

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Доброквашина Анастасия Николаевна

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ
ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2025

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель:	Климочкин Юрий Николаевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Органическая химия»
Официальные оппоненты:	Балова Ирина Анатольевна доктор химических наук, профессор, директор института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург Аксенов Николай Александрович доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Органическая химия» ФГАОУ ВО "Северо-Кавказский федеральный университет", г. Ставрополь
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Защита состоится «03» марта 2026 г. в 16:00 на заседании диссертационного совета 24.2.377.03 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета 24.2.377.03; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета 24.2.377.03 <https://d24237703.samgtu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

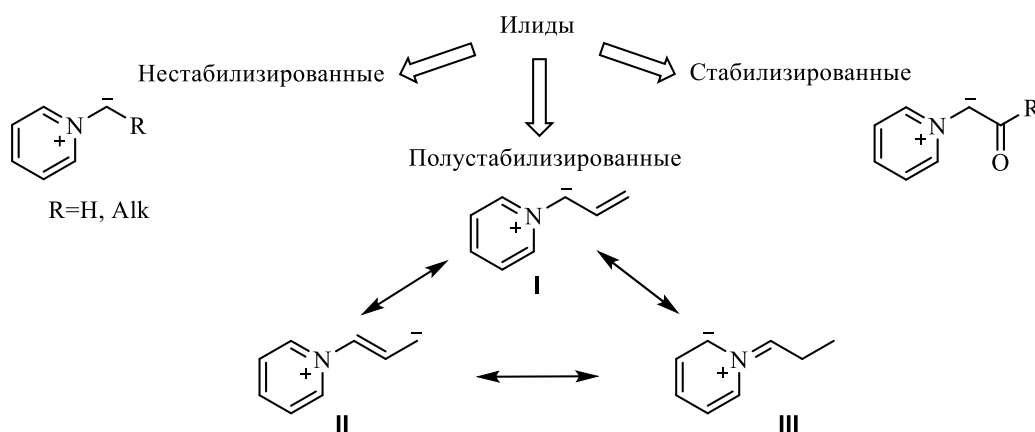
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В фармацевтике азотсодержащие гетероциклы считаются важными соединениями. В частности, пиридины являются одними из наиболее широко используемых структурных фрагментов при разработке лекарственных средств, в первую очередь из-за их глубокого влияния на биологическую активность, что привело к открытию многочисленных терапевтических средств широкого спектра действия. Так фрагмент пиридина в действующем веществе лекарственного препарата увеличивает его активность и метаболическую стабильность, повышает биодоступность и устраняет проблемы связывания с белками. На рынке существует множество препаратов, содержащих в своей структуре пиридин таких, как абиратерон от рака предстательной железы, энпиридин от малярии, никетамид в качестве стимулятора ЦНС, возбуждающего дыхательный и сосудодвигательный центры и т.д.

Помимо этого, в структуры природных и биологически активных соединений часто входит фрагмент кватернизированного пиридина. Соли пиридиния нашли свое применение в качестве биомаркеров десмозина при хронической обструктивной болезни легких, дезинфицирующих и антисептических средств, антидотов при отравлении фосфорорганическими веществами, ионных жидкостей. Кроме того, они доступны, недороги, нетоксичны и в то же время устойчивы к воздействию воздуха и влаги. В последние несколько десятилетий приобрело популярность использование четвертичных производных пиридиния в качестве универсальных стартовых субстратов в органическом синтезе. Поэтому разработка новых синтетических методов, основанных на использовании в синтезе таких солей, остается актуальной задачей.

Важно отметить, что введение фрагмента адамантана в молекулу часто приводит к появлению биологической активности. В настоящее время применяются препараты, в структуре действующего вещества которого есть фрагмент адамантана, например, адапален – ретиноид третьего поколения при заболеваниях кожи, аминоадамантаны как противовирусные средства, опаганиб – запатентованный экспериментальный препарат с противовоспалительной, противовирусной и противораковой активностью. В связи с необходимостью синтеза веществ карбоциклической структуры, содержащих фрагмент адамантана с потенциальной биологической активностью, реакции солей пиридиния могут служить мощным инструментом для достижения этой цели. Известно, что соли пиридиния являются источниками важнейших интермедиатов – илидов, которые уже показали свою эффективность в синтетической органической химии. В настоящее время практически отсутствуют исследования химических свойств фосфор-, серо- и азотсодержащих солей аллильного типа, содержащих фрагмент адамантана в своей структуре. Химия таких соединений изучена фрагментарно.

Говоря о строении аллильных илидов, которые генерируются из аллильных солей пиридиния, важно отметить, что эти частицы относятся к полустабилизированным резонансом интермедиатам. Рассматривая граничные структуры илидов, можно ожидать в ходе реакции превращения трех типов: затрагивающих только аллильную систему (I, II) или фрагмент пиридина (III) с возможностью его деароматизации (рисунок 4). При этом введение второго кватернизированного фрагмента пиридиния в исходную аллильную соль может существенным образом изменить направление протекания реакции.



В литературе практически отсутствуют данные о химических трансформациях *бис*-аллильных солей фосфония и сульфония. А в случае *бис*-аллильных солей пиридиния данные отсутствуют вовсе, что говорит об актуальности и необходимости исследования химических превращений неопределенных солей подобной структуры.

Цель и задачи научного исследования.

Цель работы – новые подходы к синтезу карбо- и гетероциклических соединений на основе превращений аллильных и диенильных солей, содержащих один или два фрагмента кватернизированного пиридина.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- синтез коллекции стартовых субстратов;
- исследование трансформаций полученных солей пиридиния в основных средах;
- исследование трансформаций полученных солей пиридиния в условиях окисления и восстановления;
- исследование возможности построения карбо- и гетероциклических структур на основе перициклических реакций солей диенового строения;
- первичная оценка биологической активности полученных соединений.

Научная новизна. Показано, что при обработке триэтиламиноом бут-2-енильных солей, содержащих один или два фрагмента пиридиния, образуются *N*-бутадиенилпиридиниевые соли. Разработан диастереоселективный метод получения дизамещенных пиридилциклопропанов из кватернизированных 2-стирилпиридинов. Предложено использование диенильных солей в новой модификации реакции Дильса-Альдера, позволяющей формировать дополнительную двойную связь в первичном аддукте. Это превращение реализовано *in situ* непосредственно из аллильных солей пиридиния. Обнаружена новая реакция между солью пиридиния диенового строения и тетрацианоэтиленом, приводящая к 4-(адамантан-1-ил)-2-(дицианометил)циклопент-3-ен-1,1-дикарбонитрилу. Представлен новый метод получения 3-(адамантан-1-ил)тиофена по реакции соли пиридиния диенового строения с сулфиниланилинами. Разработан новый подход к синтезу солей хинолизиния из бромзамещенных диеновых солей пиридиния. Показано, что строение аллильной соли 3-гидроксипиридиния определяет направление перициклических реакций, в которых можно получать три типа продуктов.

Практическая значимость. Разработаны новые подходы к синтезу карбо- и гетероциклических структур с фрагментом адамантана путем введения солей пиридиния диенового строения в перициклические реакции. Некоторые из

полученных соединений проявили умеренную активность против вируса гриппа А (H1N1), вируса осповакцины, а также противоопухолевую активность.

Личный вклад автора. Автором работы проведен поиск и анализ литературных данных по теме исследования, выполнены экспериментальные исследования, осуществлена интерпретация спектральных и физических характеристик полученных соединений, выполнена часть квантово-химических расчетов. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертации.

На защиту выносятся следующие положения:

- методы получения адамантилсодержащих *моно*- и *бис*-солей пиридиния;
- особенности превращений полученных солей в основных средах;
- особенности окисления и восстановления некоторых солей пиридиния;
- возможность построения карбо- и гетероциклических структур на основе перициклических реакций солей диенового строения;
- новый метод получения адамантилсодержащих хинолизиниевых солей;
- зависимость реакционной способности от строения исходной аллильной соли 3-гидроксипиридиния в перициклических реакциях;
- биологическая активность некоторых полученных соединений.

Объекты исследования: дибромид [(2*Z*)-2-(адамантан-1-ил)бут-2-ен-1,4-диил]дипиридиния, бромид ((*Z*)-3-(адамантан-1-ил)-4-бромбут-2-ен-1-ил)пиридиния, бромид 1-((*Z*)-2-(адамантан-1-ил)-4,4-дибромбут-2-ен-1-ил)пиридиния-1, бромид 1-((*E*)-3-(адамантан-1-ил)аллил)-пиридин-1-ия, бромид 1-((*E*)-3-(адамантан-1-ил)аллил)-2-((*E*)-стирил)пиридиния, бромид 1-[(*E*)-3-(адамантан-1-ил)бута-1,3-диен-1-ил]пиридиния, бромид 1-((1*E*,3*E*)-2-(адамантан-1-ил)-4-бромбута-1,3-диен-1-ил)пиридиния-1.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus; а также в 5 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: MOSM 2022 «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2022); VII Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2023); Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2024); II Международная научная студенческая конференция, посвященная 220-летию КФУ «Актуальные вопросы химии 21 Века» (Казань, 2024), Всероссийский Конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2025» (Владикавказ, 2025).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 246 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 22 рисунка, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 229 наименований.

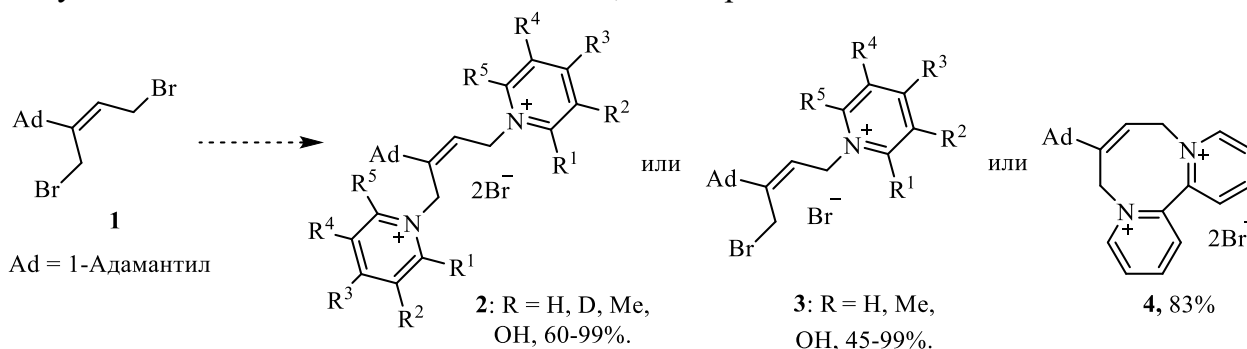
Диссертация выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках базовой части государственного задания (№ FSSE-2026-0003) и при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-23-00661).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

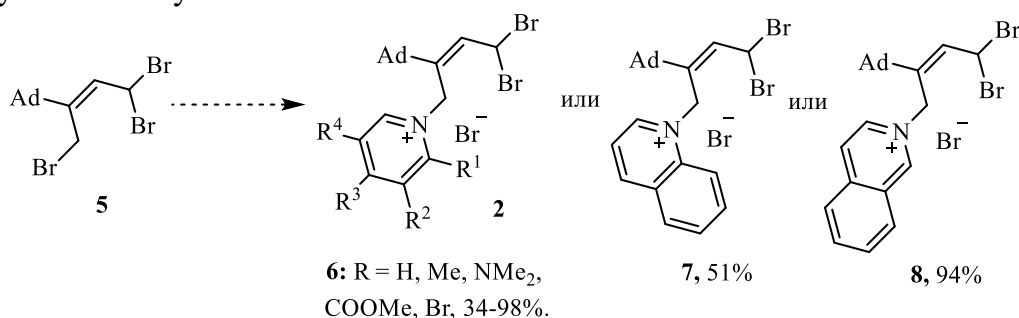
1. Синтез исходных солей пиридиния

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что соли сульфония, фосфония, аммония и пиридиния играют важную роль в качестве ключевых стартовых субстратов в синтезе разнообразных соединений, находящих применение в различных областях. Доступность, легкость использования и уникальные свойства этих солей делают их особенно привлекательными субстратами в органическом синтезе. Так как потенциал *бис*-аллильных солей не раскрыт, наше внимание было обращено именно к таким соединениям, в частности к адамантилсодержащим.

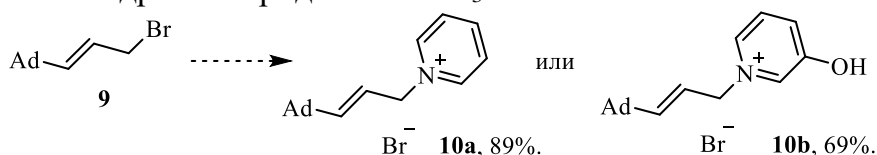
Одними из объектов настоящего исследования стали пиридиниевые соли, полученные на основе аллил-1,4-дибромида **1**. Они получены путем нуклеофильного замещения одного или двух атомов брома. Реакция **1** с замещенными пиридинами и хинолином в CH_3CN дала, в зависимости от нуклеофильных свойств оснований и стерических факторов, различные *бис*- и *моно*-четвертичные соли **2** и **3**. Также была получена циклическая соль **4** на основе 2,2'-бипиридина.



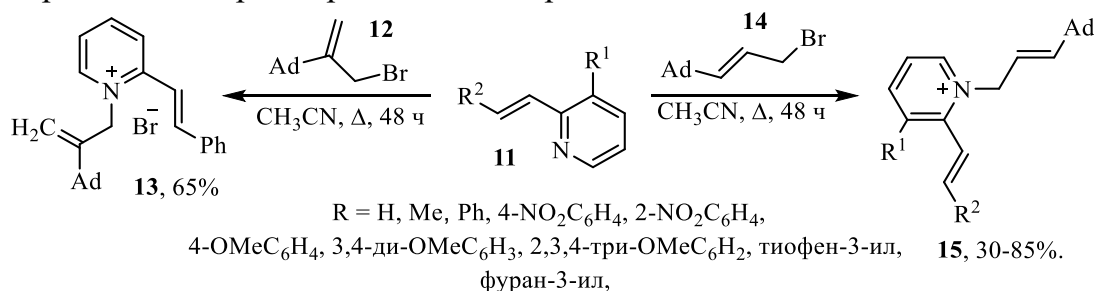
Далее синтезирован ряд адамантилсодержащих *N*-(4,4-дибромбут-2-енил)замещенных пиридиниевых солей **6-8** по реакции *N*-аллилирования азотсодержащих гетероциклических соединений трибромидом (**1**). Кроме того, были попытки введения пиридиниевого фрагмента по 4-ому положению бутена, однако они не увенчались успехом.



Помимо *бис*-аллильных солей, нами были получены и *моно*-аллильные соли **10** для оценки направлений проводимых реакций. Для этого бромид **9** обрабатывали пиридином или 3-гидропиридином в CH_3CN .



Следующими объектами исследования были выбраны кватернизированные производные 2-стирилпиридинов. Так, были получены *N*-замещенные производные **13** и **15** реакцией стирилпиридинов **11** с бромидом **12** и **14**.

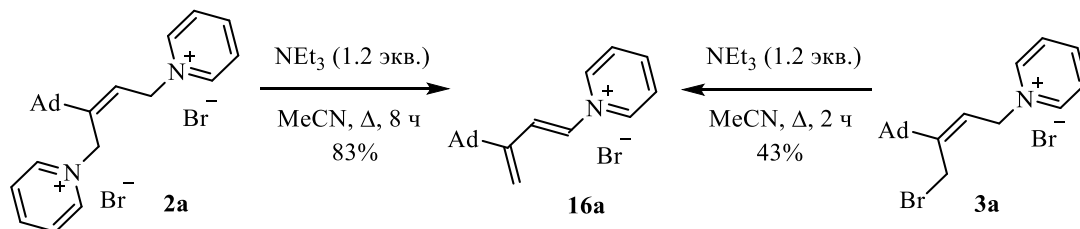


Таким образом, нами были синтезированы разнообразные исходные соли, которые мы вовлекали в дальнейшие превращения. Для изучения их химических свойств выбраны следующие направления исследования: трансформации солей в основных средах, в условиях реакций окисления, восстановления и в перициклических реакциях.

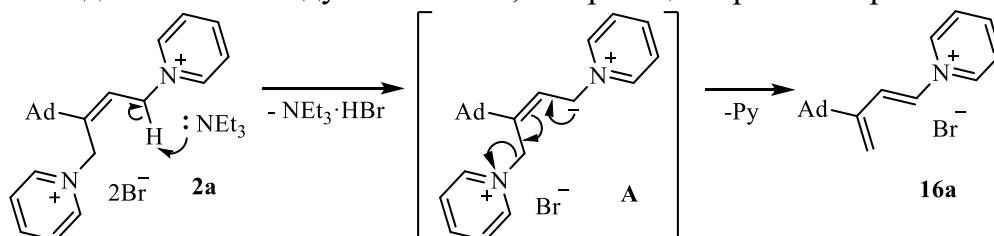
2. Изучение химических трансформаций солей пиридиния

2.1. Синтез солей диенового строения

Следующим этапом стало изучение трансформаций аллилпиридиниевых солей **2** и **3** в присутствии оснований. Было установлено, что реакции **2a** или **3a** в кипящем ацетонитриле с триэтиламином приводят к образованию диеновой соли **16a**.

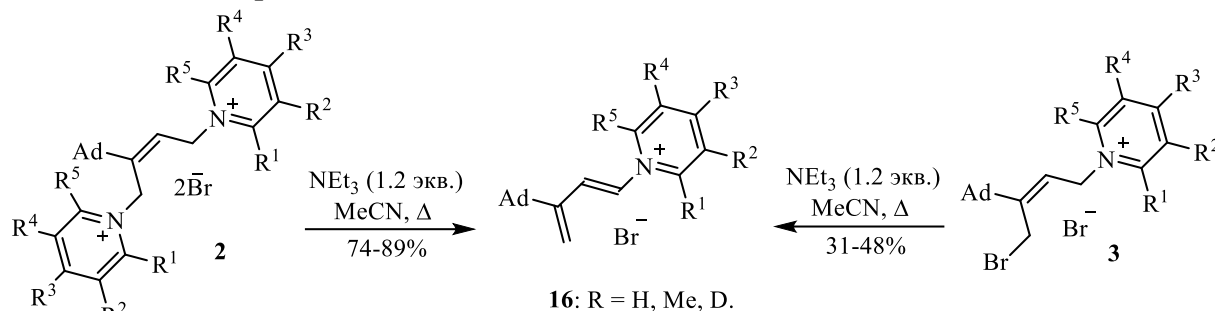


На первоначальном этапе предполагаемого механизма происходит депротонирование под действием триэтиламина у менее стерически затрудненного атома углерода дипиридиниевой соли **2a**, что приводит к образованию промежуточного ильда **A**. Элиминирование молекулы пиридина из **A** приводит к образованию диена **16a**. Следует отметить, что реакция протекает региоселективно.

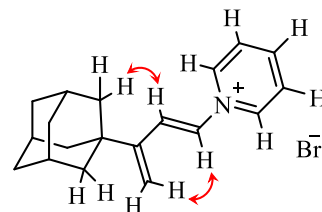


Обнаруженный результат вдохновил нас на дальнейшее исследование данной реакции. Нами изучены превращения других солей пиридиния адамантанового ряда **2** и **3** под действием триэтиламина. Показано, что они также участвуют в этой реакции с образованием диенов **16**. Важно отметить, что увеличение степени замещения гетероциклического кольца увеличивает время реакции. Более того, увеличение количества основания не влияет на скорость реакции. Сравнительный

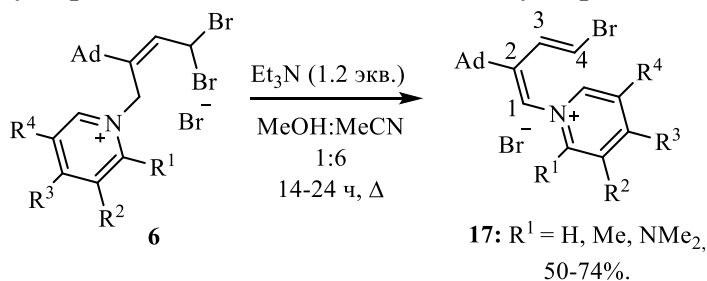
анализ показал, что реакция с *моно*-замещенными солями пиридиния **3** протекает значительно быстрее, но менее селективно.



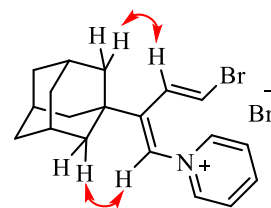
Решающим фактором, влияющим на реакционную способность образующейся соли диеновой структуры, является её конформация. Поскольку в реакцию Дильса-Альдера вступают диены, которые находятся в *s-cis*-конформации, мы обратили внимание на конформацию диена **16a**. Конформацию данного диена **16a** определили при помощи двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY, в котором наблюдаются кросс-пики, соответствующие пространственным взаимодействиям между протонами кратной связи ($=\text{CH}_2$) с протоном кратной связи ($=\text{CH}-\text{N}^+$), наличие кросс-пигов между протонами пиридинового цикла и адамантанового фрагмента не наблюдалось, что подтверждает *s-цисоидную* конформацию диена и *E*-конфигурацию двойной связи C^1-C^2 .



Нами было принято решение провести аналогичную реакцию с участием бромидов **6**, в результате которой были получены диеновые соли **17**. Предполагаемый путь реакции аналогичен механизму образованию диена **16a**.



E-Конфигурация концевой двойной связи, связанной с бромом, была определена по большому значению КССВ (14 Гц), характерной для двойной связи в *транс*-конфигурации. Однако, другая двойная связь обладает тремя заместителями, из-за чего для определения ее конфигурации был проведен двумерный эксперимент ^1H - ^1H NOESY. В полученном спектре наблюдались кросс-пики пространственного взаимодействия протонов адамантанового фрагмента с протоном в первом и третьем положениях бутадиенового скелета. Таким образом было выяснено, что двойная связь, связанная с пиридиновым циклом, находится в *E*-конфигурации, кроме того, сам бутадиеновый скелет находится в *s-цисоидной* конформации.

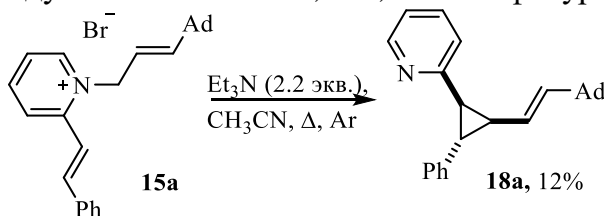


Установлено, что под действием триэтиламина соли **2** и **3** превращаются в соли диенового строения в виде единственного *s-цис*-изомера. Конформации диенов подтверждены с помощью двумерного эксперимента ЯМР, а также квантово-химического расчета. Такое строение полученных солей диенового строения делает их привлекательными стартовыми субстратами в реакции Дильса-Альдера.

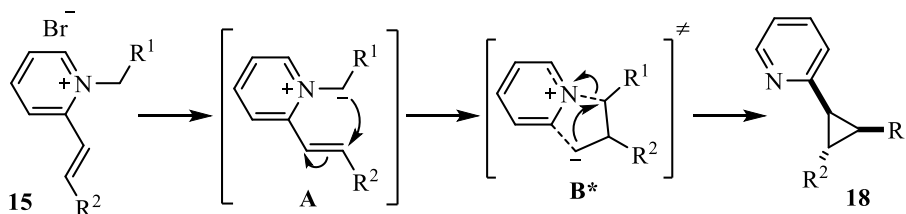
2.2. Синтез тризамещенных циклопропанов на основе кватернизированных 2-стирилпиридинов

Рассматривая структуру солей стирилпиридиния, можно отметить, что в ней имеется несколько неравноценных реакционных центров. Это может приводить к образованию различных продуктов реакции. Таким образом, уникальные свойства этих соединений делают их особенно привлекательными субстратами в органическом синтезе. Поэтому на следующем этапе исследования мы рассмотрели трансформации кватернизированных замещенных 2-стирилпиридинов под действием оснований.

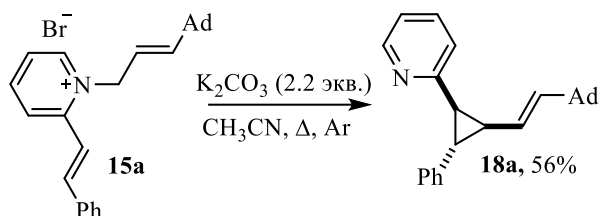
При взаимодействии с триэтиламином соединения **15a** в среде ацетонитрила в атмосфере аргона при кипячении был получен циклопропан **18a**. На основании значений КССВ можно сделать вывод о том, что два протона со стороны пиридиниевого и винильного фрагментов расположены в *транс*-конфигурации относительно третьего протона вблизи арильной группы. Таким образом, можно утверждать, что реакция протекает стереоспецифично. Пиридиновый и винильный фрагменты располагаются в *цис*-конфигурации, а арильный в *транс*-относительно этих заместителей, продукт **18a** имеет 1*R**,2*R**,3*R**-конфигурацию.



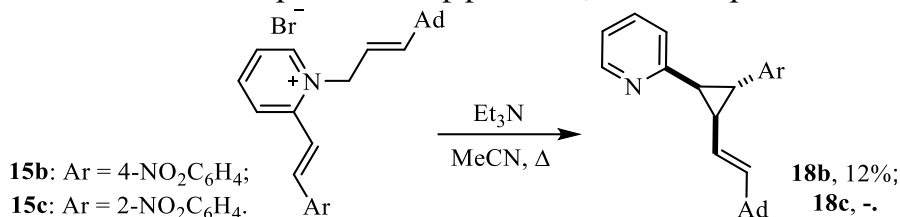
В процессе анализа результатов проведенных экспериментов перед нами стояла задача исследования маршрута данной реакции. Помимо циклопропана, второй продукт, который был выделен – стирилпиридин. Поэтому можно было предположить, что реакция идет не внутри-, а межмолекулярно. Для изучения механизма нами проведены перекрестные синтезы. На основании полученных результатов предложен маршрут образования циклопропанов, заключающийся в отрыве протона основанием у метиленового атома углерода, связанного с азотом, пиридиновой соли, что приводит к образованию промежуточного илида пиридиния **A**. Далее происходит нуклеофильное присоединение карбаниона к активированной двойной связи. Стабилизация образующегося аниона **B** достигается за счет отщепления хорошей уходящей группы – пиридина. Далее происходит 3-экзо-тетрациклизация с последующим образованием циклопропана через переходное состояние **B***.



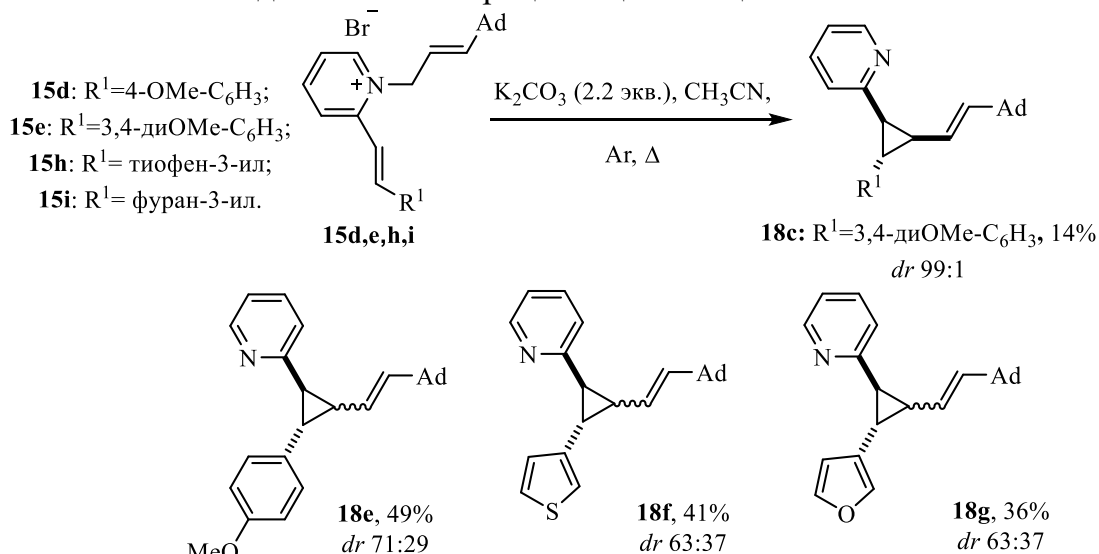
В связи с низким выходом циклопропана перед нами стояла задача подбора условий реакции с целью улучшения результата. Определено, что наиболее подходящим основанием является карбонат калия. Было обнаружено, что реакция протекает только при нагревании, а при комнатной же температуре процесс останавливается на стадии генерации илида.



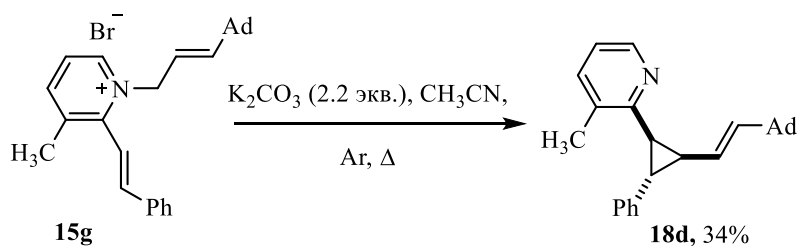
Для солей **15b,c**, содержащих нитрогруппу в *пара*- или *орто*-положениях стирильного фрагмента, необходимо было подобрать подходящее основание. В этом случае для образования циклопропана лучше использовать триэтиламин. Когда нитрогруппа занимает *орто*-положение, желаемый продукт не был получен, что, возможно, связано как с электронными эффектами, так и стерическими факторами.



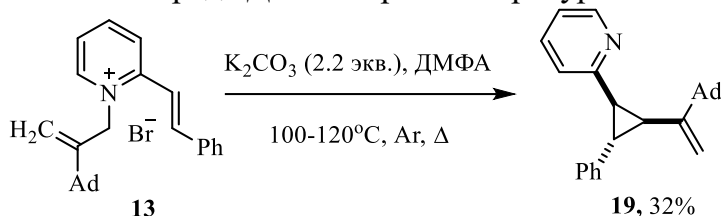
Далее мы решили провести реакции с солями, содержащими тиофеновый и фурановый фрагменты, а также донорные группы в ароматическом заместителе, в частности метоксигруппы. При наличии донорных групп в ароматическом заместителе были получены смеси диастереомерных циклопропанов **18e-g**. В тех же условиях с солью **15e**, содержащей две метоксигруппы, реакция протекала диастереоселективно и был получен только один продукт. При обработке соли на основе стирилпиридина K₂CO₃, содержащего три метоксигруппы в бензольном кольце, наблюдалась в качестве одного из основных процессов декватернизация исходной соли. Анализируя спектры ЯМР ¹H, в частности константы спин-спинового взаимодействия, можно сделать вывод о строении полученных диастереомеров. В преобладающем продукте пиридиновый и аллильный фрагменты располагаются в *цис*-конфигурации, а арильный – в *транс*-относительно этих заместителей. В минорном продукте арильный и аллильный фрагменты располагаются в *цис*-конфигурации, а пиридиновый – в *транс*-относительно этих заместителей. Вероятно, такая энантиоселективность обусловлена вторичными орбитальными взаимодействиями в процессе циклизации.



Важно отметить, что при наличии метильного заместителя в третьем положении пиридина выход циклопропана **18d** снижался.



В случае субстрата **13**, содержащего адамантилизопропенильный фрагмент, реакция протекает только в среде ДМФА при температуре 100-120°C.

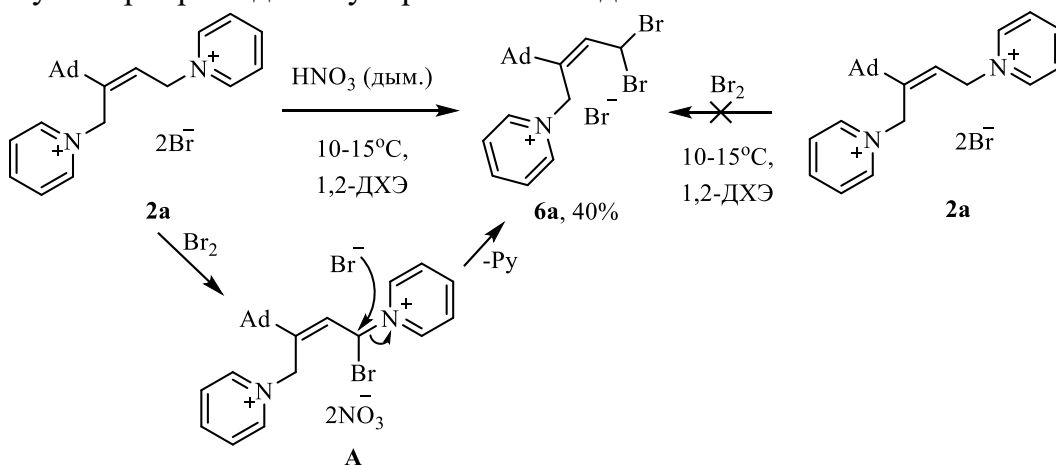


Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что в качестве растворителя лучше использовать апротонные полярные растворители такие, как ацетонитрил или диметилформамид, в качестве основания наиболее удачным оказалось применение карбоната калия или, если субстрат содержит нитрогруппу, триэтиламина.

2.3. Изучение трансформаций солей в условиях окисления

Изучив поведение различных солей в основных средах, нас заинтересовали их трансформации в условиях окисления. Для данного исследования нами выбраны пиридиниевые соли **2a** и **10a**, которые вводили в реакции с дымящей азотной кислотой, а также с иодом или иодидом натрия в комбинации с пероксодисульфатом калия.

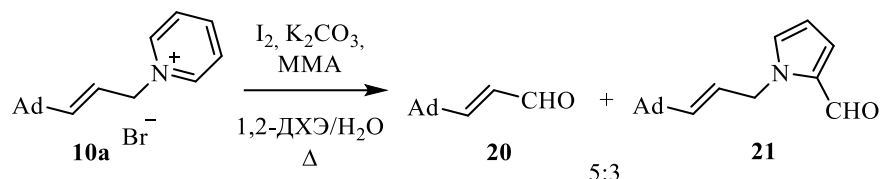
Вовлекая дипиридиниевую соль **2a** в реакцию с дымящей азотной кислотой, был получен трибромид **6a** с умеренным выходом.



Предположительно, азотная кислота окисляет бромид-анион до молекулярного брома, который броморирует по аллильному положению исходную соль **2a** с менее стерически нагруженной стороны. Далее происходит нуклеофильное замещение пиридина бромид-анионом с образованием бромидида **6a**. Важно отметить, что при попытке бромирования жидким бромом без использования азотной кислоты реакция не протекает.

При использовании в качестве окислителя иода в присутствии карбоната калия и каталитического количества метилметакрилата получена смесь двух

альдегидов **20** и **21** в соотношении 5:3 по данным ЯМР ^1H . Предположительно, образование смеси альдегидов обусловлено низкой скоростью окисления по сравнению со скоростью иодирования аллильного атома углерода, приводящего к гидролитическому расщеплению гетероцикла с последующим гидролизом промежуточного имина.

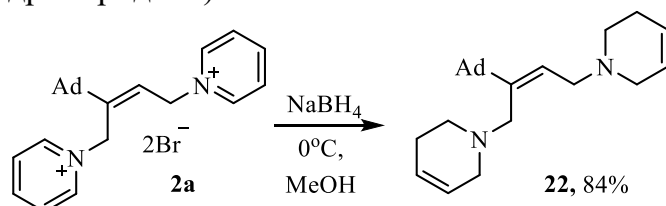


Неожиданно при использовании окислительной системы $\text{NaI}/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ был выделен только продукт гидролиза имина – альдегид **20** с выходом 29%. В случае бис-соли **2a** в таких условиях происходило образование продуктов осмоления.

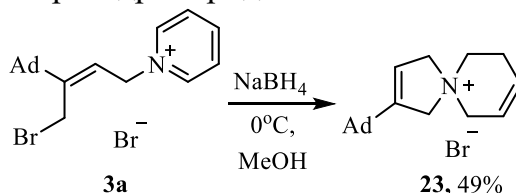
2.4. Восстановление солей пиридиния

Помимо трансформаций в окислительных средах, рассмотрены и реакции солей **2a**, **3a** и **4** с восстановителями. В качестве восстанавливающих агентов выбраны борогидрид натрия и молекулярный водород на скелетном никеле.

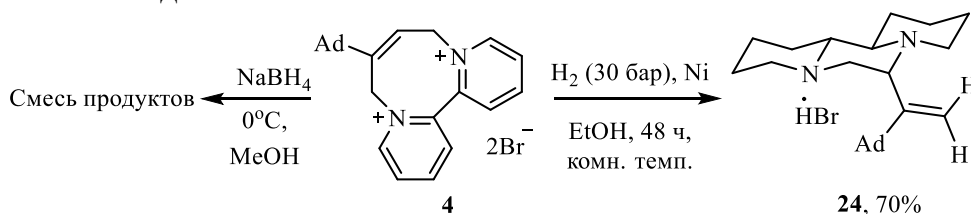
Восстановление соли **2a** тетрагидроборатом натрия привело к образованию бис-(1,2,3,6-тетрагидропиридина) **22**.



Интересный результат получен при восстановлении моно-пиридиниевой соли **3a** в аналогичных условиях. Выделен продукт внутримолекулярной кватернизации промежуточного 1,2,3,6-тетрагидропиридина **23**.

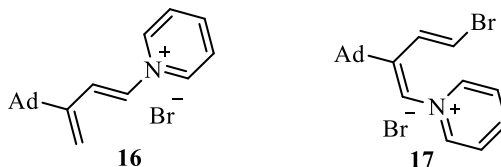


Соль **4** на основе 2,2'-бипиридина при восстановлении борогидридом натрия давала смесь различных продуктов, разделить которые не удалось. В связи с данным фактом нами было принято решение заменить тетрагидроборат на молекулярный водород в условиях гетерогенного катализа скелетным никелем. Обнаружено, что полное восстановление гетероциклических фрагментов сопровождается уменьшением восьмичленного цикла до шестичленного с формированием экзоциклического адамантилвинильного заместителя.



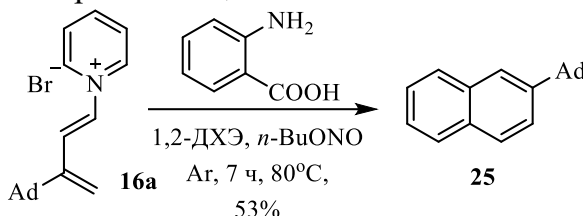
2.5. Реакция [4+2]-циклоприсоединения солей диенового строения

В качестве объектов исследования были выбраны синтезированные ранее соли пиридиния **16**, **17**. Ранее нами было доказано, что исходные диены находятся в *s-цис*-конформации.



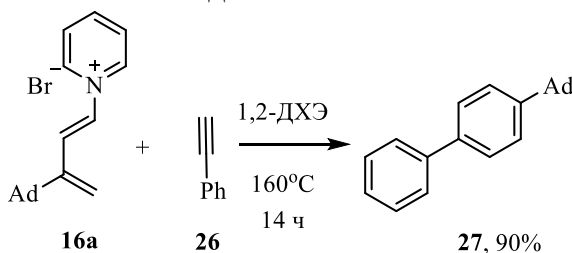
Сначала мы исследовали взаимодействие исходных электронодефицитных диеновых солей с электронообогащенными диенофилами: 3,4-дигидро-2*H*-пираном и этилвиниловым эфиром, однако реакции не протекали.

Далее в эту реакцию были вовлечены активированные напряжением диенофилы такие, как норборнен и норборнадиен, при этом образование продуктов циклоприсоединения не наблюдалось. В случае использования более напряженного диенофила – дегидробензола, установлено, что образуется 2-адамантилнафталин (**25**). Обнаружено, что в ходе реакции происходит легкое элиминирование пиридина из аддукта, приводящее к ароматизации.

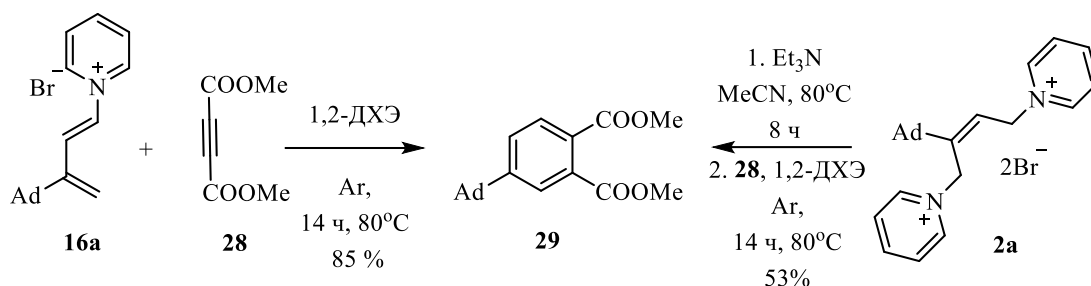


Данный факт заинтересовал нас и подтолкнул на всестороннее изучение превращения, поскольку в литературе имеются только единичные примеры применения диеновых солей в реакции Дильса-Альдера, при этом в продуктах всегда сохранялся пиридиновый фрагмент.

В реакции с фенилацетиленом (**26**) при нагревании получен 1-([1,1'-бифенил]-4-ил)адамантан (**27**) с высоким выходом.

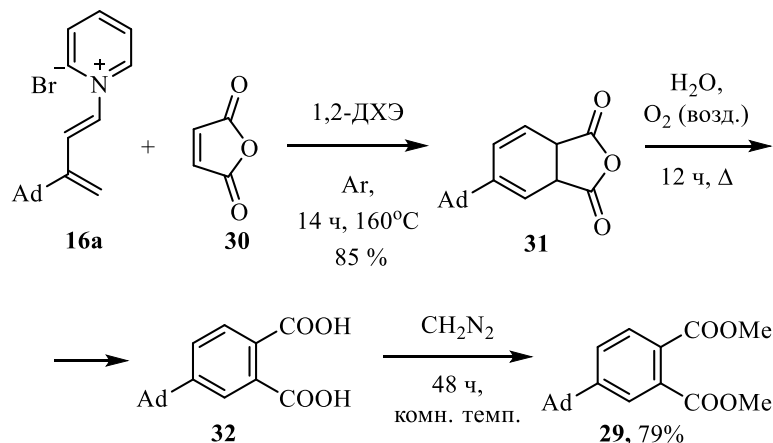


Поскольку в результате реакции диена **16a** с электронообогащенными диенофилами продукты циклоприсоединения не образовывались, мы исследовали взаимодействие диеновых солей пиридиния с электронодефицитными диенофилами. Реакция Дильса-Альдера между диеном **16a** и диметилацетилендикарбоксилатом (**28**) приводит к образованию тризамещенного бензола **29** с хорошими выходами. Для сравнения мы провели эту реакцию в режиме *one-pot* с солью **2a** в качестве предшественника диена **16a**, однако при этом выход диэфира **29** снижался.

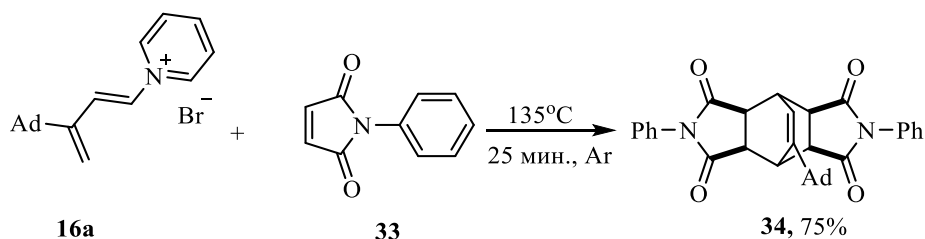


Поскольку реакция легко протекала с электроноакцепторными диенофилами, перед нами стояла задача определения границ применимости этого метода путем исследования реакционной способности исходных диенов с другими диенофилами.

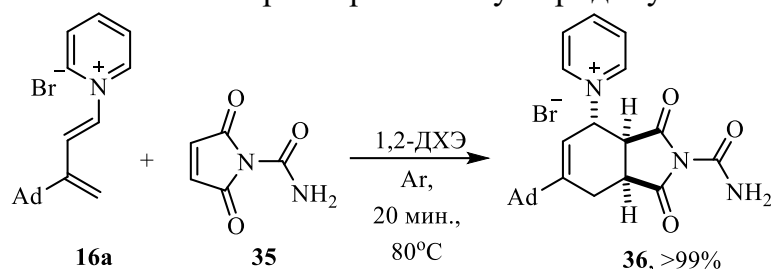
Следующим интересным примером такого типа взаимодействия стала реакция с малеиновым ангидридом (**30**). Эта реакция протекала только при высокой температуре. При попытке выделить продукт после реакции стандартным способом мы обнаружили смесь продуктов, предположительно, из-за раскрытия ангидрида. Поэтому мы изменили подход и использовали последовательный гидролиз промежуточного ангидрида и обработку полученной дикарбоновой кислоты диазометаном. Вместо получения ожидаемого тризамещенного циклогексадиена, мы выделили с помощью колоночной хроматографии диэфир **29**. Вероятно, на стадии гидролиза произошло окисление аддукта кислородом воздуха, приводящее к ароматизации.



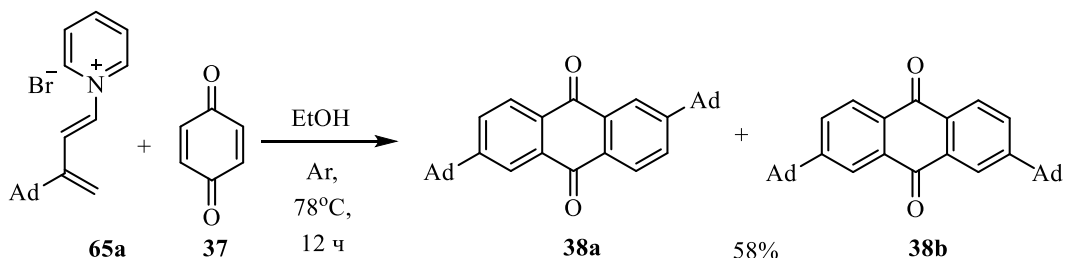
В реакции диена **16a** с 1.5 экв. 1-фенил-1*H*-пиррол-2,5-диона (**33**) в условиях выдерживания при 135°C в течение 25 минут без растворителя был получен только продукт двойного циклоприсоединения **34**. Следует отметить, что при более низкой температуре реакция не протекала. Предположительно, такой результат наблюдается из-за разности скоростей реакций промежуточных стадий. Так стадия первого циклоприсоединения будет лимитирующей, но последующая ароматизация протекает быстро. Полученный промежуточный *моно*-аддукт является более реакционноспособным по сравнению со стартовым диеном, что приводит к продукту двойного циклоприсоединения. Повышенную реакционную способность можно объяснить тем, что промежуточный аддукт – диен, образующийся в результате элиминирования пиридина, находится в предпочтительной *s-cis*-конформации, а также тем, что циклические диены более реакционноспособны благодаря напряжению в цикле. При этом скорость окисления промежуточного диена меньше, чем скорость [4+2]-циклоприсоединения, ввиду наличия электроноакцепторных фрагментов. По результатам двумерного эксперимента ¹H-¹H NOESY можно сказать об *экзо,экзо* – расположении двух имидных фрагментов по отношению к олефиновому мостику.



Единственным примером реакции, где удалось выделить «классический» аддукт [4+2]-циклоприсоединения, является взаимодействие диена **16a** с амидом **35**, которое приводит к образованию циклической пиридиниевой соли **36**. Образование аддукта **36**, предположительно, обусловлено его быстрым выпадением в осадок из реакционной среды. Благодаря выведению продукта из сферы протекания реакции равновесие сильно смещается в сторону образования продукта, чем и объясняется малое время, требующееся для протекания реакции. По результатам двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY можно сказать о *транс*-расположении имидного фрагмента по отношению к кватернизированному пиридину.

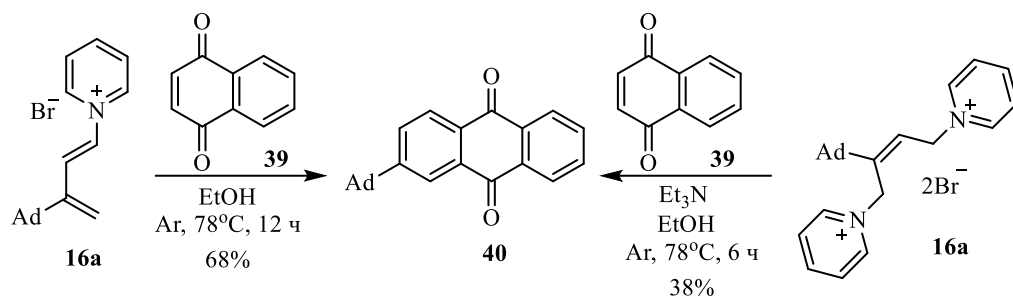


Известно, что хиноны являются высоко реакционноспособными диенофилами. Поскольку исходный 1,4-бензохинон **37** имеет две кратные связи, мы получили смесь изомерных продуктов **38a** и **38b** двойного циклоприсоединения в соотношении 4:1 по данным ЯМР. К сожалению, нам не удалось разделить эти два продукта.



Учитывая данный факт, в качестве следующего диенофила был выбран 1,4-нафтохинон (**39**), в результате взаимодействия которого с солью пиридиния диенового строения был получен 9,10-антрахинон **40**.

В связи с удобством выделения продуктов нас заинтересовала возможность проведения этой реакции без предварительного выделения диенов. Реакция соли **2a** с нафтохиноном (**39**) приводила к более низким выходам целевого 9,10-антрахинона **40** за меньшее время, причём выход продукта не изменялся с увеличением времени реакции.



Нас интересовал маршрут реакции, в которой превращение сопровождается отщеплением пиридинового основания с образованием новой двойной связи. Для этого мы предприняли попытку исследования механизма циклоприсоединения с помощью квантово-химических расчетов. Расчеты проведены на уровне теории DFT с функционалом B3LYP в базе 6-311G++(2d,2p) с сольватацией этанолом в сольватной модели IEFPCM. Возможный механизм включает на первом этапе присоединение по Дильсу-Альдера нафтохинона (**39**) к диену **16a** с образованием аддукта **DA**. Далее существует два пути, по которым может протекать элиминирование катиона пиридиния. Первый путь включает элиминирование пиридина непосредственно из аддукта **DA**. Далее пиридин координируется с протоном (**IM**). Такое переходное состояние способствует отрыву этого протона с образованием **DieneDion**, который может подвергаться таутомеризации через промежуточный енол с образованием антродиола, который является наиболее стабильным соединением во всей схеме. Второй путь включает предварительную таутомеризацию в **Diol**. Далее из диола происходит элиминирование пиридина с образованием катиона **Diol-IM**. Далее пиридин, выступая в качестве основания, отрывает протон гидроксильной группы диола с образованием енола, который претерпевает таутомеризацию до конечного антродиола.

Расчеты показывают, что **Diol** не только более стабилен, но и требует меньше энергии, сравнивая барьеры **DA-TS2** и **Diol-Diol-TS**, для элиминирования молекулы пиридина. Основываясь на результатах расчетов, можно сделать вывод о том, что реакция протекает через первоначальную предварительную таутомеризацию в диол. Также можно предположить, что реакция не может быть остановлена на стадии классической реакции Дильса-Альдера, так как она имеет самый высокий барьер среди всех последующих стадий. Образование антрахинона **40**, вместо диола, можно объяснить окислением диола воздухом в процессе выделения и очистки продуктов реакции.

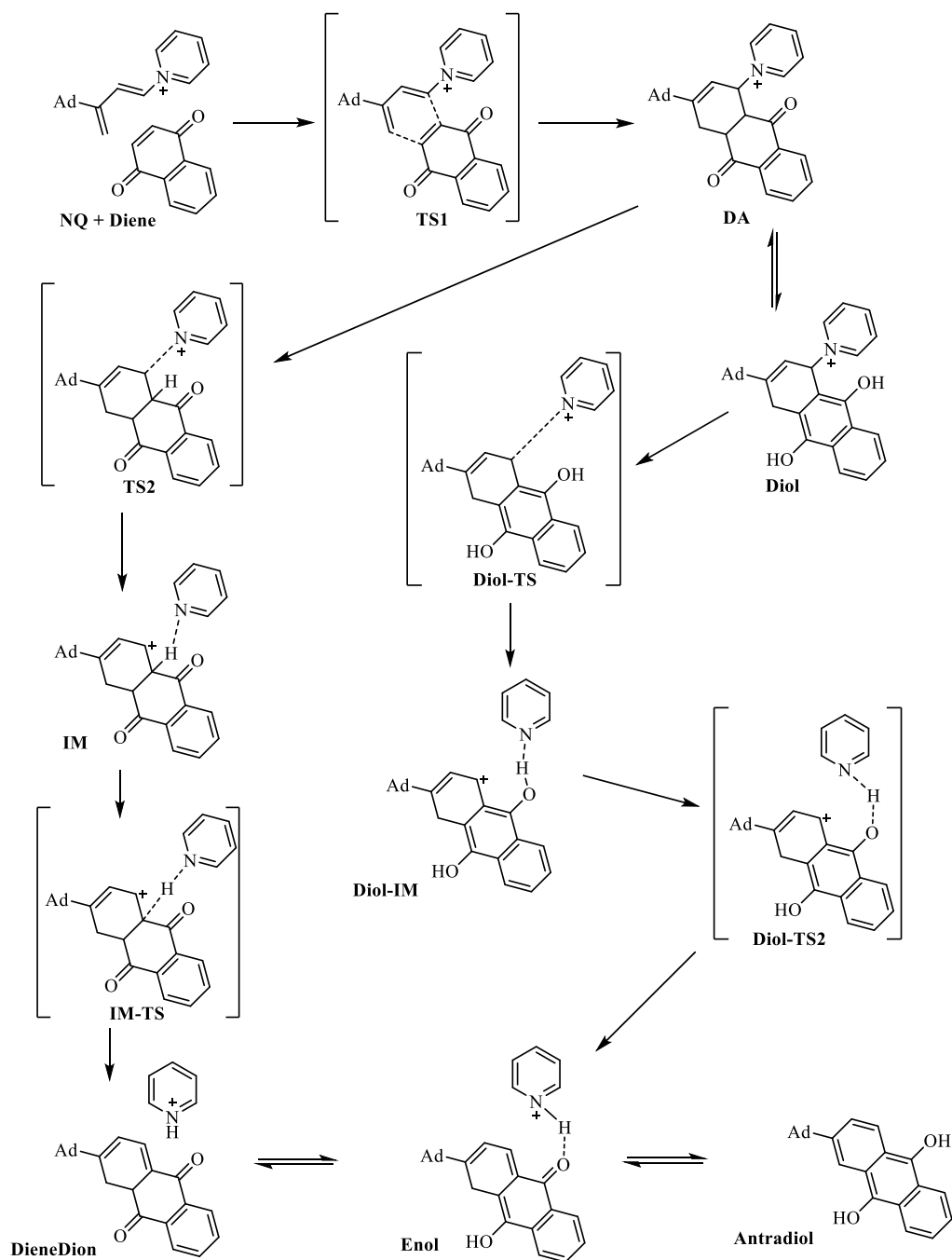


Рисунок 1. Предполагаемый маршрут реакции соли **16a** и 1,4-нафтохинона (**39**).

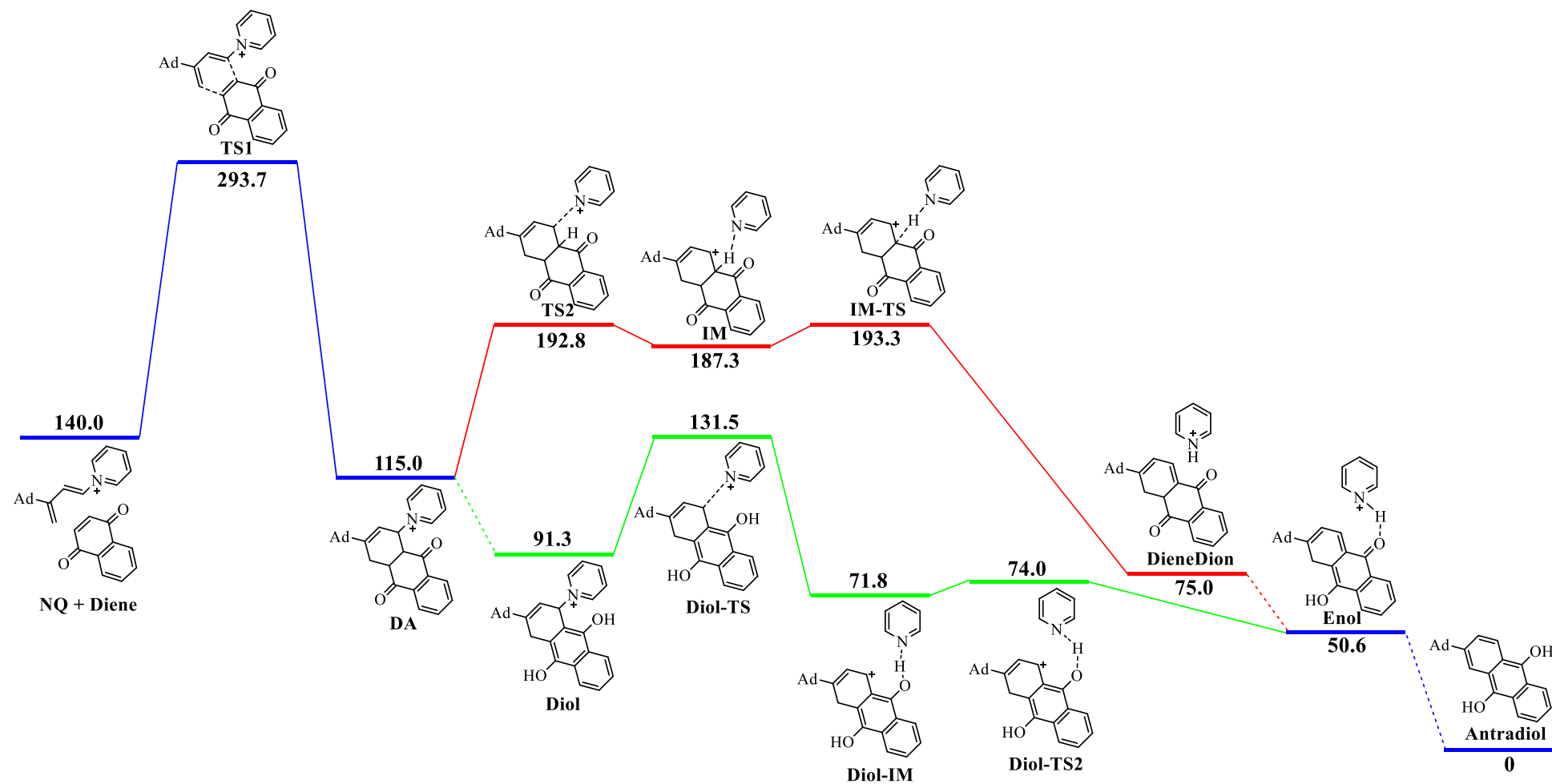
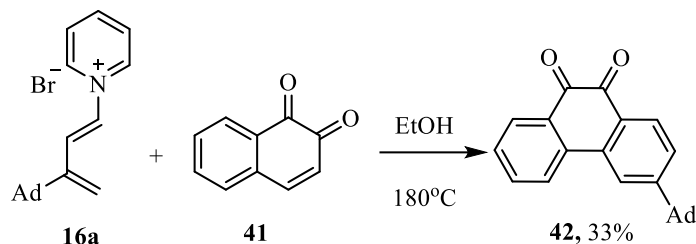
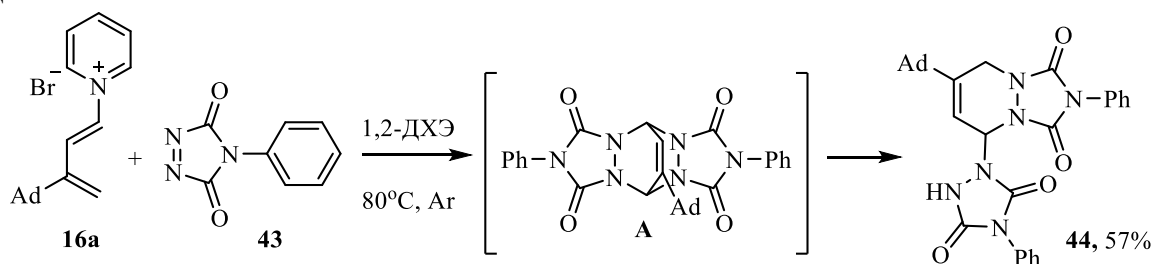


Рисунок 2. Энергетическая диаграмма предполагаемого пути реакции

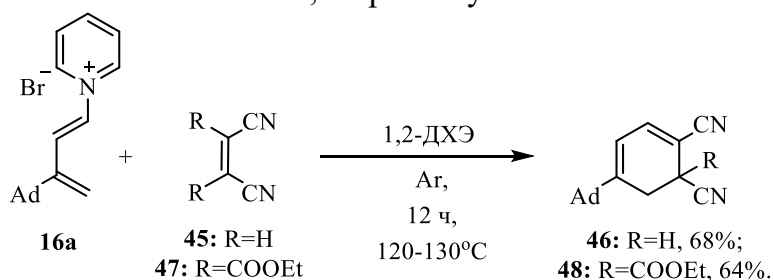
В реакции диена **16a** с 1,2-нафтохиноном (**41**) также был получен продукт циклоприсоединения **42**.



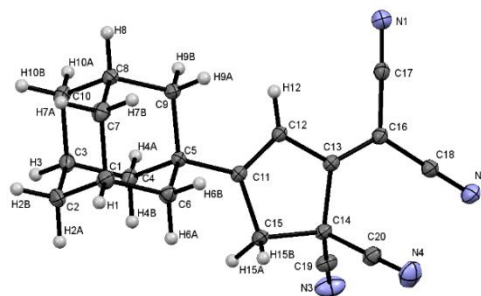
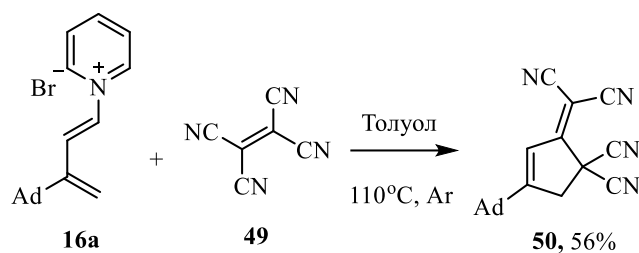
Неожиданный результат получен при взаимодействии диеновой соли **16a** с 4-фенил-3*H*-1,2,4-триазол-3,5(4*H*)-дионом (**43**). Основываясь на полученном выше результате для малеимида, мы предположили, что в реакции присоединения будут участвовать две молекулы диена. Однако, будучи очень сильным диенофилом, сам триазилидин **43** по стадиям прореагировал сначала с диеном, а после уже и с промежуточным аддуктом. Предположительно, из-за напряжения связей в бис-аддукте происходит гомолитический разрыв связи C–N, что приводит к образованию соединения **44**.



Следующим этапом наших исследований стало изучение реакций ненасыщенных нитрилов как диенофилов с диеном **16a**. В качестве первого примера мы исследовали реакцию с *транс*-дицианоэтиленом (**45**). Эта реакция протекала аналогично описанному выше, с образованием циклогексадиена **46** с хорошим выходом. Интересный результат был получен в ходе реакции циклоприсоединения диена **16a** с диэтилдицианофумаратом (**47**). Помимо элиминирования пиридина, в ходе реакции также происходило отщепление одной карбэтоксигруппы, вероятно, в виде бромида *N*-этоксикарбонилпиридиния. Важно отметить, что из-за наличия в цикле электроноакцепторных групп самопроизвольное окисление кислородом воздуха, приводящее к ароматической системе, не реализуется.

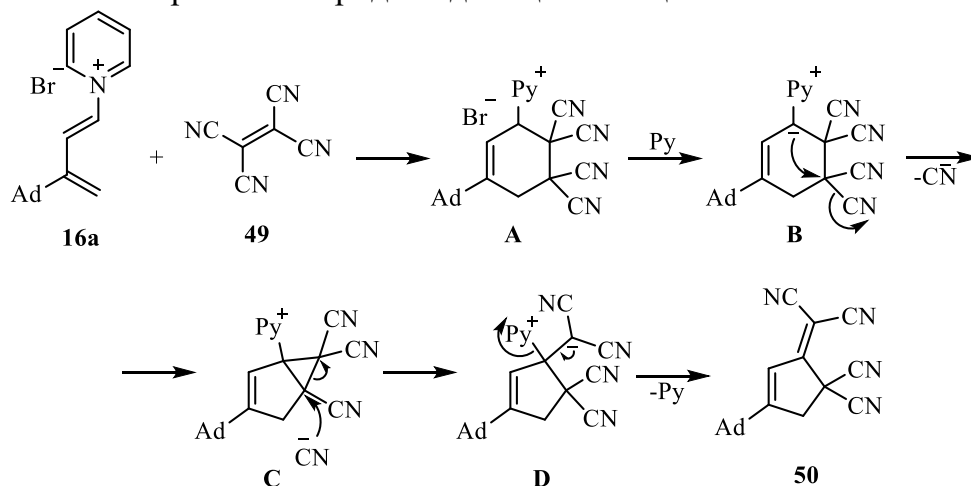


Более того, реакция с тетрацианоэтиленом (**49**), одним из наиболее реакционноспособных диенофилов, протекала неожиданным образом. Получен продукт перегруппировки **50**, который сначала был выделен из реакционной смеси после кипячения в толуоле в инертной атмосфере, но позднее было обнаружено, что **50** образуется и при комнатной температуре. Структура циклопентена **50** также подтверждена с помощью РСА.

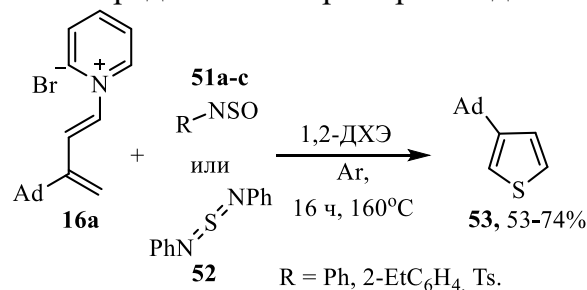


Молекулярная структура соединения **50** (CCDC 2346797).

На первом этапе предполагаемого маршрута реакции происходит [4+2]-циклоприсоединение с образованием полизамещенного циклогексена **A**, который подвергается отрыву протона под действием пиридина. Далее 3-экзо-тет-циклизация приводит к образованию бицикло[3.1.0]гекс-2-ена (**C**), циклопропановый фрагмент которого раскрывается в результате нуклеофильной атаки цианид-анионом. Дальнейшее элиминирование пиридина дает целевой цикlopenten **50**.



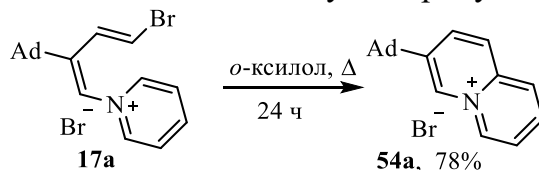
Еще один неожиданный результат ожидал нас при введении в реакцию с диеном **16a** сульфониламинов **51a-c**. При выдерживании реакционной массы в 1,2-дихлорэтано при 160°C был выделен 3-адамантилтиофен **53**, вместо стандартного продукта [4+2]-циклоприсоединения. Интересно, что тиофен **53** образуется и при более низких температурах (120°C), но при этом значительно увеличивается время реакции. При дальнейшем понижении температуры реакция не протекает. Интересно, что в литературных источниках не представлено примеров подобного получения тиофенов.



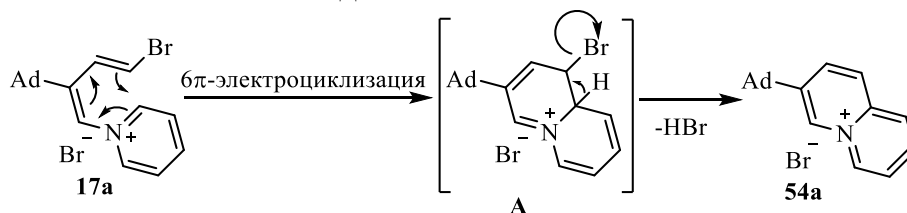
Обнаружив такой результат, нами был вовлечен диимид **52** в реакцию с солью диенового строения **16a** в условиях аналогичных для сульфониламинов. В этом случае также был получен тиофен с хорошим выходом.

2.5. Синтез солей хинолизиния на основе 6π-электроциклизации солей диенового строения

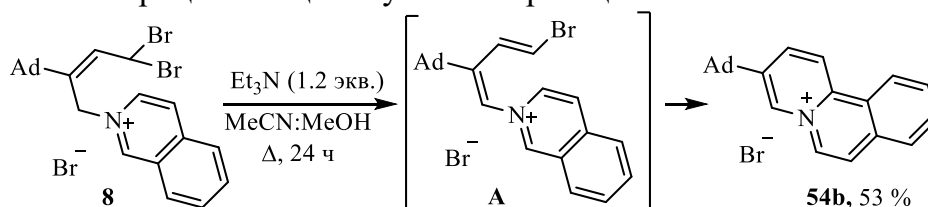
Исследовав трансформации солей диенового строения в условиях реакции Дильса-Альдера, мы решили расширить ряд диенов. Для этого нами в качестве пробного синтеза выбрана реакция бромида **17a** с 1,4-нафтохиноном. Ожидалось, что аддуктом Дильса-Альдера станет бромзамещенный антрахинон. Однако в этих условиях реакция не протекала. Смена растворителя на кипящий *o*-ксилол привела к получению продукта **54a**. Поскольку хинолизиниевая соль **54a** не является аддуктом Дильса-Альдера мы решили нагревать диен **17a** в чистом *o*-ксилоле без добавления нафтохинона, в результате чего также был получен продукт циклизации **54a**.



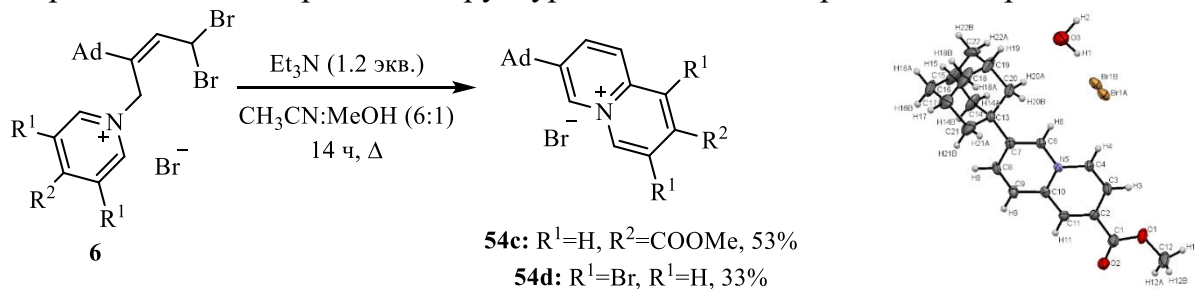
Можно предложить следующий маршрут реакции. Вероятно, происходит термически индуцированная 6π-электроциклизация с образованием промежуточного бромида А. Далее происходит внутримолекулярное элиминирование бромоводорода с выделением более стабильного соединения **54a**.



Обработка изохинолиниевой соли **8** триэтиламинем привела к образованию соли **54b**. При этом выделить промежуточный диен А не удалось, вероятно, из-за спонтанной 6π-электроциклизации в условиях реакции.

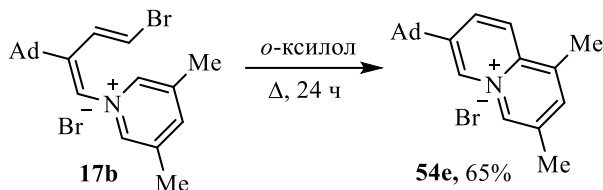


Обнаружено, что образованию солей хинолизиния благоприятствуют электроноакцепторные заместители в пиридиновом цикле, тогда как донорные заместители затрудняют циклизацию. В случае соединений **6** хинолизиниевые соли **54c,d** были получены *in situ* без промежуточного выделения диена, чему способствовали электронные эффекты заместителей. Структура соли была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа ее кристаллогидрата.



Молекулярная структура соединения **54c** (CCDC 2467900)

Аналогично получен продукт циклизации при нагревании в ксилоле соли **17b** с хорошим выходом.

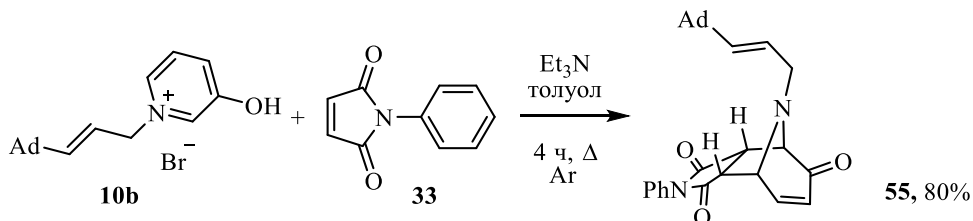


Таким образом, разработан удобный и простой способ получения адамантилсодержащих производных хинолизина, свойства которых еще предстоит изучить. На основе полученных данных, можно сделать вывод, что данный метод применим для 3- и 4-замещенных пиридиновых солей, в случае 2-замещенных пиридиновых солей циклизация затруднена. Также стоит полагать, что использование данной методологии на других субстратах откроет путь к получению производных хинолизина, труднодоступных другими методами.

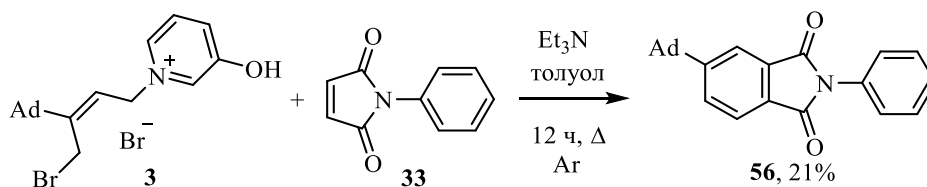
2.6. Перициклические трансформации солей на основе 3-гидроксипиридина

Наше внимание также привлекли соли, содержащие фрагмент 3-гидроксипиридина, поскольку давно известны перициклические реакции, затрагивающие гетероцикл. Такое возможно благодаря уникальному строению кватернизированного 3-гидроксипиридина, поскольку возможна реализация структуры азометин-илида, обладающего высокой реакционной способностью.

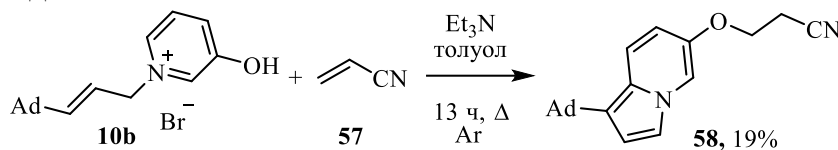
Перед нами стояла задача рассмотрения активности исходных солей в подобных превращениях. В нашем случае можно было ожидать присоединение илида по Михаэлю к малеимиду **33** с последующим элиминированием пиридина. Однако в виде основного продукта с высоким выходом выделен аддукт циклоприсоединения по пиридину **55**. Реакцию проводили в условиях кипящего толуола в присутствии триэтиламина.



Исходная соль **3** имеет в своей структуре два реакционных центра. В отличие от моно-аллильной соли **10b**, в аналогичных условиях бромид **3** давал «классический» для ранее изученных диеновых солей продукт [4+2]-циклоприсоединения. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что скорости образования диена, а также его взаимодействия с малеимидом выше по сравнению со скоростью перициклической реакции, затрагивающей гетероцикл. Также элиминированию пиридина может способствовать наличие в нем электронодонорного заместителя. При этом в реакционной смеси не обнаруживается продукт двойного циклоприсоединения. Вероятно, скорость элиминирования пиридина из промежуточного аддукта Дильса-Альдера ниже.



Еще одно направление реакции открылось при взаимодействии соли **10b** с акрилонитрилом (**57**). Вместо ожидаемой бициклической структуры, получен продукт циклизации – индолизин **58**.



Некоторые из синтезированных соединений протестированы на биологическую активность: диенилпиридиновая соль **16a**, циклогексадиены **46**, **48**, а также циклопентен **50** проявляют умеренную противоопухолевую активность в отношении линии рака молочной железы MCF7. А 9,10-антрахинон **40** показал умеренную противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) и осповакцины. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости синтеза ряда схожих структур с целью поиска наиболее эффективных соединений-лидеров.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтезированы *N*-аллилпиридиновые соли ряда адамантана, содержащие один или два пиридиновых фрагмента. Показано, что в присутствии триэтиламина *бис*- и *моно*-соли на основе 1-((*Z*)-1,4-дибромбут-2-ен-2-ил)адамантана и 1-((*Z*)-1,4,4-трибромбут-2-ен-2-ил)адамантана превращаются в соли диенилпиридиния. Совокупностью спектральных и расчетных методов определена *s*-*цисоидная* конформация полученных диенов.
2. Обнаружено, что соли стирилпиридиния в основных средах претерпевают стереоспецифичную 3-*экзо-тет*-циклизацию с образованием дизамещенных пиридилциклопропанов 1*R**,2*R**,3*R**-конфигурации.
3. Показано, что в зависимости от строения исходных аллильных солей можно получать три типа продуктов в реакциях восстановления: *N*-замещенный 1,2,3,6-тетрагидропиридин в случае бипиридиновой соли, содержащий спироатом азота при наличии бромметильного фрагмента в исходном субстрате, а также адамантилвинилдодекагидропиридопиразин для соли 2,2'-бипиридиния.
4. Установлено, что соли диенилпиридиния вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с высокоэлектрофильными диенофилами, которая сопровождается элиминированием пиридинового основания из первичного аддукта и приводит к образованию кратной связи в продукте, а в некоторых случаях и к его ароматизации. Показана возможность проведения этого превращения *in situ* из аллильных солей. Обнаружен новый метод получения солей хинолизиния на основе термически индуцируемой π -электроциклизации солей диенилпиридиния.
5. Показано, что в зависимости от строения исходной аллильной соли 3-гидрокси- и 3-алкокси-пиридиния могут быть реализованы три направления реакции: циклоприсоединение по азометин-илидному фрагменту, электроциклизация в индолизиновый остов или образование продукта реакции Дильса-Альдера промежуточно образующейся диенилпиридиновой соли.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. (Dobrokvashina) Bogdanova, A.N. Diene Salts of the Adamantane Series: Synthesis, Structure, and Chemical Transformations / A.N. Bogdanova (Dobrokvashina), M.R.

- Baimuratov, Polyakova, P.A. V.A. Shiryaev, Y.N. Klimochkin // Asian J. Org. Chem. – 2024. – V. 13. – N 4. – e202300585.
2. **(Dobrokvashina) Bogdanova, A.N.** Diels-Alder reaction of 1-butadienyl pyridinium salts. a new approach to adamantane-based carbocyclic compounds / A.N. Bogdanova (Dobrokvashina), V.A. Shiryaev, M.R. Baimuratov, Y.N. Klimochkin // Tetrahedron. – 2025. – V. 188. – 134979.
3. **(Dobrokvashina) Bogdanova, A.N.** Synthesis of Pyridylcyclopropanes and Indolizines Based on Quaternized Substituted Styrylpyridines / A.N. Bogdanova (Dobrokvashina), E.A. Sokova, M.R. Baimuratov, O.A. Lodochnikova, Y.N. Klimochkin // Russ. J. Gen. Chem. – 2025. – V. 95. – N 10. – P. 2760–2780.
4. Baimuratov, M. R. A new approach to the synthesis of quinolizinium salts based on *N*-(4,4-dibromobut-2-en-1-yl)-substituted pyridines / M. R. Baimuratov, I. A. Anuriev, **A. N. Bogdanova (Dobrokvashina)**, M. V. Leonova, O. A. Lodochnikova, Y. N. Klimochkin // Russ. J. Gen. Chem. – 2025. – V. 95. – N 12. (принята к печати)

Тезисы докладов и материалы конференций

5. **(Доброквашина) Богданова, А.Н.** Химические превращения *бис*-солей аллильного типа адамантанового ряда под действием основания / А.Н. Богданова (Доброквашина), М.Р. Баймуратов, П.А. Полякова, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург. – 2022.
6. **(Доброквашина) Богданова, А.Н.** Новый подход к синтезу карбоциклических структур адамантанового ряда на основе реакции Дильса-Альдера / А.Н. Богданова (Доброквашина), М.Р. Баймуратов, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа. – 2023. – С. 16.
7. **(Доброквашина) Богданова, А.Н.** Исследование механизма реакции циклоприсоединения диеновых солей пиридиния адамантанового ряда / А.Н. Богданова (Доброквашина), В.А. Ширяев, М.Р. Баймуратов, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Актуальные проблемы органической химии». Шерегеш. – 2024. – С. 104.
8. Сокова, Е.А. Синтез 2-стирилпиридинов и их *N*-замещенных производных / Е.А. Сокова, **А.Н. Богданова (Доброквашина)** // В сб. тез. докл. «Актуальные вопросы химии 21 Века». Казань. – 2024. – С. 130.
9. Климошкин, Ю.Н. Синтезы на основе аллилпиридиниевых солей / Ю.Н. Климошкин, **А.Н. Богданова (Доброквашина)**, М.Р. Баймуратов, В.А. Ширяев, Е.А. Сокова, И.А. Анурьев // В сб. тез. докл. «Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений». Владикавказ. – 2025. – С. 32.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета

24.2.377.03 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»

(протокол № 16 от «23» декабря 2025 г.)

Заказ № ____ Тираж 100 экз.

Форм. лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной печати

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244