

4



003445162

*На правах рукописи*

*Титов*

**ТИТОВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**НИТРОАРЕНЫ В СИНТЕЗЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ N-,O-,S-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02 00 03 - органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

31 ИЮЛ 2008

**Москва - 2008**

Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии  
Государственного образовательного учреждения высшего профессионального  
образования «Тульский государственный педагогический университет  
имени Л Н Толстого»

**Научный руководитель:**

доктор химических наук, профессор

Шахкельдян Ирина Владимировна

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, профессор  
доктор химических наук, профессор

Плахтинский Владимир Владимирович  
Шаблыгин Марат Васильевич

**Ведущая организация:** Всероссийский научно-исследовательский институт  
химических средств защиты растений (ВНИИХСЗР)

Защита состоится «11» сентября 2008 г в «10» часов на заседании диссертационного совета Д 212 139 01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина» по адресу: 119071, г Москва, ул. Малая Калужская, д 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина».

Автореферат разослан «17» июля 2008 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук



Кильдеева Н Р

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Одной из актуальных задач современной синтетической органической химии является получение новых структурных аналогов природных соединений, обладающих биологической активностью. К числу последних можно, без сомнения, отнести и 3-азабицикло[3.3.1]нонаны, которые уже нашли широкое применение при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и т.д., а также бензотиазолы, широко используемые в фармацевтической практике.

Среди лекарственных препаратов достаточно часто встречаются соединения, в молекуле которых наряду с другими функциональными группами имеются эфирные группы, например, кодеин, буфетолол и др. К эфирам относятся также индоловые алкалоиды, многие кортикостероидные препараты, некоторые гормоны и витамины. Использование лекарственных веществ с биоактивной спиртовой группой в виде простых эфиров изменяет полярность молекулы лекарственного вещества, улучшает проявление фармакологической активности. В связи с чем в настоящей работе особое внимание уделено синтезу N-,S-,O-гетероциклических систем, содержащих в своем составе алкоксидные и феноксидные структурные фрагменты.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ 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 договора с ООО «Исследовательский Институт Химического Разнообразия», г. Химки, Московская обл. (2005-2008 г.г.)

### Цель работы:

- разработка новых эффективных методов синтеза алкокси-, фенокси- и тиофеноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена, 3-замещенных 9-[2-(3',4'-метилendioксифенил)-2-оксоэтил]-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов, 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-онов, 6(7)-метокси- и 6-фенокси-3,3-диметил-1,5-динитро-3-азонибицикло[3.3.1]нон-6-ен иодидов, а также широкого ряда производных бензотиазола,

- 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 целевых продуктов с использованием современных физико-химических методов исследований и квантово-химических расчетов

### Научная новизна и практическая ценность работы.

Разработаны новые эффективные способы получения алкокси-, фенокси- и тиофеноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена, 3-замещенных-9-[2-(3',4'-метилendioксифенил)-2-оксоэтил]-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов, 3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-онов, 6(7)-метокси- и 6-фенокси-3,3-диметил-1,5-динитро-3-азонибицикло[3.3.1]нон-6-ен иодидов. Впервые выявлены термодинамические, кинетические и стерические факто-

ры, влияющие на регио- и стереоселективность процессов, предложены механизмы исследуемых реакций

Предложен и экспериментально доказан механизм образования изомерных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов, синтезированных на основе 1-( $\beta$ -гидроксизетокси)-2,4-динитробензола

При использовании метода параллельного жидкофазного синтеза созданы новые комбинаторные библиотеки амидных производных бензотиазола, удовлетворяющие потребностям высокопроизводительного биоскрининга. В ходе работы синтезировано более 400 новых соединений, структура которых доказана методами ЯМР спектроскопии, для ряда соединений использован масс-спектрометрический и рентгеноструктурный анализ

**Апробация работы.** Результаты работы были доложены на Международной конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2006)

**Положения, выносимые на защиту:**

- разработка методов синтеза широкого ряда алкокси-, фенокси- и тиофенокси-производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена, 3-замещенных 9-[2-(3',4'-метилендиоксифенил)-2-оксоэтил]-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов, а также комбинаторных библиотек производных бензотиазола,
- установление молекулярной структуры и свойств синтезированных соединений,
- изучение факторов, влияющих на селективность исследуемых процессов

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 работы, 3 статьи, 1 тезисы доклада на конференции.

**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 206 страниц. Список литературы состоит из 294 наименований

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

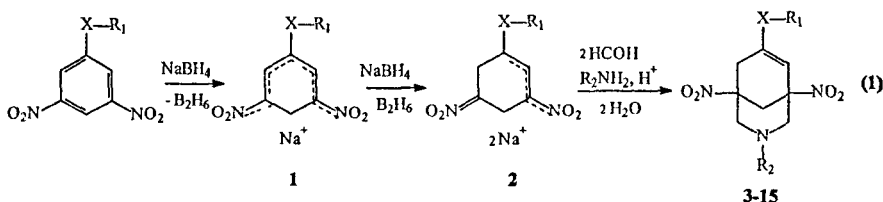
### 1. Синтез и функционализация алкокси-, фенокси- и тиофеноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов

Бициклические соединения вызывают в настоящее время повышенный интерес химиков-органиков, поскольку являются носителями ряда уникальных физических и химических свойств, что позволяет использовать их в качестве интересных моделей для изучения теоретических проблем конформационного анализа, механизмов и стереохимии реакций, передачи электронных эффектов и т.д. Введение в структуру молекулы бициклического соединения таких гетероатомов, как N, O, S, приводит к расширению возможности их применения для практических целей, например, в качестве биологически активных веществ

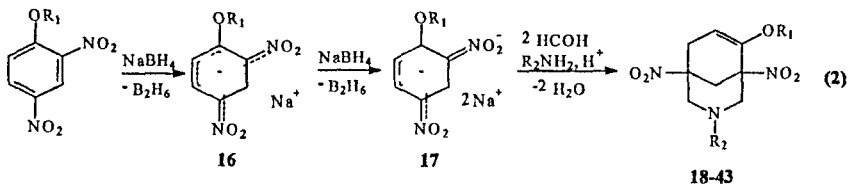
### 1.1. Синтез алкокси-, фенокси- и тиофеноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена

В качестве исходных соединений для синтеза 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, содержащих в своей структуре простую эфирную или тиогруппировки, были использованы различные 2,4- и 3,5-динитроалкоксиарены, динитродифенильные кислород- и серусодержащие мостиковые структуры - 3,5-динитродифенилоксид и 3,5-динитродифенилсульфид, а также замещенные 2,4-динитродифенилоксиды, предварительно полученные реакцией активированного нуклеофильного замещения при взаимодействии 2,4-динитрохлорбензола с *n*-галогензамещенными фенолами в щелочной среде.

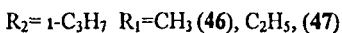
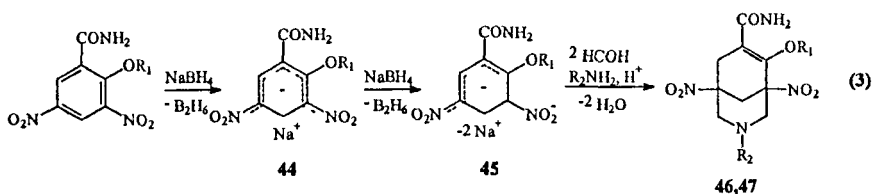
Синтез целевых 3-азабициклононенов проводили при использовании трехстадийной схемы, включающей селективное ионное гидрирование соответствующих динитроаренов под действием тетрагидридобората натрия, сопровождающееся образованием на первой стадии натриевых солей 1-нитро-3-аци-нитроциклогексадиенов-1,4 (**1**, **16**, **44**), на второй – динатриевых солей 3,5-бис(аци-нитро)-1-циклогексенов (**2**, **17**, **45**), которые далее без выделения из реакционной смеси аминотетрагидрировали при действии формальдегида и первичных аминов в условиях реакции Манниха (схемы 1-3)



X=O, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**3**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**4**), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**5**), i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**6**), n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (**7**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br (**8**), CH<sub>2</sub>Ph (**9**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**10**), CH<sub>2</sub>COOH (**11**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (**12**), R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> R<sub>1</sub>=Ph (**13**), 4-FPh (**14**)  
X=S, R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**15**)



R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**18**), CH<sub>2</sub>COOH (**19**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (**20**)  
R<sub>2</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH R<sub>1</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**21**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl (**22**), R<sub>1</sub>=Ph R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**23**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**24**), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**25**), i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**26**), n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (**27**), CH<sub>2</sub>Ph (**28**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br (**29**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**30**), CH<sub>2</sub>COOH (**31**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (**32**)  
R<sub>1</sub>=4-ClPh R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**33**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**34**), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**35**), i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**36**)  
R<sub>1</sub>=4-BrPh R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**37**), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**38**), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**39**), i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**40**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (**41**), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (**42**)  
R<sub>1</sub>=4-FPh R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> (**43**)



В результате был синтезирован ряд алкокси-, тиофенокси- и феноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов **3-15**, **18-43**, **46**, **47** с выходом 36-85%. В ходе проведенных исследований показано, что выход целевых соединений, полученных на основе 3,5-динитроалкокси- или феноксисистем, значительно выше, чем при использовании 2,4-динитропроизводных. Причем, в последнем случае азабициклононаны образуются в виде желто-коричневого масла, очистка которого из-за большого количества примесей затруднена. Причиной достаточно низкого выхода азабицикло[3.3.1]нонанов, синтезированных на основе 2,4-динитроарилалкиловых и динитродиариловых эфиров, является, по всей вероятности, значительно более низкая стабильность промежуточно образующихся  $\sigma$ -аддуктов, что хорошо согласуется с имеющимися литературными данными.

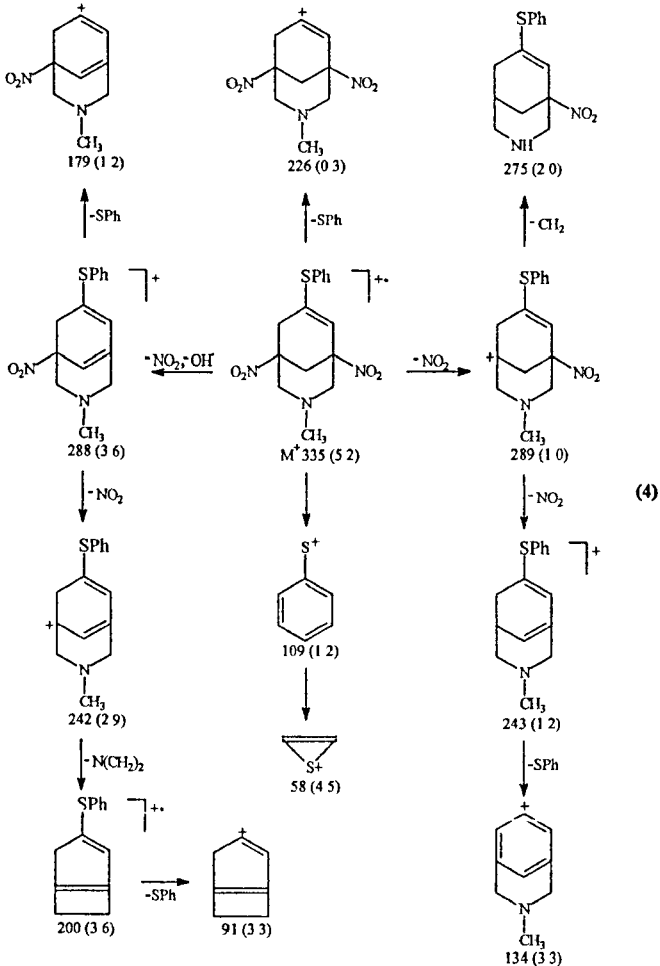
В ходе исследований было также установлено, что в выбранных условиях синтеза, т.е. в присутствии активного щелочного агента, но при достаточно низкой температуре, динитрофенилоксидные, динитродифенилоксидные и динитродифенилсульфидные системы не гидролизуются.

Состав и строение синтезированных целевых 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов были определены на основании совокупности данных ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3- $\beta$ -карбоксиил-1,5-динитро-6-(*n*-бромфенокси)-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (**41**) в наиболее слабом поле  $\delta$  12.19 мд наблюдается уширенный синглет протона карбоксильной группы. Протон  $\text{H}^7$  при двойной связи зафиксирован в области  $\delta$  5.12 мд, аксиальные и экваториальные протоны  $\text{H}^9$  пиперидинового цикла образуют дублеты в области  $\delta$  2.82 - 3.19 мд с константой спин-спиновой взаимодействия  $^2J$  11.03 Гц. Дублеты протонов  $\text{H}^8$  циклогексенового фрагмента проявляются при  $\delta$  2.67 - 2.91 мд и имеют более высокие значения констант спин-спиновой взаимодействия  $^2J$  10.7 - 11.03 Гц. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  3- $\beta$ -карбоксиил-1,5-динитро-6-(*n*-бромфенокси)-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена сигнал от атома углерода  $\text{COOH}$ -группы наблюдается в области  $\delta_{\text{C}}$  173 мд, сигналы атомов  $\text{C}^a$  и  $\text{C}^b$  наблюдаются в области  $\delta_{\text{C}}$  31.85 - 51.77 мд. Сигналы от атомов углерода, которые непосредственно связаны с электроноакцепторными нитрогруппами ( $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^5$ ) или гетероатомом ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$ ), смещены в слабое поле и обнаруживаются в области  $\delta_{\text{C}}$  83.70 - 86.74 и 53.94 - 60.16 мд.

Для оценки относительной устойчивости различных конформаций алкокси- и феноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов был выполнен расчет энтальпий образования  $\Delta H_f$  исследуемых соединений полуэмпирическими квантово-химическими методами PM3 и AM1. Полученные данные показывают, что наиболее устойчивой для всех соединений является конформация *кресло-софа*.

## 1.2. Диссоциативный распад динитропроизводных 3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов под действием электронного удара

С целью установления связи между строением синтезированных бициклических соединений и их поведением под действием электронного удара были проведены масс-спектрометрические исследования производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена, содержащих различные заместители как в циклогексеновом, так и в пиперидиновом фрагментах бициклононеновой системы. Анализ полученных данных показал, что под действием электронного удара начало фрагментации алкокси- и феноксипроизводных реализуется по различным направлениям. Так, для 6- и 7-метоксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена выявлен общий характер фрагментации, в которой доминирующим является отщепление заместителя  $R_2$  гетероцикла. Фрагментация бициклононанов с фенокси- и тиофенильным заместителями (**15**, **23**, **24**) также сопровождается отщеплением этих радикалов.

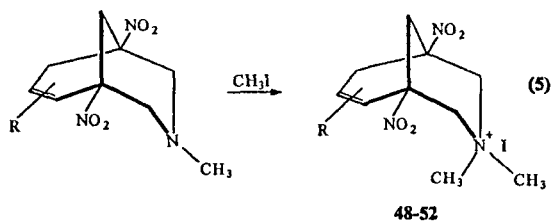


Из схемы 4, иллюстрирующей в качестве примера пути распада соединения (15), видно, что существенный вклад в полный ионный ток вносит заместитель циклогексенового фрагмента. Уже на первой стадии заместитель SPh отрывается от  $M^+$ , причем положительный заряд локализуется как на остающемся фрагменте ( $M-SPh$ )<sup>+</sup> с  $m/z$  226 (0,3%), так и на самом оторвавшемся заместителе (SPh)<sup>+</sup> с массой 109 (1,2%). Стабилизация образующегося иона (SPh)<sup>+</sup>, по всей вероятности, обусловлена делокализацией положительного заряда с участием  $\pi$ -орбиталей ароматического кольца. Вероятно, указанный стабилизирующий эффект SPh-группы проявляется и при образовании  $M^+$ . Об этом свидетельствует значительно более высокое по сравнению с выше описанными бициклононами значение  $W_m = 5,7\%$ . Причем пик  $M^+$  по относительной интенсивности является максимальным в масс-спектре соединения (15). Кроме того, отщепление SPh наблюдается и на более глубоких ступенях распада, обуславливая характеристичность всего масс-спектра рассматриваемого соединения.

### 1.3. Функционализация 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов

Наличие в молекуле синтезированных соединений таких реакционных центров, как высокоосновный третичный атом азота пиперидинового цикла, эндоциклическая двойная связь, нитрогруппы и заместители в положении 3, 6 и 7, открывает широкие возможности для их химической модификации. В связи с этим были проведены исследования реакционной способности синтезированных веществ в реакциях N-алкилирования и кислотного гидролиза сопряженной с двойной связью алкоксильной группы.

В качестве субстратов для изучения N-алкилирования были использованы 7-, 6-метокси- и 6-фенокси-3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ены (18, 3, 23), для сравнения был исследован также и незамещенный 3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен, а в качестве алкилирующего агента – метилиодид, реакцию проводили при 50 °С. В ходе эксперимента синтезированы 6(7)-метоксид- и 6-феноксид-3,3-диметил-1,5-динитро-3-азонибицикло[3.3.1]нон-6-ен иодиды (48-52) с выходом 50-70% (схема 5), состав и строение которых подтверждены элементарным анализом, а также спектральными методами.

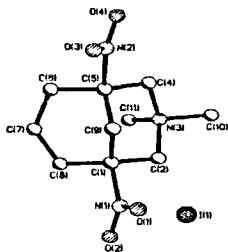


$r = 6-OCH_3$  (48),  $6-O(CH_2)_2Cl$  (49),  $6-OPh$  (50),  $7-OCH_3$  (51), H (52)

Проведенное рентгеноструктурное исследование иодида 3,3-диметил-1,5-динитро-3-азонибицикло[3.3.1]нон-6-ена (52), указывает на то, что пространственное



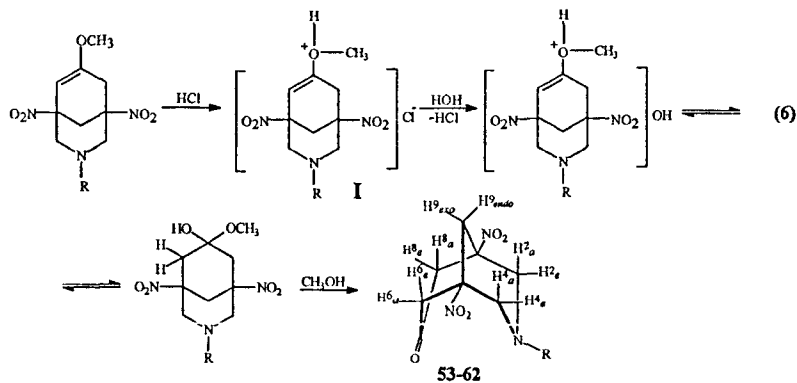
строение бициклононенов после алкилирования существенно не меняется. Согласно полученным данным катион четвертичной соли сохраняет конформацию исходного соединения, т.е. пиперидиновый цикл в исследуемом соединении находится в конформации *кресло* (рис. 1)



**Рис. 1.** Молекулярная структура 3,3-диметил-1,5-динитро-3-азониабцикло[3 3 1]нон-6-еннода (**52**)

В качестве примера для изучения модификаций заместителей, находящихся в положении 7, была выбрана реакция гидролиза 7-метоксипроизводных 1,5-динитро-3-азабцикло[3 3 1]нон-6-ена, которые, являясь сопряженными виниловыми эфирами, могут служить источником насыщенных аминокетонов бициклической структуры

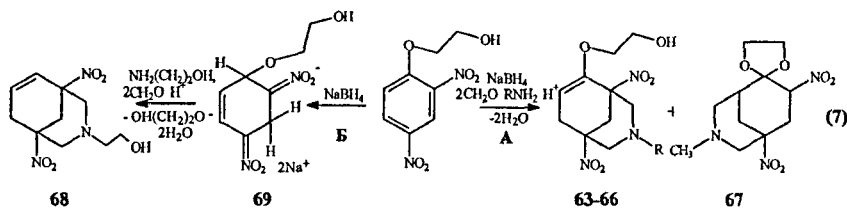
Синтезированные 7-метоксиазабциклононены при обработке концентрированной соляной кислотой дают продукты гидролиза - 3-*R*-1,5-динитро-3-азабцикло[3 3 1]нон-7-оны (**53-62**) (схема 6). Реакция протекает при температуре 90-100 °С в течение 2 часов. При нейтрализации реакционной смеси карбонатом натрия продукты гидролиза выпадают в виде мелкокристаллических осадков белого цвета. Дополнительное количество продуктов выделяли экстрагированием фильтрата с помощью дихлорэтана. После очистки выход соединений **53-62** составил 60-90%. Гидролитическое расщепление исходных виниловых эфиров под действием соляной кислоты протекает, вероятно, через неустойчивые оксониевые интермедиаты **I**, которые под действием воды, изомеризуются в полуацетали и распадаются, отщепляя метанол, с образованием динитрокетонов (схема 6)



$R = \text{CH}_3$  (**53**),  $\text{C}_2\text{H}_5$  (**54**),  $\text{C}_3\text{H}_7$  (**55**), *i*- $\text{C}_3\text{H}_7$  (**56**), *n*- $\text{C}_4\text{H}_9$  (**57**),  $(\text{CH}_2)_2\text{Br}$  (**58**),  $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**59**),  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  (**60**),  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  (**61**),  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (**62**)

## 2. Образование изомерных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонанов в реакции с 1-(2-гидроксиэтокси)-2,4-динитробензолом.

При изучении взаимодействия 1-(2-гидроксиэтокси)-2,4-динитробензола последовательно с  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$  и первичными аминами был обнаружен интересный экспериментальный факт, заключающийся в том, что наряду с ожидаемыми продуктами — 3-R-6-(2-гидроксиэтокси)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енами **63-66**, в реакции образуются изомерные им спироциклические соединения, одно из которых было выделено методом колоночной хроматографии из реакционной смеси и идентифицировано как 3-метил-6,6-этилендиокси-1,7-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нонан (**67**) (схема 7) Разделение соединений **63** и **67** было осуществлено хроматографированием при использовании значительно различающихся по полярности элюентов, в качестве которых были использованы смеси толуол-ацетон в различных соотношениях 100 1- для вещества **67**, 10 1- для **63**



$\text{R} = \text{CH}_3$  (**63**),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (**64**),  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  (**65**),  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (**67**)

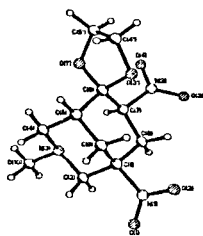
Образование структуры **67**, вероятно, происходит через стадию внутримолекулярной циклизации 1-(2-гидроксиэтокси)-2,4-динитробензола в присутствии избытка основания с образованием спиродиоксоланового диаддукта (путь А)

Следует отметить, что при использовании в качестве аминной компоненты 2-аминоэтанола реализуется путь Б (схема 7), завершающийся образованием в качестве основного продукта незамещенного 3-азабициклононана **68**. По всей вероятности, при реализации данного пути идет образование 1,3- $\sigma$ -диаддукта **69**, в котором в результате гидрогенолиза  $\beta$ -гидроксиэтоксильная группа замещается на гидрид-ион

Строение изомерных бициклононанов **63-67** было доказано методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, а также результатами элементного анализа В ИК спектре соединений **63-66** наряду с поглощением нитрогрупп ( $1350$  и  $1550 \text{ см}^{-1}$ ) обнаруживается полоса поглощения  $\text{OH}$ -группы в области  $3300 \text{ см}^{-1}$ , которая отсутствует в спектре соединения **67** Более убедительные доказательства строения синтезированных соединений были получены методом ЯМР спектроскопии Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  изомера **63** имеют набор сигналов, типичный для спектров рассмотренных выше динитропроизводных 3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  обращает на себя внимание сигнал гидроксильной группы, наблюдаемый в виде триплета при  $\delta$  4.65 м д ( $^2J_{\text{OH-H}}^{11} 5.2 \text{ Гц}$ ) Сигнал одного из атомов углерода ( $\text{C}^7$ )  $\text{C}=\text{C}$  связи смещен в сильное поле ( $\delta_{\text{C}} 97.05 \text{ м д.}$ ) под действием находящейся в  $\alpha$ -положении электронодонорной 2-гидроксиэтоксигруппы.

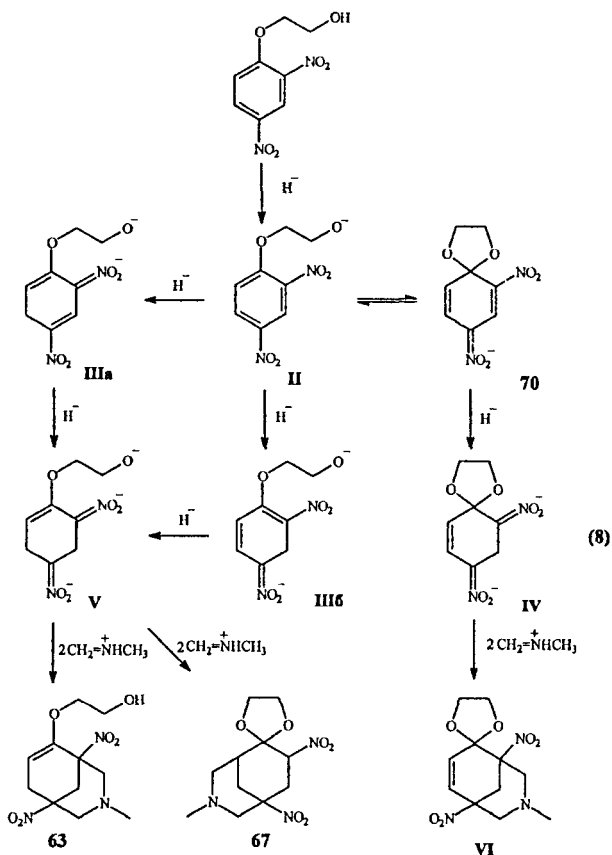
Сравнительный анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **63** и **67** показал, что они имеют значительные различия, в связи с этим для интерпретации полученных спектральных данных соединения **67** использованы методики двумерной корреляционной спектроскопии (*COSY*, *NOESY*, *HMBC*, *HSQC*), с помощью которой удалось установить, что исследуемое соединение в растворе преимущественно находится в конформации *кресло-кресло*. Стереохимия при С-7 в соединении **67** была определена при анализе одномерного разностного спектра ЯЭО в условиях преднасыщения протона  $\text{H}^7$ . В разностном спектре хорошо видны отклики на протонах  $\text{H}^2$  и  $\text{H}^4$ , что однозначно свидетельствует об экваториальном положении нитрогруппы и аксиальном протона  $\text{H}^7$  в шестичленном цикле  $\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^5\text{C}^6\text{C}^7\text{C}^8$  и, кроме того, согласуется с конформацией *кресло-кресло*.

Строение изомера **67** было подтверждено также методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Из полученных данных следует, что исследуемое соединение в кристаллическом состоянии также находится в конформации *кресло-кресло*, при этом N-метильная группа занимает экваториальное положение, что согласуется с данными спектроскопии ЯМР.



**Рис. 2.** Молекулярная структура 3-метил-6,6-этилендиокси-1,7-динитро-3-азабicyclo[3.3.1]-нонана (**67**)

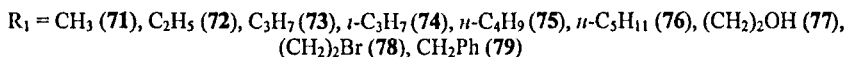
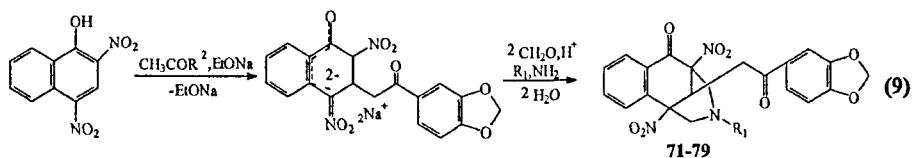
Возможный механизм образования изомерных 3-азабicyclo[3.3.1]нонанов в исследуемой реакции, подтвержденный квантово-химическими расчетами методом РМЗ, может быть проиллюстрирован схемой 8. При действии  $\text{NaBH}_4$  на 1-(2-гидроксиэтокси)-2,4-динитробензол в результате депротонирования гидроксигруппы образуется анион **II**, который в растворе находится в равновесии со спироциклической формой – спироаддуктом **70**. В условиях избытка  $\text{NaBH}_4$  происходит присоединение гидрид-иона к аниону **II** с образованием гидридных моноаддуктов **III а,б**. Анализ величин энтальпий образования аддуктов  $\Delta H_f$  и тепловых эффектов рассматриваемых процессов  $\Delta H_r$  показывает, что спироциклическая форма **70** термодинамически более устойчива как по сравнению с открытой формой **II**, так и относительно гидридных аддуктов **III а,б**. Таким образом, и кинетические, и термодинамические факторы делают более предпочтительным образование промежуточного продукта **70**. Следует отметить, что этот лабильный интермедиат был выделен из реакционной смеси под действием диэтилового эфира в виде ярко-красного кристаллического осадка и идентифицирован спектральными методами. Спектральные характеристики и данные элементного анализа выделенного аддукта **70** совпадают с аналогичными результатами для соединения, полученного встречным синтезом, основанным на внутримолекулярной циклизации 1-( $\beta$ -гидроксиэтокси)-2,4-динитробензола под действием трет-бутилата натрия в трет-бутаноле.



Дальнейшее присоединение гидрид-иона к аддуктам **70** и **III а,б** приводит к образованию соответствующих диаддуктов (**IV**, **V**). Несмотря на значительно большую устойчивость интермедиата **IV** ( $\Delta H_f = -564.84$  кДж/моль) по сравнению с **V** ( $\Delta H_f = -14.64$  кДж/моль), расчет тепловых эффектов суммарных реакций **II**  $\rightarrow$  **IV** и **II**  $\rightarrow$  **V** дает близкие величины, а именно,  $\Delta H_f = -427.19$  и  $-411.71$  кДж/моль, соответственно. Последний факт повышает вероятность протекания последующих реакций с участием аддукта **V**, аминометилирование которого приводит к изомерным азабициклононанам **63** и **67**. Образование продукта **VI** в реакционной смеси не было зафиксировано, что согласуется с результатами квантово-химических расчетов, указывающих на эндотермичность данного процесса.

### 3. Взаимодействие анионного аддукта 2,4-динитронафтола с 3',4'-метилendioксиацетофеноном в условиях реакции Манниха

В работе была предпринята попытка введения в структуру азабициклонона фрагмента циклического эфира, в частности, диоксиметиленового цикла. В качестве исходных соединений были использованы 2,4-динитронафтол и 3',4'-метилendioксиацетофенон, взаимодействие между которыми осуществляется под действием этоксида натрия в этаноле (схема 10), в результате чего с выходом 40-60 % были получены 3-замещенные 9-[2-(3',4'-метилendioксифенил)-2-оксоэтил]-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-оны (**71-79**). Целевые продукты выпадали из реакционного раствора при подкислении ортофосфорной кислотой до pH 4-5 в виде кристаллических осадков, которые очищали с помощью колоночной хроматографии.



Строение синтезированных соединений изучено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, а также при использовании методов двумерной гомо-*(COSY)* и гетероядерной (*HSQC*, *HMBC*) корреляционной спектроскопии. Проведенные исследования показали, что пиперидиновый цикл находится в конформации *кресло* с диэкваториальным расположением заместителей у  $\text{C}^9$  и у гетероатома, что хорошо согласуется с ранее полученными данными при исследовании 3-производных 9-оксопропил-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-она.

Проведенный компьютерный прогноз биоактивности всех синтезированных соединений показал, что введение в структуру азабицикло[3.3.1]нона фрагмента 3',4'-метилendioксиацетофенона повышает возможность проявления биологической активности в качестве ГАМК-эргического стимулятора, кардиодепрессанта, а также иммуномодулятора.

### 4. Разработка методов генерирования комбинаторных библиотек на основе карбоксипроизводных бензотиазола.

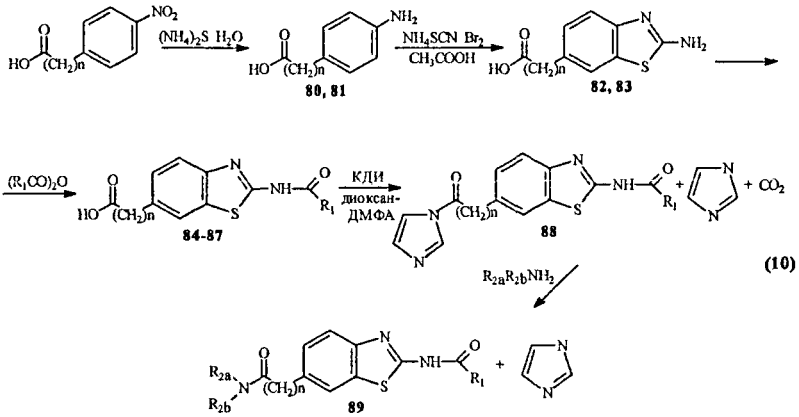
Спектр биологической активности, присущий производным бензотиазола, делает обоснованным поиск новых биоактивных молекул данного типа. Современные методы высокопроизводительного скрининга комбинаторных рядов соединений позволяют эффективно проводить ранние стадии поиска новых веществ с высокой биологической активностью. Цель данной части работы заключалась в изучении возможности генерирования комбинаторных библиотек амидных производных 2-аминобензотиазол-6-ил карбоновых кислот. Анализ свойств и отбор соединений для

синтеза проводился в два этапа, первый из которых состоял в генерировании виртуальных библиотек амидных производных кислот и в расчете основных физико-химических дескрипторов соединений ( $MW$ ,  $\log P$ ,  $RotB$ ,  $H_a+H_d$ ) Для построения виртуальной библиотеки использовался массив из 350 первичных и вторичных аминов ароматического, жирноароматического, алифатического, алициклического и гетероциклического строения, имеющих разнообразные функциональные группы и показатель основности в пределах от 1 до 14 На втором этапе виртуального отбора был использован принцип максимально разнообразной выборки соединений. В рамках отдельных виртуальных библиотек, соответствующих определенной кислоте, все соединения, прошедшие первый этап отбора, были отсортированы в порядке уменьшения структурного разнообразия при помощи специального компьютерного алгоритма, реализованного в модуле *Diversity* программы ChemoSoft™ В ходе выполнения процедуры сортировки были отобраны первые 5 % наиболее репрезентативных и разнообразных соединений в пределах каждой комбинаторной библиотеки, в результате чего была получена окончательная суммарная библиотека, состоящая из 450 амидных производных кислот общей формула **89**

Стратегия синтеза соединений, выбранных на основе виртуального отбора, базировалась на использовании известных химических превращений, в ходе которых первоначально конструировался основной каркас молекулы билдинг-блока – 2-аминобензотриазолил соответствующей карбоновой кислоты **82**, **83**, который затем подвергался функционализации, позволяющей синтезировать большое количество структурно подобных соединений с разнообразными периферийными фрагментами (схема10)

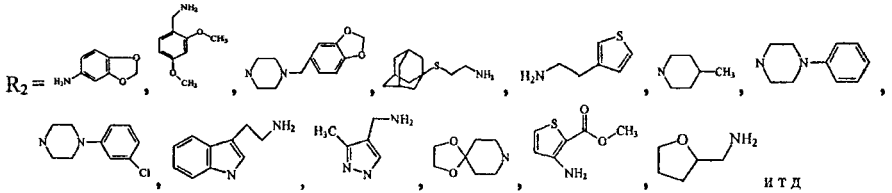
В качестве исходных соединений для получения целевого билдинг-блока **82**, **83** были использованы (*n*-нитрофенил)этановая и 3-(*n*-нитрофенил)пропановая кислоты, восстановлением которых под действием сульфида аммония на первой стадии были получены соответствующие аминокислоты **80**, **81** Циклизация последних, сопровождающаяся образованием (2-аминобензотриазол-6-ил)этановой и -пропановой кислот (**82**, **83**), проводилась при осторожном прибавлении брома к раствору кислот и роданида аммония в ледяной уксусной кислоте при температуре 40-50°C и постоянном перемешивании. Ацилирование соединений **82**, **83** проводили под действием ангидридов соответствующих карбоновых кислот и с количественным выходом были получены амиды **84-87**

Синтез комбинаторных амидов осуществляли методом, предложенным Полом и Андерсоном, в котором для активации карбоксильной группы применяется 1,1'-карбонилдимидазол (КДИ) В результате его взаимодействия с кислотами **84-87** формировался соответствующий реакционноспособный интермедиат **88**, готовый эффективно образовывать амидную связь в *in situ* реакциях с разнообразными первичными и вторичными аминами ввиду слабого характера собственной амидной связи Реакцию проводили в системе диоксан - ДМФА с объемным соотношением растворителей 3:1 при температуре 60<sup>0</sup>, время проведения синтеза варьировали от 2 до 8 часов в зависимости от реакционной способности соответствующих аминов Имидазол, выделяющийся в процессе получения соединений **89**, растворяется в водно-диоксановой среде, что способствовало эффективному выделению целевых амидов, выход которых составил от 30 до 87%



$n=1,2$

$R_1 = \text{CH}_3$  (84),  $\text{C}_2\text{H}_5$  (85),  $n\text{-C}_3\text{H}_7$  (86),  $1\text{-C}_3\text{H}_7$  (87)



Контроль за ходом реакции и чистотой полученных амидов осуществляли методом ТСХ, а также определением их температур плавления. Таким образом, применение выше описанной методики позволило синтезировать более 400 новых, не описанных ранее в литературе амидов, строение которых доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии.

## ВЫВОДЫ

- 1 Разработан эффективный метод синтеза алкокси- и феноксипроизводных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, основанный на селективном восстановлении тетрагидридоборатом натрия 2,4- и 3,5-динитроалкоксиаренов и дифенильных мостиковых структур с последующей конденсацией по Маннику с формальдегидом и первичными аминами.
- 2 Реакцией N-алкилирования 6-,7-метокси- и 6-фенокси-3-метил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов под действием метилиодида с выходом 50-70% синтезированы 6(7)-метокси- и 6-фенокси-3,3-диметил-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен иодиды, рентгеноструктурный анализ которых показал, что при кватернизации атома азота гетероцикла пространственное строение бициклононеновой структуры существенно не меняется.
- 3 Установлено, что кислотный гидролиз виниловых эфиров – 7-метокси-3-R-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов позволяет вводить в положение 7 аза-

бициклононанов реакционноспособную карбонильную функцию. Спектральными методами показано отсутствие трансаннулярного 3,7-взаимодействия в синтезированных динитроаминокетонах

4. Детальное экспериментальное и теоретическое исследование реакции последовательного взаимодействия 1-(2-гидроксиэтокси)-2,4-динитробензола с  $\text{NaNH}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$  и первичными аминами позволило предложить механизм образования 3-R-6-(2-гидроксиэтокси)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов, а также изомерных им спироциклических соединений
5. Взаимодействием анионного аддукта 2,4-динитронафтола с 3',4'-метилendioксиацетофеноном в условиях реакции Манниха получены 3-замещенные 9-[2-(3',4'-метилendioксифенил)-2-оксоэтил]-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-оны
6. Методами ИК, ЯМР спектроскопии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии изучено строение синтезированных соединений, установлена их молекулярная структура и конформация
7. На основании синтезированных (2-аминобензтиазол-6-ил)этановой и 3-(2-аминобензтиазол-6-ил)пропановой кислот созданы новые комбинаторные библиотеки их амидных производных, которые являются потенциальными биологически активными соединениями.

#### **Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

1. 2,4-Динитродифениловый эфир в синтезе производных 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов/ Титов М А , Шахкельдян И.В , Атрощенко Ю М , Кобраков К И , Шумский А Н , Якунина И Е , Володина А С // Известия вузов. Химия и химическая технология -2007 -Т 50. Вып 9 - С 110-112
2. Взаимодействие производных динитробензола с тетрагидроборатом натрия, с ацетальдегидом и метиламином/ Титов М А , Бойкова О.И., Шахкельдян И В., Атрощенко Ю.М , Якунина И Е , Мартынов Д А , Нехаева Е С // Сборник научных трудов преподавателей и аспирантов ТГПУ им Л.Н. Толстого Тула, 2005. - С 235.
3. Синтез гетероциклических соединений на основе феноловых эфиров 2,4-динитрофенола/ Титов М А , Шахкельдян И В , Атрощенко Ю М , Щукин А.Н, Никулина Ю В , Субботин В А // Сборник научных трудов преподавателей и аспирантов ТГПУ им Л.Н Толстого. Тула, 2005 - С. 259.
4. Синтез 3-замещенных 6-фенокси-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-енов двойной конденсацией по Манниху./ Титов М А , Шахкельдян И В., Атрощенко Ю М , Володина А.С // Тр 2-го Международного форума «Актуальные проблемы современной науки» Ч 9 Органическая химия СамГТУ Самара, 2006 - С 67-70

Подписано в печать 02 07 08 Формат бумаги 60x84/16  
 Бумага множ Усл печ л 1,0 Заказ 256 Тираж 80  
 ГОУВПО «МГТУ им А Н Косыгина»,  
 119071, Москва, ул Малая Калужская, 1