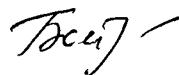


*На правах рукописи*



**БОЙКОВА  
Ольга Ивановна**

**СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ЦИКЛОАЛИФАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ М-ДИНИТРОБЕНЗОЛА**

Специальность 02 00 03 - органическая химия

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

Тула - 2007



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  
доктор химических наук, профессор

Кобраков Константин Иванович  
Лебедев Константин Сергеевич

**Ведущая организация:** Институт нефтехимического синтеза  
им А В Топчиева РАН

Защита диссертации состоится «29» июня 2007 г в 14<sup>00</sup> 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 «25» мая 2007 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к х н



Л Д Асулян

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В последние десятилетия приоритетным направлением в органическом синтезе являются исследования, связанные с разработкой методов получения органических соединений, обладающих определенными типами биологической активности направленного действия. Одним из современных подходов к синтезу полифункциональных производных ароматического, гетероциклического и циклоалифатического рядов является использование в качестве ключевых синтонов анионных  $\sigma$ -комплексов ароматических нитросоединений. Модификация ароматической системы путем перевода в анионное состояние под действием нуклеофильного агента позволяет резко изменить химические свойства и повысить активность соединения в различных процессах, в частности, в электрофильных, например, в реакции Манниха с альдегидами и первичными аминами. Варьирование структуры исходных нитросоединений, а также альдегидной и аминной компонент позволяет получать широкие ряды производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана, каркас которого входит в качестве структурного фрагмента в состав природных соединений, например, алкалоидов. Данный метод примечателен и тем, что образующиеся промежуточные анионные  $\sigma$ -аддукты могут быть использованы в качестве субстратов в реакции гидроксиметилирования (реакция Анри), которая позволяет получать широкий спектр нитроспиртов, проявляющих бактерицидные и фунгицидные свойства, а также используемых в качестве пластификаторов, красителей и т.д.

Широкое применение в качестве биологически активных веществ также нашли конденсированные гетероциклические соединения, в частности, бензотиазолы, производные которых широко используются в фармацевтической практике. Одним из перспективных подходов к формированию базовой структуры бензотиазолов служит метод Ганча, основанный на циклизации продуктов взаимодействия галогенпроизводных нитросоединений с тиомочевинной. Введение в молекулу бензотиазола переменных групп ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ) позволяет с помощью комбинаторного синтеза получать большое количество структурно подобных соединений (комбинаторных библиотек), которые далее могут быть использованы для разработки новых лекарственных препаратов.

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) и договоров с ООО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия», г. Химки, Московская обл. (2005-2007 г.г.)

2

### **Целью работы является**

- разработка новых эффективных методов синтеза 1(2)-R-3,5-динитро-3,5-диметиллолциклогексенов-1, широкого ряда 2,4,6- и 2,5,6-тризамещенных производных 1,3-бензотиазола,
- синтез новых 1,2,3,4,5,6(7)-гексазамещенных 3-азабицикло[3 3 1]нонанов путем введения ацетальдегида в качестве карбонильной компоненты в конденсацию Манниха,
- экспериментальное и теоретическое изучение реакций, 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 квантово-химических расчетов

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Установлен механизм постадийного ионного гидрирования динитроаренов  $\text{NaBH}_4$ , выявлены факторы, влияющие на селективность процесса. Проведено комплексное исследование реакции гидроксиметилирования анионных  $\sigma$ -аддуктов *m*-динитробензола (*m*-ДНБ) в условиях реакции Анри. Изучена возможность использования ацетальдегида в качестве карбонильной компоненты в условиях реакции Манниха. Выявлены термодинамические, кинетические и стерические факторы, влияющие на регио- и стереоселективность процессов, предложены механизмы исследуемых реакций.

Разработаны новые мультистадийные схемы синтеза широкого круга не описанных ранее потенциально биологически активных соединений, характерной особенностью которых является наличие бензотиазольного цикла, связанного с большим количеством структурно разнообразных фрагментов. Полученные методом параллельного жидкофазного синтеза новые комбинаторные библиотеки амидных, карбдиамидных и сульфамидных производных бензотиазола-1,3 удовлетворяют потребностям высокопроизводительного скрининга органических соединений. В ходе работы синтезировано более 1000 новых соединений.

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

- синтез широкого ряда 1(2)-R-3,5-динитро-3,5-диметиллолциклогексенов-1, новых производных 3-азабицикло[3 3 1]нонана, а также комбинаторных библиотек 2,4,6- и 2,5,6-тризамещенных производных бензотиазола-1,3,
- молекулярная структура и свойства синтезированных соединений,
- факторы, влияющие на селективность исследуемых процессов

**Апробация работы.** Результаты работы были доложены на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения А. Н. Коста (Москва, 2005), на Международных конференциях молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2005, 2006), на конференциях преподавателей, аспирантов и студентов ТГПУ им. Л. Н. Толстого (Тула, 2005, 2006).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ 7 статей, 2 тезисов докладов на конференциях

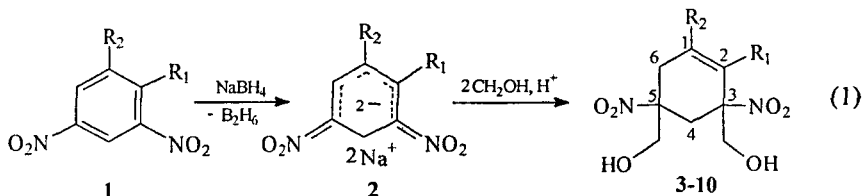
**Объем и структура работы.** Диссертационная работа состоит из 5 глав первая глава - литературный обзор, в четырех последующих главах изложены результаты экспериментальных исследований, выполненных автором, и их обсуждение Объем работы составляет 150 страниц Список литературы состоит из 205 наименований

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Применение нитроальдольной конденсации в синтезе циклоалифатических нитроспиртов

#### 1.1. Продукты восстановительной активации производных м-ДНБ в условиях реакции Анри

Для получения циклоалифатических динитродиолов был использован двухстадийный способ, основанный на селективном восстановлении 1-*R*-2,4- и 1-*R*-3,5-динитробензолов **1** до соответствующих солей 3,5-бис(ацинитро)циклогексена-1 **2**, которые, взаимодействуя с формальдегидом в условиях реакции Анри, образуют целевые продукты **3-10** (схема 1)



$R_1, R_2 = \text{H}$  (**3**),  $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$  (**4**),  $\text{Cl}$  (**5**),  $\text{Br}$  (**6**),  $\text{OPh}$  (**7**),  $n\text{-OPhCl}$  (**8**),  $n\text{-OPhBr}$  (**9**),  $n\text{-OPhF}$  (**10**)

Для восстановления производных 1,3-динитробензола при температуре 10-20°C использовали  $\text{NaBH}_4$  в смеси ТГФ - вода (1/1) с соотношением  $n(\text{производное ДНБ})/n(\text{NaBH}_4) = 1/4$ . Образовавшиеся динатриевые соли 3,5-бис(ацинитро)циклогексена-1 без выделения из реакционной системы обрабатывали двукратным избытком 32%-ного раствора формальдегида при охлаждении и постоянном перемешивании. Подкислением до pH 5 и последующей экстракцией были получены целевые динитродиолы **3-10** с выходом 40-74%, строение которых подтверждено данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии. Анализ спектральных данных показал, что в ходе реакции нитроспирты образуются в виде смеси *цис-транс*-изомеров. Для оценки устойчивости последних были проведены расчеты энтальпий их образования полуэмпирическими методами АМ1 и РМ3. Так, в качестве наиболее вероятной для соединения **3** была рассмотрена конформация *полукресло* с различ-

ным расположением  $C^4$  атома в пространстве относительно плоскости двойной связи

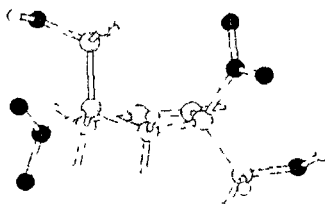
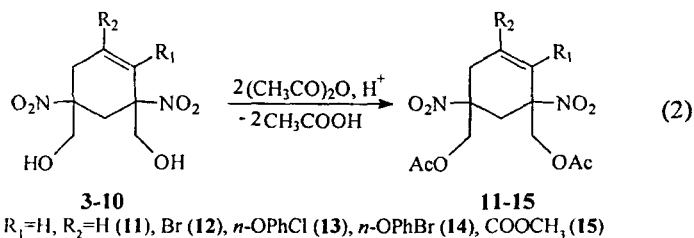


Рис. 1. Наиболее устойчивая конформация 3,5-динитро-3,5-диметилциклогексена-1(3)

Расчеты показали, что наиболее устойчивым является конформер, в котором нитрогруппы находятся в псевдоэкваториальном положении (рис 1) Данные выводы согласуются с результатами двумерной гомо- (*COSY*) и гетероядерной (*HMBC*, *HSQC*) корреляционной спектроскопии

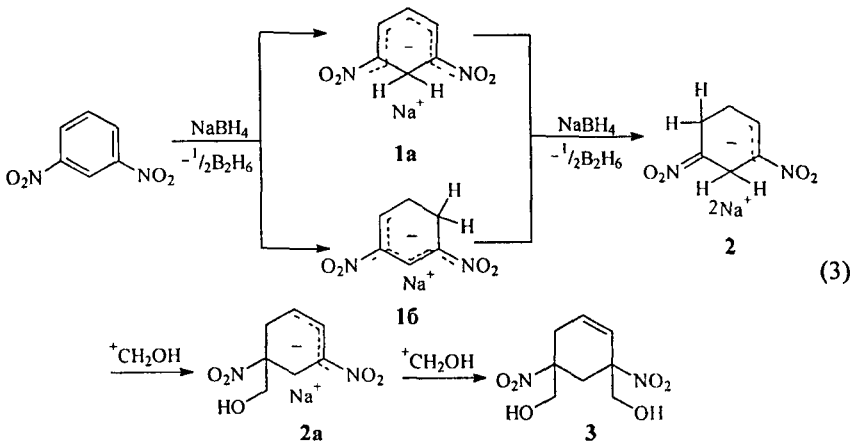
Как показали исследования синтезированные нитроспирты **3-10** достаточно стабильны и проявляют высокую реакционную способность Так, при обработке соединений **3-10** уксусным ангидридом удалось с количественным выходом выделить ацильные производные **11-15**, строение которых доказано методами ИК, ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии (схема 2)



## 1.2. Квантово-химическое моделирование механизма реакции получения циклоалифатических динитродиолов

Квантово-химическое исследование (PM3) реакции получения динитродиолов показало, что лимитирующей стадией является образование двухзарядного гидридного  $\sigma$ -аддукта Нуклеофильное присоединение гидрид-иона к атому углерода ароматического кольца 1,3-динитробензола на первой стадии может протекать по двум электрофильным реакционным центрам – атомам  $C^2$  и  $C^4$  Большая величина заряда ( $q$ ) на атоме углерода  $C^2$ , расположенном между нитрогруппами в 1,3-динитробензоле, благоприятствует образованию изомера **1a** (схема 3)

В то же время вклад  $p_z$  орбиталей атомов углерода в HСМО субстрата, как акцептора электронной пары, характеризующий орбитальный фактор, уменьшается в ряду  $p_z C^4 > p_z C^2$ , что способствует образованию изомера **1b**.



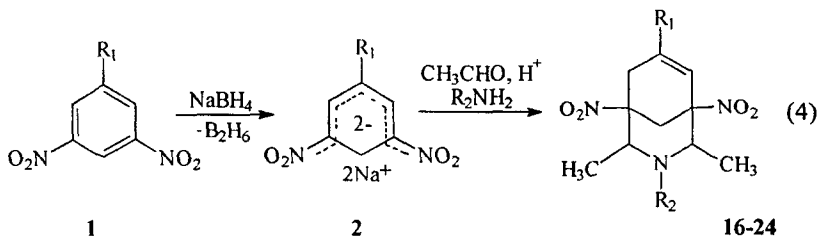
Присоединение второй нуклеофильной частицы к  $\sigma$ -аддуктам **1a** и **16** протекает региоселективно с образованием диаддукта **2**, чему способствует положительный заряд на атомах углерода  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^4$ , к которым присоединяется нуклеофил, основной вклад их  $p_z$  орбитали в  $E_{\text{НСМО}}$  моноаддукта, а также его термодинамическая стабильность. Распределение зарядов в интермедиате **2** показывает, что присоединение электрофильной частицы в положение 1 или 3 циклогексенового фрагмента определяется, прежде всего, зарядовым фактором. Роль орбитального фактора незначительна, так как разница в энергии граничных орбиталей реагентов очень высока (7,79 эВ). Результаты расчетов показывают, что присоединение катиона гидроксиметилена ( $^1\text{CH}_2\text{-OH}$ ) к диаддукту **2** сопровождается значительным выигрышем энергии (349 кДж/моль), что свидетельствует о высокой экзотермичности процесса образования продуктов моногидроксиметилирования **2a**. Присоединение второго гидроксиметиленового катиона к интермедиату **2a** при согласованном действии зарядового и орбитального факторов приводит к образованию 3,5-динитро-3,5-диметиллолциклогексена-1 **3**. При этом энергия системы снижается на 423,41 кДж/моль по сравнению с исходным 1,3-динитробензолом.

Таким образом результаты проведенных экспериментальных и теоретических исследований показывают что восстановительная активация производных м-ДНБ приводит к образованию высоко реакционноспособных анионных гидридных  $\sigma$ -диаддуктов, которые при использовании их в качестве субстратов в реакции Анри дают с высоким выходом 1(2)-R-3,5-динитро-3,5-диметиллолциклогексены-1.

## 2. Применение конденсации по Манниху в синтезе производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана

### 2.1. Синтез 6(7)-R-1,5-динитро-2,4-диметил-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов с использованием ацетальдегида

В основу метода синтеза 6(7)-R-1,5-динитро-2,4-диметил-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов положена схема 4



$\text{R}_1 = \text{H}$  (16),  $\text{COOH}$  (17-21),  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  (16, 17),  $\text{C}_2\text{H}_5$  (18),  $\text{CH}_2\text{COOH}$  (19),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  (20),  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (21),  $\text{R}_1 = \text{CN}$  (22, 23),  $\text{COOCH}_3$  (24),  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  (22, 24),  $\text{C}_2\text{H}_5$  (23)

Первая стадия протекает в аналогичных условиях, как описано выше в п 1.1. Далее, на второй стадии процесса, аминометилирование по Манниху проводили без выделения образующегося на первой стадии дианиона σ-аддукта 2, вводя в реакционную систему смесь, состоящую из 50%-ного водного раствора ацетальдегида и гидрохлорида соответствующего первичного амина. Через 15-20 минут 20%-ной  $\text{H}_3\text{PO}_4$  рН раствора доводили до 4. Выход продуктов в зависимости от природы заместителя при атоме азота гетероцикла составил 32-75%. Строение синтезированных соединений 16-24 доказано методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии.

Анализ спектров ЯМР показал, что выделенные продукты 16-24 представляют собой смесь стереоизомеров (тройной набор сигналов). В случае соединения 16 методом дробной кристаллизации удалось выделить один из изомеров, что подтверждено результатами РСА (рис 2). Из полученных данных видно, что циклогексеновый фрагмент в молекуле 16 имеет конформацию *софа*. Атом  $\text{C}^9$  отклоняется от среднеквадратичной плоскости остальных атомов на  $0,76 \text{ \AA}$ . Пиперидиновый цикл имеет конформацию *кресло*. Соединение 16 выделяется в форме более стабильного изомера с *транс*-расположением  $\text{C}$ -метильных групп. Ориентация нитрогрупп при атомах  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^5$  экваториальная (торсионные углы  $\text{C}^7\text{C}^6\text{C}^5\text{N}^2$   $150,2(2)^\circ$ ,  $\text{C}^7\text{C}^8\text{C}^1\text{N}^1$   $152,9(2)^\circ$ ). Атом азота  $\text{N}^3$  имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию. Ориентация метильной группы при атоме  $\text{C}^4$  экваториальная (торсионный угол  $\text{C}^{12}\text{C}^4\text{N}^3\text{C}^2$   $178,2(2)^\circ$ ), а при атоме  $\text{C}^2$  - аксиальная (торсионный угол  $\text{C}^{11}\text{C}^2\text{N}^3\text{C}^4$   $66,7(2)^\circ$ ).

Для определения термодинамической вероятности образования наиболее устойчивого *транс*-2,4-диметильного производного 1,5-динитро-3-



азабигло[3 3 1]нон-6-ена был проведен расчет теплот образования 16 возможных конформеров соединения 16 квантово-химическим методом РМЗ

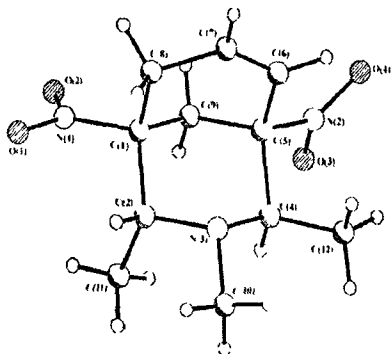


Рис. 2. Молекулярная структура соединения 16

Полученные данные показали, что из 16 возможных структур - 3 обладают наибольшей устойчивостью и характеризуются следующими структурными параметрами заместителя при атоме азота имеет экваториальное положение, циклогексеновое кольцо находится в форме *софа*, а пиперидиновый цикл – в форме *кресла* с *e,a-*, *a,a-*, *a,e-* расположением метильных групп при атомах  $C^2$  и  $C^4$ . Причем последняя из этих трех конформаций, как показали расчеты, является самой устойчивой, что хорошо согласуется с данными РСА

## 2.2. Влияние различных факторов на синтез бициклических дикарбоновых кислот

На примере синтеза соединения 20 было изучено влияние на протекание процессов таких факторов, как соотношение реагентов, природа растворителя, температура реакции и кислотность среды. Варьирование соотношения реагентов в условиях эксперимента показало, что оптимальным является следующее соотношение  $n(3,5\text{-динитробензойная кислота}) : n(\text{CH}_3\text{COH}) : n(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}) = 1 : 6 : 3$  (таблица 1)

Дальнейшим этапом работы явился подбор оптимального температурного режима реакции. Как следует из данных, приведенных в таблице 2 оптимальным для проведения изучаемой реакции является интервал 15-20°C

Направление реакции Манниха в значительной степени определяется кислотностью среды. Варьирование значения pH как исходной аминотетраметилуриновой смеси, так и реакционного раствора после смешения реагентов позволило получить продукт с максимальным выходом 57% при pH 4 (таблица 3). Скорость образования электрофильного агента в реакции аминотетраметилурирования находящаяся под контролем pH среды, является, по всей вероятности, одним из главных факторов, сказывающихся на выходе целевого азабициклонона, так как промежуточные анионные  $\sigma$ -аддукты весьма лабильны и легко разлагаются с образованием исходного соединения

Таблица 1

Влияние соотношения реагентов на выход 3-β-карбоксыпропил-2,4-диметил-1,5-динитро-3-азабцикло[3 3 1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (20) [t=10-15°C, pH=4, растворитель этанол вода (1 1)]

№	ДНБК CH <sub>3</sub> COH NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	Выход, %	№	ДНБК CH <sub>3</sub> COH NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	Выход, %
1	1 2 1	33	6	1 6 1	51
2	1 4 2	37	7	1 6 2	53
3	1 8 4	48	8	1 6 3	57
4	1 10 5	53	9	1 6 6	52
5	1 20 10	53	10	1 6 12	53

Таблица 2

Влияние температуры проведения реакции на выход 3-β-карбоксыпропил-2,4-диметил-1,5-динитро-3-азабцикло[3 3 1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (20) [pH=4, соотношение реагентов nДНБК nCH<sub>3</sub>COH nNH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH=1 6 3]

№	t, °C	Выход, %	№	t, °C	Выход, %
1	0 - 5	24	4	15 - 20	57
2	5 - 10	44	5	20 - 25	50
3	10 - 15	47	6	25 - 30	43

Таблица 3

Влияние pH реакционного раствора на выход 3-β-карбоксыпропил-2,4-диметил-1,5-динитро-3-азабцикло[3 3 1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (20) [t 10-15°C, соотношение реагентов nДНБК nCH<sub>3</sub>COH nNH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH=1 6 3]

№	pH	Выход, %	№	pH	Выход, %
1	1	-	4	4	57
2	2	9	5	5	55
3	3	37	6	6	50

Таблица 4

Влияние природы органического растворителя на выход 3-β-карбоксыпропил-2,4-диметил-1,5-динитро-3-азабцикло[3 3 1]нон-6-ен-7-карбоновой кислоты (20) [t 10-15°C, pH=4, соотношение реагентов nДНБК nCH<sub>3</sub>COH nNH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH=1 6 3]

Состав реакционной среды (I I)	Выход, %	Состав реакционной среды (I I)	Выход %
Диоксан вода	26	Ацетонитрил вода	51
ГФ вода	38	Этанол вода	57

Далее нами было изучено влияние природы растворителя на выход и чистоту продукта. При выборе растворителя прежде всего учитывали особенности сольватации и диссоциации NaBH<sub>4</sub> в различных средах, а также устойчивость образующихся моно- и диаддуктов.

Анализ экспериментальных данных свидетельствует о том, что наиболее чистое вещество и с максимальным выходом образуется в системе этанол вода (1 1) (таблица 4).

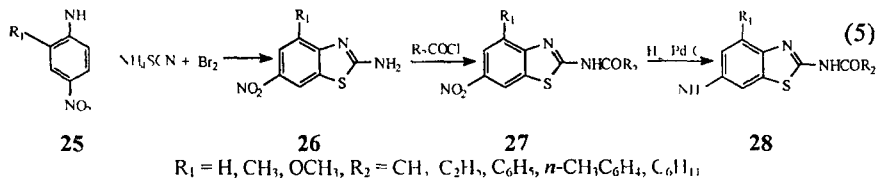
Таким образом, для получения целевых продуктов с максимально возможными выходами необходимо использовать следующее соотношение реагентов [ $n(\text{нитроарен})$   $n(\text{CH}_3\text{CHO})$   $n(\text{RNH}_2) = 1 : 6 : 3$ ], реакцию проводить в температурном интервале от 15 до 20°C при pH 4 в смеси этанол-вода

### 3. Разработка методов жидкофазного параллельного синтеза производных бензотиазола-1,3

Целью данного раздела диссертационного исследования была разработка методов получения новых производных 4-R-бензо[d]тиазол-2,5(6)-диамина. Стратегия синтеза базируется на оптимизации известных химических превращений, в ходе которых первоначально конструируется основной каркас молекулы – бензаннелированный гетероцикл, дальнейшей его функционализации, позволяющей синтезировать большое количество структурно подобных соединений с разнообразными периферийными фрагментами. Полученные в работе данные дескрипторного анализа фармакологически значимых свойств соединений ( $MW$ ,  $\log P$ ,  $RotB$ ,  $H_\sigma + H_d$ ) позволили произвести отбор кандидатов для синтеза из большого массива виртуальных библиотек амидных, сульфамидных и карбдиамидных производных 4-R-бензо[d]тиазол-2,6-диамина и 6-R-бензо[d]тиазол-2,5-диамина

#### 3.1. Синтез комбинаторных библиотек амидов, сульфамидов и мочевины на основе 2-ацилированных производных 4-R-бензо[d]тиазол-2,6-диамина

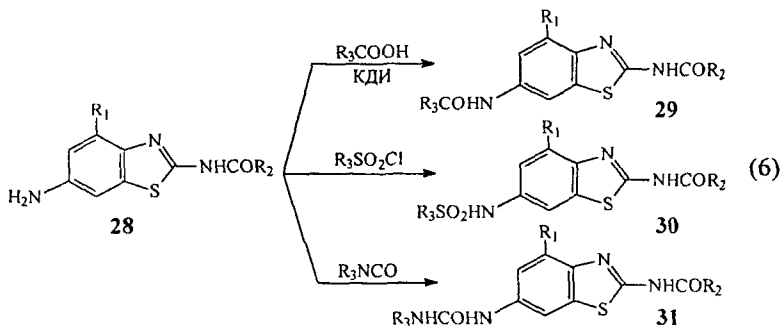
В основу получения 2-ацилированных производных 4-R-бензо[d]тиазол-2,6-диамина **28** положен трехстадийный метод синтеза, на первой стадии которого осуществлялась циклизация соответствующих 2-R-4-нитроанилинов **25** и роданида аммония под действием брома в уксусной кислоте при температуре 20-25°C (схема 5)



Выход 2-амино-6-нитробензо[d]тиазола **26** составил 85%. Введение донорных заместителей, таких как CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, приводит к снижению выхода до 40-45%. Для исключения возможности протекания побочных реакций на дальнейших стадиях синтеза 4-R-2-амино-6-нитробензо[d]тиазола **26** ацилировали хлорангидридами соответствующих кислот в среде хлорбензола при температуре 110-130°C. Выход ацилпроизводных **27** составил 75-85%. В случае 4-метил-2-амино-6-нитробензо[d]тиазола в качестве ацилирующего агента

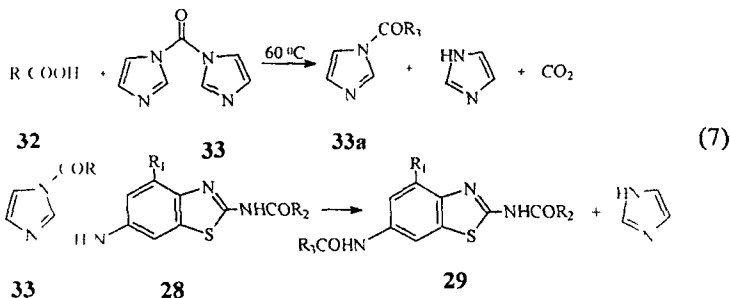
был использован уксусный ангидрид и выход соответствующего производного составил 85%. Далее нитрогруппу соединений **27** восстанавливали на палладиевом катализаторе в растворе ДМФА. После отделения катализатора соединения **28** перекристаллизовывали из водного раствора ДМФА в присутствии активированного угля. Выход составил 70-75%.

Комбинаторная стадия включала три направления синтеза, представленные на схеме 6



$R_1 = \text{H, CH}_3$   $R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R_3 = \text{alkyl, cycloalkyl, aryl hetaryl e a}$

Синтез замещенных амидов общей формулы **29** осуществляли активированием карбоксильной группы комбинаторных кислот **32** взаимодействием с 1,1-карбонилдиимидазолом (КДИ) **33** и последующим переаминированием образующегося интермедиата **33а** при действии 2-ацилированным производным 4-R-бензо[*d*]тиазол-2,6-диамина **28** (схема 7)



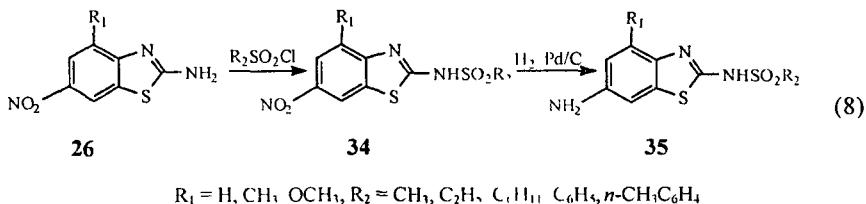
Применительно к объектам данного исследования было установлено, что лучшей реакционной средой является смесь диоксана с ДМФА в объемном соотношении 3:1. Взаимодействие кислот **32** с КДИ проводили при температуре  $60^\circ\text{C}$ . Время проведения синтеза варьировали от 2 до 8 часов в зависимости от реакционной способности соответствующих кислот **32**. Контроль за ходом реакции и чистотой получаемых амидов осуществляли методом ТСХ. Таким образом было синтезировано 155 амидов **29** с выходом 30-89%.

Установлено, что наиболее эффективными условиями для синтеза сульфамидов **30** (схема 6) является взаимодействие эквимольных количеств реагентов в диоксане при температуре 50-60°C в присутствии пиридина, используемого в качестве кислотосвязывающего агента. Комбинаторная библиотека включает 127 сульфамидов, выход которых составил 35-95%.

Для создания комбинаторной библиотеки соответствующих мочевины **31** наиболее оптимальным оказалось применение в качестве растворителя диоксана, температура процесса 100°C, время синтеза 2 часа. Выход продуктов 40-70%. Предложенная методика позволила получить 162 карбдиамидных производных. Строение целевых соединений **29-31** доказано методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии.

### 3.2. Синтез комбинаторных библиотек амидов и мочевины на основе 2-сульфамидных производных 4-R-бензо[d]тиазол-2,6-диамина

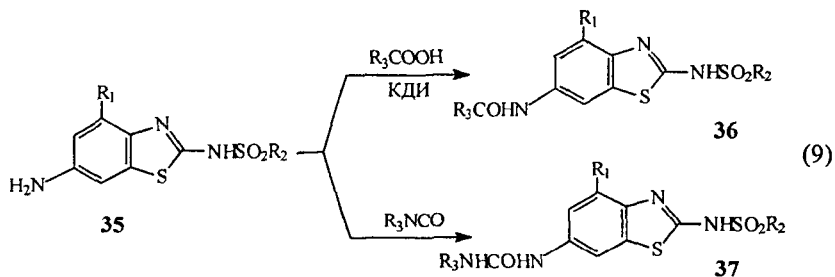
В качестве исходных соединений для создания комбинаторных библиотек амидов и мочевины на основе сульфамидных производных нами были выбраны 4-R-2-амино-6-нитробензо[d]тиазолы **26**, которые при температуре 80-90°C в присутствии пиридина обрабатывали сульфохлоридами различного строения при постоянном перемешивании в течение 3-4-х часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и при подкислении концентрированной соляной кислотой выделяли соответствующие сульфамиды **34** (схема 8).



Продукты дополнительно очищали перекристаллизацией из водного ДМФА в присутствии активированного угля. Выход *N*-(4-метил-6-нитробензо[d]тиазол-2-ил)сульфамидов **34** составил 60-65%. Восстановление нитрогруппы соединений **34** проводили на палладиевом катализаторе в растворе ДМФА. Выход целевых продуктов **35** составил 65-75%.

Комбинаторная стадия включала два направления синтеза синтез амидов и мочевины на основе 2-сульфамонильных производных 4-R-бензо[d]тиазол-2,6-диамина **35** по схеме 9. Синтез замещенных амидов общей формулы **36** и мочевины **37** осуществляли в аналогичных условиях, как описано выше в п.п. 3.1. Полученные соединения **36** дополнительно очищали с помощью перекристаллизации и флэш-хроматографии. Выход соответствующих амидов составил 55-75%. Комбинаторная библиотека включает 131 соединение. Выход мочевины общей формулой **37** составил 45-65%, число синге-

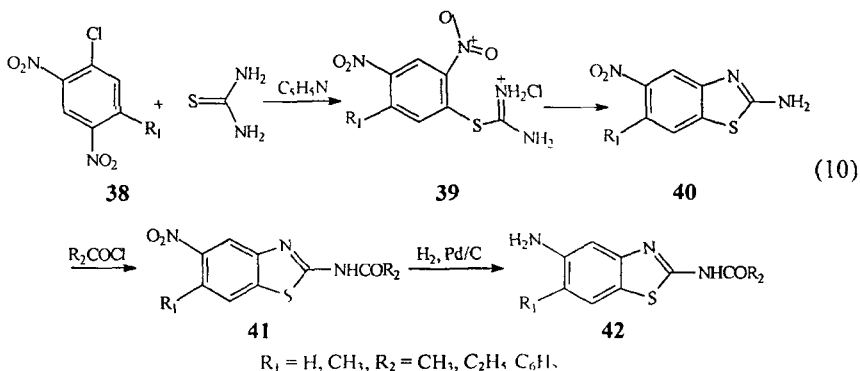
зированных соединений - 91 Структура целевых продуктов **36** и **37** доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии



$R_1 = \text{H, CH}_3, \text{OCH}_3, R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4, R_3 = \text{alkyl, aryl, hetaryl}$

### 3.3. Синтез комбинаторных библиотек амидов, сульфамидов и мочевины на основе 2-ацилированных производных 6-*R*-бензо[*d*]тиазол-2,5-диамина

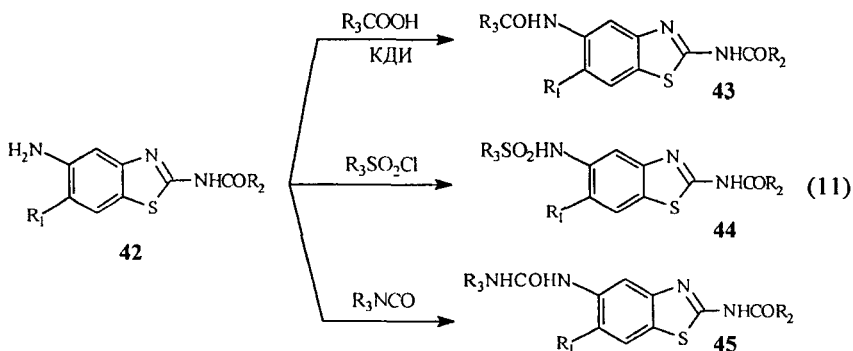
Синтез исходного блока для создания комбинаторных библиотек данной группы соединений основан на циклизации продуктов взаимодействия *o*-галогендинитропроизводных бензола **38** с тиомочевинной по методу Ганча (схема 10)



На первой стадии процесса путем нуклеофильного замещения атома галогена образуется интермедиат **39**, который в результате внутримолекулярной циклизации дает 6-*R*-2-амино-5-нитробензо[*d*]тиазолы **40**. Реакцию проводили при температуре 110-115 $^{\circ}\text{C}$  при перемешивании в течение 1 часа. Наибольший выход целевых соединений **40** (75-80%) был достигнут при использовании в качестве растворителя пиридина. Полученные 2-амино-5-

нитро-6-R-бензо[*d*]тиазолы **40** выделяли разбавлением реакционной массы с последующим подкислением концентрированной HCl до pH 1-2. На второй стадии синтеза ацилирование хлорангидридом соответствующей кислоты при температуре 110-130°C приводило к образованию соединений **41** с выходами 55-60%. Восстановление нитрогруппы проводили водородом на палладиевом катализаторе в растворе ДМФА. Выход конечных продуктов **42** составил 70-75%.

Комбинаторные библиотеки были синтезированы по схеме 11



R<sub>1</sub> = H, CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = alkyl, aryl, hetaryl

Синтез соответствующих амидов **43** проводили при температуре 60°C с добавлением 1,1'-карбонилдиимдазола (КДИ) в мольном соотношении к исходному амину 1:25:1 в системе диоксан-ДМФА в объемном соотношении 3:1. Время проведения синтеза варьировали от 2 до 8 часов. Выход амидов **43** составил 57-65%. Полученная комбинаторная библиотека включает 119 амидов.

Синтез сульфамидов **44** осуществляли путем добавления соответствующих сульфохлоридов при температуре 50-60°C в течение 3 часов. Таким образом, с выходом 40-87% было получено 104 сульфида **44**.

Для создания комбинаторной библиотеки на основе соответствующих мочевины **45** в качестве растворителя был использован диоксан, температура процесса 100°C, время выдержки реакционной смеси 2 часа. С выходом 65-80% было синтезировано 186 мочевины **45**. Структуры целевых продуктов **43-45** установлено методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан способ получения динитродиолов, основанный на восстановлении с помощью тетрагидрибората натрия 1-R-2,4- и 1-R-3,5-динитробензолов до соответствующих динатриевых солей 3,5-

- бис(ацетилнитро)-циклогексена-1 с последующим их взаимодействием в условиях реакции Анри с формальдегидом
- 2 Предложен препаративный метод синтеза 6(7)-R-1,5-динитро-2,4-диметил-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, основанный на селективном восстановлении соответствующих производных *m*-динитробензола тетрагидридоборатом натрия с последующей конденсацией по Манниху с ацетальдегидом и первичными аминами
  - 3 Методами ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, квантово-химическими расчетами (PM3, AM1) изучено строение синтезированных бициклических соединений и динитродиолов, установлена их молекулярная структура и показано, что для динитродиолов циклогексеновое кольцо находится в конформации *полукресло* с расположением нитрогрупп в экваториальном (*e*) и псевдоэкваториальном (*e'*) положениях, а в 3-азабицикло[3.3.1]нон-7-енах циклогексеновый фрагмент имеет конформацию *софа*, пиперидиновый цикл – *кресло* с экваториальным положением заместителя при гетероатоме
  - 4 На основании квантово-химического моделирования реакции гидроксиметилирования анионных аддуктов *m*-ДНБ предложен механизм реакции Анри, заключающийся в постадийном присоединении катионов гидроксиметилена с образованием промежуточных 1,3-динитромоно- и 1,3-динитро-1,3-диметиллолциклогексенов. Выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, влияющие на регио- и стереоселективность процессов
  - 5 С использованием реакции внутримолекулярной циклизации продуктов взаимодействия *o*-галогеннитропроизводных бензола с тиомочевинной оптимизирован метод синтеза 6-R-2-амино-5-нитробензо[*d*]тиазола с последующим восстановлением последней о водородом на палладиевом катализаторе
  - 6 Разработана схема получения ряда 2-ацилированных 4-R-бензо[*d*]тиазол-2,6-диаминов, включающая циклизацию соответствующих 2-R-4-нитроанилинов с роданидом аммония при действии брома в уксусной кислоте
  - 7 На основе комплексного использования разнообразных органических реакций показана возможность создания новых комбинаторных библиотек сульфамидных, амидных и карбонидных производных 4-R-бензо[*d*]тиазол-2,6-диамина и 6-R-бензо[*d*]тиазол-2,5-диамина, предназначенных для высокопроизводительного биоскрининга и имеющих клинические и производственные перспективы

#### Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

- 1 Бойкова О И Аминометилирование ацетальдегидом и первичными аминами анионного  $\sigma$ -аддукта 3,5-динитробензойной кислоты / Бойкова О И, Шахкельдян И В, Атрошенко Ю М, Якунина И Е, Никишина М Б // Известия ВУЗов Химия и хим технология -2007 -Т 50, вып 3 -С 110-112



- 2 Шахкельдян И В Аминометилирование формальдегидом и первичными аминами анионного  $\sigma$ -аддукта 2,4-динитрофенола с карбанионом ацетофенона / Шахкельдян И В, Атрошенко Ю М, Леонова О В, Бойкова О И, Борбулевич О Я, Гринцелев-Князев Г В, Якунина И Е, Шукин А Н, Алифанова Е Н, Субботин В А // Журнал органической химии -2003 -Т 39, вып 11 -С 1663-1672
- 3 Мартынов Д А Синтез и строение 3-замещенных-2,4-диметил-1,5-динитро-3-азабицикло[3 3 1]нон-6-ен-7-карбоновых кислот / Мартынов Д А, Бойкова О И, Атрошенко Ю М, Шахкельдян И В // Сб тезисов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения А Н Коста -Москва МГУ, 2005 -С 242
- 4 Бойкова О И Ацетальдегид в качестве карбонильной компоненты в реакции Манниха / Бойкова О И, Атрошенко Ю М, Шахкельдян И В, Якунина И Е // Сборник известия ТулГУ Серия Химия -Тула, 2006 -Вып 6 -С 99-103
- 5 Бойкова О И Взаимодействие производных динитробензола с тетрагидридоборатом натрия, ацетальдегидом и первичными аминами / Бойкова О И, Атрошенко Ю.М, Шахкельдян И В, Якунина И Е, Мартынов Д А, Нехаева Е С // Сборник научных трудов преподавателей и аспирантов ТГПУ им Л Н Толстого –Тула, 2005 -С 235-238
- 6 Якунина И Е Анализ спектров ЯМР 3,9-дизамещенных 5,7-динитро-3-азабицикло[3 3 1]нон-7-ен-6-онов / Якунина И Е, Шахкельдян И В, Атрошенко Ю М, Бойкова О И, Субботин В А //Актуальные проблемы современной науки Тр 1-го Международн форума (6-й Международн конференции молодых ученых и студентов) –Самара, 2005 -Естественные науки Ч 9 Органическая химия -С 107-110
- 7 Бойкова О И Динитрокарбоновые кислоты в синтезе производных 2,4-диметил-1,5-динитро-3-азабицикло[3 3 1]нон-6-енов / Бойкова О И, Атрошенко Ю М, Шахкельдян И В, Якунина И Е // Актуальные проблемы современной науки Тр 1-го Международн форума (6-й Международн конференции молодых ученых и студентов) –Самара, 2005 -Естественные науки Ч 9 Органическая химия -С 17-20
- 8 Бойкова О И Разработка метода синтеза 3,5-динитро-3,5-диметиллоциклогексена-1 / Бойкова О И, Атрошенко Ю М, Шахкельдян И В, Якунина И Е // Сборник известия ТулГУ Серия Химия –Тула, 2006 -Вып 6 -С 103-108
- 9 Бойкова О И Синтез спиртов и их производных на основе динитроаренов / Бойкова О И, Шахкельдян И В, Атрошенко Ю М, Якунина И Е // Тр 2-го Международн форума «Актуальные проблемы современной науки» СамГТУ –Самара, 2006 -Естественные науки Ч 9 Органическая химия -С 8-10

*Выражаю благодарность сотрудникам кафедры органической и биологической химии ТГПУ им Л Н Толстого, особенно к х н, в н с Шельцыну В К, за помощь в выполнении работы*

Издательство Тульского государственного педагогического  
университета им Л Н Толстого 300026, Тула, просп Ленина, 125  
Формат 60×90/16 Бумага офсетная Печать трафаретная  
Усл печ л 1,25 Уч -изд л 1,0 Подписано в печать 23 05 07  
Тираж 100 экз Заказ 07/085

Отпечатано в Издательском центре ТГПУ им Л Н Толстого  
300026, Тула, просп Ленина, 125