МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”

ЗАЛІЗНА КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 547.835.2+547.854.3+547.757+ 547.556.92 + 547.556.93+ 547-386

РЕАКЦІЇ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ПЕРЕГРУПУВАНЬ 5',6',7',8'-ТЕТРАГІДРО-1'Н-СПІРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-ХІНАЗОЛІН]-4'(3'Н)-ОНУ

02.00.03– Органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України, м. Дніпро.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Марков Віктор Іванович
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України, м. Дніпро,
професор кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Журавель Ірина Олександрівна
«Харківська медична академія післядипломної освіти » МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації

кандидат хімічних наук, доцент
Тарабара Ігор Миколайович
«Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара» МОН України, м. Дніпро,
завідувач кафедри органічної хімії

Захист відбудеться « 26 » червня 2018 р. о 13^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою:Україна, 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, кімната 353.

Автореферат розіслано « 23 » травня 2018 року

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент Янова К.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Розробка методів синтезу на основі доміно-реакцій є одним з найбільш цікавих і захоплюючих напрямків органічного синтезу. Вдалим об'єктом для дослідження подібних взаємодій є 2,2-дизаміщені піримідин-4-они завдяки потужному синтетичному потенціалу для конструювання різноманітних гетероциклічних систем. Прикладом таких багатостадійних перетворень є відкрите на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ перегрупування гемінального азину 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака з утворенням суміші двох похідних ціангідрованих акридинів, які важко синтезувати іншими способами. Дана реакція стала поштовхом до систематичного дослідження закономірностей даної доміно-реакції на прикладі інших заміщених піримідин-4-онів. Межі використання цієї реакції не були повністю визначені. Тому даний напрямок досліджень лишається актуальним.

Крім дослідження вище зазначеного перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону не менший інтерес становлять продукти, отримані на основі реакцій цієї спіросполуки з електрофільними реагентами, зокрема й реактивом Вільсмайєра-Хаака. Обмежена кількість літературних даних стосовно дослідження хімічних властивостей отриманих продуктів, а саме 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу та циклогексанон-2-карбоксаміду та їх здатність до широкого кола реакцій робить даний напрямок досліджень перспективним та актуальним і дозволяє відкрити шлях до синтезу нових сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Робота є частиною досліджень, що проводились на кафедрі ТОРФП Українського державного хіміко-технологічного університету згідно планів Міністерства освіти і науки України за держбюджетними темами "Закономірності утворення Нітроген- та Сульфурвмісних гетероциклів. Нові перегрупування в умовах реакції Вільсмайєра" (№ держреєстрації 0112U002060) та "Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук" (№ держреєстрації 0115U003159)

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є дослідження перегрупування гемінальної системи N^1-C^2-N^3 похідних піримідин-4-онів під дією електрофільних реагентів та вивчення хімічних властивостей сполук, отриманих на основі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону.

Для досягнення поставленої мети потрібно було вирішити наступні завдання:

- дослідити особливості перегрупування гемінальних піримідин-4-онів під дією кислотних реагентів з метою виявлення закономірностей впливу структурних особливостей вихідних сполук та умов проведення експерименту на хід реакцій та будову отриманих продуктів;
- дослідити реакційну здатність активованого положення 4-С в будові 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та його аналогів в реакціях з електрофільними реагентами;

- визначити особливості протікання реакції по метиновим атомам Карбону 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та циклогексанон-2-карбоксаміду з солями арилдіазонію в кислому середовищі та дослідити перетворення отриманих сполук;

- дослідити реакційну здатність формільних груп 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу в реакціях з N-нуклеофілами з метою отримання основ Шиффа та макроциклічної сполуки, як потенціальних полідентатних лігандів;

- здійснити пошук та визначення біологічної активності серед отриманих сполук.

Об'єкт дослідження: похідні 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил, циклогексанон-2-карбоксамід.

Предмет дослідження: Закономірності перегрупування похідних гемінальних азинів під дією електрофільних агентів. Особливості протікання реакції по активованим атомам Карбону 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та циклогексанон-2-карбоксаміду з солями арилдіазонію в умовах реакції азосполучення та перетворення отриманих сполук. Реакційна здатність 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу в реакціях з N-нуклеофілами.

Методи дослідження: Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети були використані наступні методи: хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР- ^{1}H, ^{13}C, NOESY ^{1}H-^{1}H-спектроскопія, мас-спектрометрія, GC-MS, LC-MS, елементний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. В дисертації **вперше:**

- Знайдено умови для селективного синтезу 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрилу при перегрупуванні 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

- Досліджено особливості протікання перегрупування похідних піримідин-4-онів з гемінальною системою N^1-C^2-N^3 під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака; на прикладі 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'Н)-ону та його ціанетильованого аналогу показано, що перегрупування відбувається та приводить до утворення ціанпохідних бісанельованого піридину, а відсутність активного центру для формілювання у випадках 7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-ону, 1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону та 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-ону спрямовує реакцію до утворення 1-циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d]піримідин-4-она, N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно) бензаміда та N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміда;

- Показано, що, 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-они перегруповуються під дією $POCl_3$ з утворенням похідних 4-амінопіридину;

- Вперше проведено функціоналізацію 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та 1,2,3,4-тетрагідро-9-хлоракридину по типу аза-єнового синтезу N-арилзаміщеними малеімідами;

- Показано, що 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил взаємодіє з солями діазонію з утворенням азосполук, тоді як 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід та циклогексанон-2-карбоксамід за різними схемами реакції утворюють гідразони.

- Показано, що, незважаючи на знижену електрофільність атомів Карбону формільних груп, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил досить легко вступає в реакцію з N-нуклеофілами з утворенням основ Шиффа та макроциклічної сполуки.

- Виявлено за допомогою тестувань *in vivo*, що 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін проявляє значну нейротропну активність. Також встановлено, що 7-аміно-6-[(4-арил)гідразоно]-7-оксогептанові кислоти проявляють високий рівень біологічної активності. Даний матеріал знаходиться на стадії патентування.

Практичне значення отриманих результатів:

-В ході роботи розроблено зручні та економічні методики синтезу сполук ряду функціональнозаміщених гідрованих акридинів, гідразонів, індолів, які представляють інтерес як нові біологічноактивні сполуки. В результаті проведених досліджень було встановлено, що серед бісанельованих 4-амінопіридинів 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін проявляє високий рівень нейротропної активності. Виявлено високу фармакологічну активність сполук серед гідразонів оксогептанових кислот. Ці дослідження знаходяться на стадії патентування.

- На основі 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрилу розроблено ефективний метод синтезу просторово організованих молекул, які мають центри зв'язування перехідних металів, на основі яких можуть бути створені високоефективні нанорозмірні сенсори.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі та систематизації літературних даних, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, проведенні та оптимізації умов реакцій, інтерпретації спектральних даних та ідентифікації отриманих сполук, написанні публікацій, дисертації і автореферату.

Постановка задач, участь в обговоренні та узагальненні одержаних результатів і формулюння висновків на їх основі здійснювалися спільно із науковим керівником проф., д.х.н. Марковим В.І.

Автор висловлює щиру подяку к.х.н. Варениченко С.А. та к.х.н. Фарату О.К. за допомогу у проведенні окремих експериментів та обговоренні їх результатів, а також к.х.н. Мазепі О.В. (Фізико-хімічний інститут ім.. А.В. Богатського НАНУ, м. Одеса) за проведення мас-спектрометричних досліджень.

Апробації результатів дисертації.

Результати роботи представлено на міжнародних і національних конференціях: VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2013), XXIII

Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы» (Одесса, 2013), Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014), XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2014), VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпропетровськ, 2015), XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2015), Всеукраїнська студентська наукова конференція з міжнародною участю «Наукова Україна» (Дніпропетровськ, 2015), Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists» (Дніпропетровськ, 2015), Всеукраїнська науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я». (Запоріжжя, 2016), IX Всеукраїнська науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 29-30 березня 2016), Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні Каразинські читання» (Харків, 2016), XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2016), XXIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016), II Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 2016), Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні Каразинські читання» (Харків, 2017), Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології» (Дніпро, 2017).

Публікації. Результати роботи опубліковано у 25 наукових працях, в тому числі 2 статті у журналах, що входять до наукометричних баз даних, 3 статті у журналах з переліку наукових фахових видань України і 20 тез доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

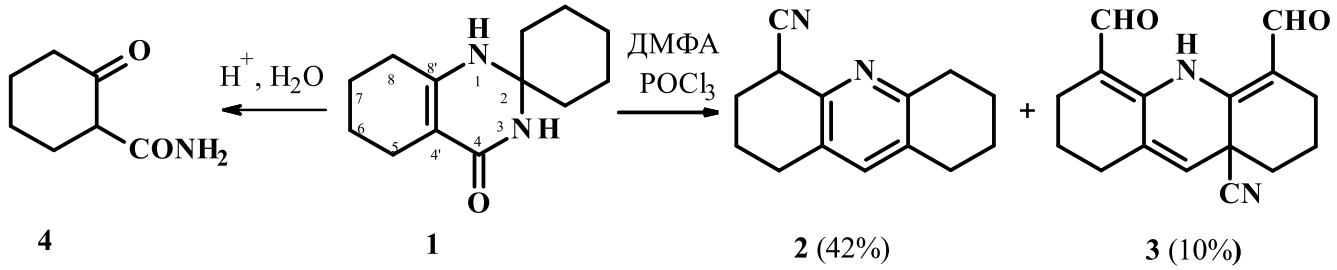
Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури (153 найменування), містить 62 схеми, 28 рисунків та 2 таблиці. Обсяг дисертації становить 162 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** наведено літературний огляд, присвячений дослідженню хімічних властивостей 5',6',7',8'-тетрагідро-1′Н-спіро[циклогексан-1,2′-хіназолін]-4′(3′Н)-ону **1**. Найбільший інтерес представляють гідровані ціанакридини – 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил **2** та 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-

гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил **3,** отримані в ході відкритого раніше на кафедрі ТОРФП ДВНЗ УДХТУ багатостадійного перегрупування тетрагідроспірохіназолін-4-ону **1** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака, та циклогексанон-2-карбоксамід **4,** який є продуктом кислотного гідролізу спіросполуки **1** (схема 1). На основі сполук **2,3,4** можуть бути створені сполуки різних класів органічної хімії з цінними властивостями (схема1).



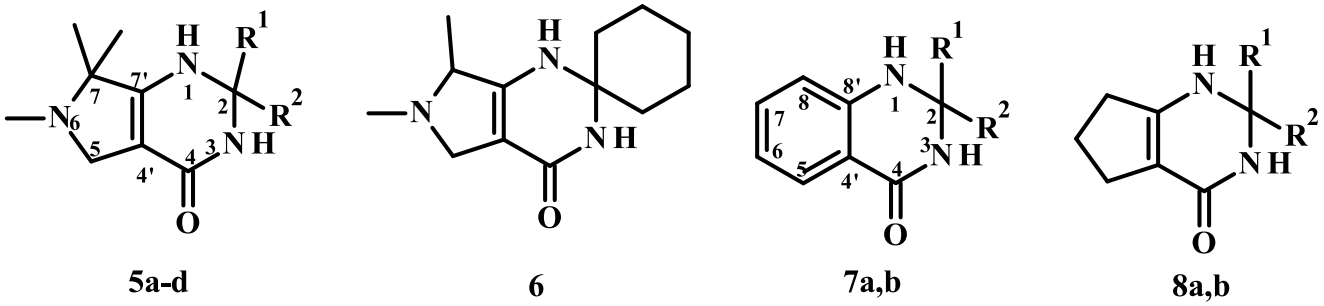
4 **1** **2** (42%) **3** (10%)

Схема 1

У **другому розділі** розглянуто один з напрямків досліджень − встановлення закономірностей перегрупування аналогічних спірану **1** гемінальних систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та $POCl_3$ з метою виявлення впливу їх будови на хід реакції та можливість утворення бісанельованих піридинів.

Раніше при змішувані спірану **1** з формілюючим реагентом завжди утворювалась суміш продуктів **2** і **3** (схема 1). В результаті детального дослідження перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1′Н-спіро[циклогексан-1,2′-хіназолін]-4′(3′Н)-ону **1** під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака встановлено, що співвідношення продуктів реакції **2** і **3** залежить від порядку додавання реагентів. При поступовому додаванні спірану **1** до формілюючої суміші та інтенсивному перемішуванні, вихід диформілпохідного **3** зростає з 10% до 35%, а кількість карбонітрилу **2** складає менше 2%, зворотній порядок додавання реагентів приводить до утворення виключно карбонітрилу **2** (65%).

Для дослідження особливостей протікання даної реакції було обрано сполуки **5a-d, 6, 7a,b, 8 a,b,** з яких **5a-d** та **6** синтезовано вперше (схема 2).



5a-d **6** **7a,b** **8a,b**

Схема 2

a) $R^1+R^2=(CH_2)_5$; **b**) $R^1=R^2=CH_3$; **c**) $R^1=CH_3$ $R^2=C_2H_5$; **d**) $R^1=CH_3$ R^2=н-Bu;

2-Спіропохідне піролопіримідин-4-ону **5a** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака, приводить до продукту рециклізації **9** (схема 3), який містить Нітрогензаміщений

піримідин-4-оновий фрагмент. На основі аналізу даних РСА сполуки **9** (рис.1) виявлено, що циклогексеновий цикл розвернутий майже ортогонально до піримідинового через наявність поруч двох метильних груп в піроліновому циклі. В такому випадку подвійний зв'язок циклогексенового циклу є неактивованим, оскільки відсутнє його спряження з неподіленою електронною парою атому Нітрогену.

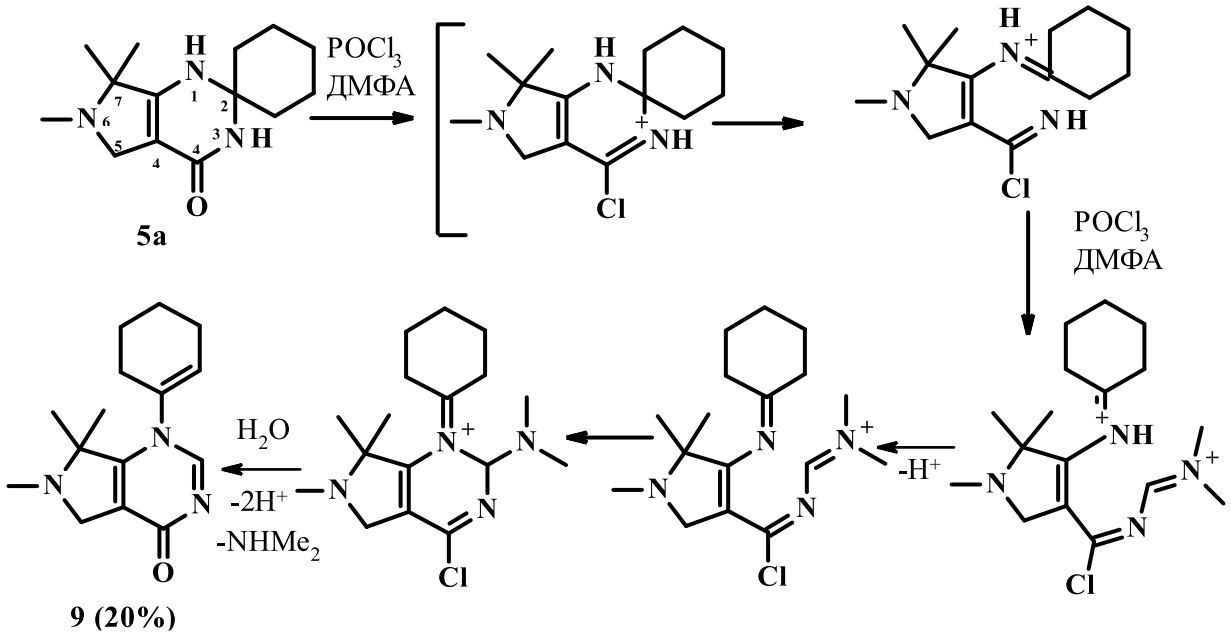


Схема 3

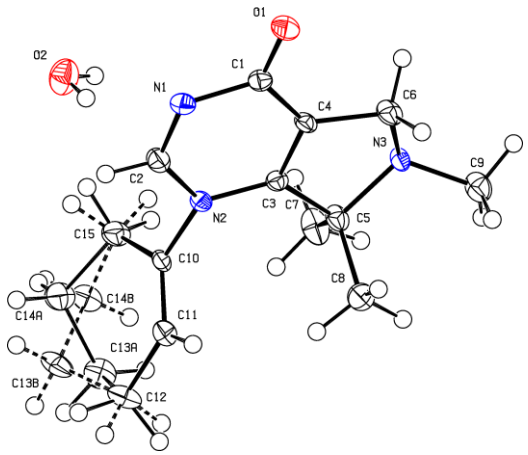


Рисунок 1– Молекулярна будова сполуки **9** за даними РСА

Встановлення структури отриманої сполуки **9** здійснювалось за даними РСА, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ІЧ спектроскопії та мас-спектрометрії. 2,2-Дизаміщені піролопіримідин-4-они **5b-d, 6** вступають в реакцію з реактивом Вільсмайєра-Хаака, але через багатокомпонентність отриманих сумішей аналітичні зразки для ідентифікації не виділено.

Показано, що 2,2-дизаміщені хіназолінони **7a** та **7b** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака не перегруповуються з утворенням аналогів карбонітрилів **2** та **3**. При нагріванні 2-спірохіназолін-4-ону **7a** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака в результаті міжмолекулярної взаємодії проміжних інтермедіатів відбувається утворення N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)бензаміду **10** (схема 4). Використання в якості вихідної речовини 2,2-диметил хіназолінону **7b** за тих самих умов реакції приводить до утворення N [(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміду **11** (схема 5).

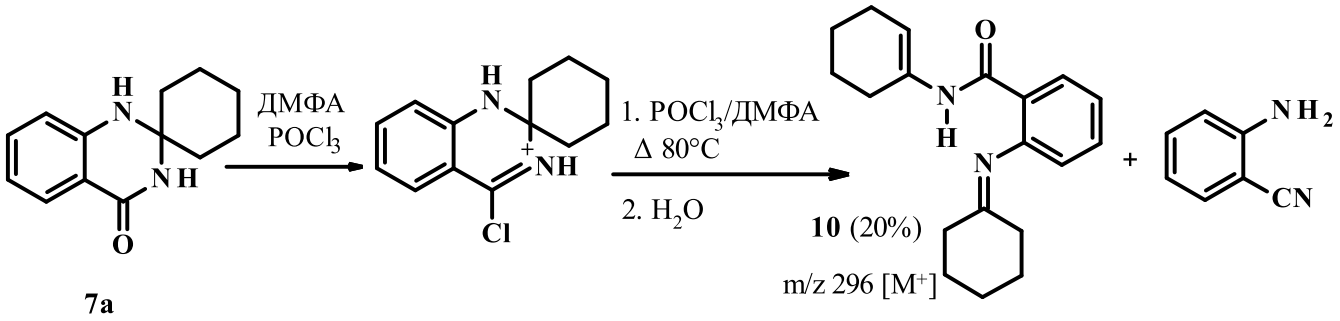


Схема 4

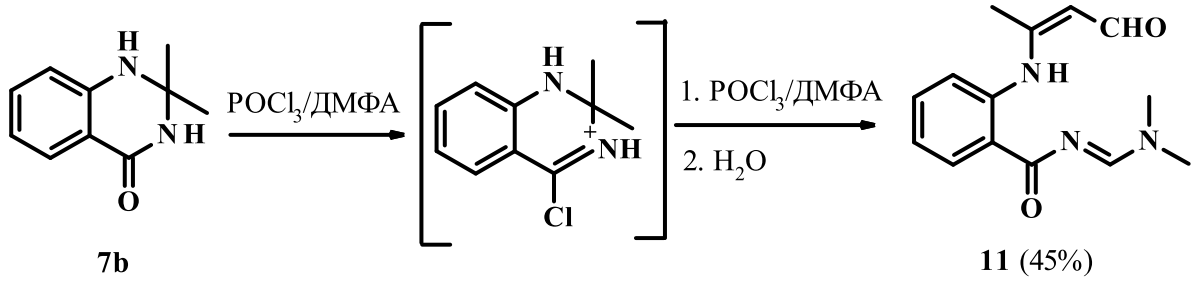


Схема 5

За кімнатної температури продовж 10 діб або при нагріванні до 60-80˚С продовж 2-х годин 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он **8a** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака формілюється з утворенням гідроксиметилену **12**, а при нагріванні до 100-110˚С відбувається розкриття зв'язку C^2-N^3 інтермедіата **C** з утворенням карбкатіону, подальше формілювання та перегрупування якого приводить до утворення диформілу **13** (схема 6).

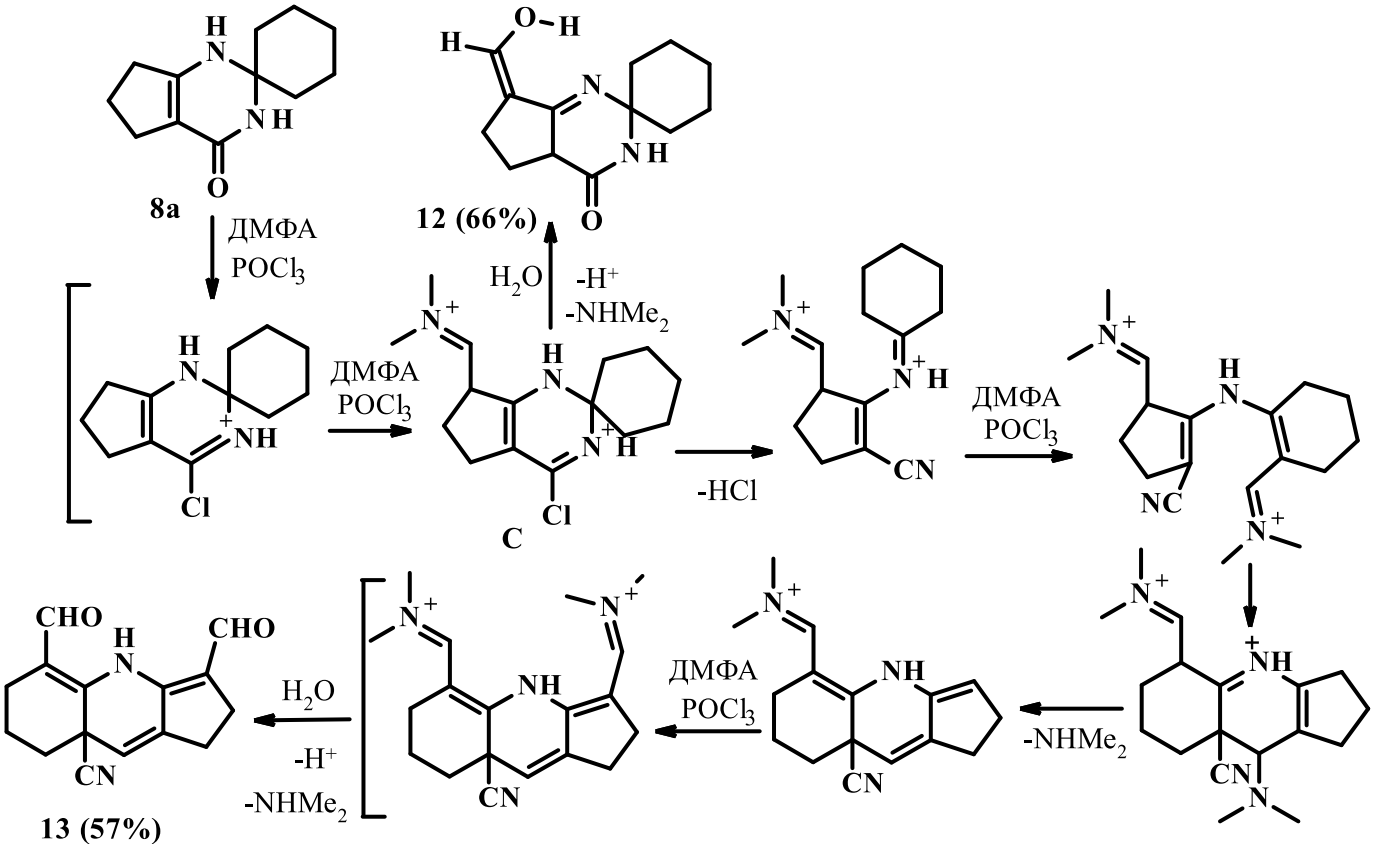


Схема 6

Ціанетильований аналог спірану **8a** 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-он **14** при нагріванні до 60-70˚С або за кімнатної температури утворює продукт перегрупування − ціаноетил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-циклопента[b]хінолін-3-карбонітрил **15** (схема 7). Інтермедіат А має знаходитись у вигляді ізомеру зі зближеними у просторі реакційними центрами, що сприяє циклізації, оскільки у зворотному випадку спостерігалося б формілювання циклогексенового фрагменту.

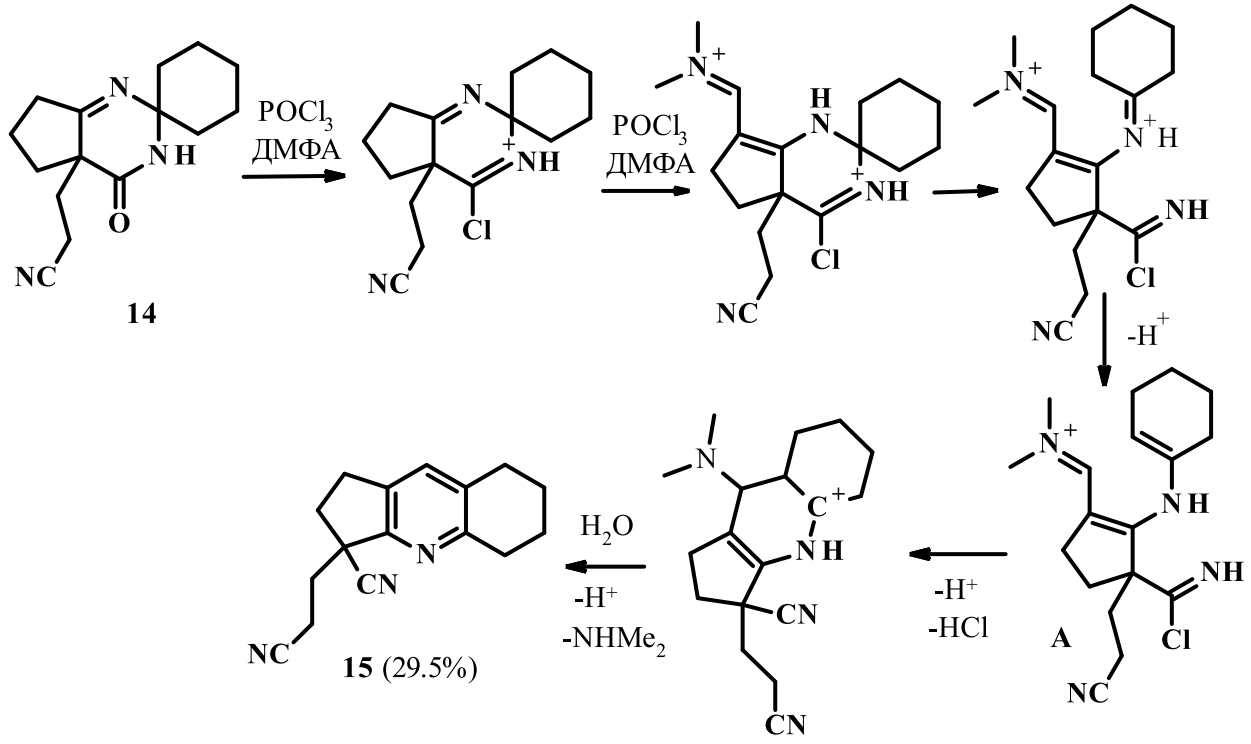
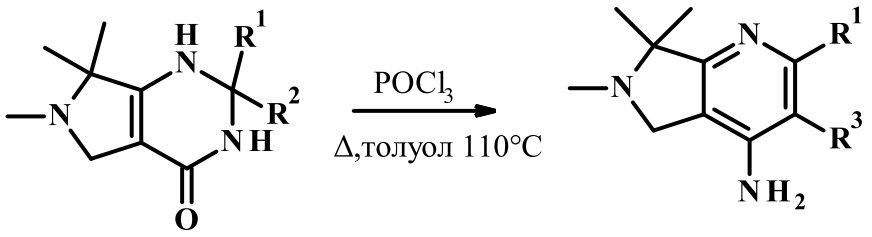


Схема 7

Введення піролінового циклу в будову вихідних речовин сприяє появі біологічної активності в отриманих продуктах. Крім умов реакції Вільсмайєра-Хаака досліджено перегрупування піролопіримідин-4-онів під дією $POCl_3$ кип'ятінням у толуолі, яке також проходить через утворення проміжних імідоїлхлоридів. В результаті реакції отримано похідні 4-амінопіридинів **16a-c** (схема 8)**.**



5a-c **16a-c** (45-67%)

Схема 8

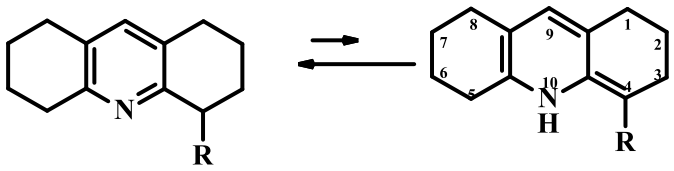
5 a) $R^1+R^2=(CH_2)_5$; **b)** $R^1=R^2=CH_3$; **c)** $R^1=CH_3$ $R^2=C_2H_5$;

16 a) $R^1+R^3=(CH_2)_4$; **b)** $R^1=CH_3$, $R^3=H$; **c)** $R^1=R^3=CH_3$

Дослідженнями, проведеними на базі НДІ медикобіологічних проблем ДМА МОЗ України, встановлено, що 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін **16a** проявляє нейротропну активність з високими показниками.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячено реакціям продуктів, отриманих на основі перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону **1** під дією електрофільних реагентів. В літературному огляді розглянуто перегрупування спірану **1** в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака в результаті якого утворюється суміш двох октагідроакридинкарбонітрилів **2,3**. Дослідження хімічних властивостей гідрованих акридинів **2,3** та аналогічних систем стало логічним продовженням попереднього розділу.

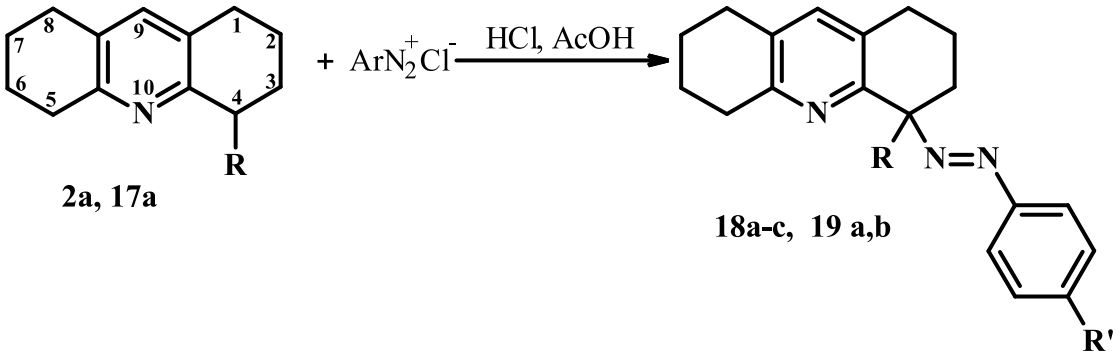
Імін-єнамінна таутомерія в молекулі октагідроакридин-4-карбонітрилу **2** та карбоксаміду **17** сприяє активації положення 4-С і, як наслідок, проходженню електрофільного заміщення солями арилдіазонію за механізмом приєднання-відщеплення (схема 9).



2,17 **2a, 17a**

Схема 9
2 R=CN; **17** R=$CONH_2$

В концентрованій сульфатній або хлоридній кислоті карбонітрил **2** та карбоксамід **17** з солями арилдіазонію утворюють азосполуки **18a-c, 19a,b, 20 a,b** (схема 10).



2a, 17a **18a-c, 19 a,b**

Схема 10
18: R=CN **a)** R'=H, **b)** R'=CH_3, **c)** R'=SO_2NH_2; **19** R=$CONH_2$ **a)** R'=H, **b)** R'=CH_3;

Взаємодія октагідроакридин-4-карбоксаміда **17** з солями арилдіазонію в концентрованій сульфатній кислоті без надлишку нітриту натрію відбувається з утворенням азосполук **20a,b,** а при наявності надлишку нітрозуючого агенту, проходить через проміжну азосполуку, амідна група якої гідролізується до

карбоксильної за методом Буво та відщеплюється за механізмом Яппа-Клінгемана. В результаті реакції виділено (арил)гідразони (4E/Z)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-ону **21a,b**. При обробці азосполук **20a,b** сумішшю сульфатної та оцтової кислот також утворюються гідразони **21a,b** (схема 11)**.**

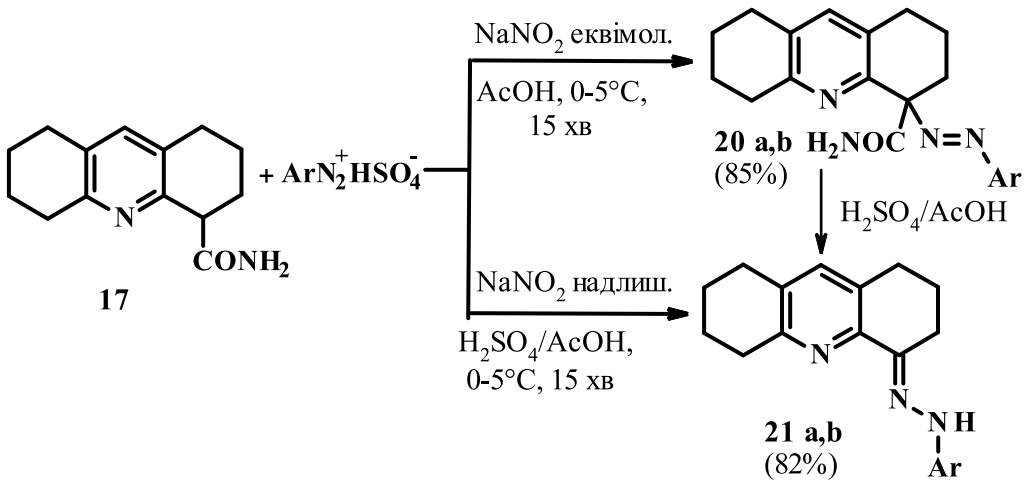


Схема 11

a) Ar=n-$O_2NC_6H_4$; **b)** Ar=o-$O_2NC_6H_4$

Залежність утворення азосполук **20a,b** або гідразонів **21a,b** від умов проведення реакції октагідроакридин-4-карбоксаміду **17** з солями арилдіазонію виявилась ефективним інструментом для направленого синтезу азосполук або гідразонів. З метою встановлення особливостей протікання реакції солей арилдіазонію із сполуками, в яких нуклеофільний центр генерується за рахунок таутомерії, як вихідну речовину було обрано циклогексанон-2-карбоксамід **4,** в якому активація відбувається в результаті кето-єнольної таутомерії. За даними ЯМР ^{1}H у ДМСО-d_6 циклогексанон-2-карбоксамід **4** переважно знаходиться в єнольній формі, що створює можливість проведення реакцій з широким набором солей діазонію. Вперше проведено реакцію циклогексанон-2-карбоксаміду **4** з солями діазонію, яка приводить до утворення поліфункціональних N-арилгідразонів **22a-p** за механізмом реакції Яппа-Клінгемана (схема 12).

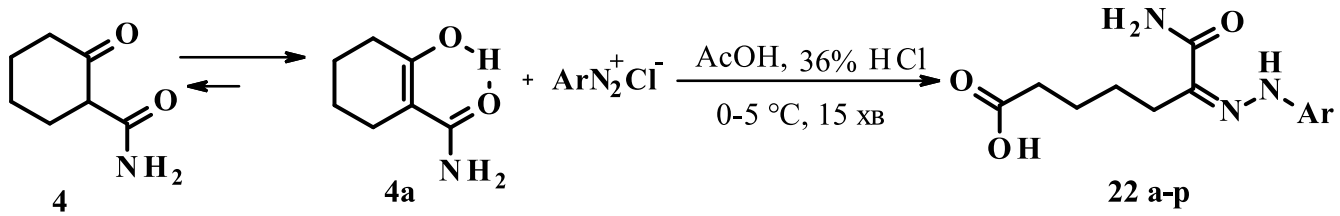
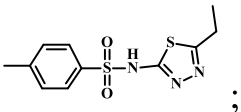
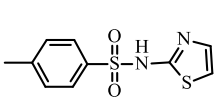
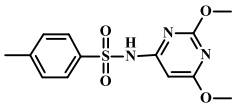
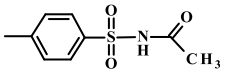


Схема 12

22: a) Ar=4-MeC_6H_4; **b)** Ar=4-ClC_6H_4; **c)** Ar=Ph; **d)** Ar=2-$NO_2C_6H_4$; **e)** Ar=3-$NO_2C_6H_4$; **f)** Ar=2-Me-5-$NO_2C_6H_3$; **g)** Ar=4-$NO_2C_6H_4$; **h)** Ar=4-BrC_6H_4; **i)** Ar=2-Br-$NO_2C_6H_3$; **j)**

Ar=2-Cl-4-$NO_2C_6H_3$; **k)** Ar=3-NO_2-4-$OMeC_6H_3$; **l)** Ar=4-$SO_2NH_2C_6H_4$; **m)** Ar=  ; **n)** Ar=  ; **o)** Ar=  ; **p)** Ar=  .

Для додаткового підтвердження конфігурації гідразонів **22a-p** було проаналізовано спектри NOESY гомоядерної кореляції ^1H-^1H. Аналіз кореляційних даних підтверджує наявність водневого зв'язку, характерного для Z-ізомеру **22b** та наявність крос-піку (12.67 і 7.09), який свідчить про виникнення ядерного ефекту Оверхаузера між атомом Гідрогену гідразонового фрагменту та атомом Гідрогену ароматичного кільця через їх просторове наближення (рис. 2). На прикладі сполуки **22e** чітко простежується відсутність водневого зв'язку, а наявність крос-піку (9.97; 2.59) підтверджує просторову наближенність між атомом Нітрогену гідразонового фрагменту та атомом Гідрогену CH_2-групи, що є можливим лише у випадку утворення E-ізомеру (рис. 3).

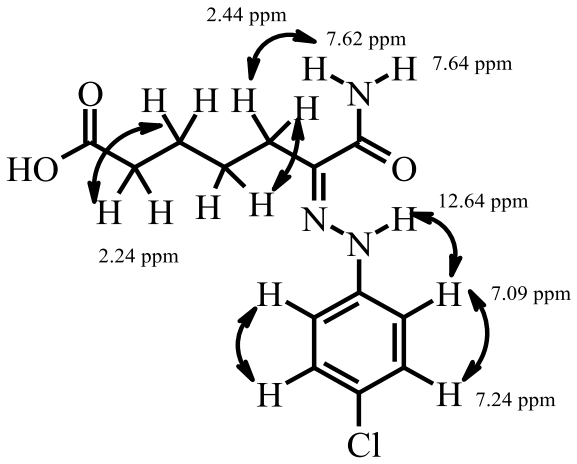


Рисунок 2 − NOESY ^1H-^1H сполуки **22b**

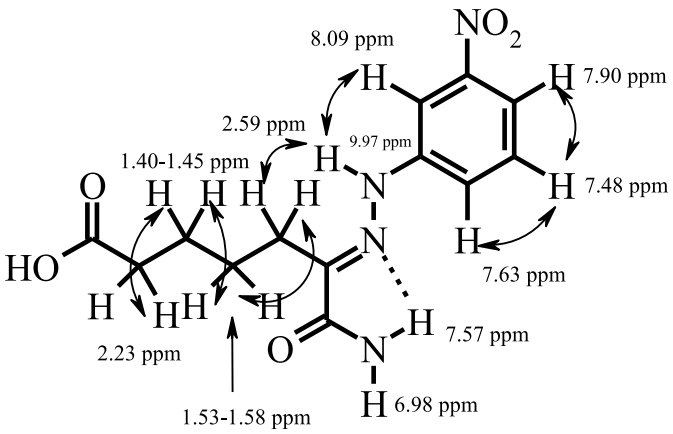


Рисунок 3 − NOESY ^1H-^1H сполуки **22e**

В процесі встановлення будови 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанових кислот **22a-p** за даними ЯМР ^1H, записаних в ДМСО-d_6, встановлено, що вони знаходяться виключно у вигляді E- або Z- ізомерів, тоді як в спектрах в $CDCl_3$ присутні сигнали обох ізомерів. Виявлено, що отримані 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанові кислоти **22a-p** проявляють високий рівень біологічної активності (матеріали дослідження на біологічну активність знаходяться на стадії патентування).

Циклізацією отриманих (арил)гідразонів (4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-он **21a,b** в умовах реакції Фішера синтезовано нові похідні індолу **23a,b** (схема 13), однак через наявність сильно дезактивуючої нітрогрупи в арильному фрагменті арилгідразонів вихід індолілакридинів не перевищує 20%.

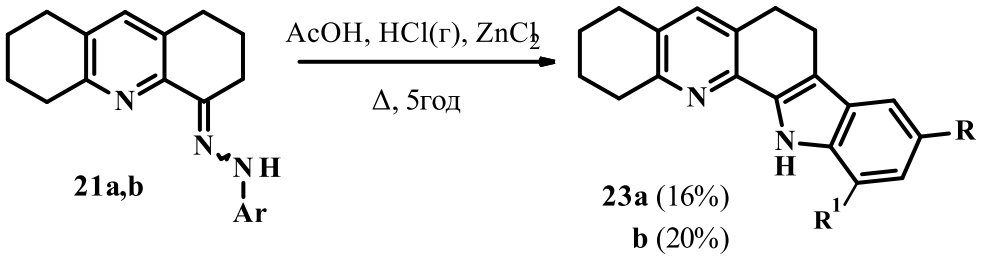


Схема 13

a) R=NO_2, R^1=H; **b)** R=H, R^1=NO_2

Реакція протікає при кип'ятінні (арил)гідразонів (4E/Z)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-онів **21a,b** в оцтовій кислоті, насиченій сухим HCl з додаванням надлишку безводного хлориду цинку. У аналогічних умовах було проведено циклізацію 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанових кислот **22a-m** з утворенням індолілмасляних кислот **24a-m** (схема 14).

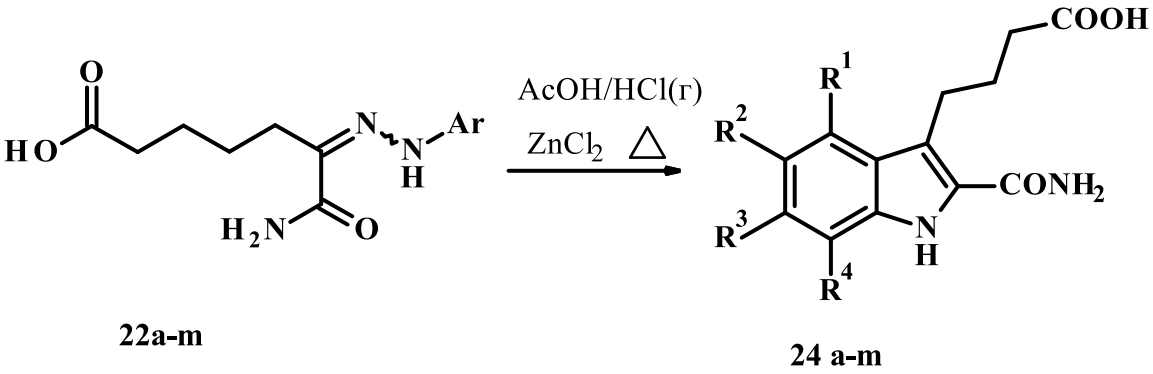
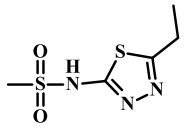
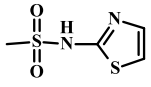


Схема 14

24: a) R^2=Me, R^1=R^3=R^4=H; **b)** R^2=Cl, R^1=R^3=R^4=H; **c)** R^2= R^1=R^3=R^4=H; **d)** R^4=NO_2, R^1=R^2=R^3=H; **e)** R^3=NO_2, R^1=R^2=R^4=H; **f)** R^1=NO_2, R^4=Me, R^2=R^3=H; **g)** R^2=NO_2, R^1=R^3=R^4=H; **h)** R^2=Br, R^1=R^3=R^4=H; **i)** R^2=NO_2, R^4= Br, R^1=R^3=H;

j) R^2=NO_2, R^4=Cl, R^1=R^3=H; **k)** R^2=SO_2NH_2, R^1=R^3=R^4=H; **l)** R^2=  ,

R^1=R^3=R^4=H; **m)** R^2=  , R^1=R^3=R^4=H.

Ще одним прикладом формального електрофільного заміщення по 4-C(sp^3)-H зв'язку у молекулах октагідроакридин-4-карбонітрила **2** та його амідау **17** є реакція нітрозування. Нітропохідні **25a,b** утворюються в результаті окиснення проміжних нітрозосполук, про наявність яких свідчило зелене забарвлення на початку додавання нітриту натрію до вихідних октагідроакридинів **2** та **17**(схема 15).

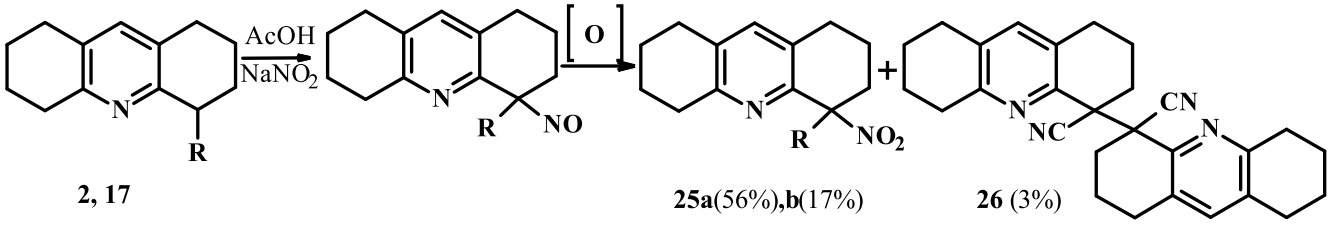


Схема 15
2, 25a R=CN; **17, 25b** R=$CONH_2$

У випадку нітрозування октагідроакридин-4-карбонітрилу **2** утворюється побічний продукт **26,** який є димером октагідроакридин-4-карбонітрилу, механізм утворення якого безумовно є радикальним. Підтвердженням утворення димеру **26** стало дослідження термічного розкладу азосполук - 4-арилдіазеніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилів отриманих раніше і описаних в літературі. Нагріванням азосполук в п-ксилолі або диметилацетаміді за допомогою GC-MS та LC-MS було зареєстровано масу молекулярного йону 422 сполуки, яка є продуктом рекомбінації двох 4-ціаноктагідроакридинових радикалів. Димер **26** виділено в індивідуальному вигляді та підтверджено його будову на основі даних ЯМР^{1}H та мас-спектрометрії.

Реакцією октагідроакридин-4-карбонітрилу **2** та 9-хлортетрагідроакридину **27** з N-арилмалеїмідами без застосування каталізаторів у ДМСО було отримано аддукти єнового синтезу **28a-c** та **29a-c** (схема 16).

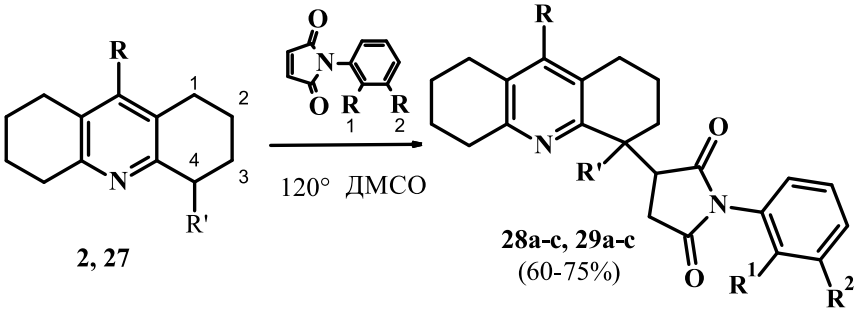


Схема 16

27 - R=Cl, R'=H; **28a-c -** R=H, R'=CN;
29a-c - R=Cl, R'=H;
a R^1=R^2=H; **b** R^1=NO_2 ,R^2= H; **c** R^1=H, R^2=NO_2

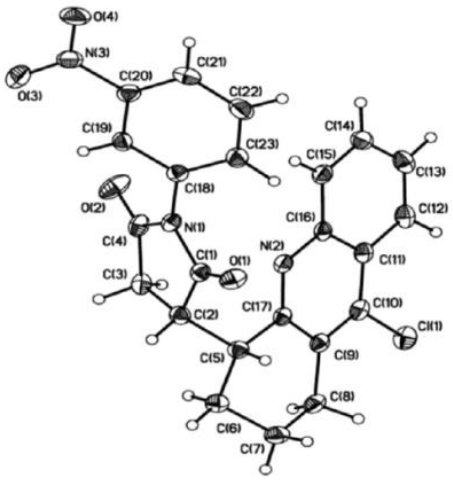


Рисунок 3 −Молекулярна будова сполуки **29c** за даними РСА

Структури отриманих сполук **28a-c** та **29a-c** підтверджено комплексом спектральних даних. Крім того, будову (3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-(3-нітрофеніл)піролідин-2,5-діону **29c** доведено за допомого методу РСА (рис. 3).

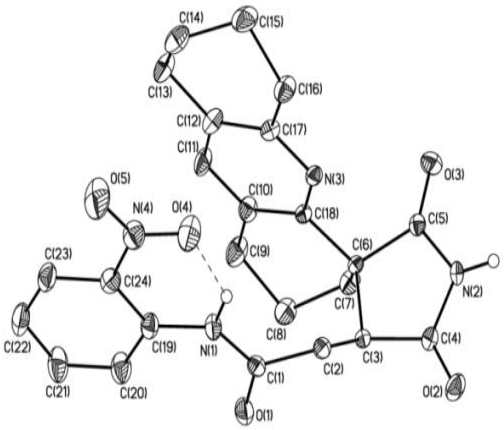


Рисунок 4 −Молекулярна будова сполуки **30b** за даними РСА

Встановлено, що реакція з використанням у якості субстрату октагідроакридин-4-карбоксаміду **17** протікає з утворенням продуктів подальшої рециклізації **30a-c**. Рушійною силою протікання реакції переамідування є ентропійний фактор, оскільки утворені аміди **30a-c** мають менше ступенів свободи і меншу внутрішню енергію системи ніж проміжні аддукти **C.** Запропоновано схему реакції функціоналізації октагідроакридин-4-карбоксаміду **17** (схема 17) .

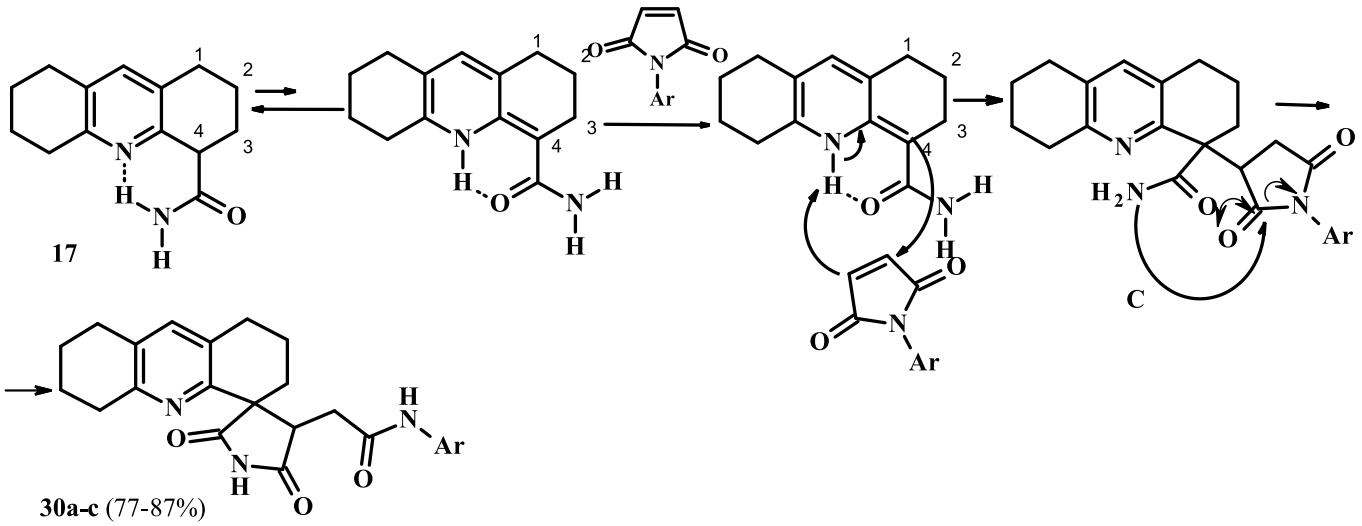
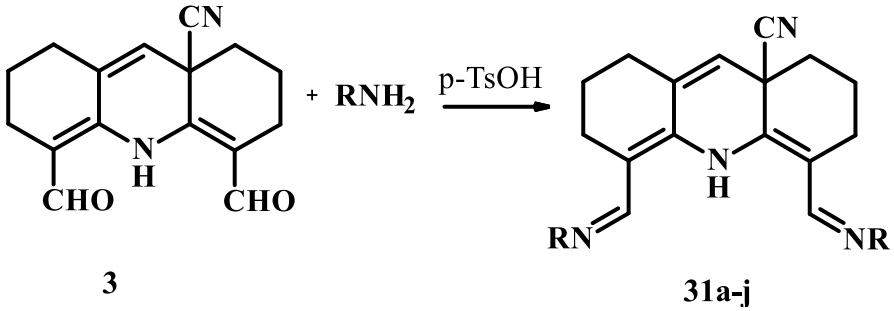


Схема 17

30: a) Ar=Ph; **b**) Ar=o-NO_2Ph;**c**) Ar=п-NO_2Ph

На основі 4,5-диформілгексагідроакридин-8а-карбонітрилу **3**, навіть при дещо зниженій реакційній здатності альдегідних груп, отримано основи Шиффа **31a-j** з необхідною будовою для комплексоутворення з перехідними металами (схема 18).



3 **31a-j**

Схема 18

R=: **a**) Ph; **b**) п-$C_6H_4OCH_3$; **c**) п-$C_6H_4CH_3$; **d**) п-C_6H_4Cl; **e**) п-C_6H_4Br; **f**) C_6H_{11}; **g**) 3-піридил; **h**) 2 - піридил; **i**) о-$C_6H_4CH_3$; **j**) п-$C_6H_4NO_2$

Теплатним синтезом диформілгексагідроакридин-8а-карбонітрилу **3** з гідразингідратом синтезовано вісімнадцятичленну макроциклічну сполуку **32** представлену двома ізомерами **32a,b**.

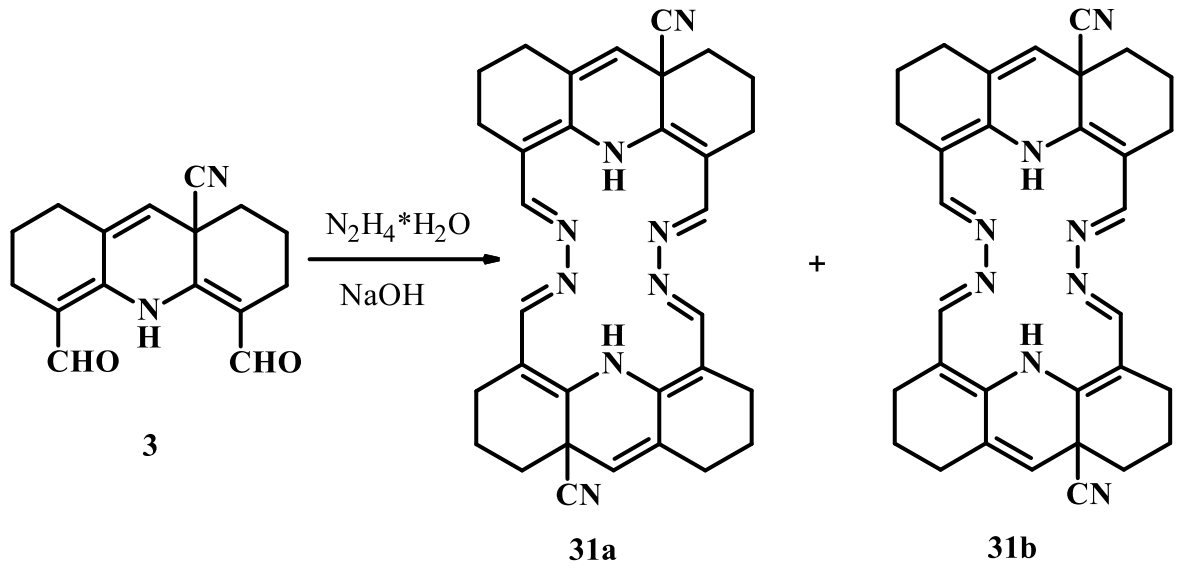


Схема 19

Отримані сполуки **31a-j** та **32a,b** завдяки своїй структурі представляють інтерес як полідентатні ліганди.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень встановлено особливості перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією електрофільних реагентів, які критичним чином залежать від їх будови; в ході роботи досліджено хімічні властивості продуктів, отриманих на основі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она.

1. Перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака на прикладі 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента [d] піримідин]-4'(3'Н)-она та його ціанетильованого аналога приводить до утворення ціанпохідних бісанельованих піридинів, а у випадку 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-она, 1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-она та 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1Н)-она, в конденсованому циклі яких відсутній активний центр для формілювання - до 1-циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d]піримідин-4-она, N-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)-бензаміда та N-[(1E)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1Z)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміда.

2. Встановлено, що 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3Н)-они перегруповуються під дією $POCl_3$ з утворенням похідних 4-амінопіридину.

3. Октагідроакридин-4-карбоксамід в наслідок імін-єнамінної таутомерії взаємодіє з солями арилдіазонію з утворенням, в залежності від умов проведення реакції, 4-[арилдіазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамідів або арилгідразонів (4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-ону. Циклогексанон-2-карбоксамід в реакції з солями арилдіазонію завжди утворює N-арилгідразони-7-оксогептанової кислоти.

4. Індолізація арилгідразонів (4E)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1H)-ону та N-арилгідразонів-7-оксогептанових кислот за методом Фішера приводить до утворення пентациклічних сполук − нітро-6,8,9,10,11,13-гексагідро-5H-індоло[3,2-c]акридинів та заміщених 1H-індол-3-іл-бутанових кислот.

5. В результаті взаємодії заміщених гідрованих акридинів з N-заміщеними малеімідами в реакції аза-єнового синтезу утворюються 4-(2,5-діоксо-1-фенілпірролідин-3-іл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрили та (3S/3R)-3-[(4R/4S)-9-хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-фенілпіролідин-2,5-діони. У випадку октагідроакридин-4-карбоксаміду реакція не зупиняється на утворенні продуктів приєднання за реакцією Міхаеля, а протікає далі з утворенням більш стійких 2-[(4S,4'S /4R, 4'R)- 2', 5'-діоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-N-арил-ацетамідів.

6. Показано, що 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил, незважаючи на знижену електрофільність атомів Карбону формільних груп, легко вступає в реакцію з амінами з утворенням просторово організованих основ Шиффа та макроциклічної сполуки з центрами зв'язування перехідних металів.

7. Дослідження біологічних властивостей виявило серед синтезованих сполук 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1H-піроло[3,4-b]хінолін-9-амін з вираженою нейротропною активністю та N-арилгідразони-7-оксогептанової кислоти з високим рівнем біологічної активності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) с электрофильными реагентами / Е. В. Зализная, (Е. В. Великая), О. К. Фарат, Н. Ю. Горобец, В. И. Марков, Р. И. Зубатюк, А. В. Мазепа, Е. В. Ващенко // Химия гетероциклических соединений. - 2015. - Т. 51, №4. - С. 327–333. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

2. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность геминального азина – 5’,6’,7’,8’-тетрагидро-1’н-спиро[циклогексан-1,2’-хиназолин]-4’(3’H)-она и его производных / В. И. Марков, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), Ю. П. Строев // Вопросы химии и химической технологии. – 2015. -Т. 2, № 100. - С. 53-64.

Основний внесок здобувача: участь у виконанні експериментального дослідження, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

3. Zaliznaya, E. V. (Velikaya, E. V.) Functionalization of tetra- and octahydroacridine derivatives through Michael addition / E. V. Zaliznaya, (E. V. Velikaya), O. K. Farat, S. A.Varenichenko, A. V. Mazepa, V. I.Markov // Tetrahedron Letters.- 2016. - Vol. 57, №31. - P. 3485–3487. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні та виконанні експериментального дослідження, участь в обговоренні результатів досліджень та написанні статті.*

4. Zalizna, E. V. (Velikaya, E. V.) The intereaction of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile with N-nucleophiles / E. V. Zalizna (E. V. Velikaya) T. P. Polishuk, S. A. Varenichenko, O. K. Farat, V. I. Markov // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2016. - Vol. 14, № 55. - P. 38-42. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

5. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность 4-метил-1,5-диазаспиро[5.5]ундек-3-ен-2-она и его производных / С. А. Варениченко, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), В. И. Марков // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – Т.4 С. 8-13. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, участь у виконанні експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

6. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина с солями арилдиазония / В. И. Марков, В. С. Авдалова, С.А. Варениченко, О. К. Фарат // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ. - 2013. -С. 24.

7. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Реакции 4,5-диформил-гексагидроакридин-8-карбонитрила с аминами / В. И. Марков, Э. В. Латышева, Е. В. Великая (Е. В. Зализная), С. А. Варениченко, О. К. Фарат // VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ. - 2013. - С. 42.

Зализная, Е. В.) Синтез и реакции 2,2-дизамещенных пиримидин-4-онов / В. И. Марков, Е. В. Великая (Е. В. Зализная), С. А. Варениченко, О. К.Фарат / VI Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів, та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ - 2013. - С. 46.

9. Велика, К. В. (Залізная, К. В.) Азосполучення 4-ціан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридину з солями діазонію / Марков, В. І., Фарат, О. К., Велика, К. В. (Залізная, К. В.), Варениченко, С. А.: В: XXIII Українська конференція з органічної хімії, Чернівці. - 2013. - С.31.

10. Великая, Е. В. (Зализная, Е. В.) Шиффовы основания на основе 4,5-диформил-гексагидроакридин-8а-карбонитрила / Е. В. Великая (Е. В. Зализная) В. И. Марков, С. А. Варениченко, О. К. Фарат / VI Международная научно-техническая конференция «Новейшие энерго- и ресурсосохраняющие химические технологии и экологические проблемы», Одесса. - 2013. -С.42.

11. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Азосочетание 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина и его амида с солями арилдиазония / Зализная Е. В. (Великая Е.

В.), В. И. Марков, О. К. Фарат // Международная всероссийская научная конференция «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург. - 2014. - С.76.

12. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакции 4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. -2014. - С.102.

13. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Азосочетание окагидроакридин-4-карбонитрила с ароматическими солями диазония / А. В. Вовк, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, В. И.Марков / XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. - 2014. - С.107.

14. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакция нитрования октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, В. И.Марков // VII Міжнародна науково-технічна конференуія студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології», Дніпропетровськ. - 2015. - С.54.

15. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Аза-еновые реакции в ряду октагидроакридин-4-карбонитрила (карбоксамида) / А. О. Сидорова, Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. И. Марков // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. - 2015. - С. 160.

16. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность продуктов перегруппировки геминального азина в условиях реакции Вильсмайера-Хаака / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), А. О. Сидорова, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. И. Марков // Всеукраїнська студентська наукова конференція з міжнародною участю «Наукова Україна», Дніпропетровськ. - 2015. - С. 670 – 672.

17. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Реакционная способность 2,2-дизамещенных пиримидин-4-онов / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), С. А. Варениченко, В. И. Марков, О. К. Фарат // Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists», Дніпропетровськ. - 2015. - С. 134 – 136.

18. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Визначення біологічної активності масляного розчину хімічної сполуки Е 149 / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), К. О. Супруненко, О. Л. Дроздов, В. І. Марков // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини –в практику охорони здоров'я –2016», Запоріжжя. - 2016. - С.80-81.

19. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Метод функционализации производных акридина / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), С. А. Варениченко, В. И. Марков // IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнардною участю «Хімічні проблеми сьогодення», Вінниця. - 2016. - С. 101.

20. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. В. Череута, С. А.

Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські читання», Харків. - 2016. - С. 102.

21. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Синтез полифункциональных гидразонов в условиях Яппа-Клингеманна / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), О. В. Череута, С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпропетровськ. - 2016. - С. 35.

22. Залізна, К. В. (Велика, К. В.) Перегрупування гемінальних азинів та оксазинів під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака / В. І. Марков, О. К. Фарат, С. А. Варениченко, Залізна К. В. (Велика, К. В.), Загорулько С.П. // XXIV Українська конференція з органічної хімії, Полтава. - 2016.- С.22.

23. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Одностадийный метод синтеза производных аминоакридинов / Е. В. Зализная (Е. В. Великая), Т. В. Полишук, С. А. Варениченко, В. И. Марков, О. К. Фарат // II Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології», Київ. - 2016. - С. 72-73.

24. Залізна, К. В. (Велика, К. В.) Внутрішньомолекулярне перегрупування похідних піримідин-4-ону під дією кислотних реагентів / К. В. Залізна (К. В. Велика), О. К. Фарат, С. А. Варениченко, В. І. Марков // IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімічні Каразинські читання», Харків. - 2017. - С. 106.

25. Зализная, Е. В. (Великая, Е. В.) Синтез полифункциональных гидразонов в условиях реакции Яппа-Клингеманна / Н. В. Сметанин, Е. В. Зализная, (Великая, Е. В.), С. А. Варениченко, О. К. Фарат, В. И. Марков // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з міжнародною участю «Хімія та сучасні технології», Дніпро. - 2017. -С.27.

АНОТАЦІЯ

Залізна К. В. Реакції на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2018.

У дисертації розглянуто електрофільне перегрупування похідних піримідин-4-онів з гемінальною системою N^1-C^2-N^3, яке через особливості структури вихідних сполук приводить до утворення ціанпохідних бісанельованих піридинів або продукту рециклізації проміжних інтермедіатів та ациклічних похідних бензаміду.

В результаті імін-єнамінної таутомерії в 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилі і карбоксаміді, та кето-єнольної таутомерії в циклогексанон-2-карбоксаміді з'являється можливість взаємодії з електрофільними реагентами. Показано, що реакція відбувається за схемою електрофльного приєднання-відщеплення або аза-єнового синтезу. Отримані продукти розширили ряд прикладів хімічної модифікації похідних гідрованих акридинів, гідразонів та індолів.

Показано, що незважаючи на знижену електрофільність атомів Карбону формільних груп 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил досить легко вступає в реакцію з N-нуклеофілами з утворенням основ Шиффа та макроциклічної сполуки, як потенціальних полідентатних лігандів.

Методами досліджень *in vivo*, виявлено сполуки з високим рівнем біологічної активності.

Ключові слова: Піролопіримідин-4-они, хіназолін-4-они, імідоїлхлорид, реагент Вільсмайєра-Хаака, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1Н)-карбонітрил, азосполучення, 7-аміно-6-[арилгідразино]-7-оксогептанові кислоти, індолілмасляні кислоти, основи Шиффа, теплатний синтез.

АННОТАЦИЯ

Зализная Е.В. Реакции на основе продуктов перегруппировки 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-ону. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепр, 2018.

Рассмотрено влияние структуры исходных геминальных систем N^1-C^2-N^3 производных пиримидин-4-онов на направление реакции под действием электрофильных реагентов. В результате более детального исследования перегруппировки 5',6',7',8'-тетрагидро-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-она под действием реагента Вильсмайера-Хаака, найдено, что при изменении порядка добавления реагентов можно направить реакцию в сторону образования исключительно одного из гидрированых цианакридинов 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила или 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагидроакридин-8а(1Н)-карбонитрила. Ценность этого факта состоит в подтверждении протекания данной перегруппировки через общий промежуточный интермедиат. Исследованиями этой перегруппировки, проведенными на 1',5',6',7'-тетрагидроспиро [циклогексан-1,2'-циклопента [d] пиримидин]-4'(3'Н)-оне и 3-(4'-оксо-3',4',6',7'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]пиримидин]-4а'(5'Н)-ил)пропан нитриле, показано, что реакция идет с образованием цианпроизводных бисанелированого пиридина. Геминальные азины 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2-пирроло[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-он, 1'Н-спиро [циклогексан-1,2'-хиназолин]-4(3'Н)-он и 2,2-диметил-2,3-дигидрохиназолин-4(1Н)-он в конденсированной цикле которых отсутствует активный центр для формилирования, в условиях реакции Вильсмайера-Хаака образуют продукты рециклизации промежуточных интермедиатов - 1-циклогекс-1-ен-1-ил-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-4-он и ациклические производные бензамида.

Показано, что 2,2-дизамещенные 6,7,7-триметил-1,2-пироло[3,4-d]пиримидин-4(3'H)-оны перегруппировываются под действием $POCl_3$ с образованием ожидаемых производных 4-аминопиридина.

Установлено, что за счет имин-енаминной таутомерии в 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитриле, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбоксамиде и кето-енольной в циклогексанон-2-карбоксамиде становится возможным прохождение взаимодействия с электрофильними реагентами (реакции с солями арилдиазония, нитрозирования, хлорирования) по механизму присоединения-отщепления или аза-енового синтеза (взаимодействие с N-замещеными арилмалеимидами с образованием аддуктов Михаэля). Исследованы особенности данных реакций, направление которых зависит от влияния строения заместителя в активном положении исходных соединений. Циклизацией N-арилгидразонов полученных в реакции 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбоксамида и циклогексанон-2-карбоксамида с солями арилдиазония получено нитро-6,8,9,10,11,13-гексагидро-5H-индоло[3,2-c]акридин и индолилмасляные кислоты, соответственно.

Показано, что несмотря на пониженную електрофильність атомов углерода формильних групп 4,5-диформил-2,3,6,7,8,10-гексагидроакридин-8a(1H)-карбонитрил достаточно легко вступает в реакцию с N-нуклеофилами с образованием полидентатных лигандов .

С помощью тестов *in vivo*, обнаружено, что 2,3,3-триметил-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1H-пирроло[3,4-b]хинолин-9-амин проявляет значительную нейротропную активность, а также установлено, что 7-амино-6-[(4-арил) гидразонами]-7-оксогептановые кислоты проявляют высокий уровень биологической активности.

Ключевые слова: Пиролопиримидин-4-оны, хиназолин-4-оны, имидоилхлорид, реагент Вильсмайера-Хаака, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрил, 4,5 диформил- 2,3,6,7,8,10- гексагидроакридин-8a (1H) - карбонитрил, азосочетание, 7-амино-6-[арилгидразино]-7-оксогептановые кислоты, индолилмасляные кислоты, основания Шиффа, теплатний синтез.

ABSTRACT

Zalizna, K. V. Reactions based on the products of the 5', 6',7',8'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-quinazoline]-4'(3'H)-one rearrangements. - The manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Candidate's Degree in Chemistry on speciality of 02.00.03 – organic chemistry. State higher educational establishment Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, 2018.

In the dissertation, an electrophilic rearrangement of derivatives of pyrimidine-4-ones with a heminal system of N^1-C^2-N^3 is considered, which, due to the peculiarities of the structure of the parent compounds, leads to the formation of cyanderivatives bisanilated pyridines or the product of recycling of intermediate intermediates and acyclic benzamide derivatives.

As a result of the imine-enaminal tautomerism in 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile and carboxamide, and keto-enol tautomerism in cyclohexanone-2-carboxamide, the possibility of interaction with electrophilic reagents. It is shown that the reaction takes place under the scheme of accession-splitting or aza-yen synthesis. The obtained products expanded a number of examples of chemical modifications of derivatives of hydrogenated acridines, hydrazones and indoles.

It has been shown that in spite of the reduced electrophilicity of Carbon atoms, formaldehyde groups of 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile are readily reacted with N-nucleophiles to form polidentate ligands .

By methods *in vivo* studies, compounds with high levels of biological activity have been identified.

Key words: Pyrrolopyrimidine-4-ones, quinazoline-4-ones, imidoylchloride, Wilsmeier-Haack reagent, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile, 4,5-diformyl-2,3,6,7,8,10-hexahydroacridine-8a(1H)-carbonitrile, azo-combinations, 7-amino-6-[arylhydrazino] -7-oxoheptanoic acids, indolyl-butyric acids, Schiff's bases, and teplate reaction.

Підписано до друку 22.05.18. Формат 60×84 1/16. Папір офсетний
Умовн. друк. арк. 0,7. Обл.-вид. арк. 0,9. Зам. № 603.
Наклад 100 прим.
Віддруковано на базі поліграфічно-видавничого центру «Адверта»
49000, Дніпро, Короленко 3 / 308
тел. (066)-55-312-55, (056)-798-22-47
E-mail: 7984722@gmail.com
www.adverta.com.ua
www.facebook.com/adverta.Izdatelstvo