

На правах рукописи



РАМАЗАНОВ АРМАН КЕНЖЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА 3-(ОРТО-R-Ar)-2,4-
ДИАЦЕТИЛ(ДИАЛКОКСИКАРБОНИЛ)-5-ГИДРОКСИ-5-
МЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ**

02.00.03 - ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук**

Саратов - 2003

Работа выполнена в Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского на кафедре органической и биоорганической химии

Научные руководители: доктор химических наук,
профессор **Кривенько Аделя Павловна**
кандидат химических наук,
доцент **Сорокин Виталий Викторович**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Гуныкин Иван Федорович
кандидат химических наук,
Селлер Роман Валерьевич

Ведущая организация: Воронежский государственный университет.

Защита состоится 16 июня 2003 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410026, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, химический факультет СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского

Автореферат разослан 15 мая 2003г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук,
профессор

Федотова

Федотова О.В.

2003-A
7985

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Карбонильные и поликарбонильные соединения занимают одно из центральных мест в органической химии как в теоретическом, так и в прикладном аспектах. Особое место среди поликарбонильных соединений занимают карбонилзамещённые циклогексанолы (β -циклокетолы) ряда 3-R-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанола. Наличие обширной сырьевой базы в виде доступных 1,3-диоксосоединений (ацетилацетон, эфиры ацетоуксусной кислоты), алифатических и ароматических альдегидов, высокий химический потенциал, обусловленный наличием оксогрупп различного типа, их различным взаимным расположением, делает соединения указанного типа ценными синтонами в органическом синтезе и создает перспективу получения на их основе новых соединений в том числе и практически значимых.

Наиболее изученными представителями 3-R-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов являются 3-арилзамещённые, главным образом не содержащие заместителей или имеющие электронодонорные и электроноакцепторные группы в мета- или пара-положениях ароматического кольца. 3-орто-Арилзамещённые β -циклокетолы представлены в литературе единичными примерами.

Следует отметить, что наличие заместителя в орто-положении ароматического кольца соединений различных рядов оказывает существенное влияние на их реакционную способность, физико-химические свойства, биологическую активность в силу сближения замещающих групп и их взаимодействия за счет эффекта поля, образования внутримолекулярной водородной связи, иных пространственных и электронных факторов.

Мало изученным вопросом является и раздел теоретической химии β -циклокетолов, касающийся их таутомерных превращений. Можно прогнозировать значительное влияние положения и природы замещающих групп в ароматическом ядре β -кетолов на их способность к прототропной таутомерии и стабильность изомерных форм. К настоящему времени отсутствуют данные по взаимодействию β -кетолов с алифатическими, алициклическими аминами. В русле указанных выше проблем выполнено настоящее диссертационное исследование.

Настоящая работа является частью плановых научно-исследовательских работ, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета по теме «Разработка новых методов синтеза, изучение реакционной способности и стереохимии N-, O-, S-, Se- содержащих гетероциклических и гетероароматических соединений с одним или несколькими гетероатомами» (рег. № 3.66.96), работ, выполняемых при финансовой поддержке научной программы Министерства образования РФ «Университеты России» (05.01.019).

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 1003 ак 20

Цель работы заключалась в синтезе β -циклокетолов ряда 3-Аг-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона, содержащих заместитель в орто-положении ароматического кольца, изучении их строения, кето-енольных превращений, реакций с азотсодержащими моно-, бинуклеофильными реагентами, путей образования и возможного использования вновь синтезированных соединений.

Научная новизна. Установлено, что конденсация орто-замещенных бензальдегидов с ацетилацетоном (эфирами ацетоуксусной кислоты) в зависимости от природы заместителя в орто-положении и строения метиленовой компоненты приводит к образованию β -кетолов, продуктов дегидратации – декарбалкокислирования последних (циклогексенонов), либо получению О-гетероциклов (пиранон). Синтезированы ранее неизвестные 3-Аг-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны, содержащие в орто-положении ароматического кольца электронодонорные и электроноакцепторные группы (F, Cl, OCH₃, NO₂).

Впервые осуществлено сравнительное исследование способности к кето-енольной таутомерии β -циклокетолов, незамещенных в фенильном ядре и, содержащих заместители в орто-, пара - положениях. Установлено, что енолизация β -кетолов способствует наличию, положению и сила электроноакцепторных групп в ароматическом кольце и алицикле.

Выделены индивидуальные таутомерные формы (десмотропы) – кетонные и енольные, строение которых установлено химическими и спектральными методами (УФ, ИК, ЯМР). Установлено, что енольные формы орто – арилзамещенных β -кетолов более устойчивы, чем кетонные за счёт наличия ВВС и сопряжения с образованием квазиароматического кольца.

Ацетилзамещенные β -кетолы, содержащие в орто-позиции ароматического радикала кислородсодержащие как донорные (OCH₃), так и акцепторные группы (NO₂) полностью енолизуются.

Синтезированы внутрикислотные соединения на основе енольных форм и диацетата меди, состав и строение которых установлены методами ДТА, ИК-, УФ- спектроскопии.

С помощью квантово – химических расчётов проведена оценка способности кетонных форм к енолизации, что может иметь прогностическое значение в приложении к однотипно построенным соединениям. Впервые установлено, что взаимодействие β -кетолов (таутомерные смеси) с аминами разной основности протекает, в присутствии либо отсутствии кислотного катализатора, избирательно по наиболее активной карбонильной (енолизованной) группе алицикла с образованием соответствующих циклогексенил(арил, бензил, циклогексил)аминов. Реакции β -кетолов с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами приводят к конденсированным гетероциклам – циклогекса(в)пиразолам, - изоксазолам.

Практическая значимость работы заключается в синтезе ранее неизвестных орто-Р-арилзамещенных циклогексанолонов и на их основе циклогексенил(арил, бензил, циклогексил)аминов, циклогекса(в)пиразолов, - изоксазолов. Среди синтезированных веществ выделены соединения,

обладающие умеренным антифаговым действием в отношении кишечного фага Т-4 и антимикробным действием (*St. aureus*, *E. coli*). Установлено, что биологическая активность орто-фторарилзамещённого циклогекса(в)изоксазола выше по сравнению с нефторированным аналогом.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- синтезу орто-*R*-фенилзамещённых β-циклокетолов,
- выделению и установлению строения индивидуальных таутомерных форм β-кетолов;
- изучению реакции комплексообразования β-циклокетолов с диацетатом меди (II);
- изучению направления взаимодействия циклогексанолонов с моно- и бинуклеофильными аминмирующими агентами в зависимости от их строения.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на I Международной научной конференции «Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии». (Луга, 2001). I International conference of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids (Moscow, 2001). IX Всероссийской научной студенческой конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 1999), II, III Всероссийских конференциях молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Саратов, 1999, 2001), V Молодёжной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ из них 6 статей в центральной печати, 3 статьи в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 94 наименований, 26 таблиц, 6 рисунков. Приложение содержит 51 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

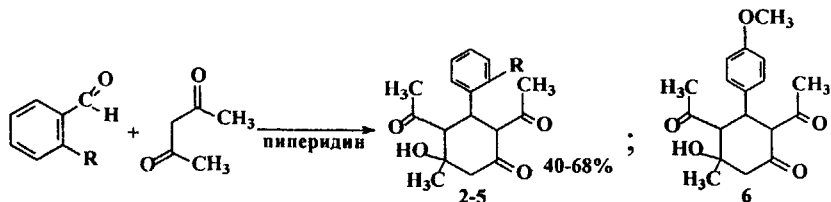
1. Синтез, строение 3-(орто-*R*-Ar)-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (β-циклокетолов) и их реакции с азотсодержащими моно-, бинуклеофильными реагентами

1.1. Получение орто-*R*-фенилзамещённых β-циклокетолов

К настоящему времени в литературе описаны единичные примеры 3-орто-арилзамещённых циклогексанолонов.

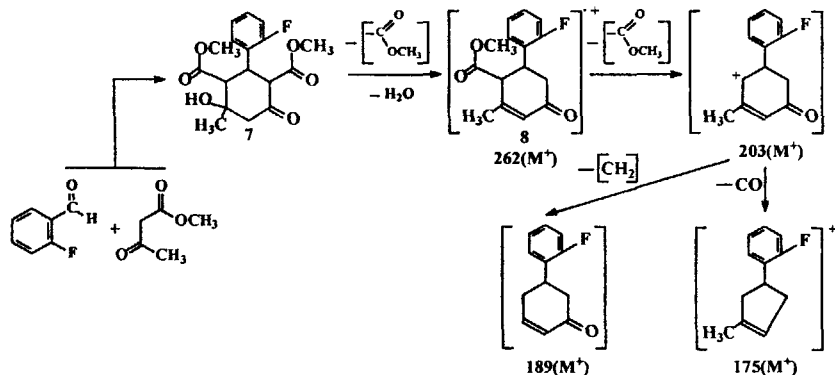
Нами осуществлён синтез 3-арилзамещённых циклогексанолонов, содержащих в фенильном заместителе в орто-положении атомы F, Cl, или OCH₃, NO₂ группы, а в положениях 2,4-алицикла ацетильные, карбоалкоксильные группы. Синтез целевых кетолов осуществлялся посредством дикетонной конденсации ароматических альдегидов с ацетилацетоном (эфирами ацетоуксусной кислоты) в условиях основного

катализа (пиперидин). На основе орто-фтор(хлор, метокси, 2-нитро-3,4-диметокси) бензальдегидов и ацетилацетона были получены ранее неизвестные 2,4-диацетил-3-(2-R-арил)-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны 2-5 и описанные в литературе кетол 1, несодержащий заместитель в ароматическом ядре, и параметоксибензилзамещенный кетол 6:



При использовании в качестве метиленовой компоненты эфиров ацетоуксусной кислоты реакция не останавливается на стадии образования циклогектола, наблюдалось другое течение процесса. Даже при длительном выдерживании реакционной смеси выпадение кристаллов β -циклокетолов не наблюдалось, образовывалось масло.

Масс-спектр маслообразного продукта конденсации орто-фторбензальдегида и метилового эфира ацетоуксусной кислоты показал наличие интенсивного пика молекулярного иона 262 (M^+), последующий распад которого происходит с отщеплением карбметоксильной (M^+-203), метиленовой (M^+-189), карбонильной (M^+-175) групп:

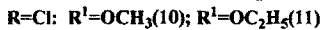
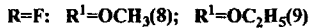
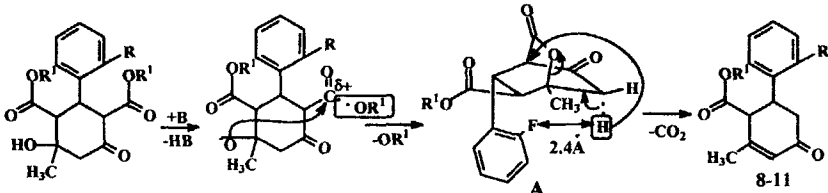


Наличие высокоинтенсивного пика с $M^+=262$ свидетельствует о преобладании в реакционной смеси 4-метоксикарбонил-3-метил-5-(2-фторфенил)-циклогексен-2-она 8. Последний вероятно возникает в результате дегидратации-декарбалькоксилирования промежуточно образующегося β -циклокетола 7. Подтверждением данного предположения является выделение из реакционной смеси циклогектола 7 с невысоким выходом.

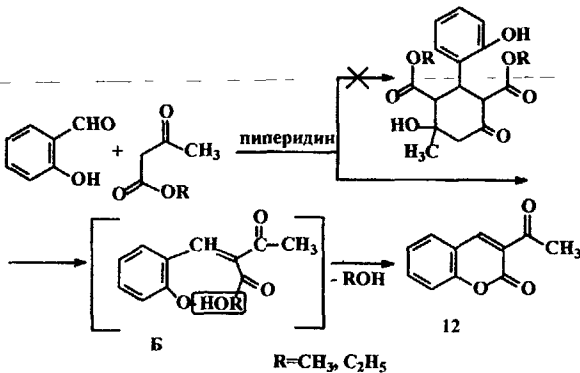
Аналогично протекают реакции *o*-хлорбенальдегида с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты с образованием енонов 9-11.

На основе литературных аналогий и собственных экспериментальных данных схему образования циклогексенонов 8-11 можно представить через стадию возникновения лактонного интермедиата А и его распад, которому в нашем случае, вероятно, способствует сближение метиленовой группы с атомом галогена.

Так с помощью квантовохимических расчетов по методу РМЗ нами показано, что расстояние между атомами фтора и водорода метиленовой группы в лактонном интермедиате близко к водородной связи и составляет 2.4 Å. Это способствует отщеплению протона от метиленовой группы с последующим расщеплением лактона и его декарбоксилированием, что приводит в итоге к продуктам дегидратации-декарбалкоксилирования 8-11:



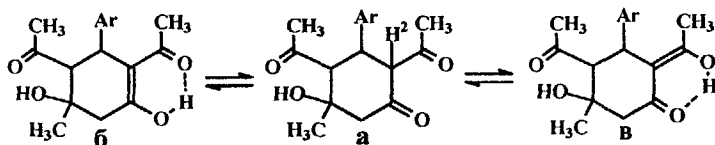
Нами была предпринята попытка синтеза орто-гидроксибензилзамещённых кетолов по отработанной методике. Однако, при взаимодействии орто-гидроксибензальдегида с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты ожидаемые β-циклокетолы выделены не были. Эта реакция приводит к гетероциклизации с образованием 3-ацетилбензопиран-2-она 12 с высоким выходом (85%):



Вероятно в условиях реакции в качестве интермедиата образуется халкон **Б** благоприятное псисоидное расположение в структуре которого гидроксильной и карбалкоксильной групп приводит к гетероциклизации.

1.2. Кето-енольная таутомерия β -циклокетолов

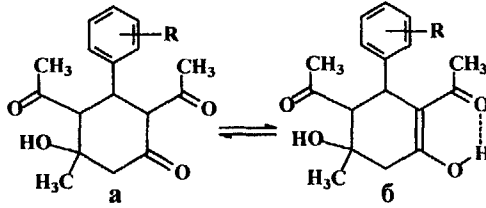
Таутомерные превращения 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-*Ar*-циклогексанонов мало изучены. К настоящему времени известно лишь о выделении в индивидуальном состоянии таутомерных форм отдельных представителей этого ряда. Полученные нами β -циклокетолы **1-6**, в молекулах которых содержатся три кетонные группы, могут существовать в трёх таутомерных формах: кетонной **а** и двух енольных **б**, **в** за счёт миграции протона от атома C^2 к атому кислорода алициклической, либо алифатической карбонильной групп.



Тонкослойная хроматограмма β -циклокетолов **1-3,6**: 2,4-диацетил-3-фенил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **1**, 2,4-диацетил-3-(2-фторфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **2**, 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **3**, 2,4-диацетил-3-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **6** имела два пятна с соответствующими коэффициентами удерживания, что позволило предположить наличие кетонной и одной из енольных форм. Тогда как кетоны 2,4-диацетил-3-(2-метоксифенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанон **4** и 2,4-диацетил-3-(2-нитро-3,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанон **5** проявлялись на хроматограмме одним пятном.

Методом дробной перекристаллизации из сухого бензола кетоны **1-3,6** были разделены нами на индивидуальные таутомерные формы (десмотропы) кетонные **1а-3а,6а** и енольные **1б-3б,6б**. Спектральными методами (см. раздел 2) установлено, что кетоны **4,5** содержащие в орто-положении ароматического заместителя метокси-, или нитрогруппу, реализуются только в енольной форме. Перемещение метокси- группы в пара- положение (кетол **6**) резко изменяет ситуацию в пользу кетонного таутомера. На основании литературных данных и полученной нами информации можно сделать вывод, что основное влияние на соотношение таутомеров ацетилзамещённых кетонов вносит заместитель в орто-положении ароматического ядра независимо от его электронных эффектов (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики таутомерных смесей и десмотропных форм β -кетолов

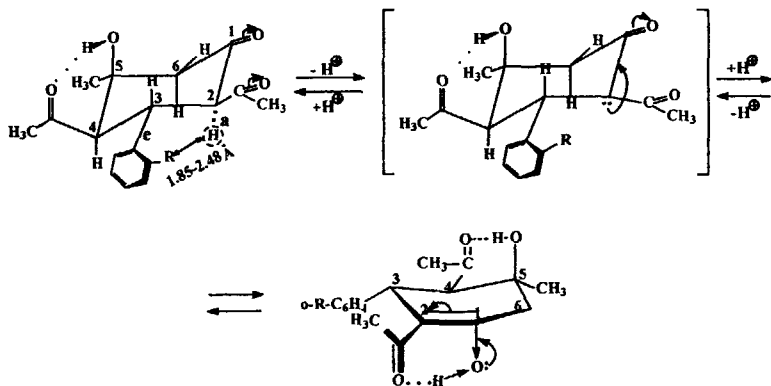
Соединение	R	R _f	T _{пл.} , °C	Выход, %	Устойчивость, сутки
1	2-H	0.24;0.60	167-168	—	—
1а	2-H	0.17	173-174	95	Устойчив
1б	2-H	0.66	112-114	1	0.5
2	2-F	0.24;0.50	113-114	—	—
2а	2-F	0.17	117-118	50	30
2б	2-F	0.44	89-91	43	45
3	2-Cl	0.20;0.54	108-109	—	—
3а	2-Cl	0.21	146-147	30	7
3б	2-Cl	0.45	90-91	65	120
4	2-OCH ₃	0.40	96-97	40	не кетони- зируется
5	2-NO ₂ - 3,4-OCH ₃	0.16	176-176.5	48	не кетони- зируется
6	4-OCH ₃	0.07;0.37	175-176	—	—
6а	4-OCH ₃	0.07	187-188	85	150
6б	4-OCH ₃	0.37	101-103	10	7

Незамещенный в фенильном кольце β -кетол 1 даже в бензоле существует преимущественно в кетонной форме. При введении в фенильный заместитель атома галогена содержание енольных форм возрастает, что наиболее выражено в случае орто-хлорфенилзамещенного кетона 3. Енол 1б является нестабильным соединением и подвергается кетонизации в кристаллической форме через 12 часов при температуре -5°C , что подтверждается появлением на хроматограмме второго пятна. Более устойчивым является енол 3б, содержащий атом хлора в орто-положении фенильного кольца. Он сохраняется в указанных выше условиях в течение 120 суток.

Физико – химические характеристики десмотропных форм резко отличаются. Температуры плавления кетонных форм **1a-3a,6a** выше соответствующих енольных форм **1b-3b,6b**, тогда как коэффициенты удерживания наоборот у енольных больше, чем у кетонных изомеров, что можно объяснить образованием ВВС между атомом водорода енольной гидроксильной группы и атомом кислорода соседнего ацетильного фрагмента ($>C=O \cdots H-O-$), способствующей меньшей адсорбции (табл.1.).

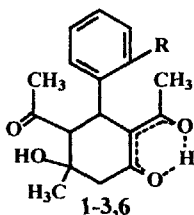
Качественная реакция с хлорным железом на енольную форму для всех полученных β -циклокетолов **1-6** показала положительный результат (фиолетовая окраска), причём скорость окрашивания раствора образца зависела от степени енолизации. Так, большая скорость окрашивания наблюдалась для растворов енольных форм **1b-3b,4,5,6b** (менее 1 минуты), тогда как растворы кетонных форм окрашивались в течение 15 минут (**2a,3a**), 30 минут (**1a**).

Для объяснения влияния орто - замещающих групп на способность кетолов к енолизации, мы использовали квантово-химические расчёты для кетонных форм **1a-5a**. Оказалось, что расстояние между орто - заместителем и атомом H^2 близко к водородной связи (2.48-1.85Å) и обеспечивает возможность их взаимодействия за счёт пространственного сближения, и цис - расположения (аксиально - экваториального). Величина положительного заряда на атоме H^2 является параметром, определяющим способность кетолов к енолизации. Расчётные данные чётко показывают тенденцию к увеличению положительного заряда (от 0.164 до 0.247) на ключевом атоме H^2 в ряду заместителей $F > Cl > OCH_3 > NO_2$. Величина заряда 0.193-0.247 оказывается достаточной для 100%-ной енолизации (соед. 4,5). Влияние орто - заместителей на подвижность атома H^2 , ответственного за енолизацию, можно объяснить за счёт донорно - акцепторного взаимодействия, образования ВВС. Схему енолизации, учитывая, что β -кетолы существуют исключительно в конформации кресло с экваториальным положением всех заместителей кроме гидроксильной группы, ориентированной аксиально, можно представить следующим образом:



Таким образом, для ацетилзамещённых кетолов **1-3,6** характерна прототропная таутомерия с участием карбонильной группы алицикла.

Наиболее легко енолизации подвергаются β -кетолы, содержащие заместители в орто – положении ароматического ядра. Енольные формы стабилизированы сопряжением и образованием ВВС. С учётом кето-енольных превращений ацетилзамещённые кетолы **1-3,6** следует изображать формулой с делокализованными связями.



Енолизация ацетильного заместителя при атоме C^4 алицикла в литературе не отмечена и нами не наблюдалась, вероятно из-за его инертности по стерическим причинам. Енольные формы кетолов типа **в** (енолизация ацетильной карбонильной групп при C^2 алицикла) нами не зарегистрированы. На примере 5-гидрокси-5-метил-2,4-диметоксикарбонил-3-(2-фторфенил)-циклогексанола **7** нами показано, что при замене ацетильных заместителей на менее электроноакцепторные сложноэфирные енолизация не имеет место.

Строение кетонных и енольных форм нами установлено методами УФ-, ИК-, ПМР-, ^{13}C ЯМР-спектроскопии, химическими превращениями.

В УФ-спектрах β -циклокетолов **1-6** присутствуют три интенсивные полосы поглощения с λ_{max} 217-230 ($\lg \epsilon$ 3.78-3.90 нм), 260-288 нм, 282-343 нм ($\lg \epsilon$ 3.54-4.01). Первые две полосы можно отнести к поглощению ароматического кольца. Характеристичной для енольной формы является область с λ_{max} 282 – 343 нм ($\lg \epsilon$ 3.54-4.01), соответствующая π - π^* и n - π^* переходам енкарбонильного фрагмента (рис.1). Для сравнения на рис.1 приведены УФ – спектры кетонной **3а** и енольной **3б** форм.

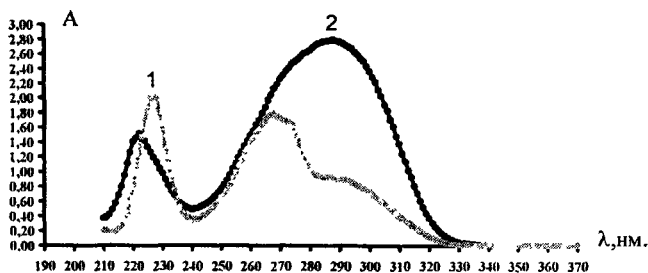


Рис.1. УФ-спектры:

- 1) 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **3а**,
- 2) 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-метилциклогексен-1,5-диола **3б**

В ИК-спектрах кетолов **1-6** (таутомерные смеси) присутствуют полосы валентных колебаний третичной спиртовой группы ($3415-3508\text{см}^{-1}$), карбонильных групп ($1698-1725\text{см}^{-1}$), сопряжённой системы связей $\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ($1535-1640\text{см}^{-1}$), что свидетельствует о наличии кетонной и енольной форм. В ИК-спектре кетонных форм **1а-3а,6а** сохраняются полосы валентных колебаний гидроксильной группы, карбонильных групп, исчезает полоса сопряжённой связи $\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$. В ИК-спектрах енолов **1б-3б,4,5,6б** в отличие от кетонных форм в области $1535-1640\text{см}^{-1}$ возникает широкая интенсивная полоса фрагмента $\text{C}=\text{C}=\text{O}$.

На рисунке 2. представлены для сравнения ИК-спектры таутомерной смеси и десмотропных форм 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **3,3а,3б**.

ПМР-спектры наиболее информативны и позволяют различить спиртовую ($3.14-3.98\text{м.д.}$) и енольную ($16.05-17.78\text{м.д.}$) гидроксильные группы и констатировать наличие протона H^2 ($2.08-3.72\text{м.д.}$) или его отсутствие в кетонных и енольных формах соответственно.

Спектры ЯМР ^{13}C таутомерных смесей содержат сигналы, соответствующие формам **а** и **б**. Наиболее отчетливым свидетельством присутствия енольной формы является сигналы двоевязанных атомов углерода $182.4-182.9\text{ м.д.}$ ($=\text{C}^1-\text{OH}$) и $109.6-109.7\text{ м.д.}$ (C^2). В кетонной форме атом углерода карбонильной группы алицикла (C^1) проявляется при $197.07-196.90\text{м.д.}$, а сигнал атома C^2 при $66.7-67.9\text{м.д.}$.

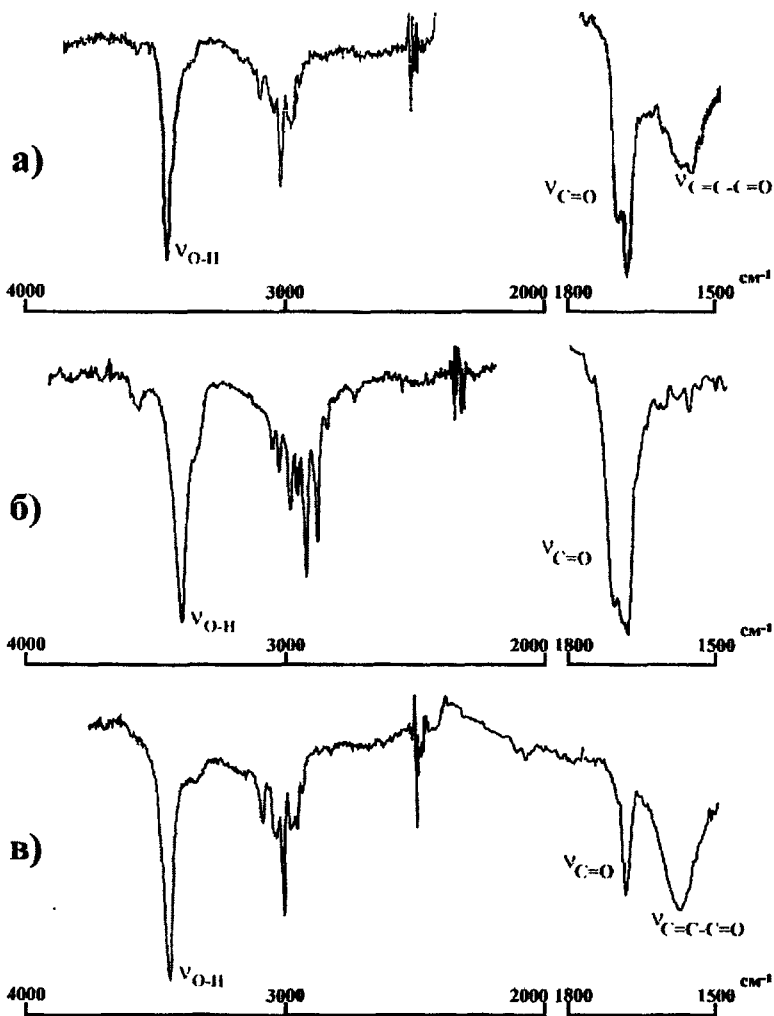
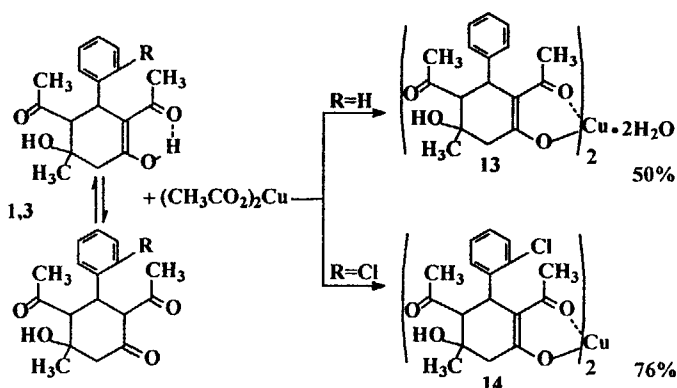


Рис.2. ИК-спектры:

- а) 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-циклогексанона **3**,
 б) 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **3а**,
 в) 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-метил-циклогексен-1,5-диола **3б**.

1.3. Взаимодействие β -циклокетолов с диацетатом меди (II)

Для обнаружения цис-енольных форм β -дикетонов используется реакция с солями металлов, приводящая к образованию внутрикомплексных соединений (хелатов). Наличие в молекуле ацетилзамещённых β -циклокетолов 1-6 1,3-дикарбонильного фрагмента позволяло предположить возможность образования ими комплексов, похожих на ацетилацетонаты, что являлось бы ещё одним из доказательств наличия енольных форм. Нами на основе 2,4-диацетил-3-(2-R-фенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов 1,3 (таутомерные смеси) и диацетата меди синтезированы внутрикомплексные медные соединения бис-2,4-диацетил-3-(2-R-фенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексен-1-олаты меди (II) 13,14:



В УФ-спектрах комплексов 13,14 полосы поглощения энкарбонильного фрагмента (λ_{max} 308-306 нм, $\lg \epsilon$ 4.04-4.08) смещаются bathochромно по сравнению с таковыми в спектре чистых енольных форм 1а, (λ_{max} 286 нм, $\lg \epsilon$ 3.68), 3а (λ_{max} 288-289 нм, $\lg \epsilon$ 4.01-4.05).

ИК-спектры подтверждают наличие фрагмента $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ в комплексах 13,14, проявляясь узкой высокоинтенсивной полосой при 1572 и 1566см^{-1} , смещаясь в область низких частот на 43 и 24см^{-1} по сравнению с аналогичными пиками в енолах 16,36.

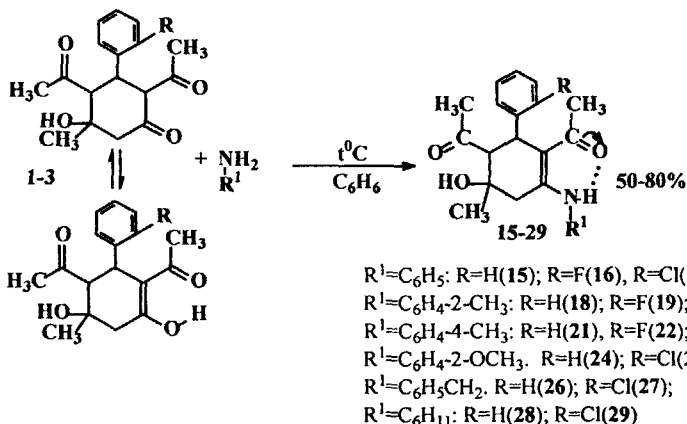
Состав комплексов 13,14 подтвержден методом дифференциального термического анализа. При 140°C на кривой ДТА комплекса 13 наблюдается резкий эндотермический пик с изменением массы на 5%, что свидетельствует о присутствии в комплексе 2-х молекул координационной воды. Дальнейшее нагревание приводит к эндотермическому скачку на кривых ДТА при температуре 196°C и 223°C , что соответствует температурам плавления комплексов 13 и 14. Конечным продуктом термоллиза является оксид меди (II) (10-13%), что соответствует результату элементного анализа.

2. Аминирование β -циклокетолов

К реакциям кетолов, протекающим с одновременным участием кетонных и енольных форм, можно отнести аминирование. Нами изучено аминирование полученных кетолов 1-3 под действием аминов различной нуклеофильной силы – ароматических, жирноароматических, алициклических и азотсодержащих бинуклеофильных реagens (гидразин, фенилгидразин, гидроксилламин).

2.1. Реакции с аминами

В продолжение исследований по изучению ариламинования β -кетолов на кафедре органической и биорганической химии Саратовского государственного университета нами изучено ариламинование кетолов 1-3 и впервые их реакции с аминами алициклического и жирноароматического рядов. В качестве аминирующих агентов использовались анлиин, п-толуидин, о-толуидин, о-анизидин, бензиламин и циклогексиламин. Реакции таутомерных смесей кетолов 1-3 с ароматическими аминами протекают при кипячении в растворе бензола в присутствии в качестве катализатора 2% уксусной кислоты. В выбранных условиях получены ранее неизвестные 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(2-R-фенил)-N-(R¹-фенил)-циклогексенилариламины 15-25 с выходами 48-65%:

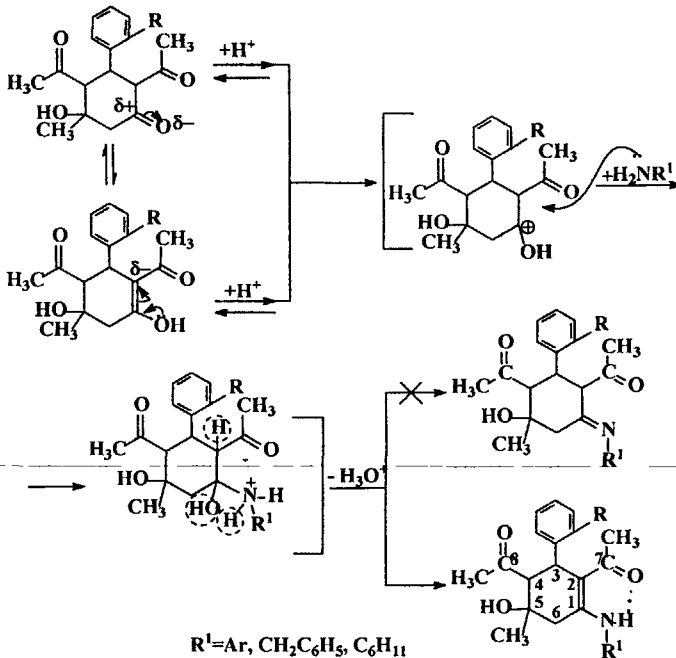


Реакции β -циклокетолов с жирноароматическими и алициклическими аминами ранее не изучались. Использование более сильных нуклеофильных реагентов (бензиламин, циклогексиламин) по сравнению с ароматическими аминами могло привести к аминированию 2-х центров - карбонильных групп алицикла и ближайшего ацетильного заместителя, а также к возможному образованию иминных форм продуктов реакции.

Однако, при аминировании кетолов 1-3 при использовании двукратного избытка реагента (бензил-, циклогексиламин) реакция протекает в течение 2-3 часов, даже в отсутствие катализатора, избирательно по наиболее активной карбонильной (енолизованной) группе алицикла с образованием енаминокетонов – 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(2-R-фенил)-N-бензил-(циклогексил)-циклогексиламинов 26-29 с выходами 50-80%. Енаминное строение последних подтверждено спектральными методами.

Возможная схема образования циклогексиламинов из кетонных форм включает активирование карбонильной группы алицикла кислотой с последующей нуклеофильной атакой, возникновение аминоксирта и его дегидратацию.

В случае енольных форм протонированию подвергается α -углеродный атом енольного фрагмента, далее следует нуклеофильная атака амина и дегидратация.



УФ-спектры циклогексенил(арил,бензил,циклогексил)аминов 15-29 характеризуются полосой поглощения енаминокетонного фрагмента с λ_{max} 323-338 нм ($\lg \epsilon$ 3.94-4.07).

В ИК-спектрах полоса поглощения $\nu_{C=C=O}$ находятся при 1605-1550 см^{-1} за счёт наличия внутримолекулярной водородной связи $C=O \cdots H-N$ и сопряжения.

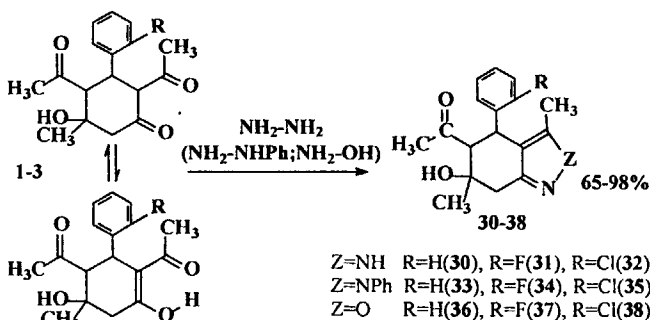
В спектрах ПМР присутствуют сигналы протонов при атоме азота (14.56-8.20 м.д.), третичной гидроксильной группы (4.36-2.58 м.д.), протонов при третьем углеродном атоме (4.80-3.28 м.д.) и C^4 (2.85-1.90 м.д.) с КССВ J_{34} 9.5-14.3Гц.

В ЯМР ^{13}C спектре присутствуют сигналы атомов углерода карбонильных групп C^7 , C^8 карбонильных групп (196.3-195.9 м.д., 213.6-209.8 м.д.), атомов C^1 (157.9-154.6 м.д.), C^2 (112.6-103.5 м.д.).

2.2. Реакции с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами Синтез циклогекса(в)пиразолов и - изоксазолов

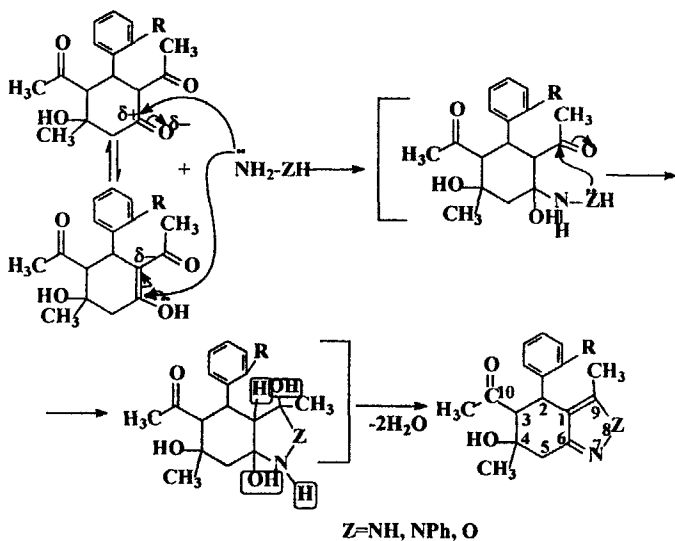
Расположение карбонильных групп в 1,3-позициях 2,4-диацетил-3-R-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов благоприятно для гетероциклизации при их взаимодействии с 1,2-бинуклеофильными реагентами. Эти реакции протекают с участием обеих таутомерных форм - кетонной и енольной как присоединение с последующим элиминированием и не требуют разделения таутомерных смесей на индивидуальные формы.

Нами посредством взаимодействия β -циклокетолов 1-3 (таутомерные смеси) с гидразином, фенилгидразином и гидроксиламином осуществлён синтез ранее неизвестных 3-ацетил-4-гидрокси-4,9-диметил-2-(2-R-фенил)-7-аза-8-аза-бицикло-[4.3.0]-нонадиенов-6,9 30-35 и 3-ацетил-4-гидрокси-4,9-диметил-2-(2-R-фенил)-7-аза-8-окса-бицикло-[4.3.0]-нонадиенов-6,9 36-38 с выходами 65-98% и 84-95%:



Ацетильная группа при третьем углеродном атоме алицикла остаётся неизменной из-за стерических факторов.

Реакции протекают с участием 1,3-диоксофрагмента циклокетолоа и обеих нуклеофильных центров реагента, что может быть представлено схемой:



Строение вновь синтезированных соединений подтверждено методами УФ-, ИК-, ПМР-, ^{13}C ЯМР спектроскопии.

3. Биологическая активность синтезированных соединений

Отдельные представители синтезированных нами рядов соединений вместе с группой ранее полученных на кафедре органической и биоорганической химии СГУ веществ аналогичного строения были испытаны на биологическую активность – антифаговую (Рос НИПЧИ “Микроб”, г. Саратов) и антимикробную (Пермская фармацевтическая академия). Полученные результаты позволяют отметить в отдельных случаях повышение биологической активности при наличии орто – фторфенильного заместителя.

Так 3-ацетил-4-гидрокси-4,9-диметил-2-(2-фторфенил)-7-аза-8-окса-бicyclo-[4.3.0]-нонадиен-6,9 – **37** – обладает активностью – по отношению к кишечному фагу Т4. Выживаемость фага составила 18%, что превышает активность 3-ацетил-4-гидрокси-4,9-диметил-2-фенил-7-аза-8-окса-бicyclo-[4.3.0]-нонадиена-6,9 **36**, не содержащего в фенильном заместителе замещающих групп (выживаемость фага 69%). Орто-фторфенилзамещённый кетол **2** проявляет антимикробную активность (st. Aureus, E coli) при минимальной ингибирующей концентрации 10мкг/мл, тогда как МИК кетолов, содержащих в фенильном заместителе иные группы (пара- OCH_3 ; мета- NO_2) составляет 500мкг/мл.

Выводы

1. Осуществлен синтез β -кетолов ряда 3-Аг-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанола, содержащих в орто-положении фенильного ядра электронодонорные и электроноакцепторные заместители (фтор, хлор, метокси, нитро). Установлено, что направление конденсации орто-замещенных бензальдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном, эфирами ацетоуксусной кислоты) определяется природой заместителя в орто-положении бензальдегида и строением метиленовой компоненты:

- конденсация о-фтор(хлор, метокси, нитро)бензальдегидов с ацетилацетоном протекает по традиционному направлению с образованием β -кетолов;

- при использовании в качестве метиленовой компоненты эфиров ацетоуксусной кислоты реакция не останавливается на стадии образования β -кетолов, протекает их дальнейшее превращение (дегидратация-декарбалкоксилирование) с образованием замещенных циклогексенонов;

- конденсация салицилового альдегида с эфирами ацетоуксусной кислоты протекает с участием гидроксильной группы и приводит к продукту О-циклизации бензопиран-2-ону.

2. Для орто-*R*-арил-ацетилзамещенных β -циклокетолов характерна кето-енольная прототропная таутомерия триадного типа. Из возможных направлений переноса протона реализуется путь с участием карбонильной группы алицикла.

3. Выделены индивидуальные таутомерные формы β -кетолов - кетонные и енольные, строение которых установлено химическими (образование внутрикомплексных соединений) и спектральными методами (УФ-, ИК-, ПМР-, ^{13}C ЯМР). Установлено, что енолизации способствуют сближение орто- заместителя в фенильном кольце с атомом водорода, ответственным за енолизацию, на расстояние близкой к водородной связи, наличие, положение и сила электроноакцепторных групп в ароматическом кольце и алицикле. Ацетилзамещенные β -кетолы, содержащие в орто-позиции ароматического радикала кислородсодержащие заместители (NO_2 , OCH_3), независимо от их электронных эффектов существуют только в цис-енольных формах, стабилизированных ВВС ($>\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-$) и сопряжением.

4. Аминирование β -кетолов под действием ароматических алициклических и жирноароматических аминов протекает с участием кетонных и енольных таутомеров с образованием ранее неизвестных циклогексениларил(бензил,циклогексил)аминов. В зависимости от нуклеофильной силы реагента реакция протекает в условиях кислотного катализа (для ароматических аминов) либо в отсутствии катализатора (для жирноароматических и алициклических аминов).

5. При взаимодействии 3-(2-*R*-фенил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с азотсодержащими 1,2-бинуклеофильными реагентами

(гидразины, гидроксилламин) имеет место гетероциклизация, приводящая к орто-*R*-*Ar*-замещенным циклогекса(в)пиразолам и циклогекса(в)изоксазолам.

б. Среди вновь синтезированных веществ выявлены соединения, обладающие умеренным антифаговым и антимикробным действием.

Список работ, опубликованных по материалам диссертации

1. В.В. Сорокин, А.В. Григорьев, А.К. Рамазанов, А.П. Кривенько. Синтез 5-ацетил(этоксикарбонил)-6-гидрокси-6-метил-3*R*-4*R*-индазолов. // ХГС.-1999, № 6. -С.757-759.
2. В.В. Сорокин, А.В. Григорьев, А.К. Рамазанов, А.П. Кривенько. Синтез замещённых циклогексенил-циклогексаденилариламинов.//ЖОрХ.-2000.-Т.36, Вып.6.-С.815-818.
3. В.В. Сорокин, А.К. Рамазанов, А.П. Кривенько. Синтез β-циклокетолов ряда 3-(*o*-*R*-арил)-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-циклогексанона.// Изв. Высш. уч. зав. Химия и химическая технология.-2002.-Т.45, №6.-С.129-132.
4. А.К. Рамазанов, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Синтез замещённых циклогексенилариламинов.// "Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения."-2002, №6.-С.79-80.
5. А.К. Рамазанов., В.В. Сорокин., А.П. Кривенько. Синтез 7-аза-8-аза(окса)бицикло-[4.3.0]нонадиенов-6,9.// "Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения."-2002, №6.-С.81-82.
6. V.V. Sorokin, Plotnikov O.P., Ramazanov A.K, Kozlova E.A, Kriven'ko A.P. Synthesis of azaheterocycles from 3-*R*-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones.// in "Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids". Kartsev V.G., Tolstikov G.A., Eds., Moscow: Iridium Press.-2001.-Vol.2.-P.207.
7. А.В. Григорьев, К.В. Ковалев., А.К. Рамазанов. Особенности синтеза полизамещённых циклогексанонов.// В сб. научн. тр. «Новые достижения в органической химии».-Саратов: Изд-во СГУ, 1997.-С.79-80.
8. А.К. Рамазанов, А.П. Кривенько. Синтез орто-арилзамещённых поликарбонильных соединений циклогексанового ряда.// В сб. научн. тр. «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений».-Саратов: Изд-во Саратов. ун-та -2000. -С.184-186.
9. А.К. Рамазанов, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Особенности дикетонной конденсации *o*-фтор(хлор)бензальдегидов с ацетилацетоном и эфирами ацетоуксусной кислоты.// «Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии». Материалы. I Международной научной конференции. Луга: 2001.-Т.1. Органическая химия. -С.164-166.
10. А.В.Григорьев., А.К. Рамазанов., А.В. Шалабай. 2,4-Диацетил-5-гидрокси-5-метил-3(*o*-фторфенил)циклогексанон в реакциях с ариламинами и азотсодержащими бинуклеофильными реагентами.// Тез. Док. IX Всероссийской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»Екатеринбург: Изд-во УрГУ.-1999. -С.147-148..

11. А.К. Рамазанов, В.В. Сорокин. Синтез 3-(о-фторфенил)-2,4-диацетил(4-этоксикарбонил)-5-метилциклогексанонов.// Тез. док. II Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. -1999. -С.88.
12. А.К. Рамазанов, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Кето-снольная таутомерия 3-Аг-2.4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов.// Тез. док. III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов: Изд-во Саратов. ун-та.-2001. -С.134.
13. М.В. Николаев, А.К. Рамазанов, В.В. Сорокин.. Особенности конформации полизамещённых циклогексенилариламинов.// Тез. док. III Всероссийской конференции молодых ученых. «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов: СГУ, 2001.-С.126.
14. А.К. Рамазанов., Сорокин В.В. Синтез циклогекса[в]пиразолов и изоксазолов на основе полизамещённых циклогексанонолов. // Тез. докл. V Молодёжной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург: УрГУ, 2002.-С. 367.

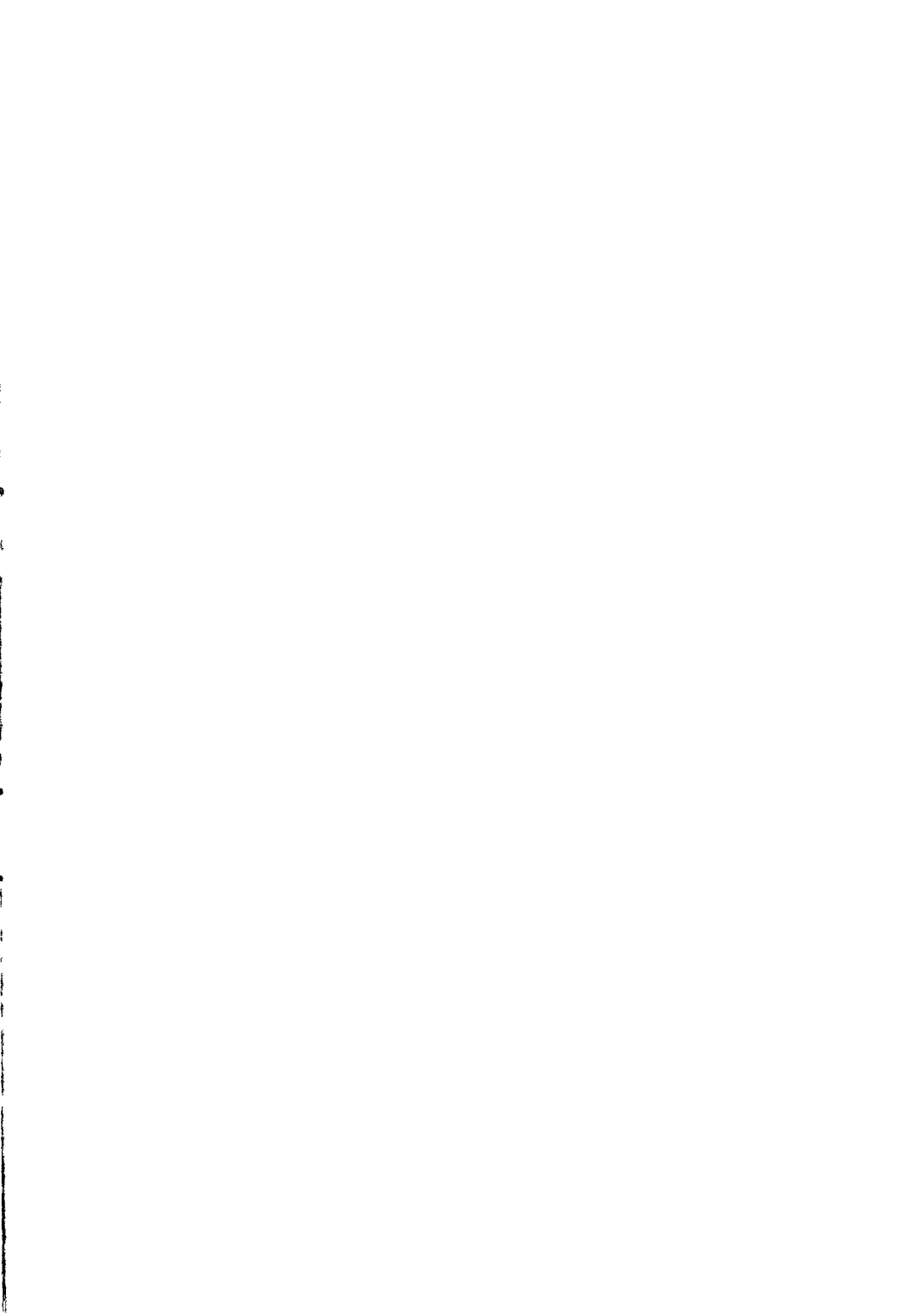
РАМАЗАНОВ АРМАН КЕНЖЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА 3-(ОРТО-R-Ar)-2,4-
ДИАЦЕТИЛ(ДИАЛКОКСИКАРБОНИЛ)-5-ГИДРОКСИ-5-
МЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ**

Автореферат

**Ответственный за выпуск
к.х.н., доцент Голиков А.Г.**

Подписано в печать .05.03
Объем 1,5 печ.л. Тираж 100. Заказ 69.
Типография Издательства Саратовского университета.
410012, Саратов, Астраханская, 83



2003-A

7985

7985