

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
"УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ"**



**ПАЛЬЧИКОВ**  
**Віталій Олександрович**

УДК 547.312:547.217.1+541.28

**ОКСИГЕН- ТА НІТРОГЕНВМІСНІ ПОХІДНІ АНГІДРИДУ  
БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ЕН-ендо,ендо-2,3-ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ.  
СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ**

**02.00.03 – органічна хімія**

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
**кандидата хімічних наук**

Дніпропетровськ – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Дніпропетровського національного університету Міністерства освіти і науки України

**Науковий керівник:** Заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор хімічних наук, професор  
**Кас'ян Лілія Іванівна,**  
Дніпропетровський національний університет,  
кафедра органічної хімії, професор

**Офіційні опоненти:** Доктор хімічних наук, професор  
**Бурмістров Костянтин Сергійович,**  
ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний  
університет", кафедра фізичної хімії, професор  
Кандидат хімічних наук, доцент  
**Нестерова Олена Юріївна,**  
Дніпропетровський національний університет,  
завідувач кафедри хімії та хімічної технології  
високомолекулярних сполук, доцент

Захист відбудеться "01" лютого 2008 р. о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" за адресою: 49005, м. Дніпропетровськ, пр. Гагаріна, 8.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет", м. Дніпропетровськ, пр. Гагаріна, 8.

Автореферат розісланий "20" грудня 2007 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої  
ради Д 08.078.03, кандидат технічних наук

Шевцова К.В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність дослідження.** Велика увага, що приділяється хімії похідних норборнена, викликана значними фармакофорними властивостями біциклічного каркасу; присутність останнього надає великій кількості заміщених норборненів (амінів, імідів, амідів, діамідів, сульфонамідів тощо) різноманітну і високу біологічну активність. Жорсткі та об'ємні молекули заміщених норборненів із закріпленою у просторі орієнтацією замісників є зручними моделями для вивчення зв'язку між фармакологічною активністю та хімічною структурою.

У даній роботі як вихідну речовину обрано доступний ангідрид біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (ендиковий ангідрид). Присутність різних за природою реакційних центрів в молекулі цієї сполуки відкриває широкі перспективи як для її подальшої трансформації в різні класи органічних сполук, так і для вивчення стереохімічних особливостей цих перетворень.

Аналіз літературних джерел, а також проведені раніше дослідження показали перспективність отримання біологічно активних похідних ендикового ангідриду; відсутність даних про можливість перетворення сполук цієї групи в гетерополіциклічні сполуки підкреслює особливу актуальність досліджень, що проведені у даному напрямку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконане в рамках держбюджетної теми “Карбо- та гетероциклічні сполуки. Структура й реакційна здатність”, затвердженої Головним управлінням науки Міністерства освіти і науки України 01.01.2004 р. (№ держреєстрації 0104U000476), а також теми “Аліциклічні та гетероциклічні оксигено- та нітрогеновмісні сполуки. Синтез, структура, реакційна здатність”, затвердженої Головним управлінням науки Міністерства освіти і науки України 01.01.2007 р. (№ держреєстрації 0107U000533).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – розробка методів синтезу нових практично корисних похідних ендикового ангідриду; встановлення впливу структури субстрату на хемо- і регіоселективність процесів трансформації оксигено- та нітрогеновмісних похідних ендикового ангідриду під дією пероксикислот та нуклеофільних реагентів різних типів; вивчення нейротропної активності синтезованих сполук. Досягнення мети включало вирішення наступних завдань:

- Синтез і встановлення структури продуктів амінолізу ендикового ангідриду первинними і вторинними амінами різних груп, зокрема, азабінонуклеофільними ізомерними амінопіридинами і спорідненими сполуками, а також нітрилами *N*-арил- $\alpha$ -аміноізомаляної кислоти. Оптимізація методики синтезу *ендо-цис*-діамідів ряду норборнена на основі ендикового ангідриду.

- Вивчення епоксидування великої групи отриманих моно- і діамідів, а також імідів органічними пероксикислотами в умовах реакції Прилежаєва, встановлення зв'язку між структурою та характером продуктів реакцій.

- Вивчення реакцій епоксидних похідних імідів ряду норборнена з нуклеофільними реагентами (етилатом натрію, алюмогідридом літію); оптимізація умов для досягнення високої селективності процесів гетероциклізації.

- Підготовка зразків для фармакологічного вивчення. Обговорення зв'язку нейротропної дії зі структурою сполук.

*Об'єкт дослідження* – шляхи синтезу і хімічні властивості нових оксигено- та нітрогеновмісних похідних ендикового ангідриду.

*Предмет дослідження* – ендиковий ангідрид, його оксигено- та нітрогеновмісні похідні.

*Методи дослідження* – органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - та УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія, газорідинна, тонкошарова та колонкова хроматографія, рентгеноструктурний і елементний аналіз.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше виявлено, що реакція ендикового ангідриду з нітрилами *N*-арил- $\alpha$ -аміноізомасляної кислоти проходить з відщепленням ізобутиронітрильного фрагменту і закінчується утворенням відповідних імідів.

Вперше показано, що реакції епоксидування моно- і діамідів ряду норборнена, які включають алкільні, циклоалкільні та ароматичні замісники біля атома нітрогену, у більшості випадків закінчуються утворенням сумішей продуктів, серед яких найбільш представлені відома раніше *екзо-2*-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*ендо-9*-карбонова кислота та її солі з амінами, що входять до складу амідних фрагментів вихідних сполук.

Вперше встановлено, що реакція дегідратації солей *екзо-2*-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*ендо-9*-карбонової кислоти з аміаком, первинними алкіл- і ариламинами в присутності дициклогексилкарбодіміду призводить до *транс*-дигідроксиімідів. На основі останніх розроблено новий селективний спосіб синтезу *ендо-8, екзо-9*-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деканів з використанням алюмогідриду літію в киплячому абсолютному тетрагідрофурані.

Вперше проведено реакції епоксиімідів ряду норборнана з етилатом натрію та продемонстрована залежність структури продуктів від будови субстрату. Вперше запропоновано оптимальні умови взаємодії епоксиімідів з алюмогідридом літію, що дозволило отримати нові *N*-заміщені *екзо-2*-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекани та *екзо-2*-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-они.

**Практичне значення отриманих результатів.** Показано можливості подальшого використання в органічному синтезі первинних продуктів амінолізу промислово доступного ендикового ангідриду. Розроблено препаративні методики та оптимізовано умови синтезу ряду нових гетерополіциклічних сполук на основі нітрогеновмісних похідних ендикового ангідриду, частина яких виявила біологічну активність. Отримано патент України на корисну модель “*ендо-3*-(2,2,6,6-тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо-2*-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію”.

**Особистий внесок здобувача** полягає в систематизації літературних джерел за темою, самостійному виконанні експериментальних досліджень і аналізі спектральних даних. Планування експерименту, інтерпретація та узагальнення експериментальних даних, а також формулювання основних теоретичних положень роботи виконано разом з науковим керівником проф., д.х.н. Л.І. Кас'ян і доц., к.х.н. І.М. Тарабарою. Обговорення результатів квантово-хімічних розрахунків проведено разом з доц., д.х.н. С.І. Оковитим. Фармакологічні дослідження виконано на кафедрі фармакології, клінічної фармакології та технології лікарських засобів Дніпропетровської державної медичної академії під керівництвом проф., д.м.н. О.Т. Зленко. Рентгеноструктурні дослідження проведено С.В. Шишкіною і д.х.н. О.В. Шишкіним у НТК “Інститут монокристалів” НАН України (м. Харків). Запис спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - та УФ-спектрів, а також мас-спектрів виконано к.х.н. В.В. Піроженко (ІОХ, м. Київ), к.х.н. І.Ф. Цимбалом (ІОХ, м. Київ), к.х.н.

В.С. Феденко (ДНУ, м. Дніпропетровськ) і к.х.н. О.В. Мазепою (Фіз.-хім. інститут ім. О.В. Богатського, м. Одеса). У роботі брали участь студенти С.О. Педан, С.О. Придьма та С.П. Лавріненко.

**Апробація результатів дисертації.** Результати роботи представлено на українських та міжнародних конференціях і симпозиумах: Російській науково-практичній конференції “Актуальные вопросы острой и хронической боли” (Самара, 2005), XIV конференції “Current Trends in Computational Chemistry” (Джексон, 2005), Міжнародному симпозиумі “Advanced Science in Organic Chemistry” (Судак, 2006), Міжнародній конференції “Chemistry of Nitrogen containing Heterocycles” (Харків, 2006), XI Конгресі всесвітньої федерації українських лікарських товариств (Полтава, 2006), V Конгресі європейської федерації (IASP) “Pain in Europe V” (Стамбул, 2006), VIII конференції з гетероциклічних сполук (Гайнесвіль, Флорида, 2007) і ряді конференцій молодих учених.

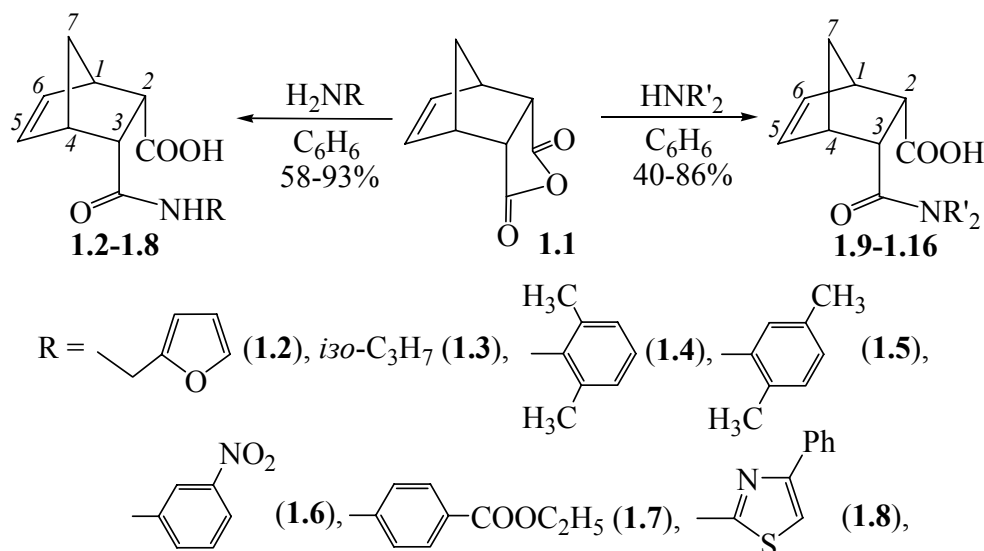
**Публікації.** Основні результати досліджень опубліковано в 11 статтях у спеціалізованих наукових журналах і тезах 7 міжнародних і національних конференцій. Отримано патент на корисну модель.

**Об’єм і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, літературного огляду, трьох розділів обговорення результатів дослідження, експериментальної частини, основних висновків, чотирьох додатків та списку використаної літератури. Робота викладена на 266 сторінках машинописного тексту, з яких додатки займають 85 сторінок, і містить 47 рисунків, 49 таблиць, список літератури включає 255 джерел.

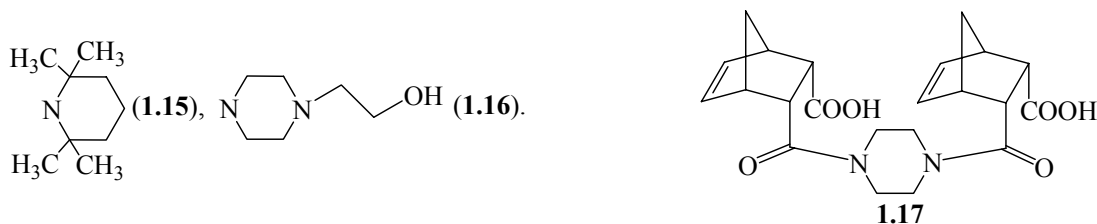
## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *першому розділі* наведено літературний огляд, присвячений синтезу, хімічним властивостям і біологічній активності продуктів амінолізу ендикового ангідриду.

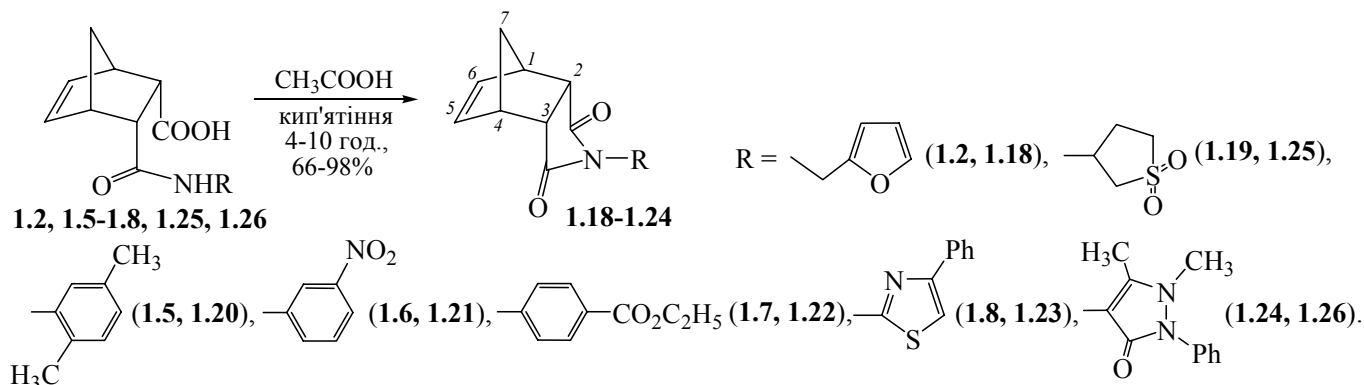
*Другий розділ* включає чотири підрозділи, присвячених синтезу та вивченню структури моно- і діамідів, синтезованих на основі доступного ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (**1.1**), а також імідів ряду норборнена. Взаємодією еквімолярних кількостей ендикового ангідриду і відповідного аміну в бензольному розчині отримано нові амідокислоти (**1.2-1.17**). Структуру сполук (**1.2-1.17**) підтверджено з використанням даних ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ .



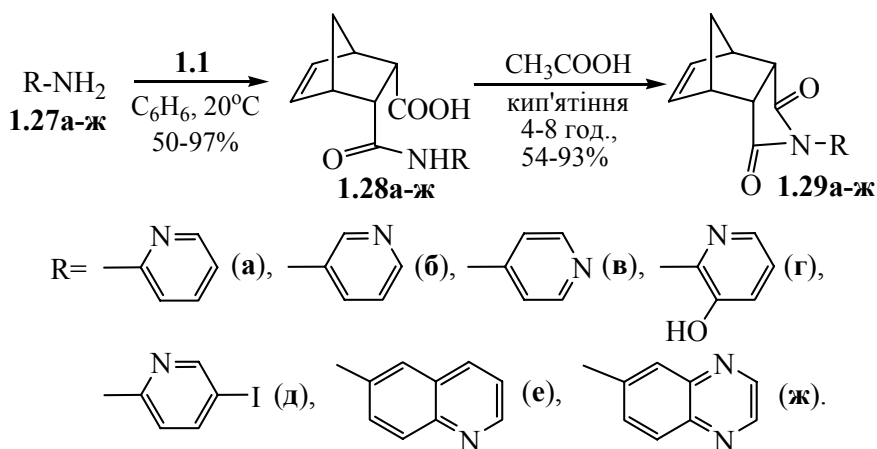
$\text{NR}'_2 = \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$  (**1.9**),  $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$  (**1.10**),  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (**1.11**),  $\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$  (**1.12**),  $\text{N}(\textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7)_2$  (**1.13**),  $\text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11})_2$  (**1.14**),



Іміди ряду норборнена широко відомі та викликають великий інтерес як біологічно активні сполуки. Синтез нових (сполуки **1.18-1.24**) і відомих раніше імідів виконано найбільш доцільним шляхом – кип'ятінням відповідних амідокислот (**1.2, 1.5-1.8, 1.25, 1.26**) у льодяній оцтовій кислоті.



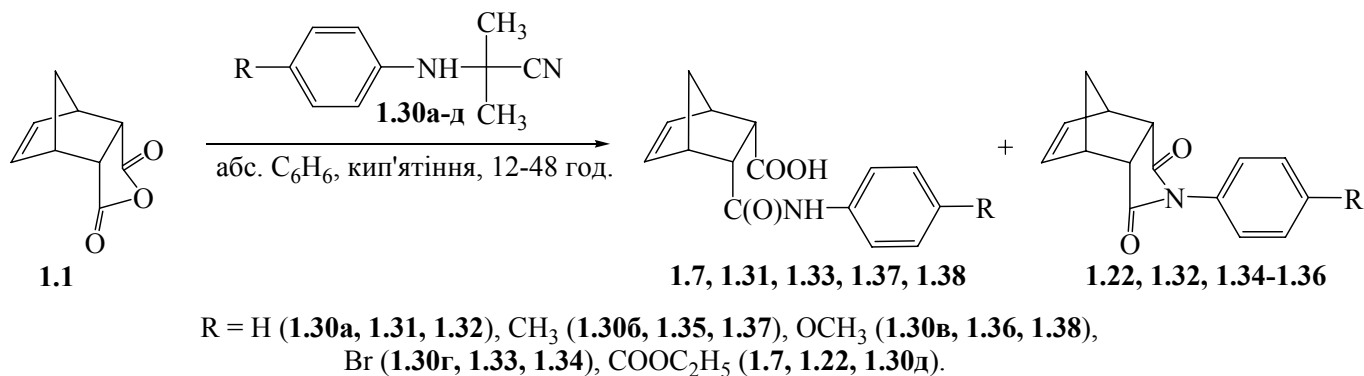
Дисертаційна робота включає вивчення взаємодії ангідриду (**1.1**) з азабіноклеофільними амінопіридинами (**1.27а-д**), подібними за структурою 6-амінохіноліном та 6-амінохіноксаліном (**1.27е, ж**) і подальше перетворення отриманих продуктів амінолізу у відповідні карбоксіміди.



Взаємодію ендикового ангідриду (**1.1**) з амінами (**1.27а-ж**) проведено в м'яких умовах (у бензолі при кімнатній температурі), які перешкоджають дегідратації амідокислот (**1.28а-ж**) у карбоксіміди (**1.29а-ж**). Структура використаних у дослідженні амінів (**1.27а-ж**) обумовлює можливість незвичайного перебігу реакцій їх ацилювання, а також окислення імідів (**1.29а-ж**), які включають, крім подвійного зв'язку, додаткові нітрогено- і оксигеновмісні нуклеофільні центри. Аналіз УФ- та ІЧ-спектрів, а також спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  продуктів не суперечить запропонованій для них структурі амідокислот (**1.28а-ж**). Структура амідокислот, а також реагування амінопіридинів і споріднених сполук за рахунок екзоциклічної аміногрупи є наслідком розподілу електронної густини в молекулах амінів (**1.27а-ж**). Розрахунки, проведені методом РМЗ, показують, що підвищена спорідненість до протона характерна для атомів нітрогену в циклах сполук (**1.27а-ж**), а підвищена локалізація ВЗМО, яка відіграє вирішальну роль у первинному перекриванні граничних

орбіталей реагентів – на атомах нітрогену позациклічних аміногруп. Очевидно, для досліджуваних реакцій цієї групи амінів з ендиковим ангідридом характерний орбітальний контроль.

Наступний підрозділ включає вивчення взаємодії *N*-арилзамішених нітрилів  $\alpha$ -аміноізомаляної кислоти (**1.30а-д**) з ендиковим ангідридом (**1.1**), а також встановлення факторів, що впливають на характер та співвідношення продуктів реакції. При дослідженні взаємодії сполук (**1.30а**, **1.1**) у класичних умовах синтезу амідокислот (бензол, 20-25°C) протягом 17 діб амідокислота не була отримана і повернуто 50% вихідного аміну (**1.30а**). В окремому експерименті показано, що амініонітрил (**1.30а**) стійкий в умовах кип'ятіння при відсутності ангідриду (**1.1**). Далі взаємодію ангідриду (**1.1**) з ароматичними амініонітрилами (**1.30а-д**) проведено при кип'ятінні еквімольних кількостей реагентів в абсолютному бензолі під контролем ТШХ (за зникненням вихідного амініонітрилу). Встановлено, що продуктами реакцій ангідриду (**1.1**) з амінами (**1.30а, г**) є суміші амідокислот з відповідними імідами (сполуки **1.31**, **1.32** і **1.33**, **1.34**). Реакції нітрилів (**1.30б, в**) із сполукою (**1.1**) кількісно приводять до утворення імідів (**1.35**, **1.36**). Навпаки, при використанні аміну (**1.30д**) як єдиний продукт отримано амідокислоту (**1.7**). На прикладі аміну (**1.30а**) показано утворення нітрилу метакрилової кислоти як побічного продукту (дані ГРХ). Експериментальні дані дозволяють пов'язати співвідношення продуктів реакції із силою і характером електронного ефекту замісника, який знаходиться в прямому сполученні з аміногрупою реагенту. Помічено збільшення вмісту іміду в продуктах реакції при ацилюванні амініонітрилів (**1.30а-в**), які мають у *para*-положенні бензольного кільця електронодонорну групу або атом водню. Сполуки (**1.30г, д**), що включають атом бромів і етоксикарбонільну групу відповідно, реагують з переважним утворенням амідокислоти (табл. 1).



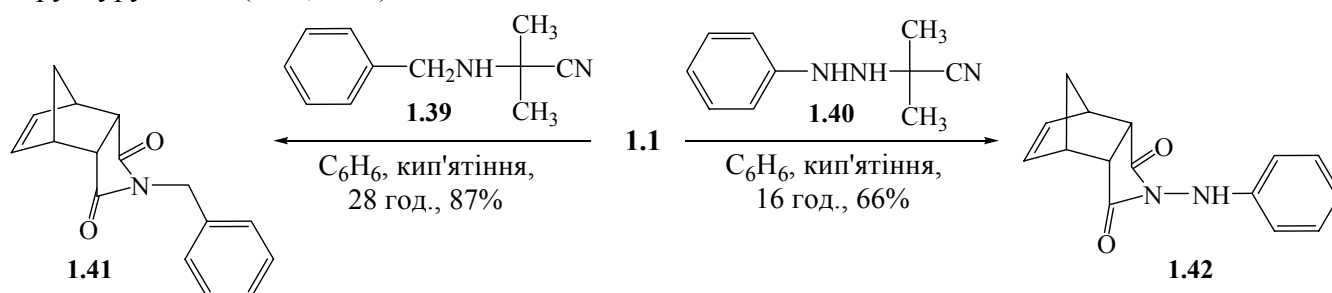
Таблиця 1

Тривалість і співвідношення продуктів реакцій ангідриду (**1.1**) з амінами (**1.30а-д**)

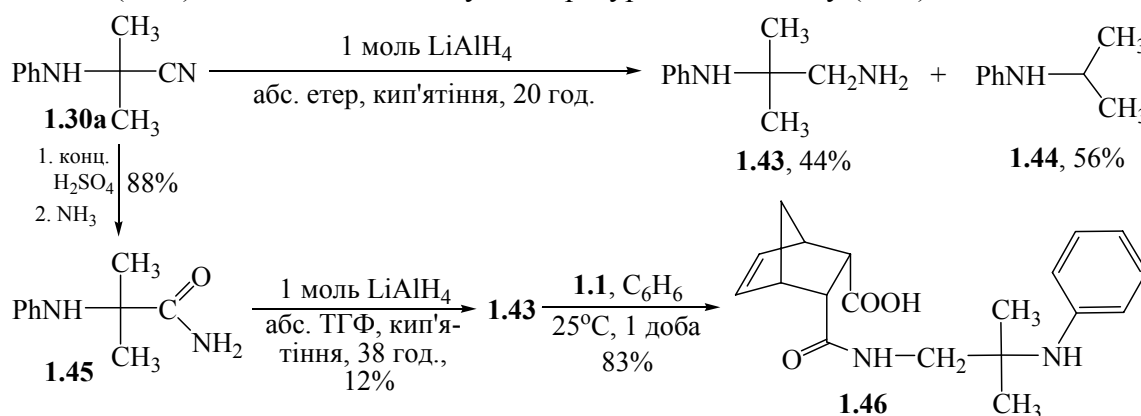
№ Сполуки	R	Вміст амідокислот ( <b>1.7, 1.31, 1.33, 1.37, 1.38</b> ) у продуктах реакції, %	Вміст імідів ( <b>1.22, 1.32, 1.34-1.36</b> ) у продуктах реакції, %	Тривалість реакції, год. (дані ТШХ)
<b>1.30а</b>	H	38	62	36
<b>1.30б</b>	CH <sub>3</sub>	0	100	18
<b>1.30в</b>	OCH <sub>3</sub>	0	100	12
<b>1.30г</b>	Br	84	16	42
<b>1.30д</b>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100	0	48

Для порівняння проведено реакцію ангідриду (**1.1**) з нітрилами (**1.39, 1.40**), ароматичний фрагмент яких відділений від аміноізобутиронітрильного угруповання метиленовою та

аміногрупою відповідно. При цьому з високим виходом утворюються продукти, які мають структуру імідів (**1.41**, **1.42**).

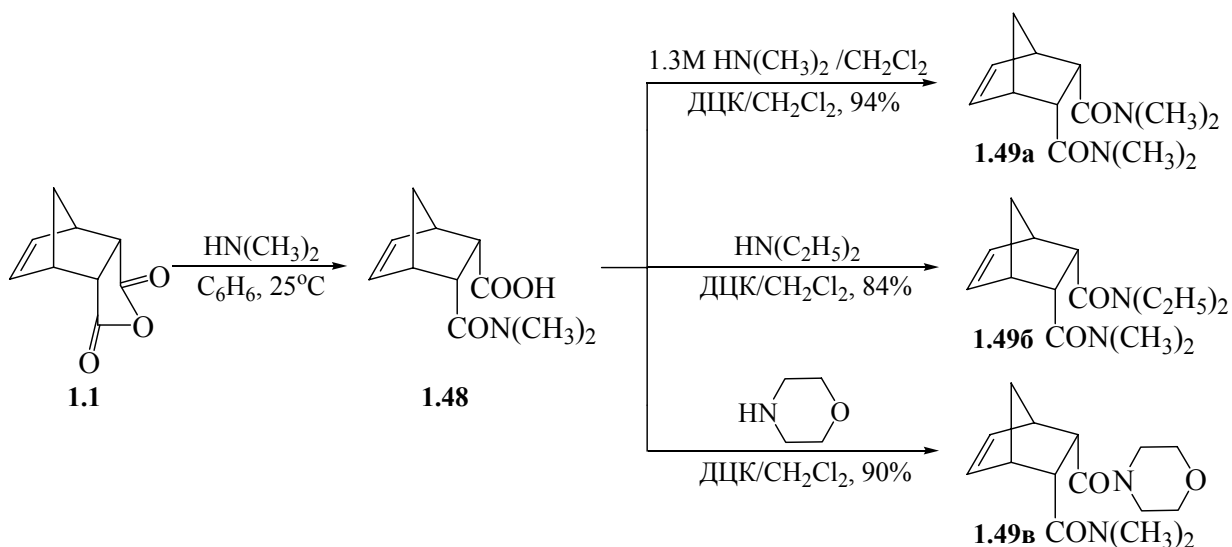


Для розробки синтетичних підходів до отримання похідного (**1.43**) етилендіаміну на основі амініонітрилу (**1.30a**) проведено відновлення останнього алюмогідридом літію. З даних спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$ , а також досліджень методом ТШХ продуктів реакції, встановлено, що разом з діаміном (**1.43**) утворюється також *N*-ізопропіланілін (**1.44**) – продукт відновлювального деціанування вихідного амініонітрилу (**1.30a**). Показано, що більш доцільним шляхом синтезу діаміну (**1.43**) є відновлення амиду (**1.45**). Проведено ацилювання аміну (**1.43**) ангідридом (**1.1**), з високим виходом (83%) виділено не описану в літературі амідокислоту (**1.46**).



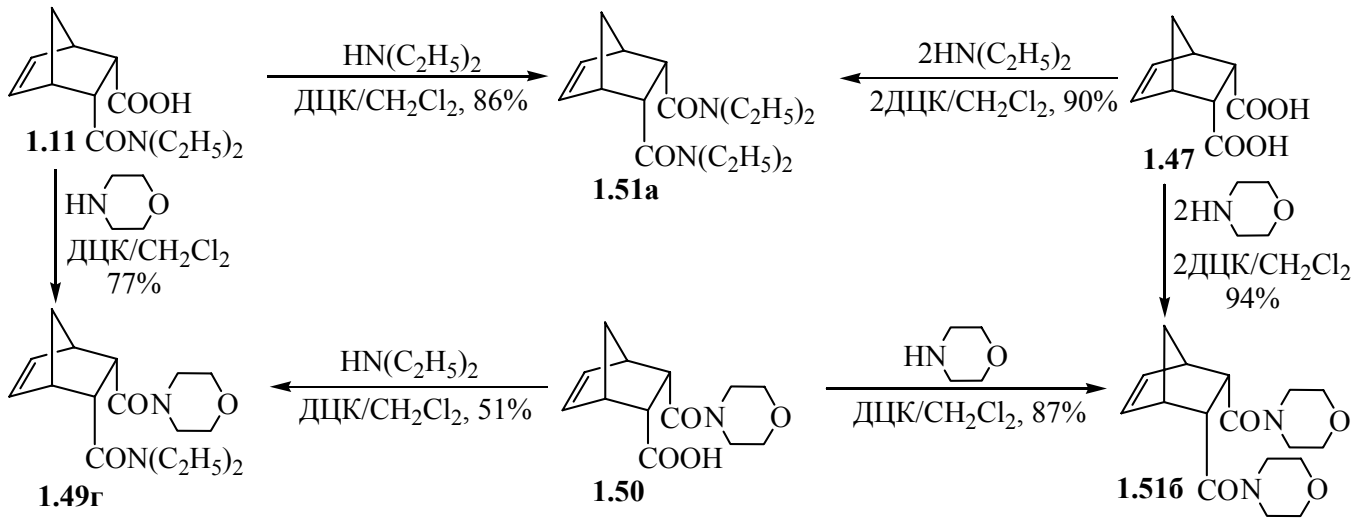
Структуру продуктів трансформації амініонітрилів (**1.30a-д**, **1.39**, **1.40**) підтверджено за допомогою даних ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$ .

У роботі запропоновані методики отримання деяких симетричних і несиметричних *ендо-цис*-діамідів з ендикової кислоти (**1.47**) та її моноамідів з використанням дициклогексилкарбодііміду (ДЦК) у розчині хлористого метилену при кімнатній температурі. Так, на основі моноаміду (**1.48**) з високим виходом синтезовано діаміди (**1.49a-в**).

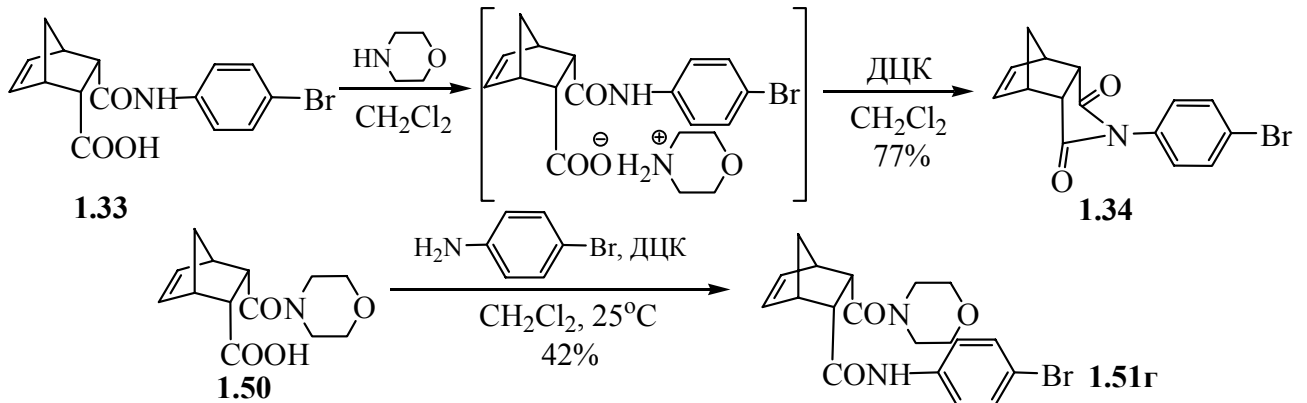




Несиметричний діамід (**1.49г**) синтезовано з моноамідів (**1.11**, **1.50**), отриманих амінолізом ангідриду (**1.1**). У той же час симетричні діаміди (**1.51а**, **б**) отримано з високим виходом як з ендикової кислоти (**1.47**), так і відповідних моноамідів (**1.11**, **1.50**).

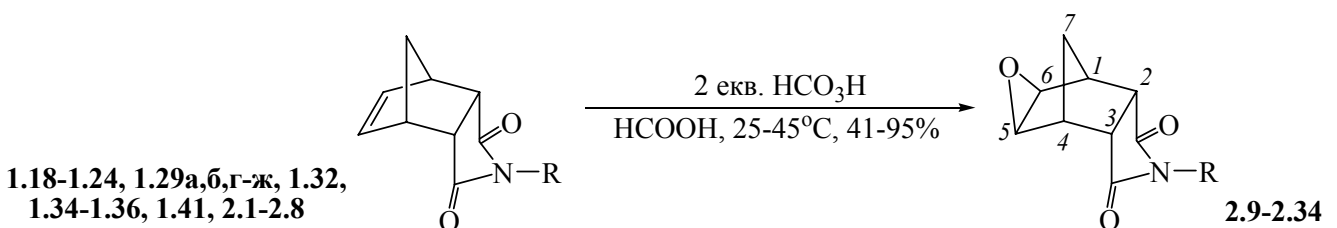


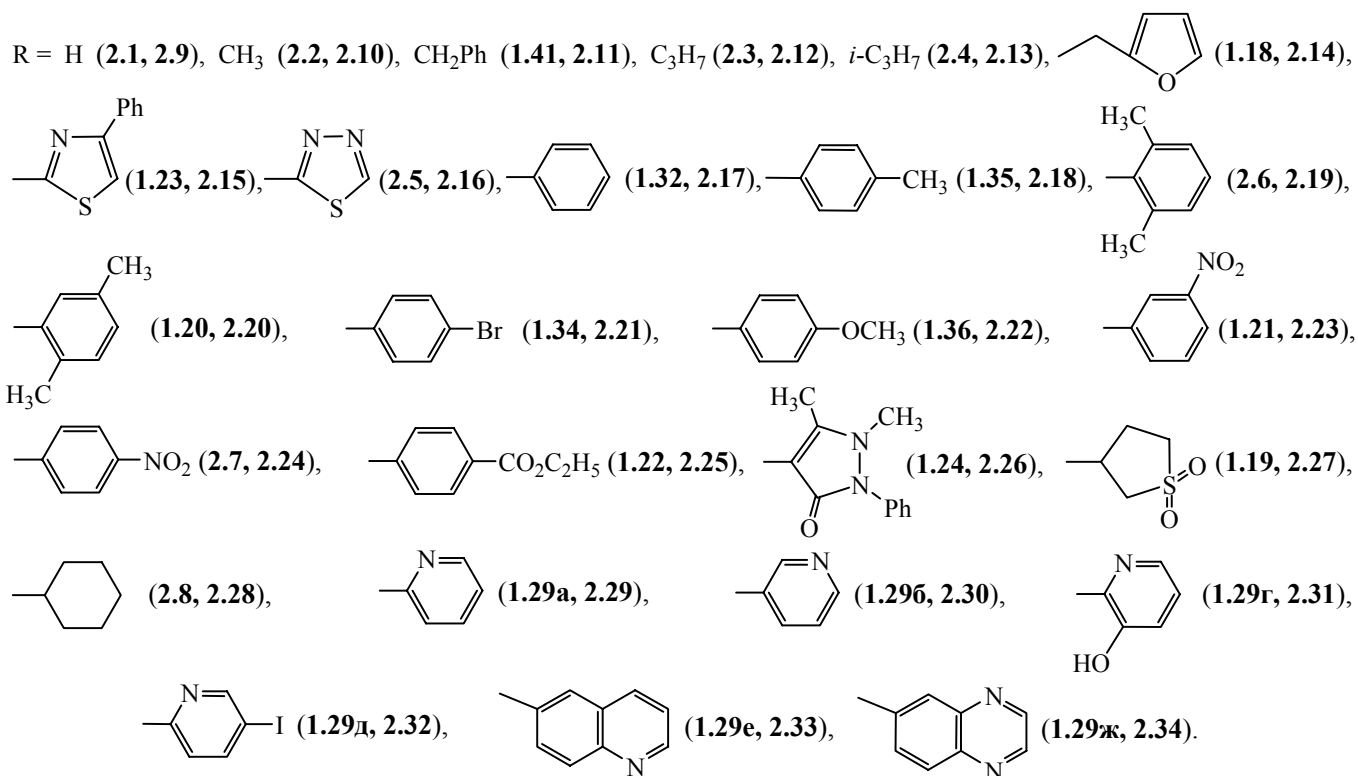
Аналогічно з виходом 78% отримано симетричний діамід (**1.51в**), який включає два фрагменти гексаметиленіміну. Спроба отримати діамід (**1.51г**) не досягла мети, коли як вихідну сполуку використовували амідокислоту (**1.33**); при цьому утворюється раніше відомий імід (**1.34**) з виходом 77%. З іншого боку, використання амиду (**1.50**) закінчується утворенням цільового діамиду (**1.51г**).



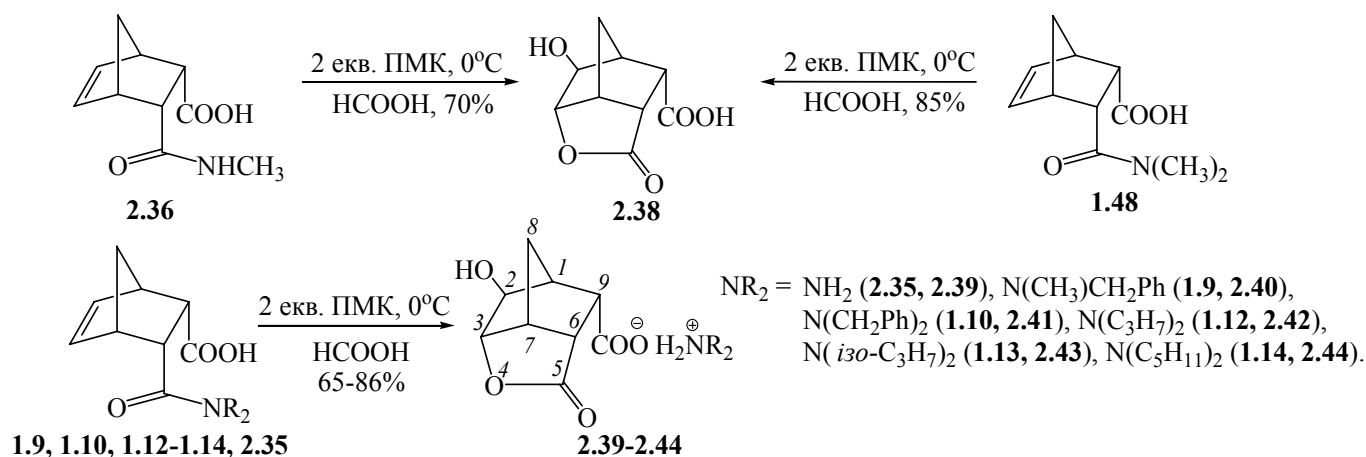
**Третій розділ** дисертації включає вісім підрозділів і присвячений синтезу й вивченню реакційної здатності оксигено- та нітрогеновмісних похідних ендикового ангідриду по відношенню до електрофільних і нуклеофільних реагентів.

Наявність двох електроноакцепторних груп у молекулах імідів (**1.18-1.24**, **1.29а,б,г-ж**, **1.32**, **1.34-1.36**, **1.41**, **2.1-2.8**) суттєво знижує нуклеофільну реакційну здатність подвійного зв'язку в порівнянні з молекулою норборнена, тому як епоксидуючий реагент обрана пероксимурашина кислота (ПМК), отримана *in situ* з 50%-вого водяного розчину пероксиду водню та 98%-вої мурашиної кислоти. З її допомогою синтезовано ряд нових (сполуки **2.13-2.16**, **2.19**, **2.20**, **2.23**, **2.25-2.28**, **2.30-2.34**) і раніше описаних епоксидіамідів.





На відміну від імідів, реакції епоксидування амідокислот раніше не вивчалися. Єдиний приклад подібного дослідження (А. Грей, Д. Хайтмайер, 1969 р.) мав відношення до окислення амідокислоти з фенілетильною групою, продукти якого, на жаль, не були встановлені. При окисленні амідокислот можливо утворення як епоксидних похідних, так і продуктів їх гетероциклізації, яка протікає за участю карбоксильної або амідної групи. Окислення амідокислот (**1.9-1.14, 1.48, 2.35-2.37**) проведено в присутності подвійної мольної кількості ПМК *in situ* при 0°C в умовах контролю реакції методом ТШХ. Встановлено, що окислення амідокислот (**1.9, 1.10, 1.12-1.14, 1.48, 2.35, 2.36**) призводить до появи продуктів двох типів: *екзо-2*-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*ендо-9*-карбонової кислоти (**2.38**) та її солей (**2.39-2.44**) з амінами, які входять в амідний фрагмент вихідного моноаміду.



Кислота (**2.38**) описана раніше; у цій роботі вона також була отримана відомими методами – виділена при окисленні ендикової кислоти (**1.47**) і ангідриду (**1.1**). Будова одного з типових продуктів окислення – солі (**2.44**), отриманої реакцією аміду (**1.14**) з пероксимурашиною кислотою, підтверджена рентгеноструктурним методом (рис. 1).

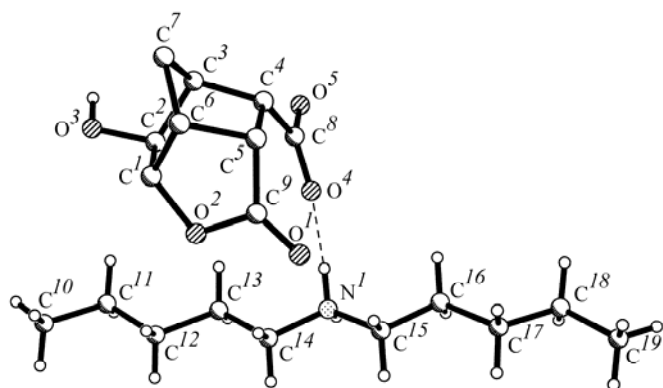
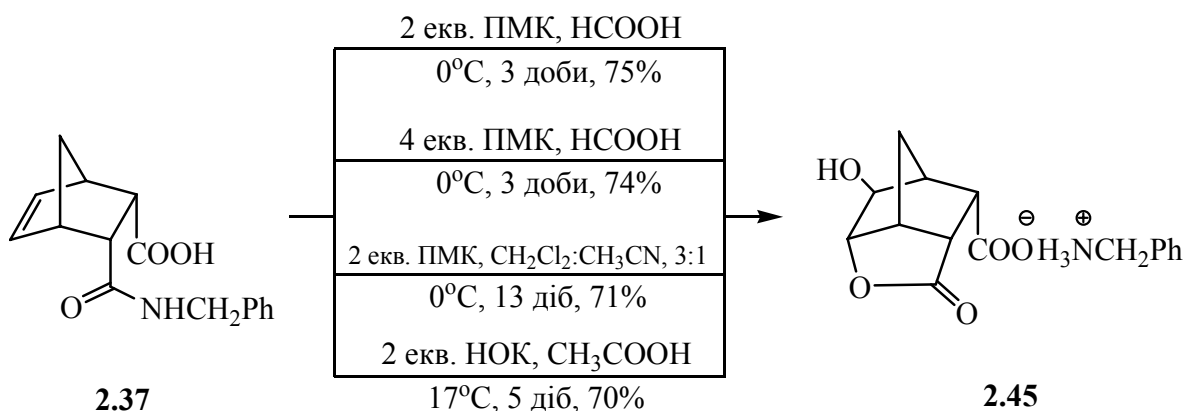
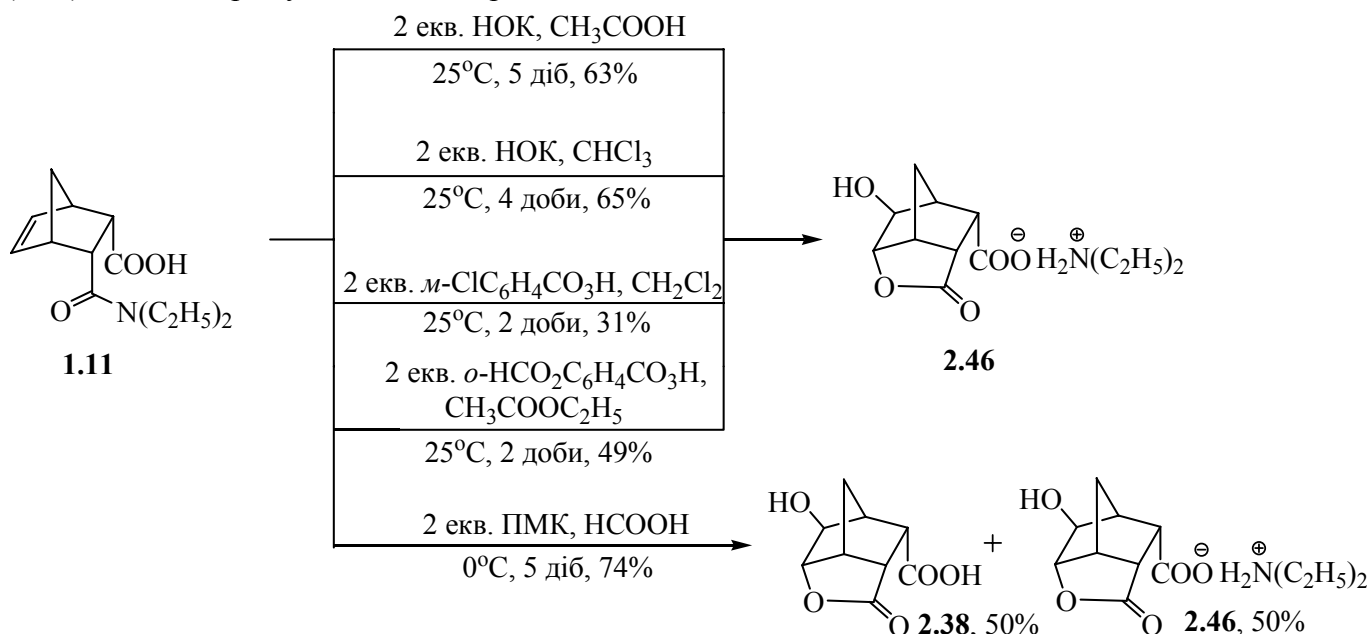


Рис. 1 Молекулярна будова солі (2.44) за даними РСА.

На прикладі амідокислоти (2.37) вивчено вплив характеру пероксикислоти та умов проведення реакції на вихід єдиного продукту – солі (2.45). Збільшення кількості ПМК не впливає на вихід цільового продукту (2.45), як і заміна мурашиної кислоти на суміш дихлорметану та ацетонітрилу; заміна ПМК надцтовою кислотою (НОК) уповільнює окиснення та потребує більш жорстких умов проведення реакції.



Окиснення диетиламиду (1.11) НОК, отриманою *in situ*, призвело до утворення солі (2.46). З виходами 31 і 49% та ж сама сіль отримана при дії 54%-вої *m*-хлорпероксибензойної кислоти в хлористому метилени, а також дією кристалічної 65%-вої монопероксифталевої кислоти на сполуку (1.11) у розчині етилацетату. Суттєві відмінності від отриманих результатів спостерігалися при окисненні аміду (1.11) подвійною мольною кількістю ПМК *in situ* при 0°C – при цьому утворюється еквімольна суміш продуктів реакції – лактонокислоти (2.38) та її солі (2.46), що підтверджує аналіз спектра ЯМР <sup>1</sup>H.



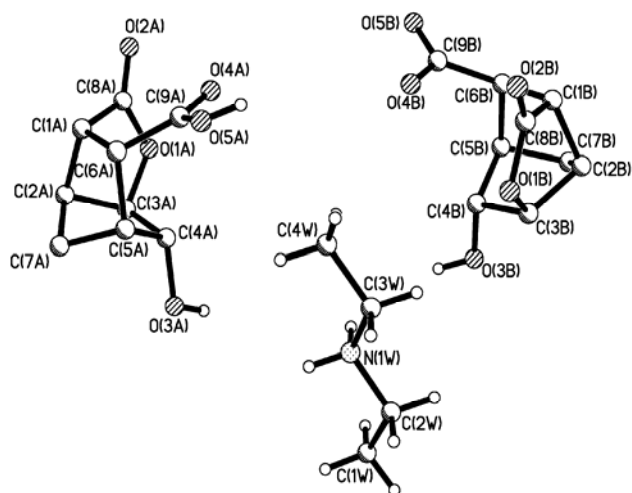
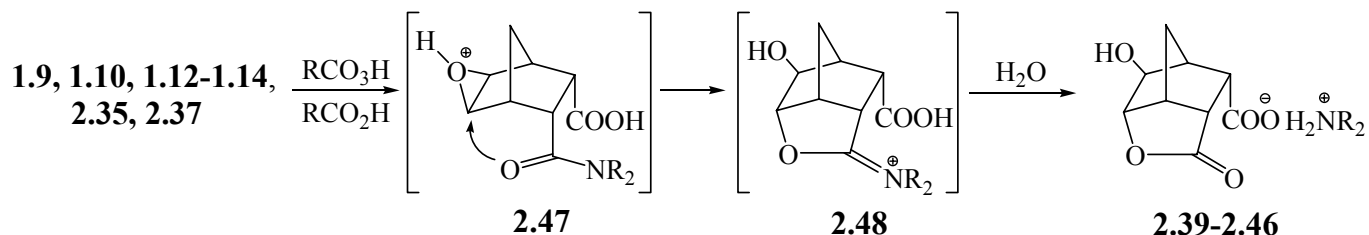


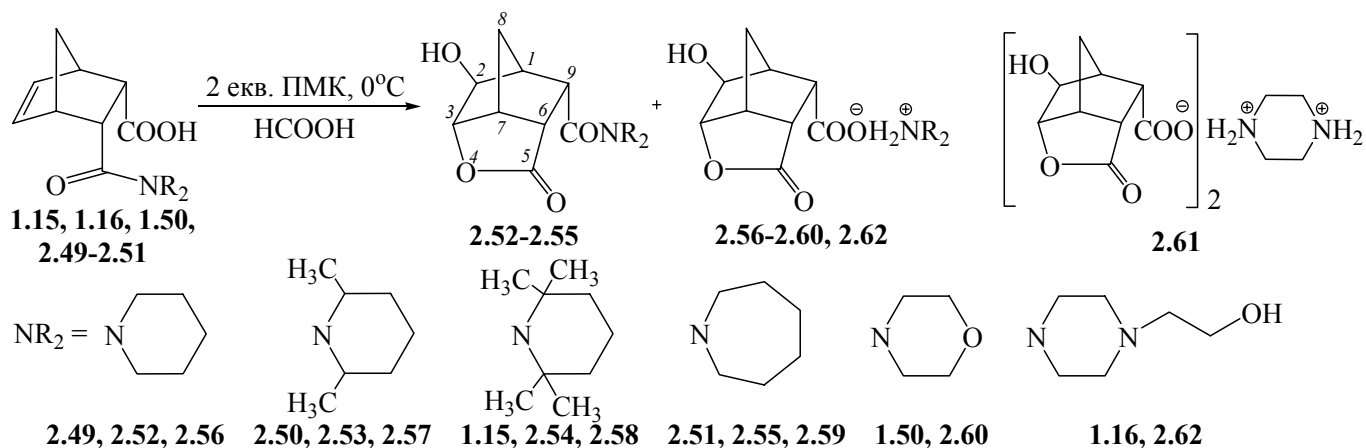
Рис. 2 Молекулярна будова продукту окислення амідокислоти (1.11) за даними РСА.

розташуванням сигналів всіх ядер каркасу подібний до спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  солей (2.39-2.46).

Солі (2.39-2.46) утворюються, очевидно, в результаті нуклеофільної атаки атомом кисню карбоксамідної групи найближчого електрофільного атому вуглецю протонованого епоксиду (2.47) і подальшого гідролізу імінієвого інтермедіату (2.48), що супроводжується переносом протона карбоксильної групи до молекули аміну, яка утворюється в результаті гідролізу.



Наступний підрозділ включає дослідження окислення амідокислот (1.15-1.17, 1.50, 2.49-2.51). Реакції моноамідів (1.15, 2.49-2.51) призвели до отримання продуктів двох типів – амідолактонів (2.52-2.55) і солей (2.56-2.59) лактонокислоти (2.38) з відповідними амінами. У результаті окислення амідокислот (1.16, 1.17, 1.50) як єдині продукти реакцій отримано солі (2.60-2.62).



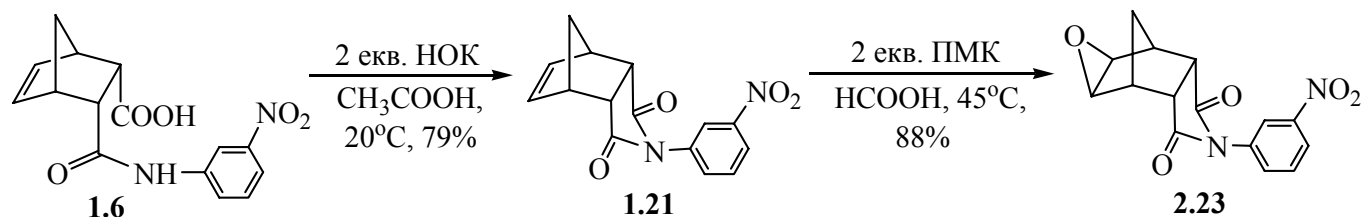
Аналіз спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  використано для встановлення числа і співвідношення компонентів у продуктах окислення амідокислот (1.15-1.17, 1.50, 2.49-2.51). Як критерії для приписання структури амідолактону або солі лактонокислоти (2.38) використано наступні особливості спектрів – присутність сигналів протонів при “амонійному” атомі нітрогену молекул солей (8.00-

Остаточне встановлення структури продукту (2.38+2.46) досягнуто дослідженням монокристалу рентгеноструктурним методом (рис. 2). Структуру інших сполук підтверджено аналізом ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ . Принциповою властивістю останніх є присутність сигналу в області 7.35-8.47 м.ч., який зумовлений резонансом еквівалентних протонів при “амонійному” атомі нітрогену. Водневі атоми етильних груп катіонної частини сполуки (2.46), як і метиленових груп у сполуці (2.41), еквівалентні, що додатково підтверджує запропоновану для них структуру “солеподібної” природи. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  кислоти (2.38) за взаємним

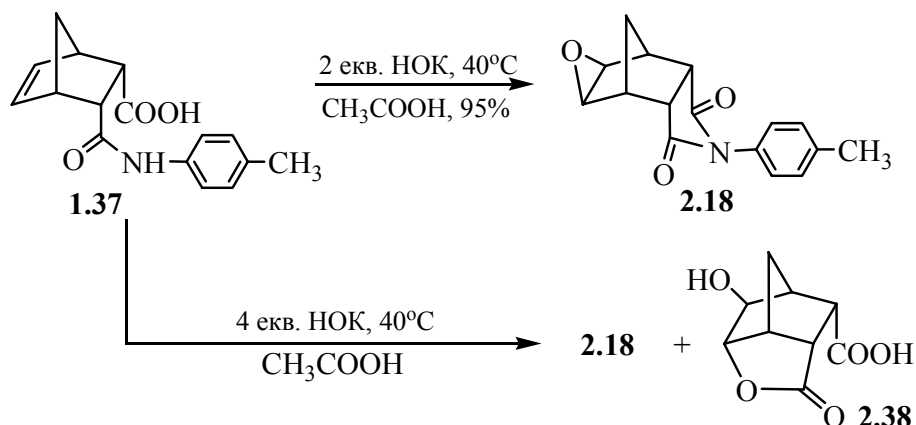
8.30 м.ч.), а також взаємне розташування сигналів протонів  $H^2$  і  $H^3$  (синглета і дублета), різне для альтернативних продуктів реакцій. У більш слабкому полі в молекулах амідолактонів розташовані синглети протонів  $H^2$ , а в молекулах солей лактонової кислоти (**2.38**) – дублети протонів  $H^3$ .

Утворення сполук (**2.52-2.55**) із структурою амідолактонів є, очевидно, наслідком процесу гетероциклізації за рахунок карбоксильної групи, тоді як солі (**2.56-2.62**) утворились за участю карбоксамідної групи. Переважне утворення продуктів “солеподібного” характеру при окисленні сполук (**2.50**, **1.15**) у порівнянні зі сполуками (**2.49**, **2.51**) (відповідно 82, 95 і 50, 62%) може визначатися відносною стійкістю інтермедіату (**2.48**) у порівнянні зі структурою (**2.47**) завдяки електронодонорному впливу метильних груп.

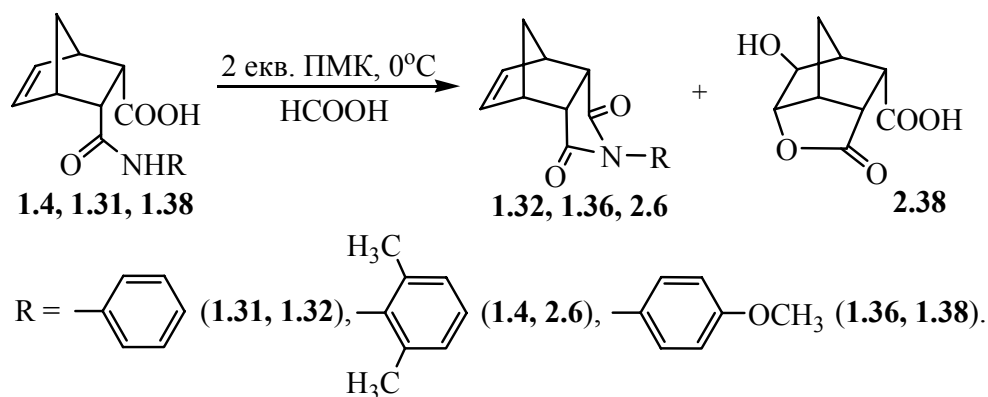
Продовжуючи дослідження амідокислот (**1.4**, **1.6**, **1.28a**, **1.31**, **1.37**, **1.38**, **2.63**) проведено їх епоксидування в умовах реакції Прилежаєва. На прикладі амідокислоти (**1.37**) вивчено вплив температури реакції на вихід раніше відомого лактону (**2.38**) – єдиного продукту при  $-12$ ,  $20$  і  $40^\circ\text{C}$  (вихід 69, 81 і 65% відповідно). Окислення проведено в присутності подвійної мольної кількості ПМК у розчині мурашиної кислоти. У ряді випадків отримано несподіваний результат – показано утворення іміду в умовах реакції епоксидування. У серії експериментів з окислення амідокислоти (**1.6**) встановлено, що збільшення кількості ПМК і підвищення температури (2 екв.,  $0^\circ\text{C}$ ; 3 екв.,  $20^\circ\text{C}$  і 4 екв.,  $40-45^\circ\text{C}$ ) дозволяють збільшити вихід іміду (**1.21**): 53, 61 і 64%. Виявлено важливий факт – збільшення виходу іміду (**1.21**) до 79% при використанні НОК *in situ*. У жодному з експериментів не спостерігалось епоксидування отриманого іміду; для синтезу епоксиду (**2.23**) потрібно введення додатково двох еквівалентів ПМК.



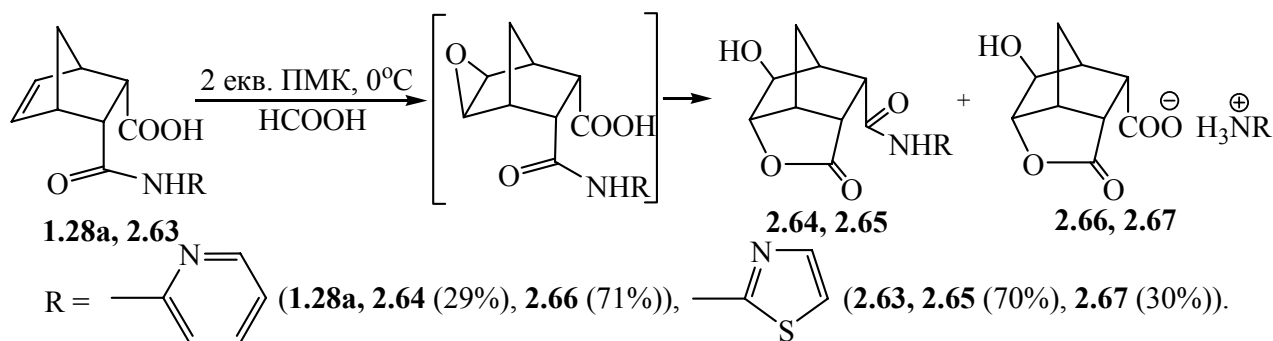
Утворення епоксиду в подібній реакції було помічено при використанні НОК і субстрату (**1.37**), а також при збільшенні температури реакції. Продукти реакції – епоксид (**2.18**) і лактонової кислоти (**2.38**) вдалося виділити в індивідуальному стані (відповідно 62 і 38% від загальної маси продуктів) завдяки різній розчинності згаданих сполук у воді.



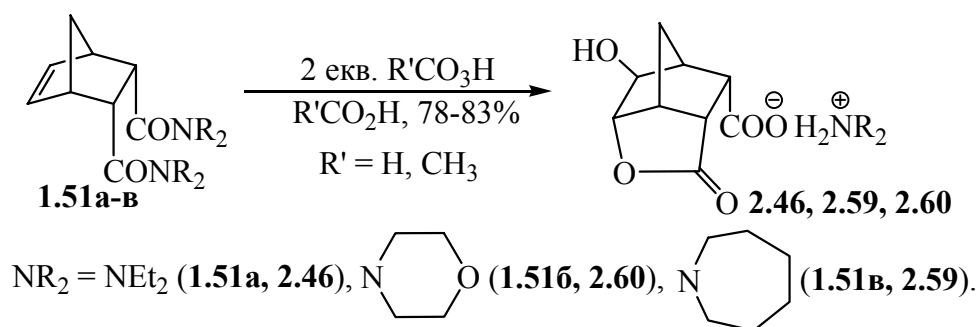
Дослідження окислення амідів (**1.4**, **1.31**, **1.38**) показало, що в різних співвідношеннях утворюються два типи сполук – продукт дегідратації (відповідний імід) і гетероциклізації за участю атома кисню карбоксамідної групи (лактонової кислоти (**2.38**)). Виділено наступні кількості сполук (**1.32**, **1.36**, **2.6**): 60, 34 і 17% від загальної маси продуктів реакції відповідно.



Окислення сполук (**1.28a**, **2.63**) подвійною мольною кількістю ПМК *in situ* призвело до суміші продуктів – відповідних амідолактонів (**2.64**, **2.65**) і солей (**2.66**, **2.67**) лактонокислоти (**2.38**). Співвідношення продуктів реакції встановлено за даними спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ . Через обмежену розчинність реакційних сумішей у більшості органічних розчинників, а також добру розчинність у воді продукти реакцій не вдалося виділити в індивідуальному стані.



У цій роботі разом із дослідженнями з епоксидування моноамідів (амідокислот) вивчено також окислення симетричних діамідів (**1.51a-в**). Встановлено, що при дії ПМК і НОК *in situ* при  $0^\circ\text{C}$  і  $25^\circ\text{C}$  відповідно єдиними продуктами реакцій є солі (**2.46**, **2.59**, **2.60**).



Оскільки в експериментах з епоксидування амідокислот амідолактони виявилися не єдиними продуктами, а досліди з хроматографічного розділення сумішей амідолактонів і солей кислоти (**2.38**) не призвели до успіху, було проведено перетворення солей (**2.59**, **2.60**) в амідолактони (**2.55**, **2.68**) за допомогою дициклогексилкарбодіміду (ДЦК). Будову сполуки (**2.68**) підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 3). На прикладі лактонокислоти (**2.38**) і диетиламіну показана можливість утворення відповідного амідолактону (**2.69**). Відзначено значне збільшення виходу останнього (на 18%) при отриманні його із солі (**2.46**) у порівнянні з утворенням при послідовній дії на сполуку (**2.38**) диетиламіну та розчину ДЦК у хлористому метилені. Через суттєво більш високі стеричні перешкоди, які створюють замісники біля атому нітрогену, отримання сполуки (**2.70**) у порівнянні із синтезом амідолактону (**2.69**) потребує більш жорстких умов проведення реакції та значно більшої її тривалості.

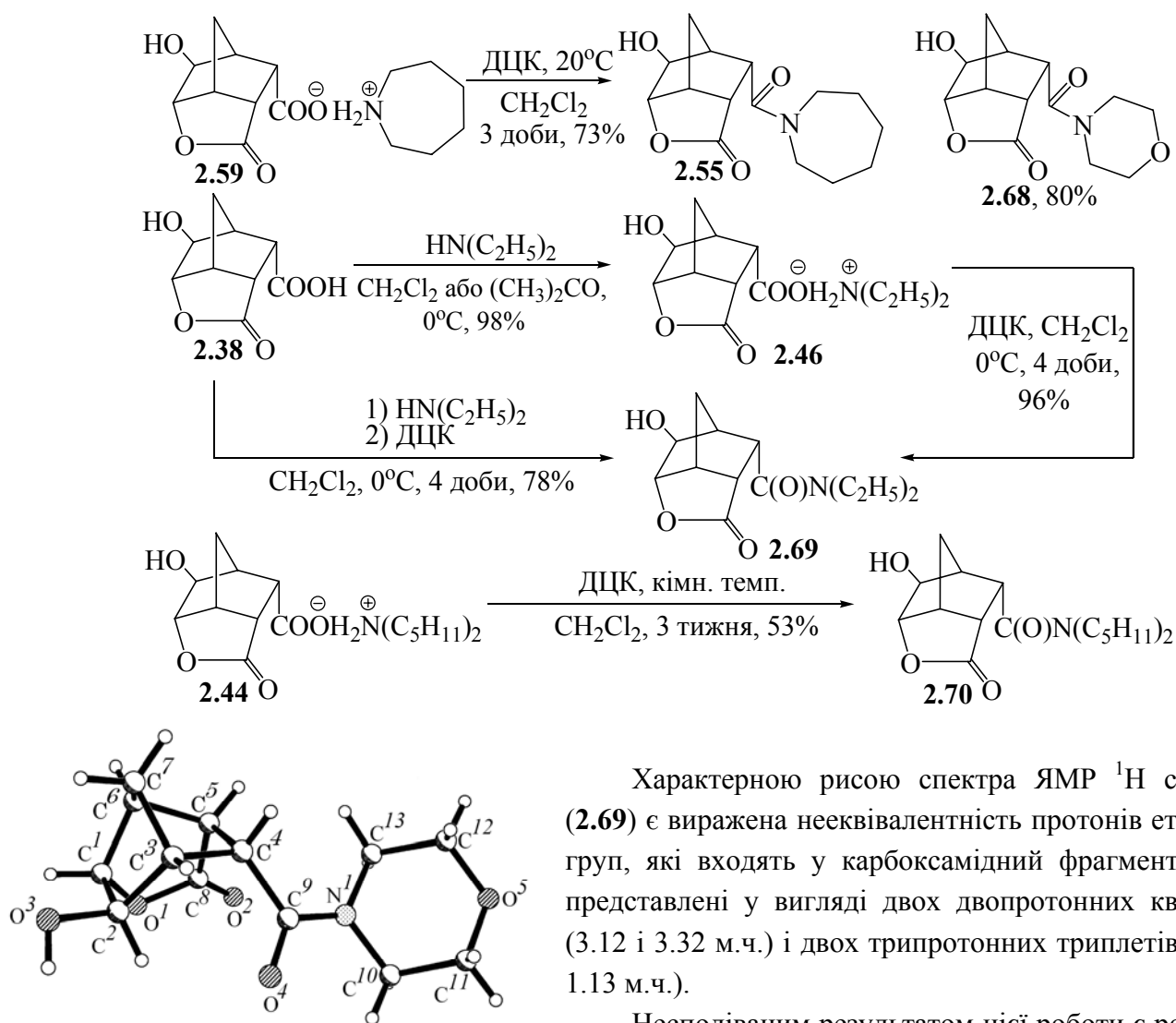
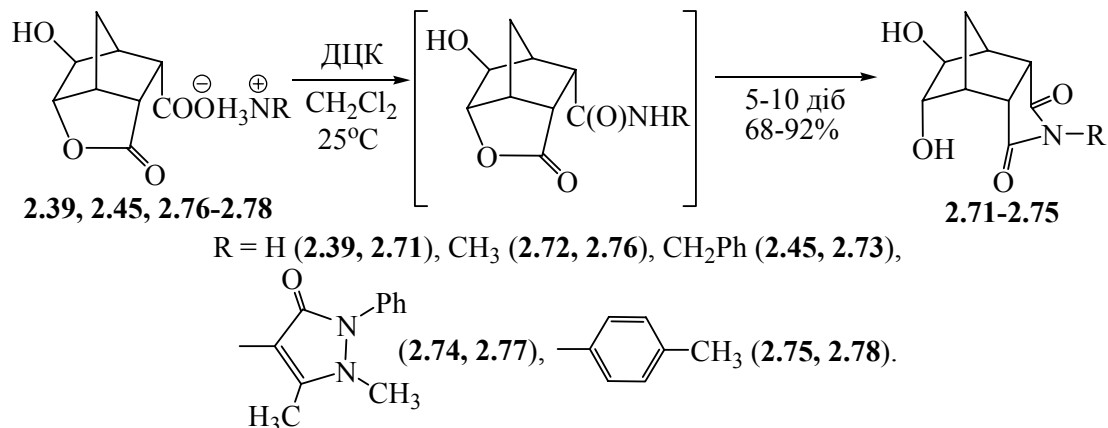


Рис. 3 Молекулярна будова амідолактону (**2.68**) за даними РСА.

Характерною рисою спектра ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки (**2.69**) є виражена нееквівалентність протонів етильних груп, які входять у карбоксамідний фрагмент. Вони представлені у вигляді двох двопротонних кuartетів (3.12 і 3.32 м.ч.) і двох трипротонних триплетів (0.96 і 1.13 м.ч.).

Несподіваним результатом цієї роботи є розробка нового способу синтезу *транс*-дигідроксиімідів (**2.71-2.75**) взаємодією солей (**2.39**, **2.45**, **2.76-2.78**) із ДЦК. Вихідні солі (**2.39**, **2.45**, **2.76-2.78**) отримано як епоксидуванням амідокислот ( $\text{R} = \text{H}$  (**2.39**),  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (**2.45**)), так і взаємодією еквімолярних кількостей кислоти (**2.38**) з відповідним аміном у розчині хлористого метилу при кімнатній температурі (солі **2.76-2.78**).



Структура синтезованих сполук (**2.71-2.75**) підтверджена аналізом ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ , а для сполуки (**2.72**) додатково мас-спектром і рентгеноструктурним аналізом (рис. 4).

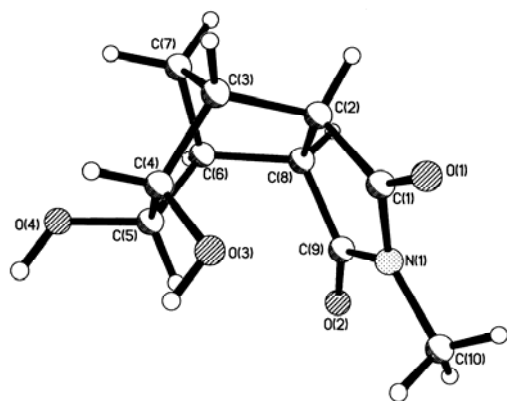
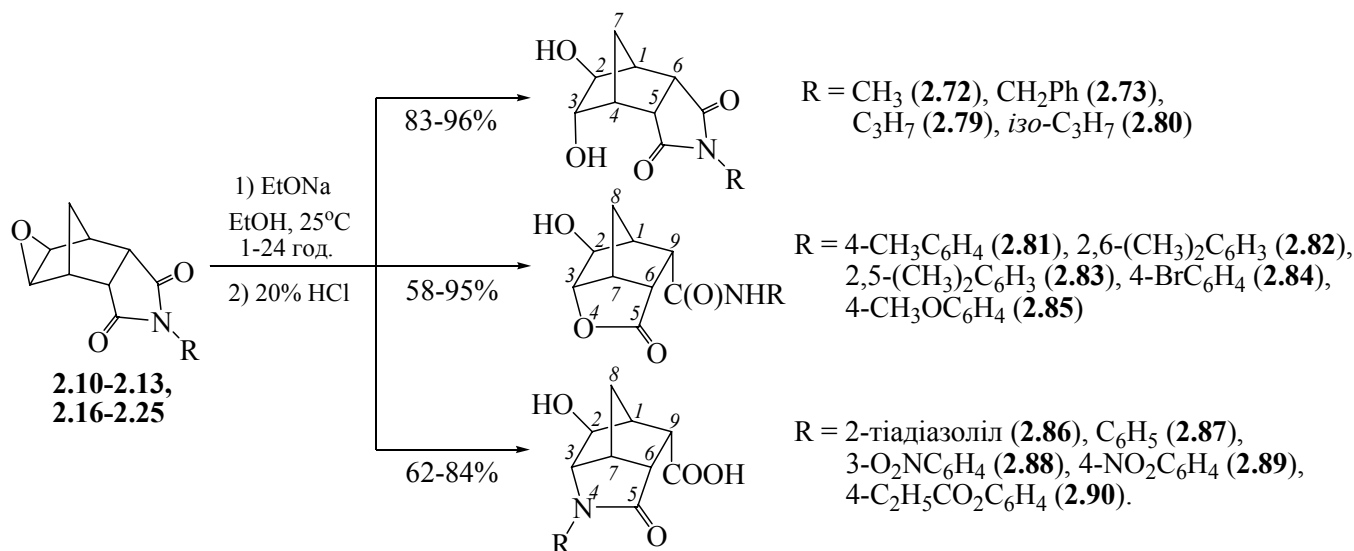


Рис. 4 Молекулярна будова *транс*-дигідроксиміду (2.72).

Наступні два підрозділи включають вивчення реакцій синтезованих епоксидів з етилатом натрію і алюмогідридом літію. Незважаючи на те, що сполуки з групи епоксидів ряду норборнана відомі, є ряд публікацій, присвячених методам синтезу та біологічній активності цих епоксидів, питанню їх реакційної здатності уваги практично не приділялось. При вивченні реакції етанолізу як об'єкти дослідження обрано ряд епоксидів (2.10-2.13, 2.16-2.25, 2.28, 2.33), що включають різнохарактерні замісники біля атома нітрогену. В експериментах з різним мольним співвідношенням реагентів було показано, що дія одного еквіваленту етилату натрію призводить до повного перетворення субстрату, причому структура продуктів, які утворюються, у значній мірі визначається характером замісника біля атома нітрогену. Спектральні дослідження дозволили виділити три групи продуктів перетворень. Результатом етанолізу епоксидів (2.10-2.13), які містять алкільний замісник, є утворення відповідних *транс*-дигідроксимідів (2.72, 2.73, 2.79, 2.80). Напрямок реакцій інших епоксидів (2.16-2.25), які мають арильний фрагмент, визначається електронною природою замісника в цьому фрагменті: присутність електроннодонорного замісника призводить до утворення *ендо*-9-карбамоїл-*екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонанів (оксабрнданонів) (2.81-2.85), тоді як його відсутність або наявність електронноакцепторної групи призводить до утворення альтернативних продуктів зі структурою *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-азатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*ендо*-9-карбонових кислот (азабрнданонів) (2.86-2.90).



Незаміщений епоксид (2.9) виявився пасивним до дії навіть двократного надлишку реагенту. Причину такої поведінки можна пов'язати з утворенням відповідного *N*-натрієвого похідного і, як наслідок, пасивацією карбонільних груп імідного фрагмента до атаки нуклеофілом за рахунок локалізації на атомі нітрогену негативного заряду. Епоксиди (2.28, 2.33) в аналогічних умовах перетворюються на суміші ізомерних продуктів – (2.91, 2.92) і (2.93, 2.94) відповідно, виділених в індивідуальному стані методом дробної кристалізації з 2-пропанола. Додатково структура представників двох типів сполук (2.81, 2.88) підтверджена за допомогою даних мас-спектрів і рентгеноструктурного аналізу (рис. 5).



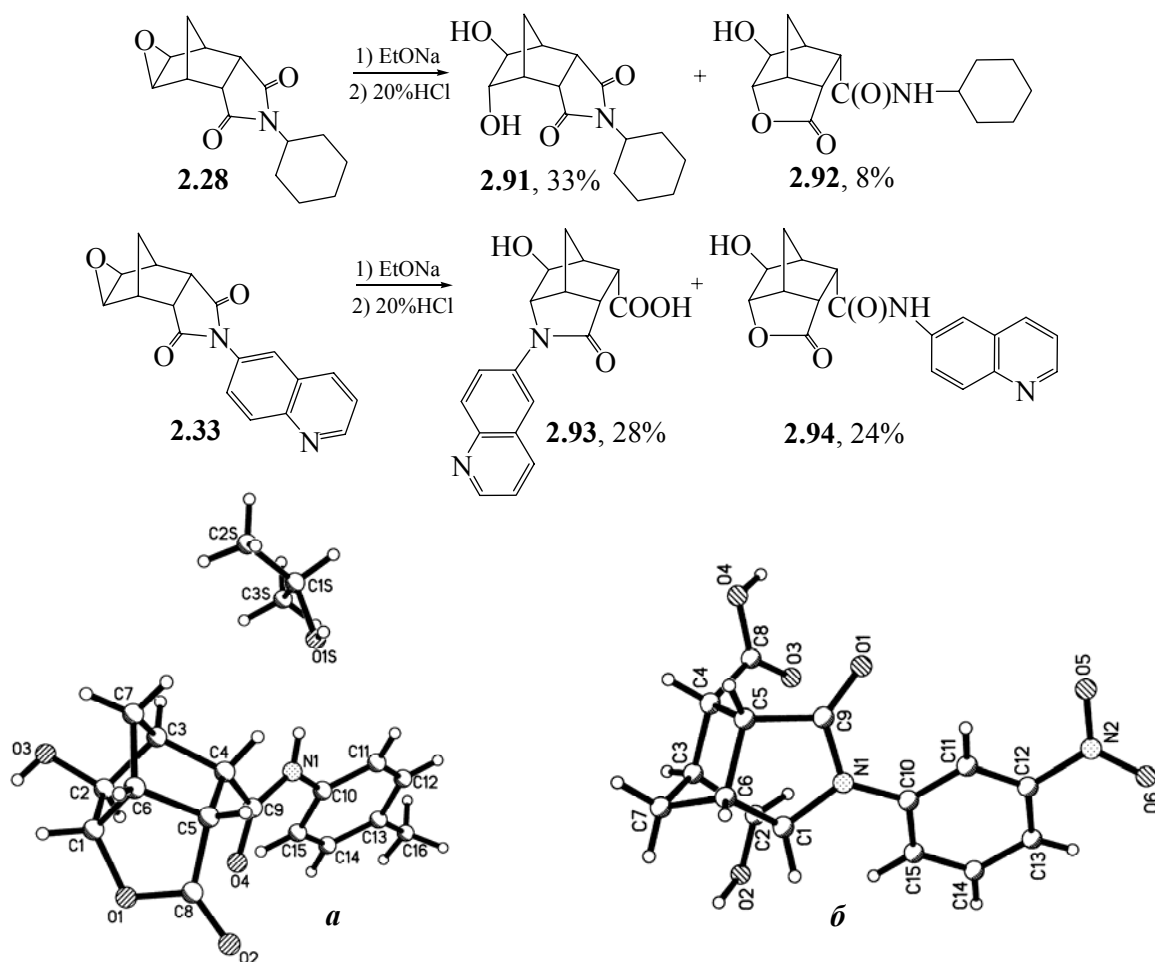
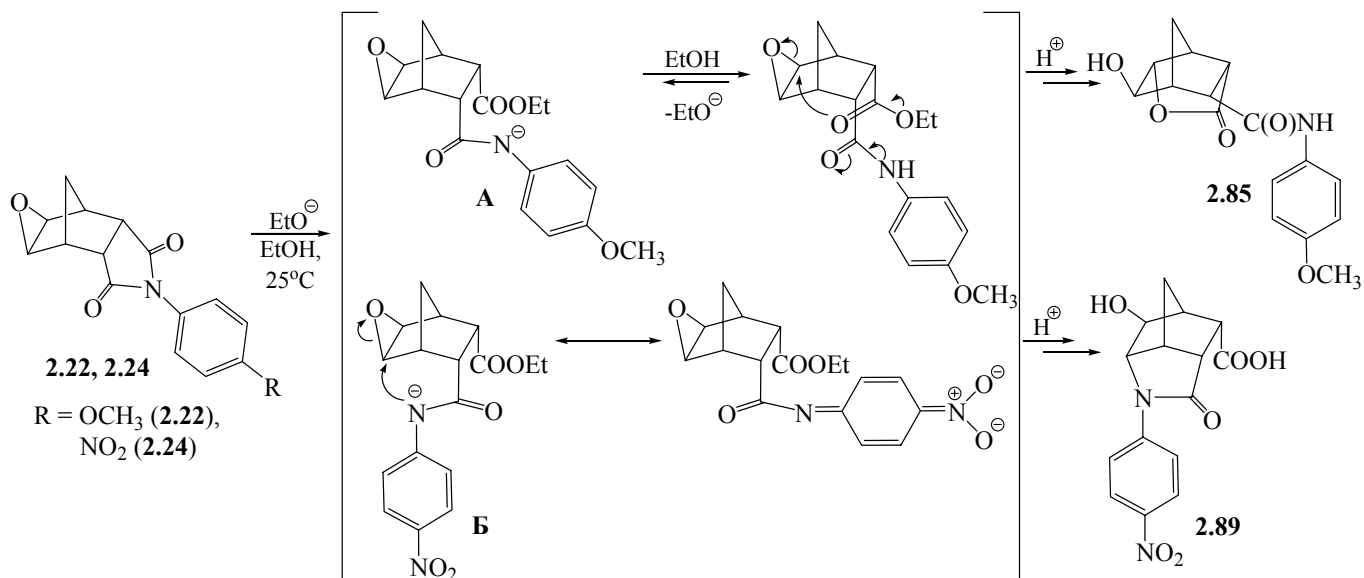
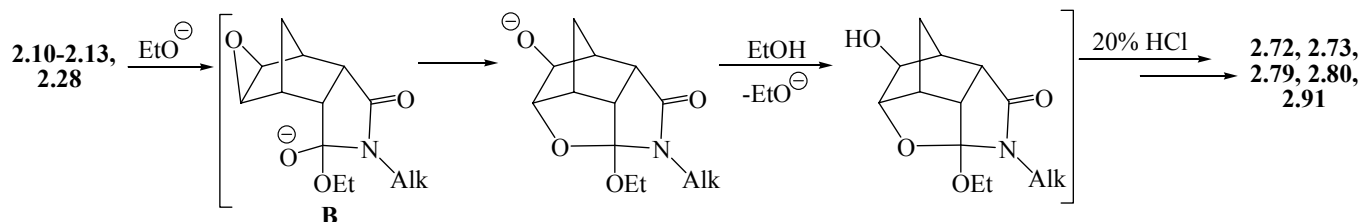


Рис. 5 Молекулярна будова сполук: *a* – амідолактону (2.81), *б* – кислоти (2.88) за даними РСА.

Очевидно, характер продуктів етанолізу сполук (2.10-2.13, 2.16-2.25, 2.28, 2.33) пов'язаний з особливостями механізмів цього процесу. Ми припускаємо, що реакції епоксидів (2.16-2.25, 2.33), які мають арильний замісник, протікають з утворенням на першій стадії аніонів-інтермедіатів одного типу (наприклад, А, Б), напрямок трансформації яких визначається електронною природою замісника: присутність електроноакцепторної групи в значній мірі стабілізує аніон (Б), що й визначає гетероциклізацію за участю атома нітрогену. У випадку дестабілізованого аніона (А) циклізація протікає за участю більш нуклеофільної складноестерної групи.



У випадку епоксидів (**2.10-2.13**, **2.28**) реалізується, імовірно, принципово інший механізм. Наявність електронодонорного алкільного замісника біля атома нітрогену призводить до того, що аніони типу (**A**, **B**) не утворюються. У процесі гетероциклізації бере участь, можливо, первинний продукт (**B**) приєднання етилат-аніона до епоксидіду, який перетворюється далі на циклічний ацеталь. Подальша трансформація останнього і обумовлює утворення продуктів (**2.72**, **2.73**, **2.79**, **2.80**, **2.91**) із структурою *транс*-дигідроксидів.



Другим напрямком вивчення реакційної здатності епоксидних похідних імідів ряду норборнена є малодосліджена реакція відновлення алюмогідридом літію. Як об'єкт для оптимізації умов обрано доступний *N-n*-толіл-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксимід (**2.18**). Проведено реакції останнього з алюмогідридом літію при кип'ятінні у двох розчинниках (діетиловому етері та тетрагідрофурані) при варіюванні мольних кількостей реагентів (епоксид/ $\text{LiAlH}_4$ ) від 1:0.75 до 1:5. Експериментально встановлено, що остання обставина є ключовим фактором, який впливає на співвідношення продуктів реакції: екзо-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-ону (**2.95**), екзо-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекану (**2.96**) і ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декану (**2.97**).

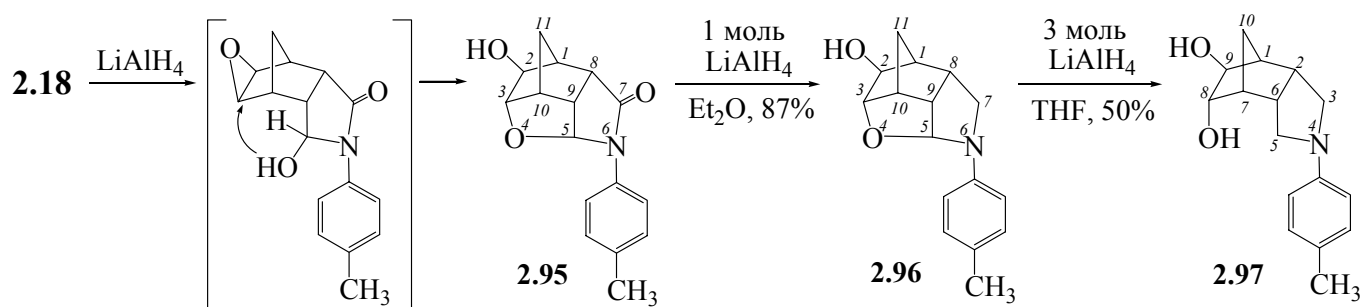
Методом ТШХ встановлено, що реакційна суміш у кожному випадку складається з кількох продуктів. Хроматографуванням сумішей продуктів реакції на колонці, яку заповнено оксидом алюмінію, вдалося виділити в індивідуальному стані всі представлені продукти, а по масах окремих фракцій оцінити їх процентний вміст у сумішах і, таким чином, оптимізувати умови синтезу гетерополіциклічних сполук (**2.95-2.97**) (табл. 2).

Таблиця 2

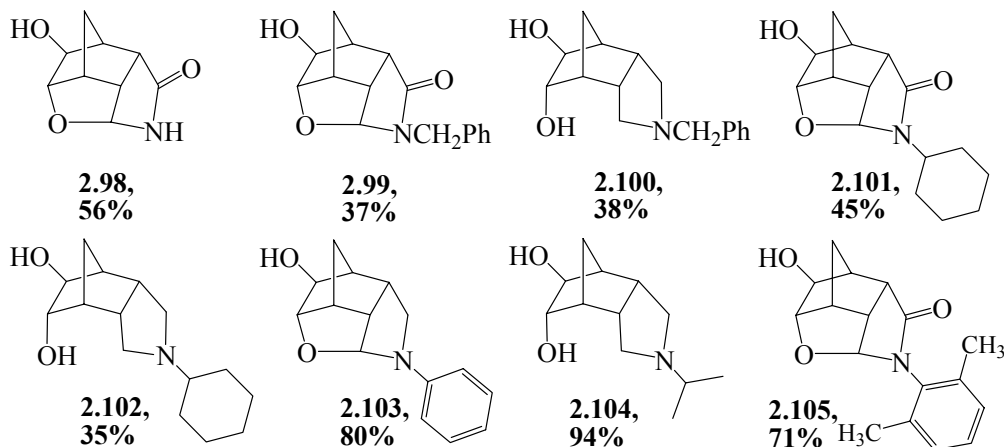
Тривалість реакцій і співвідношення продуктів відновлення епоксидіду (**2.18**) алюмогідридом літію

Розчинник / темп. провед. реакції	Мольне співвідношення реагентів епоксид / $\text{LiAlH}_4$	Тривалість реакції (дані ТШХ) год.	Вміст продуктів реакції після хроматографічного розділення, %		
			<b>2.95</b>	<b>2.96</b>	<b>2.97</b>
$\text{Et}_2\text{O}$ 35°C	1:5	32	0	6.7	93.3
	1:3	50	0	33.3	66.7
	1:1	90	16.1	75.8	8.1
	1 : $\frac{3}{4}$	>100	60.3	39.7	0
THF 66°C	1:5	18	0	20.0	80.0
	1:3	30	0	71.0	29.0
	1:1	48	13.5	86.5	0
	1 : $\frac{3}{4}$	>50	56.3	43.7	0

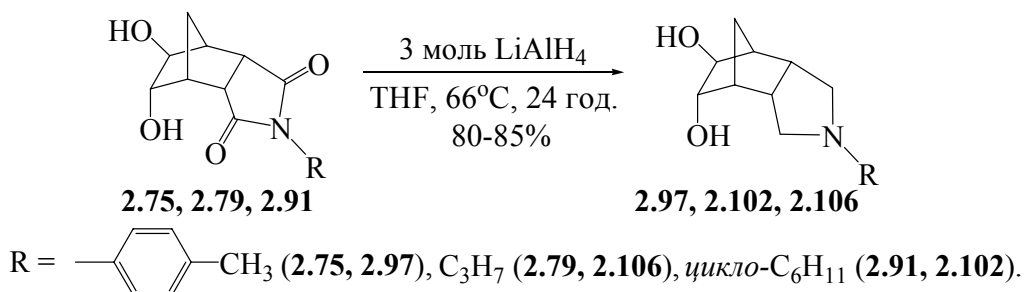
Взаємне перетворення продуктів один в один (**2.95** → **2.96** → **2.97**) у додаткових експериментах відновлення показало, що сполуки (**2.95**, **2.96**) є проміжними продуктами в процесі повного відновлення епоксидіду (**2.18**) алюмогідридом літію, а його загальна схема в спрощеному виді виглядає так:



Для експериментальної перевірки розроблених методик проведено реакції відновлення епоксидів (2.9, 2.11, 2.13, 2.17, 2.19, 2.28) в умовах, орієнтованих на отримання тетра- і трициклічних сполук. Синтезовано речовини (2.98-2.105).



Будову дигідроксиамінів (2.97, 2.102) додатково підтверджено їх зустрічним синтезом запропонованим нами способом – відновленням відповідних *транс*-дигідроксиамідів (2.75, 2.91) надлишком алюмогідриду літію в киплячому абсолютному тетрагідрофурани.



Структуру всіх нових сполук (2.95-2.97, 2.99, 2.101-2.106) підтверджено ІЧ-спектрами та спектрами ЯМР  $^1H$ , а для продуктів (2.95, 2.96) – додатково даними мас-спектрів і рентгеноструктурного аналізу (рис. 6).

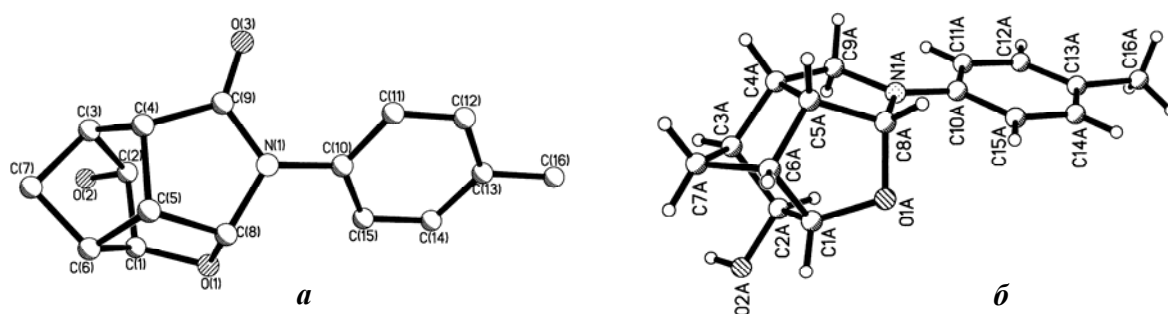
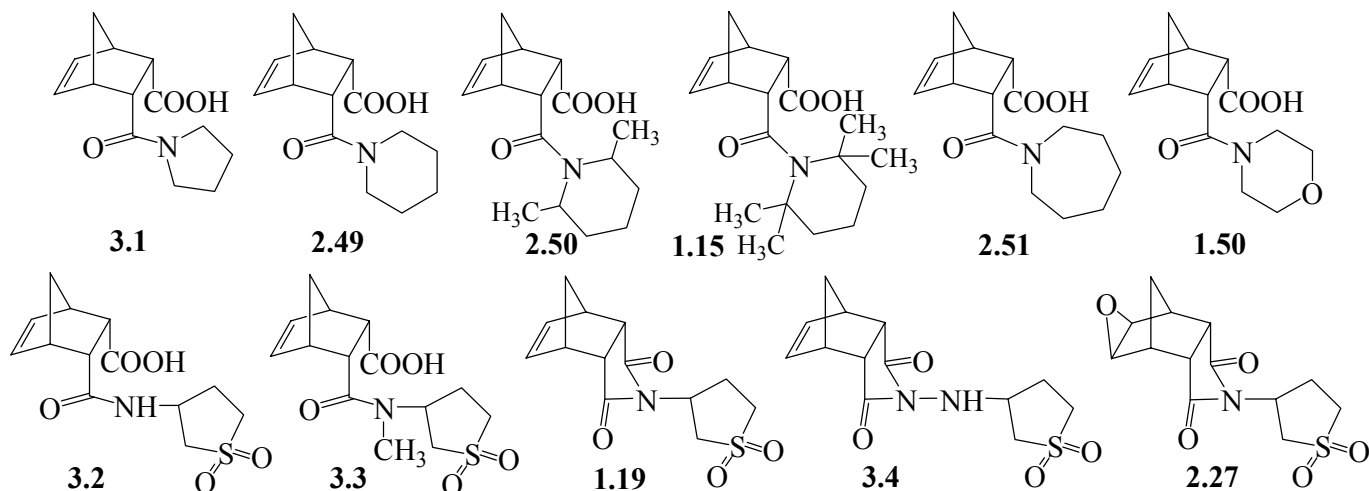


Рис. 6 Молекулярна будова сполук: *a* - амиду (2.95), *б* – аміну (2.96) за даними РСА.

**Четвертий розділ** дисертації присвячено вивченню нейротропної (анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, транквілізуючої) активності синтезованих сполук. Як об'єкти дослідження обрано *N*-циклоалкіламідокислоти (**1.15**, **1.50**, **2.49-2.51**, **3.1**) і сульфолановмісні похідні (**1.19**, **2.27**, **3.2-3.4**).



У групі *N*-циклоалкіламідокислот високими показниками нейротропної дії вирізняється сполука (**1.15**). Виявлено ефект накопичення метильних груп у положеннях 2,6 піперидинового кільця амідів (**1.15**, **2.49**, **2.50**), що призводить до суттєвого росту депримуєчої дії в цьому ряді сполук (у 6.5 разів). Показано відмінність видів нейротропної активності в групі сульфолановмісних похідних, серед яких найбільш перспективні амідокислота (**3.2**), яка має анальгетичну та протисудомну дію, і амідокислота (**3.3**) з високим індексом транквілізуючої і антигіпоксичної активності. Імід (**1.19**) впливає на опіатні рецептори, що можна довести антагоністичним впливом налоксону і свідчить про переважне залучення опіоїдних механізмів анальгезії.

**В експериментальній частині** наведено методики здійснених експериментів та умови отримання спектральних даних.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено методи синтезу раніше не описаних бі-, три- і поліциклічних сполук зі структурами біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбоксамідів, солей екзо-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-ендо-9-карбонової кислоти, окса- і азабренданонів, а також транс-дигідроксиімідів ряду норборнана. Вдосконалено методи отримання екзо-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-онів, екзо-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундеканів і ендо-8,екзо-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деканів, синтезованих на основі промислово доступного ендикового ангідриду.

2. Показано, що ацилювання нітрилів *N*-арил- $\alpha$ -аміноізомаєляної кислоти ендиковим ангідридом проходить із відщепленням ізобутиронітрильного фрагмента. Встановлено вплив характеру замісника в ароматичному ядрі амінінтрилу на тривалість реакції і співвідношення продуктів (амідокислот та імідів).

3. Встановлено закономірності взаємодії заміщених норборненів (амідокислот і ендо-цис-діамідів) з органічними пероксикислотами – утворення в більшості випадків екзо-2-гідрокси-5-

оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-ендо-9-карбонової кислоти та її солей з амінами, які входять до складу амідних фрагментів вихідних сполук.

4. При дослідженні реакцій солей *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-ендо-9-карбонової кислоти з дициклогексилкарбодіімідом встановлено вплив структури вихідних сполук на характер продуктів дегідратації – амідолактонів для солей вторинних амінів і відповідних *транс*-дигідроксиімідів для солей первинних амінів.

5. Для епоксидних похідних імідів ряду норборнена запропоновано шляхи трансформації в нові аза- і оксабрendanони, а також *транс*-дигідроксиіміди в реакціях з етилатом натрію, встановлено вирішальний вплив електронної природи замісника біля атома нітрогену на характер продуктів, які утворюються.

6. Систематичне дослідження реакцій епоксіімідів ряду норборнена з алюмогідридом літію дозволило запропонувати імовірну схему механізму цього процесу. На прикладі *N-n*-толіл-*екзо*-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-2,3-дикарбоксіміду встановлено вплив умов проведення реакції (співвідношення реагентів, характер розчинника, температура) на структуру і співвідношення продуктів відновлення. Запропоновано новий селективний спосіб синтезу *ендо*-8,*екзо*-9-дигідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деканів відновленням *транс*-дигідроксиімідів ряду норборнена алюмогідридом літію.

7. При вивченні біологічної активності амідокислот, синтезованих із використанням насичених гетероциклічних амінів, виявлено ефект накопичення метильних груп в 2,6-положеннях піперидинового циклу, який призводить до різкого посилення депримуєчої дії. У групі сполук із сульфолановим фрагментом знайдено речовини зі значною протибольовою і антиконвульсантною активністю.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Касьян Л.И., Крищик О.В., Красовский В.А., Оковитый С.И., Тарабара И.Н., Пальчиков В.А. Реакции эндикового ангидрида с гетероароматическими аминами // Вопр. химии и хим. технологии. – 2004. – № 2. – С. 35-40.

2. Касьян Л.И., Крищик О.В., Пальчиков В.А., Тарабара И.Н. Получение и свойства продуктов аминлиза ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо,эндо-5,6-дикарбоновой кислоты // Вісн. Дніпропетровського університету. Хімія. – 2004. – Вип. 10. – С. 10-21.

3. Касьян Л.И., Тарабара И.Н., Пальчиков В.А., Крищик О.В., Исаев А.К., Касьян А.О. Ацилирование аминопиридинов и родственных соединений эндиковым ангидридом // Журн. орган. химии. – 2005. – Т. 41, вып. 10. – С. 1561-1570.

4. Тарабара И.Н., Феденко В.С., Пальчиков В.А., Касьян Л.И. Особенности УФ-спектров продуктов ацилирования изомерных аминопиридинов эндиковым ангидридом // Вісн. Дніпропетровського університету. Хімія. – 2005. – Вип. 11. – С. 121-123.

5. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Придьма С.А., Оковитый С.И., Петрова Т.В., Касьян Л.И. Продукты взаимодействия эндикового ангидрида с ароматическими аминами и их окисление в условиях реакции Прилежаева // Вопр. химии и хим. технологии. – 2006. – № 5. – С. 78-86.

6. Зленко Е.Т., Касьян Л.И., Хоменко Ю.С., Пальчиков В.А., Подласая А.Н. Новый потенциальный анальгетик из группы имидов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2006. – Т. 3, вип. 15. – С. 565-571.

7. Касьян Л.И., Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Крищик О.В., Касьян А.О., Шишкина С.В., Шишкин О.В. Продукты взаимодействия эндикового ангидрида с циклическими аминами и их гетероциклизация // Журн. орган. химии. – 2006. – Т. 42, вып. 11. – С. 1655-1665.

8. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Шишкина С.В., Шишкин О.В., Кольцов Н.Ю., Касьян Л.И. Лактонизация в реакциях *N*-алкил и *N,N*-диалкиламидокислот ряда норборнена с пероксимуравьиной кислотой // Журн. орган. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 5. – С. 665-678.

9. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Касьян Л.И. Новый способ получения *транс*-имидодиолов норборнанового ряда // Журн. орган. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 5. – С. 779-780.

10. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Касьян Л.И. Диамиды эндиковой кислоты. Синтез и реакционная способность // Журн. орган. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 7. – С. 990-995.

11. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Лавриненко С.П., Касьян Л.И. Ацилирование *N*-арил- $\alpha$ -аминоизобутиронитрилов эндиковым ангидридом // Вопр. химии и хим. технологии. – 2007. – № 3. – С. 46-51.

12. Пат. 20677 U Україна, МПК C07C 13/00 C07C 311/16. *ендо*-3-(2,2,6,6-Тетраметил-1-піперидилкарбоніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію / Кас'ян Л.І., Зленко О.Т., Мамчур В.Й., Пальчиков В.О., Кас'ян А.О., Тарабара І.М., Хоменко Ю.С. // №u200606454 Заявл. 09.06.2006. Опубл. 15.02.2007. Бюл. № 2.

13. Зленко Е.Т., Мамчур В.И., Касьян Л.И., Опрышко В.И., Тарабара И.Н., Пальчиков В.А. О соотношении анальгетической и антиконвульсантной активности в ряду производных эндикового ангидрида // Тез. докл. Российской научно-практ. конф. "Актуальные вопросы острой и хронической боли". – Самара // Патогенез. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 12.

14. Petrova T.V., Okovytyu S.I., Tarabara I.N., Palchikov V.A., Kasyan L.I., Leszczynski J. Quantum-chemical and NMR spectral investigation of products of amidoacids of norbornene row oxidation // Abstr. of Papers of XIV Conference on "Current Trends in Computational Chemistry". – Jackson, 2005. – P. 124.

15. Пальчиков В.А., Тарабара И.Н., Касьян Л.И. Гетероциклизация амидокислот ряда норборнена в условиях реакции Прилежаева // Тез. докл. Международного симпозиума "Advanced Science in Organic Chemistry". – Судак, 2006. – С-129.

16. Tarabara I.N., Palchikov V.A., Kasyan L.I. Transformation of the norbornane epoxyimides into heterocyclic systems // Abstr. of Papers of International conference "Chemistry of nitrogen containing heterocycles". – Kharkov, 2006. – P. 131.

17. Хоменко Ю.С., Подласа А.М., Попова Е.М., Пальчиков В.О. Новый препарат зі знеболюючою та транквілізуючою активністю // Тези допов. XI Конгр. світової федерації укр. лікарських товариств. – Полтава, 2006. – С. 590-591.

18. Zlenko H.T., Kasyan L.I., Mamchur V.I., Palchikov V.A., Tarabara I.N., Skachko T.A. Investigation of analgesic and anticonvulsive activity of norbornene row derivatives // Abstr. of Papers of Pain in Europe V, 5<sup>th</sup> Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). – Istanbul // Europ. J. Pain. – 2006. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 139-140.

19. Tarabara I.N., Palchikov V.A., Vakulenko A.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Kasyan L.I. *exo*-2,3-Epoxybicyclo[2.2.1]heptan-*ендо*-5,6-dicarboximides: Versatile Synthons for Preparation of *O*- and *N*-Heterocycles // Abstr. of Papers of 8<sup>th</sup> Annual Florida Heterocyclic Conference. – Gainesville, 2007. – P. 41.

## АНОТАЦІЯ

**Пальчиков В.О.** Оксиген- та нітрогеномісні похідні ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти. Синтез і властивості. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за фахом 02.00.03 – органічна хімія. – ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет". Дніпропетровськ, 2007.

Дисертація присвячена розробці методів синтезу нових практично корисних оксигено- та нітрогеномісних похідних доступного ендикового ангідриду за рахунок трансформації як позациклічних реакційних центрів молекул, так і напруженого подвійного зв'язку; встановленню впливу структури субстрату на хемо- і регіоселективність реакцій в ряду похідних ендикового ангідриду; вивченню їх біологічної активності. Виявлено, що реакція ендикового ангідриду з нітрилами *N*-арил- $\alpha$ -аміноізомаляної кислоти протікає з відщепленням ізобутиронітрильного фрагменту і закінчується утворенням відповідних імідів. Показано, що реакції епоксидування моно- та діамідів ряду норборнена у більшості випадків закінчуються утворенням сумішей продуктів, серед яких найбільш представлені відома раніше *екзо*-2-гідрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-ендо-9-карбонова кислота та її солі з амінами. Проведено систематичне дослідження реакцій епоксіімідів ряду норборнена з етилатом натрію та алюмогідридом літію, що дозволило запропонувати оптимальні умови для отримання нових *N*-заміщених аза- і оксабрэнданонів, *транс*-дигідроксиімідів, *екзо*-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундеканів і *екзо*-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-онів. При вивченні біологічної активності амідокислот, синтезованих за участю насичених гетероциклічних амінів, виявлено ефект накопичення метильних груп в 2,6-положеннях піперидинового циклу, який призводить до різкого посилення транквілізуючої дії. В групі сполук з сульфолановим фрагментом знайдено речовини зі значною протибольовою та антиконвульсантною активністю.

**Ключові слова:** норборнен, ендиковий ангідрид, іміди, амідокислоти, аза- і оксабрэнданони, епоксіімід, *екзо*-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-они.

## АННОТАЦІЯ

**Пальчиков В.А.** Кислород- и азотсодержащие производные ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоновой кислоты. Синтез и свойства. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – ГВУЗ "Украинский государственный химико-технологический университет". Днепропетровск, 2007.

Диссертационная работа выполнена в области химии каркасных соединений и посвящена разработке методов синтеза новых практически полезных кислород- и азотсодержащих производных промышленно доступного ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо,эндо-2,3-дикарбоновой кислоты (эндикового ангидрида) за счет трансформации как внециклических реакционных центров молекул, так и напряженной двойной связи. Установлению влияния структуры субстрата на хемо- и региоселективность реакций в ряду производных эндикового ангидрида; изучению их биологической активности. Анализ литературных источников, а также проведенные ранее исследования показали перспективность получения биологически активных

производных эндикового ангидрида. Отсутствие данных о возможности превращения соединений этой группы в гетерополициклические соединения подчеркивает особую актуальность исследований, проводимых в данном направлении.

В работе показаны возможности дальнейшего использования в органическом синтезе первичных продуктов аминолита эндикового ангидрида. Разработаны препаративные методики и оптимизированы условия синтеза ряда новых гетерополициклических соединений на основе азотсодержащих производных эндикового ангидрида, часть которых проявила биологическую активность. Обнаружено, что реакция эндикового ангидрида с нитрилами *N*-арил- $\alpha$ -аминоизомаляной кислоты проходит с отщеплением изобутиронитрильного фрагмента и заканчивается образованием соответствующих имидов. Показано, что реакции эпоксицирования моно- и диаминов ряда норборнена, включающих алкильные, циклоалкильные и ароматические заместители у атомов азота, в большинстве случаев заканчиваются образованием смесей продуктов, среди которых наиболее представлены известная ранее *экзо*-2-гидрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*эндо*-9-карбоновая кислота и ее соли с аминами, входящими в состав амидных фрагментов исходных соединений. Установлено, что реакция дегидратации солей *экзо*-2-гидрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*эндо*-9-карбоновой кислоты с аммиаком и первичными алкил- и ариламинами в присутствии дициклогексилкарбодиимида идет по альтернативному пути и приводит к *транс*-дигидроксиимидам. На основе последних предложен новый селективный способ получения *эндо*-8,*экзо*-9-дигидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]деканов с использованием трехкратного мольного количества алюмогидрида лития в кипящем абсолютном тетрагидрофуране. Проведено систематическое исследование реакций эпоксиимидов ряда норборнена с этилатом натрия в среде абсолютного этанола, позволившее предложить оптимальные условия получения новых *N*-замещенных *эндо*-9-карбамоил-*экзо*-2-гидрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонанов (оксабрэнданонов), *экзо*-2-гидрокси-5-оксо-4-азатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-*эндо*-9-карбоновых кислот (азабрэнданонов) и *транс*-дигидроксиимидов. Изучение реакций восстановления эпоксиимидов алюмогидридом лития позволило предложить возможную схему этого процесса. На примере *N*-*n*-толил-*экзо*-5,6-эпоксибицикло[2.2.1]гептан-*эндо*,*эндо*-2,3-дикарбоксимида установлено влияние условий проведения реакции (соотношение реагентов, характер растворителя, температура) на структуру и соотношение продуктов восстановления. Получены новые *экзо*-2-гидрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундеканы и *экзо*-2-гидрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-оны. При изучении биологической активности амидокислот, синтезированных с применением насыщенных гетероциклических аминов, обнаружен эффект накопления метильных групп в 2,6-положениях пиперидинового цикла, приводящий к резкому усилению транквилизирующего действия. В группе соединений с сульфолановым фрагментом найдены вещества со значительной противоболевой и антиконвульсантной активностью. Показано, что наряду с транквилизирующим, анальгетическим и противосудорожным эффектами соединения проявляют также антигипоксическую активность, что повышает ценность изученных производных эндикового ангидрида.

Строение синтезированных соединений подтверждено с использованием комплекса спектральных методов. В работе приведены и обсуждены данные масс-, ИК- и УФ-спектров, спектров ЯМР <sup>1</sup>H, а также (для некоторых соединений) результаты рентренокструктурных исследований.

**Ключевые слова:** норборнен, эндиковый ангидрид, имиды, амидокислоты, аза- и оксабрэнданоны, эпоксиимиды, *экзо*-2-гидрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]ундекан-7-оны.



## SUMMARY

**Palchikov V.A.** Oxygen- and nitrogen containing derivatives of bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-*endo,endo*-2,3-dicarboxylic acid anhydride. Synthesis and properties. – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by speciality 02.00.03 – organic chemistry. – SHEE "Ukrainian State Chemical Technology University". Dnipropetrovsk, 2007.

The dissertation is devoted to development of the methods of synthesis of new practically useful oxygen- and nitrogen containing derivatives of the accessible endic anhydride as a result of transformation of both uncyclic reactionary centers of molecules and strain double bond; to establishment of influence of the substrate structure on the chemo- and regioselectivity of reactions in the row of endic anhydride derivatives; to study of their biological activity. It was shown, that the reaction of endic anhydride with nitriles of *N*-aryl- $\alpha$ -aminoisobutane acid passes with the loss of isobutironitrile fragment and ends with formation of corresponding imides. It was shown, that the reactions of various mono- and diamides epoxydations finishe with formation of mixtures of products *exo*-2-hydroxy-5-oxo-4-oxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]nonane-*endo*-9-carboxylic acid and it salts with corresponding amines. Systematic investigation of the reactions of epoxyimides of norbornane row with sodium ethylate and lithium aluminum hydride allowing to offer the optimum terms for the synthesis of new *N*-substituted aza- and oxabrendanones, *trans*-dihydroxyimides, *exo*-2-hydroxy-6-aza-4-oxatetracyclo[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]undecanes and *exo*-2-hydroxy-6-aza-4-oxatetracyclo[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]undecane-7-ones. At the study of the biological activity of amidoacids synthesized with participation of saturated heterocyclic amines, the effect of methyl groups accumulation in the 2,6-positions of piperidine cycle resulting in the sharp increase of tranquilizing action is discovered. In the group of compounds with a sulfolane fragment the substances with a considerable analgesic and anticonvulsive activity are found.

**Key words:** norbornen, endic anhydride, imides, amidoacids, aza- and oxabrendanones, epoxyimides, *exo*-2-hydroxy-6-aza-4-oxatetracyclo[5.2.1.1<sup>3,5</sup>.0<sup>8,9</sup>]undecane-7-ones.

Підписано до друку 07.12.2007 р. Формат 60 × 90/16. Папір друкарський.

Друк плоский. Гарнітура Times New Roman. Умов. друк. арк. 0,9.

Тираж 100 прим. Замовлення: № 1311-100.

Друкарня ДНУ. 49050, м. Дніпропетровськ, вул. Наукова, 5.