

На правах рукописи



МЕЛЁХИНА
Екатерина Кузьминична

**СИНТЕЗ НИТРОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ,
СОДЕРЖАЩИХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]-
НОНАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Тула - 2003

Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии
Тульского государственного педагогического университета
имени Л.Н. Толстого

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор
кандидат химических наук, доцент

Атрощенко Юрий Михайлович
Шакельдян Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
доктор химических наук, профессор

Вулах Евгений Львович
Дорогов Михаил Владимирович

Ведущая организация: Институт элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН, г. Москва)

Защита диссертации состоится 3 декабря 2003 г. в 16 час. на заседании диссертационного совета КМ 212.271.03 в Тульском государственном университете по адресу: 300600, Тула, пр. Ленина, 92, учеб. корп. 9, ауд. 101.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тульского государственного университета.

Автореферат разослан 31 октября 2003 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Асулян Людмила Дмитриевна

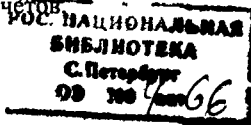
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Полициклические нитрокарбоновые кислоты являются исходными соединениями для синтеза полиаминокарбоновых кислот - бифункциональных комплексонов для получения биоконъюгатов широко используемых в медицинской практике. Так, для комплексов радиоактивных катионов выявлены возможности их применения в диагностике и лечении раковых и вирусных заболеваний, в иммунологических исследованиях, для изучения различных органов и т.д. Привлекательными в этом плане являются производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана, обладающие разнообразной физиологической активностью. Анализ литературных данных показал что для получения 3-азабициклононановых производных наиболее широкое использование имеют такие методы, как α, α' -анелирование циклических кетонов или их енаминов, внутримолекулярная циклизация 1,3-бифункциональных циклогексенов, конденсация Манниха шестичленных кетонов с альдегидами и первичными аминами. Одним из малоизученных подходов к синтезу азапроизводных бицикло[3.3.1]нонана является селективное восстановление комплексными гидридами ароматических динитросоединений в циклоалифатические, которые, в свою очередь, способны вступать в реакцию Манниха с альдегидами и первичными аминами. В связи с этим актуальным является изучение возможности использования алифатических и ароматических карбоновых кислот в синтезе азабициклононановых структур, содержащих нитро- и карбоксильные группы.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической и биологической химии Тульского государственного педагогического университета им. Л.Н. Толстого по теме «Изучение нуклеофильных реакций ароматических нитросоединений», а также выполнена в рамках работы по грантам Министерства науки и технологий РФ (расп. ГКНТ РФ № 4/00, 2000 г.), Российского фонда фундаментальных исследований (№ 01-03-96002), единому заказ-наряду Минобразования РФ на 1999-2003 г.г., Федеральной целевой программы «Государственная поддержка интеграции высшего образования и фундаментальной науки» (№ 302-44/2252, 2002 г.), губернатора Тульской области (№ ГШ 72/Д0037, 2000 г., № ГШ 72/Д0057-Ф, 2001 г., № ГШ 72/Д0209, 2001 г.).

Целью работы является:

- разработка эффективных методов получения новых нитрокарбоновых кислот бициклического ряда исходя из анионных аддуктов динитробензолов;
- экспериментальное и теоретическое изучение процессов, лежащих в основе предлагаемых методов синтеза, выявление факторов, влияющих на регио- и стереоселективность процессов;
- установление структуры, свойств и реакционной способности исходных, промежуточных и целевых продуктов с использованием современных методов исследований и квантовохимических расчетов.



Научная новизна и практическая ценность работы. Впервые проведено детальное экспериментальное и теоретическое исследование реакции селективного восстановления ароматического кольца динитробензолов тетрагидридоборатом натрия, установлено строение образующихся при этом анионных моно- и диаддуктов. Конденсацией Манниха σ -аддуктов динитробензолов с формальдегидом и первичными аминами синтезированы серии новых моно- и дикарбоксипроизводных 3-R-6(7)-R'-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена. Методами молекулярной спектроскопии (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F), рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии и квантовой химии изучено строение полученных соединений. Теоретическими расчетами установлены факторы (зарядовый и орбитальный) кинетические, термодинамический), влияющие на регио- и стереоселективность исследуемых процессов. Подобраны условия синтеза целевых продуктов высокой степени чистоты с выходом более 80%. Предложен механизм образования 3-азабициклононанов, включающий двойную конденсацию Манниха солей 3,5-бис(*аци*-нитро)-1-циклогексенов с последующей внутримолекулярной циклизацией продуктов аминометилирования. На примере каталитического гидрирования (1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)этановой и 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислот впервые получены предельные и непредельные аминокарбоновые кислоты этого ряда. В ходе исследований синтезировано и идентифицировано 77 в том числе 56 ранее не описанных в литературе органических соединений. Выполнен компьютерный прогноз спектра биологической активности синтезированных веществ.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на международных конференциях по производству и применению химических реактивов и препаратов (Уфа, 2001, 2002; Уфа-Москва, 2003), 1-ой всероссийской конференции по химии гетероциклов, посвященной 85-летию со дня рождения А.Н. Коста (Суздаль, 2000), XXXIX международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2001), международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные проблемы естествознания» (Владимир, 2001), международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов» (Москва, 2001), III научно-технической конференции молодых ученых и аспирантов НИ РХТУ им. Д.И. Менделеева (Новомосковск, 2001), международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2002» (Москва, 2002), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), научных конференциях преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л.Н. Толстого 1999-2003 г.г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 работ: 5 статей, 10 тезисов докладов на конференциях.

Положения, выносимые на защиту:

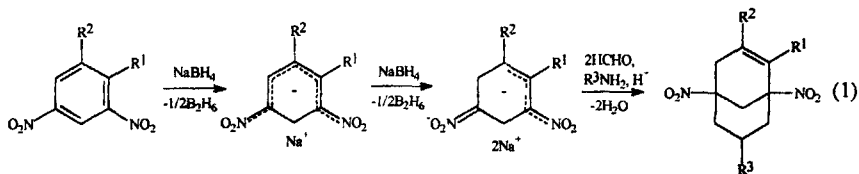
- синтез нитрокарбоновых кислот, содержащих 3-азабицикло[3.3.1]нон-6-еновый фрагмент на основе анионных аддуктов динитробензолов;

- факторы, влияющие на регио- и стереоселективность исследуемых процессов;
- молекулярная структура и свойства исследуемых соединений.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из 6 глав. Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу опубликованных источников по использованию нитрокарбоновых кислот ароматического ряда в синтезе гетероциклических соединений. В пяти последующих главах изложены результаты экспериментальных исследований, выполненных автором, и их обсуждение. Объем работы составляет 151 страницу, 17 таблиц, 19 рисунков. Список литературы насчитывает 205 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу метода синтеза 6(7)-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов была положена схема (Severin T., 1963; Wall R., 1970; Зедиров Н.С., 1981; Атрощенко Ю.М., 1998), включающая ионное гидрирование производных 1,3-динитробензола (1,3-ДНБ) под действием тетрагидридоборатов щелочных металлов, сопровождающееся образованием на первой стадии натриевых солей 1-нитро-3-аци-нитроциклогексadiens-1,4, на второй – динатриевых солей 3,5-бис(аци-нитро)-1-циклогексенов, которые далее вступают в конденсацию Манниха с формальдегидом и первичными аминами (схема 1).



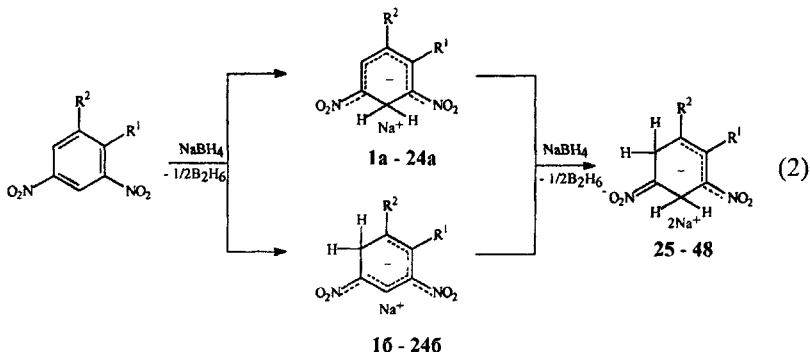
1. КОНДЕНСАЦИЯ МАННИХА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Поскольку анионы динитроциклогексенов – продукты восстановления динитробензолов комплексными гидридами – являются ключевыми интермедиатами в синтезе 6(7)-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, на первом этапе работы было детально изучено взаимодействие ряда производных 1,3-ДНБ с тетрагидридоборатами щелочных металлов.

1.1. Взаимодействие 1-R-2,4- и 1-R-3,5-динитробензолов с тетрагидридоборатом натрия

При взаимодействии динитросоединений с эквимолярным количеством NaBH_4 в смеси органический растворитель (диоксан, ТГФ) – вода образуются ковалентные гидридные моноаддукты **1-24**, наиболее стабильные из которых

были выделены в индивидуальном виде и исследованы спектральными методами. Согласно полученным данным, взаимодействие 1-R-2,4- и 1-R-3,5-динитробензолов с тетрагидридоборатами щелочных металлов протекает с образованием изомерных аддуктов типа **1a-24a** и **16-24б**, отличающихся местом присоединения гидрид-иона к нитросоединению (схема 2). Относительное содержание изомеров в реакционном растворе и выделенных из него продуктах определяли по соотношению интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР ^1H .



$\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**1**, **25**), CH_3 (**2**, **26**), Cl (**3**, **27**), Br (**4**, **28**), OClI_2 (**5**, **29**), $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (**6**, **30**), $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ (**7**, **31**), OPh (**8**, **32**), COOH (**9**, **33**), COOCH_3 (**10**, **34**), $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (**11**, **35**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$ (**12**, **36**), COOH (**13**, **37**), COOCH_3 (**14**, **38**), CONH_2 (**15**, **39**), $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (**16**, **40**), $\text{CON}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ (**17**, **41**), $\text{CON}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ (**18**, **42**), CN (**19**, **43**), OCH_2CF_3 (**20**, **44**), бензо[*d*][1,3]оксазин-4-он-2-ил (**21**, **45**), $\text{R}^2 = \text{CONH}_2$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, (**22**, **46**), OC_2H_5 (**23**, **47**), OCH_3 (**24**, **48**)

В спектрах ЯМР ^1H выделенных σ -аддуктов (табл. 1) для четырехспиновой системы изомеров **б** характерны сигналы протонов кольца аниона в виде дублетов при δ 8.25-8.41 (для H^3), при δ 3.34-3.80 (для 2H^5), при δ 5.45-5.68 (для H^6) или при δ 7.41-7.71 (для H^1) м.д. Тогда как для изомеров **а** они проявляются в виде синглетов при δ 3.77-3.95 (для H^3), дублетов δ 7.13-7.62 (для H^5), синглетов при δ 7.61 - 8.23 (H^6) у аддуктов **1-5**, **7**; и дублетов при δ 4.96 - 5.25 (для H^1) у веществ **14**, **19**.

В ИК спектрах полученных σ -комплексных соединений валентных колебаний нитрогрупп обнаруживаются при 1528-1554 и 1325-1358 cm^{-1} , колебания $\nu(\text{C}=\text{N})$ для соединения **19**, $\nu(\text{C}=\text{O})$ для соединения **14** и $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ для соединений **5**, **7**, **12**, **14** обнаруживаются при 2215, 1731 и 1055 cm^{-1} , соответственно.

Полученные экспериментальные данные (табл. 1) свидетельствуют о том, что возможность образования изомерных σ -аддуктов **а** и **б** связана с природой заместителей R^1 и R^2 в кольце нитроарена. Так, при введении в нитроароматический субстрат донорных заместителей (CH_3 , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) образование изомера **б** зафиксировано не было, в то время как наличие акцепторных заместителей и водорода в кольце исходного нитросо-

единения приводит к образованию одновременно двух изомерных σ -аддуктов а и б (схема 2) в разном соотношении.

Таблица 1. Данные спектров ЯМР ^1H изомерных σ -комплексов
1-5, 7, 14, 19 в ацетоне- d_6 (δ , м.д.)

| № соедине-ния | Изомер а | | | | Изомер б | | | |
|---------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | H ³ | H ⁵ (H ^{1,5}) | H ⁶ | R ¹ (R ²) | H ³ | H ⁵ | H ⁶ (H ¹) | R ¹ (R ²) |
| 1 | 3 77 с | 7.45 д | 5.02 т | - | 8.25 д | 3.41 к | 5.45 д | 6.59 д |
| 2 | 3 77 с | 7 29 д | 4 96 д | 2 32 с | Не наблюдается | | | |
| 3 | 3 95 с | 7 28 д | 5 22 д | - | 8.41 с | 3 44 д | 5.46 д | - |
| 4 | 3 94 с | 7 13 д | 5 25 д | - | 8 31 с | 3 34 д | 5.68 д | - |
| 5 | 3 77 с | 7.50 д | 5 05 д | 3 80 с | Не наблюдается | | | |
| 7 | 3 60 с | 7 62 д | 6 34 д | 4 62 т, 3.98 т | Не наблюдается | | | |
| 14 | 3 87 с | 8 00 с | - | 2 08 с | 8.25 д | 3 80 с | 7.71 д | 3.60 с |
| 19 | 3 84 с | 7.61 с | - | - | 8 25 д | 3 64 с | 7.41 д | - |

При действии избытка нуклеофильного агента на нитросоединения образуются продукты дальнейшего присоединения гидрид-иона к циклогексанидному аниону 1-24 – диаддукты 25-48 (схема 2). Так, при взаимодействии 3,5-динитробензойной кислоты с избытком NaNH_4 в бинарной системе растворителей диоксан-вода при температуре не выше 5°C образуется трехзарядный диаддукт 37, который был выделен из реакционной системы. В спектре ЯМР ^1H аддукта 37 наблюдаются следующие сигналы: 7.24 т (H², 4J 2.08 Гц), 3.30 т (2H^{1,4}, 4J 2.08 Гц), 3.13 д.д. (2H⁶, 2J 5.29, 4J 2.08 Гц).

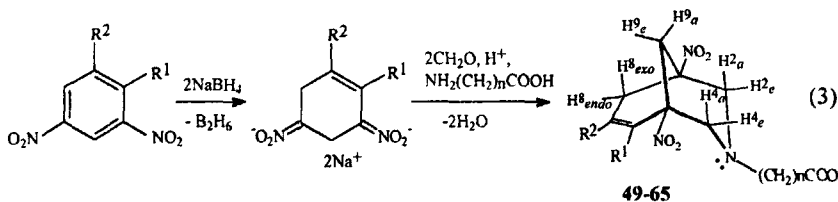
Интерпретация полученных экспериментальных данных по восстановлению ароматического кольца динитросоединений была проведена с использованием квантовохимических методов на основе представлений о статистическом, термодинамическом и кинетическом факторах, определяющих направление нуклеофильной атаки. Первый из них связан с числом эквивалентных атомов углерода ароматического кольца, второй – с энтальпией образования σ -аддуктов (ΔH_f) и тепловым эффектом реакции (ΔH_r). И, наконец, третий фактор определяется зарядовым и орбитальным контролем реакций. Данные характеристики рассчитаны полуэмпирическими методами AM1 и PM3 с полной оптимизацией геометрии аренов, нуклеофилов и изомерных σ -аддуктов. Большая величина заряда на атоме углерода C², расположенном между двумя нитрогруппами 1,3-ДНБ, способствует образованию изомера 1а. В то же время орбитальный фактор, учитывающий вклад p_z орбиталей атомов углерода в НСМО нитроарена как акцептора электронной пары, уменьшается в ряду: $p_z\text{C}^{4,6} > p_z\text{C}^{1,3} \gg p_z\text{C}^{2,5}$, что способствует образованию изомера 1б. Анализ величин энтальпий образования аддуктов и тепловых эффектов рассматриваемых процессов также указывает на большую термодинамическую стабильность изомера б. Таким образом, реакция 1,3-ДНБ и его производных с эквивалентным количеством гидрид-иона протекает под

влиянием зарядового фактора, который доминирует над статистическим и термодинамическим факторами.

Присоединение второй нуклеофильной частицы к моноаддуктам **a** и **b** протекает региоселективно при согласованном действии орбитального, зарядового и термодинамического факторов и сопровождается образованием лабильных двух- и трехзарядных диаддуктов **25-48**. Кроме того, согласно литературным данным (Сосонкин И.М., 1974; Gallardo I., 2001) моноаддукты нитроаренов полярографически восстанавливаются при высоких значениях потенциала ($E_{1/2}$ -1.5...-1.8 В), что обеспечивает высокую хемоселективность ионного гидрирования циклогексадиеновой системы аниона σ -комплексов.

1.2. Синтез и строение аминокислот, содержащих 3-азабипцикло[3.3.1]нонановый фрагмент

Успешное применение аминокислот в реакции Манниха ограничено их низкой основностью. Тем не менее, при использовании глицина (pK_a 2.35) и β -аланина (pK_a 3.55) в конденсации с гидридными дикомплексами производных 1,3-динитробензола **25-32**, **36**, **44** и формальдегидом впервые были получены соединения **49-65** с выходом 40-70% (схема 3).



$R^2 = H$; $R^1 = H$ (**49**, **56**), CH_3 (**50**, **57**), Cl (**51**, **58**), Br (**52**, **59**), OCH_3 (**53**, **60**), $O(CH_2)_2OH$ (**61**), $O(CH_2)_2Cl$ (**62**), OPh (**63**), $R^1 = H$ $R^2 = OCH_3$ (**54**, **64**), OCl_2CF_3 (**55**, **65**), $n = 1$ (**49-55**), $n = 2$ (**56-65**)

Восстановление исходных нитросоединений $NaBH_4$ проводилось при 10-20 °С в смеси ТГФ- H_2O (1:1 по объему), что обеспечивало достаточную растворимость обоих реагентов. Аминотилирование проводили без выделения из реакционной смеси гидридных диаддуктов. К образованию целевых продуктов приводит прибавление двухкратного избытка формальдегида и аминокислоты (молярное соотношение нитросоединения: CH_2O : аминокислоты = 1: 4: 2).

Максимальным выходом при получении данной серии соединений характеризуются реакции с использованием в качестве исходного нитроарена незамещенного *m*-ДНБ (табл. 2). Введение заместителя R как в положение 6, так и в положение 7 приводит к снижению выхода целевого азабициклонона, что может быть обусловлено рядом причин. Введение электроноакцепторного заместителя, понижающего электронную плотность в кольце ($COOH$, CN , $CONH_2$), ускоряет первую стадию - нуклеофильное присоединение гид-

рид аниона, но замедляет вторую - электрофильное присоединение иминий-катиона. Введение же в кольцо электронодонорного заместителя (CH_3 , OCH_3) приводит к противоположному действию, т.е. замедляет нуклеофильную и ускоряет электрофильную стадии процесса. Кроме того, необходимо учитывать стерические факторы. Так, заместитель в положении 6 субстрата нарушает копланарность *o*- NO_2 группы и, вследствие этого, снижает устойчивость гидридных аддуктов.

Таблица 2. Зависимость выхода 3-азабициклононанов от природы заместителя в положении 6(7)

| № соединения | Выход, % | № соединения | Выход, % | № соединения | Выход, % |
|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| 49 | 70 | 52 | 56 | 54 | 56 |
| 50 | 58 | 53 | 63 | 55 | 56 |
| 51 | 53 | | | | |

Строение и состав полученных соединений установлены с помощью ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, а также элементным анализом. В ИК спектрах синтезированных соединений **49-65** наблюдаются полосы поглощения в области 1340-1380 и 1540-1560 cm^{-1} (ν_s и ν_{as} колебания нитрогрупп), 1710-1755 и 2500-3400 cm^{-1} (соответственно, $\nu\text{C}=\text{O}$ и $\nu\text{O}-\text{H}$ карбоксильной группы), 2830-2990 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$). Для фторсодержащих соединений **55**, **65** дополнительно наблюдаются полосы поглощения в области 1050-1250 cm^{-1} ($\nu\text{C}-\text{O}$ и $\nu\text{C}-\text{F}$). В спектрах ЯМР ^1H производных 3-азабицикло[3.3.1]ноненов в наиболее слабом поле ($\delta \sim 13$ м.д.) наблюдается уширенный синглет протона карбоксильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода COOH -групп наблюдаются в области $\delta_{\text{C}} \sim 170$ м.д. Двойная связь обнаруживается по поглощению атомов C^6 , C^7 при $\delta_{\text{C}} 115-140$ м.д.

Для установления молекулярной структуры синтезированных соединений в кристаллическом состоянии было выполнено рентгеноструктурное исследование одного из них - (6-бром-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)этановой кислоты (**52**). Из данных РСА следует, что пиперидиновый цикл в молекуле соединения **52** находится в конформации *кресло* (рис. 1). Отклонения атомов $\text{N}(3)$ и $\text{C}(9)$ от плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, составляют $-0.667(5)$ Å и $0.759(5)$ Å, соответственно. Циклогексеновый фрагмент имеет конформацию *софа* с отклонением атома $\text{C}(9)$ от плоскости остальных атомов цикла $0.770(5)$ Å. Карбоксиметильная группа расположена экваториально (торсионный угол $\text{C}(10)-\text{N}(3)-\text{C}(2)-\text{C}(1)$ $166.9(4)^\circ$) и имеет синклиальную ориентацию относительно связи $\text{C}(2)-\text{N}(3)$ (торсионный угол $\text{C}(2)-\text{N}(3)-\text{C}(10)-\text{C}(11)$ $64.4(5)^\circ$).

* Автор выражает благодарность О Я Борбулевичу и член-корр РАН М Ю Антипину (ИНЭОС РАН, г Москва) за проведение рентгеноструктурного анализа

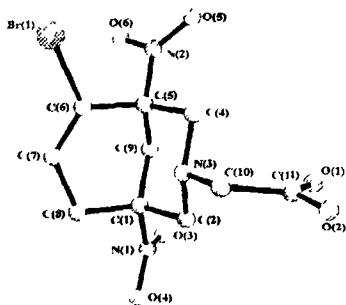
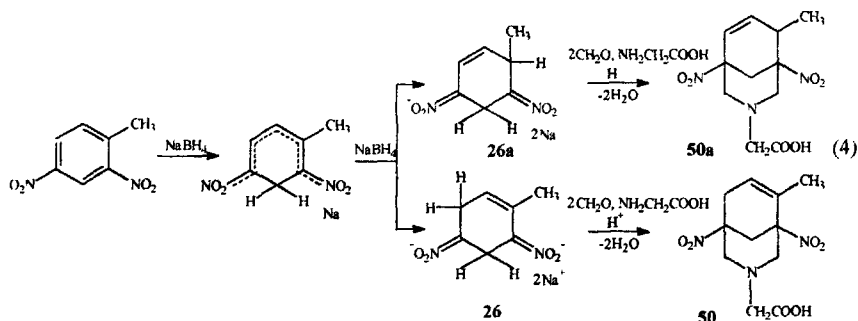


Рис. 1. Молекулярная структура (6-бром-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)-этановой кислоты (52)

Отметим, что полученные экспериментальные структурные данные хорошо согласуются с результатами оптимизации геометрии молекул синтезированных бициклононанов методом РМЗ.

Интересным является экспериментальный факт, что при использовании в качестве исходного динитроарена 2,4-динитротолуола целевой 3-азабициклононан получается в виде двух структурных изомеров (6-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)этановой кислоты (50) и (8-диметил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)этановой кислоты (50а).



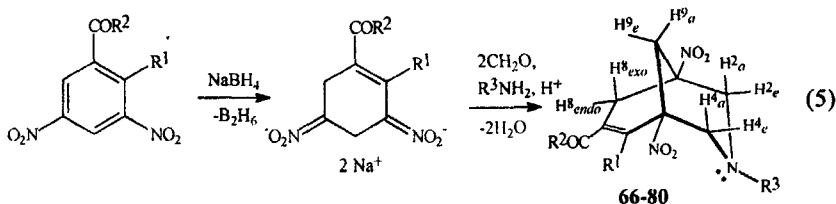
В спектре ЯМР ^1H изомеру 50а соответствует дублет метильной группы при δ 0.91 м.д., расщепленный с ^3J 7.2 Гц вследствие взаимодействия с соседним протоном, а также дублет дублетов протона H^7 при δ 5.96 м.д. (^3J 9.85 Гц) и дублет протона H^8 при δ 5.88 м.д. (^3J 9.85 Гц). Получение изомера 50а можно объяснить тем, что ионное гидрирование 2,4-динитротолуола, содержащего не способную к нуклеофильному замещению CH_3 -группу, идет с образованием, наряду с диаддуктом 26, изомерного ему интермедиата 26а, в котором один из гидрид-ионов присоединился к атому углерода, связанному с метильной группой (схема 4). Количественно в реакционной смеси изомер 50 доминирует, что позволило с помощью хроматографирования и дробной перекристаллизации выделить его в индивидуальном виде.

2. СИНТЕЗ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ НА ОСНОВЕ ДИНИТРОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

γ -Аминомасляная кислота и ее производные играют важную роль в обменных процессах головного мозга. Аналоги этой кислоты, содержащие 3-азабцикло[3.3.1]нонановый фрагмент, могут быть синтезированы исходя из 3,5-динитробензойной кислоты конденсацией по Манниху с последующим восстановлением нитросоединений в амины.

2.1. Конденсация гидридного аддукта 3,5-динитробензойной кислоты с формальдегидом и первичными аминами

Нами были синтезированы с выходом 50-82% 7-карбокси-3-R-1,5-динитро-3-азабцикло[3.3.1]нон-6-ены **66-80** (схема 5), состав и строение которых доказаны элементным анализом и методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии.



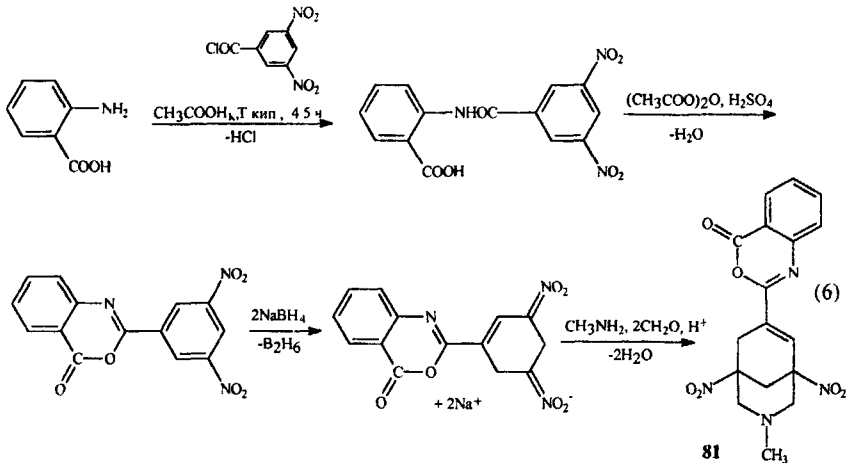
$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**66**), C_2H_5 (**67**), C_3H_7 (**68**), *i*- C_4H_9 (**69**), *n*- C_4H_9 (**70**), *n*- C_5H_{11} (**71**), $(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ (**72**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**73**), *i*- C_3H_7 (**74**), $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**75**), $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ (**76**), OC_2H_5 (**77**), $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**78**), C_2H_5 (**79**), *i*- C_4H_9 (**80**)

В ИК спектрах соединений **66-80** наблюдаются интенсивные полосы валентных колебаний нитрогрупп в области $1515\text{-}1570$ и $1325\text{-}1385\text{ см}^{-1}$, широкие полосы в области $2400\text{-}3400\text{ см}^{-1}$ и полосы колебаний в области $1685\text{-}1715\text{ см}^{-1}$, соответствующие COOH -группе. В спектрах ЯМР ^1H производных 3-азабцикло[3.3.1]ноненов **66-80** в наиболее слабом поле ($\delta \sim 13$ м.д.) наблюдается уширенный синглет протона карбоксильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода COOH -групп наблюдаются в области δ_c $168\text{-}175$ м.д.

Помимо 3,5-динитробензойной кислоты в синтезе азабциклононанов были использованы ее производные, например эфиры и амиды, что позволило расширить серию 3,6(7)-ди- и 3,6,7-тризамещенных 1,5-динитро-3-азабцикло[3.3.1]нон-6-енов.

Интересным представлялось изучение возможности введения в азабциклононановый каркас других азот- и кислородсодержащих гетероциклических фрагментов. Для реализации поставленной задачи был разработан и реализован четырехстадийный синтез (схема 6), в результате чего с

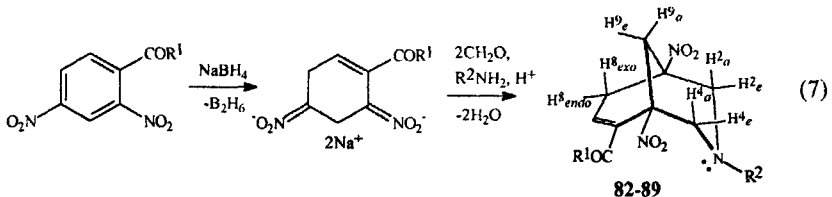
выходом 62 % получен 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен **81**, содержащий бензо[d][1,3]оксазиновый цикл.



В условиях ионного гидрирования раскрытие оксазинового цикла не происходит, что подтверждается отсутствием сигналов карбоксильной группы и амидной связи в ИК и ЯМР спектрах соединения **81**, следовательно, данный метод может быть предложен как один из подходов к дизайну структур, содержащих одновременно азабициклононовый и бензоксазиновый фрагменты, что может быть использовано для генерирования комбинаторных библиотек соответствующих структурных аналогов.

2.2. Синтезы на основе 2,4-динитробензойной кислоты

Аналогичным образом при использовании в качестве исходного нитросоединения 2,4-динитробензойной кислоты и ее производных были синтезированы соединения **82-89** (схема 7).

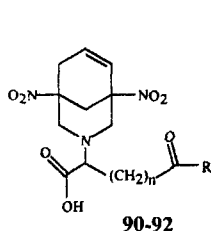


R = OH, R¹ = H R² = CH₃ (**82**), C₂H₅ (**83**), C₁H₇ (**84**), *t*-C₃H₇ (**85**), *n*-C₄H₉ (**86**), (CH₂)₂Br (**87**), R = N(CH₂)₂, R¹ = H R² = CH₃ (**88**), C₂H₅ (**89**)

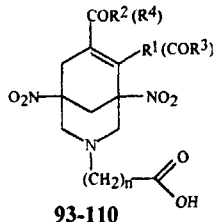
Строение полученных соединений доказано спектральными методами (ИК, ЯМР, МС).

2.3. Синтез динитродикарбоновых кислот

Динитродикарбоновые кислоты были синтезированы при использовании в качестве субстратов гидридных σ -диаддуктов нитробензойных кислот, а в качестве аминной компоненты в реакции Манниха – алифатических диаминов и аминодикарбоновых кислот.

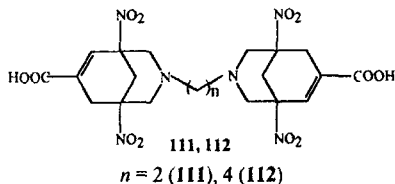


$n = 1$ R = OH (90), NH₂ (91), $n = 2$, R = OH (92)



R¹ = H, $n = 1$ R² = OH (93), NH₂ (94), OCH₃ (95), N(C₂H₅)₂ (96), N(CH₂)₅ (97), N(CH₂)₄O (98), R¹ = H, $n = 2$: R² = OH (99), NH₂ (100), OCH₃ (101), N(CH₂)₅ (102); R¹ = H, $n = 2$, R¹ = CN (103), R² = NH₂, $n = 1$ R¹ = OCH₃ (104), OC₂H₅ (105), R² = NH₂, $n = 2$. R¹ = OCH₃ (106), OC₂H₅ (107), Cl (108), R¹ = H, $n = 2$ R² = OH (109), OCH₃ (110)

В основу синтеза соединений **104-108** положена реакция ионного гидрирования амидов 2-R-3,5-динитробензойных кислот (R = Cl, OMe, OEt). Выбор субстратов для синтеза объясняется необходимостью одновременного введения заместителей в положение 6 и 7 молекулы бициклононана, что расширяет круг соединений этого класса. Варьирование функциональных групп в базовой молекуле обычно приводит к изменению свойств соединений, в том числе и биологической активности, и лежит в основе генерирования комбинаторных библиотек для биоскрининга.



Введение в реакцию Манниха алифатических диаминов позволило синтезировать 1, n -бис(7-карбокси-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)алканы **111, 112**, включающие два карбоксилсодержащих бициклононовых фрагмента. Строение полученных соединений доказано спектральными методами (ИК, ЯМР, МС).

3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ ГИДРИДНОГО σ -АДДУКТА 3,5-ДИНИТРОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Анализ полученных экспериментальных данных показал, что синтез нитропроизводных 3-азабициклононанов идет с выходами, имеющими раз-

брос 35-70%. Объяснением данному факту может служить то, что, несмотря на кажущуюся на первый взгляд простоту синтеза (двухстадийный процесс), реакции, положенные в основу этого метода, являются сложными, неоднозначно протекающими и требуют оптимизации условий проведения. Следует отметить, что протекание конкурирующих процессов может сопровождать как нуклеофильную (образование изомерных σ -аддуктов, гидрогенолиз заместителей, восстановление NO_2 -группы и др.), так и электрофильную (образование олиго- и полимерных продуктов внутри- и межмолекулярной конденсации, бис-оснований Манниха, продуктов протонирования гидридных аддуктов и др.) стадии реакции.

В связи с изложенным выше проблеме оптимизации условий синтеза и разработке удобной препаративной методики получения 6(7)-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов в наших исследованиях было уделено особое внимание. На примере синтеза 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (66) было изучено влияние на протекание процессов таких факторов, как соотношение реагентов, природа растворителя, температура реакции и кислотность среды.

3.1. Влияние соотношения реагентов

Важное значение для успешного проведения синтеза целевого бициклононана имеет соотношение реагентов, как на стадии ионного гидрирования, так и при аминотетилировании. Как показали проведённые исследования (табл. 3), наибольший выход соединения 66 наблюдается при использовании двукратного избытка NaBH_4 по отношению к субстрату.

Таблица 3. Влияние соотношения реагентов на выход 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3 3 1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (66)

| $n(3,5\text{-ДНБК})$ $n(\text{CH}_2\text{O})$ | $n(\text{NaBH}_4)$ $n(\text{CH}_3\text{NH}_2)$ | Выход, %* | $n(3,5\text{-ДНБК})$ $n(\text{CH}_2\text{O})$ | $n(\text{NaBH}_4)$ $n(\text{CH}_3\text{NH}_2)$ | Выход, %* |
|--|---|-----------|--|---|-----------|
| 1 6 2 | 1 | 48 | 1 6 6 | 6 | 80 |
| 1 6 4 | 2 | 52 | 1 6 6 | 12 | 80 |
| 1 6 6 | 1 | 67 | 1 6 8 | 4 | 78 |
| 1 6 6 | 2 | 68 | 1 6 10 | 5 | 74 |
| 1 6 6 | 3 | 82 | 1 6 20 | 10 | 70 |

* Растворитель этанол-вода (1 1), $t = 10\text{-}15^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 4$

Использование стехиометрического количества тетрагидридобората натрия приводит к снижению выхода конечного продукта, т.к. эффективная концентрация нуклеофильной частицы (иона H^-), необходимая для образования промежуточного трианиона 37, уменьшается из-за протекания реакции гидролиза ($\text{NaBH}_4 + 4\text{H}_2\text{O} = \text{NaOH} + \text{H}_3\text{BO}_3 + 4\text{H}_2$). Применение большего избытка комплексного гидрида также не способствует увеличению выхода соединения 66, что можно объяснить протеканием ряда побочных восстановительных процессов, например, восстановлением нитрогрупп исходного

соединения, формальдегида до метанола, а также, возможно, атакующей частицы в реакции Манниха – соли диметилиминия $\text{MeNH}^+=\text{CH}_2$.

Использование стехиометрического соотношения реагентов на стадии аминометилирования привело к получению 3-азабицикло[3.3.1]нонана **66** с выходом только 48% (табл. 3). Избыток аминометилирующих реагентов значительно повышает выход веществ, причем, максимального значения он достигает при трехкратном избытке формальдегида и метиламина.

3.2. Влияние температурного фактора на выход азабициклононанов

При выборе оптимального температурного режима реакции необходимо было учитывать, что с ростом температуры меняется направление реакции ионного гидрирования – преимущественно происходит восстановление нитрогрупп нитроаренов и кроме того, с повышением температуры может возрастать скорость разложения промежуточных анионных моно- и диаддуктов до исходных соединений. Как следует из данных, приведенных в таблице 4, выход продукта реакции **66** при повышении температуры от 0 до 10-15 °С возрастает до 82%, затем снижается до 50% при 30 °С. Оптимальный температурный интервал для проведения изучаемой реакции 10-15 °С, по-видимому, обуславливает, с одной стороны, достаточную скорость реакции аминометилирования, а с другой, уменьшает степень разложения гидридного с-аддукта **37** до исходного нитросоединения.

Таблица 4. Влияние температуры реакции на выход 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (**66**)

| t °С | Выход, %* | t °С | Выход, %* |
|--------|-----------|--------|-----------|
| 0-5 | 52 | 15-20 | 67 |
| 5-10 | 59 | 20-25 | 53 |
| 10-15 | 82 | 25-30 | 50 |

* Соотношение $n(3,5\text{-ДНБК}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\text{CH}_3\text{NH}_2) = 1 : 6 : 6 : 3$, рН = 4, растворитель этанол-вода (1 : 1)

3.3. Варьирование значения рН

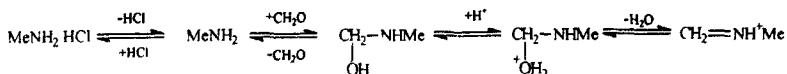
Направление реакции Манниха, как известно, в значительной степени определяется кислотностью среды. Варьирование значения рН как исходной аминометилирующей смеси, так и реакционного раствора после смешения реагентов, позволило получить продукт **66** с максимальным выходом 82% при рН 4 (табл. 5). Проведение реакции как в сильнокислой, так и в щелочной среде приводит к значительному снижению выхода конечного бициклононана.

Таблица 5. Влияние pH реакционного раствора на выход 3-метил-1,5-динитро-3-азабцикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (66)

| pH | Выход, %* | pH | Выход, %* | pH | Выход, %* |
|----|-----------|----|-----------|----|-----------|
| 1 | 33 | 3 | 74 | 5 | 54 |
| 2 | 43 | 4 | 82 | 6 | 37 |

* Соотношение $n(3,5\text{-ДНБК}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\text{CH}_3\text{NH}_2) = 1 : 6 : 6 : 3$, $t = 10\text{-}15^\circ\text{C}$, растворитель этанол-вода (1 : 1)

В сильнокислой среде нуклеофильность амина снижается, кроме того σ -аддукты нитроаренов разлагаются на исходные компоненты, что было зафиксировано кинетическими методами. При более высоком значении pH уменьшается концентрация атакующей электрофильной частицы – катиона диметилиминия $\text{CH}_2=\text{NH}^+\text{Me}$, образование которого катализируется кислотой:



3.4. Выбор системы растворителей

Для селективного проведения ион-молекулярных реакций большое значение имеет выбор растворителя. Анализ экспериментальных данных свидетельствует о том, что наиболее чистое вещество и с максимальным выходом образуется в системе этанол-вода (1 : 1) (табл. 6).

Таблица 6. Влияние природы органического растворителя на выход 3-метил-1,5-динитро-3-азабцикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (66)

| Состав реакционной среды (v/v) | Выход, %* | Состав реакционной среды (v/v) | Выход, %* |
|--------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|
| диоксан - вода (1 : 1) | 25 | MeCN - вода (1 : 1) | 67 |
| ТГФ - вода (1 : 1) | 7 | этанол - вода (1 : 1) | 82 |

* Соотношение $n(3,5\text{-ДНБК}) : n(\text{NaBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\text{CH}_3\text{NH}_2) = 1 : 6 : 6 : 3$, $t = 10\text{-}15^\circ\text{C}$, pH = 4, растворитель этанол-вода (1 : 1)

Известно, что молекулы спирта, в частности этанола, принимают непосредственное участие в реакции ионного гидрирования с использованием NaBH_4 . Это происходит путём постепенного замещения гидрид-ионов борогидридного аниона алкоксильными группами. В результате используются все четыре гидрид-иона NaBH_4 , но лимитирующей стадией является первая, т.е. та, на которой происходит перенос гидрид-иона от незамещенного борогидрида к субстрату. Образующийся этоксиборогидрид $\text{NaB}(\text{OEt})\text{H}_3$ является более сильным восстановителем, чем NaBH_4 , что приводит к увеличению скорости нуклеофильной стадии реакции, смещению равновесия в сторону образования гидридного моноаддукта 13, и, как следствие, повышению вы-

хода конечного азабициклононана **66**. Использование в данной реакции других водно-органических смесей, включающих как высокополярные, так и малополярные апротонные органические растворители, неэффективно из-за низкой растворимости трехзарядного диаддукта **3,5-ДНБК 37**.

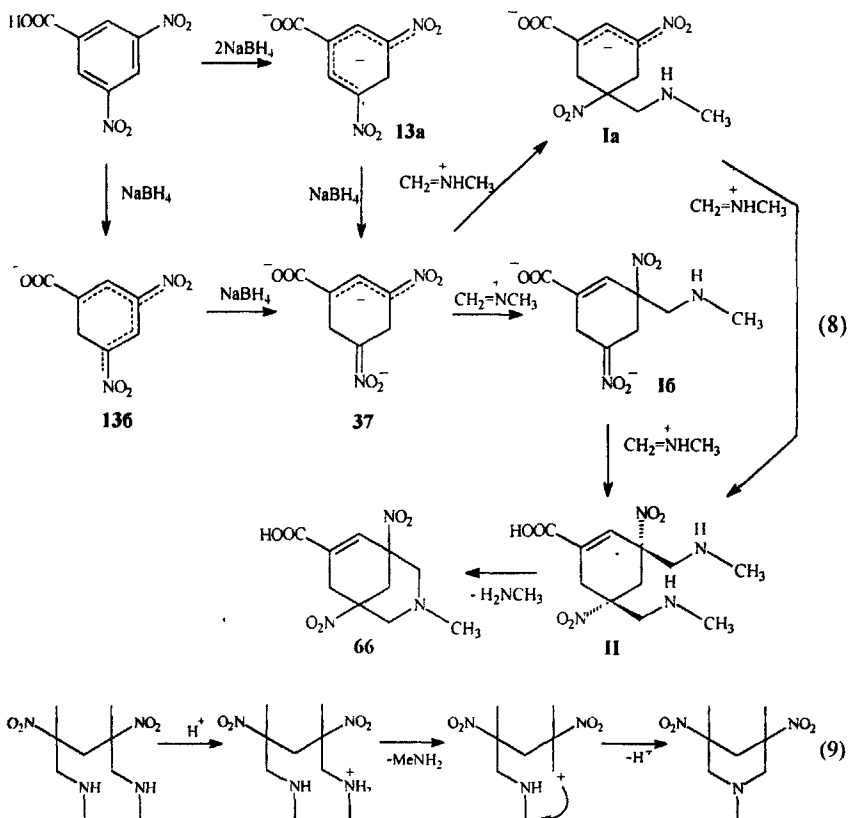
Таким образом, проведенные исследования позволили разработать препаративную методику получения **6(7)-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты** в том, что для получения целевых продуктов с выходами более 80% необходимо использовать соотношение реагентов $n(\text{нитроарен}) : n(\text{MeBH}_4) : n(\text{CH}_2\text{O}) : n(\text{RNH}_2) = 1 : 4 : 6 : 3$, реакцию проводить в интервале температур от 10 до 15 °С при $\text{pH} = 4$ в водно-этанольной смеси.

3.5. Квантовохимическое моделирование механизма двойной конденсации по Манниху анионного σ -аддукта 3,5-динитробензойной кислоты

Однотипный характер условий синтеза азабициклононанов свидетельствует об общности механизмов протекающих процессов, для установления которых проведено квантовохимическое исследование с использованием метода РМЗ на примере синтеза **3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (66)**. Результаты расчетов показывают, что образование несимметричного гидридного аддукта **136** (схема 8) более вероятно и происходит под меньшим зарядовым и явно выраженным орбитальным контролем. Присоединение второй нуклеофильной частицы с образованием трехзарядного диаддукта **37**, характеризующееся высокой эндотермичностью, приводит к возрастанию энергии системы на 212.6 кДж/моль, что указывает на лимитирующий характер данной стадии.

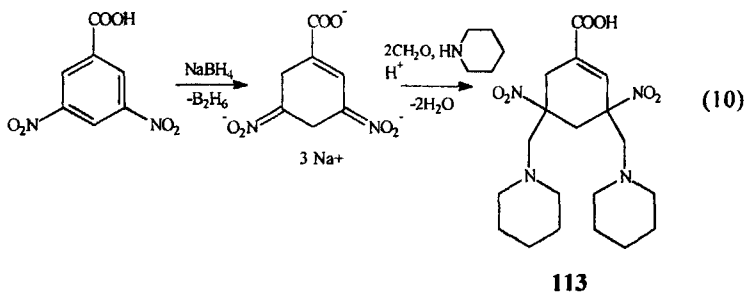
На следующей, электрофильной стадии происходит присоединение катиона иминиевой соли к диаддукту **37**, которое сопровождается значительным выигрышем энергии (394-399 кДж/моль), что согласуется с данными о высокой экзотермичности процесса образования продуктов моноаминометилирования (**Ia, б**). Присоединение второго катиона диметилиминия с образованием промежуточного бис-основания Манниха **II** понижает энергию системы на 16.4-20.8 кДж/моль и также протекает под зарядовым контролем.

Наконец, последняя стадия - внутримолекулярная циклизация с отщеплением молекулы метиламина от промежуточного продукта **II** - приводит к **3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоте 66**. В кислой среде одна из метиламиногрупп бис-основания Манниха **II** протонируется, что способствует отщеплению молекулы MeNH_2 . Генерируемый при этом карбокатион образует азабициклононан **66** в результате внутримолекулярного алкилирования (схема 9). Несмотря на сильную экзотермичность последней реакции ($\Delta H_f = -1224.6$ кДж/моль), энергия системы возрастает на 164.2 кДж/моль по сравнению с исходной **3,5-динитробензойной кислотой**.



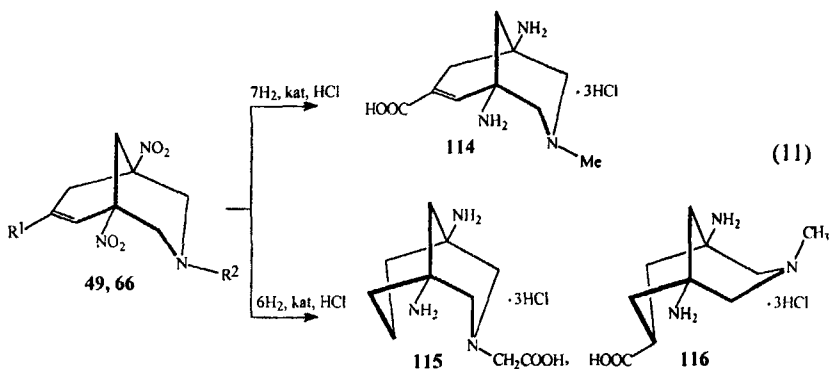
Возможность образования промежуточного продукта двойной конденсации – бис-основания Манниха II – экспериментально доказана встречным синтезом 7-карбокси-1,3-бис(1-пиперидинометил)-1,3-динитроциклогексена-4 (113), имеющего аналогичную нециклическую структуру. Получение указанных веществ осуществлено в условиях синтеза целевых азабисциклононов при использовании в качестве аминной компоненты вторичного амина – пиперидина (схема 10).

Строение соединения 113 доказано методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.



4. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВОДОРОДОМ ДИНИТРОПРОИЗВОДНЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-6-ЕНОВ

С целью получения полициклических аминокислот – перспективных синтонов для комбинаторной химии – было изучено гидрирование (1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)этановой кислоты (**49**) и 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (**66**). При давлении водорода 20 атм и комнатной температуре реакция гидрирования на скелетном никелевом катализаторе соединения **66** идет селективно, с сохранением двойной связи, и образованием непредельного диамина **114**. Очевидно, это связано со стерическими препятствиями, создаваемыми заместителем при олефиновой связи, а также его дезактивирующим электроноакцепторным действием (схема 11).



* Работа выполнена совместно с М В Копышевым и к х и Е Ф Литвиным (ИОХ РАН, г Москва)

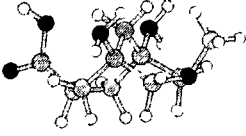
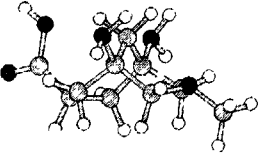
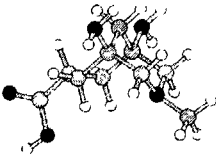
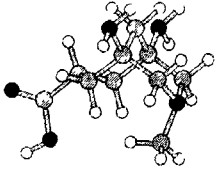
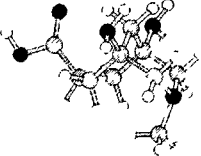
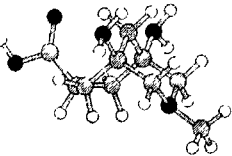
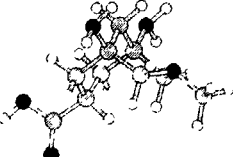
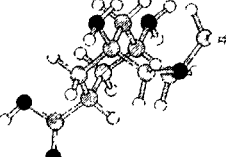
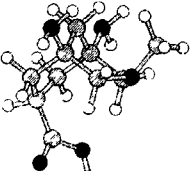
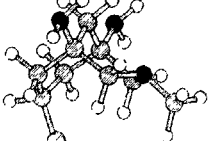
Восстановление нитросоединений **49** и **66** в более жестких условиях молекулярным водородом над никелевым скелетным катализатором в метаноле при 20 °С/20 атм и 60 °С/40 атм, соответственно, дает 3-азабицикло[3.3.1]нонан-1,5-диамины **115** и **116** с выходами 72 и 87%.

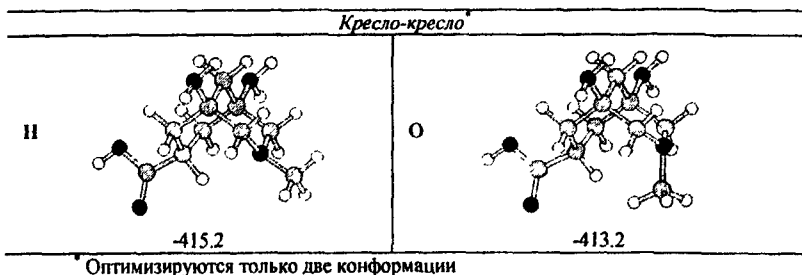
Строение полученных диаминов было изучено методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах наблюдаются интенсивные широкие полосы в области 2400-3430 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям NH_3^+ и COOH -групп. Полоса $\nu(\text{C}=\text{O})$ карбоксильной группы зафиксирована в области 1710-1870 cm^{-1} , а деформационные колебания $\delta(\text{NH}_2)$ - в области 1596-1604 cm^{-1} . В спектре ЯМР ^{13}C непредельного соединения **114** доказательством наличия двойной связи служат сигналы в области олефиновых протонов при δ_{C} 131.9 (C^6) и 135.5 (C^7) м.д.

При анализе спектров ЯМР насыщенных диаминов **115**, **116** мы учитывали, что молекулы полученных соединений могут находиться в различных конформациях: *двойное кресло*, *кресло-ванна* или *двойная ванна*, которые наблюдаются для производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана. Эквивалентность атомов $\text{C}^{1,5}$, $\text{C}^{2,4}$ и $\text{C}^{6,8}$, а также отсутствие сигналов в области δ_{C} 120-130 м.д. свидетельствует о том, что при восстановлении нитросоединений происходит гидрирование двойной связи. Сделанное отнесение сигналов подтверждается также двумерным спектром гомоядерной ^1H - ^1H корреляции *COSY*. Спектральные данные позволяют сделать заключение о том, что в растворе молекула соединения **115** находится в конформации *двойное кресло*, тогда как в соединении **116** для пиперидинового фрагмента более предпочтительной является форма *ванны*. Этот вывод подтверждают результаты квантовохимических расчетов методом РМЗ теплот образования возможных конформеров соединения **116** (табл. 7), согласно которым наиболее устойчивой является конформация **К** ($\Delta H_f = -418.2$ кДж/моль).

Таблица 7. Результаты квантовохимических расчетов теплот образования ΔH_f (кДж/моль) конформеров 3-метил-1,5-диамино-3-азабицикло[3.3.1]-нон-7-карбоновой кислоты (**116**)

| <i>Ванна-ванна</i> | |
|---|---|
| А | Б |
|  |  |
| -400.4 | -404.6 |

| | |
|--|--|
| <p>В</p>  <p>-387.4</p> | <p>Г</p>  <p>-382.3</p> |
| <i>Ванна-кресло</i> | |
| <p>Д</p>  <p>-407.7</p> | <p>Е</p>  <p>-413.3</p> |
| <p>Ж</p>  <p>-394.1</p> | <p>З</p>  <p>-394.3</p> |
| <i>Кресло-ванна</i> | |
| <p>И</p>  <p>-413.6</p> | <p>К</p>  <p>-418.2</p> |
| <p>Л</p>  <p>-398.2</p> | <p>М</p>  <p>-397.7</p> |



Компьютерная оценка спектра биологической активности (программа PASS – С 4.40 авторов В.В. Поройкова и Д.А. Филимонова, ИБМХ РАМН, г. Москва) показала, что с наибольшей вероятностью для синтезированных соединений прогнозируются следующие виды активности: ГАМК-эргический стимулятор (78-82%), обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы (43-70%), ингибитор ацетилхолинэстеразы (56-69%), индукция выработки интерферона (27-63%), антиаритмическое (56-66%), антихолинэргическое (29-58%), психостимулирующее (31-56%), противовирусное (32-57%) и гипотензивное (47-75%) действие.

ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный метод синтеза моно- и дикарбоксипроизводных 3-R¹-6(7)-R²-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, основанный на селективном восстановлении динитробензолов и динитробензойных кислот тетрагидроборатом натрия и последующей конденсации по Манниху с формальдегидом и первичными аминами.
2. Впервые выделены и идентифицированы спектральными методами анионные интермедиаты в нуклеофильной реакции динитроаренов с NaBH₄ и установлена их ключевая роль в синтезе азабициклических соединений. Квантовохимическими методами PM3 и AM1 изучена регио- и стереоселективность процесса образования анионных моно- и ди-σ-алдуков Мейзенгеймера.
3. Методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии изучено строение синтезированных бициклических соединений, установлена их молекулярная структура и конформация. Показано, что в динитрокарбоксипроизводных 3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена циклогексеновый фрагмент имеет конформацию *софа*, пиперидиновый цикл – *кресло* с экваториальным положением заместителя при гетероатоме. Насыщенные бициклические системы могут находиться в конформации *кресло-кресло* и *кресло-ванна*.
4. Изучив влияние на проведение реакции аминотилирования таких факторов, как соотношение реагентов, температура реакции, природа рас-

творителя, кислотность среды, подобраны условия для синтеза целевых продуктов с выходом более 80%.

5. Квантовохимическими методами произведен расчет исходных, промежуточных и конечных продуктов исследуемых реакций и предложены их наиболее вероятные механизмы.
6. Каталитическим гидрированием водородом на никеле Ренея (1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)этановой и 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислот впервые получены предельные и непредельные аминокарбоновые кислоты этого ряда.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Использование аминокислот в синтезе азабицикло[3.3.1]нонана / Е.Г. Никифорова, И.В. Шахгельдян, Ю.М. Атрощенко, Е.К. Мелёхина и др. // Сб. науч. тр. преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л.Н. Толстого. Тула, 1999. С. 232-233.
2. Синтез гетероциклических аналогов γ -аминоаслянной кислоты из 3,5-динитробензойной кислоты / Е.К. Мелёхина, И.В. Шахгельдян, Ю.М. Атрощенко, Н.К. Мелёхина и др. // Сб. науч. тр. преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л.Н. Толстого. Тула, 2001. С. 66-73.
3. Способ получения аналогов гамма-аминоаслянной кислоты, содержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонановый фрагмент / Е.К. Мелёхина, И.В. Шахгельдян, М.В. Копышев, Ю.М. Атрощенко и др. // Матер. международной научно-практической конф. молодых ученых "Современные проблемы естествознания". Владимир, 2001. С. 123.
4. Синтез производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана на основе динитробензойных кислот / Е.К. Мелёхина, И.В. Шахгельдян, Ю.М. Атрощенко, Е.Г. Никифорова и др. // Тез. докл. III научно-технической конф. молодых ученых и аспирантов НИ РХТУ им. Д.И. Менделеева. Новомосковск, 2001. С. 268.
5. Синтез гетероциклических аналогов γ -аминоаслянной кислоты / Е.К. Мелёхина, Р.М. Тушин // Матер. XXXIX международной научной студенческой конф. "Студент и научно-технический прогресс". Новосибирск, 2001. С. 16.
6. Синтез и свойства карбоксилсодержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонанов / Е.К. Мелёхина, И.В. Шахгельдян, Ю.М. Атрощенко, Е.Г. Никифорова и др. // Тез. докл. 1-ой международной конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". Москва, 2001. С. 203.
7. Синтез 6(7)-R-3-этилкарбоксии-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов / Е.К. Мелёхина, Н.К. Мелёхина, О.В. Мылкина, И.В. Савина // Матер. международной конф. студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2002". Секция "Химия". Москва, Т. 1. 2002. С. 68.
8. Селективное каталитическое гидрирование 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты / М.В. Копышев, Е.К.

