



На правах рукописи

Кулагина Дарья Александровна

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Томск – 2018

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

Научный руководитель

Сысолятин Сергей Викторович,
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты

Волчо Константин Петрович,
доктор химических наук, профессор,
ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
главный научный сотрудник лаборатории
физиологически активных веществ

Иванов Андрей Викторович,
доктор химических наук, ФГБУН Иркутский институт
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, директор
ФГБУН Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук

Защита состоится «07» ноября 2018 года в 14:15 на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

И.о. ученого секретаря
диссертационного совета Д.212.269.04



Г.Б. Слепченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Биологически активные вещества природного и синтетического характера имеют сложное строение и, как правило, содержат различные структурные группы, среди которых часто встречаются каркасные 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 и лекарственных препаратов.

Исследованиями ведущих экологов показано, что CL-20 имеет довольно высокую биологическую активность и обладает способностью 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, например, тетраацетилгексаазаизовюрцитан проявляет высокую противосудорожную активность, полностью предотвращая вызванную коразолом блокаду ГАМК-рецепторов, действуя как ГАМК-миметик. Дибензилтетраацетил-, диформилтетраацетил- и гексаацетилгексаазаизовюрцитан также проявляют противосудорожную активность, хоть и менее выраженную.

Строение 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана, ТАIW) 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 способом.

Такие соединения представляют значительный интерес, связанный с их высокой биологической активностью и, вероятно, 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 следующих **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, позволяющего 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 ТАИВ с различными альдегидами. Впервые показана возможность вступления соединений из ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов в реакцию Манниха. Показаны ранее неизвестные биологические активности производных ТАИВ.

Практическая значимость заключается в расширении номенклатуры ацильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Введение ацильных и

алкильных заместителей в одно или два положения TAIW 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 (ИК- и ЯМР-спектроскопия, элементный анализ) 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. Основные 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, из них 3 статьи опубликованы в журналах рекомендованных ВАК; 9 тезисов докладов в материалах конференций всероссийского и международного уровня.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследований.

В литературном обзоре приведен литературно-аналитический обзор 63 источников, посвященный истории открытия и развития химии соединений гексаазаизовюрцитанового строения. Рассмотрены экологические и биологические свойства CL-20 и 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 заключении изложены основные результаты диссертационной работы.

**Исследование замещения 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 получения ацильных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]додекана 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 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекана и продуктов его ацилирования.

Согласно данным ВЭЖХ диацильное производное образуется через стадию моноацильного производного.

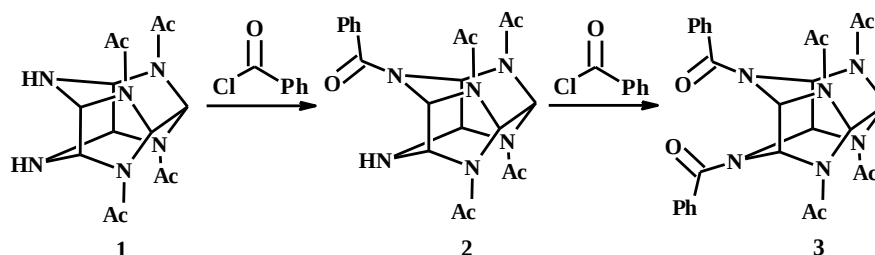


Рисунок 1 – Схема ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекана

Классическая схема ацилирования требует наличия аминной компоненты для связывания выделяющего хлороводорода, поэтому в реакцию вводили триэтиламин.

На рисунке 2 приведена зависимость выхода продукта 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. По окончании суточной выдержки тонкослойная хроматография всех реакционных масс, за исключением реакционной массы в диметилсульфоксиде, показывает наличие большого количества продуктов: моноацильного производного, диацильного производного, неидентифицированных примесей. 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 (3) был выделен с выходом от 16 % до 45 %.

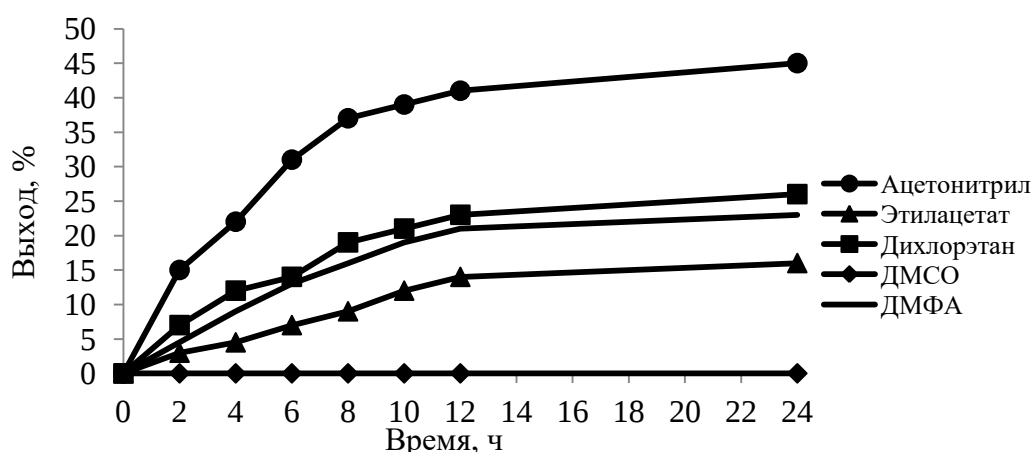


Рисунок 2 – Зависимость выхода 3 от времени в присутствии триэтиламина

Для исключения осмоления реакционной смеси, выводили балластный реагент – триэтиламин. Повтор экспериментов проводился в одинаковых концентрационных и температурных условиях. Контроль прохождения реакции осуществлялся методом тонкослойной хроматографии до исчезновения исходного и промежуточного веществ.

Достоинством проведения реакции без триэтиламина является отсутствие осмоления реакционной массы. Полное превращение исходного 1 происходит за

время от 4 до 8 часов, в случае применения диметилсульфоксида за 8 часов образование промежуточного соединения не регистрируется. Выход основного продукта составляет от 22 % до 87 % (рисунок 3).

Таким образом, введение основного агента в реакцию ацилирования **1** не является необходимым. При этом значительно снижается выход, чистота и время получения целевого продукта диацилирования.

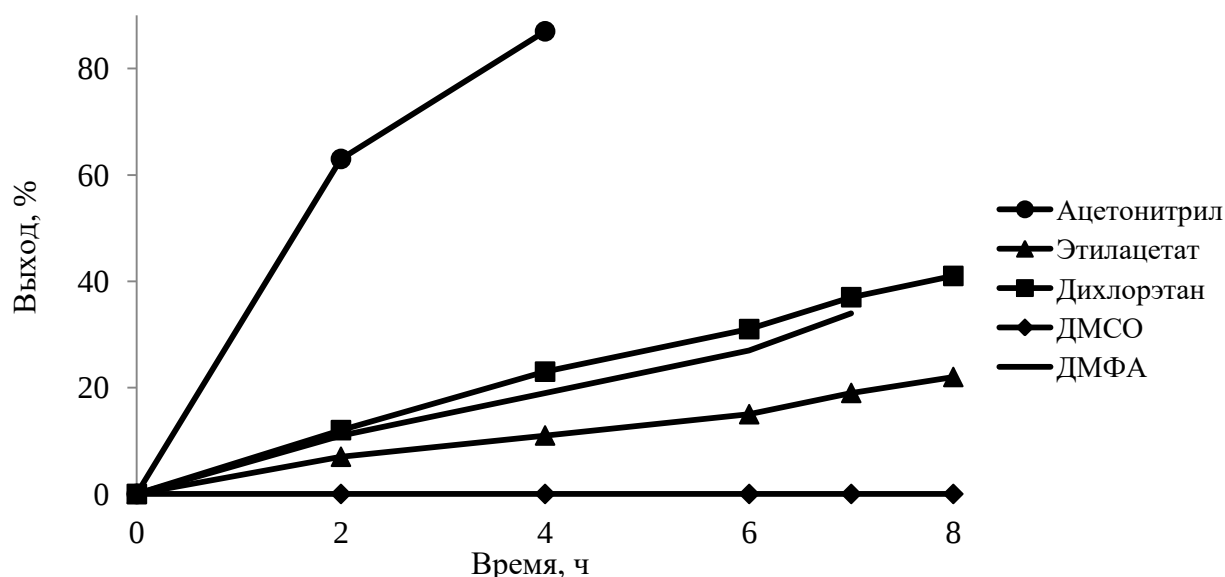


Рисунок 3 – Зависимость выхода продукта **3** от времени

Анализ зависимостей, представленных на рисунках 2 и 3, показал, что наилучшим растворителем для проведения реакции является ацетонитрил, за счет обеспечения наибольшего выхода за наименьшее время. Дальнейшие исследования проводили в данном растворителе.

На следующем этапе исследований оценивалось влияние избытка на выход целевого продукта **3** (рисунок 4). При использовании избытка ацилирующего агента от 25 % до 65 % выход продукта изменяется незначительно; при избытке менее 25 % выход целевого продукта снижается на 22 %. Таким образом, наиболее целесообразным является использование ацилирующего агента с избытком 25 %. Результаты экспериментов представлены на рисунке 4.

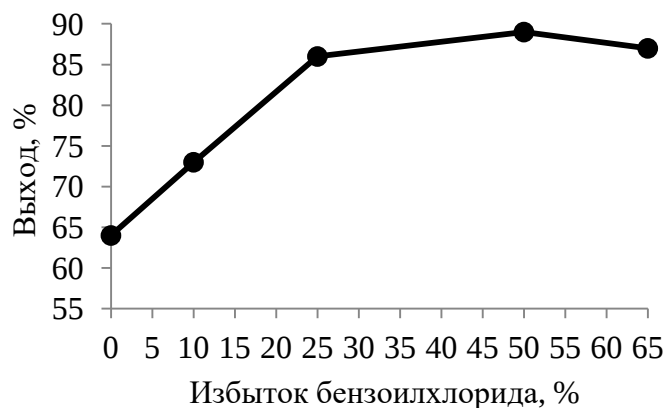


Рисунок 4 – Зависимость выхода продукта **3** от избытка бензоилхлорида

Таким образом, для прохождения реакции ацилирования **1** 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 5). Время выдержки составляло от 0,5 до 45 часов.

Протекание реакции отслеживалось методом тонкослойной хроматографии (элюент – ацетон). В случаях монозамещения увеличение времени реакции не приводило к получению соответствующих дизамещенных производных. Наименьшее время наблюдалось для циннамоильных производных **19-27**, полученных с выходом от 89 % до 99%, и составляло от 0,5 до 1,5 часов, при увеличении времени происходило осмоление реакционной массы, что связано с прохождением побочных реакций двойной связи циннамоильного фрагмента.

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.

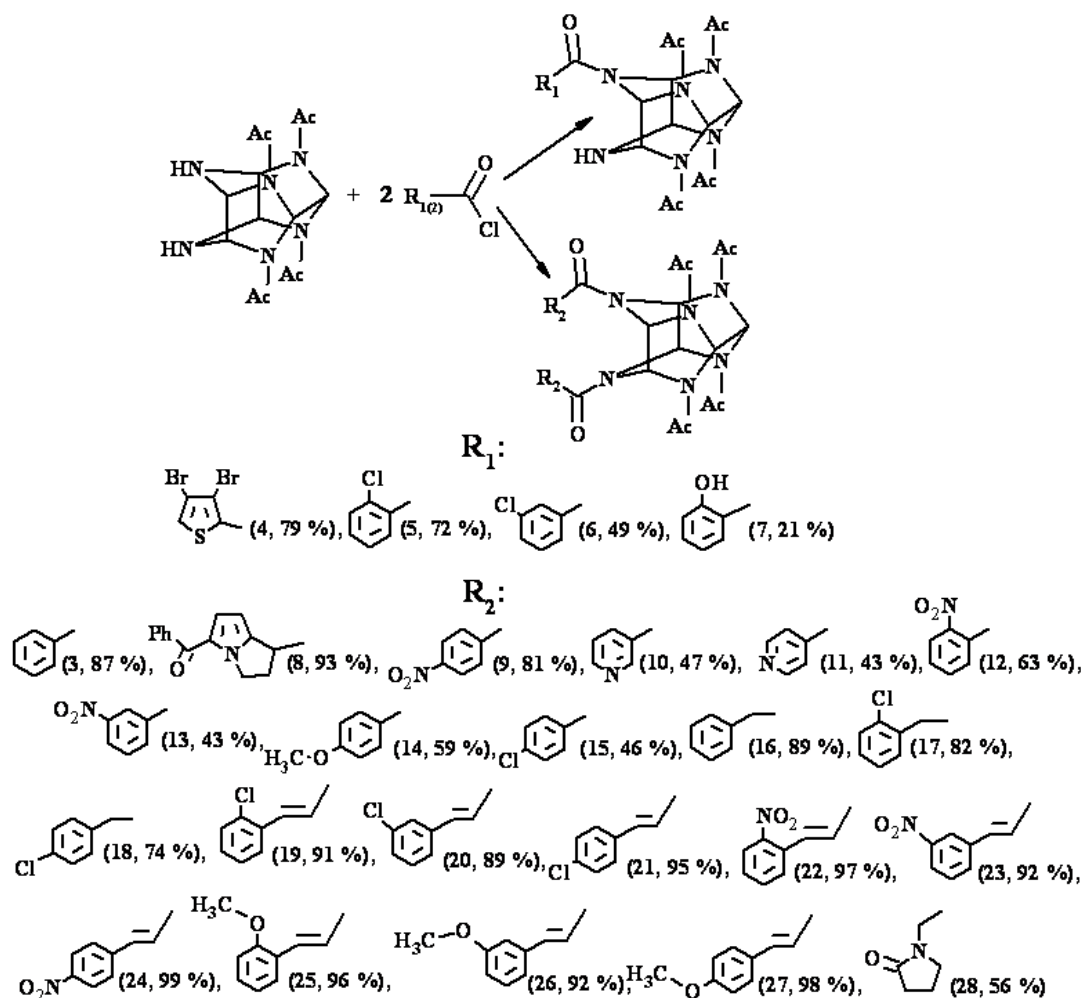


Рисунок 5 – Схема ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекана различными хлорангидридами

Строение полученных соединений подтверждается ИК- и ЯМР-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 более 95 %, что позволяет обходиться без дополнительного выделения и очистки продуктов.

Пиридиновые производные **10** и **11** 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 и 0,5 г/л, соответственно.

Исследование селективного введения в молекулу одной ацильной группировки

Путем изменения порядка дозирования реагентов удалось разработать метод селективного введения одной ацильной группировки в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекана. При добавлении хлорангидрида в раствор каркасного амина промежуточное малорастворимое моноацильное производное выпадает из реакционной массы и не вступает в дальнейшую реакцию.

В случае селективного введения одной ацильной группировки в молекулу ТАIW нет необходимости использования избыточного количества ацилирующего агента. Для оценки использовалась реакция **1** с бензоил хлоридом.

На рисунке 6 показано, что при избыточном количестве ацилирующего агента до 65 % выход незначительно колеблется в пределах от 79 % до 82 %. Данные колебания могут быть отнесены на счет погрешности выделения. По данному методу был получен ряд замещенных продуктов.

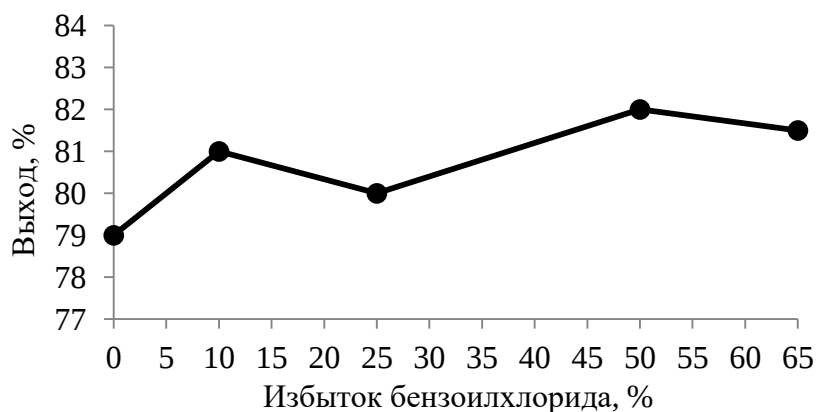


Рисунок 6 – Зависимость выхода **2** от избытка бензоилхлорида

Время выдержки составляло от 1,5 до 27 часов. Прохождение реакции отслеживалось методом тонкослойной хроматографии. Наименьшее время также характерно для получения циннамоильных производных **33-41** (риунок 7) и составляло от 1,5 до 4 часов, при увеличении времени происходило осмоление

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

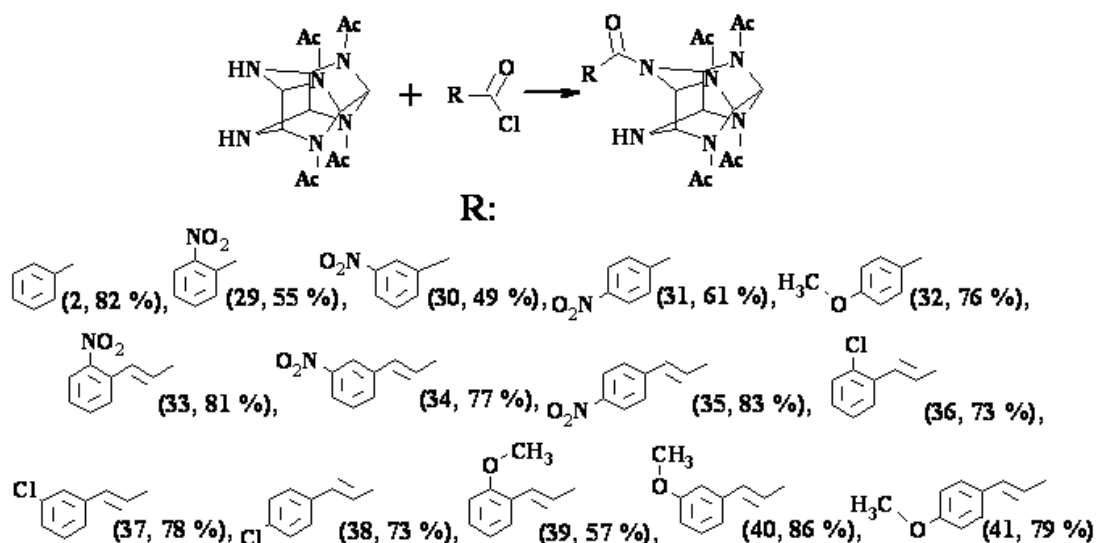


Рисунок 7 – Схема селективного ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекана различными хлорангидридами в положение 4

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 более 95 %.

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

В литературе описано 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 (42), 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.

По данным рисунка 8 видно, что наиболее приемлемыми растворителями для получения **42** являются ацетонитрил и вода. Так как выхода целевого продукта в ацетонитриле и воде близки, было предположено, что обводнение ацетонитрила мало влияет на выход **42**.

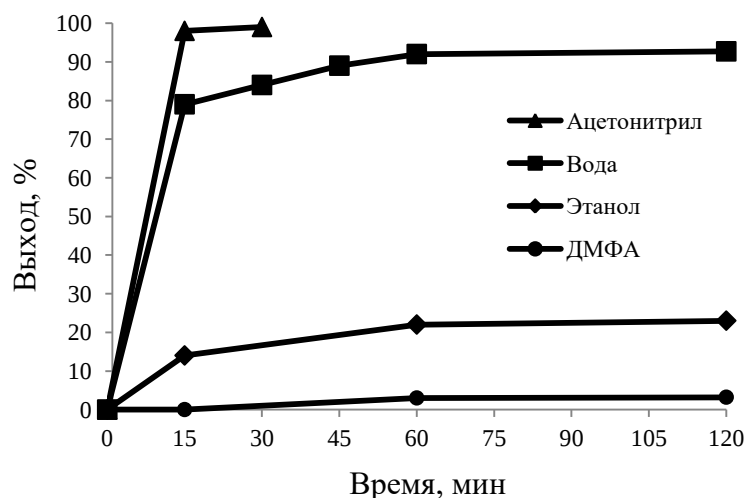


Рисунок 8— Зависимость выхода **42** от времени

Для подтверждения данного предположения был проведен ряд экспериментов, в которых выход продукта оценивали через 30 минут от начала выдержки. На рисунке 9 показано, что при содержании воды в растворителе до 50 % выход изменяется в пределах от 97,4 % до 99,5 %, а при содержании воды более 50 % начинает снижаться. Таким образом, обводнение ацетонитрила до 50 % не оказывает значительного влияния на выход продукта.

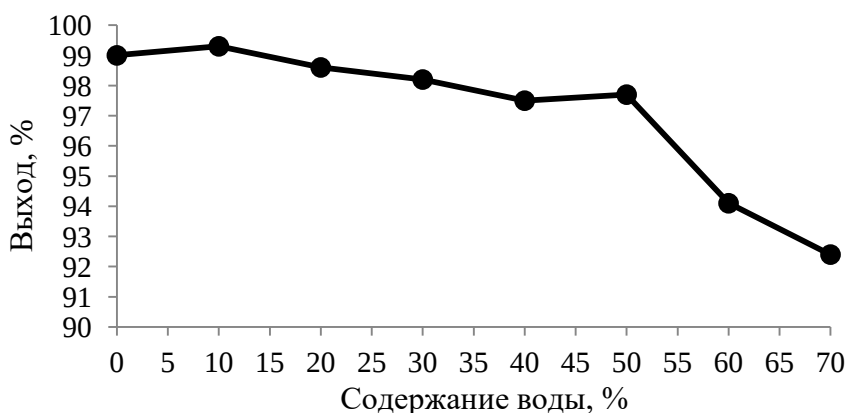


Рисунок 9 – Зависимость выхода **42** от содержания воды в ацетонитриле

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.

В результате исследований установлены точные условия получения **42**. Наиболее целесообразным является применение ацетонитрила в качестве растворителя, при этом допустимо его обводнение до 50%. Эти условия обеспечивают выход продукта более 95 %, а время реакции не превышает получаса.

Реакция с ацетальдегидом в соотношении TAIW:ацетальдегид равном 1:2 через 1 час от начала выдержки может считаться оконченной, так как по данным тонкослойной хроматографии в реакционной массе больше не регистрируется присутствие исходного **1**. После обработки реакционной массы выделено 16 % белого порошка с температурой плавления 342 °С и ряд неидентифицированных смолистых продуктов. Согласно данным ЯМР-спектроскопии полученного соединения соответствует 4-(1-гидроксиэтил)-2,6,8,12-тетрацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекану (**43**).

Реакция с пропаналем велась в соотношении TAIW: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 6,6 % светло-желтого порошка с температурой плавления 345°С. Согласно данным ЯМР-спектроскопии 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 (**44**). Повышение температуры выдержки до 60°С и варьирование pH не привело к увеличению выхода соединения **44** или изменению состава реакционной массы.

Реакция с бутаналем 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 7 % белого порошка с температурой плавления 345 °С. Согласно данным ЯМР-спектроскопии структура полученного соединения соответствует 4-(1-гидроксibuтил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекану (**45**). Повышение температуры выдержки до 60 °С и варьирование pH также, как и в случае с соединением **44**, не привело к увеличению выхода соединения **45** или изменению состава реакционной массы.

При взаимодействии ТАIW с ванилином и салициловым альдегидом применялось соотношение исходных реагентов равное 1:2, использовались различные режимы выдержки. Серия экспериментов показала, что ароматические альдегиды не вступают в реакцию с **1**.

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.

Исследование участия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}] додекана в реакции Манниха с формальдегидом и аминами

В качестве карбонильной компоненты был выбран формальдегид. В случае ацетальдегида, пропаналя или бутаналя выхода замещенных продуктов малы и рассмотрение данных соединений в качестве карбонильных компонент нецелесообразно.

Введение в реакцию, при различных условиях, бензиламина не привело к циклизации по типу продукта **42**, а лишь к образованию 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазабис(4-ацетил-1,3,5-триазо[5,4-с]гекса-2,4,6-триен-2,4,6-триил) (46) с выходом 98 %.

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 (**47**) с выходом 1,6 %. Строение полученного вещества было подтверждено ЯМР-спектроскопией.

Непрореагировавший **1** выделялся из реакционной массы и после перекристаллизации использовался повторно.

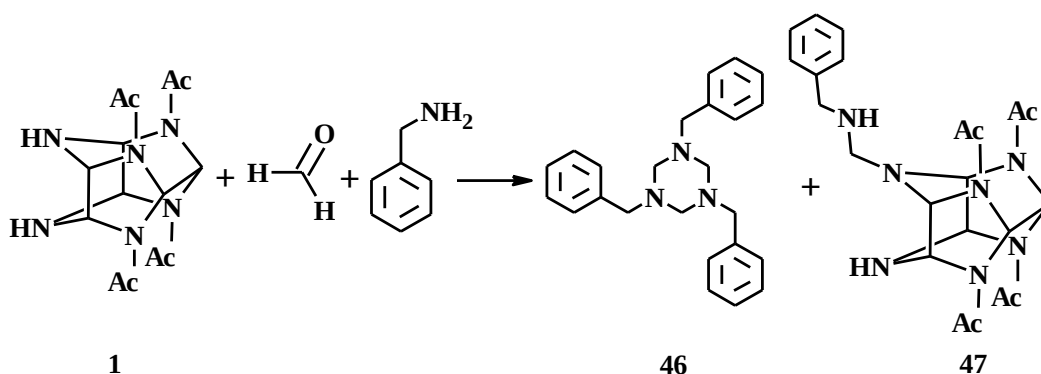


Рисунок 10 – Схема конденсации ТАГВ с формальдегидом и бензиламином

Так же было логичным проверить в данной реакции возможность взаимодействия с вторичными аминами или подобными им веществами. В качестве такого соединения был выбран морфолин.

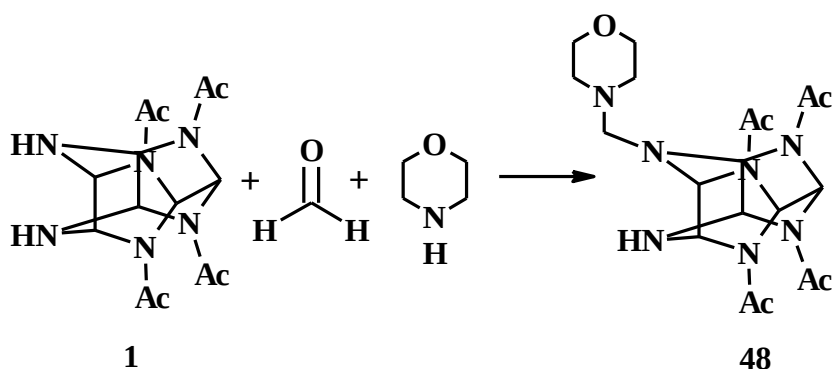


Рисунок 11 – Схема конденсации **1** с формальдегидом и морфолином

Структура полученного с выходом 3,8 % 4-(морфолинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]додекана (**48**) подтверждена ЯМР-спектроскопией.

Введение в реакцию, при различных условиях, аллиламина во всех случаях приводит к образованию 1,3,5-триаллил-1,3,5-триазациклогексана (**49**) с выходом от 57 % до 84 %.

Таким образом, при проведении реакции Манниха можно добиться расширения номенклатуры производных гексаазаизовюрцитанов, как в виде получения производных с линейными заместителями, так и в виде пентациклических соединений. Однако конкурирующие реакции могут являться причиной снижения выхода целевых соединений.

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 **10**, **19**, **21**, **27**, **36** была проведена оценка острого токсического действия. Все 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.

Антигипоксическую активность 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в виде гидрохлорида (**10'**), 4,10-диникотинил-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**10**) и 4,10-ди(2-оксо-1-пирролидинкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана

(28) при однократном введении в профилактическом режиме оценивали на модели острой тканевой гипоксии.

Пероральное введение **10'** 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 **10** 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 **10** 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 – ноотропилем.

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 **28** 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.

Антигипоксические эффекты 4,10-ди(4-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**21**) и 4,10-ди(4-метоксициннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (**27**) оценивали на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночная» гипоксия).

Пероральное введение **21** 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 **36** 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 % по сравнению с контрольной группой. Время между началом агонии и полной гибелью животных, получавших **36**, не отличалось от контрольного показателя.

Также была проведена оценка влияния производных гексаазаизовюрцитана на содержание гемопозитических предшественников в костном мозге. В исследовании использовались 4,10-ди(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**19**) и 4-(2-хлорциннамоил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан (**36**).

Таблица 1 – Динамика содержания эритроидных (КОЕ-Э), гранулоцитарных (КОЕ-ГМ) и фибробластных клеток-предшественников (на 10^5 миелокариоцитов) в периферической крови животных после введения соединений **19** и **36**

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	36	$2,33 \pm 0,37^*$	$5,83 \pm 0,80^*$	$8,33 \pm 1,31^*$
	19	$3,48 \pm 0,28^*$	$8,83 \pm 0,87^*$	$5,83 \pm 0,75^*$
5	36	$4,67 \pm 0,52$	$13,33 \pm 0,80$	$12,67 \pm 2,26^*$
	19	$1,33 \pm 0,32^*$	$4,00 \pm 0,26^*$	$6,00 \pm 0,45^*$

Таблица 2 – Динамика содержания эритроидных (КОЕ-Э), гранулоцитарных (КОЕ-ГМ) и фибробластных клеток-предшественников (на 10^5 миелокариоцитов) в костном мозге животных после введения соединений **19** и **36**

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	36	$8,67 \pm 1,23$	$24,67 \pm 2,67$	$17,83 \pm 1,94$
	19	$3,83 \pm 0,56^*$	$11,50 \pm 1,23^*$	$14,67 \pm 1,12$
5	36	$8,16 \pm 0,17$	$24,50 \pm 0,52$	$14,67 \pm 1,61$
	19	$8,60 \pm 1,36$	$25,83 \pm 3,16$	$21,33 \pm 1,05^*$

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 **21** и **27** 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-гексаазаизовюрцитан проявляет более выраженную антигипоксическую активность.

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

5 Соединение **36** 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-гексаазаизовюрцитана обладают спектром различной биологической активности и могут найти широкое применение в фармакологии.

ВЫВОДЫ

1 Разработан эффективный метод 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. 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.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в следующих работах:

1 Кулагина, Д.А. Ацилирование 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетра-цикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана никотиновыми кислотами / Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин, С.В. Сысолятин // Ползуновский вестник. – 2015. – № 4. – С. 119-122.

2 Kulagina, D.A. Acylation of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{5,9},0^{3,11}]dodecane / D.A. Kulagina, S.V. Sysolyatin, V.V. Malykhin, A.I. Kalashnikov // Mendeleev Communications. - 2016. - Volume 26, Issue 2. - P. 139-140.

3 Кулагина, Д.А. Селективное введение одной ацильной группы в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана / Д.А. Кулагина, С.В. Сысолятин, А.В. Шевченко // Ползуновский вестник. – 2016. – №4 – С. 80-83.

4 Кулагина, Д.А. 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан: получение и новые пути применения / Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин, С.В. Сысолятин, А.В. Шевченко, А.А. Арбагозова // Южно-Сибирский научный вестник. – 2017. – № 2 – С. 15-19.

5 Кулагина, Д.А. Получение биологически активных производных каркасных аминов / А.В. Шевченко, Д.А. Кулагина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием (20-22 мая 2015 г., г. Бийск) / Алт. гос. техн. ун-т, БТИ. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2015. – С. 78-90.

6 Кулагина, Д.А. Ацилирование 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетра-цикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана ароматическими кислотами / Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин // Материалы и технологии XXI века: доклады IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, 9–11 сентября 2015 года, г. Бийск Алтайского края. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2015. – С. 158-160.

7 Kulagina, D.A. Acylation of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]dodecane / S.V. Sysolyatin, D.A. Kulagina, V.V. Malykhin // XIth International Workshop: High Energetic Materials: Demilitarization and Civil Applications (HEMs 2015), Ajaccio (Corsica), France, 19-23 October, 2015. – P. 23-24.

8 Кулагина, Д.А. Получение 4,10-ди(оксо-2-пирролидинацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана / А.В. Шевченко, Д.А. Кулагина // Перспективы развития фундаментальных наук [Электронный ресурс]: сборник трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Россия, Томск, 26-29 апреля 2016г. / под ред. И.А. Курзиной, Г.А. Вороновой. – Томск: Изд-во – Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2016. – С. 500-502.

9 Кулагина, Д.А. Получение биологически активных производных гексаазаизовюрцитана / Д.А. Кулагина, А.В. Шевченко // Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии: Тезисы докладов V Всероссийской научной молодежной школы-конференции, 15-20 мая, 2016, Омск / ИППУ СО РАН. – Омск: ИППУ СО РАН, 2016. – С. 199-200.

10 Кулагина, Д.А. 4,10-ди(оксо-2-пирролидинацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан: получение, свойства, биологическая активность / А.В. Шевченко, Д.А. Кулагина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием, 18-20 мая 2016 г., г. Бийск. – Алт. гос. техн. ун-т, БТИ. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2016. – С. 61-64.

11 Кулагина, Д.А. Реакция конденсации формальдегида с 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитаном / Д.А. Кулагина, А.В. Шевченко // Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов: материалы докладов VI Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых 15–16 сентября 2016 года (г.Бийск, Алтайский край) – Бийск: РОАК ООП «Общероссийское литературное сообщество», 2016. – С. 27-28.

12 Кулагина, Д.А. Синтез и биологическая активность каркасных полициклических аминов / Д.А. Кулагина, А.В. Шевченко, А.А. Арбагозова // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых: сборник тезисов докладов международной научной конференции. – Иркутск: Издательство Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 2017. – С. 43.

13 Kulagina, D. Analgesic activity of hexaazaisowurtzitane derivatives / S. Krylova, T. Povet'eva, D. Kulagina et al. // The VIth International Symposium on Energetic Materials and their Applications (ISEM2017), Tokyo, Japan, 6 November, 2017. – P. 175.