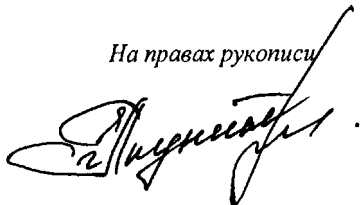


На правах рукописи



ЯКУНИНА
Инна Евгеньевна

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА
3-АЗАБИЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ
2,4-ДИНИТРОНАФТОЛА

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Тула - 2004

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

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Атрошенко Юрий Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Каминский Александр Яковлевич

доктор химических наук, профессор

Кобраков Константин Иванович

Ведущая организация: Российский государственный педагогический
университет имени А.И. Герцена (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится 24 декабря 2004 г. в 14 час. на заседании диссертационного совета КМ 212.271.03 в Тульском государственном университете по адресу: 300600, Тула, пр. Ленина, 92, учебн. корп. 9, ауд. 101.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тульского государственного университета. Отзывы и замечания, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 300600, Тула, пр. Ленина, 92, ТулГУ, ученому секретарю диссертационного совета КМ 212.271.03.

Автореферат разослан 22 ноября 2004 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.х.н.



Л. Д. Асулян

тате С-протонирования. В условиях реакции Нефа при действии концентрированной соляной кислоты на восстановленный тетрагидридоборатом натрия анионный аддукт 2,4-ДНН с оксопропанид-ионом синтезирован 2-метил-4-нитро-6,7-бензо-2,3-дигидробензофуран-5-ол.

В ходе работы синтезировано 86 новых, не описанных в литературе соединений. В результате компьютерного скрининга и биологических испытаний установлено, что некоторые из полученных соединений проявляют антимикробную и фунгистатическую активность.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез широкого ряда 3-R¹-9-R²-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло-[3.3.1]нон-7-ен-6-онов;
- молекулярная структура и свойства синтезированных соединений;
- факторы, влияющие на регио- и стереоселективность исследуемых процессов.

Апробация работы. Результаты работы были доложены на Международных научно-технических конференциях «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2001; Москва, 2003; Уфа, 2004), Международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные проблемы естествознания» (Владимир, 2001), III научно-технической конференции молодых ученых и аспирантов НИ РХТУ им. Д.И. Менделеева (Новомосковск, 2001), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), конференциях преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л.Н. Толстого 2001-2004 гг.

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

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из 6 глав. Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу опубликованных источников по использованию нитропроизводных ароматического ряда в синтезе гетероциклических соединений. В пяти последующих главах изложены результаты экспериментальных исследований, выполненных автором, и их обсуждение. Объем работы составляет 219 страниц, 19 таблиц, 39 рисунков. Список литературы насчитывает 213 наименований.

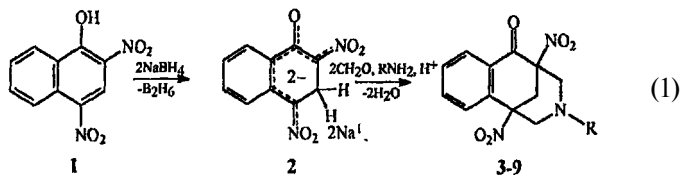
Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры органической и биологической химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого по теме «Разработка новых методов направленного синтеза полифункциональных N,O-гетероциклов на основе ароматических нитросоединений», а также в рамках выполнения грантов РФФИ (№ 01-03-96002, 04-03-96701), единого заказ-наряда Минобразования и науки РФ на 1999-2003 г.г., ФЦП «Государственная поддержка интеграции высшего образования и фундаментальной науки» (№ 3 3172/1271, 2003 г.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2,4-Динитронафтол, являясь доступным субстратом, не нашел достаточно широкого применения в синтезе полифункциональных бензаннелированных 3-азабициклических систем. До начала наших исследований в литературе имелась лишь одна публикация (Т. Severin, и.а. Chem. Ber., 1965,1159) об использовании данного соединения в синтезе азабициклических структур.

1. Синтез 3-11-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов взаимодействием 2,4-динитронафтола с NaBH_4 , формальдегидом и первичными аминами

В основу метода синтеза 3-11-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов (3-9) на основе 2,4-динитронафтола (2,4-ДНН) положено ионное гидрирование нитросоединения под действием NaBH_4 , с последующей конденсацией по Манниху продукта восстановления с первичными аминами и формальдегидом (схема 1). На первой стадии, протекающей по нуклеофильному механизму, при действии тетрагидрибората натрия на 2,4-ДНН в смеси растворителей этанол-формамид-вода (в объемном соотношении 1:1:2) при температуре $-5-0^\circ\text{C}$ происходит присоединение гидрид-иона к ароматическому кольцу динитросоединения, приводящее к образованию дианатриевой соли 2,4-бис(аци-нитро)-5,6-бензоциклогекс-5-ен-1-она (2). Квантовохимическое исследование (PM3) показало, что присоединение гидрид-иона к атому углерода ароматического кольца 2,4-динитронафтолята натрия может протекать параллельно по двум электрофильным реакционным центрам - атомам углерода C^1 и C^2 . Кинетическое предпочтение нуклеофильной атаки определяется зарядовым и/или орбитальными факторами. Величины положительного заряда q в 2,4-динитронафтолят-ионе свидетельствуют в пользу образования *unco*- σ - C^1 -аддукта, тогда как орбитальный и термодинамический факторы делают более предпочтительным образование анионного C^2 -интермедиата 2.



Образующийся на первой стадии дианион σ -аддукта 2 весьма лабилен, поэтому следующую стадию - электрофильное аминотилирование по Манниху, проводили без его выделения, вводя в реакционную систему смесь, состоящую из 30 %-ного водного раствора формальдегида и гидрохлорида соответствующего первичного амина. Через 15-20 минут pH раствора дово-

дили до 4 прибавлением H_3PO_4 . Выход продуктов в зависимости от природы заместителя при атоме азота гетероцикла составил 50-70%. В ИК спектрах соединений 3-9 наблюдается поглощение в области 1300-1340 и 1545-1555 (NO_2), 1696-1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1430-1464 и 2818-2987 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 3000-3100 ($\text{CH}_{\text{аром}}$) см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H синтезированных соединений присутствуют разрешенные дублеты (ν 10-11 Гц) шести диастереотопных метиленовых протонов пиперидинового цикла (δ 2.80-3.70 м.д.), а также ABCD-система ароматических протонов в области 8 7.2-8.0 м.д. Для сравнения устойчивости различных конформаций были проведены квантовохимические расчеты методом РМЗ молекулы 3-метил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (3). Результаты расчетов показали, что наиболее стабильной является конформация *кресло* для пиперидинового цикла и *софа* - для циклогексеинового фрагмента с экваториальным расположением NMe-группы.

Таким образом, применение NaBH_4 в подобранных условиях позволяет селективно восстанавливать ароматическое кольцо 2,4-ДНН, не затрагивая нитрогрупп. Полученный при этом гидридный σ -аддукт легко вступает в четырехкомпонентную конденсацию Манниха с образованием бензаннелированных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов.

2. Получение производных 3-азабициклонона на основе σ -аддуктов Яновского 2,4-динитронафтаола

Другим подходом к синтезу нитропроизводных азабициклонона на основе 2,4-ДНН является использование для восстановительной активации динитросоединения карбанионов кетонов, генерируемых в условиях реакции Яновского. Данный метод интересен тем, что позволяет дополнительно ввести в положение 9 бициклононановой структуры β -карбонилсодержащую группу, открывающую новые возможности для дальнейшей функционализации соединений.

2.1. Анионные аддукты 2,4-динитронафтаола с карбанионами алифатических и алициклических кетонов

Было установлено, что промежуточно образующиеся α -комплексы 10-14, полученные под действием карбанионов алифатических и алициклических кетонов (схемы 2, 3), являются достаточно стабильными соединениями, что позволило выделить их из реакционного раствора в индивидуальном виде и изучить методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Известно, что присоединение карбанионов к несимметрично замещенным динитроаренам протекает, как правило, с образованием изомерных аддуктов. Однако в условиях эксперимента, по данным ЯМР ^1H , происходит образование только одного изомера - продукта C^3 -присоединения, что свидетельствует о высокой региоселективности комплексообразования.

Результаты оптимизации (РМЗ) молекулярной структуры предреакционного комплекса, переходного состояния и анионного аддукта 10, рассчитанные методом синхронного транзита (рис. 1), свидетельствуют о смещении

структуры переходного состояния в сторону реагентов, что в условиях эндотермичности реакции, противоречит постулату Хэммонда. В то же время, небольшое значение энергии активации (80.38 кДж/моль) свидетельствует о слабой эндотермичности процесса и возможности существования рассчитанного переходного состояния.

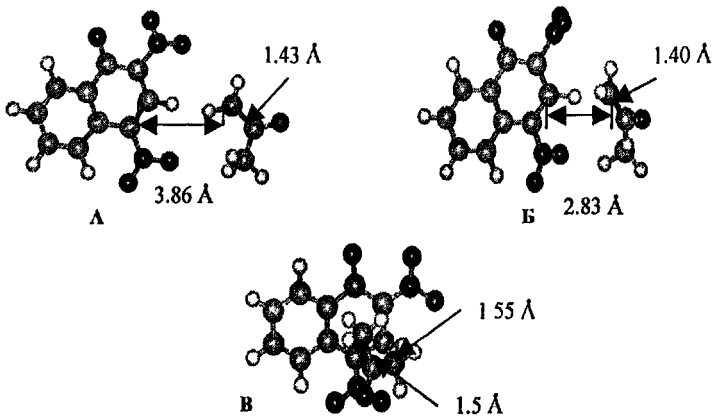


Рис. 1. Молекулярные структуры предреакционного комплекса (А), переходного состояния (Б) и анионного аддукта 10 (В) с указанием длин связей $C^{O^{\ominus}}-C^{\alpha}$ и $C^{\alpha}-C^{\beta}$

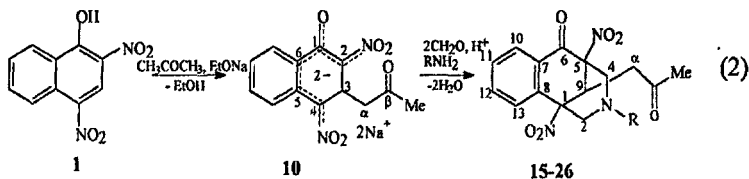
Следует отметить, что наблюдаются близкие закономерности для реакции присоединения как гидрид-иона, так и карбанионов кетонов к 2,4-ДНН. Однако сравнение теплот образования аддуктов Яновского 10 и И ($\Delta H_f = -470.92$ и -488.89 кДж/моль, соответственно) и гидридного σ -комплекса 2 ($\Delta H_f = -273.82$ кДж/моль) указывает на значительно меньшую стабильность последнего.

2.2. Синтез 3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов на основе σ -аддукта 2,4-динитроафталя с ацетонид-ионом

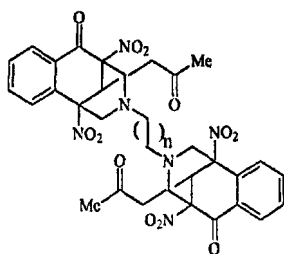
На второй стадии синтеза 3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов (схема 2) выделенную динатриевую соль 10 вводили в реакцию с предварительно охлажденной до 0°C аминотетилирующей смесью. При подкислении ортофосфорной кислотой из реакционного раствора были выделены с выходом 50-70% целевые бициклононаны 15-26, очистку которых производили хроматографированием на силикагеле (АСКГ), используя в качестве элюента толуол, а для гидроксилсодержащих производных - толуол-ацетон (10:1). Использование в конденсации диаминов приводит к образованию димерных продуктов 27-29.

В ИК спектрах синтезируемых веществ наблюдается широкая полоса валентных колебаний связи $\text{C}=\text{O}$ в области 1700 см^{-1} , которая расщеплена на два подмаксимума вследствие наличия в молекуле двух неэквивалентных

карбонильных групп. При этом, более низкочастотная составляющая соответствует поглощению эндоциклического карбонила, сопряженного с конденсированным ароматическим кольцом. Интенсивные полосы при 1543, 1375 и 1335 см^{-1} относятся к симметричным и антисимметричным колебаниям нитрогрупп, связь $\text{C}=\text{C}$ фиксируется по поглощению при 1601 см^{-1} .



$\text{R} = \text{ClI}_3$ (15), C_2H_5 (16), C_3H_7 (17), $i\text{-C}_3\text{H}_7$ (18), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (19), $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ (20), $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$ (21), $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (22), $(\text{ClI}_2)_2\text{Br}$ (23), $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (24), $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ (25), CH_2Ph (26)



$n = 2$ (27), 4 (28), 7 (29)

Для более надежного отнесения сигналов в спектрах ЯМР были использованы методы двумерной гомо- (*COSY*) и гетероядерной (*HMBC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии. Конформация 3-метил-9-оксопропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабисцикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (15) в растворе была установлена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера (*NOESY*).

В *COSY*-спектре исследуемого соединения наиболее интенсивными являются кросс-пики, соответствующие геминальным (H^2/H^e , H^4/H^e , H^6/H^a), вицинальным (H^9/H^a , H^9/H^e) и аллильной (H^2/H^e) КССВ. Отсутствие *W*-констант через четыре связи протона H^9 с экваториальными протонами H^2 и H^4 свидетельствует об аксиальной ориентации мостикового протона относительно азотсодержащего цикла и, следовательно, экваториальном положении оксопропильной группы. Наличие в *NOESY*-спектре соединения 15 (рис. 2) корреляционных пиков, соответствующих 1,3-взаимодействию пространственно сближенных аксиальных атомов H^9 , H_a^2 и H_a^4 а также отсутствие в спектре контакта мостикового протона и *NMe*-группы, однозначно указывает на креслообразную конформацию азотсодержащего цикла в исследуемом соединении в растворе. Экваториальное положение заместителя при гетероатоме следует из наблюдаемых в спектре *NOESY* его контактов с экваториальными протонами H_e^2 и H_e^4 .

Полученные данные подтверждены результатами РСА кристалла 3-метил-9-оксопропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабисцикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (15) (рис. 3). Пиперидиновый цикл в молекуле изученного соединения находится в конформации *кресло*. Циклогексеноновый фрагмент $\text{C}^1\text{C}^8\text{C}^7\text{C}^6\text{C}^5\text{C}^9$ имеет конформацию *софа* с отклонением атома C^9 от плоско-

ста остальных атомов цикла на 0.812(2) Å. Конформация восьмичленного цикла C¹...C⁸ близка к конформации ванна-ванна и характеризуется следующими параметрами складчатости Зефирова-Палюлина: $S_2 = 1.234$, $S_3 = 0.537$, $S_4 = -0.470$, $\varphi_2 = 1.67$, $\varphi_3 = 0.48$. Нитрогруппы при атомах C¹ и C⁵ находятся в экваториальных положениях (торсионные углы N¹C¹C⁹C⁵ и N²C⁵C⁹C¹ равны -174.9(1)° и 173.4(1)°) и существенно развернуты относительно уплощенного фрагмента циклогексенового цикла (торсионные углы O2N¹C¹C⁸ и O²N²C⁵C⁶ равны 41.3(2)° и 68.5(2)°, соответственно).

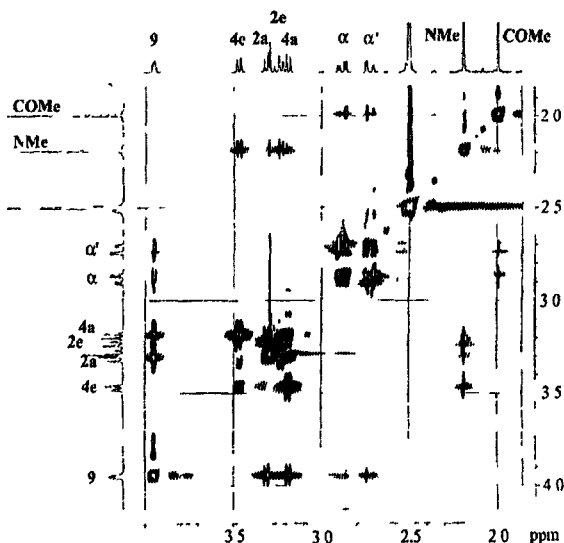


Рис. 2. Двумерный ¹H-¹H корреляционный спектр ЯЭО (NOESY) 3-метил-9-оксопропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабисцикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (15) (область алифатических протонов)

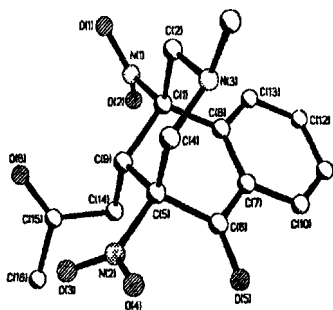
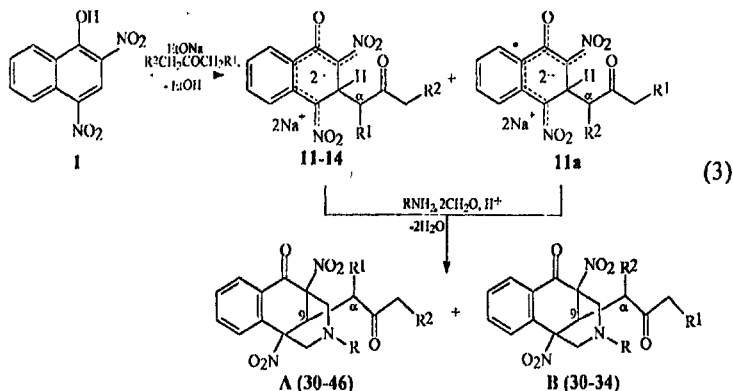


Рис 3. Молекулярная структура соединения 15 (атомы водорода не показаны)

Атом азота N³ имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию. 2-Оксопропильный заместитель при атоме C⁹ находится в экваториальном положении относительно пиперидинового цикла, причем торсионный угол C¹⁴C⁹C⁵C⁶ равен 56.7(2)°.

2.3. Проблемы регио- и стереоселективности в синтезе 3,9-дизамещенных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов

Регио- и стереоселективность реакций имеют важное значение при конструировании сложных иолициклических систем. Введение в реакцию аминотетирования анионных с-аддуктов Яновского, полученных с использованием несимметричных кетонов, выявило ряд особенностей, связанных со строением интермедиатов. Образование изомерных аддуктов, обусловленное наличием в молекуле исходных кетонов двух α -СН-кислотных центров, приводит к появлению в ходе реакции региоизомеров А и В (схема 3). Так, при аминотетировании аддукта 2,4-ДНН с бутанолом получена смесь региоизомеров 30-34 А и 30-34 В. В то время, как введение в реакцию гексанола-2 и октанола-2 приводит к образованию только региоизомеров 42-46 А, что объясняется стерическими факторами.



$R^1 = H, R^2 = CH_3$; $R = CH_3$ (30), C_2H_5 (31), C_3H_7 (32), $i-C_3H_7$ (33), CH_2CO_2H (34); $R^1 = CH_3, R^2 = CH_3$; $R = CH_3$ (35), C_2H_5 (36), C_3H_7 (37), $i-C_3H_7$ (38), $n-C_4H_9$ (39), $n-C_5H_{11}$ (40), $(CH_2)_2Br$ (41); $R^1 = H, R^2 = C_3H_7$; $R = CH_3$ (42), C_2H_5 (43), C_3H_7 (44), $i-C_3H_7$ (45); $R^1 = H, R^2 = n-C_5H_{11}, R = CH_3$ (46).

Анализ спектров ЯМР продуктов 30-34 показал, что региоизомеры типа В существуют¹ в растворе в виде двух конформеров, образование которых обусловлено заторможенностью свободного вращения вокруг связи $C^{\alpha}-C^{\alpha}$. Сделанный вывод подтверждается характером зависимости общей энергии системы от величины торсионного угла $H^{\alpha}C^{\alpha}C^{\alpha}H^{\alpha}$ (рис. 4). При значении торсионного угла 40° энергия системы резко увеличивается, что объясняется пространственной близостью карбонильной группы 1-метил-2-оксипропильного заместителя с атомом кислорода 5- NO_2 -группы (1.51 Å). В случае второго максимума ($\varphi 130^{\circ}$) наблюдается укороченный контакт атома водорода 1-метильной группы остатка кетона с атомом кислорода нитрогруппы (1.23 Å).

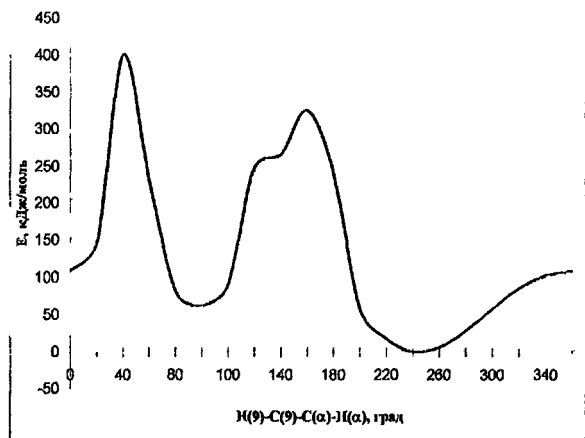
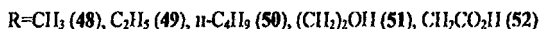
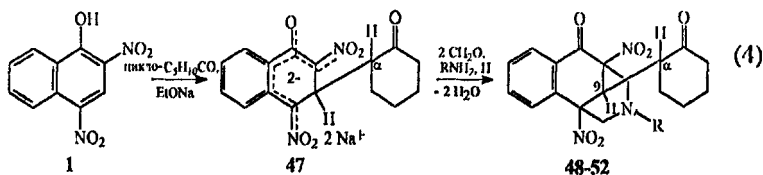


Рис. 4. Изменение энергии при вращении торсионного угла $H^9-C^9-C^{\alpha}H^{\alpha}$
3-метил-9-(1-метил-2-оксопропил)-1,5-динитро-7,8-бензо-
3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (30В)

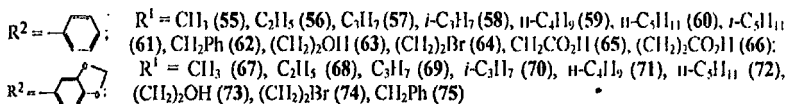
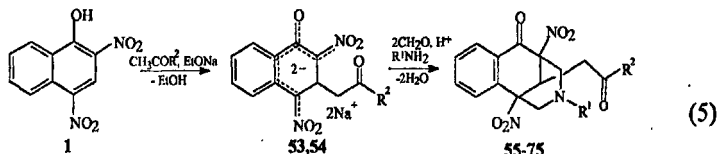
При использовании для генерирования нуклеофильного агента циклогексанола был синтезирован а-аддукт Яновского 47, аминотилирование которого привело к получению 3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов 48-52 с выходом 40-70 % (схема 4). В спектрах ЯМР 1H и ^{13}C синтезированных соединений 48-52 наблюдается двойной набор сигналов, что можно также объяснить образованием двух конформеров, различающихся положением в пространстве заместителя при атоме углерода C^9 , а именно, величиной диэдрального угла между протонами H^9 и H^{α} остатка циклогексанола.



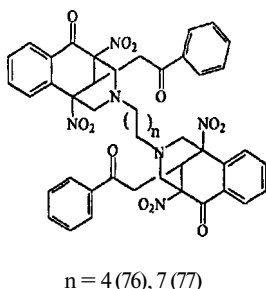
Аминотилирование динатриевой соли аддукта Яновского, полученной при использовании в качестве нуклеофильного агента карбаниона пентадиона-2,4, не привело к образованию соответствующего азабициклононана, что может быть объяснено стерическими затруднениями, создаваемыми «клетнеобразным» диоксоалкильным заместителем.

2.4. Введение оксоалкиларильного фрагмента в молекулу азабидциклононанов

При взаимодействии этанольных растворов 2,4-ДНН с карбанионами ацетофенона и 3',4'-метилendioксиацетофенона, полученными при действии этоксида натрия на соответствующие кетоны, образуются аддукты Яновского 53 и 54, о чем свидетельствует появление в электронном спектре полос поглощения при 370-380 и 430-440 нм. Аминотетилирование выделенных динатриевых солей 53, 54 привело к образованию 3,9-дизамещенных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабидцикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (55-75) с выходом 40-60 % (схема 5).



Реакция α -аддукта 53 с аминотетилирующей смесью, в состав которой в качестве аминной компоненты входили 1,4- или 1,7-алкилдиамины, приводит к бициклическим димерам 76, 77. Строение полученных соединений доказано спектральными методами (ИК, ЯМР 1H и ^{13}C , 2D ЯМР) и масс-спектрометрией.

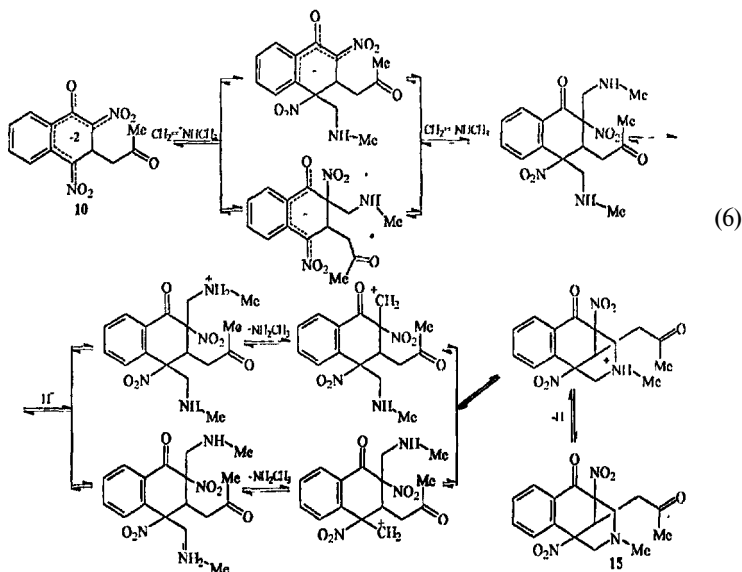


Таким образом, использование в конденсации по Манниху аддуктов 2,4-ДНН с алкилароматическими кетонами позволило ввести в молекулы бициклических структур дополнительные фенольные группы, что увеличивает растворимость соединений в малополярных средах и способствует их лучшему транспорту через липидные мембраны в клетки.

2.5. Квантовохимическое моделирование реакции аминотетилирования α -аддуктов Яновского 2,4-динитроафтола

Квантовохимическое исследование электрофильной стадии реакции получения 3-метил-9-оксипропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабидцикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (15) на основе аддукта Яновского 2,4-ДНН (10) позволило предложить вероятный механизм конденсации Манниха (схема 6).

Аминотетилирование C^3 -аддукта 10 формальдегидом и метиламином

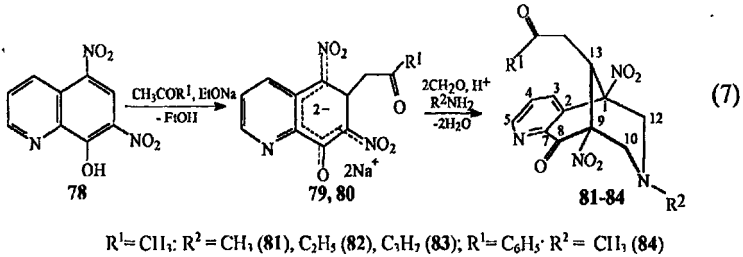


может протекать по двум нуклеофильным реакционным центрам σ -аддукта атомам углерода C^2 и C^4 , связанным с *аци*-нитрогруппами (схема 6). Зарядовый фактор указывает на большую вероятность образования промежуточного продукта 2-моноаминометилирования, в то время как орбитальный фактор свидетельствует в пользу образования продукта 4-моноаминометилирования. Рассчитанное методом синхронного транзита с предварительной оптимизацией всех параметров системы значение энергии активации для продукта C^2 -присоединения составило 89.56 кДж/моль, а для продукта C^4 -присоединения - 13.21 кДж/моль. Атака второго иминиевого катиона при согласованном действии зарядового и орбитального факторов приводит к образованию *бис*-основания Манниха и сопровождается, в отличие от стадии моноаминометилирования, поглощением энергии ($\Delta U_x \sim 217.21$ кДж/моль). Кроме того, энергии активации этой стадии достаточно высоки ($E_a = 183.25$ и 197.96 кДж/моль), что связано с уменьшением нуклеофильности субстрата. Заключительная стадия исследуемой реакции - внутримолекулярная циклизация, включает в себя протонирование одной из аминоалкильных групп *бис*-основания Манниха с последующим элиминированием молекулы амина. Образующийся при этом карбокатион атакует атом азота второй аминометильной группы с формированием пиперидинового цикла.

3. Синтез структурных аналогов цитизина конденсацией Манниха анионных аддуктов 5,7-динитро-8-оксихинолина

Использование 5,7-динитро-8-оксихинолина в качестве субстрата для синтеза гетероциклических систем представляется перспективным, так как

каркас полученных производных является структурным аналогом известного алкалоида цитизина, оказывающего возбуждающее влияние на ганглии вегетативного отдела нервной системы и родственные им образования (хромаффинную ткань надпочечников, каротидные клубочки и др.). Препарат применяется в качестве дыхательного analeптика для восстановления дыхания и кровообращения.



При действии на раствор 5,7-динитро-8-оксихинолина в ацетоне или ацетофеноне этоксидом натрия образуются анионные σ -аддукты Яновского 79 и 80, которые в условиях конденсации по Манниху дают соответствующие 11,13-дизамещенные 1,9-динитро-6,11-диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-8-оны (81-84) с выходом 40-50 % (схема 7). Полученные соединения трудно растворимы в толуоле, этаноле и хорошо - в ацетоне.

Строение синтезированных соединений доказано с помощью спектральных методов ЯМР ¹H и ¹³C, двумерной гомо- (COSY) и гетероядерной (HMBC, HSQC) корреляционной спектроскопии (табл. 1).

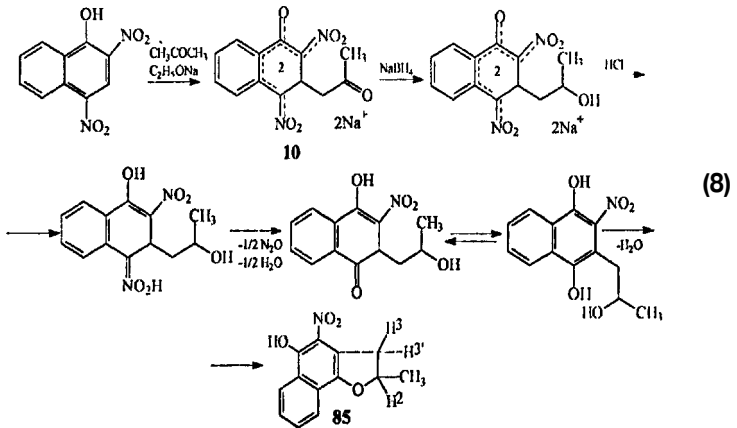
Таблица 1

Корреляционные пики в спектре HMBC 11-метил-1,9-динитро-13-оксопропил-6, 11-диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-8-она (81)

№ атома	$\delta_{\text{H}}, \text{м.л.}$	$\delta_{\text{C}}, \text{м.л.}$	HMBC	$J_{\text{NH}}, \text{Гц}$
1	-	90.69	-	-
2	-	134.70	-	-
3	8.01 д	136.28	5	7.69
4	7.77 дд	128.73	2	7.69; 4.01
5	8.82 д	151.31	3	4.01
7	-	147.49	-	-
8	-	185.67	-	-
9	-	92.64	-	-
10	3.47 и 3.21 д	60.79	8, 9, 12, NMe	10.90
12	3.33 и 3.19 д	61.06	1, 10, NMe, 2	10.90
13	3.95 дд	43.92	9, 1	5.45; 3.85
14	2.89 и 2.61 дд	41.20	15, 1, 9, 13	19.24; 5.45; 3.85
15	-	203.65	-	-
NCH ₃	2.16 с	44.44	10, 12	-
COMe	1.95 с	29.70	15	-

4. Синтез 2-метил-4-нитро-6,7-бензо-2,3-дигидробензофуран-5-ола в условиях реакции Нефа

Интересным примером использования анионных α -аддуктов Яновского 2,4-динитронафта в синтезе кислородсодержащих гетероциклических соединений является реакция получения на их основе нитропроизводного 2,3-дигидробензофурана (кумарана). При действии на восстановленный тетрагидридоборат натрия анионный аддукт 10 концентрированной соляной кислотой (36 %) при температуре $-5 - 0^\circ\text{C}$ с выходом 67 % получен 2-метил-4-нитро-6,7-бензо-2,3-дигидробензофуран-5-ол (85) (схема 8).



Строение синтезированного соединения было установлено методом ИК ($\nu_{\text{с-с}}$ 1090-1165 см^{-1} , ν_{OH} при 3200-3260 см^{-1}) и ЯМ 2 Н [6 11.33 шс (ОН), 5.61 м (Н 2), 3.81 и 3.27 дд (Н 3 , Н $^3'$, 2J 17.09; 3J 7.93, 9.46 Гц), 1.49 д (СН $_3$, 3J 6.72 Гц)] спектроскопии.

Возможный механизм образования 2-метил-4-нитро-6,7-бензо-2,3-дигидробензофуран-5-ола включает протонирование нитрогруппы, реакцию Нефа ацинитросоединения и стадию внутримолекулярной циклодегидратации (схема 8).

5. Разработка селективного синтеза 3-метил-9-оксепропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она на основе регрессионного анализа

Был поставлен многофакторный эксперимент, на основе которого осуществлено восхождение по градиенту с получением более высоких показателей по селективности синтеза 3-метил-9-оксепропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она (15). Уровни рассматриваемых факторов представлены в таблице 2.

Решение регрессионного уравнения, коэффициенты которого определены с 95%-ной доверительной вероятностью (табл. 3), позволило найти

оптимальное сочетание факторов эксперимента для каждой системы растворителей.

Таблица 2

Уровни факторов, используемые в эксперименте и интервалы варьирования

Факторы	Уровни			Интервалы варьирования
	-1	0	+1	
X ₁ (t, °C)	-5	18	41	23.0
X ₂ (pH)	1	4.5	8	3.50
X ₃ (t, мин)	1	30	59	29.0
X ₄ (ν _{аддукта} / ν _{СН₂O})	0.05	0.25	0.45	0.20
X ₅ (ν _{аддукта} / ν _{McNH₂})	0.10	0.45	0.80	0.35

Таблица 3

Значения коэффициентов регрессионного уравнения $Y = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i X_i + \sum_{j=1}^k b_{ij} X_i X_j$

Система растворителей	b ₀	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄	b ₅	b ₁₁	b ₂₂	b ₃₃	b ₄₄	b ₅₅	b ₂₃	b ₁₃
Вода	65.8	0.7	-18.5	-0.8	-1.6	-3.1	1.2	-44.5	-9.3	-1.9	-0.1	-0.8	0.0
Этанол-вода (1:1)	36.2	0.0	-23.8	0.0	0.0	-6.2	0.0	-13.1	6.2	0.0	0.0	14.8	-5.5
ДМФА-вода (1:1)	25.3	0.0	-8.1	1	0.0	0.0	-6.8	-9.8	2.8	2.6	0.0	0.0	3.3
Дioxан-вода (1:1)	27.2	-0.5	-10.8	0.0	0.0	0.0	0.0	-19.6	0.0	0.0	6.5	0.0	0.0

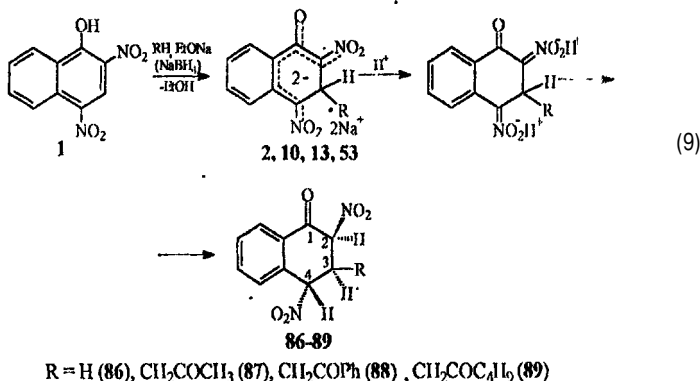
Доминирующим фактором в исследуемой реакции является кислотность среды, о чем свидетельствует величина коэффициента b₂, отрицательный знак которой говорит о том, что с уменьшением значения фактора критерий оптимизации увеличивается. В слабощелочной среде реакция не идет, так как в этих условиях образование атакующей электрофильной частицы (катиона диметилиминия) не наблюдается. Осуществление реакции в сильно-кислой среде (pH 1-2) также невозможно, поскольку происходит протонирование свободного амина, который при этом теряет свои нуклеофильные свойства и не может присоединиться к O=O-связи формальдегида.

И результате проведенных экспериментов, в рамках ограниченных возможностью реализации реакции, удалось получить 3-метил-9-оксепропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-он (15) с выходом 80% [этанол-вода (1:1), -5°C, 40 минут, pH 3.5, ν(аддукта) / ν(CH₂O) 0.25, ν(аддукта) / ν(McNH₂) 0.10].

Известно, что соли алифатических и алициклических нитросоединений в кислой среде переходят в нитроформу в результате протонирования по атому углерода, связанному с ацилнитрогруппой. Изучение реакции аминотилирования а-аддукта Яновского 10 в сильнокислой среде (pH 1-2) позволило выявить конкурентный процесс - C-протонирование σ-комплекса.

Целенаправленный синтез продуктов протонирования был осуществлен с использованием аддуктов Яновского 2,4-динитронафтаола 2, 10, 13, 53,

обработка которых разбавленной ортофосфорной кислотой привела к 3-R-2,4-динитро-3,4-дигидро-2*H*-нафталин-1-онам (83-86) с выходом 40-65% (схема 9). Образование продуктов протонирования происходит, вероятно, в результате изомеризации промежуточных бис-нитроновых кислот.



Строение синтезированных 2,4-динитро-3,4-дигидро-2*H*-нафталин-1-онов было доказано спектральными методами. Соединения 87-89, имея в своем составе хиральные центры (атомы C², C³ и C⁴), могут существовать в виде нескольких диастереоизомеров. Однако, в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C этих веществ наблюдается только один набор сигналов, что свидетельствует об образовании полученных соединений в виде одного изомера. Дополнительной важной особенностью спектров ЯМР ¹H является то, что вицинальные константы дублетных сигналов протонов H² и H⁴ сильно различаются. Так, в спектре соединения 87 сигналы этих протонов наблюдаются при δ 6.43 и 6.12 м.д. с константами ³J 4.41 и 12.5 Гц. Расчет по уравнению Карилуса-Батнера-Бая КССВ для оптимизированной методом РМЗ молекулы соединения 87 с *транс*-диаксиальной ориентацией нитрогрупп дает близкие величины (4.63 и 11.74 Гц), что указывает на предпочтительность данной конфигурации в растворе для синтезированных производных 3,4-дигидро-2*H*-нафталин-1-она. В спектре ЯМР ¹³C соединения 87 атомам углерода двух карбонильных групп соответствуют сигналы при δ_C 185.28 и 204.85 м.д., а атомам углерода C² и C⁴, связанным с электроноакцепторными нитрогруппами, - при δ_C 99.93 и 95.26 м.д.

Таким образом, обнаруженная стереоселективная реакция C-протонирования аддуктов Яновского 2,4-ДПН может быть предложена в качестве метода, позволяющего осуществлять в мягких условиях переход от активированной нитрогруппами нафталиновой системы к производным дигидронафталина, содержащим перспективные с точки зрения дальнейшей функционализации нитро- и карбонильные группы.

6. Исследование биологической активности синтезированных 1,5-динитропроизводных 7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она

Известно, что производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана обнаруживают разнообразные виды биологической активности. В связи с этим было проведено исследование биологической активности синтезированных 1,5-динитропроизводных 7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она. Компьютерное тестирование синтезированных соединений с помощью программы PASS-C 4.40 выявило следующие виды активности: ГАМК-эргическое, психостимулирующее, антиаритмическое и бактерицидное действие.

С помощью дрожжевого теста было показано, что некоторые из полученных соединений (**15, 17, 18, 20, 24, 26, 37, 39, 56, 57, 64, 66, 67, 68, 81**) в малых концентрациях ($10^{-6} \cdot 10^{-4}$ моль/л) активизируют биохимические процессы брожения глюкозы, а в больших (10^{-3} моль/л) - подавляют.

Таблица 4

Бактериостатическая и фунгистатическая активность некоторых производных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она

№ соединения	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл				
	<i>Agrob. tumef.</i>	<i>C diphtheria</i>	<i>St. aureus</i>	<i>E coli</i>	<i>C. albicans</i>
16	600	300	600	600	300
19	250	300	600	600	300
24	30	30	60	60	30
26	100	1000*	715	80	290
49	330	1000*	750	не акт	330
50	500	1500*	1500*	1500*	600
52	500	500	500	2000*	500
56	160	160	90	не акт.	160
59	не акт.	160	90	600	160
65	150	1500*	1500*	90	600
Этакридина лактат	-	-	2000	2000	2000

* При концентрациях ниже МИК наблюдается обильный рост микроорганизмов

Для изучения антибактериальной активности были использованы штаммы бактерий *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *C. diphtheria*, а также грамотрицательная почвенная бактерия *Agrobacterium tumefaciens*. Противогрибковая активность была изучена в отношении рода *Candida Albicans*. Для опытов использовались водорастворимые гидрохлориды соединений **16, 19, 24, 26, 49, 50, 52, 56, 59, 65**. Как видно из полученных данных (табл. 4), практически все исследуемые вещества значительно превосходят по силе действия препарат сравнения - этакридина лактат, применяемый как антисептическое средство. Наибольший эффект наблюдается для соединения 24, содержащего фрагмент глицина. Соединения **49, 50, 52, 65**, содержащие остатки ароматических и алициклических кетонов, в концентрациях ниже МИК стимулируют рост микроорганизмов, что может найти применение в практике конструирования питательных сред.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны препаративные методы синтеза 3,9-дизамещенных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она, основанные на селективном восстановлении 2,4-динитронафта тетрагидридоборатом натрия и карбанионами алифатических, алкилароматических и циклоалифатических кетонов с последующей конденсацией по Манниху с формальдегидом и первичными аминами. Аминометилированием аддуктов 5,7-динитро-8-оксихинолина осуществлен синтез 11,13-дизамещенных 1,9-динитро-6,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-8-она.
2. Впервые выделены и идентифицированы спектральными методами анионные интермедиаты в нуклеофильной реакции 2,4-ДНН с карбанионами кетонов и установлена их ключевая роль в синтезе азабициклических соединений.
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 бензаннелированных 3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онах циклогексеноновый фрагмент имеет конформацию *софа*, пиперидиновый цикл - *кресло* с экваториальным положением заместителя при гетероатоме.
4. На основе регрессионного анализа разработан селективный синтез бензаннелированных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов с выходом 80%. Обнаружен конкурирующий процесс - C-протонирование аддуктов 2,4-ДНН в сильноокислой среде (рН 1-2) с образованием производных 2,4-динитро-3,4-дигидро-2*H*-нафталин-1-она.
5. На основании квантовохимического моделирования реакции аминотилирования анионных аддуктов 2,4-ДПН предложен ее механизм, заключающийся в постадийном присоединении катионов диметилиминия с образованием промежуточных *моно*- и *бис*-оснований Манниха и последующей внутримолекулярной циклизации в кислой среде с формированием пиперидинового цикла. Выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, определяющие регио- и стереоселективность процессов.
6. В условиях реакции Нефа при действии концентрированной соляной кислоты на восстановленный тетрагидридоборатом натрия анионный аддукт Яновского 2,4-ДНН синтезирован 2-метил-4-нитро-6,7-бензо-2,3-дигидробензофуран-5-ол с выходом 67 %.
7. Для ряда полученных 3,9-дизамещенных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она обнаружена антимицробная и фунгистатическая активность.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Конденсация но Манниху 1,3-бис(*аци*-нитро)5,6-бензоциклогексана-4 / Королев В.И., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Субботин В.А., Бабенко И.Е., Алифанова Е.Н., Валуева Т.Н., Иванов А.В. // Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых «Современные проблемы естествознания». Владимир, 2001. С. 119-120.
2. Синтез азаетероциклов из 2,4-динитронафтола / Королев В.И., Шахкельдян И.В., Никифорова Е.Г., Атрошенко Ю.М., Бабенко И.Е., Банкина Т.Н., Щукин А.Н., Алифанова Е.Н., Субботин В.А., Гитис С.С. // Тезисы докладов XIV международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2001. С. 93-94.
3. Синтез производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана на основе аддукта Яновского 2,4-динитрофенола / Королев В.И., Бабенко И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Субботин В.А., Валуева Т.Н., Ахромускина И.М., Иванов Л.В., Сычева О.А., Шмелин П.С. // Сб. научных трудов преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л.Н. Толстого. Тула, 2001. С. 49-56.
4. Синтез и строение 3-метил-9-(2-оксопропил)-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Ефремов Ю.А., Борбулевич О.Я., Алифанова Е.Н., Сиротин В.В., Субботин В.А., Валуева Т.Н., Стемнинь Н.Д., Ахромускина И.М., Никишина М.Б. // Известия ТулГУ. Серия Химия. Вып. 3. Тула, 2002. С. 109-116.
5. Синтез и строение производных 9-(2-оксопропил)-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Борбулевич О.Я., Нестеров В.В., Копышев М.В., Троицкий Н.А., Ефремов Ю.А., Алифанова Е.Н., Субботин В.А. // Журнал органической химии. 2004. Т. 40. Вып. 2. С. 266-274.
6. Аминометилирование формальдегидом и первичными аминами анионного а-аддукта 2,4-динитрофенола с карбанионом ацетофенона / Шахкельдян И.В., Леонова О.В., Атрошенко Ю.М., Бойкова О.И., Борбулевич О.Я., Гринцелев-Князев Г.В., Якунина И.Е., Щукин А.Н., Алифанова Н.П., Субботин В.А. // Журнал органической химии. 2003. Т. 39. Вып. 11. С. 1663-1672.
7. Анионные аддукты 2,4-динитрофенола в синтезе N,O-гетероциклических соединений / Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Бойкова О.И., Якунина И.Е., Алифанова Е.Н., Субботин В.А. // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Казань, 2003. Т. 2. С. 294.
8. Синтез производных 2,4-динитро-3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она из 2,4-динитронафтола / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Субботин В.А. // Материалы XVI международной научно-технической

- конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2003. С. 34.
9. Биологическая активность нитропроизводных 3-азабицикло[3.3.1]нонана / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Удина Н.В. // Материалы XVI международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2003. С. 160.
 10. Оптимизация выхода 3-метил-9-(2-оксопропил)-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она методом планирования эксперимента / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Федоров А.Я., Бойкова О.И. // Известия ТулГУ. Серия Химия. 2004. Вып. 4. С. 213-218.
 11. Исследование антибактериальной и фунгистатической активности производных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М. // Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, 2004. С. 279.
 12. Проблемы регио- и стереоселективности в синтезе 3,9-дизамещенных 1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Субботин В.А. // Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, 2004. С. 280.
 13. Ароматические кетоны в конденсации по Манниху анионных аддуктов 2,4-динитронафтола / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Рыбакова А.С. // Материалы XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2004. Т. 1. С. 37-38.
 15. 5,7-Динитро-8-оксихинолин как субстрат в синтезе структурных аналогов цитизина / Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Бойкова О.И. // Материалы XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2004. Т. 1. С. 33-34.

Отпечатано в Издательском центре ТГПУ им. Л. Н. Толстого
300026, Тула, пр. Ленина, 125.
Тираж 100 экз. Заказ 04/121.

Издательство Тульского государственного
педагогического университета им. Л. Н. Толстого.
300026, Тула, просп. Ленина, 125.

W23495