

На правах рукописи

Сорокин Виталий Викторович

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, РЕАКЦИИ ПОЛИКАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО РЯДА И ЕНАМИНОВ,
N,O-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук



Саратов - 2004

Работа выполнена на кафедре органической и биоорганической химии
Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор Кривенько Адель Павловна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор

Пурыгин Петр Петрович

доктор химических наук

Шихалиев Хидмет Сафарович

доктор химических наук, профессор

Гунькин Иван Федорович

Ведущая организация:

Кубанский государственный
технологический университет

Защита состоится 21 октября 2004 года в 14⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном
университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410000, г. Саратов, ул.
Астраханская, 83, корп. I, химический факультет СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке СГУ

Автореферат разослан 20 сентября 2004 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук,
профессор

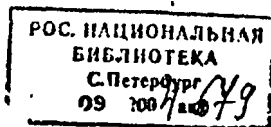


Федотова О.В.

Актуальность проблемы

Поликарбонильные соединения занимают одно из центральных мест в органической химии как в теоретическом, так и в прикладном аспектах. Особое место среди поликарбонильных соединений занимают циклогексанолонь (β -кето- β' -кетолы или β -циклокетолы) ряда 3-R-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона — продукты конденсации доступных 1,3-диоксо соединений (ацетилацетон, эфиры ацетоуксусной кислоты) с альдегидами. Указанные β -циклокетолы за счет полифункциональности и высокого химического потенциала, обусловленного наличием оксогрупп различного типа предоставляют богатые синтетические возможности для конструирования на их основе гетероорганических и гетероциклических соединений в том числе и практически значимых. К настоящему времени выделены отдельные индивидуальные изомеры β -циклокетолов, изучены их реакции дегидратации, внутримолекулярной конденсации, реакции с 1,2-бинуклеофильными реагентами, показаны пути возможного практического использования образующихся соединений. Имеющиеся в литературе сведения о реакциях β -циклокетолов с моноклеофильными реагентами немногочисленны и касаются лишь аммиака, метиламина. Отдельные ариламинопроизводные β -циклокетолов получены лишь как побочные продукты реакции Ганча, данные относительно строения и интерпретации спектров которых противоречивы. Незученными до настоящего времени оставались реакции β -циклокетолов с ароматическими, алициклическими и жирноароматическими аминами, с 1,4-бинуклеофильными реагентами.

Особое расположение функциональных групп делает β -циклокетолы и соединения, полученные на их основе, удобными модельными объектами для изучения таких вопросов теоретической органической химии, как относительная реакционная способность, внутримолекулярные взаимодействия, таутомерия и др. Многие из указанных фундаментальных вопросов химии этих соединений являются нерешенными.



В русле указанных выше проблем выполнено настоящее диссертационное исследование, что обуславливает его актуальность в теоретическом аспекте. Не менее актуальны прикладные аспекты, так как сами Р-циклокетолы, а также соединения, полученные на их основе проявляют биологическую активность (успокаивающее, снотворное, антимикробное действие и др.).

Работа выполнена в соответствии с тематикой госбюджетных исследований кафедры органической и биоорганической химии СГУ по теме «Разработка новых методов синтеза, изучение реакционной способности и стереостроения O-, N-, S-, Se-содержащих гетероциклических и гетероорганических соединений с одним или несколькими гетероатомами, в том числе функциональнозамещенных» (рег. № 3.66.96), при поддержке ГК РФ ВО (грант 61/26 «Исследование в области синтеза и технологии биологически-активных веществ»), Конкурсного Центра фундаментального естествознания при С.-Петербургском государственном университете (фант 97-94-322), Научной программы Министерства образования РФ «Университеты России» (УР № 05.01.019), а также в рамках договора о творческом сотрудничестве с РосНИПЧИ «Микроб» (г.Саратов).

Цель исследования. Синтез (3-циклокетолов ряда 3-Я-2,4-диацетил-(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона, изучение их стереостроения, таутомерии, реакций с азот-, кислородсодержащими моно-, бинуклеофильными реагентами для установления новых направлений превращений, особенностей строения и свойств полученных соединений, изыскания возможных путей практического использования.

Научная новизна.

Установлено, что конденсация ароматических альдегидов с ацетилацетоном (эфирами ацетоуксусной кислоты) в зависимости от природы и положения заместителей в карбонильной компоненте и строения метиленовой компоненты приводит к образованию р-циклокетолов, продуктов их дегидратации - декарбалкоксилирования (циклогексенонов), халконов, продуктов гетероциклизации последних. При этом синтезированы ранее

неизвестные 3-Аг-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны, содержащие в различных положениях ароматического кольца электронодонорные и электроноакцепторные группы (F, Cl, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, NO₂) и изучено их строение. Показано, что внутримолекулярные взаимодействия вследствие сближения функциональных групп β-циклокетолов существенно влияют на их реакционную способность, таутомерные превращения и образование водородных связей различных типов. Развита теоретические представления в области кето-енольной таутомерии β-кето-β'-кетолов, реакционной способности и конформационного анализа циклических полифункциональных систем.

Впервые показано влияние природы и положения заместителей в ароматическом кольце β-циклокетолов на их способность к кето-енольной таутомерии и устойчивость индивидуальных кетонных и енольных форм. Выделены индивидуальные таутомерные формы, строение которых установлено химическими (образование хелатов) и спектральными методами (УФ, ИК, ЯМР). Установлено, что при наличии заместителя в орто-положении ароматического кольца наблюдается внутримолекулярное содействие енолизации. С помощью квантовохимических расчетов проведена оценка способности кетонных форм к енолизации и найдены параметры, определяющие эту способность, что может быть использовано в приложении к однотипно построенным соединениям.

Установлено, что β-циклокетолы являются доступными строительными блоками многоцелевого назначения для конструирования на их основе полифункциональнозамещенных циклогексенил(циклогексадиенил)аминов, дифениламинов, циклогекса[в]пиразолов, -изоксазолов, диоксаспиро-[4,5]деканов, родственных веществ.

С помощью химических реакций, а также квантовохимических расчетов показана и объяснена относительная активность различных реакционных центров β-циклокетолов. Установлено, что вследствие электронных и пространственных факторов наиболее активной является карбонильная группа

алицикла, а карбонильная группа ацетильного(алкоксикарбонильного) заместителя при атоме С⁴ остается инертной во всех изучаемых реакциях.

Выявлены закономерности и особенности реакций циклогексанолонов с ароматическими, жирноароматическими и алициклическими аминами, а также с 1,2- и 1,4-бинуклеофильными реагентами.

Установлено, что взаимодействие Р-циклокетолов с аминами различной нуклеофильной силы протекает, в присутствии либо отсутствии кислотного катализатора, избирательно по наиболее активной алициклической карбонильной группе с сохранением, либо элиминированием гидроксильной функции и образованием соответствующих продуктов енаминного строения (циклогексенил(N-R)аминов и циклогексадиенил(N-R)аминов), альтернативного предложенному ранее в литературе иминному.

Переаминирование енаминов под действием гидроксилamina протекает по Р-углеродному атому олефиновой связи с обменом аминных оснований, что приводит к оксимами или продуктам гетероциклизации - тетрагидробензизоксазолам.

Установлено, что реакции р-циклокетолов с бинуклеофильными реагентами (гидразины, гидроксилamin, этаноламин, этиленгликоль) в зависимости от их активности протекают с участием карбонильной группы алицикла с образованием продуктов нуклеофильного замещения (гидразоны, оксимы, циклогексенил(N-оксиэтил)амины, 7,10-диоксаспиро[4,5]декананы), либо с участием 1,3-диоксофрагмента и образованием продуктов гетероциклизации (циклогекса[в]пиразолы, циклогекса[в]изоксазолы).

Разработаны условия ароматизации циклогексенил-N-R-аминов, циклогексадиенил-N-R-амиНОВ, циклогекса[в]пиразолов. При этом получены новые представители ряда дифениламина, индазола. Выявлены и объяснены с помощью масс-спектров особенности химического поведения в условиях ароматизации тетрагидроиндазолов, тетрагидробензизоксазолов.

Направления изучаемых реакций, строение образующихся продуктов интерпретированы с помощью методов УФ-, ИК-, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, хромато-

масс-спектрометрии, ВЭЖХ, РСТА, квантовохимических расчётов. Выявлены характерные спектральные особенности всех полученных типов соединений.

Методом ИК-спектроскопии дана количественная оценка энергии внутримолекулярной водородной связи в ряду β -циклокетолов ($=O...H-O-$), а также полученных на их основе циклогексенил-N-R-аминов ($=O...H-O-$, $=O...H-N-$) и циклогексадиенил-N-R-аминов ($=O...H-N-$).

Практическая значимость

Разработаны способы получения новых полифункциональнозамещенных циклогексенил(циклогексадиенил)ариламинов, конденсированных пиразолов, изоксазолов, дифениламинов, спирооксоланов. Изучена антимикробная (Пермская фармацевтическая Академия), антифаговая активность, антиоксидантное и криопротекторное действие (РосНИПЧИ «Микроб», г.Саратов) синтезированных соединений. Среди исследованных веществ выявлены циклогексенил-N-R-амины, обладающие выраженной антифаговой активностью по отношению к фагу T4; циклогексенил-N-R-амины и циклогексадиенил-N-R-амины, подавляющие свободнорадикальное окисление биологических молекул; циклогексенил-N-R-амин и β -циклокетол, превышающие по антимикробной активности этакридина лактат в 2 и 50 раз; циклогекса[в]пиразол и циклогекса[в]изоксазол, увеличивающие срок хранения лиофилизированных бактерий, перспективные для углубленных испытаний в качестве криопротекторов.

Значение методического аспекта работы заключается в использовании материалов исследования в учебном процессе на химическом факультете Саратовского госуниверситета, при написании учебно-методического пособия (Кривенько А.П., Сорокин В.В. Замещенные циклогексанолонны // *Учебное пособие*, Саратов, Изд-во Сарат. ун-та, 1999, 56с.) и книги (Сорокин В.В., Кривенько А.П. Биологическая активность N,O,S-содержащих гетероорганических соединений / Саратов. Изд-во Сар.ун-та. 2002. 201 с).

Автор защищает перспективное научное направление: «развитие химии полизамещенных циклогексанолов», основой которого является синтез,

изучение стереохимии, таутомерии, избирательной реакционной способности поликарбонилзамещенных соединений циклогексанового ряда и продуктов их превращений под действием N,O-нуклеофильных реагентов.

Апробация работы. Материал диссертационной работы обсуждался на V, VII Совещаниях по химическим реактивам (Уфа, 1992, 1994 гг.), Всесоюзной конференции «Биоповреждения в промышленности» (Пенза, 1993), Международной конференции молодых учёных «Органический синтез: история развития и современные тенденции» (Санкт-Петербург, 1994), Симпозиуме по органической химии «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 1995), III Международной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины» (Бишкек, 1996), V Межвузовской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 1992), VI и IX Всероссийских конференциях «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 1996, 2000), VIII Международном конгрессе по бактериологии и прикладной микробиологии (Астрахань, 1996), I, II, III и IV Всероссийских конференциях молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 1997, 1999, 2001, 2003), Всероссийской конференции «Химия для медицины и ветеринарии» (Саратов, 1998), VII Межвузовской конференции «Новые достижения в органической химии» (Саратов, 1997), I Международной научной конференции «Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии» (Луга, 2001), I International conference of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids (Moscow, 2001), V Молодёжной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002), электронной конференции в сети Интернет «Российские Интернет-ресурсы по химии, биологии и медицине; их развитие и применение в образовании, науке и малом наукоемком бизнесе» (<http://www.chemnet.ru>, 2002), 17 Менделеевском съезде (Казань, 2003), Международной конференции «Кислород- и серусодержащие гетероциклы» (Москва, 2003), Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 55 работ, в том числе монография (в соавторстве), 32 статьи, из них 16 статей в центральной печати (1 обзор), 16 статей в сборниках научных трудов, учебно-методическое пособие, 21 тезисов докладов.

Личное участие автора в работах выразилось в постановке проблемы, теоретическом обосновании задач, выборе подходов к их решению, непосредственном участии на разных этапах исследований, проведении синтезов, теоретической обработке и интерпретации полученных результатов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 355 страницах машинописного текста и включает введение, 5 глав, выводы, список цитируемой литературы из 302 наименований, приложение.

Автор выражает глубокую благодарность:

- научному консультанту, доктору химических наук, профессору

Кривенько А.П.

- доктору медицинский наук, Плотникову О.П. и его сотрудникам за проведение испытаний антиоксидантной, антифаговой активности и криопротекторного действия (Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», г.Саратов)

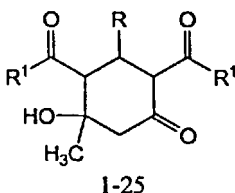
- доктору химических наук, профессору Гейну ВЛ. и его сотрудникам за проведение испытаний антимикробной активности (Пермская государственная фармацевтическая академия РАН, г.Москва)

- чл.-кор. Отделения общей и технической химии РАН Антипину М.Ю. и его сотрудникам (Центр РСИ ИНЭОС РАН) за выполнение РСтА.

1. Синтез и строение 3-R-2,4-диацетил- (диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов

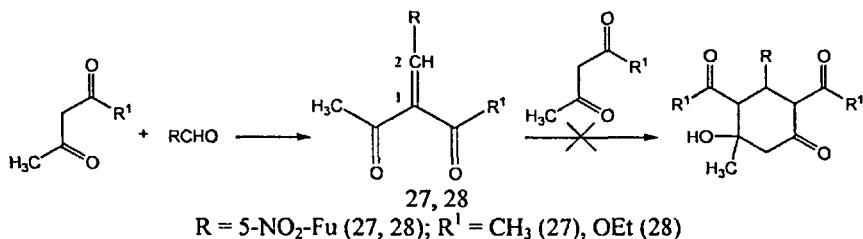
Синтез 3-R-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (β -циклокетолов) осуществлялся по реакции дикетонной конденсации ароматических альдегидов с ацетилацетоном или эфирами ацетоуксусной

кислоты, в мольном соотношении 1:2 в условиях основного катализа (пиперидин). Заместители в молекулах р-циклокетолов варьировались таким образом, чтобы выявить закономерности и особенности их химического поведения. При этом получены с выходами до 96% Р-циклокетолы, содержащие в положениях 2,4 алицикла ацетильные, метокси(этокси)карбонильные заместители, а в положении 3 фенильный заместитель, содержащий атомы F, Cl, группы OH, OCH₃, N(CH₃)₂, NO₂ в различных позициях.

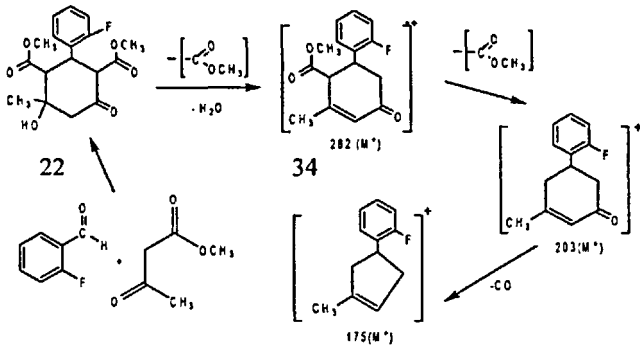


R = Ph (1, 16, 17), C₆H₄-OH-4 (2, 18), C₆H₄-OCH₃-4 (3, 19), C₆H₄-OCH₃-2 (4), C₆H₃-3-OCH₃-4-OH (5), C₆H₃-3,4-OCH₃ (6, 20), C₆H₄-N(CH₃)₂-4 (7, 21), C₆H₄-F-2 (8, 22), C₆H₄-Cl-2 (9), C₆H₄-Cl-2,4 (10), C₆H₄-NO₂-4 (11, 23), C₆H₄-NO₂-3 (12, 24), C₆H₄-NO₂-2 (13), C₆H₄-NO₂-2-OCH₃-3,4 (14), Fu (15, 25);
R¹ = CH₃ (1-15), OCH₃ (16, 22), OEt (16, 17-21, 23-25)

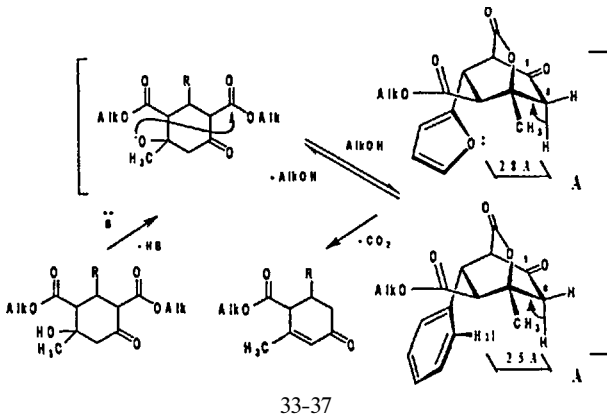
При проведении дикетонной конденсации с использованием в качестве карбонильной компоненты 5-нитрофурфуrolа, в отличие от фурфуrolа и ароматических альдегидов, реакция останавливается на стадии кротоновой конденсации с образованием халконов 27, 28.



Такое направление реакции объяснено нами особенностями распределения зарядов и одноэлектронной плотности на НСМО (ССП МО ЛКАО в валентных приближениях АМ1 и РМ3) в халконах. Так, например, в молекуле фурфурилиденацетоуксусного эфира (рис. 1) относительно высокая одноэлектронная



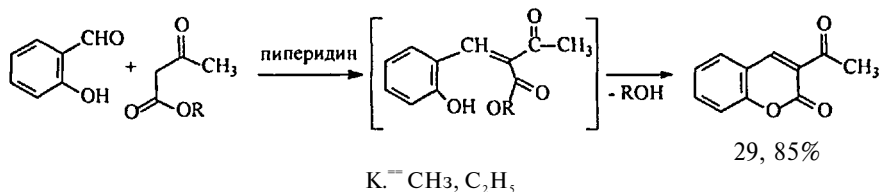
На основе собственных экспериментальных данных и литературных аналогий схему образования циклогексенонов 33-37 можно представить через стадию возникновения лактонного интермедиата А и его распад.



R = Fu (33), 2-F-C₆H₄ (34,35), 2-Cl-C₆H₄ (36,37); Alk = CH₃ (34,36), Et (33,35,37)

Вероятно, фурил- и о-галогенфенильные заместители, несущие частичный отрицательный заряд увеличивают подвижность аксиального атома водорода H⁶ и содействуют уходящей группе (COO⁻), что облегчает распад лактонного интермедиата в сторону α,β-непредельного кетона 33-37. Так, в молекулярных моделях (PM3) лактонных интермедиатов расстояние между атомом галогена (R=2-Hal-C₆H₄) или кислорода (R=Fu) и атомом водорода метиленовой группы близко к водородной связи (2.4-2.8 Å), что способствует депротонированию с последующим декарбоксилированием.

При взаимодействии орто - гидроксibenзальдегида с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты ожидаемые β -циклокетолы выделены не были. Эта реакция приводит к образованию с высоким выходом продукта гетероциклизации - 3-ацетилбензопиран-2-она 29.

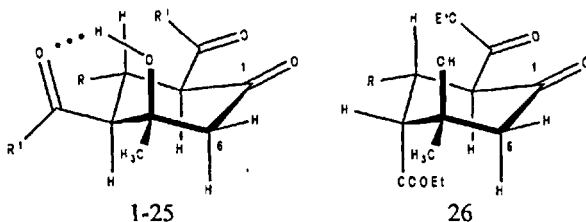


Вероятно в этой реакции в качестве интермедиата образуется халкон с благоприятным для гетероциклизации цисоидным расположением гидроксильной и карбалкоксильной групп.

Таким образом, конденсация ароматических альдегидов в зависимости от природы, положения заместителей и строения метиленовой компоненты приводит к образованию β -циклокетолов, продуктов их дегидратации-декарбалкоксилирования, либо O-гетероциклизации.

В молекулах β -циклокетолов имеется 4 асимметрических атома углерода, поэтому теоретически возможно существование 8 пар энантиомеров. Нами установлено, что полученные β -циклокетолы 1-25 реализуются в форме наиболее термодинамически стабильного изомера (3-г-R-2-т,4-т-диацетил-(диалкоксикарбонил)-5-т-гидрокси-5-с-метилциклогексаноны), в котором все заместители кроме гидроксильной группы экваториальны. Стабильность изомера обусловлена экваториальным расположением наиболее объемных заместителей и образованием ВВС типа -C=O...H-O- между пространственно сближенными гидроксильной и карбонильной группами. В спектрах ЯМР ¹H, константы спин-спинового взаимодействия, J_{2,3} 7.04-12.39 Гц, J_{3,4} 11.74-12.05 Гц, J_{6a,6c} 14.35-14.40 Гц, свидетельствуют о закреплённой конформации кресла циклогексанового кольца с экваториальными ацетильными (алкоксикарбонильными) группами и заместителем при C³. Сигнал протона гидроксильной группы 3.36-3.64 м.д., и высокопольный сигнал метиленового протона H^{6a} 2.43-2.54

м.д., представляют собой дублеты с 4J 1.8-2.4 Гц, что указывает на существование дальнего взаимодействия между протоном H^{6a} и гидроксильным протоном, что характерно для аксиальной гидроксильной группы, участвующей во внутримолекулярной водородной связи с вицинальной экваториальной ацетильной (алкоксикарбонильной) группой.



При конденсации фурфурола с ацетоуксусным эфиром, наряду с основным 5-1-гидрокси-5-с-метил-3-г-фурил-2-т,4-т-диэтоксикарбонилциклогексаном 25 (39%), выделен изомерный 5-т-гидрокси-5-с-метил-3-г-фурил-2-т,4-с-диэтоксикарбонилциклогексанон 26 (~1%), имеющий трансдиаксиальное расположение гидроксильной и вицинальной этоксикарбонильной групп при экваториальной ориентации остальных заместителей. В ЯМР 1H спектре изомера 26 небольшая константа спин-спинового взаимодействия $J_{3,4} \sim 1.88$ Гц свидетельствует о цис-аксиально-экваториальном расположении протонов H^3 и H^4 . Экваториальный метиленовый протон проявляется двойным дублетом 2.45 м.д. с $J_{6a,6e} 14.50$ Гц и $^4J_{4,6e} 1.61$ Гц, что свидетельствует о дальнем взаимодействии его с атомом H^4 , сигнал которого (3.32 м.д.) представляет собой неразрешенный квадруплет вследствие взаимодействия с H^{6e} и H^3 . Указанное сочетание взаимодействий свидетельствует в пользу изомера 26.

Кето-енольная таутомерия β -циклокетолов

Важными вопросами теоретической химии поликарбонильных соединений являются вопросы таутомерии. Таутомерные превращения β -циклокетолов мало изучены. Известно о выделении в индивидуальном состоянии таутомерных форм лишь отдельных представителей этого ряда.

Ацетилзамещенные β -циклокетолы, в молекулах которых содержатся три кетонные группы, могут существовать в трёх таутомерных формах: кетонной и двух енольных - за счёт миграции протона от атома C^2 к атому кислорода алициклической, либо алифатической карбонильной групп. Енолизация ацетильного заместителя при атоме C^4 не обсуждалась в литературе и нами не наблюдалась. Этот заместитель является химически не активным (из-за стерического затруднения) и не вступает в реакции, характерные для двух других карбонильных групп.

Тонкослойная хроматограмма полученных нами 2,4-диацетил-3-фенил-5-гидрокси-5-метилциклогексанола (1), 2,4-диацетил-3-(2-фторфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанола (8), 2,4-диацетил-3-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанола (3), 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанола (9), имела два пятна с соответствующими коэффициентами удерживания, что позволило предположить наличие кетонной и одной из енольных форм. Тогда как 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 (14) проявлялись на хроматограмме одним пятном.

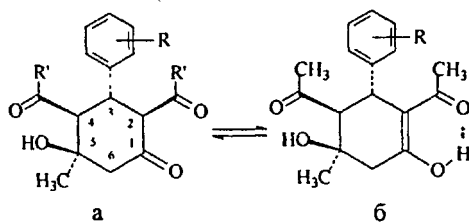
Методом дробной перекристаллизации из сухого бензола кетола 1, 8, 9, 14 были разделены на индивидуальные таутомерные формы: кетонные 1а, 8а, 9а, 14а и енольные 1б, 8б, 9б, 14б, имеющие различные физико-химические характеристики (табл. 1). Спектральными методами установлено, что кетола 4, 14, содержащие в орто-положении ароматического заместителя метокси-, или нитрогруппу, реализуются только в енольной форме. Перемещение метоксильной группы в пара - положении (кетол 3) приводит к преобладанию кетонного таутомера. Стабильность таутомерных форм также зависит от заместителя в ароматическом кольце. Незамещённый в фенильном кольце β -циклокетол 1 даже в бензоле существует преимущественно в кетонной форме. 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. При введении в

фенильный заместитель атома галогена содержание енольной формы, возрастает, что наиболее выражено в случае о-хлорфенилзамещённого кетола 9. Енол 9б сохраняется в указанных выше условиях в течение 120 суток.

Таким образом, основное влияние на положение таутомерного равновесия в ацетилзамещённых кетолах вносит заместитель в орто-положении ароматического ядра.

Таблица 1

Характеристики таутомерных смесей и индивидуальных таутомеров
(3-циклокетолов)



Соединение	R	R _f	T _{пл} , °C	Выход, %	Устойчивость, сутки
1	2-H	0.24;0.60	167-168	—	—
1a	2-H	0.17	173-174	95	Устойчив
1б	2-H	0.66	112-114	1	0.5
8	2-F	0.24;0.50	113-114	—	—
8a	2-F	0.17	117-118	50	30
8б	2-F	0.44	89-91	43	45
9	2-Cl	0.20;0.54	108-109	—	—
9a	2-Cl	0.21	146-147	30	7
9б	2-Cl	0.45	90-91	65	120
4	2-OCH ₃	0.40	96-97	40	не кетонизуется
14	2-NO ₂ - 3,4-OCH ₃	0.16	176-176.5	48	не кетонизуется
3	4-OCH ₃	0.52;0.72	175-176	—	—
3a	4-OCH ₃	0.07	187-188	85	150
3б	4-OCH ₃	0.37	101-103	10	7

Для объяснения влияния о-замещающих групп на способность кетонов к енолизации нами были построены молекулярные модели (ССП МО ЛКАО, параметризация РМЗ) для кетонных форм. К рассмотрению были приняты ротамеры со сближенным орто-заместителем фенильного ядра и атомом Н(2). Содержание этих ротамеров, составляет 30-90%.

Установлено, что величина положительного заряда на атоме водорода при C^2 и расстояние между о-заместителем и этим атомом являются параметрами, определяющими способность кетона к енолизации. Указанное расстояние в кетолах 8а, 9а, 4, 14 соответствует водородной связи (1.85-2.47А), в частности в молекуле 2,4-диацетил-5-гидрокси-3-(2-хлорфенил)-5-метилциклогексанона (рис.2) оно составляет 2.47 А, что на 0.53 А меньше суммы Ван-дер-ваальсовых радиусов атомов Н и С1 (1.20+1.80=3.00 А).

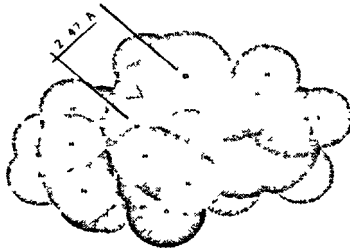
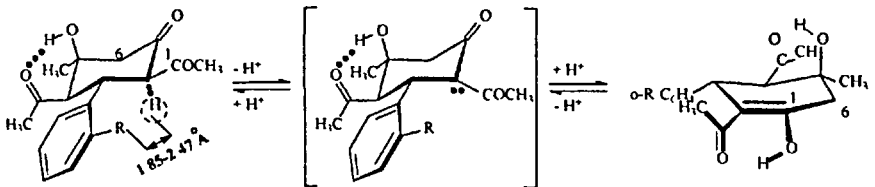


Рис. 2. Молекулярная модель 2,4-диацетил-5-гидрокси-3-(2-хлорфенил)-5-метилциклогексанона 9 (ССП МО ЛКАО, РМЗ)

Расчётные данные (ССП МО ЛКАО, РМЗ) показывают тенденцию к увеличению положительного заряда от 0.164 до 0.247 на ключевом атоме водорода при C^2 в ряду заместителей $F(0.179) > Cl(0.181) > OCH_3(0.185) > KO_2(0.247)$. Величина заряда 0.185-0.247 оказывается достаточной для 100%-ной енолизации (соединения 4, 14).



Для кетолов со сложноэфирными заместителями, в том числе для о-фторфенилзамещенного 22 зафиксировать енольную форму не удастся, вероятно, за счет введения менее электроноакцепторной сложноэфирной группы.

Нами установлены характерные спектральные особенности таутомерных форм. УФ спектры наиболее характеристичны для енольной формы. Полоса с λ_{max} 282 - 343 нм (ϵ 3.54-4.01), соответствует $\pi\text{-}\pi^*$ и $n\text{-}\pi^*$ переходам енольного фрагмента и отсутствует в свежеприготовленных растворах кетонных форм.

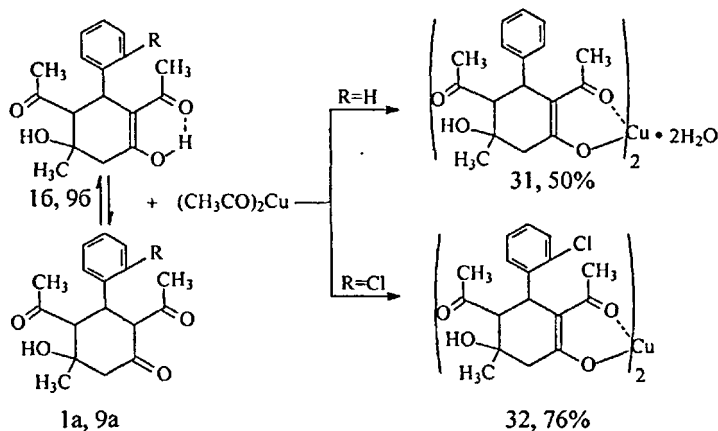
В ИК-спектрах переход от кетонной к енольной форме сопровождается возникновением широкой интенсивной полосы фрагмента $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ в области 1640-1535 cm^{-1} и исчезновением полосы валентных колебаний алициклической карбонильной группы 1725-1718 cm^{-1} .

ЯМР ^1H спектры наиболее информативны и позволяют различить спиртовую (3.14-3.96 м.д.) и енольную (16.11-17.78 м.д.) гидроксильные группы и констатировать наличие протона H^2 (2.08-3.80 м.д.) или его отсутствие в кетонных и енольных формах соответственно.

Отнесение спектров ЯМР ^{13}C кето-форм сделано на основе литературных и собственных экспериментальных данных, согласно которым были четко отнесены сигналы атома углерода алициклической карбонильной группы С(1) (197.07-196.96 м.д.), атома углерода карбонильной группы ацетильного заместителя при С(2) (204.29-204.62 м.д.) и атома углерода С(2) (66.75-67.93 м.д.). Соответственно для енольной формы положение сигналов атомов углерода карбонильной группы ацетильного заместителя при С(2) практически не меняется (205.65-205.70 м.д.), однако изменяется сигнал атома С(1) (182.40-182.92 м.д.) и резко изменяется положение сигнала атома С(2) (109.67-109.76 м.д.), что подтверждает региоселективную енолизацию с участием карбонильной группы алицикла.

Наличие в молекуле ацетилзамещённых β -циклокетолов 1,3-дикарбонильного фрагмента обуславливает их способность к образованию

хелатных солей, похожих на ацетилацетонаты. Нами на основе таутомерных смесей 2,4-диацетил-3-(2-11-фенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов 1, 9 и диацетата меди синтезированы внутрикомплексные бис-2,4-диацетил-3-(2-Я-фенил)-5-гидрокси-5-метилциклогексен-1-олаты меди (II) 31,32:



В УФ-спектрах солей 31, 32 полоса поглощения енкарбонильного фрагмента (X_{\max} 308-306 нм, $\lg \epsilon$ 4.04-4.08) смещается батохромно по сравнению с таковыми в спектре чистых енольных форм 1a, (X_{\max} 286 нм, $\lg \epsilon$ 3.68), 9a (λ_{\max} 288-289 нм, $\lg \epsilon$ 4.01-4.05). ИК-спектры подтверждают наличие фрагмента C=C-C=O в солях 31, 32 проявляясь узкой высокоинтенсивной полосой при 1572 и 1566см⁻¹, батохромно смещаясь в область высоких частот на 43 и 24см⁻¹ по сравнению с аналогичными пиками в енолах 1a, 9a.

Состав солей 31, 32 подтвержден методом дифференциального термического анализа. При 140°C на кривой ДТА соли 31 наблюдается резкий эндотермический пик с изменением массы на 5%, что свидетельствует о присутствии 2-х молекул координационной воды. Дальнейшее нагревание приводит к эндотермическому скачку на кривых ДТА при температурах 196°C и 223°C, что соответствует температурам плавления солей 31,32.

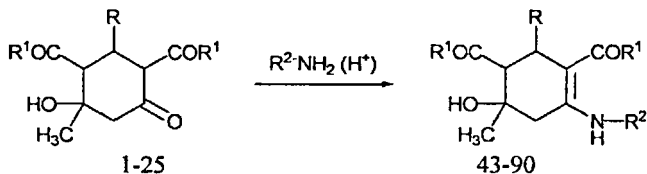
В дальнейших синтезах β -циклокетолы вводились в реакции без разделения на индивидуальные таутомерные формы.

2. Реакции β -циклокетолов с азотсодержащими мононуклеофильными реагентами

Реакции β -циклокетолов с ароматическими, жирноароматическими, и алициклическими аминами

Нами впервые изучено аминирование β -циклокетолов при использовании аминов ароматического (анилин, толуидины, нитроанилины, фенилендиамины, (3-нафтиламин, о-анизидин, анестезин и др.), жирноароматического (бензиламин) и алициклического (циклогексиламин) рядов.

Установлено, что аминирование кетолов 1-25, независимо от нуклеофильности амина, региоселективно протекает по карбонильной группе алицикла с образованием соответствующих 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-Я-5-гидрокси-5-метил-N-арил(бензил, циклогексил)-1-циклогексениламинов 43-90. От нуклеофильности амина зависит необходимость применения кислотного катализатора, а также выходы продуктов.

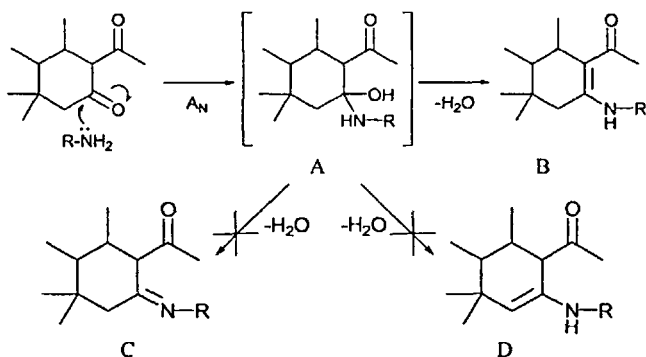


R = Ph (43-51, 70-80), C₆H₄-OH-4 (81), C₆H₄-OCH₃-4 (52), C₆H₄-N(CH₃)₂-4 (82), C₆H₄-F-2 (53-55), C₆H₄-Cl-2 (56-62), C₆H₄-NO₂-3 (63-66, 83-88), Fu (67-69, 89, 90); R¹ = CH₃ (43-69), OEt (70-90), OMe (80, 87); R² = Ph (43, 53, 56, 63, 67, 70, 83, 89), C₆H₄-CH₃-2 (44, 54, 57), C₆H₄-CH₃-3 (45), C₆H₄-CH₃-4 (46, 55, 58, 64, 68, 71, 81, 82, 84, 90), C₆H₄-OCH₃-2 (47, 59), C₆H₄-Cl-4 (72), C₆H₄-Br-4 (73), C₆H₄-NO₂-3 (65, 77, 85), C₆H₄-COOEt-4 (78), C₆H₄-NH₂-2 (74), C₆H₄-NH₂-3 (48, 75), C₆H₄-NH₂-4 (49, 76), p-нафтил (60, 86), -CH₂-C₆H₅ (50, 52, 61, 66, 69, 79, 80, 87, 88), C₆H₁₁, (51, 62)

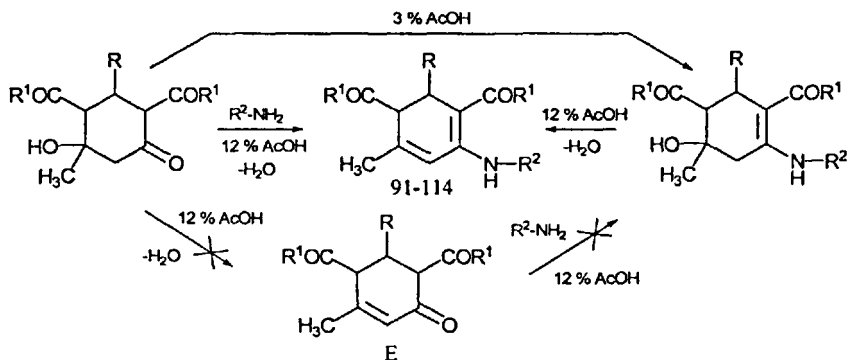
При использовании в качестве аминирующих агентов ароматических аминов требуется кислотный катализ (~3% уксусной или ~1% p-толуолсульфоновой кислоты). С более активным по сравнению с ароматическими аминами реагентом - бензиламином реакция успешно протекает и в отсутствие

кислотного катализатора. В случае циклогексиламина, несмотря на его высокую нуклеофильность, за счет возникновения стерических препятствий требуется кислотная активация карбонильной группы. Влияние пространственного фактора наиболее ярко выражено при аминировании адамантиламином. В этом случае реакция не протекала.

Схема образования енаминов 43-90 включает первоначальное образование интермедиата А, дегидратация которого может проходить с участием атома водорода при атоме азота с образованием имина С, либо соседних атомов углерода с образованием енаминов В и D. Проведенные исследования продуктов реакций (УФ-, ИК-, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , РСТА) позволили однозначно определить строение полученных веществ как енаминное В.



При повышении концентрации кислотного катализатора ($-12\% \text{CH}_3\text{COOH}$) реакция протекает даже с такими слабыми нуклеофилами, как *o*- и *p*-нитроанилины, но аминирование сопровождается дегидратацией, что приводит к образованию 3К-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-метил-N-R'-1-циклогексациениламинов 91-114. Из альтернативных направлений дегидратации предпочтительным оказывается путь, приводящий к диенамину, содержащему сопряженную систему связей $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ в цикле.



R = Ph (91,92, 102-106), C₆H₄-OCH₃-4 (93), C₆H₄-N(CH₃)₂-4 (107) C₆H₄-F-2 (94, 95), C₆H₄-Cl-2 (96-99), C₆H₄-NO₂-3 (110-112), C₆H₄-NO₂-4 (108,109), Fu (100, 101, 113, 114); R¹ = CH₃ (91-101), OEt (102-105, 107, 108, 110-114); R² = Ph (102, 110, 113), C₆H₄-CH₃-4 (94, 103, 107, 108, 111, 114), C₆H₄-OCH₃-2 (96), C₆H₄-NO₂-2 (91,97, 100, 85), C₆H₄-NO₂-3 (95,98, 104,109,112), C₆H₄-NO₂-4 (92, 93, 99, 101, 105), C₆H₄-COOEt-4 (106)

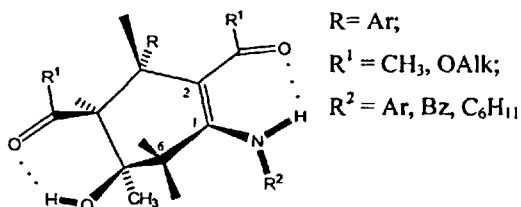
Полученные данные позволяют предложить схему образования диенаминов из β-циклокетолов через енаминный интермедиат. Так, в условиях идентичных синтезу диенаминов (нагревание в бензоле в течение 5-20 ч в присутствии -12% уксусной кислоты), но в отсутствии аминирующего агента дегидратации кетолов не происходит. В этих же условиях не подвергаются аминированию предварительно полученные α,β-еноны E, но енамины дегидратируются до продуктов 91-114.

Полученные нами ранее неизвестные диенамины 91-114 являются устойчивыми представителями ряда дигидробензолов, стабильность которых обусловлена наличием электроноакцепторных групп и полизамещением.

Строение 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-R-5-гидрокси-5-метил-N-R'-1-циклогексениламинов и 3-R-5-метил-2,4-диэтоксикарбонил-N-R'-1,5-циклогексадиениламинов

До наших исследований строение N-ариламинопроизводных 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-R-циклогексанонов интерпретировались как иминное. Нами установлено, что все синтезированные

2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-R-5-гидрокси-5-метил-N-(арил, бензил, циклогексил)-1-циклогексениламины 43-90 и 3-R-5-метил-2,4-диэтоксикарбонил-N-(арил)-1,5-циклогексадиениламины 91-114 реализуются в енаминной форме. Подтверждением является присутствие в ИК спектрах полосы вторичной NH-группы ($3400-3100\text{ см}^{-1}$) и сильный bathochromный сдвиг поглощения карбонильной группы при атоме C^2 алицикла за счёт образования внутримолекулярной водородной связи $C=O\cdots H-N$ и сопряжения ($1648-1570\text{ см}^{-1}$). Посредством измерения концентрационной, зависимости полос поглощения в ИК спектрах нами установлено наличие ВВС двух типов ($O\cdots H\cdots O=C$ и $NH\cdots O=C$) в синтезированных енаминах и сделано заключение об их ЦИС-S-ЦИС конфигурации.



В спектрах ЯМР ^{13}C енаминов наиболее характерным является химический сдвиг sp_2 -гибризованного атома углерода C^2 (94.90-105.26 м.д.).

Квазиароматическое кольцо за счет ВВС в енаминокетоне фрагменте обуславливает сдвиг протона аминогруппы в спектрах ЯМР ^1H в слабое поле (9.88-14.56 м.д.) в то время как сигнал протона третичной гидроксильной группы находится в той же области, что и в кетолах (2.58-4.36 м.д.). Винальные протоны при атомах C^3 (4.10-4.80 м.д.) и C^4 (2.58-2.85 м.д.) взаимодействуют с КССВ J_4 9.50-14.30 Гц, что соответствует их трансдиаксиальному расположению и, следовательно, трансдиэкваториальной позиции арильного заместителя и ацетильной (сложноэфирной) группы при атоме C^4 . Тип заместителя при атоме азота оказывает влияние на вид сигнала геминальных протонов при атоме C^6 (2.28-2.74 м.д.). В спектрах енаминов, имеющих бензильный, либо циклогексильный радикал при атоме азота, указанные протоны проявляются в

виде синглета (2H), что может быть обусловлено вращением объемного заместителя, выравнивающего их магнитное окружение (Рис. 3):

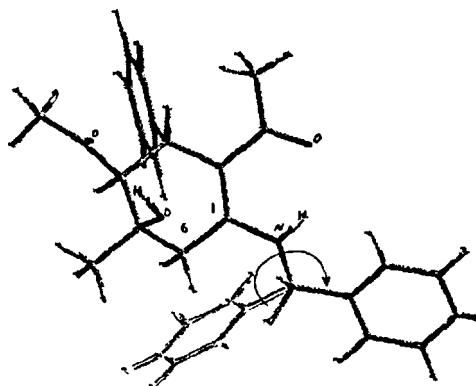


Рис. 3. Наложение молекулярных моделей 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-N-(бензил)-1-циклогексениламина 50 (ССП МО ЛКАО, РМЗ) с трансидным и цисидным расположением циклогексенового и бензильного заместителя у атома азота

В спектрах N-арилзамещенных енаминов метиленовые протоны при атоме C⁶ проявляются в виде двух дублетов с КССВ $J_{\text{геа}}$ 10.55-13.7Гц из-за магнитной неэквивалентности, что возможно при нахождении циклогексенового кольца в форме искаженного полукресла.

Описанная геометрия подтверждается данными РСтА для одного из представителей изучаемого ряда - 2,4-t-диацетил-3-г-(2-хлорфенил)-5-t-гидрокси-5-с-метил-N-(4-метилфенил)-1-циклогексениламина 58 (Рис.4).

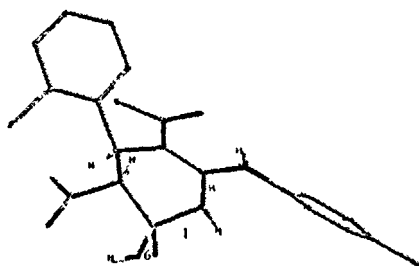


Рис. 4. Геометрия молекулы 2,4-t-диацетил-5-t-гидрокси-5-с-метил-3-г-(2-хлорфенил)-N-(4-метилфенил)-1-циклогексениламина

Фрагмент кольца в области двойной связи почти выплощен. Фрагмент «насыщенной» части кольца приближается по конфигурации к циклогексановому. Арильный заместитель при атоме C^3 находится в псевдоаксиальной ориентации. Ацетильный заместитель в положении 4 располагается экваториально и образует с атомом водорода аксиальной гидроксильной группы ВВС с длиной 2.30 А. Ацетильная группа при двойной связи находится в s-цис-расположении и образует ВВС с атомом водорода аминогруппы. Расстояние между этими атомами составляет 1.87 А. Угол между N-арильным циклом и плоскостью енаминокарбонильного фрагмента составляет 49.3° , что допускает возможность частичного сопряжения.

ЯМР 1H спектры диенаминов 91-114 характеризуются сигналами протонов аминогруппы (10.08-13.50 м.д.) и винильного протона (6.10-6.22 м.д.). Между винильным протоном и метальной группой при С алицикла (1.32-1.42 м.д.) имеется дальнее взаимодействие с константой связывания $J = 1.2-1.5$ Гц.

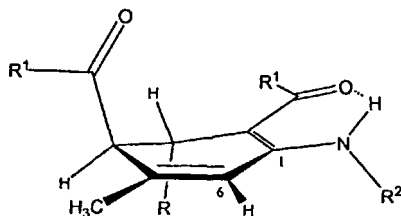


Рис. 5. Строение 2,4-1-диацетил(диалкоксикарбонил)-3-г-R-5-метил-N-(R^2)-1-циклогексениламинов

Особенностью геометрии диенаминов (Рис.5), отличающей их от енаминов и Р-циклокетолов, является трансдиаксиальное расположение заместителей при атомах C^3 и C^4 вследствие выплощения кольца и, соответственно, трансдиэкваториальное положение атомов водорода при указанных атомах. Об этом свидетельствует константа спин-спинового взаимодействия $J_{34} = 0-1$ Гц.

Внутримолекулярная водородная связь в ряду замещенных циклогексанолонов, циклогексенил- и циклогексаденилариламинов.

Качественная и количественная оценка

С помощью ИК спектроскопии нами исследована внутримолекулярная водородная связь в β -циклокетолах и полученных на их основе 5-гидрокси-5-метил-2,4-диэтоксикарбонил-3-Я-циклогексенил-N-фениламинах и 5-метил-2,4-диэтоксикарбонил-3-фенил-N-арил-1,5-циклогексадениламинах.

Для определения термодинамической характеристики ВВС - энтальпии ее образования - была исследована температурная зависимость оптических плотностей полосы валентных колебаний связей О-Н и N-H. Расчеты проводились по формуле, применяемой при невозможности определения истинного коэффициента экстинкции и неполном разрешении полос связанной и свободной форм:

$$\Delta H = RT_1 T_2 / (T_2 - T_1) * \ln D_1 (D_2 - D_3) / D_3 (D_1 - D_2),$$

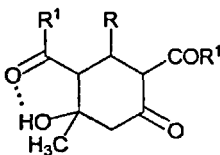
где R - универсальная газовая постоянная,

D_1, D_2, D_3 - оптические плотности связанной полосы

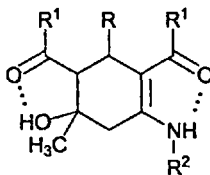
при $T_1, T_2, T_3; T_1$ и T_3 произвольные температуры, $T_2 = 2 * T_1 * T_3 / (T_1 + T_3)$

Установлено, что в β -циклокетолах реализуется слабая ВВС $\text{OH} \dots \text{O}=\text{C}$ с энергией 8.6 - 9.5 кДж/моль.

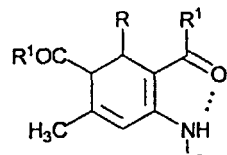
В циклогексенилариламинах ВВС $\text{OH} \dots \text{O}=\text{C}$, существующая в β -циклокетолах, сохраняется ($\Delta H = 9.0 - 9.3$ кДж/моль) и дополнительно возникает ВВС $\text{NH} \dots \text{O}=\text{C}$ с энергией 10.1 - 10.5 кДж/моль. В циклогексаденилариламинах $\text{VBCNH} \dots \text{O}=\text{C}$ имеет энергию ~ 10.3 кДж/моль.



1, 15, 17



70, 83



102, 104

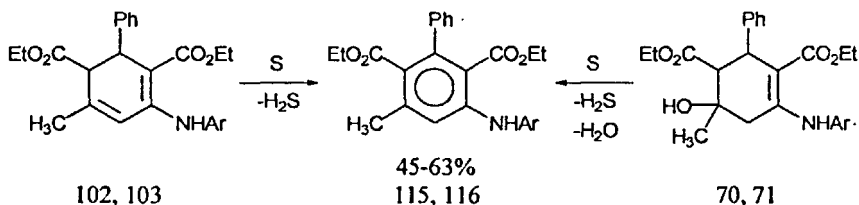
Таким образом, в α - и диенаминах существует сравнительно слабая ВВС между взаимодействующими группами $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ и $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}$. Тенденцию к некоторому упрочнению ВВС $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}$ по сравнению с $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ можно объяснить образованием в системах 70, 83, 102, 104 квазиароматического шестичленного цикла с участием $\text{VBCNH}\dots\text{O}=\text{C}$.

Ароматизация циклогексенил- и циклогексадиенилариламинов.

Синтез 5-метил-3-Аг-2,4-диэтоксикарбонил-N-ариланилинов

С целью синтеза дифениламинов, содержащих замещающие группы в ароматических ядрах, мы изучили дегидрирование вновь синтезированных 2,4-диэтил(диэтоксикарбонил)-3Аг-5-метилциклогексадиенилариламинов 102-114.

Установлено, что ароматизация циклогексадиенилариламинов 102, 103, содержащих фенильные, либо толильные кольца гладко протекает при температуре $\sim 200^\circ\text{C}$ под действием серы в качестве дегидрирующего агента с образованием 5-метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-N-(арил)-анилинов 115, 116.

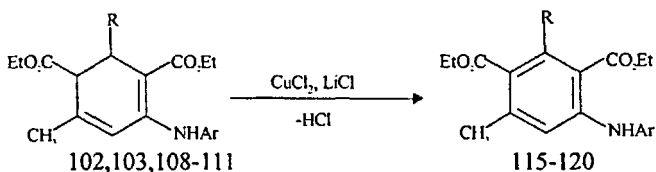


$\text{R} = \text{Ph}$ (115, 116); $\text{Ar} = \text{Ph}$ (115), $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-4}$ (116)

Циклогексениламины 70, 71, содержащие этоксикарбонильные заместители, в условиях реакции подвергаются дегидратации и дегидрированию с образованием тех же продуктов ароматизации 115, 116, однако выходы снижаются почти в 2 раза из-за сильного осмоления реакционной смеси.

Ацетилзамещенные енамины 43, 46 в аналогичных условиях осмоляются, что можно объяснить наличием более сильных электрооакцепторных групп, препятствующих дегидрированию. По той же причине не удается дегидрировать α - и диенамины с нитроарильными заместителями.

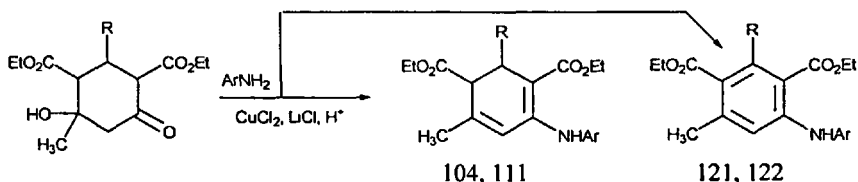
Для синтеза дифениламинов, содержащих нитроарильные заместители при атоме С³ и при атоме азота, мы использовали другие дегидрирующие агенты - смесь хлоридов металлов - CuCl_2 , LiCl , применяемые для ароматизации карбоциклических систем в мягких условиях. Таким путем при обработке диенаминов 102, 108-111 смесью галогенидов в ацетонитриле получены дифениламины 115, 117-120 с выходами до 82%.



R = Ph (115, 116), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -3 (119, 120), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4 (117, 118);
 Ar = Ph (115, 119), $\text{C}_6\text{H}_4\text{KO}_2$ -3 (118), $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4 (116, 117, 120)

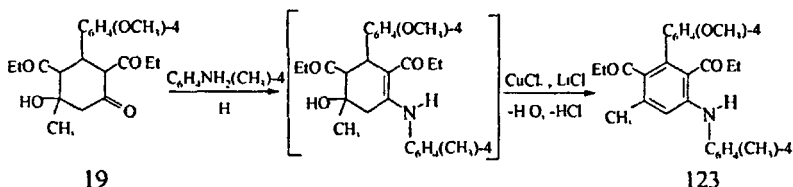
В присутствии малополярных растворителей (толуол) реакция не идет. В более полярном растворителе - этаноле выходы не превышают 10%, причем реакция протекает в течение нескольких часов, в то время как в ацетонитриле - в течение 15 минут. Такое влияние полярного растворителя, участие в реакции катализатора одноэлектронного переноса, а также малое влияние замещающих групп в субстрате позволяет предположить ион-радикальный механизм реакции.

В одnoreакторном синтезе на основе циклокетона (17, 24), амина (п-толуидин, м-нитроанилин), смеси солей CuCl_2 , LiCl и п-толуолсульфокислоты протекает аминирование и дегидратация - реакция останавливается на стадии образования диенаминов 104, 111. И лишь при использовании слабоосновных п- или о-нитроанилинов, получены желаемые продукты - дифениламины 121, 122:



R = Ph (104, 121, 122), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -3 (111); Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -2 (121), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -3 (104), $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -4 (122), $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -4 (111)

Различное течение реакций можно объяснить образованием комплексов солей меди с аминами в случае более нуклеофильных аминов, что и препятствует ароматизации. Этот нежелательный процесс можно избежать разделив стадии аминирования и дегидрирования-дегидратации без промежуточного выделения ен- или диенаминов. Так, при аминировании кетола 19 под действием п-толуидина с последующим добавлением в реакцию смесь солей CuCl_2 , LiCl и ацетонитрила был получен дифениламин 123.



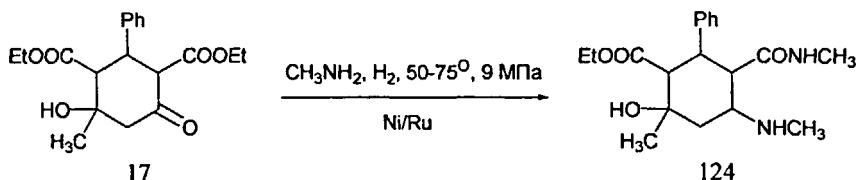
Применение поэтапного синтеза позволяет получать дифениламины из циклокетолов при использовании субстратов и реагентов, содержащих различные заместители в ароматических кольцах.

Гидроаминирование β -циклокетолов

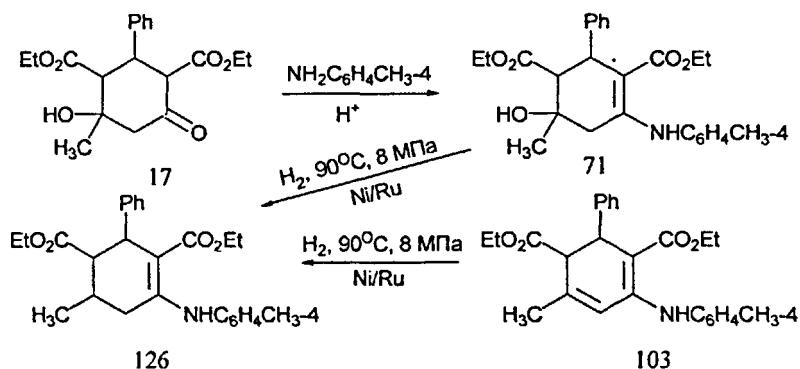
Одной из реакций, позволяющих осуществить переход от карбонильных соединений к аминам является гидроаминирование. Известна единичная работа по гидроаминированию 3-R-5-гидрокси-5-метил-2,4-диэтоксикарбонилциклогексанонов в присутствии аммиака. Гидрометил(арил)аминирование ранее не изучалось.

Нами выявлены особенности превращений соединений указанного типа в реакциях каталитического гидрометил(арил)аминирования на примере 5-гидрокси-5-метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонилциклогексанона 17. Реакции проводились под действием метиламина (п-толуидина) под давлением водорода в присутствии скелетного никеля, модифицированного рутением. При использовании метиламина, наряду с гидрометиламинированием карбонильной группы алицикла, протекает амидирование одной из сложноэфирных групп с

образованием 5-гидрокси-5-метил-2-метиламинокарбонил-4-этоксикарбонил-N-метилциклогексиламина 124. Этоксикарбонильная группа при четвертом углеродном атоме не затрагивается из-за стерического экранирования.



Гидроариламинирование даже, в жестких условиях не имеет места; гидрогенизат представляет собой сложную смесь безазотистых продуктов. Для синтеза арилзамещенных аминов нами было применено поэтапное гидроаминирование на примере кетона 17 - ариламинирование под действием п-толуидина с последующим гидрированием полученного енамина 71 (Ni/Ru, 90 °С, 8 МПа). При гидрогенизации наблюдалась дегидратация с последующим избирательным восстановлением возникающей олефиновой связи и образованием 5-метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-N-(4-метилфенил)-1-циклогексениламина 126. Последний получен встречным синтезом путем каталитического гидрирования диенамина 103.



Устойчивость к восстановлению енаминной связи N-арилзамещенных енаминов 71 и 103, обусловлена наличием арильного заместителя при атоме азота.

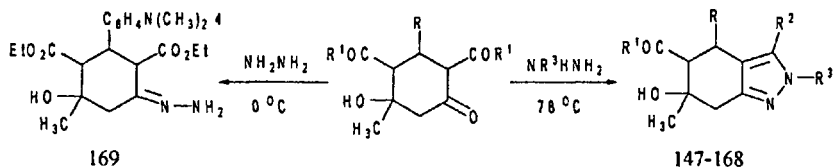
3. Реакции β -циклокетолов с бинуклеофильными реагентами.

Синтез N-, O-, S-содержащих гетероциклов

Реакции с 1,2-бинуклеофильными реагентами

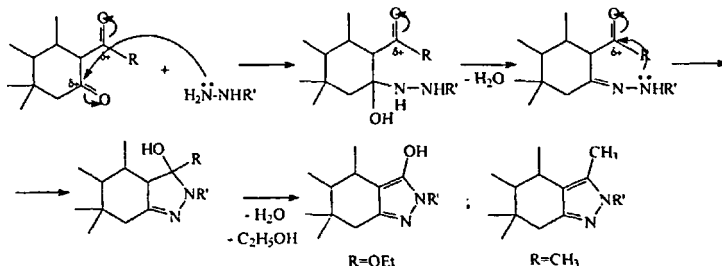
Расположение карбонильных групп в 1,3-позициях 2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-3-R-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов благоприятно для гетероциклизации в реакциях с бинуклеофильными реагентами. Реакции, приводящие к построению пятичленных гетероциклов относятся к наиболее изученным, а образующиеся конденсированные гетероциклические системы обладают широким спектром биологической активности. Однако до настоящего времени остаются открытыми некоторые вопросы строения и реакционной способности указанных гетероциклов, особенно с участием аннелированного карбоциклического фрагмента.

Нами на основе реакций β -циклокетолов с гидразинами, гидросиламином синтезированы новые представители ряда тетрагидроиндазолов и тетрагидробензизоксазолов. При использовании в качестве бинуклеофильных реагентов гидразингидрата или фенилгидразина в реакцию вовлекается 1,3-дикарбонильный фрагмент кетолов, содержащих как ацетильные, так и сложноэфирные заместители. Таким путем нами синтезированы с выходами 41-98% новые 7-аза-8-азабицикло[4.3.0]нонадиены-6,9 (тетрагидроиндазолы) 147-168, в том числе с фармакофорными заместителями (C_6H_4 -ОН-4, $C_6H_3(OCH_3)_2$ -3,4, $C_6H_4-N(CH_3)_2$ -4, C_6H_4-F -2, C_6H_4-Cl -2).

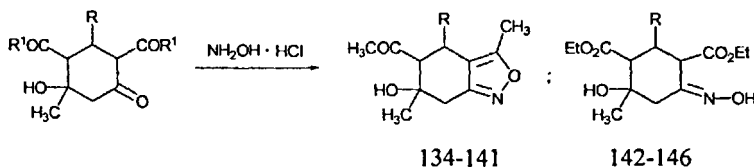


R = Me (147, 156), Ph (148, 157, 162, 166), C_6H_4 ОН-4 (149, 158), $C_6H_3(OCH_3)_2$ -3,4 (150, 159, 163, 167), $C_6H_4N(CH_3)_2$ -4 (151), C_6H_4-F -2 (152, 164), C_6H_4-Cl -2 (153, 165), $C_6H_4-NO_2$ -3 (154, 160, 168), Fu (155, 161); R' = CH_3 (147-155, 162-165), OEt (156-161, 166-168); R² = CH_3 (147-155, 162-165), OH (156-161, 166-168); R³ = H (147-161), Ph (162-168)

В реакции с фенилгидразином возможно образование двух изомерных N-фенилтетрагидроиндазолов, различающихся положением фенильного заместителя при гетероатоме. Квантово-химические расчеты методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении РМЗ показали, что в исходных кетолах электронная плотность НСМО атома углерода карбонильной группы алицикла на 1-3 порядка выше, чем ацетильных или сложноэфирных групп, что свидетельствует о выгодности первоначальной атаки нуклеофилом именно этой карбонильной группы и в целом в пользу структуры с фенильным заместителем при N(2) 162-168. По той же причине при уменьшении температуры реакционной смеси до 0°C кетола взаимодействуют с гидразингидратом, с образованием гидразонов, являющихся возможными интермедиатами в реакции гетероциклизации.

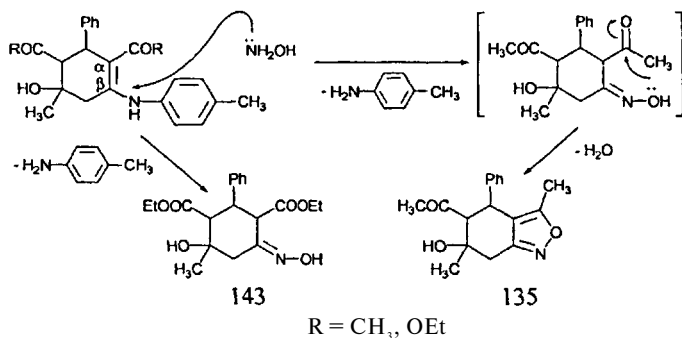


Использование в качестве бинуклеофильного реагента гидросиламина позволяет дифференцировать поведение кетола с ацетильными и сложноэфирными заместителями. Первые взаимодействуют с участием 1,3-дикарбонильного фрагмента, что приводит к 7-аза-8-оксабицикло[4.3.0]нонадиенам-6,9 134-141 с выходами 61-95%.



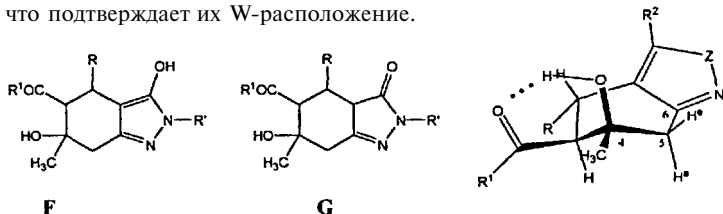
R = CH₃ (134, 142), Ph (135, 143), C₆H₅-3,4-OCH₃ (136), C₆H₄-N(CH₃)₂-4 (137),
 C₆H₄-F-2 (138), C₆H₄-Cl-2 (139), C₆H₄-NO₂-3 (140, 144),
 3,4-OCH₃ (20, 145), Fu(141, 146)

Кетоны со сложноэфирными заместителями не подвергаются гетероциклизации, а продуктами реакции являются оксимы 142-146. Последние образуются при использовании в качестве субстратов циклогексенлариламинов. При этом происходит первоначальный обмен аминных оснований вследствие атаки нуклеофилом β -углеродного атома олефиновой связи. Так, при взаимодействии ацетилзамещенного енамина 46 с солянокислым гидроксилмином в этаноле при температуре 20 °С вместо возможной нуклеофильной атаки на оксогруппу ближайшего заместителя гладко происходит переаминирование и гетероциклизация с образованием изоксазола 135. Реакция этоксикарбонилзамещенного енамина 71 с гидроксилмином в тех же условиях приводит к оксиму 143.



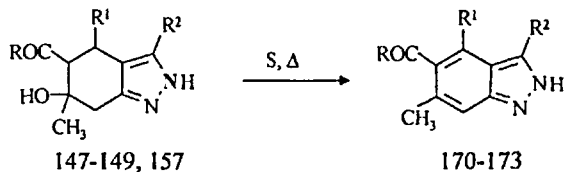
В УФ-спектрах N-фенилзамещенных тетрагидроиндазолов 162-168 имеются полосы поглощения в области 252-253 нм (162-165) и в области 275-281 нм (166-168) с экстинкцией существенно выше чем у N-незамещенных, что указывает на сопряжение между пиразольным и фенильным кольцами. Батхромный сдвиг на 20-30 нм, при переходе от ацетил- к карбэтоксизамещенным тетрагидроиндазолам объясняется вовлечением в сопряжение гидроксильной группы при атоме С³. В ИК спектрах тетрагидроиндазолов 156-168 присутствуют колебания енольной гидроксильной группы (2600-2570 см⁻¹), что указывает на их существование предпочтительно в форме F. Согласно квантово-химическим расчетам (ССП МО ЛКАО, РМЗ) гидрокси-таутомер F энергетически несколько более выгоден

чем оксо-таутомер G, (разница теплот образования составляет -2-24 ккал/моль). В ПМР-спектрах тетрагидроиндазолов и изоксазолов содержатся сигналы геминальных протонов при C⁵ (2.68-3.04 м.д.) с константой связывания J = 15-16 Гц, что свидетельствует об их магнитной неэквивалентности. Кроме того, между аксиальным протоном при атоме C⁵ и протоном гидроксильной группы (3.54-3.66 м.д.) имеется дальнейшее взаимодействие с константой связывания J = 2-3 Гц, что подтверждает их W-расположение.



Ароматизация азолов

С целью изучения свойств 7-аза-8-аза(окса)бицикло[4.3.0]нонадиенов-6,9 и синтеза бензаннелированных пиразолов и изоксазолов нами была осуществлена ароматизация 5-ацетил(этоксикарбонил)-6-гидрокси-6-метил-3R²-4R¹-2H-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов 147-149, 157 и их O-гетероаналогов 134, 135. Ароматизация осуществлялась под действием серы при температуре 200°C. В этих условиях наблюдалась дегидратация и дегидрирование тетрагидроиндазолов с образованием ранее неизвестных 5-ацетил(этоксикарбонил)-6-метил-3R²-4R¹-индазолов 170-173 с выходами от 40 до 76%. Наличие нитрогруппы в бензольном кольце тетрагидроиндазолов приводит к глубокой деструкции молекулы. Вероятно, в этом случае нитрогруппа при высокой температуре выступает в роли окислителя.



R = CH₃ (170-172.); R¹ = CH₃ (170), OEt (173); Ph (171, 173), C₆H₄OH-4 (172);
R² = CH₃ (170-172), OH (173)

Предпринятые попытки ароматизации О-гетероаналогов тетрагидроиндазолов - конденсированных изоксазолов 134, 135 не увенчались успехом, вероятно, из-за термической неустойчивости изоксазольного цикла. Для предсказания наиболее вероятных направлений пиролитического распада соединений можно использовать, до некоторой степени, сведения о фрагментации молекулярного иона в масс-спектрометрии. В связи с этим нами исследованы масс-спектры электронного удара однотипно построенных тетрагидроиндазола 151 и изоксазола 137. В масс-спектре тетрагидроиндазола 151 фрагментация иона m/z 327 проходит через первоначальное дезацетилирование с последующей дегидратацией и дегидрированием до замещенного индазола. Изоксазол 137 (m/z 328) фрагментируется по иному направлению с дегидратацией, последующим дезацетилированием и распадом изоксазольного кольца.

Таким образом, нами показана принципиальная возможность ароматизации полизамещенных тетрагидроиндазолов под действием серы. Введение в структуру субстрата нитрофенильного заместителя или замещение одного атома азота на кислород в гетерокольце приводит к деструкции молекулы.

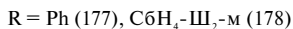
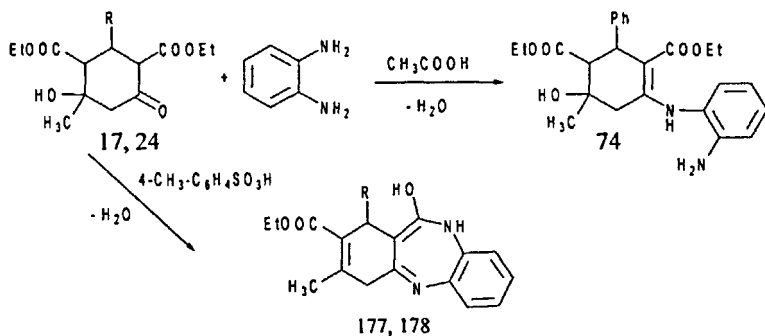
Реакции с 1,3- и 1,4-бинуклеофильными реагентами

На основе 1,3-Дикарбонильных соединений в реакциях с 1,3- и 1,4-бинуклеофильными реагентами возможно построение шести-, и семичленных гетероциклов. Реакции β -циклокетолов с 1,3- и 1,4-бинуклеофильными реагентами, как азотсодержащими, так и безазотистыми в литературе представлены единичными примерами.

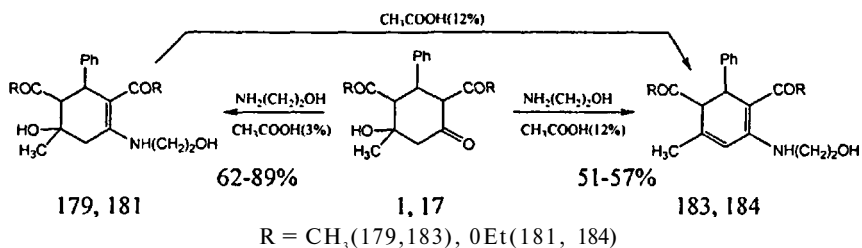
Нами показано, что о-фенилендиамин, дифенилтиомочевина, этаноламин и этиленгликоль вступают в реакции с β -циклокетолами только в условиях кислотного катализа. В реакции кетона 17 с дифенилтиомочевинной был выделен продукт фениламинирования-дегидратации - диенамин 102,

образование которого можно объяснить гидролизом дифенилтиомочевины под действием воды, выделяющейся в ходе реакции и взаимодействием образующегося анилина с кетолом.

Реакция с *o*-фенилендиамином была проведена на примере *P*-циклокетолов 17, 24. *o*-Фенилендиамин может выступать в роли как моно-, так и 1,4-бинуклеофильного реагента в зависимости от природы кислотного катализатора. В присутствии 2% уксусной кислоты образуется продукт аминирования кетона по карбонильной группе алицикла - енамин 74. При использовании *p*-толуолсульфокислоты активируется сложноэфирная оксогруппа; в результате чего образуются диазепинолы 177,178 с выходами 44-60%.

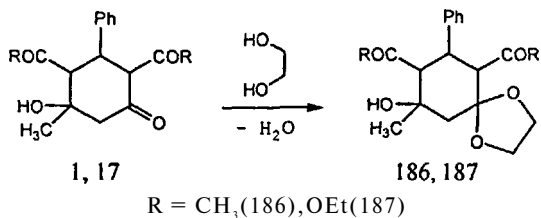


Реакции *P*-циклокетолов с 0,0- и *O,N*-1,4-бинуклеофильными реагентами (этиленгликоль, этаноламин) ранее не исследовались. Нами установлено что при кипячении 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанонов (1, 17) с этаноламином в бензоле, как в отсутствии кислотного катализатора так в присутствии уксусной кислоты (3%), образуются продукты избирательного аминирования карбонильной группы алицикла - 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-*N*-оксиэтилциклогексениламины 179, 181 с выходами 62-89%. Повышение концентрации кислотного катализатора приводит к образованию, наряду с енаминами 179, 181, продуктов их дегидратации - диенаминов 183, 184.

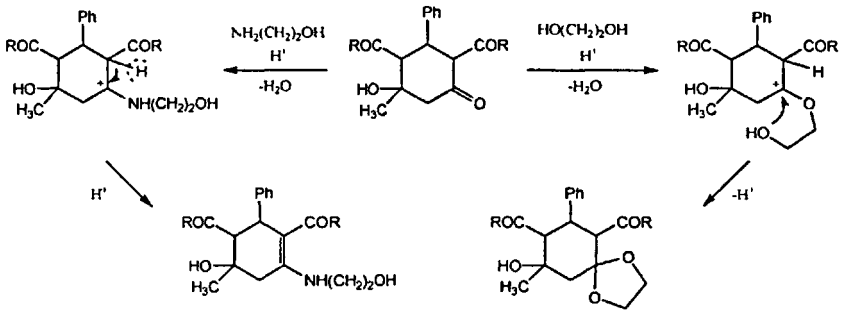


Диенамины 183, 184 могут быть получены действием 12%-ной уксусной кислоты непосредственно на циклогексениламины 179, 181.

Известно, что взаимодействие карбонильных соединений с этиленгликолем приводит к образованию диоксоланов. На этом основана диоксолановая защита оксогруппы. С целью выявления возможных направлений катализации нами проведена реакция 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанонов 1, 17 с этиленгликолем. Установлено, что реакция протекает региоселективно по карбонильной группе алицикла с образованием 6,8-диацетил(диэтоксикарбонил)-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]деканов 186, 187 с выходами 63-66%.



Различное направление взаимодействия β-циклокетолов с этиленгликолем и этаноламином обусловлено различной электроотрицательностью атомов кислорода и азота, что обуславливает внутримолекулярную нуклеофильную атаку (в случае этиленгликоля) либо отщепление С-Н кислотного атома водорода (в случае этаноламина).



Несмотря на наличие в спирооксолажах 186, 187 карбонильных групп они не реагируют с этиленгликолем по стерическим причинам.

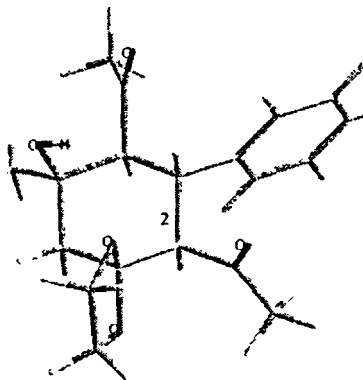


Рис. 6. Геометрия 6,8-диацетил-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]декана 186 (ССП МО ЛКАО, РМЗ)

Так, в молекуле 6,8-диацетил-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]декана 186 (рис. 6) расстояние от карбонильного атома углерода ацетильной группы при С(2) до плоскостей спирооксокольца и фенильного заместителя составляет $\sim 3\text{Å}$, что препятствует нуклеофильной атаке.

4. Направления практического использования β -циклокетолов и соединений, полученных на их основе

Известно, что β -циклокетолы, а также образующиеся на их основе соединения обладают широким спектром биологического действия. Синтезированные нами 40 новых соединений типов циклогексениламинов и циклогексадениламинов, конденсированных изоксазолов, пиразолов, а также сами (3-циклокетолы были испытаны на антифаговую, антиоксидантную и криопротекторную активности (РосНИИПЧИ «Микроб», г.Саратов), антимикробное действие (Пермская государственная фармацевтическая академия РАН, г.Москва).

Антифаговое действие определялось на модели бактериофага кишечной группы Т4 на индикаторной культуре *Escherichia coli* В. Среди исследованных веществ выявлены соединения, обладающие выраженной антифаговой активностью по отношению к фагу Т4. Наибольший ингибирующий эффект показали енамины имеющие фенильный и м-нитро-фенильный заместители 70, 83, под действием которых выживаемость фага снижалась до 5% и 2%, соответственно. В целом, енамины проявляют большую антифаговую активность по сравнению с другими классами испытанных соединений.

В структуре синтезированных соединений имеются фрагменты, обуславливающие их антиоксидантную активность (сложноэфирный, ариламиновый, диеновый). Антиоксидантную активность определяли на хемиллюминометре в системе свободнорадикального окисления, инициированного H_2O_2 в растворе лошадиной нормальной сыворотки. Наибольшей антиокислительной активностью обладали енамины. Енамины, имеющие этоксикарбонильные заместители (70, 71, 83, 84, 90) являются лучшими антиоксидантами, чем ацетилзамещенные енамины (43, 46, 67, 68). Наибольшее антиоксидантное действие проявляют 5-гидрокси-5-метил-3-(3-нитро-фенил)-2,4-диэтоксикарбонил-N-(фенил)-1-циклогексениламин 83 и 5-метил-

3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-N-(4-метилфенил)-1,5-циклогексадениламин 103, снижая уровень хемилюминесценции в 2.6 и 2.1 раза, соответственно.

Криопротекторная активность конденсированных изоксазолов 134, 135, 141 и тетрагидроиндазолов 148-155 изучалась на примере чумной вакцины EV. 6-Ацетил-5-гидрокси-5,9-диметил-7-фенил-1-окса-2-азабицикло[4.3.0]-нондиен-2,8 135 и 5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-2Н-4,5,6,7-тетрагидроиндазол 154 оказались перспективным для дальнейших углубленных испытаний в качестве криопротекторов при лиофилизации бактерий так как увеличивали срок хранения лиофилизированных бактерий, соответственно, на 30 и 22%.

Антимикробная активность изучалась по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке. Наибольшую антимикробную активность по отношению к *St. aureus* и *E. coli* проявляет кетол 8. Его МИК (10 мкг/мл.) в 50 раз превышает активность эталонного этакридина лактата. Выраженным антимикробным действием обладает фурилзамещенный енамин 68, активность которого по отношению к *St. aureus* и *E. coli* превышает эталон в 2 и 4 раза, соответственно.

Выводы

1. Осуществлен синтез β -циклокетолов ряда 3-Аг-2,4-диацетил-(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона, содержащих в различных положениях фенильного ядра электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Установлено, что направление конденсации бензальдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном, эфирами ацетоуксусной кислоты) определяется природой и положением заместителя в бензальдегиде и строением метиленовой компоненты. Наибольшее влияние на направление конденсации оказывают заместители в о-положении ароматического кольца:

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

- при использовании в качестве метиленовой компоненты эфиров ацетоуксусной кислоты реакция не останавливается на стадии образования р-циклокетолов, 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.

При конденсации 5-нитрофурурола с ацетилацетоном (ацетоуксусным эфиром) реакция останавливается на стадии кротоновой конденсации, что объясняется особенностью распределения электронной плотности в образующемся халконе.

2. Выделены индивидуальные стереоизомеры 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов. Показано, что в условиях дикетонной конденсации возникает предпочтительно термодинамически наиболее стабильный изомер с аксиально ориентированной гидроксильной функцией при экваториальном расположении остальных замещающих групп. Выделен ранее неописанный изомер 5-1-гидрокси-5-с-метил-3-г-(α -фурил)-2-1-,4-с-диэтоксикарбонилциклогексанонона, имеющий трансдиаксиальное расположение гидроксильной и вицинальной этоксикарбонильной групп при экваториальной ориентации остальных заместителей.

3. Для ацетилзамещённых β -циклокетолов характерна кето-енольная прототропная таутомерия триадного типа. Из возможных направлений переноса протона реализуется путь с участием карбонильной группы алицикла.

Выделены индивидуальные таутомерные формы β -циклокетолов - кетонные и енольные, строение которых установлено химическими

(образование внутрикомплексных соединений) и спектральными методами (УФ-, ИК-, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C). Установлено, что енолизации способствуют сближение орто - заместителя в фенильном кольце с атомом водорода, ответственным за енолизацию. Ацетилзамещённые β -циклокетолы, содержащие заместители в орто-позиции ароматического радикала, независимо от их электронных эффектов (NO_2 , OCH_3) существуют только в цис-енольных формах, стабилизированных ВВС ($>\text{C}=\text{O}\text{H}-\text{O}-$) и сопряжением.

4. 3-R-2,4-Диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны являются доступными синтонами функциональнорамещённых циклогексениламинов, циклогексаденилариламинов, дифениламинов, тетрагидроиндазолов, их изологов, спирооксоланов, родственных веществ. Разработаны условия синтеза указанных соединений.

Впервые изучено аминирование циклогексанолонов с ароматическими, жирноароматическими и алициклическими аминами. Установлено, что реакция протекает региоселективно с участием карбонильной группы алицикла, и приводит в зависимости от концентрации кислотного катализатора к образованию циклогексенилариламинов, либо продуктов их дегидратации -циклогексаденилариламинов. Енаминное строение, альтернативное предложенному в литературе иминному надёжно доказано с привлечением спектральных методов и РСТА.

Направление реакций 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с бинуклеофильными реагентами определяется нуклеофильной силой последних. Под действием гидразина реакция протекает однозначно с образованием циклогекса[в]пиразолов и циклогекса[в]пиразолонов. Использование гидроксиламина резко дифференцирует химическое поведение субстратов. Ацетилзамещённые β -циклокетолы претерпевают гетероциклизацию с образованием циклогекса[в]изоксазолов, а алкоксикарбонилзамещённые β -циклокетолы реагируют лишь с участием карбонильной группы алицикла с образованием

оксимов. Осуществлен синтез новых представителей ряда тетрагидроиндазола и их O-гетероаналогов - тетрагидробензизоксазолов.

В реакции с этаноламином из возможных альтернативных направлений реакции реализуется аминирование с образованием N-(β -оксиэтил)циклогексениламинов. Под действием этиленгликоля протекает региоселективная спироциклизация с участием карбонильной группы алицикла.

5. Методом ИК-спектроскопии дана количественная оценка энергии ВВС в циклогексанолонах, циклогексенил(диенил)ариламинах. Установлено, что между взаимодействующими группами осуществляется слабая ВВС с энергией 8,6 - 10,5 кДж/моль.

6. Изучены химические свойства 3-11-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-N-(арил)-1-циклогексениламинов. Дегидратация приводит к 3-N-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-метил-N-(арил)-1,5-циклогексадиениламинам, переаминирование под действием 1,2-бинуклеофильных реагентов протекает с образованием продуктов гетероциклизации.

7. Ароматизация циклогексенилариламинов и циклогексадиенилариламинов приводит к ранее неизвестным полизамещенным дифениламинам. Осуществлен прямой переход от циклогексанолонов к дифениламинам, минуя стадию выделения циклогексадиенилариламинов. Показано, что тетрагидроиндазолы под действием серы претерпевают дегидратацию-дегидрирование с образованием индазолов. Наличие нитрофенильных заместителей или замена в гетерокольце одного атома азота на кислород приводит к деструкции. На основании данных масс-спектров выявлены специфические пути фрагментации однотипно построенных тетрагидроиндазолов и тетрагидробензизоксазолов.

8. Обнаружены вещества, проявляющие антимикробное, антифаговое, антиоксидантное, криопротекторное действия. Среди них выявлены соединения, перспективные для дальнейших углубленных испытаний в качестве криопротекторов лиофилизированных бактерий.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Сорокин В.В., Кривенько А.П. Биологическая активность N,O,S-содержащих гетероорганических соединений / Саратов. Изд-во Сар.ун-та. 2002. 201 с.

2. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Григорьева Э.А. Поликарбонильные соединения циклогексанового ряда и енамины на их основе // Биологическая активность N,O,S-содержащих гетероорганических соединений. Федотова О.В., Харченко В.Г. / Саратов. Изд-во «Научная книга».2004.С.33-34,97-101.

3. Сорокин В.В., Кузьмин М.В., Смирнова Н.С., Кожевникова Н.И, Кривенько А.П. Ариламинирование 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенил(2-фурил)-циклогексанов // *ЖОрХ*. 1994. Т.30. Вып.4. С. 528-530.

4. Смирнова Н.С., Плотников О.П., Виноградова Н.А., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Синтез и биологическая активность замещенных 1-аза(окса)-2-азабицикло-[4.3.0]-нондиенов-2,8//*А^ш.Фа/7л; жури*. 1995. № 1. С. 44-46.

5. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Синтезы и реакции 3R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанов и родственных веществ, (обзор) // *ЖОрХ*. 1999. Т.35, вып.8. с.357-397.

6. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Голиков А.Г., Григорьев А.В. Гидрометил(фенил)аминирование 5-гидрокси-5-метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонилциклогексана//*Жт'*. 1999. Т.69, Вып.9. С.1581-1582.

7. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. Синтез 5-ацетил(этоксикарбонил)-6-гидрокси-6-метил-3R-4R-индазолов // *ХГС*. 1999. №6. С.757-759.

8. Кривенько А.П., Голиков А.Г., Григорьев А.В., Сорокин В.В. Внутримолекулярная водородная связь в ряду замещённых циклогексанолонов и их азотсодержащих производных // *ЖОрХ*. 2000. Т.36. Вып. 8. С.1152-П155.

9. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. Синтез замещенных циклогексенил-, циклогексаденилариламинов // *ЖОРХ*. 2000. Т.36, Вып.6. С.815-818.
10. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Ковалев К.В., Кривенько А.П. Ароматизация полизамещенных циклогексенил (диенил) ариламинов // *ЖОХ*. 2001. Т.71, Вып.Ю. С. 1686-1688.
11. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Виноградова Н.А., Плотников О.П. Синтез и антифаговая активность замещенных N-арилциклогексениламинов // *Хим.-фарм. журн.* 2001, Т.35, № 9, С.24-25.
12. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Синтез замещённых циклогексенилариламинов // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. 2002. №6. С.79-80. (<http://7chem.kstu.ru>)
13. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П.. Синтез 7-аза-8-аза(окса)бицикло[4.3.0]нонадиенов-6,9 // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. 2002. №6. С.81-82. (<http://chem.kstu.ru>)
14. Сорокин В.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П.. Синтез 0-циклокетолов ряда 3-(о-Я-арил)-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-циклогексанона // *Изв. Высш. уч. зав. Химия и химическая технология*. 2002. Т.45. Вып.6. С. 129-132.
15. Щелочкова О.А., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Реакции р-циклокетолов с бензидином // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. 2003. № 1. С.20-21. (<http://chem.kstu.ru>)
16. Kriven'ko A.P., Kozlova E.A., Grigor'ev A.V. and Sorokin V.V. Regioselective Ethanolamination and Ketalization of 3-Ph-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones // *Molecules*. 2003. № 8. 251-255.
17. Григорьева Э.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В., Рамазанов А.К., Иноземцева О.А. Реакции замещенных циклогексанолонов с алициклическими и жирноароматическими аминами // *Изв. Высш. уч. зав. Химия и химическая технология*. 2004. Т.50. Вып.5. С.131-133.

18. Григорьева Э.А., Коминтерн Е.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В. Взаимодействие диацетилзамещенных циклогексанолонов с эфиром трехфтористого бора // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. 2004. Т.5. № 2. С.59-60. (<http://chem.kstu.ru>)

19. Сорокин В.В., Рыбина Г.И., Смирнова Н.С. 3-К-5-Метил-2,4-дикарбэтоксициклогексанон-5-олы в реакциях (гидро)аминирования и гидрирования // *Научно-тематический сб. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*, под ред. Кривенько А.П. Саратов, Изд-во Сарат. ун-та., 1992. ч.2. С.55.

20. Сорокин В.В., Кузьмин М.В., Смирнова Н.С., Кожевникова Н.И., Кривенько А.П. Ариламирирование 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-(2-фурил)циклогексанонов // *Сб. «Химия и технология фурановых соединений»*, Краснодар, 1995. С.15-20.

21. Сорокин В.В., Кривенько А.П. Карбонилзамещенные циклогексаны. Синтезы и реакции с N-содержащими реагентами // *Сборник научных трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*, под ред. Кривенько А.П. Саратов, Изд-во Сарат. ун-та, 1996. с.4.

22. Сорокин В.В., Герасимова Н.В., Зенина Е.В., Плотников О.П. Азагетероциклы на основе 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-Я-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов // *Там же*. с.70.

23. Сорокин В.В. 3-Я-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны в реакциях с азотсодержащими моно-, бинуклеофильными реагентами // *Сб. «Новые достижения в органической химии»*, под ред. Кривенько А.П. Саратов, Изд-во СГУ, 1997. С.59-60.

24. Сорокин В.В., Плотников О.П., Виноградова Н.А., Кривенько А.П. Биологическая активность 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов, продуктов их аминирования и гетероциклизации // *Там же*. С.66-67.

25. Сорокин В.В., Плотников О.П., Виноградова Н.А., Кривенько А.П. Синтез и биологическая активность фурилзамещенных циклогексанолонов,

продуктов их аминирования и гетероциклизации // Сб. «Химия и технология фурановых соединений». Краснодар, Изд-во КубГТУ, 1997. ч.2. С.33-39.

26. Сорокин В.В., Гейн В.Л., Григорьев А.В., Кривенько А.П. Антимикробная активность 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов и продуктов-их аминирования // Сб. «Химия для медицины и ветеринарии», под ред. Кривенько А.П. Саратов, Изд-во СГУ, 1998. С.180-181.

27. Плотников О.П., Виноградова Н.А., Сорокин В.В., Григорьев А.В., Кривенько А.П. Синтез и антифаговая активность 3-R-2,4-диацетил-(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов и продуктов их аминирования // Там же. С.182-183.

28. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Замещенные циклогексанолы // Учебное пособие, Саратов, Изд-во Саратов. ун-та, 1999, 56с.

29. Сорокин В.В., Ковалев К.В., Иноземцева О.А. Ароматизация полифункциональнозамещенных енаминов // Сб. «Новые достижения в органической химии», под ред. Кривенько А.П. Саратов, Изд-во СГУ, 2000. С. 207-209.

30. Сорокин В.В., Шалабай А.В., Матюшкина М.Н. Замещенные циклогексаноны в реакциях с 1,4-бинуклеофильными реагентами // Там же. С.209-211.

31. Sorokin V.V., 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 // *Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids*. Kartsev V.G., Tolstikov G.A., Eds., Moscow: Iridium Press. 2001. Vol.2. P.207.

32. Козлова Э.А., Григорьев А.В., Сорокин В.В., Голиков А.Г., Кривенько А.П. Реакции 3R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанов с этанол- и пропаноламинами // *Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии. Материалы. I*

Международной научной конференции. Луга: 2001. Т. 1. Органическая химия. С. 160-161.

33. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Особенности дикетонной конденсации о-фтор(хлор)бензальдегидов с ацетилацетоном и эфирами ацетоуксусной кислоты // *Там же*. С. 164-166.

34. Сорокин В.В., Кривенько А.П. База данных биологически активных N-,O-,S-содержащих гетероорганических соединений // *Сборник трудов конференции «Кислород-исерусодержащие гетероциклы», подред. Карцева ВТ.* М.: IBS PRESS. 2003. Т. 2. С. 191.

35. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Кузьмин МВ., Смирнова Н.С. Органические реактивы на основе функциональнозамещенных циклогексанонолов. // *«РИОР» - Международный рекпаммно-информационный бюл.* Уфа, 1992. Вып.8. С.22.

36. Кривенько А.П., Смирнова Н.С, Сорокин В.В. Синтез и биологическая активность полифункциональных производных циклогексанонолов и соединений на их основе. // *Тез. докл. Конф. «Биоповреждения в промышленности».* Пенза. 1993. 4.2. С.37-38.

37. Сорокин В.В., Смирнова Н.С, Кузина С.Г., Кривенько А.П. Замещённые циклогексанонолы в реакциях с бинуклеофильными реагентами // *VII Совецание по органическим реактивам. «Реактив-94».* Уфа, 1994, с.31.

38. Сорокин В.В, Кривенько А.П.. Замещённые циклогексанонолы в синтезе азотсодержащих гетероорганических соединений // *Тезисы докл. междунар. конф. молодых учёных «Органический синтез, история развития и современные тенденции».* Санкт-Петербург. 1994. 4.2. С. 161-162.

39. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Т.Г.Николаева, Смирнова Н.С. (3-Циклокетолы - реагенты для синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений // *VII Совецание по органическим реактивам. «Реактив-94».* Уфа, 1994. С17.

40. Krivenko A.P., Sorokin V.V., Nikolaeva T.G., Reshetov P.V. Polycarbonyl compounds in the synthesis of azaheterocycles and cyclohexenylarylamines // *Symposium on organic chemistry*. S.-Peterburg, 1995. P.212-213.

41. Сорокин В.В., Герасимова Н.Н., Тесницкий П.Н., Плотников О.П. Поиск биологически активных веществ в ряду циклогексанонолов и продуктов их превращений // *Международная конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины»*. Бишкек, 1996. С.24.

42. Плотников О.П., Виноградова Н.А., Гусева И.В., Пуденкова О.С., Маркова Л.И., Казаринова Т.Д., Липатова Е.В., Харченко В.Г., В.В.Сорокин, Кривенько А.П. Новые классы криопротекторов и антиоксидантов для хранения коллекционных штаммов возбудителей особо опасных инфекций // *Тез. докл. 8 Межд. конгресса бактериологии и прикладной микробиологии*, г.Астрахань, 1996. С. 15.

43. Сорокин В.В., Герасимова Н.В., Плисс-Васильева Н.Е. Замещенные циклогексенлариламины в реакциях переаминирования // *Тез. докл. Всеросс. конф. молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»*, Саратов, 1997. С.135.

44. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Ковалев К.В., Скуратова М.И. Синтез и реакции замещенных циклогексенлариламинов и их изологов // *Там же*. С.134.

45. Рамазанов А.К., Сорокин В.В. Синтез 3-(о-фторфенил)-2,4-диацетил(4-этоксикарбонил)-5-метилциклогексанонолов // *Тез. докл. II Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»*, Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1999. С.88.

46. Николаев М.В., Рамазанов А.К., Сорокин В.В. Особенности конформации полизамещенных циклогексенлариламинов // *Тез. докл. III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы*

теоретической и экспериментальной химии», Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2001. С.126.

47. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Кето-енольная таутомерия 3-Аг-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов // *Там же*. С.134.

48. Иноземцева О.А., Чукалина О.А., Сорокин В.В. Синтез полиароматических енаминокарбонильных соединений // *Там же*. С. 107.

49. Рамазанов А.К., Сорокин В.В. Синтез циклогекса[в]пиразолов и изоксазолов на основе полизамещённых циклогексанолонов // *Тез докл. V Молодёжной научной школы-конференции по органической химии*. Екатеринбург: УрГУ, 2002. С. 367.

50. Сорокин В.В., Кривенько А.П. База данных биологически активных М,О,5-содержащих гетероорганических соединений // *Электронная конференция в сети Интернет «Российские Интернет-ресурсы по химии, биологии и медицине: их развитие и применение в образовании, науке и малом наукоемком бизнесе»* (25 октября - 25 ноября 2002 года). (<http://www.chemnet.ru>).

51. Сорокин В.В. Внутримолекулярные взаимодействия в 3R-2,4-диацетил(диалкоксихарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонах // *Тез докл. IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»*, Саратов: Изд-во Сарат. ун-та.-2003. С.113.

52. Касьянов П.В., Григорьева Э.А., Сорокин В.В. Реакции циклогексанолонов с гидразинами // *Там же*. С.72.

53. Щелочкова О.А., Сорокин В.В. Реакции циклогексанолонов с полинуклеофильным и реагентами // *Там же*. С.129.

54. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Рамазанов А.К. Поликарбонильные соединения циклогексанового ряда: достижения и перспективы // *Тез докл. XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Казань, 2003. т.1. С.466.

55. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Григорьева Э.А. Синтез и стереостроение полизамещенных циклогексенов // *Тез докл. Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений»*, Самара, 2004. С.450.

№ 16968

СОРОКИН Виталий Викторович
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, РЕАКЦИИ ПОЛИКАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО РЯДА И ЕНАМИНОВ,
1Ч,О-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ

02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Подписано в печать 02.09.2004г.

Формат 60x84 1/16. Объем 2,75 печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № **156**.

Издательство Саратовского университета.
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.
Типография Издательства Саратовского университета.
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83.