

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

**Москва - 2014**

Работа выполнена на кафедре химии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования «Тульский государственный  
педагогический университет имени Л.Н. Толстого»

Научный руководитель: **Атрощенко Юрий Михайлович**,  
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Дорогов Михаил Владимирович**,  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий кафедрой органической и неорганической химии ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского»

**Попков Сергей Владимирович**,  
кандидат химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Минобрнауки РФ

Ведущая организация: **Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН**

Защита диссертации состоится «29» апреля 2014 г. в «12:00» часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при Московском государственном университете дизайна и технологии по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая д. 33, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии».

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, кандидат химических наук

Алексамян К.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** 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, нейрорепрессивными, 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 тетрагидропиперидинов и биспидинов является восстановительная активация нитропиперидинов под действием нуклеофильных агентов, протекающая через образование высокореакционноспособных моно- и бициклических анионных  $\sigma$ -аддуктов.

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

### **Научная новизна.**

Впервые проведено детальное экспериментальное и теоретическое исследование реакции селективного восстановления ароматического кольца 2-гидрокси-3,5-динитропиперидина 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-динитропиперидина образуется эквимольная смесь двух 3,5-динитропиперидин-2-онов, отличающихся ориентацией нитрогруппы при атоме углерода  $C^5$  относительно плоскости пиперидинового цикла, а реакция протонирования гидридных  $\sigma$ -аддуктов 2- $R$ -3,5-динитропиперидинов с образованием 6- $R$ -3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиперидинов протекает стереоселективно с образованием единственного изомера. Данная реакция позволяет осуществить в мягких условиях переход от активированной нитрогруппами пиперидиновой 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-онов реакцией Манниха гидридных аддуктов 2- $R$ -3,5-динитропиперидинов с формальдегидом и первичными аминами. Выявлено, что при повышении температуры реакции аминометилирования до 25–30 °С образуются 3-(гидроксиметил)-7- $R$ -1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-оны, являющиеся продуктами не только аминометилирования по атому азота пиперидинового 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 ком-

плекса. 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-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов.

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.

#### **Теоретическая значимость.**

Полученные результаты расширяют теоретические представления об особенностях химического поведения 3,5-динитропиридинов с *H*- и *C*-нуклеофилами в реакциях образования анионных аддуктов, а также раскрывают синтетический потенциал последних в формировании моно- и полициклических насыщенных азотсодержащих систем. Проведенные квантово-химические расчеты позволяют предложить вероятный механизм протекающих процессов. Систематизированный набор и анализ спектральных данных, данных РСА и масс-спектрометрии вносят вклад в изучение строения анионных  $\sigma$ -аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина, а также новых функционально замещенных тетрагидропиридинов, 3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонанов и 2,6-дiazатрициклододеканов.

#### **Практическая значимость.**

Впервые на основе анионных аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов получена серия новых производных тетрагидропиридинов, 3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонанов и 2,6-дiazатрициклододеканов. Всего на базе исследуемых объектов синтезировано около 50 новых веществ, которые, согласно компьютерному прогнозу, можно рассматривать как потенциально биологически активные. Предложенные методики синтеза являются удобными для использования, благодаря относительной простоте исполнения, мягким условиям и доступности реагентов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- общие закономерности образования анионных аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов с *H*- 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-дiazабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, 3-(гидроксиметил)-7-R-1,5-динитро-3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонан-2-онов, 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-дiazабицикло[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-дионов, 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 «Наукоемкие химические технологии-2012» (Тула, 2012), Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы химии и биологии» (Пушино, 2012), 17-ой Международной Пушкинской школе-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».

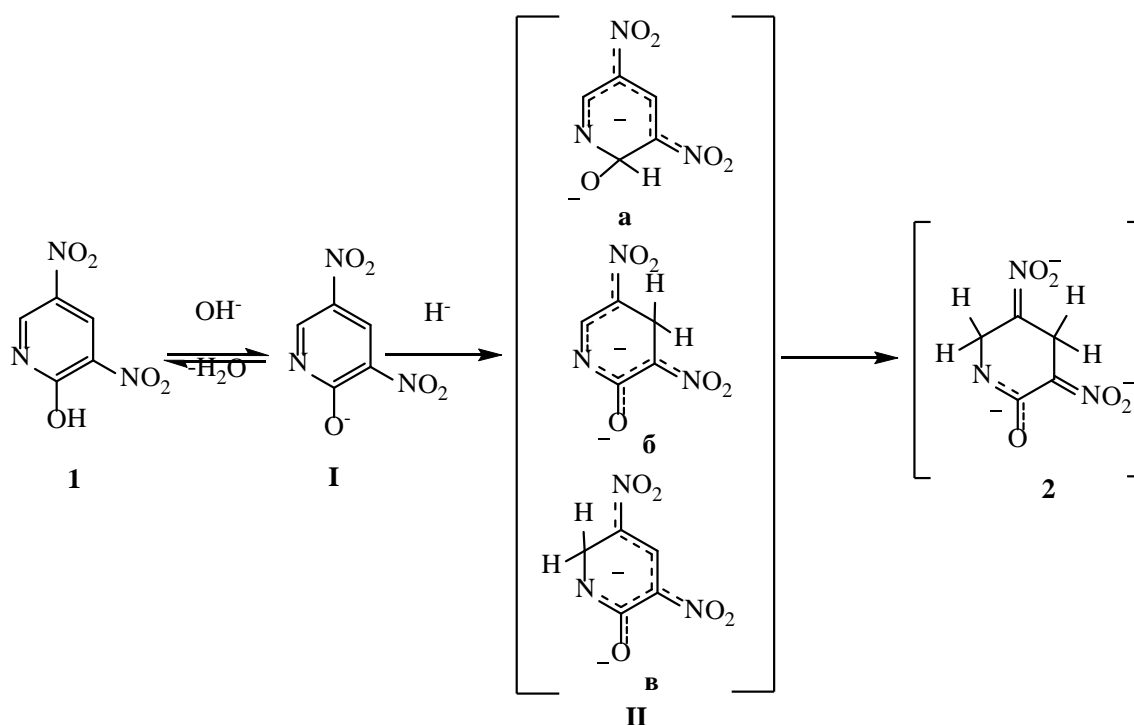
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Выполненные ранее на кафедре химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого исследования показали перспективность использования анионных аддуктов нитроаренов в синтезе полифункциональных N,O-гетероциклов. В данной работе в качестве исходных соединений для экспериментальных исследований были выбраны производные 3,5-динитропиридина.

# 1. Экспериментальное и теоретическое исследование физико-химических свойств гидридных $\sigma$ -аддуктов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина

Восстановительную активацию 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1) осуществляли по схеме 1. В присутствии карбоната натрия исходный субстрат (1) образует анион (I). При действии тетрагидридобората натрия на равновесную смесь (1) и (I) (по данным УФ, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии) происходит поэтапное восстановление ароматического кольца с образованием гидридных  $\sigma$ -комплексов (II), (2).

Схема 1



В электронном спектре раствора 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1) в смеси ДМФА и воды (3:1 по объему) наблюдаются два максимума поглощения в области 345 и 400 нм (график 1, рис. 1), соответствующие 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). 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). С течением времени раствор обесцвечивается (кривые 4-6), что, вероятно, свидетельствует об образовании трехзарядного  $\sigma$ -комплекса (2). Исчезновение окраски подтверждает строение аддукта (2), в котором отсутствует цепь сопряжения.

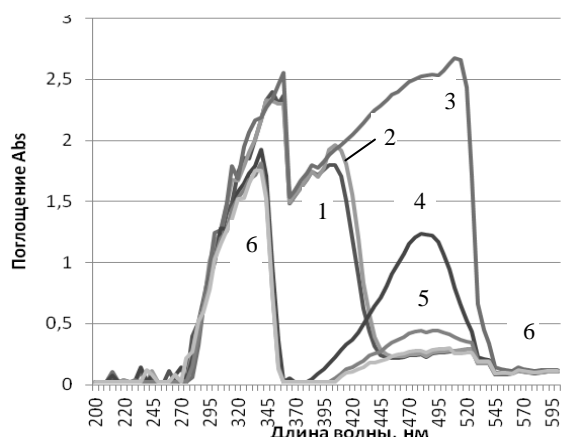


Рис. 1.

В ИК спектре соединения (2), выделенного из раствора, присутствуют полосы поглощения заряженных нитрогрупп в области 1607, 1601 и 1368, 1358, 1303  $\text{см}^{-1}$ , соответствующие ассиметричным и симметричным колебаниям. Валентные колебания  $\text{C}=\text{O}$  обнаруживаются в области 1640  $\text{см}^{-1}$ . В области «отпечатков пальцев» - 948  $\text{см}^{-1}$  – можно обнаружить валентные колебания

связей  $\text{C}-\text{N}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  исследуемого аддукта (2) в  $\text{D}_2\text{O}$  наблюдаются два уширенных сигнала протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^6$  при 3.80 и 4.21 м.д., соответственно. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  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. Так, различить сигналы протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^6$ , а также сигналы атомов углерода  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^5$  можно по отсутствию в *HMBC* спектре кросс-пика  $\text{C}^3$  атома углерода нитрогруппы с протоном  $\text{H}^6$ .

С целью выявления предпочтительного направления атаки нуклеофилом субстрата (I) нами были проведены квантовохимические расчеты исходных (1, I), промежуточных (II а-в) и конечного (2) продуктов в газовой фазе методами PM3 и PM7, которые показали, что наиболее вероятным является протекание реакции взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с  $\text{NaNH}_4$  через образование анионного интермедиата (IIб).

## 2. Реакция протонирования гидридных $\sigma$ -аддуктов 2-R-3,5-динитропиридинов

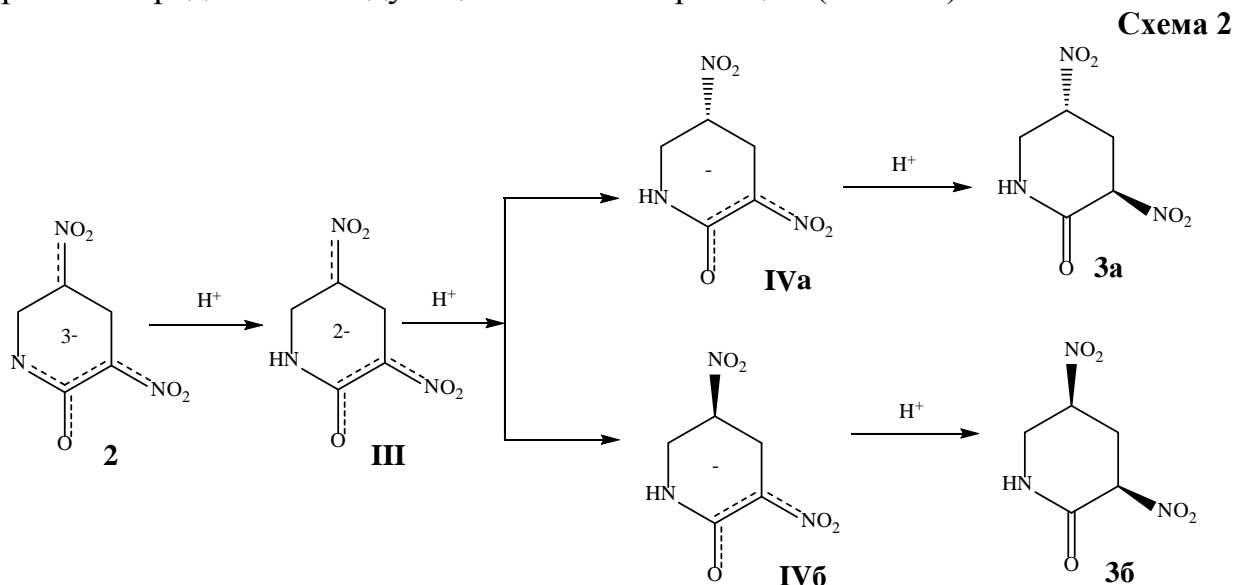
### 2.1 Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она

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  $\text{NaNH}_4$  в течение 5 минут. Температуру реакционной смеси поддерживали в пределах 10 – 15  $^{\circ}\text{C}$ . При этом наблюдалось быстрое образование  $\sigma$ -аддукта красно-оранжевого цвета, постепенно превращающегося в белый мелкокристаллический осадок тринатриевой соли. После окончания восстановления pH реакционного раствора доводили до 3 – 4 с помощью 20%-ного раствора ортофосфорной кислоты и оставляли на ночь для кристаллизации. Выпавший осадок целевого продукта отфильтровывали, промывали водой.

Методом ЯМР  $^1\text{H}$  показано, что в результате протонирования тринатриевой соли 3,5-бис(ацинитро)-2-гидроксипиперидина (2) образуется эквимольная смесь двух изомерных 3,5-динитропиперидин-2-онов (3а и 3б), кото-

рые различаются тем, что атом углерода при нитрогруппе  $C^5$  может иметь R- или S-конфигурацию, соответственно.

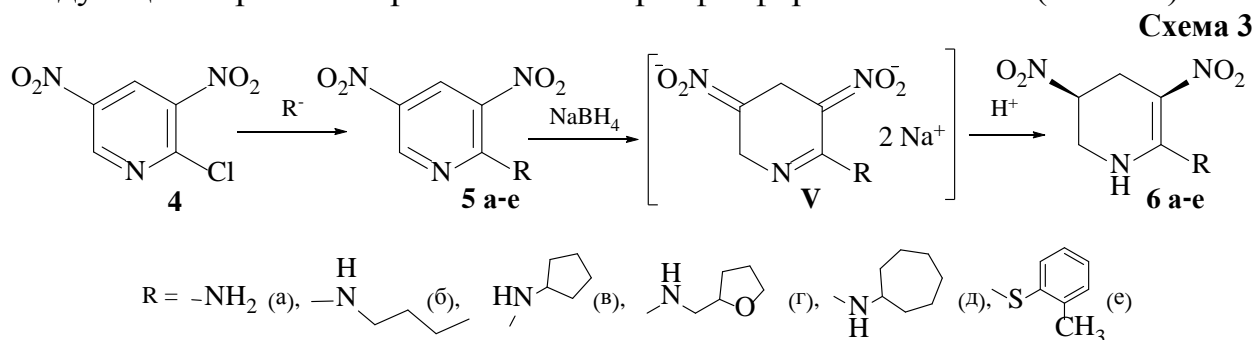
На основании квантово-химических расчетов методом синхронного транзита предложен следующий механизм реакции (схема 2):



Строение конечного продукта (**3**) доказано также методом ИК-спектроскопии.

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

Синтез данной группы соединений осуществлялся аналогично посредством действия  $NaBH_4$  на соответствующие 2-R-3,5-динитропиридины с последующей обработкой разбавленной ортофосфорной кислотой (схема 3):



Исходные 3,5-динитропиридины (**5 a-e**) были получены взаимодействием 2-хлор-3,5-динитропиридина (**4**) с первичными аминами и *o*-тиокрезолом в изопропанол в присутствии карбоната калия. Реакцию проводили в абсолютном спирте для предупреждения гидролиза 2-хлор-3,5-динитропиридина.

На следующей стадии при действии раствора  $NaBH_4$  на раствор 2-R-3,5-динитропиридина в смеси ДМФА-этанол происходило восстановление связей пиридинового кольца с образованием двухзарядного промежуточного гидридного  $\sigma$ -комплекса (**V**). Затем реакционную смесь подкисляли разбав-



ленной ортофосфорной кислотой до pH 4, в результате чего целевые продукты синтеза - 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридины (6 а-е) выпадали из реакционного раствора в виде кристаллических осадков. Выход продуктов в зависимости от заместителя составил 70-85%.

Структура полученных 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов (6 а-е) доказана с помощью методов  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа\* (рис. 2 и 3).

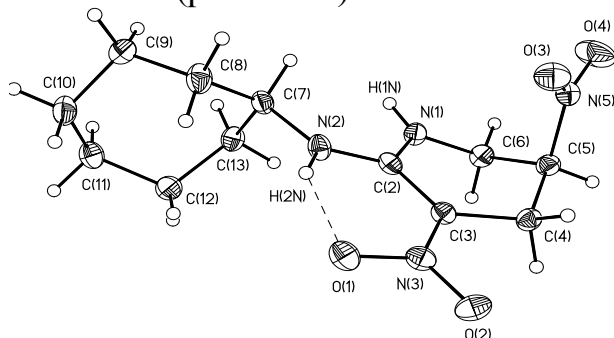


Рис. 2. Молекулярная структура соединения 6д

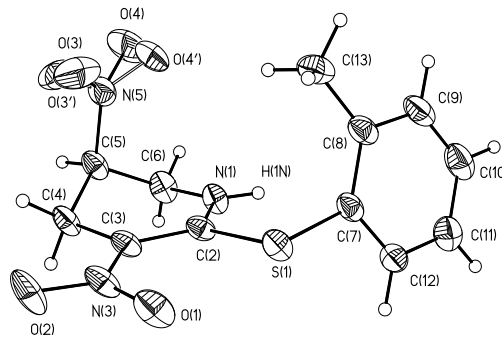


Рис. 3. Молекулярная структура соединения 6е

Интересно отметить, что реакция образования производных тетрагидропиридинов (6), в отличие от синтеза 3,5-динитропиперидин-2-она (3), протекает стереоселективно, с образованием единственного изомера. Так, в кристаллах (рис. 2, 3) тетрагидропиридиновый фрагмент характеризуется конформацией искаженного *полукресла* (6д) или *конверта* (6е) с аксиальным расположением нитрогруппы в положении 5.

Дополнительное доказательство структуры синтезированных соединений было получено из данных масс-спектрометрии. Исследование распада под действием электронного удара было проведено на примере N-циклопентил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (6в). Наличие в масс-спектре пиков молекулярного иона ( $m/z$  256) и осколочных фрагментов также позволяет надежно идентифицировать исследуемое соединение.

### 3. Синтез новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина)

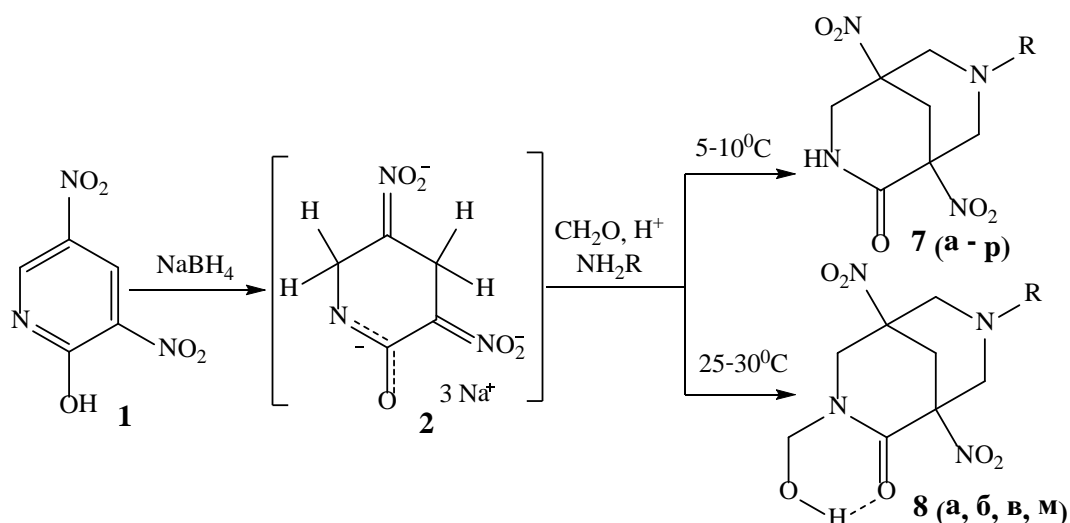
#### 3.1 Синтез 3-R-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов

Синтез 7-замещенных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов (7а-р) осуществляли в две стадии (схема 4). На первой стадии при действии  $\text{NaBH}_4$  на раствор 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1) происходило восстановление связей  $\text{C}=\text{C}$  ароматического кольца с образованием 3-х зарядного гидридного диаддукта (2). Полученный диаддукт (2) без выделения из раствора, при охлаждении до 5–10 °С, вводили в реакцию конденсации по Ман-

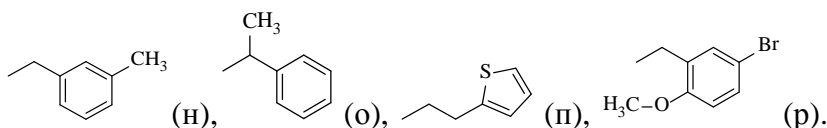
\*РСА соединений, представленный в работе выполнен сотрудниками Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

ниху с формальдегидом и водно-этанольным раствором первичного амина. При подкислении реакционной смеси до pH 4–5 выпадали осадки целевых продуктов (7a–p) (выход 65–85%).

## Схема 4



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



При проведении реакции аминотилирования диаддукта (2) при температуре 25–30 °C

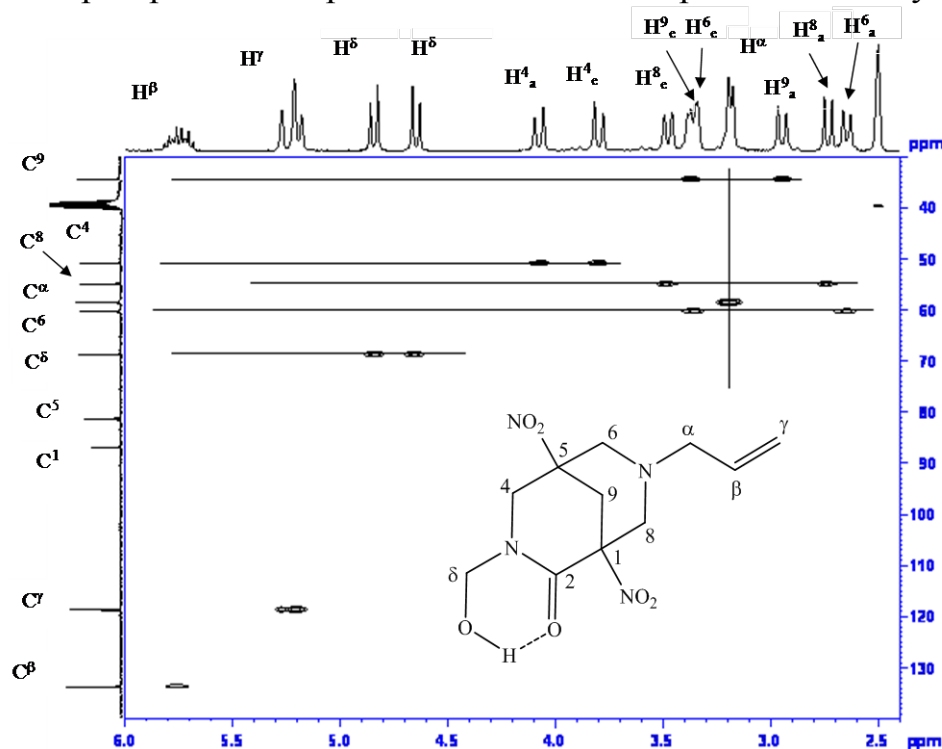


Рис. 4. Двумерный  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектр ЯМР (HSQC) соединения 8в

вместо продуктов (7a–в, м) из реакционной смеси экстракцией толуолом были выделены соединения (8a–в, м), являющиеся продуктами не только амино-, но и оксиметилирования по атому азота пиридинового цикла (выход 60–65%). Дальнейшее увеличение температуры приводило к снижению

выхода продуктов, вероятно, вследствие нестабильности диаддукта (2) при повышенной температуре.

Структура полученных соединений доказана методами ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D) и ИК спектроскопии. В отличие от соединений (7а–р), в ИК спектрах соединений (8а–в, м) проявляются характеристические сигналы ОН группы, координированной внутримолекулярной водородной связью с карбонильной группой, при  $3395\text{ см}^{-1}$ , а сигнал амидного протона отсутствует. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (8а–в, м) в отличие от (7а–р) присутствуют два дублетных сигнала протонов  $\text{NCH}_2\text{OH}$  ( $\delta$  4.63–4.98 м.д.), а также отсутствует сигнал протона NH (рис. 4).

Пространственное строение исследуемых 3,7-диазабициклононанов было установлено из данных РСА кристалла 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (7а) (рис 5). В кристалле шестичленный цикл,

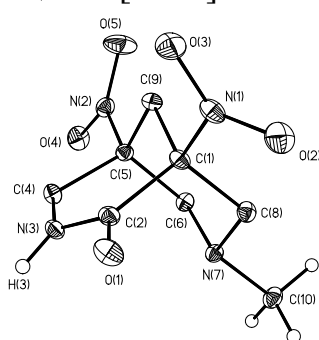


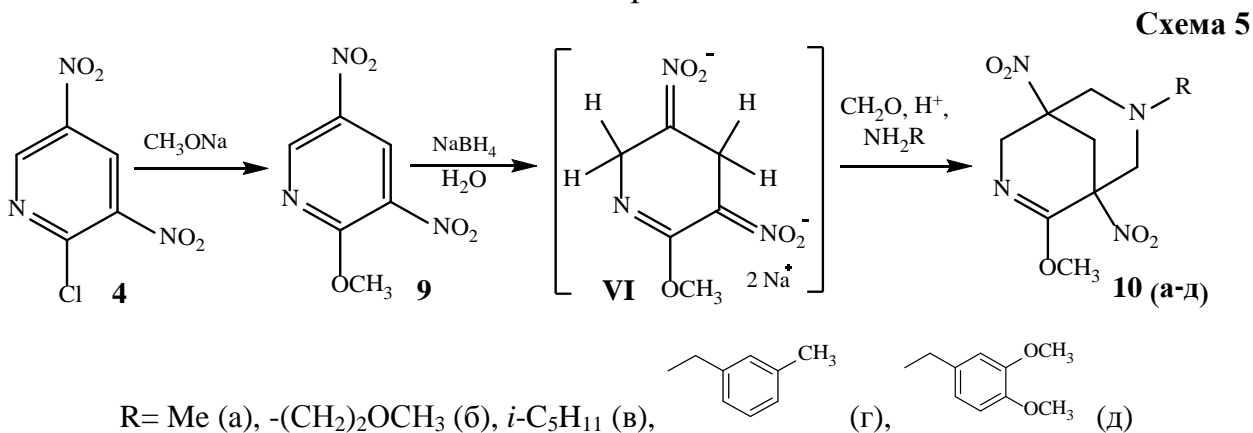
Рис. 5

включающий замещённый атом азота  $\text{N}^7$  характеризуется конформацией *кресла*, а второй цикл, включающий кетоновый фрагмент — искаженной *софы*. Дополнительные доказательства структуры синтезированных соединений были получены при исследовании их распада под действием электронного удара на примере того же соединения.

На основании квантово-химических расчетов (метод РМ3) предложен вероятный механизм четырехкомпонентной реакции Манниха, заключающийся в постадийном электрофильном присоединении метиламиниевых катионов к  $\sigma$ -комплексу (2) с последующей гетероциклизацией.

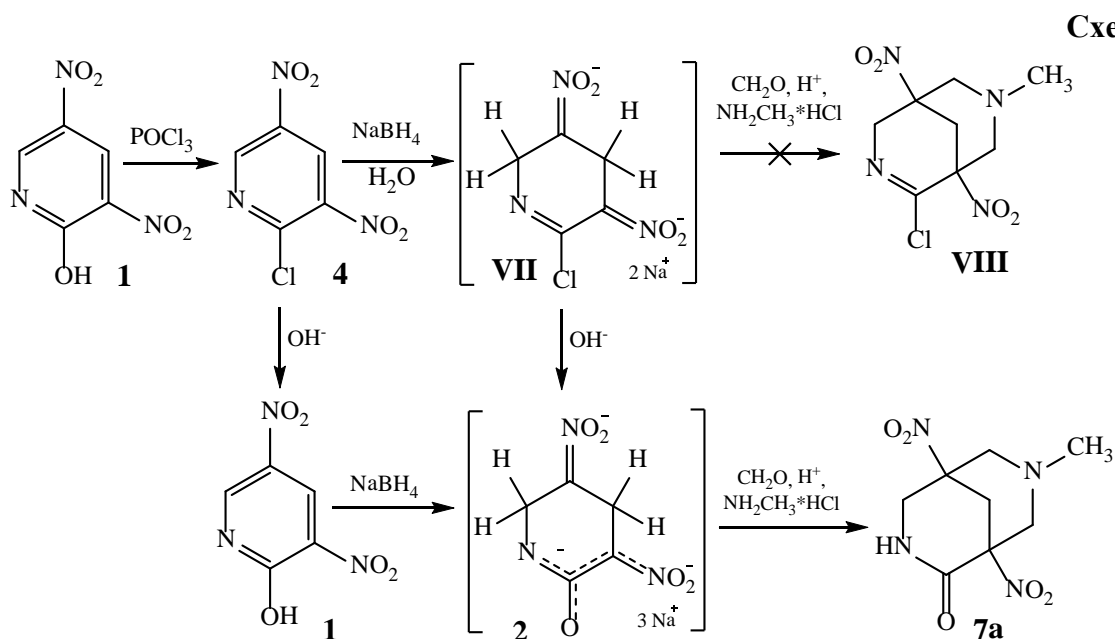
### 3.2 Синтез 2-R-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов

2-Метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ены (10 а-д) были получены по трехстадийной схеме, исходя из 2-хлор-3,5-динитропиридина (4) (схема 5). Структура полученных соединений (10 а-д) доказана методами ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектроскопии.



В целях расширения ряда функциональных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов нами была предпринята попытка получения хлорпроизводных биспидина на основе 2-хлор-3,5-динитропиридина (схема б), однако в результате реакции с использованием в качестве аминной ком-

поненты гидрохлорида метиламина, с выходом 70% был выделен 7-метил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-2-он (7a). Такой результат можно объяснить гидролизом как исходного хлорпроизводного (4), так и его  $\sigma$ -комплекса (VII) в щелочной среде тетрагидридоборатом натрия.



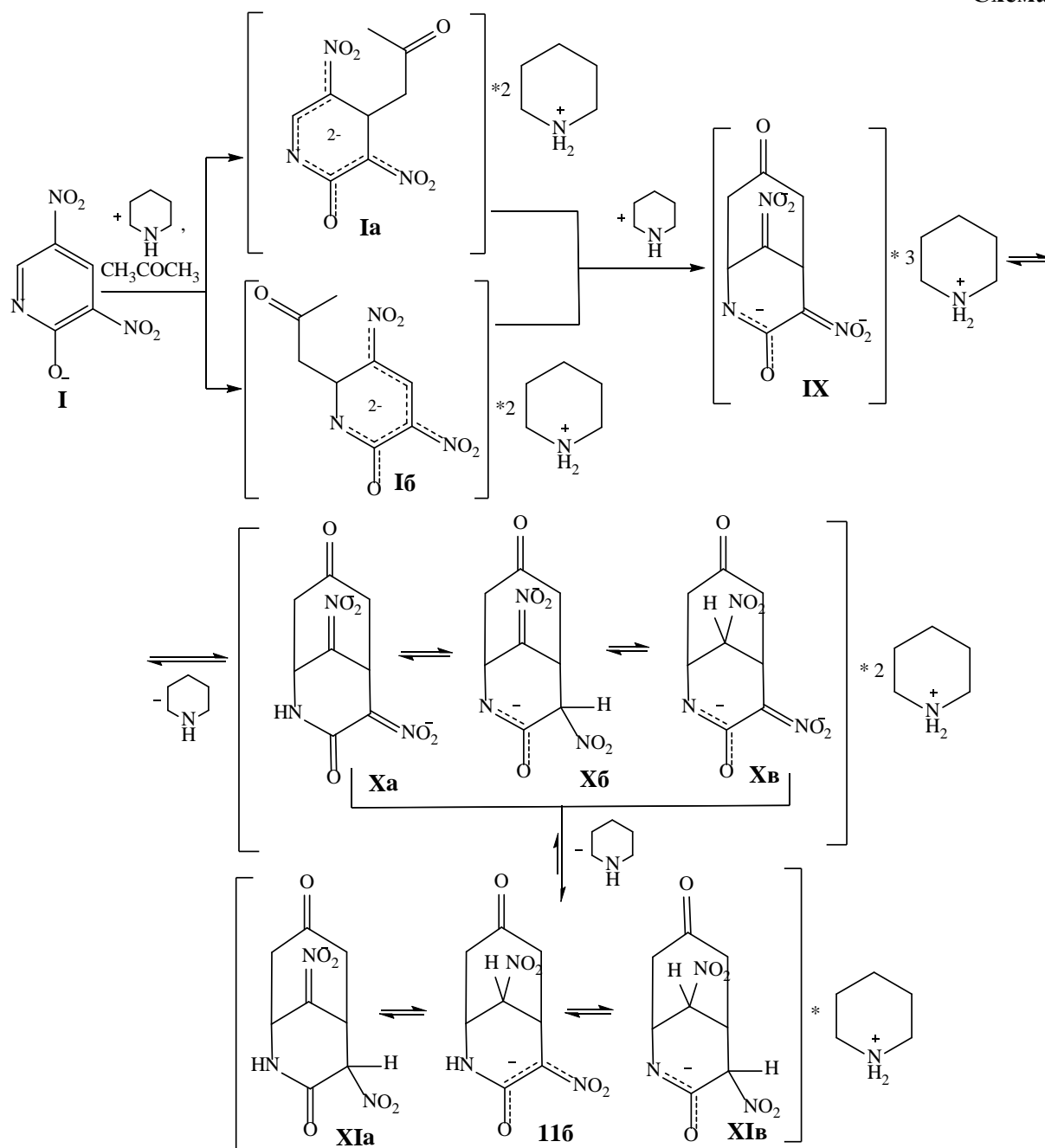
#### 4. Синтез производных 6-R-4,8-динитро-2,6-дизатрицикло[6.4.0.04,9]додекан-3,11-дионов

##### 4.1 Получение анионных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с карбанионом ацетона

Установлено, что при действии вторичных аминов на раствор 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в ацетоне образуется бежевый кристаллический осадок – бициклический анионный комплекс, представляющий собой продукт нуклеофильного присоединения амбидентного карбаниона ацетона к ядру субстрата. Под действием 3,5-диметилпиперидина и пиперидина реакция протекает с высоким выходом (90 и 85%, соответственно) и в мягких условиях (температура 30-35°C в течение 1 суток).

Бициклический  $\sigma$ -комплекс Яновского в избытке пиперидина, вероятно, может находиться в виде смеси одно-, двух- и трехзарядных комплексов (IX-XI), образующихся при кислотном-основном взаимодействии с катионом пиперидиния (схема 7).

Для выяснения строения  $\sigma$ -аддукта был 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 однозарядного бициклического аддукта (11б).



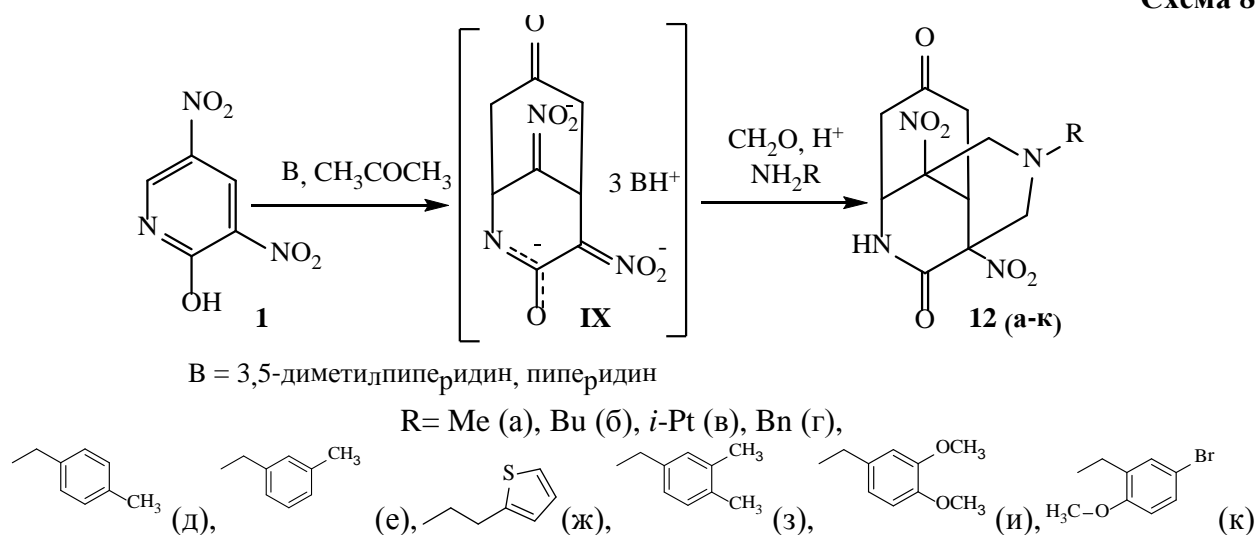
Для интерпретации механизма образования анионного интермедиата (IX) в газовой фазе были проведены квантово-химические расчеты методом синхронного транзита (PM3), на основании которых предложен вероятный механизм циклизации.

#### 4.2 Получение 6-R-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додекан-3,11-дионов на основе $\sigma$ -аддуктов Яновского 2-гидрокси-3,5-динитропиридина

Ранее группой исследователей (Matsumura E., Ariga M., 1979, 1982) было показано, что динитропиридины при взаимодействии с кетонами под действием основных агентов, склонны к перегруппировкам с раскрытием цикла с образованием *n*-нитрофенолов и *n*-нитроанилинов, протекающим через об-

разование неустойчивых бициклических анионных комплексов. Аддукт 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном был впервые нами введен в реакцию конденсации по Манниху с формальдегидом и первичными аминами, в результате чего была синтезирована серия новых соединений – трициклических производных (12 а-к). Синтез проводили в две стадии (схема 8). К образовавшемуся на первом этапе реакции лабильному промежуточному продукту *мета*-циклизации карбодиааниона ацетона (IX) порциями добавляли предварительно охлажденную аминотетилирующую смесь. В качестве аминной компоненты были использованы первичные амины алифатического ряда. 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). Реакцию контролировали при помощи ТСХ, элюент: толуол–ацетон–гептан, 4:1:1 по объему. После перекристаллизации из пропанола-2 выход целевых продуктов составил 65-75 %.

Схема 8



Строение полученных соединений доказано с помощью спектральных методов: ИК,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и двумерной корреляционной ЯМР– спектроскопии.

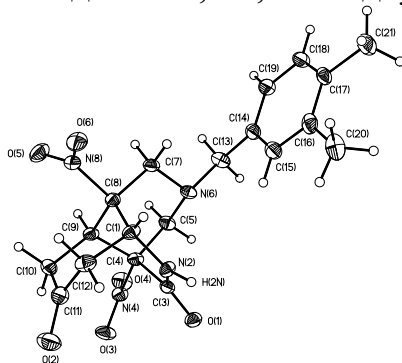


Рис. 5

Особенности фрагментации соединений данного класса под действием электронного удара, подтверждающие их строение, были изучены на примере 6-(3',4'-диметилбензил)-4,8-динитро-2,6-дiazатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]-додекан-3,11-диона (12з). РСА кристалла того же соединения (рис. 5) позволяет сделать вывод, что полученные производные diaзатрициклододеканов находятся в конформации тройного *кресла*.

## 5. Исследование биологической активности и цитотоксичности синтезированных соединений

Проведено компьютерное тестирование синтезированных соединений с помощью системы PASS, которое с наибольшей вероятностью выявило следующие виды активности: антидиабетическая, ноотропная, ингибитор акро-

цилиндропепсина и химозина, ингибитор проницаемости мембран, лечение фобий.

С целью определения токсичности полученных соединений было произведено исследование на клеточной линии Du145 – клетки карциномы простаты человека\*\*. Для тестирования были выбраны 15 соединений из всех групп синтезированных веществ. В качестве контрольных ингибиторов были использованы туберцидин и таксол. 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.

## 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  $\text{C}^5$ .
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 карбодианиона 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

---

\*\* Определение цитотоксичности соединений было произведено на базе Центра Высоких Технологий «ХимРар», МО, г. Химки

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 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.), что наряду с отсутствием цитотоксичности делает их перспективными для дальнейшего биологического тестирования.

#### **Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

##### **Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. 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. Т. 48. №10. 2012. С. 1387-1388.
2. Иванова Е.В., Федянин И.В., Сулова И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Амино- и гидроксиметилирование гидридных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина // Химия гетероциклических соединений. № 7. 2013. С. 1073—1081.
3. 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. Т. 56. №10. 2013. С. 23-25.
4. 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. Вып. 3. 2013. С. 244-252.

##### **Публикации в других изданиях:**

1. Морозова Е.В., Медведева А.Ю., Звягинцева Ю.Ю., Хлытин Н.В. Синтез 3,7-дiazабициклических систем на основе 2-окси-3,5-динитропиридина // Материалы XLIX Международной научной сту-



- денческой конференции «Студент и научно-технический прогресс»: Химия / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2011. С. 58.
2. Морозова Е.В., Шахкельдян И.В. Синтез и строение производных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научное творчество XXI века». Приложение к журналу "В мире научных открытий". Выпуск 2, 2011. С. 231.
  3. Морозова Е.В. Синтез полифункциональных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана // Сборник тезисов V Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире». Санкт-Петербург, 2011. С. 373-374.
  4. Морозова Е.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Закономерности протекания реакции конденсации анионного аддукта 2-окси-3,5-динитропиридина с первичными аминами в мультикомпонентной реакции Манниха // Тезисы докладов XIII научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов. Новомосковск, 2011. Ч1. С. 211.
  5. Морозова Е.В., Черная К.И. Продукты оксиметилирования в синтезе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана // Менделеев-2012. Органическая химия. VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием. Тезисы докладов. – СПб.: Издательство Соло, 2012. С. 357-358.
  6. Морозова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Якунина И.Е., Стемпинь Н.Д. Синтез полифункциональных производных диазатрицикло[6.4.0.0<sup>4,9</sup>]додеканов // Современные проблемы химической науки и образования: сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: в 2 т. – Т.1. –Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2012. С. 132-133.
  7. Морозова Е.В., Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез трициклических систем на основе 2-окси-3,5-динитропиридина // Новые химико-фармацевтические технологии: сб. науч. трудов. Вып. 184 под общ.ред. Г.В. Авраменко, А.Е. Коваленко. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. С. 251-252.
  8. Морозова Е.В., Атрощенко Ю.М., Якунина И.Е., Стемпинь Н.Д. Новый путь к получению производных изохинолина - перспективных прекурсоров для лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Тезисы докладов XIV Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2012» / Моск. гос. ун-т тонких хим. технологий им. М.В. Ломоносова. – М.: Издательство МИТХТ, 2012. С. 223.
  9. Морозова Е.В., Сурова И.И., Черная К.И., Атрощенко Ю.М. Синтез 3,5-динитропиперидин-2-она // XIV научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов, студентов. Тезисы докладов. Часть 2. /

- РХТУ им. Д.И. Менделеева, Новомосковский институт. Новомосковск, 2012. С. 8.
10. Сурова И.И., Морозова Е.В., Шахкельдян И.В. Синтез новых гетероциклических структур на основе 3,5-динитро-2-оксипиридина // XIV научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов, студентов. Тезисы докладов. Часть 2. / РХТУ им. Д.И. Менделеева, Новомосковский институт. Новомосковск, 2012. С.7.
  11. Морозова Е.В., Колесова Е.С., Атрощенко Ю.М. Компьютерное прогнозирование биологической активности новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов // Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы химии и биологии». Сборник тезисов. Пущино, 2012. С. 10.
  12. Колесова Е.С., Морозова Е.В., Атрощенко Ю.М. Получение новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана // Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы химии и биологии». Сборник тезисов. Пущино, 2012. С. 21.
  13. Колесова Е.С., Морозова Е.В., Черная К.И., Атрощенко Ю.М. Реакция протонирования анионного аддукта 2-окси-3,5-динитропиридина // Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы химии и биологии». Сборник тезисов. Пущино, 2012. С. 22-23.
  14. Иванова Е.В., Амбарцумян Л.А., Амбарнова Т.С., Гарифзянов А.Р., Атрощенко Ю.М. Изучение влияния 7-метил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она на рост и развитие пшеницы озимой // 17-ая Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пущино, 21 – 26 апреля 2013 г.). Сборник тезисов. С. 486-487.
  15. Иванова Е.В., Амбарнова Т.С., Амбарцумян Л.А., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез новых производных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов // Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива: I Всероссийская научная Интернет-конференция с международным участием: материалы конф. (Казань, 29 марта 2013 г.) С. 82 – 83.
  16. Иванова Е.В., Амбарнова Т.С., Амбарцумян Л.А., Атрощенко Ю.М. Синтез новых производных 6-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов // Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива: I Всероссийская научная Интернет-конференция с международным участием: материалы конф. (Казань, 29 марта 2013 г.) С. 84.

**ИВАНОВА**  
**Евгения Владимировна**

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

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1,2.

Заказ № \_\_\_\_\_. Тираж 80 экз.

Редакционно-издательский отдел МГУДТ  
115093, Москва, ул. Садовническая, 33, стр. 1

Отпечатано в РИО МГУДТ