

На правах рукописи



Сурова Ирина Игоревна

**2-ЗАМЕЩЕННЫЕ 3,5-ДИНИТРОПИРИДИНЫ
В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАСЫЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность: 02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого» и кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «ТГПУ имени Л.Н. Толстого»

Атрощенко Юрий Михайлович

Официальные оппоненты: **Кофанов Евгений Романович**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»

Хорошутин Андрей Васильевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина»

Защита состоится « 13 » декабря 2018 года в 15⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство.)» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, конференц-зал (ауд. 156).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство.)» и на сайте университета <https://kosygin-rgu.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144.07
кандидат химических наук, доцент



Кузнецов Д.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность предложенной темы: химия пиридина и его насыщенных производных привлекает внимание многих исследователей, прежде всего, разнообразием областей применения. На основе этих веществ получены противоопухолевые средства, нейролептики, анальгетики, антигистаминные препараты и др. Некоторые соединения этого ряда способны проявлять противовирусную, противомикробную, росторегулирующую активность. Синтез насыщенных азотсодержащих циклов нередко осложняется большим количеством побочных реакций, образованием смеси стереоизомеров из-за конформационной подвижности цикла и заместителей. Метод восстановительной активации нитропиридинов мягкими восстанавливающими агентами, например NaBH_4 , идущий через стадию образования лабильных σ -аддуктов – один из подходов, повышающих селективность и результативность подобных синтезов.

Эффективных подходов к формированию поли-, в частности, бициклических структур на основе пиридина не так уж много. Конденсация Манниха – один из удачных примеров формирования биспидинов. Однако использование этой реакции ставит ряд вопросов о механизме ее протекания, который изучен не полностью и нуждается в уточнении. Таким образом, разработка новых подходов к формированию гидропиридиновых и бициклических структур различного строения представляется достаточно актуальной задачей.

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

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

- исследовать реакции замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием различных N-, O-, S-, C-нуклеофилов, определить оптимальные условия протекания реакций;

- 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;

- осуществить синтез 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;

- разработать схему синтеза N-[5-(R-фенилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиа-золо[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(пиридин-4-илтио)ацетамидов, со-

державших остатки пиридинкарбоновых кислот и тетрагидропиримидиновый фрагмент;

- доказать методами молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, 2D-ЯМР) и масс-спектрометрии, элементного анализа строение полученных соединений;

- 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 также предложить вероятные механизмы протекания реакций;

- осуществить прогноз биологической активности синтезированных соединений с использованием программного комплекса PASS и изучить фунгистатическую активность ряда полученных соединений по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений;

- осуществить прогноз токсичности соединений при помощи ПО GUSAR и исследовать их влияние на ростовые процессы двудольных и однодольных 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 C-нуклеофильного замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина барбитуровой кислотой, строение которого доказано методами ЯМР-спектроскопии.

Впервые для синтеза 2-R-1,4,5,6-тетрагидропиридинов предложено использовать метод селективного восстановления при действии тетрагидридобората натрия. Подобраны оптимальные условия проведения этой реакции, осуществлено квантовохимическое моделирование протекаемых процессов.

Конденсацией Манниха были получены аминокислотные производные динитробиспидинов на основе 2-гидрокси- и 2-метокси-3,5-динитропиридинов путем восстановления борогидридом натрия с последующим аминотетрагидрированием, проведена оптимизация условий протекания процессов. 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 тетрагидропиримидиновый фрагмент.

При помощи биологических тест-объектов (проростков дыни и овса посевного) установлено, что растворы синтезированных соединений с концентрацией $10^{-2} \div 10^{-8}$ М

оказывают ингибирующее действие на ростовые процессы, тогда как с разбавлением (10^{-10} – 10^{-16} М) проявляется заметная ростостимулирующая активность. У ряда синтезированных соединений выявлена фунгицидная активность по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез 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 также динитропроизводных биспидина;
- 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, условия ее протекания;
- результаты квантово-химических исследований проводимых реакций;
- результаты исследований фунгистатической и росторегулирующей активности полученных соединений.

Методы исследования: При выполнении диссертационной работы были использованы методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, 2D-ЯМР), масс-спектрометрии и элементного анализа, квантовохимические расчеты проводили методом РМ6. Прогнозирование биологической активности и токсичности исследуемых соединений выполнили 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.

Апробация работы. Главные результаты работы были освещены на: X международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 2017), XX международной научно-практической конференции «Теория и практика современной науки» (Москва, 2017), XXI международной научно-практической конференции «Исследование различных направлений современной науки» (Астрахань, 2017), III международной научной конференции «Моделирование структур, строение вещества, нанотехнологии» (Тула, 2016), 20-ой, 19-ой и 18-ой Международной Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2016, 2015, 2014), XVIII научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов (Новомосковск, 2016), III Всероссийской науч-

ной Интернет-конференции с международным участием «Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива» (Казань, 2015), III Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 140-летию со дня рождения химика-органика Ю.С. Залькинда «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2015), II Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием «Спектрометрические методы анализа» (Казань, 2014), X Региональной научно-практической конференции аспирантов, соискателей, молодых ученых и магистрантов (Тула, 2014) II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива» (Казань, 2014), III Международной научной интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 2014), XIV научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов (Новомосковск, 2012).

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.

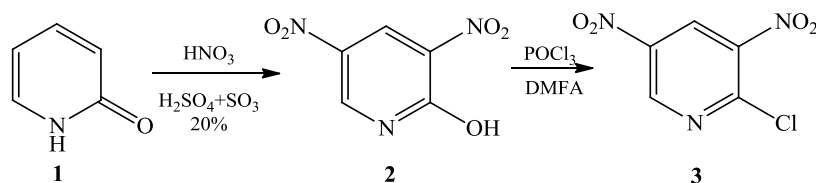
Объем и структура работы: диссертация изложена на 198 страницах печатного текста и включает введение, 3 главы, выводы, список литературы и приложения, содержит 22 схемы, 35 таблиц и 38 рисунков. В литературном обзоре (глава 1) рассмотрены различные способы получения производных пиридина и дана оценка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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции нуклеофильного замещения в синтезе 2-замещенных 3,5-динитропиридинов

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

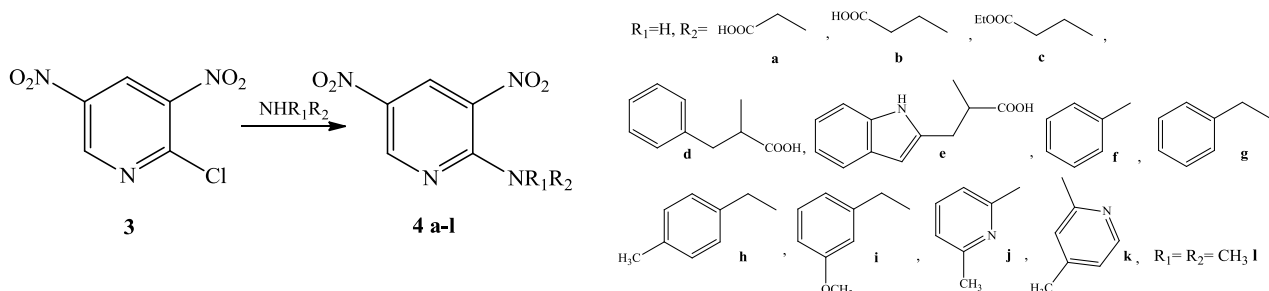
Схема 1



Синтезированный 2-хлор-3,5-динитропиридин (**3**) вводили в реакцию с различными аминами (схема 2). Аминирование в абсолютном этаноле с добавлением карбо-

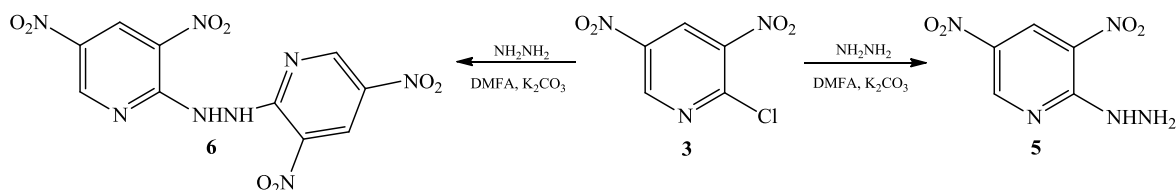
ната калия при температуре 0-5°C наиболее эффективно для соединений **4f-i** (выход 70-85%). Для соединений **4j,k** наибольшего выхода (62-65%) удалось добиться в среде безводного ДМФА с добавлением K_2CO_3 . Аминокислотные производные 3,5-динитропиридина **4a-e** образуются с высоким выходом (85-95%) при комнатной температуре в среде пиридина.

Схема 2



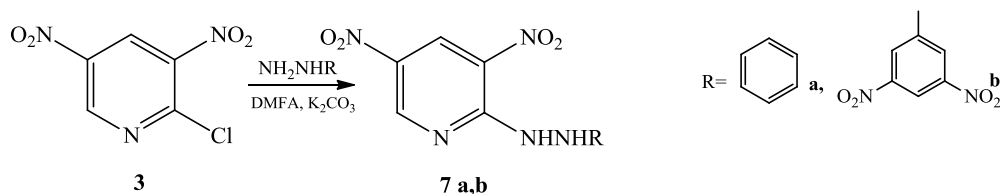
При взаимодействии 2-хлор-3,5-динитропиридина с бифункциональным нуклеофилом – гидразином целевой (3,5-динитропиридил-2)гидразин (**5**) был получен с высоким выходом (83%) при проведении реакции в ДМФА в присутствии K_2CO_3 и стехиометрическом соотношении реагентов (1:1) (схема 3). При использовании двойного избытка субстрата **3** в данных условиях образуется продукт **6**.

Схема 3



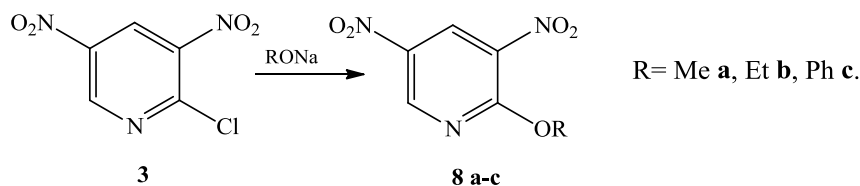
В аналогичных условиях было осуществлено взаимодействие 2-хлор-3,5-динитропиридина (**3**) с фенилгидразинами (схема 4). Выход продуктов замещения **7a,b** составил 55 и 81%, соответственно.

Схема 4



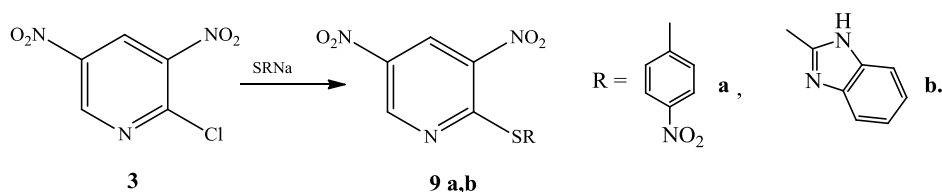
Как показали наши исследования, взаимодействие спиртов (за исключением метанола) непосредственно с субстратом **3** не происходит, что объясняется более низкой нуклеофильностью спиртов в сравнении с аминами. С целью получения алкокси- и феноксипроизводных 3,5-динитропиридина алкоксилрование субстрата **3** осуществляли при использовании соответствующих алкоксидов в качестве нуклеофильного агента в среде соответствующего спирта в качестве растворителя (схема 5). Выход полученных продуктов **8a-c** составил 76-80%.

Схема 5



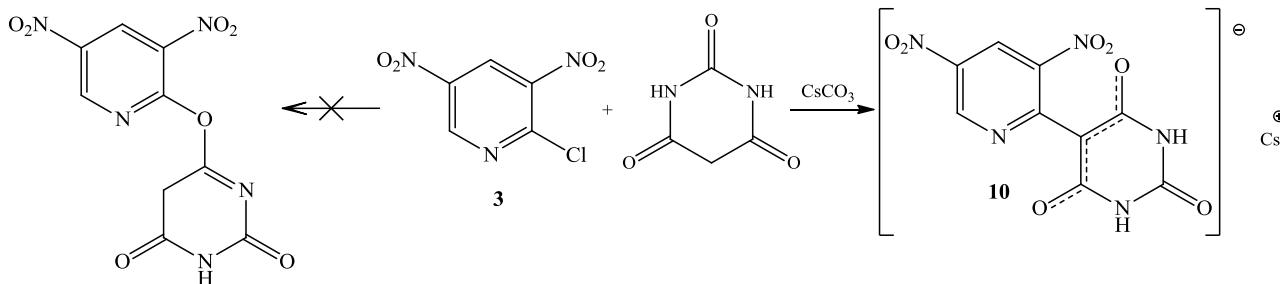
В качестве S-нуклеофилов использовали 4-нитрофенол и 1H-бензо[d]имидазол-2-тиол, при действии которых на соединение **3** в метаноле в присутствии метоксида натрия были получены целевые продукты **9a,b** (схема 6) (выход 73 и 69%).

Схема 6



Интересно отметить, что 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 с выходом 58% только производное **10**, представляющее собой продукт C-арилрования. Продукт O-арилрования в реакционной системе идентифицирован не был.

Схема 7



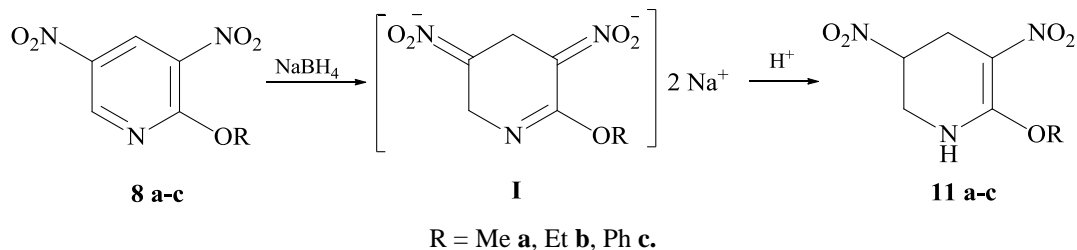
2. Способ получения 2-замещенных-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

2.1 Синтез 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов

Способ получения 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов представляет собой двухстадийный процесс, на первой стадии которого при действии NaBH_4 на раствор соединений **8a-c** в смеси вода-этанол (1:1), появлялась насыщенная бордовая окраска, указывающая на образование промежуточного σ -аддукта **I** (схема 8). Образующийся анион весьма неустойчив и быстро разлагается, в связи с чем следующую стадию электрофильного присоединения проводили без выделения аддукта. При подкислении реакционного раствора 20%-ной ортофосфорной кислотой до pH 4 целевые продукты 2-алкокси-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридины (**11a-c**) выделены с выходом 50-70%. Сигналы протонов CH_2 - групп наблюдаются при δ

3.32 - 3.52 м.д. и δ 3.90 – 4.27 м.д. (экваториальные протоны) и при δ 3.02 – 3.48 м.д. и δ 3.66 – 3.80 м.д. (аксиальные протоны), сигнал СН-протона фиксируется при δ 4.60 – 5.62 м.д., сигнал NH- группы – при δ 7.10 - 8.01 м.д.

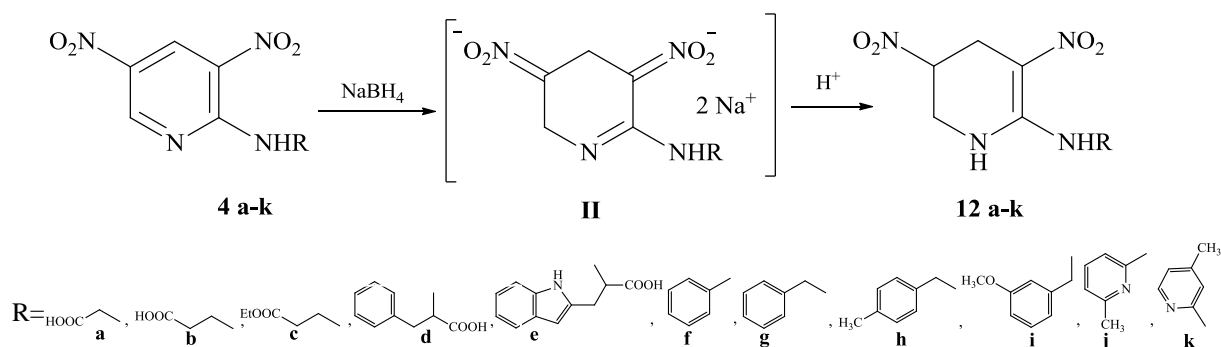
Схема 8.



2.2 Метод получения *N*-*R*-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов

Для расширения структурного разнообразия целевых продуктов были получены *N*-*R*-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-амины **12a-k** аналогичным способом (схема 9), при этом было установлено, что природа нуклеофила оказывает влияние на выход аминопроизводных. Так, при использовании бензиламинов и аминокислот целевые соединения были получены с выходами 75-90 %. Гетероароматические амины реагируют несколько медленнее, вероятно, вследствие стерических затруднений, и выход соединений **12j, k** составил 52-55%.

Схема 9.



В ИК спектрах анализируемых соединений наблюдаются интенсивные полосы асимметричных и симметричных валентных колебаний нитрогрупп при 1558-1568, 1613-1629 и 1324-1354 cm^{-1} , соответственно. Связь C=C фиксируется по поглощению при 1620 и 1600 cm^{-1} , при этом наблюдается уширение полос за счет образования внутримолекулярных цвиттер-ионов. Строение полученных соединений доказано методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, в спектре

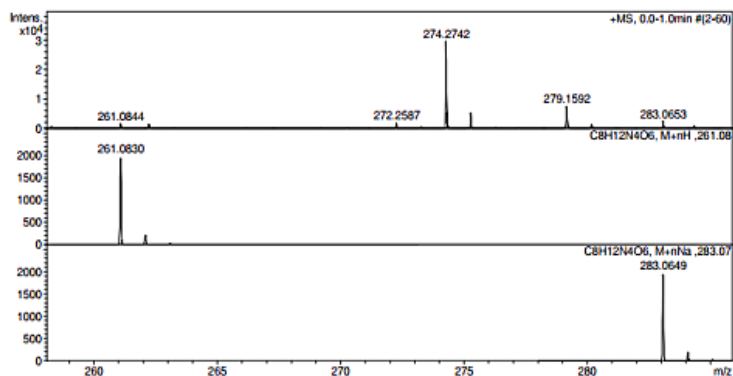


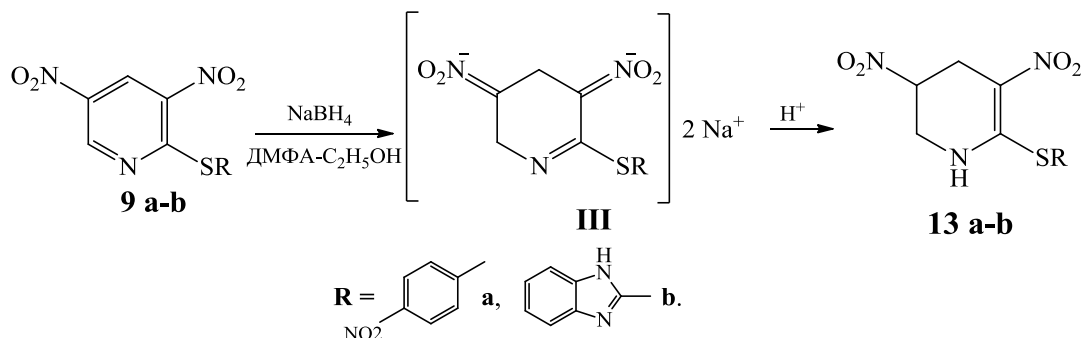
Рис. 1 Масс-спектр 2-(*N*-карбоксиэтил)амино-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридина (**12b**)

соединения **12b** (рис. 1) обнаружены пики M+H (m/z 261.0830), M+Na (m/z 283.0649).

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

Синтез проводили в условиях, аналогичных описанным в разделе 2.2 (схема 10). Целевые соединения **13a,b** были получены с выходом 64 и 73%

Схема 10



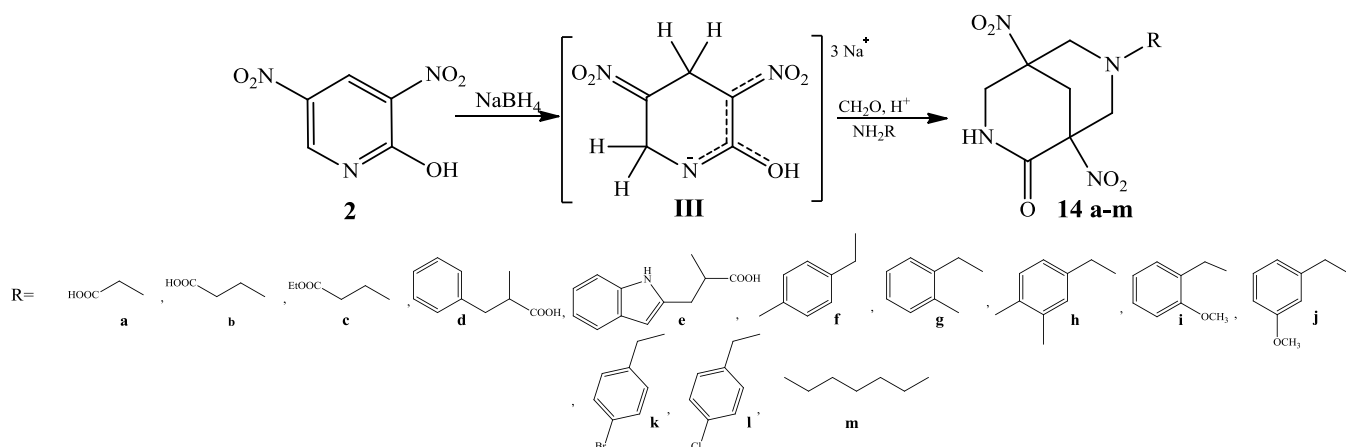
В ЯМР ^1H спектре соединений **13a-b** уширенный синглет при δ 6.50-7.50 м.д. соответствует сигналу NH-протонов тетрагидропиридиновой системы, а сигнал при δ 5.30-5.35 м.д. относится к CH протонам. Дублетные сильнополюсные сигналы при δ 4.10 – 3.81, δ 3.55- 3.47 и δ 3.70- 3.75 м.д. соответствуют экваториальным H^2_e , H^4_e и аксиальному H^4_a протонам. Расщепленный в дублет дублетов сигнал H^4_a аксиального протона расположен при δ 3.13 – 3.20 - м.д. (2J 14.6, 3J 6.1 Гц).

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

3.1 Метод синтеза на основе 2-R-3,5-динитропиридинов

Двухстадийным синтезом, включающим конденсацию по Манниху, были получены производные 2-оксо-3,5-динитробиспидина (**14a-m**) (схема 11).

Схема 11



Активированное нитрогруппами ароматическое кольцо субстрата на первой стадии подвергается нуклеофильной атаке гидрид-ионом с формированием тринатриевой соли аддукта Мейзенгеймера **III**. Данный σ -аддукт неустойчив, поэтому его без выделения вводили в реакцию электрофильного аминометилирования

с формальдегидом и первичными аминами. Реакционный раствор подкисляли разбавленными растворами минеральных кислот до pH 4-5. Выпавшие кристаллические осадки промывали водой и при необходимости перекристаллизовывали. Выход продуктов **14 a-e** составил 74-86%, а **14f-m** – 45-85%.

При помощи квантовохимических расчетов методом PM6 обнаружено, что наиболее стабильной для молекулы 1,5-динитро-7-N-карбоксиэтилбиспидин-2-она (**14b**) является конформация кресла (рис.2).

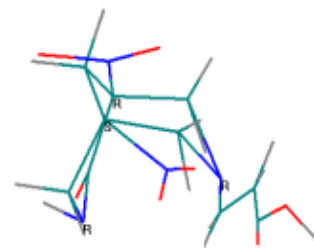
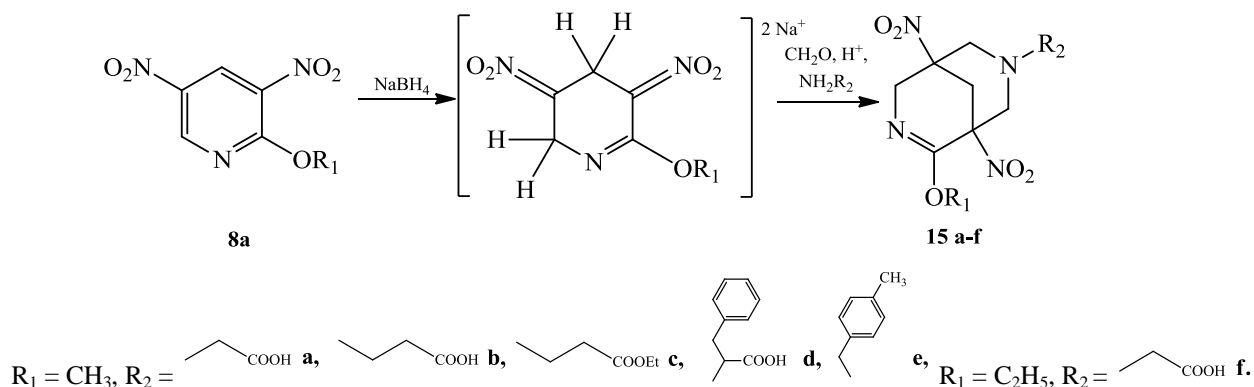


Рис. 2

Применение в качестве субстратов 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 12). В ЯМР ^1H спектрах данных соединений диастереотопные сигналы CH_2 - протонов представлены дублетами в сильном поле при δ 2.83-4.02 м.д (2J 11.0-16.8 Гц), причем сигналы экваториальных протонов смещены в более слабое поле и уширены за счет дальнего W-взаимодействия.

Схема 12



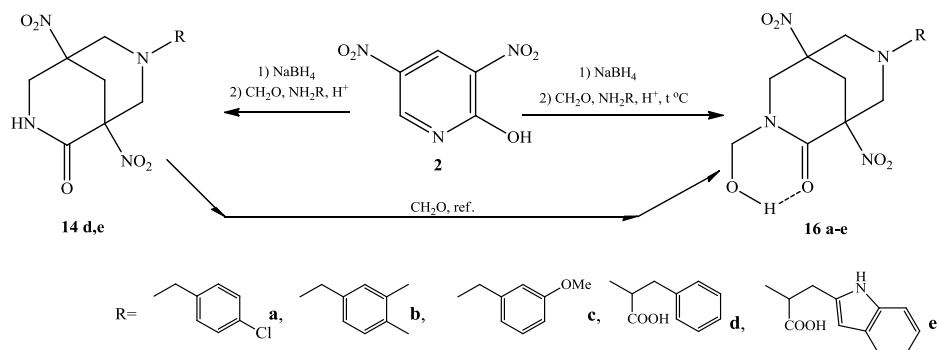
Оптимизация параметров проведения реакций на примере 7-карбоксиэтил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1.]нонан-2-она (**14b**) и 2-метокси-7-(1'-бензилкарбоксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1.]нон-2-ена (**15b**) показала, что целевые продукты получают с максимальными выходами при следующих условиях: соотношение реагентов субстрат:тетрагидридоборат натрия:формальдегид:аминокислота = 1:3:6:3, температура процесса – 20-25 °С, pH раствора 4-5, система растворителей – этанол:формамид:вода (1: 1: 2 по объему).

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

С целью повышения растворимости синтезированных веществ была осуществлена попытка получить оксиметильные производные динитробиспидинов. При повышении температуры при проведении реакции Манниха до 25-30°C были получены продукты оксиметилирования **16a-c** с выходом 48-75% (схема 13). Для получения соединений **16d,e** был предложен способ, заключающийся в кипячении соответству-

ющих 1,5-динитро-7-N-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-онов (**14d,e**) с формалином в течении 6 часов.

Схема 13



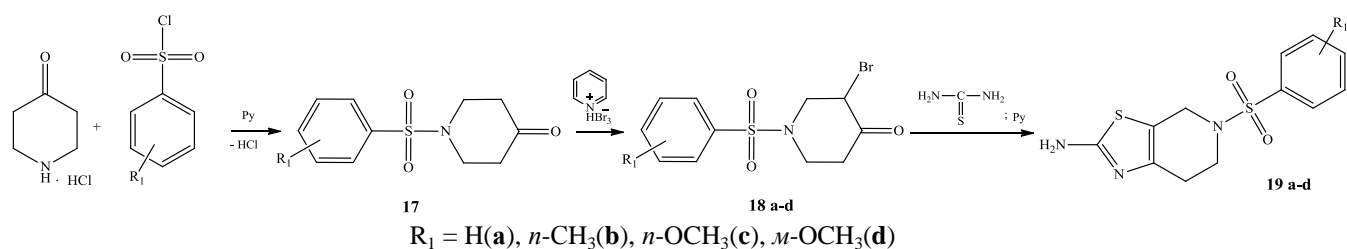
В ИК спектрах соединений **16a-e** проявляются характеристические сигналы OH- группы, координированной внутримолекулярной водородной связью с карбонильной группой при 3395 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H дополнительно присутствуют два дублетных сигнала протонов NCH₂OH (δ 4.63-4.98 м.д.), а также отсутствует сигнал протона NH.

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

Для синтеза новых производных тетрагидротиазолопиридинаминов, содержащих пиридиновый фрагмент, был разработан четырехстадийный способ, представленный на схемах 14 и 15.

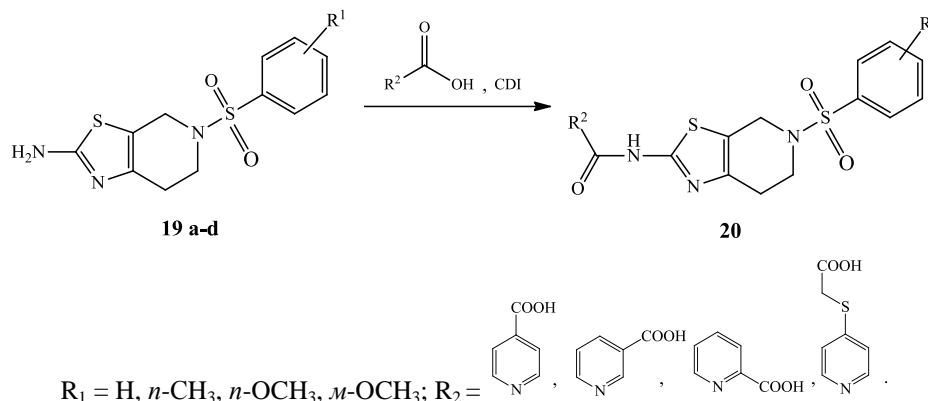
Исходный пиперидин-4-он последовательно сульфамидировали и бромировали с получением 3-бром-1-[(R-фенил)сульфонил]пиперидин-4-онов (**18 a-d**), которые далее подвергали взаимодействию с тиомочевинной по Ганчу-Видману (схема 14).

Схема 14.



Комбинаторная библиотека из 16 амидов на основе аминосоединений **19** и различных пиридинкарбоновых кислот (никотиновой, изоникотиновой, пиколиновой и 2-(пиридин-4-илтио)уксусной) была получена с использованием карбодиимида (схема 15). Выход продуктов **20** составил 45-70%.

Схема 15.



5. Изучение биологической активности полученных соединений

Синтезированные аминокислотные производные биспидинов и Δ^2 -пиперидеинов обладают достаточно хорошей растворимостью в воде, что повышает их биодоступность и делает перспективными субстратами для производства фармпрепаратов. Оценка вероятной биологической активности и токсичности синтезированных соединений с помощью систем PASS и GUSAR показала, что они обладают разнообразным спектром биологической активности и относятся к неопасным (4, 5) классам токсичности. Например, для соединений **4-13** возможно проявление таких свойств, как ингибирование энзимов пептидазных групп ЖКТ, гидролитических энзимов и бета-глюкозидаз, содержащихся в клетках фитофагов, увеличение протекторных свойств за счет снижения проницаемости клеточных мембран, противовирусные свойства, средства для лечения аутоиммунных, предраковых и онкологических заболеваний.

При исследовании росторегулирующей активности соединений было обнаружено, что соединения в концентрациях $10^{-2} \div 10^{-6}$ М проявляют ингибирующее действие на ростовые процессы двудольных и однодольных растений (проростков дыни и овса посевного), а при разбавлении ($10^{-8} \div 10^{-16}$ М) оказывают ростостимулирующее действие. Изучение фунгицидных свойств синтезированных соединений по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений (*V. inaequalis*, *S. sclerotiorum*, *R. solani*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *B. sorokiniana*) *in vitro* показало, что аминокислотные производные тетрагидропиридинов и биспидинов обладают меньшей фунгистатической активностью по сравнению с соединениями, содержащими гетероциклические и жирноароматические заместители, что, вероятно, связано с различным механизмом угнетающего действия на ферментный синтез в клетках фитопатогенов.

ВЫВОДЫ

1. Изучение реакции замещения в молекуле 2-хлор-3,5-динитропиридина под действием N-нуклеофилов показало, 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 аминометилированием 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), масс-спектрометрии и элементного анализа установлено строение полученных соединений.
 7. С помощью квантовохимических расчетов методом РМ6 исходных, промежуточных и конечных продуктов 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 установлено, что растворы синтезированных соединений ($10^{-2} \div 10^{-8}$ М) оказывают ингибирующее действие на ростовые процессы двудольных и однодольных растений, тогда как с ростом разбавления ($10^{-12} \div 10^{-16}$ М) проявляется заметная ростостимулирующая активность. У ряда синтезированных соединений выявлена умеренная фунгицидная активность по отношению к возбудителям болезней сельскохозяйственных растений.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. 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. Т. 49. № 2. 2017. с. 144-151.

2. Сулова И.И., Иванова Е.В., Блохин И.В., Шахкельдян 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. Т. 42. № 4. 2015. с. 91-95.
3. 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. Т. 51. № 8. 2017. с. 65-70.

Публикации в других изданиях:

1. Сулова И.И., Блохин И.В., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Квантово-химическое моделирование взаимодействия 2-гидрокси-3,5-динитропиридина и его аниона с тетрагидроборат-ионом // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. Тула, 2017. № 2. С. 28-34.
2. Сулова И.И., Блохин И.В., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез и конформационный анализ 3,5-динитропиперидин-2-она // Труды БГТУ. №4. Химия, технология органических веществ и биотехнология. Минск, 2015. № 4. С. 96-101.
3. Сулова И.И., Песцов Г.В., Кузина Д.С., Иванова Е.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез и фунгицидная активность соединений ряда N-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений сборник статей II Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 2017. С. 114-115.
4. Сулова И.И., Иванова Е.В., Песцов Г.В., Атрощенко Ю.М. Фунгицидная активность соединений ряда N-R-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов // X Международная научно-практическая конференция «EurasiaScience». Москва, 2017. С. 24-25.
5. Сулова И.И., Ремизова Н.Ю., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез и предсказание биологической активности N-R-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов // Российская наука в современном мире, сборник статей X международной научно-практической конференции. Москва, 2017. С. 29-30.
6. Сулова И.И., Иванова Е.В., Никишина М.Б., Чудакова А.А., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Теоретическое и экспериментальное исследование реакции синтеза 3,5-динитропиридин-2-она // Теория и практика современной науки, сборник статей XX Международной научно-практической конференции. 2017. С. 49-52.
7. Сулова И.И., Иванова Е.В., Соколова А.И., Никишина М.Б., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Компьютерный прогноз биологической активности новых производных 7-R-3-(гидроксиметил)-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]но-

- нан-2-онов // Теория и практика современной науки, сборник статей XX Международной научно-практической конференции. 2017. С. 53-54.
8. Сулова И.И., Иванова Е.В., Бойкова О.И., Никишина М.Б., Половецкая О.С., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Анионные σ -аддукты 3,5-динитропиридин-2-аминов в синтезе новых производных тетрагидропиридинов // Исследование различных направлений современной науки, сборник статей XXI Международной научно-практической конференции. В 2-х частях. 2017. С. 86-87.
 9. Сулова И.И., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Моно- и бициклические аддукты 3,5-динитропиридина в синтезе полифункциональных гетероциклических соединений // Моделирование структур, строение вещества, нанотехнологии, сборник статей III Международной научной конференции. ТГПУ им. Л.Н. Толстого. 2016. С. 176-180.
 10. Сулова И.И., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Чудакова А.А., Печенкина Т.В. Синтез и конформационный анализ 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов // Моделирование структур, строение вещества, нанотехнологии, сборник статей III Международной научной конференции. ТГПУ им. Л.Н. Толстого. 2016. С. 180-184.
 11. Сулова И.И., Курочкина С.И., Атрощенко Ю.М. Биологическое действие серосодержащих 3,5-динитро-6-R-1,2,3,4-тетрагидропиридинов на проростки овса посевного *Avena sativa* L. // Биология – наука XXI века: 20-я Международная Пущинская школа - конференция молодых ученых. Пущино. 2016. С. 189-190.
 12. Сулова И. И., Иванова Е. В., Атрощенко Ю. М., Курочкина С. И., Ремизова Н. Ю. Синтез новых производных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов // XVIII научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов, студентов. Тезисы докладов. Часть 2 / ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева, Новомосковский институт (филиал). Новомосковск, 2016. С. 53.
 13. Сулова И.И., Атрощенко Ю.М., Иванова Е.В., Шаркова Е.В. 2-(1,5-Динитро-6-метокси-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ил)аминокислоты как основа для дизайна новых лекарственных препаратов // Биология - наука XXI века, сборник статей 19-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых. Пущино, 2015, С. 141-142.
 14. Сулова И.И., Кузнецова Ю.М., Иванова Е.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Шумский А.Н. Аминометилирование гидридных аддуктов 2-метокси-3,5-динитропиридина // Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива, сборник статей III Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием. Казань, 2015. С. 123-124.
 15. Сулова И.И., Атрощенко Ю.М., Шаркова Е.В., Блохин И.В. Синтез бициклических структур, содержащих аминокислотный фрагмент на основе анионных

- сигма-аддуктов 3,5-динитро-2-метоксипиридина // Химия и химическое образование XXI века, сборник материалов III Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 140-летию со дня рождения химика-органика Ю.С. Залькинда. Санкт-Петербург, 2015. С. 65.
16. Сулова И.И., Блохин И.В., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М. Синтез и ЯМР спектры 3,5-динитропиперидин-2-она // Спектрометрические методы анализа, сборник статей II Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием. Казань, 2014. С. 10-11.
17. Сулова И.И., Панферова Е.И., Атрощенко Ю.М., Ковтун И.В. Изучение влияния 2-замещенных-3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридинов с аминокислотным остатком на рост пшеницы озимой // Биология - наука XXI века, сборник статей 18-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых. Пущино, 2014, С. 164.
18. Сулова И.И., Атрощенко Ю.М. 2-(1,5-Динитро-6-окси-3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-ил)-аминокислоты как платформа для дизайна новых лекарственных препаратов // Биология - наука XXI века, сборник статей 18-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых. Пущино, 2014, С. 166
19. Сулова И.И. Синтез новых полифункциональных производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с аминокислотным фрагментом // Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива, сборник статей II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием. Казань. 2014. С. 145-146.