

На правах рукописи



ИЕВЛЕВ МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ
БИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ
ИМИНОЛАКТОННЫЙ ФРАГМЕНТ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2017

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Насакин Олег Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Бурилов Александр Романович**, доктор химических наук, заведующий лабораторией элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН», г. Казань.

Ившин Виктор Павлович, доктор химических наук, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится 6 апреля 2017 года в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.081.30,
кандидат химических наук

Якимова Людмила Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул одно из важнейших направлений современной органической химии. Чем более сложным и функционально насыщенным является целевое соединение, тем более оригинальные подходы вынужден применять, а чаще всего подбирать и изобретать исследователь. В связи с этим разработка новых препаративных способов синтеза полифункциональных молекул является актуальной проблемой синтетической органической химии.

Бицикло[3.2.1]октановый каркас является основным структурным элементом важных биологически активных соединений, в том числе и природного происхождения. Значимую группу среди таких мостиковых структур представляют собой соединения с гетероатомами в сочлененных циклах, в частности, 2,7-дигетеробицикло[3.2.1]октановый скелет является основой соединений-антибиотиков, обладающих фунгицидной и антибактериальной активностью, а также соединений, рекомендованных для терапии рака и подавления активности холинэстеразы при борьбе с болезнью Альцгеймера. Описанная практическая значимость данных каркасных молекул обуславливает актуальность настоящего исследования, посвященного синтезу и превращениям цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент.

Степень разработанности темы исследования. Известные на сегодняшний день подходы к синтезу самой многочисленной группы 2,7-дигетеробицикло[3.2.1]октановых соединений – 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов довольно разнообразны, однако в большинстве случаев трудоемки или ограничены в варьировании вводимых заместителей. Бицикло[3.2.1]октаны, содержащие иминолактонный фрагмент, представляют собой редкую группу соединений, упоминания о которой, кроме публикаций нашего научного коллектива, в современной литературе единичны. Более того, сам иминолактонный цикл представляет собой малоизученный объект, описанные химические свойства для которого в большинстве случаев ограничиваются реакциями гидролиза до лактонов. Иные превращения данного фрагмента практически не освещены в литературе или разрозненны, что не позволяет в полной мере судить о его реакционной способности.

Цель и задачи исследования. Целью данного исследования является разработка препаративных способов синтеза цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент и дальнейшее исследование их возможных превращений под действием реагентов различного характера.

В соответствии с целью решались следующие задачи:

- синтез исходных полицианосодержащих субстратов и вовлечение их в направленное взаимодействие с реагентами, приводящими к цианозамещенным бицикло[3.2.1]октанам, содержащим иминолактонный фрагмент;
- разработка новых методов построения бицикло[3.2.1]октанового каркаса для получения структур в недоступном ранее функциональном обрамлении;
- изучение побочных реакций, выделение и описание продуктов альтернативных превращений исходных полицианосодержащих субстратов;
- исследование реакционной способности иминолактонного фрагмента в составе синтезированных каркасных соединений:
 - а) под действием реагентов кислотного характера;
 - б) под действием реагентов основного характера;
- установление структуры и механизмов образования новых органических соединений, полученных в результате исследуемых превращений.

Научная новизна. В рамках диссертационного исследования синтезировано 107 новых полифункциональных органических соединений.

Впервые на основе реакции 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с альдегидами синтезированы 1- и 8-арилзамещенные 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилы с хорошим выходом.

Выявлены новые направления превращений 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в присутствии альдегидов, позволившие выделить ранее неопианные цианосодержащие соединения фуранового и пиррольного ряда, а также охарактеризовать новую перегруппировку нитрилов, сопровождающуюся перестройкой бутан-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента в пента-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильный.

Впервые исследованы превращения цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент под действием кислот, в результате чего обнаружена аномальная устойчивость иминогруппы к гидролизу даже в сильнокислой водной среде.

Установлены два основных направления раскрытия иминолактонного цикла 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов в кислой среде, приводящие к образованию карбоксамидного или гидроксикарбонитрильного фрагментов, выявлены структурные особенности субстратов, для которых то или иное направление является превалирующим.

Сформулирована гипотеза о влиянии атома кислорода во втором положении 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октановой системы на направление превращений цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный

фрагмент, в кислой среде, которая была подтверждена вовлечением в превращения в аналогичных условиях соответствующих производных без гетероатома во втором положении.

Впервые исследованы превращения цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент, в присутствии оснований, в результате чего выявлена закономерность реализации ретро-процессов: деконденсации иминолактонного составляющего с образованием гидроксикарбонитрила, а также последующих каскадных ретро-трансформаций.

Обнаружена уникальная перестройка 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанового скелета в производные 2,7-диазаспиро[4.4]нонана в мягких условиях в щелочной среде, сопровождающаяся гидролизом трех цианогрупп.

Практическая значимость работы. Разработаны препаративные методики синтеза разнообразных полифункциональных производных бицикло[3.2.1]октана заданного строения, в том числе согласующиеся с аспектами «зеленой химии», а также способы дальнейшей регионаправленной модификации данных мостиковых соединений.

Для отдельных представителей 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов и их производных в ходе испытаний *in vitro* было выявлено цитостатическое действие по отношению к клеточной линии *HeLa* (аденокарцинома шейки матки человека).

Синтезированные в ходе диссертационного исследования цианозамещенные соединения пиррольного ряда представляют собой близкие структурные аналоги акцепторных фрагментов донорно-акцепторных хромофоров, а выделенные соединения пиридинового ряда имеют в своем составе флуорофорный пирид-2-оновый фрагмент. Это обуславливает практическую значимость результатов исследования для разработки новых материалов с перспективными оптическими свойствами.

Методология и методы исследования. В ходе проведенных исследований использовался широкий набор современных методов органической химии для получения гетерофункциональных соединений, а также комплекс физических и физико-химических методов установления их структуры (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ). Пространственное строение ряда соединений было подтверждено рентгеноструктурным анализом монокристалла. Оценка биологической активности проводилась с использованием МТТ-теста.

Положения выносимые на защиту.

1. Разработка новых и оптимизация известных подходов к синтезу группы цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент, в том числе в недоступном ранее функциональном обрамлении.

2. Альтернативные направления превращений исходных цианосодержащих субстратов, не приводящие к образованию бицикло[3.2.1]октанового каркаса. Новая перегруппировка в ряду нитрилов, сопровождающаяся перестройкой бутан-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента в пента-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильный.

3. Закономерности поведения иминолактонного фрагмента в составе синтезированных бицикло[3.2.1]октанов под действием реагентов кислотного характера.

4. Термин «квази-гидролиз», характеризующий образование карбоксамидной группы из карбонитрильной без непосредственного присоединения воды, а в результате внутримолекулярных процессов циклизации-дециклизации.

5. Гипотеза о ключевом влиянии атома кислорода во втором положении бицикло[3.2.1]октановой системы на направление превращений цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент в кислой среде.

6. Закономерности поведения иминолактонного фрагмента в составе бицикло[3.2.1]октанов под действием реагентов основного характера и обсуждение протекающих ретро-процессов.

Личный вклад автора заключается в анализе и теоретической обработке научной информации о способах синтеза производных бицикло[3.2.1]октана, реакциях иминолактонов, в планировании и выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, в выделении и очистке конечных соединений, установлении их строения, интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций, написании диссертации.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных методов исследования: тонкослойной хроматографии, элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), а также рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены и обсуждены на следующих конференциях: XX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2013» (Москва, 2013), Международная молодежная научная конференция «Научному прогрессу — творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2013, 2014, 2015), Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2014, 2015, 2016), Международный конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2015» (Москва, 2015), IX конкурс проек-

тов молодых ученых, посвященный 100-летию со дня рождения Л.А. Костанова (Москва, 2015), IV Всероссийская научная конференция с международным участием «Химия и современность» (Чебоксары, 2016), Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии (Санкт-Петербург, 2016).

Исследования, проведенные в ходе подготовки диссертации, выполнены в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России, поддержаны грантом РФФИ (проект № 16-33-00851 мол_а), а также стипендией Президента РФ (СП-127.2016.4).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 14 тезисов докладов международных, всероссийских и региональных научных конференций, получено 2 патента на изобретения.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного известным способам синтеза 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов и реакциям иминолактонов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (164 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов). Общий объем диссертации 182 страницы, включая 3 таблицы, 154 схемы и 35 рисунков.

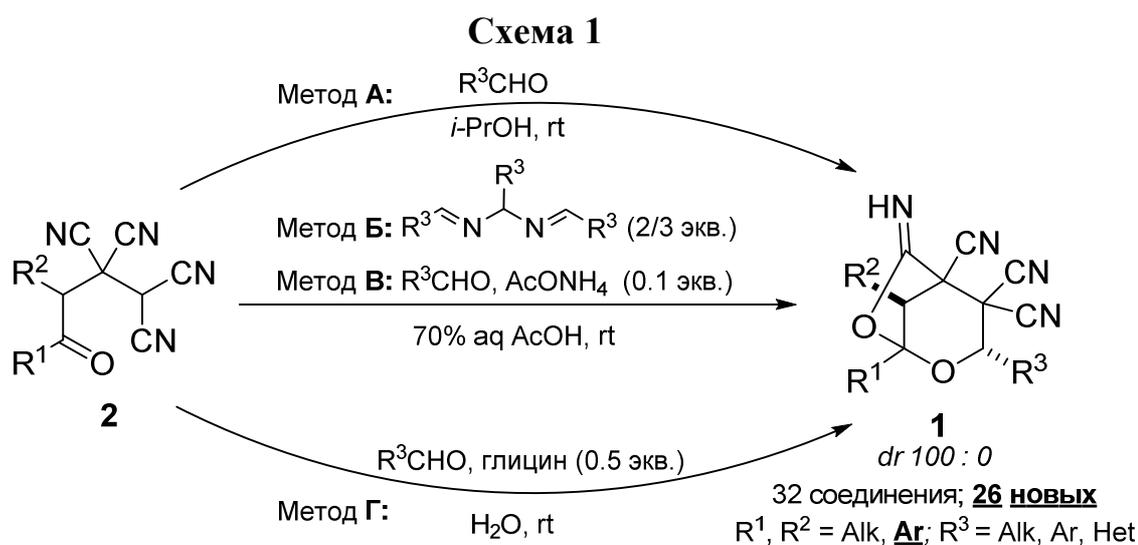
Благодарность. Автор выражает особую благодарность научным консультантам Ершову Олегу Вячеславовичу (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) и Беликову Михаилу Юрьевичу (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) за помощь в интерпретации полученных результатов и участие при обсуждении работы; Павловой Светлане Ивановне (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) за проведение биологических испытаний; Тафеенко Виктору Александровичу (МГУ им. М.В Ломоносова) за осуществление рентгеноструктурных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез производных 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октана

В качестве модельных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда, содержащих иминолактонный цикл, для проведения исследований были выбраны 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилы (ДБЦ) **1**, сочетающие в себе, кроме названного каркаса, реакционноспособные карбонитрильные группы. Такое структурное обрамление обуславливает высокий синтетический потенциал данных соединений, а также, как было показано в ряде работ, придает им противоопухолевую активность.

Для синтеза соединений **1** было использовано четыре подхода (схема 1), заключающихся в вовлечении в каскадную гетероциклизацию реакционно-способных и доступных аддуктов кетонов и тетрацианоэтилена **2**. Два представленных способа (методы **В** и **Г**) являются новыми, разработанными в рамках данного исследования. Два других метода (**А** и **Б**) были оптимизированы и успешно реализованы как для получения известных производных **1**, так и для диастереоселективного синтеза ДБЦ **1** на основе ранее не описанных примеров исходных соединений, в том числе и природного происхождения (производных глюкозы и пиридоксина).



Стоит отметить, что основной, применяемый до настоящего исследования, бескаталитический подход (метод **А**) не позволял синтезировать ДБЦ **1** с арильными заместителями в 1-ом или 8-ом положениях бицикло[3.2.1]октановой системы (R^1 или R^2). Эта проблема была успешно решена применением новых разработанных методов, в результате чего были получены соответствующие арилпроизводные **1**.

2. Альтернативные превращения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов при взаимодействии с альдегидами

Ключевой реакцией, лежащей в основе диастереоселективного построения ДБЦ **1**, является взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **2** с альдегидами (или их синтетическими эквивалентами). В ходе исследования было выявлено, что 1,2-диарилзамещенные кетонитрилы **2** в условиях данной реакции претерпевают альтернативные превращения. В частности, обнаружено, что в результате реакции дифенилкетонитрила **2a** с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими альдегидами диастереоселективно образуются ранее не описанные производные фуранового ряда **3** (схема 2, рис. 1).

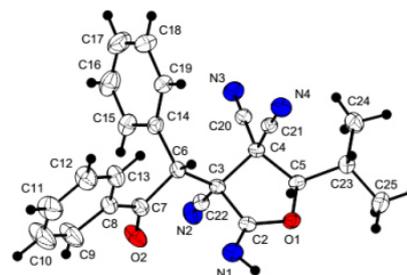
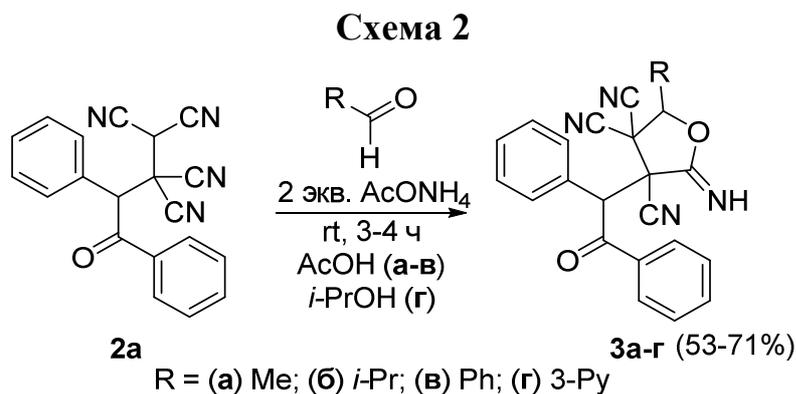


Рис. 1. Пространственное строение соединения **3б** по данным РСА

Иное направление превращений, по-видимому, связано со стерическими затруднениями, вызванными объемными заместителями, препятствующими диастереоселективной самосборке каркасной системы соединений **1**.

Кроме того, установлено, что кетонитрилы **2** в присутствии ацетата аммония могут претерпевать внутримолекулярную перестройку (схема 3).

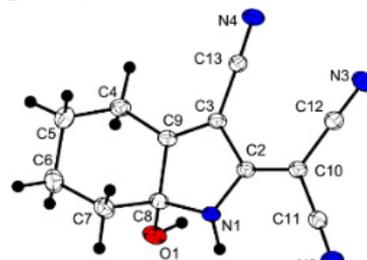
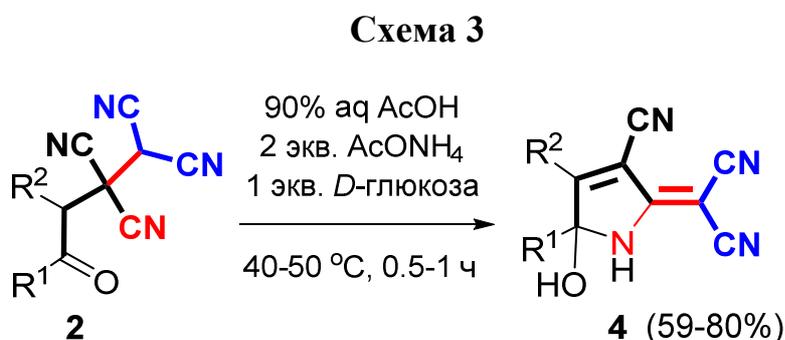


Рис. 2. Пространственное строение соединения **4** по данным РСА

По существу, результатом данного превращения является не описанная ранее перегруппировка нитрилов, сопровождающаяся перестройкой бутан-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента соединений **2** в пента-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильный в составе производных пиррола **4** (рис. 2). Интересно отметить, что присутствие в реакционной массе D-глюкозы способствовало повышению выхода конечных соединений **4**.

3. Превращения 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов в кислой среде

3.1. Превращения производных

6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октана под действием уксусной кислоты

В ходе оптимизации условий синтеза ДБЦ **1** после нагревания реакционной массы методом ТСХ было обнаружено образование побочных продуктов, по-видимому, являющихся результатом дальнейшего превращения соединений **1** в кислой среде. Для установления их структуры было осуществлено непосредственное нагревание ДБЦ **1** в среде ледяной уксусной кислоты, в результате чего с выходом 59-84% были выделены ранее неописанные производные пирано[3,4-*c*]пиррола **5** (схема 4).

Схема 4

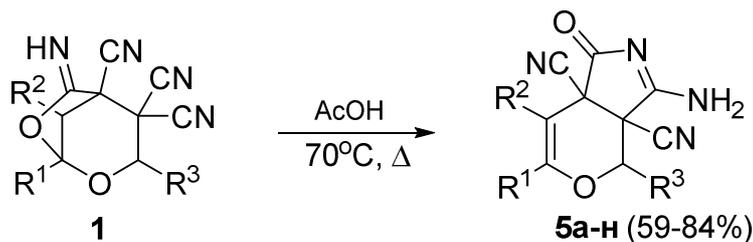
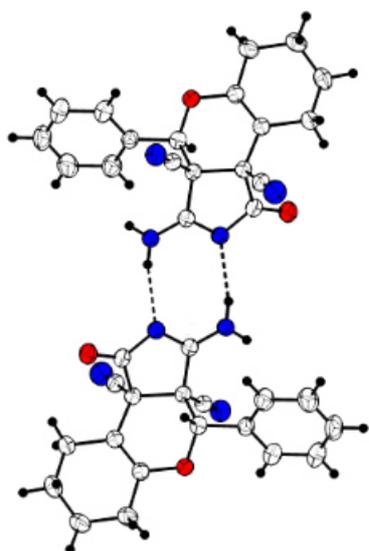
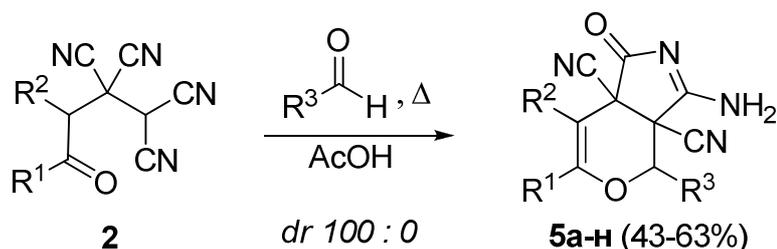
(5a) $R^1=R^2=Me$, $R^3=Ph$;(5б) $R^1=Me$, $R^2=4-MeO-C_6H_4$, $R^3=Ph$;(5в) $R^1=Ph$, $R^2=Me$, $R^3=Ph$;(5г) $R^1=4-Cl-C_6H_4$, $R^2=Me$, $R^3=i-Pr$;(5д) $R^1=4-Cl-C_6H_4$, $R^2=Me$, $R^3=Ph$;(5е) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=H$;(5ж) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=Me$;(5з) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=i-Bu$;(5и) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=Cy$;(5к) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=Ph$;(5л) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=3-MeO-4-HO-C_6H_3$;(5м) $R^1+R^2=(CH_2)_4$, $R^3=3,4,5-(MeO)_3-C_6H_2$;(5н) $R^1+R^2=(CH_2)_5$, $R^3=Ph$ 

Рис. 3. Димерные ассоциаты соединения **5к** по данным РСА

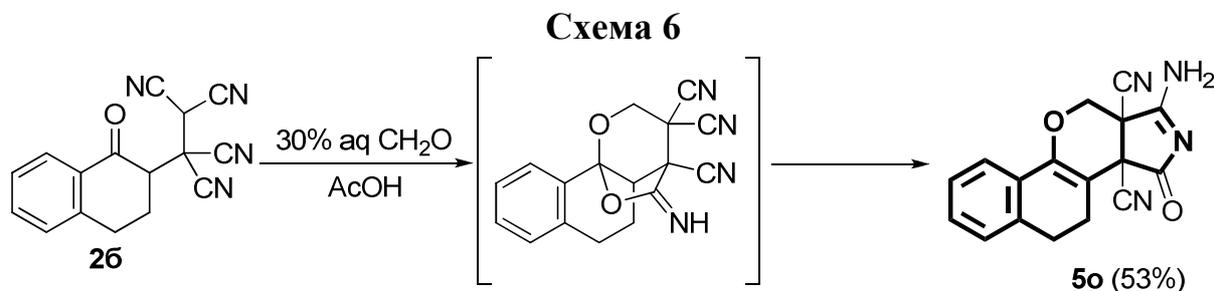
Особенностью 1H ЯМР спектров соединений **5** является проявление сигналов протонов аминогруппы в виде двух независимых уширенных синглетов в районе 9 и 10 м.д. соответственно. Причиной для такой неэквивалентности NH-протонов может являться молекулярная ассоциация соединений **5**, которая косвенно подтверждается данными РСА. В соответствии с ними в кристаллическом виде производные пирано[3,4-с]пиррола **5** существуют в виде димерных ассоциатов, образованных посредством водородного связывания аминогруппы и атома азота пиррольного цикла (рис. 3).

Синтезированные соединения **5** представляют собой редкую аннелированную гетероциклическую систему, поэтому для расширения арсенала способов направленного синтеза таких сложнопостроенных молекул нами была разработана *one-pot* процедура (схема 5). Данный подход характеризуется исключительной диастереоселективностью и хорошими выходами производных пирано[3,4-с]пиррола **5**.

Схема 5



Отдельно стоит отметить диастереоселективное взаимодействие тетрацианоэтилированного α -тетралона **26** с водным раствором формальдегида, при нормальных условиях в среде уксусной кислоты, которое привело к соединению **5o** (схема 6), являющемуся представителем ранее неизвестных соединений 11-окса-16-азастероидного типа.



3.2. Превращения производных 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана под действием сильных кислот

В ходе исследования поведения ДБЦ **1** в присутствии растворов сильных неорганических кислот было обнаружено, что при нагревании данных соединений в среде водной 15% соляной кислоты и пропан-2-ола (в соотношении 1:1 по объему) вместо ожидаемого 6-оксопроизводного образуются 3,3,4-трициано-3,4-дигидро-2*H*-пиран-4-карбоксамиды **6** (схема 7).

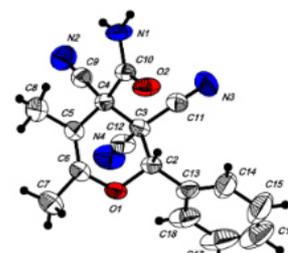
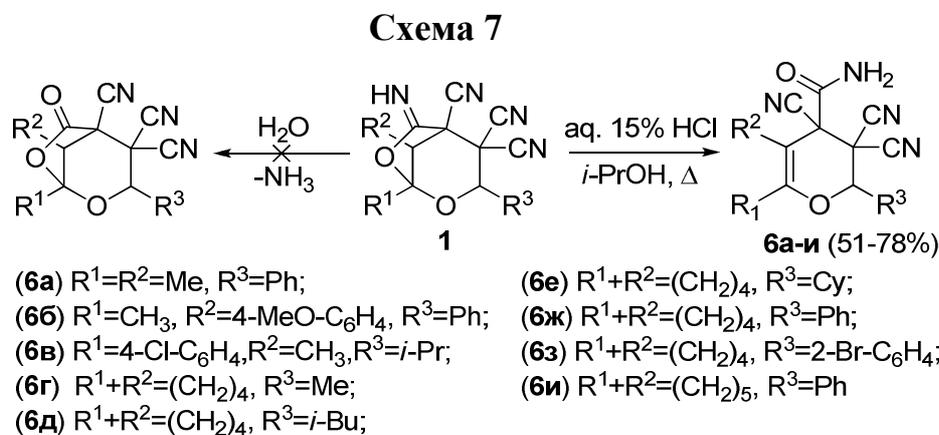


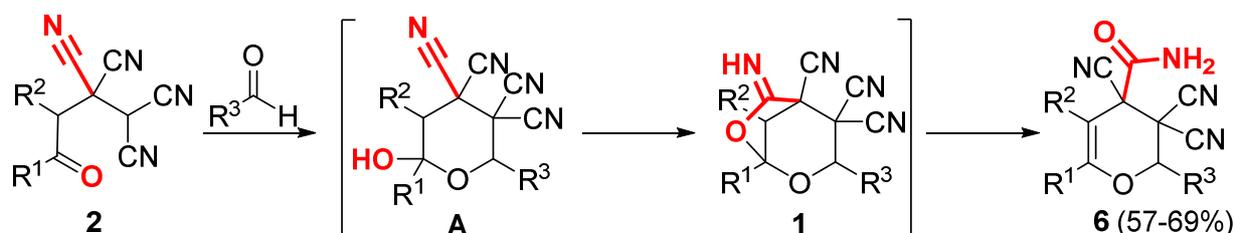
Рис. 4. Пространственное строение соединения **6a** по данным РСА

Структура соединений **6** подтверждена данными ИК-, 1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а пространственное расположение функциональных групп было дополнительно уточнено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 4). Обнаружено также, что образование соединений **6** происходит в результате действия на ДБЦ **1** и других сильных кислот (в том числе в виде водных растворов): бром- и иодоводородной, азотной, трифторуксусной. Соединения **6**, по-видимому, являются промежуточными в ходе перестройки 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанового каркаса соединений **1** в производные пирано[3,4-*c*]пиррола **5** (раздел 3.1, схема 4). Выделение их в данном случае ве-

роятно связано со снижением нуклеофильных свойств амидной группы в сильнокислой среде, что помешало внутримолекулярной 5-экзо-диг циклизации в пиррольный цикл.

Процесс синтеза пиран-3-карбоксамидов **6** также возможен на основе диастереоселективной *one-pot* процедуры без непосредственного выделения бициклических производных **1** (схема 8).

Схема 8



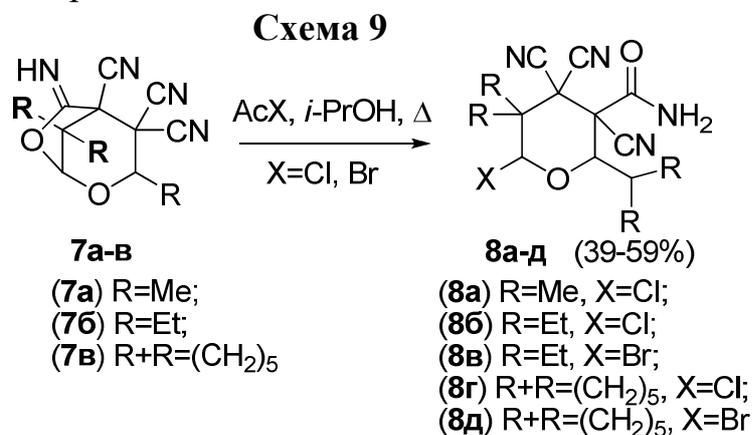
Стоит отметить, что суммарно в результате такой реакции формально происходит региоспецифичный гидролиз одной из цианогрупп кетонитрила **2** до карбоксамидной группы. Данный процесс, как и другие схожие с ним, предложено обозначать более корректно как *квази*-гидролиз (лат. *quasi* «как бы», «кажущийся», «видимый»), так как прямой гидратации нитрильной группы в условиях реакции не происходит, а образование амида – это результат внутримолекулярных процессов циклизации-дециклизации.

Важной обнаруженной особенностью взаимодействия ДБЦ **1** с водными растворами кислот также является тот факт, что не происходит ожидаемого гидролиза иминогруппы, что, по-видимому, связано с большей скоростью процесса дециклизации иминолактонного цикла.

3.3. Превращения 8,8-дизамещенных производных

6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана под действием кислот

При вовлечении производных 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана **7**, содержащих два заместителя в 8-ом положении, в превращения под действием



безводных галоидоводородов были получены неожиданные результаты. В качестве единственного продукта реакции были выделены 6-галоген-3,4,4-трицианотетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамиды **8** (схема 9). Кроме того, было отмечено, что более высокие

выходы продуктов реакции наблюдаются при использовании галогеноводорода, полученного *in situ* в заранее приготовленной смеси пропан-2-ол/галогенангидрид уксусной кислоты. Вероятно, в ходе данного взаимодействия первоначально произошла дециклизация 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октановой системы **7** до промежуточного гидроксинитрила **B**, в котором далее реализовалось 1,4-взаимодействие гидроксила и цианогруппы (схема 10). Протонирование и раскрытие нового δ -иминолактонного цикла в интермедиате **C** (квази-гидролиз) привели к образованию карбоксамидной группы в третьем положении пиранового кольца, а так как выброс протона из пятого положения карбкатиона **D** и как следствие образование двойной связи, как в случае производных **6**, невозможны, превращения завершились присоединением галогенид-аниона.

По-видимому, причина такого альтернативного протекания реакции заключается в наличии двух заместителей в 8-ом положении мостиковой системы, вызывающих значительное пространственное напряжение. Данная гипотеза была подтверждена сравнением межатомных углов и расстояний по данным РСА для монокристаллов схожих соединений 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанового ряда **1** и **7б**, претерпевающих различные превращения в аналогичных условиях, а также вовлечением еще одного представителя 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанов **9** во взаимодействие с хлористым водородом, в результате чего также было получено производное **10** с амидной группой в третьем положении пиранового цикла (схема 11, рис. 5).

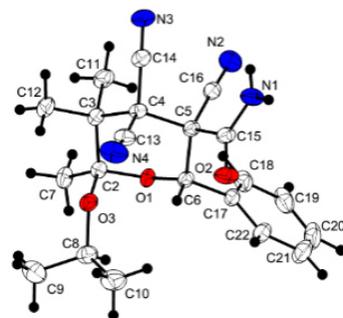
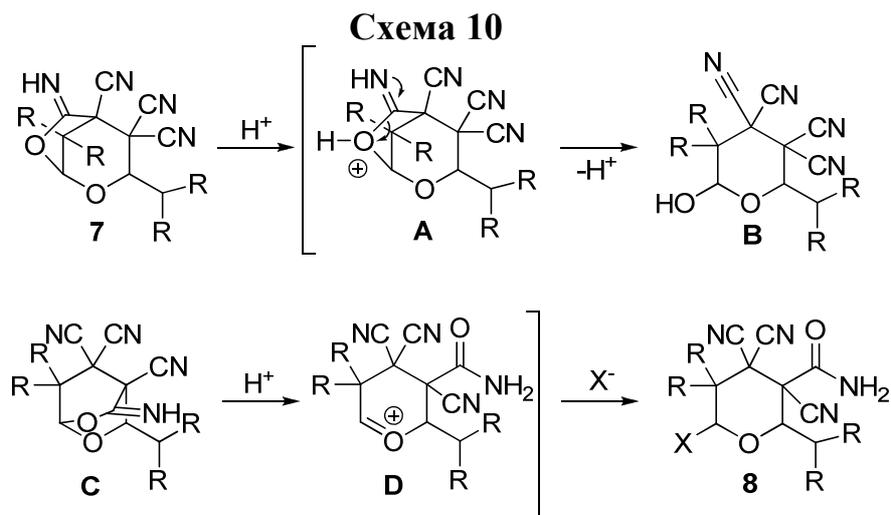
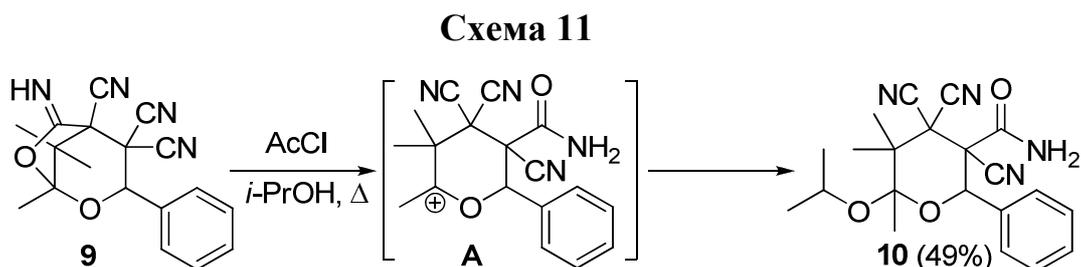


Рис. 5. Пространственное строение соединения **10** по данным РСА



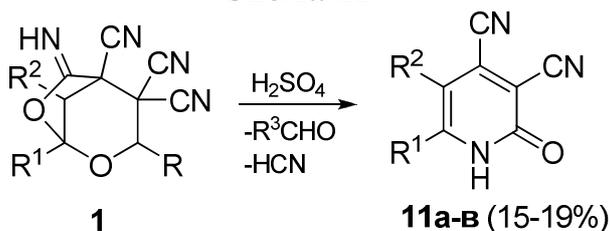
Выделение соединения **10** с изопропокси группой (рис. 5) вместо галогенпроизводного в данном случае, по-видимому, связано с меньшей стерической доступностью промежуточно образующегося третичного карбокатиона **A** недостаточной для атаки галогенида (схема 11).

3.4. Превращения производных 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана под действием серной кислоты

Проведенные исследования показали, что гидролиз иминного фрагмента ДБЦ **1** в присутствии растворов серной кислоты различной концентрации (1-50%) также не протекает.

В результате осуществления реакции образовывались смеси продуктов, среди которых были отмечены описанные в литературе 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **11**. Было установлено, что данные производные пиридин-2-она **11** могут быть выделены с низким выходом 15-19% в результате действия на исходные соединения **1** концентрированной серной кислоты.

Схема 12

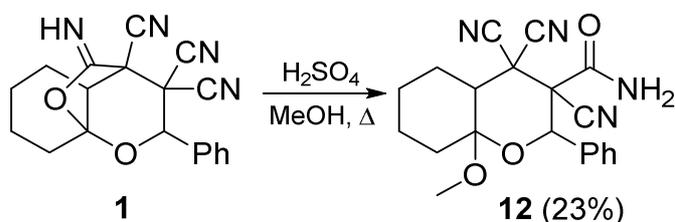


(**11a**) $R^1=R^2=Me$; (**11б**) $R^1+R^2=(CH_2)_4$; (**11в**) $R^1+R^2=(CH_2)_5$

Ввиду сильного изменения структуры для объяснения превращения соединений **1** в производные пиридинового ряда **11** было предложено несколько теоретических схем.

Для установления истинной, с целью выявления возможных интермедиатов реакции, было проведено взаимодействие одного из ДБЦ **1** с безводным метанолом, катализируемое концентрированной серной кислотой (схема 13), в результате чего удалось выделить метоксипроизводное пиран-3-карбоксамид **12** и установить его пространственное строение методом РСА (рис. 6). Базируясь на данном результате была предложена следующая последовательность превращений (схема 14).

Схема 13



Ключевым аспектом данной реакции, как и в случае получения производных **8** (раздел 3.3., схема 10), судя по всему, является процесс дециклизации бициклической системы с образованием производного пирана **C** с амидной группой в третьем положении, а

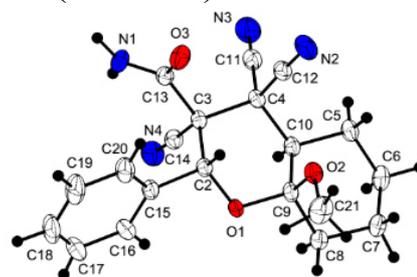
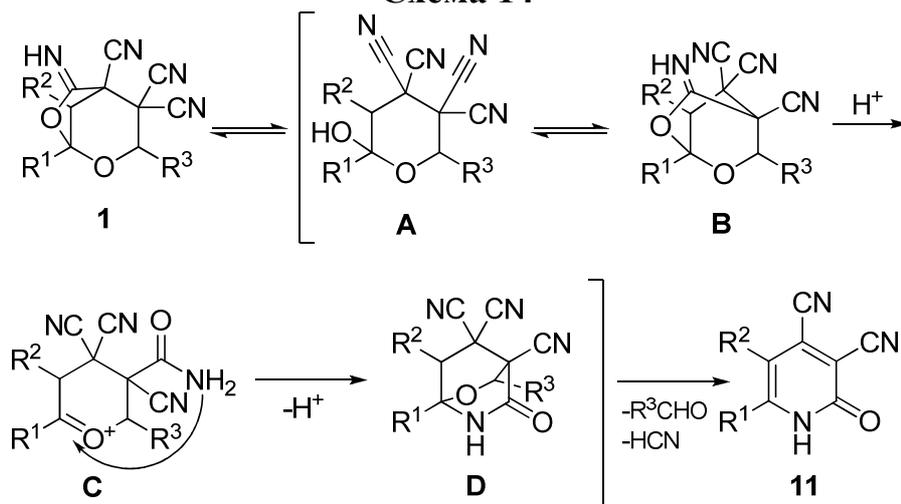


Рис. 6. Пространственное строение соединения **12** по данным РСА

Схема 14

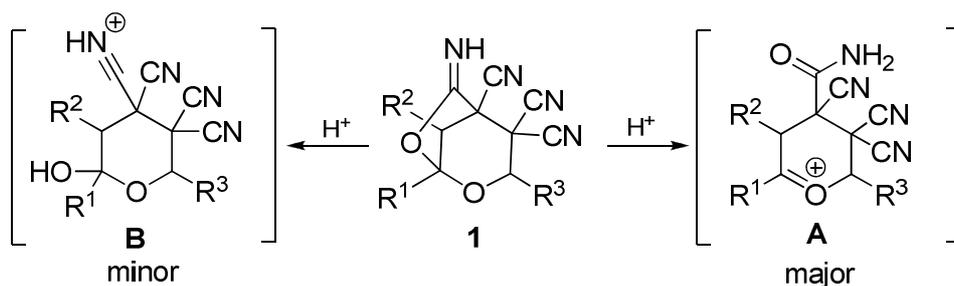
внутримолекулярная атака карбоксамидной группы по карбокатиону и дальнейшие процессы элиминирования синильной кислоты и альдегида завершили образование соединений **11**.



Данная последовательность была подтверждена вовлечением во взаимодействие выделенного метоксипроизводного **12** (по существу представляющего собой аналог интермедиата **C**) с раствором серной кислоты, что также способствовало получению соответствующего пиридона **11**. Впрочем, низкий выход соединений **11** в пересчете на исходные ДБЦ **1** свидетельствует о том, что данное превращение является побочным, в то время как основным направлением реакции, судя по всему, является образование производных пиранового ряда **5, 6** (пункты 3.1 и 3.2).

Базируясь на полученных данных (схемы 7-14) суммарно процесс первоначальной дециклизации иминолактонного цикла в кислой среде можно представить схемой 15. Вероятно, оба направления раскрытия реализуются параллельно и приводят к соответствующим производным.

Схема 15



4. Синтез и превращения бицикло[3.2.1]октанов, не содержащих гетероатома в шестичленном цикле

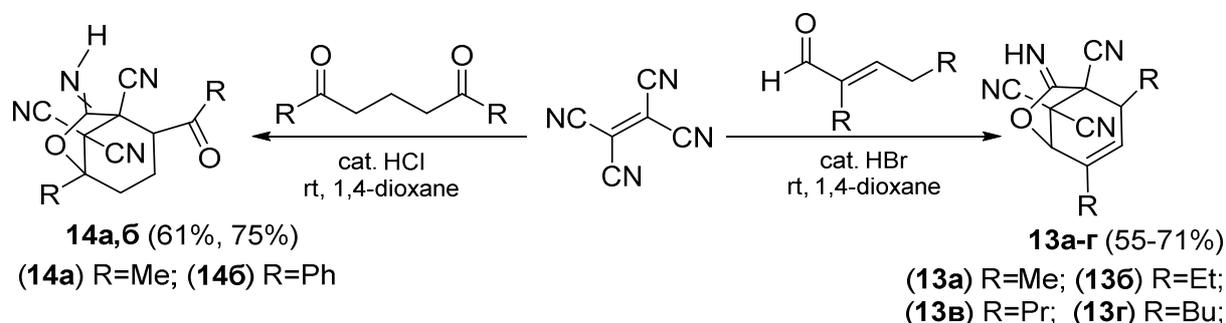
Вопреки современным представлениям о реакционной способности иминолактонного цикла, проведенные нами исследования показали, что в случае его включения в 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октановый каркас, он не подвергается гидролизу до лактона в условиях кислотного катализа, а претерпевает два конкурирующих процесса дециклизации (схема 15).

Исследуемые соединения формально можно рассматривать как бициклические ацетали, которые, как известно, довольно неустойчивы в кислой среде. Судя по всему, процесс протонирования и дециклизации ацетального фрагмента молекулы протекает быстрее и не позволяет иминогруппе гидролизываться.

Базируясь на данном предположении, была выдвинута гипотеза о ключевом влиянии кислорода во 2-ом положении бицикло[3.2.1]октановой системы на отсутствие гидролиза иминного фрагмента из-за конкурирующего процесса дециклизации иминолактонного цикла. Для подтверждения данной гипотезы, были экспериментально исследованы превращения цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный цикл, но не имеющих гетероатома во втором положении каркасной системы.

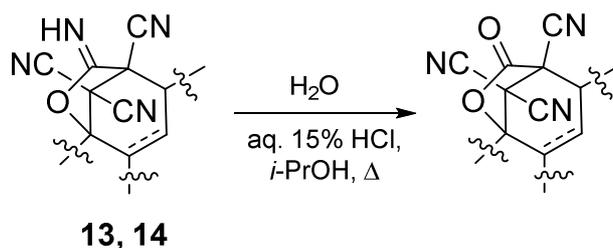
Соответствующие бицикло[3.2.1]октаны были получены на основе реакции тетрацианоэтилена с α,β -непредельными альдегидами (схема 16, соединения **13**) или с 1,5-дикарбонильными соединениями (схема 16, соединения **14**). Стоит отметить, что второй подход является новым и был разработан в рамках данного исследования, а для получения соединений **13** был предложен более эффективный катализ, ускоряющий взаимодействие.

Схема 16



Дальнейшие исследования показали, что соединения **13** и **14** под действием 15% раствора соляной кислоты превращаются в соответствующие оксопроизводные в результате гидролиза иминогруппы (схема 17), что подтверждает выдвинутую гипотезу.

Схема 17

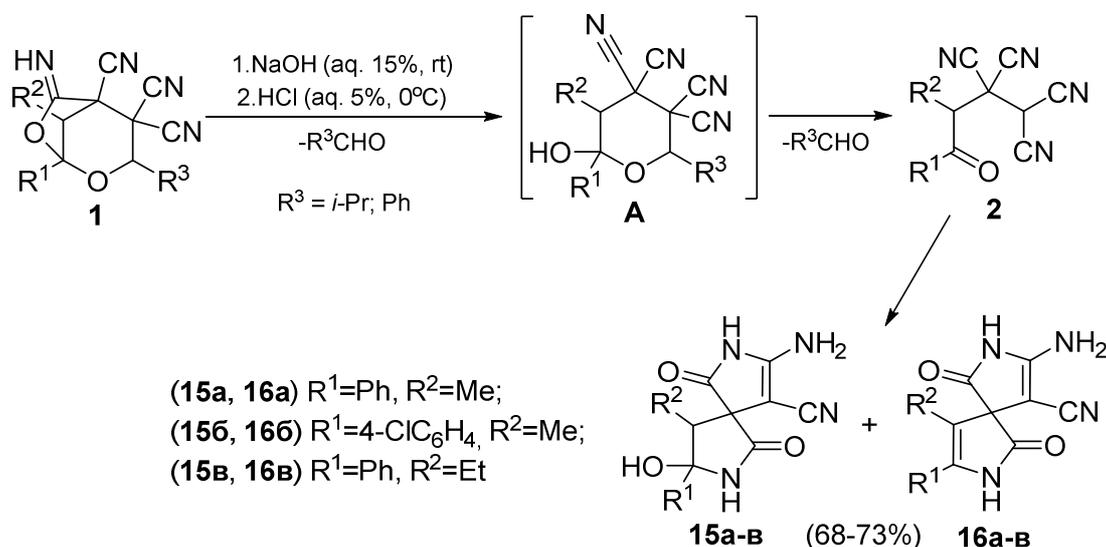


5. Превращения производных бицикло[3.2.1]октана под действием реагентов основного характера

5.1. Превращения производных 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана под действием гидроксида натрия

Исследование поведения цианозамещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент, показало, что 1-арилзамещенные ДБЦ **1и-м,п,р** в результате выдерживания при комнатной температуре в 15% растворе гидроксида натрия с последующим подкислением превращаются в спиропроизводные **15, 16** (схема 18).

Схема 18



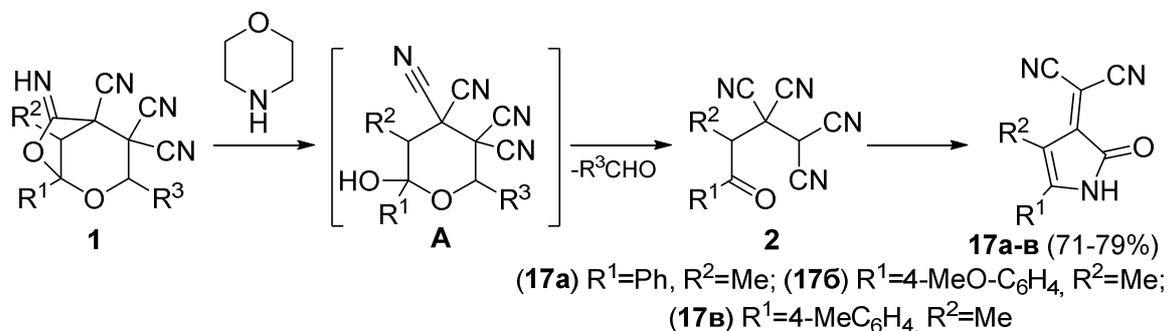
Продукты **15** и **16** образуются в виде трудноразделимой смеси соединений содержащих гидроксильную группу (соединения **15**) и дегидратированных (соединения **16**). Ключевой стадией описываемой реакции, по-видимому, является дециклизация иминолактона, сопровождающаяся дальнейшими ретро-процессами: раскрытием пиранового цикла и элиминированием альдегида, что приводит к исходному для ДБЦ **1** кетонитрилу **2** (схема 18). Тот факт, что природа уходящего альдегида не сказывается на ходе реакции, а также сведения о взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **2** с водным раствором гидроксида натрия косвенно подтверждают предложенную последовательность превращений.

5.2. Превращения производных 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана под действием морфолина

Вовлечение во взаимодействие соединений **1** с морфолином привело к выделению цианозамещенных производных пиррола **17** (схема 19). Данные соединения, судя по всему, также образовались в результате ретро-процессов и

промежуточного образования кетонитрилов **2**, вследствие дециклизации иминолактонного цикла и элиминирования фрагмента альдегида, что было подтверждено встречным синтезом аналогичных продуктов **17** из специально полученных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **2**.

Схема 19



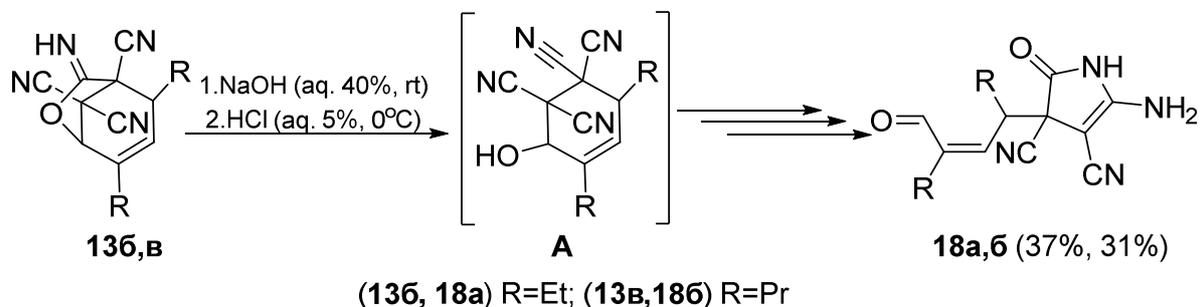
Интересной особенностью полученных производных пиррола **17** является их склонность к термохромизму (обратимому изменению цвета при изменении температуры) в присутствии оснований. Было замечено, что при добавлении эквивалентного количества морфолина, окрашенный раствор соединения **17a** в этилацетате обесцвечивается, нагревание данного раствора возвращает исходную окраску, которая вновь исчезает при охлаждении.

5.3. Взаимодействие производных

7-имино-6-оксабицикло[3.2.1]октена с основаниями

Было установлено, что производные 7-имино-6-оксабицикло[3.2.1]октена **13** также подвержены схожей тенденции к реализации ретро-процессов в основной среде. Так при выдерживании соединений **13b,в** в 40% растворе гидроксида натрия с последующим подкислением 5% соляной кислотой при охлаждении были выделены производные пиррола **18** (схема 20).

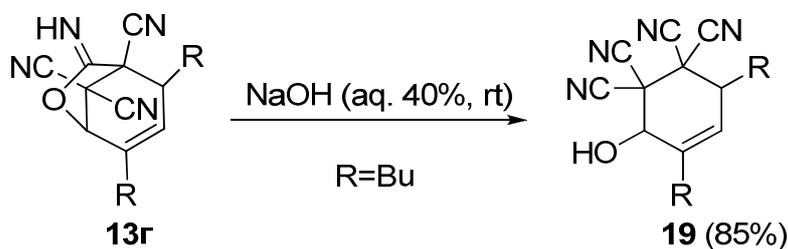
Схема 20



В данном случае ключевой стадией, судя по всему, также является процесс дециклизации в гидроксинитрил **A**, однако полифункциональность соединений, как и в случае ДБЦ **1**, приводит к дальнейшим трансформациям. Тот факт, что в результате превращения одного из субстратов **13** (соединение **13г**)

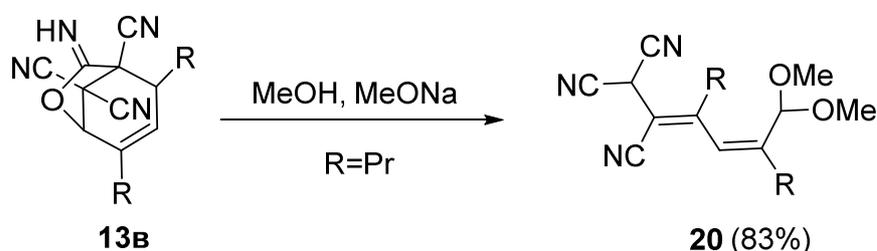
было выделено промежуточное гидроксипроизводное **19**, подтверждает предполагаемую последовательность превращений.

Схема 21



Подтверждением реализации дальнейших процессов дециклизации является выделенное в результате действия на соединение **13в** метанолята натрия в метаноле ацетальное производное **20**.

Схема 22



6. Биологическая активность синтезированных соединений

Для некоторых представителей синтезированных производных бицикло[3.2.1]октана были проведены испытания цитотоксичности. Прямая цитотоксичность соединений была определена *in vitro* с помощью МТТ-теста. Исследования проводились на клеточной линии аденокарциномы шейки матки человека HeLa, время экспозиции с исследуемым агентом составляло от 24 до 72 ч. Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC^{50}) выявленных веществ-лидеров представлены в таблице 1, в скобках рядом со значением IC^{50} указана длительность воздействия раствора соединения на клеточную линию.

Таблица 1. Полумаксимальная ингибирующая концентрация синтезированных соединений, подавляющая рост клеточной линии HeLa.

Структура				
IC^{50}	25 μ M (48 ч)	23 μ M (72 ч)	26 μ M (48 ч)	13 μ M (72 ч)

Отмечено, что высокой цитотоксичностью при времени экспозиции 48 часов обладают 1-арилзамещенные ДБЦ 1, в то же время для N-ацетилиминопроизводного концентрация, подавившая рост половины клеток культуры, после воздействия в течение 72 часов, оказалась вдвое меньше. Полученные результаты обуславливают перспективность проведения дальнейших испытаний данных соединений на других клеточных линиях.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые и оптимизированы известные методы синтеза циано-замещенных бицикло[3.2.1]октанов, содержащих иминолактонный фрагмент, приводящие к 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилам, 7-имино-6-оксибицикло[3.2.1]окт-3-ен-1,8,8-трикарбонитрилам и 7-имино-6-оксибицикло-[3.2.1]октан-1,8,8-трикарбонитрилам.

2. Выявлено, что образование 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов не происходит в результате реакции аддуктов 1,2-диарилэтанонов и тетрацианоэтилена с альдегидами. Данное взаимодействие открыло путь к ранее неизвестным производным иминолактона, а также способствовало открытию новой перегруппировки ряда полинитрилов, сопровождающейся перестройкой бутан-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента в бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильный.

3. Найдено, что нагревание 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов в кислой среде сопровождается раскрытием γ -иминолактонного цикла по двум направлениям с образованием карбоксамидного (основной процесс) или гидроксинитрильного (побочный процесс) фрагментов, что может быть использовано для синтеза различных гетероциклических производных пиранового, пирано[3,4-с]пиррольного и пиридинового рядов. Отмечено, что ожидаемый процесс гидролиза иминогруппы и формирования γ -лактона в данных условиях не происходит.

4. Обнаружено, что при наличии двух заместителей в восьмом положении бицикло[3.2.1]октановой системы, иминолактонный цикл 6-имино-2,7-диоксибицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов в кислой среде раскрывается с образованием гидроксинитрильного фрагмента, что объясняется стереохимическими особенностями строения каркасной системы.

5. Доказано, что обнаруженным процессам дециклизации иминолактона в кислой среде способствует наличие атома кислорода в аннелированном шестичленном цикле бицикло[3.2.1]октана. В случае его отсутствия на примере производных 7-имино-6-оксибицикло[3.2.1]окт-3-ен-1,8,8-трикарбонитрила и 7-

имино-6-оксабицикло[3.2.1]-октан-1,8,8-трикарбонитрила реализован кислотно-катализируемый гидролиз γ -иминолактонного фрагмента бицикло[3.2.1]октановой системы до γ -лактонного.

6. Найдено, что цианозамещенные бицикло[3.2.1]октаны, содержащие иминолактонный фрагмент, в основной среде претерпевают череду каскадных ретро-превращений, инициируемых дециклизацией иминолактонного цикла до гидроксинитрила, с последующим образованием производных пиррола (в том числе спироциклических).

7. Выявлено, что введение ароматического заместителя в первое положение бицикло[3.2.1]октановой системы, а также ацилирование иминогруппы увеличивают цитотоксическую активность 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов по отношению к клеточной линии аденокарциномы шейки матки человека (HeLa).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Иевлев, М. Ю.** Новый способ домино-синтеза 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов и изучение стереохимических особенностей их формирования и строения / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов, А. Г. Миловидова, М. Ю. Беликов, О. Е. Насакин // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51. – № 5. – С. 457-461.

2. Ershov, O. V. Glycine catalyzed diastereoselective domino-synthesis of 6-imino-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane-4,4,5-tricarbonitriles in water / O. V. Ershov, **M. Yu. Ievlev**, V. A. Tafeenko, O. E. Nasakin // Green Chemistry. – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 4234-4238.

3. **Иевлев, М. Ю.** Синтез 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов (микрообзор) / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т. 52. – № 4. – С. 213-215.

4. **Ievlev, M. Yu.** Diastereoselective cascade assembly of functionalized pyrano[3,4-c]-pyrrole derivatives / **M. Yu. Ievlev**, O. V. Ershov, V. A. Tafeenko // Organic Letters. – 2016. – Vol. 18. – № 8. – P. 1940-1943.

5. **Иевлев, М. Ю.** Синтез полифункциональных гликозилпроизводных 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октана / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов, А. Г. Миловидова, М. Ю. Беликов О. Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 8. – С. 1226-1228.

6. Гуревич, П. А. Синтез и исследование противоопухолевой активности 3-(пиридин-3-ил)-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрила / П. А. Гуревич, **М. Ю. Иевлев**, С. И. Павлова, Н. А. Андреева, А. Г. Миловидова,

О. В. Ершов, О. Е. Насакин, Н. А. Фанюк // Вестник технологического университета. – 2016. – Т. 19. – Вып. 10. – С. 141-142.

7. Belikov, M. Yu. Rearrangement of 4-oxobutane-1,1,2,2-tetracarbonitriles to the penta-1,3-diene-1,1,3-tricarbonitrile moiety as an approach to novel acceptors for donor-acceptor chromophores / M. Yu. Belikov, S. V. Fedoseev, O. V. Ershov, **M. Yu. Ievlev**, V. A. Tafeenko // Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57. – № 36. – P. 4101-4104.

8. Ершов, О. В. Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в отсутствие растворителей / О. В. Ершов, **М. Ю. Иевлев**, М. Ю. Беликов, О. Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 9. – С. 1364-1366.

9. **Ievlev, M. Yu.** Diastereoselective synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyran-4-carboxamides through an unusual regiospecific quasi-hydrolysis of cyano group / **M. Yu. Ievlev**, O. V. Ershov, M. Yu. Belikov, A. G. Milovidova, V. A. Tafeenko, O. E. Nasakin // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 12. – P. 2093-2098.

Патенты

10. Пат. №2545459(C1) Российская Федерация, С07D491/08. Способ получения 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов, Я. С. Каюков, М. Ю. Беликов, С. В. Федосеев, О. Е. Насакин; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (RU). – Заявл. 15.04.2014; опубл. 27.03.2015.

11. Пат. №2577537(C1) Российская Федерация, С07С253/30. Способ получения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов, М. Ю. Беликов, К. В. Липин, С. В. Федосеев, О. Е. Насакин; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (RU). – Заявл. 21.04.2015; опубл. 20.03.2016.

Материалы конференций

12. **Иевлев, М. Ю.** Исследование реакционной способности 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов // Материалы и доклады Международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых». – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2013. – С. 102-103.

13. **Иевлев, М. Ю.** Превращения 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-3,3,4-трикарбонитрилов под действием сильных кислородсодержащих кислот / **М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов** // Новые направления в химии гетероциклических соединений. Третья Международная научная конференция. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. – С. 188.

14. **Иевлев, М. Ю.** Новые направления раскрытия иминолактонного цикла на примере 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов** // Сборник тезисов докладов VI молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 80-летию со дня основания ИОХ РАН. – Москва: МАКС Пресс, 2014 г. – С. 150-151.

15. **Иевлев, М. Ю.** Гидролиз-2,4-алкил-7-имино-6-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ен-1,8,8-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов** // Материалы IX Международной молодежной научной конференции «Научному прогрессу – творчество молодых». – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2014 г. – С. 151-152.

16. **Иевлев, М. Ю.** Ацилирование 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов** // Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации», посвященной 85-летию со дня рождения В. А. Кухтина. – Чебоксары. ООО Издательский дом «Пегас», 2014. – С. 41.

17. **Иевлев, М. Ю.** Синтез и дальнейшая модификация 3-имино-1-оксо-1,2,3,3а,4,7а-гексагидропирано[3,4-с]пиррол-3а,7а-дикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев** // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2015» – Электрон. дан. — Москва: МАКС Пресс, 2015. — 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

18. **Иевлев, М. Ю.** Синтез новых потенциальных представителей нелинейных оптических хромофоров – 2-(3-циано-5-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-илиден)-пропандинитрилов / **М. Ю. Иевлев, М. Ю. Беликов** // Конкурс проектов молодых ученых: тезисы докладов. – Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2015. – С. 18-19.

19. **Иевлев, М. Ю.** Перегруппировка 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов в производные 3-амино-1,6-диоксо-2,7-диазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-4-карбонитрила / **М. Ю. Иевлев, А. Г. Миловидова, С. В. Федосеев, О. В. Ершов** // Сборник материалов международного конгресса по химии гетероциклических соединений «Кост-2015». – Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2015. – С. 147.

20. **Иевлев, М. Ю.** Неожиданное превращение 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов // Современные проблемы химической науки и фармации: сборник материалов IV всероссийской конференции с международным участием, посвященной 80-летию В.В. Базыльчика. – Чебоксары: Изд-во ООО «Крона», 2015. – С. 47.

21. **Иевлев, М. Ю.** Синтез 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов, содержащих фрагменты природных соединений / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов, А. Г. Миловидова // Химия и современность: сборник научных статей. – Чебоксары: Чуваш. гос. пед. ун-т, 2016. – С. 28-30.

22. **Иевлев, М. Ю.** Исследование влияния кислот на процесс формирования 7-имино-6-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ен-1,1,8-трикарбонитрилов / **М. Ю. Иевлев**, К. В. Липин, О. В. Ершов // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». – Санкт-Петербург: изд-во ВВМ, 2016. – С. 346.

23. **Иевлев, М. Ю.** Взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений и тетрацианоэтилена – новый подход к построению бицикло[3.2.1]октановой системы / **М. Ю. Иевлев**, М. Ю. Беликов, А. Г. Миловидова, О. В. Ершов // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов I Всероссийской молодёжной школы-конференции. – Москва: РУДН, 2016. – С. 41.

24. Миловидова, А. Г. Неожиданное превращение 4-оксо-3,4-дифенилбутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / Миловидова А. Г., **Иевлев М. Ю.**, Ершов О. В. // Современные проблемы химической науки и фармации: сб. материалов V Всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: изд-во ООО «Крона», 2016. – С. 35.

25. **Иевлев, М. Ю.** Взаимодействие кетонитрилов с пиридоксалем: каскадная самосборка полициклической мостиковой системы / **М. Ю. Иевлев**, О. В. Ершов, А. Г. Миловидова // Сборник тезисов докладов V Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь: Институт технической химии, 2016. – С. 91.

Подписано в печать 19.01.2017 Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 52

Чувашский государственный университет

Типография университета

428015 Чебоксары, Московский просп., 15