

На правах рукописи



ГРИГОРЬЕВА ЭЛЕОНОРА АНАТОЛЬЕВНА

**ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
АЛИФАТИКОАЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА. ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И СИНТЕЗ КАРБО- И
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 - ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Саратов - 2004

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

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор **Кривенько Аделя Павловна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Николаева Тамара Григорьевна
кандидат химических наук,
Щекотихин Юрий Маратович

Ведущая организация: **Самарский государственный технический университет**

Защита состоится 3 февраля 2005 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, 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 28 декабря 2004г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук,
профессор



Федотова О.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

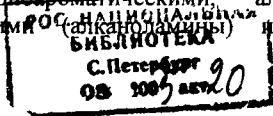
Актуальность работы. Одной из задач современной органической химии является использование полифункциональнозамещенных соединений в качестве синтонов для построения более сложных молекул, в том числе и практически значимых. В этом плане особое значение имеют замещенные циклогексанолонны. Это обусловлено, с одной стороны доступностью указанных соединений - при их получении используются продукты основного органического синтеза - альдегиды и кетоны алифатического, ароматического и гетероциклического рядов, с другой стороны взаимное расположение функций благоприятно для конструирования на их основе гетероорганических и гетероциклических соединений различного типа.

В последние годы на кафедре органической и биоорганической химии СГУ проводятся исследования в области химии 2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-3-Аг-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (β -циклокетолов). В этом направлении достигнуты определенные успехи - выделены отдельные индивидуальные изомеры β -циклокетолов, изучены их реакции с ароматическими аминами и выявлена их регионаправленность, проведены реакции с бинуклеофильными реагентами, позволившие перейти к N,O-содержащим гетероциклическим соединениям, представлены аспекты возможного практического использования. Однако, неизученными до настоящего времени оставались реакции с участием аминов неароматического характера - алифатического, алициклического рядов, 1,2-, 1,3- N,O- и O,O-бинуклеофильных реагентов (алканоламинов и гликолей).

Настоящая работа выполнена в рамках указанных проблем и направлена на решение фундаментальных вопросов органической химии, связанных с изучением избирательной реакционной способности поликарбонильных соединений, разработкой путей синтеза функциональнозамещенных стереоизомернооднородных карбо- и гетероциклических систем, содержащих фармакофорные фрагменты и группы, на основе доступных веществ.

Работа является частью плановых научных исследований, 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. Направленный синтез биологически активных веществ.» (рег. № 3.66.96), работ, выполненных при финансовой поддержке научной программы Министерства образования РФ «Университеты России» (05.01.019), гранта для поддержки НИР аспирантов высших учебных заведений Минобразования России (А03-2.11-140).

Цель работы заключалась в изучении реакций 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-Аг-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов, содержащих карбонильные группы различного типа, с аминами неароматической природы (жирноароматическими, алициклическими), бинуклеофильными азотсодержащими (алканоламины) и безазотистыми



(гликоли) реагентами для выявления их избирательной реакционной способности, синтеза карбо-, гетероциклических соединений на их основе, в установлении строения полученных соединений, изучении свойств, в том числе практически значимых.

Научная новизна. Изучены реакции поликарбонильных соединений алифатикоалициклического ряда - 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-Аг-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов, содержащих карбонильные группы различной активности, с моно- и бинуклеофильными N,O-содержащими реагентами.

При этом установлено, что реакции с первичными жирноароматическими, алициклическими аминами протекают избирательно по карбонильной группе алицикла с образованием циклогексенил-N-R-аминов. Особенностью этих реакций является возможность их проведения как в присутствии, так и отсутствии катализатора.

Реакции β-циклокетолов с N,N-бинуклеофильными реагентами (гидразины), в зависимости от температурного режима протекают с образованием продуктов гетероциклизации (циклогекса(в)пиразолы) либо нуклеофильного замещения (гидразоны). Установлено, что образование циклогекса(в)пиразолов происходит через гидразонные интермедиаты. При взаимодействии β-циклокетолов с гидроксиламином получены новые представители циклогекса(в)изоксазолов и оксимов замещенных циклогексанонов.

Под действием O,O-нуклеофильных реагентов (гликолей) реакция протекает в сторону образования спирооксоланов, либо продуктов дегидратации кетолов с β,γ расположением двойной связи в алицикле. Установлено, что диоксолановая защита не позволяет проводить реакции по алифатической карбонильной группе из-за стерических факторов.

Впервые показано, что ацетилзамещенные кетола, способные к енолизации, с эфиром трехфтористого бора образуют фторборидные комплексы, аналогичные ацетилацетонатным. Возникновение последних происходит за счет енольной гидроксильной группы алицикла и оксофункции ацетильного фрагмента. Замена ацетильных групп в кетолах на сложноэфирные не приводит к енолизации. Однако, образующиеся при дегидратации кетолов α,β-непредельные циклогексадиеноны, енолизируются, что подтверждается спектральными данными и образованием комплексов с Cu(II).

Установлено, что аминирование β-кетолов под действием аминов различной нуклеофильной силы (ароматические, алициклические, жирноароматические), имеет общий характер и протекает исключительно по алициклической карбонильной группе с образованием одного из возможных изомеров енаминного, а не иминного строения.

В условиях ароматизации под действием серы тетрагидроиндазолы и их O-гетероаналоги (изоксазолы) ведут себя принципиально различно. Так для циклогекса(в)пиразолов процесс протекает гладко с образованием конденсированных индазолов. Для изоксазолов в условиях реакции легче протекает раскрытие гетерокольца.

На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов сделан вывод, что наиболее реакционноспособной карбонильной функцией алифатикоалициклических оксосоединений указанного типа является карбонильная группа алицикла. Задействовать ближайшую ацетильную группу удается лишь в реакциях, протекающих с участием 1,3-диоксофрагмента, под действием N,N- и N,O-бинуклеофилов. Карбонильная группа при четвертом атоме углерода алицикла инертна из-за стерических факторов.

Выявлены особенности пространственного строения всех типов вновь синтезированных веществ.

Практическая значимость работы заключается в синтезе ранее неизвестных β-циклокетолов и на их основе циклогексенил(арил, бензил, циклогексил)аминов, циклогекса(в)пиразолов, -изоксазолов, гетероспиранов с фармакофорными фрагментами и группами – C₆H₄-OCH₃-4, C₆H₄-NO₂-3, Ph, Fu, C₆H₄-N(CH₃)₂-4, C₆H₄-Cl-2, C₆H₃-3,4-OCH₃, C₆H₃-3-OC₂H₅-4-OH, -NH(CH₂)_nOH. Среди синтезированных веществ выделены соединения, обладающие умеренным антифаговым действием в отношении кишечного фага T-4.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- изучению реакций алифатикоалициклических кетонов – диацетил- и диалкоксикарбонилзамещенных циклогексанолонов (β-кетолов) с жирноароматическими и алициклическими аминами.
- построению карбо-, гетероциклических систем, посредством реакций β-кетолов с N,N-, N,O-, O,O-бинуклеофильными реагентами.
- выявлению избирательной реакционной способности β-кетолов.
- изучению (стерео)строения полученных веществ.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на I Международной научной конференции “Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии”. (Луга, 2001), International conference of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. (Moscow, 2001). X Всероссийской научной студенческой конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Екатеринбург, 2000), II, III, IV Всероссийских конференциях молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Саратов, 1999, 2001, 2003), 3-й Международной конференции молодых учёных и студентов “Актуальные проблемы современной науки” (Самара, 2002), IX, X Всероссийских научных конференциях “Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов”, (Саратов, 2000,2004), V Молодёжной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002), Международной научной конференции “Молодёжь и химия” (Красноярск, 2002), Молодёжной научной школе-конференции “Актуальные проблемы органической химии” (Новосибирск,2003), Международной научно-технической конференции “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений”, (Самара, 2004).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 работ: из них 14 статей, в том числе 2 статьи в центральной печати, 2 статьи в монографиях, 2 статьи в электронном журнале, 8 статей в сборниках научных трудов, 12 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 134 наименований, 24 таблиц, 5 рисунков. Приложение содержит 34 стр.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, Заслуженному работнику высшей школы РФ, доктору химических наук, профессору **Кривенько Адель Павловне**.

Кандидату химических наук, Сорокину В.В. за часть работы, проведенную совместно. (Саратовский государственный университет им.Н.Г.Чернышевского).

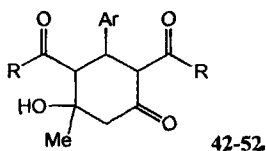
Доктору медицинских наук, Плотникову О.П. и его сотрудникам за проведение испытаний антифаговой активности (Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», г.Саратов).

Кандидату химических наук, Григорьеву А.В. за проведение исследований веществ методом ВЭЖХ (ЗАО «НИТА-ФАРМ», г. Саратов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез β-циклокетолов и их строение

Субстратами служили ранее известные (42-49), а также новые (50-52) β-кетолы – 3-Ar-2,4-диацетил(дизтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны (нумерация дана в соответствии с нумерацией в диссертации).



Ar = C₆H₄-OMe-4 (42), C₆H₄-NO₂-3 (43), Ph (44, 45), Fu (46), C₆H₄-N(Me)₂-4 (47, 48),
C₆H₄-Cl-2 (49), C₆H₃-3,4-OMe (50, 51), C₆H₃-3-OEt-4-OH (52)
R = Me (42-44,46,47,49,50,52), OEt (45,48,51)

Синтез β-циклокетолов осуществлялся по реакции diketонной конденсации соответствующих альдегидов с ацетилацетоном или ацетоуксусным эфиром в условиях основного катализа (пиперидин). Таким путем получены β-кетолы с различными заместителями при атоме C³ алицикла.

С помощью метода ВЭЖХ нами обнаружено, что полученные ацетилзамещенные β-кетолы 50-52 имеют на хроматограмме два пика (20-40%, 80-60%, с временем удерживания 1.3 и 3.0 мин соответственно) (рис.1.1.).

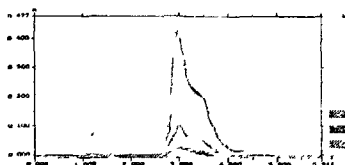
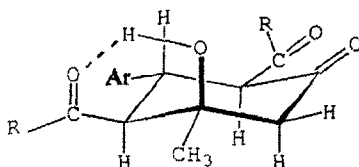


Рис. 1.1. Хроматограмма 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(3,4-диметоксифенил)циклогексана **50**

Можно предположить, что это является следствием нахождения ацетилзамещенных β -кетолов в таутомерном равновесии.

На основании собственных и ранее известных данных ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопии установлено, что синтезированные нами β -циклокетолы **50-52** существуют в конформации кресла, в котором все заместители экваториальны кроме гидроксильной группы, имеющей аксиальную ориентацию.

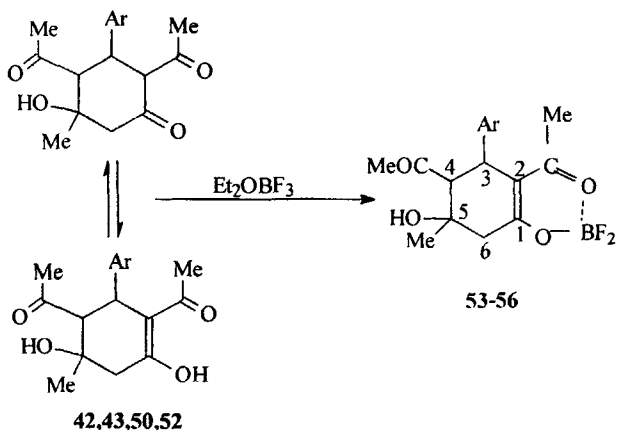


Вероятно, эта структура наиболее термодинамически устойчива вследствие экваториального расположения наиболее объемных заместителей и стабилизации за счет образования внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между пространственно сближенными гидроксильной и карбонильной группой ацетильной (сложноэфирной) функций.

2. Реакции β -циклокетолов с эфиром трехфтористого бора

Для решения вопросов избирательной реакционной способности нами впервые были изучены реакции β -циклокетолов с эфиром трехфтористого бора. Эти реакции могли осуществляться как за счет 1,3- так и 1,5-дикарбонильного фрагментов. В качестве исходных соединений были выбраны ацетилзамещенные циклогексанолы **42,43,50,52**.

Реакция осуществлялась при использовании пятикратного избытка реагента и выдерживании реакционной смеси в течение суток при комнатной температуре. При этом наблюдалось выделение ярко окрашенных кристаллов (от темно-коричневого до ярко-красного цвета). С помощью элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии установлено, что продуктами реакции являются внутримолекулярные соединения **53-56**.



Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ -*n* (**53**), R = $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$ -*m*,*n* (**54**), R = C_6H_3 -*m*-OEt,*n*-OH (**55**), R = C_6H_4 -*m*-NO₂ (**56**)

Вероятно, в условиях реакции региоселективно происходит координация трехфтористого бора с атомом кислорода карбонильной группы алицикла, что способствует ее енолизации. Далее следует образование устойчивых внутримолекулярных комплексов, аналогичных ацетилацетонатным, в которых атом бора связан ковалентно с кислородом енольной гидроксильной группы и координационно с атомом кислорода ближайшего ацетильного заместителя.

В масс-спектрах соединений **53,54** имеются интенсивные пики молекулярных ионов и пики осколочных ионов, подтверждающие структуру енолатов. Так, масс-спектр соединения **53** показал наличие высокоинтенсивного пика молекулярного иона 283 (M^+), образованного в результате дегидратации и отщепления фрагмента OBF_2 , последующий распад которого происходит с отщеплением ацетильной, метоксильной ($\text{M}^+ - 209$), фенильной ($\text{M}^+ - 120$) и ацетильной ($\text{M}^+ - 78$) групп.

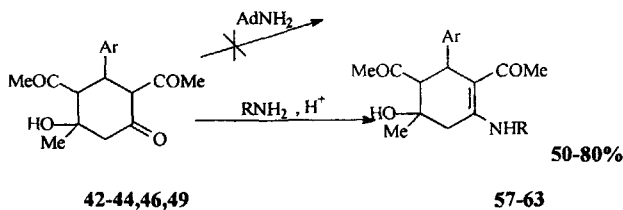
При замене ацетильного заместителя на сложноэфирный (кетол **51**), образование енолатов не происходит, вероятно из-за уменьшения кислотности атома водорода при C^2 алицикла, ответственного за енолизацию.

3. Реакции β-циклокетолов с алициклическими и жирноароматическими аминами

Ранее было показано, что реакция β-циклокетолов с ароматическими аминами протекает с участием одной из карбонильных групп с образованием соответствующих циклогексенариламинов

С целью выявления влияния на аминирование электронного и пространственного факторов, мы изучили взаимодействие β-кетолов с аминами неароматического характера, в качестве представителей которых были выбраны бензил-, циклогексил-, адамантиламины. Реакция осуществлялась при

кипячении реагентов в растворе бензола в соотношении кетол:амин – 1:2 в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. Можно было полагать, что использование более сильных по сравнению с анилинами нуклеофильных реагентов позволит вовлечь в реакцию несколько активных центров субстрата. Однако, независимо от строения β -кетолов и аминирующего агента направление процесса сохраняется. Реакция протекает региоселективно с участием карбонильной группы алицикла и образованием циклогексенилбензил(циклогексил)аминов 57-63 с хорошими выходами:



R=C₆H₁₁ Ar=Ph, (57), o-C₆H₄Cl (58), R=Bn Ar=Ph (59), n-C₆H₄OMe (60), m-C₆H₄NO₂ (61), o-C₆H₄Cl (62), Fu (63)

При использовании бензиламина реакция успешно протекает и в отсутствие кислотного катализатора с выходами продуктов 59-63 60-80%. В случае циклогексиламина за счет возникновения стерических препятствий требуется кислотная активация карбонильной группы. Без катализатора реакция растягивается во времени, и выходы продуктов (57,58) понижаются на 10-15%.

Влияние пространственного фактора наиболее ярко продемонстрировано на примере аминирования кетола 44 адамантиламином. В этом случае реакция не имела места, несмотря на варьирование условий – использование различных растворителей (бензол, этанол, ДМФА) и катализаторов (CH₃COOH, ПТСК).

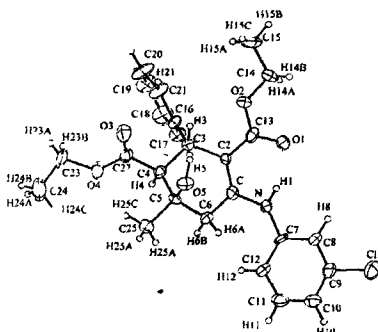
Строение полученных веществ установлено методами УФ-, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии с учетом спектральных данных, полученных ранее для аналогично построенных циклогексенилариламинов.

В спектрах ЯМР ¹H заместитель при атоме азота в циклогексенил-N-R-аминках оказывает влияние на вид сигнала геминальных протонов при атоме C₆. Так при наличии бензильного либо циклогексильного радикала эти протоны проявляются в виде синглета (2H) в области 2.53-2.61 м.д., что может быть обусловлено вращением объемного заместителя, выравнивающего их магнитное окружение. В спектрах N-арилзамещенных енаминов метиленовые протоны проявляются в виде двух дублетов в области 2.26-2.73 м.д. с КССВ J_{6a,e} 17.0-17.8 Гц из-за магнитной неэквивалентности, что может быть связано с особенностями геометрии.

Поскольку спектральные данные не достаточны для решения этого вопроса был проведен рентгеноструктурный анализ одного из представителей

ряда N-арилзамещенных енаминов: 2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-N-(3-хлорфенил)-1-циклогексениламина **64** (рис. 3.1.).

Полученные данные позволяют сделать заключение о конформации и конфигурации молекулы. Циклогексеновое кольцо существует в форме искаженного полукресла. Фрагмент кольца в области двойной связи почти выплощен. Фрагмент «насыщенной» части кольца приближается по конфигурации к циклогексановому. Арильный заместитель при атоме C³ (на рисунке – C(3)) находится в псевдоаксиальной ориентации почти перпендикулярно к «плоскости» циклогексенового кольца, сложноэфирные заместители располагаются в псевдоэкваториальной позиции. В молекуле имеется внутримолекулярная водородная связь между атомом Н аминогруппы и атомом О сложноэфирной функции при втором углеродном атоме. Расстояние между этими атомами составляет 1.86 Å. Вторая сложноэфирная группа участвует в образовании ВВС с атомом водорода третичной гидроксильной группы. Длина указанной ВВС составляет 2.32 Å. Гидроксильная группа расположена псевдоаксиально, а метильная – псевдоэкваториально. N-арильный цикл не лежит в одной плоскости с енаминокарбонильным фрагментом, но и не перпендикулярен ей (торсионный угол C(1)-N(1)-C(7)-C(12) составляет 49°), что допускает возможность частичного сопряжения, и как следствие – приводит к магнитной неэквивалентности протонов при атоме C⁶ и их проявлению в спектре ЯМР ¹H в виде дублета.

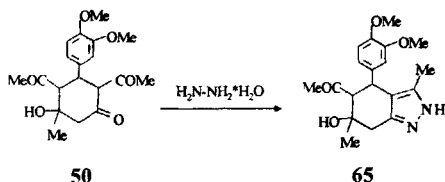


4. Реакции β-циклокетолов с N,N- и N,O-бинуклеофильными реагентами

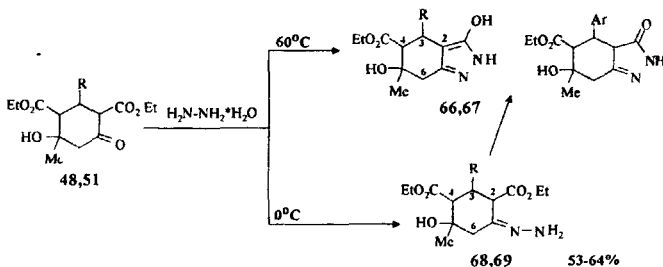
4.1. Взаимодействие с гидразинами

При взаимодействии β-циклокетолов **48,50,51** с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами – гидразини гидратом и фенолгидразином - нами синтезированы новые представители ряда тетрагидроиндазолов **65-67**. Как и ожидалось, реакция протекает с участием 1,3-дикарбонильного фрагмента – карбонильной группы алицикла и ближней ацетильной или сложноэфирной функции.

При использовании гидразини гидрата в зависимости от температурного режима и природы заместителей в субстрате (сложноэфирный, ацетильный) реакция протекает как гетероциклизация с образованием циклогекса(в)пиразолов, либо по наиболее активной карбонильной функции алицикла с образованием гидразонов. Так, при 60°C имеет место гетероциклизация, продуктами реакции являлись 6-ацетил(этоксикарбонил)-5-гидрокси-5,9-диметил(9-гидрокси)-7-Аг-1Н-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы **65-67**.

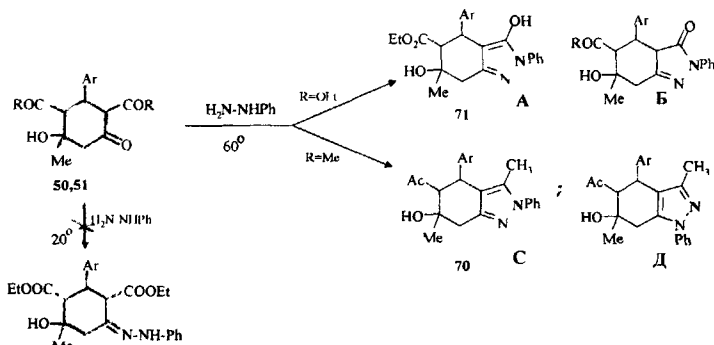


При температуре 0°C в случае кетолов **51,48**, имеющих сложноэфирные заместители, реакция останавливается на стадии образования гидразонов 3-Аг-2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **68,69**, являющихся интермедиатами в процессе образования гетероциклов **66,67**. При кипячении гидразонов **68,69** в спиртовом растворе образуются ожидаемые тетрагидроиндазолы **66,67** с количественными выходами.



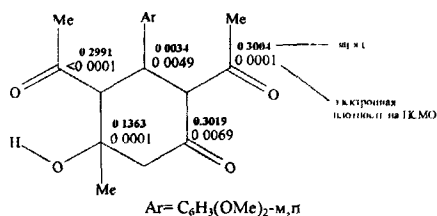
При использовании в качестве нуклеофила – фенолгидразина, были получены несколько иные результаты. В случае кетолов **51**, содержащего сложноэфирные группы, реакция при 20°C не имела места, вероятно вследствие меньшей нуклеофильной силы фенолгидразина. Ожидаемые фенолгидразоны выделены не были. При температуре 60°C гладко протекает гетероциклизация

для обоих типов рассматриваемых кетолов (со сложноэфирными и ацетильными заместителями) с образованием N-фенилтетрагидроиндазолов **70,71**.



В ИК-спектре N-фенилтетрагидроиндазола **71** имеются полосы поглощения третичной гидроксильной группы при 3504 см^{-1} и OH-группы пиразольного кольца в области 3356 см^{-1} . В ЯМР ^1H -спектре содержатся сигналы этильных протонов только одной сложноэфирной группы (3.77 м.д.), протонов третичной гидроксильной группы (3.54 м.д.) и енольной гидроксильной группы пиразольного кольца (7.33 м.д.), что указывает на существование тетрагидроиндазола **71** преимущественно в форме **A**.

ЯМР ^1H и ИК-спектры не дают однозначного ответа о нахождении в соединении **70** фенильной группы у одного из двух атомов азота (изомеры **C** и **D**). Квантово-химические расчеты (метод ССП МО ЛКАО в валентном приближении РМ3), проведенные для 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(3,4-диметоксифенил)циклогексанона **50** показывают, что электронная плотность НСМО на углеродном атоме алициклической карбонильной группы в ≈ 70 раз выше, чем на карбонильном углероде ацетильной группы, что объясняет направление нуклеофильной атаки и возникновение изомера **C**.

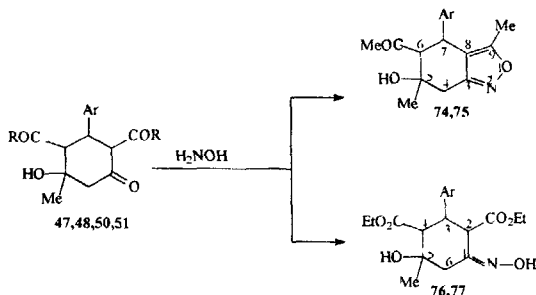


4.2. Взаимодействие с гидросиламином

Реакция кетолов **48, 51**, содержащих сложноэфирные группы, с менее нуклеофильным по сравнению с гидразингидратом и фенилгидразином,

реагентом гидроксиламином, независимо от температурного режима реакции (60°C, 0°C) останавливается на стадии образования оксимов 76,77 с выходом 64-68%. Замена сложноэфирных заместителей на ацетильные (кетолы 47,50) приводит к иному направлению реакции – возникновению продуктов N,O-гетероциклизации: 6-ацетил-5-гидрокси-5,9-диметил-7-Аг-4,5,6,7-изоксазолов (74,75) с выходом 60-72%.

Попытки выделить в этом случае оксимы по ацетильному либо циклогексаноновому фрагменту даже при проведении реакций при пониженной температуре (0°C, -5°C) не увенчались успехом. Во всех случаях были выделены продукты гетероциклизации 74,75.



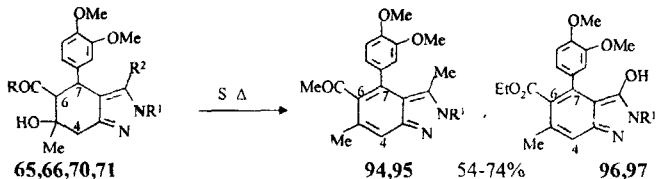
Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

5. Ароматизация тетрагидроиндазолов.

С целью синтеза бензаннелированных пиразолов, нами изучена ароматизация 6-ацетил(этоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-1-R¹-9-R²-7-Аг-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов 65, 66, 70, 71.

Был выбран классический вариант ароматизации при использовании в качестве дегидрирующего агента серы.

Реакция осуществлялась при нагревании реакционной смеси до 200-220°C в течение 45 мин. до прекращения выделения сероводорода. В выбранных условиях тетрагидроиндазолы 65, 66, 70, 71 претерпевали дегидратацию и дегидрирование с образованием ранее неизвестных 6-ацетил(этоксикарбонил)-5-метил-1-R¹-9-R²-7-Аг-индазолов 94-97 с выходами 54-74 %:



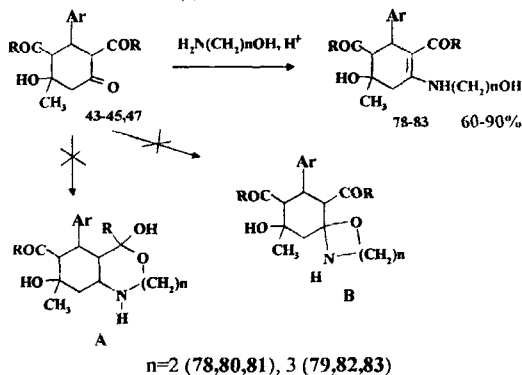
R¹ = H (65,66,94,96), Ph (70,71,95,97)

Попытки ароматизации *O*-гетероаналогов тетрагидроиндазолов - конденсированных изоксазолов - 6-ацетил-5-гидрокси-5,9-диметил-7-*Ar*-4,5,6,7-изоксазолов **74,75** не увенчались успехом, вероятно, из-за термической неустойчивости изоксазольного фрагмента.

6. Реакции с 1,2- и 1,3-*N,O*-бинуклеофильными реагентами (этанол-, пропаноламинами)

Реакции β -циклокетолов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами, при использовании в качестве аминирующих агентов алканоламинов, ранее не исследовались. В этом случае можно ожидать нескольких направлений реакции - с участием одного, либо двух реакционных центров субстрата и реагента, с образованием: енаминов, продуктов гетероциклизации **A**, либо спироциклизации **B**.

Нами установлено, что при кипячении 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-*Ar*-циклогексанонов (**43-45,47**) с этаноламином в бензоле, как в присутствии катализатора (уксусная кислота) так и в его отсутствии, оба реагента взаимодействуют с участием одного реакционного центра - аминогруппы (как наиболее нуклеофильной) для реагента, и наиболее активной карбонильной группой алицикла - для субстрата, с образованием - 3-*Ar*-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-*N*-(2-оксиалкил)-циклогексениламинов **78-83** с выходами 62-89%.



Проводя с помощью ВЭЖХ исследование хода реакции пропаноламина с β -циклокетолом **44** без катализатора и в его присутствии, было установлено, что без катализатора концентрация продукта достигает максимума через 124 мин; в присутствии катализатора - почти в два раза быстрее (рис. 6.1.).

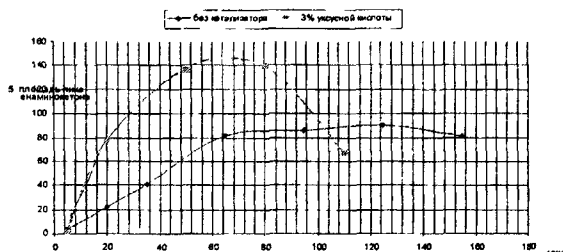


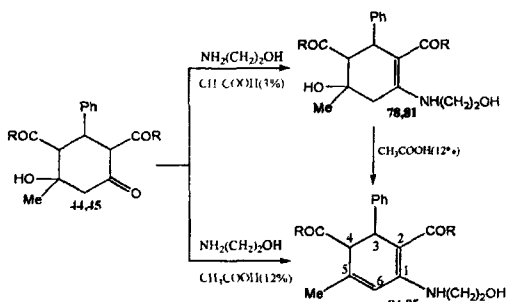
Рис. 6.1 Зависимость концентрации 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-N-оксипропил-1-циклогексаниламина от времени в реакции с катализатором и без катализатора

Таким образом, целесообразно проведение реакции β -циклокетолов даже с такими активными нуклеофилами, как алканоламинами, с применением кислотного катализатора, так как скорость реакции при этом увеличивается, а выходы конечных продуктов отличаются незначительно.

Строение енаминоспиртов **78-83** установлено с помощью ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии.

С целью выявления иных направлений этой реакции, в частности возможной гетероциклизации, мы изменили условия, повысив концентрацию кислотного катализатора.

Однако, при использовании в качестве катализатора 12% CH_3COOH гетероциклизация не имела места, а, наряду с аминированием, протекала дегидратация с образованием пентазамещенных дигидробензолов **84,85**.



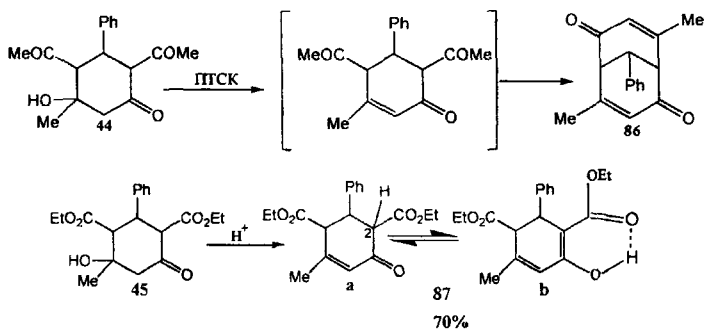
78,84 R = Me, **81,85** R = OEt

Из возможных направлений дегидратации реализуется только один путь, вероятно из-за выигрыша в энергии при возникновении сопряженной системы связей $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}=\text{O}$ в продуктах реакции - 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-метил-N-(2-оксиэтил)-3-фенил-1,5-циклогексадиениламинах **84,85**. Последние были получены двумя способами: взаимодействием циклокетолов **44,45** с этаноламином в присутствии 12%-ной уксусной кислоты и действием 12%-ной уксусной кислоты непосредственно на циклогексаниламинах **78,81**. Однако, нельзя исключить и иной путь образования диенаминов **84,85** посредством взаимодействия

этанолamina с дегидратированным β -циклокетолом. Для подтверждения данного предположения нами была проведена дегидратация кетолов **44,45**.

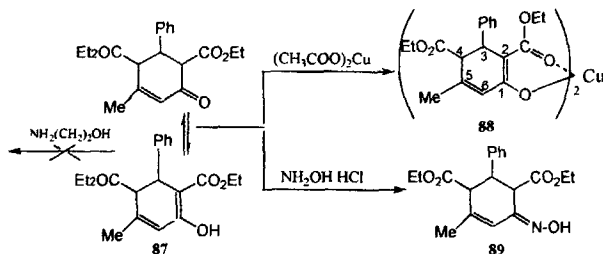
Оказалось, что химическое поведение последних, в условиях дегидратации, резко различается.

Так, кетол **44**, содержащий ацетильные заместители, наряду с ожидаемой дегидратацией, претерпевал внутримолекулярную кротоновую конденсацию с участием 1,5-диоксофрагмента и образованием ранее описанного 9-фенил-4,8-диметилбискло[3.3.1]нон-3,7-диен-2,6-диона (**86**). При замене ацетильных групп на сложноеэфирные (кетол **45**) наблюдалась лишь дегидратация. При наличии в β -кетоле активных атомов водорода в α -положении к гидроксильной группе, можно было ожидать образования α,β - либо β,γ -енонов. Нами был получен α,β -енон — 5-метил-2,4-диэтоксикарбонил-3-фенил-5-циклогексенон **87**.



Полученный енон на тонкослойной хроматограмме проявлялся двумя пятнами, на основании чего было сделано предположение о его существовании в виде двух таутомерных форм: кетонной (**a**) и енольной (**b**) за счет миграции протона от атома C² к атому кислорода алициклической карбонильной группы.

Наличие енольной формы (**87 b**) подтверждено положительной качественной реакцией на енол с однопроцентным водным раствором хлорного железа (фиолетовая окраска), а также образованием внутрикомплексного соединения — бис-2,4-диэтоксикарбонил-5-метил-3-фенилциклогекса-1,5-диенолата меди (II) **88**, полученного при взаимодействии таутомерной смеси **87a,b** с раствором ацетата меди. При действии на таутомерную смесь гидроксиламина образуется оксим 5-метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонилциклогекс-5-енона **89**:

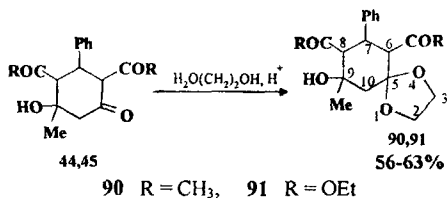


При этаноламинировании енона **87** в выбранных условиях реакция не имела места.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что при образовании диенаминов из β -кетолов стадии дегидратации предшествует аминирование.

7. Реакции β -циклокетолов с гликолями

Реакции β -кетолов с 1,2-О,О-нуклеофильными реагентами не изучены. С целью выявления возможных направлений катализации нами впервые изучено взаимодействие 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанонов с этилен- и пропиленгликолями в условиях кислотного катализа. Взаимодействие β -циклокетолов **44,45** с этиленгликолем протекает по карбонильной группе алицикла с образованием 6,8-диацетил(диэтоксикарбонил)-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]деканов (**90,91**).



Существование в ЯМР ^1H -спектре 4,6-диацетил(диэтоксикарбонил)-3-гидрокси-3-метил-5-фенил-7,10-диоксаспиро[4,5]деканов **90,91** сигнала протона гидроксильной группы в более слабом поле 4.45-4.04 м.д. (~1 м.д.), по сравнению со спектром исходного кетона (3.64-3.33 м.д.), позволяет предположить образование различных типов внутримолекулярной водородной связи (ВВС) в исходном кетоне и кетале. Как ранее было показано, ВВС в кетоне образуется с участием атома водорода гидроксильной группы и атома кислорода ацетильного заместителя при атоме С4 алицикла. В кетале **98** атом водорода ОН-группы может быть связан также и с атомом кислорода диоксоланового цикла. Такое предположение подтверждается квантовохимическим расчётом геометрии молекулы методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении РМЗ, согласно которому протон гидроксильной

группы расположен между атомами кислорода диоксоланового фрагмента (2.5 \AA) и соседней ацетильной группы (2.9 \AA). Не исключена также возможность колебания атома водорода между двумя указанными группами, что подтверждается в спектрах ЯМР ^1H широким сигналом протона гидроксильной группы (рис.7.1.).

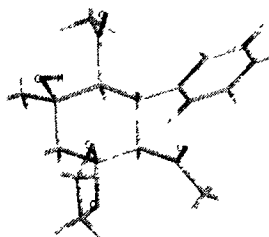


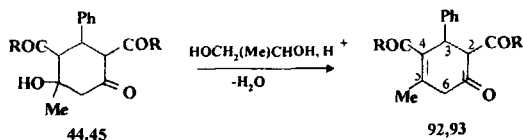
Рис. 7.1. Геометрия спирооксолана **98**, рассчитанная методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении РМ3.

Спирокетализация создаёт перспективу задействия в реакциях с нуклеофильными реагентами алифатической карбонильной группы. Однако, спирооксолан **90** не реагирует с этиленгликолем вероятно по стерическим причинам. Так, в молекуле 6,8-диацетил-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-диокса-спиро[4,5]декана **90** (рис. 7.1.) расстояние от карбонильного атома углерода ацетильной группы при С(6) до плоскостей спирооксакольца и фенильного заместителя составляет $\sim 3 \text{ \AA}$, что препятствует нуклеофильной атаке.

Различное направление взаимодействия β -циклокетолов с этиленгликолем (образование спиранов) и этаноламином (образование енаминов) вероятно обусловлено различной электроотрицательностью атомов кислорода и азота, что способствует внутримолекулярной нуклеофильной атаке (в случае этиленгликоля), либо отщеплению $\text{C}_2\text{-H}$ кислотного атома водорода (в случае этаноламина).

При ведении в реакцию 1,2-пропиленгликоля продукты спироциклизации не образуются. Из реакционной смеси были неожиданно выделены 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-метил-3-фенилциклогексен-4-оны **92,93** с выходами 52-58% - продукты дегидратации исходных кетолов.

Образование последних (β,γ -еноны) вместо традиционно возникающих при дегидратации β -циклокетолов α,β -енонов можно объяснить первоначальным образованием полукетала, O-гетероциклизация которого не происходит из-за стерических факторов, с последующей дегидратацией и образованием сопряженной с ацетильным заместителем β,γ олефиновой связи. Выделяющаяся вода способствует гидролизу полукетала.



92 R = Me, 93 R = OEt

В спектрах ЯМР ^1H соединений **92,93** присутствуют сигналы геминальных протонов $\text{H}_{\text{6a,e}}$ 2.56-2.64 м.д. с КССВ 14.8-16.0 Гц, для енона **87** отмечены сигналы протонов при атомах C^6 (6.12 м.д.), C^4 (2.73 м.д.), $J_{3,4}=10\text{ Гц}$.

8. 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 антифаговую активность Рос НИПЧИ "Микроб", г.Саратов.

Установлено, что полученные нами соединения **50,51,66,67,70,81,99** проявляют умеренную ингибирующую активность в отношении бактериофага кишечной группы Т4. Появление в молекуле енаминокетонного фрагмента приводит к некоторому усилению антифаговой активности. Так в присутствии 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-N-оксипиридина **81** выживаемость фага составила 29%, что превышает активность исходного для его синтеза β -кетона 2,4-диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-циклогексанона **45** (выживаемость фага 94%).

Выводы

1. Впервые изучены реакции алифатикоалициклических оксосоединений ряда 3-Аг-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона с азот-, кислородсодержащими моно- и бинуклеофильными реагентами неароматической природы.

Установлено, что в зависимости от строения реагентов реакции протекают региоселективно по карбонильной группе алицикла, либо 1,3-диоксофрагменту с образованием енаминов циклогексенового ряда, аннелированных N,N-, N,O-гетероциклов, спироциклических систем.

2. Установлен общий характер аминирования ацетил(алкоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов под действием аминов различной нуклеофильности (ароматические, алициклические, жирноароматические), как нуклеофильного замещения по карбонильной группе алицикла с образованием продуктов енаминного строения.

3. Показано, что гидразинирование циклогексанолонов изучаемого типа в зависимости от температурного режима протекает по карбонильной группе алицикла с образованием гидразонов, либо по 1,3-диоксофрагменту, через гидразонные интермедиаты с образованием тетрагидроиндазолов.

4. Установлено, что 1,2-бинуклеофильные реагенты азотсодержащие (алканол амины) и безазотистые (этиленгликоль) взаимодействуют с ацетил(алкоксикарбонил)замещенными циклогексанолнами избирательно по карбонильной группе алицикла, образуя продукты нуклеофильного замещения (ен амины) и сопряженного присоединения (спирокетали).

5. Показано, что ацетилзамещенные циклогексанолны и циклогексеноны (продукты дегидратации карбэтоксизамещенных β -циклокетолов), способные к енолизации, образуют комплексы с эфиром трехфтористого бора и диацетатом меди, аналогичные ацетилацетонатным.

6. Реакционная способность оксогрупп в изучаемых алифатикоалициклических поликарбонильных соединениях определяется электронными и пространственными факторами. Наиболее активным центром является карбонильная группа алицикла. 1,3-Диоксофрагмент можно задействовать в реакциях с N,N- и N,O-нуклеофилами. Карбонильная группа при атоме C⁴ не вступает в реакции из-за стерических факторов. Spiroоксолановая защита оксогруппы алицикла не дает возможности вовлечь в реакции соседнюю ацетильную группу по стерическим причинам.

7. Среди вновь синтезированных соединений, содержащих в своем составе фармакофорные фрагменты и группы, выявлены вещества, обладающие умеренным антифаговым действием.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1 Кривенько А П, Сорокин В В, 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 33-34,37-101

2 Григорьева Э А, Кривенько А П, Сорокин В В, Рамазанов А К, Иноземцева О А Реакции замещенных циклогексанолонов с алициклическими и жирноароматическими аминами // Изв Вышш уч зав Химия и химическая технология -2004 -Т 47, вып 4 -С 108-111

3 Kozlova E A, Kriven'ko A P, Grigor'ev A V, Sorokin V V Regioselective Ethanolamination and Ketalization of 3-Ph-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexan // Molecules 2003, 8, 251-255

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

5 Козлова Э А, Кривенько А П, Сорокин В В Особенности реакций 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5 гидроксн-5-метил-3-Аг-циклогексанонов с гидразином и гидроксил амином // "Химия и компьютерное моделирование Бултеровские сообщения "-2002, 11, с 27-29 ([http //chem kstu ru](http://chem.kstu.ru))

6 Sorokin V V, Plotnikov O P, Ramazanov A K, Kozlova (Grigor'eva) 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 Indium Press 2001 Vol 2 P 207

7 Козлова Э А, Кривенько А П, Григорьев А В, Сорокин В В, Голиков А Г Реакции 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидроксн-5-метилциклогексанонов с этанол- и пропаноламинами // Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии Материалы I Международной научной конференции Луга,2001 Т I органическая химия С 160-161

8 Григорьева Э А, Коминтерн Е А, Рамазанов А К Реакции ацетилзамещенных циклогексанолонов с ацетатом меди и эфиром трехфтористого бора // Современные проблемы

теоретической и экспериментальной химии Сб научных статей молодых ученых посвященный 75-летию хим Факультета СГУ, Саратов Изд-во «Научная книга» 2004 С 29-33

9 Козлова Э А, Кривенько А П, Григорьев А В Синтез полизамещенных тетрагидроиндазолов и их ароматизация // Сб науч тр «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений» / Под ред проф А П Кривенько, Саратов Изд-во Саратов ун-та, 2000 С 110-112

10 Григорьева Э А, Матюшкина М Н, Сорокин В В Реакции 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексана с этиленгликолем // Материалы международной научной конференции "Молодежь и химия" / С В Качин, Красноярск гос ун-т - Красноярск 2002 - с 203-206

11 Григорьева Э А, Гетманенко Д А Синтез 5-этоксикарбонил-3,6-дигидрокси-6-метил-4-Аг-2Н-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов // Материалы международной научной конференции "Молодежь и химия" / С В Качин, Красноярск гос ун-т - Красноярск 2002 - с 206-209

12 Григорьева Э А Реакции 2,4-дизтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метил-3-г-циклогексанонов с гидразином // Труды 3-й Международной конференции молодых учёных и студентов "Актуальные проблемы современной науки", Самара - 2002 - с 52

13 Григорьева Э А, Сорокин В В, Кривенько А П Взаимодействие замещенных циклогексанолонов с 1,4-N-, O-содержащими бинуклеофильными реагентами // Сб науч тр «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» / Под ред проф А П Кривенько, Саратов Изд-во «Научная книга», 2004 - с 83-86

14 Григорьева Э А, Сорокин В В, Кривенько А П 2,4-Диацетил(диалкоксикарбонил)-3-Аг-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны в реакциях с 1,2- и 1,4-бинуклеофильными реагентами // Сб науч тр «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» / Под ред проф А П Кривенько, Саратов Изд-во «Научная книга», 2004 - с 268-270

15 Козлова Э А, Григорьев А В Синтез и реакции 2,4-диацетил(дизтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-(3,4-диметокси-фенил)циклогексанонов // Тез докл II Всероссийской конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов СГУ - 1999 - с 73

16 Кривенько А П, Сорокин В В, Григорьева Э А Синтез и стереостроение полизамещенных циклогексенов // Тез докл Межд науч-техн конф Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений, 1-4 июня 2004г - Самара СамГТУ, 2004 - С 164

17 Козлова Э А, Григорьев А В, Кривенько А П Взаимодействие 3-фенил-2,4-диацетил(дизтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с 1,2-бинуклеофильными реагентами // X Всероссийская студенческая научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» - Тез докл - Екатеринбург УрГУ - 2000 - с 114

18 Козлова Э А, Шалабай А В, Матюшкина М Н, Григорьев А В Замещенные циклогексанолны в реакциях с N,O-содержащими бинуклеофильными реагентами // Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» - Тез докл - Екатеринбург УрО РАН - 2001 - с 141

19 Козлова Э А, Григорьев А В Изучение реакции алканоламинирования 2,4-диацетил(дизтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метил-3-фенилциклогексанонов методом ВЭЖХ // Тез докл III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов СГУ - 2001 - с 95

20 Козлова Э А, Матюшкина М Н, Кривенько А П Региоселективная спирокетализация 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-циклогексана под действием этиленгликоля // Тез докл III Всероссийской конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов СГУ - 2001 - с 113

21 Григорьева Э А, Григорьев А В, Сорокин В В Исследование реакций замещенных циклогексанолонов с алканоламинами методом ВЭЖХ // V Молодежная научная школа-конференция по органической химии - Екатеринбург - 2002 с 243

22 Григорьева Э А, Гетманенко Д А Синтез 5-этоксикарбонил-3,6-дигидрокси-6-метил-4-Аг-2Н-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов // Тез докл IV Всероссийской конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов СГУ 2003 - с 68

23 Григорьева Э А, Кривенько А П, Субботин В Е, Матюшкина М Н Синтез и кето-енольная таутомерия 2,4-дизтоксикарбонил-5-метилциклогексена // Тез докл IV Всероссийской конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов СГУ - 2003 - с 114

24 Касьянов П В Григорьева Э А, Сорокин В В, Реакции циклогексанолонов с гидразинами // Тез докл IV Всероссийской конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов Изд-во Саратов ун-та - 2003 – с 72

25 Григорьева Э А Матюшкина М Н, Кривенько А П Реакции 3-фенил-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона с этаноламином // Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» - Тез докл – Новосибирск УрО РАН - 2003 с 171

26 Григорьева Э А, Коминтерн Ф А, Рамазанов А К, Кривенько А П Получение члатов енольных форм ацетилзамещенных циклогексанолонов // Тез докл VII Научной школы-конференции по органической химии Екатеринбург, 2004 -С 196

ГРИГОРЬЕВА ЭЛЕОНОРА АНАТОЛЬЕВНА

**ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
АЛИФАТИКОАЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА. ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ
РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И СИНТЕЗ КАРБО- И
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 - ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат

Ответственный за выпуск
д.х.н., профессор Клочкова И.Н.

Подписано в печать 21 12 2004 Формат 60×84 1/16.
Бумага офсетная Гарнитура Таймс. Печать офсетная
Объем 1,5 п л Тираж 100 Заказ 237

Типография Издательства Саратовского университета
410012, Саратов, Астраханская, 83

Р - - 4 7 8

РНБ Русский фонд

2005-4

26885