

На правах рукописи



**ОВСЯННИКОВ ОЛЕГ НИКОЛАЕВИЧ**



**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И СВОЙСТВА  
 $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫХ *n*-ИЗОПРОПИЛБЕНЗОЙНОЙ И  
4-ИЗОПРОПИЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТ**

02.00.03 – Органическая химия

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

14 июл 2008

Иваново - 2008

Работа выполнена на кафедре «Органическая химия» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет».

**Научный руководитель:**

доктор химических наук,  
профессор ГОУВПО «Ярославский  
государственный технический  
университет»

*Обухова Татьяна Александровна*

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук,  
профессор ГОУВПО «Ярославский  
государственный университет  
им. П.Г. Демидова»

*Орлов Владимир Юрьевич*

доктор химических наук,  
старший научный сотрудник  
ГОУВПО «Ивановский государственный  
химико-технологический университет»

*Майзлин Владимир Ефимович*

**Ведущая организация:**

ГОУВПО «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н.Толстого»

Защита состоится « 1 » декабря 2008 года в 12 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.063.01 при ГОУВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке при ГОУВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Ф.Энгельса, д. 10.

Автореферат разослан «28» октября 2008 г.

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций

Хелевина О.Г.

### Актуальность работы

В современной органической химии одной из актуальных задач является разработка неординарных методов получения соединений, синтез которых затруднен с использованием обычных реакций. В процессе синтеза часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда необходимо провести реакцию лишь по одному из близких по структуре фрагментов молекулы, не затрагивая остальные, которые будут участвовать в последующих превращениях. В связи с этим важнейшее значение приобретает региоселективность используемых реакций. Это может обеспечить появление новых синтетических подходов к соединениям разных классов. К таким реакциям относится жидкофазное окисление алкилтолуолов кислородом в присутствии металлов переменной валентности, с помощью которого возможно селективное окисление метильной группы до карбоксильной в присутствии других алкильных групп. Сохранение подвижного водородного атома у полученных алкилзамещенных ароматических карбоновых кислот позволяет использовать их для разработки новых методов синтеза соединений с практически значимыми свойствами, такими как биологическая активность и возможность использования в полимерных композициях.

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР, проводимых по заданию федерального агентства по образованию: "Исследование основных закономерностей и механизма направленного синтеза и функционализации сложных азот-, кислород- и серосодержащих органических соединений" на 2001-2005 гг. (№ государственной регистрации НИР: 01.2.00 102406); в соответствии с тематическим планом НИР, проводимых по заданию федерального агентства по образованию: "Теоретические и экспериментальные исследования закономерностей, кинетики и механизма синтеза полифункциональных органических соединений многоцелевого назначения" на 2006-2007 гг. (№ государственной регистрации НИР: 0120.0 604209).

### Цели работы

- Разработка методов синтеза  $\alpha$ -замещенных *n*-изопропилбензойной и 4-изопропилциклогексанкарбоновой кислот.

- Исследование реакции радикального бромирования *n*-изопропилбензойной кислоты молекулярным бромом. Разработка новых методов синтеза соединений с использованием реакций нуклеофильного, электрофильного замещения и реакции элиминирования на основе продуктов бромирования.

- Синтез  $\alpha$ -замещенных изомерных 4-изопропилциклогексанкарбоновых кислот. Конформационный анализ указанных соединений с использованием метода молекулярной механики.

- Изучение возможных путей использования синтезированных соединений.

### Научная новизна

Впервые исследована реакция бромирования *n*-изопропилбензойной кислоты молекулярным бромом. Показано, что продуктами бромирования являются 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойная кислота, *n*-изопропилбензойная кислота и 4-(1,2-дибром-1-метилэтил)бензойная кислота. Их строение и количественное содержание установлено с

помощью методов ИК- и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. Для доказательства состава использовался встречный синтез. Предложен путь образования продуктов бромирования с использованием квантово-химических расчетов.

На основе продуктов бромирования были разработаны новые методы синтеза 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензойной кислоты, *m*-изопропенилбензойной кислоты и замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот с использованием реакций нуклеофильного, электрофильного замещения и реакции элиминирования.

Впервые осуществлено гидрирование замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот водородом на рутениево-никелевом катализаторе РНУ-5 до замещенных 4-(1-метил-1-циклогексилэтил)циклогексанкарбоновых кислот. Проведен конформационный анализ 4,4'-изопропилиденциклогександикарбоновой кислоты с использованием метода молекулярной механики.

### **Практическая ценность**

Разработаны методы синтеза  $\alpha$ -замещенных *m*-изопропилбензойной и 4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты.

На основе 4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты получены новые аминокислотные производные. Фармакологический скрининг для 5 соединений класса *N-транс*-4-изопропилциклогексаноилзамещенных аминокислот, проведенный на кафедре фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, показал наличие достоверно значимой противовоспалительной и противоболевой активности при низкой токсичности.

На основе 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензойной кислоты и *N-транс*-4-изопропилциклогексаноилзамещенных аминокислот синтезировано более 50 новых соединений класса амидов.

### **Апробация работы и публикации**

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в научных журналах, 1 патент, 3 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях: IV Международная конференция по фундаментальным наукам "Ломоносов-2005" (Москва, 2005), IX Научная школа-конференция по органической химии (Москва – Звенигород, 2006), XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Москва, 2007).

### **Структура работы**

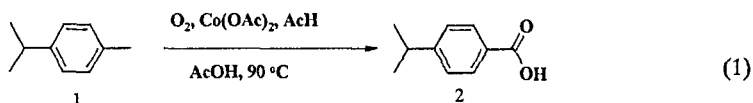
Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов исследований, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и 2 приложений. Работа изложена на 134 страницах, включает 9 таблиц, 55 рисунков. Список литературы включает 124 источника.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез замещенных ароматических карбоновых кислот на основе продуктов реакции свободно-радикального бромирования *n*-изопропилбензойной кислоты

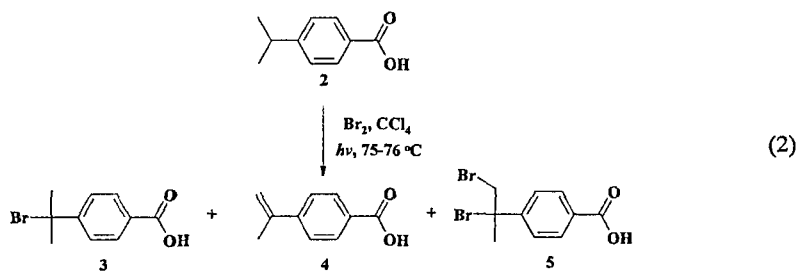
#### 1.1. Синтез *n*-изопропилбензойной кислоты жидкофазным окислением *m*-цимола. Изучение реакции бромирования *n*-изопропилбензойной кислоты

На кафедре органической химии ЯГТУ разработан метод синтеза *n*-изопропилбензойной кислоты **2** (*n*-ИПБК) жидкофазным окислением *m*-цимола **1** кислородом в присутствии металлов переменной валентности, который отвечает современным технологиям по экономическим и экологическим показателям.



Сохранение  $\alpha$ -СН-связи у третичного атома углерода в процессе окисления позволяет ввести в структуру атом галогена с помощью свободно-радикального замещения "подвижного" атома водорода изопропильной группы.

Галогенирование *n*-ИПБК осуществлялось молекулярным бромом в четыреххлористом углеводе при кипячении (75-76 °С) и УФ облучении. Анализ реакционной смеси показал, что основным продуктом является 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойная кислота **3**. При этом образуются также *n*-изопропенилбензойная кислота **4** и 4-(1,2-дибром-1-метилэтил)бензойная кислота **5**.



Структура и количественное содержание продуктов реакции были доказаны с помощью ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и встречного синтеза.

Исследование методом  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии проводилось сопоставлением характеристических сигналов для каждого продукта с табличными данными. На спектре

$^1\text{H}$  ЯМР в области слабого поля (область протонов ароматических фрагментов) находятся три пары дублетов: 7,93 (д, 1,74H); 7,91 (д, 0,52H); 7,85 (д, 0,11H); 7,72 (д, 1,76H); 7,65 (д, 0,21H); 7,56 (д, 0,50H). Они показывают присутствие в смеси трех соединений с 1,4-расположением заместителей в бензольном кольце. Следующими сигналами являются два дублета 5,52 (д, 0,25H) и 5,20 (д, 0,25H), которые предположительно соответствуют протонам метиленовой группы изопропенильного фрагмента. Присутствие сигналов 4,65 (м, 0,10H) и 4,30 (м, 0,10H), относящихся к двум протонам группы  $\text{CH}_2\text{Br}$ , говорит о наличии продукта дибромирования **5**. В области сильного поля (область протонов алифатических фрагментов) располагаются сигналы метильных групп всех трех продуктов реакции: для соединения **3** – 2,03 (с, 4,26H), для **4** – 2,02 (с, 1,06H), для **5** – 2,11 (с, 0,30H).

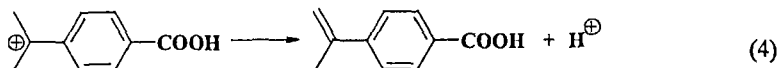
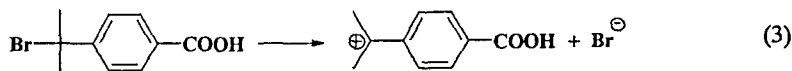
Встречный синтез *n*-изопропенилбензойной кислоты был осуществлен с помощью реакции элиминирования 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойной кислоты (см. раздел 1.2). Структура полученного продукта была доказана методами ИК- и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. Именно эти сигналы мы обнаружили и в продуктах бромирования, то есть в реакционной смеси.

По интенсивностям сигналов на спектре  $^1\text{H}$  ЯМР было определено процентное соотношение кислот **3**, **4** и **5** в смеси при полной конверсии исходной кислоты, которое составляло 70, 20 и 10% соответственно.

При изменении различных факторов (температуры, растворителя и бромирующего агента) в процессе бромирования *n*-ИПБК состав и соотношение продуктов реакции не менялись. При попытке очистки смеси продуктов перекристаллизацией из четыреххлористого углерода содержание 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойной кислоты увеличивалось до 90%. Остальную часть составляла *n*-изопропенилбензойная кислота.

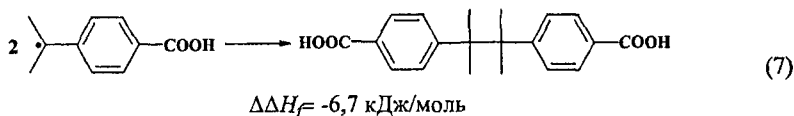
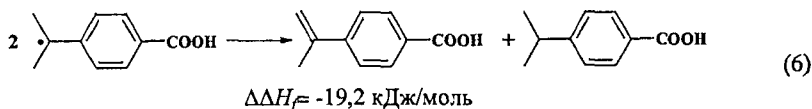
Полученные данные позволили выдвинуть предположение о пути образования продуктов в данной реакции. Основным продуктом является 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойная кислота **3**, образующаяся путем свободно-радикального бромирования изопропильной группы. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о двух фактах, которые не удается объяснить с позиции данного механизма. Во-первых, это образование *n*-изопропенилбензойной кислоты **4**. Во-вторых, необычно большое для классического бромирования содержание продукта с двумя атомами брома, 4-(1,2-дибром-1-метилэтил)бензойной кислоты **5**, что говорит о малой вероятности его образования по свободно-радикальному механизму ввиду низкой реакционной способности С-Н-связи у первичного атома углерода.

Были предложены два пути, объясняющие образование соединения с двойной связью. Один из них заключается в протекании реакции элиминирования галогенпроизводных. Для протекания элиминирования по механизму E2 необходимо присутствие в системе сильного основания, что несовместимо с кислой средой, поэтому в нашем случае возможен лишь механизм E1, выражающийся двумя последовательными стадиями (**3**) и (**4**).



Процесс образования карбокатиона на стадии (3) сильно затруднен ввиду протекания реакции в малополярном апротонном растворителе ( $\text{CCl}_4$ ), а также присутствием электроноакцепторной карбоксильной группы.

Вторым возможным вариантом образования *n*-изопропенилбензойной кислоты является реакция диспропорционирования между радикалами, присутствующими в реакционной смеси. В результате расчетов с использованием квантово-химического метода AM1 (газофазное приближение) было показано, что наиболее вероятным путем реакции, в котором отсутствуют сильноэндотермичные стадии, является образование *n*-карбоксикумильных радикалов по реакции (5) с их последующим диспропорционированием (6). Стадия рекомбинации радикалов (7) может выступать в качестве конкурирующей по отношению к диспропорционированию.



Предположение об образовании *n*-изопропенилбензойной кислоты через диспропорционирование согласуется с экспериментальными данными по bromированию метилового эфира *n*-изопропилбензойной кислоты.

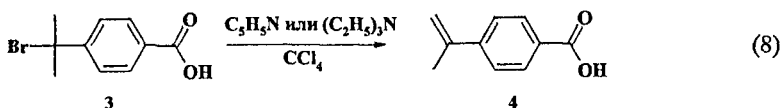
Образование в процессе bromирования *n*-ИПБК 4-(1,2-дибром-1-метилэтил)бензойной кислоты 5, вероятнее всего, протекает по реакции электрофильного присоединения брома к *n*-изопропенилбензойной кислоте. В то же время, тот факт, что присоединение идет не до конца, и в реакционной смеси присутствует *n*-изопропенилбензойная кислота, можно объяснить тем, что в структуре субстрата присутствует карбоксильная группа, проявляющая электроноакцепторные свойства, что затрудняет процесс образования промежуточного бромоний-иона.

## 1.2. Разработка метода синтеза *n*-изопропенилбензойной кислоты и изучение возможных путей ее использования

Из литературных источников известно, что соединения, относящиеся к классу алкенилбензойных кислот, представляют значительный интерес в процессах полимеризации. Одним из представителей ряда алкенилбензойных кислот является *n*-изопропенилбензойная кислота. В настоящем разделе приводятся данные по разработке нового метода ее получения дегидрогалогенированием продуктов бромирования, выделенных из реакционной смеси (реакция 2).

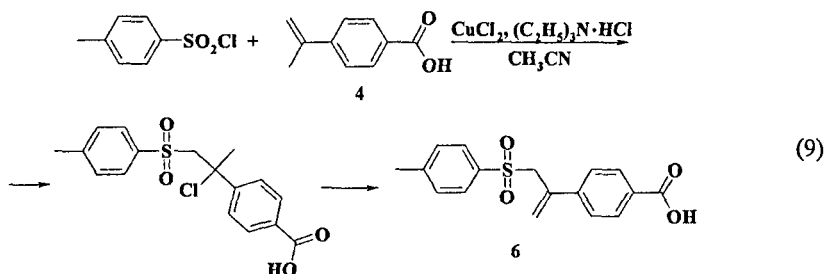
Литературные данные свидетельствуют, что элиминирование соединений, содержащих фрагмент вторичного или третичного галогеналкана, наиболее гладко протекает в неполярных растворителях и в присутствии мягких оснований.

При проведении указанной реакции (8) в четыреххлористом углероде в присутствии триэтиламина выход *n*-изопропенилбензойной кислоты **4** составил 36,0%, а при использовании в качестве основания пиридина 82,0%. Таким образом, наиболее подходящим основанием в нашем случае является пиридин.



Полученная *n*-изопропенилбензойная кислота может быть использована в реакциях свободнорадикального присоединения аренсульфохлоридов с получением замещенных 4-(1-фенилсульфониметилвинил)бензойных кислот, которые могут использоваться в качестве мономеров для термостойких полимерных материалов, полупродуктов в синтезе биологически активных веществ и т.д.

В результате совместных работ с кафедрой химической технологии органических веществ ЯГТУ было проведено исследование взаимодействия *n*-изопропенилбензойной кислоты с аренсульфохлоридами. Синтез соединения **6** проводился при эквимолекулярном соотношении реагентов в среде ацетонитрила в присутствии хлорида меди (II) и гидрохлорида триэтиламина. Выход продукта составил 50%.

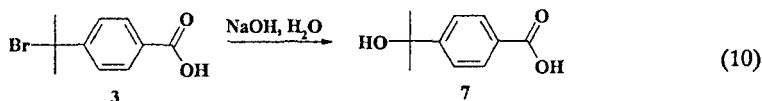




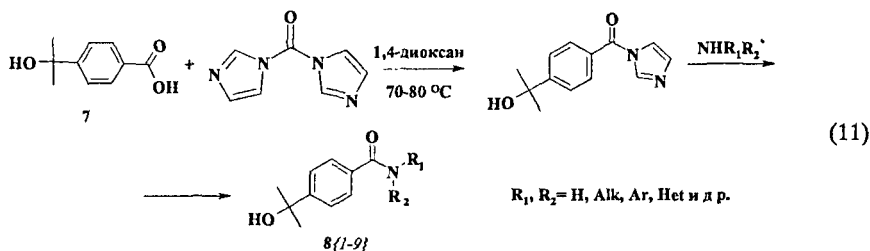
### 1.3. Синтез и функционализация 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-бензойной кислоты

Представляет интерес дальнейшая функционализация 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойной кислоты до 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензойной кислоты, обладающей потенциальной биологической активностью.

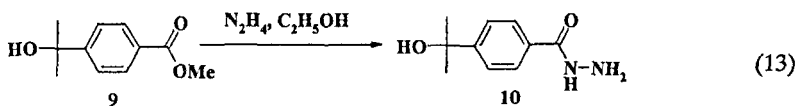
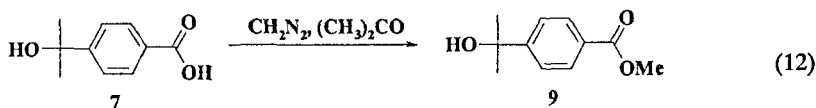
Настоящий метод синтеза кислоты **7** осуществлялся гидролизом продуктов бромирования с содержанием 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойной кислоты 90% и *n*-изопропенилбензойной кислоты 10%. Реакция протекала при комнатной температуре в водно-щелочной среде. Выход продукта составил 80%.



Возможна функционализация этой кислоты по карбоксильной группе реакцией ацилирования *in situ* с использованием *N,N*-карбонилдиимдазола в качестве промежуточного реагента с получением ряда амидов **8** (1-9).



Образование 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-бензгидрида **10** происходит через получение метилового эфира **9** в качестве промежуточного реагента (реакция 12). На заключительной стадии полученный сложный эфир реагирует с гидразингидратом по реакции (13).

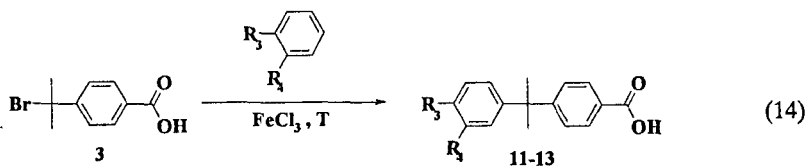


Гидразид **10** содержит основной атом азота - нуклеофильный центр, который в дальнейшем также может быть подвергнут функционализации.

#### 1.4. Получение замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот

Продукты бромирования, выделенные из реакционной смеси (реакция 2), могут быть использованы в процессах, идущих с образованием новой углерод-углеродной связи. В результате проведения реакции алкилирования в присутствии кислот Льюиса происходит получение новых веществ класса замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот, которые могут применяться для получения полиамидных и полиэфирных смол.

Реакция алкилирования замещенных бензолов (**14**) проводилась в растворе ароматического субстрата, в качестве которого выступали толуол, *o*-ксилол и анизол и в присутствии каталитических количеств  $\text{FeCl}_3$ . В случае толуола и *o*-ксилола реакция протекала в течение 3 ч при температуре кипения углеводорода. Алкилирование анизола проходило в более мягких условиях, при температуре 60 °С.



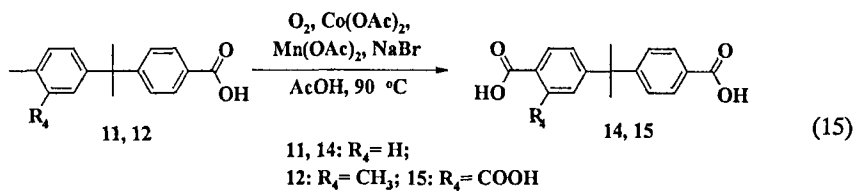
**11:**  $\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{H}$ ; **12:**  $\text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_4 = \text{CH}_3$ ; **13:**  $\text{R}_3 = \text{OCH}_3, \text{R}_4 = \text{H}$

Следует отметить, что исходная смесь для проведения алкилирования содержала в своем составе алкилирующие агенты разных типов: галогеналкил- и алкенилбензойные кислоты. Очевидно, что данные соединения на промежуточной стадии образуют одну и ту же электрофильную частицу, что в конечном итоге приводит к одному и тому же продукту.

В результате реакции конденсации с толуолом, *o*-ксилолом и анизолом выход замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот составил соответственно 85, 80 и 70%.

#### 1.5. Окисление метильных групп замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот

С целью расширения спектра соединений класса замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот было проведено окисление метильных групп продуктов алкилирования с образованием ди- и трикарбоновых кислот, протекающее по реакции (15).



Окисление замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот молекулярным кислородом проводилось при атмосферном давлении в растворе уксусной кислоты, в присутствии кобальт-марганец-бромидного катализатора. Выход продуктов **14** и **15** составил соответственно 72 и 60%.

Синтезированные ди- и трикарбоновые кислоты **14** и **15** представляют интерес как мономеры для получения полимерных материалов, например, полиамидов и полиамидоимидов.

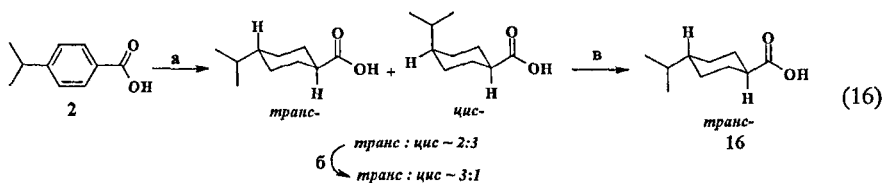
## 2. Жидкофазное каталитическое гидрирование ароматических карбоновых кислот с одним и двумя бензольными кольцами

### 2.1. Синтез *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты

В последние годы в фармацевтической промышленности все больше внимания уделяется стереохимической чистоте препаратов. Поэтому необходимо обеспечить получение соединений, представляющих собой индивидуальные конфигурационные *транс-цис*-изомеры.

*транс*-Алкилциклогексанкарбоновые кислоты и их производные известны как биологически активные препараты. В связи с этим в настоящей работе поставлена задача разработать эффективный метод синтеза *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты (*транс*-4-ИПЦГКК) и ее производных.

На кафедре органической химии ЯГТУ был разработан метод синтеза 4-*n*-алкилзамещенных карбоновых кислот циклоалифатического ряда гидрированием соответствующих ароматических кислот с использованием гетерогенного рутениево-никелевого катализатора, нанесенного на уголь (РНУ-5). При осуществлении гидрирования были взяты условия, выбранные ранее для гидрирования 4-*n*-алкилзамещенных карбоновых кислот ароматического ряда.



Реагенты и условия: (а)  $H_2$ , 10% NaOH,  $H_2O$ , РНУ-5, 140-150 °С, 3,0-4,0 МПа; (б) 10 % NaOH,  $H_2O$ , 260-280 °С, 3,0-4,0 МПа; (в) кристаллизация, гексан.

В результате процесса гидрирования (стадия а) образуется смесь *транс*- и *цис*-изомеров 4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты в соотношении 2:3, причем такое соотношение не является равновесным. Для увеличения доли *транс*-изомера в смеси была осуществлена изомеризация (стадия б) при повышенных температурах и давлении азота. В итоге устанавливалось конформационное равновесие с соотношением изомеров (*транс*- и *цис*-) 3:1. Последующая кристаллизация смеси изомеров при пониженных температурах (стадия в) из гексана позволила выделить индивидуальный *транс*-изомер. Трехкратное повторение цикла кристаллизация-изомеризация (стадии б, в) позволило обеспечить суммарный выход *транс*-4-ИПЦГКК 80%.

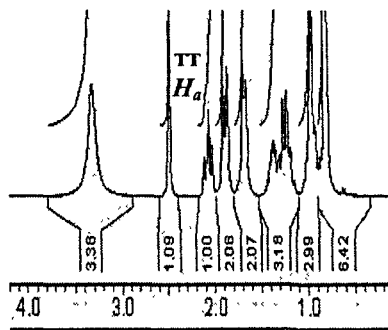


Рисунок 1-  $^1H$  ЯМР спектр *транс*-4-ИПЦГКК

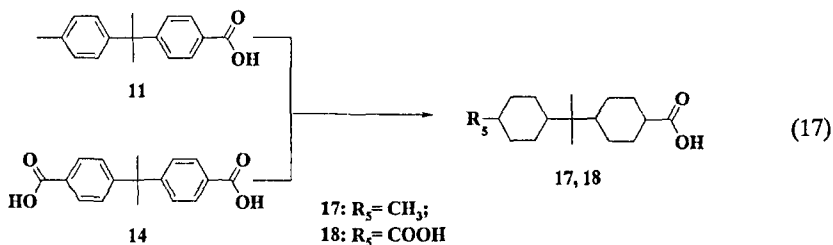
Доказательство конфигурации полученной *транс*-4-ИПЦГКК проводилось с использованием спектроскопии  $^1H$  ЯМР (рис. 1). Из литературных данных известно, что для протона из метиновой группировки в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе в *транс*-изомере характерен сигнал триплет-триплетов со сдвигом около  $\delta=2,00$ . Сигнал этого же протона для *цис*-изомера имеет сдвиг около  $\delta=2,35$ . В представленном спектре присутствует только первый из указанных сигналов, что характерно для *транс*-изомера.

## 2.2. Получение замещенных 4-(1-метил-1-циклогексилэтил)циклогексанкарбоновых кислот

Представляет интерес осуществить гидрирование ряда замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот до 4-(1-метил-1-циклогексилэтил)циклогексанкарбоновых кислот. Замена бензольного кольца на циклогексановое ослабляет межмолекулярное взаимодействие, приводя к снижению температуры плавления,

вязкости и ряда других свойств, поэтому производные поликарбоновых кислот циклогексанового ряда с успехом могут применяться в качестве мономеров для полимерных материалов. В качестве исходных веществ были выбраны 4,4'-изопропилидендибензойная кислота и 4-[1-метил-1-(4-толил)этил]бензойная кислота.

Процесс осуществлялся в водно-щелочной среде в присутствии гетерогенного рутений-никелевого катализатора (РНУ-5) при температуре 180-200 °С и давлении 5 МПа с образованием замещенных 4-(1-метил-1-циклогексилэтил)циклогексанкарбоновых кислот. Выход составил для **17** - 75%, а для **18** - 60%.



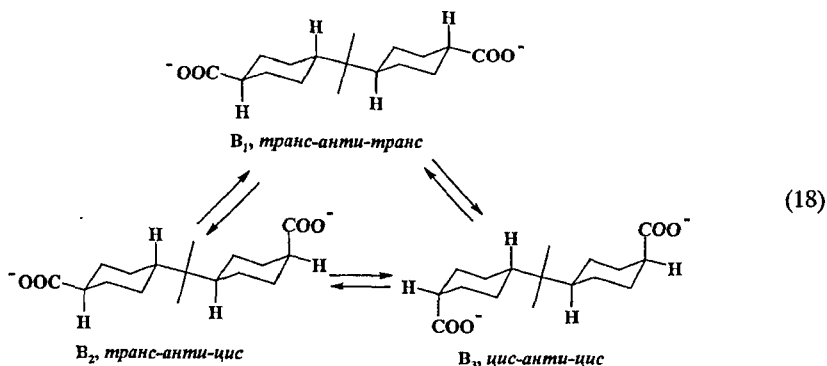
Реагенты и условия:  $H_2$ , 10% NaOH,  $H_2O$ , РНУ-5, 140-150 °С, 3,0-4,0 МПа.

На заключительной стадии проводилась изомеризация соединений **17** и **18**. Процесс осуществляли в течение двух часов, при температуре 260-280 °С и давлении азота 3,0-4,0 МПа.

### 2.3. Изучение конформационного равновесия 4,4'-изопропилиденциклогександикарбоновой кислоты

Синтезированная 4,4'-изопропилиденциклогександикарбоновая кислота **18** содержит в своей структуре два дизамещенных циклогексановых кольца, следовательно, она может существовать в виде нескольких пространственных изомеров. С целью определения изомерного состава этого соединения было изучено его конформационное равновесие с использованием метода молекулярной механики (ММ+). Выбор данного метода расчета осуществлялся на модели 4-алкилциклогексанкарбоновых кислот, конформационное равновесие которых было изучено нами ранее с помощью аддитивной схемы и метода спектроскопии  $^1H$  ЯМР.

Поиск наиболее устойчивых конформеров для рассматриваемой дикарбоновой кислоты **18** показал, что наиболее вероятным является существование трех структур:



Проведенные расчеты стерических энергий структур  $V_1$ ,  $V_2$  и  $V_3$  позволили определить их равновесное соотношение в смеси (табл. 1). Моделирование всех структур осуществлялось для анионной формы кислоты, так как рассматриваемый нами процесс происходит в водно-щелочной среде.

Таблица 1 – Изомерный состав 4,4'-изопропилиденциклогександикарбоновой кислоты

Конформеры	Содержание конформера в смеси, %		
	Экспериментальные данные до изомеризации	Экспериментальные данные после изомеризации	Расчетные данные
$V_1$	32,0	69,9	71,8
$V_2$	50,6	27,5	22,5
$V_3$	17,4	2,6	5,7

Экспериментальное определение состава смеси изомеров 4,4'-изопропилиденциклогександикарбоновой кислоты проводилось с помощью метода газо-жидкостной хроматографии, по данным которой в продукте реакции гидрирования присутствовали 3 конформера, которые, вероятно, соответствуют  $V_1$ ,  $V_2$  и  $V_3$ . В результате изомеризации (водно-щелочная среда, 260-280 °С, 3-4 МПа) образовывалась смесь, состоящая из тех же 3 конформеров, но в другом соотношении – увеличивалось содержание наиболее устойчивого конформера  $V_1$ , а содержание менее устойчивых конформеров  $V_2$  и  $V_3$  уменьшалось. По-видимому, при изомеризации состав рассмотренного соединения приближается к равновесному.

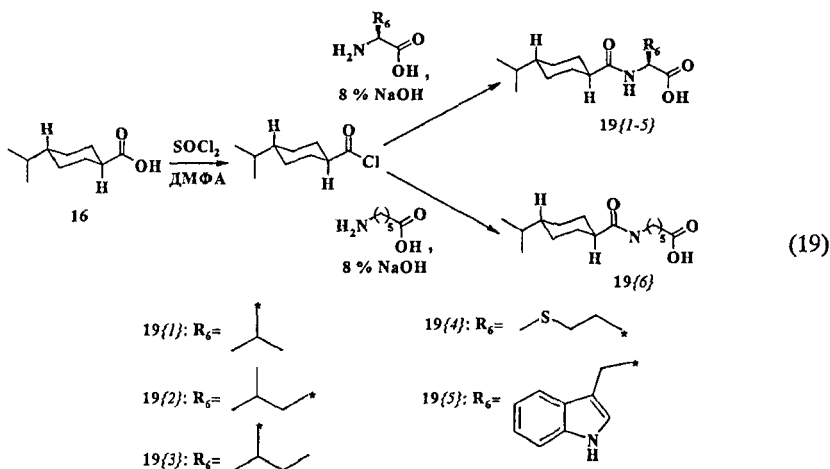
В дальнейшем целесообразно предпринять попытки выделения индивидуального, наиболее устойчивого *транс-анти-транс*-конформера  $V_1$ , содержание которого в смеси составляет порядка 70%.

## 2.4. Синтез соединений с *транс*-4-изопропилциклогексановым фрагментом и их фармакологическая активность

Одним из направлений использования *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты может являться получение модифицированных биологически активных соединений. К таким соединениям могут относиться *N*-4-алкилциклогексаноилзамещенные аминокислоты, которые являются “биологически мягкими” веществами, легко разлагающимися в природных условиях, что весьма актуально в наше время постоянно прогрессирующего загрязнения окружающей среды промышленными и бытовыми отходами.

В связи с этим в настоящей работе была поставлена задача получения новых *N*-*транс*-4-изопропилциклогексаноилзамещенных аминокислот **19** на основе синтезированной *транс*-4-ИПЦГКК **16**.

Синтезированная ранее *транс*-4-ИПЦГКК **16** на первой стадии переводилась в соответствующий хлорангидрид, который без предварительной очистки использовался для получения *N*-ациламино кислот **19**{1-6} (выход 50-60%) по реакции нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода хлорангидрида взаимодействием с аминокислотами.

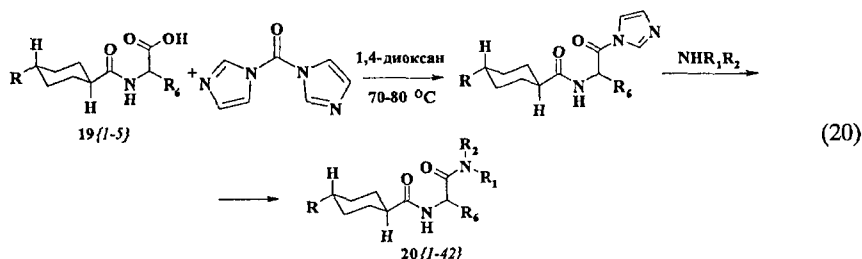


Для некоторых синтезированных соединений на базе Ярославской государственной медицинской академии (ЯГМА) были проведены доклинические испытания с целью определения острой токсичности, а также наличия противоболевой, противовоспалительной и антигипоксической активностей. В качестве объектов испытаний было выбрано 5 соединений класса *N*-ациламино кислот **19**. Опыты проводились на лабораторных животных (мыши, крысы).

В результате испытаний было показано, что все исследуемые вещества относятся к малоопасным и малотоксичным соединениям. При изучении противовоспалительной активности показано, что все вещества превышают либо сопоставимы по активности с препаратами сравнения (Анальгин и Диклофенак). Исследуемые вещества также обладают значительной противоболевой активностью, но не обладают антигипоксической активностью.

С целью дальнейшего расширения круга производных и модификации свойств *N*-*транс*-4-изопропилциклогексаноилзамещенных аминокислот в настоящей работе была рассмотрена возможность функционализации карбоксильной группы соединений общей формулы 19.

Амиды *N*-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот 20{1-42} (выход 40-80%) получены через стадию генерирования промежуточных ацилирующих агентов – имидазолидов кислот, получаемых *in situ* путем взаимодействия *N*-замещенных кислот 19{1-5} с *N,N*-карбонилдиимидазолом в 1,4-диоксане, легко реагирующих далее с первичными и вторичными аминами.



Анализ  $^1\text{H}$  ЯМР спектров *N*-*транс*-4-алкилциклогексаноилзамещенных аминокислот и их амидов показал, что во всех случаях 4-изопропилциклогексаноильный фрагмент сохраняет *транс*-конфигурацию (наличие сигнала около  $\delta=2,05$ , имеющего триплет-триплетное расщепление, характерного для *транс*-изомера).



## ВЫВОДЫ

1. При исследовании реакции бромирования *n*-изопропилбензойной кислоты молекулярным бромом показано, что продуктами бромирования являются 4-(1-бром-1-метилэтил)бензойная кислота, *n*-изопропенилбензойная кислота и 4-(1,2-дибром-1-метилэтил)бензойная кислота. Их строение, состав и количественное содержание доказаны с помощью методов ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии, встречного синтеза и квантово-химических расчетов.

2. На основе продуктов бромирования были разработаны новые методы синтеза 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензойной кислоты, *n*-изопропенилбензойной кислоты и замещенных 4-(1-метил-1-фенилэтил)бензойных кислот с использованием реакций нуклеофильного, электрофильного замещения и реакции элиминирования. Показаны возможные пути использования полученных веществ.

3. Синтезированы *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновая кислота и замещенные 4-(1-метил-1-циклогексилэтил)циклогексанкарбоновые кислоты. Проведен конформационный анализ 4,4'-изопропилиденциклогександикарбоновой кислоты с использованием метода молекулярной механики. Показано, что наиболее устойчивым конформером данного соединения является *транс-анти-транс*-конформер, равновесное содержание которого в смеси составляет 70 %.

4. На основе *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты получены новые аминокислотные производные. Доклинические испытания *N-транс*-4-изопропилциклогексаноилзамещенных аминокислот показали наличие достоверно значимой противоболевой и противовоспалительной активностей при низкой токсичности.

5. На основе 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензойной кислоты и *N-транс*-4-изопропилциклогексаноилзамещенных аминокислот синтезировано более 50 новых соединений класса амидов.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. **Овсянников, О.Н.** Синтез *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты и ее производных / О.Н. Овсянников, С. В. Красников, А.Ф. Бетнев; А.А. Карпов, Е.А. Никитченко // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2006.- Т.49, вып.3. - С. 17-19.
2. **Овсянников, О.Н.** Синтез замещенных фенилизопропилиденбензойных кислот / О.Н. Овсянников, С. В. Красников, Т.А. Обухова, А.С. Данилова, Е.А. Никитченко // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2007.- Т.50, вып.4.- С. 68-71.
3. **Овсянников, О.Н.** Синтез *n*-изопропенилбензойной кислоты и производных на ее основе / О.Н. Овсянников, С.В. Красников, А.Ф. Бетнев, Н.П. Герасимова, А.А. Пудикова // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2008.- Т.51, вып. 4.- С. 58-60.
4. **Красников, С.В.** Синтез *транс*-4-алкилциклогексанкарбоновых, ацетилароматических карбоновых кислот и их производных / С.В. Красников, А.А. Базурин, О.Н. Овсянников // Тез. докл. Междунар. конф. студ. и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2005". – Москва, 2005. – С. 223.
5. **Овсянников, О.Н.** Синтез производных *транс*-4-изопропилциклогексанкарбоновой кислоты и их биологическая активность / О.Н. Овсянников, С. В. Красников, Т.А. Обухова, А.А. Карпов // Тез. Докл. "IX научная школа-конференция по органической химии"-Москва, 2006. - С.269.
6. **Овсянников, О.Н.** Синтез и конформационный анализ алкил- и циклоалкилциклогексанкарбоновых кислот / О.Н. Овсянников, С. В. Красников, Т.А. Обухова, О.А. Ясинский, А.Ф. Бетнев // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии: в 5 т. – Москва, 2007 – Т. 5. – С. 194.
7. **Патент 2279423 Россия.** Способ получения *транс*-4-алкилзамещенных циклогексанкарбоновых кислот / Т.А. Обухова, А.Ф. Бетнев, А.А. Базурин, С.В. Красников, О.Н. Овсянников –опубл. 10.07.2006. Бюл. №19, С. 538.

Автор выражает благодарность за помощь, оказанную при выполнении работы, заведующему кафедрой фармакологии Ярославской государственной медицинской академии Федорову В.Н. и аспиранту кафедры фармакологии Никитченко Е.А.

Лицензия ПД 00661 от 30.06.2002 г.  
Подписано в печать 16.10.08. Формат 60x84 1/16. Бумага белая.  
Печ. л. 1. Печать ризограф  
Заказ 1549. Тираж 100.  
Отпечатано в типографии Ярославского государственного  
технического университета  
г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.