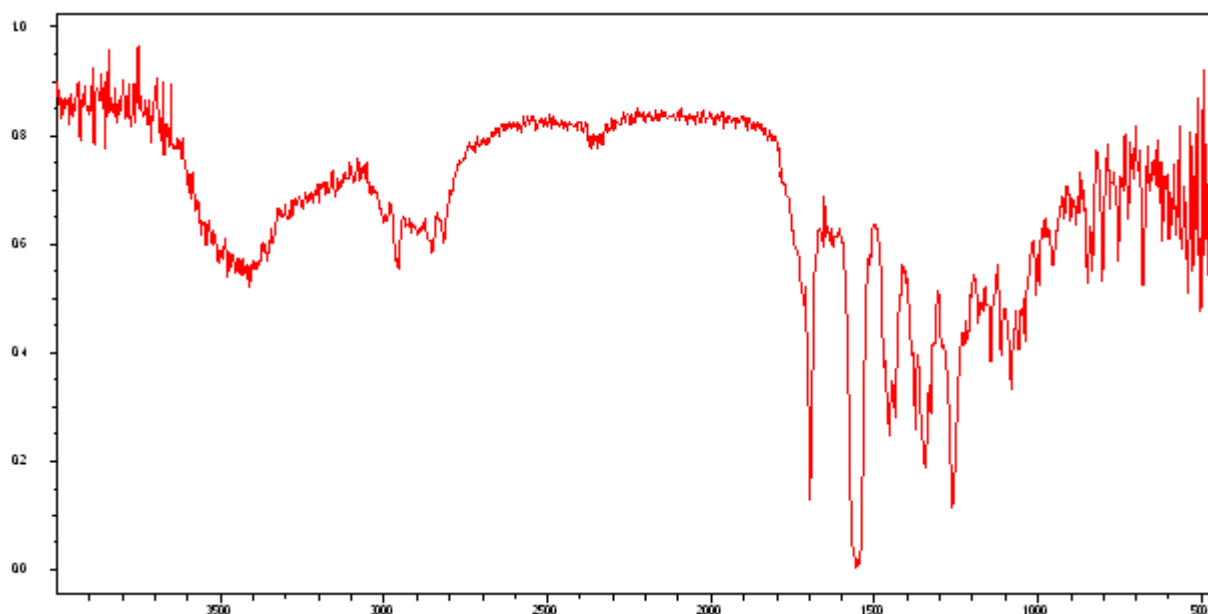


Рис.4.17. Спектр ИК (табл. KBr) 2-метокси-7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен (**10а**)

колебания алифатических С-Н связей обнаруживаются по поглощению в области 2851-2998 и 1432-1463  $\text{см}^{-1}$ , соответственно. Колебания связи С=N идентифицированы по поглощению при 1697-1701  $\text{см}^{-1}$ . (рис. 4.17).

Дальнейшие доказательства строения синтезированных соединений были получены из данных спектроскопии ЯМР (рис. 4.18). Так, в спектре ЯМР 2-метокси-7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-ена **10a** в ДМСО- $d_6$  протоны метиленовых групп бициклической системы  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$  диастереотропны, поэтому их сигналы образуют группу дублетов в области  $\delta$  2.62-4.10 м.д ( $^2J$  11.0-16.9 Гц). Экваториальные протоны  $\text{H}^4_e$ ,  $\text{H}^6_e$ ,  $\text{H}^8_e$ ,  $\text{H}^9_e$  уширены за счет дальнего W-взаимодействия друг с другом, и наблюдаются в более слабом поле по сравнению с аксиальными. Протоны метокси- и метильной групп проявляются в виде уширенных синглетов при  $\delta$  3.63 и 2.36 м.д. соответственно.

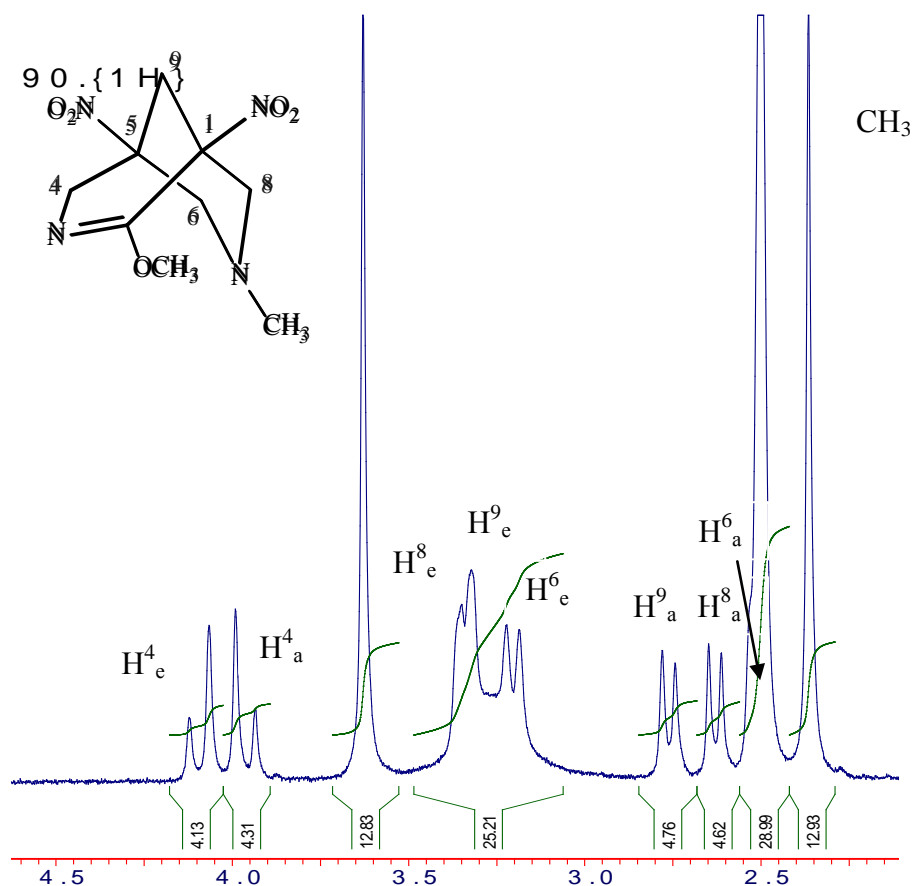
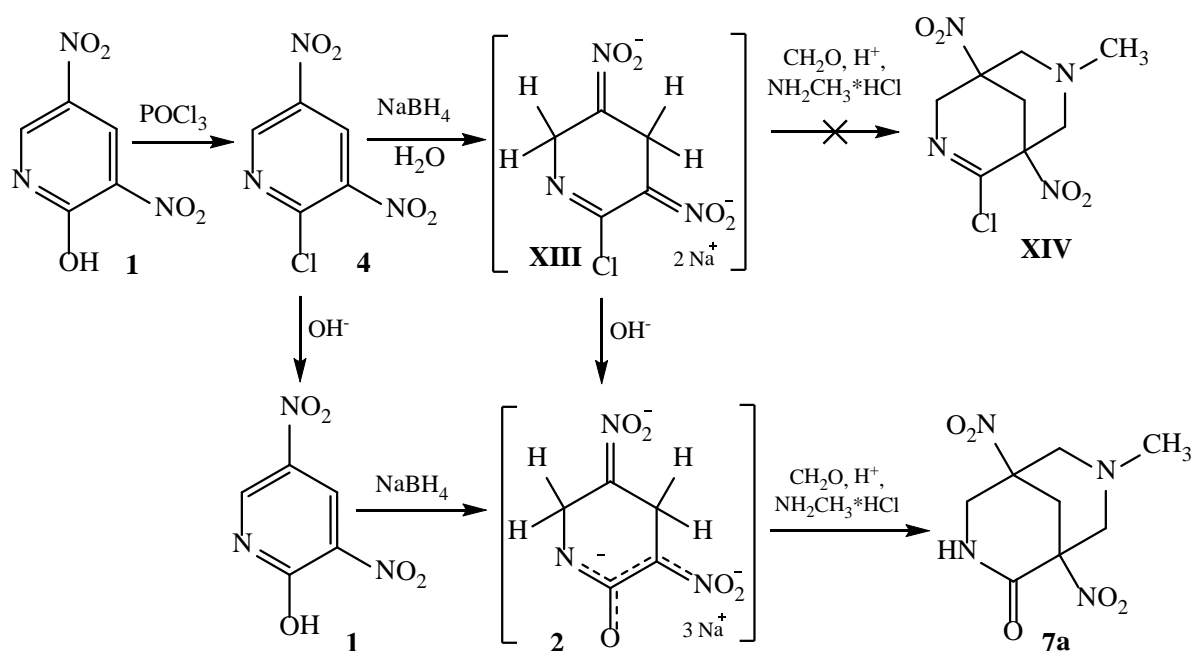


Рис.4.18 . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нон-2-она (**10a**)

В целях расширения ряда функциональных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов нами была предпринята попытка получения хлорпроизводных биспидинов (схема 4.9) на основе 2-хлор-3,5-динитропиридина **4**, синтезированного по известной методике [69].

Однако в результате реакции с использованием в качестве аминной компоненты гидрохлорида метиламина, с выходом ~70% был выделен полученный нами ранее 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он **7a**.

Схема 4.9



Такой результат можно объяснить гидролизом исходного хлорпроизводного и его  $\sigma$ -комплекса в щелочной среде борогидридом натрия. Из литературных данных также известно, что 2-хлор-3,5-динитропиридин легко подвергается гидролизу до 2-гидрокси-3,5-динитропиридина [132].

\*\*\*

Таким образом, разработаны препаративные методы синтеза 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов и 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, основанные на селективном восстановлении 2-гидрокси-3,5-динитропиридина тетрагидридоборатом

натрия с последующей конденсацией по Манниху с формальдегидом и первичными аминами. Аминометилированием аддуктов 2-метокси-3,5-динитропиридина осуществлен синтез 2-метокси-7-*R*-1,5-динитро-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нон-2-енов.

Методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии изучено строение синтезированных соединений, установлена их молекулярная и конформационная структура. Установлено, что наиболее предпочтительной для азотсодержащих фрагментов в биспидинах является конформация *кресла*.

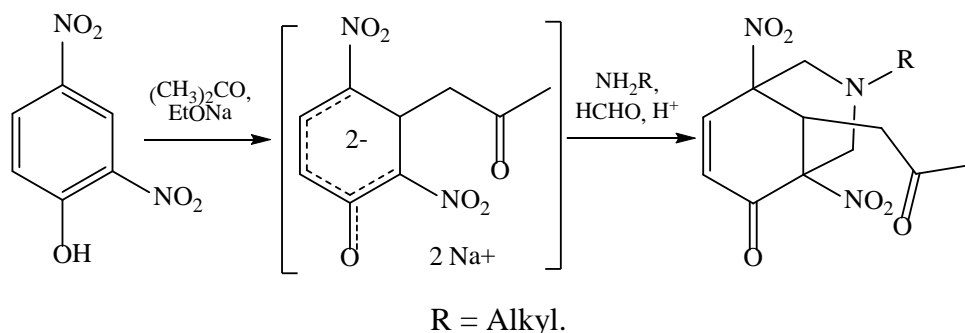
Квантовохимическими методами произведен расчет исходных, промежуточных и конечных продуктов в газовой фазе. Выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, определяющие региоселективность процессов. Предложен вероятный механизм четырехкомпонентной реакции Манниха, заключающийся в постадийном электрофильном присоединении метиламиниевых катионов к  $\sigma$ -комплексу с последующей гетероциклизацией.

## ГЛАВА 5. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 6-R-4,8-ДИНИТРО-2,6- ДИАЗАТРИЦИКЛО[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]ДОДЕКАН-3,11-ДИОНОВ

Другим подходом к синтезу нитропроизводных диазабициклононана является использование для восстановительной активации нитросоединения карбанионов кетонов, генерируемых в условиях реакции Яновского. Данный метод интересен тем, что позволяет в мягких условиях ввести в бициклононановую структуру дополнительный карбонилсодержащий цикл, что приводит к значительному увеличению липофильности подобного рода соединений [222, 223] и, следовательно, к эффективному трансмембранному транспорту молекул. Кроме того, карбонилсодержащая функция открывает дополнительные возможности для дальнейшей функционализации молекулы.

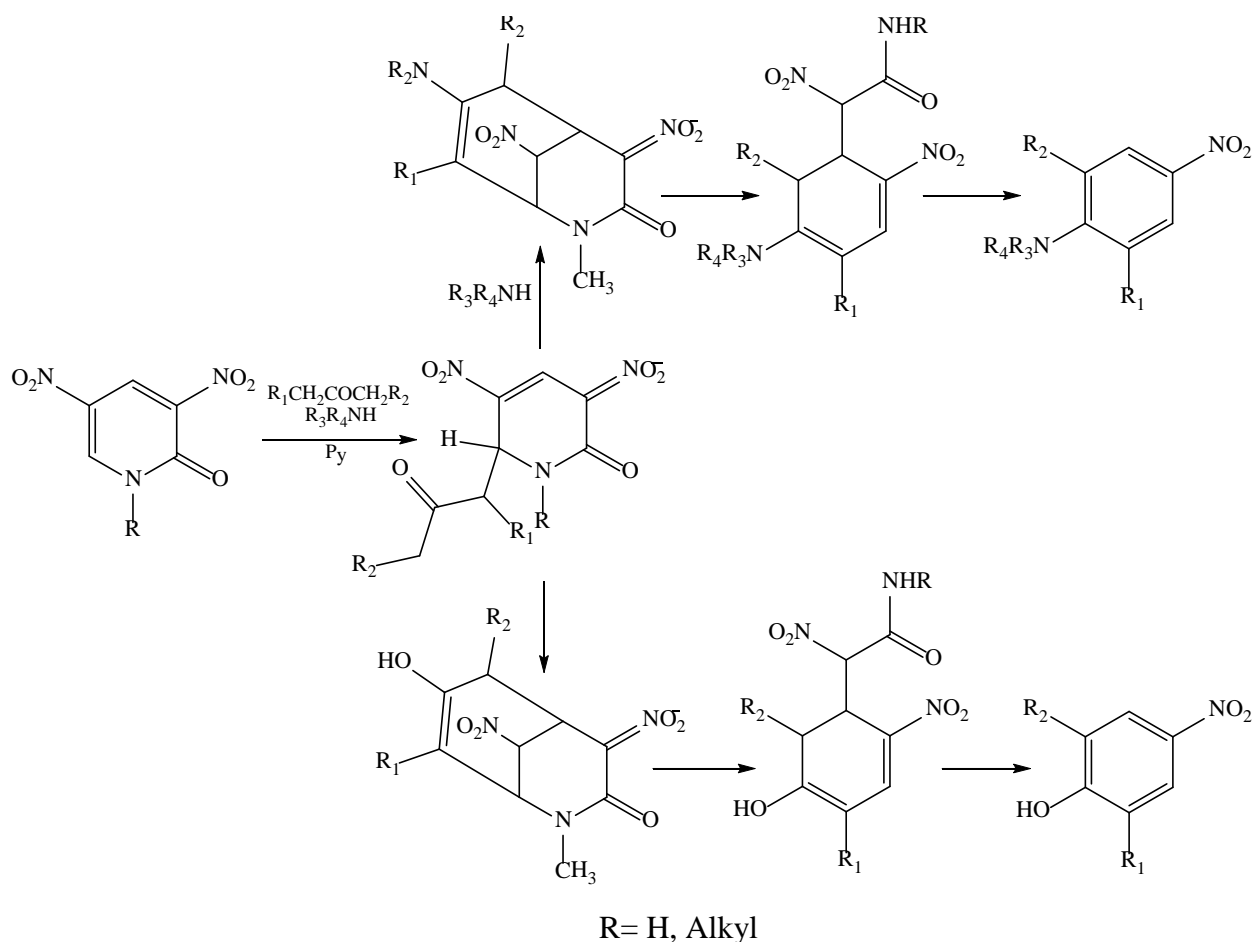
Ранее на кафедре органической и биологической химии ТГПУ был осуществлен синтез 3-азабицикло[3.3.1]нонанов реакцией Манниха с участием  $\sigma$ -аддукта Яновского 2,4-динитрофенола [216] (схема 5.1).

Схема 5.1

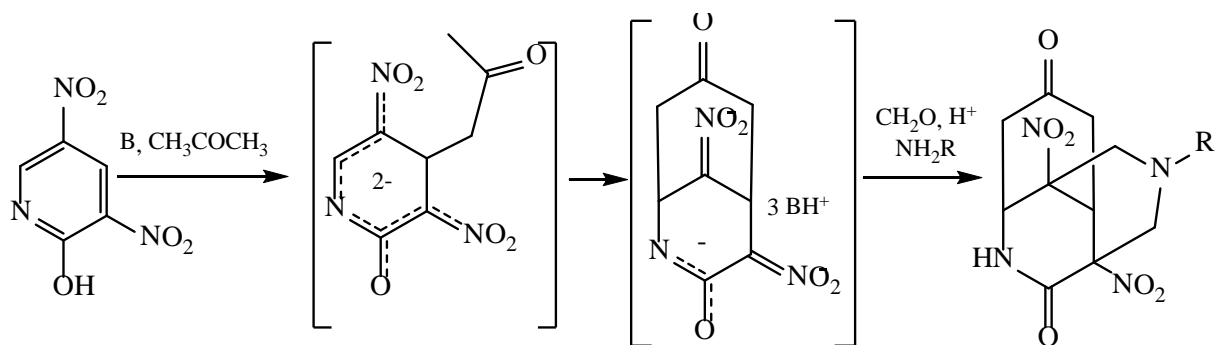


Из литературных источников известно, что 3,5-динитропиридин [224] с кетонами под действием вторичных и третичных аминов образуют анионные бициклические  $\sigma$ -комплексы. Однако образующиеся  $\sigma$ -аддукты лабильны и склонны к перегруппировкам с раскрытием цикла. Например, при взаимодействии 1-R-3,5-динитропиридин-2-онов с кетонами в присутствии органических оснований происходит раскрытие пиридинового цикла с образованием *n*-нитрофенолов и *n*-нитроанилинов [225] (схема 5.2).





Таким образом, можно было предположить, что бициклические аддукты Яновского 2-гидрокси-3,5-динитропиридина могут быть использованы в синтезе трициклических соединений по схеме 5.3.



В связи с этим нами была исследована конденсация Манниха аддуктов Яновского 2-гидрокси-3,5-динитропиридина [226].

В основу синтеза диазатрициклододеканов на базе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина также положена двухстадийная схема 5.3. Однако в этом

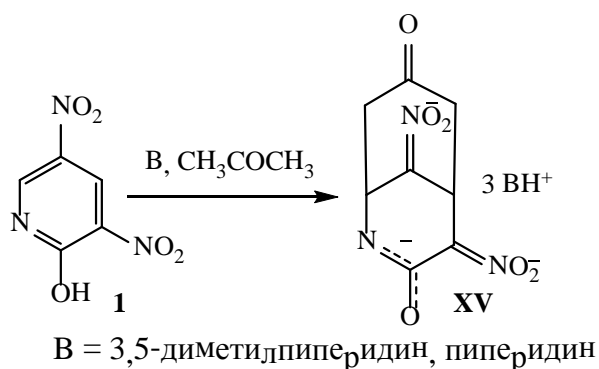
случае образование  $\sigma$ -аддукта происходит в присутствии третичных и вторичных аминов. Реализация данного синтеза на нуклеофильной стадии процесса имеет ряд особенностей, обусловленных спецификой строения субстрата, реакционной способностью нуклеофильного агента - карбаниона, а также относительной стабильностью промежуточно образующегося анионного  $\sigma$ -комплекса.

### 5.1. Получение бициклических анионных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с карбанионом ацетона

Нами установлено, что при действии вторичных аминов на раствор 2-гидрокси-3,5-динитропиридина **1** в ацетоне образуется бежевый кристаллический осадок – бициклический анионный комплекс **XV**, представляющий собой продукт нуклеофильного присоединения амбидентного карбаниона ацетона к ядру субстрата (схема 5.4).

В связи с высокой лабильностью образующегося аддукта, в целях оптимизации условий его синтеза, нами были апробированы в данной реакции различные вторичные и третичные амины (табл.5.1).

Схема 5.4



Так, было установлено, что при использовании 3,5-диметилпиперидина и пиперидина реакция протекает с более высоким выходом (90 и 85%, соответственно), и в мягких условиях: при температуре 30-35°C в течение 1 суток. В случае с диэтиламино выход  $\sigma$ -аддукта составил 65%, реакция протекает в течение 3 суток, при нагревании до 50-55°C. Вероятно, это

можно объяснить большей основностью 3,5-диметилпиперидина и пиперидина по сравнению с диэтиламином. При использовании третичных аминов, таких как Et<sub>3</sub>N или Bu<sub>3</sub>N реакцию вели в течение 3 суток, при температуре 55-60°C. В данном случае  $\sigma$ -аддукты Яновского вероятно также образуются, о чем можно судить по изменению окраски, однако в виде кристаллических осадков из реакционной смеси они не выпадают и нами выделены не были. Таким образом, оптимальными для образования  $\sigma$ -комплексов являются 3,5-диметилпиперидин и пиперидин. Поэтому в дальнейшем для синтеза мы использовали только эти два амина.

Таблица 5.1

Амин	$pK_{BH^+}$	Время синтеза, сут.	Температура, °C	Образование осадка $\sigma$ -комплекса	Выход, %
3,5-диметилпиперидин	11.32	1	30-35	+	90
пиперидин	11.20	1	30-35	+	85
диэтиламин	10.90	3	50-55	+	65
триэтиламин	10.70	3	55-60	-	-
трибутиламин	9.85	3	55-60	-	-

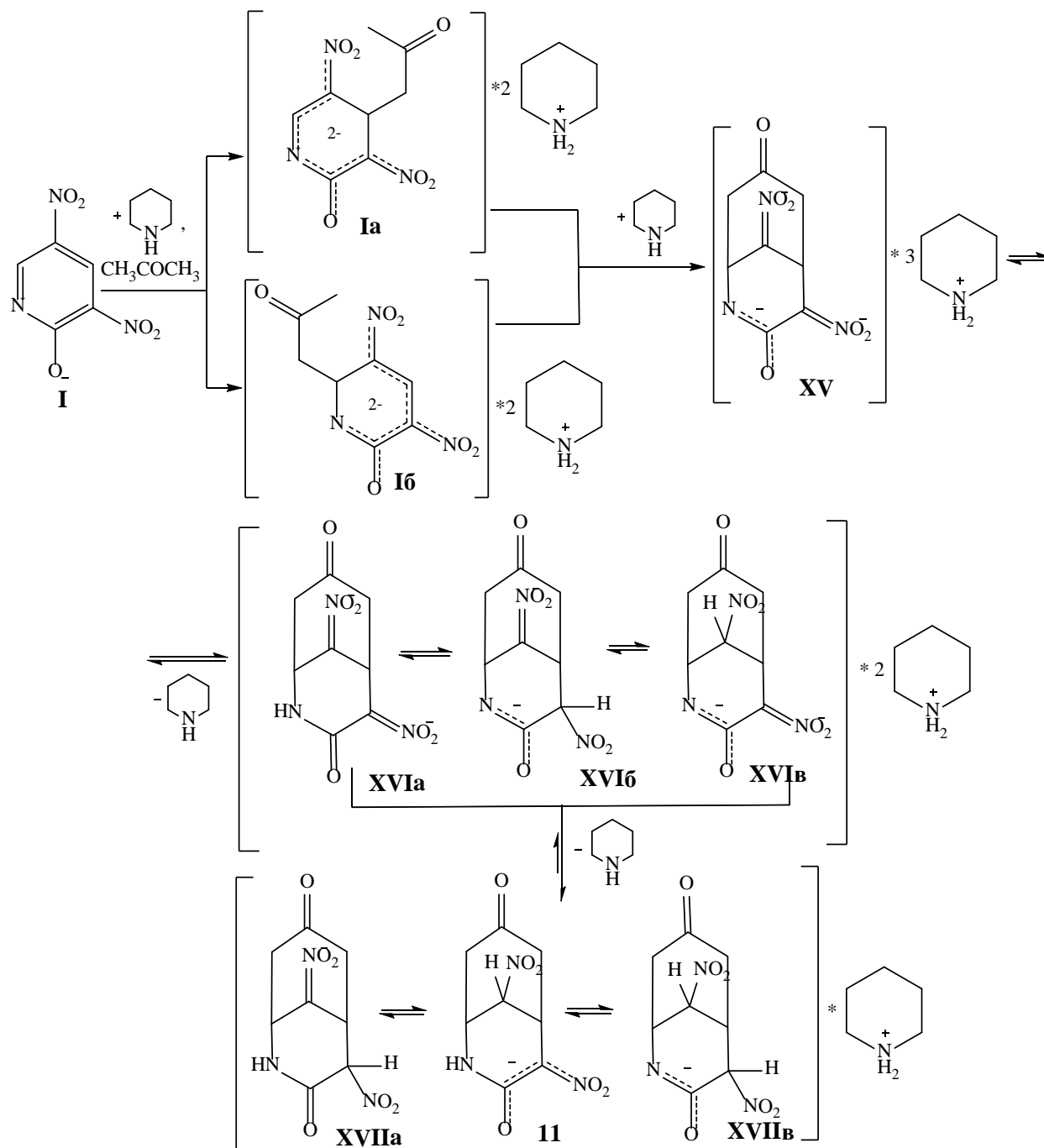
Бициклический  $\sigma$ -комплекс Яновского в избытке пиперидина, вероятно, может находиться в виде смеси одно-, двух- и трехзарядных комплексов, образующихся при кислотнo-основном взаимодействии с катионом пиперидиния (схема 5.5).

Для выявления наиболее устойчивой формы существования полученного комплекса Яновского, нами были вычислены значения теплот образования аддуктов **11**, **XV-XVII** (табл. 5.2) квантово-химическим методом PM3.

Табл.5.2

*Результаты квантово-химических расчетов методом PM3 теплот образования аддуктов IX-XI*

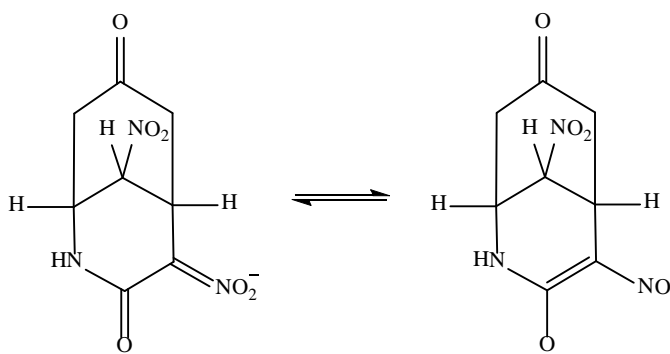
Аддукт	$\Delta H$ , кДж/моль	Аддукт	$\Delta H$ , кДж/моль
XVIIa	-634.91	XVIb	-455.62
11	-634.63	XVIв	-329.06
XVIIв	-523.43	XV	23.11
XVIa	-560.37		



Как показали квантово-химические исследования, наиболее устойчивыми являются  $\sigma$ -комплексы **XVIIa** и **11**, имеющие близкие теплоты образования.

Для окончательного выяснения строения образующийся  $\sigma$ -аддукт был нами выделен в индивидуальном виде и проанализирован методами ИК и ЯМР ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, 2D)-спектроскопии. В результате было установлено, что комплекс Яновского имеет строение, отвечающее структуре **11**. Вероятно,

она является более устойчивой, чем **XVIIIa**, так как может существовать в виде двух резонансных структур:



Так, в ИК спектре (рис. 5.1) соединения **11** присутствуют полосы поглощения нейтральной и заряженной нитрогрупп в области 1550 и 1378, 1358  $\text{см}^{-1}$ , соответствующие симметричным и ассиметричным колебаниям. Широкая полоса валентных колебаний связи  $\text{C}=\text{O}$ , расщеплена на два подмаксимума (1636 и 1610  $\text{см}^{-1}$ ) вследствие наличия в молекуле двух неэквивалентных карбонильных групп.

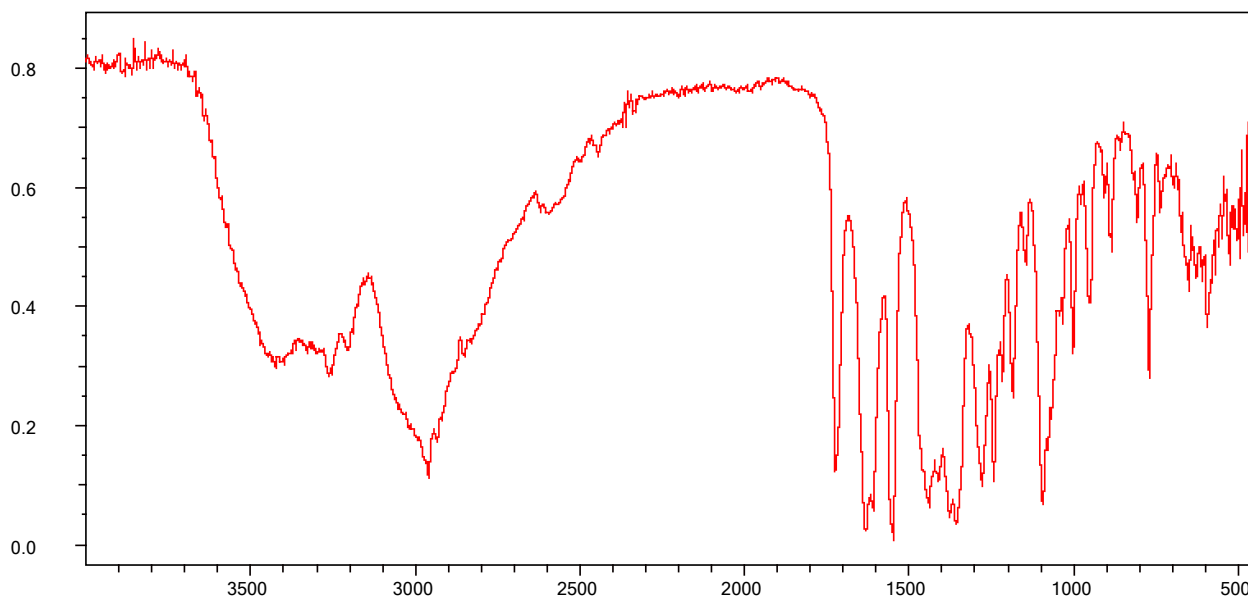
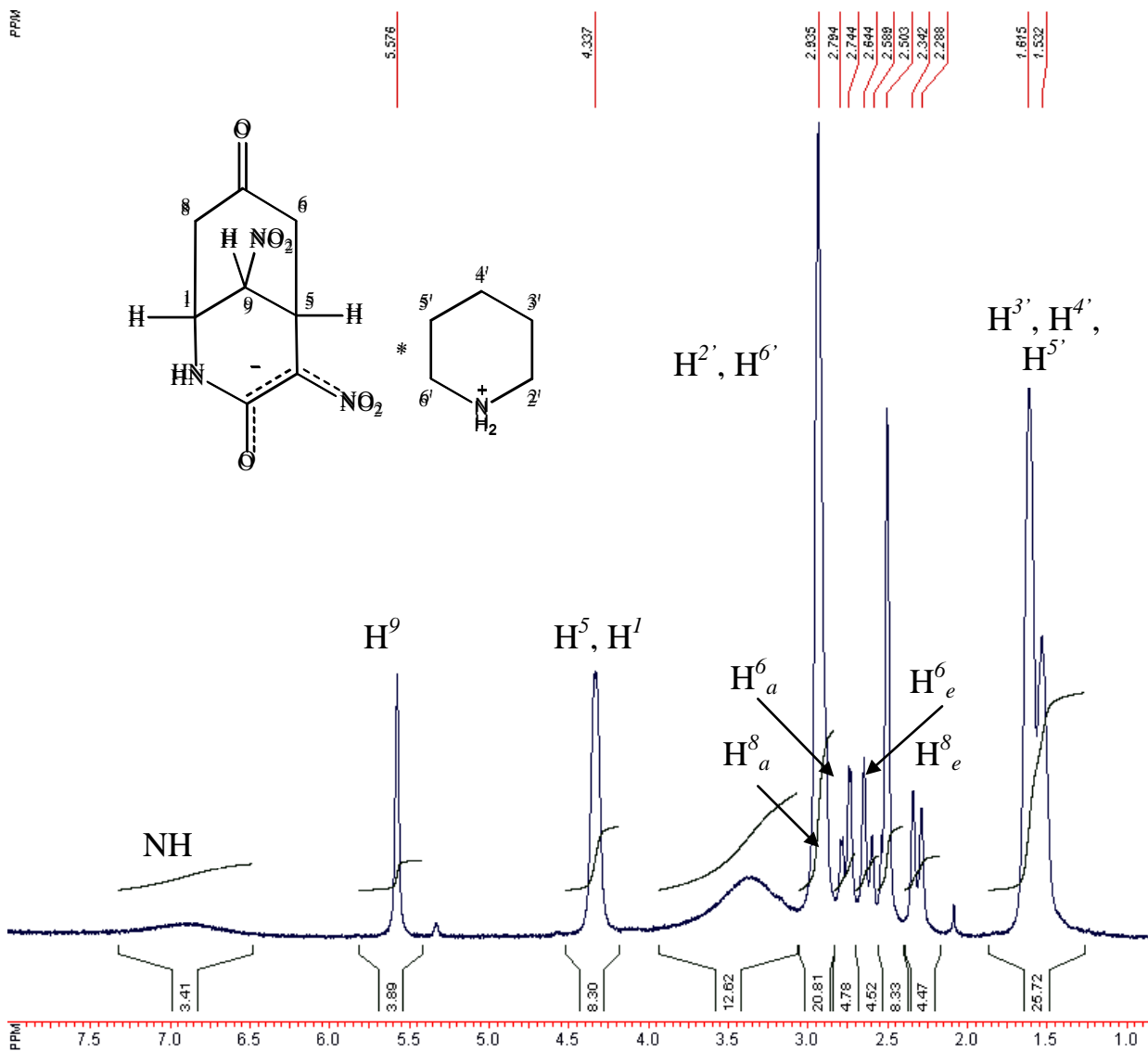


Рис. 5.1 ИК-спектр (табл. KBr) бициклического анионного комплекса (**11**)

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пиперидиниевой соли 9-ацетил-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона **11** в  $\text{DMFSO}-d_6$  (рис. 5.2) в наиболее слабом поле при  $\delta$  6.91 м.д. фиксируется широкий сигнал протона NH. Далее наблюдается синглетный сигнал протона  $H^9$  ( $\delta$  5.58 м.д.), связанный с атомом углерода нитрогруппы. Протоны  $H^1$  и  $H^5$  также проявляются в виде синглетов



**Рис. 5.2.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) пиперидиниевой соли 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (II)

при  $\delta$  4.34 и 4.32 м.д. соответственно. Протоны метиленовых групп H<sup>b</sup> и H<sup>δ</sup> ацетонового фрагмента диастереотропны, их сигналы образуют группу дублетов ( $^2J$  15.4-15.8 Гц) в области  $\delta$  2.32-2.90 м.д. Протоны пиперидинового катиона фиксируются в виде двух мультиплетов при  $\delta$  2.90-2.95 и 1.51-1.62 м.д.

Справедливость отнесения сигналов в спектрах ЯМР подтверждается методами двумерной гомо- (*COSY*, *ROESY*) и гетероядерной (*HMBC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии (табл.5.3).

По двумерному спектру *HSQC* (рис. 5.4) могут быть определены связанные прямыми константами  $J_{\text{CH}}$  и имеющие по одному кросс-пику с соответствующими протонами сигналы атомов C<sup>1</sup> ( $\delta_{\text{C}}$  49.9 м.д.), C<sup>5</sup> ( $\delta_{\text{C}}$  36.0

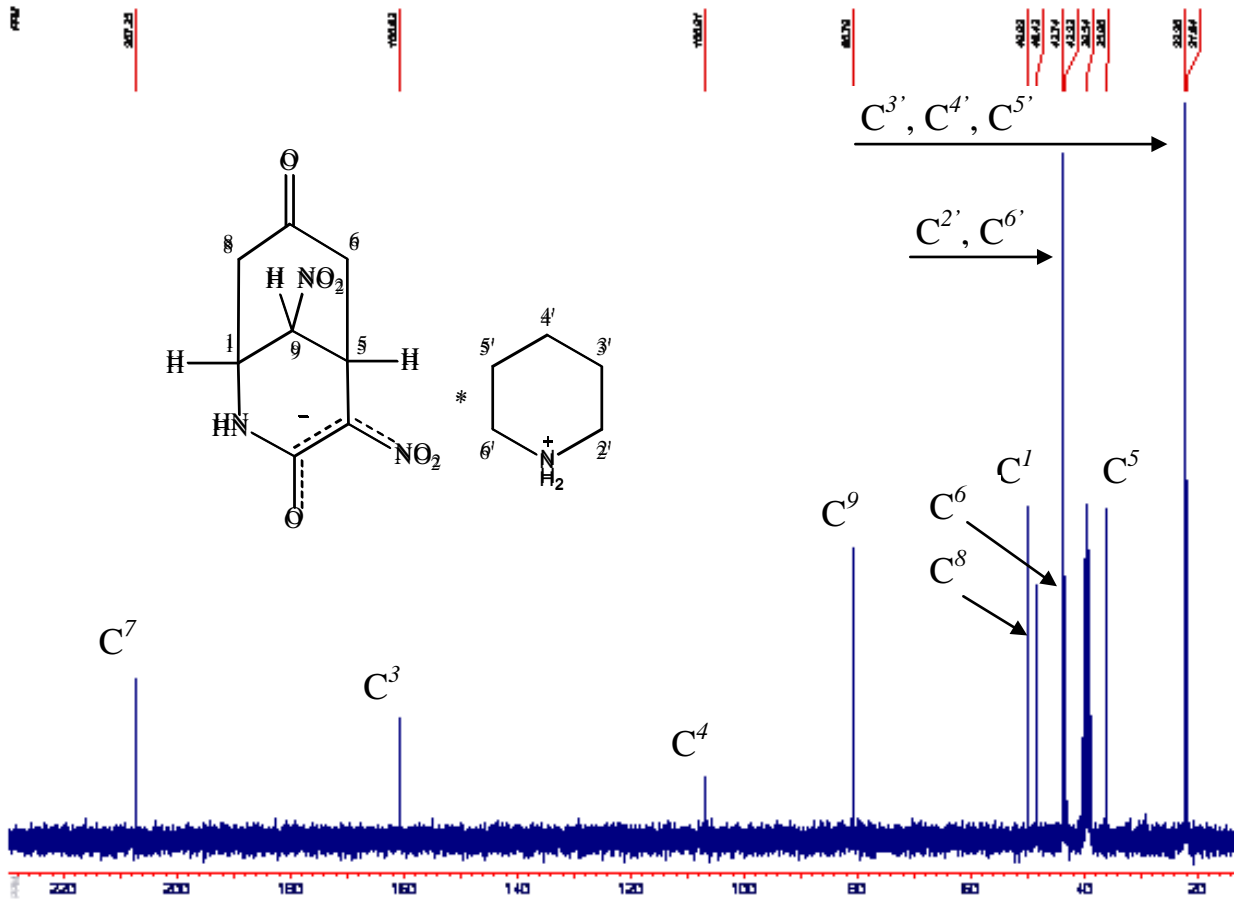


Рис. 5.3. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75.47 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) пиперидиновой соли 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (II)

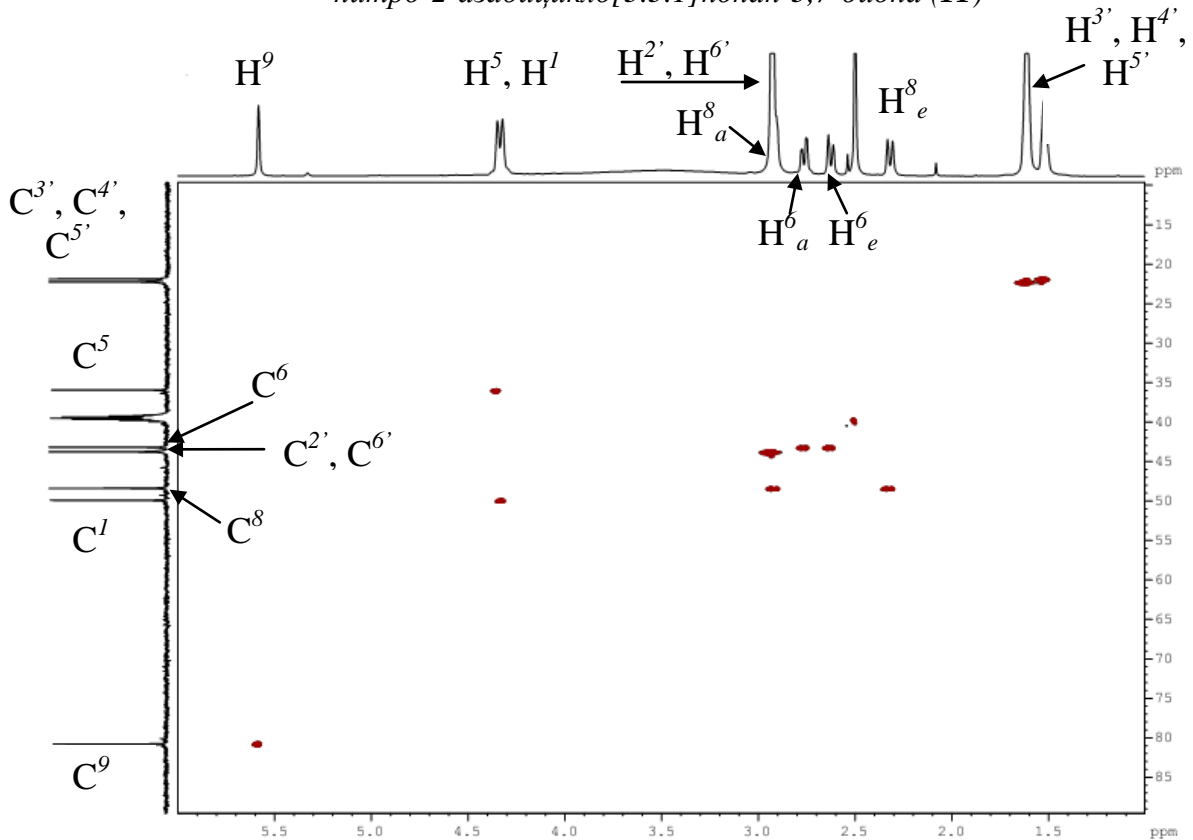


Рис. 5.4. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (HSQC) пиперидиновой соли 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (II)

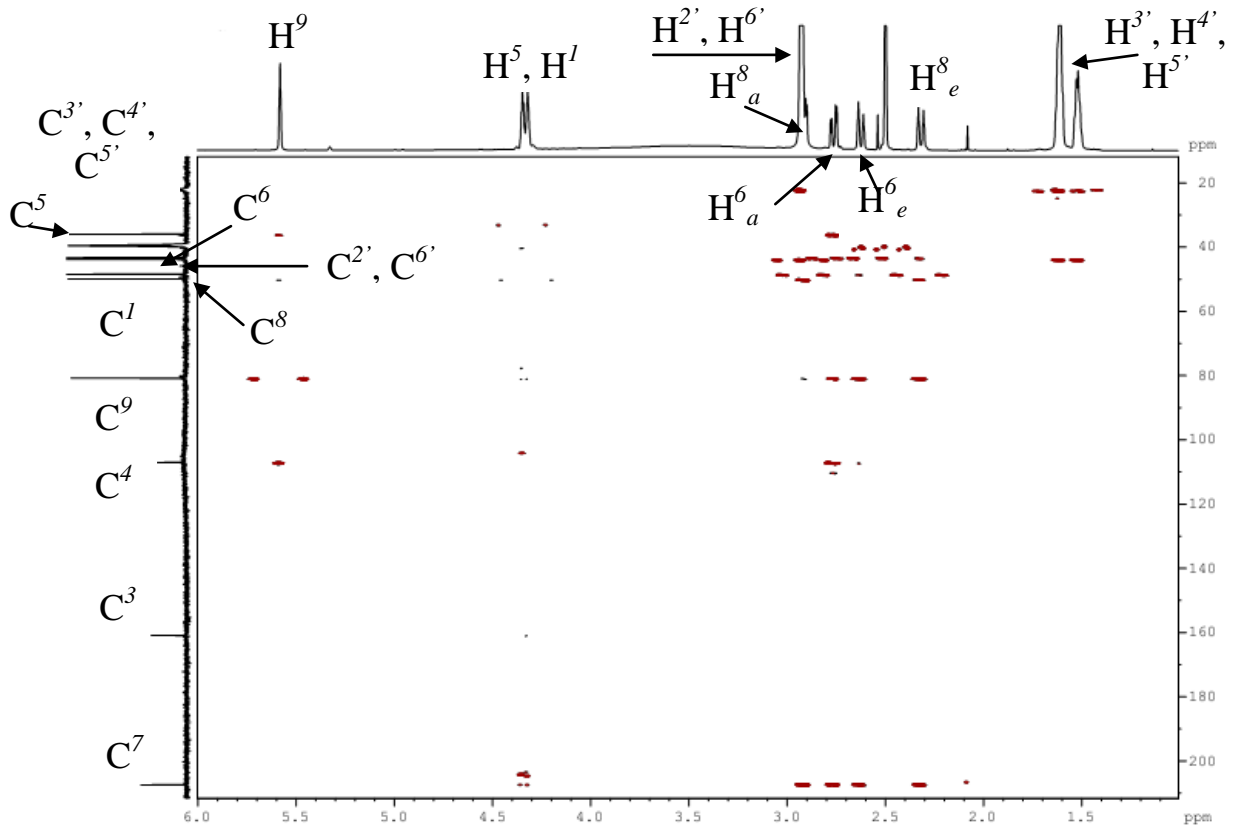


Рис. 5.5. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (HMBC) тиреридиниевой соли 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (II)

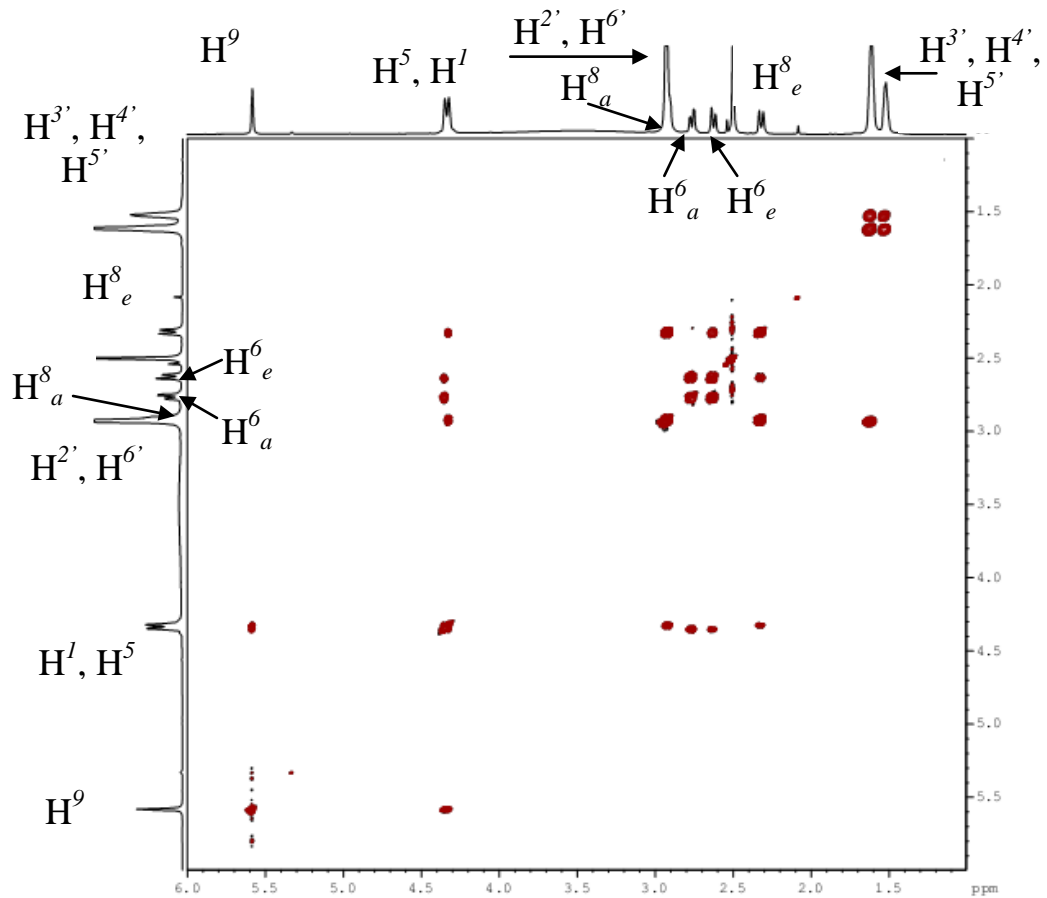


Рис. 5.6. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (600.13 МГц, в ДМСО- $d_6$ ) (COSY) тиреридиниевой соли 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (II)



Таблица 5.3

Корреляционные пики в *HMBC*, *HSQC*, *COSY* и *ROESY* спектрах пиперидиновая соль 9-ацетил-4-нитро-2-азабисцикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (**II**)

№ атома	$\delta_{\text{H}}$ , м.д.	$\delta_{\text{C}}$ , м.д.	<i>HSQC</i>	<i>HMBC</i>	<i>COSY</i>	<i>ROESY</i>
1	4.32 с	49.9	$\text{H}^1/\text{C}^1$	$\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^1$	$\text{H}^{8_{a,e}}/\text{H}^1$ , $\text{H}^9/\text{H}^1$	$\text{H}^{8_{a,e}}/\text{H}^1$ , $\text{H}^9/\text{H}^1$
NH	6.91 ш.с	-	-	-	-	-
3	-	160.8	-	$\text{H}^5/\text{C}^3$	-	-
4	-	106.9	-	$\text{H}^5/\text{C}^4$ , $\text{H}^9/\text{C}^4$ , $\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^4$	-	-
5	4.34 с	36.0	$\text{H}^5/\text{C}^5$	$\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^5$	$\text{H}^{6_{a,e}}/\text{H}^5$ , $\text{H}^9/\text{H}^5$	$\text{H}^{6_{a,e}}/\text{H}^5$ , $\text{H}^9/\text{H}^5$
6	2.76 д, 2.62 д	43.2	$\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^6$	$\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^6$ , $\text{H}^5/\text{C}^6$	$\text{H}^{6_a}/\text{H}^{6_e}$ , $\text{H}^5/\text{H}^{6_{a,e}}$ , $\text{H}^8_e/\text{H}^{6_e}$	$\text{H}^{6_a}/\text{H}^{6_e}$ , $\text{H}^8_a/\text{H}^{6_a}$ , $\text{H}^5/\text{H}^{6_{a,e}}$ , $\text{H}^9/\text{H}^{6_a}$
7	-	207.4	-	$\text{H}^1/\text{C}^7$ , $\text{H}^5/\text{C}^7$ , $\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^7$ , $\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^7$	-	-
8	2.90 д, 2.32 д	48.4	$\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^8$	$\text{H}^9/\text{C}^8$	$\text{H}^{8_a}/\text{H}^{8_e}$ , $\text{H}^1/\text{H}^{8_{a,e}}$ , $\text{H}^6_e/\text{H}^{8_e}$	$\text{H}^{8_a}/\text{H}^{8_e}$ , $\text{H}^1/\text{H}^{8_{a,e}}$ , $\text{H}^9/\text{H}^{8_a}$ , $\text{H}^{6_a}/\text{H}^{8_a}$
9	5.58 с	80.8	$\text{H}^9/\text{C}^9$	$\text{H}^1/\text{C}^9$ , $\text{H}^5/\text{C}^9$ , $\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^9$ , $\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^9$	$\text{H}^1/\text{H}^9$ , $\text{H}^5/\text{H}^9$	$\text{H}^1/\text{H}^9$ , $\text{H}^5/\text{H}^9$ , $\text{H}^{6_a}/\text{H}^9$ , $\text{H}^{8_a}/\text{H}^9$

м.д.) и  $\text{C}^9$  ( $\delta_{\text{C}}$  80.8 м.д.) (рис. 5.3). Правильность отнесения подтверждают корреляционные пики в спектре *HMBC*  $\text{H}^1/\text{C}^9$ ,  $\text{H}^5/\text{C}^9$ ,  $\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^1$ ,  $\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^5$ . Сигналы четвертичных атомов углерода  $\text{C}^3$  ( $\delta_{\text{C}}$  160.8 м.д.),  $\text{C}^4$  ( $\delta_{\text{C}}$  106.9 м.д.) и  $\text{C}^7$  ( $\delta_{\text{C}}$  207.4 м.д.) однозначно определяются по отсутствию корреляционных пиков в спектре *HSQC*. Различить эти сигналы помогает наличие констант  $^3J$   $\text{H}^{6_{a,e}}/\text{C}^7$ ,  $\text{H}^{8_{a,e}}/\text{C}^7$ ,  $\text{H}^9/\text{C}^4$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC* (рис. 5.5). По два корреляционных пика в спектре *HSQC* имеют сигналы атомов углерода  $\text{C}^6$  и  $\text{C}^8$ , различить которые позволяет кросс-пик  $\text{H}^5/\text{C}^6$  в *HMBC* спектре.

В *COSY*-спектре исследуемого соединения наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $\text{H}^{6_a}/\text{H}^{6_e}$ ,  $\text{H}^{8_a}/\text{H}^{8_e}$ ),

вицинальным ( $H^8_{a,e}/H^1$ ,  $H^9/H^1$ ,  $H^6_{a,e}/H^5$ ,  $H^9/H^5$ ) и аллильной ( $H^b/H^e$ ) КССВ (рис. 5.6). Дальняя константа  $^4J$  обусловлена расположением связей в одной плоскости ( $W$ -взаимодействие). Наличие в *ROESY*-спектре соединения **11** корреляционных пиков, соответствующих взаимодействию пространственно сближенных атомов  $H^9$ ,  $H^6_a$  и  $H^8_a$ , указывает на креслообразную конформацию пиперидинового цикла в исследуемом соединении в растворе.

## **5.2. Квантово-химическое исследование получения бициклического анионного аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном**

Для интерпретации механизма образования бициклического интермедиата **XV**, нами было проведено более тщательное квантово-химическое исследование, включающее расчет пред- и послереакционных комплексов.

Карбанион ацетона, образующийся под действием основания, атакует субстрат – анион 2-гидрокси-3,5-динитропиридина **1** (схема 5.6). На схеме представлены структуры возможных изомерных аддуктов **Ia** и **Ib**, которые образуются при атаке карбанионом кетона в положения  $C^4$  и  $C^6$ . Оптимизация геометрии региоизомеров квантово-химическим методом РМЗ показала, что, как и в случае присоединения гидрид-иона к аниону **I**, зарядовый фактор способствует атаке нуклеофильным агентом положения  $C^4$ , где величина частично отрицательного заряда выше (табл. 2.2).

Орбитальный фактор, исходя из полученных величин вкладов орбиталей  $p_z$  в НСМО аниона **I**, благоприятствует образованию  $C^4$ -аддукта (табл. 2.2). Однако высокое значение разницы энергий ВЗМО нуклеофила (ацетонид-иона) и НСМО субстрата (табл. 5.4) свидетельствует о нивелировании орбитального фактора.

Анализ величин энтальпий реакций образования интермедиатов **Ia** и **Ib** указывают на предпочтительность образования  $\sigma$ -аддукта **Ia**, так как эндотермичность в этом случае меньше (табл. 5.4). Кроме того, 4-замещенный изомер **Ia**, согласно рассчитанным значениям энтальпий

образования, более устойчив по сравнению с аддуктом **Iб** на 67.72 кДж/моль (табл. 5.5).

Схема 5.6

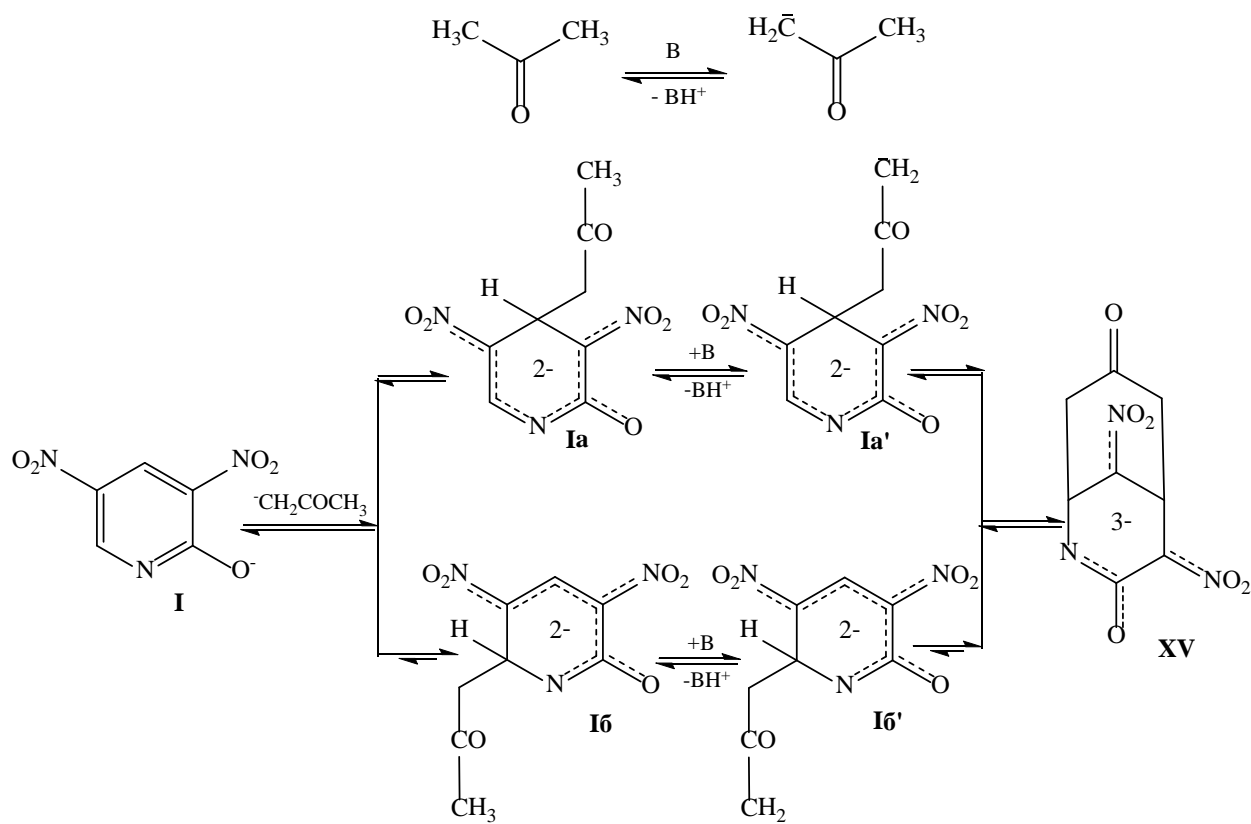


Таблица 5.4

Результаты квантовохимических расчетов методом РМЗ реакции 2-гидрокси 3,5-динитропиридина с карбанионом ацетона

№ п/п	Реакция	$E_{ВЗМО}(\text{CH}_2\text{COCH}_3) - E_{НСМО(S)}$ , эВ	$\Delta H_r = \sum \Delta H_f(\text{продуктов}) - \sum \Delta H_f(\text{реагентов})$ , кДж/моль
1	3,5-ДНП $\rightarrow$ <b>I</b>	-	-293.31
2	<b>I</b> + $\text{CH}_3\text{COCH}_2^- \rightarrow$ <b>Iа</b>	-4.53	95.94
3	<b>I</b> + $\text{CH}_3\text{COCH}_2^- \rightarrow$ <b>Iб</b>	-4.53	163.66
4	<b>Iа</b> $\rightarrow$ <b>Iб'</b> + $\text{H}^+$	-	561.99
5	<b>Iб</b> $\rightarrow$ <b>Iб'</b> + $\text{H}^+$	-	558.61
6	<b>Iа'</b> $\rightarrow$ <b>XV</b>	-	1.54
7	<b>Iб'</b> $\rightarrow$ <b>XV</b>	-	-62.80

Нами также были рассчитаны энергии активации образования  $\sigma$ -комплексов **Iа** и **Iб**. Для этого методом синхронного транзита были оптимизированы предреакционные и послереакционные комплексы.

Значения энергии активации показало, что в случае образования **Ia** оно выше (на 9.60 кДж/моль), отсюда следует, что образование  $\sigma$ -комплекса **XV** может идти через стадию присоединения карбаниона ацетона к  $C^6$  (**I6**) (табл. 5.5). Таким образом, по данным квантово-химических расчетов, действие кинетического и термодинамического факторов не совпадает. Предпочтительное образование  $C^6$ -аддукта **I6** в этом случае можно объяснить влиянием стерического фактора (экранирование  $NO_2$ -группами).

В молекуле ацетона присутствует два  $\alpha$ -положения с подвижными атомами водорода. Поэтому, в присутствии сильного основания, происходит отрыв протона в остатке ацетона в аддукте **Ia** или **I6** с образованием **Ia'** или **I6'**, соответственно. На заключительной стадии процесса происходит нуклеофильная внутримолекулярная атака карбаниона в незамещенное *мета*-положение кольца с образованием бициклического аддукта **XV** (схема 5.6).

Таблица 5.5

*Общая энергия системы и энергии активации предреакционных и послереакционных комплексов, а также переходного состояния реакции образования анионного аддукта **IХ**, рассчитанные методами РМЗ и синхронного транзита.*

№ п/п	Реакция	Предреакционный комплекс (Ес, кДж/моль)	Переходное состояние (Ес, кДж/моль)	Послереакционный комплекс (Ес, кДж/моль)	Е <sub>а</sub> , кДж/моль
1	<b>I</b> +CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> <sup>-</sup> → <b>Ia</b>	-540.98	-526.37	-540.42	<b>14.61</b>
2	<b>I</b> +CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> <sup>-</sup> → <b>I6</b>	-472.78	-467.77	-472.70	<b>5.01</b>
3	<b>Ia</b> → <b>Ia'</b> +H <sup>+</sup>	-540.42	-522.92	-540.27	<b>17.50</b>
4	<b>I6</b> → <b>I6'</b> +H <sup>+</sup>	-472.70	-467.72	-470.36	<b>4.98</b>
5	<b>Ia'</b> → <b>XV</b>	21.57	34.27	23.11	<b>12.70</b>
6	<b>I6'</b> → <b>XV</b>	85.91	107.42	23.11	<b>21.51</b>

Как и в предыдущем случае, участие в процессе интермедиата **I6** требует меньших энергетических затрат (табл. 5.4, 5.5).

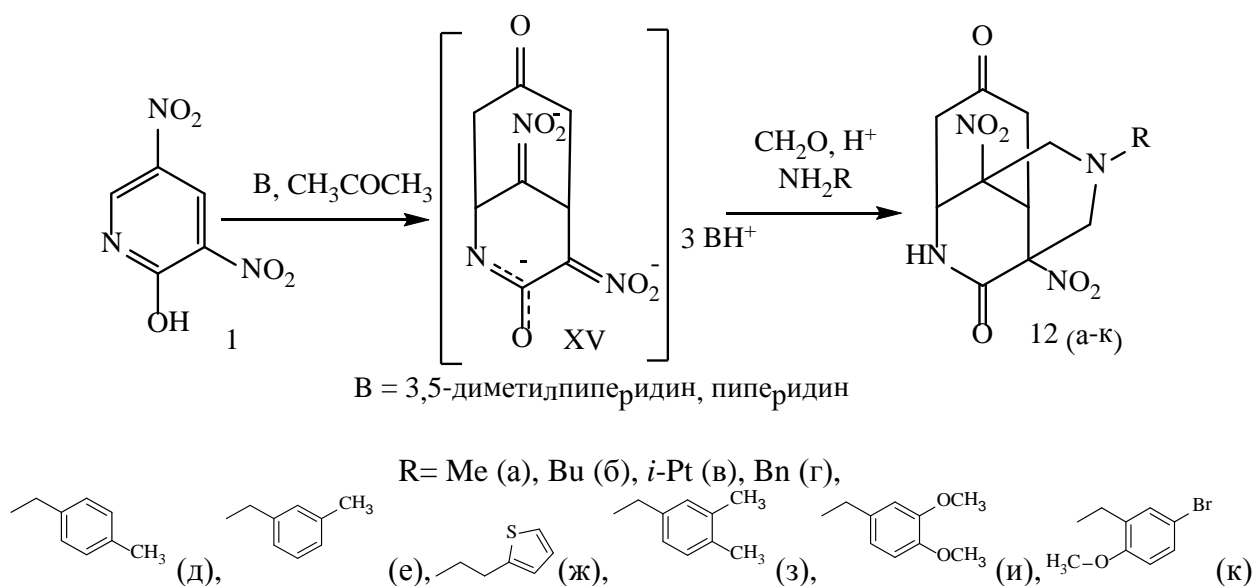
Таким образом, на основании квантово-химических расчетов (метод РМЗ) предложен вероятный механизм образования бициклического анионного комплекса **XV**, заключающийся в нуклеофильном присоединении карбаниона ацетона к субстрату **I**, депротонировании и *мета*-циклизации промежуточных аддуктов Яновского **Ia**, **I6**.

**5.3. Синтез 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов на основе бициклического  $\sigma$ -аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном**

Синтез 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов протекает в две стадии (схема 5.7). К образовавшемуся на первом этапе реакции лабильному промежуточному продукту *мета*-циклизации карбодианиона ацетона **XV** порциями добавляли предварительно охлажденную аминотилирующую смесь. В качестве аминной компоненты были использованы первичные амины алифатического ряда. Далее реакционный раствор подкисляли ледяной уксусной кислотой, выдерживали 30 мин. при комнатной температуре. Полноту протекания реакции контролировали при помощи ТСХ (элюент: толуол–ацетон–гептан, 4:1:1 по объему). Целевые соединения высаждали водой (**12 г-к**) или выделяли экстракцией реакционного раствора толуолом (**12 а-в**).

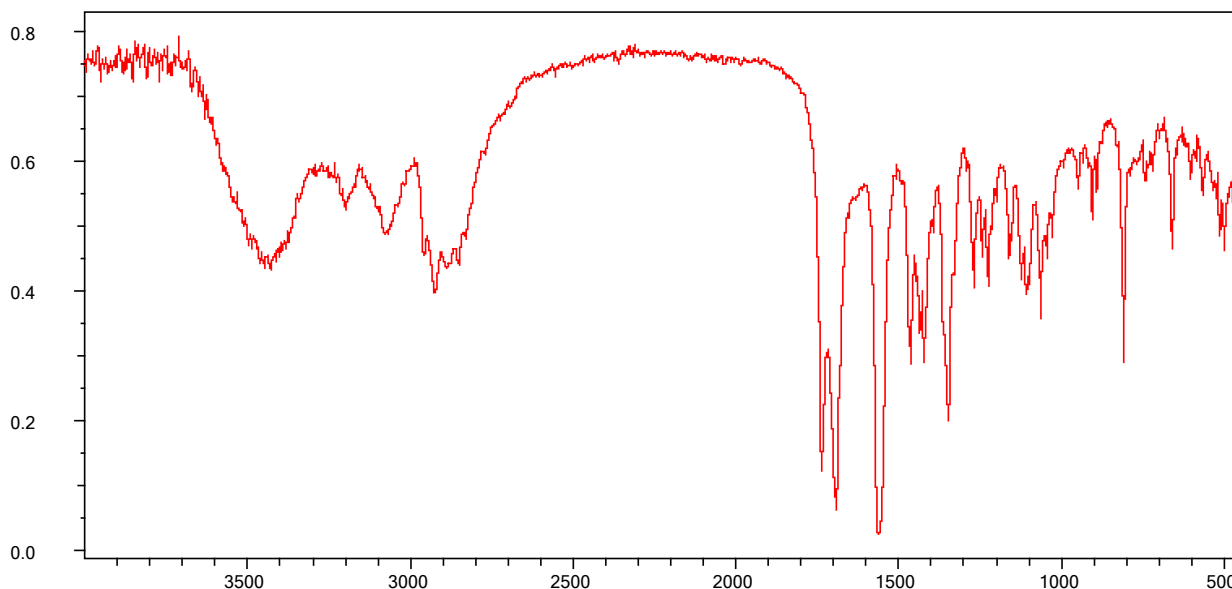
В результате была синтезирована серия новых соединений – трициклических производных биспирина **12 а-к**. После перекристаллизации из пропанола-2 выход целевых продуктов составил 65-75 %, в зависимости от природы амина.

Схема 5.7



Так, простейшие алифатические амины ( $\text{MeNH}_2$ ,  $\text{BuNH}_2$ ) наиболее эффективно участвуют в этой реакции, позволяя получать более высокие выходы целевых соединений.

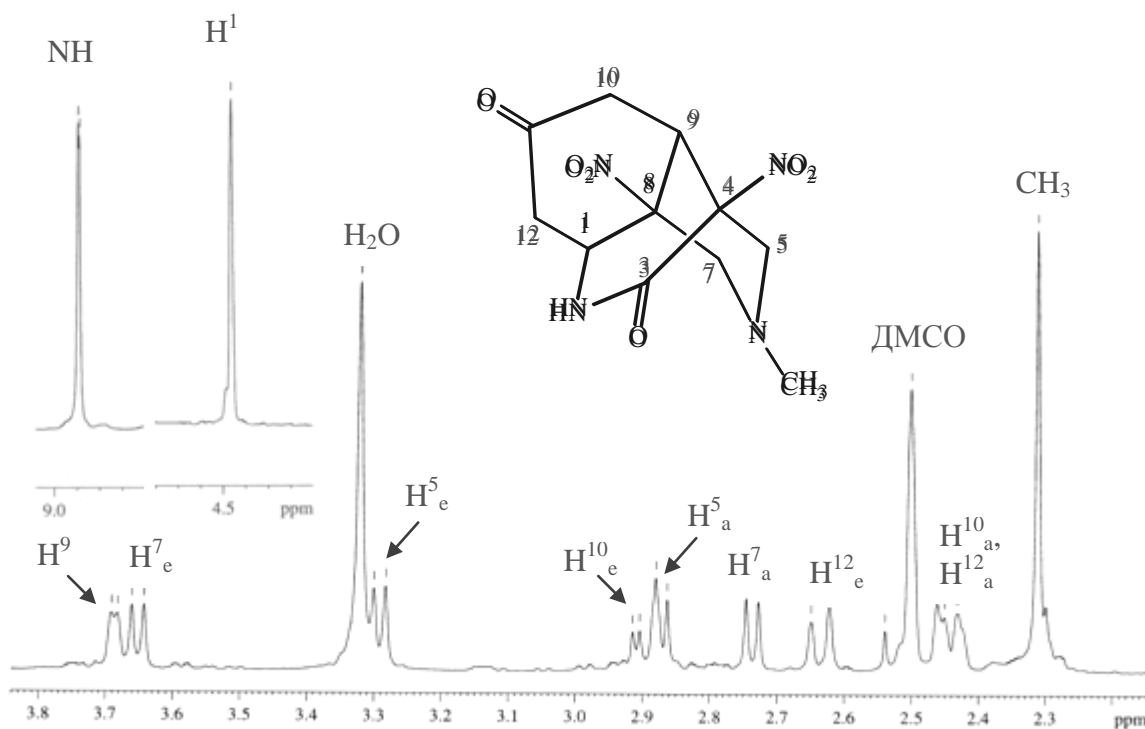
Строение полученных соединений доказано с помощью спектральных методов: ИК,  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и двумерной корреляционной ЯМР – спектроскопии. В ИК спектрах анализируемых веществ наблюдается двойная полоса валентных колебаний связи  $\text{C}=\text{O}$  ( $1687\text{-}1704\text{ см}^{-1}$ ;  $1725\text{-}1734\text{ см}^{-1}$ ), свидетельствующая о наличии в структуре соединений неэквивалентных карбонильных групп. Интенсивные полосы при  $1553\text{-}1559$  и  $1337\text{-}1348\text{ см}^{-1}$  относятся к антисимметричным и симметричным колебаниям нитрогрупп (рис. 5.7).



**Рис. 5.7.** ИК-спектр (табл. KBr) 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диола (**12a**)

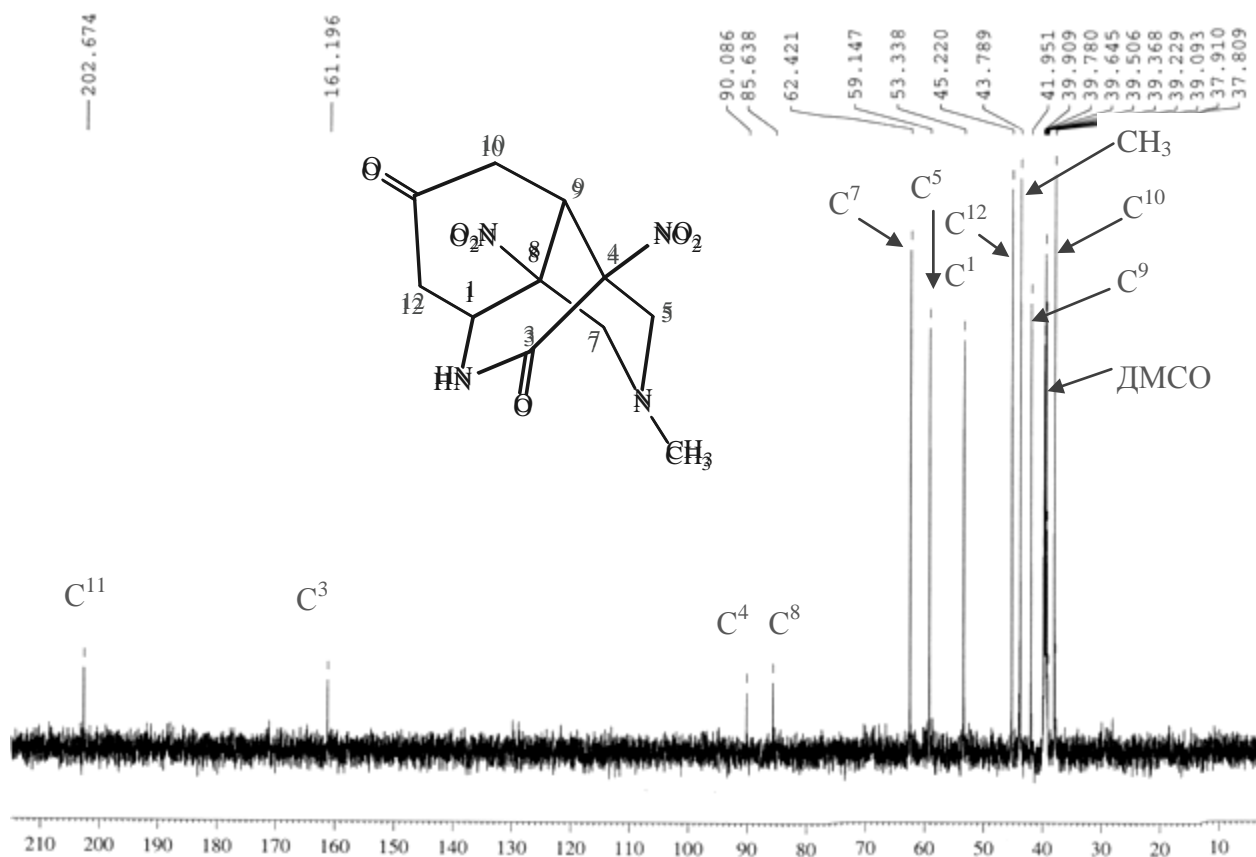
Дальнейшее подтверждение строения синтезированных соединений было получено из данных спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диола **12a** в ДМСО- $d_6$  (рис. 5.8) в наиболее слабом поле при  $\delta$  8.89 м.д. наблюдается уширенный сигнал протона NH, далее следует два синглетных сигнала протонов  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^9$  с химическими сдвигами  $\delta$  4.46 и  $\delta$  3.69 м.д. соответственно. Сигнал протона  $\text{H}^1$  смещен в более слабое поле ( $\delta$  4.46 м.д) вследствие

анизотропного влияния находящегося в соседнем положении атом азота NH-группы. Протоны метиленовых групп  $H^5$ ,  $H^7$ ,  $H^{10}$ ,  $H^{12}$  образуют группу дублетов ( $^2J$  11.0-16.5 Гц) в области  $\delta$  3.65-2.45 м.д. Синглетный сигнал в сильном поле при  $\delta$  2.36 м.д. соответствуют протонам NMe-группы.



**Рис. 5.8.** Спектр ЯМР  $^1H$  (600МГц, ДМСО- $d_6$ ) 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (**12a**)

Для более надежного отнесения сигналов в спектрах ЯМР были использованы методы двумерной гомо- (*COSY*) и гетероядерной (*HMQC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии (табл. 5.6). По двумерному спектру *HSQC* могут быть однозначно определены связанные прямыми константами  $J_{CH}$  и имеющие по одному кросс-пику с протонами пиперидинового цикла сигналы атомов  $C^1$  ( $\delta_C$  53.34 м.д.) и  $C^9$  ( $\delta_C$  41.95 м.д.). Химические сдвиги ЯМР  $^{13}C$  (рис. 5.9) атомов углерода пиперидинового цикла  $C^5$  ( $\delta_C$  59.15 м.д.) и  $C^7$  ( $\delta_C$  62.42 м.д.) также определяются из двумерного спектра гетероядерной  $^{13}C$ - $^1H$ -корреляции *HSQC* (рис. 5.10), как и сигналы атомов углерода  $C^{10}$  ( $\delta_C$  37.91 м.д.) и  $C^{12}$  ( $\delta_C$  45.22 м.д.). Различить эти сигналы можно по соответствующим кросс-пикам  $H^5_e / C^{10}$ ,  $H^{12}_a / C^{10}$ ,  $H^{10}_a / C^{12}$  в *HMBC* спектре (рис. 5.11).



**Рис 5.9.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (300.13 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0. $0^{4,9}$ ]додекан-3,11-диона (**12a**)

Слабопольное положение сигналов при  $\delta_{\text{C}}$  161.20 и 202.67 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  позволяет отнести их к атомам углерода двух карбонильных групп. В спектре *HMBC* сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  161.20 м.д. имеет кросс-пики за счет КССВ через три связи с протонами  $\text{H}^5_{a,e}$  и, следовательно, соответствует атому углерода  $\text{C}^3$  карбонила пиперидинового цикла, атом углерода  $\text{C}^{11}$  в спектре *HMBC* дает, в свою очередь, характеристические кросс-пики с протонами  $\text{H}^{10}_{a,e}$  и  $\text{H}^{12}_{a,e}$  (рис. 5.11).

К четвертичным атомам углерода  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^8$ , связанным с электроноакцепторными  $\text{NO}_2$ -группами, относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре *HSQC* сигналы при  $\delta_{\text{C}}$  90.02 и 85.64 м.д., соответственно. Различить эти сигналы помогает наличие констант  $^3J$   $\text{H}^5_{a,e}/\text{C}^4$ ,  $\text{H}^7_{a,e}/\text{C}^8$ ,  $\text{H}^{10}_a/\text{C}^8$ ,  $\text{H}^{12}_{a,e}/\text{C}^8$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC* (табл. 5.6).



Таблица 5.6

Корреляционные пики в HSQC, HMBC, COSY и ROESY спектрах 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона

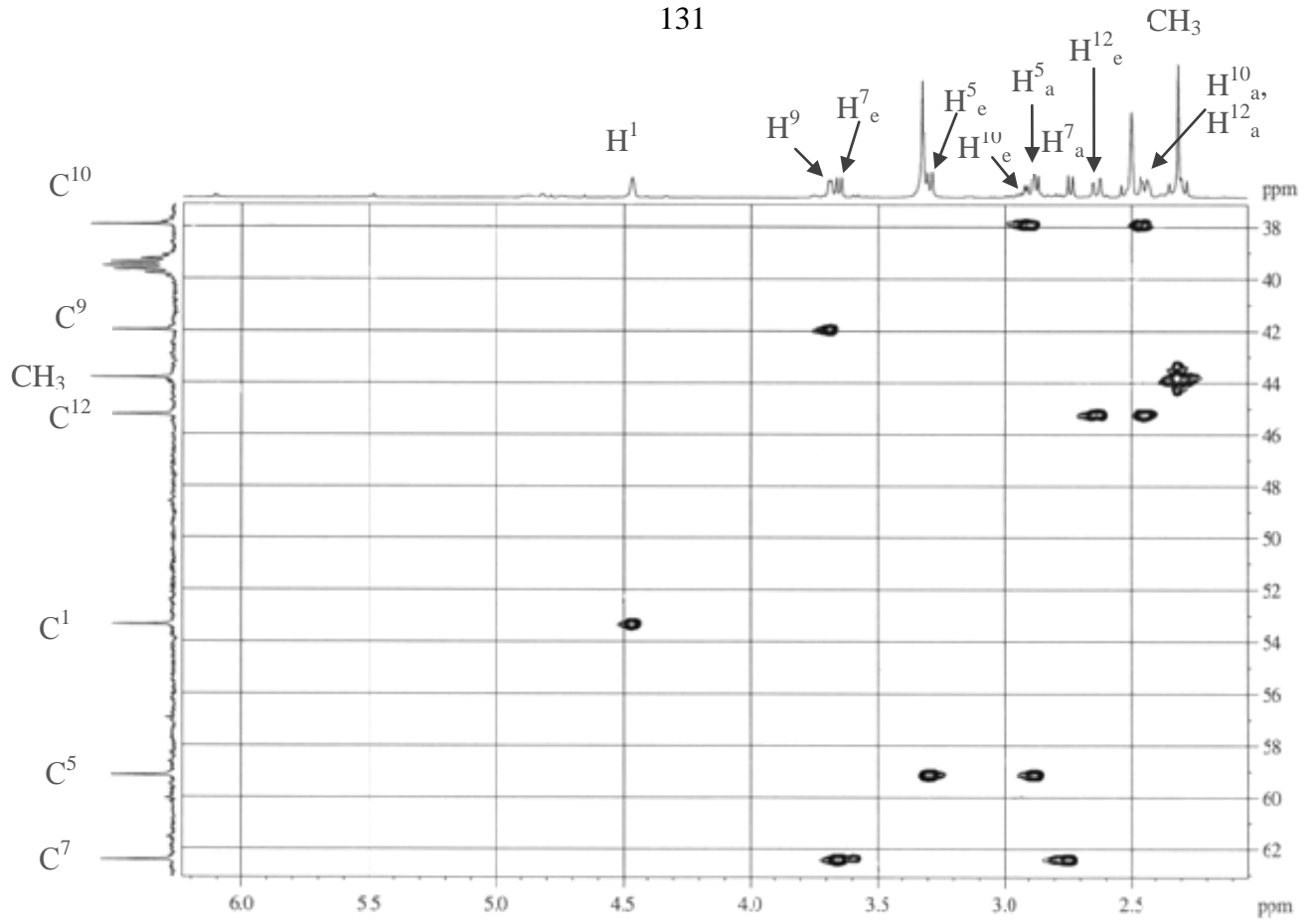
№ атома	$\delta_H$ , м.д.	$\delta_C$ , м.д.	HSQC	HMBC	COSY	ROESY
1	4.46 с	53.34	$H^1/C^1$	$H^9/C^1$ , $H^{7_{a,e}}/C^1$ , $H^{12_{a,e}}/C^1$	$NH/H^1$ , $H^{12_{a,e}}/H^1$ , $H^9/H^1$	$H^{12_{a,e}}/H^1$ , $H^7_e/H^1$
3	-	161.20	-	$H^9/C^3$ , $H^{5_{a,e}}/C^3$ , $H^{10_e}/C^3$	-	-
4	-	90.02	-	$NH/C^4$ , $H^9/C^4$ , $H^{5_{a,e}}/C^4$ , $H^{10_{a,e}}/C^4$ , $H^{NMe}/C^4$	-	-
5	2.87 д, 3.29 д	59.15	$H^{5_{a,e}}/C^5$	$H^7_e/C^5$ , $H^{NMe}/C^5$	$H^5_a/H^5_e$	$H^5_a/H^5_e$ , $H^7_a/H^5_a$ , $H^9/H^5_a$ , $H^1/H^5_a$ , $H^{NMe}/H^5_e$
7	2.74 д, 3.65 д	62.42	$H^{7_{a,e}}/C^7$	$H^5_e/C^7$ , $H^{NMe}/C^7$	$H^7_a/H^7_e$	$H^7_a/H^7_e$ , $H^1/H^7_e$ , $H^5_a/H^7_a$ , $H^9/H^7_a$ , $H^{NMe}/H^7_e$
8	-	85.64	-	$NH/C^8$ , $H^1/C^8$ , $H^5_a/C^8$ , $H^{7_{a,e}}/C^8$ , $H^9/C^8$ , $H^{10_a}/C^8$ , $H^{12_{a,e}}/C^8$ , $H^{NMe}/C^8$	-	-
9	3.69 ш.с	41.95	$H^9/C^9$	$H^{5_{a,e}}/C^9$ , $H^{7_{a,e}}/C^9$ , $H^{10_{a,e}}/C^9$	$H^{10_{a,e}}/H^9$ , $H^1/H^9$	$H^7_a/H^9$ , $H^5_a/H^9$
10	2.89 д, 2.45 д	37.91	$H^{10_{a,e}}/C^{10}$	$H^9/C^{10}$ , $H^5_e/C^{10}$ , $H^{12_a}/C^{10}$	$H^{10_a}/H^{10_e}$ , $H^9/H^{10_{a,e}}$	$H^{10_a}/H^{10_e}$
11	-	202.67	-	$H^1/C^{11}$ , $H^9/C^{11}$ , $H^{10_{a,e}}/C^{11}$ , $H^{12_{a,e}}/C^{11}$	-	-
12	2.63 д, 2.45 д	45.22	$H^{12_{a,e}}/C^{12}$	$H^{10_a}/C^{12}$	$H^{12_a}/H^{12_e}$ , $H^1/H^{12_{a,e}}$	$H^{12_a}/H^{12_e}$ , $H^1/H^{12_{a,e}}$
NH	8.89 ш.с	-	-	-	$H^1/NH$	-
NMe	2.31 с	43.79	$H^{NMe}/C^{NMe}$	$H^{5_{a,e}}/C^{NMe}$ , $H^7_a/C^{NMe}$	-	$H^5_e/H^{NMe}$ , $H^7_e/H^{NMe}$

Сигналами углерода NMe-группы фиксируются при  $\delta_c$  43.79 м.д. и легко определяются по интенсивному кросс-пику, соответствующему КССВ через одну связь в спектре *HSQC* (рис. 5.10), правильность отнесения сигнала также подтверждают корреляционные пики  $H^5_{a,e}/C^{NMe}$ ,  $H^7_a/C^{NMe}$  в *HMBC* спектре.

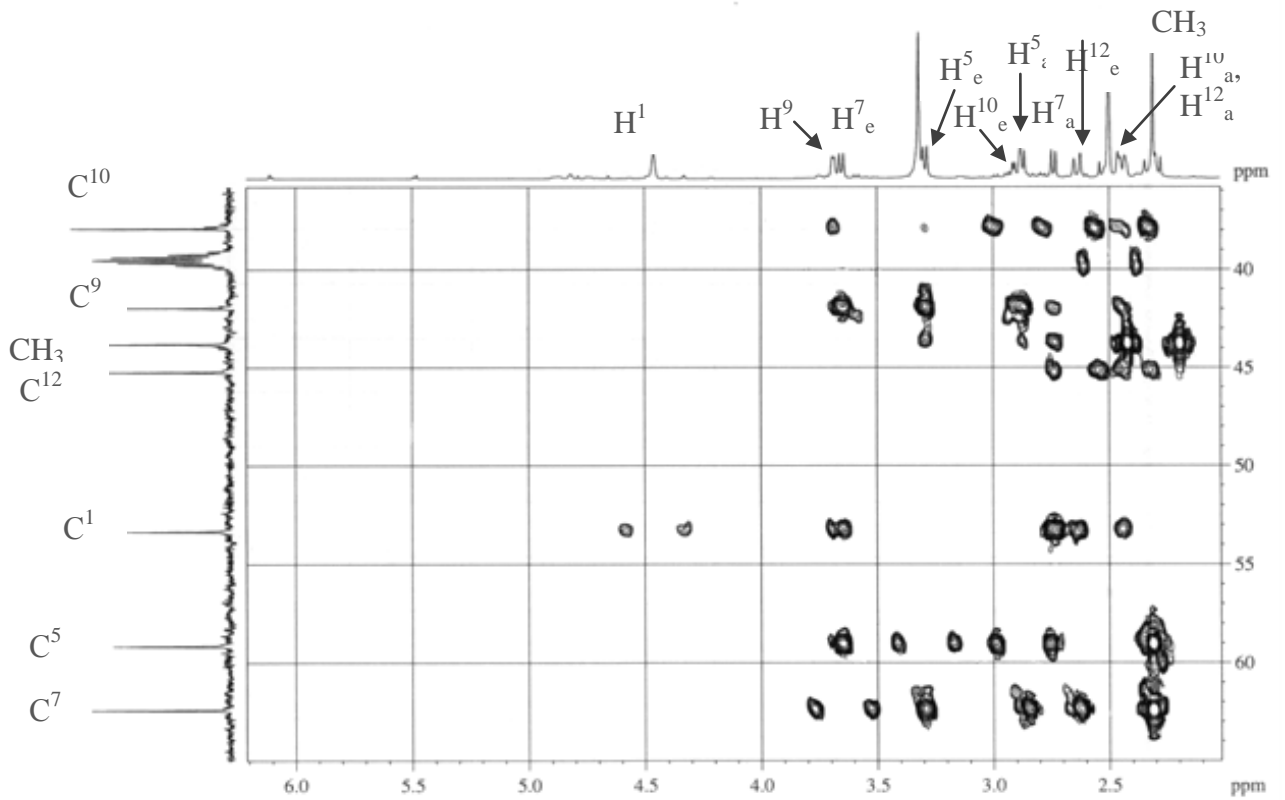
Конформация 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]-додекан-3,11-диона **12a** в растворе может быть установлена с помощью двумерной гомоядерной <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H спектроскопии *COSY* и ядерного эффекта Оверхаузера (*ROESY*).

В *COSY*-спектре исследуемого соединения (рис. 5.12) наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным ( $H^5_a/H^5_e$ ,  $H^7_a/H^7_e$ ,  $H^{10}_a/H^{10}_e$ ,  $H^{12}_a/H^{12}_e$ ), вицинальным (NH / $H^1$ ,  $H^{12}_{a,e}/H^1$ ,  $H^{10}_{a,e}/H^9$ ) и аллильной ( $H^9$  / $H^1$ ) КССВ. Дальняя константа <sup>4</sup>*J* обусловлена расположением связей в одной плоскости (*W*-взаимодействие). Отсутствие *W*-взаимодействия через четыре связи протона  $H^9$  с экваториальными протонами  $H^5$  и  $H^7$  свидетельствует о его аксиальной ориентации относительно пиперидинового цикла. Наличие в *ROESY*-спектре соединения **12a** (рис. 5.13) корреляционных пиков, соответствующих взаимодействию пространственно сближенных аксиальных атомов  $H^9$ ,  $H^5_a$  и  $H^7_a$ , а также отсутствие в спектре контакта мостикового протона  $H^9$  и NMe-группы, однозначно указывает на креслообразную конформацию пиперидинового цикла в исследуемом соединении в растворе.

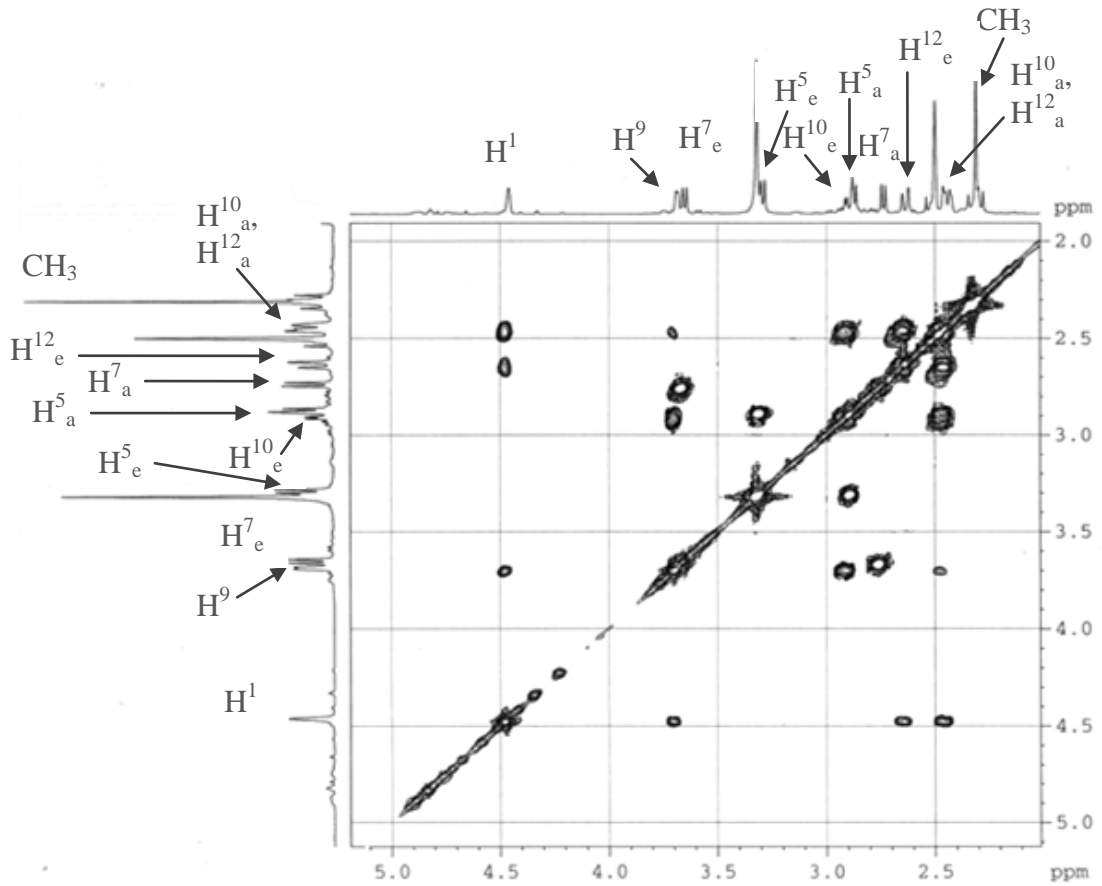
Экваториальное положение метильного заместителя при гетероатоме следует из наблюдаемых в спектре *ROESY* его контактов с экваториальными протонами  $H^5_e$  и  $H^7_e$ . Протон  $H^1$  также имеет экваториальную ориентацию, что подтверждает наличие в *ROESY* спектре корреляционного пика  $H^7_e/H^1$ .



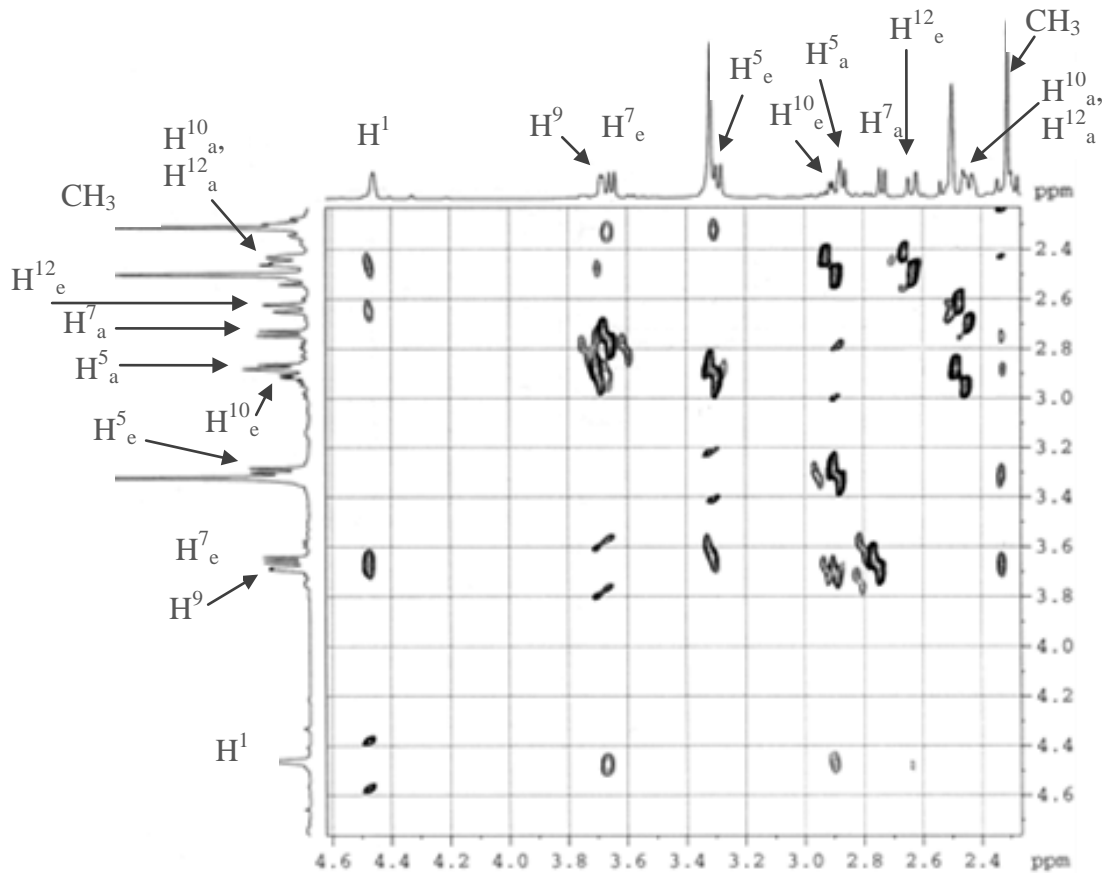
**Рис. 5.10.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ) (HSQC) б-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (**12a**)



**Рис. 5.11.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляционный спектр ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ) (HMQC) б-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (**12a**)



**Рис. 5.12.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (COSY) б-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (**12a**)



**Рис. 5.13.** Двумерный  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  корреляционный спектр ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) (ROESY) б-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (**12a**)

Для изучения пространственного строения исследуемых диазатрициклододеканов нами также были проведены квантово-химические расчёты энтальпий образования различных конформаций 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона **12a** полуэмпирическим методом PM3. При проведении расчётов учитывалось, что в молекуле соединения имеется шесть асимметрических атомов (C<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>, C<sup>4</sup>, N<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>, C<sup>9</sup>). Результаты расчётов показывают, что оба шестичленных цикла, содержащих карбонильную группу имеют конформацию уплощенного *кресла*, а пиперидиновый цикл может принимать форму *ванны* или *кресла*. Уплотнение циклов C<sup>1</sup>C<sup>2</sup>N<sup>3</sup>C<sup>4</sup>C<sup>5</sup>C<sup>9</sup> и C<sup>1</sup>C<sup>8</sup>C<sup>9</sup>C<sup>10</sup>C<sup>11</sup>C<sup>12</sup> происходит за счет sp<sup>2</sup>-гибризованного атома углерода карбонильной группы, вследствие чего форма цикла приближается к конформации *софа*. В силу жесткого сочленения данных циклов и требования планарности их кольцо становится жестким и неспособным к инверсии. Вследствие этого, для молекулы соединения **12a** возможны только восемь различных конформаций.

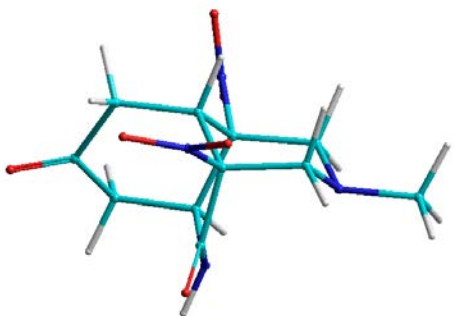
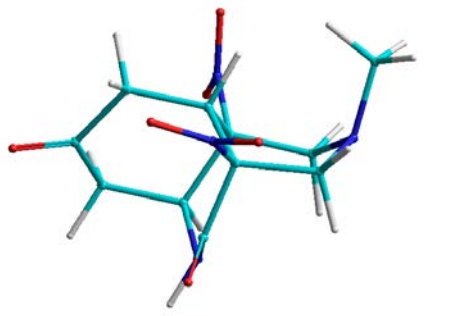
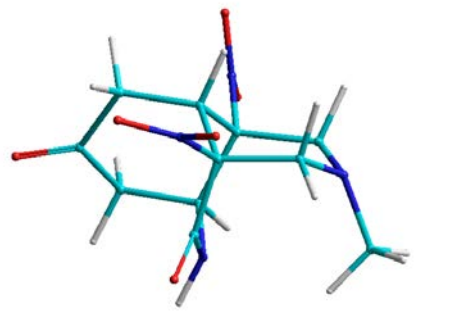
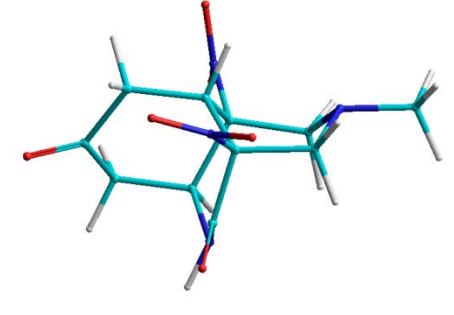
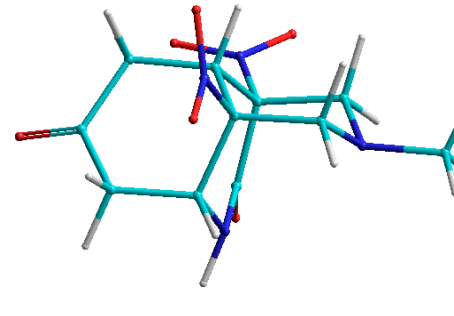
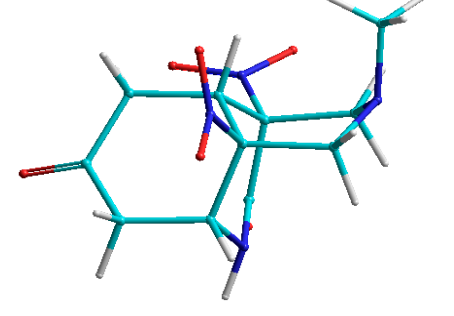
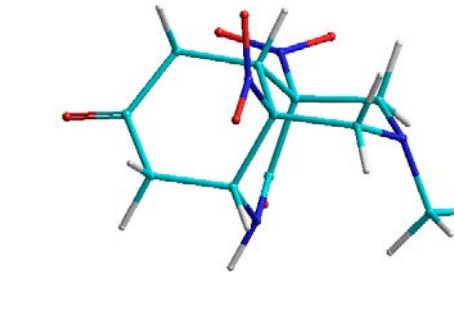
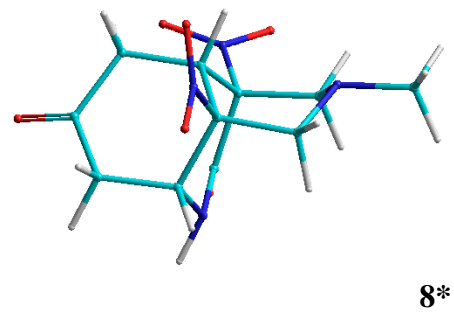
Из таблицы 5.7 видно, что конформация с креслообразной формой пиперидинового цикла C<sup>4</sup>C<sup>5</sup>N<sup>6</sup>C<sup>7</sup>C<sup>8</sup>C<sup>9</sup> устойчивее, чем *ванна*. Наиболее стабильными являются конформации **1\*** и **3\***, которые представляют собой пару энантиомеров ( $\Delta H_f = -194,22$  кДж/моль) с экваториальным расположением NMe-группы и креслообразной формой пиперидинового цикла.

Таким образом, результаты квантовохимических расчетов показывают, что анализируемое соединение находится в газовой фазе предпочтительно в конформации тройного *кресла*.

Результаты квантовохимических расчётов согласуются с данными РСА соединения **12з** в кристаллическом состоянии (рис. 5.14). Так, в молекуле шестичленный цикл, включающий сопряженную систему амидного атома азота N(2) и атома кислорода кислорода O(1) карбонильной группы, характеризуются конформацией искаженного *полукресла*, остальные циклы — конформацией *кресла*. Атом азота N(2) фактически плоский с суммой

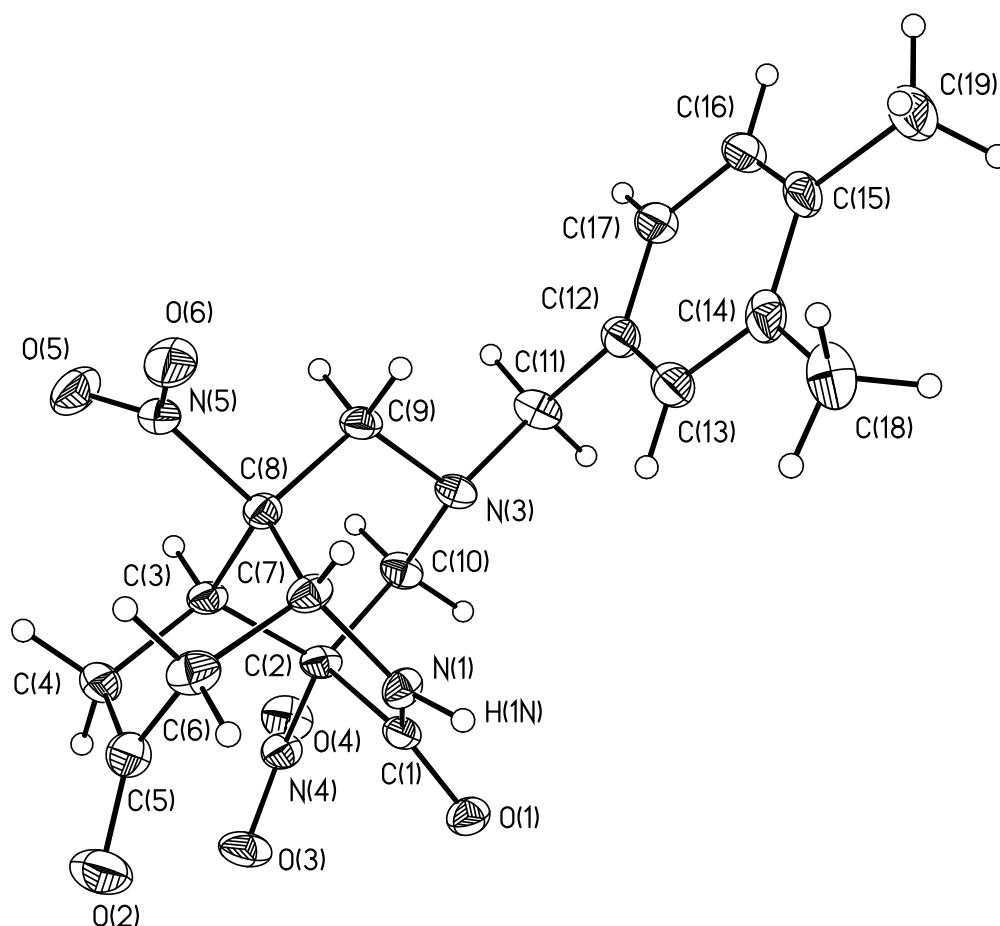
Таблица 5.7

Результаты квантовохимических расчётов методом PM3 конформаций 6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (12a)

Конфигурация асимметричных атомов	H <sub>f</sub> , кДж/моль	
	Конформация цикла C <sup>4</sup> C <sup>5</sup> N <sup>6</sup> C <sup>7</sup> C <sup>8</sup> C <sup>9</sup>	
	<i>кресло</i>	<i>ванна</i>
1S2S4S6R8R9R	 <b>1*</b> -294,22	 <b>5*</b> -288,57
1S2S4S6S8R9R	 <b>2*</b> -287,27	 <b>6*</b> -286,12
1R2R4R6S8S9S	 <b>3*</b> -294,22	 <b>7*</b> -288,57
1R2R4R6R8S9S	 <b>4*</b> -287,27	 <b>8*</b> -286,12

валентных углов, равной  $359.96(2)^\circ$ ; атом N(6) существенно пирамидализован с суммой углов  $331.64(2)^\circ$ . Значения длины связи и валентных углов в молекуле не отличаются в пределах погрешности от средних значений для сходных фрагментов известных соединений по данным Кембриджской базы структурных данных [206].

Молекулы **12з** в кристалле связаны в бесконечные цепи за счет образования межмолекулярной водородной связи средней силы N(2)-H(2N)...O(1) с расстоянием N(2)...O(1) равным  $2.888(2) \text{ \AA}$ , причем ориентация атома водорода указывает на то, что образуемая водородная связь является вилочковой с образованием дополнительного взаимодействия с атомом O(3) нитрогруппы с расстоянием N(2)...O(3) равным  $3.189(2) \text{ \AA}$ . Остальные межмолекулярные контакты отвечают слабым ван-дер-ваальсовым взаимодействиям различной природы.

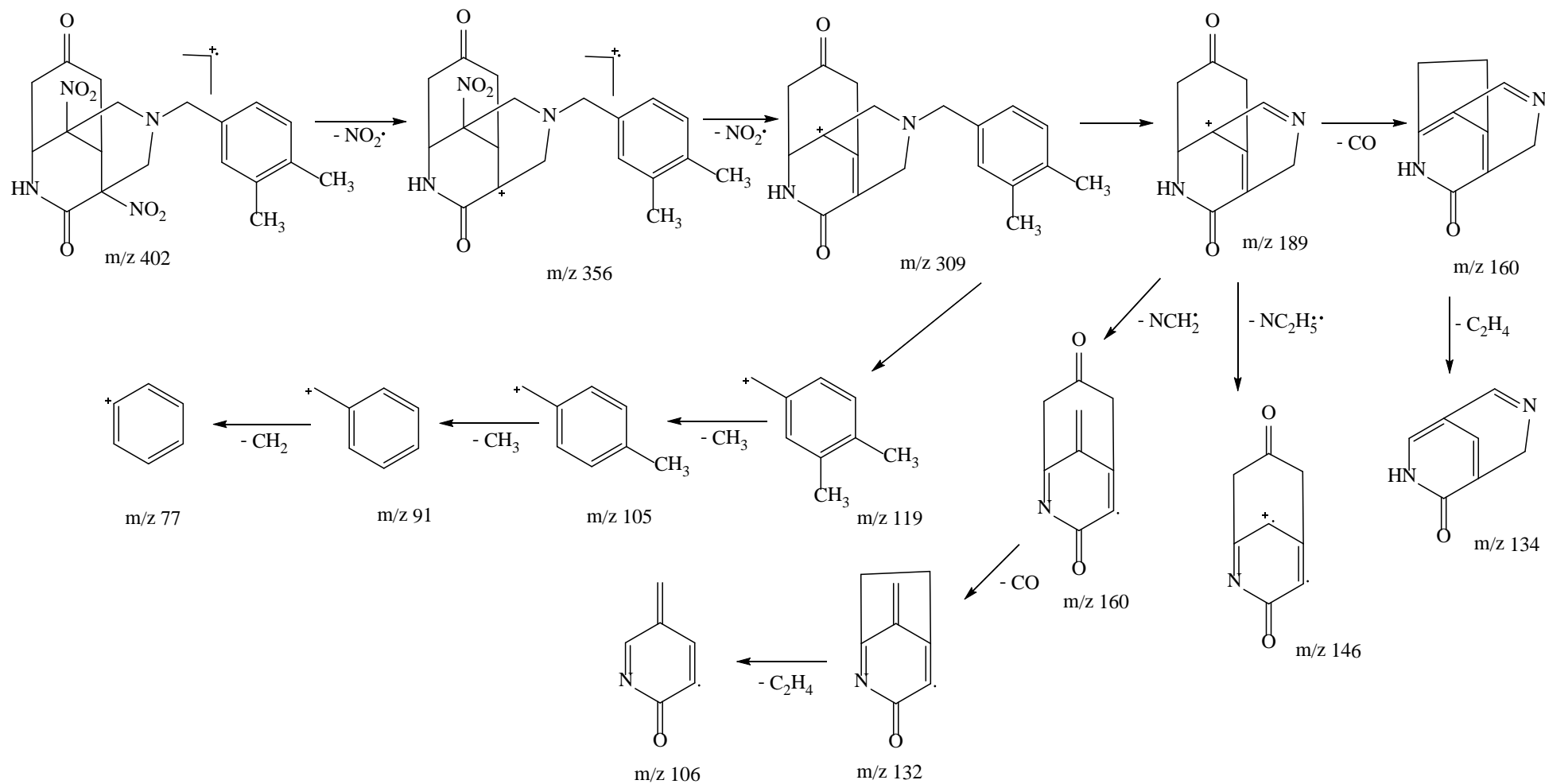


**Рис. 5.14.** Общий вид молекулы 6-(3',4'-диметилбензил)-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона (**12з**) по данным PCA

Дополнительную информацию о структуре синтезированных соединений можно получить из данных масс-спектрометрии. Исследование распада синтезированных соединений под действием электронного удара было проведено на молекулы 6-(3',4'-диметилбензил)-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона **12з** (схема 5.8). В масс-спектре обнаружен пик молекулярного иона ( $M^+$ ) с  $m/z$  402. При этом интенсивность  $M^+$  к электронному удару ( $W_m$ ) очень низкая (0.3), что, по-видимому, обусловлено легкостью распада молекулярного иона с отрывом нитро- и диметилбензильной групп, о чём свидетельствует наличие в спектре осколочных ионов  $[M - NO_2]^+$  ( $m/z$  356),  $[M - 2NO_2]^+$  ( $m/z$  309),  $[M - C_9H_{11}]^+$  ( $m/z$  119). Следует отметить, что для данного соединения характерно протекание двух конкурирующих процессов: наряду с элиминированием нитрогрупп и дальнейшей фрагментацией трицикла, наблюдается отщепление амидного заместителя. Так, в масс-спектре указанного соединения наблюдается максимальный пик ионов с  $m/z$  119 (100), обусловленный образованием иона заместителя  $[M - C_9H_{11}]^+$ , следовательно, данное направление фрагментации является доминирующим. Стабилизация образующегося иона  $[M - C_9H_{11}]^+$  может быть обусловлена делокализацией положительного заряда с участием  $\pi$ -орбиталей ароматического кольца. Процессы, связанные с отщеплением нитрогруппы, сильно подавлены, о чём свидетельствуют достаточно низкие относительные интенсивности пиков (3.4 и 16) для ионов  $[M - NO_2]^+$ ,  $[M - 2NO_2]^+$  соответственно. Дальнейший распад первичных осколочных ионов с разрушением гетероциклического кольца обусловлен потерей  $N-CH_2^-$  и  $N-C_2H_5^-$  -групп и образованием ионов с  $m/z$  160 и 146 соответственно. На более глубоких стадиях осколки ионы претерпевают выброс молекулы CO, о чём свидетельствуют пики с  $m/z$  132 и 160 и элиминирование молекулы этилена, что приводит к разрушению карбонилсодержащего цикла с образованием молекулярных ионов с  $m/z$  106 и 134. Таким образом, наличие в масс-спектре пиков молекулярного иона ( $m/z$  402) и осколочных фрагментов позволяет надёжно идентифицировать



Диссоциативный распад под действием электронного удара 6-(3',4'-диметилбензил)-4,8-динитро-2,6-  
дiazатрицикло[6.4.0.0<sub>4,9</sub>]додекан-3,11-диона (123)



исследуемое соединение и предложить схему его диссоциативной ионизации при электронном ударе.

\*\*\*

Таким образом, впервые выделен и идентифицирован спектральными методами бициклический анионный интермедиат в нуклеофильной реакции 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с карбанионом ацетона. Разработаны препаративные методы синтеза 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazatriцикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон исходя из бициклических аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина, в результате последовательных реакций нуклеофильного присоединения карбодианиона ацетона и двойной конденсации Манниха.

Методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии изучено строение синтезированных соединений, установлена их молекулярная и конформационная структура. Так, наиболее предпочтительной для азотсодержащих фрагментов в би-, и трициклических соединениях является конформация *кресла*.

Квантовохимическими методами произведен расчет исходных, промежуточных и конечных продуктов в газовой фазе. Выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, определяющие региоселективность процессов. Предложен вероятный механизм образования бициклического анионного комплекса XV, заключающийся в нуклеофильном присоединении карбаниона ацетона к субстрату, депротонировании и мета-циклизации промежуточных аддуктов Яновского.

## ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Как отмечалось в литературном обзоре, практический и теоретический интерес к производным пиридина обусловлен их разнообразной физиологической активностью. В связи с этим был проведен прогноз активности с помощью компьютерного моделирования, а также исследована биологическая активность и токсичность ряда синтезированных соединений на живых тест-объектах.

### ***6.1. Компьютерная оценка спектра биологической активности синтезированных соединений***

#### *6.1.1. Компьютерный прогноз биологической активности производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана*

При поиске новых соединений-лидеров и их оптимизации руководствуются принципом: сходные по строению вещества должны проявлять сходную биологическую активность. Известно, что 3,7-диазабициклононан входит в структуру скелета многих алкалоидов, например, лупанина, спартеина, анагирина, обладающих широким спектром физиологического действия (антиаритмическим, анальгезирующим, спазмолитическим, психотропным, курареподобным и др.) [208]. Так, например, спартеин проявляет ганглиоблокирующую активность, уменьшает частоту сердечных сокращений при тахикардии и используется в антиаритмических препаратах [218]. В целом для производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана обнаружен широкий спектр фармакологических свойств. Они проявляют антивирусную [227], гипотензивную [228], антибактериальную и фунгицидную активности [229-232], обнаруживают свойства анальгетиков [233, 234], спазмолитиков [235], обладают антиаритмическими свойствами [236-238]. В связи с вышесказанным, можно предположить наличие биологической активности у полученных нами 7-замещенных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.

Принято считать, что молекулы биологически активного вещества претерпевают в организме ряд физико-химических и химических превращений: растворение, сорбцию, распределение, связывание, химическую реакцию, выделение и т.д. Очевидно, что любой из этих этапов или их сочетание в каждом конкретном случае может определять направленность фармакологического действия вещества или является лимитирующей стадией суммарного эффекта, определяемого как биологическая активность [239]. Наиболее важными параметрами соединения-лидера, с точки зрения возможности удачной его оптимизации в активное, селективное, орально биодоступное и нетоксичное лекарство, являются молекулярная масса и липофильность. Как правило, молекула-кандидат в лекарство в ходе оптимизации увеличивается в размерах и становится более липофильной [240-245]. Некоторые исследователи определяют соединение-лидер, если величина молекулярной массы не выше 350, и липофильность, выражаемая как  $\log P$  ( $P$  – коэффициент распределения в системе *n*-октанол/вода), менее 3 [246]. Другие группы исследователей рассматривают в качестве факторов, определяющих биодоступность [247, 248] площадь полярной поверхности молекулы и ее гибкость, выражаемую числом связей, вокруг которых возможно вращение [249].

Вместе с тем, наиболее распространено «правило пяти» Липински, которое требует, чтобы лекарство имело молекулярную массу не более 500, липофильность ( $\log P$ ) < 5, число доноров водородной связи в молекуле ( $H_d$ ) не выше пяти и не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка числа акцепторов водородной связи ( $H_a$ )), а также число нетерминальных вращающихся связей ( $RotB$ ) < 10 [250]. Совокупность рассчитанных дескрипторов определяет потенциальные фармакокинетические свойства соединений. Если два или более из этих требований не будут соблюдены, то полученное соединение не достигнет своей фармакологической цели. С помощью программного обеспечения *ChemoSoft* (*Chemical Diversity Labs, Inc.*) нами были рассчитаны выше упомянутые дескрипторы, определяющие

потенциальные фармакокинетические свойства 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.

Из полученных данных (приложение, табл.7) следует, что у полученных диазабицикло[3.3.1]нонанов молекулярная масса изменяется в пределах от 244 до 429. Для всех соединений значения суммы доноров и акцепторов водородной связи не превышает рекомендуемого в литературе значения. Все синтезированные соединения также удовлетворяют условию концепции *lead-like* по числу нетерминальных вращающихся связей.

Для предварительной оценки биологической активности синтезированных соединений было проведено компьютерное моделирование с помощью системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Она включает в себя обучающую выборку, содержащую 250407 биологически активных веществ с известной биологической активностью, и охватывает 4265 видов биологической активности, включая 497 фармакологических эффектов, 3378 механизмов действия, 116 взаимодействий с ферментами метаболизма, 274 побочных и токсических эффектов. Принцип предсказания активности заключается в исключении из SAR базы (*qualitative Structure-Activity Relationship*) вещества со структурой молекулы, эквивалентной структуре молекулы вещества, спектр биологической активности которой прогнозируется. Результаты предсказания представляют собой упорядоченный перечень видов активности с указанием вероятности проявления  $P_a$  «активный» (to be active) и  $P_i$  «неактивный» (to be inactive), имеющие значение от 0 до 1. Чем больше для конкретной активности величина  $P_a$  и меньше значение  $P_i$ , тем больше шанс обнаружения данной активности в реальном эксперименте.

На практике, однако, при отборе для исследования наиболее перспективных веществ руководствуются и другими критериями, например, критерием новизны. При этом исходят из того, что чем ближе значение  $P_a$  к единице, тем более вероятно, что вещество является близким аналогом известного препарата. Поэтому, если целью исследователя является

выявление соединений с достаточно высоким уровнем новизны (New Chemical Entity, NCE), то надо выбирать вещества, для которых величина прогнозируемой вероятности  $P_a$  для требуемого вида активности несколько ниже, например,  $0.5 < P_a < 0.7$ . При этом доля ложноположительных прогнозов будет выше, но если активность подтвердится в эксперименте, то будет выявлено NCE.

Руководствуясь рекомендациями разработчиков данной программы, нами были получены данные, подтверждающие широкий спектр биологической активности синтезированных 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, что делает их перспективными для дальнейшего биологического тестирования. В табл. 1 (приложение) представлены наиболее вероятные и часто встречающиеся биологические активности некоторых полученных производных биспидинов.

Спектр биологической активности синтезированных соединений включает в себя множество фармакологических эффектов. Те эффекты, вероятность проявления которых выше 50 %, представлены в таблице 6.1.

**Таблица 6.1**

*Фармакологические эффекты синтезированных 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов по результатам компьютерного моделирования с помощью системы PASS*

Фармакологический эффект	Средняя вероятность проявления фармакологического эффекта ( $P_a$ ), %
Антиишемический (Antiischemic)	79
Ноотропный (Nootropic)	78
Сосудорасширяющий (Vasodilator)	75
Антиангинальный (Antianginal)	72
Нейропротектор (Neuroprotector)	70
Противовирусный (Antiviral)	69
Антитоксический (Antitoxic)	69
Против сердечной недостаточности (Heart failure treatment)	68
Противозудный (Antipruritic)	68
Гепатопротектор (Hepatoprotectant)	67
Противовоспалительный (Antiinflammatory)	67
Ранозаживляющий (Wound healing agent)	66
Антибактериальный (Antibacterial)	66
Противогрибковый (Antifungal)	66
Антипротозойная (Antiprotozoal)	66

Антидиабетический (Antidiabetic symptomatic)	66
Стимулятор слюноотделения (Sialagogue)	66
Противоязвенный (Antiulcerative)	65
Кровоостанавливающий (Hemostatic)	65
Противокоагулирующий (Anticoagulant)	63
Радиопротектор (Radioprotector)	65
Хемопротектор (Chemoprotective)	63
Антиподагрический (Antiarthritic)	63
Антитромбический (Antithrombotic)	61
Антиаллергический (Antiallergic)	61
Противоопухолевый (Antineoplastic)	60
Антидиарейный (Antidiarrheal)	58
Антигипоксический (Antihypoxic)	56
Антиэпилептический (Antiepileptic)	56
Транквилизатор (Anxiolytic)	55
Антипаркинсонический (Antiparkinsonian)	55
Анестезирующий (Anesthetic)	55
Иммунодепрессант (Immunosuppressant)	55
Антидепрессант (Antidepressant)	54
Антиостеопорозный (Antiosteoporotic)	54
Анаболический (Anabolic)	53
Противокашлевый (Antitussive)	53
Против аутоиммунных нарушений (Autoimmune disorders treatment)	52
Иммуномодулятор (Immunomodulator)	51
Антианемичный (Antianemic)	50
Антиастматический (Antiasthmatic)	50
Антиаритмический (Antiarrhythmic)	50

Критерием отбора явился показатель наличия активности, имеющий значение больше 0.50 и показатель вероятности отсутствия данной активности, имеющий значение меньше 0.10, а также частота совпадения у разных производных одной и той же активности. Однако точность предсказываемой вероятности снижена, так как при анализе исследуемых веществ по ~ 47 дескрипторам, было найдено 4 - 6 новых, что снижает процент достоверности.

Спектр биологической активности синтезированных 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов и 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-оново во многом сходен. Дополнительно, обе группы веществ с высокой долей вероятности проявляют такие виды активности как, *Acrocylindropepsin inhibitor*, *Chymosin inhibitor*,

*Saccharopepsin inhibitor, Polyporopepsin inhibitor, Fusarinine-Cornithinesterase inhibitor, Membrane permeability inhibitor.* В целом производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов показывают более высокую вероятность наличия ( $P_a$ ) большинства активностей. С другой стороны, производные 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов, в отличие от 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов обнаруживают такие активности, как, например, лечение фобических расстройств, ингибитор убихинол-цитохром-С-редуктазы и др. (приложение, табл. 2). Также для данных групп соединений прогнозируются некоторые побочные и токсические эффекты, в частности, наиболее вероятны такие как нейтрофильный дерматоз, постуральная гипотензия и тремор.

Сравнивая результаты предсказания биоактивности, в зависимости от природы заместителя при атоме азота пиперидинового кольца, можно отметить тенденцию к снижению вероятности проявления большинства видов активностей для соединений с бензильными заместителями. Однако для них снижаются и показатели токсичности, что говорит о большей безопасности использования их как потенциальных лекарственных препаратов.

#### 6.1.2. Компьютерная прогноз биологической активности 6-R-4,8-динитро-2,6-диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон

Нами также было проведено компьютерное прогнозирование активности синтезированных 6-R-4,8-динитро-2,6-диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон аналогичным образом, как и для 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.

С помощью программного обеспечения *ChemoSoft* нами были рассчитаны дескрипторы производных 6-R-4,8-динитро-2,6-диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон. Молекулярная масса изменяется в пределах от 298 до 483, значения дескрипторов  $H_a$  и  $H_d$  для



всех веществ, кроме **12и**, **12к** соответствуют критериям Липински (приложение, табл. 7). Все соединения удовлетворяет условию концепции *lead-like* по числу нетерминальных вращающихся связей. Для оценки биологической активности полученных соединений было проведено компьютерное моделирование в системе *PASS*. На основании полученных данных, интерпретированных в программе *PharmaExpert*, были выбраны несколько наиболее вероятных видов активности, которые могут проявиться у исследуемых веществ (приложение, табл. 3, 4).

Анализ полученных данных показывает, что в целом проявляемый спектр биологической активности сходен с таковым для других производных диазабицикло[3.3.1]нонана, описанных выше. С наибольшей вероятностью прогнозируются такие важные виды активности, как *Antiobesity*, *Polarisation stimulant*, *Antidiabetic*, *Membrane permeability inhibitor*, *Nootropic*, что делает 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионы перспективными для дальнейшего исследования. В качестве побочных эффектов наиболее вероятны нейтрофильный дерматоз, возбудимость, дисфория и гипотония.

### 6.1.3. Компьютерный прогноз биологической активности 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов

Известно, что пиперидиновое кольцо является структурным фрагментом многих алкалоидов, а также многочисленных предшественников лекарств. Исследования в химии пиперидина и интерес к синтезу новых молекул обусловлены их высоким биологическим значением [26, 251]. В последнее десятилетие несколько тысяч производных пиперидина были использованы в клинических и доклинических исследованиях [252]. Производные тетрагидропиридинов также входят в состав природных алкалоидов и синтетических биологически активных веществ [253, 254].

Полученные нами производные 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов были проанализованы с помощью программы

*ChemoSoft*. Из полученных результатов видно (приложение, табл. 7), что молекулярные массы исследуемых веществ изменяются в пределах от 188 до 295. Для всех соединений значения дескрипторов *Ha* и *Hd* соответствуют критериям Липински, а также удовлетворяют условию концепции *lead-like* по числу нетерминальных вращающихся связей.

Как показали результаты прогноза биологической активности, выполненного в программе *Pharma Expert*, исследуемые соединения проявляют широкий спектр биологической активности. Показатель вероятности проявления большинства активностей превышает 60%, однако с повышением активности, одновременно возрастает и вероятность проявления побочных и токсических эффектов. Аминопроизводные тетрагидропиридинов с наибольшей вероятностью проявляют такие виды биологической активности, как *Acrocyllindropepsin inhibitor*, *Chymosin inhibitor*, *Saccharopepsin inhibitor*, *Ubiquinol-cytochrome-creductase inhibitor*, *Phobicdisorderstreatment*, *Fusarinine-Cornithinesterase inhibitor*. Среди побочных эффектов прогнозируются *Postural (orthostatic) hypotension*, *Neutrophilic dermatosis*, *Ototoxicity*, *Hyperglycemic* (приложение, табл. 5). Спектр потенциальной биологической активности для 3,5-динитропиперидин-2-она и 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридина несколько отличается (приложение, табл. 6). Так, помимо вышеперечисленных видов активности, 3,5-динитропиперидин-2-он показывает такие активности, как *Stroke treatment*, *L-glutamate oxidase inhibitor*, *Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor*, *(R)-6-hydroxynicotineoxidase inhibitor*, а к побочным эффектам добавляются *Pure red cell aplasia*, *Twitching*, *Gastrointestinal hemorrhage*. 3,5-Динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридин демонстрирует снижение вероятности проявления большинства видов активности, за исключением *Ubiquinol-cytochrome-creductase inhibitor*, *Polyporopepsin inhibitor*, *Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor*, а также снижение токсичности.

## **6.2. Изучение влияния 7-метил-1,5-динитро-3,7- диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на рост пшеницы озимой**

Следующим этапом работы стало исследование влияния полученных биспидинов на рост озимой пшеницы.

Рост – интегральное явление в жизни растений – подвержен влиянию внешних условий и зависит от эндогенных факторов. Семена культурных растений при отсутствии воды и низкой температуры находятся в состоянии вынужденного покоя. В основе действия механизмов покоя заложено функционирование различных физиолого-биохимических процессов. Контроль за этими процессами осуществляется комплексом биологически активных веществ, которые регулируют рост и развитие растительного организма, обеспечивая сохранение его жизнеспособности [255].

В настоящее время актуальной проблемой науки является поиск новых технологий для целенаправленного воздействия на животные и растительные организмы. Считается, что целенаправленное воздействие на организм позволяет управлять многими процессами жизнедеятельности, в том числе, влиять на рост и развитие растений, бактерий, животных, тканей и органов человеческого организма [256].

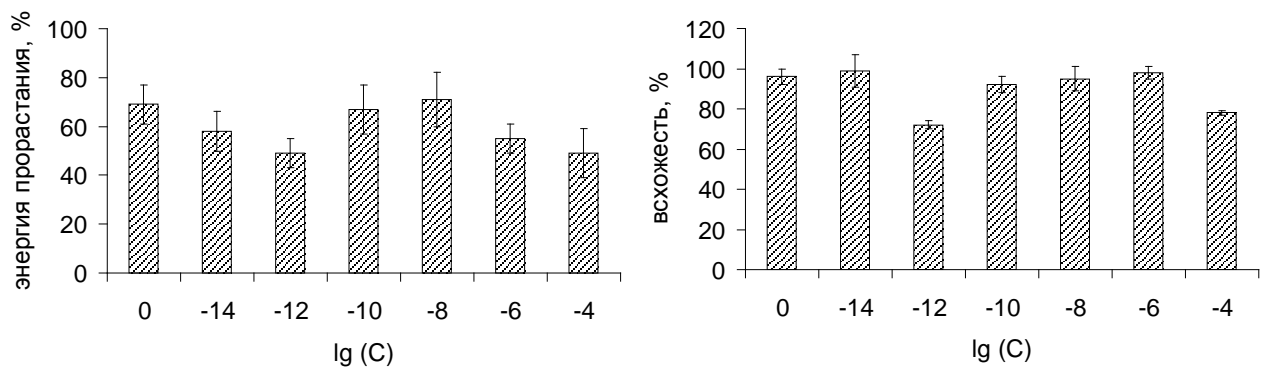
Исследование проводили в лаборатории биохимии Тульского государственного педагогического университета им. Л. Н. Толстого. Объектами исследования являлись побеги и корни пшеницы озимой (сорт «Омская 4»), семена которой были предоставлены сотрудниками ГПУ Тульский НИИСХ Россельхозакадемии. Сорт «Омская 4» включен в Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию с 2001.

Семена предварительно стерилизовали в 2,5%-ном растворе  $\text{KMnO}_4$ , после чего проращивали на фильтровальной бумаге в присутствии 1/10 среды Кнопа с микроэлементами по Хогланду, содержащей 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он в концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-12}$ .

$10^{-12}$ ,  $10^{-14}$  М. В контрольных экспериментах использовали дистиллированную воду.

Посевные качества семян (энергия прорастания, всхожесть) пшеницы определяли по ГОСТ 12042-80 и ГОСТ 12038-84.

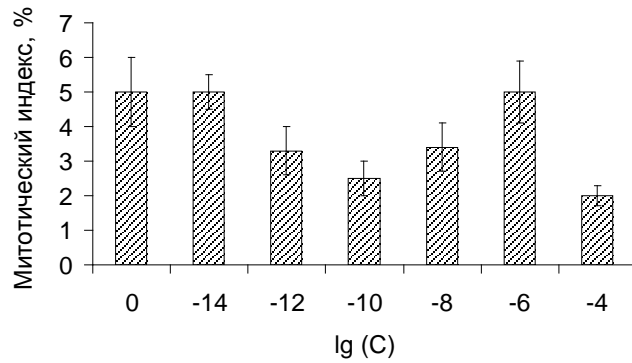
Проведенное исследование показало, что влияние 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на ростовые процессы пшеницы носило концентрационный характер (рис. 6.1).



**Рис. 6.1.** Влияние 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на энергию прорастания и всхожесть семян пшеницы

Анализ представленных на рисунке 6.1 данных показывает, что исследуемое вещество оказывает достоверное ингибирующее влияние на энергию прорастания и всхожесть, характеризующих жизнеспособность и дружность всходов, в концентрации  $10^{-12}$  и  $10^{-4}$  М. Так, энергия прорастания семян пшеницы была ниже в среде, содержащей  $10^{-12}$  и  $10^{-4}$  М 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он, в 1,5 раза относительно контроля. Всхожесть семян при указанных концентрациях также была меньше, чем в контроле в 1,3 раза (рис. 6.1). Обнаруженная особенность могла быть обусловлена воздействием исследуемого соединения на процессы деления клеток или мобилизацию запасных соединений (например, крахмала).

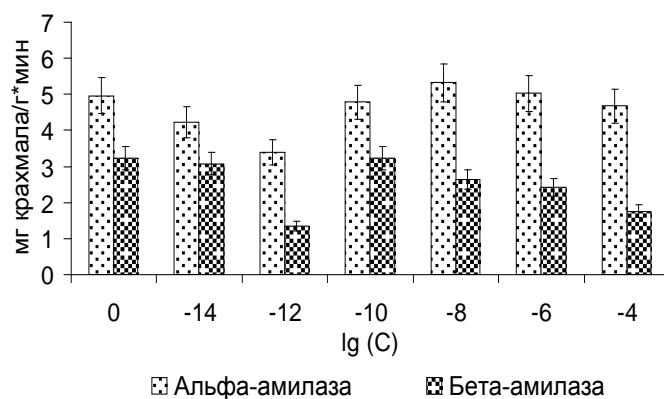
Для подтверждения высказанного предположения нами было изучено воздействие исследуемого соединения на митотический индекс (рис. 6.2).



**Рис. 6.2.** Влияние 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на митотический индекс гипокоты пшеницы

Митотический индекс (МИ) определяли, подсчитывая количество делящихся клеток к общему количеству наблюдаемых в объектив микроскопа при увеличении  $\times 400$ . Исследование показало, что 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он оказывает неоднозначное влияние на митотический индекс гипокоты пшеницы. Достоверный цитотоксический эффект был зафиксирован в концентрациях  $10^{-12}$ ,  $10^{-10}$  и  $10^{-4}$ .

Известно, что деление, растяжение, дифференцировка клеток сопряжены с биохимической активностью. Для проверки второго предположения о влиянии исследуемого соединения нами была определена активность двух изоформ амилазы - фермента, расщепляющего крахмал до олигосахаридов (рис. 6.3). Амилолитические ферменты расщепляют запасной крахмал эндосперма и способствуют прорастанию семени.



**Рис. 6.3.** Влияние 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на активность изоформ амилазы

Проведенное исследование показало, что соединение бициклононанового ряда оказывает неодинаковое влияние на активности различных форм амилазы. Обнаружено достоверное снижение активности альфа-амилазы при концентрации  $10^{-12}$  М на 19%. Активность бета-амилазы ингибировалась при концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-8}$  и  $10^{-12}$  М.

Механизм действия двух изученных изоформ амилазы различен: альфа-амилаза превращает крахмал главным образом в декстрины, а бета-амилаза - действует на крахмал или на декстрины, образуя значительное количество мальтозы. Альфа-амилаза играет определяющую роль в мобилизации энергетических ресурсов, запасенных в нерастворимых гранулах крахмала. Снижение активности альфа-амилазы под влиянием  $10^{-12}$  М исследуемого соединения могло быть причиной снижения количества проросших семян (энергия прорастания и всхожесть) относительно контроля. Принимая это, вероятной причиной снижения посевных качеств семян при концентрации  $10^{-4}$  М являлось цитотоксическое воздействие на процессы деления клеток.

Таким образом, проведенное исследование позволило оценить влияние 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на рост и ферментативную активность прорастающих семян пшеницы. Было показано, что 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она оказывает ингибирующее влияние на прорастание семян. При этом эффект носил концентрационный характер, что могло быть обусловлено влиянием азотсодержащего гетероциклического соединения на процессы деления клеток (в концентрации  $10^{-4}$  М) и/или мобилизацию запасных углеводов (в концентрации  $10^{-12}$  М).

### **6.3. Оценка цитотоксичности синтезированных соединений**

Определение цитотоксичности полученных соединений было произведено на базе Центра Высоких Технологий «ХимРар» с помощью реагента CellTiter-Glo (Promega). Тестирование веществ осуществлялось на клеточной линии Du145 – клетки карциномы простаты человека. Для тестирования были выбраны 15 соединений следующих групп синтезированных веществ:

- 2-R-3,5-динитропиридины (**5д**);
- 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины (**6 в, г, е**);
- 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-оны (**7а, в, г, е, ж, л**);
- 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ены (**10 а**);
- 6-R-4,8-динитро-2,6-диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионы (**12д**).

Тестируемые соединения были растворены в ДМСО в концентрации 6 мМ. В качестве контрольных ингибиторов были использованы туберцидин и таксол, исходные концентрации которых составляли 20 мМ и 200 мкМ, соответственно. Были приготовлены 200-кратные серийные разведения тестируемых соединений в ДМСО с шагом 3.16. Тестируемые соединения были разбавлены в среде в 100 раз. В каждую ячейку промежуточных 384-луночных плашек было внесено по 99 мкл среды. К 99 мкл среды добавили по 1 мкл серийных разведений тестируемых соединений в ДМСО. С помощью Biomek 384 NX к 20 мкл клеток были добавлены 2-кратные серийные разведения тестируемых соединений в среде по 20 мкл в каждую лунку в двух повторах, т.е. каждая концентрация тестируемого соединения добавлялась в две лунки. В контрольные лунки было добавлено по 20 мкл среды, содержащей 1% ДМСО вместо тестируемых соединений. Плашка была отцентрифугирована при 180g, 1 минуту и оставлена инкубироваться при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> на 72 часа.

CellTiter-Glo буфер и CellTiter-Glo реагент были разморожены, нагреты до комнатной температуры и аккуратно смешаны в соотношении 1:1. Спустя 72 часа инкубации с веществами в каждую лунку эссеи плашки было

добавлено по 10 мкл полученного CellTiter-Glo раствора с помощью Biomek 384 FX. Плашка была отцентрифугирована при 180g 1 минуту и оставлена инкубироваться при комнатной температуре на 10 минут. Спустя 10 минут инкубации с CellTiter-Glo, интенсивность люминесценции была измерена на люминесцентном ридере Wallac 1420 VictorLight. В качестве количественного параметра для оценки цитотоксичности использовали величину ЦК<sub>50</sub>, которая соответствует концентрации вещества, при которой погибает 50% клеток.

Таблица 6.2

*Цитотоксичность туберцидина, таксола и тестируемых соединений*

<b>Du145, 10% FBS, CellTiter-Glo, цитотоксичность</b>			
<b>Вещество</b>	<b>Макс. тестируемая конц-я, мкМ</b>	<b>% цитотоксичности при макс. конц-и</b>	<b>ЦК<sub>50</sub>, мкМ</b>
Туберцидин	100	95	0.232
Таксол	1	71	0.0134
5д	30	нетоксично	>30
6в	30	нетоксично	>30
6г	30	нетоксично	>30
6е	30	нетоксично	>30
7а	30	нетоксично	>30
7в	30	нетоксично	>30
7г	30	нетоксично	>30
7е	30	нетоксично	>30
7ж	30	нетоксично	>30
7л	30	нетоксично	>30
10а	30	нетоксично	>30
12д	30	нетоксично	>30

Как видно из таблицы 6.2, все тестируемые соединения не проявляют цитотоксичности в указанном диапазоне концентраций. Отсутствие токсичности синтезируемых соединений в отношении клеток человека говорит о возможности их применения в медицине.



Таким образом, проведён компьютерный скрининг биологической активности ряда синтезированных соединений в системе *PASS*, который показал широкий спектр их потенциальной активности (антидиабетическая, ноотропная, ингибитор акроцилиндропепсина и химозина, ингибитор проницаемости мембран, лечение фобий и др.).

Проведено исследование влияния 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на ростовые процессы пшеницы озимой. Установлено, что исследуемое вещество оказывает достоверное ингибирующее влияние на энергию прорастания и всхожесть семян пшеницы озимой в концентрации  $10^{-12}$  и  $10^{-4}$  моль/л.

Проведена оценка цитотоксичности ряда синтезированных соединений на клеточной линии Du145 – клетки карциномы простаты человека. Как показали результаты исследования, все тестируемые соединения не проявляют цитотоксичности даже при максимальной тестируемой концентрации (30 мкМ), что говорит о возможности их применения в медицине.

## ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### *7.1. Синтез исходных соединений и подготовка растворителей*

#### *7.1.1. Синтез и очистка 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1)*

Для синтеза 2-гидрокси-3,5-динитропиридина использовался товарный 2-гидроксипиридин. Нитрование проводили по литературной методике [69]. В трехгорлую колбу емкостью 1 л, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром и установленную в ледяной бане, загружали 75 мл 27%-ного олеума. При перемешивании за 30 минут прибавляли 45 г (0.047 моль) 2-гидроксипиридина, затем из капельной воронки в течение 2 часов добавляли нитрующую смесь, состоящую из 292 мл 27%-ного олеума и 157 мл дымящей азотной кислоты, поддерживая температуру реакционной массы 5—8°. После этого реакционной массе давали принять комнатную температуру, а затем при перемешивании осторожно нагревали ее на водяной бане до 80—85° и выдерживали при этой температуре 70 минут. По охлаждении смесь выливали на лед (500 г) и оставляли на ночь. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды и сушили на воздухе. Выход 3,5-динитро-2-оксипиридина равен 83%; т. пл. 176—178°.

#### *7.1.2. Синтез и очистка 2-хлор-3,5-динитропиридина (4)*

2-Хлор-3,5-динитропиридин (4) синтезировали по литературной методике [69]. В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружали 55 мл (92 г, 0.6 моль) хлорокиси фосфора, 25.5 мл диметилформамида и 25.5 г (0.14 моль) 3,5-динитро-2-гидроксипиридина. Смесь нагревали на кипящей водяной бане 30 минут. Затем избыток хлорокиси фосфора отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Остаток выливали на лед (~40г), причем выделялся желтый осадок. Его отфильтровывали, сушили, растворяли в 100 мл спирта и осаждали добавлением 70 мл воды. Продукт отфильтровывали и сушили в

эксикаторе над серной кислотой. Выход 2-хлор-3,5-динитропиридина равен 75%; т. пл. 63-64 °С.

### **7.1.3. Синтез и очистка 3,5-динитропиридин-2-амина (5а)**

3,5-динитропиридин-2-амин был получен по литературной методике [257]. 2-хлор-3,5-динитропиридин (2 г, 9.83 ммоль) суспендировали в этаноле (15 мл). Затем раствор гидроксида аммония (6 мл, 28%-ный раствор.) медленно добавляли по каплям в течение 20 минут при перемешивании и комнатной температуре. После чего оставляли перемешиваться еще 20 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь помещали в ледяную баню на 10 минут и охлаждали до 0°С. Выпавший желтый осадок, отфильтровывали и высушивали. Выход 3,5-динитропиридин-2-амина 97%.

### **7.1.4. Синтез и очистка N-бутил-3,5-динитропиридин-2-амина (5б)**

N-бутил-3,5-динитропиридин-2-амин синтезирован с использованием литературной методики [258]. К раствору 2-хлор-3,5-динитропиридина (0.664 г, 4.2 ммоль) в 8 мл безводного изопропанола добавляли 0.29 г (2.1 ммоль) карбоната калия и 5 мл (5.81 г, 79.2 ммоль) бутиламина при температуре T=25°С. Реакционную смесь нагревали 2 часа, затем выливали на лед. Выпавший желтый осадок, отфильтровывали и высушивали. Выход N-бутил-3,5-динитропиридин-2-амина 90%.

### **7.1.5. Синтез N-(R)-3,5-динитропиридин-2-аминов (5в-д)**

К раствору 2-хлор-3,5-динитропиридина (0.79 г, 5 ммоль) в 7 мл безводного изопропанола добавляли 0.35 г (2.5 ммоль) карбоната калия и 6 мл (83 ммоль) соответствующего амина при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, после выливали в холодную воду. Выпавший желтый осадок отфильтровывали, промывали водой.

*N*-циклопентил-3,5-динитро-2-амин (**5в**): Выход 82%, т. пл. 93-94 °С,  $R_f$  0.80. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 1.61-1.76 м (6H, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>5'</sup>), 1.98-2.07 м (2H, H<sup>2'</sup>), 4.62-4.71 м (1H, H<sup>1'</sup>), 8.80 ш.с (1H, NH), 8.95 с

(1H, H<sup>4</sup>), 9.25 с (1H, H<sup>6</sup>). Найдено, %: С 47.52; Н 4.90; N 22.31. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.62; Н 4.80; N 22.21.

*3,5-динитро-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридин-2-амин (5г)*: Выход 83%, т. пл. 102-103 °С, *R<sub>f</sub>* 0.77. ЯМР <sup>1</sup>Н спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 1.60-1.69 м (1H, H<sup>4'</sup><sub>а</sub>), 1.78-1.98 м (3H, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup><sub>е</sub>), 3.73-3.78 м (2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.63-3.70 м (1H, H<sup>5'</sup>), 3.80-3.85 м (1H, H<sup>5'</sup>), 4.09-4.17 м (1H, H<sup>2'</sup>), 8.97 д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>4</sup>*J* 2.60 Гц), 9.16 ш.с (1H, NH), 9.24 д (1H, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>*J* 2.60 Гц). Найдено, %: С 44.58; Н 4.71; N 20.99. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 44.78; Н, 4.51; N 20.89.

*N-циклогептил-3,5-динитро-2-амин (5д)*: Выход 85%, т. пл. 82-83 °С, *R<sub>f</sub>* 0.78. ЯМР <sup>1</sup>Н спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м. д): 1.47-1.81 м (10H, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6'</sup>, H<sup>7'</sup>), 1.89-1.98 м (2H, H<sup>2'</sup>), 4.42-4.51 м (1H, H<sup>1'</sup>), 8.81 д (1H, NH), <sup>3</sup>*J* 8.10 Гц), 8.96 д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>4</sup>*J* 2.20 Гц), 9.26 д (1H, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>*J* 2.20 Гц). Найдено, %: С 51.32; Н 5.85; N 19.89. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 51.42; Н 5.75; N 19.99.

### 7.1.6. Синтез 3,5-динитро-2-(2-тиотолуоло)пиридина (5е)

Смесь 2-хлор-3,5-динитропиридина (0.25 г, 1.2 ммоль), *o*-тиокрезоло (1.4 ммоль) и металлического натрия (1.2 ммоль) в метаноле перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в 10 мл воды, содержащей 1%-ного раствора гидроксида натрия. Осадок фильтруют, промывают, сушат и перекристаллизовывают из пропанола-2.

*3,5-динитро-2-(2-тиотолуоло)пиридин (5е)*: Выход 85%, т. пл. 125-126 °С, *R<sub>f</sub>* 0.87. ЯМР <sup>1</sup>Н спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 9.29 д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>4</sup>*J* 2.20 Гц), 9.12 д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>4</sup>*J* 2.20 Гц), 7.55 д (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>*J* 7.70 Гц), 7.47 т (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>*J* 7.30 Гц), 7.44 д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>*J* 6.90 Гц), 7.32 т (1H, H<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>*J* 7.20 Гц), 2.29 ш.с (3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 49.38; Н 3.21; N 14.33. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 49.48; Н 3.11; N 14.43.

### 7.1.7. Синтез 2-метокси-3,5-динитропиридина (9)

2-метокси-3,5-динитропиридин синтезирован с использованием литературных методик [221, 258, 259]. Смесь 2-хлор-3,5-динитропиридина (0.5 г, 2.4 ммоль), и 0,06 г металлического натрия (2.6 ммоль) в метаноле

перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают на лед. Выпавший желтый осадок, отфильтровывали и высушивали. Выход 2-метокси-3,5-динитропиридина 80%.

### **7.1.8. Подготовка реагентов и растворителей**

Амины использовались в виде готовых реагентов - солей (гидрохлоридов) или свободных оснований.

Растворители очищали и абсолютировали по известным методикам [260]. Их чистоту контролировали по температуре кипения и показателю преломления на рефрактометре ИРФ-22.

## **7.2. Получение анионных гидридных $\sigma$ -аддуктов**

### **2-*R*-3,5-динитропиридинов**

#### **7.2.1. Синтез гидридного $\sigma$ -аддукта на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина**

1 г (0.005 моль) 2-гидрокси-3,5-динитропиридина растворяли в 10 мл смеси ДМФА и этанола (1:1), прибавляли 0.53 г (0.005 моль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 5 мл воды. При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли раствор 0.76 г (0.02 моль)  $\text{NaBH}_4$  в 5 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 10 – 15 °С. Перемешивание продолжали 20 мин, при этом ярко-оранжевая окраска раствора переходила в бледно-желтую и образовывался белый кристаллический осадок тринатриевой соли 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. Полученный осадок отфильтровывали, промывали безводным ацетоном, сушили в вакуум-эксикаторе над безводным  $\text{MgSO}_4$ .

*Тринатриевая соль 3,5-бис(ацинитро)-2-гидроксипиперидина (2):* Выход 93%, т. пл. 167-168 °С. ИК спектр (табл. КВr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1640  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1607, 1601,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1368, 1358, 1303,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  948. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д): 3.80 уш.с (2H,  $\text{H}^4$ ), 4.21 уш.с (2H,  $\text{H}^6$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$

спектр (150.90 МГц, D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): C<sup>2</sup> (166.1), C<sup>3</sup> (113.0), C<sup>4</sup> (30.4), C<sup>5</sup> (119.8), C<sup>6</sup> (42.1).

### **7.2.2. Синтез гидридных σ-аддуктов на основе N-(R)-3,5-динитропиридин-2-аминов и 3,5-динитро-2-(2-тиотолуоло)пиридина**

0.005 моль 2-R-3,5-динитропиридина растворяли в 10 мл смеси ДМФА и этанола (1:1). При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли раствор 0.76 г (0.02 моль) NaBH<sub>4</sub> в 5 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 10 – 15 °С. Перемешивание продолжали 20 мин. Осадок отфильтровывали, промывали безводным ацетоном, сушили в вакуум-эксикаторе над безводным MgSO<sub>4</sub> и анализировали.

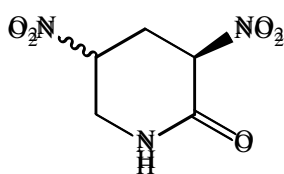
Аддукты **Va-e** в дальнейшие химические превращения вносили без выделения.

*Динариевая соль 3,5-бис(ацинитро)-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (Va):* Выход 90%, т. пл. >260 °С. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(NH<sub>2</sub>) 3370, [δ(NH<sub>2</sub>)] 1653, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1589, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1343, [δ(CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>.)] 1392. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 3.75 уш.с (2H, H<sup>4</sup>), 4.29 уш.с (2H, H<sup>6</sup>).

### **7.3. Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она**

2-Гидрокси-3,5-динитропиридин растворяли в смеси ДМФА и этанола (2:3 по объему). При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли избыток свежеприготовленного водного раствора NaBH<sub>4</sub> в течение 5 минут. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10 – 15 °С. При этом наблюдалось быстрое образование σ-аддукта красно-оранжевого цвета, постепенно превращающегося в белый мелкокристаллический осадок тринатриевой соли. После окончания восстановления рН реакционного раствора доводили до 3 – 4 помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты и оставляли на ночь для кристаллизации. Выпавший осадок целевого продукта отфильтровывали, промывали водой.

**3,5-динитропиперидин-2-он (3a и 3б):** Выход 80%, т. пл. 97-98 °С. ИК

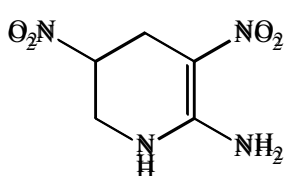


спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N-H})$  3222,  $\nu(\text{C=O})$  1698,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1560,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1358, 1317,  $\nu(\text{C-N})$  869,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$  2974,  $\delta(\text{CH}_2)$  1380. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 3.19 - 2.87 м (4H,  $\text{H}^4$ ), 3.83-3.62 м (4H,  $\text{H}^6$ ), 5.31 м, 5.22м (2H,  $\text{H}^5$ ), 5.68 м, 5.50м (2H,  $\text{H}^3$ ), 8.52 уш.с (2H, NH). Найдено, %: С 31.77; Н 3.71; N 22.17.  $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 31.75; Н 3.73; N 22.22.

#### 7.4. Общая методика синтеза 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиперидинов, исходя из гидридных аддуктов 2-R-3,5-динитропиперидинов

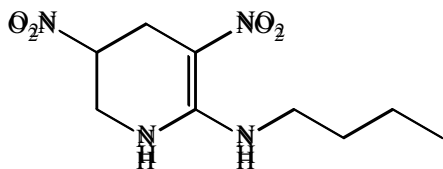
0.005 моль 2-R-3,5-динитропиперидина (**5a-e**) растворяли в 10 мл смеси диметилформамида и этанола (1:1). При перемешивании и охлаждении льдом порциями раствор 0.76 г (0.02 моль)  $\text{NaBH}_4$  в 5 мл воды в течение 5 минут, затем перемешивали еще 15 минут. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10 – 15 °С. С помощью 20% раствора  $\text{H}_3\text{PO}_4$  pH реакционной смеси доводили до 4.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-2-амин (6a):** Выход 85%, т.



пл. 108-109 °С,  $R_f$  0.38. ИК спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH}_2)$  3482,  $\nu(\text{NH})$  3401,  $\nu(\text{C=C})$  1630,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1555,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1326,  $\nu(\text{C-N})$  907,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$  2923,  $\delta(\text{CH}_2)$  1385. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 2.97 (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  17.6 Гц), 3.40 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  17.6 Гц), 3.56 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  14.3 Гц), 3.83 д (1H,  $\text{H}^6_e$ ,  $^2J$  14.3 Гц), 5.20с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.40 ш.с (1H, NH), 9.42 ш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Найдено, %: С 31.72; Н 4.59; N 29.48.  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 31.92; Н 4.29; N 29.78.

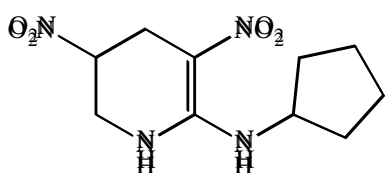
**N-бутил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-2-амин (6б):** Выход



79%, т. пл. 95-97°С,  $R_f$  0.47. ИК спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH})$  3266,  $\nu(\text{C=C})$  1636,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1556,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1346,  $\nu(\text{C-N})$  913, 875,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$

2964, 2937,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1447. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 0.90 т (3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 1.29-1.37 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50-1.56м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.99 (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  17.8 Гц,  $^3J$  5.5 Гц), 3.19-3.23 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.44 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  17.8 Гц), 3.62 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  15.0 Гц), 3.83 д (1H,  $\text{H}^6_e$ ,  $^2J$  15.0 Гц), 5.21с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.75ш.с (1H,  $\text{NH}$ ), 10.82 ш.с (1H,  $\text{NH}_R$ ). Найдено, %: С 44.06; Н 6.80; N 22.74.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 44.26; Н 6.60; N 22.94.

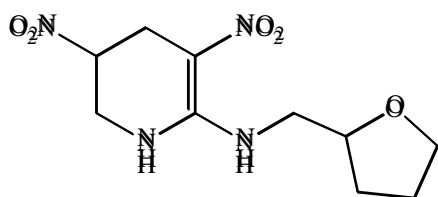
*N*-циклопентил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (6в):



Выход 81%, т. пл. 138-139 °С,  $R_f$  0.62. ИК спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH})$  3280,  $\nu(\text{C}=\text{C})$  1615,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1560,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1350, 1330,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  913,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$

2965, 2940, 2867,  $\delta(\text{CH}_2)$  1391. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 1.40-1.53 (1H,  $\text{H}^5$ ), 1.58-1.68 м (4H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ), 1.94-2.00м (2H,  $\text{H}^2$ ), 2.99 д.д (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  17.6 Гц,  $^3J$  5.5 Гц), 3.40 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  17.6 Гц), 3.63 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  14.3 Гц), 3.81-3.92 м (2H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^6_e$ ), 5.21с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.71 ш.с (1H,  $\text{NH}$ ), 10.98 ш.с (1H,  $\text{NH}_R$ ). Найдено, %: С 46.77; Н 6.39; N 22.06.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 46.87; Н 6.29; N 21.86.

3,5-динитро-*N*-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1,4,5,6-



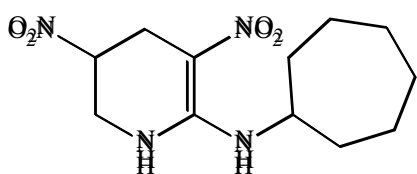
тетрагидропиридин-2-амин (6г): Выход 77%, т. пл. 115-116 °С,  $R_f$  0.52. ИК спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH})$  3404,  $\nu(\text{C}=\text{C})$  1631,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1565,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1355, 1325,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  919,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$  2971,

2952, 2885, 1419, 1402,  $\delta(\text{CH}_2)$  1388. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 1.46-1.58 м (1H,  $\text{H}^4_a$ ), 1.79 -2.01 м (3H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4_e$ ), 2.99 д.д (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  17.6 Гц,  $^3J$  5.5 Гц), 3.23-3.36 м (2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.43 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  14.7 Гц), 3.58-3.67 м (2H,  $\text{H}^6_a$ ,  $\text{H}^5_a$ ), 3.73-3.85 м (2H,  $\text{H}^6_e$ ,  $\text{H}^5_e$ ), 3.97-4.02 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 5.21с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.77 ш.с (1H,  $\text{NH}$ ), 10.90 ш.с (1H,  $\text{NH}_R$ ). Найдено, %: С 44.22; Н 5.82; N 20.58.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 44.12; Н 5.92; N 20.58.

*N*-циклогептил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (6д):

Выход 83%, т. пл. 143-144 °С,  $R_f$  0.52. ИК спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH})$



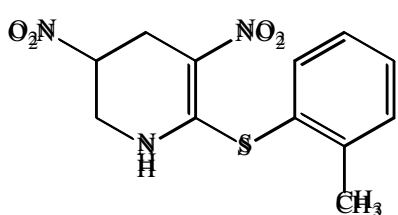


3423,  $\nu(\text{C}=\text{C})$  1620,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1568, 1551,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1350, 1322,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  913,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  2929,  $\delta(\text{CH}_2)$  1402, 1374. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -

$d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 1.53 ш.с (10H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^7$ ), 1.83 ш.с (2H,  $\text{H}^2$ ), 2.98 д.д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^2J$  17.6 Гц,  $^3J$  5.4 Гц), 3.41 д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^2J$  17.6 Гц), 3.61 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $^2J$  14.7 Гц), 3.70 ш.с (1H,  $\text{H}^1$ ), 3.83 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $^2J$  14.7 Гц), 5.20с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.72 ш.с (1H,  $\text{NH}$ ), 11.05 д (1H,  $\text{NH}$ ,  $^2J$  8.1 Гц). Найдено, %: С 50.49; Н 7.29; N 19.51.  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 50.69; Н 7.09; N 19.71.

Кристаллы соединения **6д** для рентгеноструктурных исследований получали медленным изотермическим упариванием раствора вещества в ДМФА. Бесцветные игольчатые кристаллы ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ ,  $M = 284.32$ ) при  $T = 120$  К моноклинные, пр. гр.  $P2_1/c$ ,  $a = 11.5648(14)$ ,  $b = 13.3330(16)$ ,  $c = 9.3365(11)$  Å,  $\beta = 105.123(2)^\circ$ ,  $V = 1389.8(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$  ( $Z' = 1$ ),  $d_{\text{выч.}} = 1.359$  г/см<sup>3</sup>. В серии из трёх сканирований было собрано 13995 отражений. Эмпирический учет поглощения и коррекция систематических ошибок выполнены по программе SADABS. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2_{\text{hkl}}$  с анизотропными тепловыми параметрами для всех неводородных атомов. Положение атомов водорода аминогрупп найдено из разностного Фурье-синтеза, положение атомов водорода при атомах углерода рассчитано. Все атомы водорода уточнены в модели наездника. Окончательные параметры расходимости составили:  $R_1 = 0.0426$ ,  $wR_2 = 0.1026$ ,  $\text{GOF} = 1.034$  для 2359 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $3.62 < 2\Theta < 54.0^\circ$ . Расшифровка и уточнение проводилось с использованием пакета программ SHELX версии 2009-9.13 [261].

*3,5-Динитро-6-(о-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиридин (6е):* Выход



70%, т. пл. 173-174 °С,  $R_f$  0.30. ИК спектр (табл. КВr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{N}-\text{H})$  3370,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1506,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1301,  $\nu(\text{CH}_{\text{аром}})$  3008,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$  2925,  $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$  1405. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ ,

м.д):7.55 д (1H, H<sup>6'</sup>, <sup>3</sup>J 7.70 Гц), 7.51 т (1H, H<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J 7.30 Гц), 7.35 т (1H, H<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J 7.20 Гц), 7.46 д (1H, H<sup>3'</sup>, <sup>3</sup>J 6.90 Гц), 6.51 ш.с (1H, NH), 5.27 с (1H, H<sup>3</sup>), 3.86 д (1H, H<sup>2</sup><sub>е</sub>, <sup>2</sup>J 14.7 Гц), 3.51 д (1H, H<sup>2</sup><sub>а</sub>, <sup>2</sup>J 14.7 Гц), 3.46 д (1H, H<sup>4</sup><sub>е</sub>, <sup>2</sup>J 16.8 Гц), 3.11 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>а</sub>, <sup>2</sup>J 16.8 Гц, <sup>3</sup>J 5.9 Гц), 2.29 ш.с (3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 48.72; Н 4.35; N 14.28. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 48.81; Н 4.44; N 14.23.

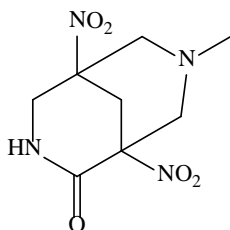
Кристаллы соединения **6e** для рентгеноструктурных исследований получали медленным изотермическим упариванием раствора вещества в ДМФА. Бесцветные призматические кристаллы (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, M = 368.41) при T = 140 К триклинные, пр. гр. P -1, a = 7.5920(4), b = 9.5369(4), c = 12.6130(6), α = 88.2290(10), β = 79.5520(10)°, γ = 73.2880(10). V = 859.94(7) Å<sup>3</sup>, Z = 2 (Z' = 1), d<sub>выч.</sub> = 1.423 г/см<sup>3</sup>. При температуре около 130 К на трех различных монокристаллах наблюдалось растрескивание образца, возможно связанное с наличием фазового перехода с упорядочением нитрогруппы в положении 5, поэтому эксперимент был проведен при 140 К. В серии из трёх сканирований было собрано 15356 отражений. Эмпирический учет поглощения и коррекция систематических ошибок выполнены по программе SADABS. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F<sup>2</sup><sub>hkl</sub> с анизотропными тепловыми параметрами для всех неводородных атомов. Анализ разностных карт Фурье показал разупорядоченность нитрогруппы в положении 5, наилучшие параметры расходимости получены в модели с общим атомом азота N(5). Относительные заселенности компонент были уточнены с одинаковыми тепловыми параметрами на соответствующих атомах кислорода и составили 0.52:0.48. Положение атома водорода аминокгруппы H(1N) найдено из разностного Фурье-синтеза, положение атомов водорода при атомах углерода рассчитано. Атом водорода H(1N) уточнен в изотропном приближении, остальные атомы водорода уточнены в модели наездника. Окончательные параметры расходимости составили: R<sub>1</sub> = 0.0417, wR<sub>2</sub> = 0.1016, GOF = 1.051 для 3973 независимых отражений с I > 2σ(I) и

$3.28 < 2\Theta < 60.00^\circ$ . Расшифровка и уточнение проводилось с использованием пакета программ SHELX версии 2009-9.13 [261].

**7.5. Общая методика синтеза 7-*R*-1,5-динитро-3,7-  
диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов на основе гидридного аддукта 2-  
гидрокси-3,5-динитропиридина**

К раствору 1.0 г (0.005 моль) 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в 10 мл смеси диметилформаида и этанола 1:1 (по объему), прибавляли раствор 0.53 г (0.005 моль) карбоната натрия в 5 мл воды. При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли раствор 0.76 г (0.02 моль)  $\text{NaBH}_4$  в 5 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 10 – 15 °С. Перемешивание продолжали 5-10 мин, при этом ярко-оранжевая окраска раствора переходила в бледно-желтую. Процесс восстановления контролировали методом ТСХ по исчезновению пятна исходного 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. Затем к реакционной смеси приливали охлажденный до 5 °С раствор 2.5 мл 32%-ного формальдегида (0.03 моль) и 0.015 моль соответствующего гидрохлорида или свободного амина в 8 мл смеси этанол-вода 1:1 (по объему). Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 0-5 °С. С помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты рН реакционного раствора доводили до 4.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Соединения **7** кристаллизовали из пропанола-2.

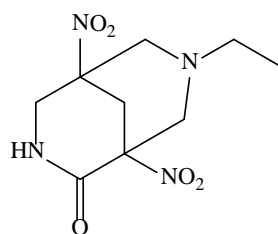
7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**7a**): Выход



85%, т. пл. 195-196 °С,  $R_f$  0.27. ИК спектр (табл.  $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N-H})$  3421,  $\nu(\text{C=O})$  1687,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1554,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1348,  $\nu(\text{C-N})$  916, 886,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2979, 2954, 2893, 2855,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1455. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.44 уш.с (1H, NH), 3.88 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.60 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.32 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.52 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.41 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.61 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.37 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.84 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.36 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ,

м.д.): C<sup>1</sup> (86.5), C<sup>2</sup> (163.9), C<sup>4</sup> (47.4), C<sup>5</sup> (81.6), C<sup>6</sup> (62.6), C<sup>8</sup> (57.1), C<sup>9</sup> (34.2), (NCH<sub>3</sub>) 44.41. Найдено, %: C 39.41; H 4.94; N 22.98. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 39.35; H 4.95; N 22.94. LCMS, *m/z*: 244 [M<sup>+</sup>].

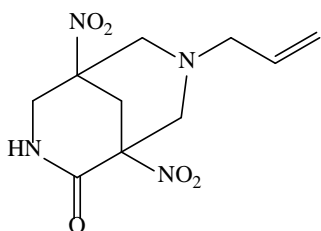
Кристаллы соединения **7a** для рентгеноструктурных исследований получали медленным изотермическим упариванием раствора вещества в ДМФА. Для проведения исследования был отобран хорошо ограненный кристалл, имеющий форму тригональной пирамиды. Бесцветные кристаллы (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, M = 244.22) при T = 100 K моноклинные, пр. гр. P2<sub>1</sub>/n, a = 7.6100(4), b = 9.7784(6), c = 13.8124(9) Å, β = 92.540(1)°, V = 1026.8(1) Å<sup>3</sup>, Z = 4 (Z' = 1), d<sub>выч.</sub> = 1.580 г/см<sup>3</sup>. В серии из трёх сканирований было собрано 13179 отражений. Эмпирический учет поглощения и коррекция систематических ошибок выполнены по программе SADABS. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F<sup>2</sup><sub>hkl</sub> с анизотропными тепловыми параметрами для всех неводородных атомов. Положение атома водорода аминогруппы найдено из разностного Фурье-синтеза, положение атомов водорода при атомах углерода рассчитано. Все атомы водорода уточнены в модели наездника. Окончательные параметры расходимости составили: R<sub>1</sub> = 0.0311, wR<sub>2</sub> = 0.0698, GOF = 1.005 для 2769 независимых отражений с I > 2σ(I) и 5.1 < 2Θ < 60°. Расшифровка и уточнение проводилось с использованием пакета программ SHELX версии 2009-9.13 [261]. Структура депонирована в Кембриджскую базу структурных данных (КБСД), номер 903890.



**7-этил-1,5-динитро-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-2-он (7b):** Выход 77%, т. пл. 183-184 °C, R<sub>f</sub> 0.35. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3398, ν(C=O) 1690, ν<sub>ас</sub>(NO<sub>2</sub>) 1552, ν<sub>с</sub>(NO<sub>2</sub>) 1349, ν(C-N) 935, 909, 846, 830, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2981, 2950, 2908, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1460. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 8.46 уш.с (1H, NH), 3.90 д (1H, H<sup>4</sup><sub>а</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.57 д (1H, H<sup>4</sup><sub>е</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.35 д (1H, H<sup>6</sup><sub>е</sub>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 2.61 д (1H, H<sup>6</sup><sub>а</sub>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 3.45 д (1H, H<sup>8</sup><sub>е</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.68 д (1H, H<sup>8</sup><sub>а</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.38 д (1H, H<sup>9</sup><sub>е</sub>, <sup>2</sup>J 11.3

Гц), 2.88 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.57-2.62 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.0 т (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц). Найдено, %: С 41.80; Н 5.47; N 21.63. С<sub>9</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 41.86; Н 5.46; N 21.70.

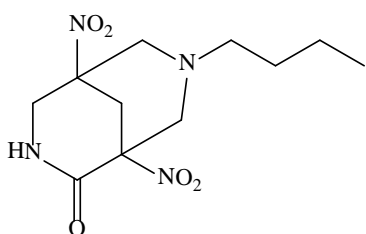
7-аллил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7в): Выход



78%, т. пл. 124-125 °С, *R<sub>f</sub>* 0.24. ИК спектр (табл. КВr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3395, ν(C=O) 1703, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1562, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1348, ν(C-N) 933, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2913, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1462, ν(C=C) 1646. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ,

м.д): 8.49 уш.с (1H, NH), 3.91 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.57 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.33 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.62 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.47 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.67 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.38 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.89 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 3.21 д (2H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 5.77 д.д.т (1H, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 17.2; 9.1; 7.3), 5.25 д (1H, <sup>3</sup>J 17.2 Гц) и 5.21 д (1H, <sup>3</sup>J 9.1 Гц, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 44.60; Н 5.27; N 20.71. С<sub>10</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 44.44; Н 5.22; N 20.73.

7-бутил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7г): Выход

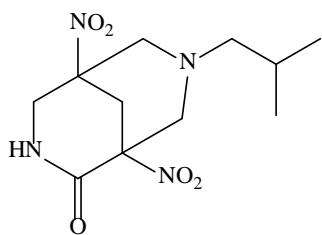


70%, т. пл. 151-152 °С, *R<sub>f</sub>* 0.46. ИК спектр (табл. КВr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3401, ν(C=O) 1701, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1558, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1348, ν(C-N) 933, 903, 885, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2961, 2935, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1457. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц,

ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 8.48 уш.с (1H, NH), 3.89 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.54 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.33 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.7 Гц), 2.59 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.7 Гц), 3.44 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.66 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.37 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.88 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.51-2.54 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37-1.44 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.21-1.30 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86 т (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц). Найдено, %: С 46.12; Н 6.31; N 19.54. С<sub>11</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 46.15; Н 6.34; N 19.57.

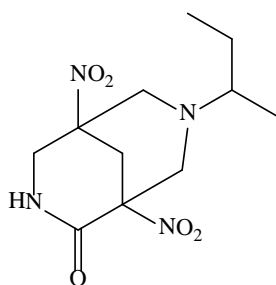
7-изобутил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7д):

Выход 68%, т. пл. 126-127 °С, *R<sub>f</sub>* 0.52. ИК спектр (табл. КВr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3361, ν(C=O) 1693, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1559, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1345, ν(C-N) 905, 880, ν(C-H)<sub>алиф</sub>



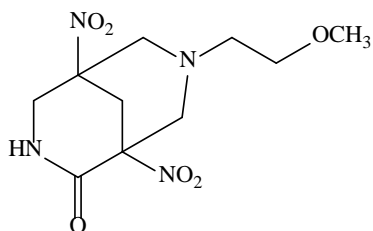
2962,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1465, 1391. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.52 уш.с (1H, NH), 3.92 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.54 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.32 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.62 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.42 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.67 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.89 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.22-2.32 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.72-1.82 м (1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.82 т (6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $^3J$  7.0 Гц). Найдено, %: С 46.16; Н 6.31; N 19.53.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 46.15; Н 6.34; N 19.57.

*7-втор-бутил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7е):*



Выход 69%, т. пл. 169-170 °С,  $R_f$  0.41. ИК спектр (табл. КВr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1703,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1558,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1349,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  854, 903,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$  2971, 2935,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1445. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.46 уш.с (1H, NH), 3.91 д и 3.88 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.56 д и 3.49 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.24 д и 3.21 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.76 д и 2.73 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.87 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 3.35 д и 3.32 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.01 д и 2.94 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.66-2.73 м (1H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35-1.53 м и 1.22-1.33 м (2H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.91 и 0.93 д (3H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 0.83 т и 0.80 т (3H,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц). Найдено, %: С 46.17; Н 6.38; N 19.58.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 46.15; Н 6.34; N 19.57.

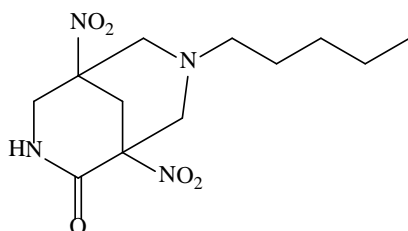
*7-(2-метоксиэтил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он*



(7ж): Выход 67%, т. пл. 160-161 °С,  $R_f$  0.36. ИК спектр (табл. КВr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N}-\text{H})$  3380,  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1697,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1559,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1351,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  872, 843, 831, 904,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$  2909, 2949,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1473, 1376,  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  1110, 1071. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.45 уш.с (1H, NH), 3.89 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.58 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.37 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.71 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.51 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц),

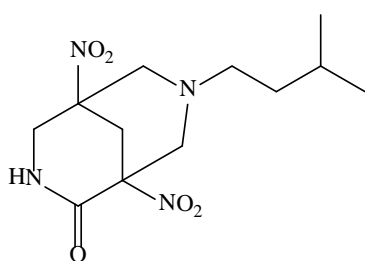
2.74 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.7 Гц), 3.41 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.86 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 3.44 т (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 5.4 Гц), 3.23 уш.с (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.77-2.81 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 41.67; Н 5.44; N 19.46. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 41.67; Н 5.59; N 19.44.

*1,5-динитро-7-пентил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7з):* Выход



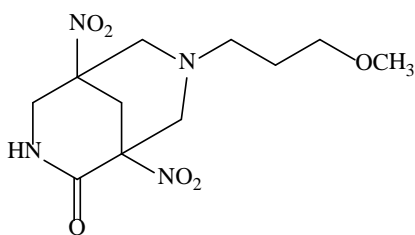
65%, т. пл. 90-91 °С, *R<sub>f</sub>* 0.47. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 8.48 уш.с (1H, NH), 3.90 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 12.4 Гц), 3.54 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.4 Гц), 3.35 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.59 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.44 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.67 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.38 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.88 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.52-2.54 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38-1.45 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19-1.30 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86 т (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц). Найдено, %: С 47.92; Н 6.68; N 18.68. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 47.99; Н 6.71; N 18.66.

*1,5-динитро-7-изопентил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7и):*



Выход 67%, т. пл. 117-119 °С, *R<sub>f</sub>* 0.58. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3395, ν(C=O) 1696, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1553, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1348, ν(C-N) 846, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2957, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1468. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 8.47 уш.с (1H, NH), 3.90 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.55 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.36 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 2.59 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 3.45 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.66 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.38 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.8 Гц), 2.88 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.8 Гц), 2.51-2.56 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49-1.59 м (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29-1.34 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 0.86 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6.4 Гц). Найдено, %: С 47.87; Н 6.55; N 18.67, 18.68. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 47.99; Н 6.71; N 18.66.

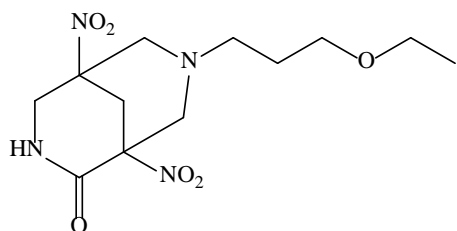
*7-(3-метоксипропил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7к):* Выход 70%, т. пл. 95-97 °С, *R<sub>f</sub>* 0.47. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H)



3399,  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1639,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1559,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1350,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  936, 908, 879,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$  2953,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1456,  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  1109, 1131. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.49 уш.с (1H, NH), 3.90

д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.56 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.33 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 2.62 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 3.43 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.70 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.88 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 3.30 т (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $^3J$  6.4 Гц), 3.21 уш.с (3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.55-2.59 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 1.61-1.68 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). Найдено, %: С 43.75; Н 6.06; N 18.53.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 43.71; Н 6.00; N 18.53.

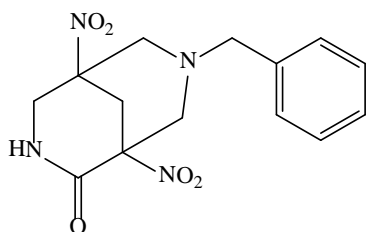
*1,5-динитро-7-(3-этоксипропил)-3,7-диазабicyclo[3.3.1]нонан-2-он*



(7л): Выход 67%, т. пл. 123-124 °С,  $R_f$  0.31. ИК спектр (табл. КВг,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N}-\text{H})$  3418,  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1697,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1559,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1346,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  836,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$  2972, 2991,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1453, 1381,  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  1140. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц,

ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.49 уш.с (1H, NH), 3.90 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.56 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.33 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.57 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.43 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.70 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.6 Гц), 2.88 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.6 Гц), 3.39-3.41 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.34-3.37 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.55-2.60 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.61-1.67 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.09 т (3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц). Найдено, %: С 45.83; Н 6.46; N 17.64.  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 45.57; Н 6.37; N 17.71.

*7-бензил-1,5-динитро-3,7-диазабicyclo[3.3.1]нонан-2-он (7м):* Выход



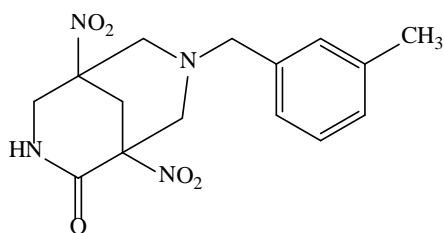
65%, т. пл. 152-153 °С,  $R_f$  0.24. ИК спектр (табл. КВг,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N}-\text{H})$  3407,  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1695,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1554,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1347,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  842, 886, 908,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$  2891,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{аром.}}$  3029, 3084,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1457. ЯМР  $^1\text{H}$

спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.40 уш.с (1H, NH), 3.92 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$



12.1 Гц), 3.57 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.34 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 2.65 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 3.45 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.68 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.39 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.6 Гц), 2.90 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.6 Гц), 3.80 д и 3.73 д (2H, NCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J 13.7), 7.33 д (2H, H<sup>2Ph</sup>, H<sup>6Ph</sup>, <sup>3</sup>J 7.0), 7.39 т (2H, H<sup>3Ph</sup>, H<sup>5Ph</sup>, <sup>3</sup>J 7.0), 7.36 т (1H, H<sup>4Ph</sup>, <sup>3</sup>J 7.0). Найдено, %: С 52.53; Н 5.07; N 17.42, 17.44. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 52.50; Н 5.03; N 17.49.

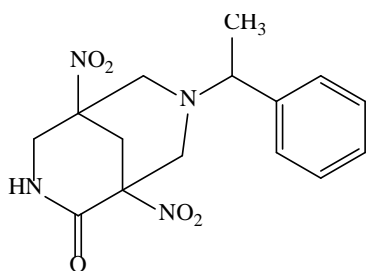
7-(3'-метилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-2-он



(7н): Выход 65%, т. пл. 165-167 °С, *R<sub>f</sub>* 0.45. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3425, ν(C=O) 1693, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1553, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1347, ν(C-N) 838, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2915, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1458, ν(C-C)<sub>аром</sub>.

1609. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 8.60 уш.с (1H, NH), 3.92 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.56 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.35 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.7 Гц), 2.65 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.7 Гц), 3.45 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.68 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.39 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.90 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 7.23 т (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J 7.5 Гц), 7.05-7.11 м (3H, H<sup>2</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6</sup>), 3.75 д и 3.69 д (2H, NCH<sub>2</sub>-(3'-метилфенил), <sup>2</sup>J 14.0 Гц), 2.30 уш.с (3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 53.81; Н 5.47; N 16.78. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 53.89; Н 5.43; N 16.76.

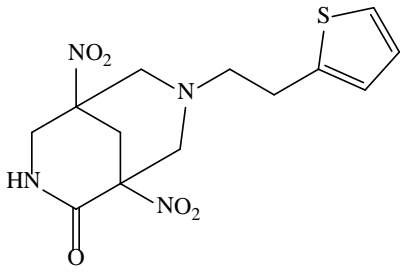
1,5-динитро-7-(1'-фенилэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7о):



Выход 66%, т. пл. 79-81 °С, *R<sub>f</sub>* 0.40. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(N-H) 3382, ν(C=O) 1700, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1554, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1347, ν(C-N) 934, 904, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2972, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1454, ν(C-C)<sub>аром</sub>. 1602, ν(C-H)<sub>аром</sub>. 3086.

ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д): 8.58 уш.с и 8.55 уш.с (1H, NH), 3.95 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.55 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 12.1 Гц), 3.35 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.58 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.44 д и 3.48 д (1H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 2.67 д и 2.64 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 10.5 Гц), 3.38 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 2.86 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.3 Гц), 7.27-7.36 м (5H, H<sup>Ph</sup>), 3.87-3.93 м (1H, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.35 д и 1.33 д (3H, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph, <sup>3</sup>J 7.0 Гц). Найдено, %: С 53.83; Н 5.44; N 16.72. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 53.89; Н 5.43; N 16.76.

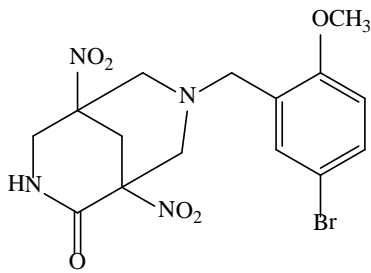
## 7-(2-(тиофен-2-ил)этил) -1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7п):



он (7п): Выход 67%, т. пл. 144-146 °С,  $R_f$  0.41. ИК спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N-H})$  3402,  $\nu(\text{C=O})$  1698,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1553,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1346,  $\nu(\text{C-N})$  841,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2924,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1461,  $\nu(\text{C-H})_{\text{тиоф.}}$  3091, (тиофен) 706. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ ,

м.д): 8.48 уш.с (1H, NH), 3.90 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.56 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.33 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 2.69 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 3.44 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.80 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.39 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.90 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 7.30 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J$  5.1 Гц), 6.92-6.94 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 6.89 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $^3J$  3.2 Гц,  $^2J$  3.2 Гц), 2.94-3.00 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ -(тиофен-2-ил)). Найдено, %: С 45.90; Н 4.83; N 16.39.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 45.88; Н 4.74; N 16.46.

## 7-(5'-бром-2'-метоксибензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]-



нонан-2-он (7р): Выход 70%, т. пл. 83-85 °С,  $R_f$  0.37.

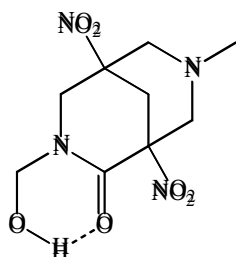
ИК спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{N-H})$  3407,  $\nu(\text{C=O})$  1697,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1553,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1347,  $\nu(\text{C-N})$  820,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2942,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1489,  $\nu(\text{C-O-C})$  1116,  $\nu(\text{C-H})_{\text{аром.}}$  3084,  $\nu(\text{C-C})_{\text{аром.}}$  1593,  $\nu(\text{C-Br})$  1077, 1026. ЯМР

$^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.57 уш.с (1H, NH), 3.91 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.56 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.4 Гц), 3.36 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.68 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.45 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.70 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.39 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.87 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 7.44 д.д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^3J$  8.6 Гц,  $^4J$  2.4 Гц), 7.40 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $^4J$  2.4 Гц), 7.00 д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $^3J$  8.6 Гц), 3.77 д (2H,  $\text{NCH}_2$ -(5'-бром-2'-метоксифенил),  $^2J$  12.1), 3.18 уш.с (3H,  $\text{OCH}_3$ ). Найдено, %: С 41.93; Н 3.95; N 13.08.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 41.97; Н 3.99; N 13.05.

**7.6. Общая методика синтеза 3-(гидроксиметил)-7-*R*-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов**

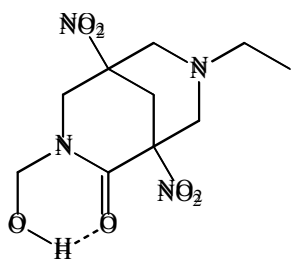
1 г (0.005 моль) 2-окси-3,5-динитропиридина растворяли в 5 мл смеси диметилформамида и этанола (1:1). При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли раствор 0.76 г (0.02 моль)  $\text{NaBH}_4$  в 5 мл воды в течение 5 минут, затем перемешивали еще 15 минут. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10 – 15 °С. После окончания восстановления, о чем судили по уменьшению интенсивности окраски, приливали охлажденный раствор 2.5 мл 32% формальдегида (0.03 моль) и 0.015 моль соответствующего гидрохлорида или свободного амина в 8 мл смеси этанол-вода (1:1). Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 25-30 °С. С помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты pH реакционного раствора доводили до 4.0. Продукты **8** экстрагировали толуолом, экстракт сушили безводным хлоридом кальция, затем растворитель отгоняли в вакууме. После упаривания растворителя выпадали кристаллы светло-желтого цвета, которые перекристаллизовывали из пропанола-2.

**3-(гидроксиметил)-7-метил-1,5-динитро-3,7-**



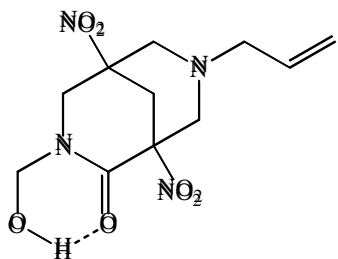
**диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (8a):** Выход 65%, т. пл. 197-198 °С,  $R_f$  0.33. ИК спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1648,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1559,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1351,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  929, 839,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$  2958, 2894,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1400, 1385,  $\nu(\text{O}-\text{H})$  3424. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400.40 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 6.31 уш.с (1H,  $\text{NCH}_2\text{OH}$ ), 4.77 д и 4.72 д (2H,  $\text{NCH}_2\text{OH}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 4.08 д (1H,  $\text{H}^{\text{a}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.80 д (1H,  $\text{H}^{\text{e}}$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.37 д (1H,  $\text{H}^{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.55 д (1H,  $\text{H}^{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.41 д (1H,  $\text{H}^{\text{e}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.65 д (1H,  $\text{H}^{\text{a}}$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.34 д (1H,  $\text{H}^{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.90 д (1H,  $\text{H}^{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.34 с (3H,  $\text{NCH}_3$ ). Найдено, %: С 39.47; Н 5.18; N 20.39.  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 39.42; Н 5.15; N 20.43.

**7-этил-3-(гидроксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (8б):** Выход 61%, т. пл. 150-151 °С,  $R_f$  0.47. ИК спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1666,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1548,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1349,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  929, 898, 863,  $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{алиф}}$



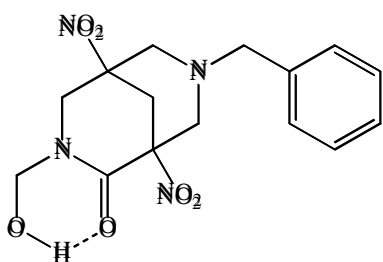
2989, 2958, 2921, 2850,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1460, 1451,  $\nu(\text{O-H})$  3395. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400.40 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.26 уш.с (1H,  $\text{NCH}_2\text{OH}$ ), 4.80 д и 4.67 д (2H,  $\text{NCH}_2\text{OH}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 4.07 д (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.77 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^6_e$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 2.62 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  10.7 Гц), 3.45 д (1H,  $\text{H}^8_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.74 д (1H,  $\text{H}^8_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.36 д (1H,  $\text{H}^9_e$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.93 д (1H,  $\text{H}^9_a$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.59 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.99 т (3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.0 Гц). Найдено, %: С 41.61; Н 5.63; N 19.45.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 41.67; Н 5.59; N 19.44.

7-аллил-3-(гидроксиметил)-1,5-динитро-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-он (8в):



Выход 63%, т. пл. 129-131 °С,  $R_f$  0.50. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400.40 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 4.84 д и 4.65 д (2H,  $\text{NCH}_2\text{OH}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 4.07 д (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.80 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^6_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.65 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.48 д (1H,  $\text{H}^8_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.74 д (1H,  $\text{H}^8_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.34 д (1H,  $\text{H}^9_e$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.95 д (1H,  $\text{H}^9_a$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 3.18 д (2H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ,  $^3J$  6.7 Гц), 5.75 д.д.т (1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ,  $^3J$  17.2; 10.5; 6.7), 5.24 д (1H,  $^3J$  17.2 Гц) и 5.19 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$ ,  $^3J$  10.5 Гц). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр (75.47 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\text{C}^1$  (87.0),  $\text{C}^2$  (162.9),  $\text{C}^4$  (50.9),  $\text{C}^5$  (81.3),  $\text{C}^6$  (60.4),  $\text{C}^8$  (55.0),  $\text{C}^9$  (34.5),  $\text{NCH}_2\text{OH}$  (68.8),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  (58.6),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  (133.8),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  (118.7). Найдено, %: С 44.06; Н 5.34; N 18.68.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 44.00; Н 5.37; N 18.66.

7-бензил-3-(гидроксиметил)-1,5-динитро-3,7-



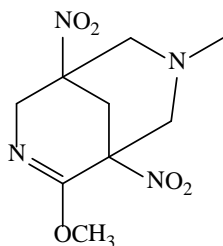
дизабцикло[3.3.1]нонан-2-он (8г): Выход 60%, т. пл. 154-155 °С,  $R_f$  0.44. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400.40 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 4.98 д и 4.63 д (2H,  $\text{NCH}_2\text{OH}$ ,  $^2J$  10.2 Гц), 4.07 д (1H,  $\text{H}^4_a$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.79 д (1H,  $\text{H}^4_e$ ,  $^2J$  12.1 Гц), 3.38 д (1H,  $\text{H}^6_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.67 д (1H,  $\text{H}^6_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.47 д (1H,  $\text{H}^8_e$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 2.77 д (1H,  $\text{H}^8_a$ ,  $^2J$  10.5 Гц), 3.33 д (1H,  $\text{H}^9_e$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 2.97 д (1H,  $\text{H}^9_a$ ,  $^2J$  11.3 Гц), 3.76 д и 3.71 д (2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,

$^2J$  13.7), 7.26-7.35 м (5H, H<sup>Ph</sup>). Найдено, %: С 51.41; Н 5.21; N 15.92. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 51.43; Н 5.18; N 15.99.

### 7.7. Общая методика синтеза 2-метокси-7-*R*-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов

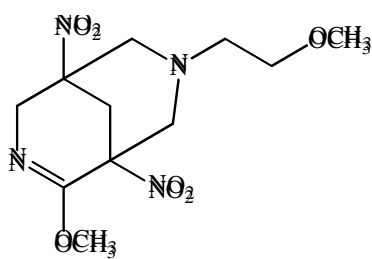
К раствору 1.0 г (0.005 моль) 2-метокси-3,5-динитропиридина в 10 мл смеси диметилформаида и этанола 1:1 (по объему). При перемешивании и охлаждении льдом порциями добавляли раствор 0.76 г (0.02 моль) NaBH<sub>4</sub> в 5 мл воды, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 10 – 15 °С. Перемешивание продолжали 5-10 мин, при этом красно-фиолетовая окраска раствора переходила в бледно-желтую. Затем к реакционной смеси приливали охлажденный до 5 °С раствор 2.5 мл 32%-ного формальдегида (0.03 моль) и 0.015 моль соответствующего гидрохлорида или свободного амина в 8 мл смеси этанол-вода 1:1 (по объему). Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 0-5 °С. С помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты рН реакционного раствора довели до 4.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Соединения **10** перекристаллизовали из пропанола-2.

#### 2-метокси-7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен



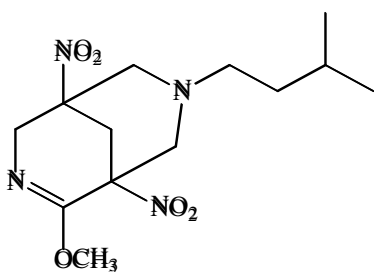
(**10a**): Выход 80%, т. пл. 128-129 °С,  $R_f$  0.65. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>):  $\nu(\text{OCH}_3)$  2816,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1697,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1553,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1349,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2998, 2958, 2897, 2851,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1438, 1457,  $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$  1263,  $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$  1005, 997. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д): 4.10 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>,  $^2J$  16.9 Гц), 3.95 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>,  $^2J$  16.9 Гц), 3.63 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 д (1H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>,  $^2J$  11.00 Гц), 2.53 д (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>,  $^2J$  11.0 Гц), 3.31-3.36 м (2H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, H<sup>9</sup><sub>e</sub>), 2.62 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>,  $^2J$  11.0 Гц), 2.77 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>,  $^2J$  11.0 Гц), 2.36 с (3H, NCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 41.88; 5.49; N 21.67. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 41.86; Н 5.46; N 21.70.

2-метокси-7-(2-метоксиэтил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен (**10b**): Выход 74%, т. пл. 67-68 °С,  $R_f$  0.83. ИК



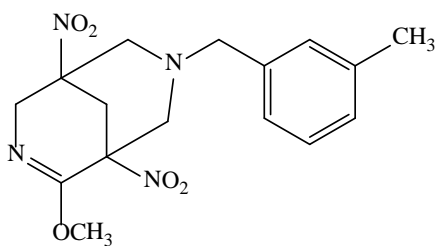
спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{OCH}_3)$  2829,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1698,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1557,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1347,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2993, 2954, 2924, 2896, 2869,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1432,  $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$  1270,  $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$  1010. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 4.08 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  17.2 Гц), 3.93 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  17.2 Гц), 3.61 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.34-3.45 м (5H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.71-2.80 м (4H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 2.84 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 3.24 уш.с (3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ). Найдено, %: С 43.74; 6.03; N 18.51.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 43.71; Н 6.00; N 18.53.

*7-изопентил-2-метокси-1,5-динитро-3,7-диазбicyclo[3.3.1]нон-2-ен*



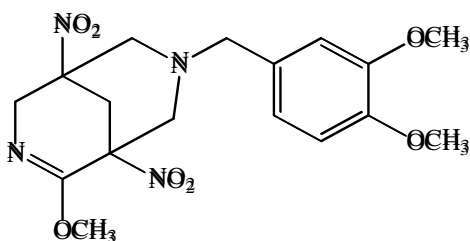
(**10в**): Выход 70%, т. пл. 77-79 °С,  $R_f$  0.82. ИК спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{OCH}_3)$  2816,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1701,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1557,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1369,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2960, 2937, 2871,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1438, 1455,  $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$  1259,  $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$  1002. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 4.11 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  16.9 Гц), 3.90 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  16.9 Гц), 3.59 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.00 Гц), 2.58 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 3.37 д (2H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 2.67 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 3.33 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 2.82 д (1H,  $\text{H}^9_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 2.53-2.56 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.45-1.57 м (1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.26-1.33 м (2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) 0.85 т (6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $^3J$  5.9 Гц). Найдено, %: С 49.70; Н 7.03; N 17.79.  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 49.67; 7.05; N 17.82.

*2-метокси-7-(3-метилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазбicyclo[3.3.1]нон-2-ен*



(**10г**): Выход 65%, т. пл. 134-135 °С,  $R_f$  0.87. ИК спектр (табл. KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{OCH}_3)$  2800,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1701,  $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$  1571,  $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$  1347,  $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$  2968, 2924,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1438, 1463,  $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$  1259,  $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$  999. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 4.15 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{e}}$ ,  $^2J$  16.9 Гц), 3.97 д (1H,  $\text{H}^4_{\text{a}}$ ,  $^2J$  16.9 Гц), 3.63 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  11.0 Гц), 2.63 (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  11.0

Гц), 3.40 д (2H, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 2.70 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 3.36 д (1H, H<sup>9</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 2.85 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 7.23 уш.с (1H, H<sup>5'</sup>), 7.04-7.10 м (3H, H<sup>2'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>6'</sup>), 3.79 д и 3.67 д (2H, NCH<sub>2</sub>-(3'-метилфенил), <sup>2</sup>J 13.6 Гц), 2.29 уш.с (3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 55.21; 5.81; N 16.07. С<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 55.17; Н 5.79; N 16.08.



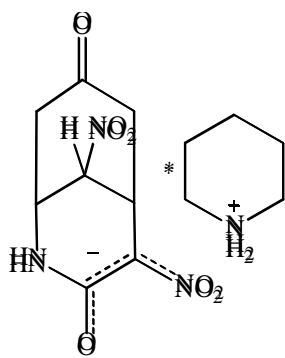
7-(3,4-диметоксибензил)-2-метокси-1,5-динитро-3,7-диазацикло[3.3.1]нон-2-ен (10д): Выход 67%, т. пл. 72-73 °С, R<sub>f</sub> 0.79. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(OCH<sub>3</sub>) 2838, ν(C=N) 1698, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1560, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1347, ν(C-H)<sub>алиф</sub> 2957, 2932, δ(CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>) 1438, 1463, ν<sub>as</sub>(C-O-C)

1259, ν<sub>s</sub>(C-O-C) 1007. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - d<sub>6</sub>, δ, м.д): 4.14 д (1H, H<sup>4</sup><sub>e</sub>, <sup>2</sup>J 16.9 Гц), 3.94 д (1H, H<sup>4</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 16.9 Гц), 3.62 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21-3.36 м (3H, H<sup>6</sup><sub>e</sub>, H<sup>8</sup><sub>e</sub>, H<sup>9</sup><sub>e</sub>), 2.63 (1H, H<sup>6</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 2.68 д (1H, H<sup>8</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 2.84 д (1H, H<sup>9</sup><sub>a</sub>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 6.76-6.93 м (3H, H<sup>2'</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6'</sup>), 3.67 д (2H, NCH<sub>2</sub>-(3',4'-диметоксифенил), <sup>2</sup>J 13.6 Гц), 3.74 с (6H, 2 OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 51.79; 5.67; N 14.18. С<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 51.77; Н 5.62; N 14.21.

### 7.8. Методика синтеза пиперидиниевой соли 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружали 0.5 г (2.7 ммоль) 2-гидрокси-3,5-динитропиридина, прибавляли 10 мл безводного ацетона и 8.1 ммоль пиперидина или 3,5-диметилпиперидина. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30-35 °С в течение 1 суток, при этом выделялся бежевый осадок, который отфильтровывали, промывали безводным ацетоном, сушили в вакуум-эксикаторе над безводным MgSO<sub>4</sub> и анализировали.

Пиперидиниевая соль 9-ацинитро-4-нитро-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона (11). Выход 85%, т. пл. 140-142 °С. ИК спектр (табл. KBr, см<sup>-1</sup>): ν(NH) 3291, ν(C=O) 1725, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1630, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1350, ν(C-N) 913, 889, ν(C-



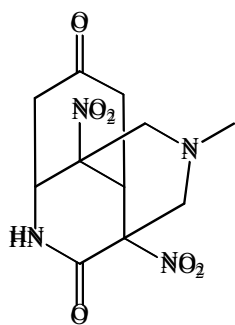
$\text{H}_{\text{алиф}}$  2963,  $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$  1444. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 6.91 уш.с (1H, NH), 4.32 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 4.34 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 2.76 д. д (1H,  $\text{H}^6_{\text{a}}$ ,  $^2J$  15.4 Гц,  $^3J$  4.0), 2.62 д (1H,  $\text{H}^6_{\text{e}}$ ,  $^2J$  15.4 Гц), 2.90 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{a}}$ ,  $^2J$  15.8 Гц), 2.32 д (1H,  $\text{H}^8_{\text{e}}$ ,  $^2J$  15.8 Гц), 5.58 с (1H,  $\text{H}^9$ ), 2.90-2.95 м (4H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$ ), 1.51-1.62 м (6H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\text{C}^1$  (49.9),  $\text{C}^3$  (160.8),  $\text{C}^4$  (106.9),  $\text{C}^5$  (36.0),  $\text{C}^6$  (43.2),  $\text{C}^7$  (207.4),  $\text{C}^8$  (48.4),  $\text{C}^9$  (80.8). Найдено, %: С 47.57; Н 6.17; N 17.02.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 47.56; Н 6.14; N 17.06.

### 7.9. Общая методика синтеза 6-*R*-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, загружали 0.5 г (2.7 ммоль) 2-гидрокси-3,5-динитропиридина, прибавляли 10 мл безводного ацетона и 8.1 ммоль пиперидина или 3,5-диметилпиперидина. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30-35°C в течение 1 суток. Образовавшийся аддукт порциями вносили в предварительно охлажденную аминотилирующую смесь (1.3 мл 32%-ного формальдегида (16 ммоль) и 8.1 ммоль соответствующего гидрохлорида или свободного амина в 8 мл смеси этанол-вода 1:1 (по объему)). Далее реакционный раствор подкисляли ледяной уксусной кислотой, выдерживали 30 мин. при комнатной температуре. Целевые соединения высаждали путем добавления воды (**12 г-к**) или выделяли экстракцией толуолом (**12 а-в**), перекристаллизовывали из пропанола-2. Реакцию контролировали при помощи ТСХ, элюент: толуол-ацетон-гептан, 4:1:1 по объему.

6-метил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион (**12а**). Выход 65%, т. пл. 222-223 °С (обугл.),  $R_f$  0.13. ИК спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH})$  3438,  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1693, 1734,  $\nu_{\text{ас}}(\text{NO}_2)$  1559,  $\nu_{\text{с}}(\text{NO}_2)$  1346,  $\nu(\text{C}-\text{N})$  890, 905, 947,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  2959, 2924, 2891, 2852,  $\delta(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  1465. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр

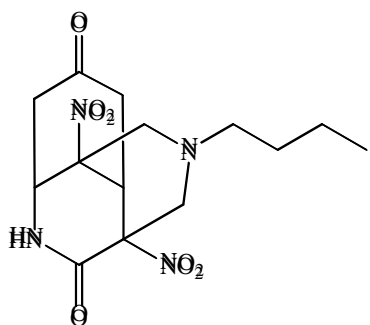




(600 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.89 уш.с (1H, NH), 4.46 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.29 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 2.87 д (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J 10.2 Гц), 3.65 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>J 10.8 Гц), 2.74 д (1H, H<sup>7a</sup>, <sup>2</sup>J 10.8 Гц), 3.69 д (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J 6.0 Гц), 2.89 д.д (1H, H<sup>10e</sup>, <sup>2</sup>J 16.2, <sup>3</sup>J 6.0 Гц), 2.45 д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>2</sup>J 16.2 Гц), 2.63 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>J 16.2 Гц), 2.43 д (1H, H<sup>12a</sup>, <sup>2</sup>J 16.2 Гц), 2.31 с (3H, NCH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C

спектр (75.47 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 53.3 (C<sup>1</sup>), 161.2 (C<sup>3</sup>), 90.0 (C<sup>4</sup>), 59.2 (C<sup>5</sup>), 62.4 (C<sup>7</sup>), 85.6 (C<sup>8</sup>), 42.0 (C<sup>9</sup>), 37.9 (C<sup>10</sup>), 202.7 (C<sup>11</sup>), 45.2 (C<sup>12</sup>), 43.8 (NCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 44.26, 44.27; Н 4.76, 4.78; N 18.80, 18.81. С<sub>11</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 44.30; Н 4.73; N 18.79.

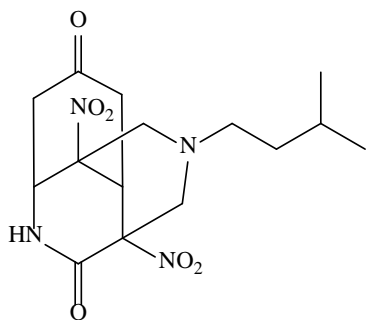
*6-бутил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион*



(126). Выход 67%, т. пл. 173-175 °С,  $R_f$  0.27. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>:  $\nu$ (NH) 3435,  $\nu$ (C=O) 1690, 1726,  $\nu_{as}$ (NO<sub>2</sub>) 1558,  $\nu_s$ (NO<sub>2</sub>) 1342,  $\nu$ (C-N) 909,  $\nu$ (CH<sub>алиф.</sub>) 2960, 2935, 2872,  $\delta$ (CH<sub>алиф.</sub>) 1466. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.83 уш.с (1H, NH), 4.45 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.34 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>J 10.3 Гц), 3.65 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 2.82 д (1H, H<sup>7a</sup>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 3.69 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 2.85–2.97 м (2H, H<sup>5a</sup>, H<sup>10e</sup>), 2.41–2.44 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>), 2.62 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>J 16.1 Гц), 2.52–2.54 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34–1.43 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19–1.31 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 т (3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц).

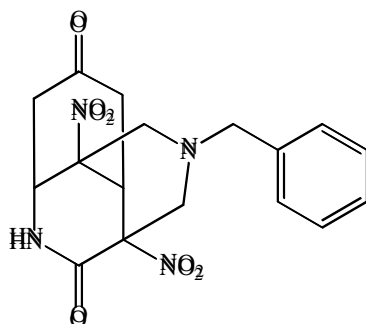
ЯМР <sup>13</sup>C спектр (75.47 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 53.4 (C<sup>1</sup>), 161.2 (C<sup>3</sup>), 90.3 (C<sup>4</sup>), 57.0 (C<sup>5</sup>), 61.0 (C<sup>7</sup>), 85.6 (C<sup>8</sup>), 42.4 (C<sup>9</sup>), 38.0 (C<sup>10</sup>), 202.7 (C<sup>11</sup>), 45.3 (C<sup>12</sup>), 55.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 49.42, 49.44; Н 5.88, 5.89; N 16.43, 16.45. С<sub>14</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 49.41; Н 5.92; N 16.46.

*6-изопентил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион (12в)*. Выход 68%, т. пл. 180-182 °С,  $R_f$  0.54. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>:  $\nu$ (NH) 3418,  $\nu$ (C=O) 1701, 1736,  $\nu_{as}$ (NO<sub>2</sub>) 1554,  $\nu_s$ (NO<sub>2</sub>) 1347,  $\nu$ (C-N) 916, 894,  $\nu$ (CH<sub>алиф.</sub>) 2957, 2874,  $\delta$ (CH<sub>алиф.</sub>) 1422. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО -



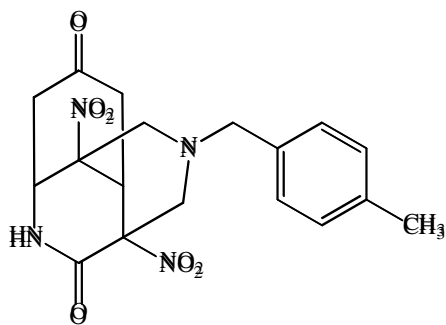
$d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.85 уш.с (1H, NH), 4.44 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.35 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 3.67 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>*J* 11.0 Гц), 3.70 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 2.80–2.93 м (3H, H<sup>5a</sup>, H<sup>7a</sup>, H<sup>10e</sup>), 2.41–2.44 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>), 2.63 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>*J* 16.1 Гц), 2.53–2.55 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49–1.57 м (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26–1.31 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 0.84 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), <sup>3</sup>*J* 6.2 Гц). Найдено, %: С 50.86, 50.88; Н 6.27, 6.30; N 15.79, 15.78. С<sub>15</sub>Н<sub>22</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 50.84; Н 6.26; N 15.81.

*6-бензил-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион*



(12г). Выход 68%, т. пл. 114–116 °С, *R<sub>f</sub>* 0.31. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>:  $\nu$ (NH) 3433,  $\nu$ (C=O) 1687, 1728,  $\nu_{as}$ (NO<sub>2</sub>) 1553,  $\nu_s$ (NO<sub>2</sub>) 1340,  $\nu$ (C-N) 911,  $\nu$ (CH<sub>алиф.</sub>) 2959, 2927,  $\delta$ (CH<sub>алиф.</sub>) 1456. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 9.04 уш.с (1H, NH), 4.43 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.29 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 3.62 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 2.83 д (1H, H<sup>7a</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 2.86–2.98 м (2H, H<sup>5a</sup>, H<sup>10e</sup>), 3.68 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 2.64 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>*J* 16.2 Гц), 2.41–2.46 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>), 3.78 д и 3.72 д (2H, NCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>*J* 13.7), 7.25–7.33 м (5H, H<sup>Ph</sup>). Найдено, %: С 54.58, 54.56; Н 4.87, 4.90; N 14.94, 14.95. С<sub>17</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 54.54; Н 4.85; N 14.97.

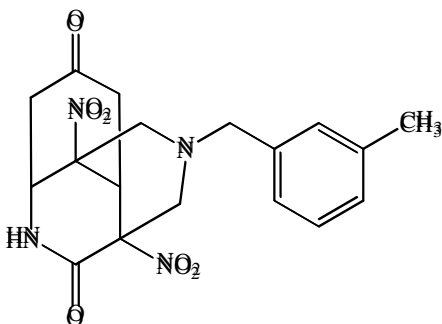
*6-(4'-метилбензил)-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион (12д).*



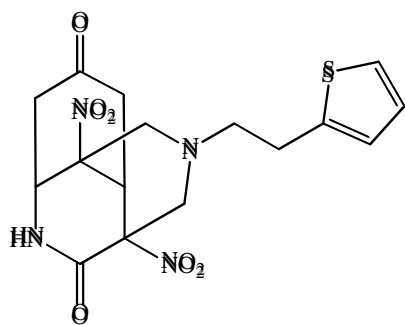
3,11-дион (12д). Выход 67%, т. пл. 112–113 °С, *R<sub>f</sub>* 0.30. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>:  $\nu$ (NH) 3430,  $\nu$ (C=O) 1687, 1726,  $\nu_{as}$ (NO<sub>2</sub>) 1553,  $\nu_s$ (NO<sub>2</sub>) 1343,  $\nu$ (C-N) 849,  $\nu$ (CH<sub>алиф.</sub>) 2924,  $\delta$ (CH<sub>алиф.</sub>) 1468. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д): 8.95 уш.с (1H, NH), 4.42 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.32 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 3.64 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 2.85–2.94 м (3H, H<sup>5a</sup>, H<sup>7a</sup>, H<sup>10e</sup>), 3.75 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 2.63 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>*J* 16.1 Гц), 2.42–2.45 м (2H, H<sup>10a</sup>,

H<sup>12a</sup>), 7.14 уш.с (4H, H<sup>2'</sup>, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6'</sup>), 3.68 д (2H, NCH<sub>2</sub>-(4'-метилфенил), <sup>2</sup>J 13.9), 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 55.63, 55.65; Н 5.20, 5.16; N 14.47, 14.50. С<sub>18</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 55.67; Н 5.19; N 14.43.

6-(3'-метилбензил)-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]-додекан-3,11-дион (**12e**). Выход 70%, т. пл. 124-125 °С, R<sub>f</sub> 0.15. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>: ν(NH) 3305, ν(C=O) 1704, 1731, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1553, 1340 [ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>)], ν(C-N) 911, 947, ν(CH<sub>алиф.</sub>) 2921, 2850, δ(CH<sub>алиф.</sub>) 1465. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - d<sub>6</sub>, δ, м.д): 9.04 уш.с (1H, NH), 4.43 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.29 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>J 10.6 Гц), 3.59 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>J 10.6 Гц), 2.81–2.99 м (3H, H<sup>5a</sup>, H<sup>7a</sup>, H<sup>10e</sup>), 3.66 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 2.63 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>J 16.1 Гц), 2.41-2.44 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>), 7.18 т (1H, H<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J 7.5 Гц), 7.03-7.11 м (3H, H<sup>2'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>6'</sup>), 3.78 д и 3.69 д (2H, NCH<sub>2</sub>-(3'-метилфенил), <sup>2</sup>J 13.8 Гц), 2.28 уш.с (3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 55.61, 55.63; Н 5.23, 5.24; N 14.39, 14.42. С<sub>18</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 55.67; Н 5.19; N 14.43.

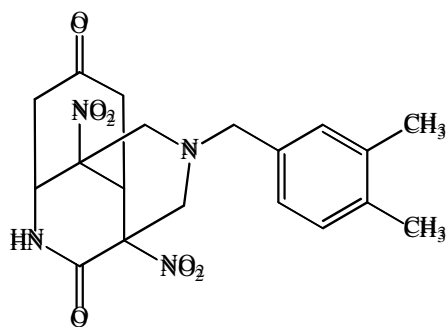


6-(2-(тиофен-2-ил)этил)-4,8-динитро-2,6-



дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион (**12ж**). Выход 73%, т. пл. 141-143 °С, R<sub>f</sub> 0.21. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>: ν(NH) 3435, ν(C=O) 1700, 1728, ν<sub>as</sub>(NO<sub>2</sub>) 1553, ν<sub>s</sub>(NO<sub>2</sub>) 1344, ν(C-N) 854, 852, ν(CH<sub>алиф.</sub>) 2927, δ(CH<sub>алиф.</sub>) 1457, ν(C-H)<sub>тиоф.</sub> 3112, ν(тиофен) 698. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - d<sub>6</sub>, δ, м.д): 8.88 уш.с (1H, NH), 4.45 ш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.46 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>J 10.6 Гц), 2.94 д (2H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J 10.6 Гц), 3.76 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 2.87 д (1H, H<sup>7a</sup>, <sup>2</sup>J 11.0 Гц), 3.73 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 3.03 д (1H, H<sup>10e</sup>, <sup>2</sup>J 16.2 Гц), 2.65 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>J 16.5 Гц), 2.41-2.45 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>), 7.30 д (1H, H<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J 5.1 Гц), 6.87-6.95 м (2H, H<sup>4'</sup>, H<sup>3'</sup>), 2.73-2.81 м (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(2-тиофен-2-ил)). Найдено, %: С 48.73, 48.74; Н 4.57, 4.58; N 14.17, 14.19. С<sub>16</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 48.72; Н 4.60; N 14.21.

## 6-(3',4'-диметилбензил)-4,8-динитро-2,6-

диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дион

(**12z**). Выход 72%, т. пл. 153-155 °С,  $R_f$  0.42. ИК

спектр (табл. KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu(\text{NH})$  3430,  $\nu(\text{C}=\text{O})$

1687, 1731,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1553,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1343,  $\nu(\text{C}-\text{N})$

908,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  2924,  $\delta(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  1456. ЯМР  $^1\text{H}$

спектр (300.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 9.03

уш. с (1H, NH), 4.42 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.30 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>J 10.6 Гц), 2.86 д (1H, H<sup>5a</sup>,

<sup>2</sup>J 10.6 Гц), 3.58 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>J 10.6 Гц), 2.84–2.97 м (3H, H<sup>5a</sup>, H<sup>7a</sup>, H<sup>10e</sup>), 3.62 д

(1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J 5.1 Гц), 2.65 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>J 16.1 Гц), 2.40–2.43 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>),

7.01 с (1H, H<sup>2</sup>), 7.08 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J 7.7 Гц), 6.95 д (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J 7.7 Гц), 3.69 д

(2H, NCH<sub>2</sub>-(3',4'-диметилфенил), <sup>2</sup>J 13.9), 2.19 ш.с (6H, 2CH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$

спектр (75.47 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 48.8 (C<sup>1</sup>), 156.5 (C<sup>3</sup>), 85.6 (C<sup>4</sup>), 51.7

(C<sup>5</sup>), 54.4 (C<sup>7</sup>), 80.9 (C<sup>8</sup>), 37.6 (C<sup>9</sup>), 33.3 (C<sup>10</sup>), 198.0 (C<sup>11</sup>), 40.6 (C<sup>12</sup>), 131.4 (C<sup>3'</sup>),

130.5 (C<sup>1'</sup>), 128.6 (C<sup>4'</sup>), 125.0 (C<sup>2'</sup>), 124.8 (C<sup>5'</sup>), 121.2 (C<sup>6'</sup>), 55.9 (NCH<sub>2</sub>-(3',4'-

диметилфенил)), 14.6 (3',4'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>бензил), 14.3 (3',4'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>бензил).

Найдено, %: С 56.70, 56.67; Н 5.56, 5.53; N 13.93, 13.95. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>.

Вычислено, %: С 56.71; Н 5.51; N 13.92. GCMS,  $m/z$ : 402 [M<sup>+</sup>].

Рентгенодифракционное исследование 6-(3',4'-диметилбензил)-4,8-

динитро-2,6-диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-диона **12z** проведено на

автоматическом дифрактометре Bruker APEX II (графитовый монохроматор,

$\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование). Бесцветные кристаллы (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>,

$M = 402.41$ ) при  $T = 120 \text{ K}$  моноклинные, пр. гр. Pс,  $a = 10.0754(10)$ ,

$b = 11.1703(12)$ ,  $c = 8.2501(8)$ ,  $\beta = 100.509(2)^\circ$ ,  $V = 912.93(16) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$

( $Z' = 1$ ),  $d_{\text{выч.}} = 1.464 \text{ г/см}^3$ . В серии из трёх сканирований было собрано 7738

отражений. Эмпирический учет поглощения и коррекция систематических

ошибок выполнены по программе SADABS. Структура расшифрована

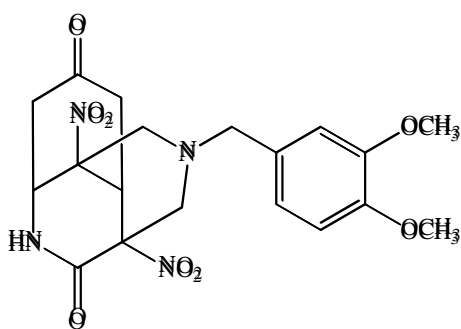
прямым методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2_{\text{hkl}}$  с

анизотропными тепловыми параметрами для всех неводородных атомов.

Положение атома водорода аминогруппы H(2N) найдено из разностного

Фурье-синтеза, положение атомов водорода при атомах углерода рассчитано. Атом Н(2N) уточнён в изотропном приближении, остальные атомы водорода уточнены в модели наездника. Окончательные параметры расходимости составили:  $R_1 = 0.0454$ ,  $wR_2 = 0.0798$ ,  $GOF = 0.993$  для 3992 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $3.64 < 2\Theta < 60.00^\circ$ . Расшифровка и уточнение проводилось с использованием пакета программ SHELX версии 2009-9.13 [261]. Структура депонирована в Кембриджскую базу структурных данных (КБСД).

6-(3',4'-диметоксибензил)-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]-



додекан-3,11-дион (**12и**). Выход 70%, т. пл.

127-129 °С,  $R_f$  0.10. ИК спектр (табл. KBr), см<sup>-1</sup>:

$\nu(\text{NH})$  3364,  $\nu(\text{C=O})$  1701, 1731,  $\nu_{as}(\text{NO}_2)$

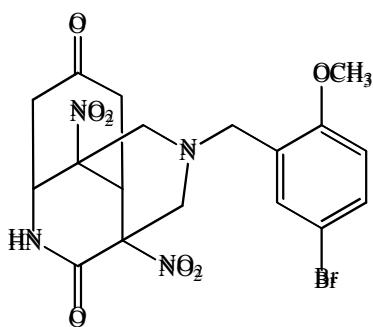
1557,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1344,  $\nu(\text{C-N})$  908, 854,  $\nu(\text{CH}_{\text{алиф.}})$

2938, 2930,  $\nu(\text{CH}_{\text{аром.}})$  3001,  $\delta(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  1466,  $\nu(\text{C-O-C})$

1026. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО

- *d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д): 8.96 уш.с (1H, NH, <sup>3</sup>*J* 4.4 Гц), 4.46 ш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.28 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>*J* 11.7 Гц), 3.56 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>*J* 11.4 Гц), 2.84–2.97 м (3H, H<sup>5a</sup>, H<sup>7a</sup>, H<sup>10e</sup>), 3.64 д (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>*J* 5.3 Гц), 2.64 д (1H, H<sup>12e</sup>, <sup>2</sup>*J* 15.8 Гц), 2.41-2.45 м (2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>12a</sup>), 6.73-6.88 м (3H, H<sup>2</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 3.69 д (2H, NCH<sub>2</sub>-(3',4'-диметоксифенил), <sup>2</sup>*J* 13.6 Гц), 3.73 с (6H, 2 OCH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 52.54, 52.56; Н 5.13, 5.14; N 12.87, 12.88. С<sub>19</sub>Н<sub>22</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 52.53; Н 5.10; N 12.90.

6-(5'-бром-2'-метоксибензил)-4,8-динитро-2,6-



дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]-додекан-3,11-дион (**12к**).

Выход 75%, т. пл. 107-109 °С,  $R_f$  0.23. ИК спектр

(табл. KBr), см<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{NH})$  3380,  $\nu(\text{C=O})$  1689, 1728,

$\nu_{as}(\text{NO}_2)$  1553,  $\nu_s(\text{NO}_2)$  1337, 1348,  $\nu(\text{C-N})$  913, 864,

$\nu(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  2920,  $\delta(\text{CH}_{\text{алиф.}})$  1463,  $\nu(\text{C-O-C})$  1026,  $\nu(\text{C-Br})$

1030. ЯМР <sup>1</sup>H спектр (300.13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ,

м.д): 9.05 уш.с (1H, NH), 4.46 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.28 д (1H, H<sup>5e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 3.69 д (1H, H<sup>7e</sup>, <sup>2</sup>*J* 10.6 Гц), 2.86–2.96 м (3H, H<sup>5a</sup>, H<sup>7a</sup>, H<sup>10e</sup>), 3.72 уш.с (1H, H<sup>9</sup>), 2.64 д

(1H,  $H^{12e}$ ,  $^2J$  15.8 Гц), 2.42-2.45 м (2H,  $H^{10a}$ ,  $H^{12a}$ ), 7.42 д.д (1H,  $H^{4'}$ ,  $^3J$  8.8 Гц,  $^4J$  2.4 Гц), 7.36 д (1H,  $H^{6'}$ ,  $^4J$  2.4 Гц), 6.98 д (1H,  $H^{3'}$ ,  $^3J$  8.8 Гц), 3.75 д (2H,  $NCH_2$ - (5'-бром-2'-метоксифенил),  $^2J$  13.2), 3.77 ш.с (3H,  $OCH_3$ ). Найдено, %: С 44.75, 44.73; Н 3.98, 3.99; N 11.55, 11.54.  $C_{18}H_{19}BrN_4O_7$ . Вычислено, %: С 44.74; Н 3.96; N 11.59.

**7.10. Исследование влияния 7-метил-1,5-динитро-3,7-  
диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на рост пшеницы озимой**

Исследование проводили в лаборатории биохимии Тульского государственного педагогического университета им. Л. Н. Толстого. Объектами исследования являлись побеги и корни пшеницы озимой (сорт «Омская 4»), семена которой были предоставлены сотрудниками ГПУ Тульский НИИСХ Россельхозакадемии. Сорт «Омская 4» включен в Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию с 2001. Семена предварительно стерилизовали в 2,5%-ном растворе  $KMnO_4$ , после чего проращивали на фильтровальной бумаге в присутствии 1/10 среды Кнопа с микроэлементами по Хогланду, содержащей 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он в концентрациях  $10^{-4}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-12}$ ,  $10^{-14}$  М. В контрольных экспериментах использовали дистиллированную воду. Растения выращивали при 12-часовом световом периоде, температуре воздуха  $23 \pm 1/15 \pm 1^\circ C$  (день/ночь), относительной влажности воздуха – 55/75% (день/ночь) и интенсивности света 35 Вт/м<sup>2</sup>.

Посевные качества семян (энергия прорастания, всхожесть) пшеницы определяли по ГОСТ 12042-80 и ГОСТ 12038-84. Для цитогенетического анализа 3-хдневные корешки фиксировали в смеси уксусной кислоты и этилового спирта (1:3). Давленные временные препараты окрашивали ацетолакмоидом. Митотический индекс (МИ) определяли, подсчитывая количество делящихся клеток к общему количеству наблюдаемых в объектив микроскопа при увеличении  $\times 400$ . В каждом варианте опыта анализировали не менее 100 клеток.

Для определения активности изоформ амилазы навеску свежей растительной ткани (1 г) гомогенизировали в присутствии 5 мл 1%-ного раствора NaCl в течение 1 минуты. Суспензию центрифугировали для получения прозрачного опалесцирующего раствора белков. В 4 пробирки наливают по 0,2 мл ацетатного буфера pH 5.6 и 0.2 мл 2%-иого раствора крахмала, затем в пробирки № 1-3 наливают по 0.1 мл раствора выделенного белка и засекают время. Через 1, 5 и 10 минут в пробирки № 1, 2 и 3, соответственно, добавляют по 0.1 мл 2н HCl для остановки реакции. Затем приливают по 3 капли раствора йода, перемешивают и количественно переносят в колбы на 50 мл, доливая водой до метки. Измеряют оптическую плотность раствора при 595 нм. Активность амилазы определяли по количеству гидролизованного крахмала. Активность крахмала рассчитывают по формуле:  $A = [(ОП_k - ОП_0) * C] / ОП_k$ , где: A - активность в мг крахмала, ОП<sub>к</sub> - оптическая плотность контрольного раствора, ОП<sub>0</sub> - оптическая плотность опытного раствора, C - количество внесённого крахмала в мг (1 мл 2%-ного раствора = 20 мг). Учитывая величину взятой навески образца и общего объема раствора фермента, рассчитывают активность обоих изоферментов амилазы в мг крахмала на 1 г сырой массы в единицу времени. Определив содержание белка в ферментных растворах, пересчитывают активность в мг крахмала на 1 мг белка в единицу времени [262].

Каждый опыт проводили в трех биологических по три аналитические повторности. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных компьютерных программ MS Excel 2003 и SigmaStat 3.1. На рисунках представлены средние арифметические значения определяемых величин и их стандартные ошибки ( $P > 0,95$ ). К полученным данным применен стандартный однофакторный дисперсионный анализ с использованием для оценки достоверности при множественном сравнении фактического значения q-критерия Ньюмена-Кейлса.

### **7.11. Определение цитотоксичности соединений с помощью реагента CellTiter-Glo (Promega)**

Определение цитотоксичности полученных соединений было произведено на базе Центра Высоких Технологий «ХимРар». Тестирование веществ осуществлялось на клеточной линии Du145 – клетки карциномы простаты человека. Была приготовлена клеточная суспензия на культуральной среде, клетки были посчитаны с помощью автоматического клеточного счетчика, и концентрация клеток доведена до  $2 \times 10^5$  клеток/мл (4000 клеток на лунку). Клетки были посажены в 384-луночные плашки с помощью Biomek 384 NX по 20 мкл клеточной суспензии в каждую лунку. В контрольные лунки было добавлено по 20 мкл среды. Плашки были отцентрифугированы при 180g, 1 минуту и оставлены инкубироваться при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, на 24 часа.

Тестируемые соединения растворяли в ДМСО в концентрации 6 мМ. В качестве контрольных ингибиторов использовали туберцидин и таксол, исходные концентрации которых составляли 20 мМ и 200 мкМ, соответственно. Были приготовлены 200-кратные серийные разведения тестируемых соединений в ДМСО с шагом 3.16 с помощью Biomek 2000. Тестируемые соединения разбавляли в среде в 100 раз. В каждую ячейку промежуточных 384-луночных плашек вносили по 99 мкл среды с помощью Biomek 384 NX. К 99 мкл среды добавляли по 1 мкл серийных разведений тестируемых соединений в ДМСО с помощью Biomek 384 NX. С помощью Biomek 384 NX к 20 мкл клеток добавляли 2-х кратные серийные разведения тестируемых соединений в среде по 20 мкл в каждую лунку в двух повторах, т.е. каждая концентрация тестируемого соединения добавлялась в две лунки. В контрольные лунки добавляли по 20 мкл среды, содержащей 1% ДМСО вместо тестируемых соединений. Плашку центрифугировали при 180g, 1 минуту и оставляли инкубироваться при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> на 72 часа. CellTiter-Glo буфер и CellTiter-Glo реагент размораживали, нагревали до комнатной температуры и аккуратно смешивали в соотношении 1:1. Спустя 72 часа



инкубации с веществами в каждую лунку эссеи плашки добавляли по 10 мкл полученного CellTiter-Glo раствора с помощью Biomek 384 FX. Плашку центрифугировали при 180g 1 минуту и оставляли инкубироваться при комнатной температуре на 10 минут. Спустя 10 минут инкубации с CellTiter-Glo, интенсивность люминесценции измеряли на люминесцентном ридере Wallac 1420 VictorLight.

В качестве количественного параметра для оценки цитотоксичности использовали величину ЦК50, которая соответствует концентрации вещества, при которой погибает 50% клеток.

Расчет параметра ЦК50: для расчета эффективности ингибирования (% Инг) использовали формулу:  $\% \text{ Инг} = [(Л\text{поз} - Л\text{экс}) / (Л\text{поз} - Л\text{отр})] * 100\%$ , где Лпоз – положительный контроль, люминесценция в ячейках с клетками без вещества; Лотр – отрицательный контроль, люминесценция в ячейках со средой без клеток; Лэкс – люминесценция в ячейках с веществом в определенной концентрации. Значения ЦК50 затем рассчитывали при помощи программы GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.) по критерию минимизации квадратов отклонения экспериментальных точек от теоретической кривой.

### **7.12. Физико-химические методы исследований**

*Коэффициенты удерживания* ( $R_f$ ) определяли на пластинках Silufol UV-254 при использовании следующих систем элюентов: ацетон-толуол-гептан (1:4:1) детектирование УФ светом и парами йода.

*Температуры плавления соединений* измеряли на столике Кофлера фирмы Voetius. Скорость нагрева составляла 4 град/мин.

*Электронные спектры* поглощения записывали на регистрирующих спектрофотометрах СФ 103.

Регистрацию *инфракрасных спектров* поглощения производили на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr (1.5:300) с разрешением 4  $\text{см}^{-1}$ . Волновые числа колебаний приведены в обратных сантиметрах ( $\text{см}^{-1}$ ).

*Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$*  регистрировали на спектрометрах Bruker AC-300 (300.13 и 75.47 МГц), Bruker DRX-400 (400.13 и 75.47 МГц), Bruker DRX-500 (500.13 и 127.67 МГц) в ДМСО- $d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ . Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) в шкале  $\delta$  относительно гексаметилдисилоксана. Указана мультиплетность сигнала: с - синглет, д - дублет, т - триплет, м - мультиплет. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) выражены в герцах (Гц).

*Масс-спектры* соединений записывали на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ, система напуска – прямой ввод.

*Элементный анализ* выполняли на CHN-анализаторе (модель 1100, Carlo Erba, Италия).

*Рентгенодифракционные исследования* проводили на автоматическом дифрактометре Bruker Apex II (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование).

*Квантово-химические расчеты* проводили полуэмпирическими методами PM3 и PM7, содержащихся в пакете NucleoChem 8.0 и Морас 2012. Оптимизацию геометрии проводили путем минимизации общей энергии по всем геометрическим параметрам в рамках метода сопряженного градиента до достижения пороговой величины нормы градиента в  $10^{-4}$  ккал/Å. Найденные геометрические параметры молекул использовали в дальнейших расчетах теплот образования, энергий переходных состояний. Вычисления энергий для каждой ядерной конфигурации проводили с помощью итеративного метода самосогласованного поля (ССП). Самосогласование считали завершенным при получении разности энергий двух последовательных итераций величиной менее 0.00001 ккал/моль.

*Расчет физико-химических дескрипторов* проводили с использованием модулей компьютерной программы ChemoSoft<sup>TM</sup> (Chemical Diversity Labs. Inc.). Прогнозирование биологической активности синтезированных соединений осуществляли в онлайн системе PASS.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны препаративные методы получения новых производных 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов действием  $\text{NaBH}_4$  на соответствующие 2-R-3,5-динитропиридины с последующим подкислением. Показано, что процесс протекает стереоспецифично, в отличие от синтеза на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина, в котором образуется эквимольная смесь двух диастереомеров, различающихся конфигурацией атома C<sup>5</sup>.
2. Разработаны препаративные методы синтеза 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов и 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, основанные на селективном восстановлении 2-гидрокси-3,5-динитропиридина тетрагидридоборатом натрия с последующей конденсацией по Манниху с формальдегидом и первичными аминами. Аминометилированием аддуктов 2-метокси-3,5-динитропиридина осуществлен синтез 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов.
3. Впервые выделены и идентифицированы спектральными методами моно- и бициклические анионные интермедиаты в нуклеофильной реакции 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с  $\text{NaBH}_4$  и карбанионом ацетона и установлена их ключевая роль в синтезе гетероциклических соединений.
4. Разработаны препаративные методы синтеза 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионон исходя из бициклических аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина, в результате последовательных реакций нуклеофильного присоединения карбодиааниона ацетона и двойной конденсации Манниха.
5. Методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии изучено строение синтезированных соединений, установлена их молекулярная и конформационная структура. Установлено, что наиболее

предпочтительной для азотсодержащих фрагментов в моно-, би-, и трициклических соединениях является конформация *кресла*.

6. Квантовохимическими методами произведен расчет исходных, промежуточных и конечных продуктов в газовой фазе. Выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, определяющие региоселективность процессов. Предложены вероятные механизмы образования  $\sigma$ -комплексов, а также четырехкомпонентной реакции Манниха, заключающийся в постадийном электрофильном присоединении метиламиниевых катионов к  $\sigma$ -комплексу с последующей гетероциклизацией.
7. Проведён компьютерных скрининг биологической активности ряда синтезированных соединений в системе *PASS*, который показал широкий спектр их потенциальной активности (антидиабетическая, ноотропная, ингибитор акроцилиндропепсина и химозина, ингибитор проницаемости мембран, лечение фобий и др.), что наряду с отсутствием цитотоксичности делает их перспективными для дальнейшего биологического тестирования.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Daly J.W., Garraffo H.M., Spande T.F. Chapter One Alkaloids from amphibian skins // *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier W. W., Ed.Elsevier: New York. 1999. V. 13. P. 1-161.
2. Daly J.W., Spande T.F., Garraffo H.M. Alkaloids from Amphibian Skin: A Tabulation of Over Eight-Hundred Compounds // *J. Nat. Prod.* 2005, V. 68. P. 1556-1575.
3. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* 2008. V 25. P. 139-187.
4. Hirasawa Y., Kobayashi J., Morita H. The Lycopodium Alkaloids // *Heterocycles.* 2009. V. 77. P 679-729.
5. Pizzolato J.F., Saltz L.B. The camptothecins // *Lancet.* 2003. V. 361. P 2235-2342.
6. Morita H., Hirasawa Y., Shinzato T., Kobayashi J. New phlegmarane-type, cernuane-type, and quinolizidine alkaloids from two species of Lycopodium// *Tetrahedron.* 2004. V. 60. P. 7015-7023.
7. Daly J.W. Ernest Guenther Award in Chemistry of Natural Products. Amphibian Skin: A Remarkable Source of Biologically Active Arthropod Alkaloids // *J. Med. Chem.* 2003.V 46. P. 445-452.
8. Tsuneki H., You Y., Toyooka N., Kagawa S., Kobayashi S., Sasaoka T., Nemoto H., Kimura I., Dani J.A. Alkaloids Indolizidine 235B', Quinolizidine 1-epi-207I, and the Tricyclic 205B are Potent and Selective Noncompetitive Inhibitors of Nicotinic Acetylcholine Receptors // *Mol. Pharmacol.* 2004. V. 66. P. 1061-1069.
9. Katavic P.L., Venables D.A., Rali T., Carroll A.R. Indolizidine Alkaloids with  $\delta$ -Opioid Receptor Binding Affinity from the Leaves of *Elaeocarpus fuscoides* // *J. Nat. Prod.* 2007. V 70. P. 872-875.
10. Bosch J., Bennasar M.-L. A General Method for the Synthesis of Bridged Indole Alkaloids. Addition of Carbon Nucleophiles to N-Alkylpyridinium Salts // *Synlett.* V. 1995. P. 587.

11. Sinclair A., Stockman R.A. Thirty-five years of synthetic studies directed towards the histrionicotoxin family of alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* 2007. V. 24. P. 298-326.
12. Burgess V.A., Davies S.G., Skerlj R.T. NADH mimics for the stereoselective reduction of benzoylformates to the corresponding mandelates // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1991. V. 2. P. 299-328.
13. Gordeev M.F., Patel D.V., England B.P., Jonnalaggada S., Combs J.D., Gordon E.M. Combinatorial synthesis and screening of a chemical library of 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers // *Bioorg. Med. Chem.* 1998. V.6. P. 883-889.
14. Goldmann S., Stoltefuss J. 1,4-Dihydropyridines: Effects of Chirality and Conformation on the Calcium Antagonist and Calcium Agonist Activities // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991. V. 30. P. 1559-1578.
15. Buffat M.G. P. Synthesis of piperidines // *Tetrahedron*. 2004. V. 60. P. 1701-1729.
16. Felpin F.-X., Lebreton J. Recent Advances in the Total Synthesis of Piperidine and Pyrrolidine Natural Alkaloids with Ring-Closing Metathesis as a Key Step // *Eur. J. Org. Chem.* 2003. P. 3693-3712.
17. Carey J.S., Laffan L., Thompson C., Williams M.T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules // *Org. Biomol. Chem.* 2006. V. 4. P. 2337-2347.
18. Dugger R.W., Ragan J.A., Ripin D.H.B. Survey of GMP Bulk Reactions Run in a Research Facility between 1985 and 2002// *Org. Process Res. Dev.* 2005. V. 9. P. 253–258.
19. Legault C.Y., Charette A.B. Catalytic Asymmetric Hydrogenation of N-Iminopyridinium Ylides: Expedient Approach to Enantioenriched Substituted Piperidine Derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. P. 8966–8967.
20. Scheiper B., Glorius F., Leitner A., Fürsnter A. Catalysis-based enantioselective total synthesis of the macrocyclic spermidine alkaloid isoconcinotine // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. V. 101. P. 11960-11965.

21. Verendel J.J., Zhou T., Li J.Q., Paptchikhine A., Lebeldev O., Andersson P.G. Highly Flexible Synthesis of Chiral Azacycles via Iridium-Catalyzed Hydrogenation // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. P. 8880-8881.
22. Henry G.D. De novo synthesis of substituted pyridines // *Tetrahedron*. 2004. V. 60. P. 6043-6061.
23. Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures// *Chem. Rev.* 2003. V. 103. P. 893-930.
24. Pharmaceuticals Sales 2010. Drug information online, Drugs.com December 2011: <http://www.drugs.com/top200.html>.
25. Buss A.D., Butler M.S. Natural Product Chemistry for Drug Discovery. The Royal Society of Chemistry: Cambridge. UK. 2010.
26. Weintraub P.M., Sabol J.S., Kane J.M., Borcharding D.R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // *Tetrahedron*. 2003. V. 59. P. 2953-2989.
27. Fanta P.E. Some 5-Substituted Derivatives of Ethyl 2-Methylnicotinate // *J. Am. Chem. Soc.* 1953. V. 75. P. 737-738.
28. Fanta P.E., Stein R.A. The Condensation of Sodium Nitromalonaldehyde with Cyanoacetamide // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. V. 77. P. 1045-1046.
29. Gundermann K.D., Alles H.U. Synthesis of 2,4,6-Tricyanopyridine 1-Oxide from Nitroacetonitrile // *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 1966. V. 5. P. 846.
30. Friedl F. Über die Darstellung von Nitro-pyridin // *Ber.* 1912. V. 45. P. 428-430.
31. Kirpal A., Reiter E. 3-Nitropyridin und seine Derivate // *Ber.* 1925. V. 58. P. 699-701.
32. Den Hertog H.J., Overhoff J. Über die Nitrierung des Pyridins. (Darstellung des 2-Nitropyridins) // *Rec. trav. chim.* 1930. V. 49. P. 552-556.
33. Schaarschmidt A., Balzerkiewicz H., Gante J. Über ein neues Nitrierverfahren mit Hilfe von Stickoxyden aus Luft oder Ammoniak (II) // *Ber.* 1925. V. 58. P. 499-502.

34. Schorigin P., Toptschiev A. Die Nitrierung mit Hilfe von Stickstoffdioxyd, II. Mitteil.: Über die Nitrierung von Pyridin und Chinolin // Ber. 1936. V. 69. P. 1874-1877.
35. Bakke J.M., Hegborn I., Øvreeide E., Aaby K. Nitration of Aromatic and Heteroaromatic Compounds by Dinitrogen Pentaoxide // Acta Chem. Scand. 1994. V. 48. P. 1001-1006.
36. Bakke J.M., Raner E. A New Efficient Synthesis of 3-Nitropyridine and Substituted Derivatives // Synthesis. 1997. P. 281-283.
37. Bakke J.M., Raner E., Riha J., Svensen H. The Synthesis of beta-Nitropyridine Compounds // Acta Chem. Scand. 1999. V. 53. P. 141-144.
38. Bakke J.M. Nitropyridines, their synthesis and reactions // J. Heterocycl. Chem. 2005. V. 42. P. 463-474.
39. Suzuki H., Iwaya M., Mori T. C-Nitration of pyridine by the kyodai-nitration modified by the Bakke procedure. A simple route to 3-nitropyridine and mechanistic aspect of its formation // Tetrahedron Lett. 1997. V. 38. P. 5647-5650.
40. Katritzky A.R., Scriven E.F.V., Majumder S., Akhmedova R.G., Vakulenko A.V., Akhmedov N.G., Murugan R., Abboud K.A. Preparation of nitropyridines by nitration of pyridines with nitric acid // Org. Biomol. Chem. 2005. V. 3. P. 538-541.
41. Plazek E. Über die Nitrierung von einigen Methylhomologen des Pyridins // Ber. 1939. V. 72. P. 577-581.
42. Van Rijn P. J. The nitration of 2:4: 6-trimethylpyridine (collidine) // Rec. trav. chim. 1926. V. 45. P. 267-270.
43. Hands A.R., Katritzky A.R. N-oxides and related compounds. Part XI. Mononitration of 2-, 3-, and 4-phenyl- and 2- and 4-benzyl-pyridine 1-oxide // J. Chem. Soc. 1958. P. 1754-1762.
44. Фаляхов И.Ф., Гильманов Р.З., Шарнин Г.П. Поведение производных пиридина в реакции нитрования // Рос. Хим. журн. им. Менделеева. 1972. Т. XVI. Вып. 2. С.24-33.



45. Chichibabin A.E. Nitration of 2-Aminopyridine // J. Russ. Phys. Chem. Soc. 1914. V. 46. P. 1236-1244.
46. Chichibabin A.E., Bylinkin I.G. Nitration of 2-Aminopyridine, III // J. Russ. Phys. Chem. Soc. 1918. V.50. P. 471.
47. Chichibabin A.E. and Rasorenov B.A. Nitration of 2-Aminopyridine, II // J. Russ. Phys. Chem. Soc. 1915. V. 47. P. 1286-1296.
48. Pino L.N., Zehrung W.S. Preparation of Pure 2-Aminonitropyridines and 2-Aminonitropicolines. Rapid Separations by Sublimation // J. Am. Chem. Soc. 1955. V. 77. P. 3154-3155.
49. Phillips M.A. The condensation of halogeno-pyridines, -quinolines, and -isoquinolines with sulphanilamide // J. Chem. Soc. 1941. P. 9-15.
50. Korte F. Synthese purinähnlicher Heterocyclen // Ber. 1952. V. 85. P. 1012-1022.
51. Chichibabin A.E. and Kirsanov A.W.  $\alpha$ ,  $\beta'$ -Diamino-pyridin und  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diamino-pyridin // Ber. 1927. V. 60. P. 766.
52. Chichibabin A.E. Über das  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -picolin und über das Dinitro- $\alpha$ -aminopyridin. Hrn. C. Räth zur Erwiderung // Ber. 1925. V. 58. P. 1707-1708.
53. Chichibabin A.E., Kirsanov A.W. Über Nitroderivate von methylierten Formen des  $\alpha$ -Amino-pyridins (II. Mitteilung) // Ber. 1928. V. 61. P. 1223-1235.
54. Chichibabin A.E., Knunjanz I.L.  $\alpha$ -Dimethylamino-pyridin und seine Derivate // Ber. 1928. V. 61. P. 427-434.
55. Chichibabin A.E., Knunjanz I.L. Über Nitrierungsprodukte des  $\alpha$ -Dimethylamino-pyridins // Ber. 1929. V. 62. P. 3053-3054.
56. Chichibabin A.E., Konowalowa R.A. Über Nitroderivate von methylierten Formen des  $\alpha$ -Amino-pyridins // Ber.1925. V. 58. P. 1712-1717.
57. Чичибабин А.Е., Видонова М.С. Действие натрийамида на альдегидколлидин // ЖРФХО. 1921. Т. 53. С. 238.
58. Chichibabin A.E., Kirsanov A.W. Nitramine der Pyridin-Reihe:  $\beta$ -Nitraminopyridin // Ber. 1927. V. 60. P. 2433-2438.

59. Lewiska K. O pewnych nitroaminopirydynach // Roczn. Chem. 1965. V. 39. P. 643.
60. Koenigs E., Kinne G., Weiss W. Über die Diazotierung und Nitrierung des  $\gamma$ -Amino-pyridins // Ber. 1924. V. 57. P. 1172-1178.
61. Koenigs E., Miels M., Gurlt H. Nitrierungsprodukte des  $\gamma$ -Amino-pyridins// Ber. 1924. V. 57. P. 1179–1187.
62. Chichibabin A.E. and Preobrashensky W.A. Di- $\alpha$ -pyridylamin und seine Nitroderivate // Ber. 1928. V. 61. P. 199-206.
63. Koenigs E., Jung G. Über das 4,4' - Dipyridyl-amin und seine Derivate // J. Prakt. Chem. 1933. V. 137. P. 141-156.
64. Jones W.D, Jenkins G.L, Christian J.E. The synthesis of pyridine derivatives possessing possible emetic and rodenticidal activity // J. Am. Pharm. Assoc. 1949. V. 38. P. 70-72.
65. Чичибабин А.Е., Шапиро С.А. Нитрование  $\alpha$ -пиридола // ЖРФХО. 1921. Т. 53. С. 233.
66. Berrie A.H., Newbold G.T., Spring F.S. Some reactions of substituted 2-bromopyridines // J. Chem. Soc. 1952. P. 2042-2046.
67. Takahashi T., Yamamoto Y. Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen // J. Pharm. Soc. Japan. 1949. V. 69. P. 408.
68. Plazek E. Uebereine synthese des 3,5-dinitropyridins // Rec. trav. chim. 1953. V. 72. P. 569-575.
69. Башкир Э.А. 2-Хлор-3,5-динитропиридин. Методы получения химических реактивов и препаратов. М. 1971. Вып. 23. 150 с.
70. А. с. 525309 СССР. Способ получения 2-окси-3,5-динитропиридина / Шарнин Г.П., Фаляхов И.Ф., Гайнутдинов Р.М. (СССР).
71. Pat. U.S. 1,889,303. Nitro- $\beta$ -hydroxypyridine and nitro- $\beta$ -hydroxyalkylpyridine and process of preparing them / Wulfe O. заявл. 29.09.1930; опубл. 29.11.1932.
72. Pat. U.S. 1,957,089. Process of preparing nitro- $\beta$ -hydroxypyridines / Wulfe O. заявл. 17.07.1931; опубл. 01.05.1934.

73. Sepiol J., Tomasik P. Syntheses with aromatic nitramines // Acta chim. 1991. P. 47-55 .
74. Czuba W., Plazek E., Untersuchungen ueber Nitroderivate des Pyridins // Rec. trav. chim. 1958. V. 77. P. 92-96.
75. Weidel H., Murmann E. Zur Kenntniss einiger Nitroverbindungen der Pyridinreihe // Monatsh. f. Chem. 1895. V. 16. P. 749-759.
76. Фаляхов И.Ф., Шарнин Г.П., Гильманов Р.З., Хайрутдинов Ф.Г., Собачкина Т.Н., Князев А.В. Поведение функциональных производных пиридина в реакции нитрования // РХЖ. 1997. Т. XLI. С. 24-33.
77. Crowe W.H. CCLXXV.—The amino-4-pyridones // J. Chem. Soc. 1925. V. 127. P. 2028-2029.
78. Koenigs E., Freter K. Über die Nitrierung des  $\gamma$ -Оxy-pyridins // Ber. 1924. V. 57. P. 1187-1192.
79. Gattermann L., Skita A. Eine Synthese von Pyridin-Derivaten // Ber. 1916. V. 49. P. 494-501.
80. Kogl F., van der Want G. M., Salemink C. A. Über 1-des-aza-adenin (7-amino-1-imidazo(b)pyridin): 1. Mitteilung über des-aza-purin-derivate // Rec. trav. chim. 1948. V. 67. P. 29-44.
81. Wiley R.H., Hartman J.L. Oxidation of Aminopyridines to Nitropyridines // J. Am. Chem. Soc. 1951. V. 73. P. 494.
82. Pat. GB 259,961. A process for the production of -pyridylhydrazine and its derivatives / DEGUSSA. заявл. 10.11.1926; опубл. 02.06.1927.
83. Pat. GB 629,439. A process for the manufacture of 2:3:4-triaminopyridine / Hoffmann La Roche. заявл. 23.09.1947; опубл. 20.09.1949.
84. Pat. CH 260,573 Verfahren zur Herstellung eines Pyridinderivates / Aktiengesellschaft Hoffmann F. заявл. 19.08.1947; опубл. 31.03.1949.
85. Pat. DE 568,549. Verfahren zur Darstellung von 2-Alkoxy-5-nitropyridinen / Dr Erich H. заявл. 12.01.1932; опубл. 21.01.1933.
86. Koenigs E., Gerdes H. C., Sirot A. Über die Nitrierung des 3-Äthoxy-pyridins // Ber. 1928. V. 61. P. 1022-1030.

87. Den Hertog H.J., Combe W.P. Reactivity of 4-nitropyridine-N-oxide: Preparation of 4-substituted derivatives of pyridine-N-oxide and pyridine // *Rec. trav. chim.* 1951. V.70. P. 581-590.
88. Bernstein J., Stearns B., Shaw E., Lott W.A. II. Derivatives of 2,6-Diaminopyridine<sup>1</sup>// *J. Am. Chem. Soc.* 1947. V. 69. P. 1151–1158.
89. Yoneda F. Syntheses of Hetrocyclic Compounds of Nitrogen. CVII. Syntheses of 3-Hydroxypyridine Derivatives // *Yakugaku Zasshi.* 1957. V. 77. P. 944.
90. Den Hertog H.J., van Weeren J.W. Nitration of 3,5-diethoxypyridine // *Rec. trav. chim.* 1948. V. 67. P. 980-982.
91. Plazek E., Sorokowska A., Tolopka I.D. Badania nad nitrowaniem chlorowcopochodnych pirydyny // *Roczniki Chem.* 1938. V. 18. P. 210-216.
92. De Selms R.C. Unprecedented orientation in the nitration of certain 3-pyridinols // *J. Org. Chem.* 1968. V. 33. P. 478-480.
93. Ochiai E. Recent Japanese work on the chemistry of pyridine 1-oxide and related compounds // *Org. Chem.* 1953. V. 18. P. 534-551.
94. Hayashi E. Polarization of Aromatic Heterocyclic Compounds. LXXVIII. Nitration of 4-Hydroxypyridine-N-oxide // *J. Pharm. Soc. Japan* 1950. V. 70. P. 142-145.
95. Ochiai and Futaki. Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. XCVI. Ueber die Nitrierung und die Bromierung des 4-Oxypyridin-N-oxydes // *J. Pharm. Soc. Japan* 1952. V. 72. P. 274-276.
96. Wieczorek J.S., Plazek E. Untersuchungen über N-Oxyde des 2-Dimethylaminopyridins: (die Nitrierung des N<sup>1</sup>-oxyde des 2-Dimethylaminopyridins) // *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1964. V. 83. P. 249-254.
97. Den Hertog H.J., Henkens C.H., Dilz K. The directive influence of the n-oxide group during the nitration of derivatives of pyridine-n-oxide (II) // *Rec. trav. chim.* 1953. V. 72. P. 296-300.

98. Den Hertog H.J., Kolder C.R., Combe W.P. The directive influence of the N-oxide group during the nitration of derivatives of pyridine-N-oxide // *Rec. trav. chim.* 1951. V. 70. P. 591-599.
99. Hamana M., Yoshimura H. Decomposition of 4-Nitropyridine // *J. Pharm. Soc. Japan.* 1952. V. 72. P. 1051-1054.
100. Kroehnke F., Schaefer H. Die Darstellung des 4-Nitro-pyridins und seine Molekülverbindungen mit Phenolen // *Chem. Ber.* 1962. V. 95. P. 1098-1103.
101. Talik T., Talik Z. O otrzymywaniu niektórych pochodnych N-tlenku 4-nitropirydyny // *Rocz. Chem.* 1962. V. 36. P. 539-544.
102. Kirpal A., Bohm W. Über 2-Nitro-pyridin (Vorläufige Mitteilung) // *Ber.* 1931. V. 64. P. 767.
103. Von Schichk O.V., Binz A., Schulz A. Derivate des 3-Amino-pyridins // *Ber.* 1936. V. 69. P. 2593-2605.
104. Kirpal A., Bohm W. Über eine neuartige Isomerie in der Pyridin-Reihe (I. Mitteil.) // *Ber.* 1932. V. 65. P. 680-682.
105. Bambas L.L. Some Chemotherapeutically Active Sulfones. I // *J. Am. Chem. Soc.* 1945. V. 67. P. 668-670.
106. Shibasaki J., Takahashi T. Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. (Torizo Takahashi). LXVII Phenyl Pyridyl Ethers. (3) // *J. Pharm. Soc. Japan.* 1952. V. 72. P. 381-384.
107. Chambers R.D., Hutchinson J., Musgrave W.K.R. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part IV. Compounds derived from 4-aminotetrafluoropyridine // *J. Chem. Soc.* 1965. P. 5040-5045.
108. Pat. BE 660,873. Fluorinated Pyridines / Chambers R.D., Hutchinson J., Musgrave W.K.R. заявл. 10.03.1965; опубл. 01.07.1965.
109. Coburn M.D. Oxidation of aminoheterocycles to nitroheterocycles with peroxytrifluoroacetic acid. I. Pyrazoles and pyridines // *J. Heterocycl. Chem.* 1970. V. 7. P. 455-456.

110. R uth C. Zur Kenntnis des 3-Aminopyridines. X. Mitteilung über Derivate des pyridins von A. Binz und C. Rath II Justus Lieb // Ann. Chem. 1931. V. 486. P. 95-106.
111. Pat. U.S. 1,733,695. Process for the preparing of  $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -nitro-pyridine / Rath C. заявл. 01.02.1926; опубл. 29.10.1929.
112. Baumgarten H.E., Su H. C.-F., Krieger A.L. Dechlorination of Some Chloronitropicolines // J. Am. Chem. Soc. 1954. V. 76 (2). P. 596–599.
113. Brown E.V. Syntheses and Decarboxylation of the Isomeric Nitropyridinecarboxylic Acids // Am. Chem. Soc. 1954. V. 76. P. 3167-3168.
114. Gruber W. Pyridine derivatives: part VI malonations of substituted nitropyridines // Can. J. Chem. 1953. V. 31. P. 1181-1188.
115. Uff B.C. Pyridines and their Benzo Derivatives: (iii) Reactivity of Substituents // Comprehensive Heterocyclic Chemistry. 1984. V. 2, Part 2A. Chapter 2.06. P. 345-364.
116. Zhou Y., Gregor V.E., Ayida B.K., Winters G.C., Sun Z., Murphy D., Haley G., Bailey D., Froelich J.M., Fish S., Webber S.E., Hermann T., Wall D. Synthesis and SAR of 3,5-diamino-piperidine derivatives: Novel antibacterial translation inhibitors as aminoglycoside mimetics // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2007. V.17. P. 1206–1210.
117. Murugan R. Pyridines: from lab to production. Chapter 4 - Substituent Modifications // Best Synthetic Methods. 2013. P. 375-411.
118. Chary K.P., Ram S.R., Iyengar D.S. Reductions Using  $ZrCl_4/NaBH_4$ : A Novel and Efficient Conversion of Aromatic, Aliphatic Nitro Compounds to Primary Amines // Synlett. 2000. P. 683-685.
119. Guo Z., Tellew J.E., Gross R.S., Dyck B., Grey J., Haddach M., Kiankarimi M., Lanier M., Li B.-F., Luo Z., McCarthy J.R., et al. Design and Synthesis of Tricyclic Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ones as Corticotropin-Releasing Factor-1 Antagonists // J. Med. Chem. 2005. V. 48. P. 5104-5107.

120. Abiraj K., Srinivasa G.R., Gowda D.C. Transfer Hydrogenation of Aromatic Nitro Compounds Using Polymer-Supported Formate and Pd-C // *Synth. Commun.* 2005. V. 35. P. 223-230.
121. Varvaresou A., Iakovou K. Derivatives of 5-Oxy-pyrido[2,3-b]quinoxaline-9-carboxylic Acid: A Tricyclic System Useful for the Synthesis of Potential Intercalators // *J. Heterocyclic Chem.* 2002. V. 39. P. 1173.
122. Den Hertog H.J., Jouwersma C. Influence of the solvent on the reactivity of halogeno- and alkoxy- derivatives of nitropyridines towards ammonia // *Rec. trav. chim.* 1953. V. 72. P. 125-134.
123. Katada, I. Polarization of aromatic heterocyclic compounds. LIII. Deoxidation of pyridine and quinoline 1-oxides by thermal decomposition // *J. Pharm. Soc. Japan.* 1947. V. 67. P. 53 - 55.
124. Den Hertog H.J., Broekman F.W., Combe W.P. Decomposition reactions of 4-nitropyridine // *Rec. trav. chim.* 1950. V. 70. P. 105-111.
125. Guery S., Rival Y., Wermuth C.G. Efficient synthesis of a selective Y5 receptor antagonist // *Synth. Commun.* 2002. V. 32. P. 1715-1719.
126. Cannon S.J., Hegarty A.F. Stabilised 2,3-Pyridyne Reactive Intermediates of Exceptional Dienophilicity // *Eur. J. Org. Chem.* 2004. V. P. 3477-3483.
127. Kuduk S.D., Di Pardo R.M., Bock M.G. Tetrabutylammonium Salt Induced Denitration of Nitropyridines: Synthesis of Fluoro-, Hydroxy-, and Methoxypyridines // *Org. Lett.* 2005. V. 7. P. 577-579.
128. Tjosås F., Pettersen N.M., Fiksdahl A.  $\alpha$ -(3-Pyridyl)malonates: preparation and synthetic applications // *Tetrahedron.* 2007. V. 63. P. 11893-11901.
129. Koenigs E., Weiss W., Zscharn A. Über das  $\gamma$ -Pyridyl-hydrazin // *Ber.* 1926. V. 59. P. 316-321.
130. (a) Bishop R.R., Cavell E.A.S., Chapman N.B. Nucleophilic displacement reactions in aromatic systems. Part I. Kinetics of the reactions of chloronitropyridines with aromatic amines and with pyridine // *Chem. Soc.* 1952. P. 437-446; (b) Cavell E.A.S., Chapman N.B. Nucleophilic displacement reactions in aromatic systems. Part II. Kinetics of the reactions

of chloronitropyridines and chloro-2 : 4-dinitrobenzene with 3- and 4-picoline // Chem. Soc.1953. P. 3392-3397.

131. Petrow V.A., Rewald E.L. New syntheses of heterocyclic compounds. Part III. Azaphenoxazines // Chem. Soc. 1945. P. 313-315.
132. Hamad A., Al-Lohedan, Kirby A.J. Solvent effects on aromatic nucleophilic substitution by the ANRORC mechanism. Hydrolysis of 2-chloro-3,5-dinitropyridine // J. Chem. Soc. Perkin trans. 1995. V. 2. P. 1283-1286.
133. Pal M., Batchu V.R., Dager I., Swamy N.K., Padakanti S. A new synthesis of 2-substituted pyridines via aluminum chloride induced heteroarylation of arenes and heteroarenes // J. Org. Chem. 2005. V. 70. P. 2376-2379.
134. El-Bardan A.A., El-Subruiti G.M., El-Hegazy F. El-Zahraa M., Hamed E.A. Kinetics and reactivity of substituted anilines with 2-chloro-5-nitropyridine in dimethyl sulfoxide and dimethyl formamide // Inc. Int. J. Chem. Kinet. 2002. V. 34. P. 645–650.
135. Spencer J., Patel H., Callear S.K., Coles S.J., Deadman J.J. Synthesis and solid state study of pyridine- and pyrimidine-based fragment libraries // Tetrahedron Letters. 2011. V. 52. P. 5905–5909.
136. Harifi-Mood A.R., Habibi-Yangjeh A., Gholami M.R. Solvent Effects on Kinetics of the Reaction between 2-Chloro-3,5-dinitropyridine and Aniline in Aqueous and Alcoholic Solutions of [bmim]BF<sub>4</sub>. // Inc. Int. J. Chem. Kinet. 2007. V. 39. P. 681–687.
137. El Hegazy F. El-Zahraa M., Fattah S.Z.A., Hamed E.A., Sharaf S.M. Kinetics of the reaction of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with meta- and para-substituted anilines in methanol // Journal of Physical. Organic Chemistry. 2000. V. 13. p. 549 – 554.
138. Cole J.M., Howard J.A.K., MacBride J.A.H. 3,5-Dinitro-2-[(R)-(-)-1-phenylethyl]amino}pyridine // Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications. 1997. V. 53. P. 1331 – 1334.
139. Bhuvaneshwari D.S., Elango K.P. Solvent hydrogen bonding and structural effects on reaction of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with para-substituted



- anilines in dimethylformamide/acetonitrile mixtures // *Journal of the Indian Chemical Society*. 2011. V. 88. P. 1547 – 1551.
140. Pat. WO2011/69898 A1. Novel cationic aminopyridines, dye composition comprising a cationic aminopyridine, processes therefor and uses thereof / Fadli A. заявл. 03.12.2010; опубли. 16.06.2011.
141. Pat. US2010/173929 A1. Tricyclic N-heteroaryl-carboxamide derivatives, preparation and therapeutic use thereof /Dubois L., Evanno Y., Malanda A. заявл. 29.01.2010; опубли. 08.07.2010.
142. Pat. US7175670 B2. Couplers of 2,3,5-triaminopyridine and use of the same for dyeing keratin fibers / Fadli A., Vidal L. заявл. 12.03.2004; опубли. 13.02.2007.
143. Crampton M.R., Emokpaе T.A., Isanbor C., Batsanov A.S., Howard J.A.K., Mondal R. Effects of ortho- and para-Ring Activation on the Kinetics of S<sub>N</sub>Ar Reactions of 1-Chloro-2-nitro- and 1-Phenoxy-2-nitrobenzenes with Aliphatic Amines in Acetonitrile // *European Journal of Organic Chemistry*. 2006. P. 1222 – 1230.
144. Becker I. Preparation of derivatives of 1-(2-pyrimidinyl)piperazine as potential antianxiety, antidepressant, and antipsychotic agents // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2008. V. 45 P. 1005–1022.
145. Pat. US5082467 A1. Dye composition for keratinous fibers / Tamura T., et. al. заявл. 25.01.1991; опубли. 21.01.1992.
146. Crampton M.R., Emokpaе T.A., Howard J.A.K., Isanbor C., Mondal R. Kinetic and equilibrium studies of  $\sigma$ -adduct formation and nucleophilic substitution in the reactions of 2-phenoxy-3,5-dinitropyridine and 2-ethoxy-3,5-dinitropyridine with aliphatic amines in dipolar aprotic solvents // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2003. V. 1. P. 1004 – 1011.
147. Hamed E.A. Nucleophilic substitution at the pyridine ring. Kinetics of the reaction of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with arylthiolates in methanol // *International Journal of Chemical Kinetics*. 1997. V. P. 515–522.

148. Lagorce J.F, Comby F., Buxeraud J., Raby C. Synthèse et activité antithyroïdienne de dérivés du triazole // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1992. V. 27. P. 359 – 368.
149. Kumar N., Singh G., Khatoon S., Yadav A.K. Synthesis and antimicrobial activities of novel 10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzo[b]thiazine ribofuranosides // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. 2003. V. 42. P. 2015–2018.
150. Singer R.A., Dore M. Practical amination of nitropyridones by silylation // *Organic Process Research & Development*. 2008. V. 12. P. 1261–1264.
151. Pastuch G., Wandzik L., Szeja W., Gryniewicz G., Ramza J., Priebe W., Pucko W. New Synthesis of *O*- and *S*-glycosyl derivatives of 2-chloro-3-cyano-5-nitropyridine // *Heterocyclic Communications*. 2001. V. 7. P. 317-322.
152. Talik T., Talik Z. 3-Fluoro-4-nitropyridine N-oxide. I. Substitution reactions of the fluorine and the nitro group // *Rocz. Chem.* 1964. V. 38. P. 777.
153. Andreassen E.J., Bakke J.M., Sletvold I., Svensen H. Nucleophilic alkylations of 3-nitropyridines // *Org. Biomol. Chem.* 2004. V. 2. P. 2671–2676.
154. Wozniak M., van der Plas H.C. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen // *Acta Chem. Scand.* 1993. V. 47. P 95.
155. Wozniak M., Baranski A., Szpakiewicz B. Regioselectivity of the amination of some 3-nitropyridines by liquid ammonia/potassium permanganate // *Liebigs Ann. Chem.* 1991. P. 875.
156. Bakke J.M., Svensen H. The oxidative amination of 3-nitropyridines // *Tetrahedron Lett.* 2001. V. 42. P. 4393.
157. Bakke J.M., Riha J. Synthesis of 3,4-diaminopyridine and imidazo[4,5-c]pyridines by nitration of 4-acylamino-pyridines // *J. Heterocyclic Chem.* 1999. V. 36. P. 1143.
158. Bakke J.M., Gautun H.H., Svensen H. Preparation of substituted 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-ones // *J. Heterocyclic Chem.* 2003. V. 40. P. 585.

159. Clark B.A. J., El-Bakoush M.M.S., Parrick J. Synthesis, spectra, and tautomerism of 1,5-diazainden-4(5H)-one, 1,4- and 1,6-diazainden-2(3H)-one, and some 3-substituted derivatives // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1974. V. 1. P. 1531.
160. Daisley R.W., Hanbali J.R. A short synthesis of 4- and 6-azaindol-2(3H)-ones // Synth. Comm. 1981. V. 11. P. 743.
161. Andreassen E.J., Bakke J.M. Preparation of 6-azaoxindole (6-azaindol-2(3H)-one) and substituted derivatives // J. Heterocyclic Chem. 2006. V. 43. P. 49-54.
162. Ling C.G., Lu S. Synthesis of new unsymmetric N,N'-dipyridylurea derivatives by selenium and selenium dioxide-catalyzed reductive carbonylation of substituted nitropyridines // Tetrahedron. 2003. V. 59. P. 8251-8256.
163. Millar R.W., Claridge R.P., Sandall J.P.B., Thompson C. Novel syntheses of polynitroaromatic compounds by reversed-dipole ('Umpolung') nitrations // ARKIVOC. 2002. V. iii. P. 19-36.
164. Youssif S. Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxide // ARKIVOC. 2001. V. i. P. 242-268.
165. Пат. WO2013129973 A1. 2-нитрогетерилтиоцианаты для лечения грибковых инфекций, фармацевтическая композиция и их применение / Рябова С.Ю., Суровцев В.В. заявл. 27.02.2013; опубл. 06.09.2013.
166. Пат. RU2487132. Производные циклических 5-нитропиридин-2-ил-тиоалкенил-4-дитиокарбаматов, обладающие противогрибковой активностью, и их применение. / Суровцев В.В., Макаров В.А. заявл. 23.07.2012; опубл. 10.07.2013.
167. Bosshard Ch., Sutter K., Schlessler R., Gunter P. Electro-optics effects in molecular crystals // J. Opt. Soc. Am. B. 1993. V. 10. P. 867 – 885.
168. Knopfle G., Bosshard Ch., Schlessler R., Gunter P. Optical, nonlinear optical, and electrooptical properties of MNBA crystals // IEEE J. Quantum Electron. 1994. V. 30. P. 1303–1312.

169. Беспрозванных В.Г., Первадчук В.П. Нелинейная оптика: учеб. Пособие. Пермь: Изд-воПерм. гос. техн. ун-та. 2011. 200 с.
170. Salvestrini J.P., Abarkan M. Enhancement of the electro-optic properties in hybrid organic – inorganic crystals by molecular engineering // *J. Opt. Soc. Am. B*. 2003. V. 20. P. 1661-1665.
171. Каманина Н.В., Искандаров М.О., Никитичев А.А. Оптические исследования системы 2-(*n*-пролинол)-5-нитропиридин-фуллерен в среднем ИК-диапазоне спектра // *Письма в ЖТФ*. 2003. Т. 29. Вып. 8. С. 62-68.
172. Eich M, Looser H., Yoon Do Y., Twieg R., Bjorklund G., Baumert J.C. Second-harmonic generation in poled organic monomeric glasses// *J. Opt. Soc. Am. B*. 1989. V. 6. P. 1590-1597.
173. Lahajnar G., Zupancic I., Blinc R., Zidansek A., Kind R., Ehrensperger M. NMR self-diffusion study of organic glasses: COANP, MBANP, PNP, NP // *Z. Phys.* 1994. V. B95. P. 243-247.
174. Leyderman A., Cui Y, Penn B.G. Electro-optical effects in thin single-crystalline organic films grown from the melt // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 1998. V. 31. P. 2711-2717.
175. Cui Y., Wu J., Kamanina N., Pasaje A., Leyderman A., Barrientos A., Vlasse M., Penn B.G. Dielectric study of dynamics of organic glasses // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 1999. V. 32. P. 3215-3221.
176. Kaminskii A.A., Kaino T., Taima T., Yokoo A., Ueda K., Takaichi K., Hulliger J., Eichler H.J., Hanuza J., Fernandez J., Balda R., Moczka M., Gad G. M. A. Monocrystalline 2-adamantylamino-5-nitropyridine (AANP) — a novel organic material for laser raman converters in the visible and near-IR // *Jpn. J. Appl. Phys.* 2002. V. 41. P. L 603-L 605. Part 2.
177. Kamanina N.V. Peculiarities of optical limiting effect in  $\pi$ -conjugated organic systems based on 2-cyclooctylamino-5-nitropyridine doped with C<sub>70</sub>// *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.* 2001. V.3. P. 321–325.

178. Лейдерман А., Радованова Е.И., Саркисов С.С., Вихнин В.С. Колебательный спектр 2-циклооктиламина-5-нитропиридина и его смесей с фуллеренами C<sub>60</sub> и C<sub>70</sub> // Физика твердого тела. 2005. Т. 47. Вып. 11. С. 2097-2105.
179. Kamanina N.V, Kaporskii L.N, Barrientos A., Leyderman A. Reverse saturable absorption effect in the 2-cyclo-octylamino 5-nitropyridine-fullerene-doped system // Proc. SPIE. 2000. V. 3939. P. 247–251.
180. Dalton L.R. Organic electro-optic materials // Pure Appl. Chem. 2004. V. 76. P. 1421-1433.
181. Shi Y., et. al. Low (Sub-1-Volt) Halfwave Voltage Polymeric Electro-optic Modulators Achieved by Controlling Chromophore Shape // Science. 2000. V. 288. P. 119-122.
182. Dalton L.R., et. al. Polymer-Based Optical Waveguides: Materials, Processing, and Devices // Adv. Mater. 2002. V. 14. P. 1339-1365.
183. Badgujar D.M., Talawar M.B., Asthana S.N., Mahulikar P.P. Advances in science and technology of modern energetic materials: An overview // Journal of Hazardous Materials. 2008. V. 151. P. 289–305.
184. Ritter H., Licht H.H. Synthesis and reactions of dinitrated amino and diaminopyridines // J. Heterocycl. Chem. 1995. V. 32. P. 585-590.
185. Williams R.L., Cohen S.A. The chemistry of aryltetraamines. II. The synthesis of 2,3,5,6-tetraaminopyridine // J. Heterocycl. Chem. 1971. V. 8. P. 841-843.
186. Hollins R.A., Merwin L.H., Nissan R.A., Wilson W.S., Gilardi R. Aminonitropyridines and their N-oxides // J. Heterocycl. Chem. 1996. V. 33. P. 895-904.
187. Hollins R.A., Merwin L.M., Nissan R.A., Wilson W.W., Gilardi R. Aminonitroheterocyclic N-oxides- a new class of insensitive energetic materials // Material Research Society Symposium Proceedings, Pittsburgh, PA. 1996. V. 418. P. 31-36.

188. Licht H.H., Ritter H. 2,4,6-Trinitropyridine and Related Compounds, synthesis and characterization // *Propell. Explos. Pyrotech.* 1988. V. 13. P. 25-29.
189. Balachari D., Trudell M.L. Synthesis of new dipyridotetraazapentalenes // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 8607-8610.
190. Balachari D., Stevens E.D., Trudell M.L., Beardall D., Wight C.A. Synthesis, Thermal Stability and Impact Stability of Novel Tetranitro-Dipyridotetraazapentalene Derivatives // *Propell. Explos. Pyrotech.* 2000. V.25. P. 75-80.
191. Kauer J.C., Carboni R.A. Aromatic azapentalenes. III. 1,3a,6,6a-Tetraazapentalenes // *J. Am. Chem. Soc.* 1967. V. 89. P. 2633-2637.
192. Атрощенко Ю.М., Блохин И.В., Иванова Е.В., Ковтун И.В. Экспериментальное и теоретическое исследование физико-химических свойств гидридных  $\sigma$ -аддуктов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина // *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки.* 2013. Вып. 3. С. 244-252.
193. (a) Блохина Н.И, Атрощенко Ю.М., Гитис С.С., Блохин И.В., Грудцын Ю.Д., Андрианов В.Ф., Каминский А.Я. Реакции ароматических нитросоединений LXXII. Анионные  $\sigma$ -комплексы нитроаренов в реакции азосочетания. 1998. Т. 34. Вып. 4. С. 533 – 535; (b) Атрощенко Ю.М., Насонов С.Н., Гитис С.С., Каминский А.Я., Мельников А.И., Шахкельдян И.В. О взаимодействии 1,3,5-тринитробензола с тетрагидридоборатом натрия // *Журнал органической химии.* 1994. Т. 30. Вып. 4. С. 632 – 633.
194. Shishkin O.V., Borbylevich O.Ya., Blokhin I.V., Atroschenko Yu.M., Gitis S.S. Molecular and electronic structures and conformational analysis of derivatives of 9-nitroanthracene, anionic  $\sigma$ -complexes // *Russ. Chem. Bull.*, Vol. 47. No. 3. P. 423-428. 1998.
195. Eisner U., Kuthan J. Chemistry of dihydropyridines // *Chemical Reviews.* 1972. V. 72. P.1-42.

196. Новиков С.С., Швехгеймер Г.А., Севостьянов В.В., Шляпочников В.А. Химия алифатических и алициклических соединений. М.: Химия. 1971. 624 с.
197. Краткий справочник физико-химических величин. / Под ред. К. П. Мищенко, А.А. Равделя. Л.: Химия. 1974. 200 с.
198. Prachayasittikul S., Worachartcheewan A., Lawung R., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. Activities of thiotetrahydropyridines as antioxidant and antimicrobial agents // EXCLI Journal. 2009. V. 8. P.107-114.
199. Pelle C.J., Okoro C.O., Wilson T.L., Onubogu U.C., Yoon K.-J., Redda K.K. The Synthesis Of Several N-(Substituted Phenylcarbonylamino)-4-(3-cyclohexenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridines as Potential Anti-Inflam-Matory Agents // Synthetic Communications. 1996. V. 26. P. 2703-2714.
200. Redda K.K., Corleto L.A., Knaus E.E. Syntheses of N-substituted 2(3,4)-pyridylcarboxylic acid hydrazides with analgesic and antiinflammatory activity // J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 1079-1082.
201. Bock H., Dammel R. Gasphasen-Reaktionen, 61<sup>1)</sup> Cycloalkanimine 2H-Azirin, 1-Azetin, 1-Pyrrolin, 1-Piperidein und 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-azepin: Darstellung und Photoelektronen-Spektren<sup>2,3)</sup> // Chem. Ber. 1987. V. 120. P. 1971-1985.
202. Fukuda Yu., Utimoto K. Preparation of 2,3,4,5-Tetrahydropyridines from 5-Alkynylamines Under the Catalytic Action of Gold (III) Salts // Synthesis. 1991. P.975-978.
203. Fry D.P., Fowler C.B., Dieter R.K. Synthesis of Cyclic Imines by Addition of Grignard Reagents to  $\omega$ -Bromonitriles // Synlett. 1994. P. 836-838.
204. Heidt Ph.C., Bergmeier S.C., Pearson W. Synthesis of indolidines by the 1,3-dipolar cycloaddition of azides with methylenecyclopropanes followed by cyclopropyimine rearrangement // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 5441-5444.
205. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Издательство «Мир». 1976. 541 с.

206. Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* 2002. V. B58. P. 380-388.
207. Gilli G., Bellucci F., Ferretti V., Bertolasi V. Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the .beta.-diketone fragment // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. V. 111. P. 1023-1028.
208. Зефиоров Н.С., Рогозина С.В. Успехи синтеза 3,7,9-гетероаналогов бицикло[3,3,1]нонана // *Успехи химии.* 1973. Т. 42. С. 423-441.
209. Kogel V., Christoph T., Friderichs E., Hennies N.-N., Matthiesen T., Schneider J., Holzgrave U. HZ2, a Selective Kappa-Opioid Agonist // *CNS Drug Rev.* 1998. V. 4. P. 54-70.
210. Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С. Новый путь синтеза 3,7-диазабицикло3.3.1.нонанов // *Изв. АН, Сер. хим.* 2001. V. 4. P. 721-722.
211. Jejaman R., Avila S. Chemistry of 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes // *Chem. Rev.* 1981. V. 81. P. 149-174.
212. Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Рыбакова А.С., Троицкий Н.А., Шувалова Е.В. Синтез структурных аналогов цитизина конденсацией по Манниху анионного аддукта 5,7-динитро-8-гидроксихинолина // *ЖОрХ.* 2005. Т. 41. Вып. 8. С. 1259-1260.
213. Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Борбулевич О.Я., Нестеров В.В., Копышев М.В., Троицкий Н.А., Ефремов Ю.М., Алифанова Е.Н., Субботин В.А. Синтез и строение производных 9-(2-оксопропил)-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов // *ЖОрХ.* 2004. Т. 40. С. 266-274.
214. Никифорова Е.Г., Королев М.А., Шахкельдян И.В., Дутов М.Д., Грудцын Ю.Д., Атрощенко Ю.М., Шевелев С.А., Субботин В.А. Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана. 5. Синтез фторсодержащих производных 1,5-динитро-3-азаби-цикло[3.3.1]нон-6-ена // *ЖОрХ.* 2001. Т. 37. Вып. 5. С. 771-774.



215. (a) Никифорова Е.Г., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Грудцын Ю. Д., Борбулевич О.Я., Гитис С.С., Алифанова Е.Н., Чудаков П.В., Каминский А.Я. Производные 3-азабицикло [3.3.1] нонана. IV. Синтез аминокислот, содержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонаноый фрагмент // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 4. С. 617-625; (b) Атрощенко Ю.М., Никифорова Е.Г., Шахкельдян И.В., Грудцын Ю.Д., Ахмедов Н.Г., Алифанова Е.Н., Борбулевич О.Я., Шишкин О.В., Гитис С.С., Каминский А.Я. Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана II. Синтез 6(7)-R-3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов // ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 5. С. 771-772.
216. Леонова О.В., Шахкельдян И.В., Грудцын Ю.Д., Атрощенко Ю.М., Алифанова Е.Н, Гитис С.С., Чудаков П.В., Никифорова Е.Г., Алехина Н.Н., Каминский А.Я. Производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана. 3. Синтез 3-R-9-ацетонил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-8-онов конденсацией по Манниху аддукта Яновского 2,4-динитрофенола с ацетонид-ионом // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 3. С. 421-425.
217. Морозова Е.В., Якунина И.Е., Кобраков К.И., Блохин И.В., Шумский А.Н., Атрощенко Ю.М. Анионные аддукты 2-окси-3,5-динитропиридина в конденсации Манниха // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2013. Т.56. N 10. С. 23-25.
218. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. М.: Медицина. 1998. Ч. I. 736 с.
219. Садыков С.А., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового рада. Химия, стереохимия, биогенез. М. 1975. 292 с.
220. Иванова Е.В., Федянин И.В., Сурова И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Амино- и гидроксиметилирование гидридных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина // Химия гетероциклических соединений. 2013. N 7. С. 1073—1081.

221. Punte G., Rivero B.E., Cerdeira S., Nudelman N.S. Structure of 2-methoxy-3,5-dinitropyridine // *Canadian Journal of Chemistry*. 1990 V. 68. P. 298–301.
222. Ledniger D., Mitscher L.A., Georg G.I. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*. New York. 1990. V. 4. 224 p.
223. Блюмина М.В., Балакин К.В., Ватлина Л.П., Доросов М.В. Комбинаторная библиотека структурных аналогов – амидов, содержащих бициклооктеновый и имидный фрагменты // М.: Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология. 2003. Т. 46. Вып. 3. С. 57-61.
224. Bard R., Strauss M.J., Topolosky S.A. New routes to heterobicyclic ring systems via meta-bridging. 4. Reactions of nitroquinoline and dinitropyridine // *J. Org. Chem.* 1977. V. 42. P. 2589-2593.
225. Gromov S.P. Ring Transformation of Pyridines and Benzo Derivatives under the Action of C-Nucleophiles // *Heterocycles*. 2000. V. 53. P. 1607-1630.
226. Морозова Е.В., Якунина И.Е., Блохин И.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез 2,6-дiazатрициклододеканов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина // *Журнал органической химии*. 2012. Т.48. N10. С. 1387-1388.
227. Pat. U.S. 5244899. Azabicycloalkyl and azatricycloalkyl amides used to treat inflammation, allergy, asthma and skin disorders / Mueller R.A., Partis R.A., Deason J.R. заявл. 29.07.1992; опубл. 14.09.1993.
228. Pat. GB 833165. Improvements in or relating to new alkylene diamine derivatives / Rossi S. заявл. 27.05.1958; опубл. 21.04.1960.
229. Ramachandran R., Parthiban P., Rani M., Jayanthi S., Kabilan S., Jeong Y.T. Synthesis, stereochemistry and in vitro antimicrobial evaluation of novel 2-[(2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)hydrazono]-4-phenyl-2,3-dihydrothiazoles // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011. V. 21. P. 6301–6304.

230. Xavier J.J.F., Krishnasamy K., Sankar C. Synthesis and antibacterial, antifungal activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-4-aminobenzoylhydrazones // *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. P. 345–350.
231. (a) Parthiban P., Rathika P., Ramkumar V., Son S.M., Jeong Y.T. Stereospecific synthesis of oximes and oxime ethers of 3-azabicycles: A SAR study towards antimicrobial agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010. V. 20. P. 1642–1647; (b) Parthiban P., Aridoss G., Rathika P., Ramkumar V., Kabilan S. Synthesis, stereochemistry and antimicrobial studies of novel oxime ethers of aza/diazabicycles // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. V. 19. P. 6981–6985.
232. Ramachandran R., Rani M., Kabilan S. Design, synthesis and biological evaluation of novel 2-[(2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)hydrazono]-1,3-thiazolidin-4-ones as a new class of antimicrobial agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. V. 19. P. 2819–2823.
233. Pat. U.S. 3812134. 4 $\beta$ -alkoxy-4 $\alpha$ -(3'-hydroxyphenyl)-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -propanopiperidine derivatives / Iwai I., Ohki E., Oida S., Takagi H., Ohashi Y. заявл. 08.11.1972; опубл. 21.05.1974.
234. Oki E., Oida S., Oachi Y., Takagi H., Iwai I. 3-Azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives as Potential Analgesics // *Chem. Pharm. Bull.* 1970. V. 18. P. 2050-2057.
235. Pat. U.S. 4404138. 3-[2-(azabicyclo)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H-[1]-benzopyrano[3,4-c]pyridin-5-ones / Connor D.T., Schwender C.F., Sorenson R.J., Unangst P.C. заявл. 22.06.1982; опубл. 13.09.1983.
236. Pat. U.S. 5468858. N-alkyl and N-acyl derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes and selected salts thereof as multi-class antiarrhythmic agents / Berlin K.D., Garrison G.L., Sangiah S., Clarke C.R., Chen C.-L., Lazzara R., Scherlag B.G., Patterson E.S., Burrows G.E. заявл. 28.10.1993; опубл. 21.11.1995.

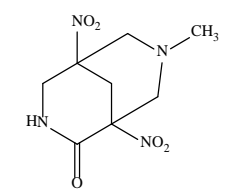
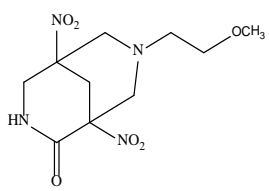
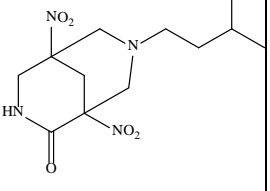
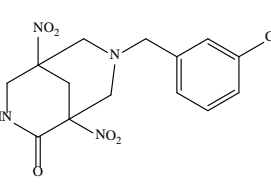
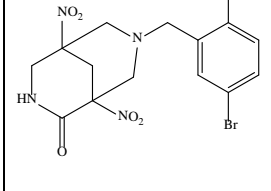
237. Pat. U.S. 5110933. Salts of 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes as antiarrhythmic agents, and precursors thereof / Berlin K.D., et. al. заявл. 07.11.1990; опубл. 05.05.1992.
238. Pat. U.S. 5084572. Salts of 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes as antiarrhythmic agents, and precursors thereof / Berlin K.D., et. al. заявл. 13.11.1989; опубл. 28.01.1992.
239. Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR – hydrophobic, electronic and steric constants // Washington DC.: Am. Chem. Soc. 1995. P. 250.
240. Oprea T.I., Davis A.M., Teague S.J., Leeson P.D. Is There a Difference between Leads and Drugs? A Historical Perspective // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2001. V. 41. P. 1308–1315.
241. Hann M.M., Leach A.R., Harper G. Molecular Complexity and Its Impact on the Probability of Finding Leads for Drug Discovery // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2001. V. 41. P. 856–864.
242. Carr R., Hann M. The Right Road to Drug Discovery? // Modern Drug Discov. 2002. P. 45–48.
243. Oprea T.I. Current Trends in Lead Discovery: Are We Looking for the Appropriate Properties? // J. Comput.-Aided Mol. Design. 2002. V. 16. N 5–6. P. 325–334.
244. Proudfoot J.R. Drugs, Leads, and Drug-likeness: an Analysis of some Recently Launched Drugs // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. V. 12. P. 1647–1650.
245. Rishton G.M. Nonleadlikeness and leadlikeness in biochemical screening // Drug Discov. Today. 2003. V. 8. P. 86–96.
246. Teague S.J., Davis A.M., Leeson P.D., Oprea T. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999. V. 38. P. 3743–3748.
247. Kelder J., Grootenhuis P.D., Bayada D.M., Delbressine L.P., Ploemen J.P. Polar Molecular Surface as a Dominating Determinant for Oral Absorption and Brain Penetration of Drugs // Pharm. Res. 1999. V. 16. P. 1514–1519.

248. Bergstrom C.A.S., Strafford M., Lazorova L., Avdeef A., Luthman K., Artursson P. Absorption Classification of Oral Drugs Based on Molecular Surface Properties // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 558–570.
249. Veber D.F., Johnson S.R., Chehg H.-Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. P. 2615–2623.
250. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1997. V. 23. P. 3-25.
251. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D., Eds. *Pharmaceutical Substances*. Thieme: Stuttgart. 1999. 565 p.
252. Watson P.S., Jiang B., Scott B.A Diastereoselective Synthesis of 2,4-Disubstituted Piperidines: Scaffolds for Drug Discovery // *Org. Lett.* 2000. V. 2. P. 3679-3681.
253. Edwards M.W., Daly J.W., Myers C.W. Alkaloids from a Panamanian Poison Frog, *Dendrobates speciosus*: Identification of Pumiliotoxin-A and Allo-pumiliotoxin Class Alkaloids, 3,5-Disubstituted Indolizidines, 5-Substituted 8-Methylindolizidines, and a 2-Methyl-6-nonyl-4-hydroxypiperidine // *J. Nat. Prod.* 1988. V. 51. P. 1188-1197.
254. Michael J.P. Simple indolizidine and quinolizidine alkaloids // *The Alkaloids*. Cordell G.A., Ed. Academic Press: San Diego. 2001. V. 55. P. 91–267.
255. Рогожина Т.В., Рогожин В.В. Роль алкогольдегидрогеназ в механизмах покоя зерновок пшеницы // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2012. Вып. 89. С. 32-36.
256. Калье М.И. Влияние КВЧ-излучения миллиметрового диапазона на физиологические процессы прорастания семян пивоваренного ячменя // *Вестник Нижегородского государственного университета им. Лобачевского*. 2010. Вып. 2. С. 399-401.

257. Pat. US2004/116466 A1. Phenyl-aza-benzimidazole compounds for modulating IgE and inhibiting cellular proliferation / Sircar J.C., Thomas R.J.; Richards M.L., Sinha A. заявл. 12.09.2003; опубл. 17.07.2004.
258. Nudelman N. S., Cerdeira S. B.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR studies of substituted nitropyridines and nitrobenzenes // *Magnetic Resonance in Chemistry*. 1986. V. 24. P. 507 - 511.
259. Pat. US5378244 A1. 2-alkoxy-3,5-diaminopyridine derivatives and their salts, and dye compositions for keratinous fibers containing the derivatives or salts / Tamura T., et. al. заявл. 04.05.1993; опубл. 03.01.1995.
260. Вайсбергер А., Проскуэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. Органические растворители. М.: ИЛ. 1958. 518 с.
261. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Cryst. A*. 2008. V. 64. P. 112-122.
262. Гарифзянов А.Р., Жуков Н.Н. Биологическая химия: рекомендации для проведения лабораторно-практических занятий. Тула: ТГПУ им. Л.Н. Толстого. 2013. 108 с.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

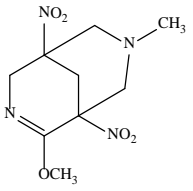
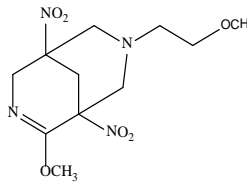
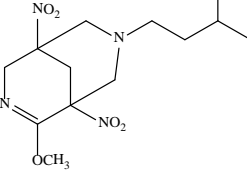
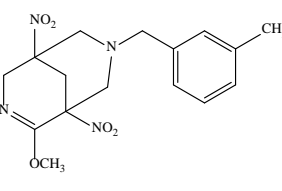
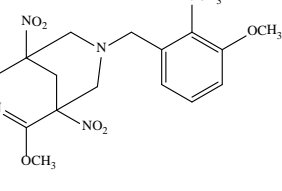
Табл. 1. Вероятность проявления биологической активности некоторых производных 7-R-1,5-динитро-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-2-онов

Структура Виды биологической активности										
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
Protein kinase (CK1) inhibitor	0.808	0.008	0.721	0.016	0.678	0.022	0.702	0.018	0.813	0.007
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0.668	0.030	0.676	0.028	0.629	0.040	0.547	0.068	0.368	0.189
Acrocyllindropepsin inhibitor	0.775	0.037	0.784	0.034	0.850	0.017	0.515	0.139	0.451	0.174
Sialagogue	0.803	0.005	0.688	0.038	0.643	0.067	0.661	0.053	0.523	0.173
(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor	0.699	0.007	0.661	0.009	0.601	0.015	0.633	0.012	0.367	0.075
Chymosin inhibitor	0.775	0.037	0.784	0.034	0.850	0.017	0.515	0.139	0.451	0.174
Saccharopepsin inhibitor	0.775	0.037	0.784	0.034	0.850	0.017	0.515	0.139	0.451	0.174
Polyporopepsin inhibitor	0.708	0.054	0.730	0.048	0.815	0.027	0.670	0.066	0.366	0.261
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	0.747	0.050	0.481	0.168	0.837	0.023	0.655	0.086	-	-
Signal peptidase II inhibitor	0.752	0.047	0.681	0.065	0.810	0.033	0.649	0.074	-	-
Nootropic	0.670	0.046	0.471	0.156	0.525	0.113	0.498	0.134	0.659	0.018
Membrane permeability inhibitor	0.748	0.023	0.669	0.059	0.581	0.118	0.667	0.063	0.511	0.162
Nerve growth factor agonist	0.491	0.134	0.426	0.190	0.653	0.026	0.521	0.110	-	-
Antiviral	0.751	0.004	0.674	0.047	0.681	0.047	0.667	0.020	0.512	0.162
<b>Побочные токсические эффекты</b>										
Neutrophilic dermatosis	0.892	0.005	0.554	0.105	0.552	0.106	0.781	0.028	0.289	0.283
Postural (orthostatic) hypotension	0.827	0.012	0.676	0.031	0.508	0.060	0.360	0.115	-	-
Shivering	0.788	0.043	0.531	0.131	0.610	0.107	0.302	0.239	-	-
Twitching	0.814	0.034	0.371	0.246	0.647	0.129	0.382	0.241	-	-

-  $P_a > 0.6, P_i < 0.1$ , 
  -  $0.4 < P_a < 0.6, P_i < 0.2$ , 
  -  $P_a < 0.4, P_i < 0.3$

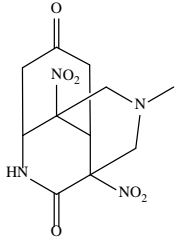
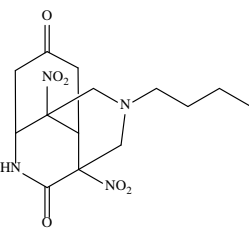
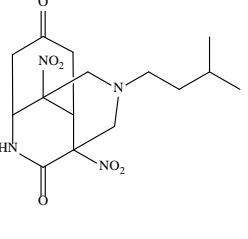
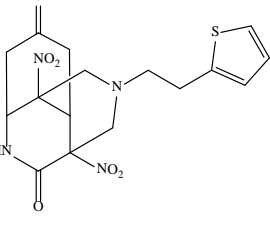
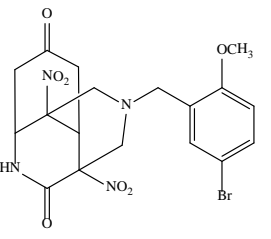


Табл. 2. Вероятность проявления биологической активности производных 2-метокси-7-*R*-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов

Структура Виды биологической активности										
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
Phobic disorders treatment	0.644	0.102	0.793	0.036	0.816	0.028	0.355	0.271	0.326	0.298
Acrocyllidropesin inhibitor	0.699	0.045	0.672	0.052	0.802	0.020	0.407	0.160	0.507	0.109
Chymosin inhibitor	0.699	0.045	0.672	0.052	0.802	0.020	0.407	0.160	0.507	0.109
Saccharopepsin inhibitor	0.699	0.045	0.672	0.052	0.802	0.020	0.407	0.160	0.507	0.109
Polyporopepsin inhibitor	0.561	0.084	0.579	0.077	0.691	0.042	0.519	0.104	0.421	0.163
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0.696	0.070	0.656	0.085	0.691	0.072	0.544	0.131	0.595	0.110
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0.689	0.025	0.677	0.028	0.651	0.034	0.570	0.059	0.561	0.062
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	0.570	0.035	0.535	0.053	0.612	0.019	0.638	0.012	0.647	0.010
Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist	0.824	0.005	0.612	0.038	0.577	0.048	0.563	0.053	0.631	0.033
Membrane permeability inhibitor	0.731	0.027	0.558	0.112	0.551	0.117	0.635	0.069	0.650	0.061
Polarisation stimulant	0.682	0.005	0.529	0.025	0.463	0.045	0.549	0.021	0.520	0.028
( <i>R</i> )-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	0.688	0.009	0.404	0.086	0.305	0.148	0.337	0.124	0.371	0.104
<b>Побочные и токсические эффекты</b>										
Shivering	0.856	0.017	0.680	0.084	0.760	0.054	0.484	0.145	0.373	0.191
Neutrophilic dermatosis	0.836	0.015	0.497	0.131	0.394	0.191	0.665	0.063	0.472	0.143
Postural (orthostatic) hypotension	0.819	0.013	0.715	0.026	0.492	0.064	0.345	0.122	0.395	0.100
Extrapyramidal effect	0.674	0.033	0.359	0.131	0.317	0.152	0.623	0.048	0.507	0.082

-  $P_a > 0.6, P_i \leq 0.1$ ,
  -  $0.4 < P_a < 0.6, P_i < 0.2$ ,
  -  $P_a < 0.4, P_i < 0.3$

Табл. 3. Вероятность проявления биологической активности производных 2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов

Структура Виды биоактивности										
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
Antiobesity	0.851	0.005	0.759	0.005	0.692	0.007	0.735	0.005	0.714	0.006
Polarisation stimulant	0.692	0.004	0.569	0.017	0.555	0.020	0.483	0.039	0.607	0.011
Antidiabetic	0.650	0.009	0.589	0.013	0.541	0.018	0.577	0.014	0.557	0.016
Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist	0.806	0.009	0.378	0.133	0.339	0.161	0.262	0.237	-	-
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	0.531	0.055	0.499	0.075	0.567	0.036	-	-	0.647	0.010
Membrane permeability inhibitor	0.703	0.038	0.657	0.058	0.491	0.154	-	-	0.372	0.216
Nootropic	0.693	0.043	0.606	0.074	0.665	0.051	0.345	0.276	0.356	0.263
Prostate disorders treatment	0.547	0.017	0.545	0.017	0.520	0.019	0.384	0.043	0.384	0.043
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP <sup>+</sup> ) inhibit	0.563	0.105	0.513	0.126	0.697	0.056	-	-	-	-
Antihypoxic	0.508	0.035	0.419	0.068	0.388	0.086	-	-	0.335	0.125
Neurotransmitter antagonist	0.568	0.019	0.442	0.067	0.411	0.085	0.260	0.246	0.263	0.241
Antiviral	0.465	0.010	0.449	0.076	0.362	0.145	0.274	0.273	0.302	0.088
<b>Побочные и токсические эффекты</b>										
Neutrophilic dermatosis	0.767	0.032	0.361	0.216	0.324	0.247	-	-	-	-
Excitability	0.705	0.030	0.619	0.051	0.496	0.093	-	-	0.303	0.213
Dysphoria	0.667	0.012	0.682	0.011	0.559	0.028	0.219	0.210	0.272	0.154
Hypotonia	0.629	0.043	0.651	0.037	0.625	0.044	0.697	0.027	-	-

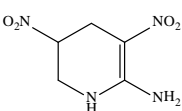
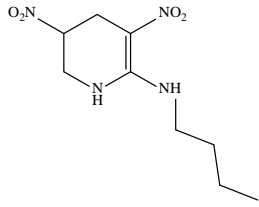
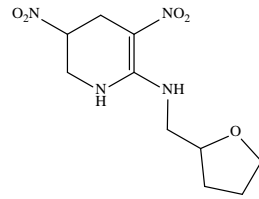
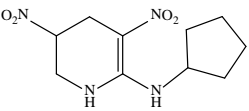
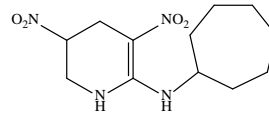
-  $P_a > 0.6, P_i < 0.1$ , 
  -  $0.4 < P_a < 0.6, P_i < 0.2$ , 
  -  $P_a < 0.4, P_i < 0.3$

Табл. 4. Вероятность проявления биологической активности производных 2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов

Виды биоактивности	Структура 1		Структура 2		Структура 3		Структура 4		Структура 5	
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
Antiobesity	0.808	0.005	0.751	0.005	0.777	0.005	0.761	0.005	0.680	0.007
Polarisation stimulant	0.626	0.009	0.599	0.012	0.617	0.009	0.606	0.011	0.580	0.015
Antidiabetic	0.619	0.011	0.586	0.014	0.599	0.013	0.608	0.012	0.546	0.017
Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist	0.643	0.039	0.387	0.128	0.426	0.107	0.382	0.131	0.343	0.158
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	0.606	0.021	0.606	0.021	0.640	0.011	0.585	0.029	0.630	0.014
Membrane permeability inhibitor	0.622	0.075	0.596	0.089	0.646	0.063	0.549	0.118	0.616	0.079
Nootropic	0.581	0.085	0.537	0.108	0.544	0.104	0.497	0.133	0.538	0.107
Prostate disorders treatment	0.465	0.025	0.448	0.029	0.460	0.026	0.450	0.028	0.438	0.030
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP <sup>+</sup> ) inhibit	0.542	0.114	0.432	0.166	0.523	0.122	0.478	0.143	-	-
Antihypoxic	0.472	0.046	0.457	0.052	0.497	0.038	0.396	0.081	0.335	0.125
Neurotransmitter antagonist	0.422	0.078	0.359	0.124	0.390	0.100	0.360	0.123	0.392	0.098
Antiviral	0.339	0.172	0.242	0.149	0.241	0.142	0.204	0.191	0.229	0.156
<b>Побочные и токсические эффекты</b>										
Neutrophilic dermatosis	0.528	0.117	0.532	0.115	0.592	0.090	0.457	0.152	-	-
Excitability	0.447	0.117	0.357	0.168	0.390	0.144	0.327	0.193	0.382	0.149
Dysphoria	0.613	0.019	0.572	0.025	0.561	0.028	0.564	0.027	0.586	0.023
Hypotonia	0.385	0.165	0.296	0.245	0.333	0.211	-	-	0.415	0.141

-  $P_a > 0.6, P_i < 0.1$ ,
  -  $0.4 < P_a < 0.6, P_i < 0.2$ ,
  -  $P_a < 0.4, P_i < 0.3$

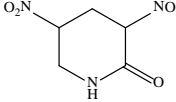
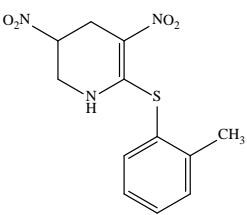
Табл. 5. Вероятность проявления биологической активности производных 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов

Виды биоактивности	Структура											
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$		
Acrocylindropepsin inhibitor	0.766	0.028	0.779	0.025	0.743	0.033	0.738	0.034	0.738	0.034		
Chymosin inhibitor	0.766	0.028	0.779	0.025	0.743	0.033	0.738	0.034	0.738	0.034		
Saccharopepsin inhibitor	0.766	0.028	0.779	0.025	0.743	0.033	0.738	0.034	0.738	0.034		
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0.752	0.050	0.743	0.053	0.538	0.134	0.804	0.031	0.804	0.031		
Phobic disorders treatment	0.723	0.066	0.629	0.109	0.369	0.259	0.694	0.079	0.694	0.079		
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0.705	0.022	0.669	0.029	0.353	0.205	0.634	0.039	0.634	0.039		
Na <sup>+</sup> -transporting two-sector ATPase inhibitor	0.679	0.005	0.516	0.022	0.443	0.040	0.644	0.007	0.644	0.007		
Acute neurologic disorders treatment	0.683	0.020	0.534	0.064	0.463	0.104	0.677	0.022	0.677	0.022		
Polyporoepsin inhibitor	0.682	0.044	0.710	0.037	0.624	0.060	0.647	0.053	0.647	0.053		
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0.671	0.023	0.428	0.070	0.357	0.094	0.770	0.011	0.770	0.011		
Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	0.641	0.054	0.375	0.214	0.366	0.223	0.664	0.046	0.664	0.046		
<b>Побочные и токсические эффекты</b>												
Postural (orthostatic) hypotension	0.832	0.011	0.682	0.031	0.679	0.031	0.641	0.036	0.641	0.036		
Neutrophilic dermatosis	0.780	0.028	0.528	0.117	0.351	0.224	0.750	0.036	0.750	0.036		
Ototoxicity	0.653	0.023	0.596	0.037	0.580	0.042	0.701	0.014	0.701	0.014		
Hyperglycemic	0.598	0.064	0.540	0.085	0.294	0.230	0.745	0.018	0.745	0.018		

  -  $P_a > 0.6, P_i < 0.1$ , 
   -  $0.4 < P_a < 0.6, P_i < 0.2$ , 
   -  $P_a < 0.4, P_i < 0.3$

Табл. 6.

Вероятность проявления биологической активности 3,5-динитропиперидин-2-она и 3,5-динитро-6-(*o*-толилтио)-1,2,3,4-тетрагидропиперидина

Виды биоактивности	Структура			
			$P_a$	$P_i$
Stroke treatment	0.830	0.004	0.166	0.121
L-glutamate oxidase inhibitor	0.757	0.006	0.413	0.057
Acrocylindropepsin inhibitor	0.801	0.020	0.503	0.111
Chymosin inhibitor	0.801	0.020	0.503	0.111
Saccharopepsin inhibitor	0.801	0.020	0.503	0.111
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0.761	0.046	0.729	0.058
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0.768	0.011	0.542	0.070
Na <sup>+</sup> -transporting two-sector ATPase inhibitor	0.658	0.006	0.433	0.044
Acute neurologic disorders treatment	0.742	0.014	0.310	0.220
Phobic disorders treatment	0.775	0.043	0.439	0.210
Polyporopepsin inhibitor	0.735	0.032	0.670	0.047
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0.805	0.007	0.552	0.042
Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	0.734	0.025	0.457	0.148
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP <sup>+</sup> ) inhibitor	0.746	0.040	0.391	0.190
Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor	0.260	0.220	0.642	0.010
Mucomembranous protector	0.492	0.137	0.587	0.105
(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	0.624	0.018	0.520	0.041
<b>Побочные и токсические эффекты</b>				
Postural (orthostatic) hypotension	0.677	0.031	0.659	0.033
Neutrophilic dermatosis	0.855	0.011	0.841	0.013
Ototoxicity	0.626	0.029	0.293	0.155
Hyperglycemic	0.670	0.040	0.328	0.197
Pure red cell aplasia	0.758	0.031	0.321	0.129
Twitching	0.723	0.086	0.538	0.181
Gastrointestinal hemorrhage	0.676	0.031	0.583	0.061




 -  $P_a > 0.6, P_i < 0.1$ ,  -  $0.4 < P_a < 0.6, P_i < 0.2$ ,  -  $P_a < 0.4, P_i < 0.3$

Табл. 7.

Значения молекулярных дескрипторов ряда синтезированных соединений

№ соединения	LogP	MW	Ha	Hd	RotB
3	-0.908	189.127	8	1	2
6а	-1.11	188.143	8	3	2
6б	0.703	244.251	8	2	6
6в	0.664	256.262	8	2	4
6г	-0.361	272.261	9	2	5
6д	1.675	284.316	8	2	4
6е	2.587	295.32	7	1	4
7а	-0.875	244.207	9	1	2
7б	-0.499	258.234	9	1	3
7в	-0.231	270.245	9	1	4
7г	0.562	286.288	9	1	5
7д	0.247	286.288	9	1	4
7е	0.333	286.288	9	1	4
7ж	-0.891	288.26	10	1	5
7з	1.068	300.315	9	1	6
7и	0.777	300.315	9	1	5
7к	-0.620	302.287	10	1	6
7л	-0.244	316.314	10	1	7
7м	0.523	320.305	9	1	4
7н	0.948	334.332	9	1	4
7о	1.082	334.332	9	1	4
7п	0.828	340.361	9	1	5
7р	1.317	429.227	10	1	5
10а	-0.074	258.234	9	0	3
10б	-0.089	302.287	10	0	6
10в	1.579	314.342	9	0	6
10г	1.75	348.359	9	0	5
10д	0.971	394.384	11	0	7
12а	-1.216	298.255	10	1	2
12б	0.221	340.336	10	1	5
12в	0.436	354.363	10	1	5
12г	0.182	374.353	10	1	4
12д	0.631	388.38	10	1	4
12е	0.607	388.38	10	1	4
12ж	0.487	394.409	10	1	5
12з	1.007	402.407	10	1	4
12и	-0.171	434.405	12	1	6
12к	0.976	483.275	11	1	5