

На правах рукописи



СИНИЦЫНА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ
КАРБАМИДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Бийск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор химических наук
Ильясов Сергей Гаврилович

Официальные оппоненты:

Бакибаев Абдигали Абдиманатович,
доктор химических наук,
ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский Томский
государственный университет»,
ведущий научный сотрудник лаборатории
органического синтеза

Товбис Михаил Семенович,
доктор химических наук,
ФГБОУ ВО Сибирский государственный
университет науки и технологий имени
М. Ф. Решетнева
профессор кафедры органической химии
и технологии органических веществ

Защита диссертации состоится «27» сентября 2021 года в _____, на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, ауд.301 (Малая химическая аудитория).

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г.Томск, ул.Белинского, 55 и на сайте dis.tpu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

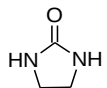
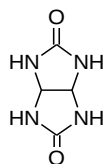
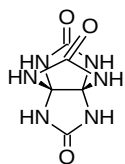
Учёный секретарь диссертационного
совета ДС.ТПУ.09



Белянин М.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность предложенной темы. 3,7,10-Триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан – производное циклических мочевины, состоящее из трех конденсированных циклов, связанных общей углерод-углеродной связью, является новым веществом, синтезированным во втором десятилетии XXI века.



Его структурные аналоги: имидазолидин-2-он и гликольурил, включающие один и два конденсированных цикла с карбамидным фрагментом, соответственно, хорошо описаны в литературе. Их нитропроизводные (1,3-динитроимидазолидин-2-он и 2,4,6,8-тетранитрогликольурил) оказались для своего времени мощными взрывчатыми веществами, а алкилпроизводные используются в качестве лекарственных препаратов. Имидазолидин-2-оны являются важными веществами класса гетероциклических соединений, проявляющих анальгезирующую и противосудорожную активности. Гликольурилы нашли применение как перспективные нейротропные вещества, среди которых 2,4,6,8-тетраметилгликольурил уже используется в клинической практике как препарат «Мебикар[®]». В отличие от имидазолидин-2-она и гликольурила, химия 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана является практически неизученным направлением и представлена лишь двумя производными и теоретическими расчетами энергий нитропроизводных. Таким образом, синтез новых производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана является актуальной задачей.

Цель работы заключается в разработке методов получения новых производных карбамидсодержащих гетероциклов, исследовании их свойств и строения, а также в изучении биологической активности.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Разработать метод получения тетразамещенных гликольурилов.
2. Разработать метод синтеза *N*-алкилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.
3. Исследовать возможности введения нитрогрупп в структуру 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.
4. Изучить реакционную способность 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана в реакциях *N*-ацилирования.
5. Провести квантово-химические расчеты для теоретического обоснования протекания реакции нитрования и ацетилирования в молекуле 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.
6. Оценить биологическую активность синтезированных соединений.

Работа выполнялась в соответствии с тематическим планом научной исследовательской работы по проекту V.49.1.4 Направленный синтез высокоэнергетических соединений из класса циклических и линейных нитраминс IPХЭТ СО РАН и в рамках реализации гранта РФФИ «Аспиранты» № 19-33-90060.

Научная новизна работы

Впервые получены 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаметил-, 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаэтил- и 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексапропил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропелланы реакцией N-алкилирования.

Впервые получены моно- и динитропроизводные 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана реакцией нитрования концентрированной азотной кислотой или смесью азотной и серной кислот. Найдены условия, в которых лактамная форма 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана переходит в лактимную.

Установлено, что полное ацетилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана происходит в две стадии через образование и выделение промежуточных 2,6-ди- и 2,6,9-триацетилзамещенных производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

Разработан метод синтеза новых тетразамещенных гликольурилов реакцией N-алкилирования в среде ацетонитрила. Впервые получены алкилпроизводные 1,5-диаминогликольурила.

Впервые показано, что в результате окислительного аминирования мочевой кислоты первичными аминами происходит образование производных аллантаина. Получены 4-этилимино-, 4-пропилимино-, 4-изопропилимино-, 4-бутилимино-, 4-изобутилимино-, 4-*трет*-бутилимино- и 4-бензилиминоаллантаины.

С помощью квантово-химических расчетов впервые определена геометрия синтезированных нитро- и ацетилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

Практическая значимость. В результате выполненных исследований разработаны доступные и эффективные способы получения новых производных 3,7,10-триоксогексаазапропелланов и тетразамещенных гликольурилов. Установлено, что синтезированные гексаалкилпроизводные 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и тетразамещенные гликольурилы проявляют ингибирующее действие в отношении бактерии *Staphylococcus aureus*, а некоторые синтезированные соединения проявили противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1pdm09). Полученные в работе данные в дальнейшем могут быть использованы для фундаментальных и прикладных исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод получения тетразамещенных гликольурилов.
2. Метод синтеза гексаалкилзамещенных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропелланов с использованием галогеналканов в суперосновной среде. Результаты изучения биологической активности полученных соединений.
3. Способ получения 4-алкилзамещенных аллантаинов взаимодействием мочевой кислоты с первичными аминами.
4. Результаты исследования реакции 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана с различными нитрующими системами. Способ селективного введения одной и двух нитрогрупп.

5. Лактам-лактимная перегруппировка 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана под действием концентрированной азотной кислоты или азотного ангидрида.

6. Способ ацетилирования, позволяющий вводить шесть ацетильных групп в молекулу 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается применением современных физико-химических методов анализа – ИК-, ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, термогравиметрии, масс-спектрального анализа.

Апробация диссертации: Основные результаты работы представлялись на XI–XIV Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности». Секция – Химическая технология (Бийск, 2018, 2019, 2020), VII Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых "Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов" (Бийск, 2018), Международной научной конференции «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2019), Международной научно-практической конференции «Инновации в науке и практике» (Барнаул, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2020).

Публикации: результаты диссертации опубликованы в 20 работах, в том числе в 13 статьях в научных журналах и 7 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы: диссертация изложена на 115 страницах печатного текста и включает введение, 3 главы, выводы, список использованной литературы из 146 наименований, содержит 52 схемы, 13 таблиц и 22 рисунка.

Личный вклад автора. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично либо при его непосредственном участии. Автором идентифицированы структуры новых соединений с применением ряда современных физических методов, проведен анализ литературы, выявлены перспективные направления работы, обобщены полученные экспериментальные результаты и сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Автор принимал участие в постановке задач и разработке плана исследований, подготовке статей, и представлял результаты диссертационной работы на конференциях различного уровня.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая схема диссертационного исследования отображена на рисунке 1.

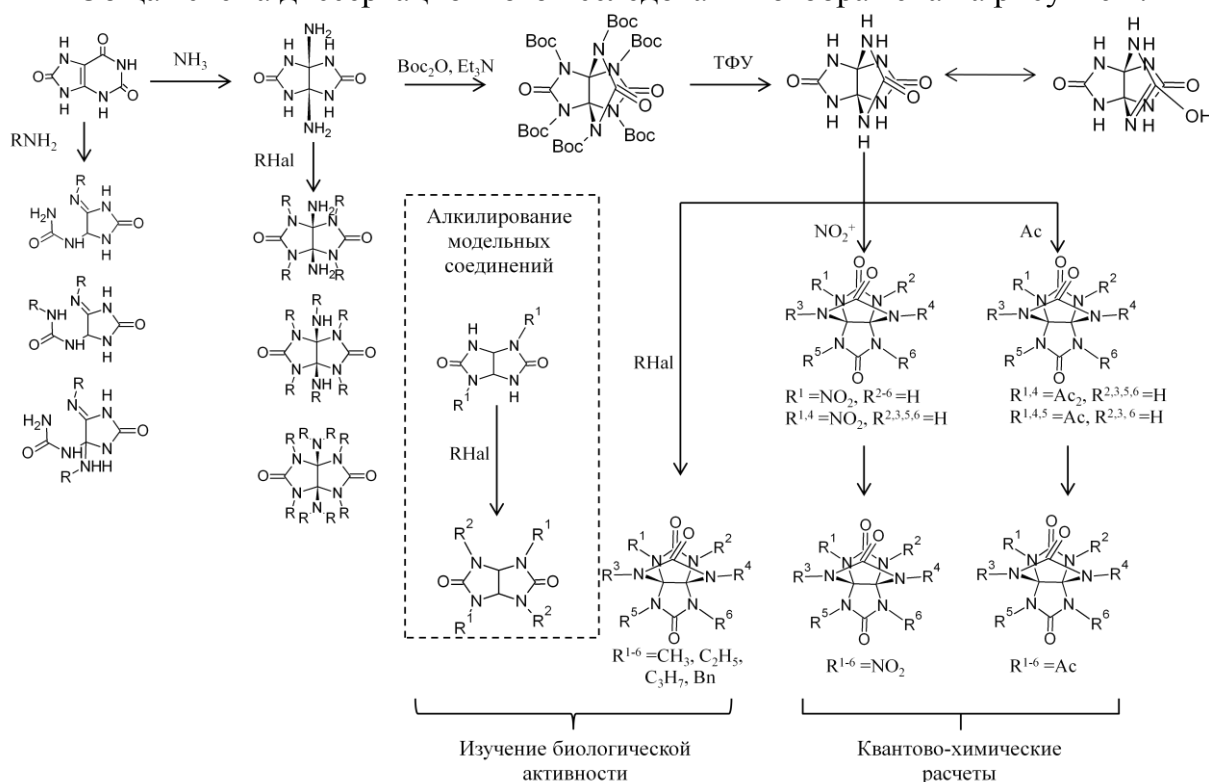


Рисунок 1 – Общая схема диссертационного исследования

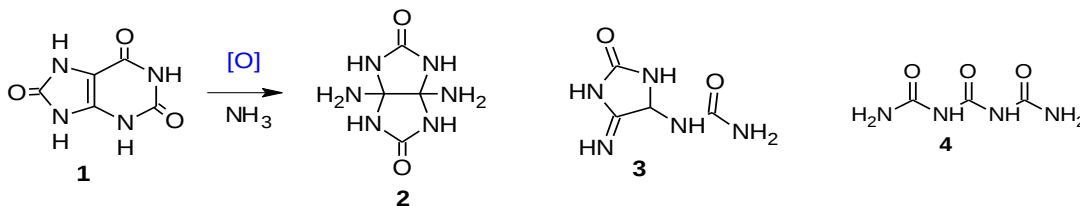
Описанный в литературе подход синтеза 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (ТНАР) основан на взаимодействии 1,5-диаминогликольурилы с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Boc₂O), в ходе которого образуется 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гекса-Вос-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан, обработка трифторуксусной кислотой которого приводит к образованию целевого продукта. Таким образом, 1,5-диаминогликольурил (ДиАГУ) является одним из ключевых исходных соединений в синтезе 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

1,5-Диаминогликольурил **2** получают через окисление мочевиной кислоты **1** в среде водного аммиака в мольном соотношении 1:Na₂S₂O₈ 1:4. Однако в литературе не приводятся исследования влияния количества персульфата натрия на процесс окисления мочевиной кислоты. Поэтому в данной работе были изучены условия окисления **1** персульфатом натрия, а также рассмотрена возможность применения в качестве окислителей перманганата калия и оксида марганца (IV).

2.1.1. Получение 1,5-диаминогликольурилы

Все реакции проводили при температуре минус 5 °С и времени реакции 2 ч, что достаточно для полной конверсии исходного соединения. Установлено, что от мольного соотношения реагирующих веществ зависит не только выход **2**, но и наблюдается образование продуктов **3** и **4** (схема 1).

Схема 1



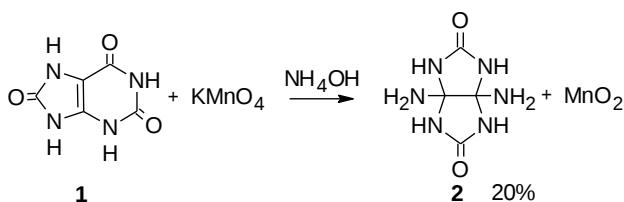
– Окисление мочевой кислоты персульфатом натрия

При окислении **1** персульфатом натрия при мольном соотношении $1:\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 1:1 образуется 4-иминоаллантиин **3**. Увеличение количества окислителя в два раза приводит к образованию трудноразделимой смеси веществ – **2** и **3**. При мольных соотношениях 1:3 и 1:4 селективно образуется 1,5-диаминогликольурил **2** с выходом 69 %. Без окислителя реакция взаимодействия **1** с аммиаком не протекает.

– Окисление мочевой кислоты перманганатом калия

При окислении **1** KMnO_4 в среде водного аммиака при мольном отношении 1:0,5 и 1:1 образуется смесь продуктов **2** и **3**. Дальнейшее увеличение количества окислителя приводит к образованию триурета **4**. При этом продукт **2** находится в смеси. При увеличении времени реакции и использования эквимольного соотношения реагирующих веществ удалось селективно получить ДиАГУ с выходом 20 % (схема 2).

Схема 2



– Окисление мочевой кислоты оксидом марганца (IV)

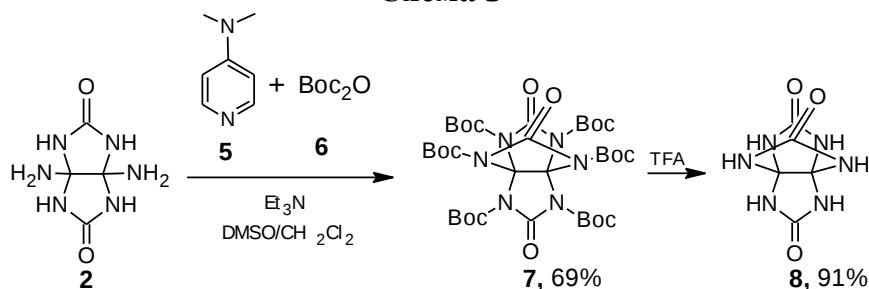
Использование малых количеств MnO_2 не позволяет достичь полной конверсии, единственным продуктом реакции является **3**. Для конверсии мочевой кислоты в **2** с выходом 34 % необходимо использовать 10-ти кратный избыток MnO_2 . Увеличение времени реакции до 4-х часов незначительно увеличивает выход целевого продукта до 38 %.

Таким образом, установлено, что 1,5-диаминогликольурил можно получить окислением мочевой кислоты персульфатом натрия, перманганатом калия и оксидом марганца (IV) с выходом 69 %, 20 % и 38 % соответственно.

2.1 Синтез 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (ТНАР)

Следующим этапом в многостадийном синтезе 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (**8**) было получение 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гекса-Вос-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (**7**) через 1,5-диаминогликольурил (**2**) (схема 3).

Схема 3



В литературе нет сведений о влиянии различных факторов на выход продукта циклизации 7.

После ряда экспериментов установлено, что на процесс синтеза 7 влияет количество N,N-диметиламинопиридина 5 (ДМАП) в реакционной массе. При мольном соотношении 2:ДМАП 8:1 выход продукта 7 максимальный. Дальнейшее снижение N,N'-диметиламинопиридина приводит к уменьшению выхода продукта 7, при этом исходный 1,5-диаминогликольурил остается реакционной массе. В отличие от литературной методики, целевой продукт 7 выделять экстракцией не потребовалось, т.к. он выпадает в осадок.

В последние годы достаточно большое внимание уделяется процессам механохимического синтеза органических соединений, в связи с большим выбросом в окружающую среду используемых в технологиях растворителей. В синтезе 7 в качестве растворителей используются ДМСО и хлористый метилен. Известно множество примеров механохимической активации амидов с образованием линейных производных. Однако образование циклических систем в подобных процессах в подобных процессах встречается реже.

В условиях эксперимента было установлено, что 7 образуется без растворителей с умеренным выходом 38 % в течение 6 ч, при вращении мельницы 300 об/мин.

2.2 Разработка методов получения производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

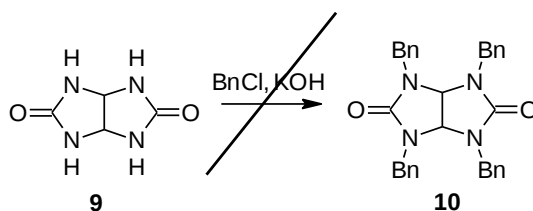
Известно, что производное гликольурила было использовано в качестве модельного соединения при изучении реакционных свойств пента[3.3.3]азапропеллана. Это послужило основанием для использования гликольурила в качестве модели для отработки синтеза алкилпроизводных гексааза[3.3.3]пропеллана 8.

2.2.1 Поиск путей синтеза 2,4,6,8-тетразамещенных гликольурилов

В рамках исследований планировалось получить 2,4,6,8-тетрабензилгликольурил на основе общепринятых методов, основанных на N-алкилировании гликольурила и на реакции конденсации производных мочевины с глиоксалем.

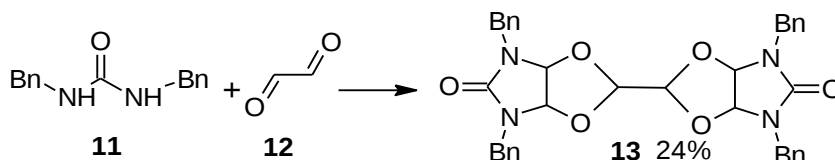
Проведенные нами исследования N-алкилирования гликольурила 9 в средах ДМСО, ДМФА, ацетонитриле и других растворителях с использованием хлористого или бромистого бензила показали, что в данных условиях 2,4,6,8-тетрабензилгликольурил 10 не образуется (схема 4).

Схема 4



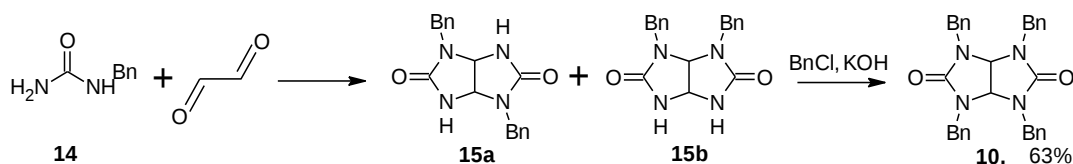
Проведение встречного синтеза **10** конденсацией дибензилмочевины **11** с глиоксалем, вместо целевого продукта реакции, привело к образованию соединения **13** с диоксолановым фрагментом (схема 5).

Схема 5



Введение электронодонорных заместителей повышает основность азота NH-группы, что позволило бы алкилировать гликольурилы с образованием тетразамещенных производных. В связи с этим был рассмотрен вариант использования в качестве исходного соединения уже частично бензилированного гликольурила – дибензилгликольурила в виде изомеров **15a** и **15b**, разделение которых затруднено (схема 6).

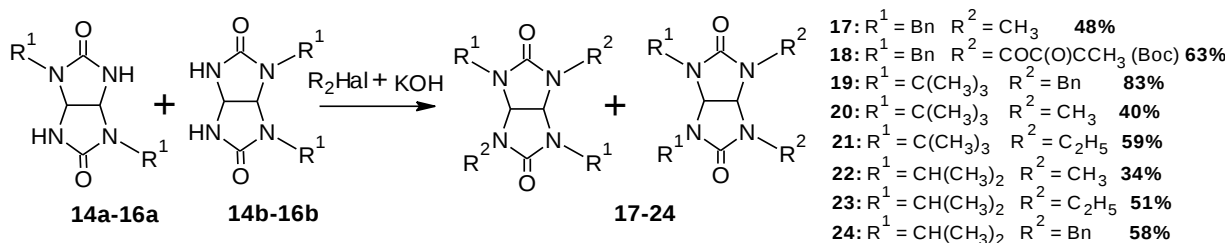
Схема 6



Эксперименты показали, что при обработке **15a,b** бензилхлоридом в среде ацетонитрила нам удалось провести реакцию *N*-алкилирования с получением целевого продукта. Ацетонитрил из числа исследуемых растворителей выбран в результате большего выхода **10** и простого выделения целевого продукта.

Разработанный метод синтеза **10** позволил расширить ряд тетразамещенных гликольурилов, ранее не описанных в литературе (схема 7).

Схема 7



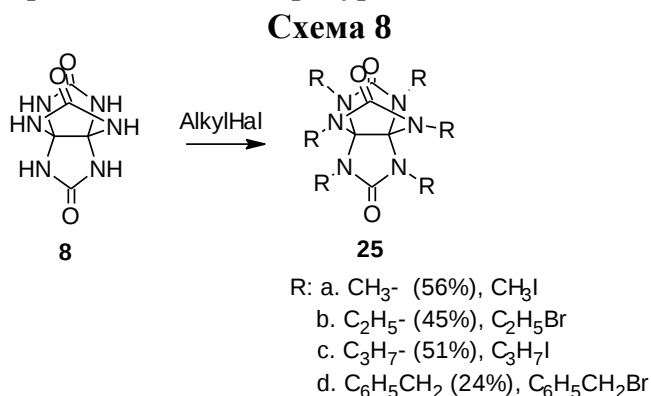
Найденные условия позволили синтезировать ряд тетразамещенных гликольурилов как с одинаковыми, так и с разными видами заместителей, с выходом от 30 до 85%.

2.2.2 Алкилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

На основании результатов исследования реакции *N*-алкилирования модельных соединений проведено алкилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана (THAP). Установлено, что при использовании

ацетонитрила выход гексаалкилпроизводных ТНАР достигает лишь 6-8 %, вероятно из-за плохой растворимости ТНАР.

Для разработки способа синтеза гексаалкилпроизводных **8** было изучено влияние различных растворителей – ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксана и хлористого метилена на выход гексаметилпроизводного **8**. В исследованиях ТНАР реагировал с полутора кратным избытком йодистого метила, в присутствии КОН или K_2CO_3 в течение 3 часов. Установлено, что реакция *N*-алкилирования протекает только в двух растворителях – в ДМСО и ДМФА. При этом выход целевого продукта **25a** в ДМСО выше, чем в ДМФА практически в 2 раза. Основываясь на этих, предварительных, результатах для дальнейших исследований использована суперосновная среда – ДМСО/КОН. Целевой продукт выделяли экстракцией хлористым метиленом. Отметим, что повышение температуры реакции с 25 °С до 85 °С приводит к плавному увеличению содержания продукта **25a** с 12 % до 48 %. При увеличении времени алкилирования с 6 ч до 13 ч выход продукта **25a** изменился незначительно – с 52 % до 56 %. Замедление образования продукта реакции **25a** спустя 6 ч можно объяснить появлением конкурирующих реакций, связанных с длительным пребыванием исходных реагентов в суперосновной среде при высокой температуре.



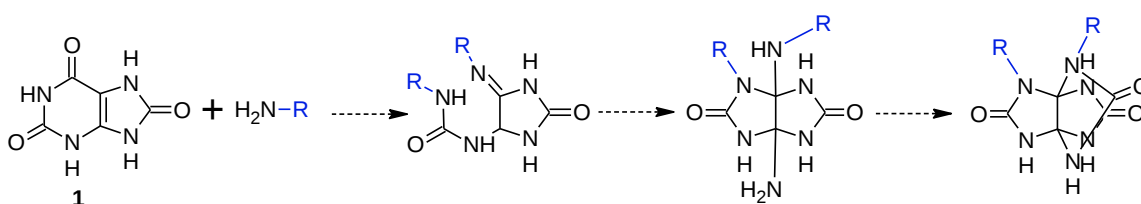
Таким образом, получены гексапроизводные ТНАР с метильными **25a**, этильными **25b**, пропильными **25c** и бензильными **25d** заместителями (схема 8).

Попытка введения изопропильных и *трет*-бутильных групп в **8** не привела к ожидаемому результату. Возможно, это связано с влиянием пространственных затруднений.

2.2.3 Взаимодействие мочевой кислоты с аминами

Для синтеза 1,5-диаминогликольурилы использовали реакцию взаимодействия мочевой кислоты и аммиака в присутствии персульфата натрия. При замене аммиака на первичные амины предполагалось образование гликольуриловой структуры с различными заместителями, что позволило бы расширить ряд производных **8**. На схеме 9 представлен возможный синтез замещенных гексаазаропелланов.

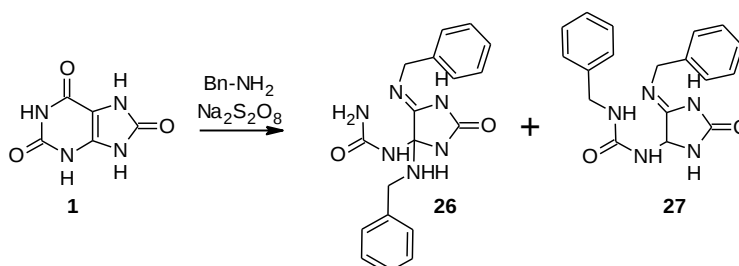
Схема 9



На первом этапе было исследовано влияние мольного соотношения реагирующих веществ на окисление мочево́й кислоты персульфатом натрия в присутствии бензиламина.

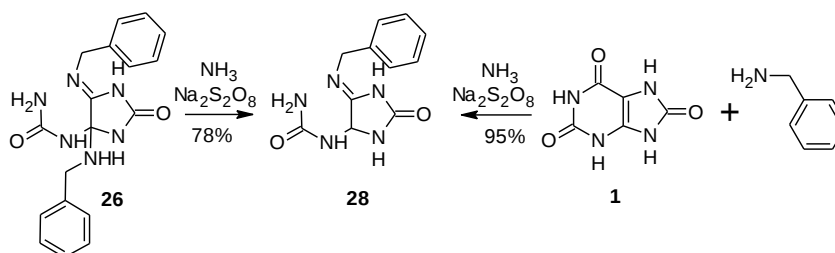
Так, при взаимодействии мочево́й кислоты **1** с бензиламином при мольном соотношении 1:4 в водной среде образуется смесь продуктов **26** и **27**. При снижении количества бензиламина до 1:2 селективно образуется **26**. Циклизация замещенных аллантаинов до гликольурилы не происходила, что вероятно объясняется пространственными затруднениями (схема 10).

Схема 10



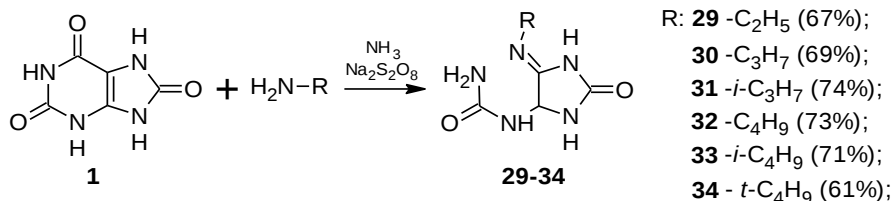
Обработка **26** водным раствором аммиака с целью циклизации привела к образованию 4-бензилиминоаллантаина **28**, т.е. произошло отщепление одной бензильной группы. Взаимодействие мочево́й кислоты с бензиламином и аммиаком также привело к образованию соединения **28** (схема 11).

Схема 11



В условиях, аналогичных синтезу **28**, был получен ряд новых гетероциклических соединений **29-34** (схема 12).

Схема 12

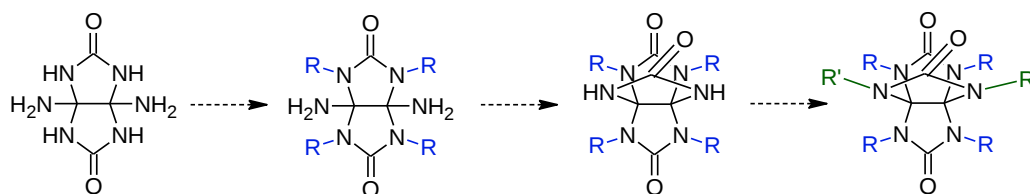


Строение всех полученных соединений **26-34** доказано с помощью ИК- и гетероядерной ЯМР-спектроскопии. Установлено, что во всех соединениях сигналы иминоаллантаина практически идентичны, спектры отличаются лишь сигналами алкильного фрагмента.

2.2.4. Синтез производных 1,5-диаминогликольурилы

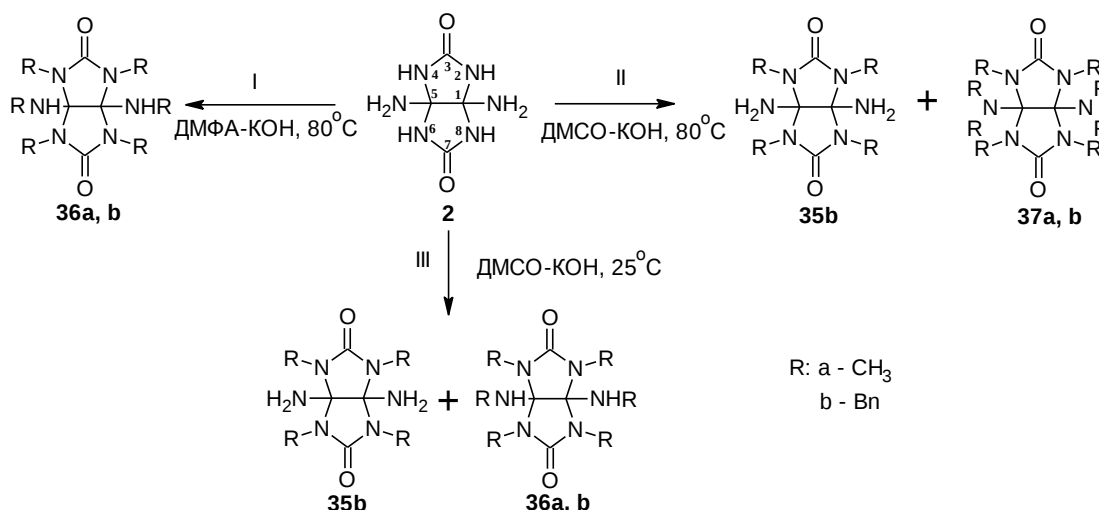
На наш взгляд представлял интерес получения производных ТНАР через производные 1,5-диаминогликольурилы, которые могут быть получены реакцией N-алкилирования (схема 13). Как следует из схемы 14, данный метод позволил бы синтезировать ТНАР как с одинаковыми, так и с разными видами заместителей.

Схема 13



С целью проверки этой гипотезы был синтезирован ДиАГУ с метильными и бензильными заместителями (схема 14).

Схема 14



В системе ДМФА-КОН **I** продуктом реакции является только **36a,b**. При бензилировании в системе ДМСО-КОН **II** образуется смесь веществ – **35b** и **37b**, которые удастся разделить перекристаллизацией из ацетона. При алкилировании йодистым метилом (система **II**) соединение **35a** со свободными NH_2 -группами выделить не удастся. Вероятно, продукт **35a**, образующийся на первой стадии далее вступает в реакцию с йодистым метилом с получением **37a**.

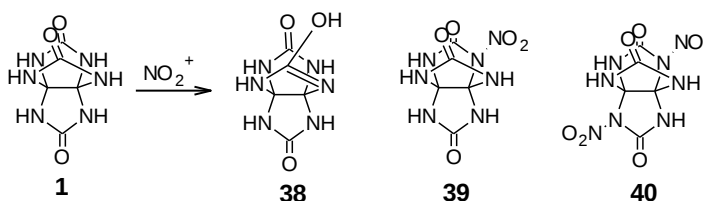
Бензилирование при комнатной температуре (система **III**) приводит к образованию смеси соединений **35b** и **36b**. При этом продукт **35b** выпадает в виде осадка после завершения времени выдержки, а продукт **36b** необходимо извлекать экстрагированием хлористым метилом или хлороформом. Метилирование приводит только к селективному образованию **36a**.

Продукты **35b** и **37a,b** вводили в реакцию с Woc_2O , однако структура пропеллана не образовывалась.

2.3 Нитрование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

Несмотря на теоретические расчеты нитропроизводных [3.3.3]пропелланов, в литературе отсутствуют сведения о нитровании ТНАР, поэтому проведено исследование отношения **8** к различным нитрующим системам. Продукты реакции приведены на схеме 15.

Схема 15



Первым этапом исследования являлось изучение условий нитрования концентрированной азотной кислотой (таблица 1).

Таблица 1– Нитрование **8** концентрированной азотной кислотой

Номер опыта	Условия нитрования		Состав продуктов реакции, % (выход от теоретического, %)			
	Температура, °C	Время реакции, ч	1	38	39	40
1	-40	1	2,6	97,3 (57%)	–	–
2	-30	1	6,6	89,7	3,6	–
3	-25	1	10,5	84,9	4,5	–
4	-18-(-15)	1	5,0	69,2	25,8	–
5	-10	1	12,9	55,6	31,4	–
6	-5	1	14,5	14,3	70,3	–
7	-5	2	11,1	13,1	73,4	–
8	+10	1	10,0	6,7	83,2	–
9	+10	2	–	1,7	82,2	2,3
10	+15-18	1	–	–	95,6	4,3
11	+15-18	2	–	–	93,2	3,1
12	+21-24	1	–	–	92,4	7,6
13	+21-24	2	–	–	90,2	9,8
14	+40	1	–	–	–	99 (30,1)
15	+40	2	–	–	–	99 (16,3)

Из таблицы 1 видно, что состав продуктов реакции сильно зависит от температуры.

При температуре минус 40 °C лактамная форма ТНАР переходит в лактимную **38**, это подтверждается данными 2D ЯМР спектроскопией и хромато-масс спектрами. На основании данных ЯМР спектров видно, что в образце сохранился исходный трехчленный каркас ТНАР, однако в результате реакции один из циклов претерпел изменение, затрагивающее одну аминогруппу. Наблюдается хорошо детектируемый сигнал, характерный для sp^2 -гибридных атомов азота, что свидетельствует об образовании связи =N–. При постепенном повышении температуры наблюдается уменьшение доли лактимной формы и образование нитропроизводного ТНАР. Начиная с +10 °C детектируется введение второй нитрогруппы (соединение **40**), достигающее максимальный выход при +40 °C. Строение полученных соединений **38-40** подтверждено также методом хромато-масс спектрометрии.

Другой нитрующей системой для введения нитрогрупп в ТНАР была смесь серной и азотной кислот (САС) в соотношении $H_2SO_4:HNO_3$ 52:48 (таблица 2). В отличие от концентрированной HNO_3 , в этом случае наблюдается незначительное образованием лактимной формы, а основным продуктом, начиная с температуры +15-18 °C становится 2,6-динитро-ТНАР (**40**) с максимальным выходом 60% при комнатной температуре. Дальнейшее повышение температуры снижает выход продукта **40**.

Таблица 2 – Нитрование **8** серно-азотной смесью (модуль нитрования 15)

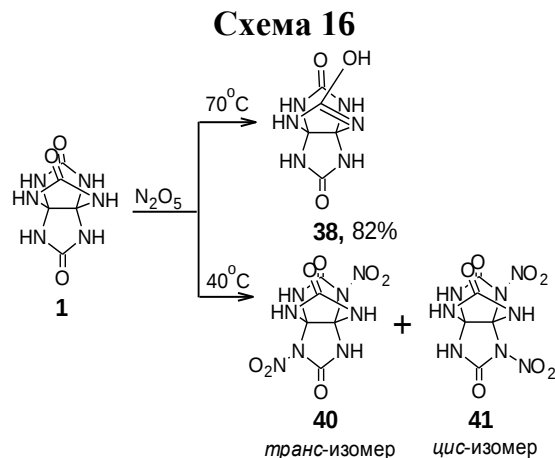
Условия нитрования			Состав продуктов реакции, % (выход от теоретического, %)			
Номер опыта	T, °C	Время реакции, ч	8	38	39	40
1	-40		85,4	13,3	1,3	-
2	-30	1	90,8	7,6	1,6	-
3	-18	1	61,7	17,7	20,6	-
4	-10	1	32,3	6,5	50,4	10,8
5	-5	1	20,9	7,3	63,0	8,8
6	+10	1	4,9	–	76,6	18,50
7	15-18	1	–	–	–	99 (45,4)
8	15-18	2	–	–	–	99 (40,7)
9	15-18	3	–	–	–	99 (37,1)
10	21-24	1	–	–	–	99 (59,9)
11	21-24	3	–	–	–	99 (30,9)
12	30	1	–	–	–	99 (19,6)
13	40	1	–	–	–	99 (17,5)
14	65	1	–	–	–	99 (16,3)
15	65	3	–	–	–	–

Таким образом, в процессе нитрования наблюдается протекание двух конкурирующих реакций – лактам-лактимной перегруппировки и нитрования.

При использовании азотного ангидрида (N_2O_5) продуктами реакции стали лактимная форма ТНАР **38**, *транс*-изомер 2,6-динитро-ТНАР (**40**), а также 2,8-динитро-ТНАР (**41**) в *цис*-форме (схема 16).

Образцы, в которых содержалось соединение **41** наряду с хорошей растворимостью в дейтерированном ДМСО, оказались неустойчивыми в растворе, что не позволило провести продолжительные эксперименты. Практически сразу с момента растворения начинался процесс разложения, сопровождаемый выделением газа. Время жизни образцов составляло около 1,5 ч. Значимыми сигналами, относящимися к сохранившемуся каркасу ТНАР являются пики в спектрах ^{13}C -ЯМР в области 80 м.д.

В углеродном спектре наблюдаются сигналы с близкими значениями химических сдвигов соединения **40** – 75.5, 87.7, 145.3 и 156.9 м.д. С сигналом на 87.7 м.д. наблюдается слабый кросс-пик сигнала в спектре 1H при 10.78 м.д. Предположено, что эти сигналы относятся к другому изомеру динитро-ТНАР с *цис*-расположением нитрогрупп. По всей видимости, *цис*-расположение нитрогрупп дестабилизирует молекулу и способствует ее быстрому разложению. Подтверждением этого является то, что со временем сигналы четвертичных атомов углерода в спектре исчезают, в то время как *транс*-изомер **40** сохраняется. После 1,5 ч изменяется спектральная картина, характерная для соединения **41**, что указывает на продукты распада молекулы.



Нитрование соединений 2-нитро-ТНАР и 2,6-динитро-ТНАР

Синтез нитропроизводных насыщенных азотсодержащих циклов весьма сложен и сопровождается большим числом продуктов реакции. Процессы получения гексанитропроизводного осложняются образованием **39** и **40** и снижением основности протона NH-группы с увеличением количества нитрогрупп. Поэтому важно искать подходы, повышающие селективность и результативность подобных процессов.

При выборе нитрующего агента мы ориентировались на способ получения 2,4,6,8-тетранитрогликольурилы через 2,6-динитрогликольурил – использование смеси концентрированной азотной кислоты и уксусного ангидрида в качестве нитрующей системы.

ИК-спектры соединений, полученных при нитровании **39** и **40** смесью концентрированной азотной кислоты с уксусным ангидридом, идентичны. ИК-спектр содержит валентные колебания на 3423 и 3115 см^{-1} , характерные для NH-групп, что позволяет сделать предположение об их наличии. При подготовке образцов для ЯМР-спектроскопии добавление ДМСО- d_6 вызвало экзотермическое разложение с выделением бурого газа и звукового эффекта (хлопок). То же самое произошло и при добавлении ДМФА и ацетона. В дейтерированном ацетонитриле соединение не растворялось, и на спектре не появились химические сдвиги. В D_2O соединение не растворялось, а при небольшом нагревании разрушалось.

^1H ЯМР анализ разложившегося в ДМСО вещества показал, что в растворе сохранились химические сдвиги продуктов распада соединения **41**.

Результаты ТГА и ДСК анализа показывают, что смесь разлагается при температуре 146 °С. При достижении этой температуры процесс термического разложения самоускоряется и в результате чего переходит в тепловой взрыв.

Низкая термостабильность, как правило, предполагает высокую чувствительность к механическим воздействиям (при перетирании на агатовой ступке слышен треск).

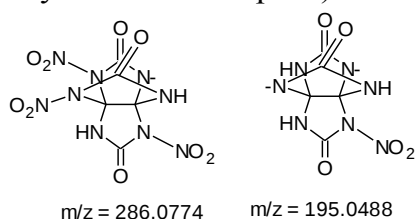


Рисунок 2 – Фрагменты ионов

На масс-спектре получаемого вещества были найдены осколки нитросоединений (рисунок 2), но из-за низкой термической стабильности не удалось вычислить массу синтезированной молекулы. При нитровании соединений **39** и **40** N_2O_5 , смесью серной и азотной кислот дальнейшего замещения не происходит. Из реакционного раствора выделены исходные соединения.

Таким образом, из-за нестабильности полученного соединения в растворе не удалось доказать структуру.

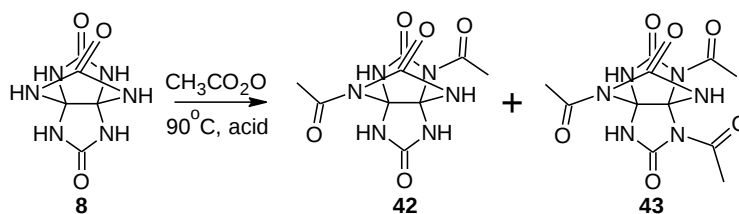
2.4 Ацетилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана

В органическом синтезе ацетильные группы являются защитными для обеспечения хемоселективности реакции, они также подвергаются нитролизу для получения нитросоединений. В литературе отсутствуют сведения о синтезе

ацетилпроизводных ТНАР, поэтому была изучена реакционная способность **8** по отношению к реакции ацетилирования и хлорацетилирования.

В качестве ацилирующего агента был выбран уксусный ангидрид в присутствии минеральных кислот (схема 17). Продуктами реакции стали ди- и триацетилпроизводные, которые удалось выделить в индивидуальном виде благодаря их разной растворимости в некоторых растворителях.

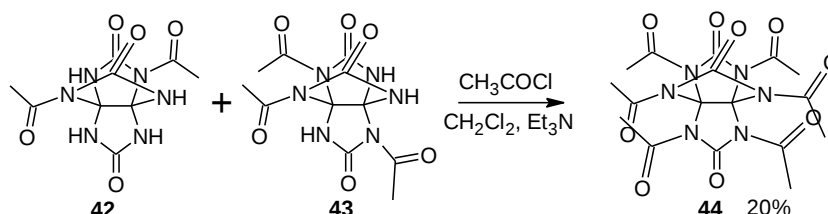
Схема 17



Была проведена серия экспериментов по ацетилированию ТНАР хлористым ацетилем в различных растворителях (ДМСО, ДМФА, хлористый метилен, 1,4-диоксан, толуол). Ацетилпроизводные не были образованы, и исходное соединение **8** выделено практически в том же количестве.

Введение ацетильных групп в молекулу ТНАР дезактивирует незамещенные NH-группы в соединениях **42** и **43**, тем самым увеличивая кислотность протона. Поэтому для синтеза 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **44** частичнозамещенные пропелланы **42** и **43** вводили в реакцию с хлористым ацетилем в основной среде (схема 18).

Схема 18

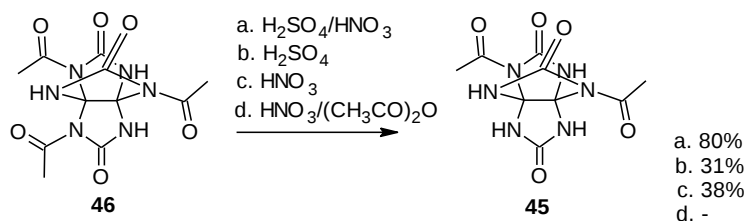


Учитывая возможности ацетильной группы замещаться на нитрогруппу было интересно провести такие исследования и для продуктов **42-44**. В данных соединениях имеются свободные и защищённые ацетильной группой амины, которые могут подвергаться как прямому нитрованию, так и нитролизу по ацетильным группам.

Нами установлено, что при действии серно-азотной смеси и азотной кислоты на соединение **43** протекает деацетилирование с селективным образованием диацетилпроизводного соединения **42**. Аналогичный процесс наблюдается при обработке соединения **43** концентрированной серной кислотой, что вероятно связано с наличием воды в системе. Продуктов дальнейшего отщепления ацетильной группы не было обнаружено (схема 19). При обработке **43** смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида процессов деацетилирования и нитрования не наблюдалось.

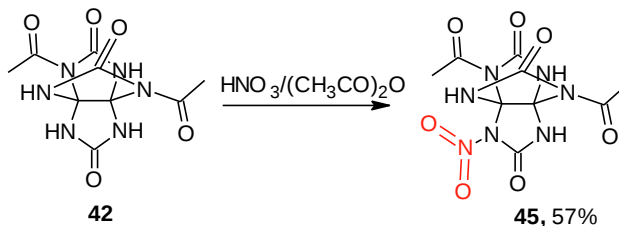
Аналогичные манипуляции с другими ацетильными производными **42** и **44** в различных средах также показали отрицательный результат. Повышение температуры реакционной массы привело к деструкции ацетилпроизводных ТНАР.

Схема 19



В случае использования смеси $\text{HNO}_3/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ с продуктом **42**, анализ продуктов показал, что протекает реакция нитрования с образованием 3,7,10-триоксо-2,6-диацетил-9-нитро-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **45** (схема 20).

Схема 20



В результате исследований установлено, что прямое ацетилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана проходит только в уксусном ангидриде с образованием ди- и триацетилпроизводных. Для синтеза гексаацетилзамещенного ТНАР требуется дальнейшее ацетилирование частичнозамещенных производных ТНАР хлористым ацетилом. Также показано, что ацетилпроизводные не устойчивы в кислой среде и подвергаются деацетилированию, в том числе и при попытке нитролиза.

2.5 Квантово-химический расчет 3,7,10-триоксо-гексааза[3.3.3]пропеллана и его N-нитро и N-ацетил производных

Структура 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана **8** и его нитро- и ацетилпроизводных оценивалась на основании квантово-химических вычислений с применением метода стационарной теории функционала плотности DFT/PBE/L1 в программном пакете MOPAC (Molecular Orbital PACkage).

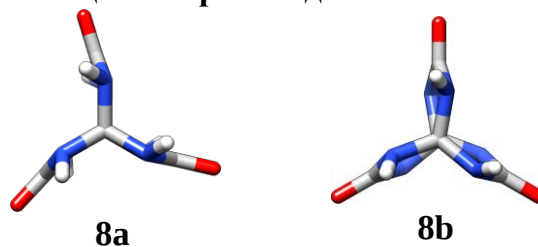


Рисунок 3 – Стабильные конформеры соединения **8** (вид вдоль связи $\text{C}_1\text{-C}_5$)

Согласно расчетам ТНАР в газовой фазе имеет две высокосимметричные стабильные конформации: **8a** симметрии C_{3h} и **8b** симметрии D_6 (рисунок 3).

Для оценки стабильности существования молекул от моно- до гексазамещения проведена зависимость расчетной теплоты образования соединений **8**, **39**, **40**, **42**, **43**, **44** в их стандартном состоянии (рисунок 4а). Предварительно был проведен конформационный анализ. Данные на рисунках 4а,б относятся к наиболее стабильным конформерам исследуемых соединений. В качестве сравнения были проверены тринитротолуол (TNT), гексанитробензол (HNB), CL-20, тетранитрогликольурил, а также восстановленный ТНАР с различным числом нитрогрупп (гексаазапропеллан, НАР).

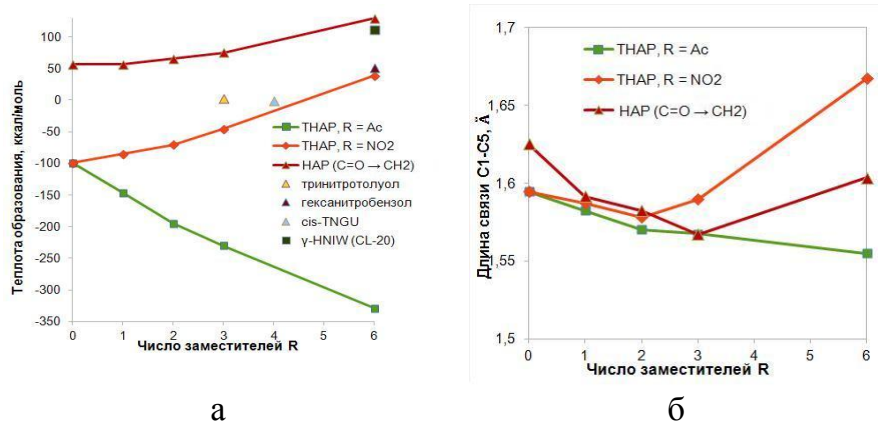


Рисунок 4 – Зависимость теплоты образования (а) и длины пропеллановой связи C₁-C₅ (б) от числа заместителей R

Согласно DFT-расчетам, последовательное введение нитрогрупп в **8** увеличивает теплоты образования получающихся производных, тогда как для ацетильных групп тенденция противоположная (рисунок 4а). Оказалось, что 3,7,10,триоксо-2,4,6,8,9,11-гексанитро-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан (**HNTHAP**) по термодинамической стабильности сравним с гексанитробензолом, а восстановленный пропеллан (**HAP**) с шестью нитрогруппами сравним с CL-20.

Характерной особенностью строения пропеллана **8** является удлиненная связь C₁-C₅, длина которой в конформере **8a** составляет 1.59 Å. Это на 0.05 Å длиннее, чем аналогичная связь (C₄-C₅) в «непропеллановом» аналоге – имидазолидин-2-оне. Любопытно поведение длины пропеллановой связи C₁-C₅ при последовательном замещении соединения **8** нитро- и ацетильными группами (рисунок 4б). Накопление ацетильных групп вызывает монотонное укорочение этой связи, вплоть до обычной длины C(sp³)-C(sp³). В случае нитрогрупп тенденция более сложная: сначала укорочение, а затем значительное удлинение, до 1.67 Å для шести нитрогрупп в соединении **HNTHAP**. Кроме того, в случае нитрогрупп происходит существенное удлинение связей N-NO₂, от 1.43 Å в моонитропроизводном **39** до 1.56 Å в **HNTHAP**. Для ацетильных групп последняя тенденция не выражена.

Очевидно, что дело не (или не только) в стерических причинах, так как ацетильная группа более объемная. Можно предположить, что разрыхление всех напряженных связей (C₁-C₅ пропеллановой структуры и N-NO₂) в соединении **HNTHAP** является следствием его нестабильности.

2.6 Изучение биологической активности

Для поиска практического применения синтезированных алкилпроизводных 2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана и гликольурила были проведены исследования биологической активности *in vitro* в отношении некоторых бактерий (*Sporosarcina ureae*, *Bacillus pumilus*, *Salmonella typhimurium* и *Staphylococcus aureus*) и вируса гриппа А. В таблицах 3 и 4 показаны результаты исследования биологической активности.

Таблица 3 – Изучение антибактериальной активности полученных гексапроизводных ТНАР и тетразамещенных гликольурилов

Образец (начальная концентрация, моль/л)	<i>Sporosarcina ureae</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Концентрация, при которой происходит ингибирование бактерий, моль/л			
25a ($8,46 \cdot 10^{-3}$)	$1,05 \cdot 10^{-3}$	$2,11 \cdot 10^{-3}$	$1,05 \cdot 10^{-3}$	$1,05 \cdot 10^{-3}$
25b ($4,39 \cdot 10^{-3}$)	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$5,4 \cdot 10^{-4}$
25c ($9,45 \cdot 10^{-3}$)	$7,3 \cdot 10^{-4}$	Нет	–	$2,39 \cdot 10^{-3}$
«Мебикар» ($7,13 \cdot 10^{-3}$)	$1,78 \cdot 10^{-3}$	$8,9 \cdot 10^{-2}$	$8,9 \cdot 10^{-2}$	$1,78 \cdot 10^{-3}$
10 ($1,60 \cdot 10^{-2}$)	$5,0 \cdot 10^{-4}$	–	–	$2,0 \cdot 10^{-3}$
19 ($6,97 \cdot 10^{-3}$)	–	–	–	$8,7 \cdot 10^{-4}$
20 ($7,05 \cdot 10^{-3}$)	$8,8 \cdot 10^{-4}$	$8,8 \cdot 10^{-4}$	$8,8 \cdot 10^{-4}$	$4,4 \cdot 10^{-4}$
24 ($6,09 \cdot 10^{-3}$)	$1,9 \cdot 10^{-4}$	–	$1,5 \cdot 10^{-3}$	$3,0 \cdot 10^{-3}$

Установлено, что все исследуемые образцы способны ингибировать рост *Staphylococcus aureus* на низких концентрациях. Соединения **25a** и **25b** проявили подавляющее действие в отношении всех исследуемых бактерий. Ингибирование размножения бактерии *Sporosarcina ureae* является наоборот нежелательным эффектом, т.к. они используются в сельском хозяйстве.

Таблица 4 – Данные анализа противовирусной активности синтезированных производных ТНАР и тетразамещенных гликольурилов

Образец, (начальная концентрация моль/л)	CD ₅₀ , г/мл (наименьшее разведение, при котором выживает 50% клеток)	IC ₅₀ , г/мл (наибольшее разведение, которое защищает 50% клеток от вируса)	Терапевтический индекс IS (отношение токсичной дозы к эффективной)
25a ($8,46 \cdot 10^{-3}$)	$5,2 \cdot 10^{-4}$	Не достигает	–
25b ($4,39 \cdot 10^{-3}$)	$2,7 \cdot 10^{-4}$	Не достигает	–
25c ($9,45 \cdot 10^{-3}$)	$7,3 \cdot 10^{-5}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$	1,23
«Мебикар» ($7,13 \cdot 10^{-3}$)	$1,7 \cdot 10^{-4}$	Не достигает	–
10 ($1,60 \cdot 10^{-2}$)	$1,1 \cdot 10^{-4}$	Не достигает	–
19 ($6,97 \cdot 10^{-3}$)	$4,3 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$	1,26
20 ($7,05 \cdot 10^{-3}$)	$3,5 \cdot 10^{-4}$	$2,2 \cdot 10^{-4}$	1,59
24 ($6,09 \cdot 10^{-3}$)	$9,5 \cdot 10^{-5}$	$7,6 \cdot 10^{-5}$	1,25

Как видно из таблицы 8, только пропильное производное ТНАР **25c** проявило противовирусную активность, а метильное **25a** и этильное **25b** – нет. Установлено, что при концентрации $5,9 \cdot 10^{-5}$ моль/л **25c** способен защитить 50 % клеток от вируса гриппа. Тетразамещенные гликольурилы **19**, **20** и **24** также проявили активность в низких концентрациях. В связи с тем, что соединения обладают высокой токсичностью и низким терапевтическим индексом, проведение дальнейших исследований противовирусной активности является нецелесообразным. Образцы «Мебикар» (2,4,6,8-тетраметилгликольурил) и **15** противовирусную активность не проявили. Отметим, что образец «Мебикар»–

торговое название дневного транквилизатора. Таким образом, необходимо более углубленно изучать биологическую активность полученных гексаалкилпроизводных ТНАР.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод получения тетразамещенных гликольурилов алкилированием смеси изомеров дизамененных гликольурилов. Изучено влияние различных факторов на выход целевых соединений. Получены и охарактеризованы ранее неизвестные производные, как с одинаковыми, так и с разными заместителями.

2. Изучен процесс алкилирования 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Исследовано влияние природы растворителя, температуры и времени реакции на выход продуктов алкилирования. Получены и охарактеризованы ранее неизвестные производные с метильными, этильными и пропиловыми заместителями.

3. Исследован процесс нитрования 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана азотной кислотой, смесью азотной и серной кислот, а также азотным ангидридом. В процессе нитрования получены моно- и динитропроизводные 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Установлено, что наряду с нитрованием протекает конкурирующая лактам-лактимная перегруппировка, которой способствуют низкие температуры систем (азотной кислоты или смеси азотной и серной кислот).

4. Проведено исследование взаимодействия 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана с различными ацилирующими агентами. Показано, что замещение атома водорода возможно только под действием уксусного ангидрида с образованием 2,6-ди- и 2,6,9-триацетилпроизводных. Впервые действием ацетилхлорида на смесь 2,6-ди- и 2,6,9-триацетилпроизводных синтезирован 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан.

5. На основании квантово-химических расчетов обоснован синтез нитро- и ацетилпроизводных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана. Нестабильность 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексанитро-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана объясняется удлинением связей C_1-C_5 и $N-NO_2$ в молекуле. При введении ацетильных групп длина связи C_1-C_5 становится короче и молекула приобретает стабильность, что приводит к успешному синтезу 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексаацетил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана.

6. Изучена биологическая активность в отношении бактерий и вируса гриппа А полученных производных 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана, а также синтезированных тетразамещенных гликольурилов. Биологическую активность против бактерии *Staphylococcus aureus* проявили все исследуемые образцы, противовирусную – 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексапропил-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан, ди-*трет*-бутил-добензил-, ди-*трет*-бутил-диметил-, а также ди-изопропил-добензилгликольурил.

В результате диссертационного исследования было получено 32 новых соединения.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Sinitsyna, A. A. A search for synthetic routes to tetrabenzylglycoluril / A. A. Sinitsyna, S. G. Il'yasov, M. V. Chikina, I.V. Eltsov, A. A. Nefedov // Chemical Papers.– 2020.–74.– 1019–1025 doi 10.1007/s11696-019-00941-4

Sinitsyna, A.A. N-alkylation reaction in the synthesis of tetrasubstituted glycolurils // A.A. Sinitsyna, S.G. Il'yasov .– J. Sib. Fed. Univ. Chem.–2020.– 13.–1.– p. 40-45. DOI: 10.17516/1998-2836-0164

Sinitsyna, A.A. Synthesis of alkyl derivatives of 3,7,10-trioxo-2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellane and evaluation of their biological activity / A.A. Sinitsyna, S. G. Il'yasov // Bulletin of the university of Karaganda-Chemistry.–2021.–№1(101).–P.19-26

Синицына А.А. Ацилирование 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // Южно-Сибирский научный вестник. – 2020. – № 5. – с. 65-69.

Синицына А.А. Изучение некоторых стадий синтеза 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллана / А.А. Синицына, С.Г. Ильясов // Южно-Сибирский научный вестник. – 2020. – № 5. – с. 93-99

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н. Ильясову Сергею Гавриловичу за всестороннюю помощь в подготовке диссертационной работы, к.х.н. Ельцову И.В. (НГУ) и к.х.н. Неведову А.А.(НГУ) за помощь в выполнении физико-химических исследований, д.б.н. Ильичёвой Т.Н.(НГУ, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) за помощь в изучении биологической активности, а также к.х.н. Генаеву А.М. (НИОХ СО РАН) за выполнение квантово-химических расчетов и помощь в интерпретации данных. Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений за бесценные советы в проведении экспериментальных работ, плодотворные дискуссии по поводу полученных результатов, поддержку во всех начинаниях и создание прекрасной рабочей атмосферы. Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой Акеньшиной Вере Владимировне за помощь, советы и поддержку по ходу обучения.