

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем химико-энергетических технологий
Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН)



На правах рукописи

Кулагина Дарья Александровна

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
С.В. Сысолятин

Бийск – 2018

Содержание

Введение.....	4
1 Литературный обзор	9
1.1 Построение гексаазаизовюрцитанового каркаса	9
1.2 Получение 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана	16
1.3 Экологическая и биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.....	19
1.4 Ранее описанные методы получения 4,10-замещенного 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана	31
2 Экспериментальная часть.....	38
2.1 Материалы и методы	38
2.2 Получение ацильных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.....	47
2.3 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с альдегидами	76
2.4 Исследование участия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в реакции Манниха	80
2.5 Оценка специфической биологической активности	83
3 Обсуждение результатов	86
3.1 Исследование присоединения в 4,10-положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0 ^{5,9} .0 ^{3,11}]додекана остатков различных ароматических и гетероароматических кислот.....	86
3.2 Исследование селективного введения в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0 ^{5,9} .0 ^{3,11}]додекана одной ацильной группировки	94
3.3 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0 ^{5,9} .0 ^{3,11}]додекана с различными альдегидами.....	96

3.4 Исследование участия TAIW в реакции Манниха с формальдегидом и аминами	103
3.5 Исследования специфической биологической активности некоторых полученных соединений	107
Выводы	114
Список сокращений	115
Список литературы	116

Введение

Биологически активные вещества природного и синтетического характера имеют сложное строение, как правило, содержат различные структурные группы, среди которых встречаются каркасные полициклические амины.

В 80-ых годах прошлого века активно начала развиваться химия гексаазаизовюрцитанов – каркасных гетероциклических аминов. Самым известным представителем этого ряда является 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (гексанитрогексаазаизовюрцитан, CL-20) – мощное взрывчатое вещество.

Промышленные взрывчатые вещества всегда подвергаются токсикологическим исследованиям. Это позволяет оценивать риски для живых организмов при возможном загрязнении среды обитания, а также выявляют возможность использования исследуемых химических соединений в качестве пестицидов, гербицидов, фунгицидов, лекарственных препаратов.

Исследования экологов показывают, что CL-20 имеет довольно высокую биологическую активность и способен к биотрансформации в организме животных. Можно предположить, что вещества исходные для получения CL-20 также будут биологически активны, эти выводы были подтверждены российскими и зарубежными исследователями. Так, например, тетраацетилгексаазаизовюрцитан проявляет высокую противосудорожную активность, полностью предотвращая вызванную коразолом блокаду ГАМК-рецепторов, действуя как ГАМК-миметик. Дибензилтетраацетил-, диформилтетраацетил- и гексаацетилгексаазаизовюрцитаны также проявляют противосудорожную активность, хоть и менее выраженную.

Строение 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (TAIW, 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана) тетраацетилгексаазаизовюрцитана дает возможность изучения реакций замещения водорода аминогрупп, например реакции ацилирования и

присоединения. Тем не менее, в настоящий момент существует очень мало описанных соединений, полученных таким образом.

Эти соединения представляют значительный интерес, связанный с их высокой биологической активностью и, могут найти свое применение в повседневной жизни, например, в качестве лекарственных препаратов.

Целью работы является разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана.

Достижение поставленной цели обеспечивается решением следующие **задач**:

- исследование присоединения в 4,10-положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана различных ароматических и гетероароматических кислот;

- исследование селективного введения в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана одной ацильной группировки;

- исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с альдегидами;

- исследование участия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в реакции Манниха;

- исследование биологической активности полученных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

Научная новизна данной работы заключается в создании эффективного метода ацилирования, позволяющий вводить остатки ароматических и гетероароматических кислот в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана. Впервые предложен метод селективного введения одной ацильной группировки. Показана возможность конденсации ТАІW с различными альдегидами. Впервые в мировой практике показана возможность вступления соединений из ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов в реакцию Манниха. Показаны ранее неизвестные биологически активные свойства производных ТАІW.

Практическая значимость данной работы состоит в расширении номенклатуры ацильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Введение ацильных и алкильных заместителей в одно- или два положения ТАIW открывает возможность преобразования соединений, не затрагивая каркасную структуру молекулы.

Результаты исследования биологической активности могут служить основанием для детального изучения возможности применения соединений ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в качестве лекарственных препаратов.

Достоверность и обоснованность результатов основываются на согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных. Достоверность результатов работы обеспечивается применением современных физико-химических методов исследования с использованием современного оборудования.

На защиту выносятся следующие положения:

- метод ацилирования, позволяющий вводить остатки ароматических и гетерароматических кислот в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана;

- метод селективного введения одной ацильной группировки в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана;

- результаты исследования взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана с различными альдегидами;

- результаты исследования вступления 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана в реакцию Манниха.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: VIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием (Бийск, 2015), IV Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых (Бийск, 2015), XIth International Workshop: High Energetic Materials: Demilitarization and Civil Applications (Ajaccio, 2015), XIII

Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 2016), V Всероссийской научной молодежной школы-конференции (Омск, 2016), IX Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием (Бийск, 2016), VI Всероссийская научно-техническая конференции молодых ученых (Бийск, 2016), Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017» (Иркутск, 2017), VIth International Symposium on Energetic Materials and their Applications (Tokyo, 2017).

По результатам диссертационной работы опубликовано 4 статьи, 9 тезисов докладов в материалах российских и международных конференций. Подана 1 заявка на патент.

Личный вклад автора. Автор участвовала в постановке задач, решаемых в рамках диссертационной работы, осуществляла подбор и анализ литературы по теме исследования, принимала участие в обсуждении и интерпретации данных, полученных в биологических экспериментах. Синтез соединений, представленных в работе, и обработка полученных экспериментальных данных проводились автором лично. Обсуждение полученных экспериментальных данных проводилось совместно с научным руководителем.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка используемой литературы, включающего в себя 93 наименования. Работа изложена на 126 листах, содержит 42 рисунка и 12 таблиц.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель и задачи исследования.

В литературном обзоре работы проведен анализ литературных данных. Первый раздел посвящен краткому историческому обзору открытия соединений шексаазаизовюрцитанового строения. Во втором разделе приведены литературные сведения по биологическим и экологическим исследованиям CL-20. В третьем разделе литературного обзора рассмотрены все известные методы получения ацильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

В экспериментальной части описана подготовка реактивов, приведены методы синтеза исследуемых соединений и их физико-химические свойства, указаны методики определения специфической биологической активности.

В обсуждении результатов обобщены результаты обработки экспериментальных данных, рассмотрены основные результаты.

В заключение приведены **выводы** по работе.

1 Литературный обзор

1.1 Построение гексаазаизовюрцитанового каркаса

История азавюрцитановых соединений длится менее сорока лет. Первый азавюрцитан был описан в 1980 году Клаусом и представлял собой 3-азавюрцитан (**1**) [1].

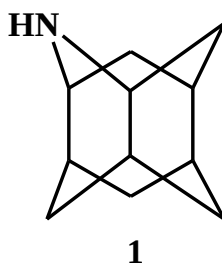


Рисунок 1 – Первый в истории – 3-азавюрцитан

В 1986 Арнольд Нильсен с коллегами путем последовательных превращений тримезиновой кислоты (**2**) получили цис,цис-1,3,5-триформилциклогексан (**3**), который при обработке превичными аминами в диэтиловом эфире при комнатной температуре дает равновесную смесь соответствующих трииминов (**4 a-h**) и 3,5,12-тризамещенных-3,5,12-триазавюрцитанов (**5 a-h**) [2].

Большой же интерес представляют собой вещества изовюрцитанового строения и их история несколько дольше и обширнее.

Первый известный азаизовюрцитан – тетраазаизовюрцитан – 2,6-этокси-8,12-этилен-4,10-диокса-2,6,8,12-тетраазатетрацикло [5.5.0. 0^{5,9}.0^{3,11}]додекан (2,6-этилен-8,12-этилен-4,10-диокса-2,6,8,12-тетраазаизовюрцитан, **6**) был описан Эдвардсом и Вайсом в 1968 году. Он был получен с 20%-ным выходом путем конденсации глиоксаля с этилендиамином в разбавленном водном растворе, в присутствии гидрофосфата натрия (pH=9), а в 1972 году его структура была подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа [3, 4].

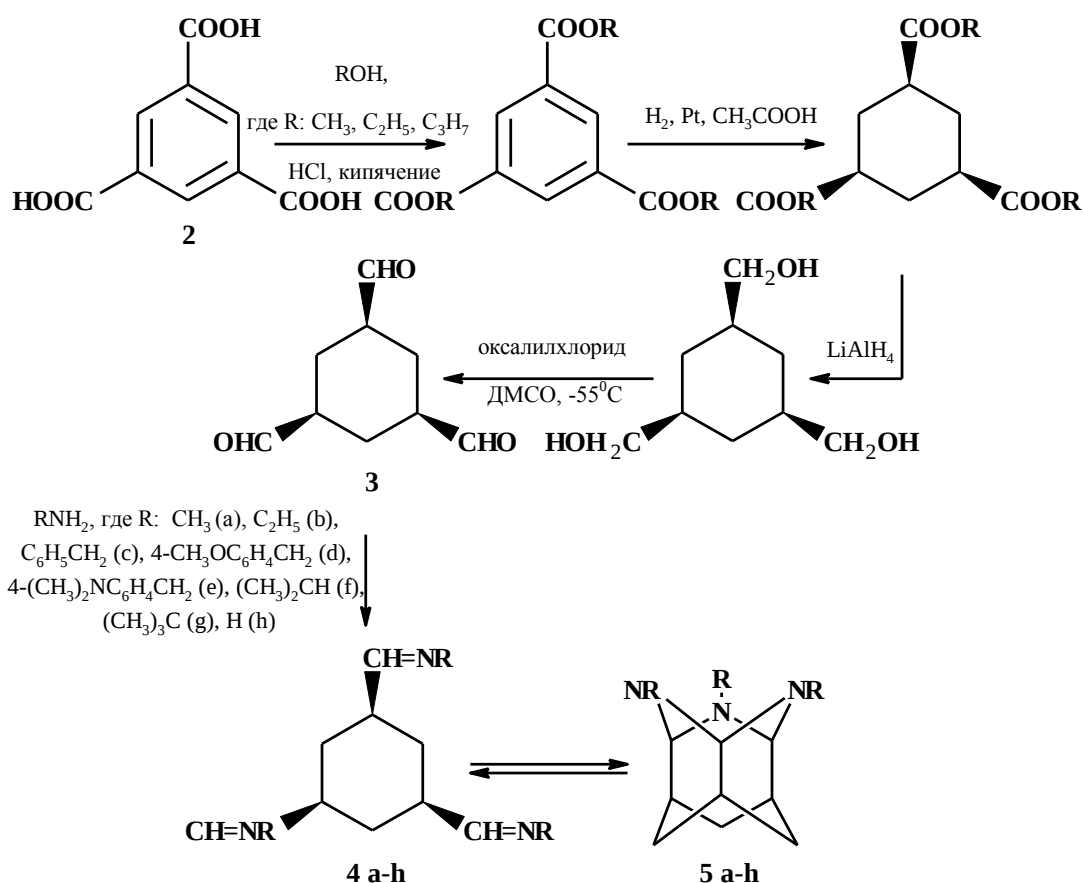


Рисунок 2 – Схема получения 3,5,12-триазавюрцитанов А. Нильсеном

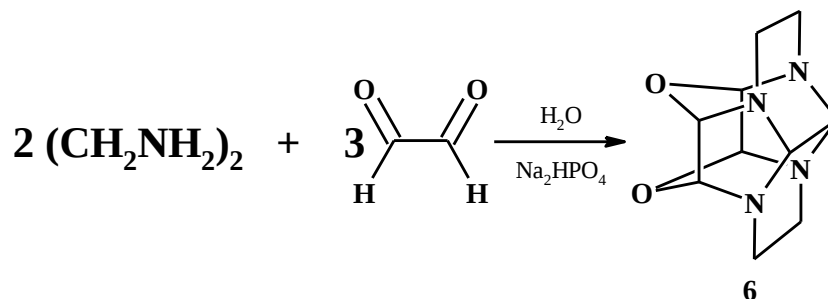


Рисунок 3 – Схема получения первого азаизовюрцитана

4,10-Динитро-4,10-диаза-2,6,8,12-тетраоксатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекан (4,10-динитро-4,10-диаза-2,6,8,12-тетраоксаизовюрцитан, **8**) был получен Бойером с коллегами в 1990 году с выходом 92 %. Синтез включает в себя две стадии, начиная с конденсации формамида с глиоксалем при значении pH от 8 до 9 с получением транс, транс-1,4-диформил-2,3,5,6-тетрагидроксипиперазин (выход 60 %, **7**). Превращение происходит путем добавления смеси **7** и глиоксала к серной кислоте при 0°C с последующим добавлением азотной кислоты [5].

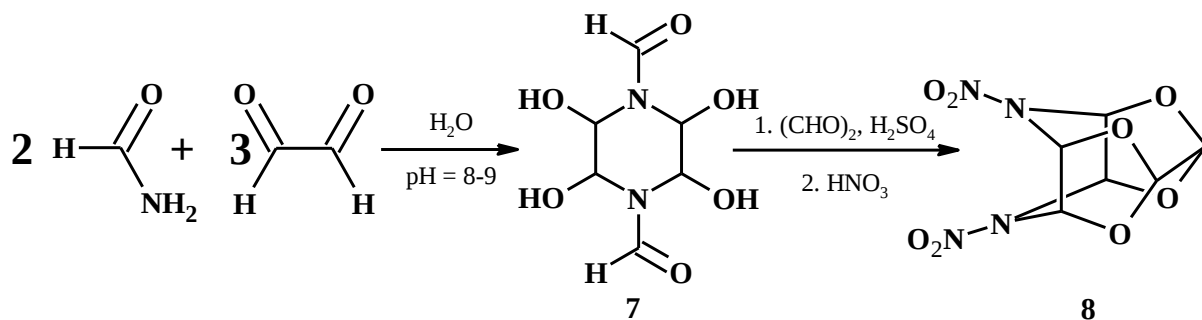


Рисунок 4 – Схема получения 4,10-динитро-4,10-диаза-2,6,8,12-тетраоксаизовюрцитана

В настоящий момент химия соединений оксаизовюрцитанового строения продолжает развиваться и находит свое применение в области народного хозяйства [6, 7].

Изучение получения различных соединений вюрцитанового строения конденсацией первичных аминов привело к формированию сложного азакаркаса путем конденсации первичных аминов с глиоксалем. Конденсация первичных алкиламинов и анилинов привела к получению соответствующих дикарбиноламинов или дииминов. Однако, конденсация ряда бензиламинов с глиоксалем привела к образованию соответствующих 2,4,6,8,10,12-гексабензил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов (2,4,6,8,10,12-гексабензил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додеканов (**9 a-g**)). Условия получения этих структур оказались не слишком жесткими: растворитель – ацетонитрил с 10 % воды и подкисление реакционной массы муравьиной кислотой, реакция идет при комнатной температуре [8].

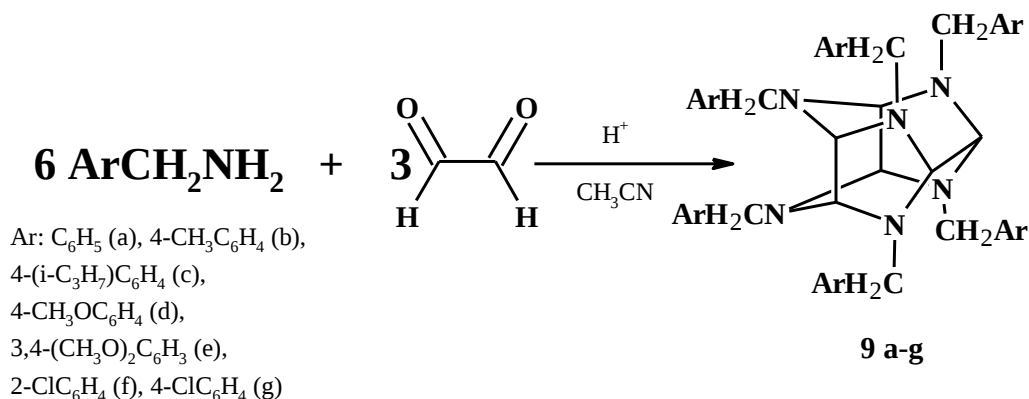


Рисунок 5 – Схема получения 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов

В дальнейшем номенклатура 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов пополнилась рядом соединений, полученных взаимодействием глиоксаля с замещенными бензиламинами такими, как: 2-метилбензиламин, 2-бромбензиламин, 2-фторбензиламин, 2-метоксибензиламин. Причем наименьшие выходы целевого продукта отмечаются для галогензамещенных бензиламинов [9].

В течение последних десятилетий набралось достаточное количество гексазамещенных гексаазаизовюрцитанов, среди которых встречаются довольно экзотические экземпляры.

Так например, при обработке по стандартной трифторметил-, фтор- и азидозамещенных бензиламинов методике водным глиоксалем в ацетонитриле в присутствии каталитических количеств муравьиной кислоты были получены производные гексабензилгексаазаизовюрцитана с различными заместителями (**10 a-g**) с невысоким выходом. В случае 2-азидобензиламина, реакция протекала незначительно и имела побочный продукт, кроме ожидаемого 2,4,6,8,10,12-гекса(2-азидобензил)-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**11**), новый необычный полицикл – 2,10,12,14-тетракис-(2-азидобензил)-6,7-бензо-2,4,8,10,12,14-гексаазапентацикло[7.5.1.0.0^{3,13}.0^{8,15}]пентадекан (**12**) с низким выходом. А при применении в реакции 2,3,4,5,6-пентафторбензиламина, кроме 2,4,6,8,10,12-гекса(пентафторбензил)-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**13**), был получен 4,6,8,10,12-пентакис-(пентафторбензил)-2-окса-4,6,8,10,12-пентаазатетрацикло[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]додекан (**14**). Точная структура **12** и **14** была подтверждена рентгеноструктурным анализом [10, 11].

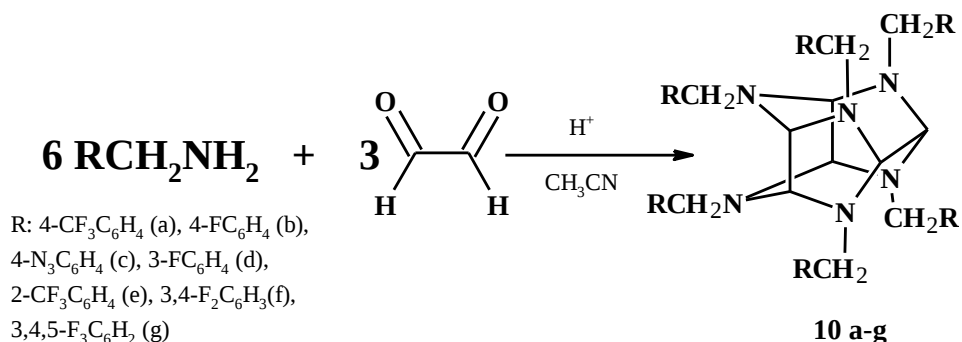


Рисунок 6 – Схема получения фтор-и азидозамещенных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов

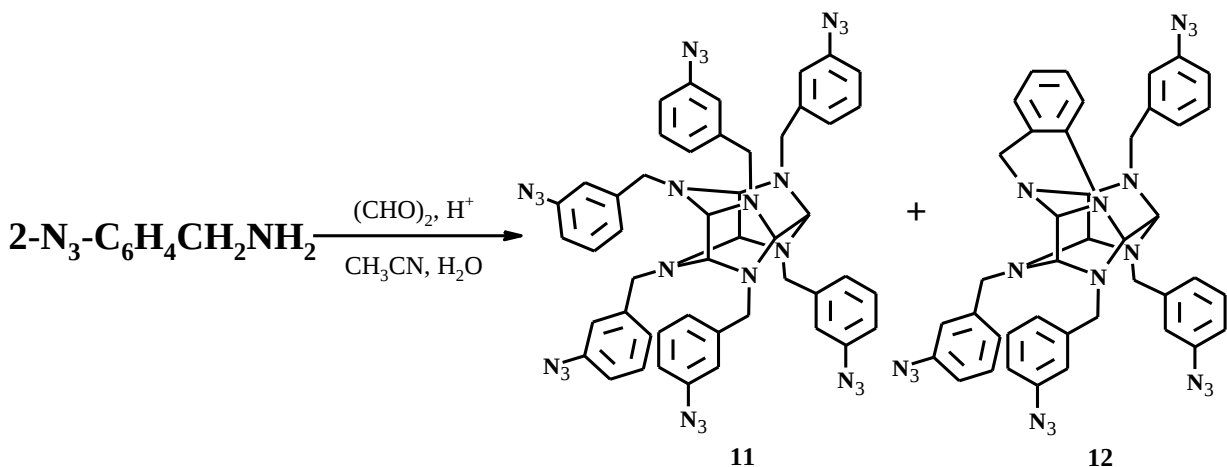


Рисунок 7 – Схема получения соединений **11** и **12**

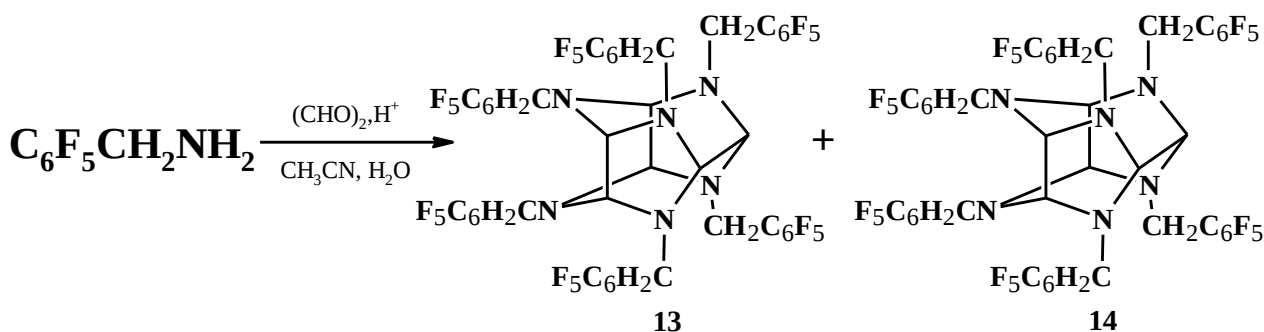


Рисунок 8 – Схема получения соединений **13** и **14**

Со временем номенклатура аминов, используемых для формирования каркасов 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов перестала ограничиваться только различными бензиламинами. Известны исследования конденсации с глиоксалем линейных непредельных, гетероциклических и других аминов, например, в работах Эрве [12, 13].

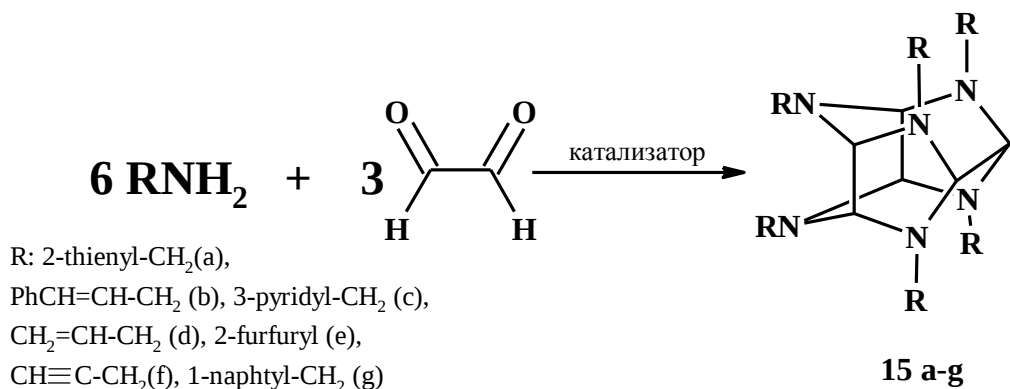


Рисунок 9 – Схема получения соединений по Эрве

В исследование применялись различные условия (таблица 1). Была предпринята попытка повысить выход реакции на примере нафтилпроизводного **15 g**. Использование муравьиной кислоты в качестве кислого катализатора дает выходы в диапазоне 17-40% , на примере **15 g**, использование водорастворимого катализатора кислоты Льюиса $[\text{Yb}(\text{OTf})_3]$ повышает выход продукта с 25% до 62%.

Таблица 1 – Условия получения и выходы соединения **15 (a-g)**

Соединение	Катализатор	Растворитель	Т, °С	Время, ч	Выход, %
15 a	HCOOH	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=10:1$	20	18	40
15 b	HCOOH	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=10:1$	20	18	18
15 c	HCOOH	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=10:1$	20	18	19
15 d	HCOOH	CH_3CN	0	1	20
15 e	HCOOH	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=10:1$	20	18	40
15 f	HCOOH	CH_3CN	0	1	17
15 g	HCOOH	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=10:1$	20	36	25
15 g	$[\text{Yb}(\text{OTf})_3]$	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=30:1$	20	36	62

Небольшие выходы для таких соединений вероятно можно увеличить путем проведения оптимизационных работ.

В исследовании 2009 года [14] было проведено несколько серий опытов по оптимизации условий получения 2,4,6,8,10,12-гексааллил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**15d**). В результате исследования продукт был получен с выходом от 20 до 66,5%. Таким образом, оптимизация показала желаемые результаты. Было найдено, что наибольший выход продукта характерен для следующих условий (все мольные отношения приведены относительно глиоксаля): аллиламин 2,2: 1, растворители – ацетонитрил 9,35: 1, вода 0,18: 1, катализатор – муравьиная кислота 0,1: 1, процесс ведут при 15°C, время добавления глиоксаля – 15 минут, время реакции – 60 минут.

Так же известен пример перехода соединения **15d** в 2,4,6,8,10,12-гекса(1-пропенил)-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан под действием трет-бутилата калия [15].

В ИПХЭТ СО РАН был впервые получен 2,4,6,8,10,12-гексацианоэтил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан и оптимизирован процесс его получения [16].

Результаты эксперимента показали, что наибольший выход продукта (18 %) достигается при комнатной температуре в среде ацетонитрила, гексацианоэтильное производное образуется уже через 2 часа выдержки реакционной массы, и дальнейшее продолжение процесса нецелесообразно. При попытке оптимизации реакции путем изменения температуры наблюдалось снижение выхода целевого продукта. Использование этанола в качестве растворителя при сохранении остальных параметров также приводило к снижению выхода.

Еще одним новым методом синтеза изовюрцитанового каркаса является реакция трансиминализации дииминов. Авторами исследования было показано, что возможно получение производных гексаазаизовюрцитана через трансиминирование диалкил дииминов с аминами. Например, аллиламин (**16 a**) или фурфуриламин (**16 b**) реагирует с N,N'-ди(трет-бутил)-1,2-этанндиимином (**17**), с получением 2,4,6,8,10,12-гексааллил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**15 d**) с выходом 54% и 2,4,6,8,10,12-гексафурфурил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**15 e**) с выходом 50% соответственно [17].

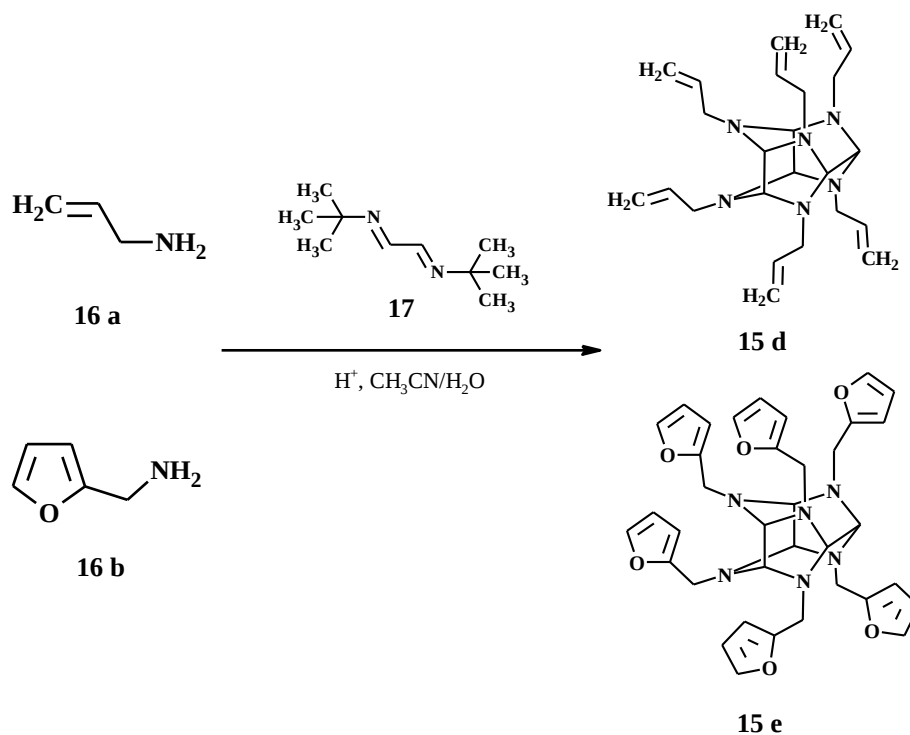


Рисунок 10 – Схема получения 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов методом трансиминализации дииминов

1.2 Получение 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Компактная, насыщенная азотом структура 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов позволяла исследователям всех поколений предполагать, что при нитровании данных соединений могут получаться каркасные полинитрамины с мощными взрывчатыми свойствами. Впервые 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**19**, HNIW, CL-20) был получен командой Нильсена, схема получения приведена на рисунке 10.

Синтез 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**19**) был проведен из тетраацетильного предшественника **18a** поэтапным нитрозированием и нитрованием. Реакцию проводили в сульфолане, содержащем небольшое количество воды. После нитрозирования при температуре от 25 до 60°C в течение 4 часов с NOBF_4 (3 моль-экв.) следует реакция с NO_2BF_4 (12 моль-экв.) в тех же условиях, в результате чего NOBF_4 отделяется от реакционной смеси и может быть отфильтрован. Обработка фильтрата водой приводила к осаждению сырого продукта **19**, который очищали путем растворения в этилацетате и фильтрации через колонку с силикагелем, добавление хлороформа к элюату позволило получить очень чистый продукт с выходом 6,90% [18].

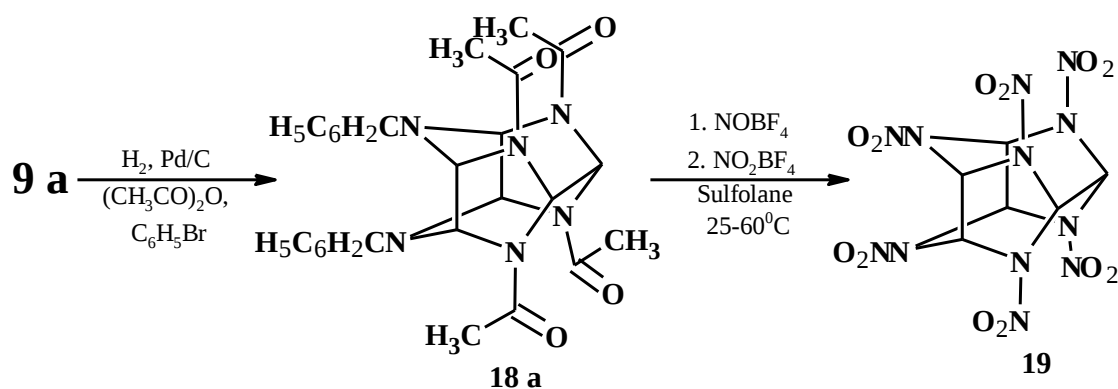


Рисунок 11 – Схема первого синтеза CL-20

Исследования этой области приобрели широкий размах. Поскольку не был получен полностью незамещенный 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, то вставал вопрос о введении заместителей, которые бы легко подвергались снятию при нитровании.

Первый системный подход к синтезу таких соединений привел Энтони Беллами в 1995 году. Он рассмотрел факторы, которые следует учитывать при выборе методов и путей синтеза 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана:

- сам по себе незамещенный 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, вероятно, будет неустойчив, и поэтому крайне важно, чтобы шесть вторичных аминогрупп были защищены (замещены) на всех стадиях превращения;

- прямое нитродебензилирование вряд ли будет успешным из-за конкурирующего нитрования фенильных колец и неустойчивости кольцевой системы промежуточных видов. Простой аналог – 1,3-дибензил-5,5-Динитро-1,3-диазациклогексан, при нитровании 90 %-ной азотной кислотой, дает продукт нитрования с раскрытым кольцом – N-бензил-N,2,2-тринитроэтиламин вместо желаемого 1,3,5,5-тетранитро-1,3-диазациклогексана;

- удаление N-бензильных групп обычно достигается каталитическим гидрированием;

- защитная группа, используемая для замещения бензильной группы, должна быть легко заменяема нитрогруппой. Одной из таких защитных групп является ацетильная.

- восстановительное дебензилирование N-бензильных систем происходит наиболее быстро с незамещенной фенильной группировкой. Замещение фенильной группы электронодонорными или электроноакцепторными группами уменьшает скорость дебензилирования [19].

Именно эти принципы легли основу создания группы тетраацетильных производных пригодных для нитрования (рисунок 12) [19 – 21].

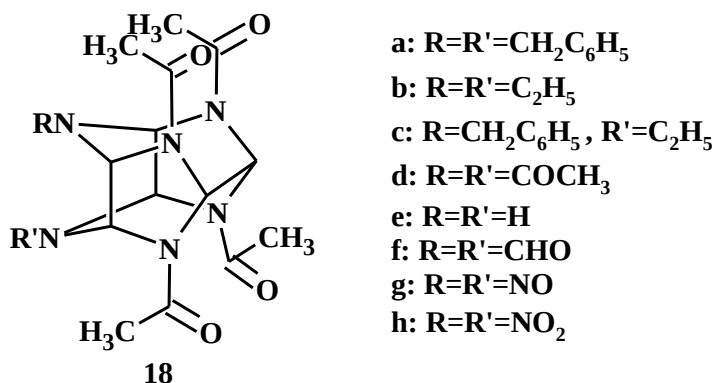


Рисунок 12 – Тетраацетильные производные пригодные для нитрования

Было обнаружено, что гидрирование **18a** в уксусном ангидриде, содержащем 10-20 % (по объему) уксусной кислоты, дает 4,10-диэтил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**18b**) с количественным выходом. Промежуточный 4-этил-10-бензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**18c**) существует очень короткое время, а образование гексаацетилгексаазаизовюрцитана (**18d**) не регистрировалось вообще [19].

Восстановительное ацелирование **9a** в этилбензоле (H_2 , Pd/C) с использованием N-ацетоксисукцинимиды и уксусного ангидрида дало **18a** с выходом 75%, а с применением ацетата палладия и уксусной кислотой, гидрирование **18a** дало 2,6,8,10,12-тетраацетилгексаазаизовюрцитан (**18e**) с выходом 73%, а последующее ацилирование **18e** дает **18d** [20].

Гидрирование **18a** в муравьиной кислоте на палладиевом катализаторе дает 4,10-диформил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**18f**) [21].

Синтез **19** из **18a** включает промежуточные соединения **18g** и **18h**. Удаление бензильных групп **18a** достигается путем нитрозивного дебензилирования с получением 4,10-динитрозо-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**18g**). В сульфолане с NOBF_4 **18g** образуется с выходом 55%, а в сопоставимых условиях в ацетонитриле выход **18g** составляет 10%.

Реакция **18a** с избытком N_2O_4 при 25°C дает **18g** с выходом 92%. После нитрозирования **18a** с NOBF_4 в ацетонитриле нитролиз **18g** проходит под воздействием NO_2BF_4 при 45°C , приводя к 4,10-динитро-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитану (**18h**) с общим выходом 59%. В сульфолане

нитрование **18h** с NO_2BF_4 дает **19** с выходом 90%. Нитрозирование **18e** в уксусной кислоте нитритом натрия приводило к образованию **18g** с выходом 95%, когда реакция со 100%-ной азотной кислотой давала **18h** с выходом 95%, а обработка **18h** смесью $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ при комнатной температуре приводила к **19** с выходом 30% [20].

Таким образом, можно сказать, что успешность получения **19** базируется на усовершенствовании технологий получения промежуточных соединений [22 – 27], а так же на оптимизации процесса нитрования [28 – 32].

1.3 Экологическая и биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Производство, использование и утилизация веществ приводит к серьезному загрязнению окружающей среды. Широко применяемые взрывчатые вещества, например циклические нитрамины – гексоген и октоген, являются токсичными для различных наземных и водных экосистем, а представление химических и аналитических данных об их механизмах транспорта и трансформации в почве является предметом широкого изучения. Из-за высокой энергоемкости каркасные полинитраамины кажутся более привлекательными, чем используемые в настоящее время гексоген и октоген. Поэтому экологические исследования 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, проводимые во всем мире имеют большую практическую значимость.

При проведении экологических исследований в первую очередь определяются физико-химические параметры, такие как растворимость в воде, коэффициент распределения октанол-вода (K_{OW}), коэффициенты сорбции почвы (K_d). Все эти величины используются для того, чтобы предусмотреть биоаккумуляцию в наземной и водной биоте, а так же миграцию соединения через почву в грунтовые воды.

Другие экологические и биологические исследования затрагивают непосредственное воздействие изучаемого вещества на растения и живые

организмы. Такие исследования позволяют оценивать риски для живых организмов при возможном загрязнении среды обитания, а также выявляют возможность использования исследуемых химических соединений в качестве пестицидов, гербицидов, фунгицидов, лекарственных препаратов.

Авторы исследования [33] показали, что 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан может быть извлечен из образцов почвы (песчанистый суглинок) с высоким уровнем – от 96 %, независимо от содержания воды или кратковременного (в течение 21 дня) старения почвы. Плохая растворимость в воде (2,0 мг/л при 5°C и 18,5 мг/л при 60°C) и его более высокое значение $\log K_{OW}$ (1,92) по сравнению с показателями для гексогена и октогена (0,90 и 0,16 соответственно) говорит о том, что вещество менее склонно к миграции в почве.

Кроме того, водные растворы 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан проявляют значительные абиотические потери при перемешивании в стеклянных контейнерах или при воздействии температур выше 30°C. Перемешивание в пузырьках из боросиликатного стекла приводит к большей потере веществ (38% за 17 дней), чем в полипропиленовых флаконах (15% за 17 дней). В отсутствии перемешивания при температуре окружающей среды, разложение уменьшалось (15 и 8 % соответственно). Интересно, что 90 % исходного вещества разлагалось при 30°C через 2 недели по сравнению с 33% при температуре окружающей среды). Авторы исследования предположили, что так как нитрамины чувствительны к трению, то трение, полученное при перемешивании, может генерировать энергию, достаточную для разложения исследуемого CL-20 (угол контакта в полипропиленовом флаконе 100,6 градусов, а в боросиликатном – 38,5 градусов).

Разложение органических веществ в почвенных и водных системах часто очень сильно зависит от биотических факторов. Биodeградацию различных химических веществ применяют для очистки стоков, почв, утилизации отходов.

В исследовании [34] биodeградацию **19** определяли методом введения 100 ммоль вещества в различные почвы с последующим определением концентрации.

Было определено, что вещество исчезает во всех образцах, за исключением контрольных, в которых ингибировалась активность микроорганизмов. Наиболее быстрое разложение наблюдалось в садовой почве. После 2-х дневного наблюдения около 80% исходного препарата уже исчезло. Из данного образца был выделен бактериальный штамм JS71 *Agrobacterium*. Посев штамма на растворы содержащие различные концентрации **19** (25, 50, 100, 250 ммоль) показал, что штамм *Agrobacterium* JS71 использует 3 из 12 атомов азота, содержащегося в молекуле.

В 2004 году группа исследователей во главе с Бхаратом Бхушаном представили научные работы [35, 36], раскрывающие природу биотической трансформации 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

Авторы [35] показали, что воздействие на **19** салицилат 1-монооксигеназы – фермента, содержащего флавинадениндинуклеотид (ФАД), продуцируемого штаммом ATCC 29352 *Pseudomonas*, приводит к трансформации вещества со скоростями $0,256 \pm 0,011$ и $0,043 \pm 0,003$ нмоль*мин⁻¹* мг белка⁻¹ в анаэробных и аэробных условиях, соответственно.

При использовании жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в режиме отрицательной электроразрядной ионизации, был обнаружен метаболит с депротонированным массовым ионом $[M-H]^-$ с массой в 345 а.е.м., что соответствует эмпирической формуле $C_6H_6N_{10}O_8$. Также были обнаружены два изомерных метаболита с $[M-H]^-$ с массой 381 а.е.м., что соответствует эмпирической формуле $C_6H_{10}N_{10}O_{10}$, представляющей собой гидратированный продукт метаболита $C_6H_6N_{10}O_8$ с добавлением двух молекул H_2O , что подтверждается испытаниями с использованием ¹⁸O-меченной воды. Стехиометрия продукта показала, что каждая прореагировавшая молекула **19** продуцирует: 1,7 нитритных иона, 3,2 молекулы закиси азота, 1,5 молекулы муравьиной кислоты и 0,6 иона аммония. На рисунке 13 показан предложенный авторами механизм биотрансформации.

Дальнейшие исследования [36] установили, что катализ биотрансформации 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана также возможен под



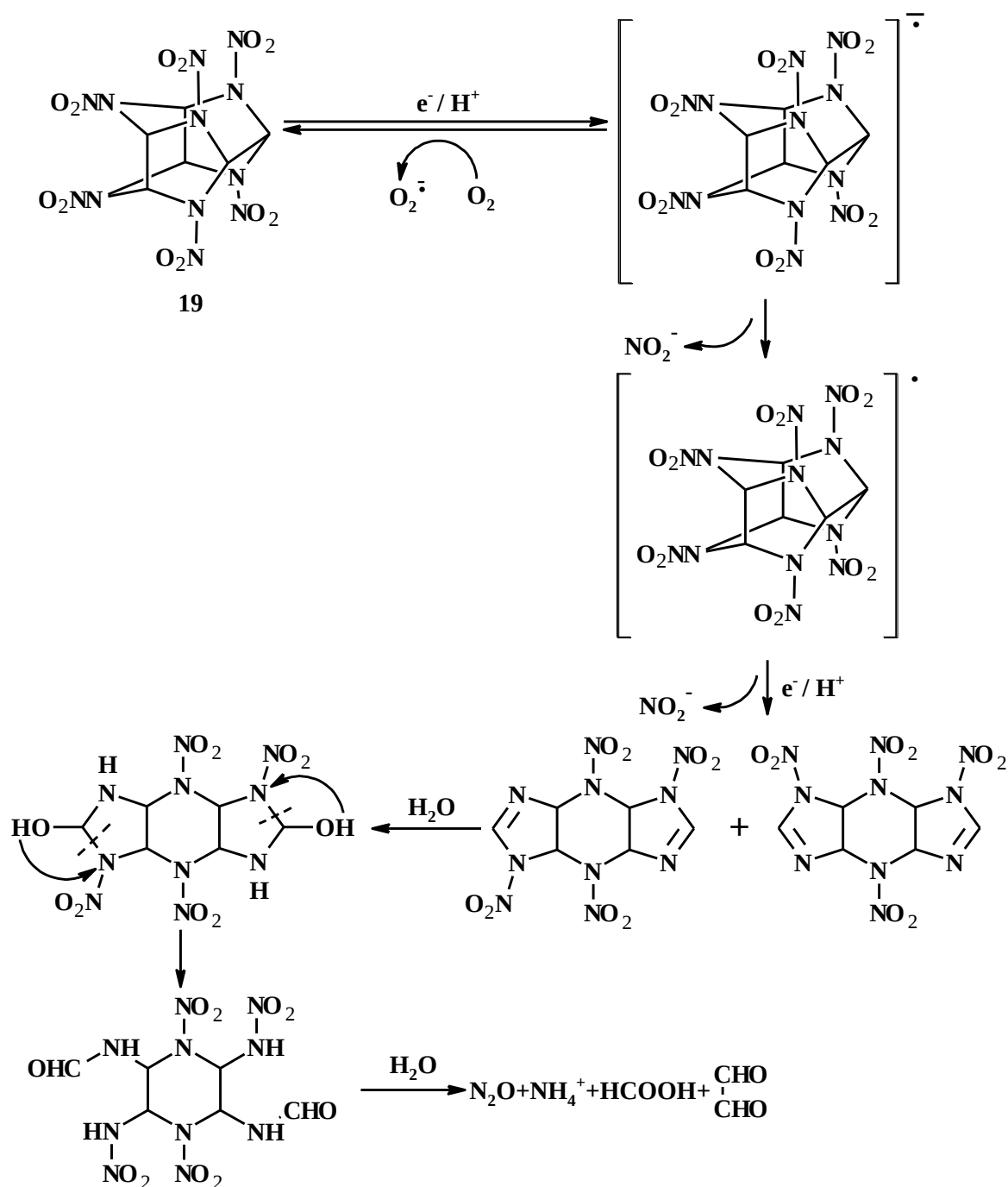


Рисунок 14 – Путь трансформации **19** катализируемой нитроредуктазой, продуцируемой *E. coli*.

Нитроредуктаза, продуцируемая *E. coli* катализирует в **19** перенос одного электрона с образованием радикального аниона, который при начальной денитрации дает метаболит с эмпирической формулой $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_{10}\text{O}_8$, спонтанно разлагающийся в воде с получением глиоксаля и муравьиной кислоты. Скорости биотрансформации исходного вещества в анаэробных и аэробных условиях

составляли $3,4 \pm 0,2$ и $0,25 \pm 0,01$ нмоль*мин⁻¹* мг белка⁻¹, соответственно. Стехиометрия продукта показала, что каждая прореагировавшая молекула **19** продуцирует: 1,8 нитритных ионов, 3,3 молекулы закиси азота, 1,6 молекулы муравьиной кислоты, 1,0 молекулу глиоксаля и 1,3 иона аммония.

Исследования воздействия 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана на жизнедеятельность морских бактерий, пресноводных зеленых водорослей, наземных высших растений и коренных почвенных микроорганизмов показали его низкую токсичность.

Результаты исследований при 15-минутном контакте и 96-часовых испытаниях на ингибирование роста водорослей показали, что **19**, в концентрации 3,6 мг/л, не оказывает неблагоприятного воздействия на биолуминесценцию морских бактерий *Vibrio fischeri* и плотность клеток пресноводных зеленых водорослей *Selenastrum capricornutum*. 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан и продукты его биотрансформации не препятствовали прорастанию семян и раннему сеянцу (16-19 дней) люцерны (*Medicago sativa*) и многолетнего райграса (*Lolium perenne*) до 10 000 мг на 1 кг песчанистого суглинки. Коренные почвенные микроорганизмы в супеси и садовой почве подвергались воздействию на протяжении одной и двух недель. Было показано, что вещество не оказывает статистически значимого воздействия на микробные сообщества (измерение проводилось методом дегидрогеназной активности) или на аммиачно-окисляющие бактерии, определенные методом потенциальной активности нитрификации в обеих почвах [37 – 39].

Исследования проведенные на водяной блохе (*Ceriodaphnia dubia*) и толстоголове (*Pimephales promelas*) выявили значительную репродуктивную и летальную токсичность для указанных видов живых организмов [38].

При 7-ми дневной обработке *Ceriodaphnia dubia* водной вытяжкой из почвы, с содержанием **19** – 32 мг на 1 кг, было определено, что репродуктивная способность снизилась до уровня 95 % по сравнению с контрольной группой, а смертность составила 40 %. А при использовании водной вытяжки из почвы с содержанием **19** 100 мг на 1 кг и 10000 мг на 1 кг смертность за 7-дневный период

составила 70 % и 100 % соответственно при полном отсутствии репродукции в обеих группах.

При 7-ми дневной обработке *Pimephales promelas* водной вытяжкой из почвы, с содержанием **19** – от 1 до 100 мг на 1 кг, было определено, скорость роста молодняка значительно упала (уровень гормона роста 1,4 (контроль 2,9-3,3)) по сравнению с контрольной группой.

Проведение экологических и биологических испытаний на простейших организмах является несомненно важными, но наиболее значимыми являются испытания на животных.

В 2005 году исследование Додард с коллегами [40] на олигохетах показало большую токсичность 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в сравнении с гексогеном и октогеном.

Исследование проводилось на трех видах почв: песчаный суглинок (рН 5,5), садовая почва (рН 8,2) и лесная почва (рН 7,9). Результаты показали, что **19** является токсичным для *Enchytraeus crypticus* со средними значениями летальной концентрации для взрослых особей в пределах от 0,1 до 0,7 мг / кг сухой почвы. Воспроизводство видов *Enchytraeus crypticus* и *Enchytraeus albidus* во всех тестируемых почвах снизилось на 35 % по сравнению с контрольной группой, средняя эффективная концентрация при этом находилась в пределах от 0,08 до 0,62 мг / кг сухой почвы. Корреляционный анализ показал отсутствие связи между свойствами почвы и воспроизводимостью потомства, но при помещении червей в обработанную почву, которая затем подверглась модельным условиям выветривания было показано, что воздействие на летальность и воспроизводимость потомства значительно ниже [41].

Для гексогена и октогена же не определялась летальность испытуемых животных при концентрациях ниже 658 и 918 мг / кг сухой почвы соответственно.

Эти исследования подтвердили, что имеется необходимость изучения воздействия 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана на организм более сложных животных.

Дождевой червь *Eisenia fetida* является одним из наиболее используемых видов в стандартизированных тестах на экотоксичность почвы. Конечные точки, такие как выживание, рост и воспроизводство являются экологически и токсикологически релевантными, но также необходимо знать, что механизм действия воздействующего вещества.

Исследования проводившиеся научными группами из Канады [42] и США [43, 44] показали, что 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан может проникать через кожу и накапливаться в организме дождевого червя, также является репродуктивным токсикантом с летальным эффектом.

Неинвазивная электрофизиологическая методика использованная для оценки воздействия острых сублетальных воздействий на импульсную проводимость в медиальных и латеральных гигантских волокнах нервных путей дождевого червя *Eisenia fetida*, а также для оценки обратимости нейротоксических эффектов показала:

- при уровне воздействия равном 0,02 мкг / см² поверхности наблюдается замедление, ригидность и уменьшение объемов тела, испытываемых особей;
- скорость проводимости в медиальных и латеральных гигантских волокнах отрицательно коррелировали с увеличением дозы CL-20;
- нейротоксические эффекты значительно снижались в течение нескольких дней после переноса червей в незагрязненную среду [43, 45].

Влияние на уровень мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (mAChR) становится выраженным на 6-й день воздействия в сублетальных концентрациях (от 0,02 до 0,22 мкг / см² поверхности тела). Снижение уровня mAChR в зависимости от концентрации и продолжительности применения сопровождалось значительным снижением скорости проводимости медиальных и латеральных гигантских нервных волокон.

После 7-дневного пребывания в чистой среде наблюдалось восстановление как нейрхимических (mAChR), так и нейрофизиологических (скорость проводимости) параметров. Это подтверждает, что нейротоксические эффекты,

вызванные **19**, являются обратимыми и возможно нивелируются посредством работы холинергической системы [45].

Современные генетические методы исследования подтверждают обратимость нейротоксического действия 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана на организм *Eisenia fetida*.

Авторами был разработан направленный РНК-микрочип, предназначенный для 15119 уникальных для *Eisenia fetida* транскриптов. При использовании этого построения была профилирована экспрессия генов у *Eisenia fetida* в ответ на воздействие **19**. Восемнадцать дождевых червей были подвергнуты воздействию в течение 6 дней 0,2 мкг / см² поверхности, половину из которых затем поместили в чистую среду на неделю. Девять контрольных особей были умерщвлены на 6-ой и 13-ый дни эксперимента. Электрофизиологические измерения показали, что скорость проводимости медианного гигантского нервного волокна значительно снизилась после 6-дневного воздействия **19**, но была восстановлена через 7 дней после прекращения воздействия.

Общая РНК была выделена из четырех групп: 6 дней (контроль), 6 дней (экспозиция), 13 дней (контроль), 13 дней (6-дневная экспозиция с последующим 7-дневным восстановлением) и была гибридизована с матрицей олигонуклеотидов 15К.

Статистический и биоинформационный анализ показал, что 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан инициировал нейротоксичность путем неконкурентной блокировки ионного канала рецептора GABA_A с лигандом, что привело к изменению экспрессии генов, участвующих в ГАМКергических, холинергических и агрин-мускариновых путях. На фазе восстановления экспрессия пораженных генов возвращалась к норме, возможно, в результате аутофагии и диссоциации / метаболизма **19** [46].

Исследование токсичности CL-20 на позвоночных животных проводились не так широко и преимущественно представлены экспериментами на японской перепелке (*Coturnix coturnix japonica*).

В исследовании 2005 года [47] авторы по модифицированным методикам показали острую и хроническую токсичность **19** на птицах.

При внутрижелудочном введении в течение 5-ти суток различных дозах (0, 307, 964, 2439, 3475, 5304 мг вещества / кг массы тела) не наблюдалось летального воздействия на организм, прием был продлен еще на 10 дней. Для оценки субхронического питания в течение 42 дней также давали различные дозы (0, 11, 114, 1085 мг вещества / кг корма).

В течение первых 5 дней внутрижелудочного введения наблюдалось дозозависимое снижение прироста массы тела, увеличение массы печени, увеличение уровня натрия в плазме и уровня креатинина у птиц, получавших самую высокую дозу. Так же была замечена тенденция к уменьшению количества яиц, отложенных одной женской особью.

Было обнаружено, что у эмбрионов, полученных от птиц, получавших **19**, имеются множественные краниальные и лицевые деформации, кривизна клюва, увеличение среднего мозга и классическая однобокая микроофтальмия.

Таким образом, было показано, что 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан не вызывает значимых побочных эффектов у взрослых особей, но влияет на развитие птиц. Увеличение массы печени и уровня креатинина в плазме крови говорит о том, что вещество преимущественно преобразуется в печени.

Было проведено исследование [48] для идентификации и выделения ферментов, приводящих биотрансформации **19**. Результаты показали, что пептидная биотрансформация CL-20 *in vitro* ингибировалась этакриновой кислотой (93%) и глутатионным (GSH) аналогом S-октилглутатиона (80%), что указывает на участие глутатион-S-трансферазы (GST).

Частично очищенные цитозольные α - и μ -типы глутатион-S-трансферазы (при наличии GSH в качестве кофактора) из печени перепела и кролика были способны к биотрансформации 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Деградация вещества составляла $0,30 \pm 0,05$ и $0,40 \pm 0,02$ нмоль*

мин⁻¹*мг⁻¹ для перепелов и кроликов, соответственно, и сопровождалась образованием нитрита и потреблением GSH.

При помощи жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии были обнаружены два промежуточных продукта с молекулярной массой равной 699 а.е.м., являющихся изомерами и представляющих собой моноденитрованный GSH-конъюгированный продукт биотрансформации CL-20. Идентичность конъюгированных метаболитов подтвердили с помощью меченных атомов в кольце и нитрогруппах **19** (¹⁵N). Это позволило авторам предположить схему (рисунок 15) биотрансформации 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в печени животных.

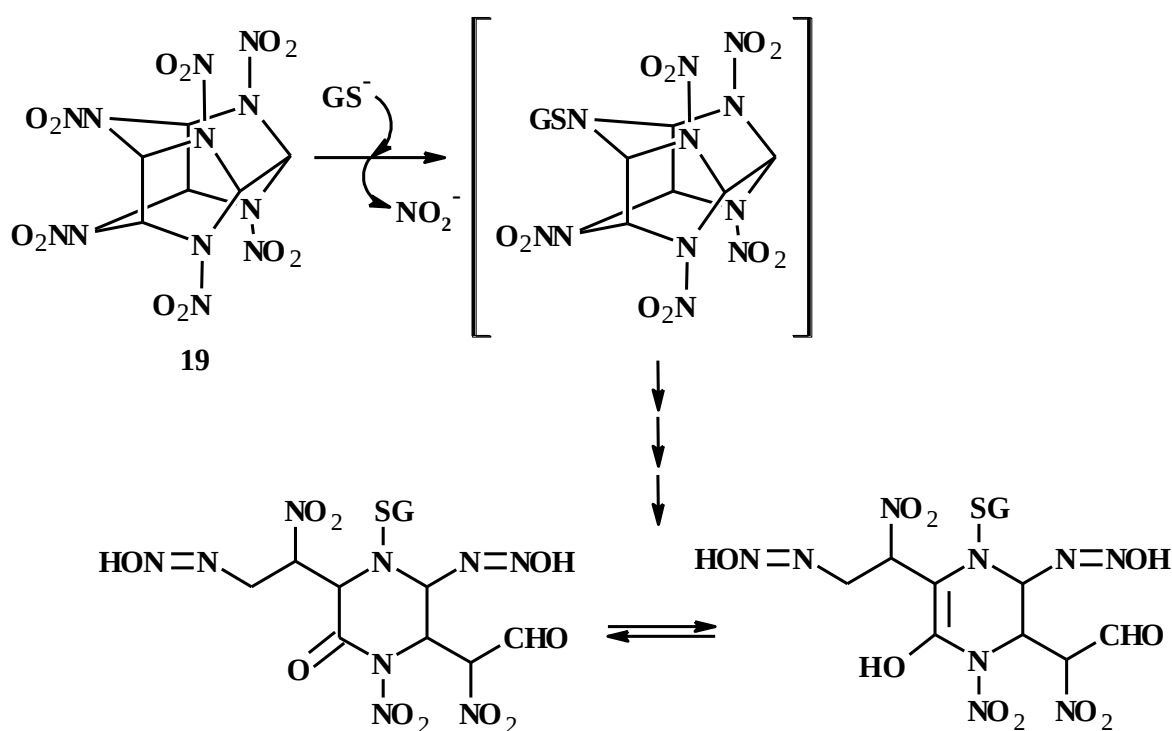


Рисунок 15 – Схема биотрансформации **19** под действием глутатион-S-трансферазы

Все приведенные выше исследования говорят о том, что 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан имеет довольно высокую биологическую активность и способен к биотрансформации в организме животных. Можно предположить, что вещества исходные для получения **19** также будут биологически активны, эти выводы были подтверждены российскими и зарубежными исследователями.

В исследовании 2003 года [49], было показано, что вещества **9a**, **9e**, **9f** и 2,4,6,8,10,12-гекса(3,4-метилendioксифенилметил)-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**20**) представляют собой сильные периферические анионные рестрикные ингибиторы, как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы. Причем соединения **9a**, **9e**, **9f** являются более селективными к бутирилхолинэстеразе, чем к ацетилхолинэстеразе.

Российские ученые [50] изучали воздействие веществ: **9a**, **15d**, **18a**, **18e**, **18f**, 2,4,6,8,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**21**) и 2,4,6,8,10,12-гексаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**22**) на организм мышей в двух тестах «Коразоловая токсичность» и «Хлоралгидратовый сон».

Соединение **18e** проявило высокую противосудорожную активность, полностью предотвращая вызванную коразолом блокаду ГАМК-рецепторов, действуя как ГАМК-миметик. Соединения **18a**, **18f** и **22** также проявляют противосудорожную активность, хоть и менее выраженную.

В тесте «хлоралгидратовый сон» вещества **18a** и **21** продляли действие хлоралгидрата, по сравнению с контрольной группой, на 62 и 75,5 % соответственно. Вещество же **15d** сокращало время засыпания животных в 2,2 раза, при этом не влияя на продолжительность сна.

На основании результатов тестов авторами исследования были сделаны выводы, что вещества изовюрцитанового ряда обладают выраженной биологической активностью и могут быть исследованы в качестве лекарственных препаратов.

В 2015 году в ИПХЭТ СО РАН были запатентованы два анальгетических препарата на основе производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана: 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (**23**) эффективнее диклофенака натрия на 25 % [51] и 4,10-бис((±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиррол-1-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан (**24**), который оказался эффективнее диклофенака натрия на 50 % [52].

Из-за особенностей формирования гексаазавюрцитанового каркаса номенклатура соединений этого типа серьезно ограничена, но как можно увидеть из приведенных выше данных эти соединения могут служить в качестве, не только промежуточных продуктов для взрывчатых веществ, но и послужить родоначальниками нового класса лекарственных препаратов.

Так как наиболее реакционноспособным соединением из ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов является 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитан (**18e**), то именно его преобразование является наиболее перспективным.

1.4 Ранее описанные методы получения 4,10-замещенного 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Строение **18e** дает возможность изучения реакций замещения водорода аминогрупп, например реакции ацилирования и присоединения. Тем не менее в настоящий момент существует очень мало соединений, полученных таким образом.

Основным способом получения 4,10-замещенных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов, как было показано выше, является преобразование 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**18a**).

В статье 2000 года встречается упоминание об образовании 4,10-дibenзоил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**25**) из **18a** под действием шестивалентного хрома с выходом 76-78 % [53].

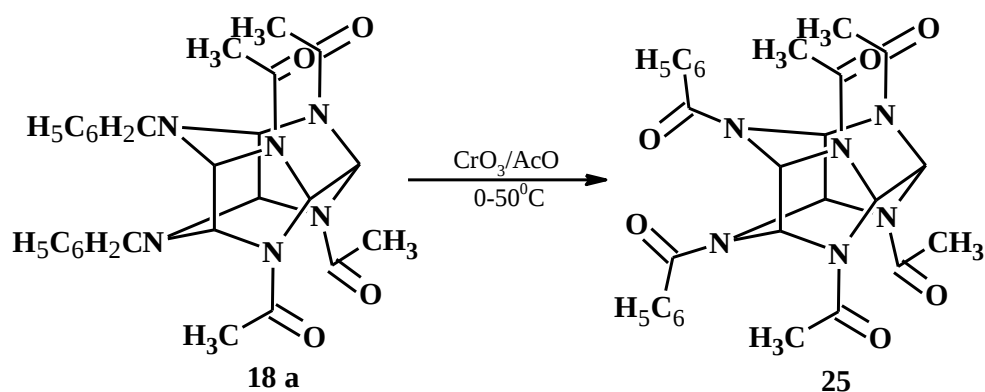


Рисунок 16 – Получение продукта 25

В это же время появляются первые упоминания о получении 2,4,6,8,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**26**) [54]. Авторы исследования получили 2,4,6,8,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан при обработке 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана смесью уксусной кислоты с уксусным ангидридом. При последующей обработке полученного **26** муравьиной кислотой был получен продукт ацилирования – 10-формил-2,4,6,8,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**27**). Так же авторами отмечено, что **26** может быть получен при обработке **18a** смесью уксусной кислоты с уксусным ангидридом в присутствии палладиевого катализатора.

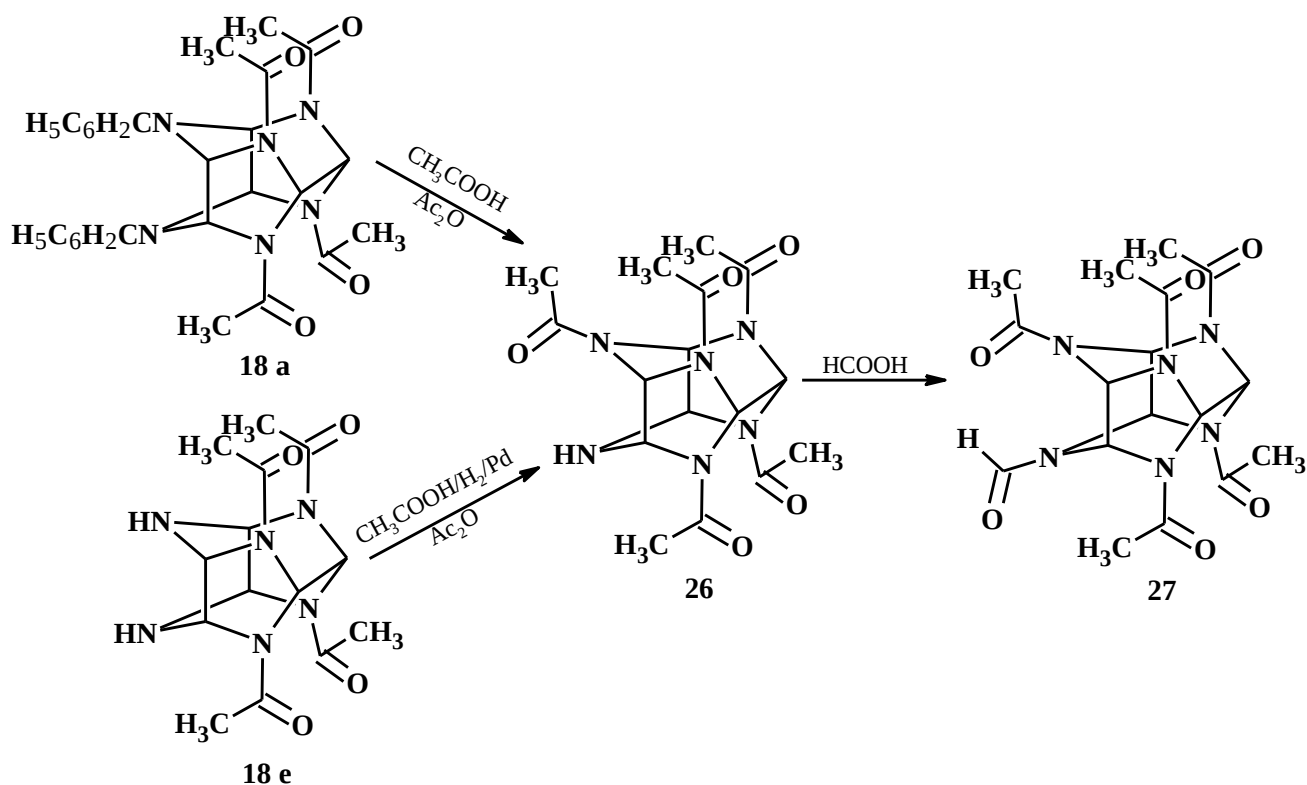


Рисунок 17 – Получение 2,4,6,8,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 10-формил-2,4,6,8,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Исследование [55], проводившееся в ИПХЭТ СО РАН, показало, что при проведении реакции ацилирования **18a** в среде уксусного ангидрида в присутствии каталитического количества серной кислоты при 80°C в качестве единственного продукта получается 4-бензил-2,4,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**28**).

Использование в качестве ацилирующего агента хлорангидрида этоксимуравьиной кислоты было впервые предложено учеными из Бийска, но данные работы тогда не получили дальнейшего развития [56].

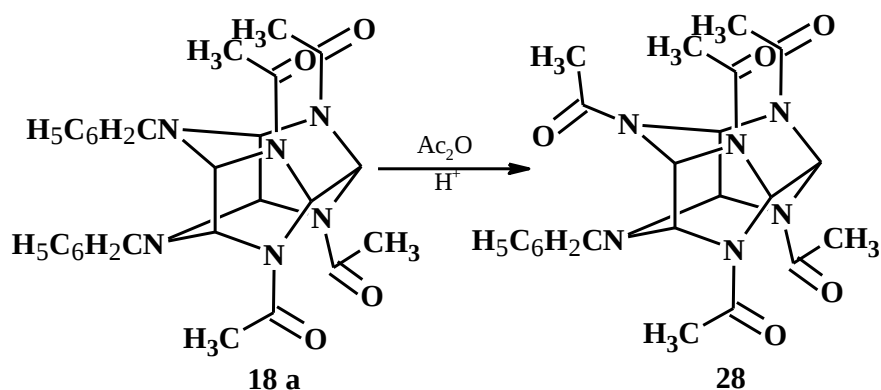


Рисунок 18 – Получение 4-бензил-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Обработка **18e** трифторуксусным ангидридом приводит к образованию 4,10-трифторацетил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**29**) [57, 58]. Трифторацетильные соединения не только обеспечивают отличную защиту от таких сред, как азотная кислота / олеум, но, в свою очередь, могут быть легко переведены в исходный вид при помощи спиртов.

Ацилирование **18e** 4-нитробензоилхлоридом в присутствии хлорида алюминия приводит к получению 4,10-ди(4-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитану (**30**) с низким выходом [59].

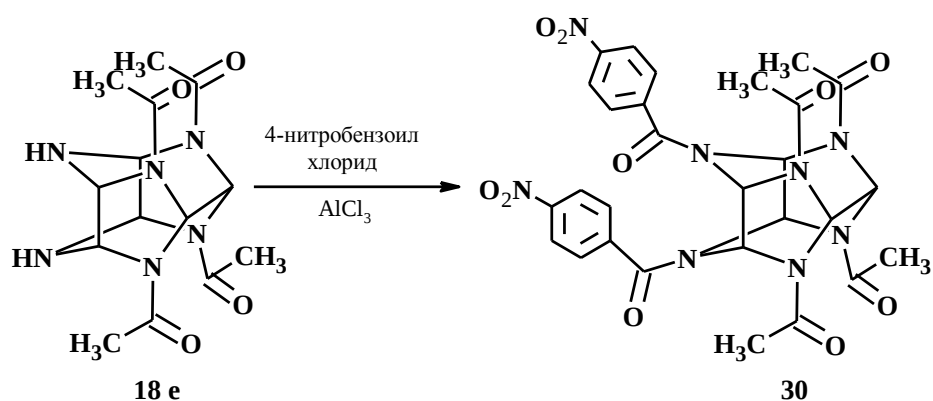


Рисунок 19 – Получение 4,10-ди(4-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

Кроме обычных методов ацилирования в литературе так же встречается способ с применением такого необычного ацилирующего агента, как трифосген [60]. В данной реакции в качестве растворителя использовали трихлорметан и пиридин в качестве катализатора. Реакцию проводили при температуре кипения

растворителя в течение 20 часов. Из реакционной массы были выделены 4-хлорформил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**31**) и 4,10-дихлорформил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**32**) с общим выходом 67-78%. По мнению авторов, **18e** не может быть полностью превращен в **32** путем добавления избытка трифосгена по протонирования **18e** хлоридом водорода.

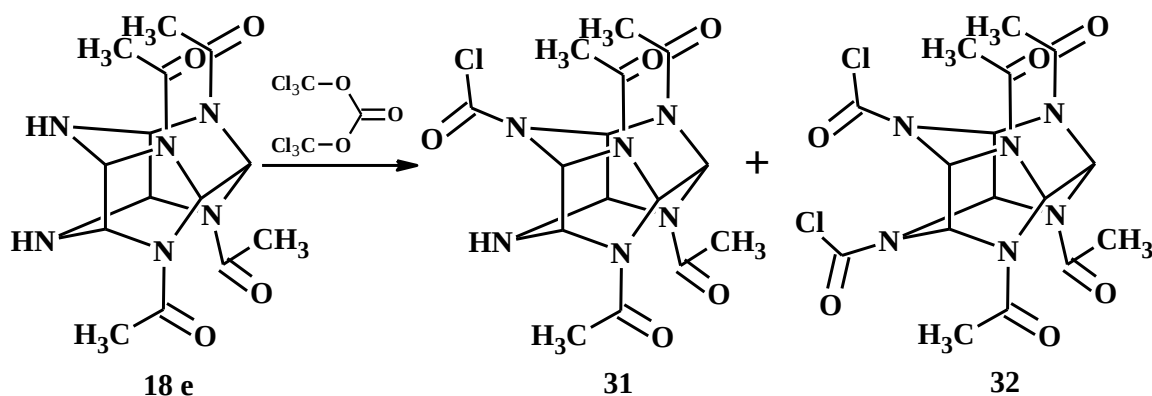


Рисунок 20 – Схема ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана трифосгеном

Таким образом, из литературных источников видно, что ацилирование аминогрупп 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана было изучено мало и скорее являлось «побочным продуктом» исследований, посвященных способам получения 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

Так же нельзя не отметить, что среди литературных источников есть упоминание достаточно необычного соединения 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекана (**33**), который был получен при обработке 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана формальдегидом [61]. Из описанных условий реакции, сказано только, что реакцию ведут при комнатной температуре в ацетонитриле или воде.

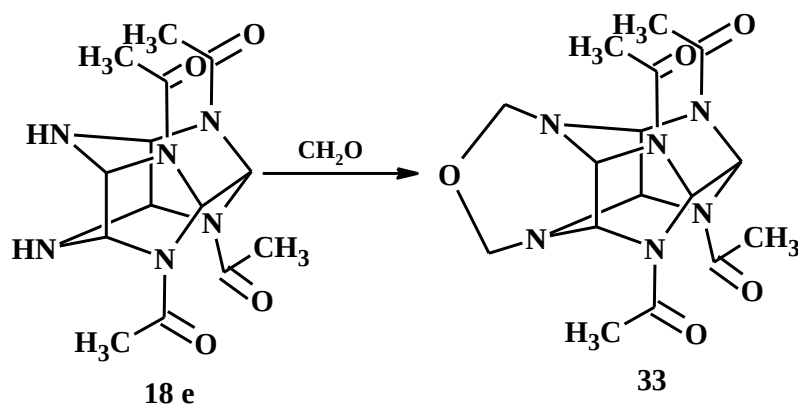


Рисунок 21 – Получение 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекана

Позже встречаются работы посвященные нитрованию полученного пентациклического соединения **33**, результате которых было получено соединение **34** – 4-тринитроэтил-2,6,8,10,12-пентанитрогексаазаизовюрцитан, содержащее тринитрометильную группировку и оказавшее удивительно термически стабильным. Причем попытки введения в молекулу **18e** тринитрометана не увенчались успехом [62].

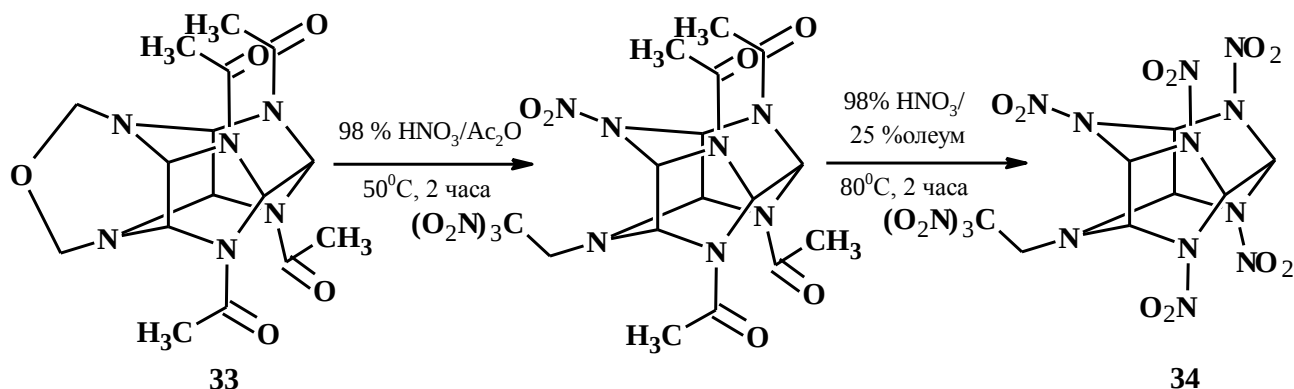


Рисунок 22 – Схема получения 4-тринитроэтил-2,6,8,10,12-пентанитрогексаазаизовюрцитана

Кроме описанного 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекана в литературе также встречаются упоминания подобных соединений **35** и **36**, полученных посредством воздействия на 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан ацетальдегида и хлорацетальдегида [63].

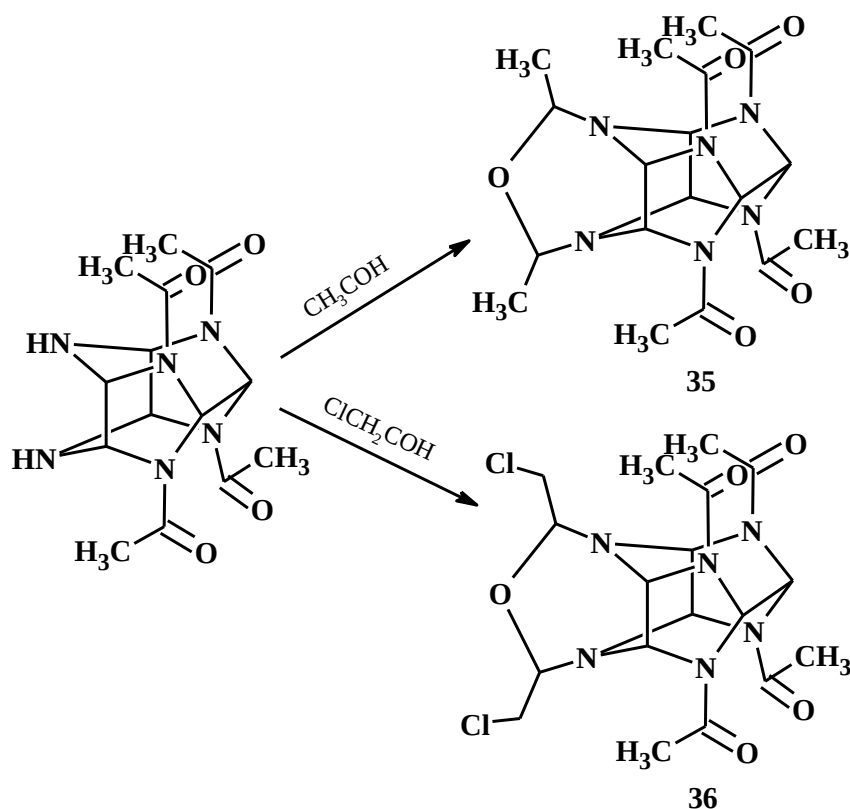


Рисунок 23 – Схема получения других пентациклических соединений

Таким образом, исходя из всей рассмотренной литературы, можно сказать, что номенклатура 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов ограничена их оборонным применением. Тем не менее, эти соединения представляют значительный интерес, связанный с их высокой биологической активностью и, вероятно, могут найти свое применение в повседневной жизни, например, в качестве лекарственных препаратов.

Поэтому особый интерес представляют способы введения различных групп в исследуемую молекулу. Наибольшие возможности открываются при применении различных ацилирующих агентов, которые могут воздействовать на водороды аминогрупп в 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитане.

Предпосылки к созданию еще более сложных, пентациклических соединений, наводят на мысль о возможности введение в молекулу линейных заместителей или создания сложных циклических структур.

2 Экспериментальная часть

2.1 Материалы и методы

Органические кислоты с чистотой выше 98% приобретались согласно каталогам: Acros Organics (Бельгия), abcrGmbH&Co (Германия), Chemical Line (Россия). Хлористый тионил Chemical Line (Россия) для получения более чистых продуктов перед использованием очищали перегонкой. Ацетонитрил осушали над цеолитами марки NaA.

Тонкослойная хроматография проводилась на пластинах марки TLC Silica gel 60 F₂₅₄ фирмы «Merck», элюент – ацетон. Температуру плавления определяли на приборе SMP 30 для определения точки плавления фирмы «Stuart» (США). ИК-спектры соединений регистрировали на приборе "Инфралюм ФТ-801" (Россия). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе "Bruker AM-400" (Германия) с рабочей частотой 400,13 МГц для ядер ¹H и 100,61 МГц для ядер ¹³C, растворитель – ДМСО-d₆, хлороформ-d. Элементный анализ проводился на приборе Flash EA 1112 (США).

Для анализа образцов методом ВЭЖХ использовалась система жидкостной хроматографии Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), оснащенная дегазатором, градиентным насосом, автосамплером, термостатируемым блоком колонок и диодноматричным детектором. Используемая колонка – 2,1×150 мм, сорбент типа C₁₈ («Zorbax SB-C18»), 5 мкм. Допускается использование альтернативной колонки, удовлетворяющей требованиям пригодности хроматографической системы

2.1.1 Получение хлорангида бензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [64] в виде бесцветной жидкости. Масса вещества составила 13,2 г. Выход 94 %. Температура плавления -1°C, что соответствует литературным данным.

2.1.2 Получение хлорангидрида фенилуксусной кислоты

Продукт получили по литературной методике [65] в виде бесцветных кристаллов. Масса вещества составила 15,42 г. Выход 99,8 %. Температура плавления 91,5 °С, что соответствует литературным данным.

2.1.3 Получение хлорангидрида салициловой кислоты

Продукт получили по литературной методике [66] в виде окрашенной жидкости. Масса вещества составила 27,5 г. Выход 98%. Температура плавления 18-19°С, что соответствует литературным данным.

2.1.4 Получение хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты

Продукт получили по литературной методике [67] в виде окрашенных кристаллов. Масса вещества составила 19,05 г. Выход 96%. Температура плавления 44-46°С, что соответствует литературным данным.

2.1.5 Получение хлорангидрида никотиновой кислоты (в виде гидрохлорида)

Продукт получили по литературной методике [68] в виде белого порошка. Масса полученного вещества 16,7 г. Выход 94%. Температура плавления 154-156°С, что соответствует литературным данным

2.1.6 Получение хлорангидрида изоникотиновой кислоты (в виде гидрохлорида)

Продукт получили по литературной методике [68] в виде белого порошка. Масса полученного вещества 17,44 г. Выход 98%. Температура плавления 163-164°C, что соответствует литературным данным.

2.1.7 Получение хлорангидрида 2-нитробензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [69] в виде светло-желтой жидкости. Масса вещества 16,6 г. Выход 89,5%. Температура плавления 23-25°C, что соответствует литературным данным.

2.1.8 Получение хлорангидрида 3-нитробензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [70] в виде бесцветных кристаллов. Масса полученного вещества 16,69 г. Выход 90%. Температура плавления 32-33°C, что соответствует литературным данным.

2.1.9 Получение хлорангидрида 4-нитробензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [70] в виде желтых кристаллов. Масса вещества 16,52 г. Выход 82%. Температура плавления 73-74,5°C, что соответствует литературным данным.

2.1.10 Получение хлорангидрида 4-метоксибензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [71] в виде окрашенной жидкости. Масса вещества 17,00 г. Выход 100 %. Температура плавления 21-23°C, что соответствует литературным данным.

2.1.11 Получение хлорангидрида 2-хлорфенилуксусной кислоты

Продукт получили по литературной методике [72] в виде темной остропахнувшей жидкости, что соответствует приведенным данным. Масса полученного вещества 18,05 г. Выход 95,5%.

2.1.12 Получение хлорангидрида 4-хлорфенилуксусной кислоты

Продукт получили по литературной методике [72] в виде темной остропахнувшей жидкости, что соответствует приведенным данным. Масса полученного продукта 17,52 г. Выход 92,7 %.

2.1.13 Получение хлорангидрид 2-метоксикоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [73] в виде темной остропахнувшей жидкости, что соответствует приведенным данным. Масса продукта составила 18,40 г. Выход 93,6 %.

2.1.14 Получение хлорангидрид 3-метоксикоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [74] в виде окрашенных кристаллов. Масса продукта составила 18,48 г. Выход 94 %. Температура плавления 40-43°C, что соответствует литературным данным.

2.1.15 Получение хлорангидрид 4-метоксикоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [75] в виде окрашенных кристаллов. Масса продукта составила 19,07 г. Выход 97 %. Температура плавления 66-67°C, что соответствует литературным данным.

2.1.16 Получение хлорангидрид 2-хлоркоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [76] в виде окрашенных кристаллов. Масса продукта составила 15,28 г. Выход 76 %. Температура плавления 40-42°C, что соответствует литературным данным.

2.1.17 Получение хлорангидрид 3-хлоркоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [77] в виде окрашенной жидкости. Масса продукта составила 18,79 г. Выход 93,5 %.

2.1.18 Получение хлорангидрид 4-хлоркоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [73] в виде окрашенных кристаллов. Масса продукта составила 20,00 г. Выход 100 %. Температура плавления 76-79°C, что соответствует литературным данным.

2.1.19 Получение хлорангидрида 2-нитрокоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [78] в виде бесцветных кристаллов. Масса полученного вещества 17,97 г. Выход 85%. Температура плавления 59-63°C, что соответствует литературным данным.

2.1.20 Получение хлорангидрида 3-нитрокоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [80] в виде окрашенных кристаллов. Масса вещества 16,92 г. Выход 80%. Температура плавления 89-91°C.

2.1.21 Получение хлорангидрида 4-нитрокоричной кислоты

Продукт получили по литературной методике [78] в виде бесцветных кристаллов. Масса вещества 16,39 г. Выход 77,5%. Температура плавления 149-151,5°C, что соответствует литературным данным.

2.1.22 Получение хлорангидрида 2-хлорбензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [81] в виде темной остропахнувшей жидкости, что соответствует приведенным данным. Масса вещества 13,83 г. Выход 99,5%.

2.1.23 Получение хлорангидрида 3-хлорбензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [82] в виде темной остропахнувшей жидкости, что соответствует приведенным данным. Масса вещества 13,9 г. Выход 100%.

2.1.24 Получение хлорангидрида 4-хлорбензойной кислоты

Продукт получили по литературной методике [83] в виде бесцветной резко пахнувшей жидкости, что соответствует приведенным данным. Масса вещества 13,83 г. Выход 99,5%.

2.1.25 Получение хлорангидрида 3,4-дибромтиофенкарбоновой кислоты

а) Получение 3,4-дибромтиофена

В круглодонную колбу загружают 48 мл (0,6 моль) тиофена, 24 мл хлороформа и медленно прикапывают 128 мл брома (2,4 моль). Время дозировки 4 часа. В начале дозировки наблюдается обесцвечивание раствора и интенсивное

выделение бромистого водорода. Бромистый водород улавливают и поглощают 20 %-ным раствором гидроксида натрия. По окончании дозировки реакционную массу охлаждают на ледяной бане и выдерживают 12 часов.

По окончании выдержки в реакционную массу добавляют 20 мл хлороформа и нагревают на силиконовой бане при температуре 85°C, затем добавляют 360 мл 15 %-ного раствора гидроксида калия в этаноле. Смесь кипятят 3 часа с обратным холодильником при интенсивном перемешивании, затем охлаждают и выливают на 400 г льда. После выдержки в течение 1 часа продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

В однолитровую колбу, снабженную аппаратом для перегонки, добавляют 180,6 г цинкового порошка (2,76 моль) в 240 мл воды, затем добавляют 180 мл ледяной уксусной кислоты (5,2 моль). Смесь нагревают до кипения и прибавляют неочищенный продукт несколькими порциями. Отогнанную органическую фракцию промывают водой, раствором соды, затем сушат над сульфатом магния. Получают 74,07 г (51 %) 3,4-дибромтиофена в виде бесцветной жидкости. Выход соответствует литературным данным [84, 85].

б) Получение 3,4-дибромтиофенальдегида

К смеси 5,81 г 3,4-дибромтиофена (0,024 моль) и 2,98 г дихлорметилметилового эфира (2,35 мл, 0,026 моль) в 15 мл сухого дихлорметана при температуре -12°C добавляют при перемешивании 7,59 г четыреххлористого титана (4,39 мл, 0,04 моль) в течение 40-50 минут. Реакционную массу перемешивают 1 час и за 15 минут по каплям добавляют 30 мл воды. Через 30 минут слои разделяют, водный слой экстрагируют 3×30 мл дихлорметана. Объединенный экстракт сушат сульфатом магния и упаривают. Продукт перекристаллизовывают из гептана.

Получают 5,51 г (85 %) 3,4-дибромтиофенальдегида с температурой плавления 107,5°C, что соответствует литературным данным [85].

в) Получение 3,4-дибромтиофенкарбоновой кислоты из 3,4-дибромтиофенальдегида.

В стакан загружают 550 мл ацетона и 47,1 г (0,174 моль) 3,4-дибром-2-тиофенальдегида. Отдельно при нагревании готовят раствор 37,8 г перманганата калия в 720 мл дистиллированной воды.

К ацетоновому раствору альдегида при температуре не выше 20°C порциями по 15-20 мл добавляют раствор перманганата калия. После каждой порции выдерживают 3-5 минут. Дозировку прекращают после появления устойчивой розовой окраски раствора. Полученную суспензию обесцвечивают добавлением 10 %-ного раствора сульфита натрия. Реакционную массу фильтруют от двуокиси марганца, промывают водой.

Фильтрат упаривают вполовину и подкисляют соляной кислотой до pH менее 2. Продукт отфильтровывают, промывают водой, затем перекристаллизовывают из дихлорэтана.

Получают 42,29 г (85 %) 3,4-дибромтиофенкарбоновой кислоты с температурой плавления 205-207 °C, что соответствует литературным данным [85, 86].

г) Обработка 3,4-дибромтиофенкарбоновой кислоты хлористым тионил
10 г (0,035 моль) 3,4-дибромтиофенкарбоновой кислоты помещают в 50 мл тионил хлорида и нагревают до температуры кипения тионил хлорида. Смесь выдерживают при данной температуре 1,5 часа, затем охлаждают и упаривают на роторном испарителе. Выход 3,4-дибромтиофенкарбонил хлорида составил 9,2 г (86%). Температуру плавления не измеряют, так как продукт сразу используют в дальнейшей реакции.

2.1.26 Получение хлорангида (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиррол-1-карбоновой кислоты

а) Получение (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиррол-1-карбоновой кислоты (кеторолака)

Коммерческий продукт кеторолака представляет собой его трометаминовую соль. Для выделения кеторолака в насыщенный раствор трометамин кеторолака

в дистиллированной воде (100 г на 1,5 л воды) при перемешивании по каплям прибавляют 1 М раствор соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, затем высушивают под вакуумом.

Получают 65,92 г (97,2 %) кеторолака с температурой плавления 155 °С, что соответствует литературным данным [87, 88].

б) Получение хлорангидрида (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновой кислоты

К суспензии 32,98 г (0,13 моль) (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]пиррол-1-карбоновой кислоты в 180 мл сухого хлороформа порциями добавляют 27 г (0,13 моль) пентахлорида фосфора. Дозировку ведут при интенсивном перемешивании в течение 40 минут при температуре не выше +10°С. Затем реакционную массу выдерживают при перемешивании в течение 2 часов при комнатной температуре.

Из реакционной массы на роторном испарителе отгоняют растворитель при 40°С и полном вакууме, вакуумируют в тех же условиях в течение 30 минут.

Остаток растворяют в 100 мл толуола, растворитель отгоняют на роторном испарителе при 40 °С и полном вакууме. Промывку толуолом повторяют, растворитель отгоняют при тех же условиях, затем вакуумируют в течение 1 часа. Получают 35 г (98 %) хлорангидрида кеторолака в виде жидкости темно-оранжевого цвета.

2.1.27 Получение хлорангидрида (2-оксо-пирролидин-1-ил)уксусной кислоты

а) Получение (2-оксо-пирролидин-1-ил)уксусной кислоты

Коммерческий продукт имеет крайне высокую цену, поэтому был получен из широкодоступного лекарственного препарата «Пирацетам».

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидинацетамид) выделяют из продажного продукта перекристаллизацией из этилового спирта. Полученный 2-оксо-1-пирролидинацетамид обрабатывают по методике указанной в литературе [89] для дупрацетама.

Получают белый кристаллический продукт с температурой плавления 141-143°C, что соответствует литературным данным [90].

б) Получение хлорангидрида (2-оксо-пирролидин-1-ил)уксусной кислоты

5 г (0,035 моль) (2-оксо-пирролидин-1-ил)уксусной кислоты помещают в 200 мл осушенного бензола и порциями добавляют 7,3 г (0,035 моль) пентахлорида фосфора, полученный раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем реакционную массу нагревают до 60 °С и выдерживают при этой температуре в течение 90 минут.

По окончании выдержки из реакционной массы на роторном испарителе отгоняют растворитель. Остаток растворяют в 100 мл дихлорметана, фильтруют, растворитель из фильтрата отгоняют на роторном. Получают 4,18 г (74 %) хлорангидрида (2-оксо-пирролидин-1-ил)уксусной кислоты в виде жидкости темного цвета.

2.2 Получение ацильных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

2.2.1 Получение 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (23)

К раствору 5,75 г (0,025 моль) хлорангидрида 3,4-дибромтиофенкарбоновой кислоты в 60 мл сухого ацетонитрила добавляют 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, затем охлаждают и выпавший продукт отфильтровывают и промывают 2 раза ацетонитрилом.

Высушенный осадок кремового цвета перекристаллизовывают из 70 %-ного (по объему) водного этанола. Полученный продукт 3 раза промывают водой и сушат на воздухе.

Получают 4,79 г (79,4 %) 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана в виде

бесцветного кристаллического продукта с содержанием основного вещества 99 % (по ВЭЖХ) и температурой плавления 328-330°C, что соответствует ранее зарегистрированным результатам [51].

2.2.2 Получение 4,10-бис((±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиррол-1-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизо-вюрцитана (24)

К раствору 6,85 г (0,025 моль) хлорангидрида (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиррол-1-карбоновой кислоты в 60 мл сухого ацетонитрила добавляют 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизо-вюрцитана. Через 30 мин выпадает осадок (по данным ВЭЖХ исходный компонент исчез). Через 2 часа выдержки выключают нагрев, при перемешивании охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают. Получают 7,54 г (93 %) бежевого осадка с температурой плавления 330-332°C, что соответствует ранее полученным данным [52].

2.2.3 Получение 4,10-дibenзоил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизо-вюрцитана (25)

К раствору 4,22 г (0,025 моль) бензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизо-вюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой (3 x 10 мл), затем ацетоном (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 4,73 г (87 %).

$T_{пл} = 359-361^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3102, 3032, 2362, 1687, 1591, 1401, 1359, 1317, 1134, 1090, 956, 847, 758, 724, 646, 622, 587.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.97(c,6H,CH₃), 2.07(c,6H,CH₃), 6.25(c,2H,CH), 6.56(c,2H,CH), 6.97(c,2H,CH), 7.49(c,10H,ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.36, 20.65, 21.85, 23.04, 63.17, 64.88, 68.59, 70.07, 71.17, 72.85, 127.28, 128.83, 129.87, 132.21, 133.84, 167.81, 168.37, 171.31.

Брутто-формула: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6$

Вычислено, %	61,76 (C)	5,18 (H)	15,43 (N)	17,63 (O)
Найдено, %	61,52 (C)	5,19 (H)	15,50 (N)	17,79 (O)

2.2.4 Получение 4,10-ди(4-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (30)

К раствору 4,64 г (0,025 моль) 4-нитробензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,99 г (63 %).

$T_{\text{пл}} = 258\text{--}259^\circ\text{C}$ (разл.).

ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3025, 2937, 1665, 1535, 1408, 1350, 1314, 1162, 1034, 955, 762, 703, 650, 553.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.84-1.95(м,12H,CH₃), 6.11-6.43(м,2H,CH), 6.62(с,2H,CH), 6.87-7.07(м,2H,CH), 7.73-7.83(м,2H,ар), 7.98-8.06(м,2H,ар), 8.33-8.44(м,4H,ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.30, 21.50, 22.37, 22.60, 64.35, 65.62, 67.34, 69.29, 72.10, 73.56, 123.29, 126.18, 130.94, 134.73, 135.09, 135.24, 147.88, 148.07, 168.22, 168.21, 168.55, 169.63.

Брутто-формула: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Вычислено, %	53,00 (C)	4,13 (H)	17,66 (N)	25,21 (O)
Найдено, %	53,06 (C)	4,09 (H)	17,65 (N)	25,20 (O)

2.2.5 Получение 4-(2-хлорбензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (37)

К раствору 4,38 г (0,025 моль) 2-хлорбензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 4,40 г (72 %).

$T_{пл} = 335-337^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3220, 3005, 1658, 1414, 1356, 1330, 1292, 1165, 1053, 986, 778, 752, 716, 623, 589.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.98-2.03(м, 12H, CH_3), 4.75-5.02(м, H, NH), 5.49-5.88(м, 3H, CH), 6.24-6.85(м, 3H, CH), 7.20-7.53(м, 4H, ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.33, 20.52, 21.76, 22.06, 63.16, 64.58, 65.85, 66.54, 68.17, 71.23, 128.19, 130.19, 131.72, 132.36, 166.89, 167.70.

Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_5\text{Cl}$

Вычислено, %	53,11 (C)	4,88 (H)	17,70 (N)	16,85 (O)
Найдено, %	53,19 (C)	4,82 (H)	17,69 (N)	16,87 (O)

2.2.6 Получение 4-(3-хлорбензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (38)

К раствору 6,05 г (0,033 моль) 3-хлорбензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 27 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,21 г (49 %).

$T_{пл} = 341-342^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3299, 3090, 3037, 1658, 1536, 1402, 1356, 1338, 1160, 1047, 993, 823, 727, 623, 592.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.01-2.15(м,12H,CH₃), 4.89-5.10(м,Н,NH), 5.61-5.91(м,3H,CH), 6.29-6.82(м,3H,CH), 7.80-7.84(м,Н,ар), 7.95-7.99(м,Н,ар), 8.01-8.38(м,2H,ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 22.19, 22.21, 22.67, 23.27, 64.64, 66.68, 68.24, 69.08, 71.48, 73.39, 122.80, 125.32, 130.72, 134.56, 136.12, 148.00, 167.83, 169.57.

Брутто-формула: C₂₁H₂₃N₆O₅Cl

Вычислено, %	53,11 (C)	4,88 (H)	17,70 (N)	16,85 (O)
Найдено, %	53,09 (C)	4,85 (H)	17,78 (N)	16,82 (O)

2.2.7 Получение 4-салицилоил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (39)

К раствору 5,16 г (0,033 моль) салицилоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 27 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 0,96 г (21 %).

$T_{\text{пл}} = 211-213^\circ\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3410, 3193, 3053, 3030, 2966, 2882, 1681, 1545, 1401, 1365, 1332, 1262, 1165, 993, 841, 769, 705, 611, 569.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.88-2.06(м,12H,CH₃), 4.60-4.79(м,Н,NH), 5.44(уш.с,Н,ОН), 6.16-6.49(м,4H,CH), 6.84-7.00(м,2H,CH), 7.32-7.96(м,4H,ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.15, 21.48, 22.46, 22.69, 63.59, 65.20, 66.46, 67.70, 68.02, 69.85, 117.97, 118.56, 119.16, 167.28, 167,83.

Брутто-формула: C₂₁H₂₄N₆O₆

Вычислено, %	55,26 (C)	5,30 (H)	18,41 (N)	21,03 (O)
Найдено, %	55,25 (C)	5,33 (H)	18,37 (N)	21,05 (O)

2.2.8 Получение 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (40)

К раствору 4,67 г (0,025 моль) никотинилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли холодным ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе.

Полученный продукт растворили в 20 мл дистиллированной воды и обработали содой до нейтральной реакции. Суспензию выдержали при температуре 2-5°C в течении суток, затем отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,58 г (47 %).

$T_{пл} = 316^{\circ}\text{C}$.

ИК (v/cm^{-1}): 3019, 1666, 1590, 1403, 1360, 1318, 1148, 1054, 955, 825, 752, 724, 706, 681, 627, 593.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.15(c,6H,CH₃), 2.21(c,6H,CH₃), 6.43-6.46(дд,2H,CH), 6.49(c,2H,CH), 6.87-.90(дд,2H,CH), 7.45-7.48(м,2H,ar), 8,13-8.16(м,2H,ar), 8.77(д,2H,ar), 8.78(д,2H,ar).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.05, 22.12, 63.52, 69.25, 72.59, 123.63, 128.55, 135.79, 148.67, 152.64, 168.03, 168.44, 169.67.

Брутто-формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_6$

Вычислено, %	57,14 (C)	4,80 (H)	20,50 (N)	17,56 (O)
Найдено, %	57,87 (C)	4,77 (H)	20,11 (N)	17,25 (O)

2.2.9 Получение 4,10-диизоникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (41)

К раствору 4,67 г (0,025 моль) изоникотинилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-

гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли холодным ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе.

Полученный продукт растворили в 20 мл дистиллированной воды и обработали содой до нейтральной реакции. Суспензию выдержали при температуре 2-5°C в течении суток, затем отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,36 г (43 %).

$T_{пл} = 251-252^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3007, 2977, 1667, 1596, 1551, 1407, 1360, 1320, 1155, 1051, 955, 837, 756, 717, 661, 638, 624, 592, 536.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.03-2.25(м, 12H, CH_3), 5.74(т, 2H, CH), 6,17-7.13(м, 4H, CH), 8.26(д, 4H, ар), 9.03(д, 4H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.78, 20.84, 22.12, 23.39, 64.60, 65.49, 68.44, 70.55, 72.74, 74.15, 125.33, 125.33, 126.99, 144.33, 146.19, 148.81, 164.81, 167.06, 168.0.

Брутто-формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_6$

Вычислено, %	57,14 (C)	4,80 (H)	20,50 (N)	17,56 (O)
Найдено, %	57,01 (C)	4,82 (H)	20,36 (N)	17,81 (O)

2.2.10 Получение 4,10-ди(2-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (42)

К раствору 4,64 г (0,025 моль) 2-нитробензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 45 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,73 г (43 %)

$T_{пл} = 236-238^{\circ}\text{C}$

ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3085, 3038, 1659, 1532, 1394, 1355, 1309, 1285, 1150, 1055, 966, 899, 753, 724, 636, 584.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.97(с, 3H, CH_3), 2.10-2.18(м, 9H, CH_3), 6.17 (д, 2H, CH), 6.63(с, 2H, CH), 6.96(д, 2H, CH), 7.77(д, 2H, ар), 8.03(с, 2H, ар), 8.35-8.44(м, 4H, ар)

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.30, 21.51, 22.39, 22.62, 64.35, 65.62, 67.33, 69.29, 72.12, 73.59, 123.29, 126.19, 130.94, 134.72, 135.08, 148.06, 168.21, 168.40, 169.63

Брутто-формула: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Вычислено, %	53,00 (C)	4,13 (H)	17,66 (N)	25,21 (O)
Найдено, %	52,95 (C)	4,16 (H)	17,67 (N)	25,22 (O)

2.2.11 Получение 4,10-ди(3-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (43)

К раствору 4,64 г (0,025 моль) 3-нитробензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 7,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 5,14 г (81 %).

$T_{\text{пл}} = 277-280^\circ\text{C}$.

ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3110, 3033, 2361, 1679, 1602, 1525, 1402, 1355, 1316, 1142, 1053, 954, 859, 768, 720, 707, 648, 622, 599.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.11(с, 6H, CH_3), 2.16(с, 6H, CH_3), 6.30-6.32(дд, 2H, CH), 6.43(с, 2H, CH), 6.78-6.81(дд, 2H, CH), 7.87(д, 4H, ар), 8.36(д, 4H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.91, 20.25, 21.25, 21.47, 62.60, 64.32, 68.17, 69.84, 71.82, 73.51, 123.29, 128.33, 130.04, 137.83, 149.65, 168.26, 170.01.

Брутто-формула: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Вычислено, %	53,00 (C)	4,13 (H)	17,66 (N)	25,21 (O)
Найдено, %	52,99 (C)	4,16 (H)	17,56 (N)	25,29 (O)

2.2.12 Получение 4,10-ди(4-метоксибензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (44)

К раствору 4,28 г (0,025 моль) 4-метоксибензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,56 г (59 %).

$T_{пл} = 288-291^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3077, 2988, 2936, 2843, 2558, 1660, 1606, 1514, 1398, 1358, 1325, 1256, 1175, 1160, 1028, 955, 844, 764, 711, 646, 623, 610.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.95-2.06(м, 12H, CH_3), 3.76(с, 6H, CH_3), 6.20-6.25(дд, 2H, CH), 6.55(с, 2H, CH), 6.67-6.73(дд, 2H, CH), 6.96(д, 4H, ар), 7.53(д, 4H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.57, 20.75, 21.84, 23.08, 55.20, 56.59, 57.98, 63.59, 65.24, 70.35, 71.21, 113.51, 115.13, 125.75, 129.58, 131.08, 161.84, 167.73, 168.67, 171.15.

Брутто-формула: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_8$

Вычислено, %	59,60 (C)	5,33 (H)	13,90 (N)	21,17 (O)
Найдено, %	60,28 (C)	5,21 (H)	13,73 (N)	20,78 (O)

2.2.13 Получение 4,10-ди(4-хлорбензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (45)

К раствору 4,38 г (0,025 моль) 4-хлорбензоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Суспензию кипятили с обратным холодильником в

течение 30 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 х 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,82 г (46 %).

$T_{пл} = 346-349^{\circ}\text{C}$.

ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3102, 3032, 2362, 1667, 1591, 1401, 1359, 1317, 1284, 1145, 1134, 1090, 956, 847, 758, 724, 646, 623, 587.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.95(c,6H,CH₃), 2.06(c,6H,CH₃), 6.22(c,2H,CH), 6.58(t,2H,CH), 6.95(c,2H,CH), 7.56(c,8H,ar).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.39, 20.57, 21.73, 23.04, 63.36, 65.01, 68.41, 70.06, 71.25, 72.89, 128.35, 129.33, 129.98, 130.93, 132.46, 136.33, 167.98, 168.56, 170.56.

Брутто-формула: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$

Вычислено, %	54,82 (C)	4,27 (H)	13,70 (N)	15,65 (O)
Найдено, %	54,27 (C)	4,23 (H)	13,56 (N)	15,69 (O)

2.2.14 Получение 4,10-ди(фенилацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (46)

К раствору 5,10 г (0,025 моль) фенилацетилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6,5 часов и затем охладили до комнатной температуры. Реакционную массу разбавили 50 мл изопропанола и оставили на сутки. Полученный осадок отфильтровали, промыли изопропанолом (3 х 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 5,09 г (89 %).

$T_{пл} = 238-239^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3042, 2930, 2332, 1662, 1403, 1359, 1287, 1163, 1049, 975, 954, 865, 792, 732, 702, 654, 627, 602, 585, 553.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.04(c,6H,CH₃), 2.16(c,6H,CH₃), 4.03-4.28(кв,2H,CH₂), 6.39(c,2H,CH), 6.58(c,4H,CH), 7.28-7.33(м,10H,ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.04, 21.72, 39.34, 40.29, 61.04, 63.04, 63.85, 66.30, 72.28, 74.49, 127.54, 128.47, 129.43, 133.51, 167.83, 168.61, 170.01.

Брутто-формула: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$

Вычислено, %	62,93 (C)	5,63 (H)	14,68 (N)	16,76 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	62,24 (C)	5,71 (H)	14,96 (N)	17,08 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.15 Получение 4,10-ди(2-хлорфенилацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (47)

К раствору 6,25 г (0,025 моль) 2-хлорфенилацетилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой (2 x 10 мл), затем ацетонитрилом (10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 5,25 г (82 %).

$T_{\text{пл}} > 360^\circ\text{C}$.

ИК-спектр (v/cm^{-1}): 3051, 2929, 1672, 1407, 1360, 1287, 1166, 1050, 979, 951, 864, 797, 758, 737, 718, 634, 582.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.90-2.07(м,12H, CH_3), 4.11-4.53(м,4H, CH_2), 6.53(с,2H,CH), 6.71(с,2H,CH), 6.94(с,2H,CH), 7.26(д,6H,ар), 7.40(с,2H,ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.67, 21.82, 37.53, 63.16, 64.72, 65.71, 71.36, 83.80, 84.20, 126.90, 128.51, 130.41, 133.50, 133.88, 134.82, 167.83, 168.25, 169.39.

Брутто-формула: $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$

Вычислено, %	56,17 (C)	4,71 (H)	13,10 (N)	14,96 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	56,00 (C)	4,78 (H)	13,18 (N)	15,01 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.16 Получение 4,10-ди(4-хлорфенилацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (48)

К раствору 6,25 г (0,025 моль) 4-хлорфенилацетилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 14 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли водой (3 x 10 мл), затем ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 4,74 г (74 %).

$T_{пл} = 250-253^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3033, 2931, 1670, 1408, 1363, 1285, 1162, 1092, 981, 859, 808, 745, 710, 635, 561.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.98-2.14(м,12H,CH₃), 3.98-4.09(м,4H,CH₂), 6.36(с,2H,CH), 6.48-6.51(дд,2H,CH), 6.66-6.69(дд,2H,CH), 7.02(д,2H,ар), 7.24-7.29(м,4H,ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.69, 20.70, 21.87, 23.02, 37.81, 63.15, 63.98, 64.54, 65.62, 85.99, 87.03, 127.94, 129.61, 130.74, 131.39, 131.98, 134.26, 167.83, 168.51, 170.61

Брутто-формула: C₃₀H₃₀N₆O₆Cl₂

Вычислено, %	56,17 (C)	4,71 (H)	13,10 (N)	14,96 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	56,19 (C)	4,65 (H)	13,20 (N)	15,12 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.17 Получение 4,10-ди(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (49)

К раствору 5,06 г (0,025 моль) 2-хлорциннамоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученный осадок отфильтровали, промыли

ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,04 г (90,5 %).

$T_{пл} = 313-315^{\circ}\text{C}$ (разл.)

ИК (ν/cm^{-1}): 3061, 3027, 3016, 1652, 1471, 1402, 1358, 1324, 1286, 1163, 1052, 1035, 986, 955, 905, 855, 759, 723, 625, 586.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.96-2.02(м, 9H, CH_3), 2.05(с, 3H, CH_3), 6.55-6.59(дд, 2H, CH), 6.78(с, 2H, CH), 7.00-7.09(дд, 2H, CH), 7.39(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.47-7.54 (м, 4H, ар), 7.77(с, 2H, ар), 7.86(с, 2H, ар)

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.33, 22.47, 63.01, 64.83, 66.32, 69.81, 72.19, 74.13, 120.41, 128.17, 130.54, 132.24, 132.82, 134.13, 139.40, 165.38, 167.86, 168.32

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$

Вычислено, %	57,75 (C)	4,54 (H)	12,63 (N)	14,42 (O)
Найдено, %	57,69 (C)	4,56 (H)	12,65 (N)	14,47 (O)

2.2.18 Получение 4,10-ди(3-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (50)

К раствору 5,06 г (0,025 моль) 3-хлорциннамоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 5,93 г (89,0 %).

$T_{пл} = 228-231^{\circ}\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3031, 2966, 1669, 1602, 1513, 1407, 1360, 1299, 1244, 1171, 1032, 982, 952, 907, 830, 769, 720, 624, 560.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.93-2.04(м, 12H, CH_3), 3.74 (д, 2H, CH), 6.51-6.55(м, 2H, CH), 6.65(д, 2H, CH), 6.97-7.05(м, 2H, ар), 7.31(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.51-7.59(м, 6H, ар)

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.28, 22.50, 55.82, 62.93, 64.73, 66.24, 69.76, 72.22, 74.16, 114.01, 114.98, 127.65, 130.05, 130.72, 145.00, 161.49, 165.92, 167.64, 167.84

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$

Вычислено, %	57,75 (C)	4,54 (H)	12,63 (N)	14,42 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	57,76 (C)	4,54 (H)	12,65 (N)	14,39 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.19 Получение 4,10-ди(4-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (51)

К раствору 5,06 г (0,025 моль) 4-хлорциннамоилхлорида в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,36 г (95,4 %).

$T_{\text{пл}} = 302-304^\circ\text{C}$

ИК (v/cm^{-1}): 3032, 1667, 1591, 1402, 1359, 1317, 1250, 1134, 1090, 956, 847, 758, 723, 622, 587.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.94-2.04(м, 12H, CH_3), 6.56 (д, 2H, CH), 6.73(д, 2H, CH), 7.02(д, 2H, CH), 7.44-7.49(м, 4H, ар), 7.56(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.59-7.67(м, 4H, ар)

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.28, 22.27, 62.96, 64.82, 66.34, 69.77, 72.23, 74.14, 118.00, 129.46, 130.22, 134.06, 135.24, 143.26, 165.62, 167.84, 168.29

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$

Вычислено, %	57,75 (C)	4,54 (H)	12,63 (N)	14,42 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	57,75 (C)	4,53 (H)	12,66 (N)	14,40 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.20 Получение 4,10-ди(2-нитроциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (52)

К раствору 5,29 г (0,025 моль) 2-нитроциннамоилхлорида в 150 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,67 г (97 %).

$T_{пл} = 316-317^{\circ}\text{C}$ (разл.)

ИК (ν/cm^{-1}): 3105,3021, 1669, 1616, 1526, 1409, 1345, 1330, 1309, 1246, 1167, 1034, 984, 954, 907, 794, 750, 722, 682, 624, 577.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.06(с, 6H, CH_3), 2.12(с, 6H, CH_3), 6.64-6.68(дд, 2H, CH), 6.80(с, 2H, CH), 7.09-7.14(дд, 2H, CH), 7.49(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.68-7.72(м, 6H, ар), 7.82(с, 2H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.60, 20.63, 21.67, 21.90, 62.16, 63.66, 63.98, 71.41, 73.26, 74.89, 120.98, 122.59, 126.17, 138.61, 161.84, 165.11, 167.87, 168.34.

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Вычислено, %	55,98 (C)	4,40 (H)	16,32 (N)	23,30 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	56,04 (C)	4,37 (H)	16,46 (N)	23,18 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.21 Получение 4,10-ди(3-нитроциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (53)

К раствору 5,29 г (0,025 моль) 3-нитроциннамоилхлорида в 150 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 часа. Полученный осадок отфильтровали, промыли

ацетонитрилом (5 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,33 г (92 %).

$T_{пл} = 326-328\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.)

ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3072,3038, 1657, 1630, 1531, 1408, 1352, 1332, 1270, 1242, 1168, 1034, 979, 953, 905, 831, 800, 723, 699, 679, 626, 577.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.05-2.09(м, 9H, CH_3), 2.12(с, 3H, CH_3), 6.64-6.67(дд, 2H, CH), 6.77(с, 2H, CH), 7.06-7.09(дд, 2H, CH), 7.15(с, 2H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.75(с, 2H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 8.09-8.15 (м, 4H, ар), 8.23-8.26(м, 2H, ар), 8.51(с, 2H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 19.57, 20.72, 21.68, 21.94, 62.22, 63.74, 65.67, 73.04, 73.32, 74.95, 119.29, 121.59, 123.38, 124.29, 125.76 135.92, 137.00, 141.35, 165.46, 167.89, 168.39.

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Вычислено, %	55,98 (C)	4,40 (H)	16,32 (N)	23,30 (O)
Найдено, %	55,73 (C)	4,42 (H)	16,41 (N)	23,44 (O)

2.2.22 Получение 4,10-ди(4-нитроциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (54)

К раствору 6,98 г (0,033 моль) 4-нитроциннамоилхлорида в 150 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (5 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,79 г (98,8 %).

$T_{пл} = 329-332\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.)

ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3110, 3068, 3033, 1679, 1601, 1525, 1402, 1355, 1316, 1254, 1174, 1142, 1053, 982, 954, 859, 768, 742, 720, 707, 648, 622, 599.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.02-2.11(м, 12H, CH_3), 6.64-6.66(дд, 2H, CH), 6.85(с, 2H, CH), 7.06(с, 2H, CH), 7.16(с, 2H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.74(с, 2H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.91-7.99 (м, 4H, ар), 8.28-8.33(м, 4H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 МГц, DMSO- d_6) δ : 19.49, 20.70, 21.67, 21.90, 62.18, 63.72, 65.71, 71.59, 73.34, 74.93, 120.83, 123.82, 125.34, 128.75, 130.47, 141.51, 165.38, 167.87, 168.26.

Брутто-формула: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{10}$

Вычислено, %	55,98 (C)	4,40 (H)	16,32 (N)	23,30 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	55,97 (C)	4,39 (H)	16,32 (N)	23,32 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.23 Получение 4,10-ди(2-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (55)

К раствору 4,92 г (0,025 моль) 2-метоксициннамоилхлорида в 100 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,32 г (96 %).

$T_{\text{пл}} = 278\text{--}280^\circ\text{C}$ (разл.)

ИК (ν/cm^{-1}): 3021, 2942, 1657, 1575, 1492, 1408, 1360, 1327, 1295, 1245, 1170, 1077, 1053, 1023, 990, 954, 906, 855, 766, 723, 697, 656, 626, 595.

^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO- d_6) δ : 1.93(с, 3H, CH_3), 1.99-2.04(м, 9H, CH_3), 3.80 (д, 6H, CH_3), 6.50-6.56(дд, 2H, CH), 6.78(с, 2H, CH), 6.99-7.06(дд, 2H, CH), 7.34(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.45-7.51 (м, 4H, ар), 7.58(с, 2H, ар), 7.70(с, 2H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 МГц, DMSO- d_6) δ : 21.37, 22.47, 56.08, 62.96, 64.70, 66.22, 69.79, 72.22, 74.20, 112.28, 117.25, 121.14, 123.40, 128.78, 132.30, 139.59, 158.27, 166.05, 167.84, 168.09.

Брутто-формула: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$

Вычислено, %	62,19 (C)	5,53 (H)	12,80 (N)	19,48 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	62,14 (C)	5,58 (H)	12,76 (N)	19,51 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.24 Получение 4,10-ди(3-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (56)

К раствору 4,92 г (0,025 моль) 3-метоксициннамоилхлорида в 100 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,05 г (92 %).

$T_{пл} = 263-264^{\circ}\text{C}$ (разл.)

ИК (ν/cm^{-1}): 3021, 2942, 1657, 1575, 1492, 1408, 1360, 1327, 1295, 1245, 1170, 1077, 1053, 1023, 990, 954, 906, 855, 766, 723, 697, 656, 626, 595.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.93(с, 3H, CH_3), 1.99-2.04(м, 9H, CH_3), 3.80 (д, 6H, CH_3), 6.50-6.56(дд, 2H, CH), 6.78(с, 2H, CH), 6.99-7.06(дд, 2H, CH), 7.34(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.45-7.51 (м, 4H, ар), 7.58(с, 2H, ар), 7.70(с, 2H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.37, 22.47, 56.08, 62.96, 64.70, 66.22, 69.79, 72.22, 74.20, 112.28, 117.25, 121.14, 123.40, 128.78, 132.30, 139.59, 158.27, 166.05, 167.84, 168.09.

Брутто-формула: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$

Вычислено, %	62,19 (C)	5,53 (H)	12,80 (N)	19,48 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	62,14 (C)	5,58 (H)	12,76 (N)	19,51 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.25 Получение 4,10-ди(4-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10, 12-гексаазаизовюрцитана (57)

К раствору 4,92 г (0,025 моль) 4-метоксициннамоилхлорида в 100 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли

ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 6,45 г (98 %).

$T_{пл} = 221-224^{\circ}\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3040, 1666, 1471, 1402, 1358, 1324, 1286, 1163, 1052, 1035, 986, 955, 905, 855, 759, 723, 625, 586.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.87-2.06(м, 15H, CH_3), 3.85(с, 3H, CH_3), 4.03-4.06(дд, 2H, CH), 4.23(с, 2H, CH), 6.90-7.02(м, 2H, CH), 7.13(д, 4H, ар), 7.18(с, 4H, $\text{CH}_{\text{цин}}$), 7.24-7.31(м, 4H, ар)

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.29, 22.51, 54.82, 62.43, 63.85, 64.88, 66.66, 69.67, 73.96, 127.25, 129.12, 130.13, 130.61, 133.27, 137.74, 167.80, 168.53, 170.90

Брутто-формула: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$

Вычислено, %	62,19 (C)	5,53 (H)	12,80 (N)	19,49 (O)
Найдено, %	62,21 (C)	5,53 (H)	12,76 (N)	19,50 (O)

2.2.26 Получение 4,10-ди((2-оксо-пирролидин-1-ил)ацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10, 12-гексаазаизовюрцитана (58)

К раствору 4,04 г (0,025 моль) хлорангидрида (2-оксо-пирролидин-1-ил)уксусной кислоты в 60 мл ацетонитрила добавили 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,28 г (56 %).

$T_{пл} = 304-306^{\circ}\text{C}$ (разл)

ИК (ν/cm^{-1}): 3048, 2995, 2932, 1659, 1493, 1401, 1358, 1333, 1306, 1291, 1262, 1210, 1165, 1134, 1057, 1035, 993, 965, 926, 903, 840, 801, 768, 710, 629, 610, 584.

^1H ЯМР (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-2.15(м, 16H, CH_3 , CH_2), 2.41-2.56 (м, 4H, CH_2), 3.34-3.56 (м, 4H, CH_2), 4.04(д, 4H, CH_2), 5.87-6.03 (м, 4H, CH), 6.49-6.67 (м, 2H, CH)

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, CDCl_3) δ : 17.63, 23.22, 23.60, 30.87, 46.37, 46.89, 61.46, 62.75, 64.02, 65.90, 72.01, 73.11, 159.20, 161.40, 163.75, 169.37

Брутто-формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_8$

Вычислено, %	53,24 (C)	5,84 (H)	19,10 (N)	21,82 (O)
Найдено, %	53,17 (C)	5,85 (H)	18,97 (N)	22,01 (O)

2.2.27 Получение 4-бензоил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (59)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 3,51 г (0,025 моль) бензоилхлорида. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,61 г (82 %).

$T_{\text{пл}} = 344\text{--}347^\circ\text{C}$.

ИК-спектр (v/cm^{-1}): 3210, 3032, 2362, 1687, 1591, 1401, 1359, 1317, 1134, 1090, 956, 847, 758, 724, 646, 622, 587.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.97(c,6H, CH_3), 2.07(c,6H, CH_3), 4.99(d,H,NH), 6.24(c,2H,CH), 6.44(c,2H,CH), 6.99(c,2H,CH), 7.37-7.43(m,5H,ar).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO-d_6) δ : 21.78, 23.21, 23.74, 23.04, 62.57, 64.38, 68.94, 69.98, 70.87, 72.03, 126.28, 128.23, 129.47, 132.29, 162.81, 167.37, 168.04.

Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$

Вычислено, %	57,26 (C)	5,49 (H)	19,08 (N)	18,16 (O)
Найдено, %	57,28 (C)	5,51 (H)	19,09 (N)	18,14 (O)

2.2.28 Получение 4-(2-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (60)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,64 г (0,025 моль) 2-

нитробензоилхлорида. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,67 г (55 %).

$T_{пл} = 335-337^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3190, 2998, 2957, 1660, 1532, 1403, 1355, 1327, 1292, 1164, 1053, 993, 781, 752, 706, 621, 586.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.84-1.95(м, 12H, CH_3), 5.44(уш.с, H, NH), 5.69(с, 2H, CH), 6.34(с, 2H, CH), 6.87(с, 2H, CH), 7,73(с, H, ар), 7.87(с, 3H, ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.36, 20.57, 21.73, 22.10, 64.57, 66.04, 68.33, 69.98, 72.18, 74.07, 124.71, 130.62, 134.90, 136.66, 166.95, 166.21, 166.71, 168.26.

Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7$

Вычислено, %	51,96 (C)	4,78 (H)	20,20 (N)	23,07 (O)
Найдено, %	51,89 (C)	4,82 (H)	19,99 (N)	23,18 (O)

2.2.29 Получение 4-(3-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (61)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,64 г (0,025 моль) 3-нитробензоилхлорида. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 27 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,37 г (49 %).

$T_{пл} = 335-337^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3299, 3039, 2957, 1658, 1536, 1402, 1356, 1338, 1160, 1134, 1047, 993, 913, 891, 727, 687, 623.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.94-2.09(м, 12H, CH_3), 5.04(д, H, NH), 5.54-5.63(м, 2H, CH), 5.82(с, 2H, CH), 6.23-6.47(м, 2H, CH), 7,73(с, H, ар), 7.89(с, H, ар), 8,21(с, H, ар), 8,32(с, H, ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.23, 22.19, 22.47, 23.27, 64.61, 66.68, 68.24, 69.08, 71.48, 73.39, 122.80, 125.32, 130.72, 134.56, 136.12, 167.83, 168.31, 169.57.

Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7$

Вычислено, %	51,96 (C)	4,78 (H)	20,20 (N)	23,07 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	52,09 (C)	4,78 (H)	20,16 (N)	22,97 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.30 Получение 4-(4-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (62)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,64 г (0,025 моль) 4-нитробензоилхлорида. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 7,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,96 г (61 %).

$T_{\text{пл}} = 351\text{--}352^\circ\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3134, 3009, 2984, 2937, 1653, 1531, 1410, 1361, 1336, 1158, 1049, 989, 921, 756, 627, 586.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.11(c,6H, CH_3), 2.16(c,6H, CH_3), 5.25(c,H,NH), 6.30-6.32(дд,2H,CH), 6.43(c,2H,CH), 6.78-6.80(дд,2H,CH), 7,86(c,2H,ар), 8.35(c,2H,ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.01, 20.25, 21.25, 21.47, 62.60, 64.32, 68.17, 69.74, 71.82, 73.53, 123.29, 128.33, 130.04, 137.86, 137,83 168.26, 170.01.

Брутто-формула: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7$

Вычислено, %	51,96 (C)	4,78 (H)	20,20 (N)	23,07 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	51,92 (C)	4,81 (H)	20,34 (N)	22,93 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.2.31 Получение 4-(4-метоксибензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (63)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,26 г (0,025 моль) 4-метоксибензоилхлорида. Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (3 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,57 г (76 %).

$T_{пл} = 274-276^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3195, 3074, 3001, 2956, 2558, 1660, 1606, 1514, 1398, 1358, 1325, 1256, 1175, 1160, 1028, 955, 844, 764, 711, 646, 623, 610.

^1H ЯМР (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.95-2.06(м, 12H, CH_3), 3.54(с, 3H, CH_3), 5.12(д, H, NH), 6.20-6.25(дд, 2H, CH), 6.55(с, 2H, CH), 6.67-6.73(дд, 2H, CH), 7.53(с, 5H, ар).

^{13}C ЯМР (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.75, 22.84, 23.56, 55.29, 56.79, 57.18, 63.04, 65.00, 70.64, 71.01, 113.94, 126.41, 127.31, 156.83, 160.98, 162.91, 163.25.

Брутто-формула: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6$

Вычислено, %	56,16 (C)	5,57 (H)	17,86 (N)	20,40 (O)
Найдено, %	56,13 (C)	5,57 (H)	17,93 (N)	20,38 (O)

2.2.32 Получение 4-(2-нитроциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (64)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 5,29 г (0,025 моль) 2-нитроциннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 4,14 г (81 %).

$T_{пл} = 210-211^{\circ}\text{C}$ (разл).

ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3186, 3032, 3001, 2987, 1669, 1534, 1410, 1361, 1332, 1289, 1161, 1129, 1053, 982, 923, 851, 770, 702, 618, 589.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.95-2.01(м,12H,CH₃), 5.58(уш.с,Н,NH), 6.34(д,2H,CH), 6.68(д,2H,CH), 6.82(д,2H,CH), 7,10(с,2H,CH),7.32-7.61(м,4H,ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.27, 21.09, 55.34, 64.45, 64.61, 65.46, 67.27, 68.52, 70.08, 119.13, 120.81, 129.34, 130.37, 133.53, 134.96, 143.02, 164.69, 165.69, 167.41, 167.97.

Брутто-формула: C₂₃H₂₅N₇O₇

Вычислено, %	54,01 (C)	4,93 (H)	19,17 (N)	21,90 (O)
Найдено, %	53,86 (C)	5,01 (H)	18,94 (N)	22,19 (O)

2.2.33 Получение 4-(3-нитроциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (65)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 5,29г (0,025 моль) 3-нитроциннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,93 г (77 %).

$T_{\text{пл}} = 269-271^\circ\text{C}$ (разл).

ИК ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3201, 3032, 2997, 1652, 1573, 1397, 1356, 1331, 1289, 1160, 1137, 1052, 987, 925, 851, 765, 713, 621, 589.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.98-2.05(м,12H,CH₃), 5.46(уш.д,Н,NH), 5.99(д,2H,CH), 6.71(т,2H,CH), 6.92(с,2H,CH), 7,18(т,2H,CH),7.71-7.83(м,4H,ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.09, 21.39, 22.43, 22.58 56.14, 66.53, 67.11, 67.49, 68.27, 68.98, 69.17, 118.22, 121.06, 128.24, 129.51, 132.91, 133.36, 141,18, 166.09, 166.48, 167.41, 167.57.

Брутто-формула: C₂₃H₂₅N₇O₇

Вычислено, %	54,01 (C)	4,93 (H)	19,17 (N)	21,90 (O)
Найдено, %	54,09 (C)	4,91 (H)	19,24 (N)	21,76 (O)

2.2.34 Получение 4-(4-нитроциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (66)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 5,29 г (0,025 моль) 4-нитроциннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 4,24 г (83 %).

$T_{пл} = 236-238^{\circ}\text{C}$ (разл).

ИК (ν/cm^{-1}): 3188, 3053, 3030, 2967, 1679, 1534, 1411, 1362, 1329, 1283, 1158, 1141, 1059, 983, 931, 851, 772, 711, 627, 581.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.94-2.00(м, 12H, CH_3), 5.42(уш.д, H, NH), 6.37(д, 2H, CH), 6.62(д, 2H, CH), 6.79(с, 2H, CH), 7.08(д, 2H, CH), 7.65(с, 2H, ар), 7.78(с, 2H, ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.36, 21.78, 54.37, 68.32, 68.81, 69.21, 69.56, 70.03, 70.38, 119.13, 121.06, 127.98, 129.02, 133.26, 133.99, 140.89, 165.27, 165.32, 166.58.

Брутто-формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_7$

Вычислено, %	54,01 (C)	4,93 (H)	19,17 (N)	21,90 (O)
Найдено, %	53,82 (C)	4,99 (H)	19,31 (N)	21,88 (O)

2.2.35 Получение 4-(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (67)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 5,03 г (0,025 моль) 2-

хлорциннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,67 г (73,3 %).

$T_{пл} = 300-302^{\circ}\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3290, 3062, 3026, 3015, 1667, 1608, 1402, 1357, 1324, 1285, 1162, 1034, 986, 954, 904, 759, 721, 624, 581.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.96-2.04(м,12H,CH₃), 5.33(уш.с,Н,NH), 6.55(д,2H,CH),

6.58(д,2H,CH), 7.09(д,2H,CH), 7.39(с,2H,CH), 7.47-7.52(м,2H,ар), 7.80-7.87(м,2H,ар)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.17, 21.34, 22.27, 22.47, 62.95, 64.39, 64.74, 66.32, 69.78, 72.19, 74.04, 120.50, 128.53, 130.66, 132.32, 132.81, 134.13, 139.43, 165.39, 167.89, 168.31.

Брутто-формула: C₂₃H₂₅N₆O₅Cl

Вычислено, %	55,15 (C)	5,03 (H)	16,78 (N)	15,97 (O)
Найдено, %	55,11 (C)	5,05 (H)	16,82 (N)	15,97 (O)

2.2.36 Получение 4-(3-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (68)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 5,03 г (0,025 моль) 3-хлорциннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,94 г (78,7 %).

$T_{пл} = 198-199^{\circ}\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3192, 3030, 2966, 1669, 1545, 1401, 1361, 1332, 1291, 1164, 1134, 1056, 992, 926, 840, 766, 705, 610, 596.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.97-2.08(м,12H,CH₃), 5.52(уш.с,Н,NH), 6.24(д,2H,CH), 6.42(д,2H,CH), 6.59(д,2H,CH), 7.05(с,2H,CH), 7.37-7.74(м,4H,ар)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.17, 21.43, 22.46, 22.70, 52.53, 63.70, 65.26, 66.60, 67.73, 68.09, 68.83, 119.55, 121.68, 127.58, 130.42, 134.20 146,49, 167.21, 167.73, 167.95.

Брутто-формула: C₂₃H₂₅N₆O₅Cl

Вычислено, %	55,15 (C)	5,03 (H)	16,78 (N)	15,97 (O)
Найдено, %	55,16 (C)	5,03 (H)	16,80 (N)	15,99 (O)

2.2.37 Получение 4-(4-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (69)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 5,03 г (0,025 моль) 4-хлорциннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,67 г (73,3 %).

$T_{\text{пл}} = 210^\circ\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3290, 3062, 3026, 3015, 1667, 1608, 1402, 1357, 1324, 1285, 1162, 1034, 986, 954, 904, 759, 721, 624, 581.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.95-2.03(м,12H,CH₃), 5.45(уш.д,Н,NH), 6.55(д,2H,CH),

6.57-6.83(м,4H,CH), 6.98(с,Н,CH), 7,03(с,Н,CH), 7.40-7.67(м,4H,ар)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.29, 22.49, 57.30, 64.46, 64.91, 66.36, 68.20, 69.82, 74.18, 118.16, 120.61, 129.52, 130.55, 133.69, 135.16, 142,97, 165.66, 167.87, 167.91, 169.17.

Брутто-формула: C₂₃H₂₅N₆O₅Cl

Вычислено, %	55,15 (C)	5,03 (H)	16,78 (N)	15,97 (O)
Найдено, %	55,17 (C)	5,05 (H)	16,77 (N)	16,00 (O)

2.2.38 Получение 4-(2-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (70)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,91 г (0,025 моль) 2-метоксициннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 2,82 г (56,8 %).

$T_{пл} = 210-211^{\circ}\text{C}$ (разл).

ИК (ν/cm^{-1}): 3191, 3052, 3031, 2967, 1679, 1545, 1402, 1358, 1333, 1291, 1165, 1134, 1057, 993, 927, 840, 768, 705, 610, 596.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.91-2.01(м, 12H, CH_3), 3.80(с, 6H, CH_3), 5,48(уш.д, H, NH), 6.19(д, 2H, CH), 6.47(с, 2H, CH), 6.74(д, 2H, CH), 7.83(м, 4H, ар)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.14, 21.32, 22.48, 22.76, 56.27, 63.76, 65.29, 66.60, 69.13, 69.75, 70.87, 112.46, 117.66, 121.44, 133.96, 139.40, 167.16, 167.68, 169.35.

Брутто-формула: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6$

Вычислено, %	58,06 (C)	5,68 (H)	16,93 (N)	19,33 (O)
Найдено, %	58,11 (C)	5,61 (H)	16,94 (N)	19,51(O)

2.2.39 Получение 4-(3-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (71)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,91 г (0,025 моль) 3-метоксициннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным

холодильником в течение 4 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 4,27 г (86,0 %).

$T_{пл} = 272-274^{\circ}\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3191, 3048, 3031, 2995, 1666, 1576, 1408, 1360, 1327, 1290, 1167, 1040, 983, 905, 882, 762, 703, 625, 571.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.92-2.03(м,12H,CH₃), 3.87(с,6H,CH₃), 5.35(уш.д,Н,NH), 6,51-6.98(м,6H, CH), 7.07(с,2H,CH), 7.18-7.28 (м,2H,ар),7.45-7.55(м,2H,ар).

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.41, 22.52, 55.49, 64.35, 64.85, 66.33, 69.92, 72.15, 74.25, 113.36, 114.10, 116.21, 117.69, 130.36, 136.47, 144.67, 160.07, 165.72, 167.85, 168.02.

Брутто-формула: C₂₄H₂₈N₆O₆

Вычислено, %	58,06 (C)	5,68 (H)	16,93 (N)	19,33 (O)
Найдено, %	58,07 (C)	5,67 (H)	16,93 (N)	19,33 (O)

2.2.40 Получение 4-(4-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (72)

К раствору 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 60 мл ацетонитрила добавили 4,91 г (0,025 моль) 4-метоксициннамоилхлорида. Полученную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученный осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2 x 10 мл) и высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,92 г (86,2 %).

$T_{пл} = 197-200^{\circ}\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3192, 3031, 2967, 1670, 1544, 1403, 1362, 1332, 1290, 1166, 1134, 1030, 993, 927, 903, 840, 769, 704, 611, 597.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.92-2.03(м,12H,CH₃), 3.73(с,3H,CH₃), 5.52(уш.с,Н,NH), 6.30(д,2H,CH), 6.89(д,4H,CH), 7.46(с,Н,CH), 7,50(с,Н,CH), 7.57(д,4H,ар)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.16, 21.40, 22.42, 22.75, 55.82, 63.77, 65.22, 66.19, 66.53, 67.69, 68.08, 114.98, 116.98, 127.29, 130.43, 144,19, 161.39, 167.20, 167.71, 168.27

Брутто-формула: C₂₄H₂₈N₆O₆

Вычислено, %	58,06 (C)	5,68 (H)	16,93 (N)	19,33 (O)
Найдено, %	58,09 (C)	5,65 (H)	16,94 (N)	19,32 (O)

2.3 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с альдегидами

2.3.1 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом (получение 33)

Конденсацию 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом проводили по следующей методике: к суспензии 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 15 мл ацетонитрила и 1,4 мл (0,02 моль) 37%-ного раствора формальдегида. Выдержка велась при комнатной температуре, под контролем измерения pH.

Прохождение реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. Полученный раствор отфильтровали через бумажный фильтр. Фильтрат упарили на роторном испарителе. Полученный белый осадок (3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекан (33)) высушили на воздухе. Выход продукта составил 3,73 г (99 %).

$T_{\text{пл}} = 385^\circ\text{C}$

ИК (ν/cm^{-1}): 3027, 2981, 2900, 1687, 1658, 1389, 1353, 1269, 1191, 1125, 1043, 1000, 956, 901, 843, 792, 728, 683, 607.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.00-2.04(м,12H,CH₃), 4.56-4.72 (м,4H,CH₂), 5.42-5.58 (м,4H,CH), 6.19-6.37(м,2H,CH)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.86, 22.40, 57.27, 57.87, 65.22, 66.19, 70.53, 71.09, 162.44, 166.64, 167.35, 167.23

Брутто-формула: C₁₆H₂₂N₆O₅

Вычислено, %	50,79 (C)	5,86 (H)	22,21 (N)	21,14 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	50,73 (C)	5,81 (H)	22,34 (N)	21,12 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

Для определения наилучших условий реакция была повторена в условиях применения растворителей: воды, этанола, диметилформамида, обводненного ацетонитрила. Результаты экспериментов представлены в разделе 3.

2.3.2 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с ацетальдегидом (получение 73)

К суспензии 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 40 мл ацетонитрила прибавили 2,30 мл (0,02 моль) ацетальдегида. Выдержку вели при комнатной температуре в течение 24 часов.

Прохождение реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. Полученную суспензию отфильтровали под вакуумом, осадок высушили на воздухе. Получили серый порошок с массой 3,06 г и с температурой плавления 350°C.

Провели перекристаллизацию осадка нагревая его до 50°C в среде вода/метанол (1:5) и отфильтровали горячий раствор через складчатый фильтр. Не растворённый осадок имеет массу 2,34 г и температуру плавления 354°C.

Фильтрат упарили на роторном испарителе. Получили осадок (4-(1-гидроксиэтил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}] додекан, 73) массой 0,61 г (16 %)

$T_{\text{пл}} = 342^\circ\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3270, 3191, 3031, 2974, 1675, 1658, 1389, 1353, 1269, 1191, 1125, 1043, 1000, 956, 901, 843, 792, 728, 683, 604, 593.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.23 (т, 3H, CH₃), 1,80 (с, H, CH), 1.91-2.07(м, 12H, CH₃), 4.13-4.32 (м, H, NH), 5.24-5.50 (м, 4H, CH), 6.12-6.34(м, 2H, CH), 7,94 (с, H, OH)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 22.54, 22.96, 24.31, 57.27, 57.87, 63.51, 66.03, 66.78, 70.51, 71.18, 160.25, 161.37, 163.41

Брутто-формула: C₁₆H₂₄N₆O₅

Вычислено, %	50,52 (C)	6,36 (H)	22,09 (N)	21,03 (O)
Найдено, %	50,43 (C)	6,40 (H)	22,10 (N)	21,07 (O)

2.3.3 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с пропаналем (получение 74)

К суспензии 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 40 мл ацетонитрила прибавили 1,70 мл (0,02 моль) пропионового альдегида. Выдержку вели при комнатной температуре в течение 52 часов. Прохождение реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии.

Полученную суспензию отфильтровали под вакуумом, осадок высушили на воздухе. Масса осадка с температурой плавления 359°C составила 1,21 г. Фильтрат упарили на роторном испарителе, получили бесцветную жидкость массой 5,1 г. Методом ЯМР-спектроскопии определили, что это не прореагировавший пропионовый альдегид.

Перекристаллизовали осадок нагревая его до 50°C в среде вода/метанол (1:5) и отфильтровали горячий раствор через складчатый фильтр. Не растворённый осадок имеет массу 1,6 г и температуру плавления 356°C.

Фильтрат упарили на роторном испарителе, получив светло-желтый осадок (4-(1-гидроксипропил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекан, **74**) массой 0,26 г (6,6 %).

$T_{\text{пл}} = 345^\circ\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3380, 3201, 3038, 2985, 1681, 1658, 1389, 1353, 1237, 1192, 1124, 1041, 997, 956, 904, 840, 781, 723, 686, 607, 593.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,78-2.08(м, 16H, CH, CH₃), 2.73 (с, H, CH₂), 2.89 (с, H, CH₂), 4.13-4.31 (м, H, NH), 5.32-5.56 (м, 4H, CH), 6.12-6.45 (м, 2H, CH), 8,23 (с, H, OH)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58, 22.25, 22.54, 25.26, 57.28, 57.94, 66.18, 66.65, 70.19, 71.21, 71.40, 164.35, 166.14, 167.43

Брутто-формула: C₁₇H₂₆N₆O₅

Вычислено, %	51,77 (C)	6,64 (H)	21,31 (N)	20,28 (O)
Найдено, %	51,70 (C)	6,63 (H)	21,30 (N)	20,37 (O)

2.3.4 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с бутаналем (получение 75)

К суспензии 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в 40 мл ацетонитрила прибавили 2,00 мл (0,02 моль) пропионового альдегида. Выдержку вели при комнатной температуре в течение 7 суток. Прохождение реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии.

Полученную суспензию отфильтровали под вакуумом, осадок высушили на воздухе. Масса осадка с температурой плавления 359°C составила 2,72 г. Фильтрат упарили на роторном испарителе, получили бесцветную жидкость массой 1,47 г. Методом ЯМР-спектроскопии определили, что это не прореагировавший пропионовый альдегид.

Перекристаллизовали осадок нагревая его до 50°C в среде вода/метанол (1:5) и отфильтровали горячий раствор через складчатый фильтр. Не растворённый осадок имеет массу 0,36 г и температуру плавления 356°C.

Фильтрат упарили на роторном испарителе, получив светло-желтый осадок (4-(1-гидроксibuтил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекан, 75) массой 0,29 г (7 %).

$T_{пл} = 340^{\circ}\text{C}$.

ИК (ν/cm^{-1}): 3345, 3187, 3012, 2995, 1676, 1558, 1377, 1351, 1232, 1194, 1119, 1043, 998, 955, 902, 841, 785, 724, 687, 605, 591.

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (с, 2H, CH_2), 1.47-1.51 (т, 3H, CH_3), 1.79-2.01 (м, 12H, CH_3), 2.09-2.28 (м, 2H, CH_2), 4.13-4.31 (м, H, NH), 5.00 (с, H, CH), 5.32-5.57 (м, 4H, CH), 6.12-6.45 (м, 2H, CH), 8.11 (с, H, OH)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.58, 17.51, 21.27, 22.51, 32.43, 57.28, 57.94, 66.18, 66.65, 69.22, 71.02, 73.28, 164.21, 165.73, 167.15

Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$

Вычислено, %	52,93 (C)	6,91 (H)	20,58 (N)	19,59 (O)
Найдено, %	52,90 (C)	6,88 (H)	20,55 (N)	19,67 (O)

2.3.5 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с ванилином и салициловым альдегидом

Реакцию проводили в соотношениях и начальных условиях, аналогичных указанным в п. 2.3.2-2.3.4. В связи с тем, что компоненты не вступали в реакцию были использованы различные температурные условия. Результаты экспериментов представлены в разделе 3.

2.4 Исследование участия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в реакции Манниха

Для решения задачи во всех реакциях проводился ряд экспериментов в различных режимах по температуре и кислотности. Ниже приведены конкретные условия получения целевых веществ, остальные режимы и результаты экспериментов приведены в разделе 3.

2.4.1 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом и бензиламином

В 54 мл воды готовили суспензию из 13,2 г (0,04 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, для достижения $pH = 3,53$ добавляли муравьиную кислоту. Далее постепенно при температуре $-10^{\circ}C$, из двух капельных воронок, дозировали 4,5 мл (0,04 моль) бензиламина и 6 мл (0,08 моль) 37%-ного раствора формальдегида. Время дозировки составляет не менее 1 час. Выдержку вели при постоянном перемешивании.

Чтобы избавиться от 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазадициклогексана смесь растворили в хлороформе. Нерастворившейся осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Получили бежевый осадок (4-(N-бензиламинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, 77) массой 0,29 г с температурой плавления $330^{\circ}C$.

1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,97-2.03(м,12H,CH₃), 4.68 (с,4H,CH₂), 4.80-4.81 (уш.с,Н,NH), 5.49-5.58 (м,4H,CH), 6.19-6.39 (м,2H,CH), 7.93(с, 5H,ар)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.58, 17.51, 21.27, 22.51, 32.43, 57.28, 57.94, 66.18, 66.65, 69.22, 71.02, 73.28, 164.21, 165.73, 167.15

Брутто-формула: C₂₂H₂₉N₇O₄

Вычислено, %	58,01 (C)	6,42 (H)	21,52 (N)	14,05 (O)
--------------	-----------	----------	-----------	-----------

Найдено, %	57,87 (C)	6,47 (H)	21,61 (N)	14,07 (O)
------------	-----------	----------	-----------	-----------

2.4.2 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом и морфолином

К 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана прибавили 1,73 мл (0,02 моль) морфолина, а после постепенно дозировали 0,74 мл (0,02 моль) 37%-ный раствора формальдегида. Реакцию вели в среде ацетонитрила при комнатной температуре в течение 70 часов.

Прохождение реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии. Полученную суспензию отфильтровали под вакуумом, осадок высушили на воздухе. Получили серый порошок с массой 2,27 г.

Провели перекристаллизацию осадка, нагревая его до 50°C в среде вода/метанол (1:5) и отфильтровали горячий раствор через складчатый фильтр. Не растворённый осадок оставшийся на фильтре имеет массу 0,28 г и температуру плавления 359°C.

В фильтрате, после нахождения нескольких суток в морозильной камере выпал осадок массой 0,17 г (3,8 %) с температурой плавления 290°C – (4-(N-морфолинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитаном, **78**).

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.02-2.10(м,12H,CH₃), 2.44 (с,4H,CH₂), 2.83 (с,Н,CH₂), 3.15 (с,Н,CH₂), 3.34-3.40 (м,4H, CH₂), 4.21-4.42 (уш.с,Н,NH), 5.36-5.56 (м,4H,CH), 6.12-6.49 (м,2H,CH)

^{13}C NMR (100,61 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.79, 22.40, 22.72, 23.17, 57.28, 57.94, 58.80, 65.17, 66.11, 66.84, 70.32, 71.02, 73.28, 165.00, 165.27, 166.30

Брутто-формула: C₁₉H₂₉N₇O₅

Вычислено, %	52,40 (C)	6,71 (H)	22,51 (N)	18,37 (O)
Найдено, %	52,46 (C)	6,71 (H)	22,54 (N)	18,29 (O)

2.4.3 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом и аллиламином

В 20 мл воды готовили суспензию из 3,36 г (0,01 моль) 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Далее постепенно, из двух капельных воронок, дозировали 1,5 мл (0,02 моль) аллиламина и 0,74 мл (0,01 моль) 37%-ного раствора формальдегида. Дозировку вели 2 часа. Выдержку вели при комнатной температуре.

По окончании реакции, полученную суспензию отфильтровали под вакуумом, осадок высушили на воздухе. Масса осадка с температурой плавления 356°C составила 3,29 г.

Фильтрат упарили, получили желтую жидкость с коэффициентом преломления 1,4817, соответствующим 1,3,5-триаллил-1,3,5-триазагексану [91].

2.5 Оценка специфической биологической активности

Эксперименты были выполнены сотрудниками трех лабораторий НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, на мышах, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Биоэтическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUS № 96092015) и соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [92].

2.5.1 Оценка специфической противосудорожной активности

Оценка специфической противосудорожной активности проводилась на модели «коразоловых судорог».

Исследования проводят на аутбредных белых мышах-самцах CD1 или мышах Crl:NMRI BR) массой 21–26 г. Каждая доза испытывается не менее, чем на 10 животных. Коразол вводится в дозе 140 мг/кг подкожно в область шейного отдела спины. Животные наблюдаются в течение 30–60 мин после инъекции коразола с регистрацией основного показателя – первых генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания. На основе этих данных рассчитывается доза, вызывающая судороги у 97% животных (СД97). Эта доза может колебаться в зависимости от качества коразола от 50 до 120 мг/кг. После введения дозы СД97 у всех контрольных животных развиваются судорожные проявления в следующей последовательности.

1. Одно или более миоклонических подергиваний всего тела.

2. Повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 с без потери рефлекса переворачивания.

3. Генерализованные клонические судороги передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания.

4. Тоническая экстензия передних конечностей с потерей рефлекса переворачивания.

5. Тоническая экстензия передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания.

У 90-100% контрольных животных после введения коразола обязательно должны наблюдаться судорожные проявления, описанные в пунктах 1-3. Для определения противосудорожной активности нового исследуемого соединения коразол вводят после соединения на пике его максимального эффекта и затем осуществляют регистрацию судорог в течение 30–60 мин. Животные, у которых не наблюдаются после введения вещества и затем коразола судороги в течение 30 мин, описанные в пункте 2 – повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 с без потери рефлекса переворачивания или судороги последующих 3–5 стадий – рассматриваются как защищенные [93].

2.5.2 Оценка специфической антигипоксической активности

Оценка специфической противосудорожной активности проводилась на моделях острой тканевой и гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия и нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночная гипоксия»).

а) Модель острой тканевой гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия

Острая тканевая гипоксия у мышей моделируется внутрибрюшинным введением нитропрусида натрия в дозе 25 мг/кг. Продолжительность жизни фиксируется от момента введения натрия нитропрусида до гибели (критерием гибели служит момент полной остановки дыхания) [93, 94].

б) Модель «баночной гипоксии»

Экспериментальное животное помещают в герметичный стеклянный сосуд стандартной емкости (200 мл). Мышь в процессе эксперимента потребляет некоторую часть кислорода, заменяя его равноценным количеством углекислого газа. Метод позволяет следить за поведением животного, регистрировать частоту дыхательных движений, а также фиксировать основной параметр – продолжительность жизни (критерием гибели служит момент полной остановки дыхания) [93, 94].

3 Обсуждение результатов

3.1 Исследование присоединения в 4,10-положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана остатков различных ароматических и гетероароматических кислот

Для отработки получения ацильных производных ТАIW в качестве ацилирующего агента использовался хлорангидрид бензойной кислоты с избытком 65 %. Реакцию проводили в различных осушенных, во избежание побочных реакций, растворителях: ацетонитрил, дихлорэтан, этилацетат, ДМФА и ДМСО при температуре кипения растворителя. Снижение температуры приводило к почти полной остановке реакции, что связано с низкой растворимостью исходного **18e** и продуктов его ацилирования.

Согласно данным ВЭЖХ диацильное производное образуется через стадию образования моноацильного производного.

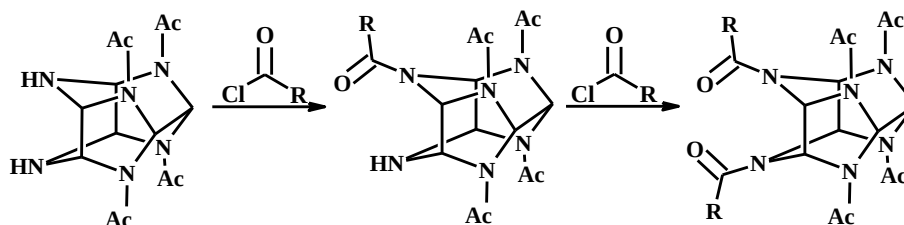


Рисунок 24 – Схема ацилирования ТАIW

В классической схеме ацилирования аминов используется щелочная среда для поглощения выделяющейся соляной кислоты, поэтому в реакционную массу добавляли триэтиламин в эквивалентном количестве.

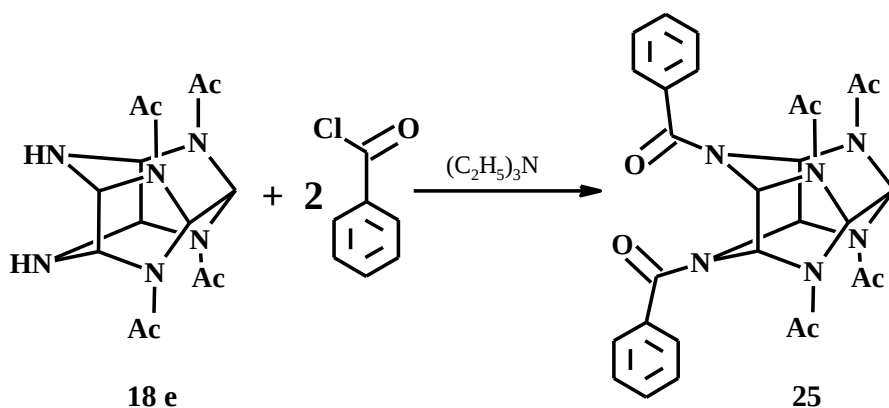


Рисунок 25 – Схема ацилирования TAIW бензоил хлоридом

Во всех случаях наблюдалось осмоление реакционной массы, что приводило к значительной загрязненности продукта и, соответственно, снижению выхода.

На рисунке 26 приведена зависимость выхода продукта **25** от времени реакции в различных растворителях в присутствии триэтиламина. Из приведенных графиков видно, что со временем реакция замедляется, а наибольший выход (45 %) наблюдается при проведении реакции в ацетонитриле. В ДМСО в течение суточной выдержки реакция не идет совсем. По окончании суточной выдержки тонкослойная хроматография всех реакционных масс, за исключением реакционной массы в диметилсульфоксиде, показывает наличие большого количества продуктов – моноацильного производного, диацильного производного, продуктов деструкции каркаса. Основной продукт – 4,10-дибензоил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}] додекан выделен с выходом от 16 % до 45 %.

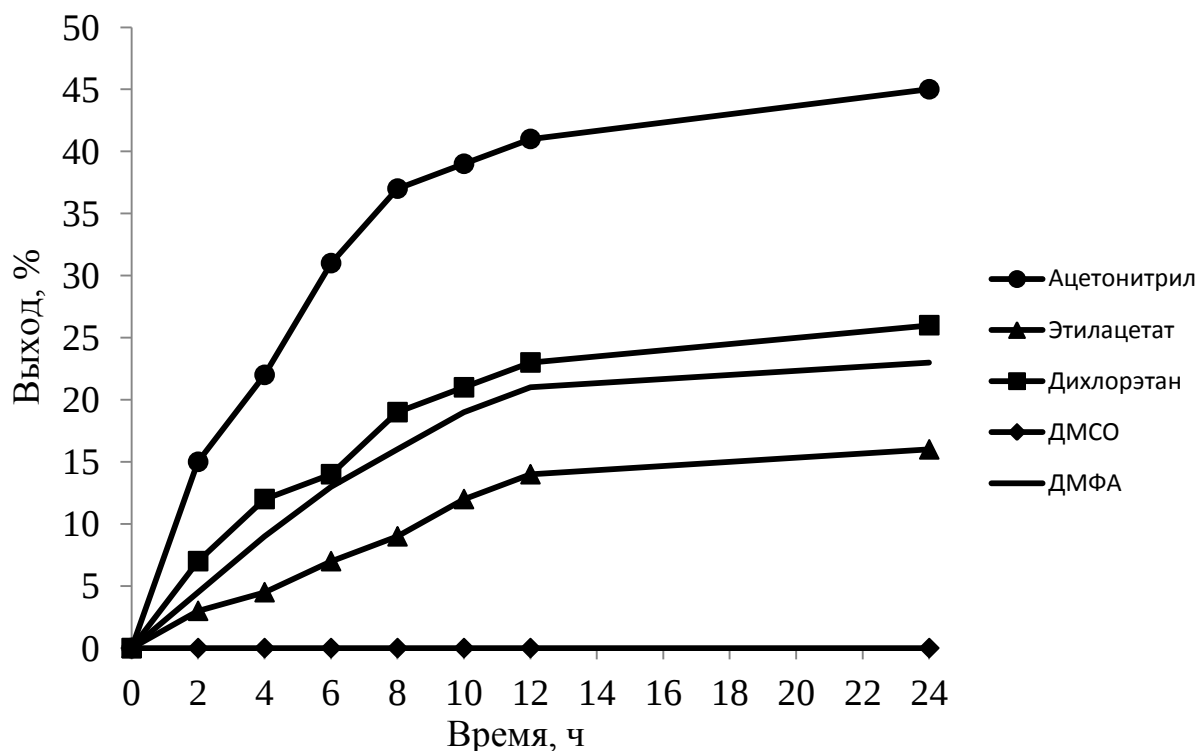


Рисунок 26 – Зависимость выхода продукта **25** от времени в присутствии триэтиламина

Исходя из факта осмоления реакционной смеси, было решено вывести балластный реагент – триэтиламин. Повтор экспериментов проводился в тех же концентрационных и температурных условиях, контроль прохождения реакции вели методом тонкослойной хроматографии до исчезновения исходного и промежуточного вещества.

Первым очевидным достоинством проведения реакции без триэтиламина является отсутствие осмоления реакционной массы. Во-вторых, полное превращение исходного **18e** происходит за время от 4 до 8 часов, хотя в случае применения диметилсульфоксида за 8 часов не регистрируется образование даже промежуточного соединения. Выход продукта **25** составляет от 22 % до 87 % (рисунок 27).

Таким образом, показано, что добавление щелочного агента в реакцию ацилирования **18e** не является необходимым, а даже существенно снижает выход, чистоту и время получения целевого продукта диацилирования.

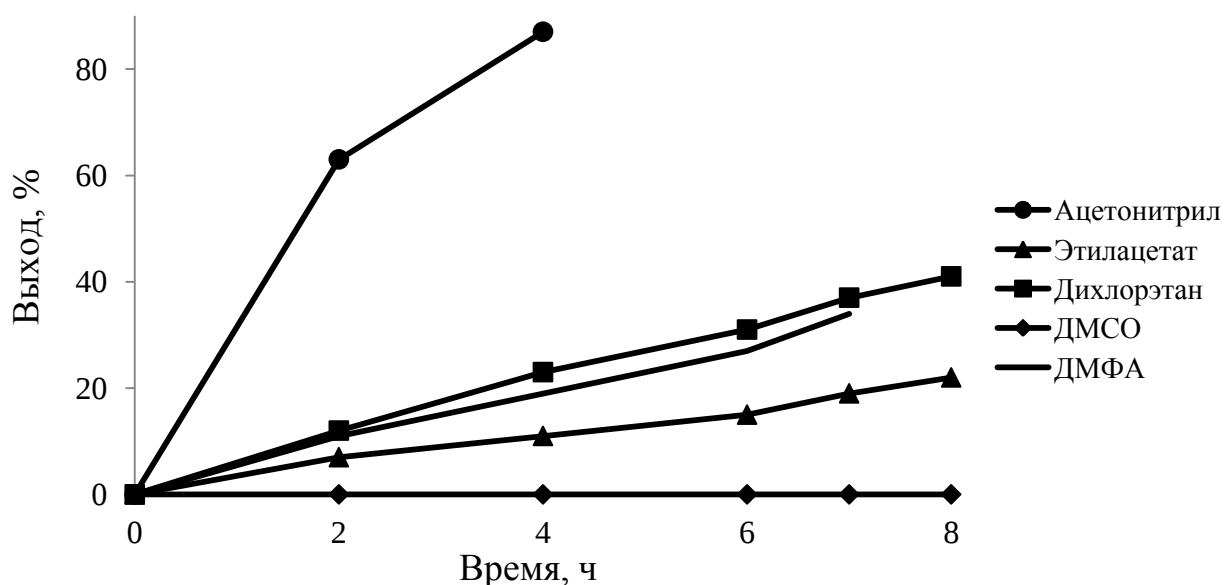


Рисунок 27 – Зависимость выхода продукта 25 от времени

Из приведенных рисунков 26 и 27 видно, что наилучшим растворителем для проведения реакции является ацетонитрил – обеспечивается наибольший выход за наименьшее время, поэтому все дальнейшие исследования велись в этом растворителе.

На следующем этапе исследований определялось оптимальное значение необходимого избытка ацилирующего агента для проведения реакции с высоким выходом. При использовании избытка ацилирующего агента от 25 % до 65 % выход продукта изменяется незначительно (от 86 % до 89 %), при избытке меньше 25 % выход целевого продукта начинает снижаться. Таким образом, наилучшем представляется использование избытка ацилирующего агента – 25 %. Результаты экспериментов представлены на рисунке 28.

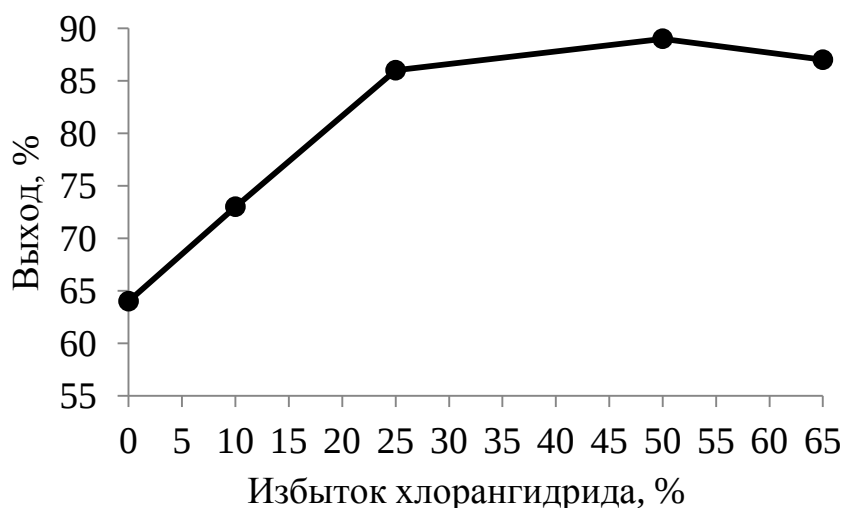


Рисунок 28 – Зависимость выхода от избытка ацилирующего агента

Исходя из всего выше указанного, можно сделать вывод о том, что для прохождения реакции ацилирования **18e** с высоким выходом должен соблюдаться ряд условий:

- использование осушенного ацетонитрила;
- использование избытка ацилирующего агента не ниже 25 %;
- поддержание температурного режима на уровне температуры кипения растворителя.

В указанных условиях был получен ряд замещенных продуктов (рисунок 29).

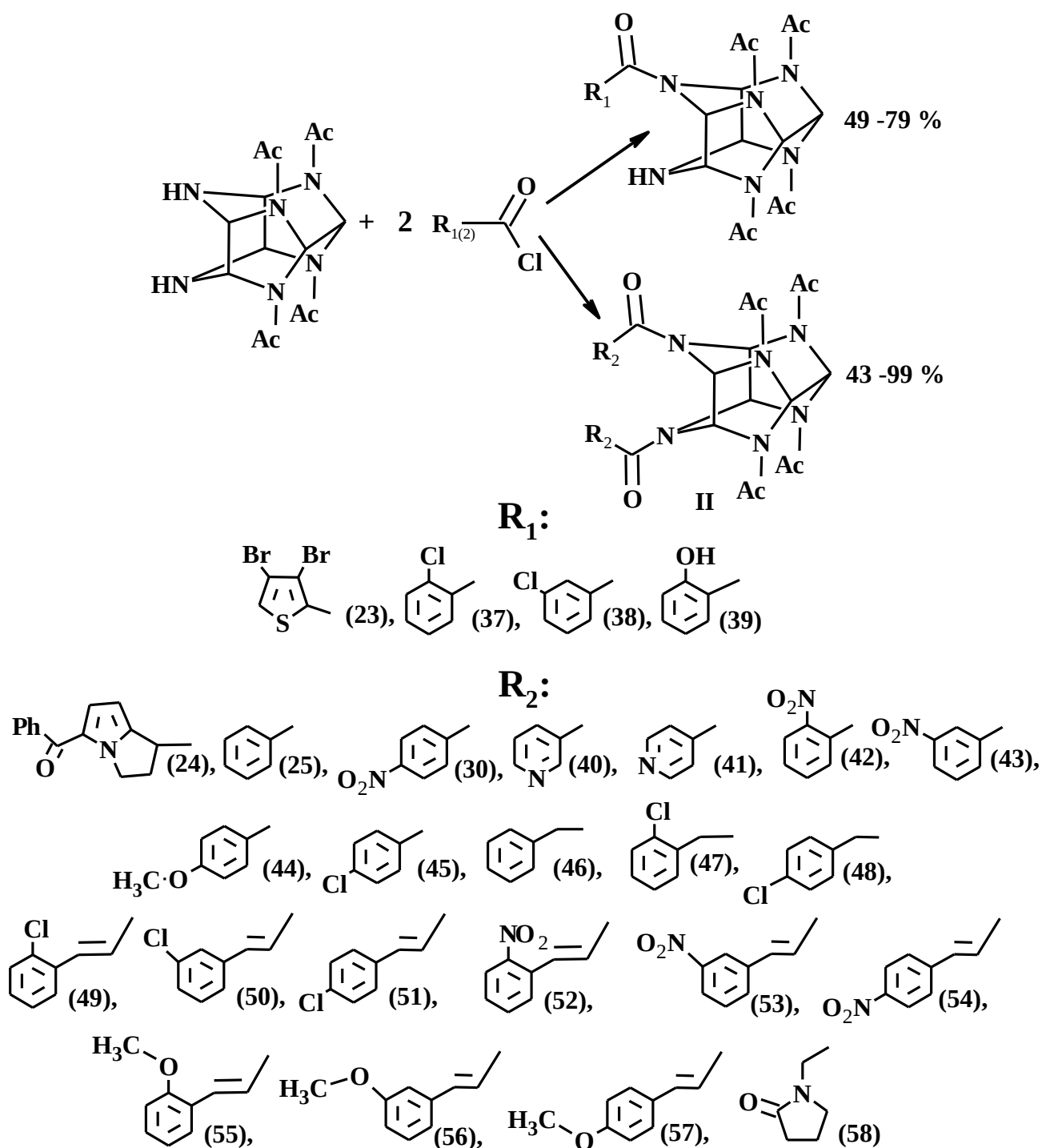


Рисунок 29– Схема ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана различными хлорангидридами

Время выдержки составляло от 0,5 до 45 часов. Прохождение реакции отслеживалось по ТСХ. В случаях монозамещения увеличение времени реакции не приводило к получению соответствующих дизамещенных производных. Наименьшее время реакции наблюдалось для циннамоильных производных **49-57**, полученных с выходом от 89 % до 99%, и составляло от 0,5 до 1,5 часов

(таблица 2), при увеличении времени наблюдалось осмоление реакционной массы, что связано с прохождением побочных реакций двойной связи циннамоильного фрагмента.

Таблица 2 – Время выдержки и выход соединений, содержащих циннамоильный фрагмент

Соединение	Время выдержки, ч	Выход, %
49	1	91
50	1,5	89
51	1	95
52	1	97
53	0,5	92
54	1	99
55	1	96
56	1	92
57	0,5	98

Замещение водорода в одном или двух положениях зависит от пространственного строения вводимой ацильной группировки, так монопроизводные преимущественно образуются при взаимодействии с хлорангидридами кислот, имеющими объемные заместители в орто- и мета-положениях бензольной группы.

Расчет в программе ChemOffice 3D показывает пространственные затруднения на примере м-хлорбензоильного производного в сравнении с м-нитробензоильным производным (рисунок 30).

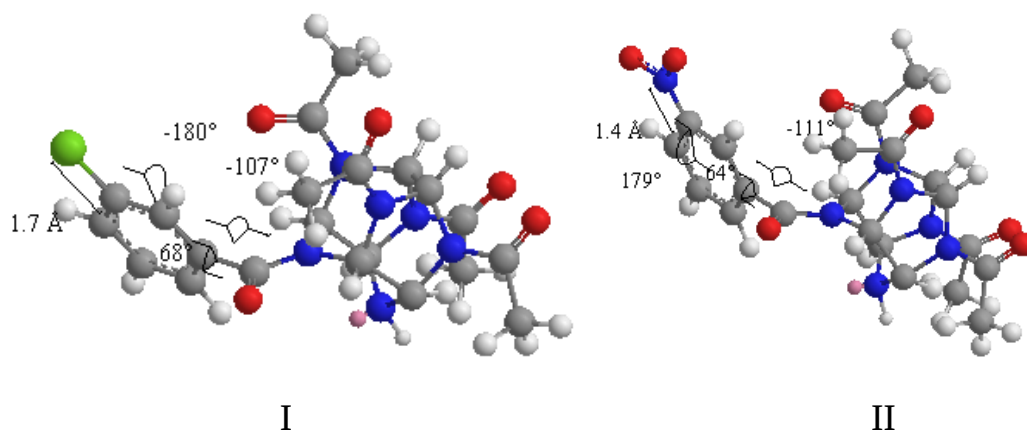


Рисунок 30 – Пространственное строение 4-(3-хлорбензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана (I) и 4-(3-нитробензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана (II)

Кроме обратных углов поворота заместителей бензольного кольца, стоит отметить, что их радиус так же отличается и является большим для хлора (181 пм против 145 пм нитрогруппы). Таким образом, пространственные затруднения становятся определяющим фактором завершения реакции ацилирования на промежуточной стадии в случае 4-(3-хлорбензоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана.

Строение полученных соединений подтверждается ЯМР- и ИК-спектроскопией. ИК-спектроскопия всех дизамещенных производных подтверждает отсутствие аминогрупп в полученных соединениях, в случаях монозамещения регистрируется сигнал незамещенной аминогруппы (3300-3180 см⁻¹). Все продукты, за исключением приридиновых производных, выпадают из реакционной массы и имеют чистоту по ВЭЖХ выше 95 %, что позволяет обходиться без дополнительного выделения и очистки продуктов.

Пиридиновые производные **40** и **41** выделяются из реакции в виде гидрохлоридов и требуют дополнительной обработки для приведения к основному виду. Так же стоит отметить, что растворимость гидрохлоридов пиридиновых производных в воде значительно выше, чем для их основной формы (≈ 320 г/л против 0,5 г/л).

3.2 Исследование селективного введения в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана одной ацильной группировки

Путем изменения порядка дозирования реагентов удалось получить способ селективного введения одной ацильной группировки в молекулу TAIW. Это объясняется тем, что при добавлении хлорангидрида в раствор каркасного амина промежуточное малорастворимое моноацильное производное сразу выпадает из реакционной массы и не вступает в дальнейшую реакцию.

Так же было показано, что в случае селективного введения одной ацильной группировки в молекулу TAIW нет необходимости использования избыточного количества ацилирующего агента. Для оценки использовалась реакция **18e** с бензоил хлоридом.

На рисунке 31 показано, что при избыточном количестве ацилирующего агента от 0 % до 65 % выход незначительно колеблется в пределах от 79 % до 82 %. Данные колебания могут быть отнесены на счет погрешности выделения. В указанных условиях был получен ряд замещенных продуктов (рисунок 32).

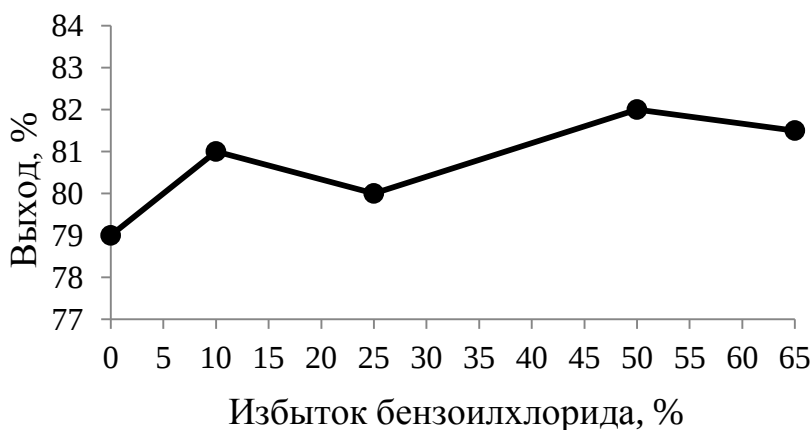


Рисунок 31 – Зависимость выхода продукта **59** от избытка ацилирующего агента

Время выдержки составляло от 1,5 до 27 часов (таблица 3). Прохождение реакции отслеживалось методом тонкослойной хроматографии. Наименьшее время реакции также наблюдалось для циннамоильных производных **64-72** и составляло от 1,5 до 4 часов, при увеличении времени наблюдалось осмоление

реакционной массы, что связано с прохождением побочных реакций двойной связи циннамоильного фрагмента.

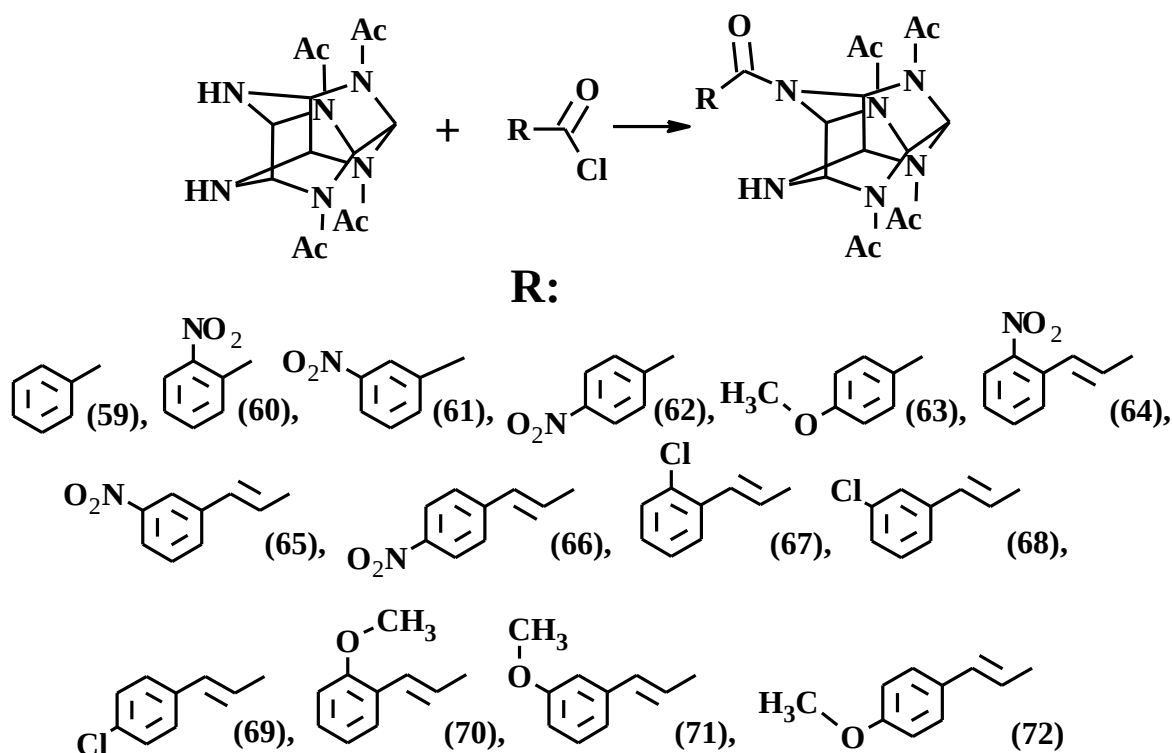


Рисунок 32 – Схема селективного ацилирования **18e** в положение 4

Таблица 3 – Время выдержки и выход соединений, селективным моноприсоединением

Соединение	Время выдержки, ч	Выход, %
59	8	82
60	6	55
61	27	49
62	7,5	61
63	6	76
64	2,5	81
65	2	77
66	2	83
67	3	73
68	3,5	78
69	1,5	73
70	3,5	57
71	4	86
72	3	79

Строение соединений подтверждается ЯМР- и ИК-спектроскопией. ИК-спектроскопия всех производных подтверждает наличие незамещенной аминогруппы сигналом в области 3300-3180 см⁻¹. На протонных ЯМР-спектрах сигнал незамещенной аминогруппы находится в области 4,70-5,70 ppm и представляет собой уширенный синглет, либо неравномерно уширенный дуплет.

Все полученные продукты выпадают из реакционной массы и имеют чистоту по ВЭЖХ выше 95 %.

3.3 Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана с различными альдегидами

Авторы из Китая [61] описывают получение 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекана (**33**), но приведенные данные не дают однозначного понимания условий прохождения реакции. Для уточнения возможности проведения реакций подобного типа был проведен подбор условий, в которых происходит образование указанного соединения.

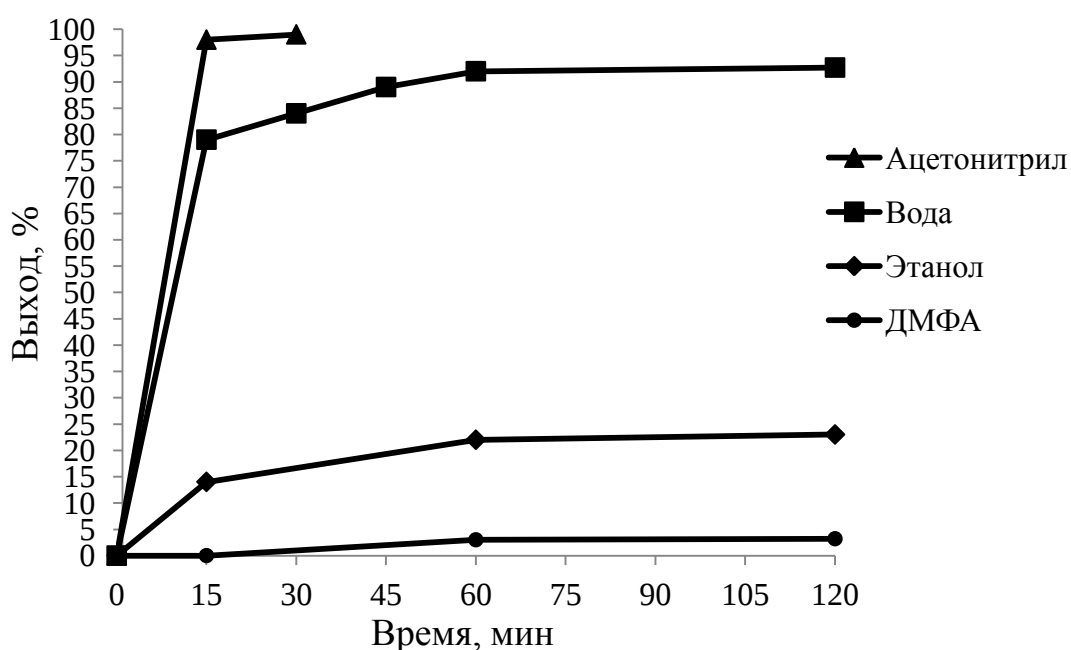


Рисунок 33 – Зависимость выхода продукта **33** от времени

По данным рисунка 33 видно, что наиболее приемлемыми растворителями для получения **33** являются ацетонитрил и вода. Так как выхода целевого продукта в ацетонитриле и воде близки, было предположено, что обводнение ацетонитрила мало влияет на выход **33**.

Для подтверждения данного предположения был проведен ряд экспериментов, в которых выход продукта оценивали через 30 минут от начала выдержки. В результате проведенных экспериментов было показано, что при содержании воды от 0 % до 50 % выход изменяется в пределах от 97,4 % до 99,5 %, а при содержании воды выше 50 % начинает снижаться. Таким образом, обводнение ацетонитрила до 50 % не влияет на выход продукта **33** (рисунок 34).

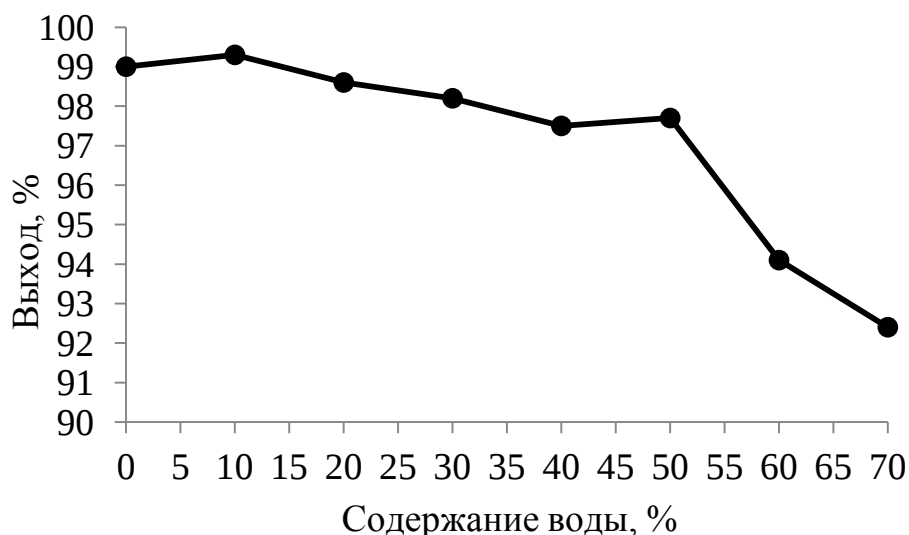


Рисунок 34 – Зависимость выхода продукта **33** от содержания воды

Также было показано, что pH реакционной массы в начальный момент находится в пределах 4, при pH ниже 2 существенно падает выход продукта – до 38 %, а при pH выше 4,5 увеличивается время реакции и наблюдается осмоление смеси.

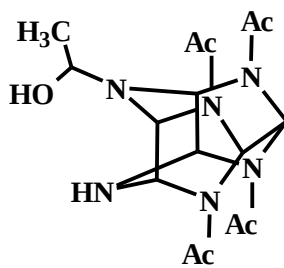
Таким образом, в результате исследований были установлены точные условия получения 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекана. Наиболее подходящим растворителем является ацетонитрил, при этом допустимо его обводнение до

50%, а кислотность среды должна находиться в пределах от 2 до 4. В этих условия выход продукта выше 95 %, а время реакции не превышает полчаса.

Литературные данные [63] указывают, что взаимодействие 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана с ацетальдегидом дает продукт схожего строения. Для исследования были проведены реакции взаимодействия **18e** с ацетальдегидом, пропаналем, бутаналем, ванилином и салициловым альдегидом.

Реакцию проводили при комнатной температуре в среде ацетонитрила.

Реакция с ацетальдегидом в соотношении ТАГВ / ацетальдегид равном 1 / 2 через 71 час от начала выдержки может считаться оконченной, так как по данным тонкослойной хроматографии в реакционной массе больше не регистрируется присутствие исходного 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана. После обработки реакционной массы из нее было выделено 0,61 г (16 %) белого порошка с температурой плавления 342°C. Согласно ЯМР-спектру, приведенному на рисунке 35, структура полученного соединения соответствует 4-(1-гидроксиэтил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекану (**73**).



73

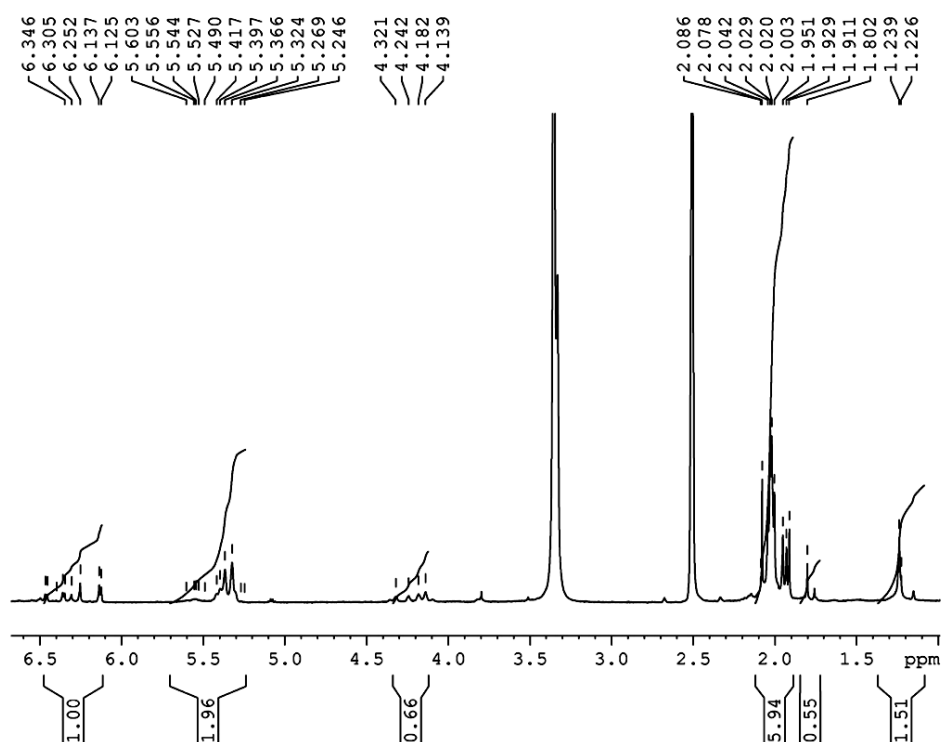
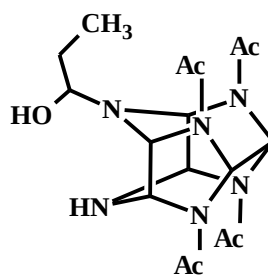
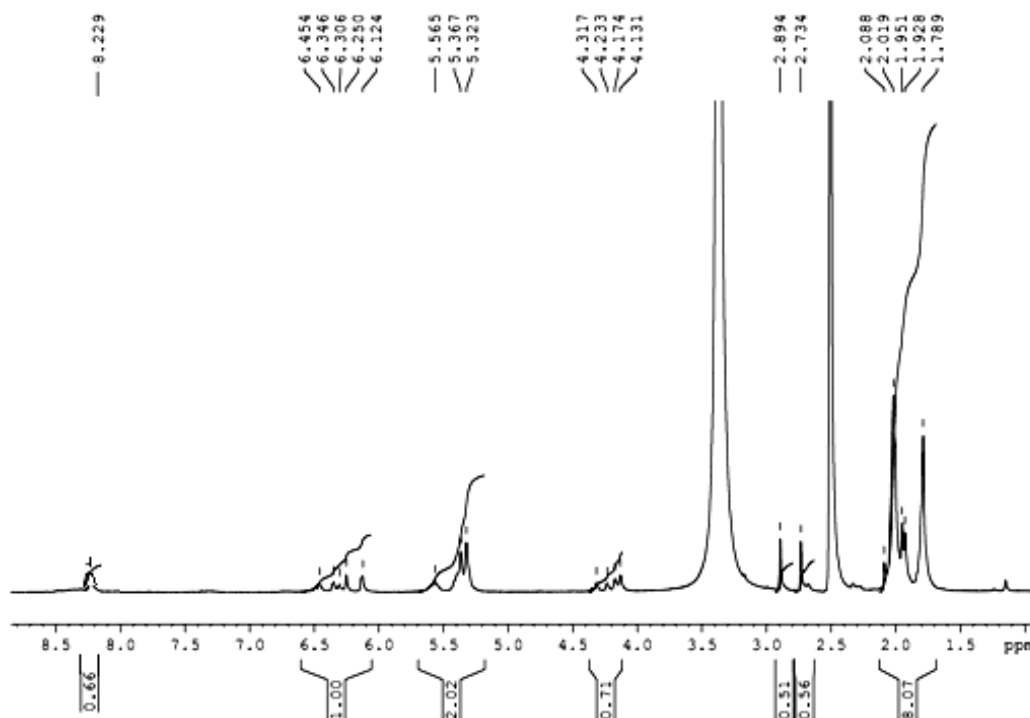


Рисунок 35 – Спектр ^1H продукта **73**

Реакция с пропаналем велась в соотношении ТАIW / пропаналь равном 1 / 2. Максимальное время выдержки при комнатной температуре составляло 7 суток. По окончании выдержки в проанализированной реакционной массе содержались непрореагировавшие исходные компоненты. После обработки реакционной массы из нее было выделено 0,26 г (6,6 %) светло-желтого порошка с температурой плавления 345°C. Согласно ЯМР-спектру, приведенному на рисунке 36, структура полученного соединения соответствует 4-(1-гидроксипропил)-2,6,8,12-тетрацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекану (**74**). Повышение температуры выдержки до 60°C и варьирование pH не привело к увеличению выхода соединения **74** или изменению состава реакционной массы.



74

Рисунок 36 – Спектр Спектр ¹H продукта 74

Реакция с бутаналом также велась в соотношении 1 : 2. Максимальное время выдержки при комнатной температуре составляло 7 суток. По окончании выдержки в проанализированной реакционной массе содержались непрореагировавшие исходные компоненты. После обработки реакционной массы из нее было выделено 0,28 г (7 %) белого порошка с температурой плавления 345°C. Согласно данным ЯМР-спектроскопии (см. рисунок 37), структура полученного соединения соответствует 4-(1-гидроксибутил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекану (75). Повышение температуры выдержки до 60°C и варьирование pH также, как и в случае с

соединением **74**, не привело к увеличению выхода соединения **75** или изменению состава реакционной массы.

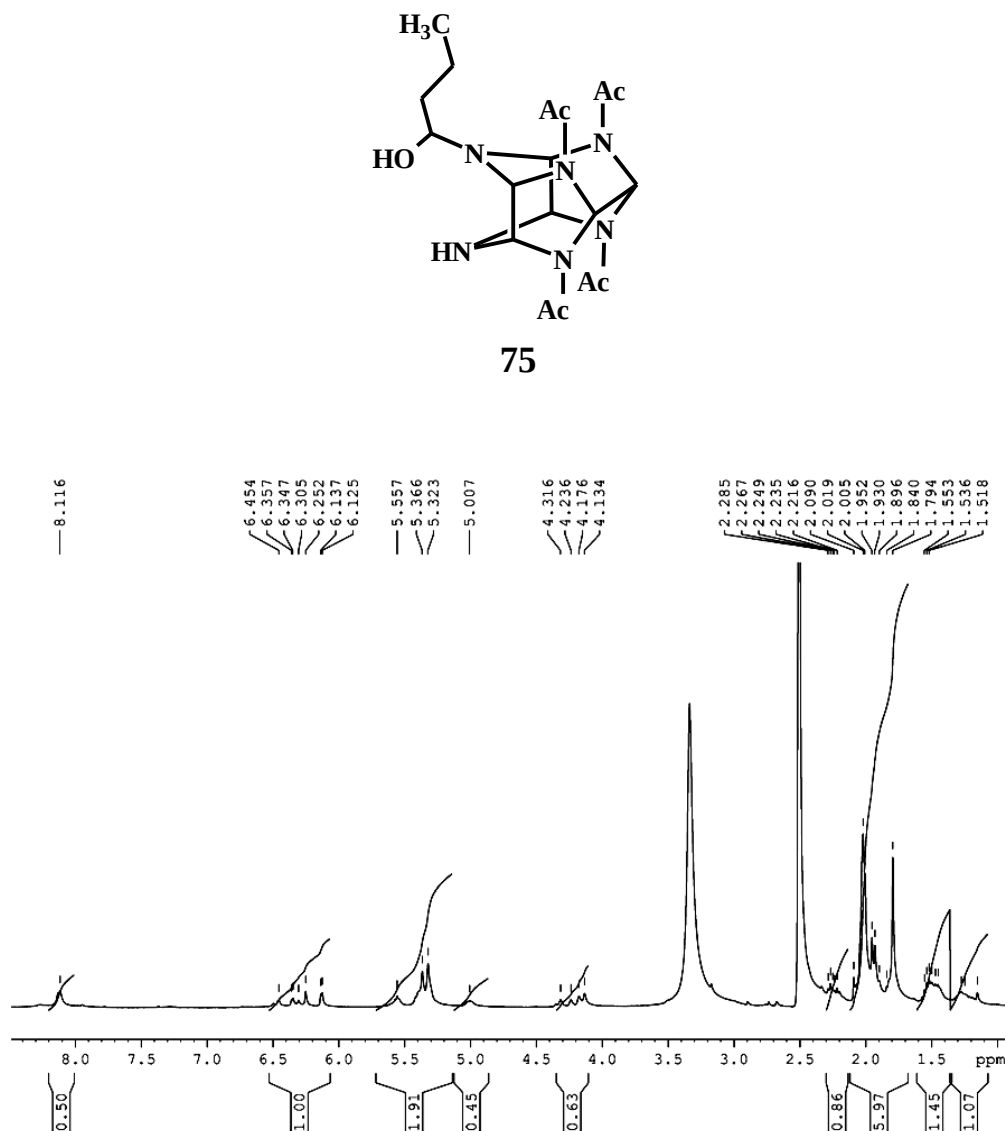


Рисунок 37 – Спектр Спектр ^1H продукта **75**

При взаимодействии ТАIW с ванилином и салициловым альдегидом бралось соотношение исходных реагентов равное 1 / 2, использовались различные режимы выдержки (таблицы 4 и 5). Серия экспериментов показала, что ароматические альдегиды не вступают в реакцию с 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додеканом.

Таблица 4 – Режимы проведения реакции конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с ванилином

№	Температура, °С	pH	Время выдержки, ч
1	25	7,00	72
2	25	4,03	60
3	25	2,01	60
4	40	2,04	60
5	60	2,00	60
6	90	2,06	60
7	90	0,53	8

Таблица 5 – Режимы проведения реакции конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с салициловым альдегидом

№	Температура, °С	pH	Время выдержки, ч
1	25	7,00	30
2	25	4,35	30
3	25	1,98	30
4	40	2,06	18
5	40	0,38	18
6	60	0,68	24
7	90	0,54	8

Таким образом, показана возможность конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана с различными альдегидами. В случае использования в качестве исходного компонента формальдегида образуется пентациклическое производное – 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекан, а при реакции с уксусным, пропионовым и масляным альдегидами наблюдается присоединение линейного заместителя в одно положение, ароматические же альдегиды в реакцию не вступают.

Успешное взаимодействие альдегидов с 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додеканом явилось поводом для рассмотрения возможности вступления исследуемых веществ в реакцию Манниха.

3.4 Исследование участия ТАІW в реакции Манниха с формальдегидом и аминами

В качестве карбонильной компоненты был выбран формальдегид. В случае ацетальдегида, Эпропаналя и бутаналя выхода замещенных продуктов малы и рассматривать данные соединения в качестве карбонильных компонент нецелесообразно.

Введение в реакцию, при различных условиях, бензиламина (таблица 6) не привело к циклизации по типу 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5.5.3.0^{2,6}.0^{4,10}.0^{8,12}]пентадекана, а лишь к образованию 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазапентадексана (**76**) с выходом от 83 до 98 %.

Таблица 6 – Режимы проведения реакции конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом и бензиламином

№	Температура	pH	Порядок дозирования	Время выдержки	Конечный продукт
1	-10°C	3,18	1. ТАІW 2. Бензиламин 3. CH ₂ O	10 часов	18e, 76 (97 %)
2	-10°C (дозировка) 25°C (выдержка)	2,87	1. ТАІW 2. Бензиламин CH ₂ O	42 часов	18e, 76 (98 %)
3		3,45			18e, 76 (83%), 77 (1,6%)
4		4,01			18e, 76 (94 %)
5	25°C	3,08	1. ТАІW 2. Бензиламин CH ₂ O	48 часов	18e, 76 (96-98 %)
6		3,99			
7		4,53			
8		5,11			Осмоление

При детальном изучении реакционной массы, из эксперимента № 3, удалось выделить 4-(N-бензиламинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекан (**77**) с выходом 1,6 %. Строение полученного вещества было подтверждено ЯМР-спектроскопией (рисунок 39)

Непрореагировавший 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекан выделяется из реакционной массы и после перекристаллизации используется повторно.

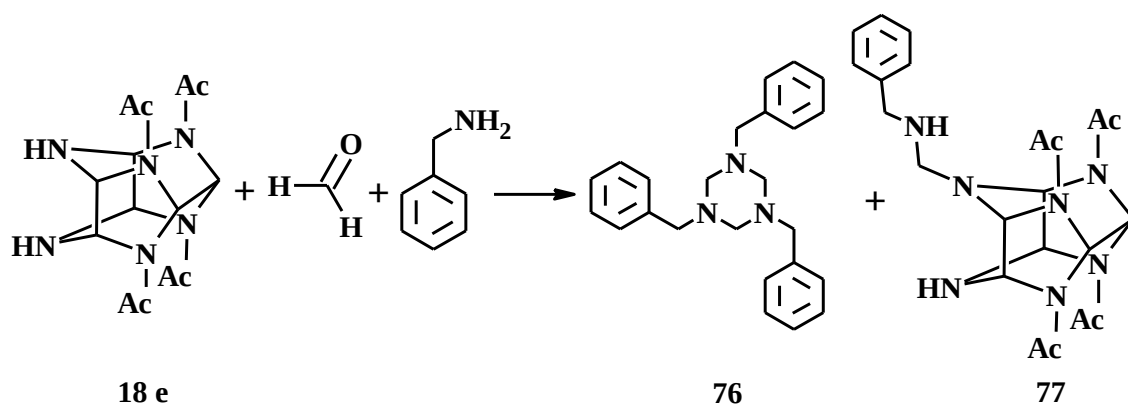


Рисунок 38 – Схема конденсации **18e** с формальдегидом и бензиламином

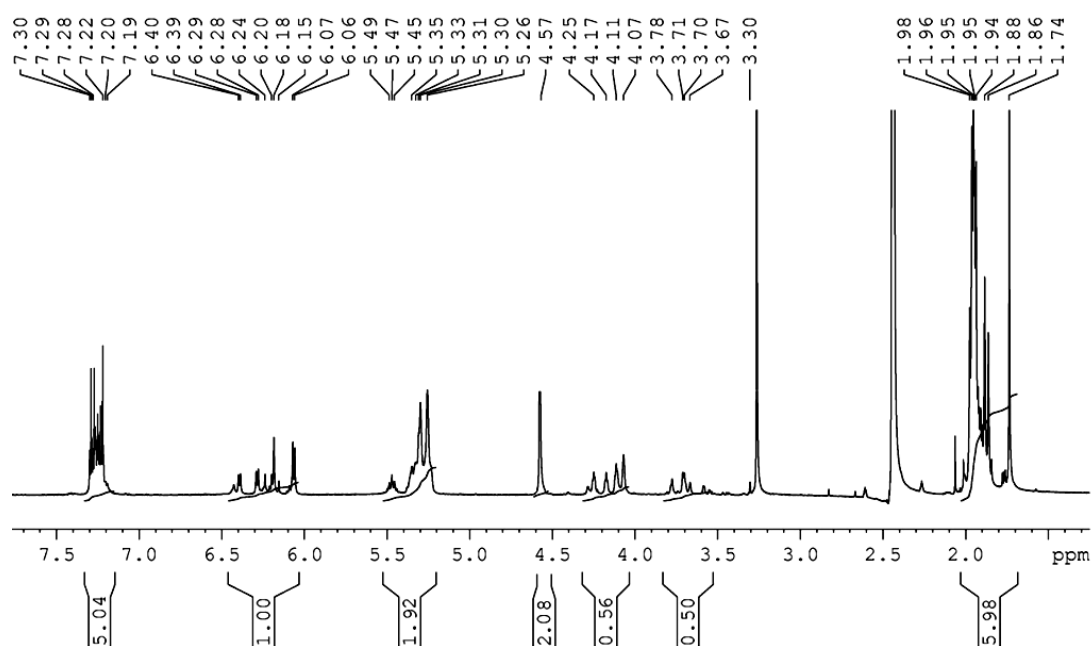


Рисунок 39 – Спектр ^1H продукта **77**

Так как нами был рассмотрен пример реакции с первичным амином, следующим логическим шагом явилось рассмотрение этой же реакции со вторичными аминами или веществами им подобными. В качестве такого соединения нами был выбран морфолин. Реакцию проводили в различных условиях (таблица 7).

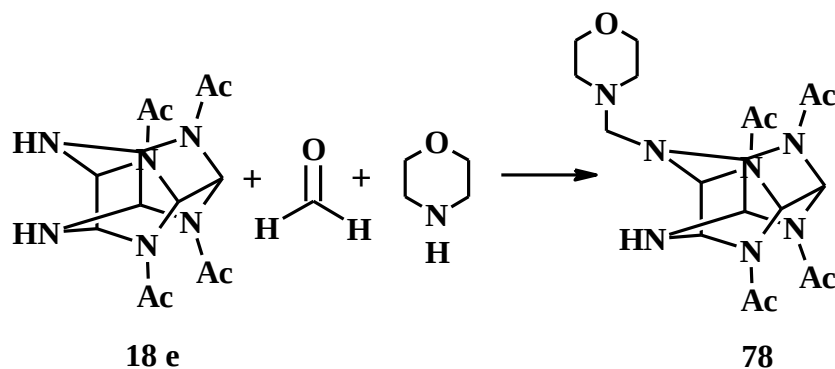
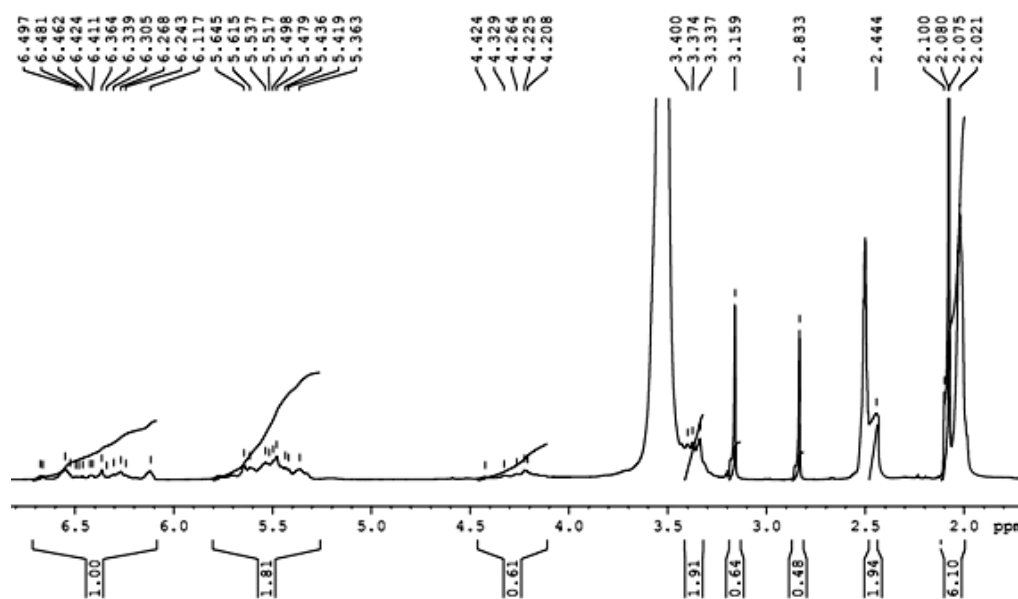
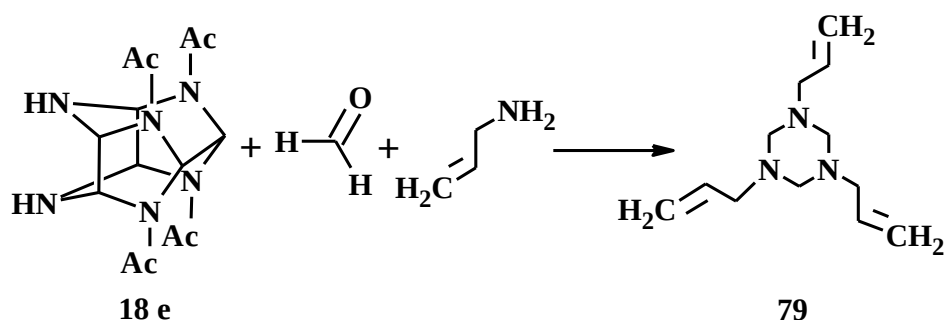


Рисунок 40 – Схема конденсации **18e** с формальдегидом и морфолином

Таблица 7 – Режимы проведения реакции конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом и морфолином

№	Температура	pH	Порядок дозирования	Время выдержки, ч	Конечный продукт
1	-10°C	3,03	1. Морфолин 2. CH ₂ O 3. TAIW	96 часов	Продукты не вступают в реакцию
2	-10°C (дозировка) 25°C (выдержка)	2,94	1. Морфолин 2. CH ₂ O 3. TAIW	96 часов	33
3		3,45			
4		4,5		96 часов	Осмоление
5	25°C	3,02	1. TAIW 2. Морфолин 3. CH ₂ O	70 часов	33, 78 (3,8 %)
6		3,51			
7		4,13			
8		4,78		8 часов	Осмоление
9	40°C	2,99	1. Морфолин 2. CH ₂ O 3. TAIW	8 часов	33
10		3,51	1. TAIW 2. Морфолин 3. CH ₂ O		
11		4,00	1. Морфолин 2. CH ₂ O 3. TAIW		

Структура полученного 4-(морфолинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана (**78**) подтверждена ЯМР-спектроскопией (рисунок 41).

Рисунок 41 – Спектр ^1H продукта **78**Рисунок 42 – Схема конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана с формальдегидом и аллиламином

Введение в реакцию, при различных условиях, аллиламина (таблица 8) во всех случаях приводит к образованию 1,3,5-триаллил-1,3,5-триаза-циклогексана (**79**) с выходом от 57 % до 84 %. Непрореагировавший 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекан выделяется из реакционной массы и после перекристаллизации используется повторно.

Таблица 8 – Режимы проведения реакции конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с формальдегидом и аллиламином

№	Температура	pH	Порядок дозирования	Время выдержки	Конечный продукт
1	-10°C	3,00	1. TAIW 2. Аллиламин 3. CH ₂ O	10 часов	18e, 79 (57-84 %)
2	-10°C (дозировка) 25°C (выдержка)	3,07	1. TAIW 2. Аллиламин CH ₂ O	96 часов	
3		3,51			
4		4,03			
5	25°C	3,11	1. TAIW 2. Бензиламин CH ₂ O	96 часов	
6		4,02			
7		4,61			

Таким образом, можно предположить, что при проведении реакции Манниха можно добиться расширения номенклатуры производных гексаазаизовюрцитанов, как в виде получения производных с линейными заместителями, так и в виде пентациклических соединений.

3.5 Исследования специфической биологической активности некоторых полученных соединений

Скрининговые исследования специфической биологической активности проводились в рамках совместных работ сотрудниками «Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ).

Для соединений **40, 49, 51, 57, 67** была проведена оценка острого токсического действия. Исследования проводились на беспородных мышам-самцах массой 24-28 грамм. Исследуемые соединения вводились перорально в виде взвеси в 1%-ной крахмальной слизи. Вводимая доза 5 г/кг содержалась в одном миллилитре крахмальной слизи.

В течение первых суток отмечалось снижение двигательной активности животных, при этом потребление воды и пищи не изменилось. Основные рефлексы, такие как тактильное раздражение хвоста и конечностей, реакция на звук, сохранялись. В течение двухнедельного периода наблюдения не было отмечено случаев летального исхода. Это позволяет сделать вывод о том, что исследуемые вещества относятся к 4 классу опасности – «Вещества малоопасные», согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

В эксперименте на 60 мышах-самцах линии CD1 на модели «коразоловых судорог» была показана противосудорожная активность соединения **23**, обладающего выраженной анальгетической активностью.

Продemonстрировано, что превентивное однократное внутрижелудочное через зонд применение тиовюрцина в дозе 100 мг/кг приводило к статистически достоверному снижению количества миоклонических судорог относительно аналогичного значения группы карбамазепина, сравнительному повышению продолжительности жизни животных, при этом превосходило по основному показателю эффективности противосудорожного действия – увеличению количества выживших животных (41,7% относительно 33,3% группы карбамазепина).

Антигипоксическую активность 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитана в виде гидрохлорида (**40'**), 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитана (**40**) и 4,10-ди(2-оксо-1-пирролидинкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитана (**58**) при однократном введении в профилактическом режиме оценивали на модели острой тканевой гипоксии. В эксперименте участвовало 122 особи мышей-самок линии CD1 массой 20-22 грамма.

Исследуемые соединения вводились за 1 час до начала эксперимента перорально в виде взвеси в 1%-ной крахмальной слизи, вводимые дозы 2 мг/кг, 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг содержалась в одном миллилитре крахмальной слизи. Животные контрольной группы (10 особей) получали

перорально 1 мл воды, животные группы сравнения (7 особей) получали перорально 1 мл 1 %-ной крахмальной слизи с ноотропилом в дозе 400 мг/кг.

Средняя продолжительность жизни животных в условиях острой тканевой гипоксии в контрольной группе составила 762 ± 38 с, в группе сравнения – 888 ± 85 с.

Пероральное введение **40'** в дозах 2 мг/кг и 200 мг/кг значительно увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой тканевой гипоксии до 830 ± 92 с и 960 ± 110 с соответственно, что было на 9 % и 26 % больше, чем показатель контрольной группы. Введение в дозе 200 мг/кг увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой тканевой на 8 % по сравнению с группой сравнения.

Пероральное введение **40** в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг значительно увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой тканевой гипоксии до 910 ± 88 с и 900 ± 107 с соответственно, что было на 19 % и 18 % больше, чем показатель контрольной группы. Введение вещества **40** во всех исследуемых дозах (2 мг/кг, 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг) увеличивает продолжительность жизни животных на уровне сравнимом с широко применяемым препаратом – ноотропилом.

Лучшая растворимость солевой формы (в виде гидрохлорида) 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана не оказывает значительного действия на биологическую активность соединения, что вероятно указывает на неводорастворимый путь воздействия соединений гексаазаизовюрцитанового ряда.

Пероральное введение **58** в дозе 2 мг/кг увеличивало продолжительность жизни животных в условиях острой тканевой гипоксии до 797 ± 62 с, что было на 5 % больше, чем показатель контрольной группы. Увеличение дозы приводило к уменьшению продолжительности жизни животных в условиях острой тканевой гипоксии, что говорит о прогипоксическом действии соединения.

Таблица 9 – Антигипоксические эффекты **40** (в виде гидрохлорида и в виде основания) и **58** после перорального введения в условиях острой тканевой гипоксии.

Группа	Препарат, доза	Число животных, шт	Продолжительность жизни, с
Контроль	-	10	762 ± 37,8
Сравнение	Ноотропил, 400 мг/кг	7	888 ± 85
1	40' , 2 мг/кг	6	830 ± 92
2	40' , 10 мг/кг	7	686 ± 68
3	40' , 50 мг/кг	6	630 ± 51
4	40' , 100 мг/кг	7	788 ± 35
5	40' , 200 мг/кг	7	960 ± 110
6	40 , 2 мг/кг	7	797 ± 62
7	40 , 10 мг/кг	6	910 ± 88
8	40 , 50 мг/кг	7	848 ± 74
9	40 , 100 мг/кг	7	900 ± 107
10	40 , 200 мг/кг	7	848 ± 124
11	58 , 2 мг/кг	7	797 ± 62
12	58 , 10 мг/кг	7	608 ± 46
13	58 , 50 мг/кг	7	634 ± 54
14	58 , 100 мг/кг	7	592 ± 76
15	58 , 200 мг/кг	10	626 ± 56

Антигипоксические эффекты 4,10-ди(4-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**51**) и 4,10-ди(4-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**57**) оценивали на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночная» гипоксия). В эксперименте участвовало 25 беспородных мышей-самцов массой 21-24 грамма.

Исследуемые соединения **51** и **57** вводились за 1 час до начала эксперимента перорально в виде взвеси в 1%-ной крахмальной слизи, вводимые дозы 10 мг/кг и 50 мг/кг содержалась в одном миллилитре крахмальной слизи. Животные контрольной группы (5 особей) получали перорально 1 мл 1 %-ной крахмальной слизи.

Средняя продолжительность жизни в контрольной группе в условиях баночной гипоксии составила 716 ± 16 с, а среднее время между первым агониальным вздохом и гибелью животных – 22 ± 4 с.

Пероральное введение **51** в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг значительно увеличивало продолжительность жизни животных в условиях «баночной» гипоксии до 793 ± 6 с и 896 ± 68 с соответственно, что было на 10 % и 20 % больше, чем показатель контрольной группы. Введение в дозе 10 мг/кг не увеличивало время от начала агонии до полной смерти по сравнению с контрольной группой, тогда как введение вещества в дозе 50 мг/кг приводило к увеличению данного показателя на 63 %.

Пероральное введение **57** в дозе 10 мг/кг незначительно увеличивало продолжительность жизни животных в условиях «баночной» гипоксии, тогда как введение исследуемого вещества в дозе 50 мг/кг увеличивало этот показатель на 19 % в сравнении с контрольной группой. Время между началом агонии и полной гибелью животных, получавших **57**, не отличалось от контрольного показателя.

Таблица 10 – Антигипоксические эффекты **51** и **57** после перорального введения в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

Группа	Препарат, доза	Начало агонии, с	Продолжительность жизни, с	Δ , с
Контроль	-	690 ± 18	719 ± 16	22 ± 4
1	51 , 10 мг/кг	773 ± 7	793 ± 6	21 ± 4
2	51 , 50 мг/кг	853 ± 67	896 ± 8	36 ± 2
3	57 , 10 мг/кг	735 ± 29	756 ± 27	19 ± 5
4	57 , 50 мг/кг	823 ± 51	854 ± 49	31 ± 3

Также была проведена оценка влияния производных гексаазаизовюрцитана на содержание гемопоэтических предшественников в костном мозге. В исследовании использовались 4,10-ди(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**49**) и 4-(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**67**)

В эксперименте участвовали мыши линии C57Bl/6JY массой 22-25 грамма.

Исследуемые соединения **49** и **67** вводились перорально в виде взвеси в 1%-ной крахмальной слизи, вводимые дозы содержалась в одном миллилитре крахмальной слизи. Животные контрольной группы получали перорально 1 мл 1%-ной крахмальной слизи. Срок наблюдения составлял 3 и 5 суток.

Таблица 11 – Динамика содержания эритроидных (КОЕ-Э), гранулоцитарных (КОЕ-ГМ) и фибробластных клеток-предшественников (на 10^5 миелокариоцитов) в периферической крови животных после введения соединений **49** и **67**

Срок исследования, сутки		КОЕ-Э	КОЕ-ГМ	КОЕ-Ф
Контроль		$5,83 \pm 0,48$	$16,17 \pm 1,47$	$20,33 \pm 0,95$
3	67	$2,33 \pm 0,37^*$	$5,83 \pm 0,80^*$	$8,33 \pm 1,31^*$
	49	$3,48 \pm 0,28^*$	$8,83 \pm 0,87^*$	$5,83 \pm 0,75^*$
5	67	$4,67 \pm 0,52$	$13,33 \pm 0,80$	$12,67 \pm 2,26^*$
	49	$1,33 \pm 0,32^*$	$4,00 \pm 0,26^*$	$6,00 \pm 0,45^*$

Таблица 12 – Динамика содержания эритроидных (КОЕ-Э), гранулоцитарных (КОЕ-ГМ) и фибробластных клеток-предшественников (на 10^5 миелокариоцитов) в костном мозге животных после введения соединений **49** и **67**

Сроки исследования, сутки		КОЕ-Э	КОЕ-ГМ	КОЕ-Ф
Контроль		$10,80 \pm 2,34$	$29,67 \pm 2,79$	$16,67 \pm 1,02$
3	67	$8,67 \pm 1,23$	$24,67 \pm 2,67$	$17,83 \pm 1,94$
	49	$3,83 \pm 0,56^*$	$11,50 \pm 1,23^*$	$14,67 \pm 1,12$
5	67	$8,16 \pm 0,17$	$24,50 \pm 0,52$	$14,67 \pm 1,61$
	49	$8,60 \pm 1,36$	$25,83 \pm 3,16$	$21,33 \pm 1,05^*$

Исходя из полученных данных, можно сделать ряд выводов о биологической активности ацильных производных гексаазаизовюрцитана:

1 Соединение 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (в виде гидрохлорида и в виде основания) оказывает умеренный антигипоксический эффект сравнимый с действием ноотропила в условиях острой тканевой гипоксии;

2 4,10-Ди(2-оксо-1-пирролидинкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан в условиях острой тканевой гипоксии в дозах свыше 2 мг/кг

оказывает прогипоксический эффект и в связи с этим может являться эффективным цитостатическим препаратом;

3 Вещества **51** и **57** проявляют умеренный антигипоксический эффект в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией, прослеживается дозозависимый эффект характерный для обоих соединений. Однако следует отметить, что 4,10-ди(4-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитан проявляет более выраженную антигипоксическую активность;

4 Соединения 4-(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитан и 4,10-ди(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитан нарушают выход (мобилизацию) клеток-предшественников в кровь;

5 Соединение **67** вызывает снижение содержания гемопоэтических предшественников в костном мозге.

Таким образом, экспериментально показано, что ацильные производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексазаизовюрцитана обладают спектром различной биологической активности и могут найти широкое применение в фармакологии.

Выводы

1. Разработан эффективный метод ацилирования, позволяющий вводить остатки ароматических и гетерароматических кислот в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана. Определены наилучшие условия проведения реакции – среда кипящего ацетонитрила, избыток ацилирующего агента от 25 % до 50%.

2. Впервые предложен метод селективного введения одной ацильной группировки в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Показано, что избыток ацилирующего агента не оказывает значительного влияния на выход продукта.

3. Показана возможность конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с различными альдегидами. В случае формальдегида образуется пентациклическое производное – 3,5,9,11-тетраацетил-14-оксо-1,3,5,7,9,11-гексаазапентацикло[5,5,3,0^{2,6},0^{4,10},0^{8,12}]пентадекан, а при реакции с уксусным, пропионовым и масляным альдегидами наблюдается присоединение линейного заместителя в одно положение. В случаях ароматических альдегидов реакция не идет.

4. Показана возможность вступления 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в качестве субстрата в реакцию Манниха с формальдегидом и бензиламином с получением монозамещенного продукта; с формальдегидом и морфолином с получением монозамещенного продукта. В случае использования в качестве аминной компоненты аллиламина протекает конкурирующая реакция образования 1,3,5-триаллил-1,3,5-триазагексана.

5. Подтверждено наличие биологической активности у пяти впервые синтезированных ацильных производных. Среди подтвержденных активностей – противосудорожная, антигипоксическая, прогипоксическая, гипоплазическая для гемопоэза.

Список сокращений

TAIW – 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан

CL-20 – HNIW, 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан, 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан

K_{OW} – коэффициент распределения октанол-вода

K_d – коэффициент сорбции почвы

mAChR – мускариновые ацетилхолиновые рецепторы

РНК – рибонуклеиновая кислота

GABA_A – ГАМК_A-рецептор, лиганд-зависимый ионный канал в химических синапсах нервной системы

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

GSH – глутатионный аналог S-октилглутатиона

GST – глутатион-S-трансфераза

ТСХ – тонкослойная хроматография

ИК – инфракрасная спектроскопия

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкосная хроматография

Список литературы

1 Klaus, R.O. 3-Azawurtzitan und 3 (4-5)abeo-3-Azawurtzitan / R.O. Klaus, C.Ganter // *Helv.Chim.Acta* – 1980. – Vol. 63. – P. 2559-2574.

2 Nielsen,A.T. Synthesis of 3,5,12-Triazawurtzitanes (3,5,12-Triazatetracyclo[5.3.1.12,6.04,9]dodecanes) / A. T. Nielsen, S.L. Christian, D.W. Moore// *J.Org.Chem.* — 1987.— Vol. 52. — P. 1656-1662.

3 Edwards, J.M. Formation of Heterocyclic Cage Compound from Ethylenediamine and Glyoxal / J.M. Edwards, U. Weiss, R.D. Gilardi, I.L. Karle // *Chem.Com.* - 1968. - № 24. - P.1649-1650.

4 Gilardi, R.D. The Crystal Structure of C₁₀H₁₄N₄O₂, a Heterocyclic Cage Compound / R.D. Gilardi // *Acta Cryst.* - 1972. - Vol. B 28. - № 4. - P. 742-746.

5 Boyer, J.H. 4,10-Dinitro-2,6,8,12-tetraoxa-4,10-diazatetracyclo[5.5.0.05,9.03,11]dodecane / J.H. Boyer, V.T. Ramnkrishnan, M. Vedachalam // *Heterocycles.* - 1990. - Vol. 37. - № 3. - P. 479-480.

6 Паромов, А. Э. Каскадная кислотнo-катализируемая конденсация мезиламида с формальдегидом и глиоксалем / А.Э. Паромов, С.В. Сысолятин // *Ползуновский вестник.* - 2013. - № 3. - С. 316-322.

7 Paromov, A.E. An Acid-Catalyzed Cascade Synthesis of Oxaazatetracyclo[5.5.0.03,11.05,9]dodecane Derivatives / A.E. Paromov, S.V. Sysolyatin, Y.V. Gatilov // *Journal of Energetic Materials.* - 2017. - Vol. 35. - №.

8 Nielsen A.T. Poliazapolycyclics by Condensation of Aldehydes with Amines. 2. Formation of 2,4,6,8,10,12-Hexabenzil-2,4,6,8,10,12-hexaazatertacyclo[5.5.0.05.9.03,11]dodecanes from Glyoxal and Benzilamines/A.T. Nielsen, R.A. Nissan, D.J. Vanderah, C.L.Coon et al // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P.1459-1466.

9 Crampton, M.R. Studies of the Synthesis, Protonation and Decomposition of 2,4,6,8,10,12-Hexabenzyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetraceclo[5.5.0.05,9.03,11]dodecane (HBIW) /M.R. Crampton, J. Hamid, R.Millar, G. Ferguson // *J.Chem.Soc.* - 1993. - № 5. - P. 923-929.

10 Klapotke, T.M. Synthesis and Structures of Trifluoromethyl-, Fluoro-, and Azido-Substituted Hexabenzylhexaazaisowurtzitane and Isolation of a Novel Hexaazaisowurtzitane-Based Polycycle / T.M. Klapotke, B. Krumm, H. Piotrowski, K. Polborn, G. Holl // *Chem. Eur. J.* - 2003. - Vol. 9. - № 3. - P. 687-694.

11 Kerscher, T. Polyfluorinated hexabenzyl hexaazaisowurtzitane / T. Kerscher, T.M. Klapotke, B. Krumm, K. Polborn, M. Scher // *Journal of Fluorine Chemistry.* - 2006. - Vol. 127. - P. 1030-1035.

12 Herve, G. Preparation and Structure of Novel Hexaazaisowurtzitane Cages / G. Herve, G. Jacob, R. Gallo // *Chem. Eur. J.* - 2006. - Vol. 12. - P. 3339-3344.

13 Пат. 0260086 США. Process for the 2-stage synthesis of hexanitrohexaazaisowurtzitane starting from a primary amine / G. Cagnon, G. Eck, G. Herve, G. Jacob. - № заявки 10/833025; заявлено 28.04.2004; опубл. 23.12.2004.

14 Adamiak, J. Optimization of the Synthesis of 2,4,6,8,10,12-Hexaallyl-2,4,6,8,10,12-Hexaazaisowurtzitane / J. Adamiak, P. Maksimowsky // *Propellants Explos. Pyrotech.* - 2009. - Vol. 34. - P. 315 – 320.

15 Пат. 7875714 США. Processes for preparing certain hexaazaisowurtzitane and their use in preparing hexanitrohexaazaisowurtzitane / R.D. Chapman, R.A. Hollins. - № заявки 11/789678; заявлено 23.04.2007; опубл. 25.01.2011.

16 Жукова, Ю.И. Получение и свойства 2,4,6,8,10,12-гексацианоэтил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5.5.0.03,11.05,9]додекана / Ю.И. Жукова, С.В. Сысолятин, В.Н. Сурмачев, Ю.В. Гатилов // *Ползуновский вестник.* - 2009. - № 3. - С. 14-16. .

17 Il'yasov, S.G A novel approach for the synthesis of hexaazaisowurtzitane derivatives / S.G. Il'yasov, M.V. Chikina // *Tetrahedron Letters.* - 2013. - Vol. 54. - P. 1931–1932.

18 Пат. 5693794 США. Caged polynitramine compound / A.T. Nielsen - № заявки 253106; заявлено 30.09.1988; опубл. 02.12.1997.

19 Bellamy, A.J. Reductive Debenzylation of Hexabenzylhexaazaisowurtzitane / A.J. Bellamy // *Tetrahedron.* - 1995. - Vol. 51. - №. 16. - P. 4711-4722.

20 Пат. WO 9623792. Hexaazaisowurtzitane derivatives and process for producing the same / T. Kodama, T. Masahiro, I. Masanori. - опубл. 08.08.1996.

21 Пат. 5739325 США. Hydrogenolysis of 2,4,6,8,10,12-hexabenzyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]dodecane / R.B. Wardle, W.W. Edwards. - № заявки 568451; заявлено 07.12.1995; опубл. 14.04.1998.

22 Latypov, N.V. Synthesis and Scale-Up of 2,4,6,8,10,12-Hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane from 2,6,8,12-Tetraacetyl-4,10-dibenzyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane (HNIW, CL-20) / T. Kerscher, N.V. Latypov, U. Wellmar, P. Goede, A. J. Bellamy // . Organic Process Research & Development. - 2000. - Vol. 4. - № 3. - P. 156-158.

23 Kalashnikov, A.I. Debenzylation of 2,6,8,12-tetraacetyl-4,10-dibenzyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5.5.0.0^{3,11}.0^{5,9}]dodecane / A.I. Kalashnikov, S. V. Sysolyatin, G. V. Sakovich, I. A. Surmacheva et al. // Russ.Chem.Bull. - 2009. - Vol. 58. - P. 2164-. 2168.

24 Сысолятин С.В. Оптимизация получения тетраацетилгексаазаизовюрцитана / С.В. Сысолятин, В.В.Малыхин // Ползуновский вестник. - 2013. - № 3. - С. 40-42.

25 Dong, K. Synthesis of 2,6,8,12-Tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane (TAIW) from 2,6,8,12-Tetraacetyl-4,10-dibenzyl-2,4,6,8,10,12-hexaazaisowurtzitane (TADBIW) by Catalytic Hydrogenolysis Using a Continuous Flow Process / K. Dong, C.H. Sun, J.W. Song, G.H. Wei, S.S. Pang // Organic Process Research & Development. - 2014. - Vol. 18. - P. 1321-1325.

26 Сысолятин, С.В. Методы синтеза и свойства гексанитрогексаазаизовюрцитана / С.В. Сысолятин, А.А. Лобанова, Ю.Т. Черникова, Г.В. Сакович // Успехи химии. - 2005. - № 8. - С. 830-838.

27 Калашников, А. И. Исследование влияния кислотной обработки на эффективность катализатора Pd/C в реакции дебензилирования 2,4,6,8,10,12-гексабензил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана / А.И. Калашников, С.В. Сысолятин, В.В. Малыхин // Ползуновский вестник. . - 2016. - № 4. - С. 316-322.

28 Пат. 6297372 США. Process for the preparation of hexanitrohexaazaisowurtzitanes / S. Kawabe, H. Miya, T. Kodama, N. Miyake. - опубл. 10.02.2001.

29 Пат. 6297373 США. Metod for acylating hexakis(arylmethyl)hexaazaisowurtzitane / T. Kodama, N. Ishihara, H. Minoura, N. Miyake, S. Yamamatsu. - опубл. 10.02.2001.

30 Пат. 2125572 РФ. Acyl-containing derivative of hexaazaisowurtzitane, method of its synthesis, intermediate compounds and methods of their synthesis / T. Kodama, T. Masakhiro, I. Masanori. - № заявки 96121916/04; заявлено 31.01.1996; опубл. 27.01.1999.

31 Пат. 2199540 РФ. Способ получения 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0,3,11,05,9]додекана / С.В. Сысолятин, А.А. Лобанова, Ю.Т. Черникова. - № заявки 2001111723; заявлено 26.04.2001; опубл. 27.02.2003.

32 Калашников, А.И. Нитролиз 4,10-добензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0,3,11,05,9]додекана / А.И. Калашников, С.В. Сысолятин, Г.В. Сакович, А.С. Дубков, Д.А. Кулагина // Изв. Академии наук. Сер. химическая. - 2017. - № 3. - С. 531-536.

33 Monteil-Rivera, F. Physico-chemical measurements of CL-20 for environmental applications Comparison with RDX and HMX / F. Monteil-Rivera, L. Paquet, S. Deschamps, V.K. Balakrishnan, C. Beaulieu, J. Hawari // Journal of Chromatography A. - 2004. - P. 125. -132.

34 Trott, S. Biodegradation of the Nitramine Explosive CL-20 / S. Trott, S.F. Nishino, J. Hawari, J.C. Spain // Applied and Environmental Microbiology. - 2003. - Vol. 69. - № 3. - P. 1871-1874.

35 Bhushan, B. Initial Reaction(s) in Biotransformation of CL-20 Is Catalyzed by Salicylate 1-Monooxygenase from Pseudomonas sp. Strain ATCC 29352 / B. Bhushan, A. Halasz, J. Hawari, J.C. Spain // Applied and Environmental Microbiology. - 2004. - Vol. 70. - № 7. - P. 4040-4047.

36 Bhushan, B. Nitroreductase catalyzed biotransformation of CL-20 / B. Bhushan, A. Halasz, J. Hawari // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2004. - Vol. 322. - P. 271–276.

37 Gong, P. Preliminary ecotoxicological characterization of a new energetic substance, CL-20 / P. Gong, G.I. Sunahara, S. Rocheleau, S.G. Dodard, P.Y. Robidoux, J. Hawari // Chemosphere. - 2004. - Vol. 56. - P. 653–658.

38 Toxicity of the cyclic nitramine energetic materials CL-20 to aquatic receptors - U.S. Army Edgewood Chemical Biological Center / M.V. Haley, J.S. Anthony, E.A. Davis, C.W. Kurnas, R.G. Kuperman, R.T. Checkai; - Edgewood, Illinois. - 2007. - 20 p.

39 Rocheleau, S. Toxicity and uptake of cyclic nitramine explosives in ryegrass *Lolium perenne* / S. Rocheleau, B. Lachance, R.G. Kuperman, J. Hawari et al. // Environmental Pollution. - 2008. - Vol. 156. - P. 199-206.

40 Dodard, S.G. Survival and reproduction of enchytraeid worms, oligochaeta, in different soil types amended with energetic cyclic nitramines / S.G. Dodard, G.I. Sunahara, R.G. Kuperman, M. Sarrazin et al. // Environmental Toxicology and Chemistry. - 2005. -. Vol. 24. - № 10. - P. 2579-2587.

41 Kuperman, R.G. Toxicity of emerging energetic soil contaminant CL-20 to potworm *Enchytraeus crypticus* in freshly amended or weathered and aged treatment / R.G. Kuperman, R.T. Checkai, M. Sumini, C.T. Phillips et al. // Chemosphere. - 2006. - Issue 62. - P. 1282–1293.

42 Robidoux, P.Y. Acute and chronic toxicity of the new explosive CL-20 to the earthworm (*Eisenia andrei*) exposed to amended natural soils / P.Y. Robidoux, G.I. Sunahara, K. Savard, Y. Berthelot et al. // Environmental Toxicology and Chemistry. - 2004. -. Vol. 23. - № 4. - P. 1026–1034.

43 Gong, P. Comparative neurotoxicity of energetic compounds, hexanitrohexaazaisowurtzitane and hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine, in the earthworm *Eisenia fetida* / P. Gong, L.S. Inouye, E.J. Perkins // Environmental Toxicology and Chemistry. - 2007. . - Vol. 26. - № 5. - P. 954–959.

44 Gohg, P. Uptake of hexanitrohexaazaisowurtzitane (CL-20) by the earthworm *Eisenia fetida* through dermal contact / P. Gong, B.L. Escalon, C.A. Hayes, E.J. Perkins // *Science of the Total Environment*. - 2008. - Issue 390. - P. 295-299.

45 Gong P. Neurochemical and electrophysiological diagnosis of reversible neurotoxicity in earthworms exposed to sublethal concentrations of CL-20 / P. Gong, L. Basu, A.M. Scheuhammer, E.J. Perkins // *Environmental Science and Pollution Research*. - 2010. - V. ol. 17. - P. 181-186.

46 Gong P. Gene Expression Analysis of CL-20-Induced Reversible Neurotoxicity Reveals GABA A Receptors as Potential Targets in the Earthworm *Eisenia fetida* / P. Gong, X. Guan, M. Pirooznia, C. Liang, E.J. Perkins // *Environmental Science & Technology*. - 2012. - Vol. 46. - P. 1223-1232.

47 Bardai, G. Effects of Dietary Administration of CL-20 on Japanese Quail *Coturnix coturnix japonica* / G. Bardai, G.I. Sunahara, P.A. Spear, M. Martel et al. // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. - 2005. - Vol. 46. - P. 215-222.

48 Bardai, G.K. In vitro degradation of hexanitrohexaazaisowurtzitane (CL-20) by cytosolic enzymes of japanese quail and the rabbit / G.K. Bardai, A. Halasz, G.I. Sunahara, S. Dodard et al. // *Environmental Toxicology and Chemistry*. - 2006. - Vol. 25. - № 12. - P. 3221-3229.

49 Lin, G. Cage Amines as the Stopper Inhibitors of Cholinesterases / G. Lin, H.J. Tsai, Y.H. Tsai // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2003. - Vol. 13. - P. 2887-2890.

50 Толстикова, Т.Г. Синтез и биологическая активность производных 2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0,3,11,05,9] додекана / Т.Г. Толстикова, Е.А. Морозова, С.В. Сысолятин, А.И. Калашников и др. // *Химия в интересах устойчивого развития*. - 2010. - № 18. - С. 511-516.

51 Пат. 2565766 РФ. 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0,3,11,05,9]додекан в качестве анальгетического средства и способ его получения / С.Г. Крылова, Е.Н. Амосова,

Е.П. Зуева, Т.Г. Разина и др. - №. заявки 2014146024; заявлено 17.11.2014; опубл. 23.09.2015.

52 Пат. 2558148 РФ. 4,10-бис((±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиррол-1-карбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0³,11,0⁵,9]додекан в качестве анальгетического средства и способ его получения / С.Г. Крылова, Е.Н. Амосова, Е.П. Зуева, Т.Г. Разина и др. - № заявки 2014128155; заявлено 09.07.2014; опубл. 01.07.2015.

53 Qui, W.G. Oxidation of N-benzyl groups / W.G. Qui, S.S. Chen, Y.Z. Yu // Chinese Journal of Chemistry. - 2000. - Vol. 18. - № 5. - P. 756-758. .

54 Choong, K.H. New Precursors for Hexanitrohexaazaisowurtzitane (HNIW, CL-20) / K.H. Choong, H.S. Kil, I.Y. Choi, C.K. Chu, I.M. Lee // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2000. - Vol. 37. - P. 1647-1649.

55 Кубасова, В.А. Ацилирование 4,10-дибензил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана / В.А. Кубасова, В.Н. Сурмачев // Ползуновский вестник. - 2016. - № 4. - С. 89-91.

56 Sysolyatin S.V., Sakovich G.V., Kalashnikov A.I., Chernikova Y.T., Surmachev V.N., Lobanova A.A. Nitration of 2,6,8,12-Tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-Hexazatetracyclo [5,5,0,0³,11,0⁵,9]Dodecane Derivatives. 38th International Annual Conference of ICT, Karlsruhe, Federal Republic of Germany, 26-29 June, 2006. – P.47.

57 Пат. WO 2004/076384. Protection of amine and hydroxyl groups using fluoroacylation / P. Golding, A.J. MacCuish, A.J. Bellamy. - № заявки PCT / GB2004/000838; заявлено 28.02.2003; опубл. 10.09.2004.

58 Bellamy, A.J. The Use of Trifluoroacetyl as an N- and O-Protecting Group during the Synthesis of Energetic Compounds containing Nitramine and/or Nitrate Ester Groups / A.J. Bellamy, A.J. MacCuish, P. Golding, M. Mahon // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. - 2007. - Vol. 32. - № 1. - P. 20-31.

59 Wang, Y. N-Acylation of Tetraacetylhexaazaisowurtzitane / Y. Wang, Y. Zhang, H. Lu, H. Song // Journal of Henan Normal University – 2010. – № 38. – P.104-106. .

60 Dong, K. Formyl azido substituted nitro hexaazaisowurtzitane-synthesis, characterization and energetic properties / K. Dong, Y. Wang, X. Gong, J. Zhang et al. // *New Journal of Chemistry* – 2013. – № 11. – P. 3685 – 3691.

61 Sun, C. Synthesis and crystal structure of 3,5,9,11-tetraacetyl-14-oxo-1,3,5,7,9,11-hexaazapentacyclo[5.5.3.0^{2,6}.0^{4,10}.0^{8,12}]pentadecane / C. Sun, X. Zhao // *Journal of Chemical Crystallography*. – 2006. – Vol. 36. - № 4. – P. 255-258.

62 Sun, C. Synthesis of two new cage molecules containing trinitromethyl group / C. Sun, X. Zhao, Y. Li, S.P. Pang // *Chinese Chemical Letters*. - 2010. - Vol. 21. - P. 572-575.

63 Sun, C. Amine-aldehyde condensation reaction of tetraacetylhexaazaisowurtzitane / C. Sun, X. Zhao // *Hanneng Cailiao*. - 2008. – Vol. 16. – № 6. – P. 669-671, 675.

64 Jaccard, J. Etude de composés d'addition des acides de Lewis XXVIII. Constantes de Hammett et vibration carbonyle des composés formés par TiCl₄ et SbCl₅ avec des chlorures de benzoyle parasubstitués / J. Jaccard, B.P.Susz // *Helvetica Chimica Acta*. - 1967. - Vol. 50. - P. 97-104. .

65 Bouzard, D. 3-Aminopenams and derivatives. Synthesis and biological evaluation / D. Bouzard, P. Remuzon, M.Essiz, O. Weber // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 1983. - Vol. 18. - № 5. - P. 405 - 411.

66 Ravina, E. Synthesis and potential anthelmintic activity of methyl-5-(4-salicyloyl-piperazin-1-yl)-benzimidazole-2-carbamates / E. Ravina, R. Sanchez-Alonso, J. Fueyo, M.P. Baltar et al. // *Arzneimittel-Forschung*. - 1993. - Vol. 43. - № 6. - P. 689-694. .

67 Abdellatif, K. Dinitroglyceryl and diazen-1-ium-1,2-diolated nitric oxide donor ester prodrugs of aspirin, indomethacin and ibuprofen: Synthesis, biological evaluation and nitric oxide release studies / K. Abdellatif, M.A. Chowdhury, Y. Dong, D. Das et al. . // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. - 2009. - Vol. 19. - № 11. - P. 3014 - 3018.

68 Spath, E. Zur Kenntnis der Chloride einiger einfacher Pyridin- und Chinolin-carbonsäuren / E. Spath, H. Spitzer // *Chemische Berichte*. - 1926. - Vol. 59. - P. 1477-1486.

69 Lockemann, G. Über Nitrobenzoylverbindungen und Vorgänge bei ihrer Reduktion, IV. Mitteil.: Reduktionsvorgänge bei Nitrobenzoylverbindungen von Benzylidenphenylhydrazinen / G. Lockemann, H. Rein // *Chemische Berichte*. - 1947. - Vol. 80. - P. 485-493.

70 Ross, S.D. Evidence for hydrogen-bonded transition states in the rate-determining step of the reaction of benzoyl chlorides with ethanol in acetone and chloroform / S.D. Ross // *Journal of the American Chemical Society*. - 1970. - Vol. 92. - P. 5998-6002.

71 Nguyen, V. Total synthesis of icaritin via microwave-assistance Claisen rearrangement / V. Nguyen, L. Shi, Y. Li, Q. Wang // *Letters in Organic Chemistry*. - 2014. - Vol. 11. - № 9. - P. 677 - 681.

72 Lee, D. MS investigations on derivatives of phenylacetic acid, I: Loss of ortho-substituents from Ionized phenylacetamides / D. Lee, K.K. Mayer, W. Wiegrebe, U.P. Schlunegger // *Archiv der Pharmazie*. - 1988. - Vol. 321. - № 5. - P. 265 - 272.

73 Silver, R.F. Synthesis and chemical reactions of some conjugated heteroenoid compounds / R.F. Silver, K.A. Kerr, P.D. Frandsen, S.J. Kelly, H.L. Holmes // *Canadian Journal of Chemistry*. - 1967. - Vol. 45. - P. 1001-1006. .

74 Kornet, M.J. Synthesis of Novel Analgesic Agents IV: 1,2-Dialkyl-3-aryl Piperidazines and 1,2,3-Trialkyl-3-aryl Piperidazines / M.J. Kornet, H.S.I. Tan // *Journal of pharmaceutical sciences*. - 1972. - Vol. 61. - № 12. - P. 1936-1940.

75 Hartman, R.F. Kinetics and mechanism of the addition of nucleophiles to α,β -unsaturated thiol esters / R.F. Hartman, S.D. Rose // *Journal of Organic Chemistry*. - 2006. - Vol. 71. - № 17. - P. 6342-6350.

76 Rosenmund, K.W. Über die katalytische Reduktion von Sauerstoffchloriden / K.W. Rosenmund, F. Zetzsch // *Chemische Berichte*. - 1923. - Vol. 56. - P. 1481-1487.

77 Khan, G.S. Synthesis and antimicrobial activities of some new 3-(chlorophenylethyl)-, 3-(chlorophenylethenyl)-isocoumarins and their dihydro

derivatives / G.S. Khan, N.H. Rama, K.M. Khan // Letters in Organic Chemistry. - 2009. - Vol. 6. - № 7. - P. 579-5. 84.

78 Ruggli, P. Indolin aus o-Amino-phenäthylamin / P. Ruggli, H. Steiger, P. Schobel // Helvetica Chimica Acta. - 1945. - Vol. 28. - P. 333-337.

79 White, W.N. The ortho-Claisen Rearrangement. IV. The Rearrangement of X-Cinnamyl p-Tolyl Ethers / W.N. White, W.K. Fife // Journal of the American Chemical Society. - 1961. - Vol. 83. - P. 3846-3853.

80 Newman, M.S. Intramolecular aromatic and aliphatic Ullmann reactions / M.S. Newman, J.A. Cella // Journal of Organic Chemistry. - 1974. - Vol. 39. - № 14. - P. 2084 - 2087.

81 Bergmann, E. Ober die Reaktionsweisen des Phosphorpentachlorids / E. Bergmann, A. Bondi // Chemische Berichte. - 1931. - Vol. 64. - P. 1455-1480.

82 Guthrie, J.P. Equilibrium constants and heats of formation of methyl esters and N,N-dimethyl amides of substituted benzoic acids / J.P. Guthrie, D.C. Pike, Y. Lee // Canadian Journal of Chemistry. - 1992. - Vol. 70. - № 6. - P. 1671-1683.

83 Inaoka, S. Synthesis, polymerization and characterization of substituted dithieno [3,4-b: 3',4'-d] thiophenes / S. Inaoka, D.M. Collard // Journal of Materials Chemistry. - 1999. - Vol. 9. - № 8. - P. 1719-1725.

84 Gromova, G. P. Electrophilic trichloromethylation of some halogenated thiophenes / G.P. Gromova, L.I. Belen'kii, M.M Krayushkin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 1993. - Vol. 29. - № 8. - P. 889 - 891.

85 Stienkopf, W. Studien in der Thiophenreihe. XXVI. Isomere Bromthiophene und die Konstitution der Thiophendisulfonsäuren / W. Stienkopf, H. Jacob, H. Penz // Justus Liebigs Annalen der Chemie. - 1934. - Vol. 512. - P. 136-156.

86 Roy, S.D. Permeability of Ketorolac Acid and Its Ester Analogs (Prodrug) through Human Cadaver Skin / S.D. Roy, E. Manoukian // Journal of Pharmaceutical Sciences. - 1994. - Vol. 83. - № 11. - P. 1548-1553.

87 Florez-Lopez, E. Solvent free oxidative radical substitution process. Synthesis of pyrrole fused systems / E. Florez-Lopez, L.B. Gomez-Perez, L.D. Miranda // Tetrahedron Letters. - 2010. - Vol. 51. - № 46. - P. 6000-6002.

88 Smilowski, H. On the analysis and stability of dupracetam / H. Smilowski // Pharmazie. - 1989. - Vol. 44. - № 4. - P. 272 - 273.

89 Zhao, S. Syntheses of benzoquinolizidine and benzoindolizidine derivatives as anti-amnesic agents / S. Zhao, M.J. Totleben, J.P. Freeman, C. Regan et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. - 1999. - Vol. 7. - № 8ю - P. 1637-1646.

90 Kozyukov, V.P. Reactions of o-silyl derivatives of N-(hydroxymethyl)amines and amides with isocyanates / V.P. Kozyukov, V.F. Mironov // J. Gen. Chem. USSR. - 1984. - Vol. 54. - № 3. - P. 635 - 640.

91 Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (пер. с англ.). – С.П., 2012. – 48 с.

92 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов [и др.]. — М. : Гриф и К, 2000. — 944 с.

93 Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств: Метод. / Под ред. Л.Д.Лукьяновой. - М., 1990. - 18 с.