

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н.
Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

На правах рукописи

СУРОВА
Ирина Игоревна



**2-ЗАМЕЩЕННЫЕ 3,5-ДИНИТРОПИРИДИНЫ
В СИНТЕЗЕ НОВЫХ 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.

Москва, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Литературный обзор	9
1.1 Различные методы получения производных тетрагидропиридина	10
1.2 Реакции получения пиперидиновых производных	18
1.3 Получение производных азабицикло[3.3.1]нонанов	21
1.4 Синтез производных адамантанов	24
1.5 Биологическая активность производных пиридина	27
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	33
2.1. Реакции нуклеофильного замещения в синтезе 2-замещенных 3,5-динитропиридинов	34
2.2. Разработка методов получения 2-замещенных-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов	43
2.2.1. Метод получения 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов	44
2.2.2. Получение 2-(N-R)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов	45
2.2.3. Способ получения тиоэфиров 2-R-3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов	58
2.2.4. Квантово-химическое моделирование механизма получения 2-замещенных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов	60
2.2.4.1. Квантово-химическое моделирование реакций получения гидридных анионных аддуктов на основе 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитропиридина	60
2.2.4.2. Квантово-химическое моделирование стадии протонирования гидридного σ -комплекса 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитропиридина	63
2.3 Синтез новых биспидиновых структур на основе 2-R-3,5-динитропиридинов	68

2.3.1. Метод синтеза биспидинов на основе 2-R-3,5-динитропиридинов	68
2.3.2. Квантово-химическое моделирование реакции получения 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она	82
2.3.3. Новый подход к оксиметилированию производных биспидинового ряда	96
2.4. Синтез производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов	103
2.5. Прогнозирование биологической активности полученных соединений	112
2.5.1. Фармакокинетическая оценка полученных соединений	112
2.5.2. Компьютерный скрининг биоактивности 2-R-3,5-динитропиридинов и 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов	113
2.5.3. Компьютерный мониторинг биоактивности биспидинов	116
2.5.4. Оценка токсичности и экологической безопасности синтезированных соединений	120
2.5.5. Исследование фитоактивности соединений	121
2.5.6. Исследование фунгистатической активности полученных веществ	124
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	127
ВЫВОДЫ	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	163
ПРИЛОЖЕНИЯ	186

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность предложенной темы: химия пиридина и его насыщенных производных привлекает внимание многих исследователей, прежде всего разнообразием областей применения.

Ряд биологически активных препаратов, полученных из природного сырья или синтетическим путем, включают производные пиридинов, в том числе тетрагидропиридинов, пиперидинов и т.д. Среди них известны лекарственные средства против раковых заболеваний, нейролептики, анальгетики и антигистамины. Некоторые препараты этого ряда способны проявлять противовирусные, гербицидные, противомикробные свойства. Ряд исследователей, наряду с этим, отмечают ростостимулирующую активность производных пиридина.

Синтез нитропроизводных насыщенных азотсодержащих циклов весьма сложен и сопровождается большим количеством побочных реакций, процессы получения тетрагидропиридиновых производных осложняются образованием смеси стереоизомеров из-за конформационной подвижности насыщенного цикла и заместителей, поэтому важно искать подходы, повышающие селективность и результативность подобных процессов. Методы восстановительной активации нитропиридинов мягкими восстанавливающими нуклеофилами, идущие через стадию образования лабильных σ -аддуктов – один из них.

Подходов к формированию поли-, в частности бициклических, структур не так уж много. Давно известная конденсация Манниха – один из удачных примеров формирования биспиридиновых структур. Использование этой реакции ставит ряд вопросов о механизме ее протекания, который изучен не полностью и нуждается в уточнении.

Таким образом, изучение подходов к формированию гидропиридиновых и бициклических структур различного строения представляет значительный интерес в данной области.

Цель данной работы заключается в разработке новых подходов к получению и расширению ряда насыщенных гидропиридиновых и пиридоаннелированных систем, содержащих в своей структуре разнообразные функциональные группы.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

1. Исследовать реакции замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием различных N-, O-, S-, C-нуклеофилов, определить оптимальную среду для протекания реакций.

2. Разработать метод селективного восстановления ароматического кольца 2-R-3,5-динитропиридинов под действием тетрагидридобората натрия с получением новых 2-замещенных 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов с целью расширения ряда перспективных, с точки зрения биологической активности, производных.

3. Осуществить синтез новых производных 7-R-1,5-динитробиспидин-2-она и 2-метокси-7-R-1,5-динитробиспидин-2-ена последовательным селективным гидрированием 2-R-3,5-динитропиридинов NaBH_4 и аминометилированием по Манниху.

4. Разработать схему синтеза N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2- (пиридин-4-илтио)ацетамидов, содержащих остатки пиридинкарбоновых кислот и тетрагидротиазолопиридиновый фрагмент.

6. Доказать методами молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, 2D-ЯМР) и масс-спектрометрии строение полученных соединений.

7. При помощи квантовохимических методов проанализировать исходные, промежуточные и конечные продукты изучаемых реакций, выявить кинетические, термодинамические и стерические факторы, влияющие на регио- и стереоселективность процессов, установить конформации молекул полученных соединений, а так же предложить вероятные механизмы протекания реакций.

8. При помощи биологических тест-объектов (проростков дыни и овса посевного) исследовать влияние синтезированных соединений на ростовые процессы двудольных и однодольных растений.

9. Изучить фунгистатическую активность ряда полученных соединений по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений.

Практическая значимость и научная новизна работы: в данной работе впервые осуществлен синтез 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона – продукта С-нуклеофильного замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина барбитуровой кислотой, строение которого доказано методами ЯМР-спектроскопии. Впервые предложены методы синтеза 1,4,5,6-тетрагидропиридинов, содержащих в положении 2 алкоксильные, аминокислотные фрагменты, а так же остатки тиоэфиров, ароматических и гетероциклических аминов. Подобраны оптимальные условия проведения этих реакций, а так же впервые проведено квантово-химическое моделирование протекаемых процессов.

Конденсацией Манниха в мягких условиях были получены аминокислотные производные динитробиспидинов на основе 2-гидрокси- и 2-метокси-3,5-динитропиридинов, проведена оптимизация условий протекания процессов. Также показана возможность оксиметилирования продуктов данной реакции с получением 3-гидроксиметил-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.

На основе квантово-химических расчетов были предложены вероятные пути течения рассматриваемых реакций и проведен анализ возможных конформаций изучаемых соединений.

Разработана четырехстадийная схема синтеза новых N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов, содержащих перспективные с точки зрения изучения биологической активности остатки пиридинкарбоновых кислот и тетрагидротиазолопиридиновый фрагмент.

Установлено, что синтезированные аминокислотные производные биспидинов и Δ^2 -пиперидеинов обладают лучшей растворимостью, что повышает их биодоступность и делает перспективными субстратами для производства фармпрепаратов.

Проведен скрининг на выявление вероятной биологической активности и токсичности с помощью систем PASS и GUSAR, осуществлено исследование фунгистатической и ростостимулирующей активности синтезированных соединений. Обнаружено, что ряд соединений в больших и средних концентрациях (10^{-2} ÷ 10^{-6}) проявляет ингибирующее действие на ростовые процессы двудольных и однодольных растений, а в малых (начиная с 10^{-8}) и сверх малых (10^{-14} ÷ 10^{-16}) наблюдается ростостимулирующее действие двудольных и дальнейшее ингибирование однодольных растений. Также установлено, что аминокислотные производные тетрагидропиридинов и биспидинов обладают меньшей фунгистатической активностью по сравнению с гетероциклическими и жирноароматическими производными, что, вероятно, связано с различным механизмом угнетающего действия на ферментный синтез в клетках фитопатогенов.

Положения, выносимые на защиту:

- особенности подходов и оптимизация условий синтеза различных производных 2-R-3,5-динитропиридинов, в том числе содержащих в своем составе пиримидин-2,4,6-трионовый фрагмент, 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов, а так же динитропроизводных биспидина в зависимости от природы реагирующих компонентов;
- особенности проведения реакции оксиметилирования производных динитробиспидина;
- четырехстадийная схема синтеза новых N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов, ее особенности и условия протекания;
- результаты квантово-химических исследований проводимых реакций;

- результаты исследований биологической, фунгистатической и ростостимулирующей активности полученных соединений.

Методы исследования: При выполнении диссертационной работы были использованы методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, 2D-ЯМР) и масс-спектрометрии, квантовохимические расчеты проводили методом PM6. Прогнозирование вероятной биологической активности исследуемых соединений проводили с использованием онлайн-систем PASS и Gusar.

Степень достоверности результатов проведенных исследований: достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается сходимостью результатов, полученных с помощью практических и теоретических методов, использованием современных методов молекулярной спектроскопии и масс-спектрометрии. Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Публикации: результаты диссертации опубликованы в 22 работах, в том числе в 3-х статьях в журналах, рекомендованных ВАК и 17 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы: диссертация изложена на 198 страницах печатного текста и включает введение, 3 главы, выводы, список литературы и приложения, содержит 22 схемы, 35 таблиц и 38 рисунков. В литературном обзоре (глава 1) рассмотрены различные способы получения производных пиридина и дана оценка возможной биологической активности их представителей. Далее в главах 2 и 3 представлены результаты экспериментов и их обсуждение. Список литературы включает 220 источников.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Медицина, производство, агроиндустрия – все эти сферы деятельности не обходятся без применения гетероциклических препаратов, полученных естественным или синтетическим путем. Современные объемы производства не удовлетворяются количеством природного сырья, поэтому расширение ряда синтетических органических веществ - одна из наиболее значимых проблем прикладных химических наук.

Пиридин и его структурные аналоги обнаруживаются в составе многих природных витаминов группы В, алкалоидов, на их основе создаются препараты для лечения таких заболеваний как сердечно-сосудистые, нейротропные и др. Препарат эмоксипин для лечения гипоксии и пармидин для предотвращения атеросклероза сосудов головного мозга [1], содержат в своей структуре пиридиновое кольцо, а препараты на основе 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина эффективно внедряются и разрабатываются при лечении болезни Паркинсона [2]. 2-Гидрокситетрагидропиридины и пиперидины проявляют противоопухолевую активность [3-5]. Так же встречаются работы, сообщающие об ингибировании ВИЧ-протеазы препаратами тетрагидропиридинового ряда [6].

Еще одно свойство пиперидина - антимикробная активность, активно изучаемая на данный момент [7], кроме того, 3-азабицикло[3.3.1]нонаны, содержащие в своей структуре пиперидиновый фрагмент, также склонны к проявлению антибактериальной и фунгицидной активностей [8].

В связи с этим, необходимо разрабатывать новые эффективные методы синтеза указанного ряда соединений и изучать их возможную биологическую активность различной направленности, для дальнейшего создания разнообразных препаратов.

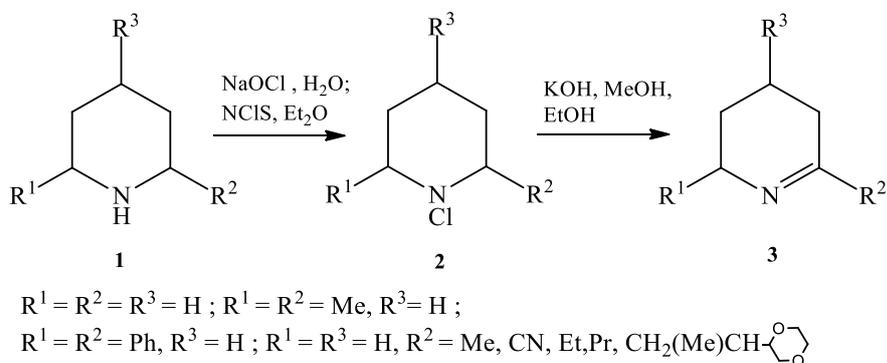
1.1 Различные методы получения производных тетрагидропиридина

Анализ литературы по данному направлению показал, что современная химическая наука разработала разнообразные методологические подходы формирования тетрагидропиридинового фрагмента, такие как циклизации и рециклизации, частичное восстановление гетероциклических колец пиридиновых систем, различные процессы алкилирования пиперидин-2-она и пиперидин-2-тиона, прямой синтез из нитрилов, азидов и т.д.

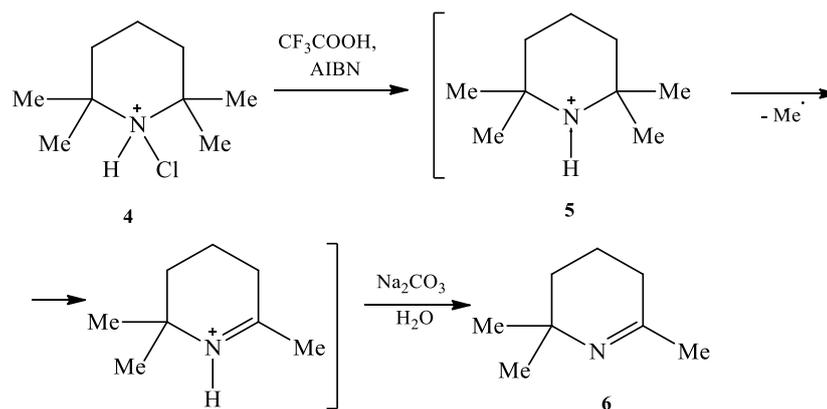
Также широко известны подходы с применением мультикомпонентных реакций циклоприсоединения, рассматриваемые, например, в работе [9], наряду с этим, предлагаются стереоселективные методы получения новых производных [10].

1.1.1 Метод частичной деароматизации

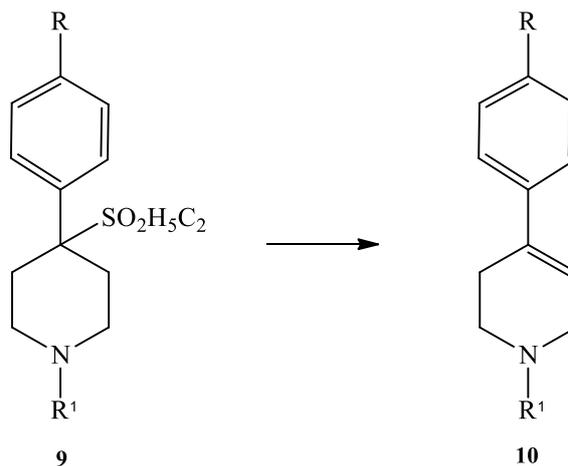
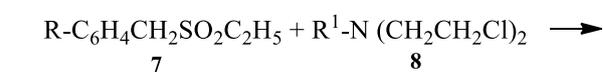
Исторически наиболее ранний способ формирования тетрагидропиридинового кольца представляет собой частичную деароматизацию N-хлорпиперидинов **2** в полярных растворителях при действии щелочи [11].



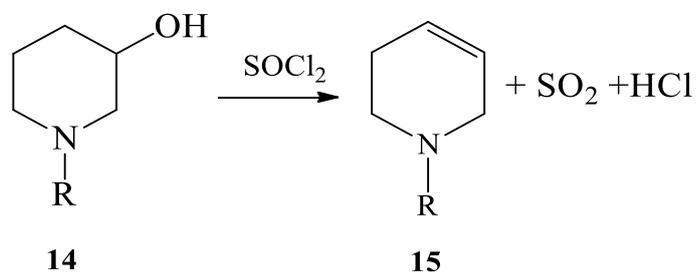
3,4,5,6-Тетрагидропиридины (Δ^1 - пиперидеины) возможно получить нагреванием кватернизированного тетраметилпиперидиния **4** с сильными кислотами с образованием катион-радикала **5**, который самопроизвольно перегруппировывается в тетрагидропроизводное **6** в слабощелочной среде [12].



Конденсацией сульфонов **7** с β, β' -дихлорэтиламинами **8** получают пиперидины **9**, последующее элиминирование которых приводит к образованию 4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин **10** [13].



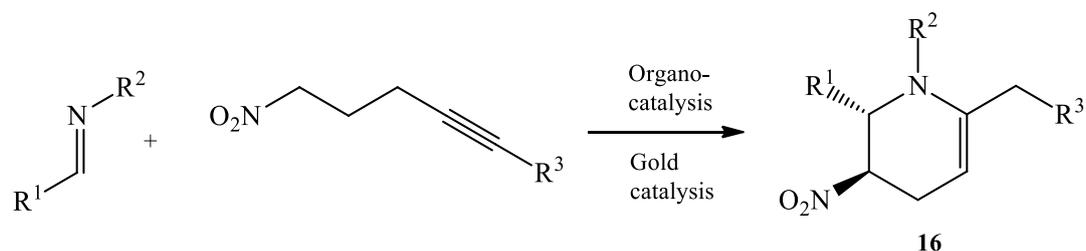
Вступая в реакцию частичной дегидратации под действием хлористого тионила, пиперидин-3-олы **14** переходят в 1,2,5,6-тетрагидропиридины **15**. [14].



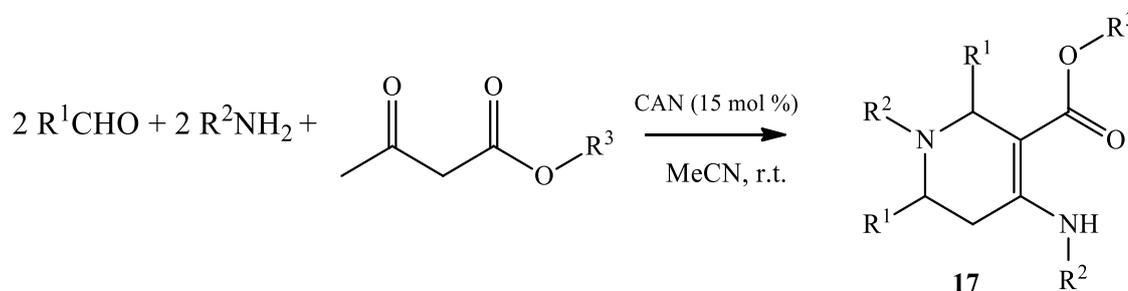
1.1.2 Методы циклизации

Реакции циклизации это один из распространенных подходов к получению тетрагидропиридинов, исходными веществами для данного типа реакций могут быть азиды, amino- и кетоспирты, первичные амины, имины и т.д.

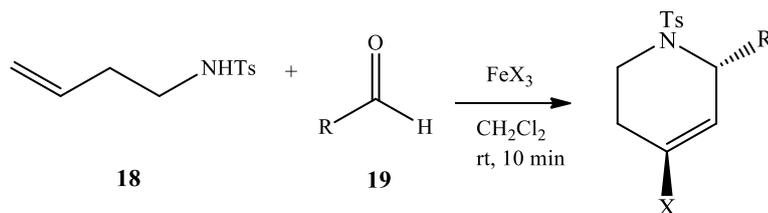
Селективный синтез тетрагидропроизводных пиридинов **16**, заключающийся в последовательном проведении реакции Манниха и гидроаминирования, описан в работе [15].

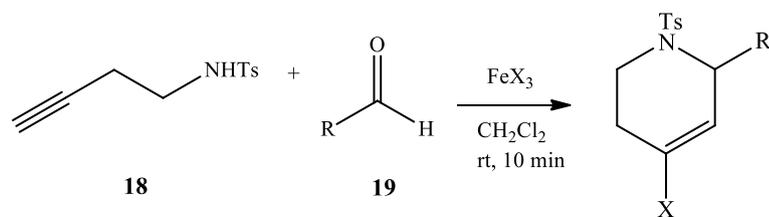


Для получения замещенных производных тетрагидропиридина **17** возможно использование мультикомпонентной конденсации между сложными эфирами β-кетокислот, альдегидами и первичными аминами, катализируемой церий-аммоний нитратами [16].



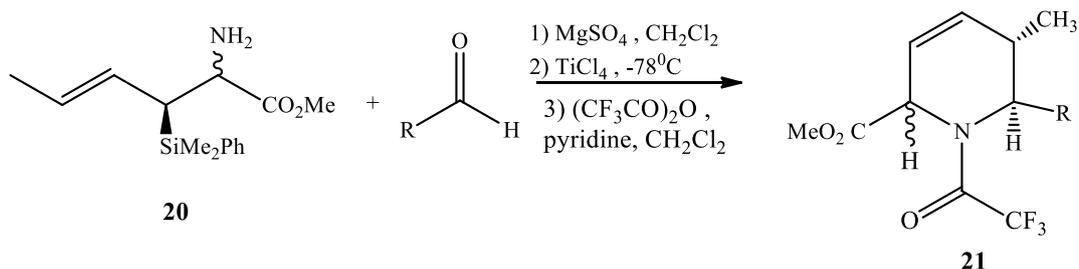
Взаимодействием непредельных имinov **18** с альдегидами **19** в среде растворителя – дихлорэтана и в присутствии хлорида или бромиди железа (III) с высоким выходом формируются тетрагидропиридиновые циклы [17].



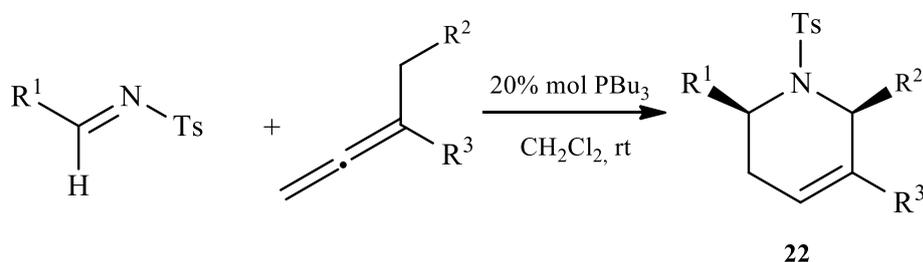


R= H, Alkyl or aryl
X= Cl or Br

Н. Huang, Tomas F. Spande, James S. Panek в работе [18] осуществили в несколько стадий стереоселективное аннелирование, заключающееся в получении имида путем взаимодействия силана **20** с соответствующим альдегидом в дихлорэтане и в присутствии катализатора $MgSO_4$ на первой стадии. На следующем этапе при охлаждении протекала реакция комплексообразования полученного имида с кислотами Льюиса, например, $TiCl_4$. Завершался процесс при комнатной температуре в присутствии уксусного ангидрида с образованием Δ^2 -пиперидинов **21**.

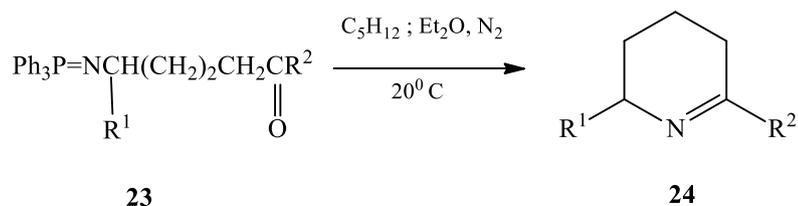


При использовании фосфинкатализируемой циклизации [4+2] алленов с имидами в дихлорметане возможно получить стереоселективные производные Δ^3 -пиперидина **22** [19].



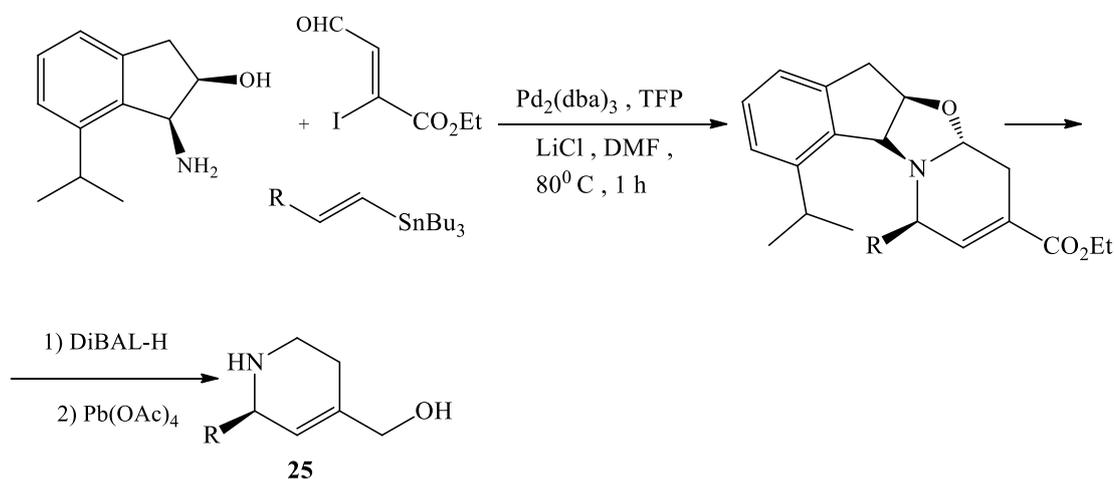
R^1 = aryl, heteroaryl
 R^2 = H, CO_2R , aryl
 R^3 = CO_2R , COR

Тетрагидропиридидины возможно получать путем различных внутримолекулярных циклизаций, например, внутримолекулярной азореакцией Виттига кетоилидов **23** позволяющей получить Δ^1 -пиперидины **24** [20].

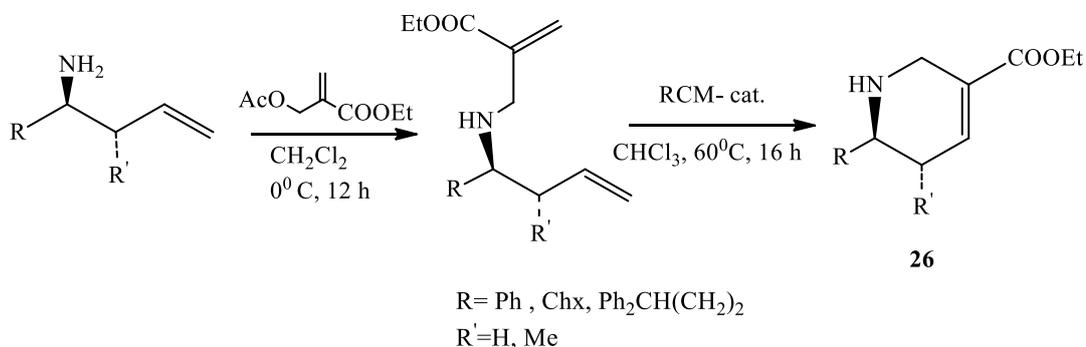


С помощью микроволнового излучения в условиях внутримолекулярной конденсации Дильса–Альдера получены производные тетрациклических тетрагидропиридинов [21].

Кроме того, тетрациклы с тетрагидропиридиновым фрагментом в своей структуре, полученные конденсацией в работе [22], при дальнейшем действии на них гидрода диизобутилалюминия могут разрушаться и переходить в производные 1,2,5,6- тетрагидропиридина **25**.

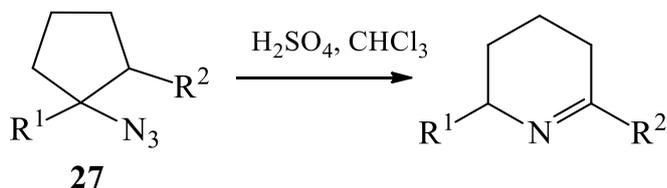


Каталитической циклизацией в среде хлороформа были получены дзамещенные тетрагидропиридин-3-карбоновые кислоты **26** [23].

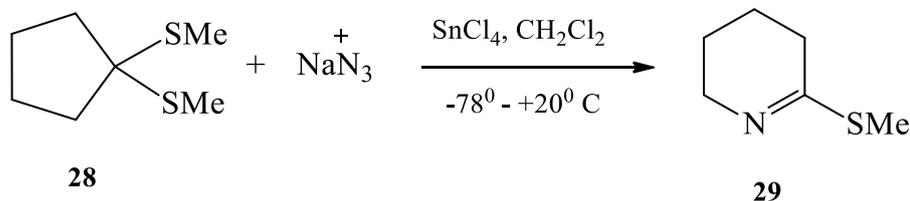


1.1.3 Реакции рециклизации

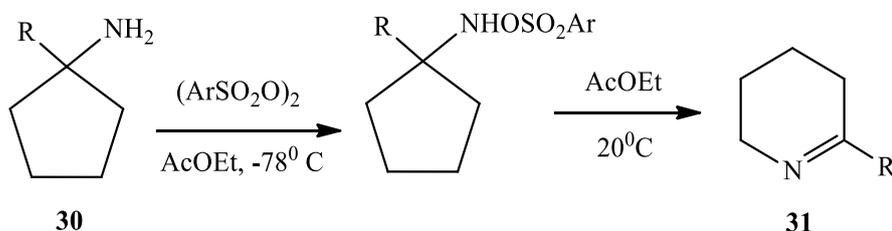
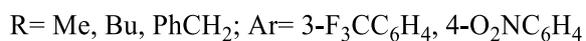
Давно известным подходом для формирования тетрагидропиридиновых производных является рециклизация насыщенных замещенных пятициклов. Δ^1 -пиперидеин с высоким выходом можно получить рециклизацией 1-азидо-1-алкилциклопентана **27** в среде хлороформа и при действии серной кислоты [24].

**27**

Модернизация этой реакции описана в работе [25]. Тетрагидропиридиновые производные синтезировались рециклизацией замещенных азидоциклопентанов. Взаимодействием азида натрия и 1,1-ди(метилтио)циклопентана **28**, катализируемым хлоридом олова в среде органического растворителя, В.М.Трост и его коллегами был получен 2-метилтио-3,4,5,6-тетрагидропиридин **29** [26].

**28****29**

Рециклизацией замещенных аминоциклопентанов **30** при действии арилсульфонилпероксидов возможно получить 2-замещенные Δ^1 -пиперидеины **31** [27].

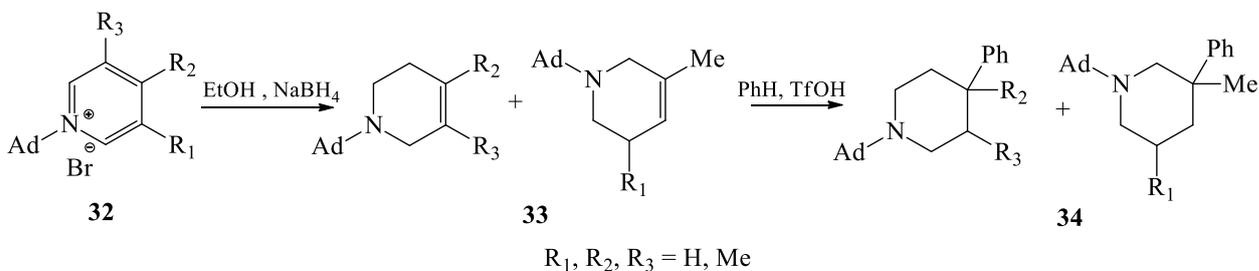
**30****31**

В работе [28] данная реакция была усовершенствована, в качестве исходных соединений использовался 1-тетразолилзамещенный тетрагидро- β -карболин и активированные алкины, например, ацетилацетилен, среди

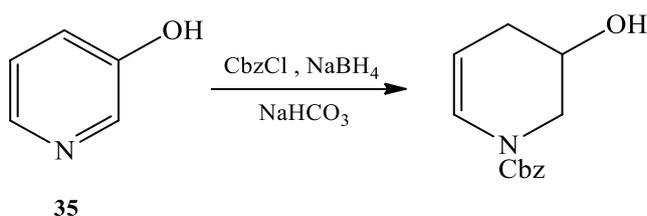
продуктов реакции выделялись соединения, содержащие в своей структуре тетрагидропиридиновые фрагменты.

1.1.4 Методы частичного восстановления

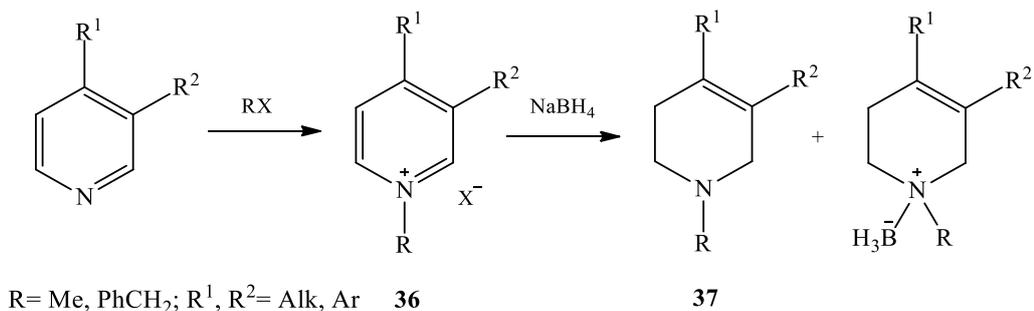
Метод частичного восстановления также можно применять для получения тетрагидропроизводных пиридина, данный метод характеризуется легкодоступностью и простотой исполнения, что делает его довольно популярным. Так, применение мягкой восстановительной системы – тетрагидробората натрия в этаноле – для восстановления четвертичной соли пиридина **32** приводит к образованию 1-(адамантан-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридинов **33**, дальнейшее приоброзование которых ведет к получению 1-(адамантан-1-ил)фенилпиперидинов **34** [29].



Система CbzCl/NaBH₄ в этаноле при действии на 3-гидроксипиридин **35** дает возможность для получения четвертичной соли 3-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридина [30].



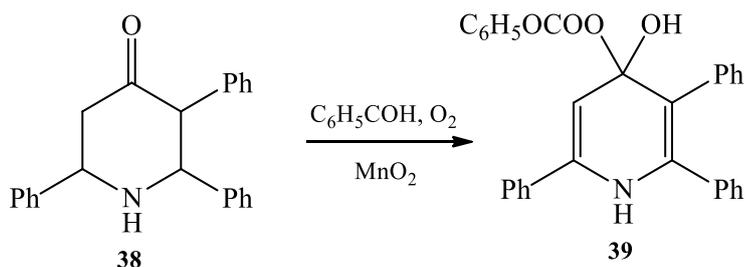
Восстановлением N-солей пиридинов **36** в тетрагидроборате натрия в водной среде с высоким выходом можно получить Δ³-пиперидеины **37**. при этом по окончании реакции обнаруживается смесь продуктов, образования которой можно избежать при использовании в качестве растворителя метанола [31].



Классическим каталитическим гидрированием над платиновой чернью невозможно получить тетрагидропиридины, так как процесс мгновенно и необратимо ведет к образованию пиперидиновых производных. Электролитическое восстановление изоникотиновых, пиколиновых, никотиновых кислот, а также α -, β - и γ -пиколинов до 1,2,5,6-тетрагидропиридиновых производных протекает с выходом 10-58% [32, 33]. Достаточно эффективны для получения тетрагидропиридинов и методы электрохимического восстановления в кислых средах производных пиридина [34].

1.1.5 Реакции окисления

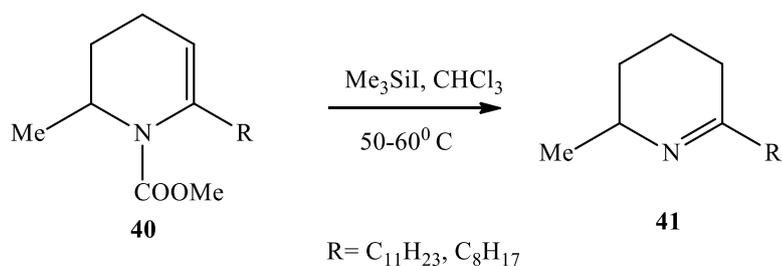
Попытки окисления 2,3,6-трифенилпиперидонов **38**, предпринятые Солдатенковой А. Т. [35], приводили к образованию с невысоким выходом дегидропроизводных **39**.



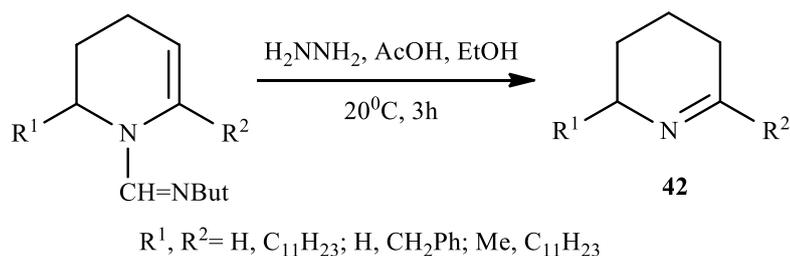
1.1.6 Изомеризация

К методам получения тетрагидропиридинов можно отнести и изомеризацию положения кратных связей в тетрагидропиридиновом кольце.

Нагреванием в присутствии катализатора в органическом растворителе замещенных Δ^2 -пиперидинов **40** можно синтезировать Δ^1 -пиперидины **41** [36].



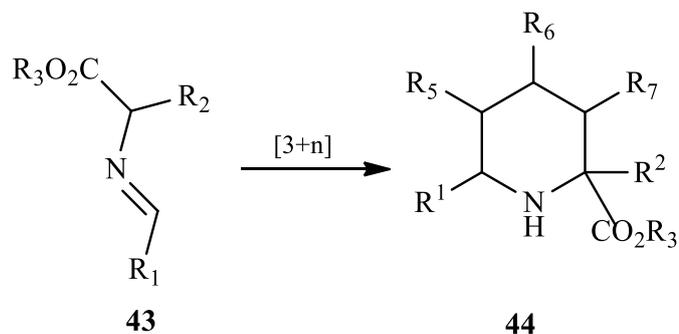
Δ^1 -Пиперидеины **42** можно получать с высоким выходом спиртовым гидразинолизом C-N связей оснований Шиффа, содержащих в своей структуре тетрагидропиридиновый фрагмент [37].



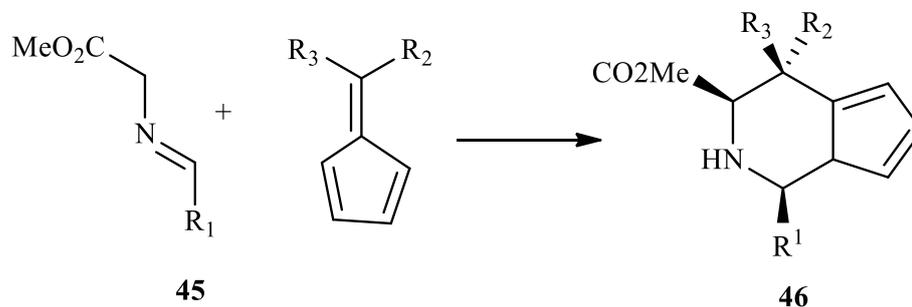
1.2 Реакции получения пиперидиновых производных

Функционализированные пиперидины являются одними из самых распространенных билдинг-блоков во многих природных соединениях, поэтому находят применение в медицинской и фармацевтической химии. Подходы к их синтезу можно разделить на две большие категории: 1) путем восстановления соответствующих ароматических и непредельных соединений и 2) реакциями циклообразования.

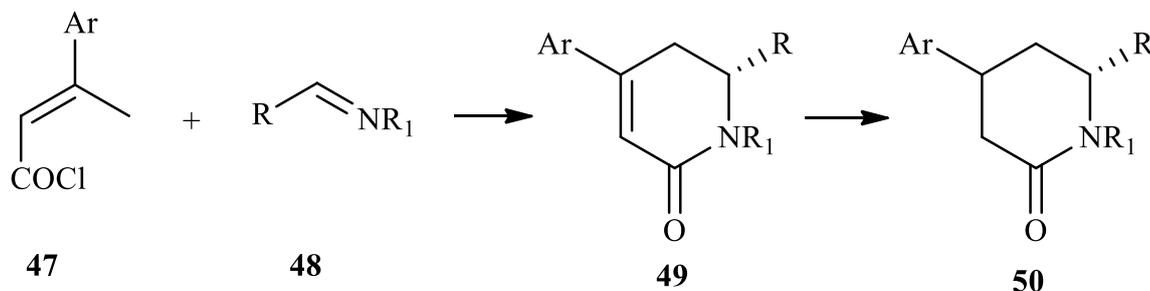
Рассмотрим некоторые из них. Так, на основе реакции циклоприсоединения [3+3] авторами работы [38] была разработана методика получения энантиомерных пиперидинов **44** с использованием 3-индолилметанола и азометина **43**.



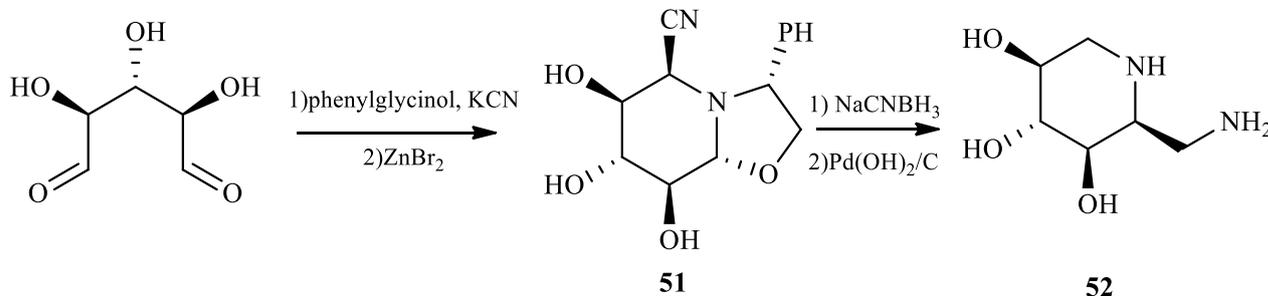
Реакцией циклоприсоединения [6+3], используя в качестве катализатора медь (I), на основе все тех же азометинов **45** можно получить производные пиперидина **46** [39].



Замещенные дигидропиридины **49** и пиперидины **50** получают циклоконденсацией [4+2] α,β -ненасыщенных ацилхлоридов **47** с имидами **48**, катализируемой алкалоидами [40].



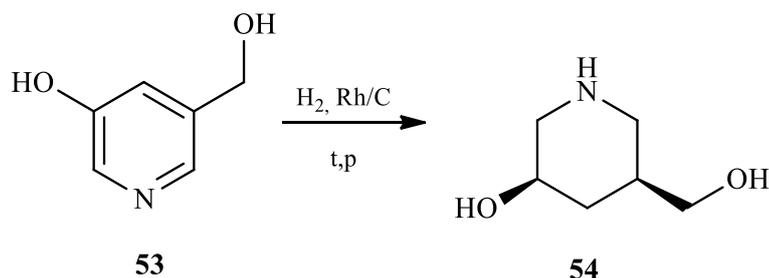
Весьма полезным для стереоселективного синтеза 3,4,5-тризамещенных пиперидинов может оказаться межмолекулярное восстановительное аминирование. Гуссон с коллегами смог получить в две стадии пиперидин **51**, который при обработке NaCNBH₃ с последующим каталитическим гидрированием на Pd(OH)₂/C дал пиперидин **52** [41].



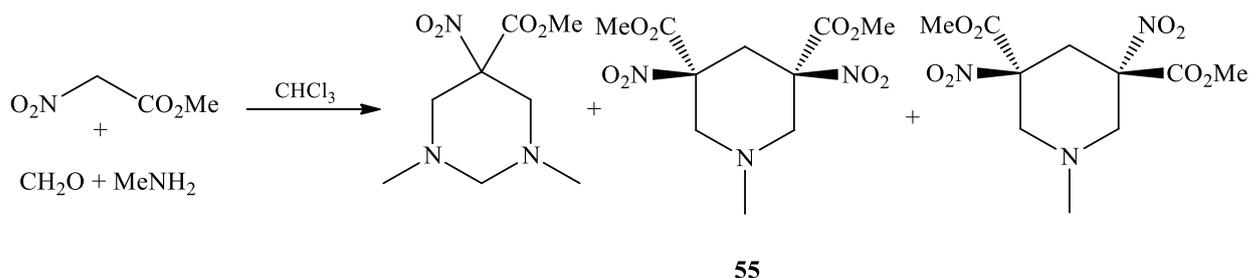
Полное восстановление пиридинов и их производных – ди- и тетрагидропиридинов до пиперидинов может быть достигнуто с помощью

гидрирования. При этом возможно использовать различные катализаторы, такие как Pd/C, PtO₂ или Rh/C.

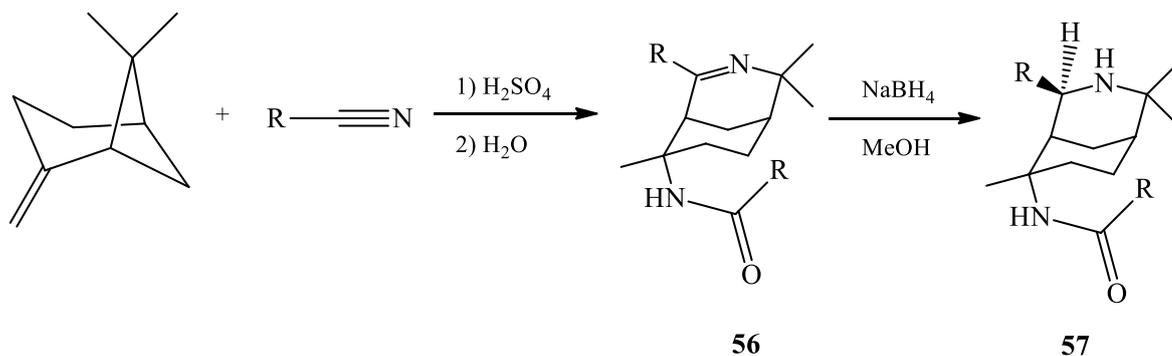
При использовании замещенных пиридинов могут возникать проблемы с диастереоселективностью, причем основными продуктами обычно являются *син*-пиперидины, хотя в ряде случаев наблюдаются образование смеси диастереоизомеров. Восстановление диола **53** с использованием Rh/C в качестве катализатора привело к синтезу 3,5-гидрокси-гидроксиметилпиперидина **54** с высоким выходом [42].



Еще одним методом, ставшим популярным в последнее время, стали различные конденсации. Широко известная мультикомпонентная реакция Манниха позволяет без особых затруднений получить различные производные пиперидиновых соединений **55**, прямой синтез которых представляется достаточно сложным [43].



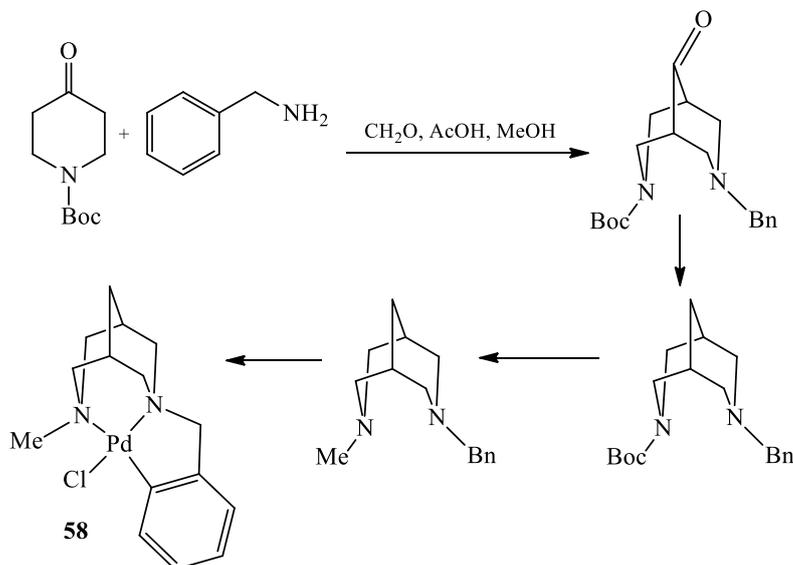
Некоторые природные алкалоиды могут быть синтезированы реакцией Риттера [44]. Полученное соединение **56** содержит в своей структуре тетрагидропиперидиновый фрагмент, который при мягком восстановлении тетрагидроборатом натрия превращается в бициклическое пиперидин производное **57**.



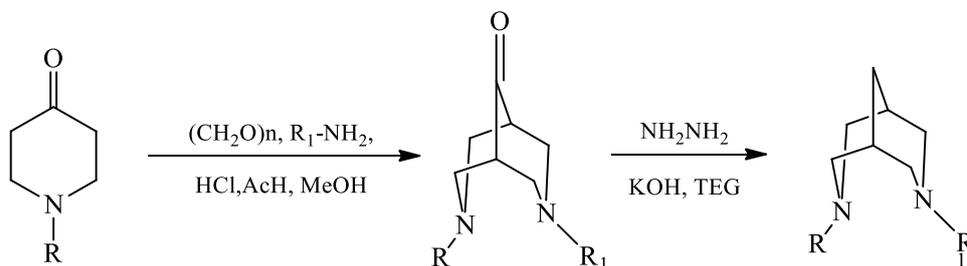
Данные бициклические производные относятся к классу 3-азабицикло[3.3.1]нонанов, также привлекающих внимание многих ученых.

1.3 Получение производных азабицикло[3.3.1]нонанов

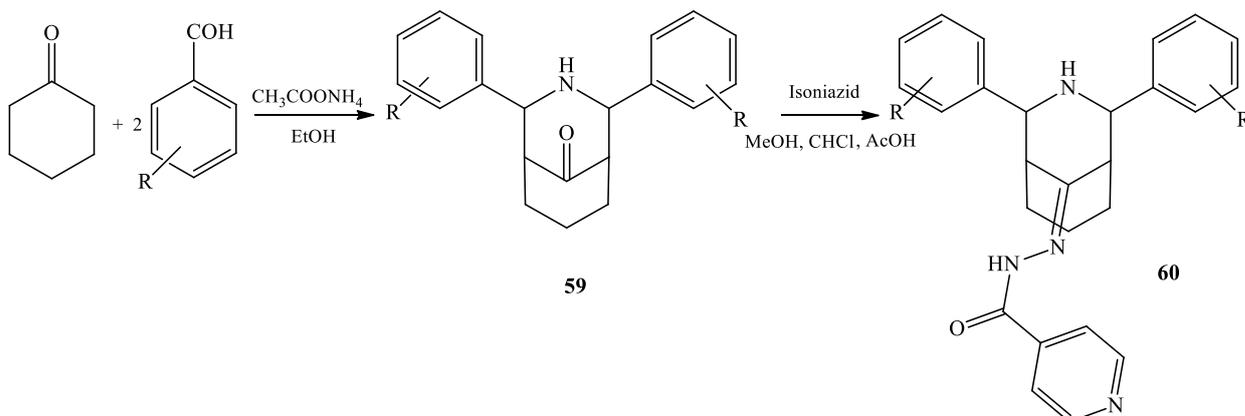
Первые биспидиновые (3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановые) производные были синтезированы в 1930 году, с тех пор данные соединения, особенно имеющие хиральные центры, активно изучаются. Было выявлено, что данный тип органических соединений можно использовать в фармакологии и применять в металлоорганической химии как полидентатные N-лиганды [45]. Координационные биспидиновые комплексы легко формируются с катионами Cu (II), Fe (II) и с переходами металлами, такими как палладий [46-49]. Сообщалось, что циклопалладиевые несимметричные комплексы 3-бензил-7-метилбиспидина (3-бензил-7-метил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана) **58** были описаны в работах как отечественных ученых [50], так и зарубежных [51], где, на ряду, с биспидинами использовались и биспидиноны.



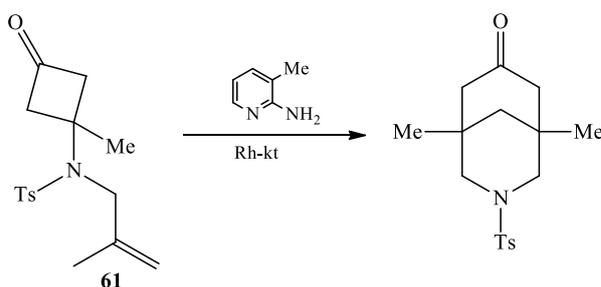
Биспидоны, полученные по Манниху, легко могут превращаться в соответствующие производные биспидина методом восстановления по Кижнеру – Вольфу [52]:



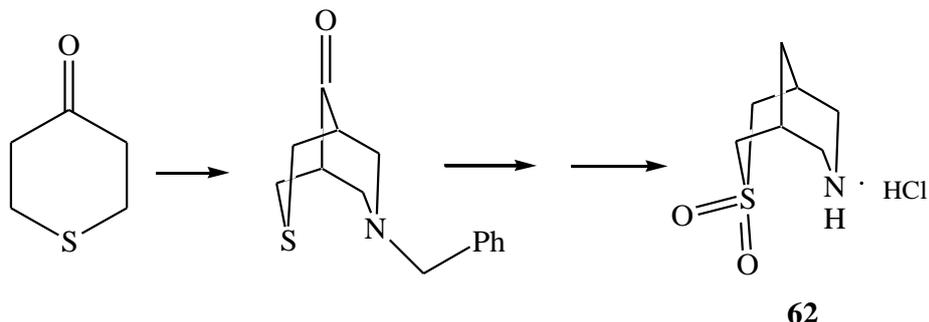
Из работы [53] нами были подчерпнуты данные о взаимодействии циклогексанонов с замещенными бензальдегидами в присутствии $\text{CH}_3\text{COONH}_4$. Продуктами такого взаимодействия стали соединения **59**, обработка которых изоникотиноилгидразидами в присутствии CH_3COOH приводит к формированию N-изоникотиноилгидразонов 2,4-диарил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **60** [53].



Внутримолекулярные конденсации Дильса-Альдера (одна из разновидностей реакций [4+2] циклоприсоединения) могут быть использованы для синтеза биспидиновых систем из циклобутанонов с этильными заместителями **61**. Осуществляются подобные реакции только каталитически [54].

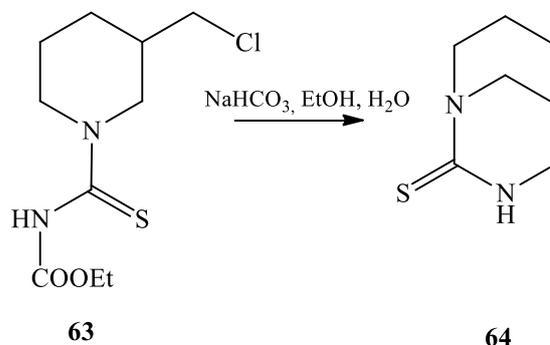


Аннелированием по Манниху был получен ряд SO_2 -содержащих биспидинов **62** из соответственных серосодержащих кетомоноциклов [55].

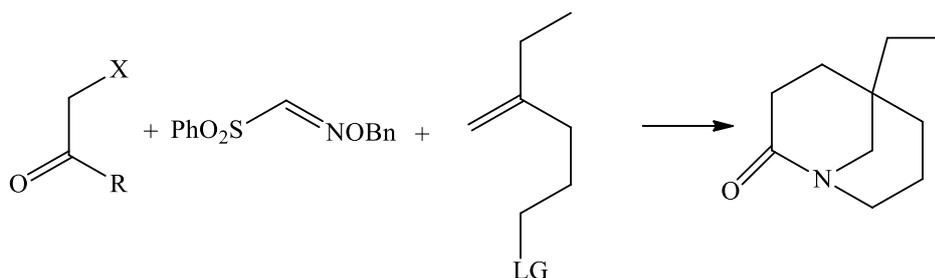


В работе [56] сообщаются данные об энантиоселективном пути образования 2-азабицикло[3.3.1]нонанового фрагмента при помощи внутримолекулярного циклоприсоединения восьмициклического нитрона.

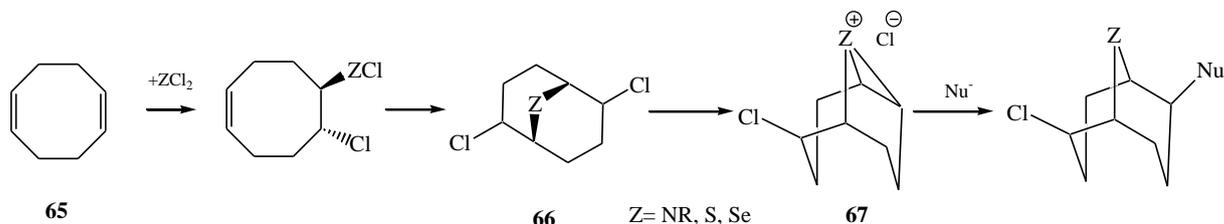
В ходе внутримолекулярной циклизации в кипящем этаноле этил (3-(хлормтил)пиперидин-1-карбонотиоил)карбамата **63** в слабощелочной среде был получен 1,3-дiazобицикло[3.3.1]нонан-2-тион **64** [57] - аналог ингибитора NO-синтазы 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазина, обладающий большей липофильностью.



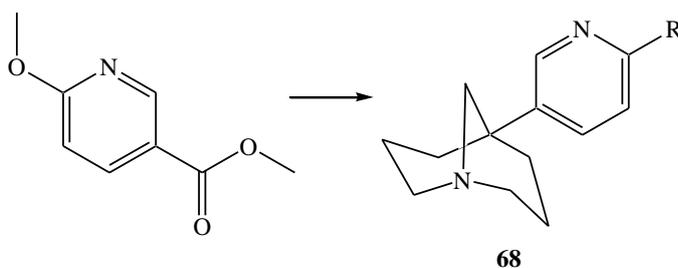
Один из наиболее эффективных бронхолитиков эуфиллин получают через стадию образования 5-этил-1-азабицикло[3.3.1]нонан-2-она при помощи многоступенчатых реакций, среди которых свободно-радикальная трехкомпонентная олефинкарбоксимация [58].



Se-, S-, N-содержащие вещества с легкоходящими группами в β -положении часто подвержены реакциям элиминирования. Так, соединение **66**, полученное из 1,5-циклооктадиена **65**, легко теряет атом хлора с образованием промежуточного комплекса **67**, который является весьма лабильным и реакционноспособным интермедиатом в реакциях Nu-присоединения.



В работе [60] представлен 10-стадийный синтез производных азабицикло[3.3.1]нонана **68**, содержащих пиридиновый заместитель и обладающих высокой биологической активностью.



1.4 Синтез производных адамантана

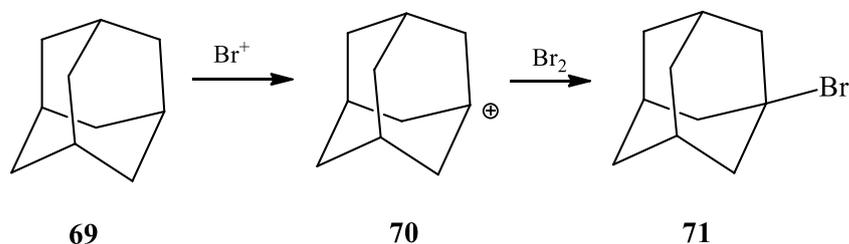
Адамантан с момента своего открытия в 1933 году привлек внимание многих химиков благодаря простоте получения и высокой реакционной способности, в результате чего многие его производные нашли различное применение, особенно в медицинской химии. Так, например, у 1-аминоадамантана были обнаружены сильные ингибирующие свойства против ряда вирусов, включая грипп А [61].

В настоящее время обнаружены противовирусные свойства, как минимум, у семи производных, содержащих адамантановый фрагмент [62-64], и на их основе разрабатываются новые лекарственные средства.

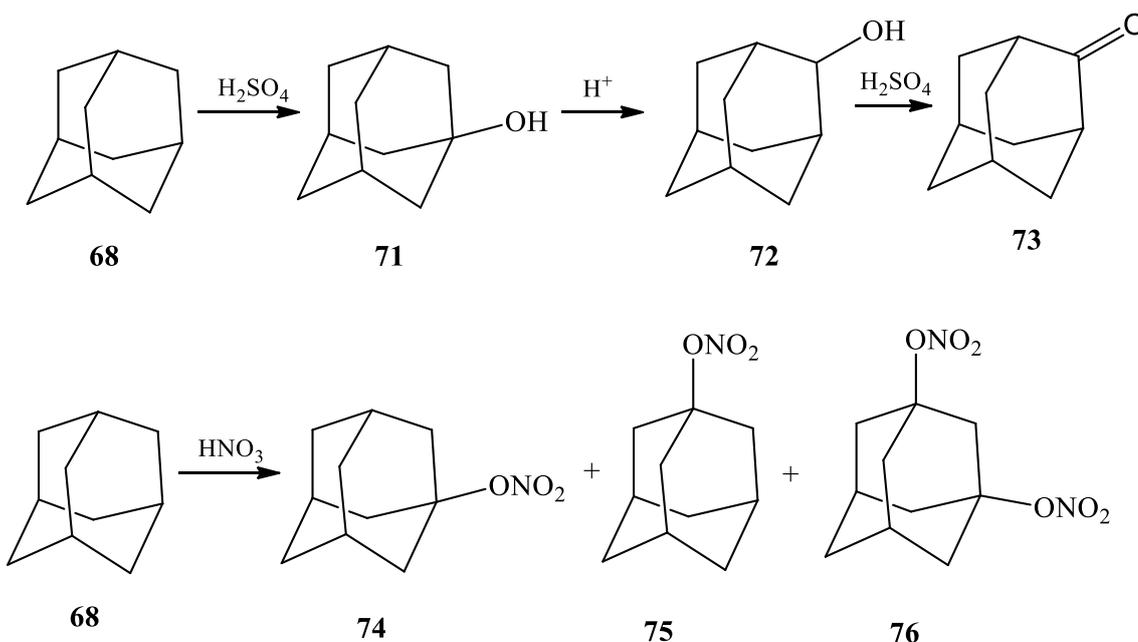
Фармацевтическая химия производных адамантана недавно пополнилась новыми исследованиями [65, 66] препаратов от широкого круга заболеваний и получения высокоспецифичных ингибиторов различных рецепторов.

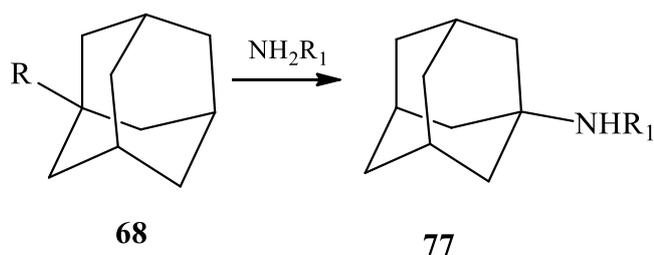
Дериватизация структуры адамантана **69** широко исследована, особенно в ионных реакциях, где карбокатионы образуются в качестве промежуточных продуктов [67]. Что касается региоселективности этих производных, то ее осуществить достаточно просто из-за наличия только двух реакционноспособных центров: шести вторичных и четырех третичных атомов углерода, соответствующих мостиковым и узловым положениям.

Наиболее распространенным первым шагом к функционализации адамантанов является галогенирование с использованием селективной активации С-Н третичных атомов углерода, которые дают наиболее устойчивые карбокатионы **70** в качестве промежуточных продуктов [67-69].

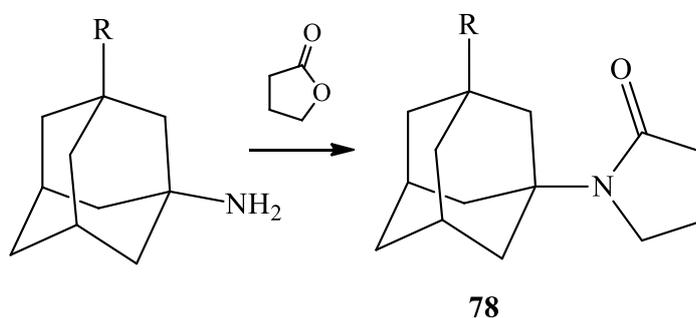


В работе [70] опубликованы данные по синтезу производных адамантана **71-77**, несущих такие функциональные группы, как галоген-, гидроксид-, нитро-, амино-, карбокси- и другие.

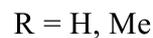
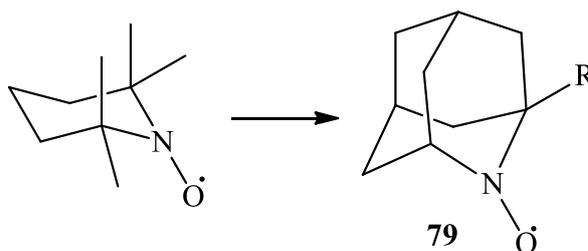




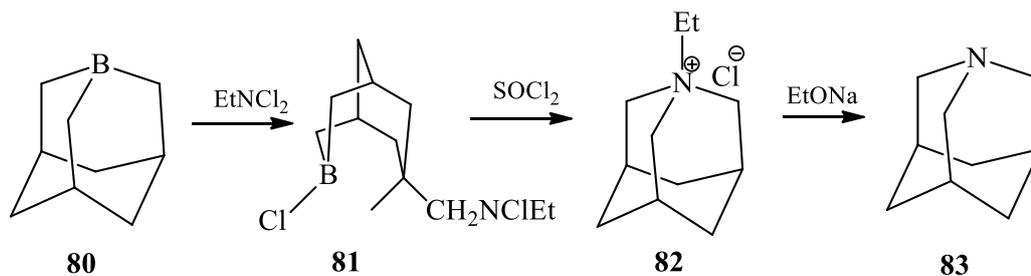
В ряде работ представлены результаты изучения адамантановых перегруппировок [71], образования ненасыщенных производных [72], а так же возможностей введения гетероциклических заместителей [73].



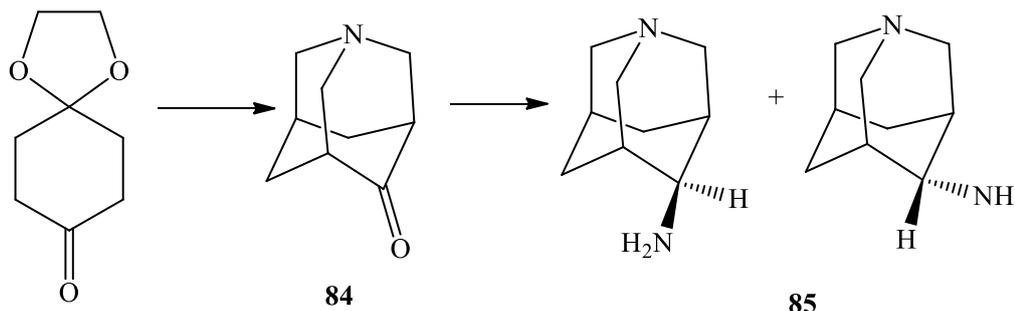
Также предпринимались попытки создания гетероциклических структур адамантана, например, 2-азаадамантан N-оксида **79**, показавшего себя как действенный радикальный катализатор в ряде реакций [74].



Реакция между 1-борадамантаном **80** и этилдихлорамином приводит к образованию 3-этил-3-азабицикло[3.3.1]нонана **81**, который превращается в хлорид 1-этил-1-азониумадмантана **82** путем взаимодействия с SOCl_2 . Дегградация четвертичной соли по Гофману приводит к 1-азадамантану **83** [75].



Синтез 1-азаадамantan-4-она **84** и 4R и 4S изомеров 4-амино-1-азаадамantanа **85** предложен в работе [76].



Азаадамantanон **84** тщательно изучен Pirali O. с коллегами [77]. Были уточнены его физико-химические характеристики и проведены новейшие спектроскопические исследования.

Использование в качестве катализатора азаадамantanовых солей предложено для синтеза различных енонов [78].

Поиск новых высокоэнергетических взрывчатых веществ путем введения атомов азота, N-оксидов и NO₂-групп в скелет адамантана осуществлён в 2016 году в работе Xiang D. [79].

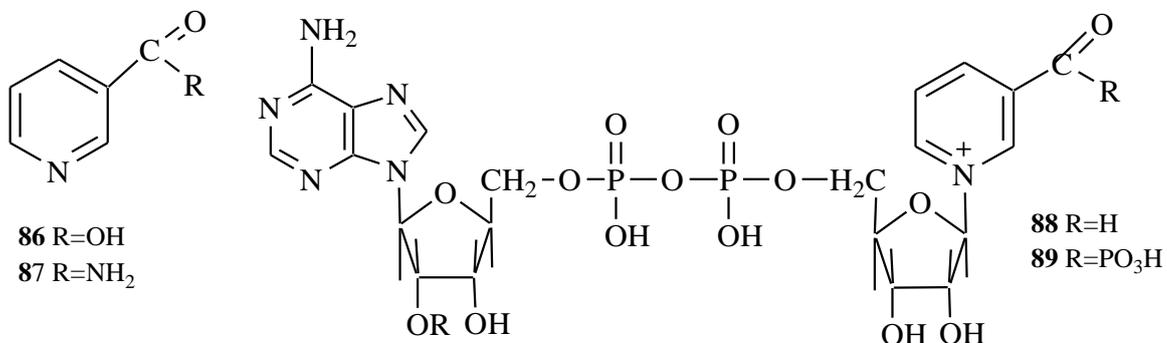
Таким образом, мы видим, что интерес к данной тематике сохраняется до сих пор.

1.5 Биологическая активность производных пиридина

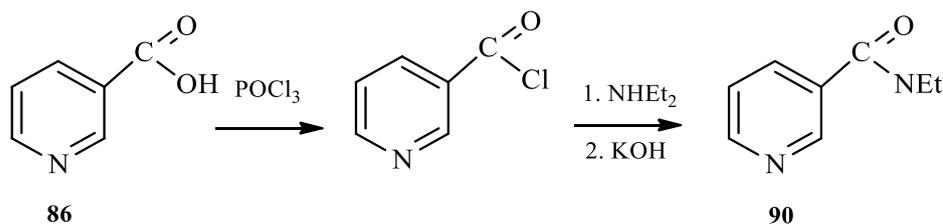
Нами уже отмечалось, что производные пиридинов, тетрагидропиридинов и пиперидинов используются в качестве сырья для производства лекарственных препаратов, обладающих широким спектром различных видов биологической активности, среди которых выделяются антигипертензивные, антигистаминные и противоопухолевые препараты, нейро- и спазмолитики.

Для лечения заболеваний, связанных с нарушением регуляции центральной и периферической нервной системы, желудочно-кишечного

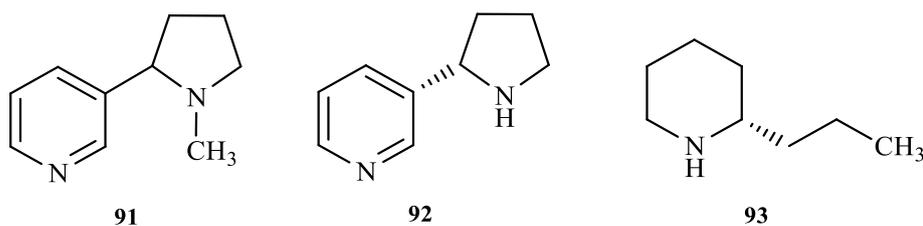
тракта, пеллагры используется известный аналог пиридина - витамин В₃ **86**, а никотиамид **87** входит в состав структур никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺, **88**) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ, **89**), принадлежащих простетической группе дегидрогеназ.



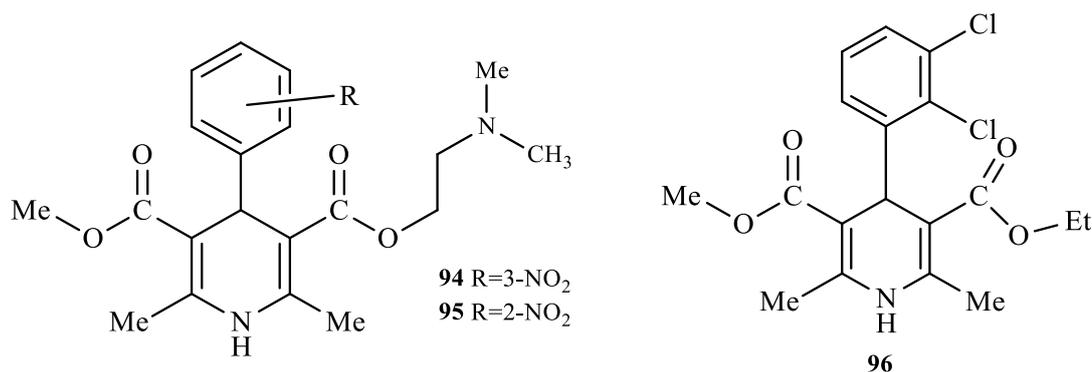
Аналептик и стимулятор ЦНС кардиамин **90** может быть получен из ниацина **86** в три стадии. Кроме того, эфир на основе кардиамина используется при лечении ревматизма.



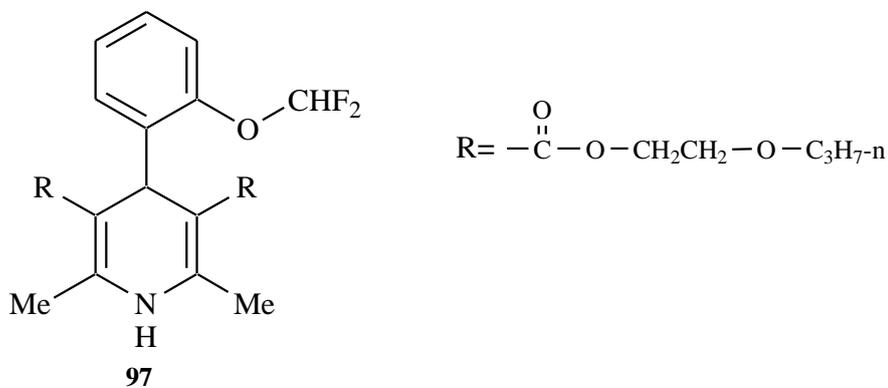
Пиридиновый цикл содержат и такие природные алколоидные препараты как никотин, анабазин, конииин. Никотин **91** – достаточно сильный яд, содержащийся в листьях и корнях растения табака, даже небольшое количество которого оказывает возбуждающее действие на центральную и периферическую нервные системы. Изомерный никотину анабазин **92**, тоже сильное ядовитое вещество, широко применяемое в качестве инсектицида в сельском хозяйстве. Конииин **93** – это интенсивный нервнопаралитический яд, извлекаемый из сока болиголова.



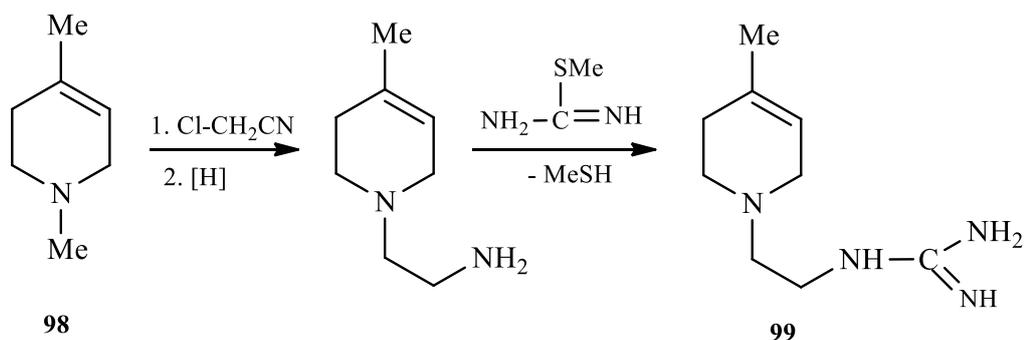
Тетрагидропиридины и другие ненасыщенные шестичленные азосиклы проявляют противовоспалительное, обезболивающее и антимикробное действие. Окончание двадцатого столетия характеризуется началом производства блокаторов кальциевых каналов, используемых при лечении сердечнососудистых заболеваний. Хорошие результаты показали замещенные 1,4-дигидропиридины, среди которых наиболее эффективными являются нифедипин **94**, никардипин **95**, фелодипин **96** и др.



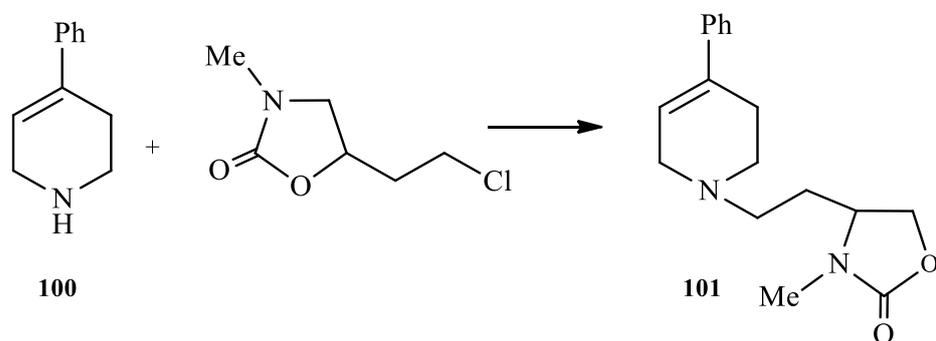
Нейропротектором и усилителем функций головного мозга служит еще один замещенный 1,4-дигидропиридин - цереброкраст **97**.



Среди тетрагидропиридиновых препаратов наиболее распространены 1,2,3,6-тетрагидропроизводные. Гуанциклин **99** был получен N-алкилированием хлорацетонитрилом Δ^3 -пиперидина **98** и восстановлением цианогруппы с последующим конденсированием с замещенной тиомочевинной. Данный препарат относят к группе гипотензивных средств.



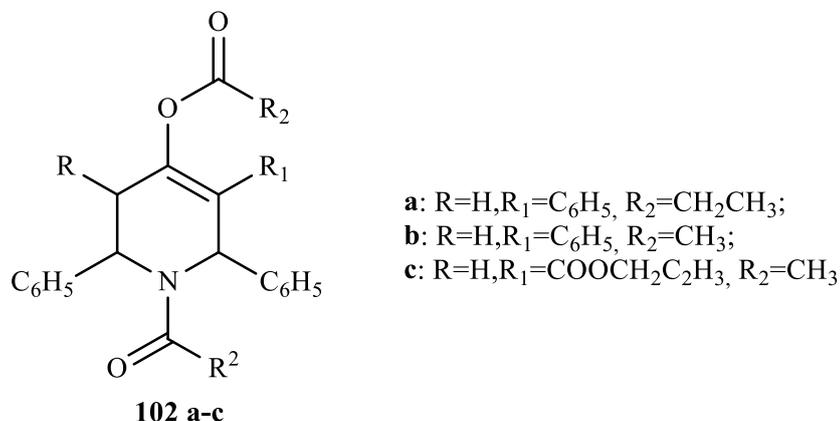
Противовоспалительный препарат фенпипалон **101** синтезируют N-алкилированием 5-хлорэтилоксазолидин-2-оном 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина **100**.



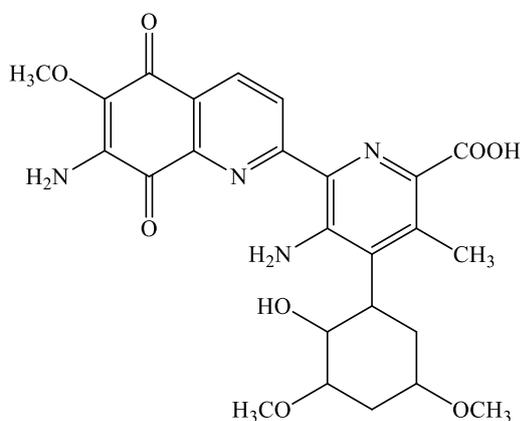
В ходе болезни Паркинсона в организме человека продуцируется 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Синтетически его получают конденсацией Манниха α -метилстирола, формальдегида и метиламина, полученные продукты циклизуются и дегидратируются в кислой среде. Исследование [80] показало, что введение дополнительных заместителей и замена метильного радикала атома азота понижает нейротоксичность данного препарата.

В агрохимии для защиты растений также применяют биоактивные тетрагидропиридины. В работах Солдатенкова Ф. В. и коллег, описывается испытание N- и O-ацилированных 2,6-дифенил-4-гидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридинов **102a-c** на фунгицидную и, связанную с ней, антибактериальную активность [81]. Объектами исследований стали чистые культуры грибов *Rhizoctonia Solanis* и *Fusarium moniliforme* и бактерий *Xanthomonas Malvacearum*. Ацетоновые растворы веществ **102a-c** с концентрацией $3 \cdot 10^{-3}$ % вводили в питательные среды согласно методике [82]. Кроме того, описано,

что определение фунгицидной активности замещенных 1,2,5,6-тетрагидропиридинов **102a-c** проводили не только посевом на питательные среды, но и опрыскиванием 0,1% суспензией грибных спор серой гнили бобовых растений, мучнистой росы и фитофтороза огурцов и томатов.



Различные производные тетрагидропиридинов способны подавлять рост злокачественных новообразований. Так, 4-алкилпиридиновый фрагмент входит в структуру природного антибиотика - брунеомицина **103**, являющегося противоопухолевым средством и применяемого в ходе химиотерапии лимфолейкозов и иных злокачественных опухолей [83].

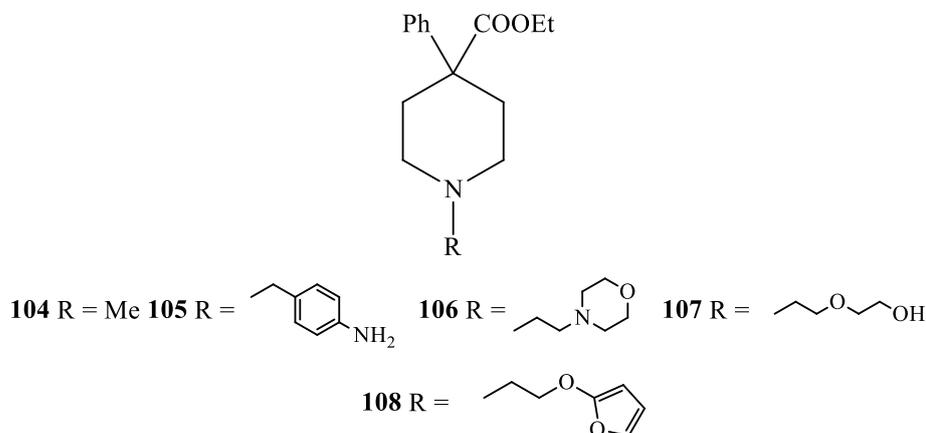


103

Солевые формы тетрагидропиридинов, используемые для лечения человека или животных, описаны в работе [84].

Анальгетики пиперидинового ряда известны уже с 40-х годов прошлого века и представляют собой группу синтетических опиоидных анальгетиков. К ним относятся меперидин **104**, промедол (тримеперидин), анилэридин (леритин) **105**, пиритрамид, морферидин **106**, фентанил, карбетидин

(этоксеридин) **107**, лофентанил, фуретидин **108** и другие, незаменимые для купирования сильной острой боли при инфаркте миокарда, травмах, ожогах, коликах, при проведении хирургических операций, а также в качестве паллиативной терапии для incurable больных [80].



Для защиты дофаминовых нейронов у мышей используют ралоксифен, в составе которого выделяется пиперидиновый фрагмент, активирующий G-связанные с белками эстрогеновые рецепторы [85].

Авторами работы [86] показано, что 2,4-диарил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он-О-[2,4,6-триэтилбутилциклогекса-2,5-диенон-4-ил]оксимы обладают антибактериальной, фунгицидной и антиоксидантной активностью.

Антибактериальная активность против *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов описана в статье [87].

Оксазабицикло[3.3.1]нонановые производные проявляют себя и в качестве мощных агонистов рецептора GPR119, который принимает участие в регуляции таких физиологических процессов, как гомеостаз глюкозы, глюкозозависимая пролиферация бета-клеток, секреция инсулина, опорожнение желудка, контроль аппетита [88].

Сравнительные цитотоксические исследования метокси- и незамещенных бицикло[3.3.1]нонанов на клетках асцитной карциномы Эрлиха показали хорошие результаты в концентрации 500 мг/мл. Установлены значения IC_{50} для 8-(4'-2'-метокси/незамещенных фенилкарбамоил)бицикло[3.3.1]нонанов,

которые составляют 110,65 мкг/мл, 148,23 мкг/мл и 151,71 мкг/мл, соответственно [89].

Анализ данных, представленных в литературном обзоре, показал, что изучение пиридина и его производных является важной задачей синтетической и прикладной химии, что послужило толчком к нашим дальнейшим исследованиям новых производных этой области.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

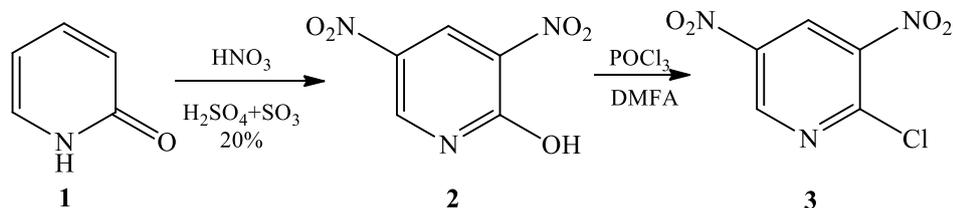
2.1. Реакции нуклеофильного замещения в синтезе

2-замещенных 3,5-динитропиридинов

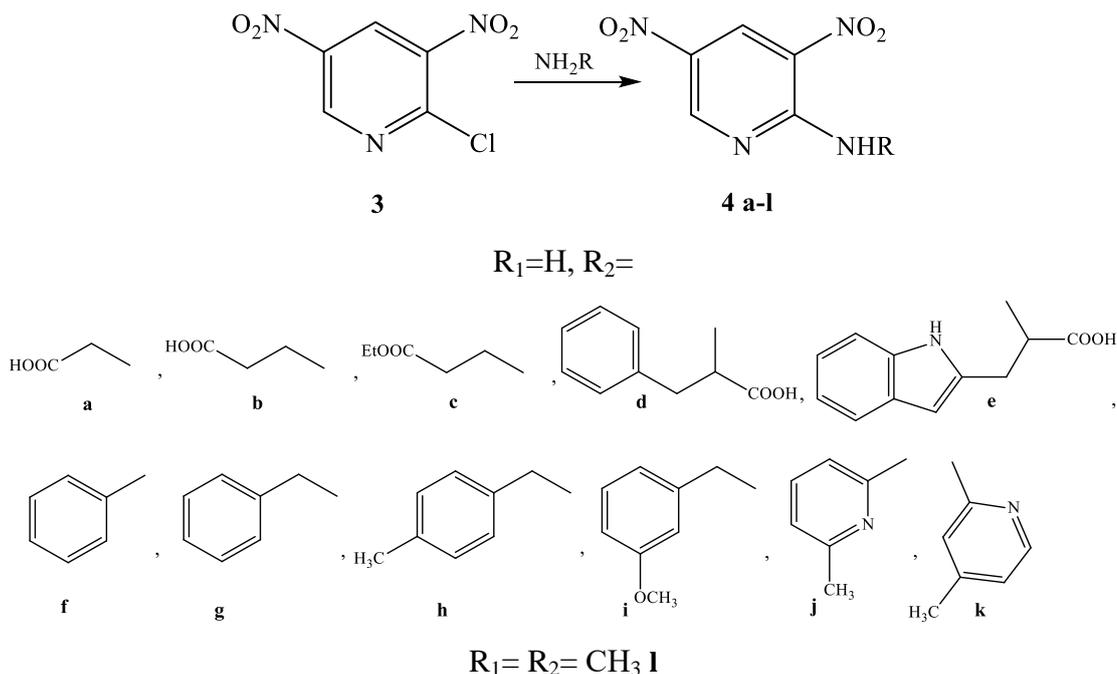
Относительно доступным субстратом для изучения реакций активированного нуклеофильного замещения в ряду производных пиридина является 2-хлор-3,5-динитропиридин, который был выбран нами в качестве базовой молекулы для синтеза ряда 2-замещенных 3,5-динитропиридинов. В качестве нуклеофильных агентов были использованы различные N, O, S и C-нуклеофилы.

Для синтеза 2-хлор-3,5-динитропиридина был использован 2-гидрокси-3,5-динитропиридин (2), полученный нитрованием 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (1) в среде 20%-ного олеума. 2-Хлор-3,5-динитропиридин (3) образуется при действии трихлороксида фосфора (V) на 2-гидрокси-3,5-динитропиридин (2) в безводном ДМФА с выходом 75% (схема 1).

Схема 1



Затем синтезированный 2-хлор-3,5-динитропиридин (3) вводили в реакцию с различными аминами (схема 2). Согласно литературным данным [90-94], аминирование 2-хлор-3,5-динитропиридина обычно проводят в спиртовой среде в присутствии карбоната калия. В ряде случаев выход целевых продуктов в этих условиях был относительно низким (10-50%) за счет протекания конкурентного процесса алкоголиза. Кроме того, независимо от природы и активности нуклеофильного агента, реакцию необходимо проводить в абсолютном растворителе, что обусловлено склонностью 2-хлор-3,5-динитропиридина гидролизоваться даже на открытом воздухе.



Поэтому было исследовано влияние природы растворителя на выход продуктов аминирования 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием ароматических и жирноароматических аминов и аминокислот (таблица 1).

Таблица 1

Выход продуктов аминирования 2-хлор-3,5-динитропиридина (**4a-l**) в различных средах

Соединение	Выход, %		
	EtOH, K ₂ CO ₃	DMF, K ₂ CO ₃	Пиридин
4a	58	23	98
4b	55	34	97
4c	56	21	92
4d	42	18	89
4e	34	0	85
4f	85	40	21
4g	83	41	28
4h	76	38	24
4i	70	24	18
4j	18	62	24
4k	10	65	28

Анализ данных таблицы 1 показывает, что проведение реакции аминирования в абсолютном спирте с добавлением карбоната калия при

температуре 0-5°C наиболее эффективно для соединений **4f-i** – продуктов аминирования 2-хлор-3,5-динитропиридина анилином и бензиламинами (выход 70-85%).

Неожиданным оказалось, что при замене спирта на безводный ДМФА с наибольшим выходом (62-65%) были синтезированы продукты взаимодействия субстрата с 2-аминопиридинами, т.е. соединения **4j,k**. Следует отметить, что в остальных случаях целевой продукт был сильно загрязнен N,N-диметил-3,5-динитропиридин-2-амином (**4l**), образующимся под действием диметиламина (продукта щелочного гидролиза ДМФА карбонатом), обладающего высокой реакционной способностью в S_N реакциях из-за большей основности.

Аминокислотные производные 3,5-динитропиридина **4a-e** образуются почти с количественным выходом (85-95%) при комнатной температуре в среде пиридина. В этом случае не было необходимости добавлять в реакционную систему карбонат калия, т.к. пиридин эффективно связывает хлороводород, выделяющийся в ходе реакции.

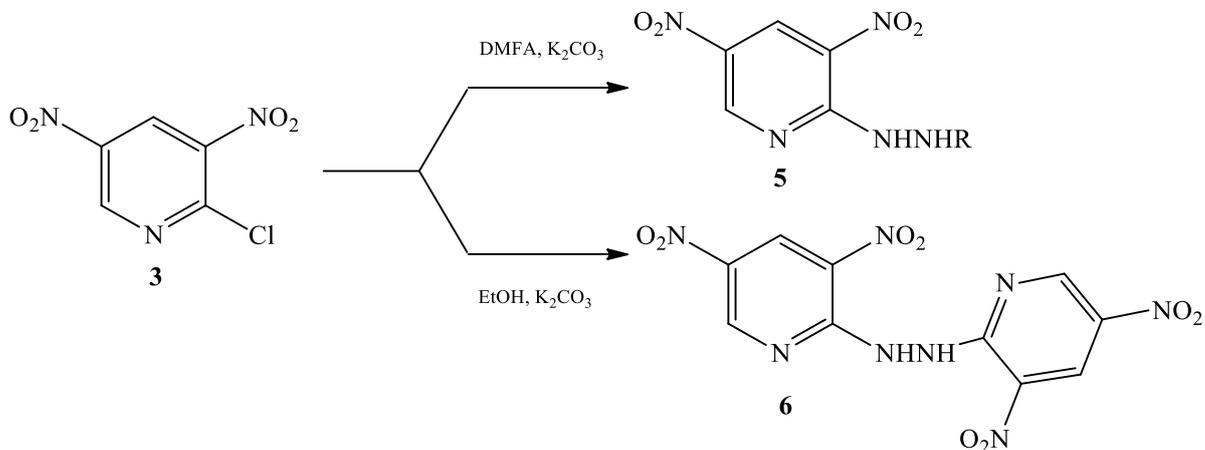
Строение полученных соединений было доказано методами ЯМР ¹H и ¹³C, а также методами корреляционной двумерной спектроскопии (HSQC, HMBSC).

Интересно было так же изучить взаимодействие 2-хлор-3,5-динитропиридина с бифункциональным нуклеофилом – гидразином. В литературе описано взаимодействие гидразина с 2-хлор-3,5-динитропиридином [95] в спирте в присутствии K₂CO₃. В зависимости от избытка субстрата образуется моно- или дизамещенный гидразин.

При воспроизведении данной методики из реакционного раствора выделяется (3,5-динитропиридил-2)гидразин (**5**), загрязненный продуктом двойного замещения – бис(3,5-динитропиридил-2)гидразином (**6**). Разделение полученной смеси вели при помощи метода колоночной хроматографии, выходы конечных продуктов составляли 33 и 54%, соответственно. При использовании двойного избытка субстрата в данных условиях образуется только продукт **6**.

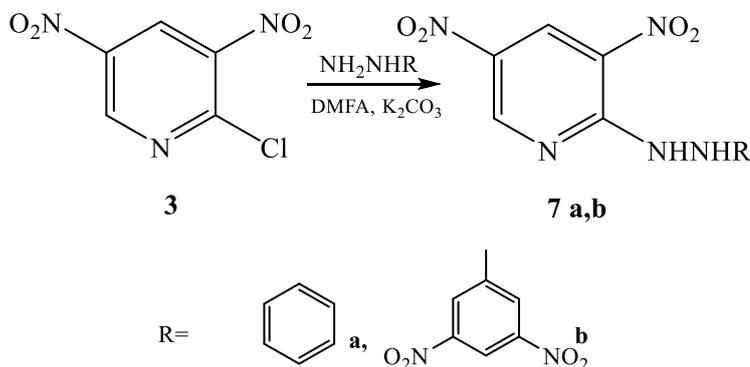
(3,5-Динитропиридил-2)гидразин (**5**) с более высоким выходом (83%) удалось получить при проведении реакции в ДМФА в присутствии K_2CO_3 и стехиометрическом соотношении реагентов (1:1) (схема 3).

Схема 3



С учетом полученных данных было осуществлено взаимодействие 2-хлор-3,5-динитропиридина с фенилгидразинами (схема 4).

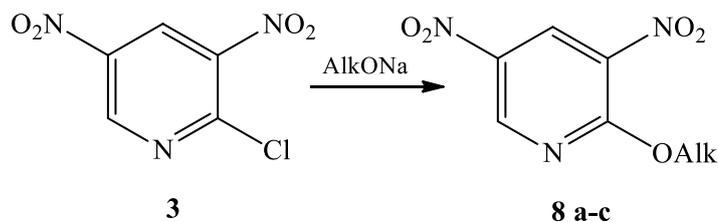
Схема 4



Выход продуктов замещения **7a,b** составил 55 и 81%, соответственно. Строение продуктов замещения **5**, **6**, **7a,b** было доказано методами ЯМР-спектроскопии.

Взаимодействие спиртов (за исключением метанола) непосредственно с субстратом не происходит. Вследствие того, что нуклеофильность спиртов ниже, чем у аминов, алкоксилирование 2-хлор-3,5-динитропиридина (**3**) осуществляли при использовании соответствующих алкоголятов в качестве нуклеофильного агента в среде соответствующего спирта в качестве растворителя (схема 5). Выход полученных продуктов **8a-c** составил 76-80%.

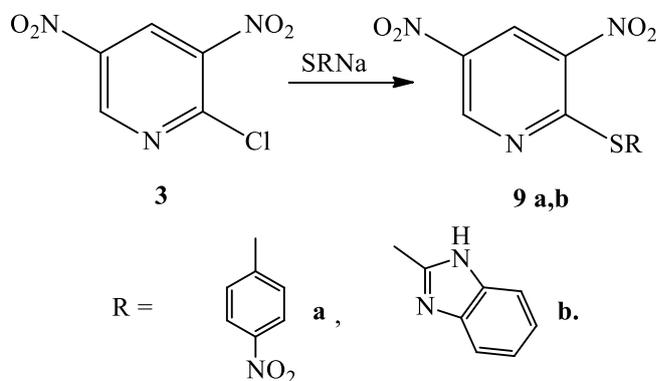
Схема 5



Alk: Me **a**, Et **b**, Ph **c**.

В качестве S-нуклеофилов использовались 4-нитрофенол и 1H-бензо[d]имидазол-2-тиол, при действии которых на соединение **3** в метаноле, в присутствии метилата натрия, были получены целевые продукты **9a,b** (схема 6) (выход 73 и 69%).

Схема 6



Интересным было проверить возможность использования в качестве S-нуклеофила барбитуровой кислоты с целью получения различных пиримидиновых производных. Барбитуровая кислота, как и другие 1,3-дикетоны, имеет в своей структуре весьма реакционноспособный β-дикарбонильный фрагмент, с двумя нуклеофильными центрами – атомами углерода и кислорода. Кроме того, теоретически, в процессе нуклеофильного замещения могут так же принимать участие NH- группы.

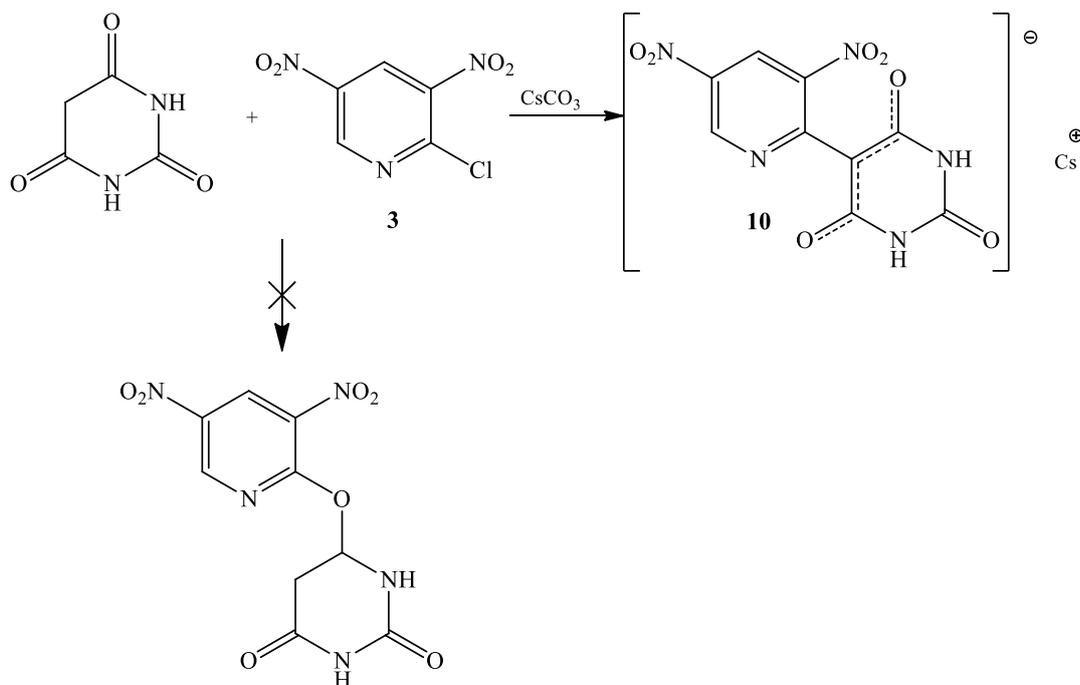
Существуют данные о протекании реакций между нитрогалогенаренами и 1,3-дикарбонильными соединениями по пути C- и O-арилрования [96]. Управления этими двумя конкурирующими процессами можно достичь при помощи варьирования структуры енолят-ионов, вводимых в реакцию. Так, подавление процесса O-арилрования происходило при введении в реакцию калий-бензоилуксусного эфира вместо калий-ацетоуксусного [97]. Другой способ заключается в использовании различных по природе противоионов [98,

99]. Так, использование ионов Li^+ дает продукт С-арилрования, а при его замене на катион цезия повышается вероятность образования продуктов О-арилрования.

В работе [100] показано, что взаимодействие барбитуровой кислоты и 1-хлор-2,4-динитробензола в присутствии триэтиламина приводит к замещению атома хлора в молекуле на фрагмент барбитуровой кислоты с образованием триэтиламинной соли соответствующего производного.

При действии барбитуровой кислоты на 2-хлор-3,5-динитропиридин (**3**) в среде безводного ДМСО или ДМФА с добавлением каталитического количества карбоната цезия (схема 7) было получено производное **10**.

Схема 7



Полученное соединение **10** ярко окрашено, устойчиво на воздухе, хорошо растворяется в воде и этаноле. Выход целевого продукта составил 58 %. Важно, что в нашем случае не удалось выделить и идентифицировать продуктов О-арилрования. Попытка замены растворителя на другой, например, этанол, диоксан и т.д. также не дала результата.

Строение соединения **10** было доказано методом ЯМР-спектроскопии (табл. 2).

Данные спектров *HSQC*, *HMBC* 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона (10).

№ атома	δ_{H} , м.д.	δ_{C} , м.д.	<i>HSQC</i>	<i>HMBC</i>
NH	10.84, ш.с.	-	-	$\text{C}^{3'}/\text{NH}$
2	-	149.76	-	C^2/H^4 C^2/H^6
3	-	135.98	-	C^3/H^4
4	8.92, с	130.82	C^4/H^4	C^4/H^6
5	-	140.61	-	C^5/H^4
6	9.40, с	141.78	C^6/H^6	C^6/H^4
2', 4'	-	163.88	-	-
3'	-	88.24	-	$\text{C}^{3'}/\text{NH}$
6'	-	149.97	-	-

При расшифровке спектров ^1H -ЯМР (рис. 1), в наиболее сильном поле при δ 10.86 м.д. обнаруживаются сигналы протонов двух NH-групп остатка барбитуровой кислоты. Сигналы пиридинового кольца (H^6 и H^4) фиксируются при δ 9.42 и 8.91 м.д., соответственно.

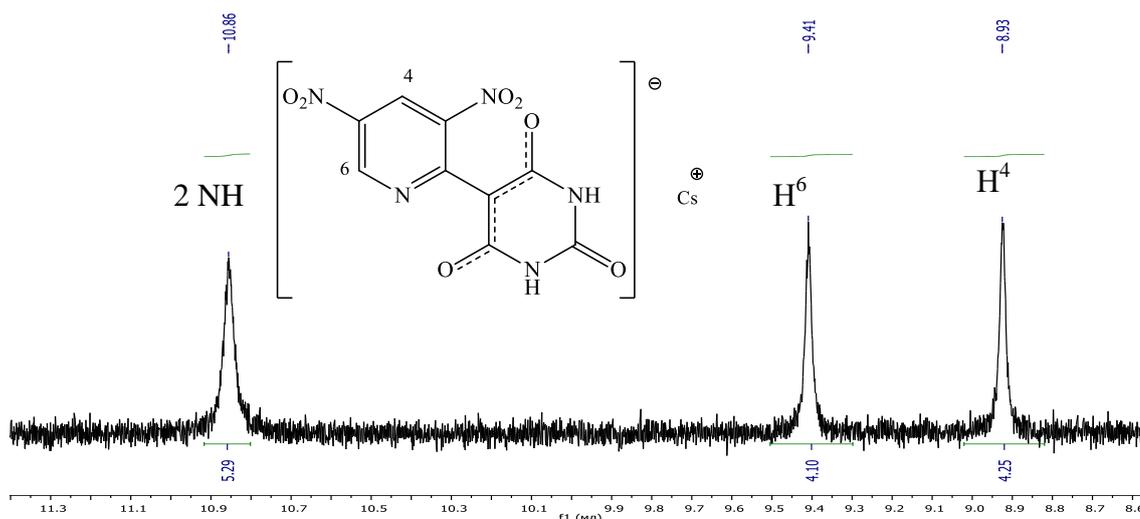


Рис. 1 ^1H -ЯМР спектр 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона (10) в ДМСО-*d*6 при 500.13 МГц.

В ЯМР ^{13}C спектре в области сильных полей при δ_{C} 88.24 м.д. расположен сигнал атома углерода остатка барбитуровой кислоты, связанного с пиридиновым кольцом. Эквивалентные сигналы атомов углерода карбонильных групп 2', 4' фиксируются в наиболее слабом поле при δ_{C} 163.88 м.д. (рис. 2).

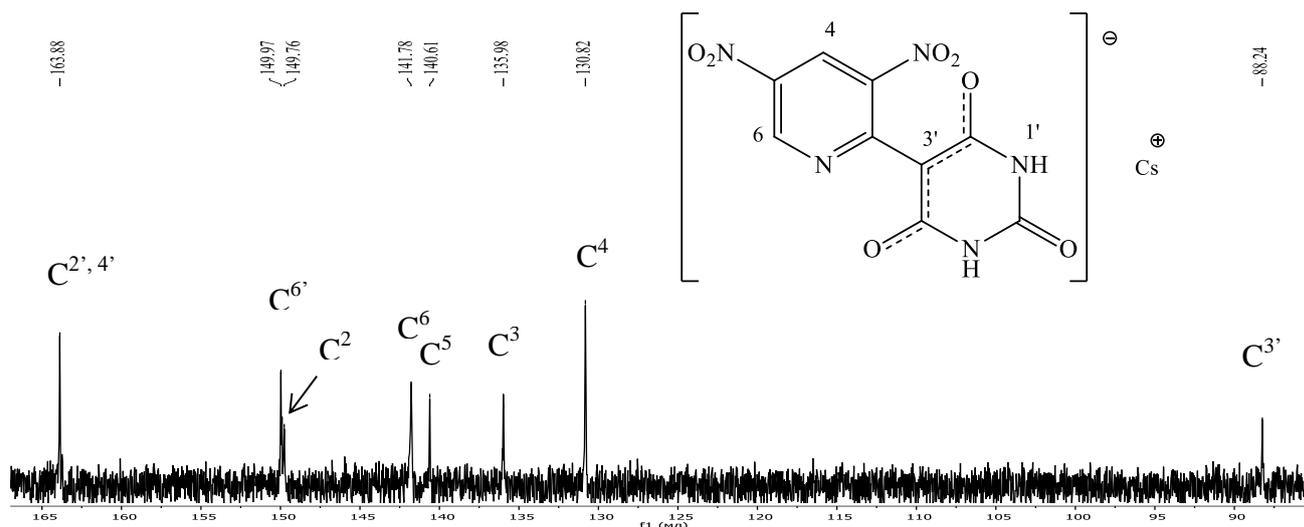


Рис. 2 ^{13}C -ЯМР спектр 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона (10) в ДМСО- d_6 при 400 МГц.

Дополнительную расшифровку сигналов атомов углерода пиридинового кольца можно получить при помощи методов двумерной гетероядерной (HMBC, HSQC) корреляционной спектроскопии. По корреляции констант спин-спинового взаимодействия J_{CH} в HSQC-спектрах были отнесены сигналы пиридиновых атомов углерода: C^4 (δ_{C} 130.82 м.д.), C^6 (δ_{C} 141.78 м.д.) (рис.3).

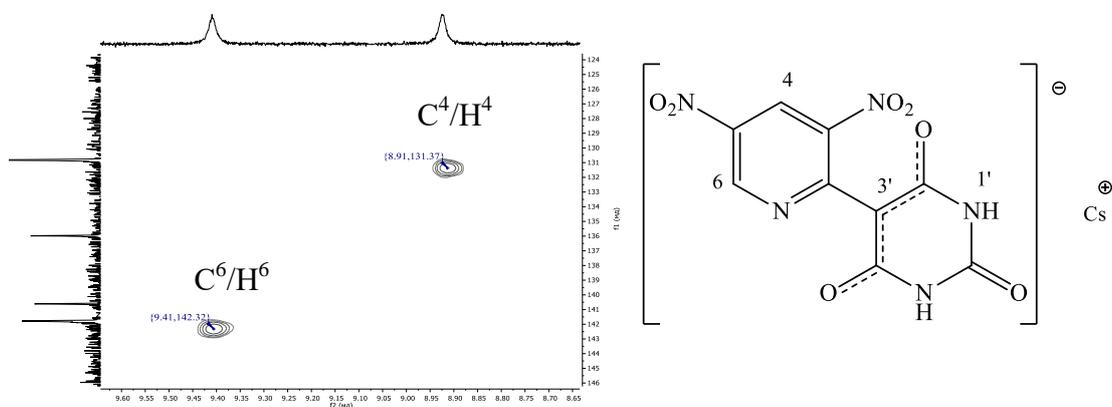


Рис. 3 ^1H - ^{13}C -ЯМР (HSQC) спектр 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона (10) в ДМСО- d_6 при 600.13 МГц.

Анализ спектра HMBC (рис. 4) показывает, что sp^2 -гибридизованные атомы углерода C^2 , C^3 и C^5 имеют кросс-пики с протоном H^4 пиридинового кольца. Наблюдается также два пика атомов углерода C^2 и C^4 , имеющих КССВ с атомом водорода H^6 , δ 149.76/9.40 м.д. (C^2/H^6) и 130.82/9.40 м.д. (C^4/H^6), кроме того, наблюдается кросс-пик взаимодействия атома углерода заместителя $\text{C}^{3'}$ с NH-протонами.

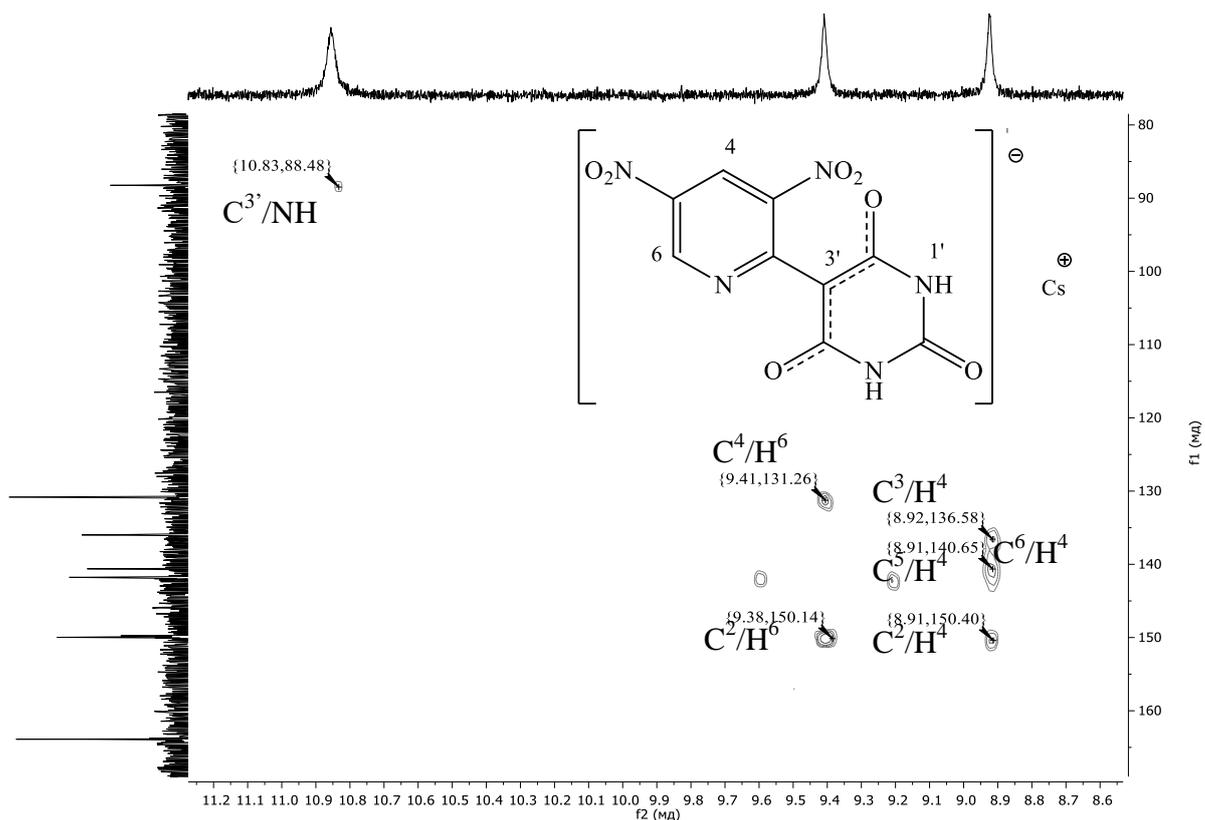


Рис. 4 ^1H - ^{13}C -ЯМР (HMBC) спектр 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона (10) в ДМСО- d_6 при 600.13 МГц.

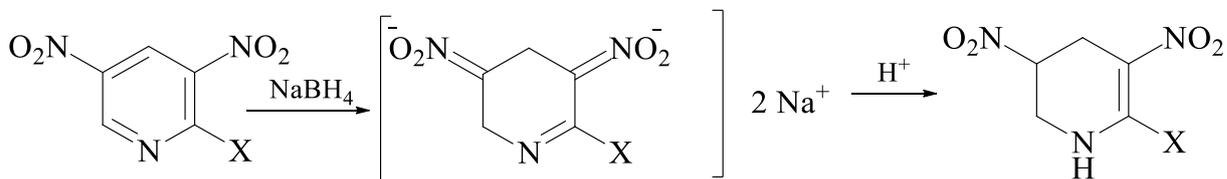
Таким образом, на первом этапе исследований методом нуклеофильного замещения был проведен синтез различных 2-R-3,5-динитропиридинов, определены наиболее выгодные условия протекания реакции для каждого типа нуклеофилов, повышены выходы синтезированных продуктов, по сравнению с литературными данными, проведен анализ полученных структур методом ЯМР-спектроскопии. Впервые осуществлен синтез 3'-(3,5-динитропиридин-2-ил)пиримидин-2',4',6'-триона – продукта взаимодействия 2-хлор-3,5-динитропиридина с барбитуровой кислотой, строение которого также доказано спектроскопией ядерного магнитного резонанса.

2.2. Разработка методов получения 2-замещенных-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

Для производства разных форм лекарственных средств, пестицидов, гербицидов, и др. необходимы вещества с ярко выраженной биологической активностью. Из более четырех тысяч лекарственных форм, производимых в нашей стране, 10% представлены производными пиридина и тетрагидропиридина. Более исследованными для данных целей являются 1,2,3,6-тетрагидропиридины, поэтому изучение остальных структурных изомеров может существенно расширить спектр данных препаратов.

1,4,5,6-Тетрагидропроизводные наименее изучены и мало распространены в клинической практике, чем и привлекли наше внимание. Получение данного класса соединений может осуществляться при помощи конденсаций Михаэля или Кнёвенагеля [101], использованием нитрилов в качестве исходного компонента в циклизциях [102, 103] и т.д. Сотрудниками кафедры химии ТГПУ им. Л. Н. Толстого разработана методика синтеза пиперидиновых производных [104, 105], основанная на частичной деароматизации субстрата под действием NaBH_4 в слабокислой водно-органической среде.

Данная работа является продолжением этих исследований, целью которой стало расширение спектра тетрагидропиридиновых производных: впервые выделены и описаны 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины.



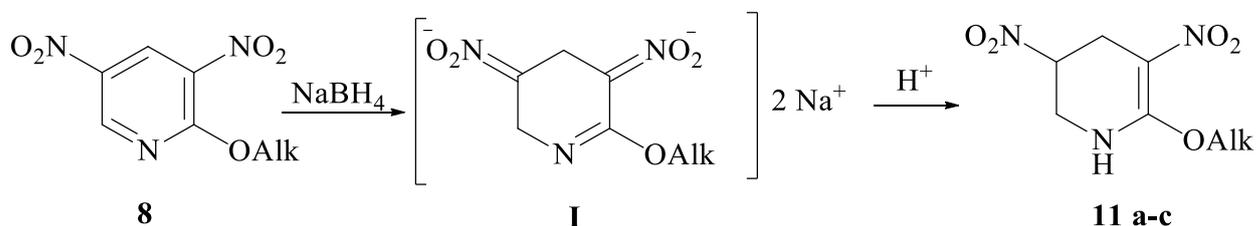
Также интересно было получить тетрагидропиридины с аминокислотными фрагментами - потенциальные прекурсоры лекарственных препаратов, и изучить возможности селективного восстановления пиридинового кольца 2-(N-R)амино-3,5-динитропиридинов и тиоэфиров 2-R-3,5-динитропиридинового ряда, содержащих в своей структуре различные ароматические и гетероциклические фрагменты. Исходными субстратами для

проведения реакций стали полученные нами ранее и описанные в предыдущей главе 2-R-3,5-динитропиридины.

2.2.1. Метод получения 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

2-Алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6,-тетрагидропиридины были получены двухстадийной реакцией (схема 8). Исходные вещества **8a-c** растворяли в водно-спиртовой среде при добавлении NaBH_4 , нуклеофильное замещение сопровождалось появлением насыщенной бордовой окраски, доказывающей наличие в растворе σ -комплекса **I**. Было установлено, что для полного протекания реакции образования динатриевой соли необходимо взять двукратный избыток NaBH_4 . Мягкое избирательное восстановление двойных связей ароматического кольца происходило при выдерживании реакционной смеси на ледяной бане ($5-8^\circ\text{C}$) 15-30 минут. Образующиеся при этом анионы лабильны и разлагаются, потому вторую стадию процесса - электрофильное присоединение - проводили без выделения аддуктов (схема 8).

Схема 8



Alk: Me **a**, Et **b**, Ph **c**.

Осаждение целевых 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6,-тетрагидропиридинов **11a-c** на второй стадии проходило при доведении pH до слабокислой среды (pH 4-5), вещества выпадали в осадок в виде игольчатых кристаллов бежевого цвета. После перекристаллизации из спирта выход продуктов реакции составил 50-70%.

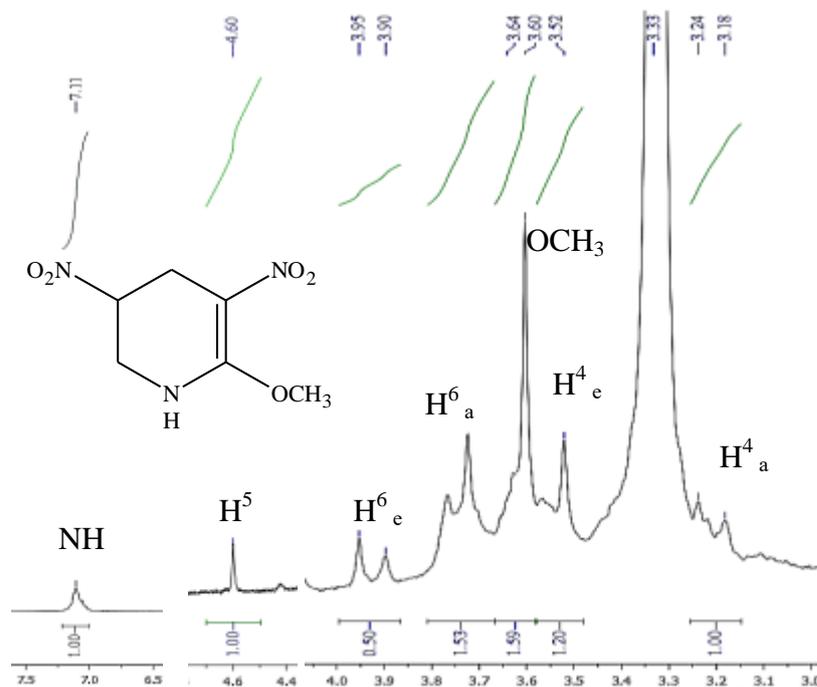


Рис. 5 ^1H -ЯМР спектр соединения **11a** при 500.13 МГц в ДМСО- d_6 .

Строение полученных производных подтверждается данными ^1H -ЯМР спектроскопии. Так, спектр соединения **11a** показывает наличие интенсивного сигнала протона вторичной аминогруппы (δ 7.11 м.д.), свидетельствующий об образовании тетрагидропиридиновой структуры, протоны метиленовых групп которой дают сигналы в сильной области δ 3.0-5.0 м.д. При расшифровке диастереотопных протонов углеродного каркаса имели в виду, что область химических сдвигов экваториальных протонов располагается в более слабом поле по отношению к аксиальным [106-108]. Так, дублетные сигналы δ 3.90 м.д. и δ 3.52 м.д. относят к экваториальным H^6 и H^4 , а пики δ 3.74 м.д. и δ 3.18 м.д. соответствуют аксиальным протонам. Константы спин-спинового взаимодействия дублетов соответственно равны 2J 12.46 Гц (H^6), 2J 16.85 Гц (H^4). H^5 протон при *аци*-нитрогруппе дает соответствующий синглетный сигнал в δ 4.60 м.д.

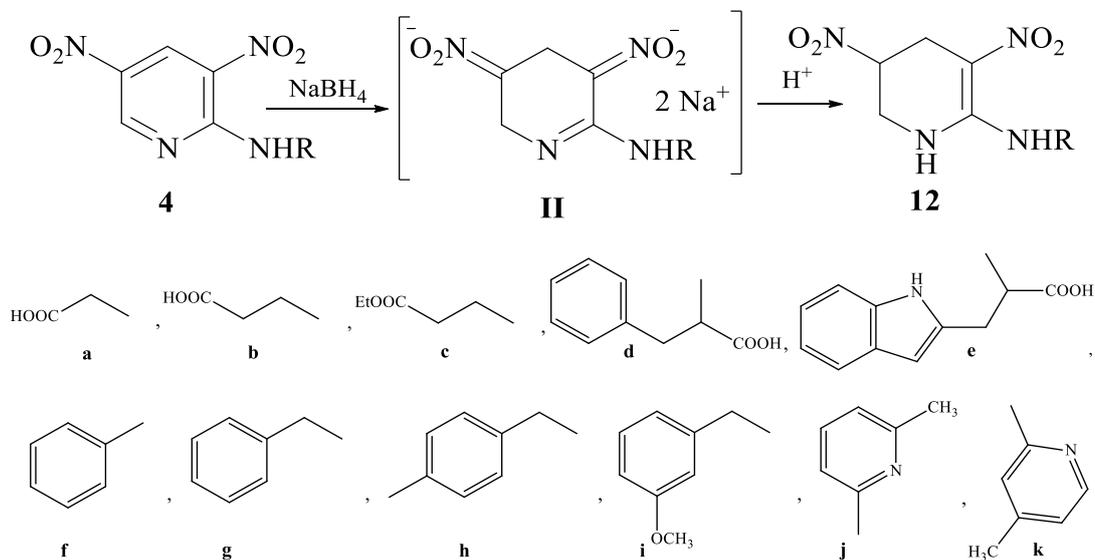
2.2.2. Получение 2-(N-R)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

2-(N-R)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины **12a-k**, содержащие в своей структуре амонокислотные, жирноароматические и гетероциклические фрагменты синтезированы с целью расширения круга тетрагидропиридиновых производных. Природа заместителя R оказывает

влияние на условия протекания и выход конечных соединений. Так, при использовании производных анилина и β-аланина выходы целевых продуктов **12b,f** составляют 90 и 85%, соответственно. Производные с гетероароматическими фрагментами вступают во взаимодействие более медленно, что может быть обусловлено стерическими затруднениями. Выходы производных **12j, k** составили 52 и 55%.

Исходными реагентами для синтеза стали описанные нами 2-(N-R)амино-3,5-динитропиридины (**4a-k**) (глава 2). При действии тетрагидробората натрия на раствор исходных соединения **4a-k** в смеси вода-этанол протекало селективное восстановление ароматической системы пиридина с формированием переходного двухзарядного гидридного σ-комплекса **II** (схема 9). Интересным является тот факт, что гетероароматические соединения **4j, k** так же вступали в реакцию только по нитропиридиновому кольцу, что доказывает применимость данного метода и к более сложным структурам.

Схема 9



Реакционную смесь затем доводили до pH 4 прибавлением по каплям разбавленного раствора ортофосфорной кислоты, при этом происходило осаждение продуктов синтеза – 2-(N-R)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов (**12a-k**). Выход перекристаллизованных производных составил 72-90%. Проведение аналогичной реакции с соединением **4l** не

удалось, возможно это связано с увеличением донорной способности N,N-диметиламинного фрагмента.

Данные ЯМР, УФ и ИК спектроскопии подтверждают предположения о строении веществ **12a-k**. В колебательных спектрах исследуемых тетрагидропиридинов в интервалах 1558-1568, 1613-1629 и 1324-1354 см^{-1} регистрируются асимметричные и симметричные валентные колебания нитрогрупп. Колебания двойной связи проявляются в диапазоне поглощения 1550-1630 см^{-1} . Так, при анализе ИК-спектра 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**) (рис.6) наблюдается наличие интенсивных полос 1559, 1624 и 1352 см^{-1} , соответствующих антисимметричным и симметричным колебаниям обеих нитрогрупп. О существовании С=С связи также свидетельствуют характеристические частоты 1624 и 1559 см^{-1} , полосой 1707 см^{-1} регистрируется группа С=О, набор полос 1624, 1559, 829, 772, 738 см^{-1} соответствует колебаниям аминогруппы.

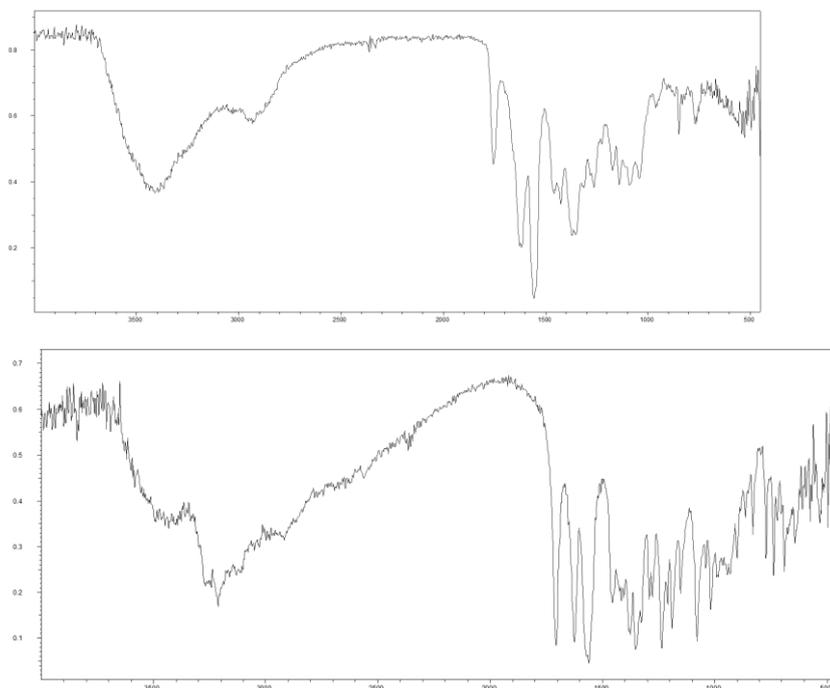


Рис. 6 ИК-спектры соединений **12j** и **12b**.

В ^1H ЯМР спектре 2-(N-(6-метилпиридин-2-ил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12j**) наблюдаются сигналы протонов альфа-пиколинового кольца заместителя при δ 7.00-7.78 м.д., при этом метильная группа дает сигнал, смещенный в область растворителя при 2.50 м.д. Вторичные

аминогруппы представлены двумя уширенными синглетами в самом слабом поле при δ 11.01 и 13.49 м.д. (рис. 7), причем, химический сдвиг аминогруппы заместителя в положении 2 расположен левее. При переходе в более сильную область фиксируется сигнал тетрагидропиридинового протона H^5 , расположенного рядом с одной из NO_2 -групп, при δ 5.34 м.д., спектральные сильнополюные дублеты δ 4.20 м.д. и δ 3.86 м.д. соотносятся с экваториальными и аксиальными протонами H^6 (КССВ 2J 14.4 Гц), дублеты δ 3.48 м.д. и δ 3.12 м.д. – с протонами H^4_e и H^4_a (КССВ 2J 17.41 Гц).

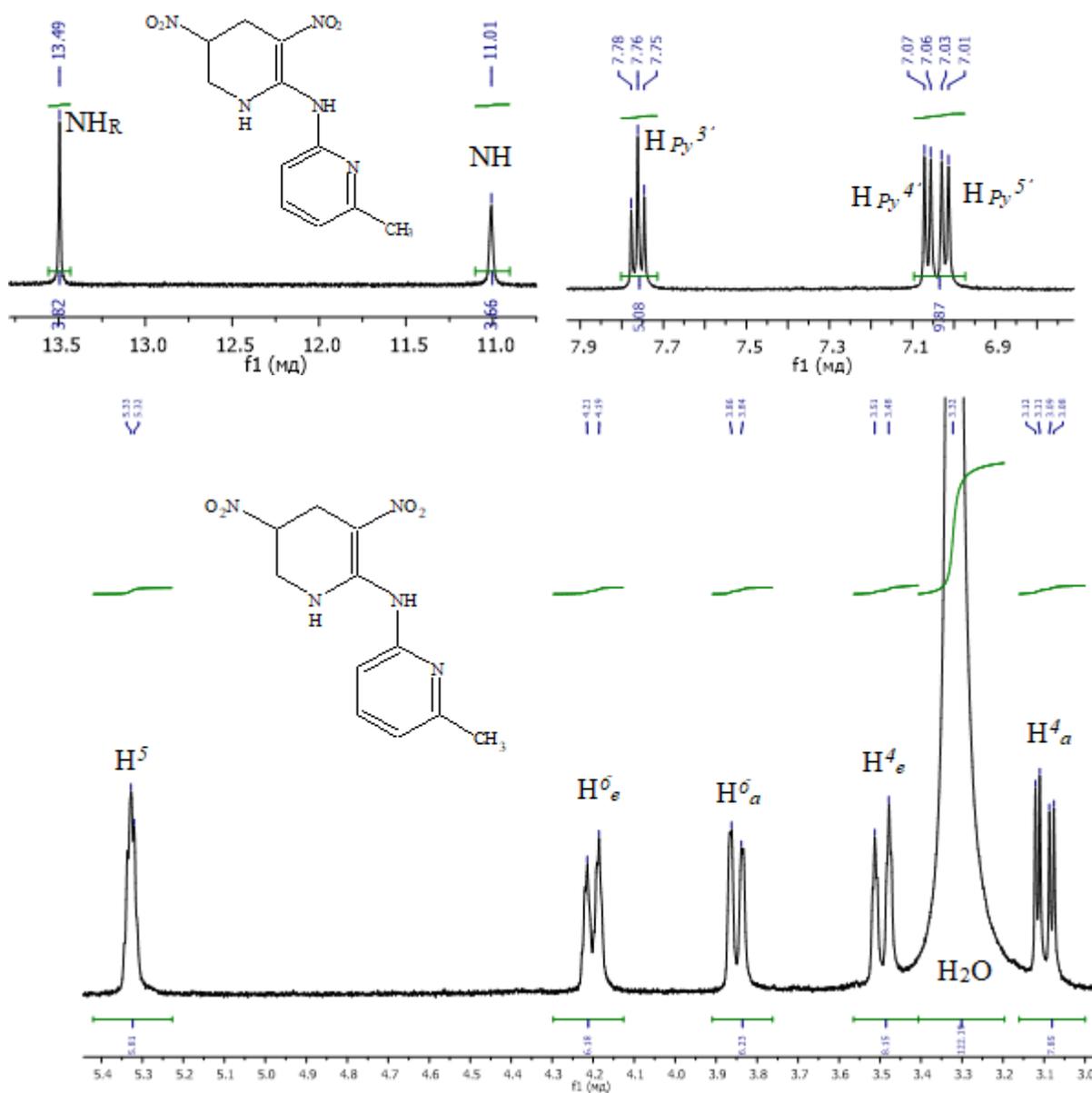


Рис. 7 1H -ЯМР спектр соединения $12j$ при 400 МГц в ДМСО- d_6 .

Исходя из анализа спектра ^{13}C ЯМР, осуществлено сопоставление сигналов, представленное в таблице 3 и на рисунке 8.

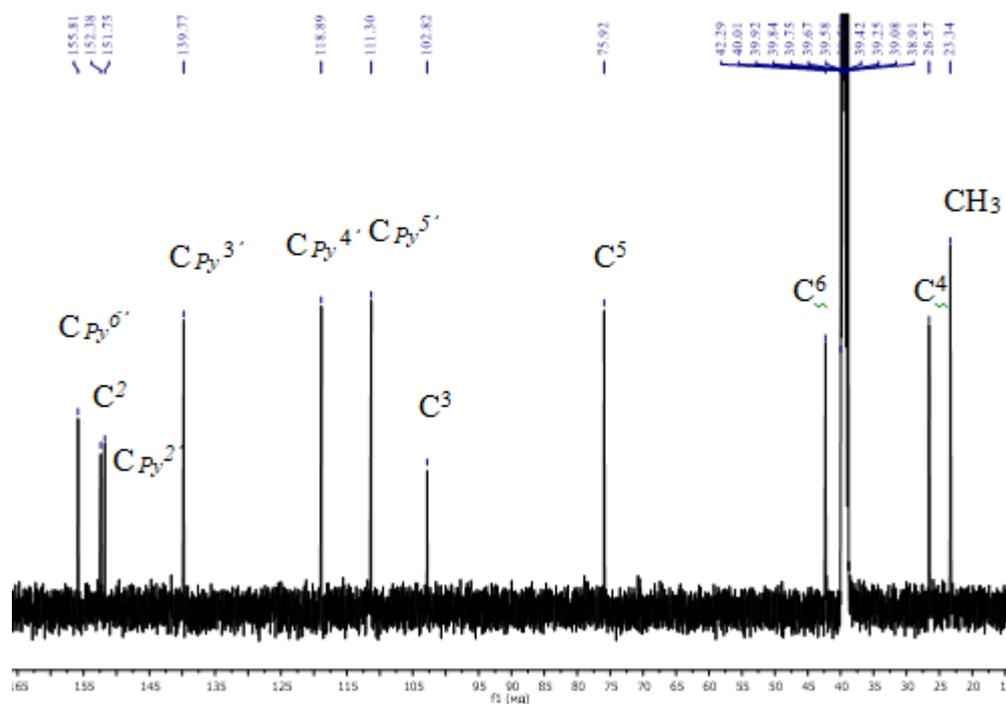


Рис. 8 ^{13}C -ЯМР спектр соединения **12j** при 400 МГц в ДМСО- d_6 .

Наиболее детально отображает строение тетрагидропроизводных пиридина двумерная гетероядерная (HMBC, HSQC) корреляционная спектроскопия. Исходя из данных ^{13}C ЯМР спектра 2-(N-(4-метилпиридин-2-ил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12j**) не представляется возможным точно определить какой именно сигнал соответствует четвертичному углеродному атому C^2 (δ_{C} 152.38 м.д.), а какой C^3 (102.81 м.д.), аналогичная ситуация и с атомами заместителя $\text{C}^{2'}$ (δ_{C} 151.75 м.д.) и $\text{C}^{6'}$ (155.81 м.д.). И лишь отсутствие корреляций в HSQC спектре и соответствующие кросс-пики в HMBC спектре позволяет точно определить их нахождение (табл. 3). Спектр HSQC также помогает отличить углеродный атом C^5 при δ_{C} 75.93 м.д. по соответствующему пику H^5/C^5 и корреляции H^4_e/C^5 , H^4_a/C^5 , определенной методом HMBC. Аналогично по 2D спектру HSQC устанавливаются атомы C^4 (δ_{C} 26.57 м.д.) и C^6 (δ_{C} 42.29 м.д.) и их корреляции (табл. 3).

Данные корреляций в спектрах HMBC, HSQC соединения 12j.

№ атома	HSQC	HMBC	δ_H , м.д.	δ_C , м.д.
2	-	H^4_a/C^2	-	152.38
3	-	$H^4_{a,e}/C^3$	-	102.81
4	$H^4_{a,e}/C^4$	H^6_a/C^4	3.48 д (е), 3.10 д.д (а)	26.57
5	H^5/C^5	$H^4_{a,e}/C^5$	5.34 с	75.93
6	$H^6_{a,e}/C^6$	H^4_e/C^6	4.20 д (е), 3.85 д (а)	42.29
NH	-	-	11.01 ш.с	-
5'	$H^{5'}/C^{5'}$	$H^{4'}/C^{5'}$, $CH_3/C^{5'}$.	7.02 м	111.31
4'	$H^{4'}/C^{4'}$	$CH_3/C^{4'}$, $H^{5'}/C^{4'}$	7.07 м	118.89
3'	$H^{3'}/C^{3'}$	$H^{3'}/C^{4'}$	7.78 м	139.77
6'	-	$CH_3/C^{2'}$, $H^{3'}/C^{2'}$, $H^{4'}/C^{2'}$	-	155.81
2'	-	$H^{5'}/C^{6'}$	-	151.75
CH ₃	CH_3/CH_3	$H^{4'}/CH_3$	2.52 с	23.34
NH _R	-	-	13.49 с	-

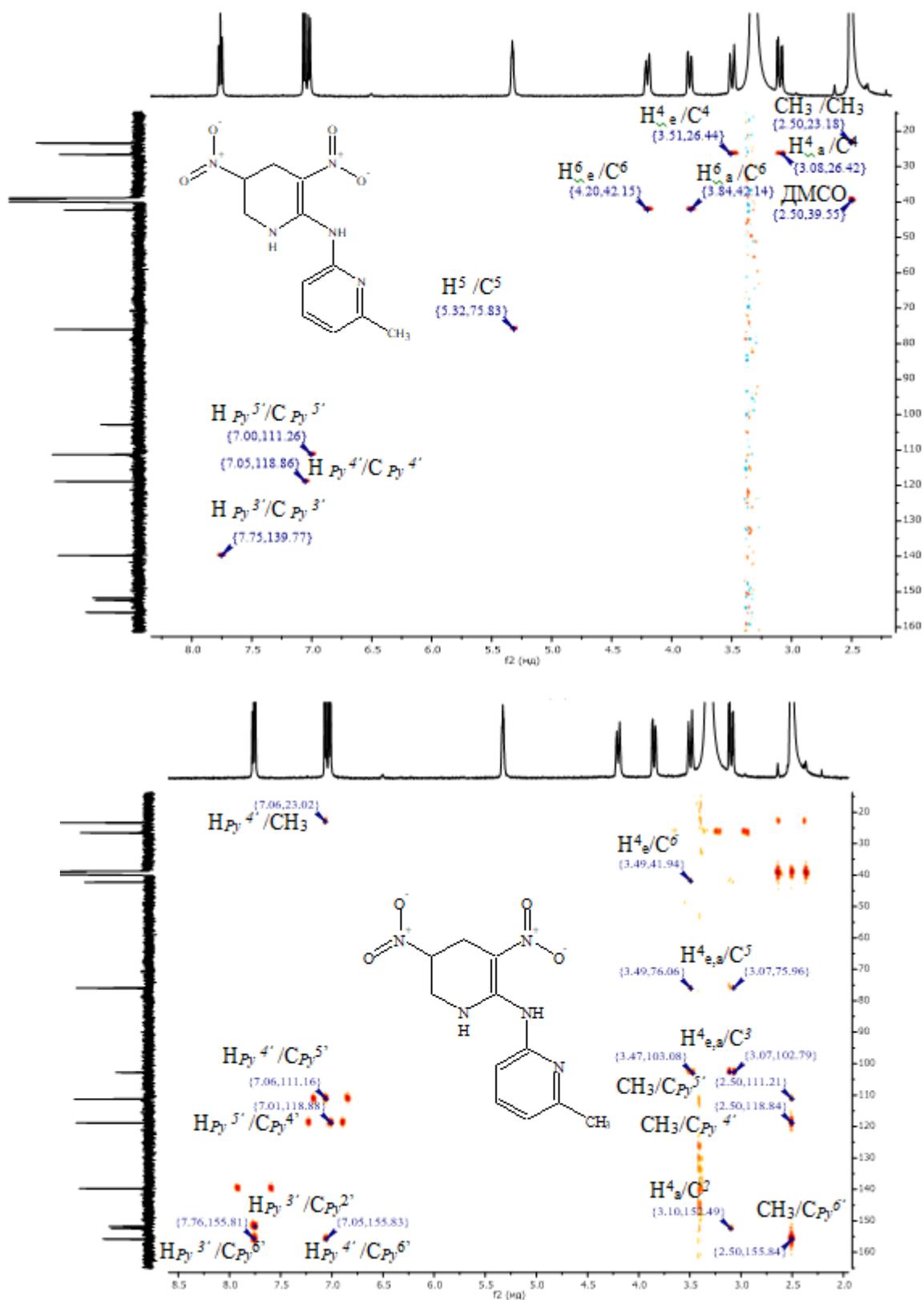


Рис. 9 HSQC, HMBC спектры соединения 12j.

В ^1H ЯМР спектре полученного 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**) (рис. 10) в области слабых полей при δ 10.81 м.д. обнаруживается синглетный сигнал NH-протона аминокислотного остатка. Синглетный сигнал NH-протона тетрагидропиридинового кольца уширен и фиксируется при δ 7.78 м.д. Протон H^5 , связанный с атомом углерода при *аци*-нитрогруппе, дает синглет при δ 5.20 м.д. Сильнопольные дублеты в области δ 3.84-3.80 м.д. и δ 3.64-3.59 м.д. соотносятся с экваториальными и аксиальными H^6 протонами (2J 13.8 Гц), а дублеты при δ 3.37 м.д. и δ 3.04-2.97 м.д. относятся к экваториальным и аксиальным H^4 протонам (2J 17.7 Гц), соответственно. Дублетные сигналы при δ 3.42-3.44 м.д. и δ 2.57-2.55 м.д. соответствуют протонам аминокислотного остатка $\text{H}^{1'}$ и $\text{H}^{2'}$.

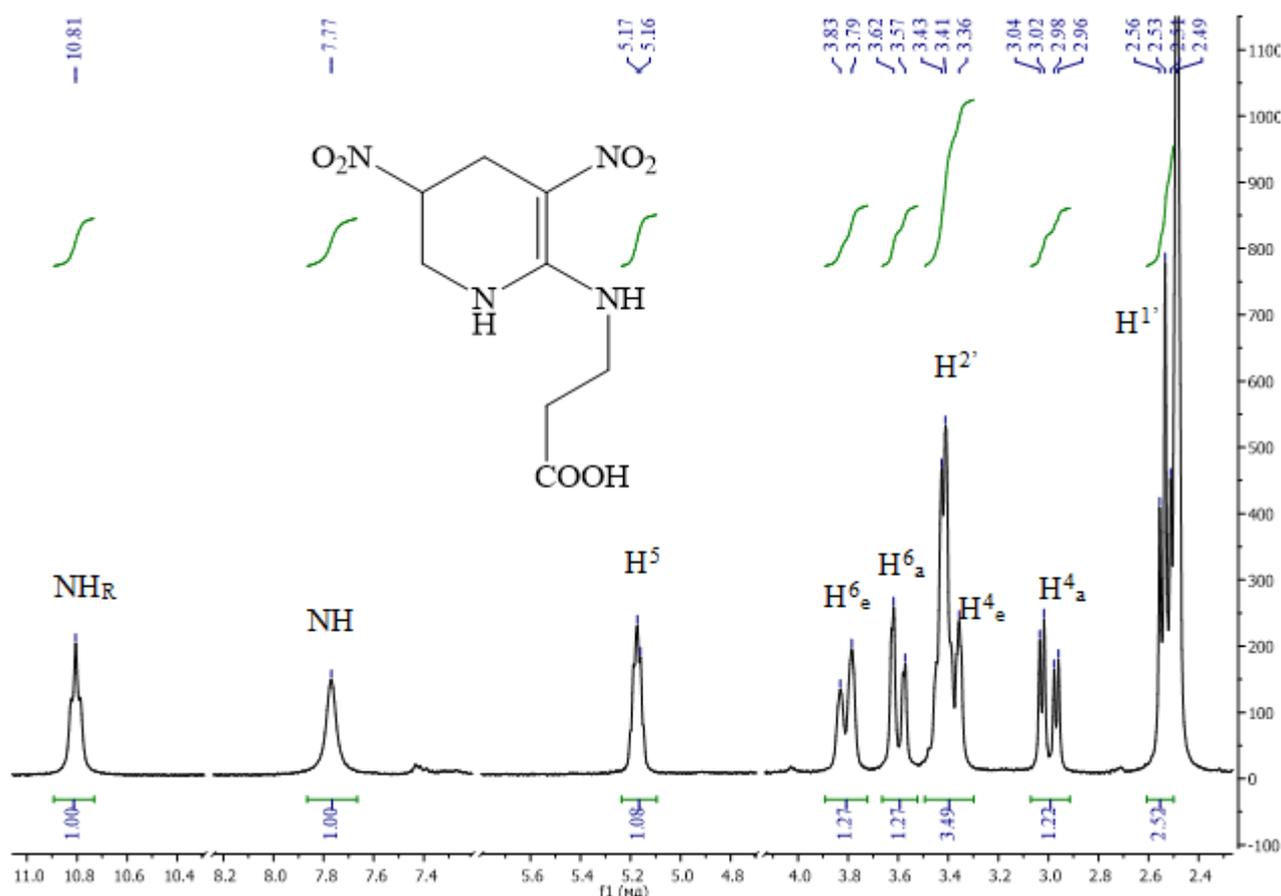


Рис. 10 ^1H -ЯМР спектр соединения **12b** при 300.13 МГц в ДМСО-*d*-6.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**) (рис. 11) слабополюный сигнал при δ_{C} 172.84 м.д. соответствует карбоксильному атому углерода заместителя. Атом C^2 ,

соседствующий с аминокислотным атомом азота, дает сигнал расположенный при δ_C 154.32. Четвертичный углеродный атом пиридинового кольца C^3 дает сигнал на спектре при δ_C 102.23 м.д., а связанный с электроноакцепторной нитрогруппой тритичный углеродный атом C^5 проявляется при δ_C 77.12 м.д. Углеродные атомы C^6 , C^4 , $C^{1'}$ и $C^{2'}$ фиксируются сигналами при δ_C 42.61, 27.62, 37.11 и 33.56 м.д., соответственно.

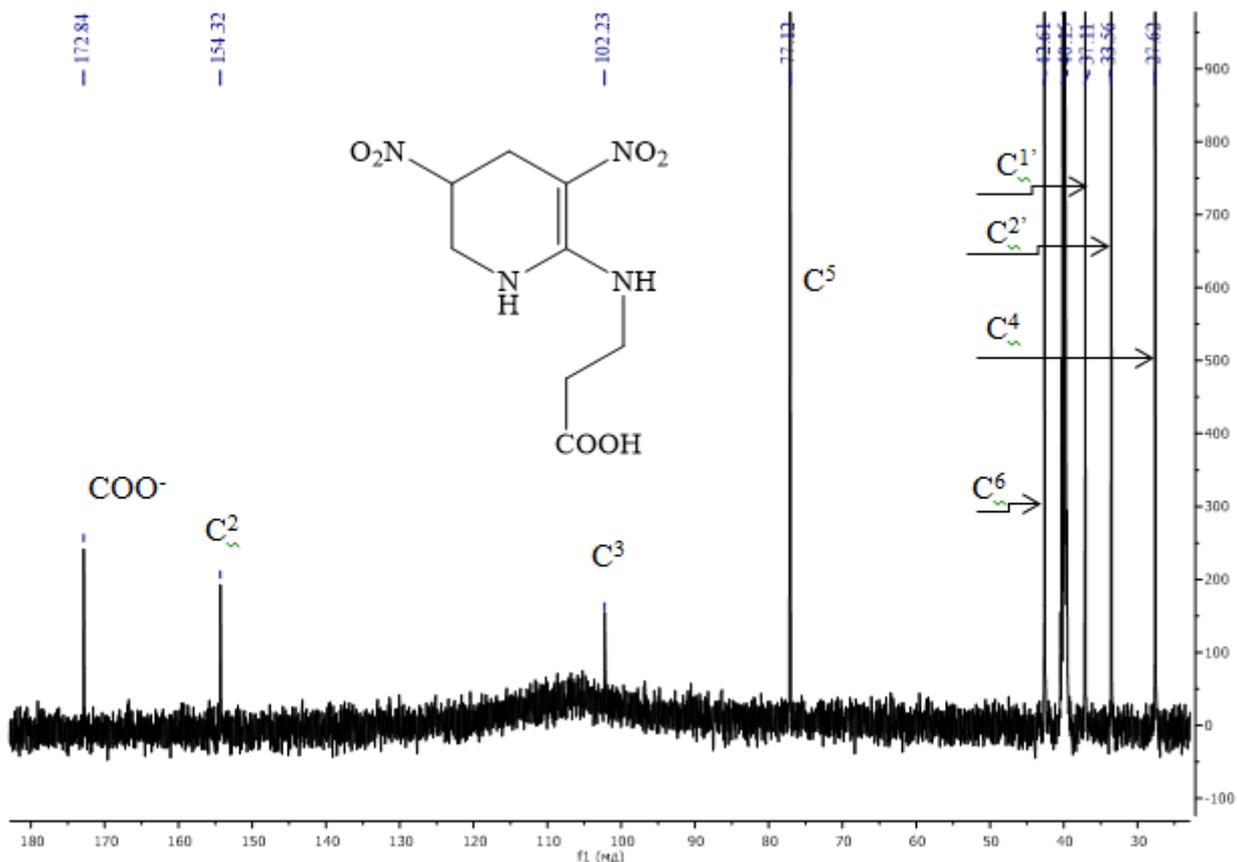


Рис. 11 ^{13}C -ЯМР спектр спектра **12b** при 75.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

Надежность сопоставления сигналов в ЯМР-спектрах достоверно доказывается методами 2D *HMBC* и *HSQC* спектроскопии (табл. 4). Химсдвиги в ^{13}C ЯМР спектре (рис. 11) четвертичных атомов C^2 и C^3 при 153.8 и 101.75 м.д., соответственно, верифицируются непосредственно отсутствием гетероядерной корреляции методом *HSQC* (рис. 12). Распознать между собой данные сигналы можно по наличию КССВ $^3J\text{H}^6_{a,e}/C^2$ и H^5/C^3 , представляющие собой соответственные кросс-пики в *HMBC* спектре (рис.13). Третиный углеродный атом C^5 при δ_C 76.62 м.д. легко определяется по кросс-пику с «соседним» протоном в спектре *HSQC* и пикам парных ядер атомов NH/C^5 , $\text{H}^4_{a,e}$.

e/C^5 , H^6_a/C^5 в *HMBC* спектре. По гетероядерному одноквантовому корреляционному спектру найдены углеродные атомы C^4 (δ_C 27.12 м.д.) и C^6 (δ_C 42.13 м.д.) благодаря прямым константам J_{CH} с соответствующими протонами. Аминокислотные углеродные атомы при δ_C 36.63 и 33.06 дают характерные кросс-пики H^1/C^1 и H^2/C^2 в *HSQC* спектре. Благодаря кросс-пикам $H^1/COOH$ и $H^2/COOH$ в *HMBC* спектре однозначно определяется атом углерода карбоксильной группы.

Таблица 4

Данные спектров *HSQC*, *HMBC* 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**)

№ атома	<i>HSQC</i>	<i>HMBC</i>	δ_H , м.д.	δ_C , м.д.
NH _R	-	-	10.81 с	-
NH	-	\overline{NH}/C^5 , \overline{NH}/C^3	7.78 ш.с	-
2	-	$H^4_{a,e}/C^2$, $H^6_{a,e}/C^2$	-	153.84
3	-	\overline{NH}/C^3 , $H^4_{a,e}/C^3$, H^5/C^3	-	101.75
4	$H^4_{a,e}/C^4$	H^5/C^4 , $H^6_{a,e}/C^4$	3.38-3.36 д 3.04-2.96 д.д	27.12
5	H^5/C^5	\overline{NH}/C^5 , $H^4_{a,e}/C^5$, H^6_a/C^5	5.20 с	76.62
6	$H^6_{a,e}/C^6$	$H^4_{a,e}/C^6$	3.84-3.80 д. 3.64-3.59д.	42.13
1'	H^1/C^1	H^2/C^1	3.42-3.44	36.63
2'	H^2/C^2	H^1/C^2	2.57-2.55	33.06

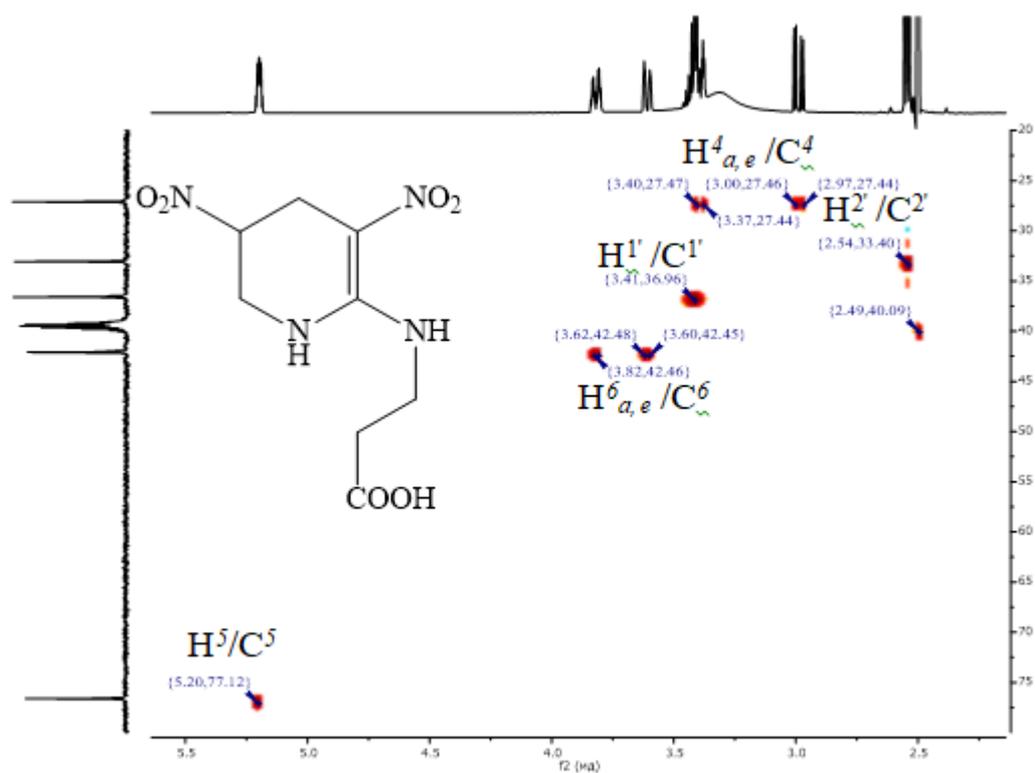


Рис. 12 ^1H - ^{13}C -ЯМР спектр (HSQC) соединения **12b** при 600.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

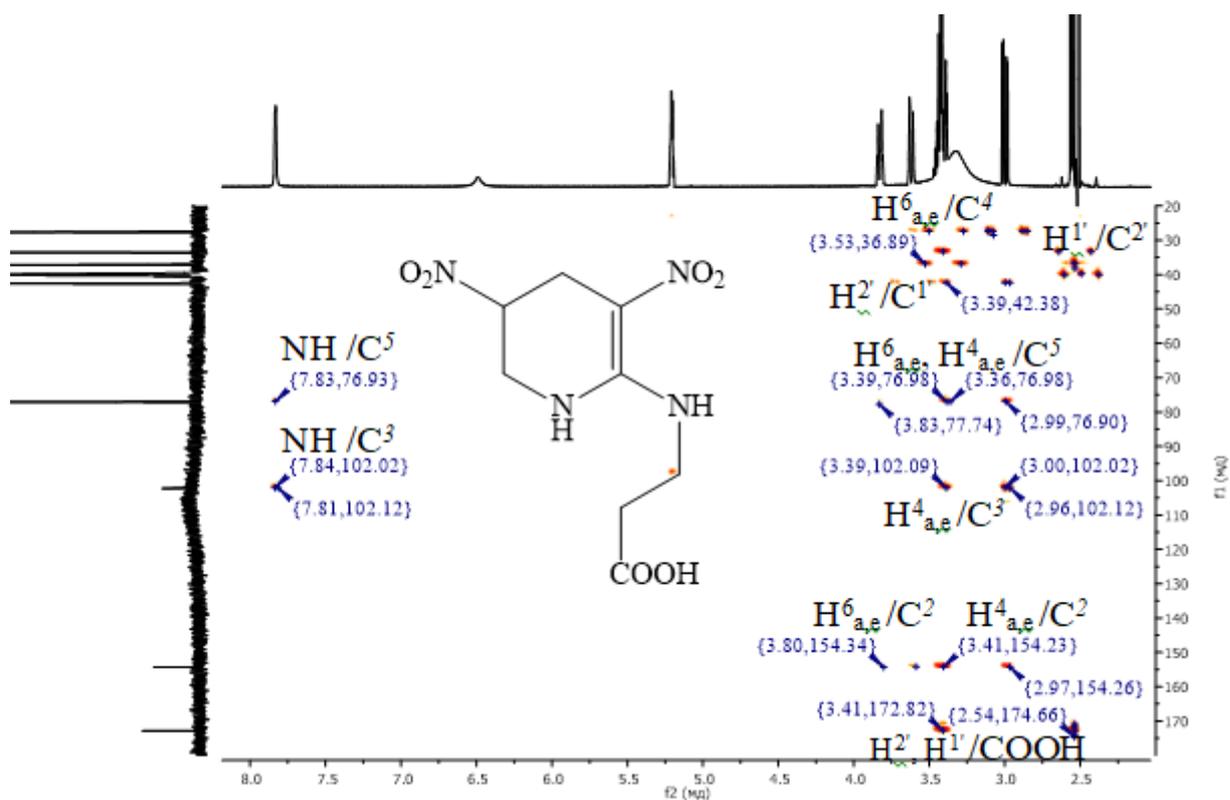


Рис. 13 ^1H - ^{13}C -ЯМР (HMBC) спектр соединения **12b** при 600.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

Дополнительные данные о строении изучаемого соединения были получены из данных масс-спектрометрического анализа. Исследование распада 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**) при ионизации электронным ударом (рис. 14) позволило смоделировать 3 пути протекания процесса (схема 10). Молекулярный ион M^+ (m/z 260), соответствующий исследуемому соединению, может расщепляться с раскрытием цикла (путь А, схема 10) или с отщеплением воды из карбоксильного радикала $[M - H_2O]^+$ (m/z 242) (путь В, схема 10). Дальнейший распад первичных осколочных ионов может также протекать по двум направлениям: с последовательным отщеплением обеих нитрогрупп и заместителя в положении 2, что подтверждает появление в спектре пиков вторичных ионов с одной нитрогруппой (m/z 196, 195), третичных без нитрогрупп (m/z 150, 149) и третичных с одной нитрогруппой, образованных при отщеплении аминного остатка (m/z 127, 125). На более глубоких стадиях распада происходит образование пиридинового цикла, который потом разрушается с потерей CH_2 - группы или молекулы циановодорода (ионы m/z 67 и 54, соответственно). Следовательно, присутствие в масс-спектрах пика молекулярного (m/z 260) и фрагментных ионов дает возможность надежной идентификации исследуемого соединения, а также позволяет предположить пути распада молекулы.

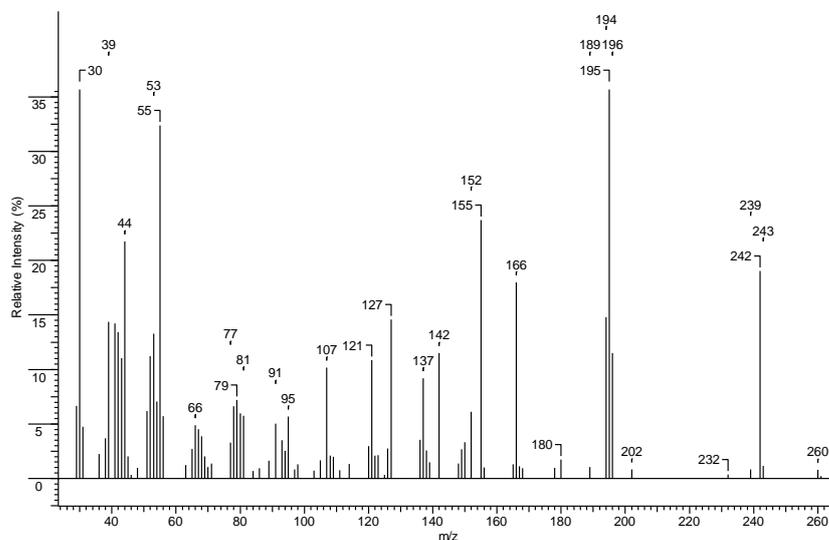


Рис. 14 Масс-спектр с ионизацией ЭУ 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**).

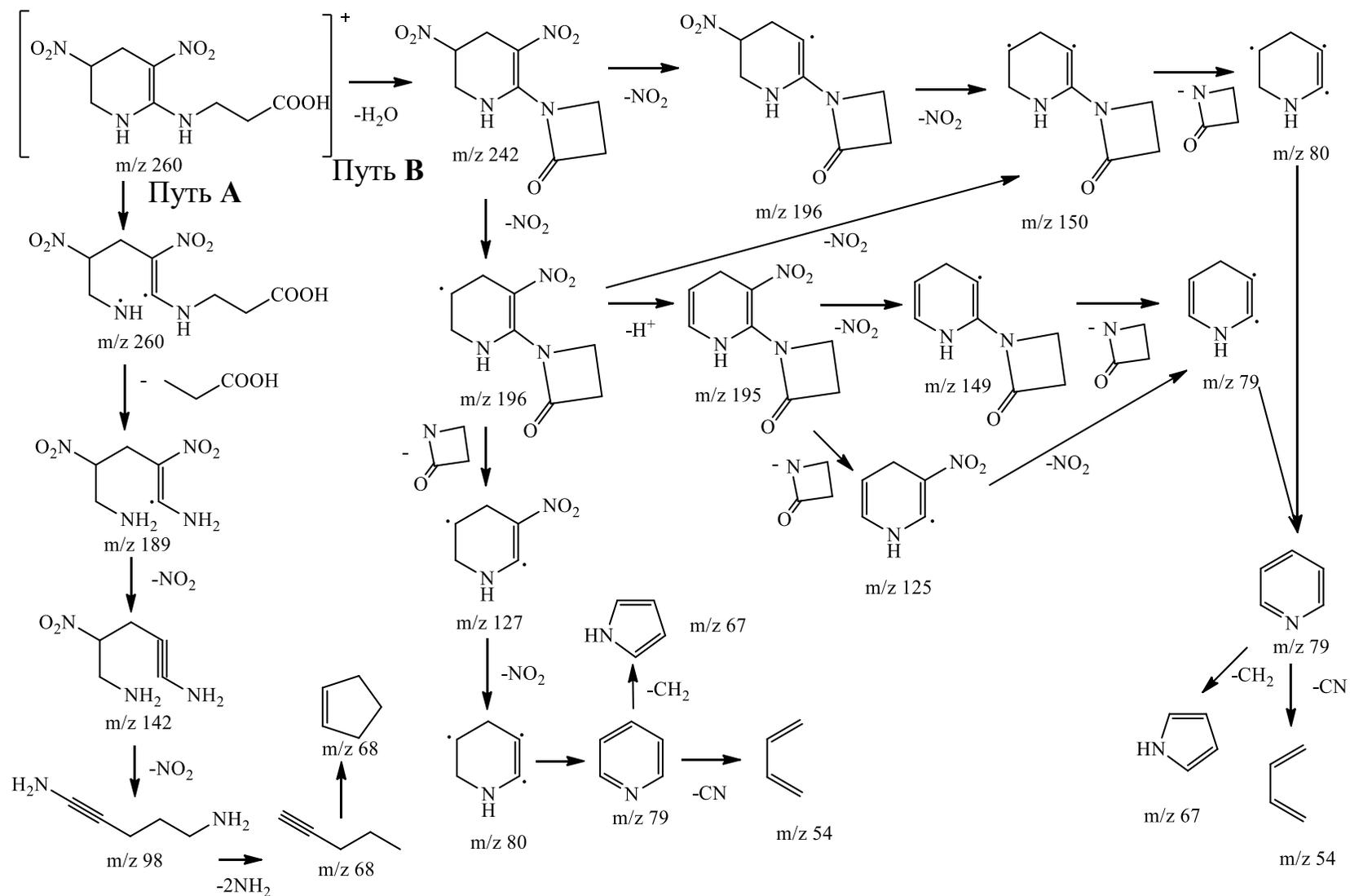


Схема 10. Диссоциативный распад при ионизации ЭУ 2-(N-карбоксиил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (12b).

Дальнейшим доказательством строения соединения **12b** служит масс-спектр высокого разрешения (пики $M+H$ m/z 261.08, $M+Na$ m/z 283.06) (рис. 15).

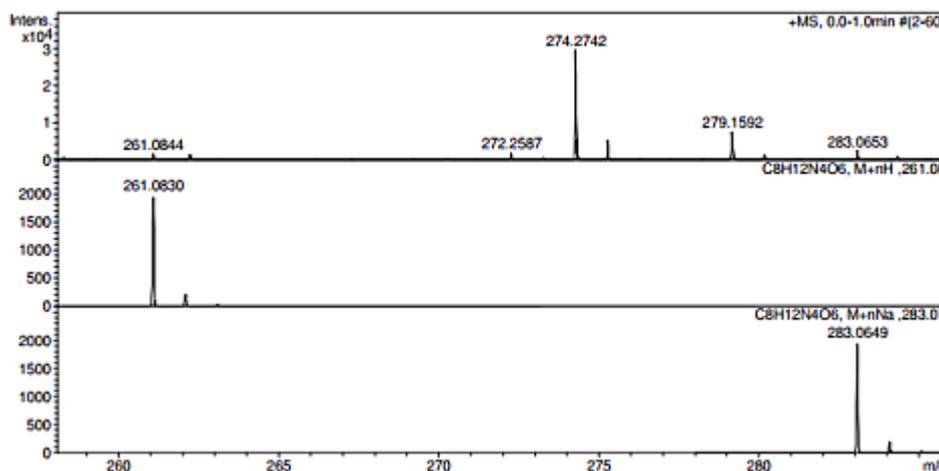
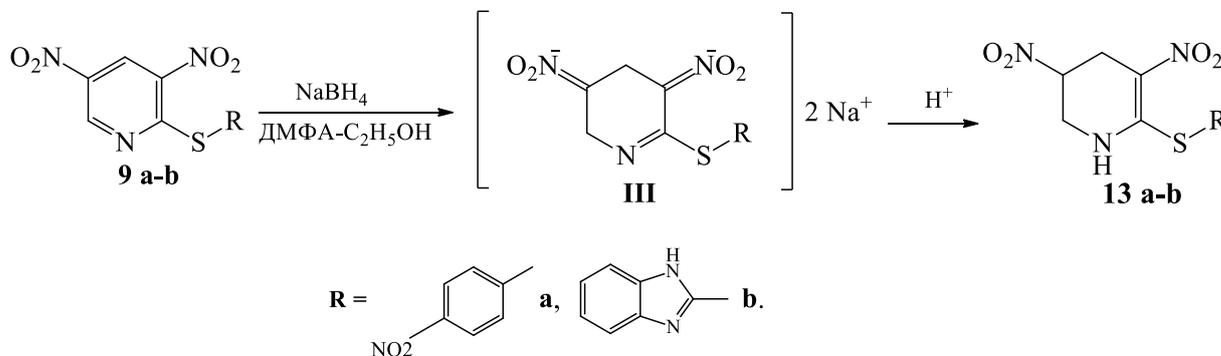


Рис. 15 Масс-спектр 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина.

2.2.3. Способ получения тиоэфиров 2-(*R*)-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

Для получения *S*-замещенных производных тетрагидропиридинов использовался аналогичный описанному выше (п. 3.1) подход (схема 11). 3,5-Динитро-2-[(4-нитрофенилтио]пиридин **9a** и 3,5-динитро-2-[(1-*H*-бенз-имидазол-2-илтио]пиридин **9b**, содержащие электроноакцепторные заместители, являются более активными субстратами, чем описываемые в п. 3.1 амины и аминокислоты.

Схема 11



Методами молекулярной спектроскопии (ИК и ЯМР) доказана структура соединений **13a,b**. При анализе данных ИКС рассматриваемых соединений

13a,b найдены интенсивные сигналы в диапазоне 1568-1551 и 1355-1322 см^{-1} характерные асимметричным и симметричным валентным колебаниям нитрогрупп. Частотный диапазон 3375-3370 см^{-1} обнаруживает валентные колебания N-H связи.

Достоверно установить структуру полученных соединений позволяют данные ЯМР спектроскопии. Так, в ЯМР ^1H спектре (рис. 16) соединения **13b** в области δ 7.63, δ 7.29 и δ 7.13 м.д. обнаруживаются сигналы протонов ароматической системы заместителя, бензимидазольный NH-протон дает синглетный сигнал при δ 11.46 м.д. Уширенный синглет при δ 6.52 м.д. соответствует сигналу NH-протона тетрагидропиридиновой системы, а сигнал при δ 5.35 м.д. относится H^3 протону. Дублетные сильнополюсные сигналы при δ 4.04, δ 3.49 и δ 3,75 м.д. соответствуют экваториальным H^2_e , H^4_e и аксиальному H^2_a протонам. Расщепленный в дублет дублетов сигнал H^4_a аксиального протона расположен при δ 3.20 м.д. (3J 6.1, 2J 14.6 Гц).

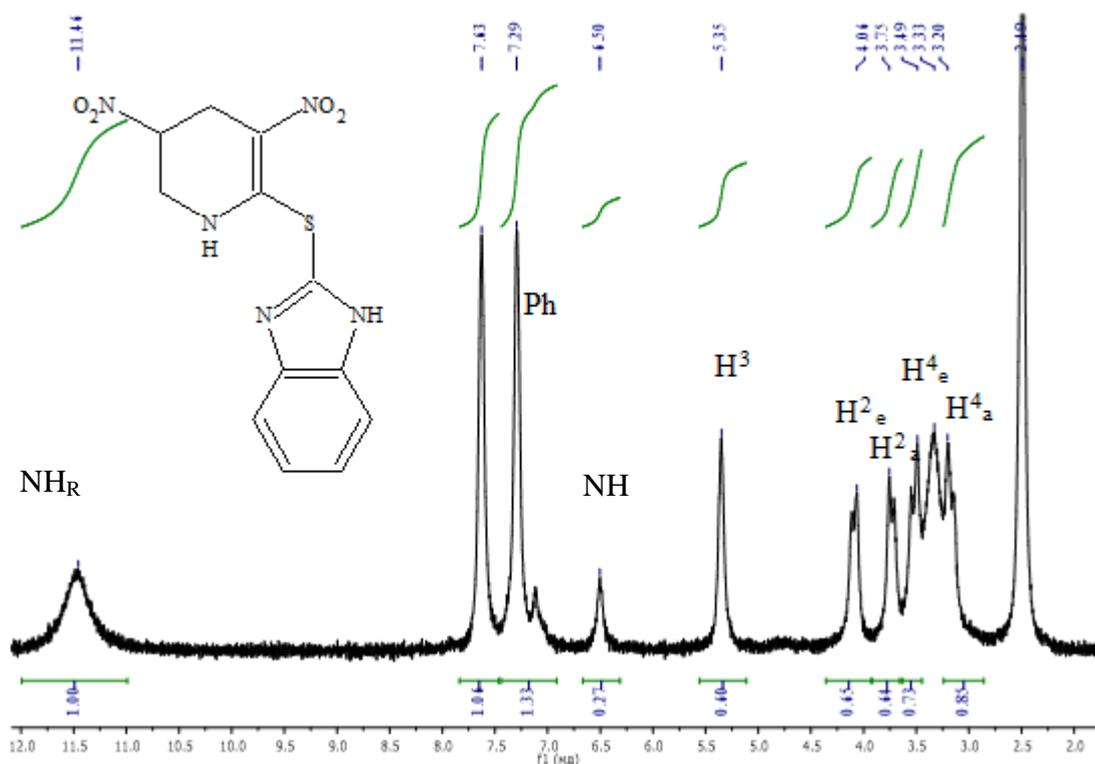


Рис. 16 ^1H -ЯМР спектр соединения **13b** при 300.13 МГц в ДМСО- d_6 .

Как мы видим, несмотря на использование в качестве исходных реагентов тиоэфиров, содержащих нитроароматический и гетероциклический заместитель в положении 2, селективность предложенного метода сохраняется.

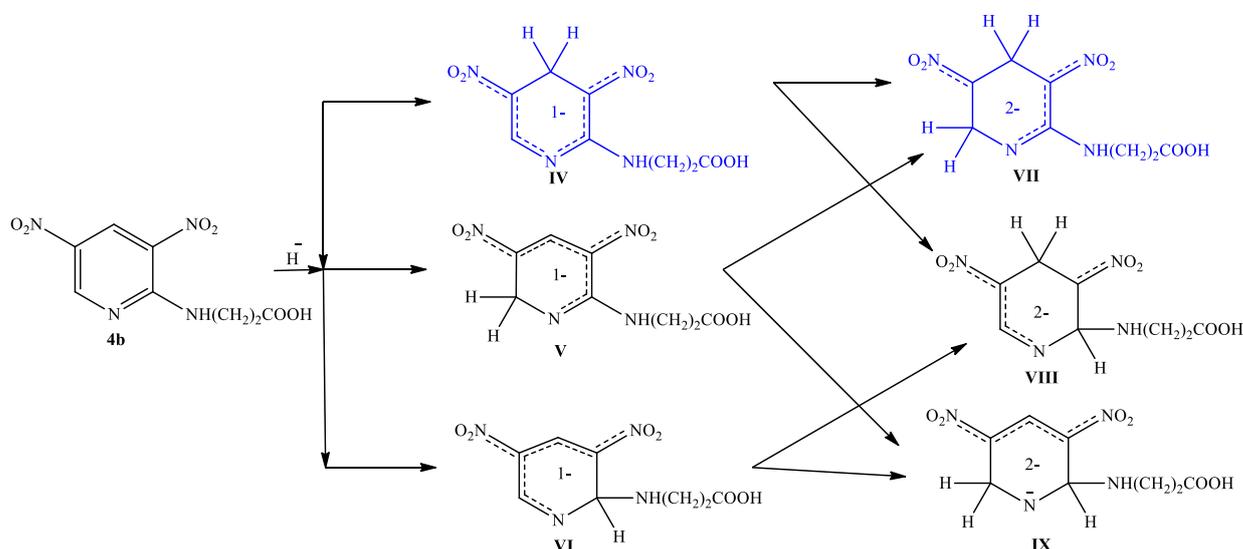
2.2.4 Квантовохимическое моделирование механизма получения 2-замещенных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

Изучение квантовохимических закономерностей реакции протонирования полученных нами 2-замещенных 3,5-динитропиридинов может осуществляться на любом из них, вследствие сходности условий протекания процесса. В качестве модельной предложена реакция получения 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**).

2.2.4.1 Квантовохимическое моделирование реакций получения гидридных анионных аддуктов на основе 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитропиридина

По нашим предположениям, региоселективность рассматриваемых процессов определяется стадией образования промежуточного σ -аддукта, поэтому важно было начать квантовохимическое исследование именно с нее. Вычисление зарядов на атомах исходного соединения **4b**, определение энтальпий образования субстрата и продуктов реакции (IV-IX) (ΔH_f , кДж/моль), энергий ВЗМО и НСМО проводились в газовой фазе с использованием метода РМ6 для обнаружения наиболее возможного пути нуклеофильной атаки.

Схема 12



Возможные изомерные структуры промежуточных σ -аддуктов, образующихся при нуклеофильной атаке гидрид-анионом субстрата в положениях C^2 , C^4 и C^6 , представлены на схеме 12. Проведенная полуэмпирически геометрическая оптимизация методом РМ6 промежуточных ионов показала превалирование нуклеофильной атаки по положению C^6 вследствие большей величины частично положительного заряда (рис. 17). Из этого следует, что присоединение гидрид-иона к субстрату **4b**, согласно зарядовому фактору, протекает с образованием аддукта **V**.

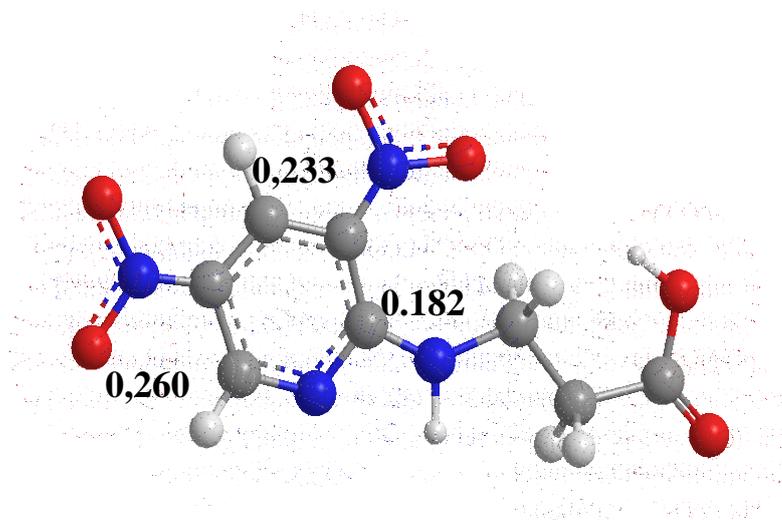


Рис. 17 Заряды в структуре 2-(*N*-карбокситил)амино-3,5-динитропиридина **4b**.

Однако направление реакции регулируется не только зарядовым, но и орбитальным фактором. В соответствии с теорией граничных орбиталей [109], система незаряженный субстрат **4b** - гидрид-анион («мягкое» основание) относится к «мягким». В такой системе разность энергии ВЗМО донора и энергии НСМО акцептора незначительна, согласно таблице 6, разница в нашей системе составляет 5,96 эВ, вследствие этого они подчинены орбитальному, а не зарядовому контролю, а энергетически выгодным положением для нуклеофильной атаки станет имеющее наибольшее по величине вклада p_z -орбиталей в НСМО. Рассматривая результаты, приведенные в таблице 5, мы видим, что орбитальный фактор способствует образованию аниона **IV**.

Для большей достоверности были так же проанализированы и термодинамические величины ΔH_f исходных соединений и интермедиатов.

Расчетные данные указывают, что более термодинамически стабильным гидридным аддуктом из трех представленных стал интермедиат **IV** (табл. 5)

Таблица 5

Результаты квантовохимических расчетов соединений **4b** и **IV-IX** методом РМ6.

№ соединения	Атомы	Заряды (q)	Вклад орбиталей pz атомов в НСМО	Е _{НСМО} , эВ	Е _{ВЗМО} , эВ	ΔН _f кДж/моль
4b	C2	0.182	-0.2786	-2,76	-10,05	278.72
	C4	0,233	0.0939			
	C6	0,260	-0.3903			
VI	C2	0.351	-0.0468	-0,12	-6,37	-121.62
	C4	0,181	-0.0933			
	C6	0,308	0.6848			
IV	C2	0.564	-0.1881	0,53	-6,53	-167.09
	C4	-0,048	0.4075			
	C6	0,284	0.3403			
V	C2	0.443	-0.0665	0,50	-6,64	-148.45
	C4	0.225	-0.0229			
	C6	0.000	-0.1475			
VII	C2	0,201	1.5561	4,79	-2,71	-75.71
	C4	-0,407	-0.2968			
	C6	0,292	1.1619			
VIII	C2	0,445	-0.4217	4,37	-1,56	-66.13
	C4	-0,229	0.5470			
	C6	-0,145	-0.9877			
IX	C2	0,414	1.5561	3,79	-2,71	195.24
	C4	0,204	-0.2968			
	C6	0,084	1.1619			

Дополнительно было рассчитано изменение энтальпии системы для каждой реакции образования сходных по строению σ -аддуктов **IV-VII** (табл. 6).

Анализ полученных величин показал, экзотермическая реакция образования аддукта **IV** так же более выгодна.

Таблица 6

Результат теоретических расчетов методом PM6 реакций с образованием аддуктов **IV-VII**.

№ п/п	Реакция	$E_{\text{ВЗМО}}(\text{H}^*)$ - $E_{\text{НСМО}}(\text{S})$, эВ	$\Delta\text{H} =$ $\sum\Delta\text{H}_f(\text{продуктов}) -$ $\sum\Delta\text{H}_f(\text{реагентов})$, кДж/моль
1.	4b + $\text{H}^- \rightarrow$ IV	5,96	-445,81
2.	4b + $\text{H}^- \rightarrow$ V	5,96	-427,17
3.	4b + $\text{H}^- \rightarrow$ VI	5,96	-400,34
4.	IV + $\text{H}^- \rightarrow$ VIII	1,14	151,19
5.	IV + $\text{H}^- \rightarrow$ VII	1,14	50,68

* $E_{\text{ВЗМО}}(\text{H}^-) = 3.20$ эВ

Повторная нуклеофильная атака гидрид-ионом субстрата приводит к формированию промежуточных двухзарядных комплексов **VII-IX**. Основываясь на аналогичных рассуждениях, более энергетически выгодным станет образование интермедиата **VII**.

Подводя итог всему сказанному, предложенный механизм образования промежуточного гидридного аддукта Мейзенгеймера реализуется под влиянием орбитального и термодинамического контроля.

2.2.4.2. Квантово-химическое моделирование стадии протонирования гидридного σ -комплекса 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитропиридина

Возможный механизм протонирования σ -комплекса **VII**, осуществляемый под действием ортофосфорной кислоты и сопровождающийся образованием 2-(N-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**), представлен на схеме 13.

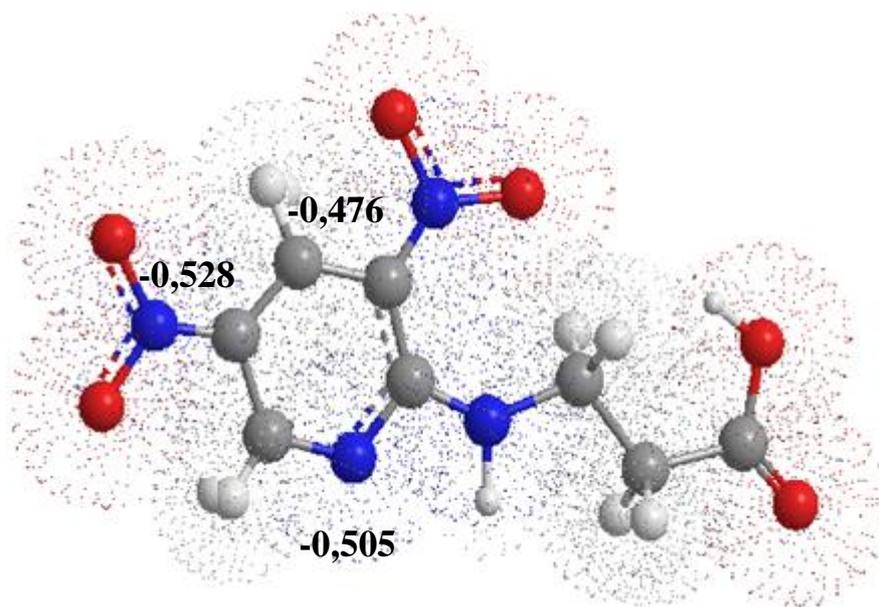
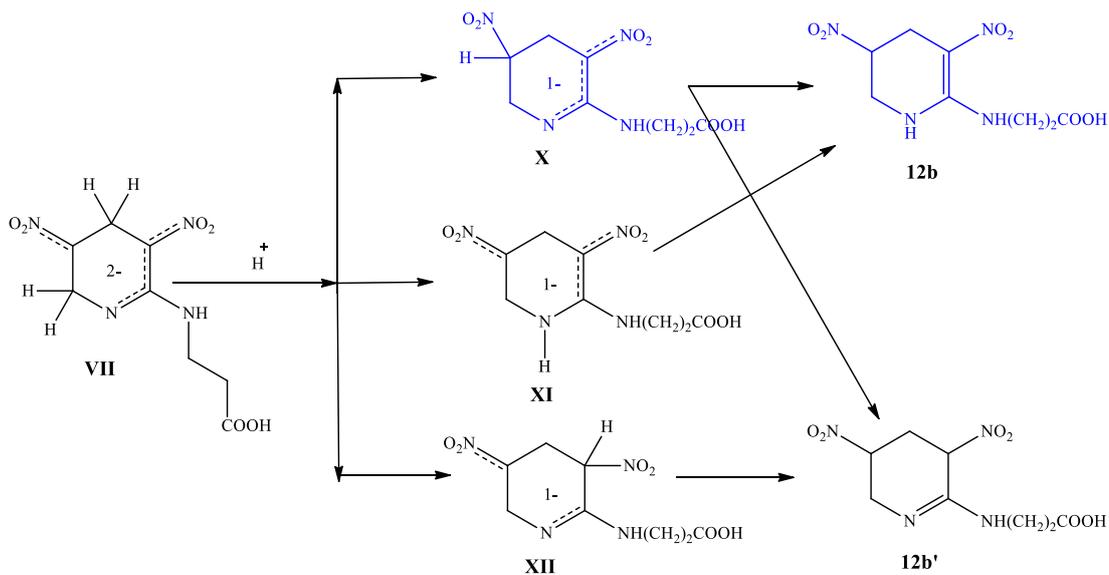


Рис. 18 Заряды в структуре σ -аддукта VII, рассчитанные методом PM6

Электрофильная атака протоном субстрата может происходить в молекуле по трем положениям – C³ и C⁵, соединенным с *аци*-нитрогруппами, и N¹, в результате чего образуются интермедиаты X-XII. Оптимизация молекулы σ -комплекса VII полуэперическим методом PM6 показала (рис 18), что атомы углерода и азота по величине частично отрицательного заряда расположены в ряду C⁵ > N¹ > C³.

Данная система относится к «жестким», так как разность $E_{\text{ВЗМО}}(\text{S})$ и $E_{\text{НСМО}}(\text{H}^+)$ в ней равна 8,54 эВ. Логично предположить, что ход реакции

контролируется зарядовым фактором и, наиболее вероятным, станет образование интермедиата **X**. Как видно из данных таблицы 7, атака в положение C^5 осуществляется согласованным действием зарядового и орбитального фактора. Присоединение второго протона направляется зарядовым фактором в реакционный центр N^1 . Сравнение теплот образования промежуточных соединений **X-XII** приводит к выводу о наибольшей стабильности интермедиата **X**, который в свою очередь преобразуется в продукты **12b** и **12b'**, наиболее стабильным из которых является **12b**.

Таблица 7

Результаты квантовохимических расчетов соединений методом PM6.

№ Соединения	Атомы	Заряды (q)	Вклад орбиталей pz атомов в ВЗМО	$E_{НСМО}$, эВ	$E_{ВЗМО}$, эВ	ΔH_f кДж/моль
VII	C3	-0,476	-0,2918	3,79	-2,71	-75.71
	C5	-0,528	0.1740			
	N1	-0.505	-0,5630			
X	C3	-0.579	-0,1877	2,07	-5,39	-138.1
	C5	-0.224	0,3076			
	N1	-0.601	-0,6705			
XI	C3	-0.600	-0,1731	2,18	-4,9	-125.37
	C5	-0.5784	-0,0822			
	N1	-0.4625	-1,9230			
XII	C3	-0,4665	0,3281	2,04	-4,84	-83.25
	C5	-0,5692	-0,4153			
	N1	-0,3575	-0,7915			
12b	C3	-0,1816	-0,1373	3,59	-9,48	-149.93
	C5	-0,0042	-0,6005			
	N1	-0,2756	-1,661			
12b'	C3	-0.0672	-0.4226	3.58	-9.84	206.32
	C5	-0,0330	0.6773			
	N1	-0,2898	1.8857			

Изменение энтальпии системы (табл. 8) так же подтверждает наиболее вероятное образование 2-(N-карбоксиил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**). Для расчетов тепловых эффектов реакции энтальпию образования протона следует принять за ноль ($\Delta H_f = 0$ кДж/моль) [110].

Таблица 8

Результаты квантовохимических расчетов методом РМ6 реакции протонирования σ -аддукта VII с образованием промежуточных продуктов – X-XII и конечного продукта.

№ п/п	Реакция	$E_{\text{ВЗМО}}(\text{S}) - E_{\text{НСМО}}(\text{H}^+)^*$, эВ РМ6	$\Delta H_r = \Sigma \Delta H_f(\text{продуктов}) - \Sigma \Delta H_f(\text{реагентов})$, кДж/моль РМ6
1	VII + H ⁺ → X	8,54	-62,39
2	VII + H ⁺ → XI	8,54	-49,66
3	VII + H ⁺ → XII	8,54	-7,54
4	X + H ⁺ → 12b	5,86	-11,83
5	X + H ⁺ → 12b'	5,86	344,42

* $E_{\text{НСМО}}(\text{H}^+) = -11,25$ эВ

Как видно, образование конечного соединения **12b** контролируется согласованным действием всех факторов. Данный результат имеет экспериментальное подтверждение.

Хотелось бы отметить, что пространственное строение оптимизированной молекулы соединения **12b** представляет собой конформацию *полукресла*, обусловленную наличием двойной связи в структуре, придающей плоское строение молекуле. sp^3 -Гибридный атом C^5 выступает над плоскостью остальных атомов. О тетраэдрическом строении этого атома свидетельствует угол $C^4C^5C^6$ равный $109,5^\circ$. Конформационный анализ конечного соединения **12b** при помощи софта Marvin также подтвердил наличие конформации *полукресла* с хиральным центром - C^5 . Нитрогруппа при углеродном атоме C^5 может находиться в R, S- конфигурации.

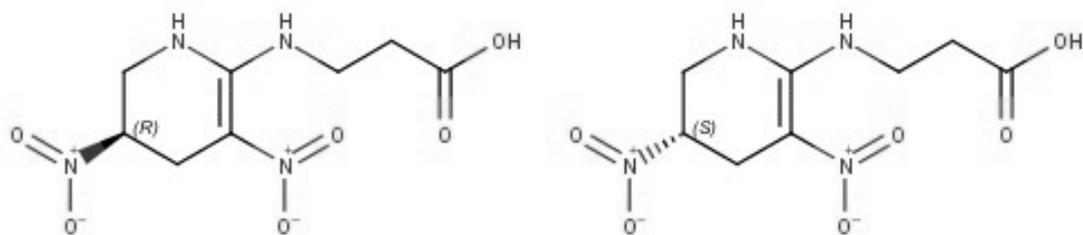


Рис. 19 *S*- и *R*-конформеры соединения **12b**.

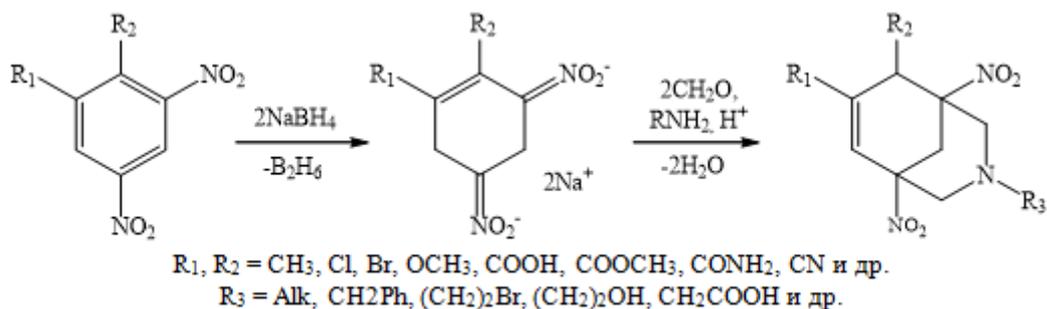
Энтальпии данных изомеров были вычислены методом РМ6, при этом ΔH_f *R*-изомера соединения **12b** составляет 145.25 кДж/моль, *S*-конформера 153.74 кДж/моль. Таким образом, 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин **12b** имеет наиболее устойчивую *R*-конфигурацию.

Таким образом, в данной главе представлены данные о новых производных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов, полученных методом селективного восстановления 2-замещенных-3,5-динитропиридинов тетрагидридоборатом натрия. Изучено строение синтезированных соединений методами молекулярной спектроскопии, а также впервые проведены квантовохимические исследования методом РМ6 на примере 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина: найдены зарядовые, термодинамические и стерические факторы, определяющие региоселективность процессов, установлено доминирование конформации *полукресла* азотсодержащего фрагмента тетрагидропиридинового цикла и предложен вероятный механизм постадийного восстановления тетрагидроборатом натрия.

2.3. Синтез новых биспидиновых структур на основе 2-R-3,5-динитропиридинов

В литературном обзоре (глава 1) были рассмотрены методы получения структурных аналогов биспидина, однако, до сих пор подход к синтезу их динитропроизводных является проблемным из-за сложности получения подобных структур прямым нитрованием.

Сотрудниками кафедры химии ТГПУ им. Л. Н. Толстого разработан подход мягкого частичного восстановления нитропроизводных аренов [111, 112] тетрагидридоборатом натрия с последующим введением в циклизацию Манниха без выделения промежуточных продуктов. Данный метод дает возможность получения нитробиспидинов в щадящих условиях.



Нами изучалась возможность применения гидридных аддуктов 2-гидрокси- и 2-метокси-3,5-динитропиридина в конденсации Манниха для получения соответствующих 2-R-3,5-динитробиспидинов.

2-Гидрокси-3,5-динитропиридин был синтезирован по известной методике [113] нитрованием 2-гидроксипиридина. Для последующего получения 2-метокси-3,5-динитропиридина полученный продукт нитрования подвергался хлорированию хлороксидом фосфора [113], а затем легко уходящая группа замещалась на метоксильную [114].

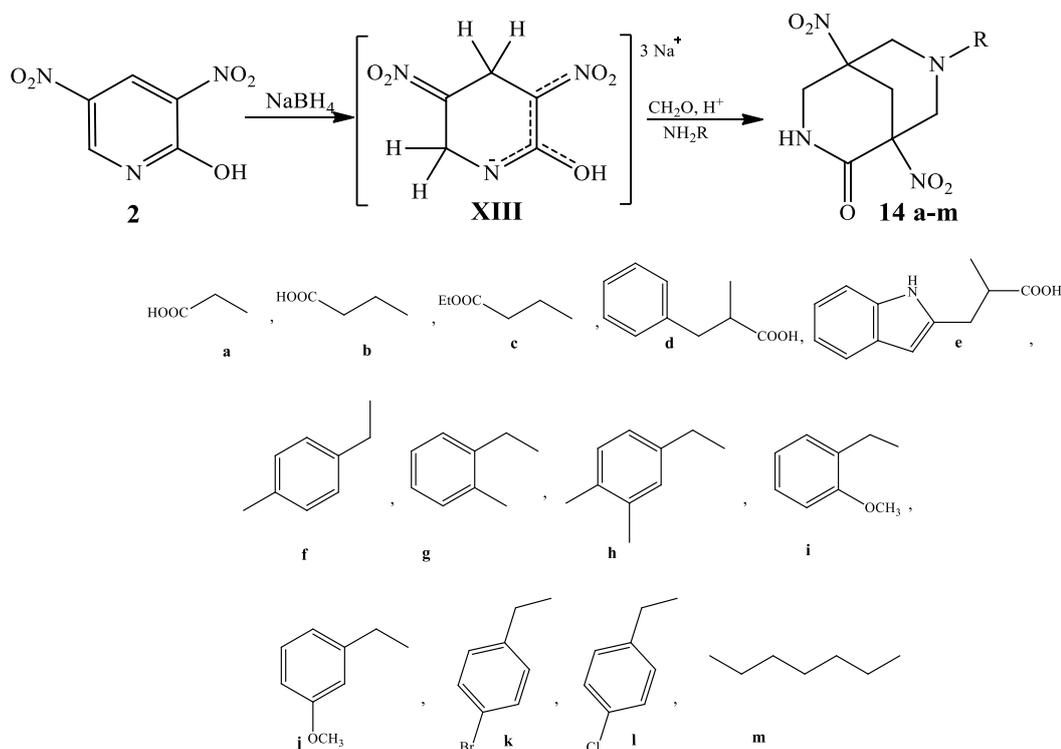
2.3.1 Метод синтеза биспидинов на основе 2-R-3,5-динитропиридинов

Двухстадийным процессом, включающим конденсацию по Манниху, были получены целевые 2-оксо-3,5-динитропроизводные биспидина **14a-m** (схема 14). Активированное нитрогруппами ароматическое кольцо субстрата на первой стадии подвергается нуклеофильному присоединению гидрид-иона,

источником которого служит процесс гидролиза тетрагидридобората натрия, с формированием динатриевой соли аддукта Мейзенгеймера **XIII**, окрашивающего реакционный раствор характерным для подобных σ -комплексов ярко-оранжевым цветом. NaBH_4 имеет плохую растворимость в органических средах, поэтому, для большей эффективности, реакцию следует проводить в смеси ДМФА-этанол-вода (1:1:2). Постепенный гидролиз борогидрида натрия способствует мягкому протеканию процесса восстановления исходных веществ, а водно-органическая среда увеличивает растворимость нитрокомпонентов.

Образующийся на первой стадии σ -аддукт неустойчив, поэтому его без выделения вводили в реакцию электрофильного аминотетилирования с формальдегидом и первичными аминами. Реакционный раствор подкисляли разбавленными растворами минеральных кислот до слабокислой реакции среды и отделяли конечные продукты. Выпавшие кристаллические осадки промывались дист. водой и при необходимости перекристаллизовывались. Выход продуктов 50-90% в соответствии с природой используемых аминов.

Схема 14



В ходе предыдущих исследований [105] было установлено, что оптимальные условия для проведения конденсации Манниха с гидридными аддуктами это:

- а) $T = 0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$,
- б) $\text{pH} = 4-5$,
- в) соотношение реагентов субстрат:борогидрид:формальдегид:аминокомпонента = $1 : 3 : 6 : 3$ в системе растворителей этанол:формаид: вода ($1 : 1 : 2$ по объему).

Однако экстраполирование данных условий на процесс получения описываемых нами соединений **14a-m** показало неоднозначные результаты.

Производные **14f-m** были выделены при данных условиях с хорошим выходом (60-80%), тогда как выход аминокислотных производных **14a-c** резко снижался до 10-45%, а производные **14d,e** вообще не удалось выделить. В связи с чем, встал вопрос об оптимизации условий конденсации Манниха с целью повышения выхода данных соединений.

Первым показателем, который решено было исследовать, стало соотношение реагентов на этапе аминотилирования по Манниху. Проведено варьирование соотношения формальдегида и β -аланина (табл. 9).

Таблица 9

*Влияние соотношения реагентов^a на выход продукта **14b***

№ опыта	n (субстрат): n (CH_2O): n (β -Ala)	Выход, % ^б	№ опыта	n (субстрат): n (CH_2O): n (β -Ala)	Выход, % ^б
1	1:2:1	53	6	1:6:6	82
2	1:4:2	61	7	1:6:12	78
3	1:6:1	75	8	1:8:4	76
4	1:6:2	80	9	1:10:5	69
5	1:6:3	86	10	1:20:10	65

Примечание. ^a Система растворителей – этанол : диметилформаид : вода ($1 : 1 : 2$); $t = 20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$; pH раствора = 6-7. ^б Выход приведен для чистого вещества после перекристаллизации в изопропанол.

Наиболее хороший выход достигнут при соотношении $n(\text{субстрат}) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\beta\text{-Ala}) = 1 : 6 : 3$, при дальнейшем увеличении концентрации аминокислоты выход продукта понижается за счет образования различных примесей, например, оснований Шиффа.

Далее был проведен подбор оптимального температурного режима, в ходе которого удалось установить, что выход 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтил-3,7-диазацикло[3.3.1.]нонан-2-она (**14b**) достигает максимального значения при 20-25°C (табл. 10).

Таблица 10

*Влияние температурного фактора^a на выход на выход 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтил-3,7-диазацикло[3.3.1.]нонан-2-она (**14b**)*

№ опыта	Температура, °C	Выход, % ^б	№ опыта	Температура, °C	Выход, % ^б
11	0-5	46	15	20-25	85
12	5-10	61	16	25-30	80
13	10-15	77	17	30-35	69
14	15-20	81	18	35-40	30

Примечание. ^a $n(\text{субстрат}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\beta\text{-Ala}) = 1 : 3 : 6 : 3$; система растворителей – этанол : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2); pH раствора = 6-7. ^б Выход приведен для чистого вещества после перекристаллизации в изопропанол.

Еще одним немаловажным фактором при подборе условий стал выбор системы растворителей, в которой могли быть полностью растворены как исходные малорастворимые нитропроизводные, аминометилирующие компоненты, так и борогидрид натрия. Учитывая хорошую водорастворимость последнего, решено было использовать водно-органические смеси (табл. 11).

Таблица 11

*Влияние природы растворителя^a на выход 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтил-3,7-диазацикло[3.3.1.]нонан-2-она (**14b**)*

№ опыта	Состав реакционной среды	Выход, % ^б	№ опыта	Состав реакционной среды	Выход, % ^б
19	Диметилформамид : вода	45	22	диоксан : вода	54

	(1 : 2)			(1 : 2)	
20	ацетонитрил : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2)	56	23	диоксан : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2)	59
21	этанол : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2)	84	24	тетрагидрофуран : диметилформамид: вода (1 : 1 : 2)	64

Примечание^a $n(\text{субстрат}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\beta\text{-Ala}) = 1 : 3 : 6 : 3$; система растворителей – этанол : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2); pH раствора = 6-7. ^b Выход приведен для чистого вещества после перекристаллизации в изопропанол.

Полученные данные указывают, что наилучшей средой для проведения реакции стала система этанол : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2), что может объясняться тем, что водно-спиртовые системы способствуют проведению ионного гидрирования тетрагидроборатом натрия [115, 116], а ДМФА за счет эффекта сольватации помогает стабилизировать неустойчивые гидридные аддукты [117-120]. Ведение реакции в других протонных и апротонных растворителях не позволяет получить чистый целевой продукт с высоким выходом (табл 11).

Анализ литературы [121-125] позволил выделить закономерности влияния кислотности среды на течение конденсации Манниха. В связи с чем нами был проведен эксперимент по нахождению оптимального pH среды. Анализ полученных результатов, представленных в таблице 12, позволяет сделать вывод, что наиболее благоприятной является слабокислая или нейтральная среда (pH = 6-7).

Таблица 12

Влияние кислотности среды^a на выход на выход 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтил-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-она (14b)

№ опыта	pH	Выход, %	№ опыта	pH	Выход, %
25	1	0	30	6	86
26	2	10	31	7	74
27	3	38	32	8	52

28	4	47	33	9	25
29	5	68	34	10	10

Примечание ^a $n(\text{субстрат}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\beta\text{-Ala}) = 1 : 3 : 6 : 3$; система растворителей – этанол : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2), $t = 20\text{-}25^\circ\text{C}$; ^b Выход приведен для чистого вещества после перекристаллизации в изопропанол.

По аналогичной схеме было проведено исследование влияния условий и для других аминокислотных производных, в результате было установлено, что наилучших результатов можно достичь при проведении реакции аминотетилирования в смеси $n(\text{субстрат}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\text{аминокислота}) = 1 : 3 : 6 : 3$; система растворителей – этанол : диметилформамид : вода (1 : 1 : 2); $\text{pH} = 6\text{-}7$ и $t = 20\text{-}25^\circ\text{C}$ при использовании глицина и β -аланина, $30\text{-}35^\circ\text{C}$ для фенилаланина и 40°C для триптофана.

Данные спектроскопии УФ, ИК и ЯМР подтверждают наши предположения о строении полученных веществ.

В спектрах ИК (рис. 20) соединения **14b** в области $2920\text{-}2980$ и $1390\text{-}1460$ cm^{-1} располагаются полосы валентных и деформационных колебаний алифатических связей C-H. Полоса в области 3360 cm^{-1} характерна для валентных колебаний NH-групп. Уширенные сигналы при $1691\text{-}1713$ cm^{-1} относятся к валентным колебаниям C=O связи. Интенсивное поглощение в области 1558 и 1348 cm^{-1} характеризует асимметрические и симметричные колебания NO₂-групп. Идентификация C-N связи осуществляется по поглощению при 831 cm^{-1} .

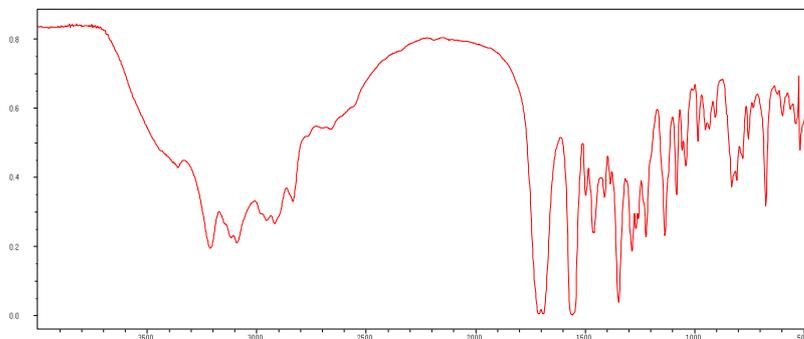


Рис. 20 ИК спектр соединения **14b**.

В ЯМР ¹H спектре 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтилбиспидин-2-она (**14b**) (рис. 21) в ароматическом поле фиксируется протон аминогруппы

пиперидинового кольца в виде уширенного синглета при δ 8.42 м.д. Протону COOH -группы заместителя соответствует сигнал δ 12.17 м.д. Биспидиновые протоны $\text{H}^{4,6,8,9}$ фиксируются в интервале δ 2.54-4.00 м.д. группой диастереотопных дублетов с $\text{KCCB } ^2J$ 10.26-13.19 Гц. Анизотропное влияние азота в пиперидиновом кольце сдвигает дублетные сигналы протонов H^4_e и H^4_a на границу сильного поля (δ 3.90; 3.59 м.д., соответственно). Дальнее угловое W -взаимодействие экваториальных атомов H^6_e , H^8_e , H^9_e ведет к сдвигу в более слабое поле и уширениям сигналов по сравнению с аксиальными.

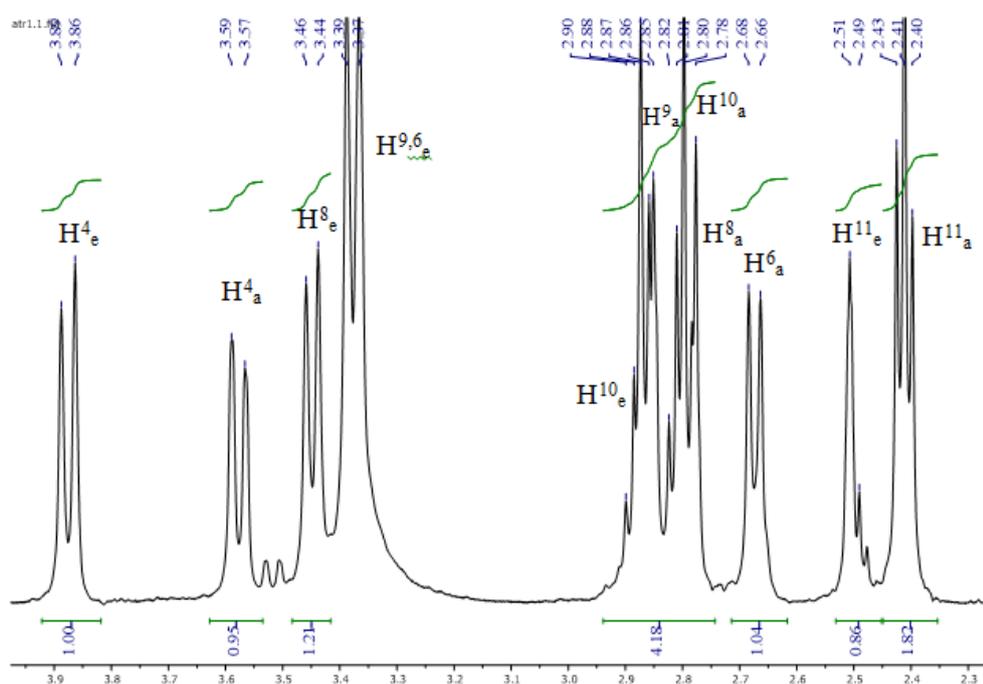


Рис. 21 ^1H -ЯМР спектр соединения **14b** в ДМСО- d_6 при 300.13 МГц.

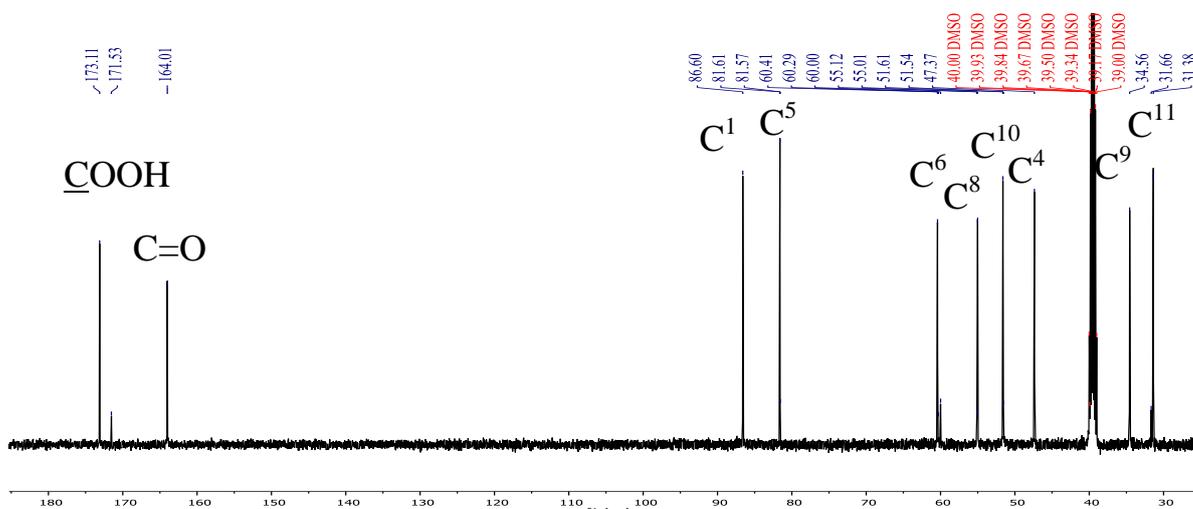


Рис. 22 ^{13}C -ЯМР спектр 1,5-динитро-7- N -карбоксиил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**14b**) в ДМСО- d_6 при 75.13 МГц.

Для более точного установления структуры 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**14b**) нами были проведены исследования с помощью 2D корреляционной *HMBC* и *HSQC* спектроскопии. Определить метиленовые углеродные атомы C^4 (δ_C 47.42 м.д.), C^6 (δ_C 62.63 м.д.), C^8 (δ_C 57.05 м.д.) и C^9 (δ_C 34.20 м.д.) (рис. 23) возможно по прямым константам J_{CH} двумерного *HSQC*-спектра. Различение сигналов атомов углерода C^6 и C^8 можно провести исходя из наличия в спектре *HMBC* кросс-пиков H^4_a/C^6 (рис. 24). Сигналу в углеродном ЯМР спектре (рис. 22) при δ_C 164.0 м.д. соответствует частота поглощения атома углерода C=O группы, а сигнал карбоксильной группы заместителя находится при δ_C 173.11. Насыщенные углеродные атомы C^1 и C^5 не имеют соответствующих им пиков в спектре гетероядерной одноквантовой корреляционной спектроскопии, в спектре ^{13}C им отвечают сигналы при δ_C 86.60 и 81.61 м.д. Распознать их помогают константы J_{CH} $H^{8_{a,e}}/C^1$, $H^{9_{a,e}}/C^1$, $H^{4_{a,e}}/C^5$, H^6/C^5 (рис. 24) в спектре гетероядерной многосвязной корреляционной спектроскопии. Отличить друг от друга геминальные аксиальные и экваториальные протоны возможно исходя из соответствующих корреляционных пиков H^4_a/H^4_e , H^6_a/H^6_e , H^8_a/H^8_e , H^9_a/H^9_e в *COSY*-спектре соединения **14b** (рис. 25). *NOESY*-спектроскопия дает возможность предположить, что исследуемое соединение имеет конформацию двойного кресла в растворах исходя из отсутствия корреляций геминальных мостиковых протонов H^9 с протонами аминогрупп (рис. 26).

Таблица 13

Данные корреляций в спектрах *HMBC*, *HSQC*, *COSY* и *NOESY* 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтилбиспидин-2-она (**14b**)

№ атома	δ_C , м.д.	δ_H , м.д.	<i>HSQC</i>	<i>HMBC</i>	<i>COSY</i>	<i>NOESY</i>
1	86.60	-	-	H^6_e/C^1 , $H^{8_{a,e}}/C^1$, NH/C^1 , $H^{10_{a,e}}/C^1$, $H^{9_{a,e}}/C^1$	-	-
2	164.00	-	-	$H^{10_{a,e}}/C^2$, $H^{9_{a,e}}/C^2$, $H^{8_{a,e}}/C^2$, $H^{4_{a,e}}/C^2$	-	-
4	47.37	3.89 д (е)	$H^4_{a,e}/C^4$	NH/C^4	H^4_a/H^4_e	$H^4_{a,e}/NH$

		3.59 д (а)		$H_{a,e}^6/C^4$ $H_{a,e}^9/C^4$		$H_{a,e}^4/H_{e,a}^4$ $H_{a,e}^4/H_e^6$
5	81.61	-	-	NH/C^5 $H_{e,a}^{10}/C^5$ $H_{a,e}^9/C^5$ $H_{a,e}^6/C^5$ $H_{a,e}^4/C^5$	-	-
6	62.41	3.37 д (е) 2.68 д (а)	$H_{a,e}^6/C^6$	$H_{a,e}^{10}/C^6$ $H_{a,e}^9/C^6$ $H_{a,e}^8/C^6$ $H_{a,e}^6/C^5$ $H_{a,e}^4/C^6$	H_a^6/H_e^6	$H_{e,a}^6/H_a^{11}$ $H_{e,a}^6/H^{10}$ $H_{e,a}^6/H_e^9$ $H_{e,a}^6/H_a^9$ $H_{e,a}^6/H_a^8$ $H_{e,a}^6/H_e^6$ $H_{e,a}^6/H_{a,e}^4$
8	55.01	3.46 д (е) 2.78 д (а)	$H_{a,e}^8/C^8$	$H_{a,e}^{10}/C^8$ $H_{a,e}^6/C^8$ $H_{a,e}^9/C^8$	H_a^8/H_e^8	$H_{e,a}^8/H_a^{11}$ $H_{e,a}^8/H_e^8$ $H_{e,a}^8/H_a^6$ $H_{e,a}^8/H_a^9$
9	34.56	3.39 д (е) 2.85 д (а)	$H_{a,e}^9/C^9$	$H_{a,e}^6/C^9$ $H_{a,e}^8/C^9$ $H_{e,a}^9/C^9$ $H_{a,e}^4/C^9$ $H_{a,e}^{10}/C^9$	H_a^9/H_e^9	$H_{e,a}^9/H_{e,a}^{11}$ $H_{e,a}^9/H_e^9$ $H_{e,a}^9/H_e^8$ $H_{e,a}^9/H_{e,a}^6$ $H_{e,a}^9/H_a^6$
NH	-	8.42 ш.с	-	-	NH/NH	NH/ $H_{a,e}^4$
10	51.61	2.88 д (е) 2.80 д (а)	$H_{a,e}^{10}/C^{10}$	$H_{a,e}^{11}/C^{10}$ $H_{a,e}^6/C^{10}$	$H_{e,a}^{10}/H_a^{10}$	$H_{e,a}^{10}/H_{e,a}^{11}$ $H_{e,a}^{10}/H_a^6$
11	31.38	2.49 д (е) 2.41 дд (а)	$H_{a,e}^{11}/C^{11}$	$H_{a,e}^{10}/C^{11}$	$H_{e,a}^{11}/H_a^{11}$	$H_{e,a}^{10}/H_{e,a}^{11}$ $H_{e,a}^{11}/H_a^9$ $H_{e,a}^{11}/H_e^8$ $H_{e,a}^{11}/H_e^6$
COOH	173.11	12.16 с	$\underline{COOH}/$ \underline{COOH}	$H_{a,e}^{10}/COOH$ $H_{a,e}^{11}/COOH$	-	-

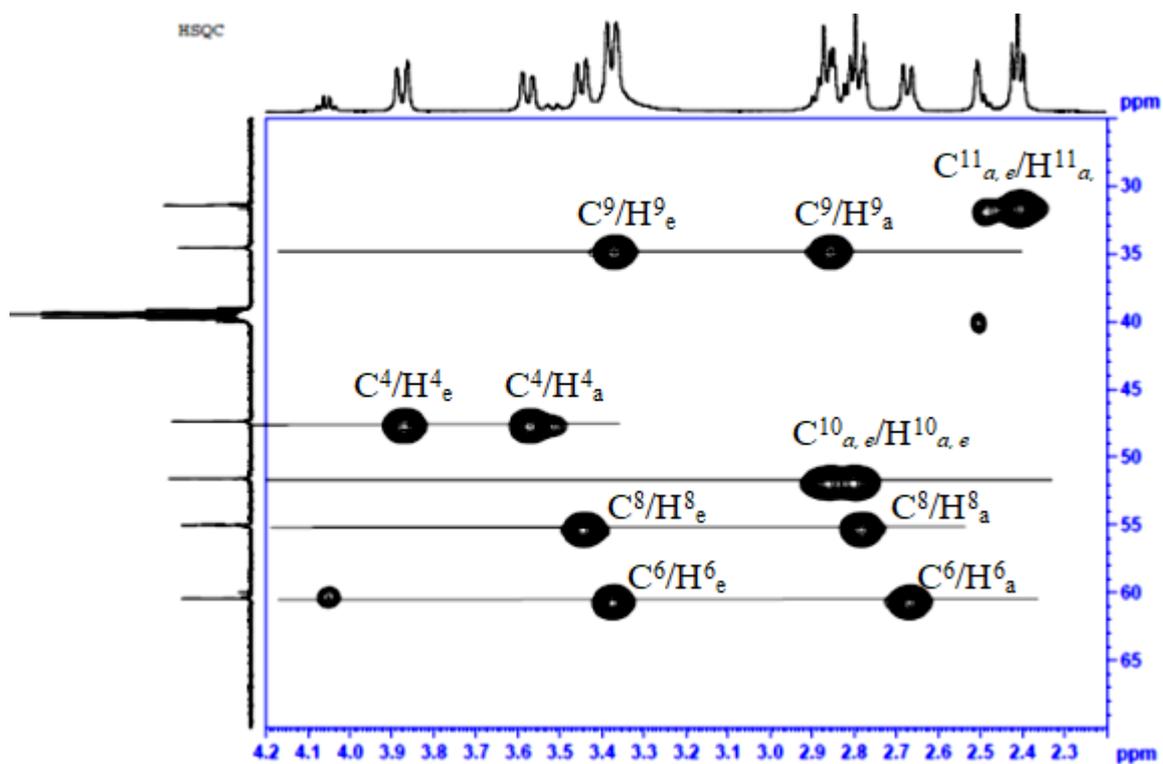


Рис. 23 ^1H - ^{13}C -ЯМР (HSQC) спектр соединения **14b** при 500.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

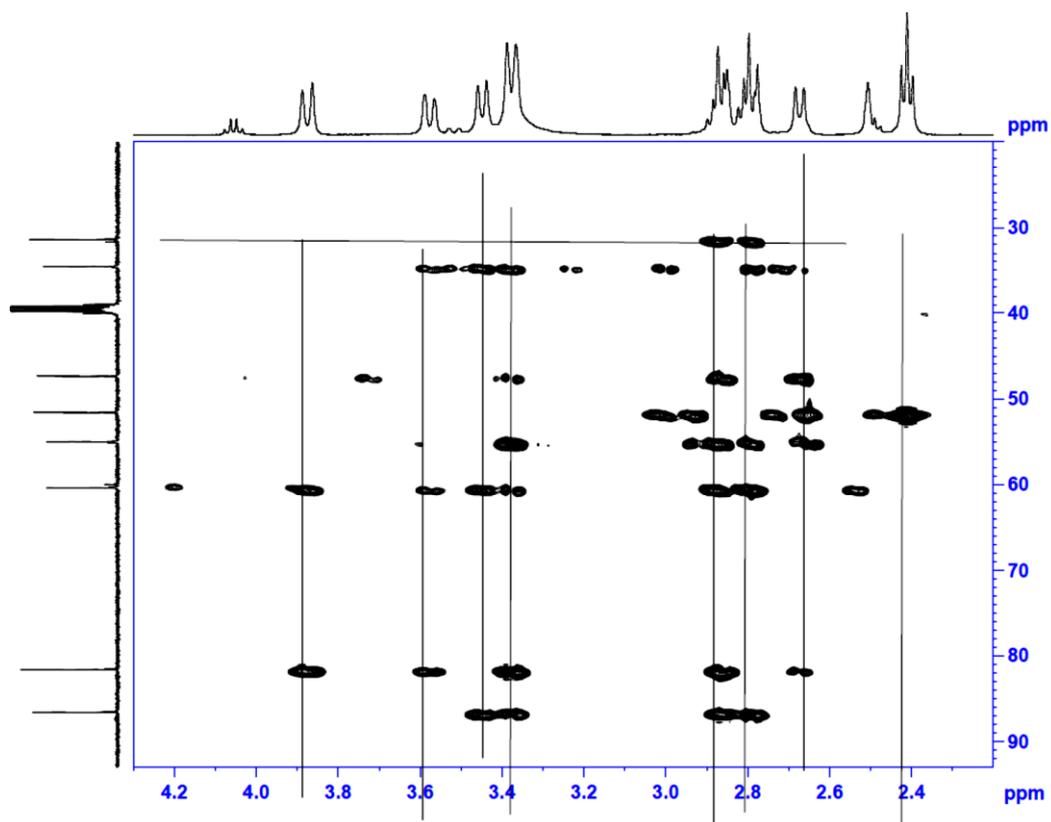


Рис. 24 ^1H - ^{13}C -ЯМР (HMBC) спектр соединения **14b** при 500.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

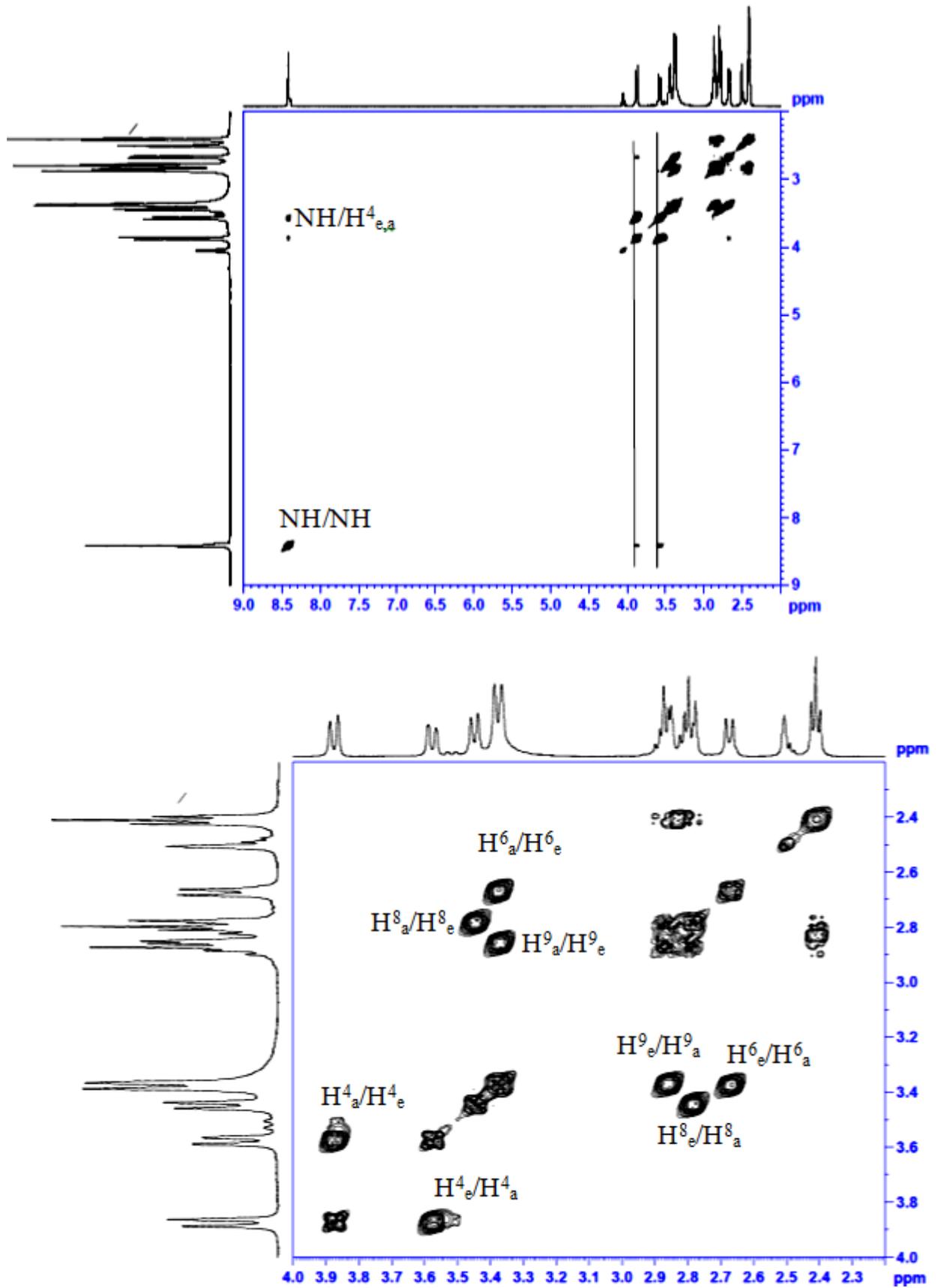


Рис. 25 ^1H - ^1H -ЯМР (COSY) спектр соединения **14b** при 500.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

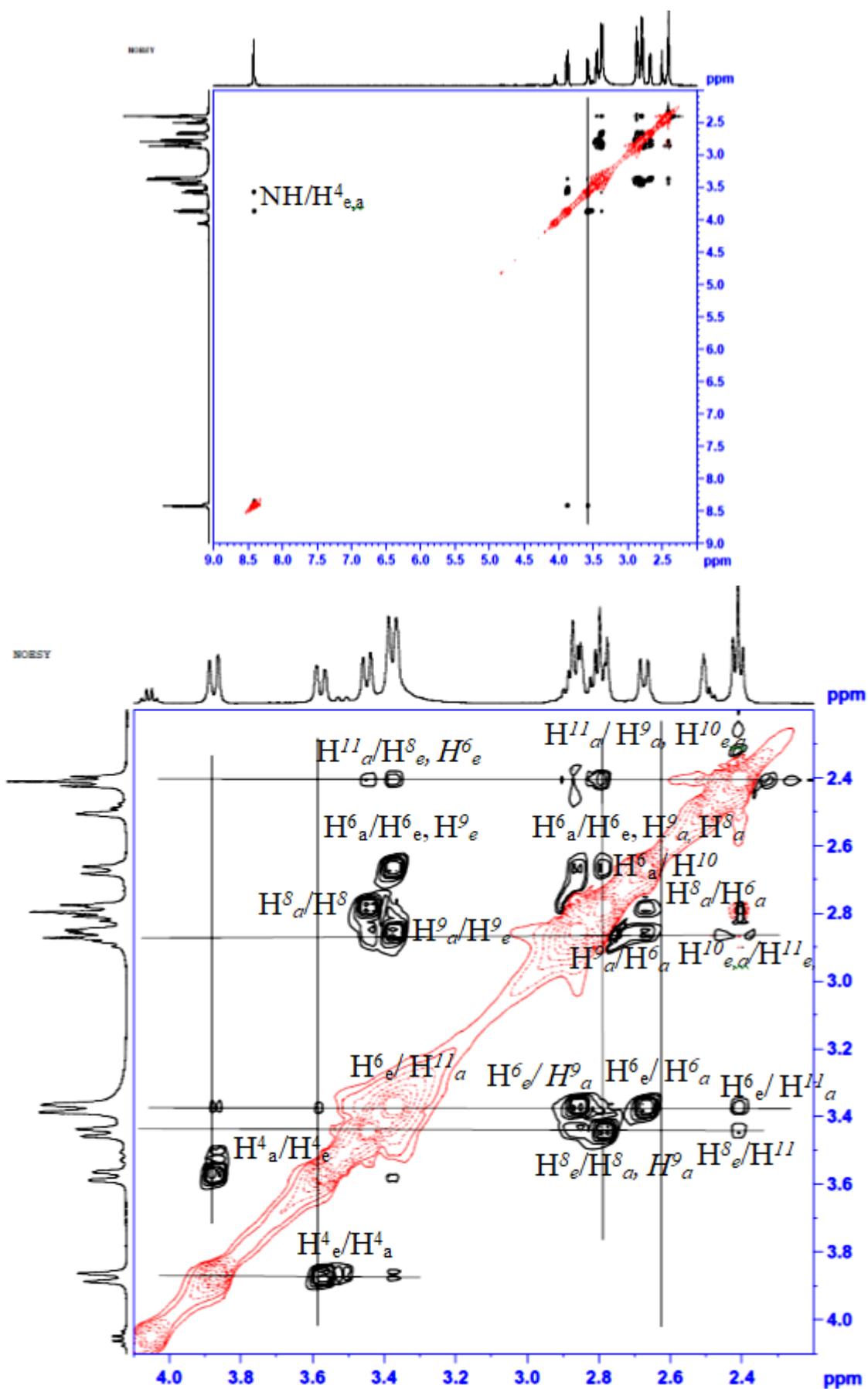
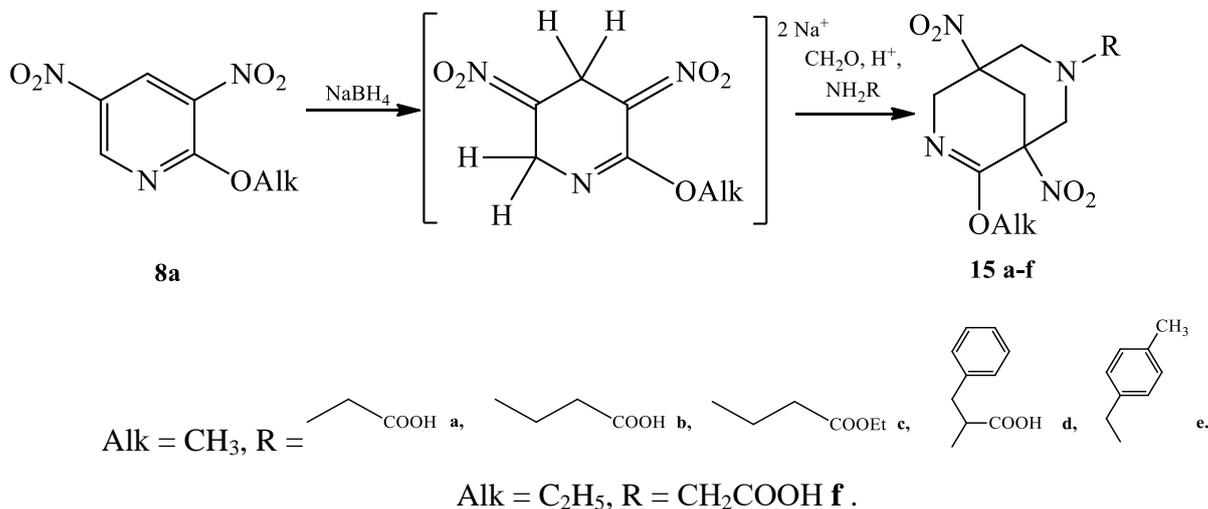


Рис. 26 ^1H - ^1H -ЯМР (NOESY) спектр соединения **14b** при 500.13 МГц в ДМСО-*d*₆.

Применение в качестве исходных реагентов 2-алкокси-3,5-динитропиридинов (**8a,b**) приводит к образованию 2-алкокси-1,5-динитро-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов (**15a-f**) (схема 15).

Схема 15



Для получения соединений **15a-f** так же требовался подбор оптимальных условий, в результате которого максимальные выходы (50-70%) достигаются при использовании соотношения реагентов субстрат : NaBH_4 : формальдегид : β -аланин = 1 : 3 : 6 : 3, температуре процесса в пределах 20-25°C для соединений **15 a-c,f**, 30°C для соединения **15d** и 10-15°C для **15e**. pH раствора поддерживался в интервале 5-7 и использована система растворителей – формамид : этанол : вода в объемном соотношении 1 : 1 : 2.

В ИК спектре соединения **15d** обнаруживаются сигналы симметрических и асимметрических колебаний NO_2 -групп в области 1554, 1548 и 1355 cm^{-1} , колебаний $\text{C}=\text{O}$ связи в виде полос при 1720, 1686 cm^{-1} . Полосы поглощения 1432-1463 и 2851-2998 cm^{-1} соответствуют колебаниям алифатических связей $\text{C}-\text{H}$, а область 1290-1076 cm^{-1} соответствует валентным колебаниям группы $\text{C}-\text{O}-\text{C}$. Полосы связи $\text{C}-\text{N}$ расположены при 899, 849, 831 cm^{-1} (рис. 27).

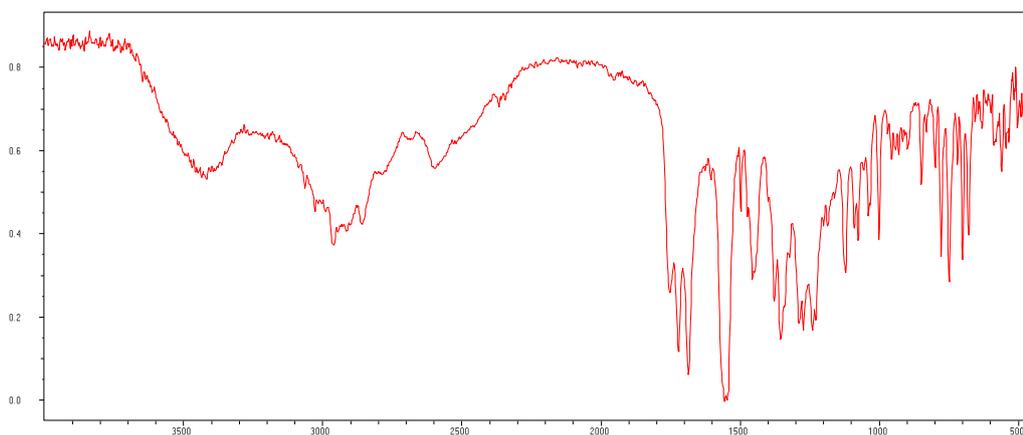


Рис. 27. ИК спектр соединения **15d**.

Данные ЯМР спектроскопии в ДМСО-d₆ (рис. 28) 2-метокси-7-(N-1'-бензилкарбоксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ена (**15d**) сходны с описанными ранее бициклическими системами. Диастереотопные сигналы вицинальных протонов H^{4,6,8,9} представлены дублетами в сильном поле при δ 2.83-4.02 м.д с константами 2J 11.0-16.8 Гц, причем сигналы экваториальных протонов уширяются и имеют сдвиг в более слабое поле за счет далекого W-взаимодействия. Характеристический сигнал метоксигруппы находится при 3.65 м.д.

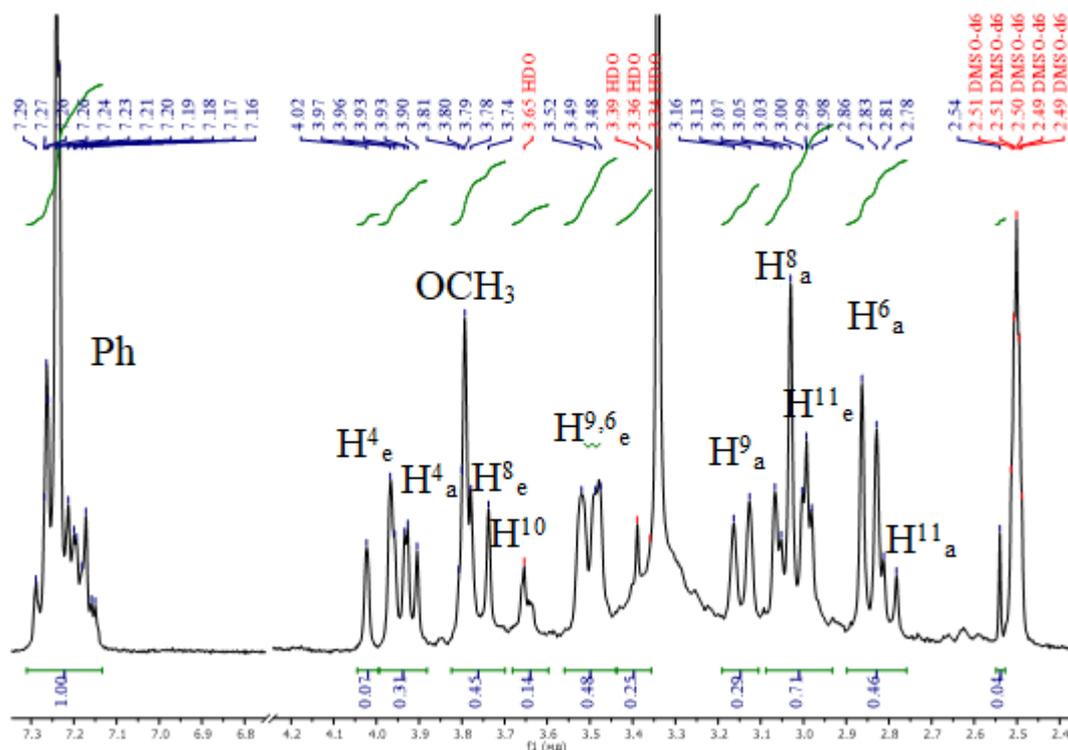


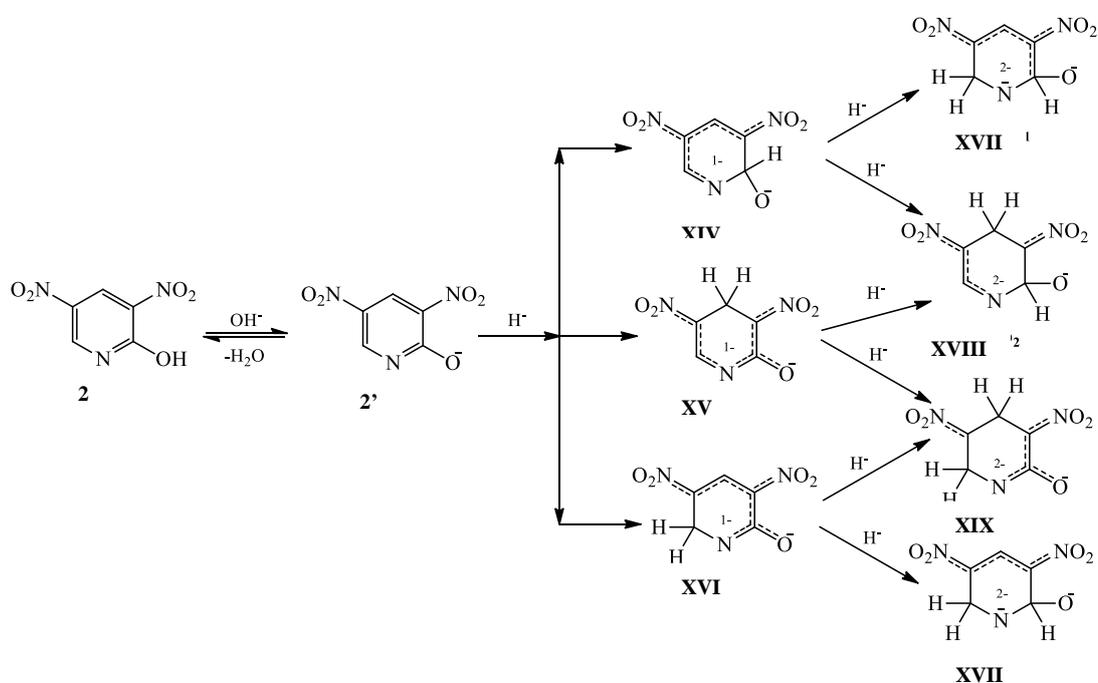
Рис. 28. ¹H-ЯМР спектр соединения **15d** при 400.13 МГц в ДМСО-d₆.

2.3.2 Квантово-химическое моделирование реакции получения 1,5-динитро-7-N-карбокситил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она

Подтверждением полученных экспериментальных данных может быть квантово-химическое моделирование исследуемых процессов.

Для предсказания направления нуклеофильной атаки в субстрате **2** были вычислены заряды его атомов (табл. 14). Мы предположили, что 2-гидрокси-3,5-динитропиридин может вступить в реакцию в двух формах: **2** и анион **2'**. Наиболее вероятным оказалось, исходя из расчета энтальпий образования обеих форм, наличие в растворе формы **2'**. Наибольшие положительные заряды сосредоточены в анионе **2'** на атомах углерода в положениях C² и C⁶, соответственно, наиболее предпочтительным для нуклеофильной атаки станет положение 2. Однако, в главе 3 мы отмечали, что подобные системы относятся к «мягким» по теории граничных орбиталей, поэтому определяющим станет орбитальный, а не зарядовый фактор и атака гидрид-ионом направится в положение C⁴ (табл. 14).

Схема 16



Промежуточные однозарядные σ -аддукты **XIV-XVI** образуются при взаимодействии исходного соединения с первой порцией NaBH_4 -источника гидрид-ионов. Энтальпии образования (ΔH_f , кДж/моль) предполагаемых

промежуточных соединений были рассчитаны в газовой фазе методом РМ6. Полученные данные свидетельствуют о большей устойчивости комплекса **XV**, а, следовательно, следующая атака новой порции гидрид-ионов приводит к формированию двухзарядных комплексов **XVII-XIX**.

Таблица 14

Результаты теоретических квантовохимических расчетов методом РМ6 соединений 2 и XIV-XIX.

№ структур	Атомы	Заряды (q)	Вклад орбиталей атомов pz в НСМО	Е _{НСМО} , эВ	Е _{ВЗМО} , эВ	ΔНf кДж/ моль
2	C2	0.457	-0.4972	-3,05	-11,16	206.03
	C4	0.291	-0.1112			
	C6	0.400	0.5949			
2'	C2	0.558	-0.0904	0,47	-5.89	-146.3
	C4	0.107	0.6607			
	C6	0.184	-0.0601			
XIV	C2	0.260	0.0005	4,48	1,21	57.93
	C4	-0.054	-0.5476			
	C6	-0.040	0.0089			
XV	C2	0.306	-0.3219	4,79	-0.12	-87.60
	C4	0.091	0.0045			
	C6	0.618	0.5850			
XVI	C2	0.502	-0.0371	3,96	0,95	0.56
	C4	0.203	0.5865			
	C6	0.455	-0.0018			
XVII	C2	0,201	0.0146	9.56	-2.56	432.09
	C4	-0,407	0.0584			
	C6	0,292	0.0395			
XVIII	C2	0.649	0.1206	9.44	4.75	525.01
	C4	0.105	0.0084			
	C6	0.104	-0.3951			
XIX	C2	0.664	-0.0003	9.64	-0.02	227.22

	C4	-0.145	-0.0014			
	C6	0.011	0.0263			

Зарядовый и орбитальный факторы в аддукте **XV** действуют согласованно и направляют атаку по C^6 атому углерода. Сравнительный анализ энтальпий образования ΔH_f дианионов указывает на наибольшую стабильность структуры **XIX**. Кроме того, были вычислены суммарные тепловые эффекты реакций образования изомерных интермедиатов **XIV-XVI** (табл. 15) и был сделан вывод, что более экзотермичный C^4 -аддукт **XV** более устойчив, а значит, предпочтителен остальным. На основании чего можно сделать вывод, что вероятность протекания реакции с его участием наиболее высока.

Таблица 15

Результат расчетов теоретических величин суммарных тепловых эффектов методом РМб для реакций образования интермедиатов XIV-XIX.

№ п/п	Реакция	$E_{ВЗМО}(H^*)$ - $E_{НСМО}(S)$, эВ	$\Delta H = \sum \Delta H_f(\text{продуктов})$ - $\sum \Delta H_f(\text{реагентов})$, кДж/моль
1.	2' + $H^- \rightarrow$ XIV	6,25	204,23
2.	2' + $H^- \rightarrow$ XV	6,25	58,7
3.	2' + $H^- \rightarrow$ XVI	6,25	146,86
4.	XV + $H^- \rightarrow$ XVIII	-1,59	612,61
5.	XV + $H^- \rightarrow$ XIX	-1,59	314,82

* $E_{ВЗМО}(H^*) = 3.20$ эВ

Для моделирования второй стадии реакции - аминометилирования по Манниху была использована система, включающая гидридный интермедиат **XIX**, аминную компоненту - β -аланина и формальдегид. Реакция начинается со взаимодействия последних, сопровождающегося образованием иминиевого катиона **XXIII** по следующей схеме:

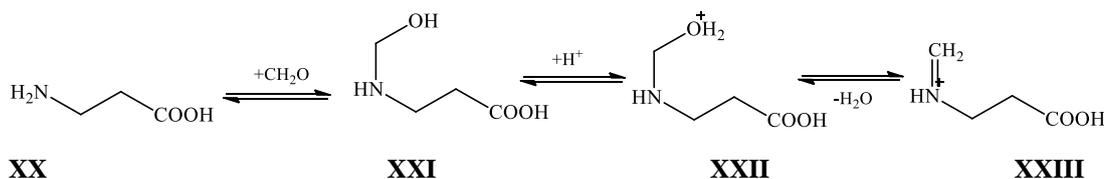


Таблица 16

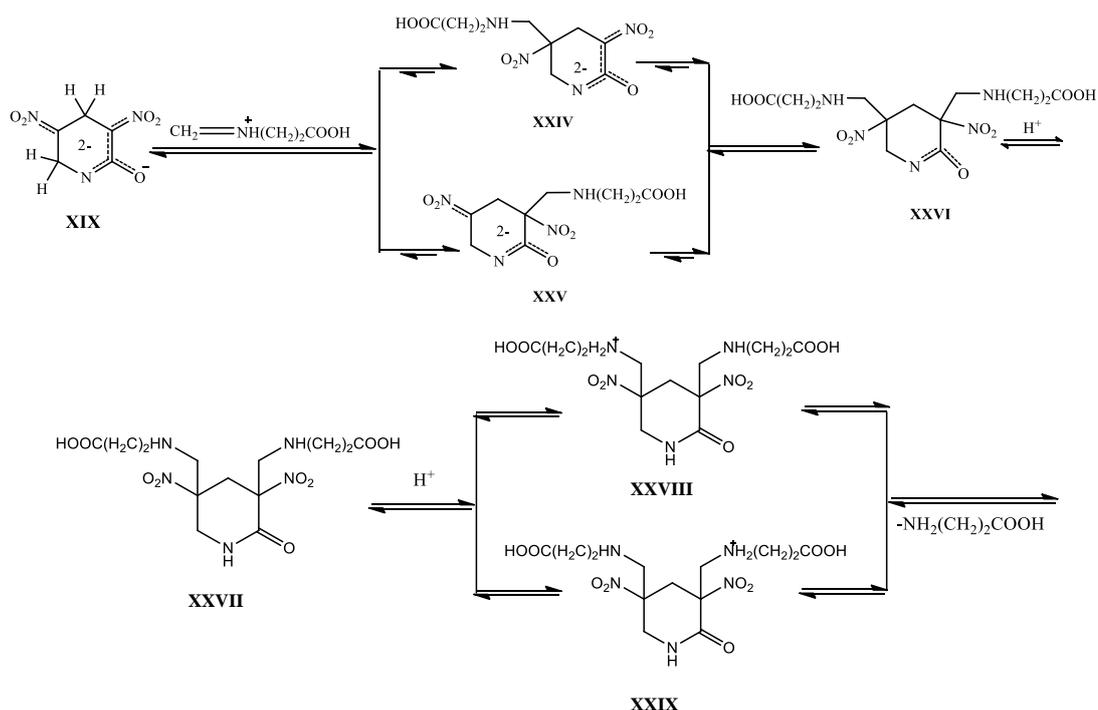
Результат расчетов теоретических величин энтальпии реакции методом РМ6 образования аминотилирующего агента **XXIII**.

Процесс	ΔH_f кДж/ моль	$\Delta H = \sum \Delta H_f(\text{продуктов}) - \sum \Delta H_f(\text{реагентов}),$ кДж/моль
XX	-131.76	-
CH₂O	-274.89	-
XX + CH₂O → XXI	-240.60	166,65
XXI + H⁺ → XXII	412.27	236,72
XXII → XXIII + H₂O	637.40	46,87

Электрофильное присоединение иминиевого катиона **XXIII** происходит с равной вероятностью по трем реакционным центрам интермедиата **XIX**: N¹, C³ и C⁵ при нитрогруппах. Из таблицы 17 видно, что наиболее предпочтительна атака в C³ положение, т.е. в данном случае орбитальный и зарядовый факторы действуют в одном направлении, что приводит к образованию структуры **XXV**.

Дальнейшее аминотилирование дает бис-основание Манниха **XXVI**. Под действием минеральной кислоты происходит протонирование атома азота пиперидинового кольца, сопровождающееся образованием устойчивой структуры **XXVII** (табл. 18).

Схема 17



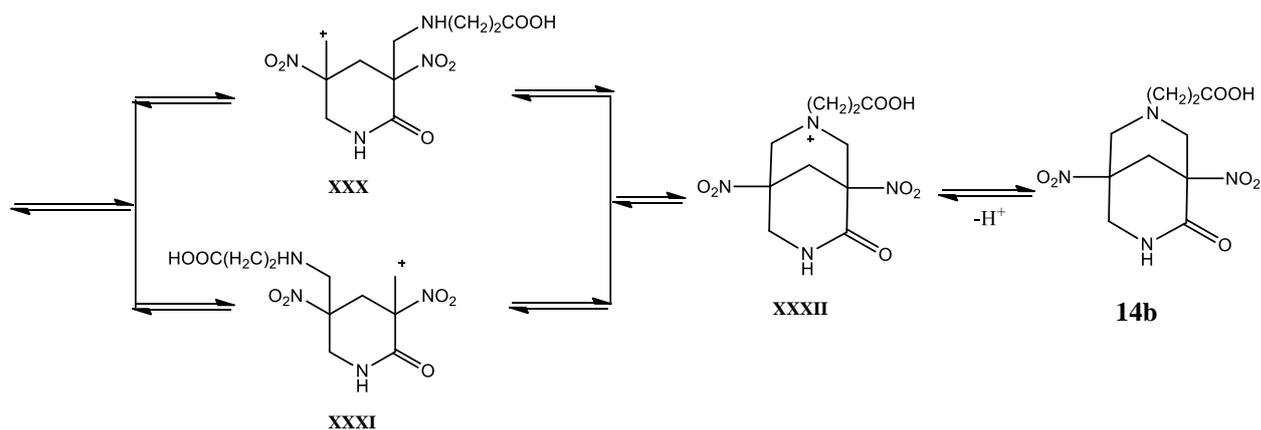


Таблица 17

Результат расчетов теоретических величин методом РМ6
для соединения XIX.

№ соединения	Атомы	Заряды (q)	Вклад орбиталей pz атомов в ВЗМО	Енсмо, эВ	Евзмо, эВ	ΔHf кДж/моль
XIX	C3	-0,440	-0.3461	6.947	-0.857	227.22
	C5	-0.375	-0.3395			
	N1	-0,433	-0.3413			

Протонирование интермедиата **XXVII** осуществляется по двум равновероятным путям с образованием положительно заряженных частиц **XXVIII** и **XXIX**, наиболее стабильной из которых, исходя из рассчитанных значений энтальпии, является **XXIX** (табл. 18). Последующее элиминирование одной молекулы аминокислоты, сопровождающееся внутримолекулярной циклизацией, приводит к формированию целевого продукта **14b**.

Результат расчетов теоретических величин методом РМ6
для соединений XXIV-14b.

№ соединения	$E_{НСМО}$, эВ	$E_{ВЗМО}$, эВ	ΔH_f кДж/моль
XXIV	5,93	-1.35	-738.8
XXV	0,92	-5,793	-715.03
XXVI	2,09	-6,47	-783,64
XXVII	-0,79	-10,25	-106,09
XXVIII	0.02	-8.02	276.00
XXIX	0.18	-7.89	35.00
XXX	2.36	-2.54	261,63
XXXI	1.58	-1.89	234.85
XXXII	-0.54	-1.54	311,16
14b	-0.94	6.31	-498,69

Таблица 19

Результат расчетов теоретических величин методом РМ6

	Процесс	$E_{ВЗМО(S)} - E_{НСМО(E^+)$, эВ РМ6	$\Delta H_f = \Sigma \Delta H_f(\text{продуктов}) - \Sigma \Delta H_f(\text{реагентов})$, кДж/моль РМ6
1	XXIX+CH ₂ =NH ⁺ R → XXIV	7.08	-1012.89
2	XXIX+CH ₂ =NH ⁺ R → XXV	7.08	-989.12
3	XXIV+CH ₂ =NH ⁺ R → XXVI	6.59	-823.122
4	XXV+CH ₂ =NH ⁺ R → XXVI	2.15	1451.8
5	XXVI +H ⁺ → XXVII	13.34	677.55
6	XXVII +H ⁺ → XXVIII	10.46	382,09
7	XXVII +H ⁺ → XXIX	10.46	141,09
8	XXVIII-β-Ala → XXX	7.92	-6,47
9	XXIX-β-Ala → XXXI	8.08	207,75

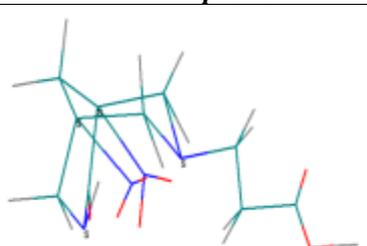
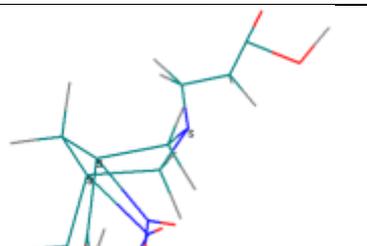
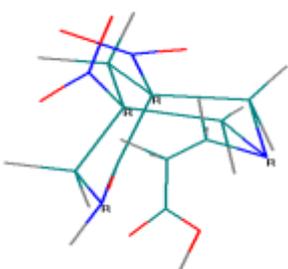
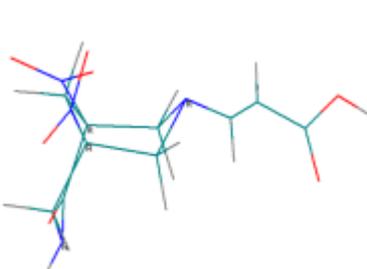
10	XXX → XXXII	2.36	49,53
11	XXXI → XXXII	1.58	76,31
12	XXXII → 14b + H⁺	-0.54	-821,1

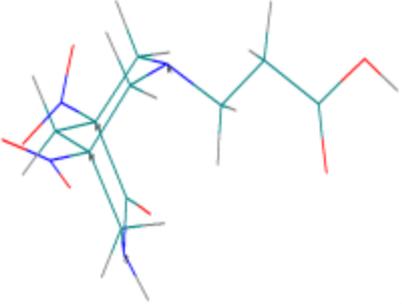
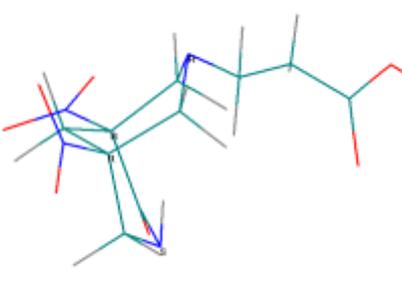
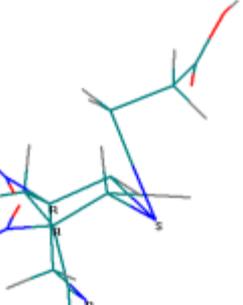
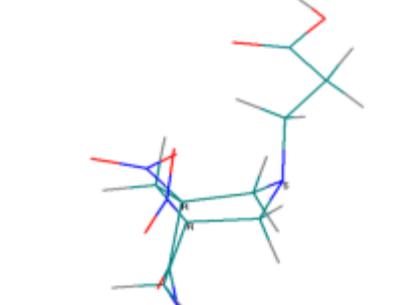
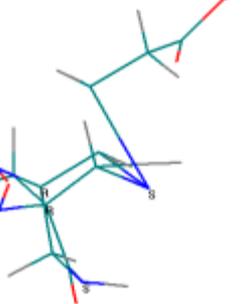
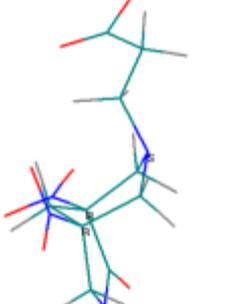
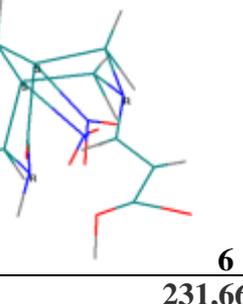
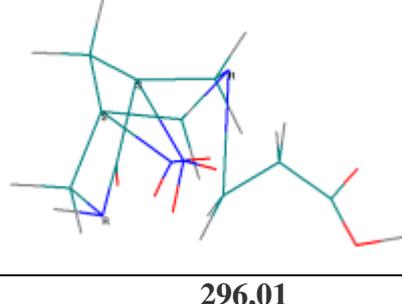
* $E_{НСМО}(CH_2=NH^+R) = -7.94$ эВ, $E_{НСМО}(H^+) = -11,25$ эВ, $E_{НСМО}(\beta-Ala) = -7.90$ эВ

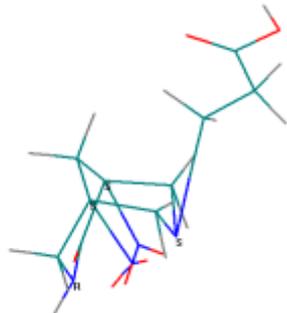
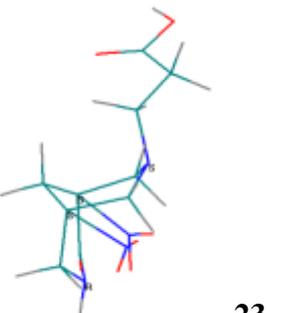
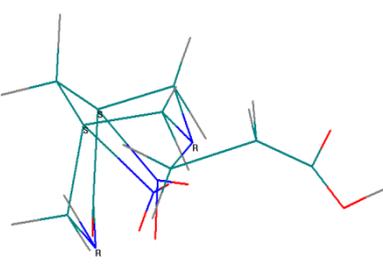
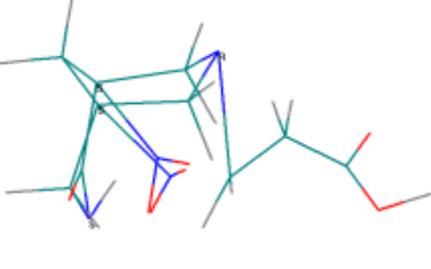
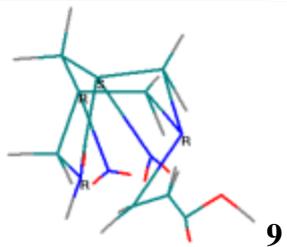
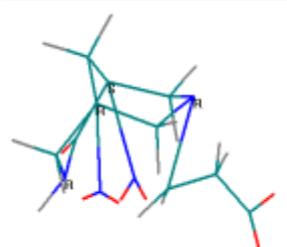
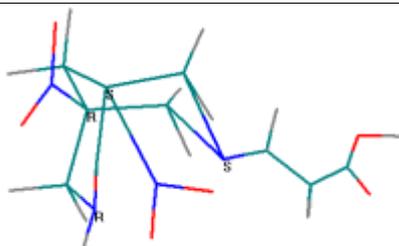
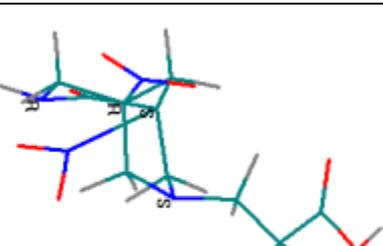
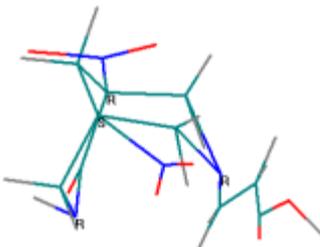
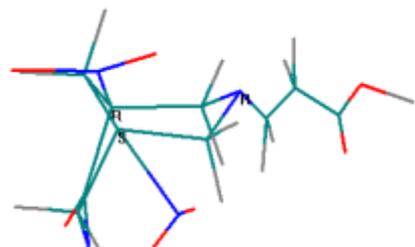
Поиск стабильных конформаций 1,5-динитро-7-N-карбокситилбиспидин-2-она (**14b**) с использованием программы Marvin, и квантово-химическое вычисление энтальпии образования каждого из них методом РМ6 показал, что хиральные центры C^1 , N^3 , C^5 , N^7 в гетероцикле $C^1C^9C^5C^6N^7C^8$ могут образовывать конформации *ванны* либо *кресла*. Из тридцати двух проанализированных структур (табл. 20), самая стабильная – это конформация *кресла* **11** ($\Delta H_f = -628,52$ кДж/моль), что сходно с данными NOESY-спектров.

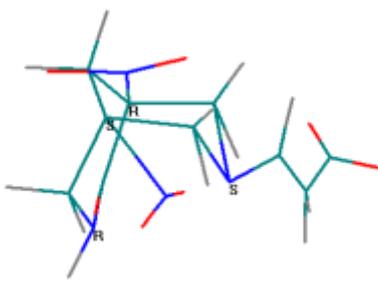
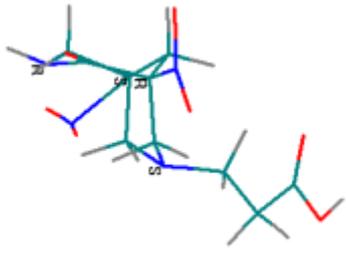
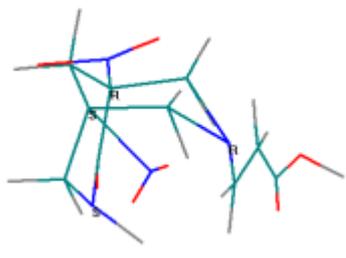
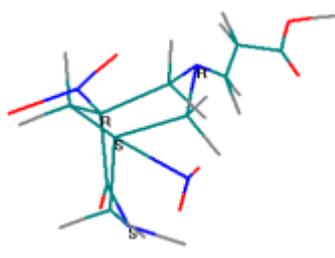
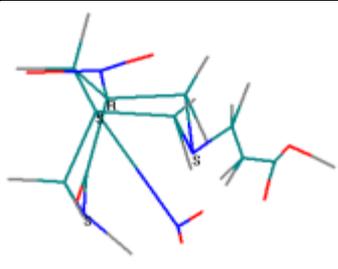
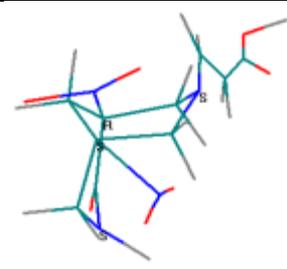
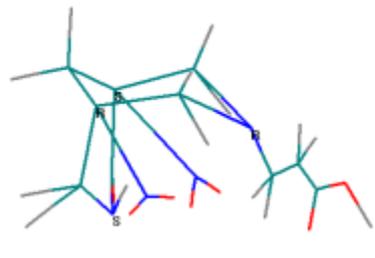
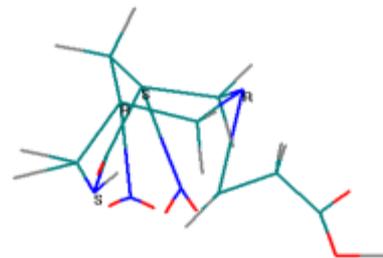
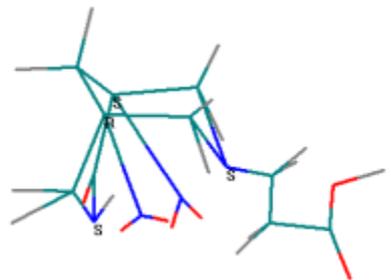
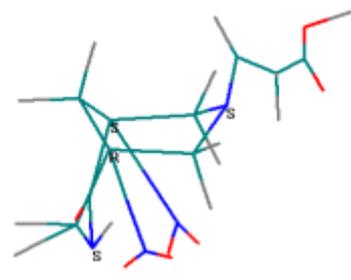
Таблица 20

Моделирование квантовохимическим методом РМ6 конформационных состояний соединения **14b**.

Конфигурация	H_f , кДж/моль	
	Конформации цикла $C^1C^9C^5C^6N^7C^8$	
	<i>Кресло-</i>	<i>Ванна-</i>
1S/3S/5S/7S	 1	 17
	-136,62	129,96
1R/3R/5R/7R	 2	 18
	-396,36	-181,41

1R/3S/5R/7R	 <p style="text-align: right;">3</p> <p style="text-align: center;">-572,08</p>	 <p style="text-align: right;">19</p> <p style="text-align: center;">-505,18</p>
1R/3R/5R/7S	 <p style="text-align: right;">4</p> <p style="text-align: center;">-516,27</p>	 <p style="text-align: right;">20</p> <p style="text-align: center;">-564,80</p>
1R/3S/5R/7S	 <p style="text-align: right;">5</p> <p style="text-align: center;">-502,33</p>	 <p style="text-align: right;">21</p> <p style="text-align: center;">-558,60</p>
1S/3R/5S/7R	 <p style="text-align: right;">6</p> <p style="text-align: center;">231,66</p>	 <p style="text-align: right;">22</p> <p style="text-align: center;">296,01</p>

<i>1S/3R/5S/7S</i>	 7	 23
	176,68	-134,94
<i>1S/3S/5S/7R</i>	 8	 24
	-366,35	-328,04
<i>1R/3R/5S/7R</i>	 9	 25
	999,05	-170,19
<i>1R/3R/5S/7S</i>	 10	 26
	26,84	-87,13
<i>1S/3R/5R/7R</i>	 11	 27
	-628,52	-32,62

1 <i>S</i> /3 <i>R</i> /5 <i>R</i> /7 <i>S</i>	 12	 28
	248,15	-489,98
1 <i>S</i> /3 <i>S</i> /5 <i>R</i> /7 <i>R</i>	 13	 29
	729,30	738,01
1 <i>S</i> /3 <i>S</i> /5 <i>R</i> /7 <i>S</i>	 14	 30
	120,04	740,73
1 <i>R</i> /3 <i>S</i> /5 <i>S</i> /7 <i>R</i>	 15	 31
	-545,84	-518,28
1 <i>R</i> /3 <i>S</i> /5 <i>S</i> /7 <i>S</i>	 16	 32
	298,56	226,30

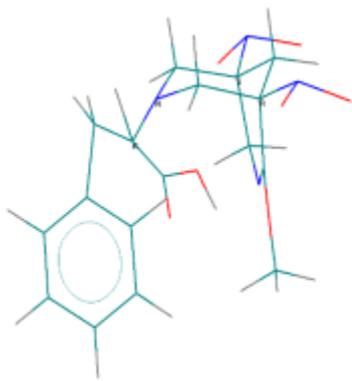
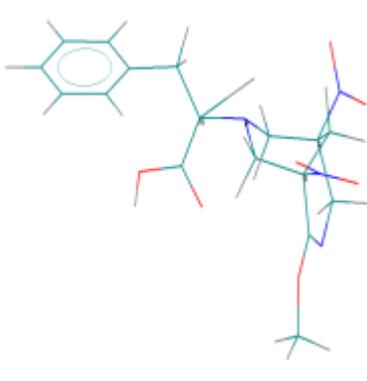
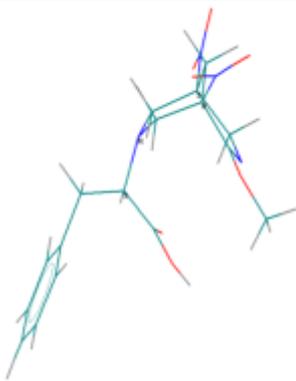
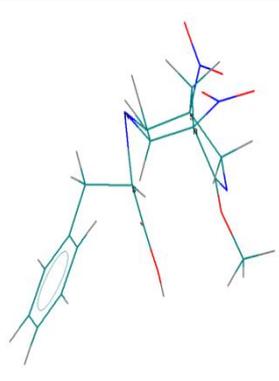
Геометрия соединения **15d** так же была теоретически предсказана с использованием программ Marvin и Gaussian. Были сгенерированы тридцать

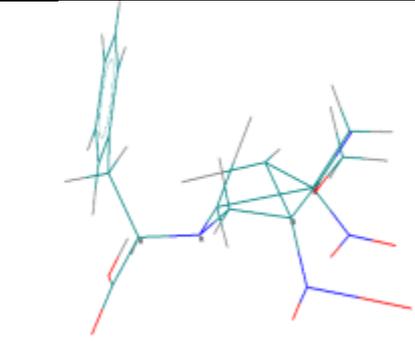
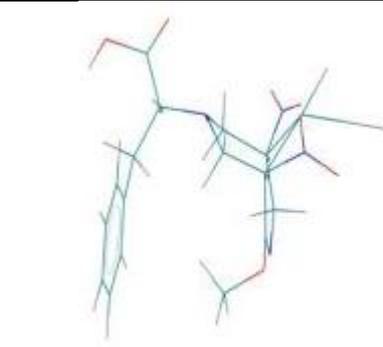
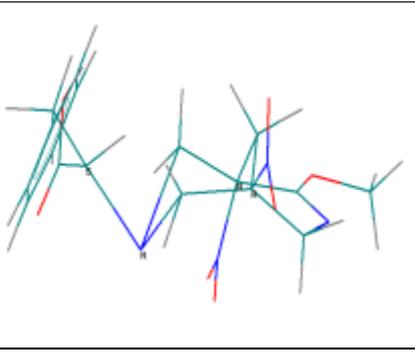
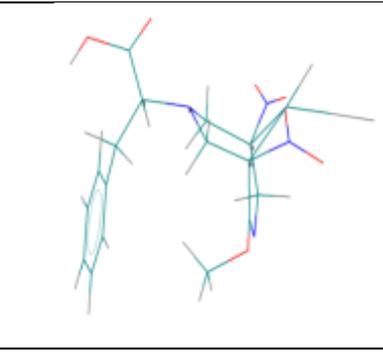
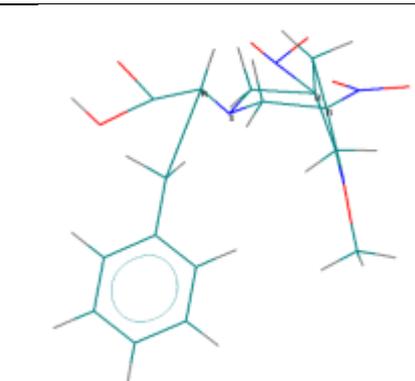
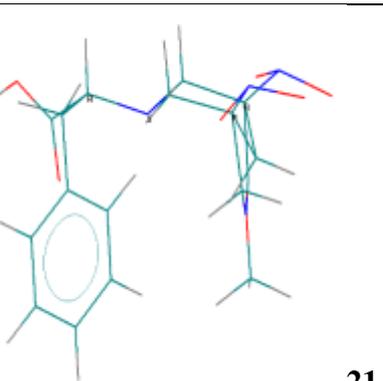
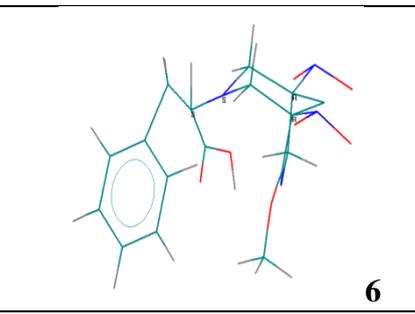
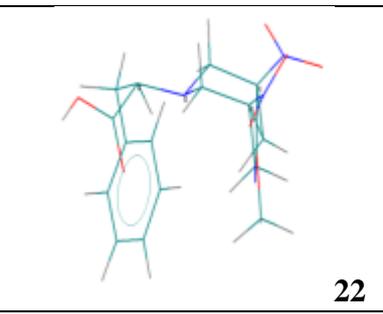
два конформера, включая парные энантиомеры, такие как **11** и **3**, исходя их четырех существующих хиральных центров: C¹, C⁵, N⁷ и C¹⁰ (табл. 21)

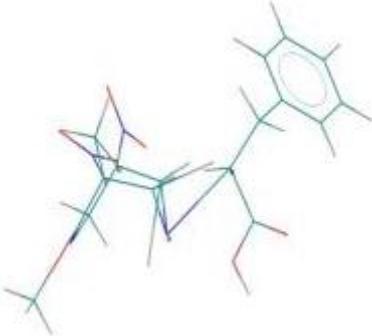
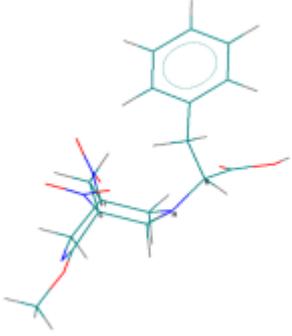
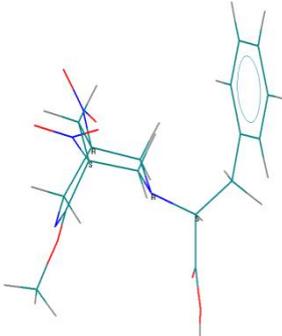
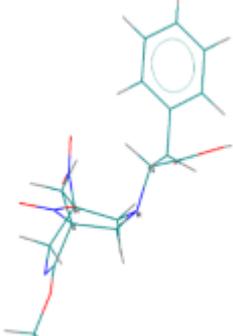
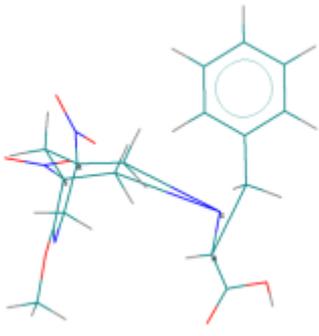
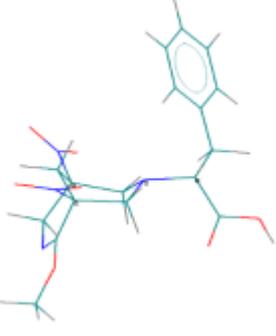
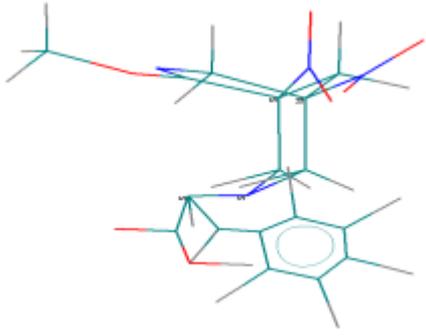
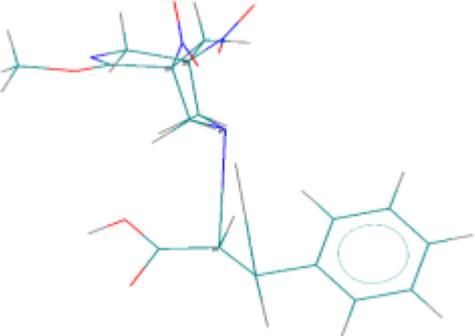
Анализ табличных данных свидетельствует о том, что соединение **15d** имеет две формы для гетерцикла C¹C⁹C⁵C⁶N⁷C⁸: искривленного *кресла* или *ванны* и конформацию *софы* для цикла, содержащего двойную связь. Устойчивее всех, исходя из представленных данных, креслообразная форма **8** с энтальпией образования $\Delta H_f = -400$ кДж/моль.

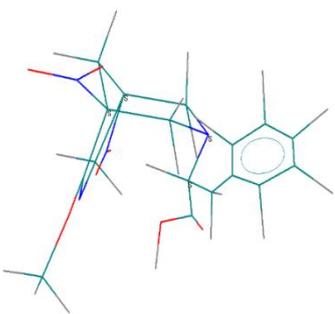
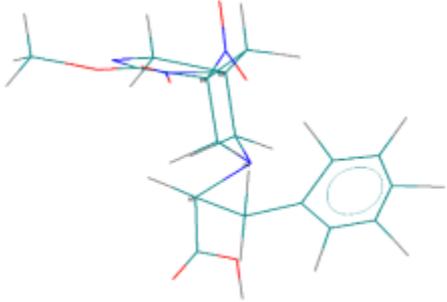
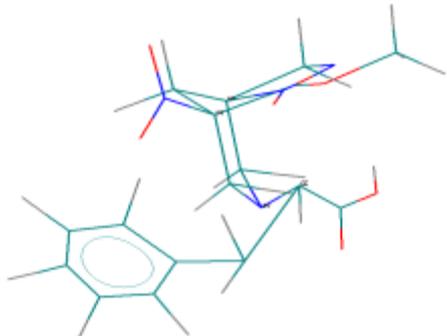
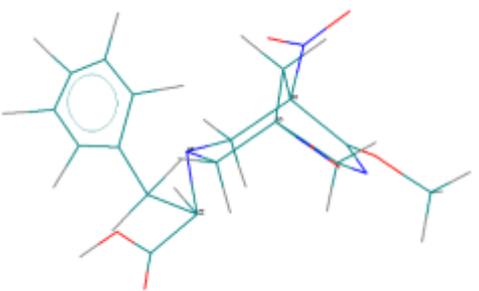
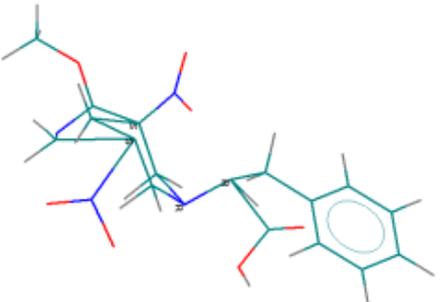
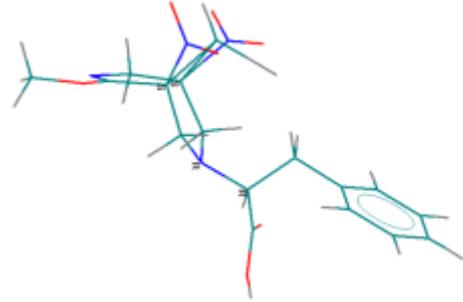
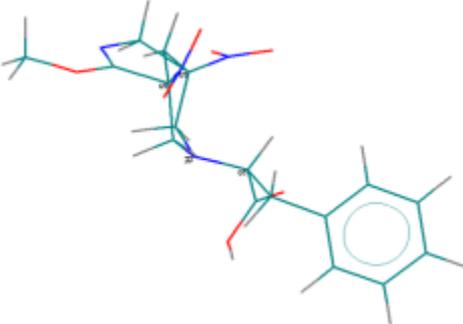
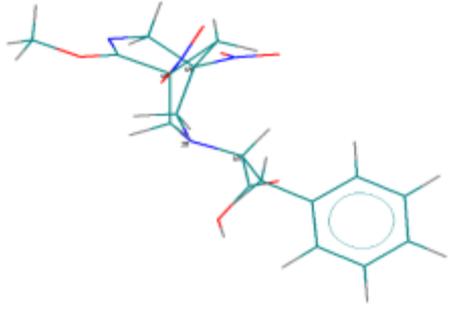
Таблица 21

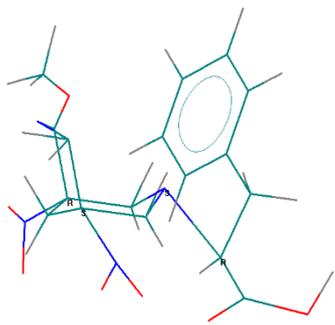
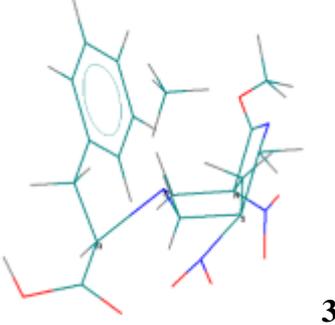
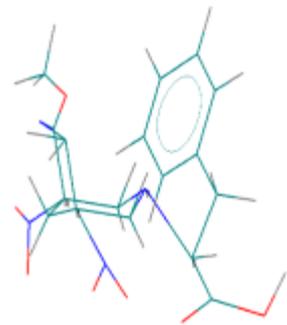
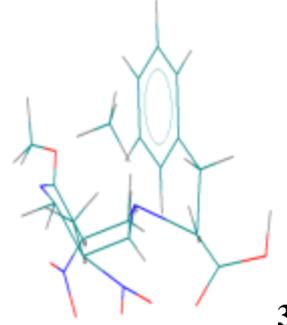
Моделирование квантовохимическим методом PM6 конформационных состояний соединения **15d**

Конфигураци и	H _f , кДж/моль	
	Конформации цикла C ¹ C ⁹ C ⁵ C ⁶ N ⁷ C ⁸	
	<i>Кресло-</i>	<i>Ванна-</i>
1R/5S/7R/ 10R	 <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">170</p>	 <p style="text-align: center;">17</p> <p style="text-align: center;">-247</p>
1R/5S/7R/ 10S	 <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">-375</p>	 <p style="text-align: center;">18</p> <p style="text-align: center;">-286</p>

1R/5R/7R/ 10R	 <p>3</p> <p>154</p>	 <p>19</p> <p>-252</p>
1R/5R/7R/ 10S	 <p>4</p> <p>-273</p>	 <p>20</p> <p>-216</p>
1R/5R/7S/ 10R	 <p>5</p> <p>-197</p>	 <p>21</p> <p>16</p>
1R/5R/7S/ 10S	 <p>6</p> <p>-305</p>	 <p>22</p> <p>21</p>

1S/5R/7R/ 10R	 7	 23
	-265	-359
1S/5R/7R/ 10S	 8	 24
	-400	-372
1S/5R/7S/ 10R	 9	 25
	-362	-397
1S/5R/7S/ 10S	 10	 26
	-275	-47

1S/5S/7S/ 10S	 <p style="text-align: right;">11</p>	 <p style="text-align: right;">27</p>
	190	161
1S/5S/7S/10 R	 <p style="text-align: right;">12</p>	 <p style="text-align: right;">28</p>
	-215	62
1S/5S/7R /10R	 <p style="text-align: right;">13</p>	 <p style="text-align: right;">29</p>
	-143	-270
1S/5S/7R /10S	 <p style="text-align: right;">14</p>	 <p style="text-align: right;">30</p>
	-306	523 кДж/моль

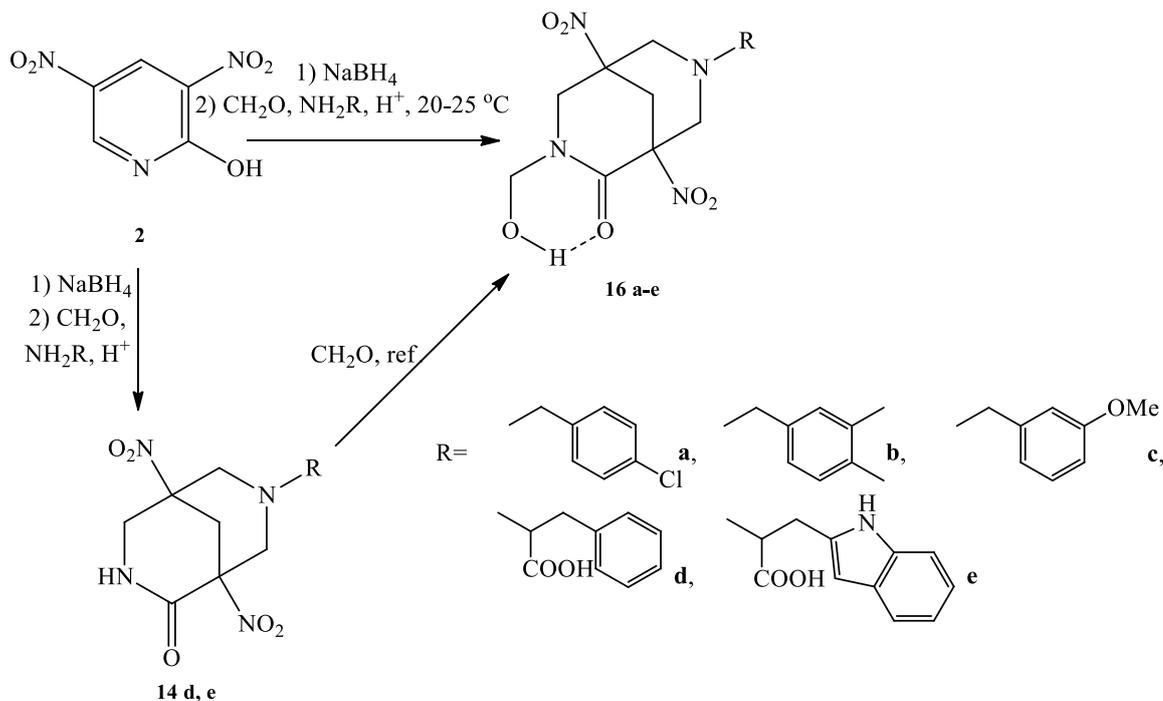
1R/5S/7S /10R	 <p style="text-align: right;">15</p> <p style="text-align: center;">-216</p>	 <p style="text-align: right;">31</p> <p style="text-align: center;">-136</p>
1R/5S /7S /10S	 <p style="text-align: right;">16</p> <p style="text-align: center;">-392</p>	 <p style="text-align: right;">32</p> <p style="text-align: center;">-351</p>

2.3.3. Новый подход к оксиметилированию производных биспидинового ряда

В работе [126] было предложено получать продукты N-оксиметилирования 1,5-динитро-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она путем повышения температуры до 20-25°C в конденсации Манниха. Однако не все производные 1,5-динитро-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она могут вступать в подобную реакцию, так, например, соединение **14e** образуется при более высокой температуре (~30°C). Поэтому было интересно изучить данную реакцию и определить, всегда ли повышение температуры на 10-15°C приводит к получению 3-гидроксиметил-7-N-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов. Проведенные нами исследования показали, что соединения **16a-c** с выходом 48-75% могут быть получены при 25-30°C с использованием в ходе конденсации Манниха первичных аминов (схема 18). Однако аминокислотные производные биспидина не удалось оксиметилировать подобным образом, возможно, это связано с разрушением при высокой температуре переходного гидридного аддукта. Для получения соединений **16d,e** был предложен способ,

закрывающийся в кипячении соответствующих 1,5-динитро-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она (**14d,e**) с формалином в течение 6 часов. Причем, данный метод, как показали наши исследования, подходит для любых производных 1,5-динитро-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов.

Схема 18



Строение продуктов **16a-e** подтверждено методами спектроскопии ИК и ЯМР. Так, в инфракрасном спектре присутствуют интенсивные сигналы в области $1645\text{-}1666\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ связи. Симметричные и асимметричные колебания NO_2 -групп проявляются в области $1349\text{-}1351$ и $1545\text{-}1559\text{ см}^{-1}$, соответственно. N-оксиметильный фрагмент, связанный внутримолекулярной водородной связью с кетогруппой пиперидинового кольца, дает характерные полосы при $3396\text{-}3425\text{ см}^{-1}$.

Пространственная структура синтезированных соединений была более точно установлена по данным двумерной гетероядерной корреляционной (*HMBC*, *HSQS*) спектроскопии ЯМР (табл. 22).

Характерные пики в спектрах HMBC, HSQC, COSY и NOESY соединения **16a**

Порядковый номер атома	HSQC	HMBC	δ_H , м.д.	δ_C , м.д.
1	-	$H_{a,e}^9/C^1$, H_a^8/C^1	-	86.52
2	-	H_a^9/C^2 , H_a^8/C^2 , $H_{a,e}^4/C^2$	-	163.96
4	$H_{a,e}^4/C^4$	H_a^9/C^4 , H_a^6/C^4	3.93 д (е) 3.57 д (а)	47.53
5	-	$H_{a,e}^9/C^5$, $H_{a,e}^4/C^5$	-	81.47
6	$H_{a,e}^6/C^6$	H^{10}/C^6 , H_a^9/C^6 , $H_{a,e}^8/C^6$, $H_{a,e}^4/C^6$	3.37 д (е) 2.68 д (а)	60.44
8	$H_{a,e}^8/C^8$	H^{10}/C^8 , $H_{e,a}^6/C^8$, \underline{CH}_2OH/C^8	3.42 д (е) 2.70 д (а)	54.33
9	$H_{a,e}^9/C^9$	$H_{a,e}^8/C^9$, H_e^6/C^9 , H_a^4/C^9	3.40 д (е) 2.92 д (а)	34.51
10	H^{10}/C^{10}	H_{Ph}/C^{10}	3.80-3.78 д 3.75-3.72 д	58.87
CH ₂ OH	\underline{CH}_2OH \ \underline{CH}_2OH	$H_{a,e}^4$ / \underline{CH}_2OH	5.04	69.41
Ph	H_{Ph}/C_{Ph}	H^{10}/C_{Ph}	7.41-7.29 м	135.68- 128.32

ЯМР 1H спектр (рис. 29) 3-гидроксиметил-7-(4-хлорбензил)-1,5-динитробиспидин-2-она (**16a**) практически аналогичен рассмотренным ранее в главе 4.1, однако, отличительной особенностью данного класса соединений стало наличие сигнала \underline{NCH}_2OH протонов при δ 5.04 м.д. и отсутствие в слабом поле сигналов NH-протона.

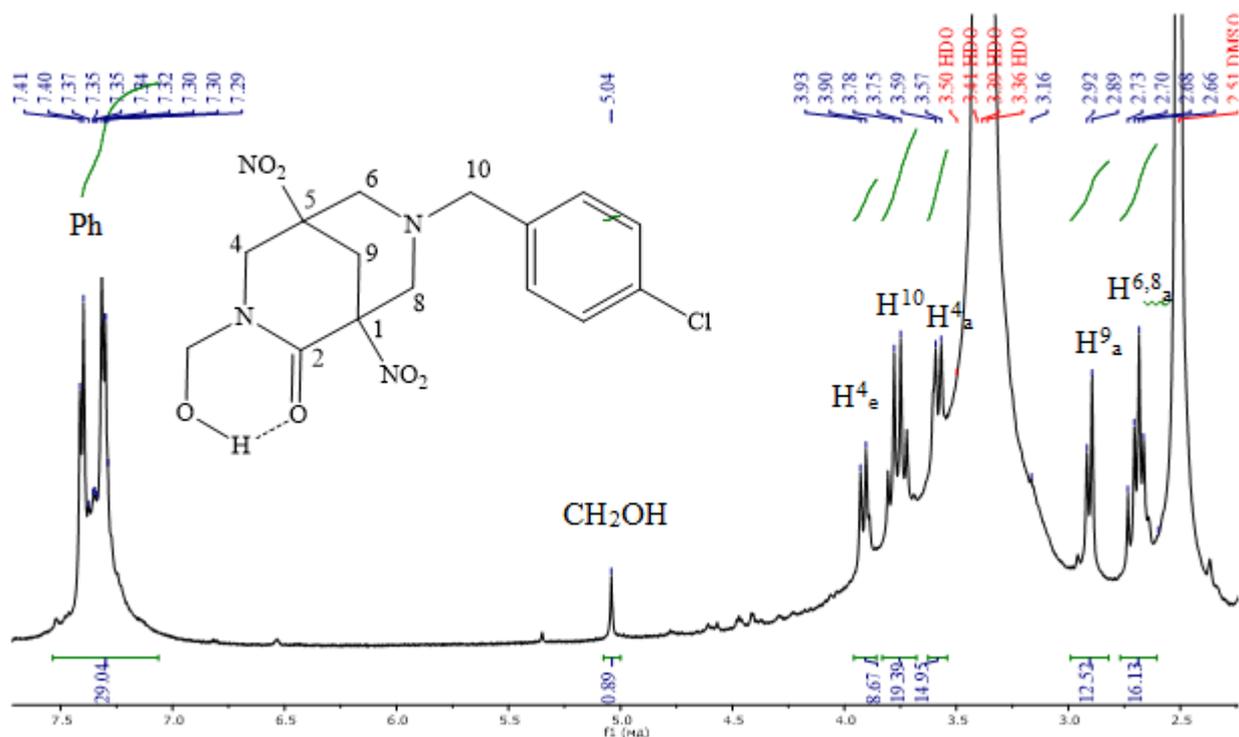


Рис. 29. $^1\text{H-NMR}$ спектр соединения **16a** при 400.13 МГц в DMSO-d_6 .

По прямым константам J_{CH} двумерного спектра HSQC (рис. 31) можно точно определить, что сигнал при δ_{C} 47.53 м.д. относится к атому углерода C^4 , при δ_{C} 60.44 м.д. - C^6 , сигнал при δ_{C} 54.33 м.д. соответствует C^8 и атом C^9 обнаруживается при δ_{C} 34.51 м.д., подобным образом устанавливаются и связанные с ними соответствующие протоны. Напротив, четвертичные углеродные атомы C^1 и C^5 (δ_{C} 86.52 и 81.47 м.д.) соотносены по отсутствию корреляционных пиков в спектре.

В спектре HMBC (рис.32) протоны H^4 , H^6 , H^8 и H^9 определены более достоверно исходя из сигналов соответствующих кросс-пиков с углеродными атомами C^1 , C^4 , C^5 и C^{10} .

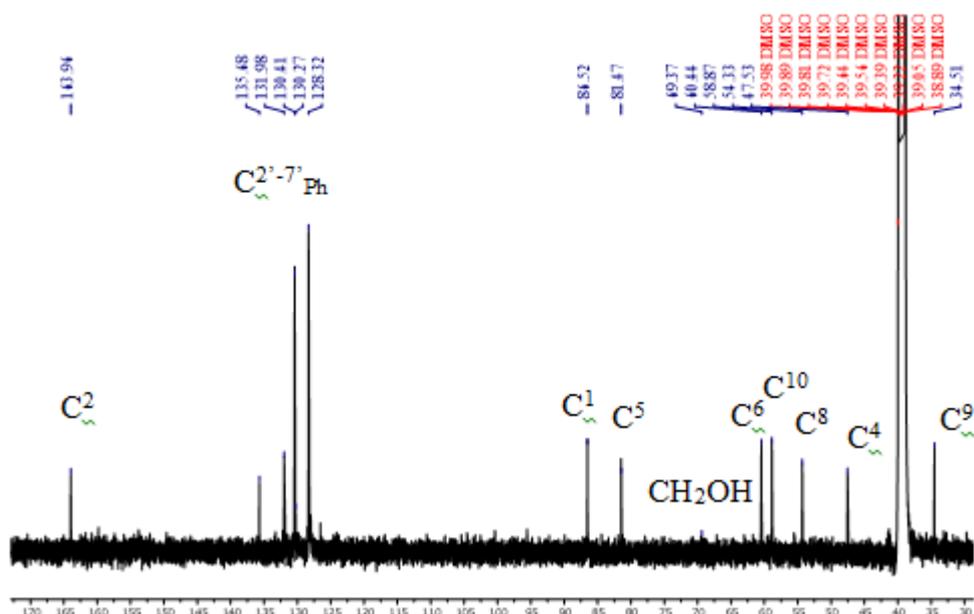


Рис. 30. ^{13}C -ЯМР спектр соединения **16a** при 75.13 МГц в ДМСО-*d*-6.

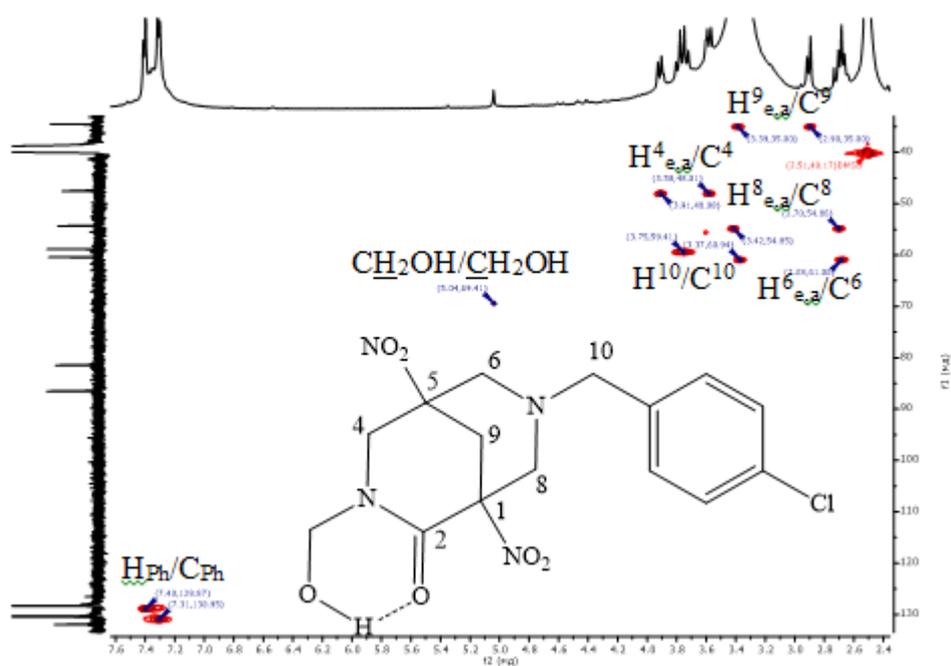


Рис. 31. ^1H - ^{13}C -ЯМР (HSQC) спектр соединения **16a** при 600.13 МГц в ДМСО-*d*-6.

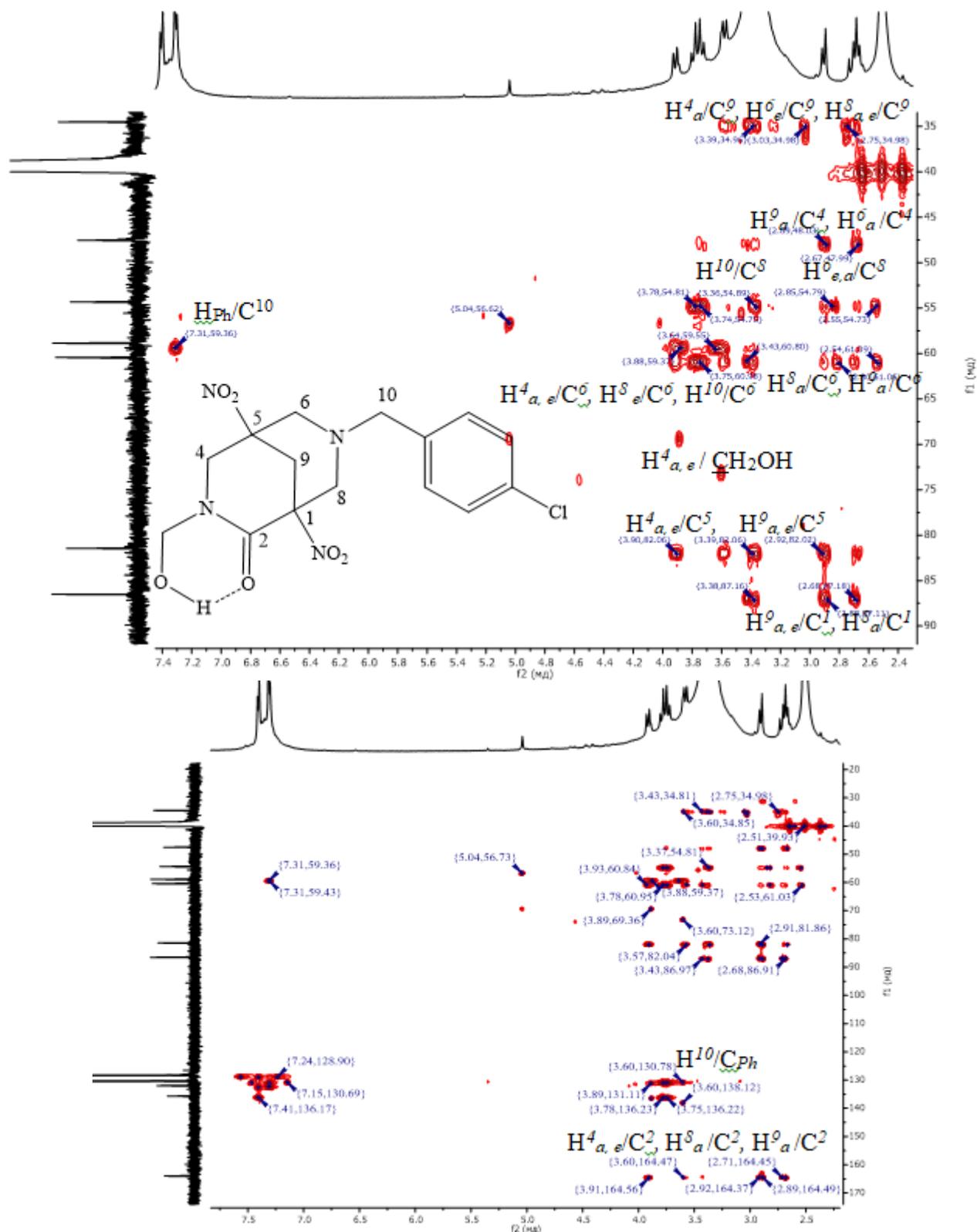


Рис. 32. ^1H - ^{13}C -ЯМР (HMBC) спектр соединения 16a, при 600.13 МГц в ДМСО- d_6 .

В данной главе были представлены исследования по изучению и оптимизации условий проведения конденсации Манниха с целью получения

новых аминокислотных производных 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов. Проведено дополнительное исследование квантово-химических особенностей протекания данной реакции методом РМ6. Изучен новый подход к получению оксиметилированных производных 3-гидроксиметил-7-N-R-3,7-диза-цикло[3.3.1]нонан-2-онов.

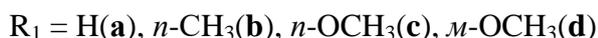
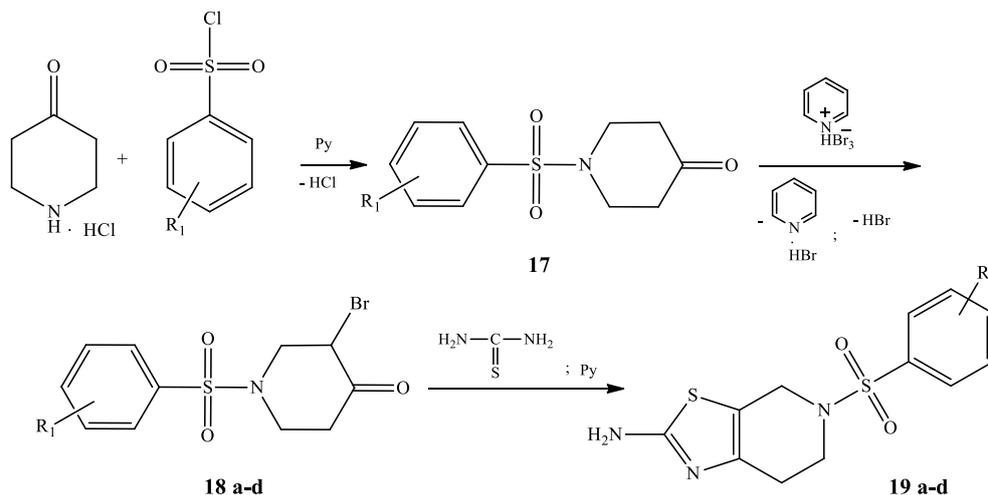
2.4. Синтез производных 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидропиридино[5,4-с]пиридин-2-аминов

Как уже было отмечено в литературном обзоре, производные пиридина являются эффективными фунгицидными и гербицидными препаратами, а также могут выступать в качестве ростостимуляторов полезных сельскохозяйственных растений.

В последнее время все чаще стали применяться и разрабатываться комплексные препараты разнопланового действия. Так, гербицидные препараты дают более хорошие результаты в комплексе с фунгицидными компонентами. [127], поэтому стало интересным изучить свойства соединений, содержащих несколько фрагментов, относящихся к препаратам с разным типом активностей.

Для синтеза целевых продуктов исходный пиперидин-4-он последовательно сульфамидировали и бромировали с получением 3-бром-1-[(R-фенил)сульфонил]пиперидин-4-онов (**18**), которые далее подвергали взаимодействию с тиомочевинной по Ганчу-Видману (схема 19).

Схема 19.



Обработку пиперидин-4-она сульфохлоридами проводили в пиридине в течение 60 мин. при кипении. Полноту протекания реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}=6:1$).

Сульфамиды **17a–d** выделяли добавлением к реакционной массе насыщенного раствора NaCl.

Успешное протекание реакции также подтверждается данными ЯМР ^1H спектроскопии. Протоны ароматической системы соединений **17** фиксируются в области слабого поля δ 7.60–7.80 м.д., а протоны пиперидинового фрагмента дают триpletные сильнополюсные сигналы при δ 3.30 и 2.40 м.д. (рис. 33, табл.23).

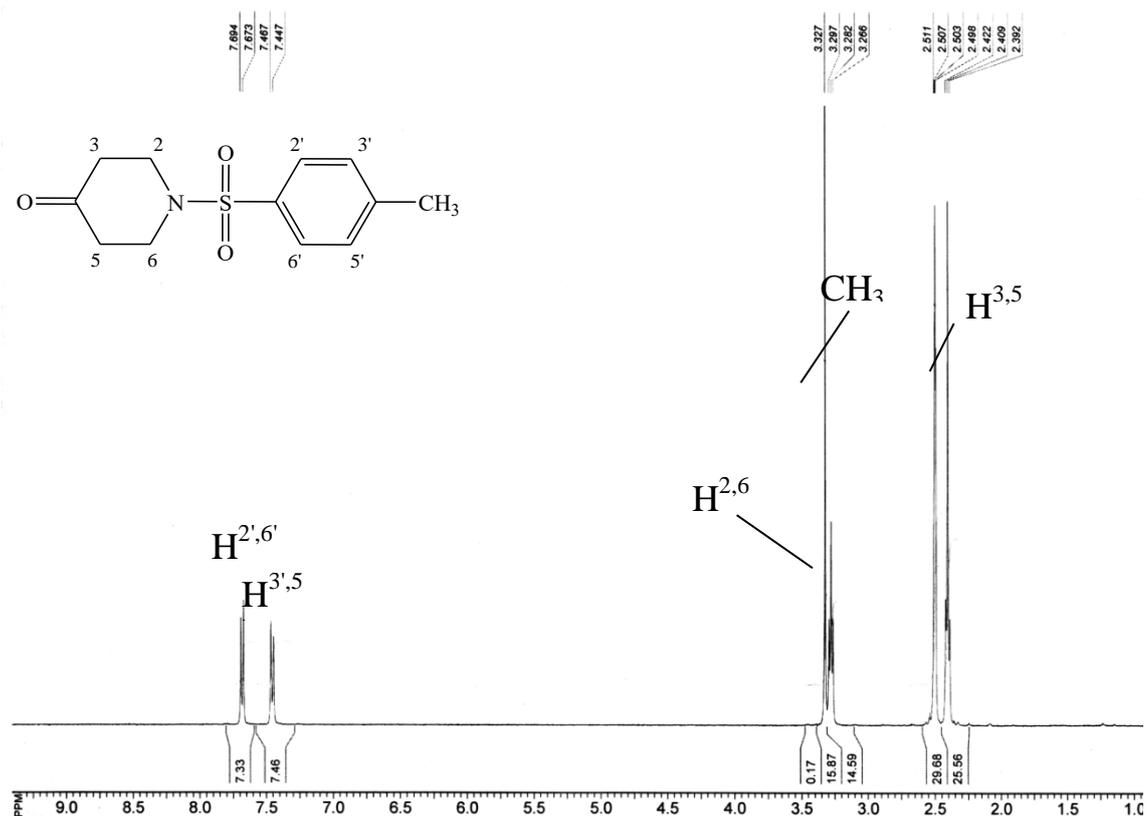
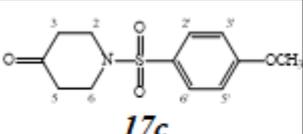
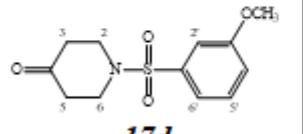


Рис. 33. ^1H -ЯМР спектр 1-[(4-метилфенил)сульфонил]пиперидин-4-он (**17b**) в ДМСО-*d*₆ при 400.13 МГц.

Таблица 23

Данные ^1H -ЯМР спектров соединений **17** в ДМСО-*d*₆ при 400.13 МГц.

	H ^{2',6'}	H ^{3',5'}	H ^{4'}	H ^{2,6}	H ^{3,5}	R
 17a	7.79 д, $^3J=7.3$ Гц	7.63 т, $^3J=7.45$ Гц	7.71 т, $^3J=7.3$ Гц	3.33 т, $^3J=6.2$ Гц	2.44 т, $^3J=6.2$ Гц	-
 17b	7.68 д, $^3J=8.2$ Гц	7.46 д, $^3J=8.2$ Гц	-	3.28 т, $^3J=6.1$ Гц	2.41 т, $^3J=6.1$ Гц	CH ₃ 2.39 с

 <p style="text-align: center;">17c</p>	7.71 д, $^3J=8.86$ Гц	7.52 д, $^3J=8.86$ Гц	-	3.32 т, $^3J=7.2$ Гц	2.48 т, $^3J=7.2$ Гц	OCH ₃ 3.86 с
 <p style="text-align: center;">17d</p>	H ^{6'} 7.40 дд $^3J=8.2, 1.0$ Гц H ^{2'} 7.27 дд $^3J=2.5, 1.0$ Гц	H ^{5'} 7.57 д $^3J=8.82$ Гц	7.22 ддд $^3J=8.2,$ 2.5, 1.0 Гц	3.34 т, $^3J=6.1$ Гц	2.50 т, $^3J=6.1$ Гц	OCH ₃ 3.87с

В литературе [128] довольно детально рассмотрено α -галогенирование кетонов, где в качестве галогенирующего агента выступает молекулярный бром в среде минеральных кислот или кислот Льюиса. Получение целевых продуктов монозамещения часто бывает осложнено образованием дибромпроизводных с большим выходом [129, 130].

Этого возможно избежать при использовании еще одного распространенного α -бромирующего агента - N-бромсукцинимид в среде кипящего CCl₄ и добавлении активаторов - азобисизобутиронитрила или бензоилпероксида [131-133]. Известны также случаи применения для этих целей мягких галогенирующих агентов, таких как пиридиний бромид-пербромид [134], который весьма прост в применении и дает высокие выходы. Нами был использован именно этот метод бромирования 1-(арилсульфонил)пиперидин-4-онов (**17a-d**), целевые продукты реакции **18a-d** были выделены с выходом 80-90%.

Методика синтеза представляла собой растворение при постоянном перемешивании и комнатной температуре соединений **17a-d** в ледяной уксусной кислоте с последующим охлаждением реакционного раствора до ~10°C и добавлением по каплям эквимольного количества пиридиний бромид-пербромид. Раствор перемешивали 30 минут, осадок отделяли фильтрованием на фильтре Шотта, промывали до нейтральной среды и высушивали.

Кроме того, было проведено исследование реакции бромирования в интервале температур 20-60°C. В ходе реакции при комнатной температуре была получена смесь с высоким содержанием дибромпроизводных, при

увеличении температуры до 60°C основным продуктом реакции стало тетрабромпроизводное. Данные ЯМР ^1H спектроскопии (рис. 34) показали, что синглет, проявляющийся в спектре при δ 4.28 м.д., соответствует сигналу четырех эквивалентных протонов метиленовых групп пиперидинового цикла.

Детальное описание структуры продукта монобромирования представлено на примере соединения **18a** (рис. 35). Так, в ^1H ЯМР спектре данного соединения наблюдается несколько сильнополюсных сигналов протонов пепиридинового кольца при δ 3.45, 3.36, 2.83, 2.60 м.д., представленные в виде малоразрешенных мультиплетов, и δ 3.82 м.д. дублета дублетов дублетов (КССВ 2J 13.3, 3J 4.7, 4J 1.5 Гц), смещенного в более слабое поле. Дублет дублетов в районе δ 4.81 м.д. ($^3J=7.3$, $^4J=4.7$ Гц) относится к сигналу протона H^3 , связанного с атомом брома. Сигналы ароматических протонов 3-бром-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-она находятся в виде дублета и двух триплетов ($^3J=7.03$ Гц) в области δ 7.80 м.д., 7.71 и 7.65 м.д. слабого поля.

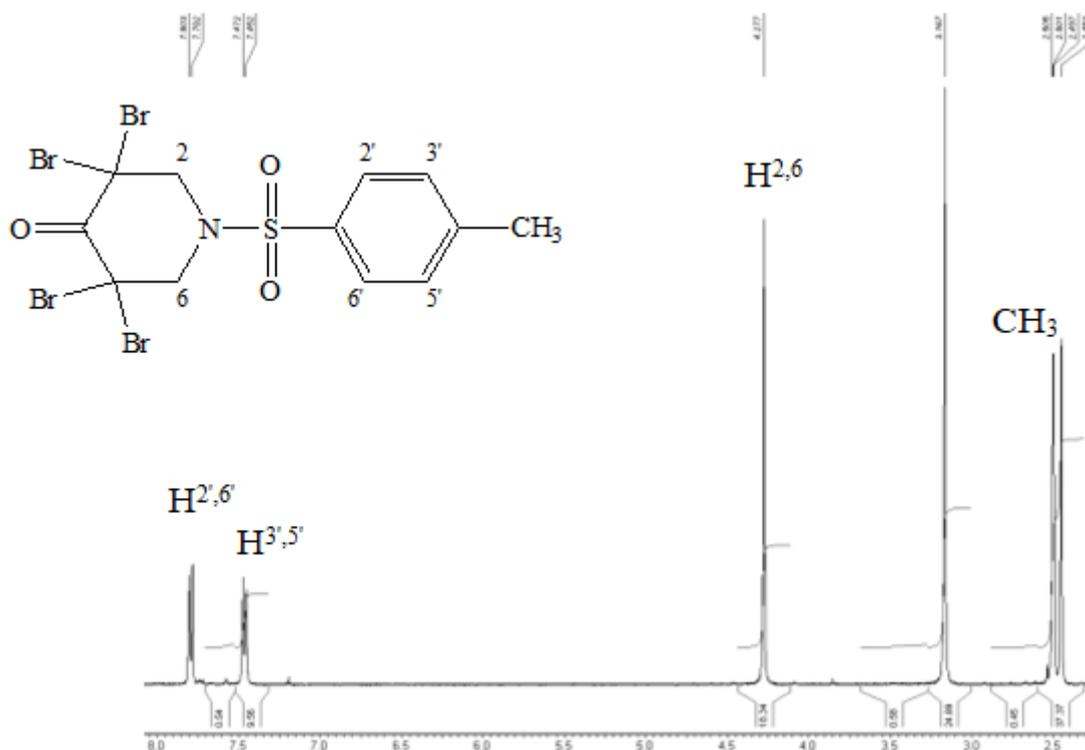


Рис. 34. ^1H -ЯМР спектр 3,3,5,5-тетрабром-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-пиперидин-4-она (**18b**) в ДМСО- d_6 при 400.13 МГц.

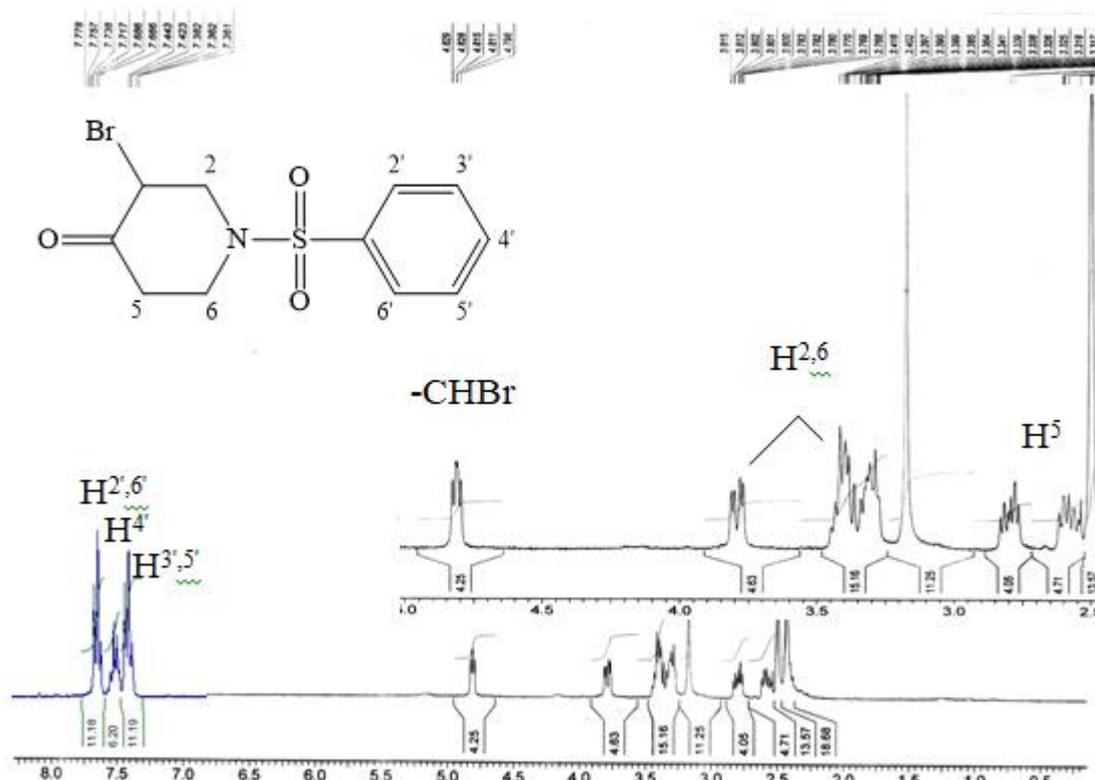


Рис. 35. ^1H -ЯМР спектр 3-бром-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-он (**18a**) в ДМСО- d_6 при 400.13 МГц.

Таблица 24

Данные ^1H -ЯМР спектров соединений **18** в ДМСО- d_6 при 400.13 МГц.

	$\text{H}^{2,6'}$	$\text{H}^{3',5'}$	$\text{H}^{4'}$	$\text{H}^{2a,e}$	H^3	$\text{H}^{5a,e,6a,e}$	R
<p>18a</p>	8.20 д, $^3J=7.3$ Гц	7.64 т, $^3J=7.1$ Гц	7.70 т, $^3J=7.1$ Гц	3.81 д.д.д., 3.45 д.д. $^2J=13.3$ Гц, $^3J=4.7$ Гц, $^4J=1.5$ Гц	4.81 т.д., $^3J=7.3$ Гц, $^4J=4.9$ Гц	3.35 м, 2.83 м, 2.61 м	-
<p>18b</p>	7.68 д, $^3J=8.2$ Гц	7.43 д, $^3J=8.4$ Гц	-	3.80 д.д.д., 3.40 м, $^2J=12.9$ Гц, $^3J=5.1$ Гц, $^4J=1.25$ Гц	4.82 т.д., $^3J=7.9$ Гц, $^4J=5.1$ Гц	3.33 м, 2.80 м, 2.60 м	CH_3 2.44 с
<p>18c</p>	7.72 д, $^3J=8.85$ Гц	7.15 д, $^3J=8.86$ Гц	-	3.79 д.д.д., 3.42 д.д. $^2J=13.0$ Гц, $^3J=4.6$ Гц, $^4J=1.45$ Гц	4.80 т.д., $^3J=7.6$ Гц, $^4J=5.0$ Гц	3.32 м, 2.81 м, 2.60 м	OCH_3 3.86 с
<p>18d</p>	$\text{H}^{6'}$ 7.38 д.д. $^3J=8.79$, 0.9 Гц $\text{H}^{2'}$ 7.25	$\text{H}^{5'}$ 7.51 д $^3J=8.79$ Гц	7.20 д.д.д. $^3J=8.5$, 2.4, 0.7 Гц	3.78 д.д.д., 3.42 д.д. $^2J=13.1$ Гц, $^3J=4.6$ Гц,	4.80 т.д., $^3J=7.7$ Гц, $^4J=5.1$ Гц	3.33 м, 2.82 м, 2.60 м	OCH_3 3.87с

	дд ${}^3J=2.4,$ 0.7 Гц			${}^4J=1.4$ Гц			
--	--------------------------------	--	--	----------------	--	--	--

Тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридины (**19a-d**) синтезировали методом Ганча из соединений **18a-d** (схема 19). Циклизация осуществлялась путем кипячения исходных соединений с пятикратным избытком тиомочевины в течение 3 часов. Реакционную массу затем обрабатывали концентрированным раствором хлорида натрия, осадки отфильтровывали, перекристаллизовывали из пропанола-2. Наличие в ЯМР ${}^1\text{H}$ спектре соединения **19b** (рис. 36) уширенного синглета при δ 4.01 м.д. и двух триплетов при δ 3.29 и 2.52 м.д. соответствующих сигналам протонов H^4 и $\text{H}^{6,7}$ (${}^3J=5.4$ Гц), соответственно, служит доказательством образования тиазольного цикла. При δ 6.73 м.д. в области слабого поля наблюдается широкий синглет протонов NH_2 -группы, а в области δ 7.65 и δ 7.40 м.д. присутствуют дублетные сигналы протонов ароматической системы $\text{H}^{2',6'}$ и $\text{H}^{3',5'}$ (${}^3J=8.2$ Гц), соответственно.

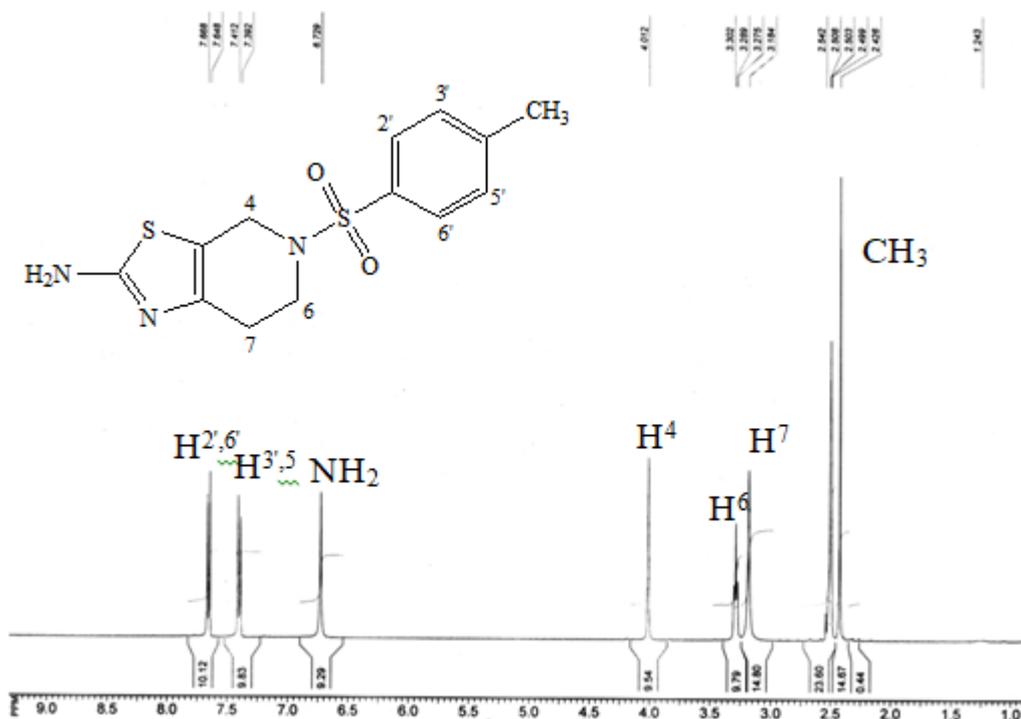
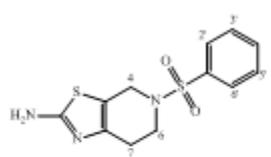
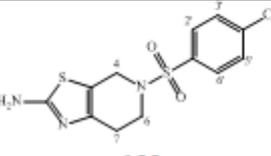
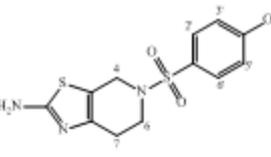
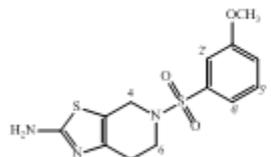


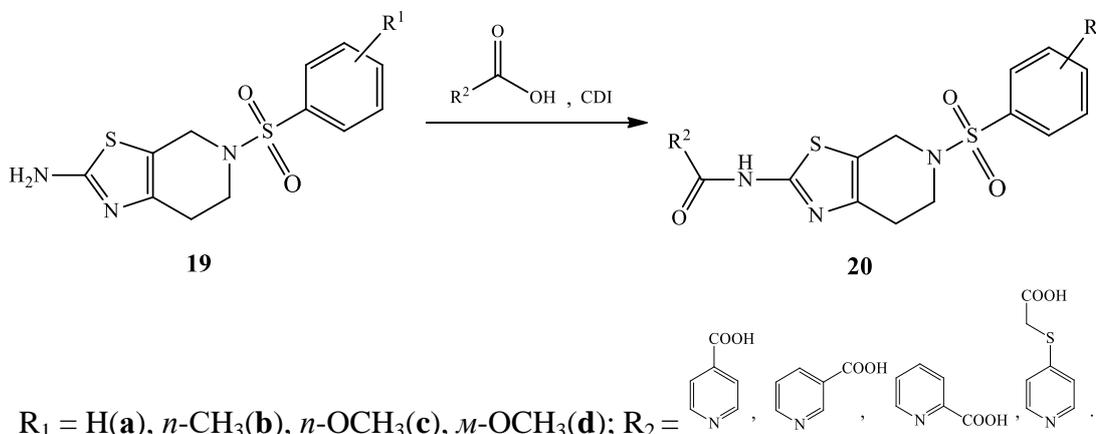
Рис. 36. ${}^1\text{H}$ -ЯМР спектр 5-[(4-метилфенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амина (**19b**) в ДМСО- d_6 при 400.13 МГц.

Данные ^1H -ЯМР спектров соединений **19** в ДМСО-*d*₆ при 400.13 МГц.

	H ^{2',6'}	H ^{3',5'}	H ^{4'}	H ⁴	H ⁶	H ⁷	R
 19a	7.78 д, $^3J=7.3$ Гц	7.60 т, $^3J=7.15$ Гц	7.67 т, $^3J=7.3$ Гц	4.06 с	3.33 т, $^3J=5.2$ Гц	2.47 т, $^3J=5.2$ Гц	NH ₂ 6.68 с
 19b	7.66 д, $^3J=8.2$ Гц	7.40 д $^3J=8.4$ Гц	-	4.01 с	3.29 т, $^3J=5.4$ Гц	2.52 т, $^3J=5.4$ Гц	NH ₂ 6.73 с CH ₃ 2.43 с
 19c	7.73 д, $^3J=8.86$ Гц	7.10 д $^3J=8.86$ Гц	-	4.04 с	3.31 т, $^3J=5.2$ Гц	2.49 т, $^3J=5.5$ Гц	NH ₂ 6.70 с OCH ₃ 3.86 с
 19d	H ^{6'} 7.35 дт $^3J=8.3$, 0.8 Гц H ^{2'} 7.25 дд $^3J=2.4$, 0.8 Гц	H ^{5'} 7.50 д $^3J=8.3$ Гц	7.19 ддд $^3J=8.3$, 2.4, 0.8 Гц	4.02 с	3.30 т, $^3J=5.2$ Гц	2.5 т, $^3J=5.5$ Гц	NH ₂ 6.71 с OCH ₃ 3.87с

Небольшая комбинаторная библиотека амидов на основе соединений **19** и различных пиридинкарбоновых кислот (никотиновой, изоникотиновой, пиколиновой и 2-(пиридин-4-илтио)уксусной) была создана в 2 стадии (схема 20).

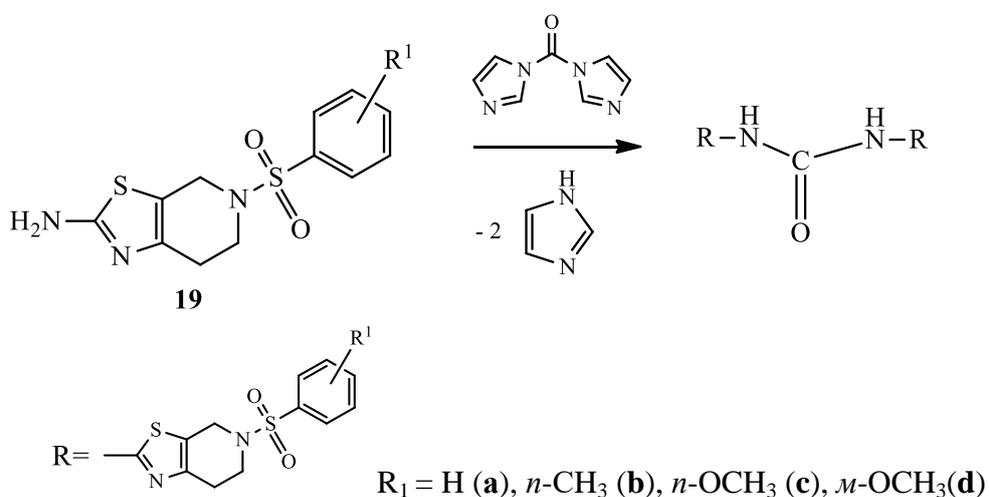
Схема 20.



Взаимодействие на первой стадии соответствующей пиридинкарбоновой кислоты с 1,1'-*N,N'*-карбонилдиимидазолом (КДИ) приводило к активированию карбоксильной группы и образованию имидазолида. Переамидирование интермедиата, образовавшегося на первой стадии, осуществляли через прибавление к реакционной массе раствора амина (**19a-d**) в ДМСО/ДМФА в течение 6–8 часов при 60–70°C и перемешивании.

Следует отметить, что при использовании избытка аминоконпоненты протекает побочная реакция с образованием карбдиамида (схема 21).

Схема 21.



Поэтому следует считать оптимальным соотношение $n(\text{кислоты}):n(\text{КДИ}):n(\text{амин}) = 0,7 : 0,7 : 0,5$ моль.

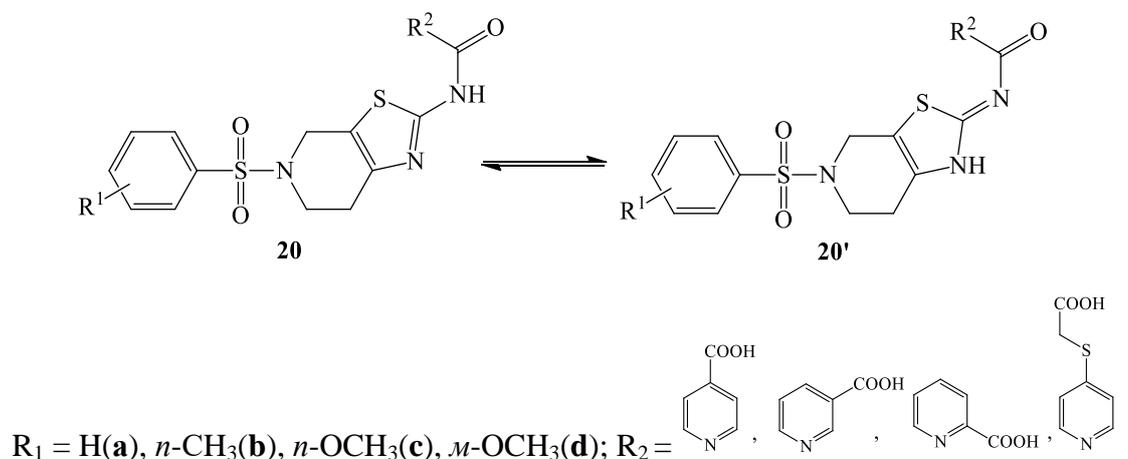
Конечный маточный раствор обрабатывали слабым раствором раствором аммиака до выпадения осадков, которые отделяли, промывали и перекристаллизовывали из смеси пропанола-2 с небольшим количеством ДМФА. Выход конечных амидов **20** составлял 40–75%.

В спектре ЯМР ^1H N-(5-[(4-метилфенил)сульфонил]-)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-илтио)ацетамида (**19b**) амидные протоны NH дают синглетные сигналы в области наиболее слабого поля при δ 12.70 м.д. Ароматические протоны темплейтного фрагмента и варьируемой компоненты фиксируются черырьмя сигналами в виде двух пар дублетов при δ 7.71 ($2\text{H}^{2''}, 6''$), 7.41 ($2\text{H}^{3''}, 5''$) м.д. с $^3J=8.40$ Гц и δ 9.18 д ($^3J=1.77$

Гц, $1H^{2'}$), 8.74 д ($^3J=1.77$ и 4.86 Гц, $1H^{6'}$), 8.40 т ($^3J=2.21$ и 7.96 Гц, $2H^{4'}$), 7.53 дд ($^3J=4.87$ и 7.96 Гц, $2H^{5'}$) м.д. О наличии пиперидинового цикла в структуре соединения можно судить по характеристическим сигналам: 4.29 с ($2H^{4'}$), 3.42 т ($^3J=5.75$ Гц, $2H^{6'}$), 2.74 т ($^3J=5.75$ Гц, $2H^{7'}$). Сильнопольный синглетный сигнал при δ 2.42 м.д соответствует протонам метильной группы.

Кроме того, на основе сравнительного анализа ЯМР 1H спектров всех полученных амидов было установлено, что отличительными особенностями для данного класса соединений служат: наличие уширенного триплетного сигнала протонов $H^{7'}$, что может быть объяснено существованием таутомерных форм **20** и **20'** (схема 22), проявление характеристических сигналов протонов темплейтного каркаса при δ 4.21–4.34 уш. с ($H^{4'}$) м.д., δ 3.38–3.50 и 2.68–2.74 т ($H^{6'}$ и $H^{7'}$) м.д. и сигналы NH-протонов в виде синглетов с частотным диапазоном δ 11.0–13.0 м.д.

Схема 22.



Таким образом, предложена четырехстадийная схема синтеза новых N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов, содержащих перспективные с точки зрения изучения биологической активности остатки пиридинкарбоновых кислот и тетрагидротиазолопиридиновый фрагмент.

2.5. Прогнозирование биологической активности полученных соединений

В обзоре литературы упоминалось, что некоторые структурные аналоги тетрагидропиридина обладают широким спектром биологической активности. В связи с этим, интересно было изучить биологические свойства синтезированных нами соединений. Первоначально нами использовался компьютерный скрининг вероятной биоактивности соединений в онлайн-сервисах PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и Qusar. Кроме этого, проведен расчет фармакокинетических дескрипторов или, так называемых, параметров Липински, изучено влияние полученных веществ на рост корневых побегов двудольных и однодольных растений, а так же проведено испытание *in vitro* на фунгистатичность.

2.5.1. Фармакокинетическая оценка полученных соединений

Современные компьютерные системы позволяют с большой долей вероятности предсказывать ряд биологических свойств по заданной структуре соединения. Кроме того, данные исследования помогают выявить соединения-лидеры из обширной выборки.

Биологически активное вещество в организме человека активно начинает вступать в такие процессы, как растворение, сорбцию, распределение, химические реакции, связывание, выведение и т.д. Эти же процессы и определяют фармакологическое действие препарата.

Для выявления подобных соединений-лидеров существуют разные подходы, один из которых - анализ представленных соединений по «правилу пяти» Липински [135]. Эти правила опираются на следующие параметры: молекулярная масса соединения не должна превышать значение 500, липофильность $\log P < 5$, количество доноров водородной связи в молекуле не больше пяти и не более 10 акцепторов водородной связи, число нетерминальных вращающихся связей (RotB) < 10. Если соединение подходит под эти параметры, то оно должно обладать хорошей биодоступностью и проявлять ряд фармакокинетических свойств.

Есть и более жесткий подход [136], по которому молекулярная масса не должна превышать 350, а липофильность ($\log P$), под которой подразумевается значение распределения в системе *n*-октанол/вода, не больше 3.

Для вычисления параметров был избран онлайн сервис Molinspiration Chem in formatics 2015, отвечающий требованиям фармхимии и имеющий полный комплект необходимых функций [137].

Нами были проанализированы все синтезированные нами соединения и разбиты на группы в зависимости от их свойств (табл. 1, прил. 1).

Анализируя полученные результаты, хотелось бы отметить, что почти все вещества полностью отвечают параметрам Липински. Диапазон колебаний значений молекулярной массы лежит от 199 до 447, сумма доноров и акцепторов водородной связи также в большинстве своем удовлетворяет заложенным требованиям. В тех же соединениях, чей показатель H_a незначительно превышает рекомендуемое в литературе значение, следует учитывать, что в молекуле бициклононана один атом азота полностью замещен, присоединение к нему водорода затруднено и ведет к разрушению крайне устойчивой структуры, что вряд ли будет протекать в живых организмах при обычных условиях.

Анализируемые соединения удовлетворяют условиям концепции *lead-like* по количеству нетерминальных вращающихся связей.

2.5.2. Компьютерный скрининг биоактивности 2-R-3,5-динитропиридинов и 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

При помощи интернет-сервиса PASS, начавшего свою работу с 1998 года [138], и осуществляющего анализ с использованием баз содержащих порядка двухсотпятидесяти тысяч биологически активных веществ и проводящего оценку по 4265 видам биологической активности, в том числе по механизмам действия, фармакологическим и токсическим эффектам, был проанализирован весь массив данных и выбраны только те значения, показатель активности которых (P_a) был равен или превышал 50%.

Полученные результаты представлены в таблицах 2, 3 (приложение II), из которых видно, что многие полученные нами соединения обладают широким спектром различных видов биологической активности. Так, производные 2-R-3,5-динитропиридина и 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина способны ингибировать деятельность энзимов пептидазных групп (Bothrolysin inhibitor, Chymosin inhibitor, Acrocylindropepsin inhibitor, Polyporopepsin inhibitor, Saccharopepsin inhibitor). Данное свойство крайне важно для лечебной химии, так как избыток пептидаз провоцирует возникновение таких заболеваний, как эпилепсия, повышение кислотности желудочного сока и др. [139-142]. Одним из подходов лечения данных заболеваний служит введение в организм больного природных или синтетическиполученных ингибиторов пептидазных ферментов.

Генная инженерия не стоит на месте и довольно часто использует модификации растений, способных самостоятельно вырабатывать большое количество веществ ингибирующих гидролитические энзимы и бета-глюкозидазы (Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor), содержащиеся в клетках фитофагов [143-145]. Как только насекомое-вредитель принимается поедать подобное растение, в его клетках резко повышается содержание ингибиторов ферментов и нарушают пищеварение вредителя [146, 147].

Организм человека постоянно подвержен воздействию многих болезнетворных бактерий и «первый удар» неизменно совершается по слизистым оболочкам, представляющих собой своеобразный барьер, потому так важно их укрепление и повышение сопротивляемости [148]. Рассматриваемые нами соединения **4-13** могут быть использованы и в качестве средств, повышающих протекторные свойства (Mucosmembranous protector), подавляющих проницаемость различных мембран (Membrane permeability inhibitor), а вещества **11-13** дополнительно могут служить хорошим антивирусным средством (Antiviral (Picornavirus)).

Одним из опаснейших заболеваний по праву считается аутоиммунное нарушение систем организма. Эта болезнь страшна тем, что собственные белые

кровенные тельца организма начинают атаковать органы и ткани, принимая их за чужеродный объект [149]. Соединения **4-13** возможно могут стать действенными препаратами в комплексной терапии подобных заболеваний (Autoimmune disorders treatment). Кроме того способность ингибирования НАДФН-оксидаз ((R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor) служит основой эффективных средств защиты от фагоцитных клеток и данные свойства соединений могут способствовать разработке новых препаратов.

Фосфолипидный перенос АТФазы в клетке может провоцировать накопление фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, на внешней поверхности клеточных мембран и стимулировать процесс фагоцитоза. Поэтому ингибирующее свойство (Phospholipid-translocating ATPase inhibitor) рассматриваемых нами соединений способно бороться с первопричиной упомянутых ранее аутоиммунных заболеваний и повышать защитные свойства мембран.

Лечение раковых и предраковых заболеваний – серьезная задача современной медицины, поэтому очень важным может быть наличие вероятностной активности Preneoplastic conditions treatment.

Кроме того исследуемые вещества могут стать полезными при лечении острых неврологических и фобических (Acute neurologic disorders treatment, Phobic disorders treatment) состояний, вызванных поражением отделов мозга, нарушением гомеостаза нервной системы, а также повышенной стимуляцией бета-адренергических и никотиновых рецепторов, увеличением катехоламинов и блокировкой рецепторов, регулирующих метаболизм ГАМК и т.д. [150]. Поэтому свойство соединений **11-13** подавлять деятельность никотиновых рецепторов (Nicotinic alpha₃beta₄alpha₅ receptor antagonist) может быть использовано в лечебной терапии данных заболеваний. Известны случаи успешного лечения никотиновой зависимости препаратами-антагонистами никотиновых рецепторов [151].

И последним свойством, на которое хотелось бы обратить внимание, стала возможность 2-замещенных-3,5-динитропиридинов выступить в качестве

субстратов для изоформ ферментов глутатион-S-трансфераза - GST A substrate, GST P substrate, группы ферментов, катализирующих конъюгацию ксенобиотиков [152].

Одним словом, полученные нами соединения могут стать незаменимыми препаратами клинической фармакологии.

Из таблиц 2 и 3 (приложение II), видно, что объемные заместители снижают вероятность проявления биоактивности, а наличие в структуре веществ алкоксильных, гидразиновых и аминокислотных фрагментов, наоборот, повышает, причем она является выше, чем у первичных аминов. Наиболее активный из них N-фенил-3,5-динитропиридин-2-амин (**4f**), имеет в структуре анилиновый фрагмент, а менее активными стали **4h-k**. Наличие электрондонорного заместителя в бензильном кольце радикала существенно снижает выраженности проявления активностей, исключением стало соединение **4i** проявляющее такое же значение лечения предраковых состояний по сравнению с незамещенным **4g**. Аминопиколиновые заместители также способствуют снижению биоэффективности.

Тетрагидропиридины **11-13** проявляют аналогичные зависимости. Из чего можно сделать вывод, что все **4-13** обладают полезными эффектами, направленными на регуляцию деятельности систем ЖКТ, нервной системы, обмена веществ и защитных процессов организма, кроме того, могут использоваться для защиты сельскохозяйственных культур.

2.5.3. Компьютерный мониторинг биоактивности биспидинов

В литературном обзоре уже отмечалось, что производные биспидинов обладают различными биоактивностями. Есть даже данные, что бициклононаны по силе воздействия значительно превосходят похожий препарат – этакридиналактат, нашедший применение в качестве наружного антисептического средства в хирургии, урологии, гинекологии, дерматологии, офтальмологии, отоларингологии [153, 154].

3,7-Диазабициклононан является фрагментом многих природных алкалоидов, например, анагирина, лупанина, спартеина, проявляющих широкий

спектр физиологических воздействий на организм человека (антиаритмическое, анальгезирующее, спазмолитическое, психотропное, курареподобное и др.) [155] и используются в качестве основного вещества в разнообразных препаратах, например, при тахикардии в антиаритмических препаратах [156].

Водные растворы 3-азабицикло[3.3.1]нонанов в малых концентрациях стимулируют рост микроорганизмов *E.coli*, *S.aureus*, *C.diphtheria*, а при высоких концентрациях обладают ингибирующим действием. Угнетение роста микроорганизмов весьма важное свойство, так как многие микроорганизмы стойки к действию стандартных бактерицидных препаратов для этих целей [157].

В таблице 4 (приложение II) представлены наиболее вероятные и часто встречающиеся биологические активности всех полученных производных 3-азабициклононанов **14-16**.

Проанализированные нами соединения способны проявлять активность, направленную на лечение таких заболеваний как диабет (Antidiabetic), фобические расстройства (Phobic disorders treatment), экземы (Antieczematic) и тромбоз (Fibrinolytic), ожирение (Antiobesity). С последним так же связана способность ингибировать химозин (Chymosin inhibitor). В литературе есть данные успешного применения ингибитора ренина при лечении больных ожирением и артериальной гипертензией [158]. Ренин выступает катализатором в реакции превращения ангиотензиногена в ангиотензин I, который в присутствии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II, который усиливает сократимость миокарда, стимулирует выработку веществ угнетающих сердечно-сосудистую систему, усиливает жажду и желание употреблять соленую пищу [159].

Кроме того, ингибирование действия пептидаз (Acrocylindropepsininhibitor, Chymosin inhibitor, Polyporopepsin inhibitor, Saccharopepsininhibitor), как уже было описано в предыдущем пункте, используется при лечении группы заболеваний ЖКТ и др.

Ингибиторы сахаропепсина входят в состав геномов грибов аскомицетов и направлены на регуляцию собственной ферментативной активности и защиту от атаки пептидаз чужеродных микроорганизмов [160, 161]. Кроме того, существует ряд исследований посвященных использованию ингибиторов пептидаз в защите растений от вредителей [143, 144, 162].

Способность к ингибированию энзима фузарина (Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor) и белкового обмена (Proteasome ATPase inhibitor) может быть использовано в защите растений. Ингибиторы протеасом так же являются лекарственными средствами-блокаторами работы протеасом - разрушителей белков и могут быть использованы при лечении рака. Уже известны такие ингибиторы как лактацистин [163], дисульфирам [164-166], эпигаллокатехин-3-галлат [167], эпоксомидин [168], начаты клинические исследования некоторых новых синтетических препаратов [169] в этой области.

Важна и способность ингибировать процесс гидролиза полисахарида 1,3-бета-D-глюкана (Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor), являющегося кроме уже вышеописанного в предыдущем пункте, иммуностимулятором [170, 171], радиопротектором, чье действие обусловлено связыванием свободных радикалов [172], противоопухолевым действием – появлением регрессирующего опухоли фактора в ответ на введение глюкана [173], противовоспалительным – появлением в сыворотке крови фактора, стимулирующего продукцию транспортных белков острой фазы [174].

Высокую вероятность ингибирования проницаемости мембраны (Membrane permeability inhibitor) проявляют 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ены, что так же может быть перспективно с точки зрения создания препаратов, повышающих защиту организма.

Кроме того синтезированные нами производные можно использовать в качестве ацетилхолиноблокирующего средства (Acetylcholine neuromuscular blocking agent). Холинолитики - лекарственные средства, устраняющие эффекты ацетилхолина и веществ с холиномиметическим действием вследствие блокады холинорецепторов [175]. Их действие основано на блокировании

рецепторов парасимпатической нервной системы и ЦНС. Препараты Nm-холинолитики применяют, главным образом, в анестезиологии в качестве миорелаксанта, вызывающего длительное расслабление мускулатуры. Причем, M-холинолитики снимают спазмы гладкой мускулатуры, а Nm-холинолитики расслабляют скелетную.

Интересным является и тот факт, что, не смотря на ожидаемые высокие противовирусные показатели, описанные в литературе для аналогичных соединений [176], нам не удалось получить предсказание данной активности.

Анализируя полученные данные, удалось выявить ряд закономерностей. Так, на величину активности влияет природа заместителя в положении 7. Чем объемнее заместитель, тем ниже активность. Аминокислотные фрагменты более результативны, чем соединения с бензильными заместителями. Исключением является ацетилхолиноблокирующее свойство (Acetylcholine neuromuscular blocking agent), которое выше у бензильных производных. Введение в структуру радикала метильных групп (соединения **14f-h**) существенно снижает показатели вероятностей. Введение в бензильное кольцо галогенов способствует росту борьбы с ожирением (Antiobesity), ацетилхолин блокады (Acetylcholine neuromuscular blocking agent) и падению эффектов, направленных на нормализацию работы ЖКТ (Acrocylindropepsininhibitor, Chymosin inhibitor, Polyporopepsin inhibitor, Saccharopepsininhibitor).

При защите карбоксильной группы большинство показателей также снизились. Исключением стали Acetylcholine neuromuscular blocking agent, Antieczematic, Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor. Это может быть объяснено тем, что защищенная карбоксильная группа уже не является сильным электронакцептором, поэтому лучше проводит свободные электроны в системе.

Также снижает возможность проявления активностей и оксиметилирование. Из данных таблицы 29 следует, что 3-гидроксиметил-7-R-1,5-динитробиспидин-2-оны (**16a-e**) почти не превышают порога 40% для показателя P_a .

Своеобразной защитой является и введение метоксильной группы в каркас бициклононанных производных (соединения **15a-e**), что проявляется, например, в существенном падении у 2-метокси-7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов антидиабетических свойств (Antidiabetic), снижении эффективности лечения ожирения (Antiobesity). Зато существенно возрастает вероятность лечения фобических расстройств (Phobic disorders treatment), ингибирование никотиновых рецепторов (Nicotinic alpha4beta4 receptor antagonist), процесса гидролиза 1,3-бета-D-глюкана (Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor) и мембранопротекторные (Membrane permeability inhibitor) свойства.

Суммируя все выше сказанное, можно сделать вывод о большей направленности действия синтезированных нами соединений на регуляцию обменных процессов в организме (функционирование ЖКТ, обмена веществ, кровообращения), лечение нервных расстройств.

2.5.4. Оценка токсичности и экологической безопасности синтезированных соединений

Оценка токсичности – еще один этап доклинических испытаний, на котором оценивается негативное влияние на организм изучаемых соединений и определяются возможные органы-мишени для поражения.

Токсический эффект оценивается в токсических дозах и количественно выражает степень серьезности отравления организма при различных путях попадания препарата. Чаще всего выделяют четыре класса опасности [177].

В настоящее время появилась возможность оценивания токсического эффекта в компьютерном онлайн-сервисе *Gusar*. Исследование синтезированных нами соединений показало (приложение III, таблица 5), что представленные вещества при различных путях попадания в организм млекопитающих являются не токсичными (4 класс опасности).

Таким образом, данные соединения могут быть использованы как фармацевтические, так и сельскохозяйственные препараты.

2.5.5. Исследование фитоактивности соединений

С увеличением численности населения планеты остро встает вопрос о продовольственном снабжении каждого ее обитателя и одним из лидеров в этой области является сельское хозяйство. Однако не все растения способны давать обильные урожаи и покрывать потребности населения. Для этой цели стали применять различные фитостимуляторы и регуляторы роста. В связи с чем, встал вопрос о разработке данных препаратов и поиске новых, улучшенных форм.

Из литературных данных известно, что различные производные пиридинов могут выступать как в качестве гербицидов [178-181], так и стимуляторов роста различных видов растений [182-188].

Поэтому нами было проведено исследование фитоактивности некоторых синтезированных нами соединений: 2-метокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (**11a**), N-карбоксиэтил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (**12b**), N-фенил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амин (**12f**), 7-карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14b**), 7-(4-метилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14f**), 2-метокси-7-карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен (**15b**). Объектами исследования, согласно международному стандарту ISO 11269-1, стали побеги и корни однодольных и двудольных растений: овса посевного сорта «Горизонт» и дыни сорта «Золотистая». Оценку проводили по следующим характеристикам: длина корня и высота проростка, энергия прорастания, фитотоксичность.

Анализ данных, полученных в течение 14 суток прорастания семян дыни (рис. 37, прил. IV, табл. 6) показал, что фитоактивность соединений напрямую зависит от концентрации. Так, более концентрированные растворы (10^{-2} для всех соединений, 10^{-4} и 10^{-6} для тетрагидропиридинов и 10^{-4} для соединения **15b**) оказывают заметное ростингибирующее действие, порой достигавшее значений в 2 раза меньше по отношению к контролю. Тогда как с увеличением разбавления появлялось ростстимулирующее действие. Причем,

соединения **11,12** обнаруживали тенденцию к монотонному возрастанию, а бициклононаны ряда **14b,f** и **15b** проявляли так называемый эффект «перемены знака» при сверхмалых дозах (10^{-12} - 10^{-16}) [189-195], то есть проявляли одинаковую активность в концентрациях, различимых на шесть-восемь порядков (10^{-4} и 10^{-10} , 10^{-12} для **14b,f**; 10^{-6} и 10^{-14} для **15b**).

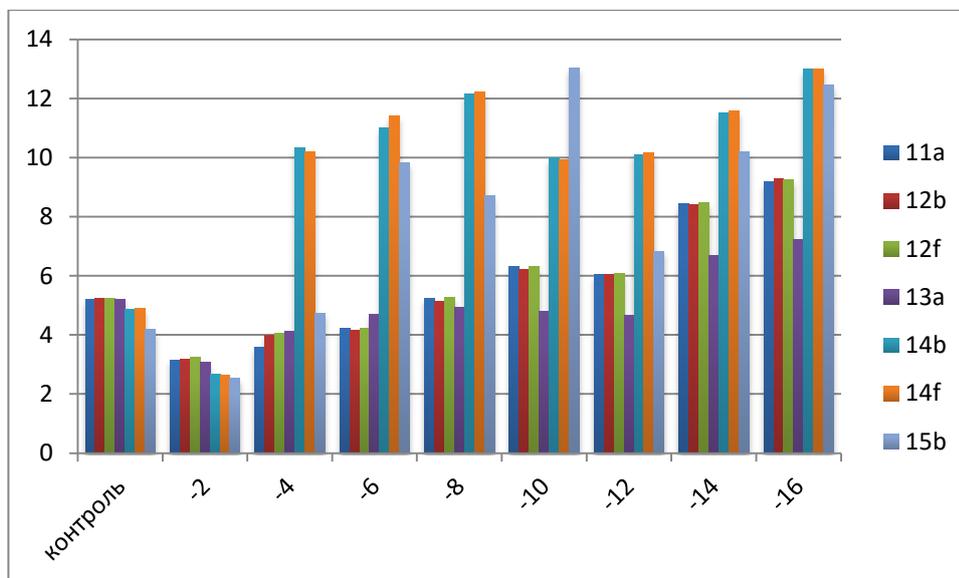


Рис. 37 Влияние синтезированных веществ на рост семян дыни «Золотистая»

Подобное действие препаратов может быть частично объяснено с точки зрения pH среды. Известно, что существуют оптимальные значения pH почвы, которые способствуют максимальному росту растений (табл.26) [193].

Таблица 26

Оптимальная pH подложки для выращивания с/х культур

Растение	Значение pH среды
овес	5,0-7,0
кабачки, дыни	6,0-7,5

Поэтому при помощи pH-метра были определены значения pH рабочих растворов синтезированных нами соединений (табл.27).

Таблица 27

Значения pH рабочих растворов исследуемых соединений.

	Концентрация	Значения pH						
		11a	12b	12f	13a	14b	14f	15b
1	контроль	7,42	7,42	7,42	7,42	7,42	7,42	7,42
2	10^{-2}	5,74	5,28	6,10	5,65	6,5	6,65	5,65

3	10^{-4}	5,81	5,68	6,40	5,93	6,94	7,00	5,91
4	10^{-6}	6,12	5,90	6,45	6,15	7,21	7,26	6,11
5	10^{-8}	6,34	6,10	7,10	6,54	7,43	7,51	6,64
6	10^{-10}	7,05	6,75	7,56	7,31	7,92	8,01	7,12
7	10^{-12}	7,65	7,25	7,82	7,70	8,35	8,47	7,55
8	10^{-14}	7,82	7,65	8,00	8,10	8,70	8,79	8,10

Так как оптимальными условиями для роста кабачков и дынь является интервал рН 6-7.5, то вполне объясним эффект возникновения стимуляции роста, начиная с концентрации 10^{-8} . Данные показатели среды не объясняют воздействия на однодольные растения, так как все значения лежат в допустимых пределах рН 5-7.

На рис. 38 представлены данные влияния соединений **11-15** на рост овса посевного сорта «Горизонт» (прил. IV, табл. 7). Характер воздействия существенно отличается от показателей на двудольных растениях. Все исследуемые вещества стабильно ингибируют ростовые процессы в концентрации 10^{-2} . С разбавлением растворов характер влияния становится переменным. Так, тетрагидропроизводные **11a**, **12b,f**, **13a** уже в концентрации 10^{-4} и далее постепенно выравниваются с контролем, а в 10^{-10} превышают его почти в полтора раза, затем снова эффект затухает. Бициклононаны **14b,f** и **15b** во всем интервале концентраций оказывают подавляющее действие. Максимальные значения ингибирования достигаются в концентрации 10^{-4} и 10^{-16} (эффект сверхмалых доз). Наиболее успешным гербицидом может выступать соединение **14f**.

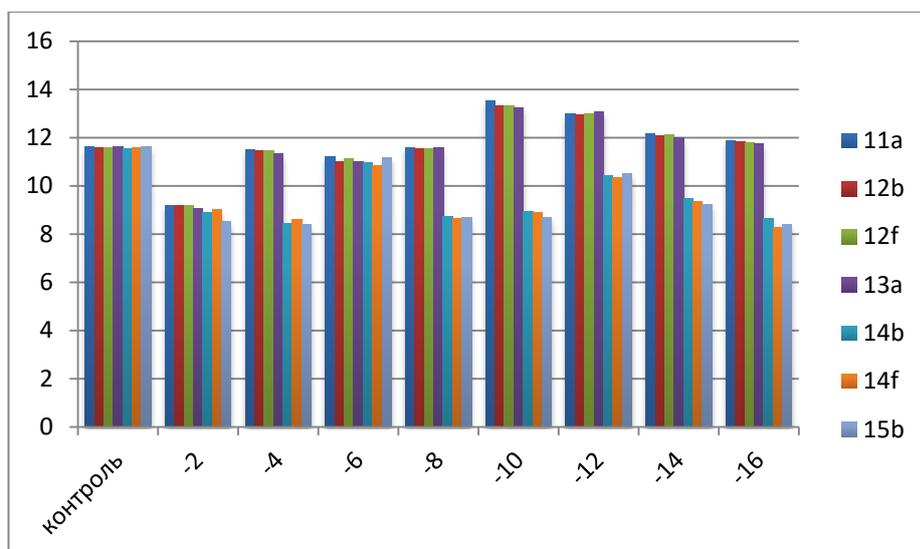


Рис. 38 Влияние синтезированных веществ на рост семян овса посевного сорта «Горизонт»
 Таким образом, синтезированные нами соединения в больших и средних концентрациях проявляют ингибирующее действие на ростовые процессы двудольных и однодольных растений, а в малых концентрациях, начиная с 10^{-8} , и сверх малых (10^{-14} , 10^{-16}) наблюдается заметная ростстимуляция двудольных и дальнейшее ингибирование однодольных растений.

2.5.6. Исследование фунгистатической активности полученных веществ

Патогенные грибы ежегодно приносят значительный вред сельскохозяйственным культурам, приводят к болезням домашних животных и птиц [194]. С целью профилактики и лечения подобных заболеваний используется дезинфекция [195], кроме того, существуют данные [196] об эффективности данных мер и против грибов-паразитов. К сожалению, в России ассортимент данных препаратов недостаточно широк.

Были найдены публикации, свидетельствующие о наличии у 3-замещенных пиридинов [197], никотинамидов [198, 199], производных тетрагидропиридинов [35, 200-202] и пиперидинов [203, 204] фунгицидных свойств.

В связи с этим, решено было исследовать некоторые синтезированные нами соединения *in vitro* на наличие фунгистатической активности. В качестве объектов исследований были отобраны: возбудитель парши яблонь (*Venturia inaequalis* (V.i.)), возбудители белых гнилей (*Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.)),

возбудитель ризоктониоза (*Rhizoctonia solani* (R.s.)), возбудители фузариозов (*Fusarium moniliforme* (F.m.), *Fusarium oxysporum* (F.o.)) и возбудитель корневых гнилей (*Bipolaris sorokiniana* (B.s.)).

Для проведения исследований готовили водные растворы отобранных веществ с концентрацией 30 мг/л. Посев осуществляли по рекомендациям ВНИИ химических средств защиты растений [82]. Измеряемым параметром стал радиальный рост колонии, исходя из которого, вычислялось ингибирование (табл. 8, приложение V). Анализ полученных данных показал обратный эффект - рост колоний при действии производных 2- метокси-7-R-1,5-динитробиспидин-2-енов (**15**).

Изучение влияния 7-R-1,5-динитробиспидин-2-онов (**14**) показало, что галогенсодержащее производное **14k** также стимулирует рост колоний, а содержащее электронакцепторный заместитель соединение **14f** фунгистатическое действие. Электронодонорный радикал производного **14m** также стимулирует рост клеток, исключением стали колонии гриба *Fusarium oxysporum*. Вещество, содержащее в своей структуре тетрагидропиридиновый и тиобензимидазольный фрагменты (**13b**), проявляет слабое фунгицирующее действие, а электрондонорный заместитель в **12f** вновь способствует росту колоний, за исключением вида *Venturia inaequalis*, против которого обнаружен легкий ингибирующий эффект.

Среди 2-замещенных пиридинов ярко выраженным фунгистатическим действием обладали производные **5**, **6** и **4f**. Влияние барбитурового фрагмента носит переменный характер, так, некоторые культуры в его среде незначительно увеличивают диаметр колонии, тогда как другие ингибируются. Бензимидазольное производное пиридина **9b** способствует расширению колоний, за исключением вида *Fusarium*. Аминосодержащие пиридины являются фунгистатиками, тогда как аналогичные соединения с аминокислотным фрагментом **4a** и **4c** оказывают стимулирующее действие на фитопатогены. Интересно, что замещенная карбоксильная группа незначительно повышает проявление фунгистатичности.

Таким образом, изучаемые нами соединения **4-15** имеют разнообразный спектр биологических активностей, согласно компьютерному скринингу системы PASS, они направлены на регулирование функций ЖКТ, обмена веществ, протекторных свойств организма человека, терапии при расстройствах нервной системы. Данные соединения, согласно системе Gusaq, относятся к неопасным (4,5 класс токсичности).

Кроме того, было показано, что синтезированные нами соединения обладают фунгистатической активностью, причем степень ее выраженности определяется природой заместителя, присутствующего в базовой структуре.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Получение исходных соединений и очистка растворителей

3.1.1. Получение 2-гидрокси-3,5-динитропиридина (2)

Используемый нами 2-гидрокси-3,5-динитропиридин был получен нитрованием по литературной методике [113] α -гидроксипиридина. Для этого трехгорлую колбу на 1 л, установленную в ледяной бане, оснащали капельной воронкой, мешалкой и термометром. В полученной установке при перемешивании смешивали 45 г (0,047 моль) товарного α -гидроксипиридина и 75 мл 30%-ного олеума. По истечении 30 минут из капельной воронки по каплям начинали добавлять нитрующую смесь, приготовленную из 157 мл дымящей HNO_3 и 292 мл 30%-ного олеума. Первую стадию нитрования вели в течение 2 часов, температуру реакционной массы держали в пределах 5-8°C. Для получения динитропроизводного раствор постепенно нагревали до 80-85°C не прекращая перемешивать в течение 70 минут. Образовавшийся 2-гидрокси-3,5-динитропиридин выделяли выливанием на 500 г льда. Маточный раствор выдерживали сутки и отделяли осадок, который затем промывали и сушили. Выход составил 84%; Т. пл. 177-178°C.

ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 9.05 с (H^6 , 1H), 8.98 с (H^4 , 1H).

3.1.2. Получение 2-хлор-3,5-динитропиридина (3)

55 мл (92 г, 0,6 моль) POCl_3 загружали вместе с 25,5 г (0,14 моль) 3,5-динитро-2-гидроксипиридина (2) и 25,5 мл ДМФА в круглодонную колбу на 100 мл, оснащенную холодильником с обратным током и поглотительной трубкой с CaCl_2 . Смесь нагревали 30 минут на водяной бане в режиме 90-100°C, затем избыток хлороксида фосфора отгоняли под вакуумом и маточный раствор выливали на 40г льда, выделившийся спустя пару минут осадок бежевого цвета отделяли на фильтре Шотта, сушили в эксикаторе над серной кислотой. При необходимости использовали перекристаллизацию из смеси спирта с водой (10:7) [113]. Выход продукта составлял 70%; т. пл. 64-65 °C.

ЯМР ^1H спектр (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 9.22 с (H^6 , 1H), 8.90 с (H^4 , 1H).

3.1.3. Получение 2-амино-(*N-R*)-3,5-динитропиридинов (4)

Методика синтеза описываемых веществ разрабатывалась на основе уже известных методик [205-209].

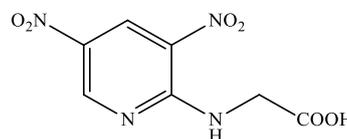
А) Полученный по предыдущей методике 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.8 г, 5 ммоль) обрабатывали четырехкратным избытком амина (20 ммоль) в среде сухого этанола (7 мл) с прибавлением K_2CO_3 (0.35 г, 2.5 ммоль). Раствор нагревали до 40-60°C, в зависимости от природы амина, колбу для нагревания снабжали обратным холодильником и поглотительной трубкой. Смесь выдерживали при таких условиях около часа (контроль по ТСХ) и вливали в холодную дист. воду. Выпавшие яркоокрашенные осадки фильтровывали, промывали H_2O .

Б) Синтезированный 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.8 г, 5 ммоль) и соответствующий амин (30 ммоль) разводили в 5 мл безводного ДМФА с добавлением K_2CO_3 (0.35 г, 2.5 ммоль). Полученный раствор нагревался в колбе с холодильником и выливался в охлажденную дист. воду. Выделяющиеся при этом осадки отделяли на фильтре Шотта, промывая дист. водой.

В) Предварительно полученный 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.8 г, 5 ммоль) прибавлялся к трехкратному избытку (15 ммоль) аминокислоты, растворенной в 10 л свежеперегнанного пиридина. Процесс вели при температуре 20-50°C в колбе, снабженной обратным холодильником. Контролировали процесс с помощью тонкослойной хроматографии, элюент толуол : ацетон (1:3). После исчезновения с поверхности пластинки пятна исходного 2-хлор-3,5-динитропиридина процесс останавливали, отгоняли растворитель и остаток переносили в небольшое количество спирта. Продукты выделяли аналогично выше описаным.

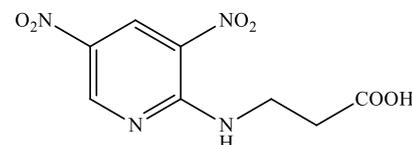
N-Карбоксиметил-3,5-динитропиридин-2-амин (4a):

R_f 0.35, т. пл. 170-173 °С, выход 98%. ^1H ЯМР спектр

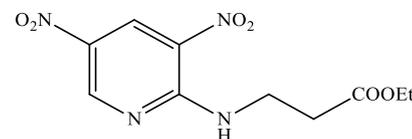


(ДМСО-d6, 300.13 МГц, δ , м.д): 9.20 с (H^6 , 1H), 8.97 с (H^4 , 1H), 9.74 ш.с (NH, 1H), 12.14 с (COOH, 1H), 3.80-3.70 м ($NHCH_2COOH$, 2H).

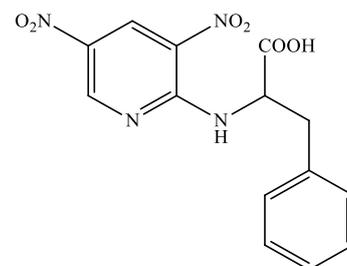
N-Карбоксиэтил-3,5-динитропиридин-2-амин (**4b**): R_f 0.37, т. пл. 117-118 °С, выход 97%. 1H ЯМР спектр (ДМСО-d6, 300.13 МГц, δ , м.д): 9.70 ш.с (NH, 1H), 9.22 с (H^6 , 1H), 8.95 с (H^4 , 1H), 12.17 с (COOH, 1H), 3.83 м ($NHCH_2CH_2COOH$, 2H), 4.13 м ($NHCH_2CH_2COOH$, 2H).



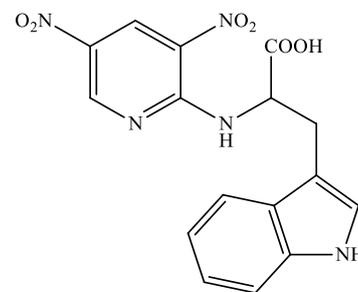
Этиловый эфир *N*-карбоксиэтил-3,5-динитропиридин-2-амин (**4c**): R_f 0.40, т. пл. 134-135 °С, выход 92%. 1H ЯМР спектр (ДМСО-d6, 300.13 МГц, δ , м.д): 9.20 с (H^6 , 1H), 8.95 с (H^4 , 1H), 9.72 ш.с (NH, 1H), 3.90 м ($NHCH_2CH_2COOCH_2CH_3$, 2H), 4.15 м ($NHCH_2CH_2COOCH_2CH_3$, 2H), 1.30-1.39 м ($NHCH_2CH_2COOCH_2CH_3$, 2H), 0.91 т (3J 7.2 Гц, $NHCH_2CH_2COOCH_2CH_3$, 3H).



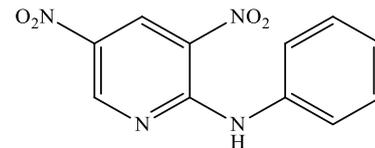
N-(2'-Бензилкарбоксиметил)-3,5-динитропиридин-2-амин (**4d**): R_f 0.46, т. пл. 127-129 °С, выход 89%. 1H ЯМР спектр (ДМСО-d6, 300.13 МГц, δ , м.д): 8.99 с (H^6 , 1H), 8.58 с (H^4 , 1H), 9.49 ш.с (NH, 1H), 4.11 м (CH_2Ph , 2H), 3.15 м ($NCH(R)COOH$, 2H).



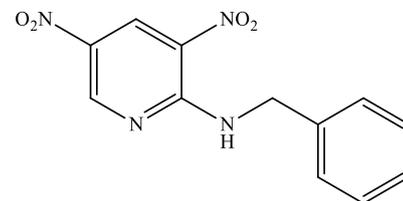
N-(Метилен-1H-индол-3-ил)-3,5-динитропиридин-2-амин (**4e**): R_f 0.57, т. пл. 151-153 °С, выход 85%. 1H ЯМР спектр (ДМСО-d6, 300.13 МГц, δ , м.д): 9.05 с (H^6 , 1H), 8.95 с (H^4 , 1H), 9.16 ш.с (NH, 1H), 10.92, ш.с (NH_R , 1H), 7.45-6.90, м ($NCH(CH_2Ind)COOH$, 5H), 5.14 м ($NCH(CH_2Ind)COOH$, 2H), 3.45 м ($NCH(CH_2Ind)COOH$, 2H).



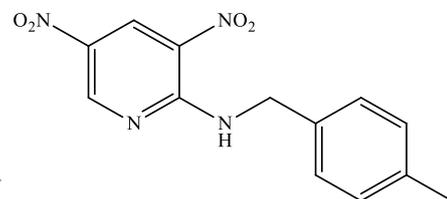
N-Фенил-3,5-динитро-пиридин-2-амин (**4f**): R_f 0.78, т. пл. 98-100 °С, выход 85%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 9.22 с (H^6 , 1H), 9.05 с (H^4 , 1H), 10.55, ш.с (NH, 1H), 7.63-7.27, м (Ph, 5H).



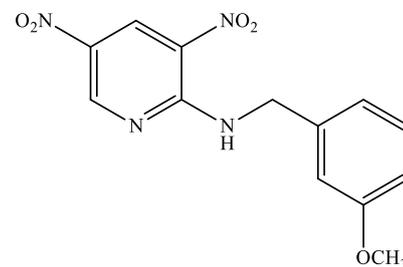
N-Бензил-3,5-динитропиридин-2-амин (**4g**): R_f 0.85, т. пл. 105-108 °С, выход 83%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 9.23 с (H^6 , 1H), 9.00 с (H^4 , 1H), 9.77, ш.с (NHCH_2Ph , 1H), 7.39-7.32, м (NHCH_2Ph , 5H), 4.90 и 4.86 д (2J 13.7, NHCH_2Ph , 2H).



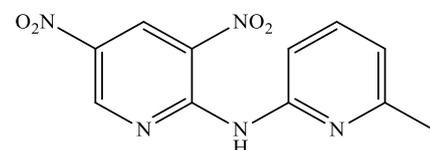
N-(4-Метилбензил)-3,5-динитропиридин-2-амин (**4h**): R_f 0.86, т. пл. 102-103 °С, выход 76%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 9.22 с (H^6 , 1H), 8.99 с (H^4 , 1H), 7.27-7.12, м (p-Tol, 4H), 4.91 и 4.86 д (2J 12.90, $\text{NHCH}_2\text{p-Tol}$, 2H), 9.71, ш.с ($\text{NHCH}_2\text{p-Tol}$, 1H), 2.26 с (CH_3 , 3H).



N-(3-Метоксибензил)-3,5-динитропиридин-2-амин (**4i**): R_f 0.87, т. пл. 112-115 °С, выход 70%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 9.19 с (H^6 , 1H), 8.97 с (H^4 , 1H), 7.26-7.30, м (NHCH_2Ph , 4H), 4.80 м (NHCH_2Ph , 2H), 9.75, ш.с (NHCH_2Ph , 1H), 3.76 с (OCH_3 , 3H).



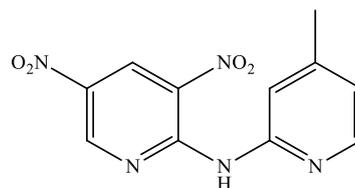
N-(6-Метилпиридин-2-ил)-3,5-динитропиридин-2-амин (**4j**): R_f 0.92, т. пл. 108-110 °С, выход 62%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 9.39 с (H^6 , 1H), 9.07 с (H^4 , 1H), 7.80-7.11, м (Py, 3H), 10.82, ш.с (NH, 1H), 2.42 с (CH_3 , 3H). ^{13}C ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 75.47 МГц, δ , м.д.): 149.95 (C^6), 143.23 (C^2), 135.92 (C^3), 130.77 (C^4), 129.23 (C^5), 156.85 ($\text{C}^{6'}$), 149.40 ($\text{C}^{2'}$), 138.98 ($\text{C}^{3'}$), 120.12 ($\text{C}^{5'}$), 111.59 ($\text{C}^{4'}$),



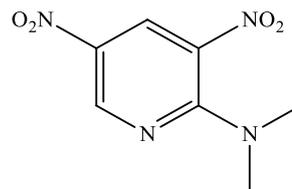
23.37 (CH₃).

N-(4-Метилпиридин-2-ил)-3,5-динитропиридин-2-

амин (**4k**): *R_f* 0.94, т. пл. 105-107 °С, выход 65%. ¹Н ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ, м.д): 9.38 с (Н⁶, 1Н), 9.14 с (Н⁴, 1Н), 7.95-7.08, м (Ру, 3Н), 10.84, ш.с (NH, 1Н), 2.39 с (CH₃, 3Н).



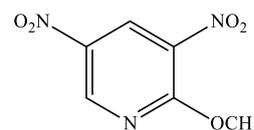
N,N-Диметил-3,5-динитропиридин-2-амин (**4l**): *R_f* 0.84, т. пл. 102-104 °С, выход 56%. ¹Н ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.16 с (1Н, Н⁶), 8.87 с (1Н, Н⁴), 3.14 с (3Н, CH₃).



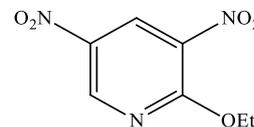
3.1.4. Получение 2-алкокси-3,5-динитропиридинов (8)

Для поведения реакции предварительно готовили алкоголяты натрия путем растворения натрия металлического (0,06 г, 2.6 ммоль) в среде абсолютного спирта. Исключение составил фенолят, получаемый по методике [210]. Далее в полученную смесь алкоголята в соответствующем спирте вносили 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.5 г, 2.4 ммоль) и перемешивали 15 мин. Полученную массу выливали на лед и отфильтровывали выделившийся желтый осадок.

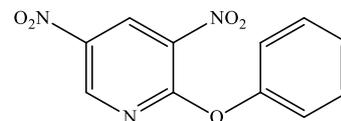
2-Метокси-3,5-динитропиридин (**8a**): *R_f* 0.75, т. пл. 105-107 °С, выход 80%. ¹Н ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.37 с (Н⁶, 1Н), 9.13 с (Н⁴, 1Н), 4.18 с (ОСН₃, 3Н).



2-Этокси-3,5-динитропиридин (**8b**): *R_f* 0.80, т. пл. 108-110 °С, выход 76%. ¹Н ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.52 с (Н⁶, 1Н), 9.36 с (Н⁴, 1Н), 4.66 м (ОСН₂СН₃, 2Н), 1.40 с (ОСН₂СН₃, 3Н).



2-Фенокси-3,5-динитропиридин (**8c**): *R_f* 0.92, т. пл. 156-158 °С, выход 78%. ¹Н ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.26 с (Н⁶, Н⁴, 2Н), 7.51-7.30 м (ОPh, 5Н). ¹³С ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 75.47 МГц, δ, м.д.): 157.57

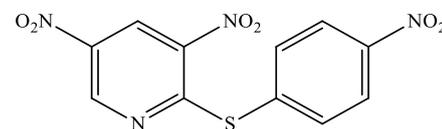


(C⁶), 147.73 (C²), 139.48 (C³), 133.00 (C⁵), 131.66 (C⁴), 151.93 (C^{1'}), 129.98 (C^{4'}), 126.33 (C^{3',5'}), 121.58 (C^{2',6'}).

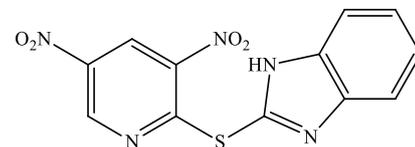
3.1.5. Получение тиоэфиров 2-*R*-3,5-динитропиридинов (9)

Метод основан на способе получения тиопроизводных пиридина, описанный в статье [211]. Металлический натрий (1.4 ммоль) предварительно растворяли в сухом метаноле и последовательно вводили в раствор нужный тиол (1.4 ммоль) и 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.25 г, 1.2 ммоль), полученную массу перемешивали 15 мин и вливали в 10 мл 1%-ного раствора NaOH. Выпавшие осадки отделяли фильтрованием, промывали дист. водой, сушили. Перекристаллизацию при необходимости совершали из пропанола-2.

3,5-Динитро-2-[(4-нитрофенил)тио]пиридин (9a): R_f 0.41, т. пл. 171-174 °С, выход 73%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.36 с (H⁶, 1H), 9.17 с (H⁴, 1H), 8.25-8.23, 7.82-7.80 д (²J=8.85 Гц, OPh, 4H).



3,5-Динитро-2-[(*o*-1H-бензимидазолил)тио]пиридин (9b): R_f 0.37, т. пл. 157-158 °С, выход 69%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.39 с (H⁶, 1H), 9.18 с (H⁴, 1H), 12.51, ш.с (NH_R, 1H), 7.65-7.12, м (Ind, 4H).



3.1.6. Получение 3,5-динитропиридин-2-илгидразинов

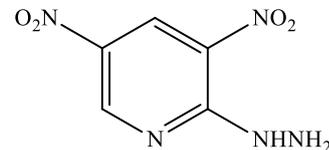
Методика основана на способах получения, описанных в статье [212].

А) В 7-10 мл сухого спирта с добавлением карбоната калия (0.35 г, 2.5 ммоль) растворили 0.8 г 2-хлор-3,5-динитропиридина (5 ммоль). К полученному раствору по каплям прибавляли гидразингидрат (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. и вливали в охлажденную воду. Выпадающие красные кристаллы отфильтровывали на фильтре Шотта.

Б) В 10 мл безводного диметилформаида с добавлением K₂CO₃ (0.35 г, 2.5 ммоль) растворили 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.8 г, 5 ммоль), раствор

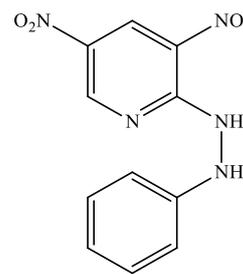
охлаждали до 0-5°C на водяной бане и прибавляли 1,1 г N₂H₄*HCl. Полученную смесь перемешивали 10-30 минут при том же охлаждении и выливали в дист. воду. Осадок отделяли и промывали.

3,5-Динитропиридилгидразин (5): R_f 0.37, т. пл. 173-175 °С, выход 83%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.21 с (H⁶, 1H), 9.01 с (H⁴, 1H). Масс-спектр M⁺(m/z 199).

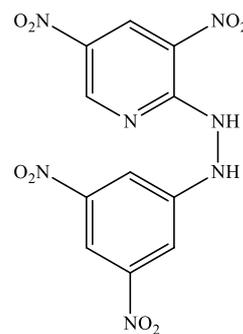


В) Смесь 0.35 г (2.5 ммоль) K₂CO₃ и 2-хлор-3,5-динитропиридина (0.79 г, 5 ммоль) и растворяли в 10 мл безводного диметилформамида, охлаждали до 0-5°C на водяной бане и присыпали 10 ммоль нужного производного гидразина. Реакционную смесь держали 30 минут при той же температуре и выливали на лед. Выпавшие темные кристаллы отфильтровывали, промывали дист. водой.

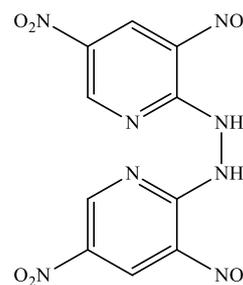
N-(3,5-Динитропиридин-2-ил)фенилгидразин (7a): R_f 0.68, т. пл. 127-130 °С, выход 55%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.21 с (H⁶, 1H), 8.98 с (H⁴, 1H), 10.66 ш.с (NH_R, 1H), 7.16-7.50 м (NHPh, 5H).



N-(3,5-Динитропиридин-2-ил)-3,5-динитрофенилгидразин (7b): R_f 0.54, т. пл. 142-146 °С, выход 81%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.23 с (H⁶, 1H), 9.03 с (H⁴, 1H), 10.82 ушир.с (NH, 1H), 8.30-8.36 д.д (⁴J=9.58 Гц, ²J 2.46 Гц, H⁶_{Ph}, 1H), 8.87 д (⁴J 2.46, Гц, H⁴_{Ph}, 1H), 7.86-7.84 д (⁴J 9.58 Гц, H²_{Ph}, 1H).



N,N-(3,5-Динитропиридин-2,2'-диил)гидразин (6): R_f 0.62 т. пл. 275-278 °С, выход 95%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 9.16 с (H⁶, 1H), 8.92 с (H⁴, 1H).



3.1.7. Получение 5-(3',5'-динитропиридин-2(1H)-илиден)пиримидин-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-триона (10)

В безводном ДМФА или ДМСО растворяли 2-хлор-3,5-динитропиридин (0.79 г, 5 ммоль) и прибавляли каталитическое количество CsCO₃. Реакцию проводили сутки при нагревании до 30°C. Осадок выделяли, промывали дист. водой и сушили. Т. пл. 176-178 °С, выход 5-(3',5'-динитропиридин-2(1H)-илиден)пиримидин-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-триона составил 58%;. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д.): 9.40 с (H⁶, 1H), 8.92 с (H⁴, 1H), 10.84 ш.с. (NH, 1H). ¹³C ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 75.47 МГц, δ, м.д.): 149.97 (C⁵), 140.60 (C²), 141.77 (C⁶), 135.98 (C³), 130.98 (C⁴), 163.88 (C=O), 88.24 (C^{1'}).

3.1.8. Другие реагенты и растворители

Амины и аминокислоты применялись в виде солей (гидрохлоридов) или в свободной форме, которые перегоняли перед использованием.

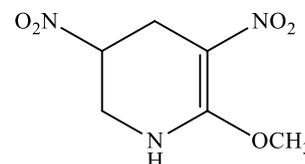
Абсолютировали и очищали растворители по стандартным методикам [213]. Чистота контролировалась температурой кипения и показателем преломления на рефрактометре ИРФ-22.

3.2. Получение 2-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

Исходные соединения **4-9** растворяли в смеси растворителей этиловый спирт: вода (1:1), к раствору в течение 20 мин прибавляли тетрагидридоборат натрия, тщательно перемешивая и удерживая температуру в пределах 10-15°C. После полного обесцвечивания раствора, означающего полноту протекания реакции восстановления, реакцию смесь выдерживали еще 15-20 минут. Продукты реакции выделяли подкислением 20% орто-Н₃РO₄ до рН среды в пределах 4-5 [214, 215]. Тонкослойное хроматографирование проводили в элюенте ацетон:толуол (3:1). Электронные спектры поглощения снимали с использованием водных растворов веществ с концентрацией 10⁻² моль/л.

2-Метокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин

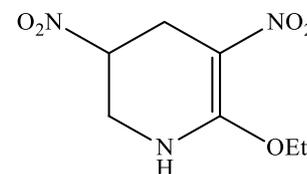
(**11a**): R_f 0.41, т. пл. 102-104 °С, выход 68%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ, м.д.): 4.60 с (H⁵, 1H),



3.90-3.95 д (2J 12.45 Гц, H^6_e , 1H), 3.80-3.75 д (2J 12.47 Гц, H^6_a , 1H), 3.52 д (2J 16.85 Гц, H^4_e , 1H), 3.24-3.18 д (2J 16.85 Гц, H^4_a , 1H), 7.10 ушир.с (NH, 1H), 3.61 уш.с (OCH₃, 3H).

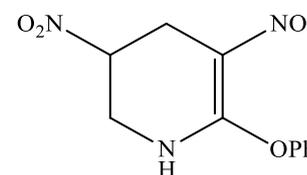
2-Этоксидинитро-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин

(**11b**): R_f 0.44, т. пл. 101-103 °С, выход 61%. 1H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ , м.д): 5.05 с (H^5 , 1H), 4.22-4.24 д (2J 7.05 Гц, H^6_e , 1H), 3.66-3.68 д (2J 7.05 Гц, H^6_a , 1H), 3.32-3.27 д (2J 2.46 Гц, H^4_e , 1H), 3.02-3.00 д (2J 2.46 Гц, H^4_a , 1H), 8.75 ушир.с (NH, 1H), 3.43 м (OCH₂CH₃, 2H), 1.19 т (3J 6.78 Гц, OCH₂CH₃, 3H).



2-Феноксидинитро-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин

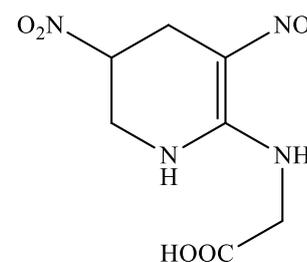
(**11c**): R_f 0.48, т. пл. 108-109 °С, выход 52%. 1H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ , м.д): 5.62 с (H^5 , 1H), 4.27-4.25 д (2J 9.48 Гц, H^6_e , 1H), 3.80-3.78 д (2J 9.48 Гц, H^6_a , 1H), 3.48-3.46 д (2J 11.21 Гц, H^4_e , 1H), 3.21-3.18 д (2J 11.21 Гц, H^4_a , 1H), 8.01 ш.с (NH, 1), 7.60-7.25 м (OPh, 5H).



2-Амино-N-карбоксиметил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (12a)

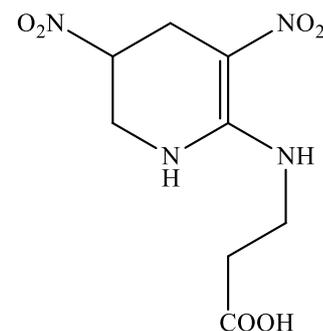
(**12a**): R_f 0.41, т. пл. 176-178 °С, выход 82%. λ_{max} =367 нм. ИК спектр (табл. КВГ), cm^{-1} : ν (CH_{алиф.}) 2945, 2937, ν (C=O) 1705, ν (NH) 1661, ν (C=C) 1562-1619, ν_{as} (NO₂) 1559, ν_s (NO₂) 1350, ν (C-N) 913, 875, δ (CH₂) 1442.

1H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ , м.д): 5.52 с (H^5 , 1H), 4.58-4.56 д (2J 14.43 Гц, H^6_e , 1H), 3.64-3.61 д (2J 16.61 Гц, H^6_a , 1H), 3.90-3.87 д (2J 14.21 Гц, H^4_e , 1H), 3.18-2.99 м (H^4_a , 1H), 7.96 ш.с (NHCH₂COOH, 1H), 3.99-3.96 м (NHCH₂COOH, 2H), 12.60 с (NHCH₂COOH, 1H).

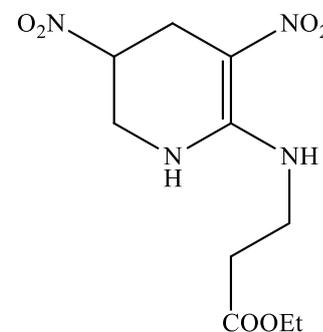


2-Амино-*N*-карбокситил-3,5-динитро-1,4,5,6-

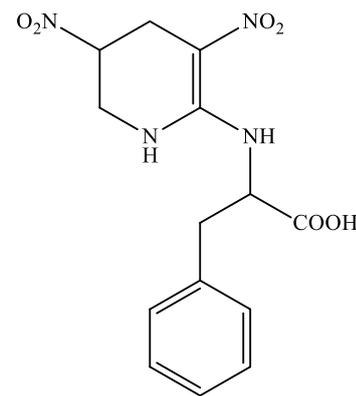
тетрагидропиридин (**12b**): R_f 0.48, т. пл. 144-146 °С, выход 85%. λ_{\max} =318.4 нм. ИК спектр (табл. KBr), cm^{-1} : $\nu(\text{CH}_{\text{алиф}})$ 2923, $\nu(\text{C=O})$ 1707, $\nu_{\text{ас}}(\text{NO}_2)$ 1560, 1623, $\nu(\text{NH})$ 1559, 1624, $\nu(\text{C=C})$ 1559-1624, $\nu_{\text{с}}(\text{NO}_2)$ 1352, $\nu(\text{C-N})$ 907, $\delta(\text{CH}_2)$ 1385. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 5.20 с (H^5 , 1H), 3.84-3.80 д (2J 13.9 Гц, $\text{H}^6_{\text{е}}$, 1H), 3.04-3.02 д (2J 17.6 Гц, $\text{H}^4_{\text{е}}$, 1H), 3.64-3.59 д (2J 13.9 Гц, $\text{H}^6_{\text{а}}$, 1H), 2.98-2.97 д (2J 17.6 Гц, $\text{H}^4_{\text{а}}$, 1H), 12.42 с (COOH, 1H), 7.79 ш.с (NH, 1H), 10.83 с (NH_R , 1H), 3.42 - 3.44 м ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, 2H), 2.58-2.54 м ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, 2H). ^{13}C ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 75.47 МГц, δ , м.д.): 153.85 (C^2), 101.74 (C^3), 76.63 (C^5), 42.12 (C^6), 27.13 (C^4), 36.62 (C^1), 33.06 (C^2'), 172.36 (COOH). Масс-спектр $\text{M}^+(\text{m/z } 260)$.



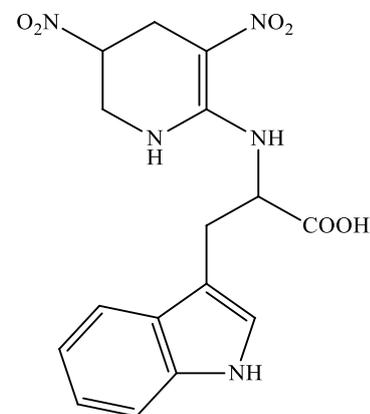
Этиловый эфир 2-амино-*N*-карбокситил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (**12c**): R_f 0.43, т. пл. 152-155 °С, выход 80%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 5.24 с (H^5 , 1H), 3.81-3.78 д (2J 12.69 Гц, $\text{H}^6_{\text{е}}$, 1H), 3.05-2.99 д (2J 16.24 Гц, $\text{H}^4_{\text{е}}$, 1H), 3.65-3.60 д (2J 12.69 Гц, $\text{H}^6_{\text{а}}$, 1H), 3.00-2.96 д (2J 17.6 Гц, $\text{H}^4_{\text{а}}$, 1H), 7.81 ш.с (NH, 1H), 11.03 с (NH_R , 1H), 3.42 - 3.44 м ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 2H), 2.60-2.56 м ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 2H), 3.42-3.38 м ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 2H), 1.11 т (3J 7.04 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 3H).



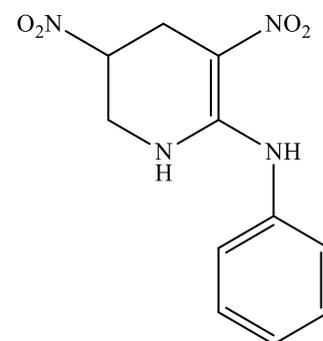
2-Амино-N-(2'-бензилкарбоксиметил)-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (**12d**): R_f 0.41, т. пл. 107-109 °С, выход 82%. λ_{\max} =360 нм. ^1H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ , м.д): 5.23 с (H^5 , 1H), 4.22-4.19 д (2J 16.80 Гц, H^6_{e} , 1H), 3.14-3.10 д.д (3J 3.6 Гц, 2J 17.0, H^4_{e} , 1H), 3.62-3.59 д.д (3J 3.6 Гц, 2J 17.7, H^6_{a} , 1H), 2.99-2.95 д. д (3J 4.9 Гц, 2J 16.8, H^4_{a} , 1H). 7.20 ш.с (NH, 1H), 9.95 с (NH_R , 1H), 7.28-7.05 м (Ph, 5H), 3.43-3.22 м ($\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOH}$, 1H), 4.70 м ($\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOH}$, 2H), 12.50 с (COOH, 1H).



2-Амино-N-(2'-(метилен-1H-индол-3-ил)карбоксиметил)-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (**12e**): R_f 0.41, т. пл. 110-112 °С, выход 78%. λ_{\max} =356 нм. ^1H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ , м.д): 5.23 с (H^5 , 1H), 4.31-4.28 д (2J 14.00 Гц, H^6_{e} , 1H), 3.04-2.98 д (2J 19.40 Гц, H^4_{e} , 1H), 4.12-4.09 д (2J 14.00 Гц, H^6_{a} , 1H), 2.94-2.90 д (2J 19.40 Гц, H^4_{a} , 1H), 7.10 с (NH, 1H), 10.88 с (NH_R , 1H), 6.50 ш.с (NH_{Ind} , 1H), 3.64-3.60 м ($\text{NCH}(\text{CH}_2\text{Ind})\text{COOH}$, 1H), 4.68-4.65 м ($\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{Ind})\text{COOH}$, 2H), 7.57 м, 7.31 м, 7.02 м, 6.97 м (Ind, 5H), 12.48 с (COOH, 1H).

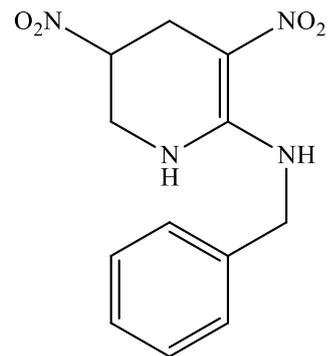


2-Амино-N-фенил-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (**12f**): R_f 0.61, т. пл. 126-129 °С, выход 90%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ , м.д): 5.25 с (H^5 , 1H), 3.81-3.79 д (2J 13.40 Гц, H^6_{e} , 1H), 3.64-3.61 д (2J 13.40 Гц, H^6_{a} , 1H), 3.50-3.47 д (2J 17.22 Гц, H^4_{e} , 1H), 3.11-3.06 д.д (3J 5.13 Гц, 2J 17.22, H^4_{a} , 1H), 7.69 ш.с (NH, 1H), 12.31 ш.с. (NH_R , 1H), 7.50-7.30 м (Ph, 5H).



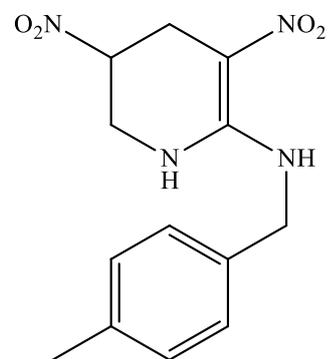
2-Амино-N-бензил-3,5-динитро-1,4,5,6-

тетрагидропиридин (12g): R_f 0.63, т. пл. 142-144 °С, выход 80%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 5.23 с (H^5 , 1H), 3.85-3.83 д (2J 13.66 Гц, H^6_e , 1H), 3.63-3.60 д (2J 13.70 Гц, H^6_a , 1H), 3.46-3.43 д (2J 17.32 Гц, H^4_e , 1H), 3.03 д.д (3J 5.48 Гц, 2J 17.38, H^4_a , 1H), 7.95 ш.с (NH, 1H), 11.12 ш.с. (NH_R , 1H), 7.40-7.30 м (Ph, 5H), 4.55-4.46 м (NCH_2Ph , 2H).



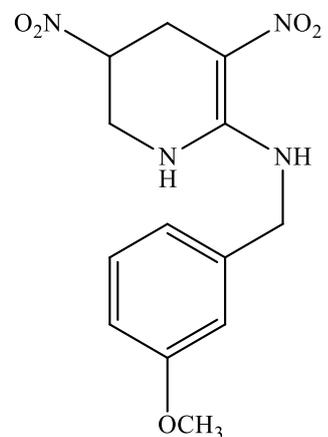
2-Амино-N-(4-метилбензил)-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (12h): R_f 0.62, т. пл. 150-152°С, выход 77%.

^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 5.23 с (H^5 , 1H), 3.92-3.79 м (H^6_e , 1H), 3.68-3.57 м (H^6_a , 1H), 3.38-3.16 м (H^4_e , 1H), 3.09-3.95 м (H^4_a , 1H), 7.93 ш.с (NH, 1H), 11.06 ш.с. (NH_R , 1H), 7.41-6.92 м (Ph, 4H), 4.46-4.27 м (NCH_2Ph , 2H), 2.29 с (CH_3 , 3H).



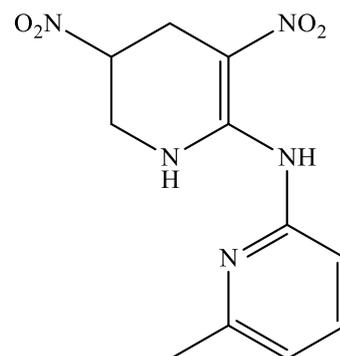
2-Амино-N-(3-метоксибензил)-3,5-динитро-1,4,5,6-

тетрагидропиридин (12i): R_f 0.58, т. пл. 147-149 °С, выход 75%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 5.23 с (H^5 , 1H), 3.85-3.82 д (2J 13.73 Гц, H^6_e , 1H), 3.63-3.60 д (2J 13.73 Гц, H^6_a , 1H), 3.46-3.42 д (2J 17.23 Гц, H^4_e , 1H), 3.03-2.99 д.д (3J 5.42 Гц, 2J 17.38, H^4_a , 1H). 7.92 ш.с (NH, 1H), 11.10 ш.с. (NH_R , 1H), 7.31-7.28, 6.90-6.86 м (Ph, 4H), 4.4-4.43 м $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})$, 2H), 3.75 с (OCH_3 , 3H).



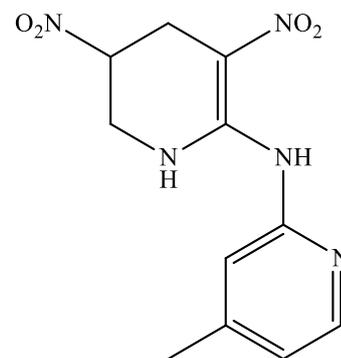
2-Амино-N-(6-метилпиридин-2-ил)-3,5-динитро-1,4,5,6-

тетрагидропиридин (12j): R_f 0.69, т. пл. 118-120 °С, выход 55%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 5.34 с (H^5 , 1H), 4.21-4.19 д (2J 14.35 Гц, H^6_e , 1H), 3.50-3.47 д (2J 17.25 Гц, H^4_e , 1H), 3.87-3.83 д (2J 14.33 Гц, H^6_a , 1H), 3.11-3.08 д.д (3J 5.41 Гц, 2J 17.22, H^4_a , 1H), 11.01

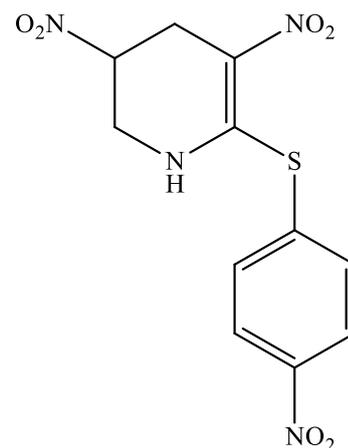


ш.с (NH, 1H), 13.49 ш.с. (NH_R, 1H), 7.78-7.75, 7.07-7.01 м (Ph, 3H), 2.50 с (CH₃, 3H). ¹³C ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 75.47 МГц, δ, м.д.): 152.38 (C²), 102.81 (C³), 75.93 (C⁵), 42.29 (C⁶), 26.57 (C⁴), 155.81 (C^{6'}), 151.75 (C^{2'}), 139.77 (C^{3'}), 118.89 (C^{4'}), 111.31 (C^{5'}), 23.34 (CH₃).

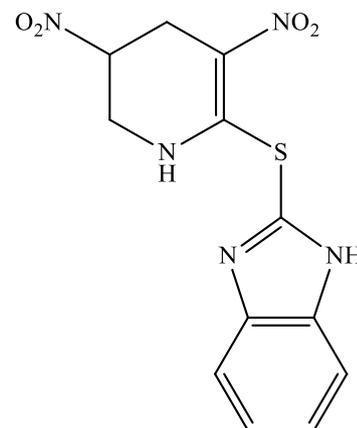
2-Амино-N-(4-метилпиридин-2-ил)-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин (12k): R_f 0.72, т. пл. 115-116 °С, выход 55%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ, м.д): 5.21 с (H⁵, 1H), 4.20 д (²J 13.18 Гц, H⁶_e, 1H), 3.88-3.80 м (H⁶_a, 1H), 3.70-3.60 м (H⁴_e, 1H), 2.98-2.92 м (H⁴_a, 1H), 11.07 ш.с (NH, 1H), 13.39 ш.с. (NH_R, 1H), 8.18-8.16, 7.07-7.02 м (Ph, 3H), 2.32 с (CH₃, 3H).



3,5-Динитро-6-[(4-нитрофенил)-тио]-1,2,3,4-тетрагидропиридин (13a): λ_{max}=382 нм. R_f 0.47, т. пл. 186-189°C, выход 73%. ИК спектр (табл. KBr), см⁻¹: ν(CH_{алиф.}) 2936, ν(NH) 3375, ν(C=C) 1560-1615, ν_{as}(NO₂) 1569, ν_s(NO₂) 1355, ν(C-N) 913, 875, δ(CH₂) 1442. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 7.94 ш.с (NH, 1H), 5.32 с (H³, 1H), 3.79-3.81 д (²J 14.40 Гц, H²_e, 1H), 3.49-3.47 д (²J 17.18 Гц, H⁴_e, 1H), 3.69-3.51 м (H²_a, 1H), 3.15-3.13 д.д (³J 5.65 Гц, ²J 17.18, H⁴_a, 1H), 8.37-7.66 м (Ph, 3H).



3,5-Динитро-6-[(1H-бензимидазол-2-ил)-тио]-1,2,3,4-тетрагидропиридин (13b): R_f 0.39, т. пл. 174-176 °С, выход 64%. λ_{max}=300 нм. ИК спектр (табл. KBr), см⁻¹: ν(NH) 3371, ν(CH_{алиф.}) 2927, ν_{as}(NO₂) 1554, ν_s(NO₂) 1323, ν(C=C) 1558-1615, ν(C-N) 915, 872, δ(CH₂) 1437. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆, 300.13 МГц, δ, м.д): 5.35 с (H³, 1H), 3.55-3.49 д (²J 15.40 Гц, H⁴_e, 1H), 4.10-4.06 д (²J



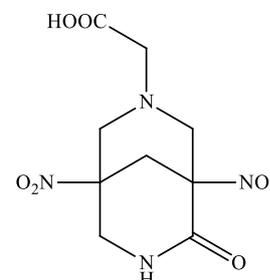
12.98 Гц, H^2_e , 1H), 3.21-3.16 д (2J 15.41 Гц, H^4_a , 1H), 3.75-3.71 д (2J 12.86 Гц, H^2_a , 1H), 11.46 ушир.с (NH_R , 1H), 7.63-7.13 м (Ph, 4H), 6.50 ш.с (NH , 1H).

3.3. Метод получения 7-*R*-1,5-динитрбиспидин-2-онов

В раствор 1.0 г (0.005 моль) 2-гидрокси-3,5-динитропиридина в 10 мл смеси ДМФА-спирт-вода 1:1:2 (объемное соотношение) вливали растворенный в 5 мл воды 0.53 г (0.005 моль) K_2CO_3 . 0.76 г $NaBH_4$ (0.015 моль) порционно добавляли при 0-5°C к полученному раствору. Смесь перемешивали, интервал температур устанавливали 10-15°C, ярко оранжевый раствор постепенно бледнел и становился лимонным. Контроль процесса вели с использованием тонкослойной хроматографии.

Спустя 5-10 мин в реакционную смесь вливали охлажденный до 5°C раствор 0.015 моль аминокпроизводного в 32%-ном формальдегиде (2.5 мл, 0.03 моль) и 8 мл смеси спирт-вода (объемное соотношение 1:1). Температуру реакции держали в пределах 5-10°C при использовании первичных аминов и 20-40°C для аминокислот. 20%-ным раствором H_3PO_4 или ледяной уксусной кислотой рН среды приводили к 4.0, выделившийся кристаллический осадок фильтровали, промывали дист. водой, перекристаллизовывали из изопропанола [216]. Тонкослойную хроматографию проводили в элюенте ацетон : толуол : гептан (1:4:1). Спектры поглощения сняты в ацетоновых растворах, концентрация 10^{-2} моль/л.

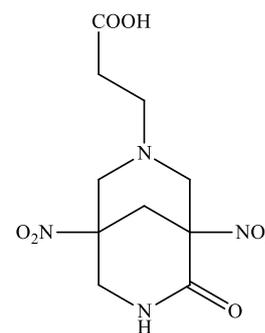
7-Карбоксиметил-1,5-динитро-3,7-дизабцикло[3.3.1]нонан-2-он (**14a**): R_f 0.29, т. пл. 148-149 °С, выход 84%. 1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 3.57-3.59 д (2J 5.07 Гц, H^{10}_e , 1H), 3.44-3.47 д (2J 9.12 Гц, H^9_e , 1H), 3.51-3.54 д (2J 9.76 Гц, H^8_e , 1H), 3.39-3.41 м (H^6_e , 1H), 3.86-3.90 д (2J 12.04 Гц, H^4_e , 1H), 2.48-2.49 д (2J 5.01 Гц, H^{10}_a , 1H), 3.11-3.16 д (2J 10.71 Гц, H^9_a , 1H), 2.97-3.02 д (2J 10.12 Гц, H^8_a , 1H), 2.85-2.89 д (2J 11.36 Гц, H^6_a , 1H), 3.59-3.63 д (2J 11.87



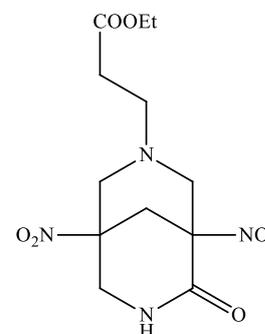
Гц, H⁴_a, 1H), 12.55 с (COOH, 1H), 8.44 с (NH_{py}, 1H).

7-Карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]-

нонан-2-он (14b): R_f 0.33, т.пл. 136-138 °С, выход 86%. ИК спектр (табл. KBr, см⁻¹): ν(N-H) 3361, ν(C-H)_{алиф} 2980, 2953, 2898, 2855, ν_{ас}(NO₂) 1556, ν_с(NO₂) 1348, ν(C-N) 920, 888, ν(C=O) 1692-1711, δ(CH₂/CH₃) 1450. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 300.13 МГц, δ, м.д.): 2.46-2.50 м (H¹¹_е, 1H), 2.88-2.90 м (H¹⁰_е, 2H), 3.36-3.38 д (²J 10.86 Гц, H⁹_е, 2H), 3.44-3.47 д (²J 10.53 Гц, H⁸_е, 1H), 3.86-3.89 д (²J 12.13 Гц, H⁴_е, 1H), 2.41-2.44 м (H¹¹_а, 1H), 2.80-2.83 м (H¹⁰_а, 1H), 2.84-2.85 д (²J 3.87 Гц, H⁹_а, 1H), 2.76-2.77 д (²J 3.53 Гц, H⁸_а, 1H), 2.66-2.69 д (²J 10.27 Гц, H⁶_а, 1H), 3.56-3.58 д (²J 11.10 Гц, H⁴_а, 1H). 12.16 с (COOH, 1H), 8.42 с (NH, 1H). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃, 75.47 МГц, δ, м.д.): 86.60 (C¹), 81.61 (C⁵), 62.41 (C⁶), 55.01 (C⁸), 51.61 (C¹⁰), 47.37 (C⁴), 34.56 (C⁹), 31.38 (C¹¹), 164.00 (C=O), 173.10 (COOH).

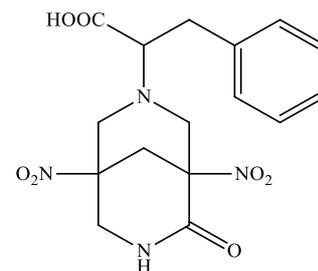


Этиловый эфир 7-карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (14c): R_f 0.27, т.пл. 128-130 °С, выход 80%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 300.13 МГц, δ, м.д.): 2.51-2.54 м (H¹¹_е, 1H), 2.86-2.88 д (²J 8.07 Гц, H¹⁰_е, 1H), 3.34-3.37 д (²J 11.63 Гц, H⁹_е, 2H), 3.41-3.45 д (²J 10.93 Гц, H⁸_е, 1H), 3.84-3.89 д (²J 11.97 Гц, H⁴_е, 1H), 2.38-2.46 м (H¹¹_а, 1H), 2.78-2.82 д (²J 7.87 Гц, H¹⁰_а, 1H), 2.82-2.86 д (²J 7.06 Гц, H⁹_а, 1H), 2.74-2.77 д (²J 5.31 Гц, H⁸_а, 1H), 2.63-2.67 д (²J 10.21 Гц, H⁶_а, 1H), 3.54-3.58 д (²J 11.06 Гц, H⁴_а, 1H), 8.43 с (NH, 1H), 2.07 с (CH₃, 3H).



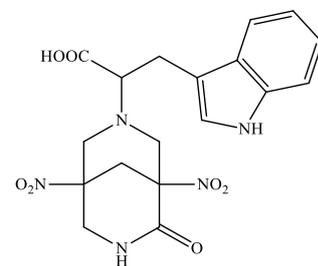
7-(1'-Бензилкарбоксиметил)-1,5-динитро-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14d**): R_f 0.35, т.пл. 105-106 °С, выход 74%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 2.54-2.50 м (H^{11}_a , 1H), 2.73-2.69 м (H^{10} , 1H), 3.90-3.80 м (H^{11}_e , 1H), 3.61-3.48 м ($\text{H}^{9,6}_e$, 2H), 4.20-4.16 д (2J 7.41 Гц, H^8_e , 1H), 4.74-4.71 д (2J 11.00 Гц, H^4_e , 1H), 3.04-2.88 м ($\text{H}^{9,8,6}_a$, 3H), 4.97-4.93 д (2J 10.37 Гц, H^4_a , 1H), 13.69 с (COOH, 1H), 10.15 с (NH, 1H), 7.66-7.64, 7.38-7.36, 7.26-7.18 м (Ph, 5H).

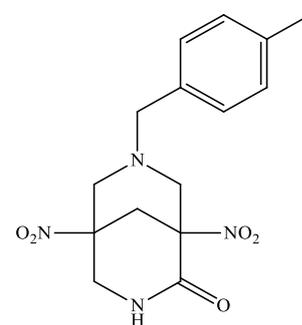


7-(1'-(Метилен-1H-индол-3-ил))-1,5-динитро-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14e**): R_f 0.36, т.пл. 123-124 °С, выход 45%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 3.69-3.73 д (2J 12.01 Гц, H^{11}_e , 1H), 2.71 с (H^{10} , 1H), 3.43-3.47 д (2J 11.243 Гц, H^9_e , 1H), 3.53-3.57 д (2J 11.16 Гц, H^8_e , 1H), 3.28-3.31 д (2J 11.70 Гц, H^6_e , 1H), 3.87-3.86 д (2J 7.66 Гц, H^4_e , 1H), 2.49-2.54 д (2J 11.73 Гц, H^{11}_a , 1H), 3.14-3.18 д (2J 10.81 Гц, H^9_a , 1H), 3.03-3.07 д (2J 12.01 Гц, H^8_a , 1H), 2.89-2.92 д (2J 11.42 Гц, H^6_a , 1H), 3.82-3.85 д (2J 7.65 Гц, H^4_a , 1H), 12.00 с (COOH, 1H), 8.06 с (NH_{py} , 1H), 7.30-7.15 м (Ind, 5H).

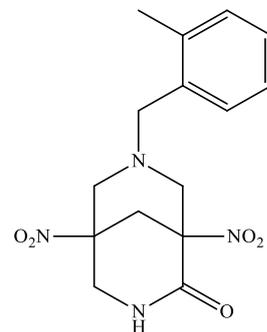


7-(4-Метилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14f**): R_f 0.46, т.пл. 163-165 °С, выход 75%. $\lambda_{\text{max}}=330$ нм. ИК спектр (табл. KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$ 3424, $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1555, $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1350, $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$ 2913, $\nu(\text{C=O})$ 1695, $\nu(\text{C-N})$ 839, $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$ 1455, $\nu(\text{C-C})_{\text{аром}}$ 1610. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.91-3.90 д (2J 8.22 Гц, H^4_e , 1H), 3.75-3.73 д и 3.69-3.67 д (2J 12.00 Гц, H^{10} , 1H), 3.57-3.55 д (2J 8.56 Гц, H^4_a , 1H), 3.47-3.33 м (H^8_e , H^9_e , H^6_e , 3H), 2.90-2.88 д (2J 9.00 Гц, H^9_a , 1H), 2.69-2.60 м (H^8_a , H^6_a ,

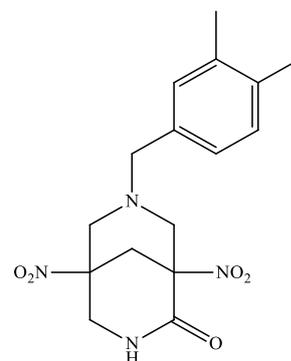


2H), 8.56 ш.с (NH_{py}, 1H), 7.36-7.10 м (Ph, 4H), 2.30 ш.с (CH₃, 3H).

7-(2-Метилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14g**): R_f 0.46, т.пл. 167-168 °С, выход 72%. λ_{max}=329 нм. ИК спектр (табл. KBr, см⁻¹): ν(N-H) 3424, ν(C-H)_{алиф} 2915, ν(C-N) 838, ν(C-C)_{аром.} 1608, ν_s(NO₂) 1346, ν_{ас}(NO₂) 1551, ν(C=O) 1693, δ(CH₂/CH₃) 1458. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 3.70-3.73 д и 3.64-3.66 д (²J 12.01 Гц, H¹⁰, 1H), 3.36-3.48 м (H^{9, 8}_е, 2H), 3.29-3.32 д (²J 10.37 Гц, H⁶_е, 1H), 3.88-3.90 д (²J 11.96 Гц, H⁴_е, 1H), 2.93-2.98 д (²J 11.18 Гц, H⁹_а, 1H), 2.71-2.73 д (²J 9.27 Гц, H⁸_а, 1H), 2.69-2.72 д (²J 9.00 Гц, H⁶_а, 1H), 3.66-3.69 д (²J 11.74 Гц, H⁴_а, 1H), 8.56 ушир.с (NH_{py}, 1H), 7.20-7.15 м (Ph, 4H), 2.26 ш.с (CH₃, 3H).

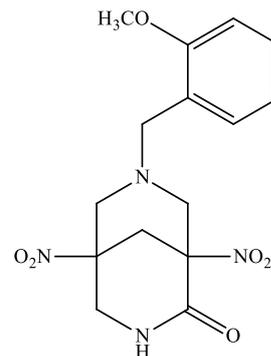


7-(3,4-Диметилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**14h**): R_f 0.51, т.пл. 173-174 °С, выход 67%. λ_{max}=332 нм. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 3.70-3.72 д, 3.64-3.66 д (²J 12.75 Гц, H¹⁰, 1H), 3.35-3.50 м (H^{9, 8}_е, 2H), 3.27- 3.30 д (²J 10.11 Гц, H⁶_е, 1H), 3.86-3.88 д (²J 12.00 Гц, H⁴_е, 1H), 2.90-2.95 д (²J 11.00 Гц, H⁹_а, 1H), 2.71-2.73 д (²J 10.71 Гц, H⁸_а, 1H), 2.66-2.69 д (²J 10.00 Гц, H⁶_а, 1H), 3.56-3.60 д (²J 12.00 Гц, H⁴_а, 1H), 8.58 ушир.с (NH_{py}, 1H), 7.90-7.60; 7.22; 7.10-7.00 м (Ph, 3H), 2.26 ушир.с (CH₃, 3H).



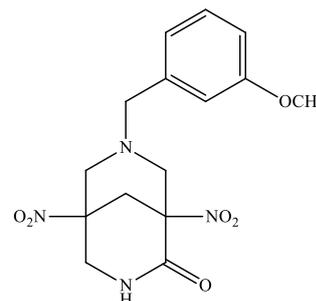
7-(2-Метоксибензил)-1,5-динитро-3,7-диазабици-

кло[3.3.1]нонан-2-он (**14i**): R_f 0.58, т.пл. 103-104 °С, ВЫХОД 82%. ИК спектр (табл. КВr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH})$ 3410, $\nu(\text{C-H})_{\text{аром.}}$ 3085, $\nu(\text{C-C})_{\text{аром.}}$ 1595, $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$ 2945, $\nu(\text{C=O})$ 1687, $\nu_s(\text{NO}_2)$ 1350, $\nu_{\text{ас}}(\text{NO}_2)$ 1550, $\nu(\text{C-N})$ 821, $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$ 1490, $\nu(\text{C-O-C})$ 1116. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.86-3.70 м (H^{10} , 1H), 3.36-3.34 д (2J 9.20 Гц, $\text{H}^9, 6_e$, 2H), 3.49-3.47 д (2J 10.57 Гц, H^8_e , 1H), 3.92-3.89 д (2J 11.92 Гц, H^4_e , 1H), 2.89-2.86 д (2J 11.11 Гц, H^9_a , 1H), 2.68-2.66 д (2J 10.00 Гц, H^8_a , 1H), 2.67-2.66 д (2J 8.00 Гц, H^6_a , 1H), 3.57-3.54 д (2J 11.65 Гц, H^4_a , 1H), 8.54 ш.с (NH_{py} , 1H), 7.28-6.92 м (Ph, 4H), 3.78 с (OCH_3 , 3H).



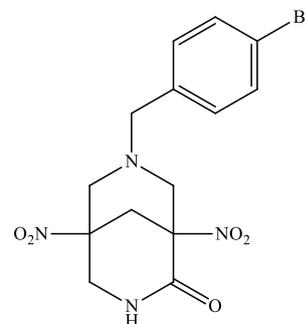
7-(3-Метоксибензил)-1,5-динитро-3,7-диазабици-

кло[3.3.1]нонан-2-он (**14j**): R_f 0.58. т.пл. 105-106 °С, ВЫХОД 80%. $\lambda_{\text{max}}=327$ нм. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.81-3.74 м (H^{10} , 1H), 3.30-3.15 м ($\text{H}^9, 6_e$, 2H), 3.50-3.48 д (2J 10.58 Гц, H^8_e , 1H), 3.94-3.91 д (2J 12.50 Гц, H^4_e , 1H), 2.91-2.89 д (2J 11.07 Гц, H^9_a , 1H), 2.67-2.64 д (2J 10.50 Гц, H^8_a , 1H), 2.64-2.60 д (2J 7.00 Гц, H^6_a , 1H), 3.55-3.54 д (2J 12.44 Гц, H^4_a , 1H), 8.56 ш.с (NH_{py} , 1H), 7.30-6.98 м (Ph, 4H), 3.73 с (OCH_3 , 3H).



7-(4-Бромбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабици-

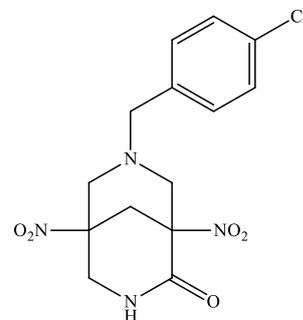
кло[3.3.1]нонан-2-он (**14k**): R_f 0.37, т.пл. 93-95 °С, ВЫХОД 62%. $\lambda_{\text{max}}=328$ нм. ИК спектр (табл. КВr, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$ 3413, $\nu(\text{C-H})_{\text{аром.}}$ 3085, $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$ 2745, $\nu(\text{C=O})$ 1670, $\nu_{\text{ас}}(\text{NO}_2)$ 1552, $\nu_s(\text{NO}_2)$ 1346, $\nu(\text{C-N})$ 825, $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$ 1478, $\nu(\text{C-C})_{\text{аром.}}$ 1592, $\nu(\text{C-Br})$ 626. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.93-3.90 д и 3.76-3.73 д (2J 11.95 Гц, H^{10} , 1H), 4.06-3.58-3.38 м ($\text{H}^8, 9, 6_e$, 3H), 4.04 д (2J 12.50 Гц,



H⁴_e, 1H), 2.91-2.89 д (²J 11.54 Гц, H⁹_a, 1H), 2.73-2.69 д (²J 14.26 Гц, H⁸_a, 1H), 2.66-2.64 д (²J 9.57 Гц, H⁶_a, 1H), 3.66-3.64 д (²J 12.45 Гц, H⁴_a, 1H), 8.58 ш.с (NH_{py}, 1H), 7.50-7.25 м (Ph, 4H).

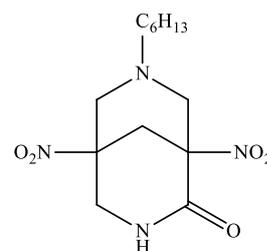
7-(4-Хлорбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (14l):

R_f 0.39, т.пл. 173-174 °С, выход 45%. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 3.95-3.93 д и 3.78-3.74 д (²J 12.00 Гц, H¹⁰, 1H), 3.59-3.36 м (H^{8, 9, 6}_e, 3H), 4.10-4.06 д (²J 12.05 Гц, H⁴_e, 1H), 2.96-2.92 д (²J 11.71 Гц, H⁹_a, 1H), 2.73-2.63 д (H^{8, 6}_a, 2H), 3.68-3.65 д (²J 12.10 Гц, H⁴_a, 1H), 8.58 ш.с (NH_{py}, 1H), 7.50-7.25 м (Ph, 4H),



7-(Гексил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (14m):

λ_{max}=334 нм, т.пл. 173-174 °С, выход 75%. ИК спектр (табл. КВг, см⁻¹): ν(N-H) 3400, ν(C-H)_{алиф} 2961, 2935, ν(C=O) 1680, ν_{as}(NO₂) 1556, ν_s(NO₂) 1347, ν(C-N) 933, 903, 855, δ(CH₂/CH₃) 1462. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 300.13 МГц, δ, м.д): 3.36-3.33 м (H^{9, 6}_e, 1H), 3.46-3.44 д (²J 10.50 Гц, H⁸_e, 1H), 3.91-3.89 д (²J 12.21 Гц, H⁴_e, 1H), 2.89-2.87 д (²J 11.12 Гц, H⁹_a, 1H), 2.69-2.67 д (²J 10.55 Гц, H⁸_a, 1H), 2.62-2.60 д (²J 12.20 Гц, H⁶_a, 1H), 3.57-3.52 д (²J 12.21 Гц, H⁴_a, 1H), 8.47 с (NH, 1H), 2.53-2.50 м (NCH₂(CH₂)₄CH₃, 2H), 1.15-0.99 м (NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 4H), 1.41-1.40, 1.24 м (NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 4H), 0.85 т (³J 6.70 Гц, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 3H).



3.4. Метод получения оксиметилированных 7-R-1,5-динитробиспидин-2-онов

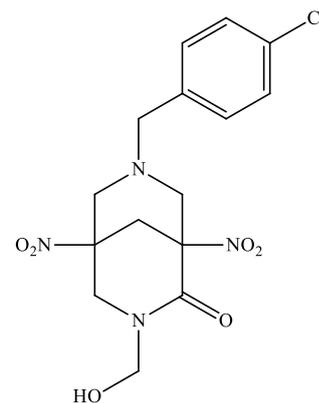
В 5 мл смеси растворителей ДМФА-этанол-вода (1:1:2) разводили 1 г (0.005 моль) 2-окси-3,5-динитропиридина, к раствору медленно прибавляли 0.76 г (0.02 моль) NaBH₄ в 5 мл воды при перемешивании на ледяной бане и выдерживали 15 минут. Температурный режим поддерживали в рамках 10–15

°С. О полноте гидрирования свидетельствовал переход окраски от оранжевого к бесцветному. После чего вводили охлажденную аминотетилирующую смесь, состоящую из 32-ного % раствора формальдегида (2.5 мл, 0.03 моль) и 0.015 моль амина, растворенных в 4 мл спирта и 4 мл воды. Температура процесса составляла 25-30 °С при использовании первичных аминов. Растворами 20%-ной H_3PO_4 или уксусной кислоты рН реакции устанавливали около 4.0. Продукты **16** выпадали светло-желтым осадком, их перекристаллизовывали из пропанола-2 [216]. УФ спектры снимали в ацетоновых растворах с концентрацией 10^{-2} моль/л.

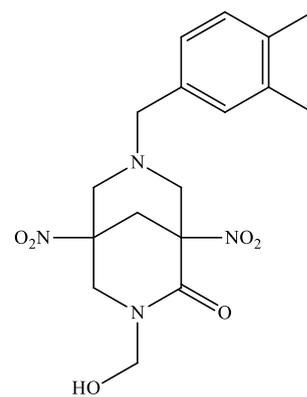
Производные **16d,e** получали кипячением 0,5 г соединений **14d,e** в 2 мл формалина с добавлением небольшого количества параформа в течение двух-трех часов. Выделение целевых продуктов осуществляли аналогично.

3-Гидроксиметил-7-(4-хлорбензил)-1,5-динитро-3,7-

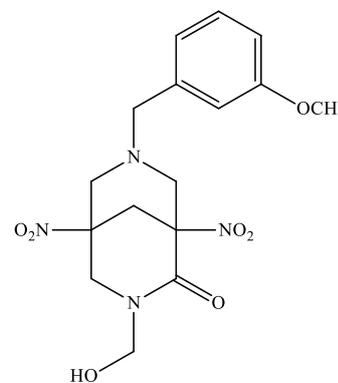
диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (16a): R_f 0.45, т.пл. 165-166 °С, выход 68%. $\lambda_{\text{max}}=336,7$ нм. ИК спектр (табл. КВr, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3395, $\nu(\text{C-H})_{\text{алиф}}$ 2987, 2958, 2921, 2850, $\nu(\text{C-Cl})$ 2099, $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1561, $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1350, $\nu(\text{C=O})$ 1648-1664, $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$ 1461, 1449, $\nu(\text{C-N})$ 930, 897, 863. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.81-3.77 д и 3.74-3.72 д (2J 13.72 Гц, H^{10} , 1H), 3.37-3.35 д (2J 11.30 Гц, $\text{H}^{8,9,6_e}$, 3H), 3.93-3.90 д (2J 12.22 Гц, H^4_e , 1H), 2.92-2.88 д (2J 11.70 Гц, H^9_a , 1H), 2.74-2.69 д (2J 14.60 Гц, H^8_a , 1H), 2.68-2.66 д (2J 10.11 Гц, H^6_a , 1H), 3.60-3.57 д (2J 12.45 Гц, H^4_a , 1H), 7.41-7.29 м (Ph, 4H), 5.04 м (NCH_2OH , 1H). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3 , 75.47 МГц, δ , м.д.): 163.96 (C^2), 86.52 (C^1), 81.47 (C^5), 60.44 (C^6), 54.33 (C^8), 47.53 (C^4), 34.51(C^9), 135.68-128.32 (C_{Ph}), 69.41 (CH_2OH), 58.87 ($\text{C}^{1'}$).



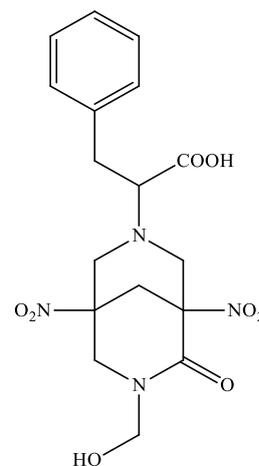
3-Гидроксиметил-7-(3,4-диметилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (16b): R_f 0.43, т.пл. 153-154 °С, выход 45%. λ_{\max} =360,5 нм. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.71-3.68 д и 3.66-3.63 д (2J 13.46 Гц, H^{10} , 1H), 3.38-3.35 д (2J 8.12 Гц, $\text{H}^{8, 9, 6_e}$, 3H), 3.92-3.90 д (2J 11.89 Гц, H^{4_e} , 1H), 2.92-2.89 д (2J 11.00 Гц, H^9_a , 1H), 2.70-2.64 д (2J 10.72 Гц, H^8_a , H^6_a , 2H), 3.58-3.54 д (2J 11.47 Гц, H^{4_a} , 1H), 7.67, 7.61, 7.22-7.00 м (Ph, 3H), 4.37 м (NCH_2OH , 1H), 2.26 ш.с (CH_3 , 3H).



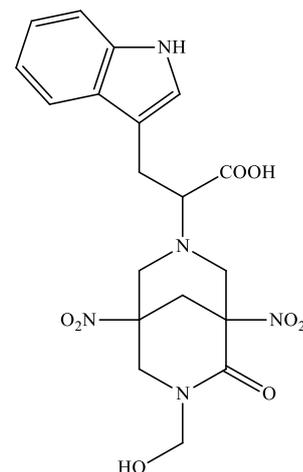
3-Гидроксиметил-7-(3-метоксибензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (16c): R_f 0.48, т.пл. 126-128 °С, выход 45%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 3.73-3.71 д; 3.84-3.80 д (2J 14.52 Гц, H^{10} , 1H), 3.39-3.36 д (2J 11.13 Гц, $\text{H}^{8, 9, 6_e}$, 3H), 4.10-4.07 д (2J 12.16 Гц, H^{4_e} , 1H), 3.00-2.97 д (2J 12.47 Гц, H^9_a , 1H), 2.73-2.70 д (2J 15.00 Гц, H^8_a , 1H), 2.67-2.63 д (2J 9.76 Гц, H^6_a , 1H), 3.61-3.59 д (2J 12.00 Гц, H^{4_a} , 1H), 7.95-7.00 м (Ph, 4H), 4.96-4.95 д и 4.66-4.64 д (2J 9.55 Гц, NCH_2OH , 2H), 4.45 с (OCH_3 , 3H).



3-Гидроксиметил-7-(1'-бензилкарбоксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (16d): R_f 0.38, т.пл. 165-166 °С, выход 74%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 4.22-4.16 д (2J 11.10 Гц, H^{4_e} , 1H), 4.20-4.17 д (2J 7.41 Гц, H^{11_e} , 1H), 3.98-3.72 м (H^{10} , 1H), 3.57 д (2J 11.10 Гц, H^{4_a} , 1H), 3.44-3.30 м (H^8_e , H^9_e , H^6_e , 3H), 2.98-2.96 д (2J 10.00 Гц, H^9_a , 1H), 2.74-2.70 м (H^8_a , H^6_a , 2H), 2.54-2.52 д (2J 7.50 Гц, H^{11_a} , 1H). 13.71 с (COOH , 1H), 7.64-7.26 м (Ph, 4H), 4.93-4.92 д и 4.74-4.71 д (2J 10.00 Гц, NCH_2OH , 2H).



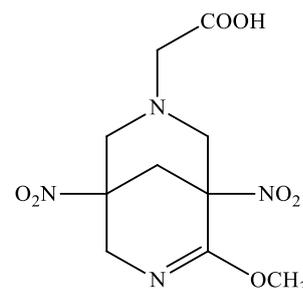
3-Гидроксиметил-7-(1'-(метилен-1H-индол-3-ил)карбоксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-он (**16e**): R_f 0.35, т.пл. 173-174 °С, выход 45%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 4.41-4.38 д (2J 8.06 Гц, H^4_e , 1H), 4.27-4.23 д (2J 10.04 Гц, H^{11}_e , 1H), 4.21-4.17 м (H^{10} , 1H), 3.84-3.77 д (2J 8.06 Гц, H^4_a , 1H), 3.59-3.41 м (H^8_e , H^9_e , H^6_e , 3H), 2.99-2.96 д (2J 9.28 Гц, H^9_a , 1H), 2.87-2.75 м (H^8_a , H^6_a , 2H), 2.72 с (H^{10} , 1H), 2.53-2.50 м (H^{11}_a , 1H), 12.00 с (COOH, 1H), 7.47-7.03 м (Ind, 5H), 5.47-5.35 м (NCH_2OH , 2H).



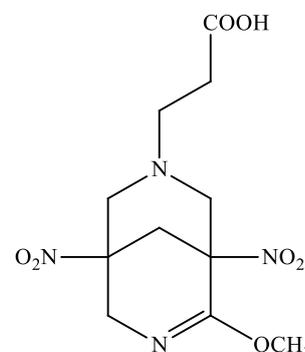
3.5. Методика синтеза 2- метокси-7-R-1,5-динитробиспидин-2-енов

1.0 г (0.005 моль) 2-метокси-3,5-динитропиридина растворяли в 10 мл смеси растворителей ДМФА-этанол-вода 1:1:2 (по объему), затем порциями всыпали 0.76 г (0.02 моль) NaBH_4 при постоянном охлаждении льдом реакционной смеси в пределах 5–10 °С и перемешивании. При этом малиновое окрашивание раствора сменялось на бледно-желтое. Контроль вели методом тонкослойной хроматографии. После удаления пятна исходного 2-метокси-3,5-динитропиридина в реакционную смесь вводили раствор 32%-ного формальдегида (2.5 мл, 0.03 моль), охлажденный до 5°С, и 0.015 моль амина/аминокислоты в 8 мл смеси растворителей этанол-вода 1:1 (по объему). Температурный режим поддерживался в пределах 10-15 °С (первичные амины) или 20-25°С (аминокислоты). 20%-ным раствором H_3PO_4 рН среды поднимали до 4.0, выпавший при этом продукт реакции фильтровали и промывали дист. водой. Перекристаллизация проводилась из пропанола-2 [217]. Спектры поглощения снимали в среде ацетоновых растворов с концентрацией 10^{-2} моль/л.

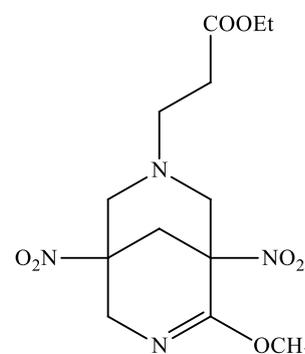
2-Метокси-7-карбоксиметил-1,5-динитро-3,7-диаза-бицикло[3.3.1]нон-2-ен (15a): R_f 0.45, т.пл. 81-82 °С, выход 70%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 4.10-4.07 д (2J 16.44 Гц, H^4_e , 1H), 3.97-3.94 д (2J 16.47 Гц, H^4_a , 1H), 3.48-3.44 д (2J 10.70 Гц, H^8_e , 1H), 3.40-3.20 м (H^9_e , H^6_e , 2H), 3.22-3.19 д (2J 10.81 Гц, H^9_a , 1H), 3.14-3.12 д (2J 10.40 Гц, H^8_a , 1H), 2.99-2.97 д (2J 10.89 Гц, H^{10}_e , 1H), 2.90-2.87 д (2J 10.87 Гц, H^6_a , 1H), 2.83-2.80 д (2J 11.00 Гц, H^{10}_a , 1H), 12.46 с (COOH, 1H), 3.61 с (OCH₃, 3H).



2-Метокси-7-карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диаза-бицикло[3.3.1]нон-2-ен (15b): R_f 0.45, т.пл. 89-90 °С, выход 74%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 4.06-4.04 д (2J 16.00 Гц, H^4_e , 1H), 3.97-3.95 д (2J 16.00 Гц, H^4_a , 1H), 3.70-3.67 д (2J 11.00 Гц, H^8_e , 1H), 3.54-3.52 д (2J 10.18 Гц, H^9_e , 1H), 3.40-3.38 д (2J 10.24 Гц, H^6_e , 1H), 3.16-3.13 д (2J 10.18 Гц, H^9_a , 1H), 3.05-3.03 д (2J 11.00 Гц, H^8_a , 1H), 2.91-2.89 м (H^{10}_e , 2H), 2.86-2.84 д (2J 10.24 Гц, H^6_a , 1H), 2.82-2.80 м (H^{10}_a , 1H), 2.49-2.46 м (H^{11}_e , 1H), 2.43-2.40 м (H^{11}_a , 1H). 12.75 с (COOH, 1H), 3.75 с (OCH₃, 3H),

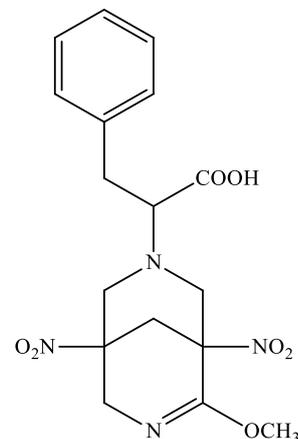


Этиловый эфир 2-метокси-7-карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен (15c): R_f 0.45, т.пл. 99-100 °С, выход 72%. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д): 4.06-4.04 д (2J 16.00 Гц, H^4_e , 1H), 3.97-3.95 д (2J 16.00 Гц, H^4_a , 1H), 3.75-3.70 д (2J 11.20 Гц, H^8_e , 1H), 3.64-3.58 д (2J 10.18 Гц, H^9_e , 1H), 3.40-3.37 д (2J 10.24 Гц, H^6_e , 1H), 3.18-3.16 д (2J 9.89 Гц, H^9_a , 1H), 3.06-3.03 д (2J 12.07 Гц, H^8_a , 1H), 2.97-2.96 м

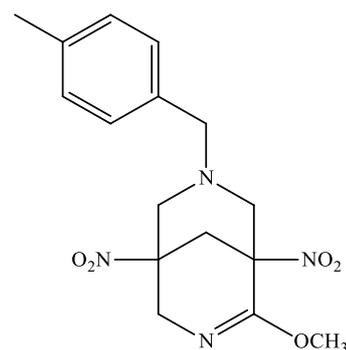


(H¹⁰_e, 2H), 2.86-2.84 д (²J 10.24 Гц, H⁶_a, 1H), 2.82-2.70 м (H¹⁰_a, H¹¹_e, 2H), 2.64-2.57 м (H¹¹_a, 1H), 1.25 т (³J 6.7 Гц, OCH₂CH₃, 1H), 12.75 с (COOH, 1H), 3.86-3.80 м (OCH₂CH₃, 2H), 3.79 с (OCH₃, 3H).

2-Метокси-7-(1'-бензилкарбоксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен (15d): R_f 0.45, т.пл. 116-118 °С, выход 52%. ИК спектр (табл. КВг, см⁻¹): ν(C-H)_{алиф} 2968, 2924, ν(OCH₃) 2798, ν(C=N) 1700, ν_s(NO₂) 1357, ν_{as}(NO₂) 1552, 1546, δ(CH₂/CH₃) 1435, 1463, ν_{as}(C-O-C) 1251, ν_s(C-O-C) 1076. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 300.13 МГц, δ, м.д): 4.00-3.94 д (²J 16.83 Гц, H⁴_e, 1H), 3.93-3.89 д (²J 16.86 Гц, H⁴_a, 1H), 3.76-3.72 д (²J 12.57 Гц, H⁸_e, 1H), 3.65-3.58 м (H¹⁰, 1H), 3.50-3.44 д (²J 12.41 Гц, H⁹_e, H⁶_e, 2H), 3.15-3.11 д (²J 11.00 Гц, H⁹_a, 1H), 3.06-3.01 м (²J 11.00 Гц, H⁸_a, 1H), 2.99-2.96 м (H¹¹_e, 1H), 2.85-2.80 д (²J 12.28 Гц, H⁶_a, 1H), 2.80-2.78 д (²J 9.15 Гц, H¹¹_a, 1H). 12.82 с (COOH, 1H), 7.29-7.14 м (Ph, 5H), 3.77 с (OCH₃, 3H).



2-Метокси-7-(4-метилбензил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-ен (15e): R_f 0.45, т.пл. 136-137 °С, выход 68%. λ_{max}=347,5 нм. ИК спектр (табл. КВг, см⁻¹): ν(OCH₃) 2801, ν(CH)_{алиф} 2968, 2924, ν(C=N) 1700, ν_{as}(NO₂) 1573, ν_s(NO₂) 1349, δ(CH₂/CH₃) 1438, 1463, ν_{as}(COC) 1260, ν_s(COC) 999. ¹H ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 3.77-3.73 д (²J 11.00 Гц, H⁴_e, 1H), 3.64-3.60 д (²J 11.00 Гц, H⁴_a, 1H), 3.48-3.39 м (H⁸_e, H⁹_e, H⁶_e, 3H), 3.28-3.26 д (²J 11.60 Гц, H⁹_a, 1H), 3.16-3.14 д (²J 13.03 Гц, H⁸_a, 1H), 2.97-2.94 м (H¹⁰_e, 1H), 2.85-2.83 д (²J 11.20 Гц, H⁶_a, 1H), 2.54-2.50 м (H¹⁰_a, 1H), 7.25-7.12 м



(Ph, 5H), 3.52 с (OCH₃, 3H), 2.24 с (CH₃, 3H).

3.6. Метод получения N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов

3.6.1. Методика синтеза 1-(арилсульфонил)пиперидин-4-онов

Смесь, состоящую из соответствующего сульфохлорида (0.78 моль) и гидрохлорида пиперидин-4-она (0.7 моль), растворяли в среде пиридина (150 мл). Реакционную массу выдерживали в течение 1 часа при 110–115°C и перемешивании. Контроль реакции осуществляли исходя из данных тонкослойной хроматографии, элюент хлороформ:метанол=6:1. По окончании реакции, смесь обрабатывали насыщенным раствором NaCl, осадок фильтровали и промывали.

3.6.2. Методика синтеза 3-бром-1-(арилсульфонил)пиперидин-4-онов

К раствору соединения **17** в 600 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании по каплям добавляли бромлирующий агент (пиридиния бромид-пербромид), взятый в эквивалентном количестве. Смесь выдерживали при перемешивании в течение 30 минут. Образовавшиеся по окончании реакции осадки **18** отфильтровывали и промывали дист.водой до нейтральной реакции среды.

3.6.3. Методика синтеза 5-[(R-фенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-аминов

Раствор соединения **18** в ДМФА обрабатывали пятикратным избытком тиомочевины при температуре 110-115°C, постоянном перемешивании в течение 3-х часов. Окончание реакции фиксировали по данным тонкослойной хроматографии, элюент хлороформ:метанол=6:1. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaCl с образованием осадков **19**, которые затем отфильтровывали, промывали и перекристаллизовывали из пропанола-2.

3.6.4. Методика синтеза комбинаторной библиотеки амидов

К раствору соответствующей пиридинкарбоновой кислоты (0.7 ммоль) в абсолютном ДМФА, при слабом нагревании до 50 °C и перемешивании,

прибавляли КДИ (0.7 ммоль). Окончание реакции фиксировали по прекращению выделения пузырьков углекислого газа (приблизительное время реакции 1.5 часа). К образовавшемуся имидазолу при нагревании до 70–80°C приливали раствор амина **19** (0.5 ммоль) в ДМФА. По окончании реакции, продукты **20** выделяли выливанием в 0.02% раствор NH₃. Осадки фильтровывались, очищались перекристаллизацией из пропанола-2 с добавлением ДМФА.

N-(5-(Фенилсульфонил)-4,5,6,7-

тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

ил)изоникотинамид: Выход 60%. $R_f=0.70$. ¹H

ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 11.42 с (NH, 1H), 8.75 д (³J=8.85 Гц,

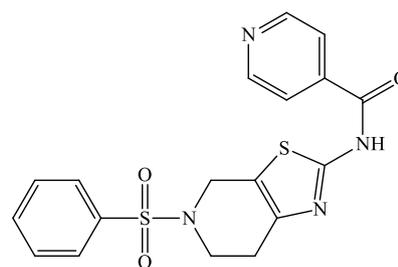
H_{Py}^{2',6'}, 2H), 7.86 д (³J=8.85 Гц, H_{Py}^{3',5'}, 2H),

7.82 д (³J=7.5 Гц, H_{Ph}^{2'',6''}, 2H), 7.66 т (³J=7.4

Гц, H_{Ph}^{4''}, 1H), 7.60 т (³J=7.75 Гц, H_{Ph}^{3'',5''}, 2H),

4.31 с (H⁴, 2H), 3.44 т (³J=5.75 Гц, H⁶, 2H),

2.71 т (³J=5.75 Гц, H⁷, 2H).



N-(5-(Фенилсульфонил)-4,5,6,7-

тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

ил)никотинамид: Выход 54%. $R_f=0.71$. ¹H

ЯМР спектр (ДМСО - d₆, 400.13 МГц, δ, м.д): 12.53 с (NH, 1H), 9.11 д (³J=1.46 Гц,

H_{Py}^{2'}, 1H), 8.72 дд (³J=4.76, 1.46 Гц, H_{Py}^{6'}, 1H),

8.29 дт (³J=8.06, 1.46 Гц, H_{Py}^{4'}, 1H),

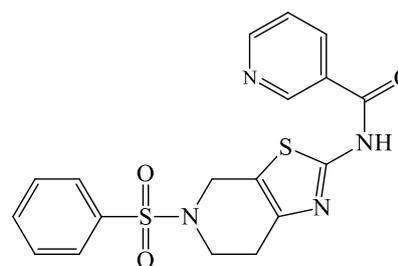
7.80 д (³J=8.0 Гц, H_{Ph}^{2'',6''}, 2H), 7.67 т (³J=7.4

Гц, H_{Ph}^{4''}, 1H), 7.59 т (³J=7.6 Гц, H_{Ph}^{3'',5''}, 2H),

7.53 дд (³J=8.06, 4.76 Гц, H_{Py}^{5'}, 1H), 4.28 с

(H⁴, 2H), 3.43 т (³J=5.75 Гц, H⁶, 2H), 2.68 т

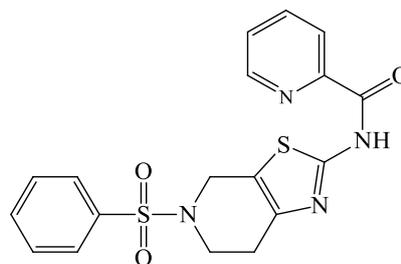
(³J=5.1 Гц, H⁷, 2H).



N-(5-(Фенилсульфонил)-4,5,6,7-

тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

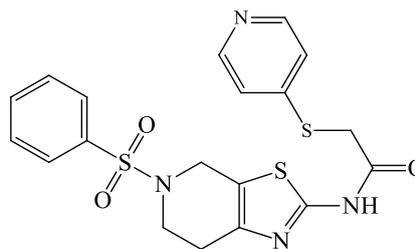
ил)пиколинамид: Выход 45%. $R_f = 0.73$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.13 с (NH, 1H), 8.71 д ($^3J=4.76$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{6'}$, 1H), 8.18 д ($^3J=7.68$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{3'}$, 1H), 8.05 т ($^3J=7.68$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{4'}$, 1H), 7.82 д ($^3J=7.4$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2'',6''}$, 2H), 7.67 т ($^3J=7.4$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{4''}$, 1H), 7.63 дд ($^3J=7.68$, 4.76 Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{5'}$, 1H), 7.60 т ($^3J=7.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{3'',5''}$, 2H), 4.31 с (H^4 , 2H), 3.41 т ($^3J=5.85$ Гц, H^6 , 2H), 2.70 т ($^3J=5.45$ Гц, H^7 , 2H).



N-(5-(Фенилсульфонил)-4,5,6,7-

тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

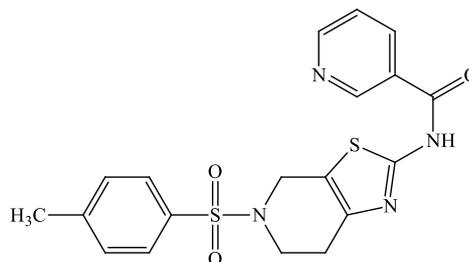
ил)-2-(пиридин-4-илтио)ацетамид: Выход 40%. $R_f = 0.75$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.34 с (1H, NH), 8.35 д ($^3J=6.22$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2',6'}$, 2H), 7.82 д ($^3J=7.4$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2'',6''}$, 2H), 7.67 т ($^3J=7.4$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{4''}$, 1H), 7.60 д ($^3J=7.4$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{3'',5''}$, 2H), 7.32 д ($^3J=6.22$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{3',5'}$, 2H), 4.26 с (H^4 , 2H), 3.95 с ($\alpha\text{-CH}_2$, 2H), 3.43 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.70 т ($^3J=5.65$ Гц, H^7 , 2H).



N-(5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5,6,7-

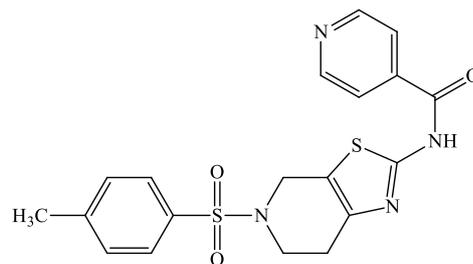
тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

ил)никотинамид: Выход 50%. $R_f = 0.61$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.70 с (NH, 1H), 9.18 д ($^3J=1.77$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2'}$, 1H), 8.74 дд ($^3J=4.86$, 1.77 Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{6'}$,

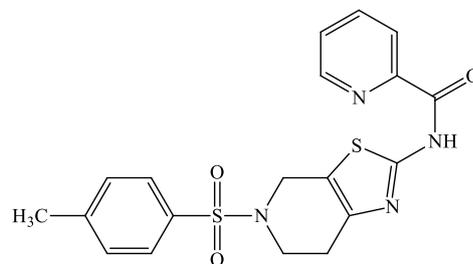


1H), 8.40 дт ($^3J=7.96$, 2.21 Гц, $H_{Py}^{4'}$, 1H), 7.53 дд ($^3J=7.96$, 4.87 Гц, $H_{Py}^{5'}$, 1H), 7.71 д ($^3J=8.4$ Гц, $H_{Ph}^{2'',6''}$, 2H), 7.41 д ($^3J=8.4$ Гц, $H_{Ph}^{3'',5''}$, 2H), 4.29 с (H^4 , 2H), 3.42 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.74 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H), 2.42 с (CH_3 , 3H).

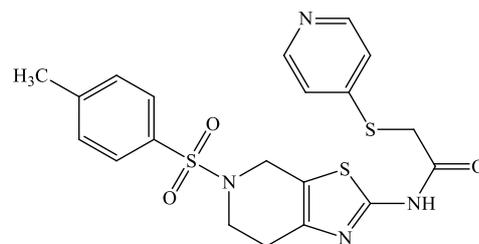
N-(5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)изоникотинамид: Выход 55%. $R_f=0.63$. 1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.65 с (NH, 1H), 8.76 д ($^3J=6.19$ Гц, $H_{Py}^{2',6'}$, 2H), 7.85 д ($^3J=6.19$ Гц, $H_{Py}^{3',5'}$, 2H), 7.68 д ($^3J=8.6$ Гц, $H_{Ph}^{2'',6''}$, 2H), 7.40 д ($^3J=8.6$ Гц, $H_{Ph}^{3'',5''}$, 2H), 4.22 с (H^4 , 2H), 3.39 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.70 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H), 2.42 с (CH_3 , 3H).



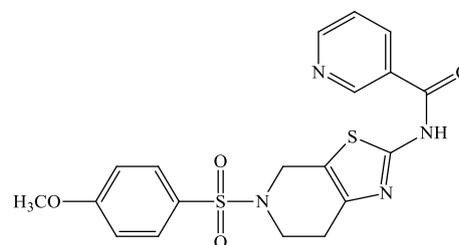
N-(5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)пиколинамид: Выход 47%. $R_f=0.63$. 1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.46 с (NH, 1H), 8.72 д ($^3J=4.42$ Гц, $H_{Py}^{6'}$, 1H), 8.18 д ($^3J=7.52$ Гц, $H_{Py}^{3'}$, 1H), 8.05 т ($^3J=7.52$ Гц, $H_{Py}^{4'}$, 1H), 7.65 дд ($^3J=7.52$, 4.42 Гц, $H_{Py}^{5'}$, 1H), 7.69 д ($^3J=8.4$ Гц, $H_{Ph}^{2'',6''}$, 2H), 7.40 д ($^3J=8.4$ Гц, $H_{Ph}^{3'',5''}$, 2H), 4.27 с (H^4 , 2H), 3.43 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.69 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H), 2.42 с (CH_3 , 3H).



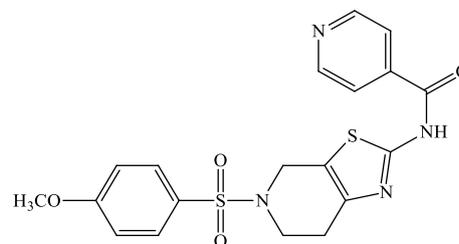
N-(5-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-илтио)ацетамид: Выход 41%. $R_f = 0.55$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.53 с (NH, 1H), 8.38 д ($^3J=5.13$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2',6'}$, 2H), 7.38 д ($^3J=5.13$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{3',5'}$, 2H), 7.67 д ($^3J=8.2$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2'',6''}$, 2H), 7.38 д ($^3J=8.3$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{3'',5''}$, 2H), 4.21 с (H^4 , 2H), 4.02 с ($\alpha\text{-CH}_2$, 2H), 3.38 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.71 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H), 2.41 с (CH_3 , 3H).



N-(5-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)никотинамид: Выход 60%. $R_f = 0.51$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.54 с (NH, 1H), 9.10 д ($^3J=1.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2'}$, 1H), 8.72 дд ($^3J=4.76, 1.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{6'}$, 1H), 8.28 дт ($^3J=8.05, 1.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{4'}$, 1H), 7.53 дд ($^3J=8.05, 4.76$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{5'}$, 1H), 7.74 д ($^3J=8.85$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2'',6''}$, 2H), 7.09 д ($^3J=8.86$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{3'',5''}$, 2H), 4.26 с (H^4 , 2H), 3.85 с (OCH_3 , 3H), 3.40 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.71 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H).



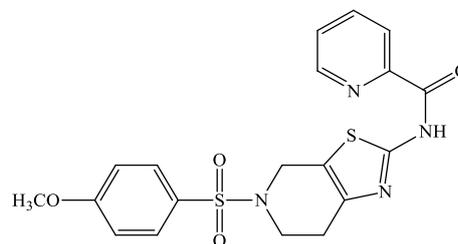
N-(5-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)изоникотинамид: Выход 55%. $R_f = 0.53$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.26 с (NH, 1H), 8.74 д ($^3J=5.87$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2',6'}$, 2H), 7.85 д ($^3J=5.87$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{3',5'}$, 2H), 7.74 д ($^3J=8.85$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2'',6''}$, 2H), 7.09 д



($^3J=8.85$ Гц, $H_{Ph}^{3'',5''}$, 2H), 4.25 с (H^4 , 2H), 3.85 с (OCH_3 , 3H), 3.40 т ($^3J=5.7$ Гц, H^6 , 2H), 2.72 т ($^3J=5.7$ Гц, H^7 , 2H).

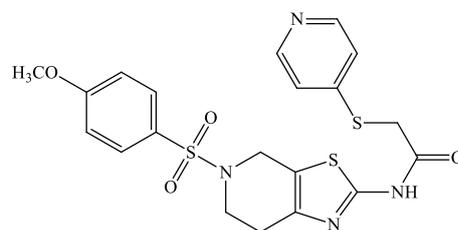
N-(5-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)пиколинамид:

Выход 57%. $R_f = 0.56$. 1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.27 с (NH, 1H), 8.71 д ($^3J=4.65$ Гц, $H_{Py}^{6'}$, 1H), 8.18 д ($^3J=7.82$ Гц, $H_{Py}^{3'}$, 1H), 8.05 т ($^3J=7.82$ Гц, $H_{Py}^{4'}$, 1H), 7.64 дд ($^3J=7.82, 4.65$ Гц, $H_{Ph}^{5'}$, 1H), 7.73 д ($^3J=8.86$ Гц, $H_{Ph}^{2'',6''}$, 2H), 7.09 д ($^3J=8.86$ Гц, $H_{Ph}^{3'',5''}$, 2H), 4.26 с (H^4 , 2H), 3.85 с (OCH_3 , 3H), 3.40 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.71 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H).

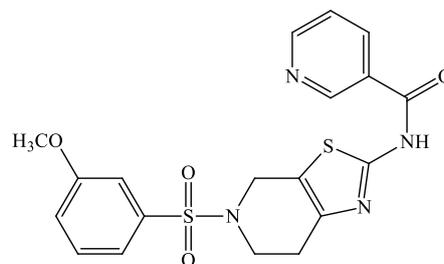


N-(5-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-илтио)ацетамид:

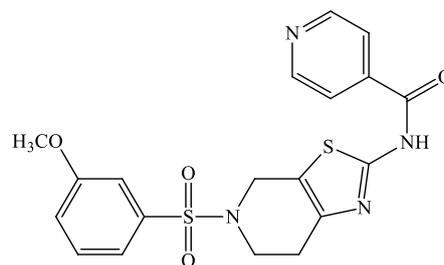
Выход 51%. $R_f = 0.55$. 1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.46 с (NH, 1H), 8.37 д ($^3J=6.04$ Гц, $H_{Py}^{2',6'}$, 2H), 7.34 д ($^3J=6.04$ Гц, $H_{Py}^{3',5'}$, 2H), 7.75 д ($^3J=8.85$ Гц, $H_{Ph}^{2'',6''}$, 2H), 7.09 д ($^3J=8.86$ Гц, $H_{Ph}^{3'',5''}$, 2H), 4.27 с (H^4 , 2H), 4.00 с ($\alpha-CH_2$, 2H), 3.85 с (OCH_3 , 3H), 3.41 т ($^3J=5.75$ Гц, H^6 , 2H), 2.73 т ($^3J=5.75$ Гц, H^7 , 2H).



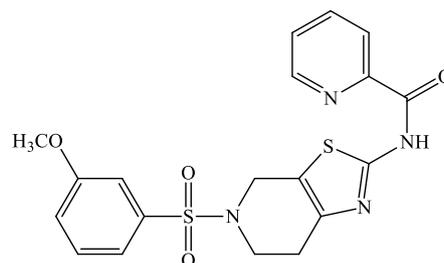
N-(5-[(3-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)никотинамид: Выход 60%. $R_f = 0.51$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.38 с (NH, 1H), 9.10 д ($^3J=1.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2'}$, 1H), 8.72 дд ($^3J=4.86, 1.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{6'}$, 1H), 8.29 дт ($^3J=7.52, 1.5$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{4'}$, 1H), 7.52 дд ($^3J=7.52, 4.86$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{5'}$, 1H), 7.51 т ($^3J=8.0$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{5''}$, 1H), 7.37 дт ($^3J=8.0$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{6''}$, 1H), 7.24 дд ($^3J=2.2, 0.70$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2''}$, 1H), 7.20 ддд ($^3J=8.0, 2.2, 0.7$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{4''}$, 1H), 4.33 с (H^4 , 2H), 3.86 с (OCH_3 , 3H), 3.50 т ($^3J=5.6$ Гц, H^6 , 2H), 2.72 т ($^3J=5.5$ Гц, H^7 , 2H).



N-(5-[(3-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)изоникотинамид: Выход 65%. $R_f = 0.53$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.61 с (NH, 1H), 8.75 д ($^3J=5.75$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{2',6'}$, 2H), 7.86 д ($^3J=5.75$ Гц, $\text{H}_{\text{Py}}^{3',5'}$, 2H), 7.50 т ($^3J=8.20$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{5''}$, 1H), 7.36 дт ($^3J=8.2, 0.7$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{6''}$, 1H), 7.25 дд ($^3J=2.4, 0.70$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{2''}$, 1H), 7.19 ддд ($^3J=8.3, 2.4, 0.7$ Гц, $\text{H}_{\text{Ph}}^{4''}$, 1H), 4.31 с (H^4 , 2H), 3.86 с (OCH_3 , 3H), 3.46 т ($^3J=5.7$ Гц, H^6 , 2H), 2.72 т ($^3J=5.6$ Гц, H^7 , 2H).



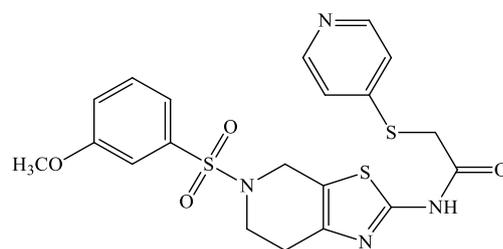
N-(5-[(3-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)пиколинамид: Выход 67%. $R_f = 0.56$. ^1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.51 с (NH, 1H), 8.74 д ($^3J=3.66$ Гц,



$H_{Py}^{6'}$, 1H), 8.19 д ($^3J=7.69$ Гц, $H_{Py}^{3'}$, 1H), 8.07 т ($^3J=7.69$ Гц, $H_{Py}^{4'}$, 1H), 7.67 дд ($^3J=7.69$, 3.66 Гц, $H_{Py}^{5'}$, 1H), 7.52 т ($^3J=8.20$ Гц, $H_{Ph}^{5''}$, 1H), 7.38 дт ($^3J=8.2$, 0.8 Гц, $H_{Ph}^{6''}$, 1H), 7.26 дд ($^3J=2.3$, 0.8 Гц, $H_{Ph}^{2''}$, 1H), 7.22 ддд ($^3J=8.2$, 2.3, 0.8 Гц, $H_{Ph}^{4''}$, 1H), 4.34 с (H^4 , 2H), 3.86 с (OCH_3 , 3H), 3.47 т ($^3J=5.7$ Гц, H^6 , 2H), 2.71 т ($^3J=5.4$ Гц, H^7 , 2H).

N-(5-[(3-Метоксифенил)сульфонил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

ил)-2-(пиридин-4-илтио)ацетамид: Выход 61%. $R_f=0.55$. 1H ЯМР спектр (ДМСО - d_6 , 400.13 МГц, δ , м.д): 12.71 с (NH, 1H), 8.37 д ($^3J=3.66$ Гц, $H_{Py}^{2',6'}$, 2H), 7.35 д ($^3J=3.66$ Гц, $H_{Py}^{3',5'}$, 2H), 7.51 т ($^3J=8.0$ Гц, $H_{Ph}^{5''}$, 1H), 7.37 дт ($^3J=8.0$, 0.7 Гц, $H_{Ph}^{6''}$, 1H), 7.26 дд ($^3J=2.2$, 0.7 Гц, $H_{Ph}^{2''}$, 1H), 7.20 ддд ($^3J=8.0$, 2.2, 0.7 Гц, $H_{Ph}^{4''}$, 1H), 4.34 с (H^4 , 2H), 3.98 с ($\alpha-CH_2$, 2H), 3.86 с (OCH_3 , 3H), 3.46 т ($^3J=5.7$ Гц, H^6 , 2H), 2.71 т ($^3J=5.4$ Гц, H^7 , 2H).



3.7. Изучение фитоактивности полученных соединений

Данная методика является модификацией методики [218]. Объектами исследования являлись побеги и корни овса посевного сорта «Горизонт» и дыни сорта «Золотистая», семена предоставлены сотрудниками ГПУ Тульский НИИСХ Россельхозакадемии.

Перед проведением эксперимента семена стерилизовали в 2,5%-ном растворе $KMnO_4$, проращивали семена на фильтровальных бумажках в среде, содержащей исследуемые соединения в концентрациях 10^{-4} , 10^{-6} , 10^{-8} , 10^{-10} , 10^{-12} , 10^{-14} М, при $T_{\text{воздуха}} = 23 \pm 1 / 15 \pm 1^\circ C$ (день/ночь), $\Phi_{\text{воздуха}} = 55 / 75\%$ (день/ночь) и

интенсивности света 35 Вт/м². Посевные качества семян (энергия прорастания, всхожесть) определяли по ГОСТ 12042-80 и ГОСТ 12038-84. В контрольных экспериментах использовали очищенную воду. Опыты ставили по 3 биологическим и 3 аналитическим повторностям. Обработка данных осуществлялась в программах MS Excel 2010 и SigmaStat 3.1 [219, 220].

3.8. Изучение фунгистатического действия полученных соединений

Методика предоставлена ВНИИ химических средств защиты растений [82]. В качестве объектов исследований использованы *Venturia inaequalis*-возбудитель парши яблонь, *Rhizoctonia solani*-возбудитель ризоктониоза, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*-возбудители фузариозов, *Bipolaris sorokiniana*-возбудитель корневых гнилей, *Sclerotinia sclerotiorum*-возбудитель белых гнилей. Водные растворы исследуемых соединений в концентрации 30 мг/л добавлялись в среду картофельно-сахарозного агара, который затем стерилизовался совместно с чашками Петри. После посева культур через трое суток проводились измерения диаметра мицеллия по наибольшему и наименьшему диаметру. Полученные данные интерпретировали с использованием формулы Эббота:

$$T = \left(\frac{D_k - D_{оп}}{D_k} \right) * 100\%$$

, где T - это торможение роста мицеллия по сравнению с контролем, %,

D_k - диаметр колонии гриба в контрольной среде,

$D_{оп}$ - диаметр колонии гриба в среде с исследуемым соединением.

Опыты ставили в трех параллелях, обработка результатов происходила в программе MS Excel 2007.

3.9. Физико-химические методы анализа

Тонкослойную хроматографию проводили при помощи пластинок Silufol UV-254, элюентов: толуол : ацетон : гептан (4:1:1) и толуол : ацетон (1:3), для проявки использовались УФ-лампа и пары йода.

Измерение *температуры плавления* осуществляли на приборе Кофлера производства Voetius.

УФ-спектры поглощения изучаемых соединений снимали при помощи регистрирующего спектрофотометра СФ 103.

Исследования *ИК-спектров поглощений* совершали на Фурье-спектрометре ФСМ 1201, носитель - таблетки KBr (1.5:300).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов полученных соединений в ДМСО-*d*₆ фиксировали с помощью спектрометров 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).

Масс-спектры соединений снимали при помощи прибора Varian MAT-311 при прямом вводе и энергии ионизирующего излучения 70 эВ.

Масс-спектры высокого разрешения сняты на приборе Bruker Daltonics MicroTOF II (метод ионизации - электрораспыление ESI).

Компьютерные измерения квантовохимических параметров проводили методом PM6, входящим в пакет Gaussian 09W и Gauss View 5.0.8.

Физико-химические дескрипторы вычислялись в онлайн-ресурсе Molinspiration Chem in formatics 2015.

Биологическую активность исследуемых соединений прогнозировали в онлайн-системах PASS и Gusar.

ВЫВОДЫ

1. В ходе оптимизации реакции замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием N-нуклеофилов показано, что наиболее эффективной средой для взаимодействия с аминокислотами является пиридин, в случае с α -пиколинами – система ДМФА/ K_2CO_3 , а при аминировании анилином и бензиламинами – EtOH/ K_2CO_3 . Наиболее оптимальной для реакции с O- и S-нуклеофилами является система спирт/алкоголят.
2. Установлено, что при взаимодействии 2-хлор-3,5-динитропиридина с амбидентным анионом барбитуровой кислоты образуется исключительно продукт C-арилирования.
3. Усовершенствован препаративный метод селективного восстановления ароматического кольца 2-R-3,5-динитропиридинов под действием тетрагидридобората натрия с получением новых 2-замещенных 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов.
4. Осуществлен синтез новых производных 7-R-1,5-динитробиспидин-2-она и 2-метокси-7-R-1,5-динитробиспидин-2-ена селективным гидрированием 2-R-3,5-динитропиридинов $NaBH_4$ и последующим аминотетрагидропиридинированием по Манниху.
5. Предложена четырехстадийная схема синтеза новых N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов, содержащих перспективные с точки зрения изучения биологической активности остатки пиридинкарбоновых кислот и тетрагидротиазолопиридиновый фрагмент.
6. Методами молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, 2D-ЯМР) и масс-спектрометрии установлено строение полученных соединений.
7. Квантовохимическим методом PM6 проанализированы исходные, промежуточные и конечные продукты изучаемых реакций, выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, влияющие на

регио- и стереоселективность процессов. Установлены конформации молекул полученных соединений, представлены вероятные механизмы протекания реакций.

8. При помощи биологических тест-объектов (проростков дыни сорта «Золотистая» и овса посевного сорта «Горизонт») установлено, что растворы синтезированных соединений с концентрацией $10^{-2} \div 10^{-8}$ моль/л оказывают ингибирующее действие на ростовые процессы двудольных и однодольных растений, тогда как с ростом разбавления ($10^{-10} \div 10^{-16}$) проявляется заметная ростстимулирующая активность для обоих тест-объектов. У ряда синтезированных соединений выявлена фунгицидная активность по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч: учебн. пособие // М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 624 с.
2. Jing P., Qin X., Cheng-Yu Sh., Zhen H. Hong-Qi Y., Blockade of the translocation and activation of c-Jun N-terminal kinase 3 (JNK3) attenuates dopaminergic neuronal damage in mouse model of Parkinson's disease // *Neurochemistry International*.- 2009.- V. 54.- P.418-425.
3. Lu S. et al. Design, synthesis, and particular biological behaviors of chain-opening nitromethylene neonicotinoids with cis configuration // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2011. – Т. 60. – №. 1. – С. 322-330.
4. Carroll W. A. et al. Synthesis and structure– activity relationships of a novel series of tricyclic dihydropyridine-based KATP openers that potently inhibit bladder contractions in vitro // *Journal of medicinal chemistry*. – 2004. – Т. 47. – №. 12. – С. 3180-3192.
5. Kandil S. et al. Novel cis-selective and non-epimerisable C3 hydroxy azapodophyllotoxins targeting microtubules in cancer cells // *European journal of medicinal chemistry*. – 2016. – Т. 110. – С. 311-325.
6. Mohammadi A. A. et al. Diastereoselective synthesis and molecular docking studies of novel fused tetrahydropyridine derivatives as new inhibitors of HIV protease // *Journal of Molecular Structure*. – 2017. – Т. 1139. – С. 166-174.
7. Wieczorek D. et al. Synthesis, Surface and Antimicrobial Activity of Piperidine-Based Sulfobetaines // *Journal of surfactants and detergents*. – 2017. – Т. 20. – №. 1. – С. 151-158.
8. Xaiver 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-aminobenzoyl hydrazones // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Т. 21. – №. 3. – С. 345-350.
9. Schürer S. C., Blechert S. A versatile synthesis of substituted tetrahydropyridines // *Tetrahedron letters*. – 1999. – Т. 40. – №. 10. – С. 1877-1880.

10. Duttwyler S. et al. Highly diastereoselective synthesis of tetrahydropyridines by a C–H activation–cyclization–reduction cascade // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – T. 134. – №. 9. – C. 4064-4067.
11. Bock H., Dammel R. Cycloalkanimine 2H-Azipin, 1-Azetin, 1-Pyrrolin, 1-Piperidein und 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-azepin: Darstellung und Photoelektronenspektren // *Chem. Ber.* – 1987. – V. 120. – P. 1971.
12. Takahata H., Ishikura M., Yamazaki T. The Chemistry of Lactim Ethers. II. Reaction of Lactim Ethers with 2-Carboethoxymethyl Piperidines // *Chem. Pharm. Bull.* – 1980. – V. 28 (1). – P. 220-226.
13. Buchi J., Prost M., Eichenberger E., Lieberherr L. Synthese und analgetische Wirkung einiger 4-Phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone // *Helv. Chim. acta.* – 1953. – V. 35. – P. 819.
14. Koderu Y., Watanabe S., Imada Y., Murahashi Sh.-I. Titanium (III)-Induced transformation of hydroxylamines to Imines or Secondary Amines // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1994. – V. 67. – P. 2542.
15. Barber D.M., Sanganee H.J., Dixon D.J. One-pot catalytic enantioselective synthesis of tetrahydropyridines via a Nitro-Mannich/ Hydroamination Cascade // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 5290-5293.
16. Wang H.-J., Mo L.-P., Zhang Zh.-H. Cerium ammonium nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of functionalized tetrahydropyridines // *ACS Comb. Sci.* – 2011. – V. 13. – P. 181-185.
17. Carballo R.M., Ramirez M.A., Rodriguez M.L., Martin V.S. Iron (III)-Promoted Aza-Prins-Cyclization: direct synthesis of six-membered azacycles // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – P. 3837-3840.
18. Huang H., Spande T.F., Panek J.S. Highly enantioenriched tetrahydropyridines from chiral organosilanes: application to the synthesis of quinolizidine alkaloid // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – P. 626-627.
19. Wurz R.P., Fu G.C. Catalytic asymmetric synthesis of piperidine derivatives through the [4+2] annulations of imines with allenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 12234-12235.

20. Vaultier M., Lambert P.H., Carrie R. The Aza-Wittic reaction in heterocyclic synthesis// Bull. Chem. Soc. Fr. – 1986. – Pt.2.– P.83.
21. Lezana N. et al. Highly stereoselective and catalyst-free synthesis of annulated tetrahydropyridines by intramolecular imino-Diels–Alder reaction under microwave irradiation in water //Green Chemistry. – 2016. – T. 18. – №. 13. – C. 3712-3717.
22. Kobayashi T., Nakashima M., Hakogi T. Development of a One-pot asymmetric Azaelectrocyclization protocol: synthesis of chiral 2,4-disubstituted 1,2,5,6-tetrahydropyridines// Org. Lett.– 2006.– V.8.– P. 3809-3812.
23. Ramachandran P.V., Burghardt T.E., Bland-Berry L. Chiral synthesis of functionalized tetrahydropyridines: γ -Aminobutyric acid uptake inhibitor analogues// J. Org. Chem. – 2005. – V.70.– P. 7911-7918.
24. Astiers A.A., Plat M.M. Synthesis of natural products via tertiary azides 2-alkyl and cis 2,6 alkylpiperidine alkaloids// Tetrahedron Lett.– 1978.– P.2051
25. Dey R., Banerjee P. Lewis Acid Catalyzed Diastereoselective Cycloaddition Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Vinyl Azides: Synthesis of Functionalized Azidocyclopentane and Tetrahydropyridine Derivatives //Organic letters. – 2017. – T. 19. – №. 2. – C. 304-307.
26. Trost B.M., Vaultier M.V., Santiago M.L. Thionium Ions as carbonyl substitutes. Synthesis of cyclic imino thioethers and lactams//J. Am. Chem. Soc.– 1980.– V.102.– P.7929.
27. Hoffman R.V., Buntain G.A. Carbon-to-Nitrogen Rearrangement in N-(Arylsulfonyl)amines as a Route to Azacyclic Compounds// J. Org. Chem.– 1988.– V. 53. – P. 3316.
28. Воскресенский Л. Г. и др. Synthesis of 1-tetrazolyl-substituted 2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolines and their transformations involving activated alkynes //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – T. 53. – №. 5. – C. 575-581.

29. Шадрикова В. А., Головин Е. В., Ширяев В. А., Баймуратов М. Р., Рыбаков В. Б., Климочкин Ю. Н. Синтез адамантилсодержащих фенилпиперидинов// Химия гетероциклических соединений.- 2015.- Т.51(10).- С.891–898
30. Buffat M.G. Synthesis of piperidines// Tetrahedron. – 2004.– V.60– P. 1701-1729.
31. Grishina G. V. et al. An up-to-date analysis of the chemistry of piperidine-3 //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1993. – Т. 29. – №. 7. – С. 775-795.
32. Sorm F. On the reduction of pyridine carboxylic acids// Chem. Listy.c– 1943. – V.37. – P. 112.
33. Ferles M. The electrolytic and lithium aluminium hydride reductions of quaternary pyridinium salts// Coll. Crez. Chem. Commun. – 1959. –V. 24. – P. 1029.
34. Davies W.H., McGree L.L. 1,2,5,6-tetrahydroperidine: isolation from technical piperidine by efficient fractional distillation// J. Chem Soc.– 1952.– V. 22.– P.59.
35. Солдатенков А. Т. и др. Синтез и биологическая активность Ни О-ацильных производных 2, 6-дифенил-4-гидроксипиперидинов и тетрагидропиперидинов //Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37. – №. 10. – С. 16-18.
36. Yamaguchi R., Nakazono Yu., Matsuki T., Hata E.-i., Kawanishi. Highly regioselective α -addition of alkynyl and alkenyl Grignard reagents to 1-azabicycloalkanes and solenopsin A//Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1987. – V.60. – P.215.
37. Meyers A.I., Edwards Ph.D., Bailey T.R., Jagdmann.J. G.E. Synthesis of piperidine and pyrrolidine natural products and homologation of carbonyl compounds// Org, Chem. – 1985. –V.50. – P. 1019.
38. Shi F. et al. Catalytic Asymmetric Formal [3+ 3] Cycloaddition of an Azomethine Ylide with 3-Indolylmethanol: Enantioselective Construction of a Six-Membered Piperidine Framework //Chemistry-A European Journal. – 2014. – Т. 20. – №. 9. – С. 2597-2604.

39. He Z. L., Teng H. L., Wang C. J. Fulvenes as Effective Dipolarophiles in Copper (I) Catalyzed [6+ 3] Cycloaddition of Azomethine Ylides: Asymmetric Construction of Piperidine Derivatives //Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – T. 52. – №. 10. – C. 2934-2938.
40. Jia W. Q. et al. Organocatalytic [4+ 2] cyclocondensation of α , β -unsaturated acyl chlorides with imines: highly enantioselective synthesis of dihydropyridinone and piperidine derivatives //Organic & biomolecular chemistry. – 2014. – T. 12. – №. 14. – C. 2167-2171.
41. Amat M. et al. Dynamic kinetic resolution of racemic γ -aryl- δ -oxoesters. Enantioselective synthesis of 3-arylpiperidines //The Journal of organic chemistry. – 2002. – T. 67. – №. 15. – C. 5343-5351.
42. Jensen H. H. et al. Stereoelectronic substituent effects in polyhydroxylated piperidines and hexahydropyridazines //Chemistry-A European Journal. – 2002. – T. 8. – №. 5. – C. 1218-1226.
43. Shakirov R. R. et al. Methyl nitroacetate and 3-nitropropionate in the synthesis of hexahydropyrimidines and piperidines //Chem. Heterocycl. Compd.- 2008.- V. 44.- P. 43–49.
44. Williams S. G. et al. An alkaloid-like 3-azabicyclo [3.3. 1] non-3-ene library obtained from the bridged Ritter reaction //Tetrahedron. – 2017. – T. 73. – №. 2. – C. 116-128.
45. Breuning M., Steiner M. Chiral bispidines //Synthesis. – 2008. – T. 2008. – №. 18. – C. 2841-2867.
46. Comba P., Wadepohl H., Wiesner S. Optimization of the efficiency of oxidation catalysts based on iron bispidine complexes //European Journal of Inorganic Chemistry. – 2011. – T. 2011. – №. 16. – C. 2610-2615.
47. Comba P. et al. Dioxygen reactivity of new bispidine-copper complexes //Inorganic chemistry. – 2012. – T. 51. – №. 5. – C. 2841-2851.
48. Enomoto T., Yasui Y., Takemoto Y. Synthetic study toward ecteinascidin 743: Concise construction of the diazabicyclo [3.3. 1] nonane skeleton and assembly of the pentacyclic core //J. Org. Chem. – 2010. – T. 75. – №. 14. – C. 4876-4879.

49. Cui H., Goddard R., Pörschke K. R. Synthesis and coordination chemistry of N, N-diallylbispidine //Organometallics. – 2011. – Т. 30. – №. 22. – С. 6241-6252.
50. Bulygina L. A. et al. Cyclopalladate complex of 3-benzyl-7-methyl-3,7-diazabicyclo [3.3. 1] nonane //Russian Chemical Bulletin. – 2016. – Т. 65. – №. 10. – С. 2479-2484.
51. Castellano C., Sacchetti A., Meneghetti F. Spectroscopic, Structural, and Computational Characterization of Three Bispidinone Derivatives, as Ligands for Enantioselective Metal Catalyzed Reactions //Chirality. – 2016. – Т. 28. – №. 4. – С. 332-339.
52. Пралиев К. Д. и др. Синтез и миелостимулирующая активность некоторых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана //Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – №. 5. – С. 8-11.
53. Sankar C., Pandiarajan K. Synthesis and anti-tubercular and antimicrobial activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3. 1]nonan-9-one N-isonicotinoylhydrazone derivatives //European journal of medicinal chemistry. – 2010. – Т. 45. – №. 11. – С. 5480-5485.
54. Ko H. M., Dong G. Cooperative activation of cyclobutanones and olefins leads to bridged ring systems by a catalytic [4+ 2] coupling //Nature chemistry. – 2014. – Т. 6. – №. 8. – С. 739-744.
55. Druzenko T. et al. Design, Synthesis, and Characterization of SO₂-Containing Azabicyclo[3.n.1]alkanes: Promising Building Blocks for Drug Discovery //Organic letters. – 2015. – Т. 17. – №. 8. – С. 1922-1925.
56. Higo T. et al. Formal Synthesis of Sarain A: Intramolecular Cycloaddition of an Eight-Membered Cyclic Nitron to Construct the 2-Azabicyclo [3.3. 1] nonane Framework //Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – Т. 54. – №. 25. – С. 7367-7370.
57. Zefirova O. N. et al. Design, synthesis and biotest of a bicyclo [3.3. 1] nonane analogue of 2-amino-5, 6-dihydro-4H-1, 3-thiazine //Mendeleev Communications. – 2010. – Т. 20. – №. 6. – С. 323-325.

58. Hassan H. et al. Total Synthesis of (\pm)-Eucophylline. A Free-Radical Approach to the Synthesis of the Azabicyclo [3.3. 1] nonane Skeleton //Organic letters. – 2015. – T. 17. – №. 18. – C. 4518-4521.
59. Accurso A. A. et al. Thia-, aza-, and seleno [3.3. 1] bicyclononane dichlorides: Rates vs internal nucleophile in anchimeric assistance //The Journal of organic chemistry. – 2011. – T. 76. – №. 11. – C. 4392-4395.
60. Slowinski F. et al. Synthesis of New Bridgehead Substituted Azabicyclo-[2.2. 1] heptane and-[3.3. 1] nonane Derivatives as Potent and Selective $\alpha 7$ Nicotinic Ligands //Organic letters. – 2010. – T. 12. – №. 21. – C. 5004-5007.
61. Davies W.L., Grunert R.R., Haff R.F., McGahen J.W., Neumayer E.M., Paulshock M., Watts J.C., Wood T.R., Hermann E.C. Hoffmann C.E. Antiviral activity of 1-adamantanamine (Amantadine) //Science.- 1964.- 144.- C. 862–863.
62. Joubert J. et al. Polycyclic cage structures as lipophilic scaffolds for neuroactive drugs //ChemMedChem. – 2012. – T. 7. – №. 3. – C. 375-384.
63. Lamoureux G., Artavia G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry //Current medicinal chemistry. – 2010. – T. 17. – №. 26. – C. 2967-2978.
64. Geldenhuys W. J. et al. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: A focus on pentacycloundecane derivatives //Medicinal research reviews. – 2005. – T. 25. – №. 1. – C. 21-48.
65. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P. R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives //Chemical reviews. – 2013. – T. 113. – №. 5. – C. 3516-3604.
66. Liu J. et al. The many faces of the adamantyl group in drug design //European journal of medicinal chemistry. – 2011. – T. 46. – №. 6. – C. 1949-1963.
67. Saunders M., Jimenez-Vazquez H. A. Recent studies of carbocations //Chemical Reviews. – 1991. – T. 91. – №. 3. – C. 375-397.
68. Akhrem I., Orlinkov A. Polyhalomethanes combined with lewis acids in alkane chemistry //Chemical reviews. – 2007. – T. 107. – №. 5. – C. 2037-2079.

69. Schreiner P. R., Fokin A. A. Selective alkane CH-bond functionalizations utilizing oxidative single-electron transfer and organocatalysis //The Chemical Record. – 2004. – T. 3. – №. 5. – C. 247-257.
70. Moiseev I. K., Makarova N. V., Zemtsova M. N. Reactions of adamantanes in electrophilic media //Russian Chemical Reviews. – 1999. – T. 68. – №. 12. – C. 1001-1020.
71. McKervey M. A. Adamantane rearrangements //Chemical Society Reviews. – 1974. – T. 3. – №. 4. – C. 479-512.
72. Bagrii E. I., Saginaev A. T. Unsaturated adamantane derivatives //Russian Chemical Reviews. – 1983. – T. 52. – №. 9. – C. 881.
73. Shvekhgeimer M. G. A. Adamantane derivatives containing heterocyclic substituents in the bridgehead positions. Synthesis and properties //Russian chemical reviews. – 1996. – T. 65. – №. 7. – C. 555-598.
74. Shibuya M. et al. 2-Azaadamantane N-oxyl (AZADO) and 1-Me-AZADO: highly efficient organocatalysts for oxidation of alcohols //Journal of the American Chemical Society. – 2006. – T. 128. – №. 26. – C. 8412-8413.
75. Mikhailov B. M., Shagova E. A. Organoboron compounds: CDVI. Conversion of 1-boraadamantane to 1-azaadamantane //Journal of organometallic chemistry. – 1983. – T. 258. – №. 2. – C. 131-136.
76. Becker D. P., Flynn D. L. A Short Synthesis of 1-Azaadamantan-4-one and the 4r and 4s Isomers of 4-Amino-1-azaadamantane //Synthesis. – 1992. – T. 1992. – №. 11. – C. 1080-1082.
77. Pirali O. et al. Characterization of isolated 1-aza-adamantan-4-one (C₉H₁₃NO) from microwave, millimeter-wave and infrared spectroscopy supported by electronic structure calculations //Journal of Molecular Spectroscopy. – 2017. – T. 338. – C. 6-14.
78. Nagasawa S., Sasano Y., Iwabuchi Y. Catalytic Oxygenative Allylic Transposition of Alkenes into Enones Realized by an Azaadamantane-Type Oxoammonium Salt Catalyst //Chemistry-A European Journal. – 2017. – 7. – 23. – C. 10276 – 10279

79. Xiang D. et al. Searching for a new family of high energy explosives by introducing N atoms, N-oxides, and NO₂ into a cage adamantane //Canadian Journal of Chemistry. – 2016. – Т. 94. – №. 8. – С. 667-673.
80. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрих И.В. Основы органической химии – М.: Химия, 2001. – с.192.
81. Солдатенков А.Т., Левов А.Н., Мобио И.Г., Полякова Е.В., Кутяков С.В., Комарова А.И. Синтез и биологическая активность N-и O-ацильных производных 2,6-дифенил-4-гидроксипиперидинов и тетрагидропиридинов //Химико-фармац. журнал. – 2003. – №10. – с.16-17.
82. Андреева Е.И., Кукаленко С.С., Пронченко Т.С. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. – Черкассы. – 1984. – с. 184.
83. Дудник Ю. В. Противоопухолевые антибиотики, поражающие синтез ДНК, и индукция лизогенных бактерий //Нуклеиновые кислоты.- М.:«Медицина». – 1966. – С. 308-314.
84. Пат. 2276140 Российская Федерация, МПК С 07 D 217/04 Производные тетрагидропиридина и фармацевтическая композиция на их основе / Георгес Г., Гросманн А., Мундигль О., Фон-Дер-Саль В., Саттелькау Т.; заявитель и патентообладатель Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ. –№ 2003122190/04; заявл. 21.12.01; опубл. 10.05.2006. – 19 с.
85. Bourque M., Morissette M., Di Paolo T. Raloxifene activates G protein-coupled estrogen receptor 1/Akt signaling to protect dopamine neurons in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mice //Neurobiology of aging. – 2014. – Т. 35. – №. 10. – С. 2347-2356.
86. Premalatha B. et al. Synthesis, spectral analysis, in vitro microbiological evaluation and antioxidant properties of 2, 4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-one-O-[2, 4, 6-tritertiarybutyl-cyclohexa-2, 5-dienon-4-yl] oximes as a new class of antimicrobial and antioxidant agents //Journal of Pharmacy Research. – 2013. – Т. 6. – №. 7. – С. 730-735.

87. Balaji G. L. et al. Synthesis of novel 9-((arylidene) hydrazono)-2, 4, 6, 8-tetrakis (4-methoxyphenyl)-3, 7-diazabicyclo[3.3. 1]nonane azines as potential antibacterial agents //Research on Chemical Intermediates. – 2015. – T. 41. – №. 9. – C. 6497-6509.
88. Dai X. et al. Discovery of the oxazabicyclo[3.3. 1]nonane derivatives as potent and orally active GPR119 agonists //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2015. – T. 25. – №. 22. – C. 5291-5294.
89. Chandrasekaran D. et al. Comparative in vitro Cytotoxic Studies of Novel 8-(4'/2'-Methoxy/Unsubstituted phenylcarbamoyl) bicyclo [3.3. 1] nonane Derivatives on Ehrlich Ascites Carcinoma Cell Line //Indian journal of pharmaceutical sciences. – 2014. – T. 76. – №. 4. – C. 370.
90. Cai S. X. et al. 5-(N-oxyaza)-7-substituted-1, 4-dihydroquinoxaline-2, 3-diones: novel, systemically active and broad spectrum antagonists for NMDA/glycine, AMPA, and kainate receptors //Journal of medicinal chemistry. – 1997. – T. 40. – №. 22. – C. 3679-3686.
91. Collins P. A. et al. o-Nitroaniline Derivatives-13 reactions of N-(o-nitroaryl) sarcosine esters with bases //Tetrahedron. – 1992. – T. 48. – №. 37. – C. 7887-7898.
92. Hegazy E. L. et al. Kinetics of the reaction of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with meta- and para-substituted anilines in methanol //Journal of Physical Organic Chemistry. – 2000. – T. 13. – №. 9. – C. 549-554.
93. Harvey I. W. et al. o-Nitroaniline derivatives. Part 9. Benzimidazole N-oxides unsubstituted at N-1 and C-2 //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1988. – №. 3. – C. 681-689.
94. 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. – T. 88. – №. 10. – C. 1547-1551.
95. Plažek E. Ueber eine synthese des 3, 5-dinitropyridins //Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas. – 1953. – T. 72. – №. 7. – C. 569-575.

96. Курц А. Л., Давыдов Д. В., Бундель Ю. Г. //Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия.- 1982.- Т. 23.- №5.- С. 483-488.
97. Давыдов Д. В., Курц А. Л., Бундель Ю. Г. // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. 1984.- Т. 25.- №3.- С. 292-296.
98. Курц А. Л., Давыдов Д. В., Бундель Ю. Г. //Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия.- 1983.- Т. 24.- №4.- С. 385-389.
99. Курц А. Л., Коган Г. О., Бундель Ю. Г. //Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия.- 1981.- Т. 22.- №2.- С. 186-187.
100. Kalaivani D., Malarvizhi R., Subbalakshmi R. Synthesis of a novel barbiturate from 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene as an anticonvulsant agent //Medicinal Chemistry Research. – 2008. – Т. 17. – №. 2-7. – С. 369-373.
101. Дяченко В. Д., Карпов Е. Н. 4-алкил-6-амино-4-N-3,N-5-диарил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксамиды. I. Тандемный синтез и алкилирование. Молекулярная и кристаллическая структура 6-аллилсульфанил-2-амино-4-изо-бутил-N-3,N-5-ди(μ -толил)-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамид //Журнал общей химии. – 2013. – Т. 83. – №. 7. – С. 1143-1150.
102. Шестопалов А. М. и др. 4 Регио- и стереоселективный синтез тетрагидроиндолизинов, тетрагидропиридин-6-олатов и циклопропанов на основе илидов пиридиния и непредельных нитрилов //Известия: Серия химическая. – 1991. – №. 1-4. – С. 146.
103. Фролов К. А. и др. Новая реакция [4+2]-циклоприсоединения арилметиленмалононитрилов к непредельным халькогенамидамам: синтез, строение и свойства 3,5,5-трициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-селенолатов и тиолатов триэтиламмония // ХГС. – 2013. – №. 9. – С. 1384-1396.
104. Морозова Е. В. и др. Анионные аддукты 2-окси-3,5-динитропиридина в конденсации Манниха //Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2013. – Т. 56. – №. 10. – С. 23-25.

105. Иванова Е. В. Моно- и бициклические анионные -аддукты производных 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных насыщенных гетероциклических соединений: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03: : защищена 29.04.14: утв. 25.02.14. — М., 2014. — 222 с.
106. Шахкельдян И.В. и др. Аминометилирование формальдегидом и первичными аминами анионного σ -аддукта 2,4-динитрофенола с карбанионом ацетофенона // ЖОрХ.- 2003.- Т. 39.- Вып. 11.- С. 1663-1672.
107. Якунина И.Е. и др. Синтез и строение производных 9-оксопропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло-[3.3.1]нон-7-ен-6-онов // ЖОрХ.- 2004.- Т. 40.- Вып. 2.- С. 266-274.
108. Эмсли Д., Финей Д., Сатклиф Л. Спектроскопия ЯМР высокого разрешения // М.: Мир. – 1969. – Т. 2. – С. 33.
109. Травень В. Ф. Органическая химия: учебное пособие для вузов: в 3 т. Т. 1 [Электронный ресурс] //М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2013.
110. Краткий справочник физико-химических величин. / Под ред. К. П. Мищенко, А.А. Равделя. – Л.: Химия. – 1974. – 200 с.
111. Шахкельдян И. В. и др. Производные 3-азабицикло [3.3. 1] нонана IV. Синтез аминокислот, содержащих 3-азабицикло [3.3. 1] нонановый фрагмент //Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – №. 4. – С. 617-625.
112. Блохин И. В., Шахкельдян И. В., Атрощенко Ю. М. Аанионные аддукты полинитроаренов в синтезе новых гетероциклических соединений// Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2016. – №. 4. – С. 3-30.
113. Башкир Э. А. 2-Хлор-3,5-динитропиридин. Методы получения химических реактивов и препаратов// М.:ИРЕА. – 1971. –Вып. 23. – 150 с.
114. Punte G. et al. Structure of 2-methoxy-3, 5-dinitropyridine //Canadian journal of chemistry. – 1990. – Т. 68. – №. 2. – С. 298-301.
115. Хайош А. Комплексные гидриды в органической химии. //Л.: Химия. – 1971. – 624 с.

116. Репинская И.Б., Шварцберг М.С. Избранные методы синтеза органических соединений // Новосибирск.: НГУ. – 2000. – 284 с.
117. Terrier F. Nucleophilic Aromatic Displacement: The influence of the Nitro group // New York: Ed. Gutman I. VCH. – 1991. – 426 p.
118. Илларионова Л.В., Каминский А.Я., Грудцын Ю.Д. / Тез. докл. V Всесоюз. симпоз. по орг. химии «Новые методы и реагенты в тонком орг. синтезе». – М. – 1988. – С. 155.
119. Гитис С.С., Каминский А.Я. β -комплексы Яновского // Успехи химии, 1978. – Т. 47. – № 11. – С. 1970-2014.
120. Buncl E., Crampton M.R., Strauss M.J., Terrier F. Electron deficient aromatic – and heteroaromatic – base interactions. The chemistry of anionic sigma complexes. // Amsterdam e.a.: Elsevier. –1984. – 499 p.
121. Общая органическая химия / Под. ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса // М.: Химия. – 1982. – Т. 3. – 433 С.
122. Arend M., Westermann B., Risch N. Moderne Varianten der Mannich-Reaktion // Angewandte Chemie. – 1998. – Т. 110. – №. 8. – С. 1096-1122.
123. Tramontini M. Advances in the chemistry of Mannich bases // Synthesis. – 1973. – Т. 1973. – №. 12. – С. 703-775.
124. Геворгян Г. А., Агабабян А. Г., Мнджоян О. Л. Успехи в химии β -аминокетоннов // Успехи химии. – 1984. – Т. 53. – №. 6. – С. 971-1013.
125. Tramontini M., Angiolini L. Further advances in the chemistry of Mannich bases // Tetrahedron. – 1990. – Т. 46. – №. 6. – С. 1791-1837.
126. Иванова Е. В. и др. Амино-и оксиметилирование гидридных аддуктов 2-гидрокси-3, 5-динитропиридина // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – №. 7. – С. 1073-1081.
127. Herbicide Handbook of the Weed Science Society of America.- 8-е издание.- 2002.- С. 462
128. House H.O. Modern Syntetic Reactions, 2nd edn., W.A. /Benjamin. N.Y.- 1972.- 459 p.

129. Garbisch Jr E. W. Cycloalk-2-enones and α , β , α' , β' -cycloalkadienones. A. Synthesis. B. On the direction of bromination of 2-substituted cycloalkanones and their ketals //The Journal of Organic Chemistry. – 1965. – T. 30. – №. 7. – C. 2109-2120.
130. Teo K. E., Warnhoff E. W. . α -Halo ketones. VII. Origin of disubstitution products in ketone halogenation. New mechanism //Journal of the American Chemical Society. – 1973. – T. 95. – №. 8. – C. 2728-2729.
131. Cope A. C. et al. Rimocidin. I. Carbon Skeleton, Partial Structure, and Absolute Configuration at C-271 //Journal of the American Chemical Society. – 1965. – T. 87. – №. 23. – C. 5452-5460.
132. Tanemura K. et al. Halogenation of Aromatic Compounds by N-chloro-, N-bromo-, and N-iodosuccinimide //Chemistry Letters. – 2003. – T. 32. – №. 10. – C. 932-933.
133. Tanemura K. et al. A mild and efficient procedure for α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate //Chemical communications. – 2004. – №. 4. – C. 470-471.
134. Habermann J., Ley S. V., Scott J. S. Clean six-step synthesis of a piperidino-thiomorpholine library using polymer-supported reagents //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1998. – №. 19. – C. 3127-3130.
135. 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.
136. Teague S. J. et al. The design of leadlike combinatorial libraries //Angewandte Chemie International Edition. – 1999. – T. 38. – №. 24. – C. 3743-3748.
137. Онлайн ресурс Molinspiration Chem in formatics 2015 <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
138. Онлайн система PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) (195.178.207.233/PASS/).

139. Lomas D. A., Loubakos A., Cumming S. A., Belorgey D. Hypersensitive mousetraps, alpha1-antitrypsin deficiency and dementia // *Biochem. Soc. Trans.*— 2002. — V. 30. —P. 89–92.
140. Bitoun E., Chavanas S., Irvine A.D. et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. —V. 118. — P. 352–361.
141. Ritchie B. C. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema // *Transfus. Apheresis. Sci.* — 2003. — V. 29. —P. 259–267.
142. Lehesjoki A. E. Molecular background of progressive myoclonus epilepsy // *EMBO J.* —2003. — V. 22. — P. 3473–3478.
143. Samac D. A., Smigocki A. C. Expression of oryzacystatin I and II in alfalfa increases resistance to the root-lesion nematode // *Phytopathology.* — 2003. — V. 93. — P. 799–804.
144. Telang M., Srinivasan A., Patankar A. et al. Bitter gourd proteinase inhibitors: potential growth inhibitors of *Helicoverpa armigera* and *Spodoptera litura* // *Phytochemistry.* — 2003. — V. 63. — P. 643–652.
145. Allardyce B. J., Linton S. M., Saborowski R. The last piece in the cellulase puzzle: the characterisation of β -glucosidase from the herbivorous gecarcinid land crab *Gecarcoidea natalis* // *Journal of experimental biology.* – 2010. – T. 213. – №. 17. – С. 2950-2957.
146. Bruinsma M., van Loon J. J. A., Dicke M. Increasing insight into induced plant defense mechanisms using elicitors and inhibitors // *Plant signaling & behavior.* – 2010. – T. 5. – №. 3. – С. 271-274.
147. Heil M. Damaged-self recognition in plant herbivore defence // *Trends in plant science.* – 2009. – T. 14. – №. 7. – С. 356-363.
148. Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта // *Рус. Мед. Журнал.* –1999. – Т.7. –С. 919-920.
149. Хайтов Р. М. и др. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. –320 с.

150. Самохвалов В.П. Психиатрия: учебное пособие для студентов медицинских вузов / В.П. Самохвалов. Ростов н/Д: Феникс. – 2002. – 324с.
151. Андреева Т. Помощь курильщикам в прекращении курения. Практическое руководство для работников здравоохранения // К. – 2002. – 146 с.
152. Sheehan D. et al. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily // *Biochemical Journal*. – 2001. – Т. 360. – №. 1. – С. 1-16.
153. Martin S. F. Evolution of the vinylogous Mannich reaction as a key construction for alkaloid synthesis // *Accounts of chemical research*. – 2002. – Т. 35. – №. 10. – С. 895-904.
154. 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]нонановый фрагмент // *ЖОрХ*. – 2001. – Т. 37. – Вып. 4. – С. 617-625.
155. 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.
156. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. // М.: Медицина. – 1998. – Ч. I. – 736 с.
157. Соколова В.А., Болдырев М.Д., Гидаспов Б.В., Тимофеева Т.Н. Восстановление боргидридом натрия 2,4,6-тринитротолуола и 2,4,6-тринитроксилуола // *ЖОрХ*. – 1972. – Т. VIII. – Вып. 6. – С. 1243-1245.
158. Максимов М.Л., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Опыт применения прямого ингибитора ренина алискирена у больного с ожирением и артериальной гипертензией // *Кардиология*. – 2010. – №2. – С.91-96.
159. Combe C. et al. Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) and the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices // *American journal of kidney diseases*. – 2004. – Т. 44. – С. 39-46.

160. Шамрайчук И. Л. и др. Активность и спектр внеклеточных пептидаз у фитопатогенных микромицетов *F. Anguioides* и *F. Sambucinum* // Микология и фитопатология. – 2016. – Т. 50. – №. 4. – С. 250-256.
161. Green T. B., Ganesh O., Perry K. et al. IA3, an aspartic proteinase inhibitor from *Saccharomyces cerevisiae*, is intrinsically unstructured in solution // *Biochemistry*. — 2004. — V. 43. — P. 4071–4081.
162. Попова В. В. и соавт. Некоторые свойства и возможная биологическая роль ингибиторов пептидазы из энтомопатогенного гриба *Tolyrocladium cylindrosporium* // *Архив микробиологии*. – 2015. – Т. 197. – №. 8. – С. 1001-1010.
163. Fenteany G. et al. Inhibition of proteasome activities and subunit-specific amino-terminal threonine modification by lactacystin // *Science*—New York then Washington. – 1995. – С. 726-726.
164. Lövborg H. et al. Inhibition of proteasome activity, nuclear factor KB translocation and cell survival by the antialcoholism drug disulfiram // *International journal of cancer*. – 2006. – Т. 118. – №. 6. – С. 1577-1580.
165. Wickström M. et al. Pharmacological profiling of disulfiram using human tumor cell lines and human tumor cells from patients // *Biochemical pharmacology*. – 2007. – Т. 73. – №. 1. – С. 25-33.
166. Cvek B., Dvorak Z. The value of proteasome inhibition in cancer: Can the old drug, disulfiram, have a bright new future as a novel proteasome inhibitor? // *Drug discovery today*. – 2008. – Т. 13. – №. 15. – С. 716-722.
167. Osanai K. et al. A para-amino substituent on the D-ring of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate as a novel proteasome inhibitor and cancer cell apoptosis inducer // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2007. – Т. 15. – №. 15. – С. 5076-5082.
168. Meng L. et al. Epoxomicin, a potent and selective proteasome inhibitor, exhibits in vivo antiinflammatory activity // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1999. – Т. 96. – №. 18. – С. 10403-10408.

169. Lonial S., Boise L. H. Current advances in novel proteasome inhibitor-based approaches to the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma //Oncology (Williston Park, NY). – 2011. – Т. 25. – С. 25-31.
170. Брюханов А. Л. Молекулярная микробиология: учебник для вузов /А.Л. Брюханов, К.В. Рыбак, А.И. Нетрусов; под ред. А.И. Нетрусова. — Москва: Изд-во МГУ. — 2012. —478 с.
171. Bohn J. A., BeMiller J. N. (1,3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships //Carbohydrate polymers. – 1995. – Т. 28. – №. 1. – С. 3-14.
172. Patchen M. L. et al. Glucan: mechanisms involved in its" radioprotective" effect //Journal of leukocyte biology. – 1987. – Т. 42. – №. 2. – С. 95-105.
173. Kunitomo T., Baba H., Nitta K. Antitumor polysaccharide-induced tumor-regressing factor in the serum of tumor-bearing mice: purification and characterization //Journal of Immunotherapy. – 1986. – Т. 5. – №. 3. – С. 225-235.
174. Suga T. et al. Macrophage-mediated acute-phase transport protein production induced by Lentinan //International journal of immunopharmacology. – 1986. – Т. 8. – №. 7. – С. 691-699.
175. Малая медицинская энциклопедия / М.: Медицинская энциклопедия. – 1991-1996 гг.
176. Патент 5244899 U.S., МПК С 07 D295/185, С 07 D 453/02, С 07 D 295/00, С 07 D 453/00, А 61 К 031/55, А 61 К 031/44, А 61 К 031/65, С 07 D 223/00. Azabicycloalkyl and azatricycloalkyl amides used to treat inflammation, allergy, asthma and skin disorders / Mueller R.A., Partis R.A., Deason J.R.; заявитель и патентообладатель G. D. Searle And Co.. – № 5,244,899; заявл. 29.07.1992; опубл. 14.09.1993.
177. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. –М.: Стандартинформ. – 2007.

178. Дядюченко Л. В. и др. Синтез замещенных пиридил-3-сульфонилизотиоцианатов и пиридил-3-сульфонилмочевин //Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – №. 112.
179. Карпина В. Р. и др. Синтез новых производных [[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]амидов с 1,2,4-оксадиазольным циклом. – 2016.
180. МЕЛЬНИКОВ Н. Н. и др. Строение и гербицидная активность фосфорсодержащих производных 4,4'-дипиридила //Агрехимия. – 1969. – №. 7-12. – С. 88.
181. Ютилов Ю. М. и др. Галогенирование производных имидазо [4, 5-6] пиридин-2-она //Журнал органической химии. – 2005. – Т. 41. – №. 4. – С. 586-589.
182. Дядюченко Л. В. и др. Производные тиенопиридинов – перспективные регуляторы роста озимой пшеницы //ББК-44 Б-63. – 2016. – С. 359.
183. Балахов А. А. Пиридилгидразоны в качестве потенциальных регуляторов роста озимой пшеницы //Научное обеспечение агропромышленного комплекса. – 2017. – С. 315-315.
184. Липин К. В. и др. Трёхкомпонентный синтез и биологическая активность 2-хлоропиридин-3,4-дикарбонитрилов //Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – №. 8.
185. Бортникова К. А. и др. Антибактериальная активность 2,6-диарилзамещенных пиперидин-4-онов и их производных (обзор) //Научно-Техническое Общество «КАХАК». – 1998. – С. 11.
186. Пралиев К. Д., Жуманова Н. А., Исакова Т. К. Синтез и свойства новых производных 3,7-дiazобикакло[3.3.1]нонана//Научно-Технического Общества «КАХАК». – 1998. – С. 54.
187. Орынбасарулы А. Н. и др. Новые n, Se-содержащие ростстимулирующие препараты //Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2015. – №. 9-10.

188. Жилкибаев О. Т. и др. Влияние арилоксипропаргиловых пиперидолов на всхожесть, рост и развитие семян тянь-шаньской ели (*Picea schrenkiana*) // *Innovation and technology in forestry ITF-2014*. – С. 48.
189. Бурлакова Е. Б., Конрадов А.А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологическиактивных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // *Химическая физика*. – 2003. – Т. 22. – №2. – С. 391-424.
190. Тушмалова Н. А., Прагина Л. Л., Иноземцев А. Н., Гумаргалиева К. З., Соловьев А. Г., Бурлакова Е. Б. Влияние малых доз пираретама на условнорефлекторную память крыс // *Бюл. Эксп. Биол. и Мед.* – 1995. – №7. – С. 60-63.
191. Генераленко Н. Ю., Крюкова Л. Ю., Пушкин И. А. Эффекты малых и сверхмалых доз биологически активных веществ // *Научные и образовательные проблемы гражданской защиты*. – 2010. – №. 3. – С.6-7.
192. Булатов В. В. и др. Проблема малых и сверхмалых доз в токсикологии. Фундаментальные и прикладные аспекты // *Рос. хим. ж.* – 2002. – Т. 46. – №. 6. – С. 58-62.
193. Смирнов П. М., Муравин Э.А. *Агрохимия*. – 2-ое изд. перераб. и доп. // М.: Колос. – 1984. – 304с.
194. Поляков А. А., Куликовский А. В. Еще раз о теории и практике ветеринарной дезинфекции // *Ветеринария*. – 1989. – №. 2. – С. 19-23.
195. Сидорчук А. А., Крупальник В. Л., Попов Н. И. *Ветеринарная санитария: учебное пособие для студентов по специальности «Ветеринария», «Ветеринарно-санитарная экспертиза» и «Товароведение и экспертиза товаров» с.-х. вузов*. – //СПб.: Питер. – 2011. — с. 72-84.
196. Доценко В. В., Лебедева И. А., Кривоколыско С. Г., Повстяной М. В., Повстяной В. М., Костырко Е. О. О Взаимодействии этиловых эфиров 4-арил-6-(бромметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот с 3-циано-1,4-дигидро- и 3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатами N-метилморфолина // *ХГС*. — 2012. — № 3. — С. 492—499.

197. Мельников Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение //М.: Химия. – 1987. – 712 с.
198. Пат. 347 925 EP, МПК А 01 N 43/40. Fungicidal heterocyclic nitrogen compounds / Weinhold P., SchmiedKowarzlck V., Dannenberg G., Gudel D., Schubert S., Barz P.; заявл. 23.06.88; опубл. 27.10.89.
199. Пат. 95/25723 WO, МПК С 07 D 213/82. Anilide derivatives as fungicides / Riordan P.D., Boddy J., Osbourn S.; заявл. 18.03.94; опубл. 28.09.95.
200. Dai L. et al. Synthesis and antifungal activity of natural product-based 6-alkyl-2, 3, 4, 5-tetrahydropyridines //Journal of natural products. – 2011. – Т. 74. – №. 9. – С. 2023-2026.
201. Akhaja T. N., Raval J. P. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidine–isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents //Chinese Chemical Letters. – 2012. – Т. 23. – №. 4. – С. 446-449.
202. Basyouni W. M. et al. Silica sulfuric acid: an efficient, reusable, heterogeneous catalyst for the one-pot, five-component synthesis of highly functionalized piperidine derivatives //Synthetic Communications. – 2015. – Т. 45. – №. 9. – С. 1073-1081.
203. Naicker L. et al. Antimicrobial and antioxidant activities of piperidine derivatives //African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Т. 9. – №. 31. – С. 783-792.
204. Пат. 2097375 Российская Федерация, МПК С 07 D 211/14, С 07 D 211/18, А 01 N 43/40 Фунгицидная композиция, способ борьбы с грибами, производные пиридина и способ их получения / Картер П.Э., Тэпп С.Д., Дейниелз Н.Д.; заявитель и патентообладатель Шелл Интернэшнл Рисерч Маатсхаппий Б.В. (NL). – № 2130459; заявл. 08.01.1992 ; опубл. 27.11.1997.
205. Cai S. X. et al. 5-(N-oxyaza)-7-substituted-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-diones: novel, systemically active and broad spectrum antagonists for NMDA/glycine, AMPA, and kainate receptors //Journal of medicinal chemistry. – 1997. – Т. 40. – №. 22. – С. 3679-3686.

206. Collins P. A. et al. o-Nitroaniline Derivatives-13 reactions of N-(o-nitroaryl) sarcosine esters with bases //Tetrahedron. – 1992. – Т. 48. – №. 37. – С. 7887-7898.
207. Hegazy E. L. et al. Kinetics of the reaction of 2-chloro-3, 5-dinitropyridine with meta- and para-substituted anilines in methanol //Journal of Physical Organic Chemistry. – 2000. – Т. 13. – №. 9. – С. 549-554.
208. Harvey I. W. et al. o-Nitroaniline derivatives. Part 9. Benzimidazole N-oxides unsubstituted at N-1 and C-2 //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1988. – №. 3. – С. 681-689.
209. 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. – Т. 88. – №. 10. – С. 1547-1551.
210. Asghar B. H. Study of Kinetics, Equilibrium and the Influence of Steric Effects on Proton-Transfer in the Reactions of 2,2,4- and 2,6-Substituted Anilines with 2-Phenoxy-3,5-dinitropyridine in DMSO //Journal of Chemistry. – 2010. – Т. 7. – №. 1. – С. 253-259.
211. 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. 29. – №. 7. – С. 515-521.
212. Plažek E. Ueber eine synthese des 3,5-dinitropyridins //Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas. – 1953. – V. 72. – №. 7. – С. 569-575.
213. Вайсбергер А. и др. //Органические растворители. М.: ИЛ. – 1958. – 520 с.
214. Сурова И.И., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Кобраков К.И., Федянин И.В. Синтез новых производных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов // Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 49. – № 2. – С. 144-151.
215. Сурова И.И., Иванова Е.В., Блохин И.В., Шажкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н., Федянин И.В. Синтез 6-

- тиозамещенных 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов //Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т. 42. – №. 4. – С. 91-95.
216. Сулова И.И., Иванова Е.В., Федянин И.В. и др. Амино- и оксиметилирование гидридных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина //Химия гетероциклических соединений. – 2013. – №. 7. – С. 1073-1081.
217. Сулова И.И., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Песцов Г.В., Кобраков К.И. Синтез и фунгицидная активность 2-метокси-7-*R*-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-2-енов //Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 51. – №. 8. – С. 65-70.
218. Доспехов Б. А. Доспехов Б А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований), 5-е изд. //М.: Колос – 1985. – 351с.
219. Кармолиев Р. Х. Современные биохимические методы исследования в ветеринарии и зоотехнологии //М.: Колос. – 1971. – 288 с.
220. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов //СПб.: Питер. – 2003. –688 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ
ПРИЛОЖЕНИЕ I

Таблица 1

Значения молекулярных дескрипторов синтезированных соединений

<i>Соединение</i>	<i>Mr</i>	<i>LogP</i>	<i>H_a</i>	<i>H_d</i>	<i>RotB</i>
<i>4a</i>	242	-0.76	10	2	5
<i>4b</i>	256	0.43	10	2	6
<i>4c</i>	284	1.11	10	1	8
<i>4d</i>	332	0.49	10	2	7
<i>4e</i>	371	0.64	11	3	7
<i>4f</i>	260	3.05	8	1	4
<i>4g</i>	274	2.31	8	1	5
<i>4h</i>	288	2.76	8	1	5
<i>4i</i>	304	2.34	9	1	6
<i>4j</i>	275	2.20	9	1	4
<i>4k</i>	275	2.55	9	1	4
<i>5</i>	199	0.30	9	3	3
<i>6</i>	366	1.49	16	2	7
<i>7a</i>	275	2.37	9	2	5
<i>7b</i>	365	2.21	15	2	7
<i>8a</i>	199	1.11	8	0	3
<i>8b</i>	213	1.49	8	0	4
<i>8c</i>	261	2.81	8	0	4
<i>9a</i>	322	3.14	10	0	5
<i>9b</i>	317	3.16	9	1	4
<i>10</i>	[295]	-0.39	12	3	2
<i>11a</i>	203	0.11	8	1	3
<i>11b</i>	217	0.49	8	1	4
<i>11c</i>	265	1.81	8	1	4
<i>12a</i>	246	-2.40	10	3	5
<i>12b</i>	260	-1.219	10	3	6
<i>12c</i>	288	-0.54	10	2	8
<i>12d</i>	336	-1.15	10	3	7

<i>12e</i>	375	-1.42	11	4	7
<i>12f</i>	264	0.96	8	2	4
<i>12g</i>	278	0.66	8	2	5
<i>12h</i>	292	1.11	8	2	5
<i>12i</i>	308	0.70	9	2	6
<i>12j</i>	279	0.12	9	2	4
<i>12k</i>	279	0.46	9	2	4
<i>13a</i>	326	2.15	10	1	5
<i>13b</i>	321	2.16	9	2	4
<i>14a</i>	288	-2.542	11	2	4
<i>14b</i>	302	-1.359	11	2	5
<i>14c</i>	330	-0.675	11	1	7
<i>14d</i>	378	-1.295	11	2	6
<i>14e</i>	417	0.103	12	3	5
<i>14f</i>	334	0.97	9	1	4
<i>14g</i>	334	0.92	9	1	4
<i>14h</i>	348	1.35	9	1	4
<i>14i</i>	350	0.53	10	1	5
<i>14j</i>	350	0.56	10	1	5
<i>14k</i>	399	1.33	9	1	4
<i>14l</i>	354,5	1.20	9	1	4
<i>14m</i>	314	1.57	9	1	7
<i>15a</i>	302	-1.74	11	1	5
<i>15b</i>	316	-0.557	11	1	6
<i>15c</i>	344	-0.127	11	0	8
<i>15d</i>	392	-0.493	11	1	7
<i>15e</i>	348	1.77	9	0	5
<i>16a</i>	384,5	0.80	10	1	5
<i>16b</i>	378	0.95	10	1	5
<i>16c</i>	380	0.16	11	1	6
<i>16d</i>	408	-1.70	12	2	7
<i>16e</i>	447	-1.54	13	3	7

Приложение II

Таблица 2

Прогнозирование спектра биологических эффектов для веществ 4-10

	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	8a	8b	8c
Superoxide dismutase inhibitor	0,882	0,749	0,535	0,736	0,477	0,619	0,552	0,413	0,385	0,403	0,403	0,688	0,832	0,671
Bothrolysin inhibitor	0,842	0,713	0,261	0,467	0,278	0,630	0,495	0,358	0,177	0,298	0,298	0,651	0,515	0,608
Acrocyliindropepsin inhibitor	0,776	0,811	0,655	0,699	0,459	0,785	0,605	0,531	0,581	0,573	0,573	0,858	0,825	0,836
Chymosin inhibitor	0,776	0,811	0,655	0,699	0,459	0,785	0,605	0,531	0,581	0,573	0,573	0,858	0,825	0,836
Saccharopepsin inhibitor	0,776	0,811	0,655	0,699	0,459	0,785	0,605	0,531	0,581	0,573	0,573	0,858	0,825	0,836
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,720	0,692	0,554	0,597	0,374	0,656	0,598	0,543	0,430	0,464	0,464	0,785	0,708	0,688
Urethanasе inhibitor	0,717	0,538	0,271	0,596	0,680	0,541	0,420	0,358	0,288	0,287	0,287	0,695	0,594	0,633
Phosphatidylserine decarboxylase inhibitor	0,710	0,652	0,312	0,667	0,261	0,667	0,580	0,555	0,251	0,479	0,657	0,673	0,705	0,725
S-formylglutathione hydrolase inhibitor	0,692	0,636	0,437	0,575	0,401	0,527	0,515	0,456	0,315	0,357	0,357	0,546	0,571	0,536
GST A substrate	0,657	0,554	0,458	0,690	0,379	0,535	0,388	0,284	0,206	0,268	0,268	0,593	0,628	0,614
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,652	0,619	0,520	0,577	-	0,749	0,645	0,661	0,604	0,528	0,624	0,833	0,817	0,818
(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	0,633	0,566	0,287	0,489	0,388	0,687	0,593	0,495	0,294	0,451	0,560	0,770	0,699	0,748
Preneoplastic conditions treatment	0,630	0,626	0,619	0,677	0,719	0,720	0,511	0,415	0,604	0,420	0,420	0,665	0,553	0,606
Polyporopepsin inhibitor	0,608	0,661	0,519	0,784	0,525	0,637	0,510	0,562	0,431	0,459	0,557	0,714	0,727	0,704
Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,596	0,498	0,345	0,361	-	0,661	0,544	0,484	0,276	0,459	0,459	0,695	0,679	0,665
Lysase inhibitor	0,593	0,500	0,317	0,361	0,572	0,609	0,459	0,363	0,477	0,325	0,325	0,686	0,628	0,671
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0,573	0,480	0,285	0,426	-	0,678	0,535	0,402	0,250	0,369	0,369	0,766	0,773	0,811
Alcohol O-acetyltransferase inhibitor	0,569	0,594	0,609	0,502	0,431	0,508	0,450	0,435	0,315	0,419	0,419	0,531	0,637	0,512
Mucomembranous protector	0,567	0,700	0,562	0,592	0,292	0,346	0,470	0,505	0,323	0,427	0,427	0,420	0,369	0,572
GST P substrate	0,566	0,519	0,478	0,475	0,391	0,563	0,491	0,433	0,451	0,430	0,509	0,629	0,590	0,606
Autoimmune disorders treatment	0,553	0,592	0,526	0,715	0,639	0,614	0,658	0,635	0,530	0,628	0,709	0,231	0,244	-

 - $P_a > 0,6$,

 - $0,4 < P_a < 0,6$,

 - $P_a < 0,4$

	9a	9b	5	7a	7b	6	10
Superoxide dismutase inhibitor	0,883	0,421	0,476	0,511	0,572	0,645	0,782
Bothrolysin inhibitor	0,749	0,236	0,563	0,586	0,563	0,689	0,478
Acrocylindropepsin inhibitor	0,776	0,724	0,707	0,724	0,764	0,791	0,724
Chymosin inhibitor	0,776	0,724	0,707	0,724	0,764	0,791	0,724
Saccharopepsin inhibitor	0,776	0,724	0,707	0,724	0,764	0,791	0,724
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,689	0,400	0,614	0,625	0,672	0,703	0,686
Urethanase inhibitor	0,409	0,219	0,391	0,455	0,391	0,587	0,443
Phosphatidylserine decarboxylase inhibitor	0,665	0,232	0,770	0,688	0,720	0,749	0,639
S-formylglutathione hydrolase inhibitor	0,611	0,311	0,476	0,483	0,526	0,557	0,535
GST A substrate	0,575	-	0,411	0,468	0,497	0,547	0,408
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,805	0,461	0,648	0,688	0,720	0,762	0,664
(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	0,767	0,484	0,645	0,660	0,645	0,725	0,607
Preneoplastic conditions treatment	0,519	0,321	0,598	0,630	0,652	0,686	0,543
Polyporopepsin inhibitor	0,695	0,385	0,532	0,566	0,599	0,638	0,617
Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,739	0,363	0,617	0,630	0,617	0,710	0,706
Lysase inhibitor	0,575	-	0,432	0,514	0,432	0,603	0,600
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0,811	0,297	0,599	0,633	0,685	0,730	0,635
Alcohol O-acetyltransferase inhibitor	0,596	0,343	0,484	0,484	0,544	0,543	0,463
Mucomembranous protector	0,434	-	-	-	-	0,381	0,340
GST P substrate	0,589	0,385	0,519	0,535	0,572	0,591	0,481
Autoimmune disorders treatment	-	-	-	-	-	-	-

 - $P_a > 0.6$,

 - $0.4 < P_a < 0.6$,

 - $P_a < 0.4$

Прогнозирование спектра биологических эффектов для веществ 11-13

	11a	11b	11c	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g	12h	12i	12j	12k	13a	13b
Saccharopepsin inhibitor	0,843	0,805	0,830	0,771	0,804	0,643	0,619	0,377	0,769	0,580	0,504	0,555	0,504	0,427	0,768	0,452
Chymosin inhibitor	0,843	0,805	0,830	0,771	0,804	0,643	0,619	0,377	0,769	0,580	0,504	0,555	0,504	0,427	0,768	0,452
Acrocylindropepsin inhibitor	0,843	0,805	0,830	0,771	0,804	0,643	0,619	0,377	0,769	0,580	0,504	0,555	0,504	0,427	0,768	0,452
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,802	0,783	0,807	0,667	0,630	0,533	0,511	-	0,755	0,652	0,669	0,613	0,541	0,472	0,792	0,520
Polyporopepsin inhibitor	0,756	0,768	0,765	0,676	0,719	0,578	0,789	0,501	0,702	0,563	0,615	0,484	0,488	0,510	0,756	0,410
Phobic disorders treatment	0,751	0,724	0,690	0,764	0,801	0,614	0,566	-	0,649	0,624	0,468	0,340	0,331	-	0,504	-
Fusarinine-C omithinesterase inhibitor	0,747	0,663	0,692	0,698	0,676	0,536	0,611	0,357	0,696	0,597	0,542	0,429	0,476	0,411	0,694	0,436
Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0,672	0,682	0,760	0,573	0,467	0,276	0,365	0,209	0,691	0,522	0,390	0,243	0,401	0,402	0,760	0,353
Membrane permeability inhibitor	0,661	0,663	0,637	0,417	0,511	0,484	-	-	0,602	0,297	0,359	-	0,361	0,330	0,460	-
4-Hydroxyproline epimerase inhibitor	0,623	0,418	0,566	0,796	0,662	0,276	0,501	0,340	0,554	0,404	0,320	0,283	0,335	0,360	0,591	0,252
Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	0,604	0,537	0,737	0,458	0,384	-	0,405	-	0,651	0,575	0,424	0,370	0,436	0,509	0,541	0,503
(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	0,574	0,474	0,595	0,532	0,464	-	0,396	0,374	0,641	0,510	0,407	-	0,412	0,533	0,678	0,472
Preneoplastic conditions treatment	0,560	0,440	0,530	0,522	0,506	0,499	0,564	0,617	0,647	0,398	0,306	0,494	0,320	0,342	0,439	-
Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,550	0,532	0,564	0,487	0,423	0,282	0,338	-	0,603	0,450	0,392	-	0,400	0,333	0,646	0,367
Acute neurologic disorders treatment	0,529	0,607	0,655	0,725	0,548	0,482	0,626	0,480	0,635	0,557	0,543	0,455	0,720	0,696	0,520	-
Superoxide dismutase inhibitor	0,490	0,652	0,541	0,747	0,556	0,377	0,571	0,369	0,502	0,395	0,290	0,269	0,319	0,286	0,812	0,353
Antiviral (Picornavirus)	0,496	0,530	0,560	0,517	0,478	0,522	0,542	0,400	0,497	0,396	0,328	0,282	0,427	0,351	0,479	0,312
Mucomembranous protector	0,423	0,371	0,650	0,570	0,700	0,563	0,618	0,311	0,434	0,487	0,522	0,332	0,552	0,418	0,550	0,284

 – $P_a > 0,6$,

 – $0,4 < P_a < 0,6$,

 – $P_a < 0,4$

Прогнозирование спектра биологических эффектов для веществ 14-16

	14a	14b	14c	14d	14e	14f	14g	14h	14i	14j	14k	14l	14m
Antidiabetic	0,852	0,808	0,770	0,764	0,653	0,753	0,777	0,757	0,710	0,703	0,742	0,753	0,707
Antiobesity	0,846	0,817	0,764	0,728	0,629	0,845	0,851	0,832	0,768	0,751	0,854	0,879	0,730
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,752	0,732	0,600	0,617	0,357	0,610	0,579	0,579	0,528	0,496	0,538	0,538	0,504
Phobic disorders treatment	0,744	0,784	0,581	0,458	-	0,363	0,352	0,318	-	-	-	0,687	-
Proteasome ATPase inhibitor	0,731	0,703	0,522	0,608	0,500	0,418	0,401	0,401	-	-	0,327	0,327	0,342
Saccharopepsin inhibitor	0,710	0,751	0,558	0,475	-	0,416	0,376	0,376	0,438	0,467	0,331	0,331	0,504
Chymosin inhibitor	0,710	0,751	0,558	0,475	-	0,416	0,376	0,376	0,438	0,467	0,331	0,331	0,504
Acrocyllindropepsin inhibitor	0,710	0,751	0,558	0,475	-	0,416	0,376	0,376	0,438	0,467	0,331	0,331	0,504
Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor	0,631	0,652	0,454	0,448	-	0,406	0,373	0,373	0,228	-	0,369	0,313	0,419
Polyporopepsin inhibitor	0,610	0,655	0,512	0,566	-	0,549	0,479	0,454	0,403	0,418	0,331	0,368	0,589
Neurotransmitter antagonist	0,534	0,554	0,334	0,520	0,278	0,394	0,393	0,365	0,430	0,431	0,288	0,288	0,357
Antieczematic	0,485	0,645	0,701	0,404	-	-	-	-	-	-	-	-	0,390
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,483	0,464	-	0,490	0,547	-	-	-	0,499	0,552	-	-	-
Fibrinolytic	0,471	0,541	0,527	0,526	-	-	0,256	-	0,291	-	-	-	-
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	0,463	0,422	0,545	0,308	-	0,620	0,542	0,563	0,606	0,632	0,640	0,601	0,467
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,414	0,367	-	-	-	0,417	0,392	0,359	0,341	0,348	-	0,384	0,444
Membrane permeability inhibitor	0,376	0,427	0,387	-	-	0,549	0,421	0,411	0,583	0,431	-	0,550	0,370
Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist	-	-	-	-	-	-	-	-	0,336	0,320	-	0,315	-

 – $P_a > 0,6$,

 – $0,4 < P_a < 0,6$,

 – $P_a < 0,4$

	16a	16b	16c	16d	16e	15a	15b	15c	15d	15e
Antidiabetic	0,186	0,193	-	0,275	-	0,573	0,498	0,472	0,485	0,380
Antiobesity	-	-	-	-	-	0,239	0,215	0,200	0,191	0,290
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,550	0,591	0,508	0,593	-	0,781	0,763	0,640	0,654	0,633
Phobic disorders treatment	0,589	-	-	0,333	-	0,778	0,812	0,630	0,519	0,416
Proteasome ATPase inhibitor	0,378	0,444	0,310	0,563	0,462	0,649	0,615	0,408	0,508	-
Saccharopepsin inhibitor	-	0,301	0,381	0,379	-	0,764	0,798	0,619	0,555	0,492
Chymosin inhibitor	-	0,301	0,381	0,379	-	0,764	0,798	0,619	0,555	0,492
Acrocylindropepsin inhibitor	-	0,301	0,381	0,379	-	0,764	0,798	0,619	0,555	0,492
Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor	0,351	0,378	0,266	0,343	-	0,599	0,620	0,439	0,368	0,378
Polyporoepsin inhibitor	-	0,368	0,333	0,469	-	0,626	0,670	0,527	0,582	0,564
Neurotransmitter antagonist	-	0,310	0,370	0,447	-	0,545	0,564	0,348	0,531	0,401
Antieczematic	-	-	-	-	-	0,527	0,667	0,717	0,441	-
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,381	-	0,612	0,434	0,480	0,697	0,679	0,391	0,669	-
Fibrinolytic	-	-	-	0,291	-	0,536	0,585	0,568	0,574	0,254
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	0,498	0,445	0,539	-	-	0,538	0,507	0,600	0,411	0,671
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,365	0,342	0,331	-	-	0,618	0,576	-	0,460	0,619
Membrane permeability inhibitor	0,418	-	-	-	-	0,574	0,600	0,568	0,302	0,680
Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist	-	-	-	-	-	0,599	0,558	0,443	0,575	0,603

– $P_a > 0.6$,

– $0.4 < P_a < 0.6$,

– $P_a < 0.4$

Приложение III

Таблица 5

Проявление острой токсичности синтезированных соединений

	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	8a	8b
Rat IP LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5	Class 4	Class 3	Class 4					
Rat IV LD50 Classification	Class 5	Class 5	Class 4										
Rat Oral LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5	Class 3	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3	Class 3	Class 4	Class 4
Rat SC LD50 Classification	Class 4	Class 3	Class 4	Class 3	Class 4								
	8c	9a	9b	5	7a	7b	6	10	11a	11b	11c	12a	12b
Rat IP LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4	Class 3	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5	Class 4
Rat IV LD50 Classification	Class 4	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5	Class 5						
Rat Oral LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 3	Class 3	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4					
Rat SC LD50 Classification	Class 3	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
	12c	12d	12e	12f	12g	12h	12i	12j	12k	13a	13b	14a	14b
Rat IP LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 5	Class 4	Class 5	Class 4							
Rat IV LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4	Class 5	Class 4					
Rat Oral LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3	Class 3	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4
Rat SC LD50 Classification	Class 4	Class 3	Class 4	Class 4	Class 4								
	14c	14d	14e	14f	14g	14h	14i	14j	14k	14l	14m	15a	15b
Rat IP LD50 Classification	Class 4												
Rat IV LD50 Classification	Class 4												
Rat Oral LD50 Classification	Class 4												
Rat SC LD50 Classification	Class 4												
	15c	15d	15e	16a	16b	16c	16d	16e					
Rat IP LD50 Classification	Class 4	Class 4	Class 5	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4					
Rat IV LD50 Classification	Class 4												
Rat Oral LD50 Classification	Class 4												
Rat SC LD50 Classification	Class 4												

IP - Intraperitoneal route of administration (Внутрибрюшной путь введения)

IV - Intravenous route of administration (Внутривенный путь введения)

Oral - Oral route of administration (Пероральный путь введения)

SC - Subcutaneous route of administration (Подкожный путь введения)

Приложение IV

Таблица 6

Влияние некоторых исследуемых соединений на рост семян дыни «Золотистая»

		11a	12b	12f	13a	14b	14f	15b		
3 сутки	контроль	1	0,92	0,85	1,02	0,95	0,92	0,83	контроль	3 сутки
	-2	0,92	0,88	0,79	0,8	0,64	0,61	0,65	-2	
	-4	0,97	0,94	0,92	1,04	1,08	1,04	0,75	-4	
	-6	1,13	1,08	1,04	1,17	1,16	1,12	1,11	-6	
	-8	1,18	1,11	1,1	1,23	1,06	1,07	1,18	-8	
	-10	1,2	1,16	1,14	1,13	2,15	2,18	1,25	-10	
	-12	1,04	1,01	1,06	1,05	2,31	2,27	1,04	-12	
	-14	1,31	1,27	1,23	1,19	1,84	1,83	1,26	-14	
-16	1,36	1,34	1,36	1,27	2,54	2,55	1,31	-16		
5 сутки	контроль	2,16	2,14	2,17	2,2	2,34	2,3	2,29	контроль	5 сутки
	-2	1,78	1,8	1,68	1,01	2	2,03	1,91	-2	
	-4	1,81	1,83	1,78	1,81	2,49	2,47	1,64	-4	
	-6	2,54	2,68	2,67	2,55	2,59	2,54	2,34	-6	
	-8	2,41	2,36	2,39	2,84	2,48	2,41	2,23	-8	
	-10	2,59	2,54	2,51	2,51	2,02	2,06	2,69	-10	
	-12	2,36	2,34	2,45	2,36	2,89	2,79	1,7	-12	
	-14	2,62	2,64	2,54	2,58	3,72	3,71	3,77	-14	
-16	3,98	3,92	4,12	3,63	4,2	4,08	4,05	-16		
7 сутки	контроль	2,84	2,89	2,95	2,91	2,89	2,89	3,31	контроль	7 сутки
	-2	2,78	2,82	2,8	2,34	2,82	2,81	2,28	-2	
	-4	2,71	2,76	2,78	2,72	2,76	2,74	2,01	-4	
	-6	3,5	3,53	3,56	3,52	3,53	3,56	4,3	-6	
	-8	4,06	4,05	4,06	4,55	4,05	4,09	4,7	-8	
	-10	4	3,99	4,09	4,28	3,99	3,97	5,44	-10	
	-12	3,91	3,86	3,92	4,01	3,86	3,9	3,22	-12	

	-14	4,66	4,68	4,78	4,57	4,68	4,61	6,39	-14	
	-16	5,31	5,29	5,24	5,21	5,29	5,22	7,1	-16	
10 сутки	контроль	4,6	4,66	4,73	4,59	3,87	3,84	5,42	контроль	10 сутки
	-2	2,83	2,84	2,91	2,85	2,27	2,31	2,39	-2	
	-4	3,31	3,3	3,35	4,01	3,82	3,74	3,02	-4	
	-6	3,74	3,72	3,78	4,61	4,89	4,91	6,07	-6	
	-8	4,76	4,75	4,69	4,83	4,58	4,56	6,44	-8	
	-10	4,84	4,76	4,83	4,75	6,53	6,58	7,72	-10	
	-12	4,6	4,61	4,64	4,58	8,57	8,54	7,92	-12	
	-14	6,01	6,08	6,19	6,57	6,6	6,55	8,93	-14	
	-16	7,32	7,4	7,47	7,18	7,31	7,46	9,4	-16	
14 сутки	контроль	5,2	5,23	5,24	5,21	4,87	4,9	4,18	контроль	14 сутки
	-2	3,16	3,18	3,24	3,09	2,68	2,65	2,54	-2	
	-4	3,58	3,98	4,05	4,12	10,33	10,21	4,72	-4	
	-6	4,22	4,17	4,22	4,69	11	11,4	9,82	-6	
	-8	5,23	5,12	5,26	4,92	12,15	12,21	8,72	-8	
	-10	6,31	6,21	6,33	4,81	9,98	9,93	13,04	-10	
	-12	6,06	6,04	6,07	4,65	10,11	10,15	6,83	-12	
	-14	8,45	8,41	8,46	6,7	11,52	11,59	10,19	-14	
-16	9,17	9,27	9,24	7,23	13	13,01	12,45	-16		

Влияние некоторых синтезированных соединений на рост семян овса посевного «Горизонт»

		11a	12b	12f	13a	14b	14f	15b		
3 сутки	контроль	1,98	1,93	1,91	1,95	1,87	1,85	1,84	контроль	3 сутки
	-2	1,87	1,84	1,83	1,71	1,97	1,92	2,04	-2	
	-4	1,69	1,65	1,64	1,69	2,21	2,19	2,35	-4	
	-6	1,7	1,65	1,68	1,62	2,15	2,09	2,12	-6	
	-8	1,54	1,51	1,47	1,54	2,23	2,18	2,28	-8	
	-10	1,63	1,55	1,49	1,48	2,59	2,46	2,54	-10	
	-12	1,52	1,47	1,42	1,37	2,65	2,54	2,63	-12	
	-14	1,32	1,23	1,20	1,18	2,20	2,17	2,10	-14	
-16	1,27	1,19	1,11	1,04	1,94	1,85	1,98	-16		
5 сутки	контроль	6,11	6,07	6,02	6,10	5,86	5,92	5,72	контроль	5 сутки
	-2	5,36	5,31	5,27	5,27	6,53	6,45	6,92	-2	
	-4	5,61	5,68	5,64	5,71	7,58	7,43	7,55	-4	
	-6	5,49	5,4	5,41	5,42	7,31	7,24	7,24	-6	
	-8	5,54	5,94	5,91	6,00	7,52	7,46	7,42	-8	
	-10	5,79	5,72	5,66	5,68	7,70	7,62	7,76	-10	
	-12	5,34	5,26	5,23	5,31	7,89	7,78	7,83	-12	
	-14	4,98	4,88	4,85	4,71	6,95	6,82	6,96	-14	
-16	4,57	4,53	4,49	4,46	6,65	6,58	6,87	-16		
7 сутки	контроль	8,64	8,63	8,64	8,70	8,75	8,70	8,52	контроль	7 сутки
	-2	6,85	6,81	6,86	6,77	8,34	8,21	8,43	-2	
	-4	8,09	8,03	8,00	8,12	8,51	8,46	8,59	-4	
	-6	9,75	9,72	9,70	9,81	9,93	9,91	9,92	-6	
	-8	8,06	8,01	7,97	8,06	8,64	8,54	8,55	-8	
	-10	9,05	8,99	8,95	8,86	8,93	8,88	8,63	-10	
	-12	8,64	8,67	8,64	8,74	10,12	10,06	10,24	-12	
	-14	8,51	8,53	8,56	8,54	9,45	9,34	9,33	-14	

	-16	8,30	8,31	8,32	8,29	5,94	5,79	5,82	-16	
10 сутки	контроль	11,26	11,21	11,25	11,23	11,38	11,35	11,42	контроль	10 сутки
	-2	8,92	8,87	8,81	8,75	8,85	8,47	8,99	-2	
	-4	10,53	10,47	10,43	10,53	8,32	8,24	8,49	-4	
	-6	10,47	10,43	10,40	10,41	10,87	10,78	11,03	-6	
	-8	10,65	10,62	10,64	10,68	8,21	8,11	8,3	-8	
	-10	12,59	12,54	12,51	12,43	8,46	8,39	8,55	-10	
	-12	11,63	11,6	11,62	11,68	10,36	10,28	10,35	-12	
	-14	10,77	10,73	10,75	10,72	9,54	9,47	9,47	-14	
-16	10,58	10,54	10,53	10,58	8,89	8,83	8,45	-16		
14 сутки	контроль	11,62	11,59	11,58	11,64	11,54	11,59	11,61	контроль	14 сутки
	-2	9,20	9,17	9,18	9,06	8,88	9,01	8,52	-2	
	-4	11,50	11,47	11,45	11,33	8,44	8,61	8,41	-4	
	-6	11,20	11,02	11,11	11,01	10,97	10,82	11,18	-6	
	-8	11,60	11,56	11,54	11,60	8,73	8,65	8,68	-8	
	-10	13,51	13,31	13,30	13,25	8,92	8,89	8,70	-10	
	-12	13,00	12,94	12,98	13,07	10,43	10,36	10,49	-12	
	-14	12,15	12,09	12,10	12,00	9,49	9,35	9,21	-14	
-16	11,89	11,85	11,78	11,73	8,64	8,29	8,39	-16		

Приложение V

Таблица 8

Фунгистатическое действие полученных соединений на 3 сутки, %

	4c	4f	5	6	9b	10	12f	13b	14f	14k	14m	15a	15e	Эталон*
F.m	-1,38	28,29	49,03	35,25	21,38	20,92	-5,53	0	40,25	-5,17	-5,17	-6,90	-8,62	60
F.o	-3,39	-0,85	36,95	24,30	0	-2,54	-5,51	24,65	24,68	0	41,43	-1,43	-4,29	56
S.s	-5,91	26,45	24,30	27,41	-13,98	30,75	-5,91	34,36	-10,77	22,17	-6,52	-4,35	-17,39	20
V.i	29,88	-2,47	28,64	27,36	-1,23	26,17	37,28	-4,40	24,23	0	-26,32	-5,26	0	96
R.s	-9,38	20,69	33,89	47,23	-9,03	-14,93	-3,82	0	49,10	21,20	-1,21	-2,41	-9,64	100
B.s	-1,57	29,42	50,89	25,25	-14,14	-4,71	-9,95	27,89	22,36	-5,45	-5,45	-10,91	-9,10	100

– T > 0, – T < 0

* В качестве эталона выбран препарат «Максим» (флудиоксонил [4-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)-пиррол-3-карбоновая кислота]), включенный в Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории РФ.