

На правах рукописи



Поплева

ПОПЛЕВИНА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА

**АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-
ДИКАРБОКСИЛАТОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

15 ОКТ 2009

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

Саратов - 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского»
на кафедре органической и биоорганической химии

Научный руководитель: Заслуженный работник Высшей школы РФ,
доктор химических наук, профессор
Кривенько Адель Павловна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Решетов Павел Владимирович;

доктор химических наук, профессор
Губина Тамара Ивановна

Ведущая организация: **Самарский государственный университет**

Защита состоится 5 ноября 2009 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, Институт химии СГУ.

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

Автореферат разослан 3 октября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Сорокин В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поликарбонилзамещенные циклогексанолонны (4-гидрокси-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты, 2,4-диацетил-5-гидроксициклогексанолонны) в силу доступности, полифункциональности (β -дикетоны, β -кетозфирь) широко используются для построения на их основе карбо- и гетероциклических соединений, в том числе и практически значимых, обладающих антимикробным, антиоксидантным, криопротекторным действием.

К настоящему времени химия этих соединений достаточно хорошо изучена, в частности вопросы их синтеза, строения, таутомерных превращений, реакции с нуклеофильными реагентами (ароматические амины, алканоламины, гидразины, гидроксилламин); имеются обзорные работы.

Наличие в составе соединений указанного типа 1,3-диософрагмента позволило перейти к аннелированным бициклическим системам, содержащим главным образом пятичленные гетероциклы. Неизученными или малоизученными остаются вопросы построения на их основе полициклических систем с большим размером цикла (шести-, семичленных), равно как и их реакции с алифатическими, гетероциклическими аминами, полинуклеофильными реагентами.

Исследования в указанном направлении актуальны, так как способствуют развитию теоретической и экспериментальной химии поликарбонильных соединений и направленному поиску практически полезных веществ.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биорганической химии Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского по теме "Физико-химическое исследование молекулярных, супрамолекулярных систем и создание новых материалов с заданными свойствами" (№ госрегистрации 0120.0 6035509).

Цель работы. Установление направления реакций поликарбонилзамещенных циклогексанолоннов (4-гидрокси-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов, 2,4-диацетил-5-гидроксициклогексанолоннов) с аминами (аллиламин, бензиламин, адамантилметиленамин, пиперидин, пирролидин), полинуклеофильными реагентами (3-амино-1,2,4-триазол, (тио)семикарбазиды), построение на их основе моно- и полициклических азотсодержащих соединений с различным размером гетероцикла, числом гетероатомов, типом сочленения колец; установление (стерео)строения полученных веществ, изучение их биологической активности.

Научная новизна. Направление реакций карбонилзамещенных циклогексанолоннов (4-гидрокси-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов, 2,4-диацетил-5-гидроксициклогексанолоннов) определяется природой заместителей

в субстрате (ацетил, этоксикарбонил), нуклеофильной силой и числом нуклеофильных центров реагентов.

С первичными аминами (аллил-, бензил-, адамантилметиленамин) протекает избирательное аминирование карбонильной группы алицикла субстрата с образованием соответствующих циклогексениламинов. С более сильными нуклеофилами – вторичными гетероциклическими аминами (пиперидин, пирролидин) – имеет место аминирование-дегидратация-декарбоксилирование, что приводит к аминциклогексадиенкарбоксилатам.

В реакцию гетероциклизации с 3-амино-1,2,4-триазолом вовлекается 1,3-диоксофрагмент субстрата, первичная аминогруппа и ближайший атом азота пиридинового типа реагента. Продуктами азагетероциклизации являются трициклические линейно построенные системы (тетрагидротриазолохиназолины), что является новым примером возможности аннелирования шестичленных гетероциклов к карбонилзамещенным циклогексанолонам указанного типа.

Реакции с *o*-фенилендиамином протекают как гетероциклизация, дегидратация и декарбоксилирование и приводят к аннелированию семичленного цикла с образованием дигидродибензодиазепинов.

Из возможных направлений взаимодействия оксоциклогександикарбоксилатов с (тио)семикарбазидами реализуется путь нуклеофильного замещения алициклической карбонильной группы с образованием (тио)семикарбазонов. Под действием трифторуксусной кислоты происходит спироциклизация тиосемикарбазонов, сопровождающаяся дегидратацией и декарбоксилированием, что создает перспективу синтеза труднодоступных спироциклических систем.

Впервые для установления строения соединений указанного типа использовались методики двумерной ЯМР спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC). Предложены и обсуждены вероятные схемы реакций.

Практическая значимость заключается в разработке способов получения ранее неизвестных функциональнозамещенных циклогексенил-(дипенил)аминов, тетрагидротриазолохиназолинов, конденсированных диазепинов, семикарбазоноциклогександикарбоксилатов с фармакоформными фрагментами и группами. Среди полученных веществ выделены соединения с высокой антимикробной и фунгистатической активностью при низкой токсичности, превышающей активность препаратов сравнения. Полученные спектральные характеристики могут быть использованы для установления строения родственно построенных соединений.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- выявлению реакционной способности замещенных оксоциклогександикарбоксилатов и диацетилциклогексанонов в реакциях с азотсодержащими моно- и полинуклеофильными реагентами;
- разработке способов синтеза новых карбо- и гетероциклических систем;
- изучению (стерео)строения полученных веществ;

- изучению биологической активности синтезированных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на XVI, XVIII, XIX Российских молодежных научных конференциях "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2006, 2008, 2009), V, VI Всероссийских конференциях молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2005, 2007), VI Международной конференции молодых ученых и студентов "Актуальные проблемы современной науки" (Самара, 2005), XI Всероссийской конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов (Саратов, 2008), Российской научно-практической конференции "Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств" (Пермь, 2007), IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), XI Международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" (Волгоград, 2008), V Международной конференции молодых ученых по органической химии (Санкт-Петербург, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ: 2 статьи в центральной печати, в том числе статья в журнале, рекомендованном ВАК, 7 статей в сборниках научных трудов, 7 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 125 наименований, 27 таблиц, 5 рисунков. Приложение содержит 51 стр.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю заслуженному работнику высшей школы РФ, доктору химических наук, профессору **Кривенько Адель Павловне**; д. х. н., доценту Голикову А. Г. за помощь в интерпретации спектральных данных; асс. Пермяковой Н. Ф. (кафедра микробиологии и физиологии растений СГУ) за исследование антимикробной активности; проф. Солодовникову С. Ф. (Институт неорг. химии им. А. В. Николаева СО РАН, г. Новосибирск) за выполнение рентгеноструктурных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции с алифатическими аминами

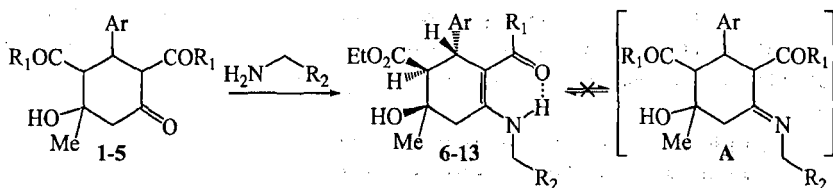
С целью выявления направления реакций и синтеза соединений с фармакофорными группами нами изучены реакции циклогексанолонов (диэтил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов 1,

2, 5 и 3-Ar-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов 3, 4) с первичными аминами (аллил-, бензил-, адамантилметиленамины).

При кипячении реагентов в бензоле наблюдалось избирательное аминирование карбонильной группы алицикла с образованием циклогексениламинов – диэтил-2-Ar-4-аллиламино-6-гидрокси-6-метилциклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов (6, 7) и 3-Ar-N-аллил(бензил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогекс-1-ениламинов (8-10).

В случае пространственно затрудненных *трет*-бутиламина и адамантиламина реакция не имела места при различных соотношениях реагентов, даже в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты.

При удалении аминогруппы от объемного адамантильного радикала в адамантилметиленамине реакция протекает успешно с образованием диэтил-2-Ar-4-(адамантилметиленамино)-6-гидрокси-6-метилциклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов (11-13).



Ar=Ph (1,3,6,8,10,11), 4-OMeC₆H₄ (2,7,12), 3-NO₂C₆H₄ (4,5,9,13);
R₁=OEt (1,2,5,7,11-13), Me (3,4,8-10); R₂=-CH=CH₂ (6-9), Ph (10), Ad (11-13)

Отсутствие в ЯМР ¹H сигнала метинового протона в α-положении к аминогруппе, а также наличие в ИК спектрах полосы валентных колебаний сопряженной карбонильной группы подтверждают енаминное строение продуктов 6-13 и исключают альтернативную иминную форму А.

Положение сигналов NH протонов (9.03-9.33 м.д. для соед. 6, 7, 11-13 и 11.5-11.6 м.д. для соед. 8, 9) свидетельствуют о существовании циклогексениламинов в Z-форме, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью NH...O=C.

Полученные спектральные данные подтверждены данными РСТА на примере одного из представителей ряда – 2,4-диацетил-N-бензил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-1-циклогексениламина (10), выделенного в форме хорошо образованных кристаллов (рис. 1.1).

Циклогексеновое кольцо находится в форме искаженного полукресла, все заместители, кроме гидроксильной группы, расположены псевдоэкваториально, ароматическое кольцо бензильного заместителя повернуто в сторону метиленового звена.

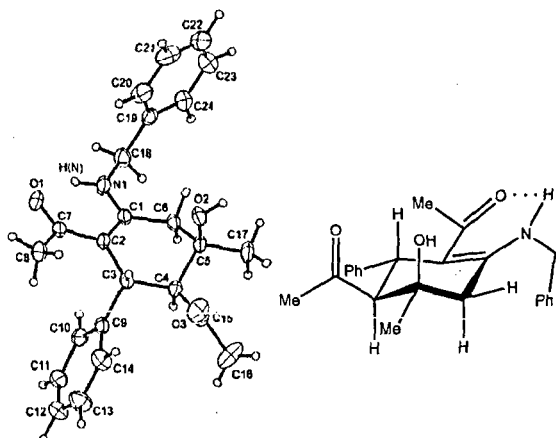


Рис. 1.1. Геометрия 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-N-бензил-1-циклогексениламина (10) (по данным РСТА)

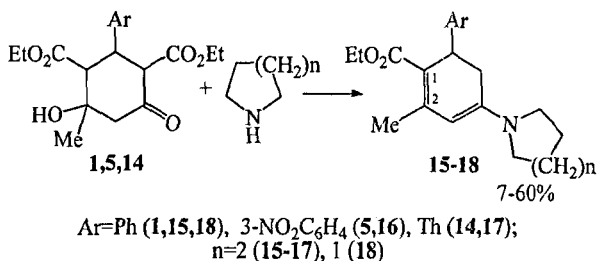
В молекуле имеется внутримолекулярная водородная связь между атомом водорода аминогруппы и атомом кислорода ближайшей ацетильной группы, а также межмолекулярная водородная связь между водородом гидроксильной группы и кислородом ацетильного заместителя в положении 2 соседней молекулы.

Таким образом, реакции β -кетозэфиров и β -дикетоннов изучаемого типа с алифатическими аминами протекают как аминирование по наиболее активной карбонильной группе алицикла и приводят к соединениям енаминного строения.

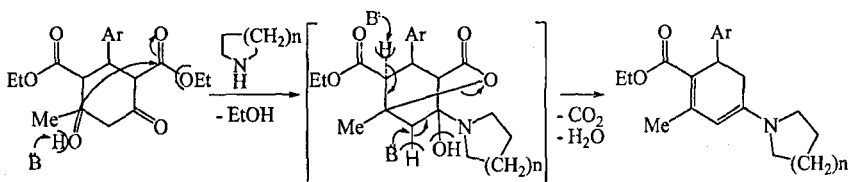
2. Реакции с гетероциклическими аминами

2.1. Реакции с пиперидином и пирролидином

Успешное протекание реакции оксоциклогександикарбоксилатов **1**, **5**, **14** с пиперидином и пирролидином наблюдалось только при их длительном кипячении с пятикратным избытком реагента. В этих условиях наряду с аминированием протекали дегидратация и декарбоксилирование. Продуктами реакции являлись этил-6-Аг-4-(1-пиперидил)-2-метициклогекса-1,3-диенкарбоксилаты (**15-17**) и пирролидиновый аналог (**18**).



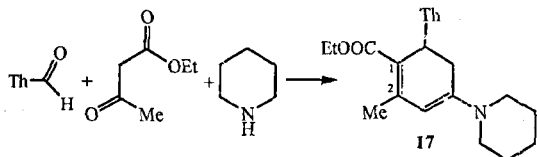
В данной реакции гетероциклический амин, вероятно, является не только аминирующим агентом, но и, как сильное основание, выполняет роль катализатора дегидратации и декарбоксилирования. Менее основный морфолин в реакцию не вступает. Полученные результаты с учетом литературных аналогий позволяют представить вероятную схему образования продуктов **15-18** через стадии нуклеофильной атаки по кетогруппе, внутримолекулярную лактонизацию и распад лактонного интермедиата:



Выходы продуктов составляют 30-76%, а в случае тиенилзамещенного аналога **17** ~7% из-за сильного осмоления.

С целью повышения выходов на примере субстрата **1** нами осуществлено аминирование в условиях микроволновой активации. Это привело к сокращению времени контакта с 30 часов до 14 минут с сохранением выхода (60%), что позволяет рассматривать данный метод как перспективный.

Повысить выход тиенилзамещенного продукта **17** до 17% удалось посредством одностадийного синтеза в мягких условиях при выдерживании смеси тиофенового альдегида, ацетоуксусного эфира, пиперидина в течение 30 дней при комнатной температуре.



ИК спектры карбоксилатов **15-18** содержат полосу валентных колебаний сопряженной карбонильной группы (1671-1676 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов H³ (4.59-4.92 м.д.), H^{5a,c} (2.54-2.87, 2.69-2.87 м.д.), H⁶ (4.10-4.42 м.д.), этоксикарбонильного

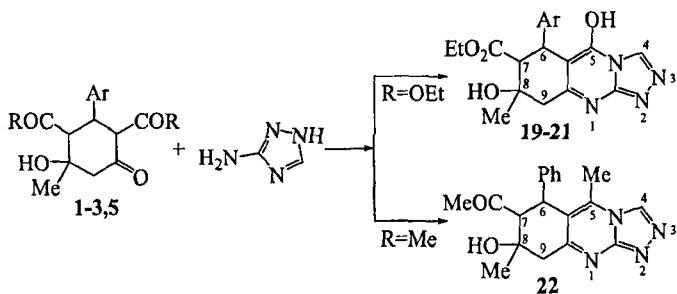
(1.12-1.26, 4.02-4.15 м.д.), пиперидинового (пирролидинового) (1.42-1.86, 3.02-3.21 м.д.) фрагментов.

Таким образом, аминирование замещенных оксоциклогександикарбоксилатов вторичными гетероциклическими аминами (пиперидином, пирролидином) сопровождается дегидратацией и декарбоксилированием. Полученные аминокциклогександикарбоксилаты содержат новый реакционный центр – свободное метиленовое звено.

2.2. Реакции с 3-амино-1,2,4-триазолом

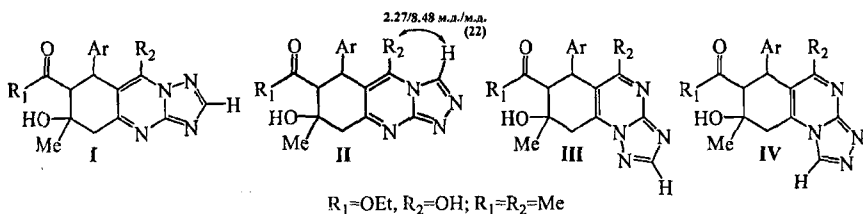
С целью перехода к шестичленным азотсодержащим гетероциклам нами изучены реакции диэтил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и 3-Аг-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанов с 3-амино-1,2,4-триазолом.

Реакции проходили при выдерживании реагентов при 120-140°C без растворителя в течение 20-30 минут и приводили к образованию трициклических продуктов азациклизации – этил-6-Аг-5,8-дигидрокси-8-метил-6,7,8,9-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7-карбоксилатов **19-21** и 6-Аг-7-ацетил-8-гидрокси-5,8-диметил-6,7,8,9-тетрагидро[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*]хиназолина **22** – с высокими выходами (72-81%).



Ar=Ph (**1,3,19,22**), 4-OMeC₆H₄ (**2,20**), 3-NO₂C₆H₄ (**5,21**)

Наличие в молекуле реагента нескольких нуклеофильных центров предполагало возможность азациклизации с участием первичной аминогруппы и одного из циклических атомов азота с возникновением систем с различным типом сочленения колец – линейным (**I**, **II**) или угловым (**III**, **IV**), различным положением атомов азота в триазольном фрагменте, а также таутомерных форм (для соед. **19-21**).

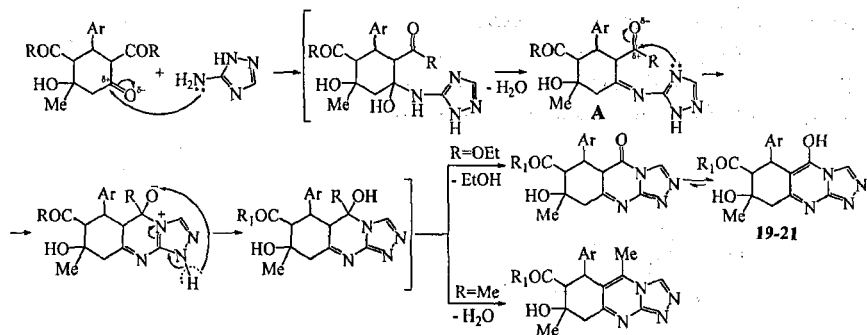


Однозначно установить строение полученных новых соединений как тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолинов (II) позволило привлечение данных ЯМР ^{13}C и двумерных спектров (NOESY, HSQC).

Тип сочленения колец и положение атомов азота в триазольном фрагменте установлены по данным NOESY спектра (соед. 22). Кросс-пик 2.27/8.48 м.д./м.д. отражает взаимодействие протонов метильной группы при атоме C^5 с протоном H^4 , реализующееся только в случае линейной системы II.

Кросс-пики C^4/H^4 , C^6/H^6 , C^7/H^7 , C^9/H^{9a} , C^9/H^{9c} в спектрах HSQC триазолохиназолинов позволили однозначно приписать сигналы в ЯМР ^{13}C спектрах. По положению сигнала атома C^5 (150 м.д., соед. 19) установлена енольная форма соединений 19-21. Этот вывод подтверждается положительной качественной реакцией с хлорным железом.

Вероятную схему образования триазолохиназолинов можно представить следующим образом:



Нуклеофильная атака первичной аминогруппы реагента происходит по алициклической карбонильной группе субстрата и приводит к образованию имина А. Внутримолекулярная азациклизация последнего с участием соседнего атома азота пиридинового типа приводит к образованию конечных продуктов.

Таким образом, при взаимодействии оксиосциклогександикарбоксилатов и диацетилциклогексанонов с 3-амино-1,2,4-триазолом образуются тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолины, линейно построенные системы, являющиеся примером возможности аннелирования шестичленных гетероциклов к указанному субстратам.

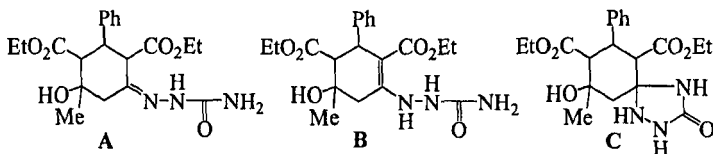
3. Реакции с *o*-фенилендиамином

Реакции диалкил-2-*Ar*-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-1,3-дикарбоксилатов с *o*-фенилендиамином представлены в литературе единичными примерами, а строение продуктов не всегда строго доказано.

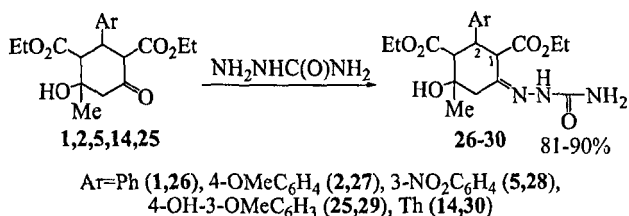
Таким образом, нами получены новые примеры построения на основе изучаемых субстратов трициклических систем с центральным диазепиноновым фрагментом.

4. Реакции с (тио)семикарбазидами

Реакции диэтил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с семикарбазидом ранее не изучались. Можно было ожидать нескольких направлений реакции: образование семикарбазонов (А), енсемикарбазидов (В) и гетероспиранов (С):



В связи с нестабильностью семикарбазид использовался нами в виде гидрохлорида; свободное основание выделяли добавлением гидроксида калия. Реакции протекали как нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием диэтил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-семикарбазоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов **26-30** с высокими выходами (81-90%).



В ИК спектрах имеются полосы поглощения несопряженных карбонильных групп (1703-1726 см⁻¹), две полосы первичной (3082-3206 см⁻¹) и полоса вторичной (3314-3364 см⁻¹) аминогрупп.

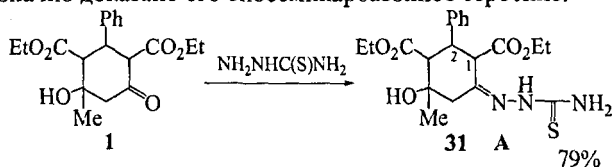
Отнесение сигналов в протонных спектрах сделано по данным COSY спектров (кросс-пики Н¹/Н², Н²/Н³, Н^{5a}/Н^{5c}). ЯМР ¹Н спектры содержат синглет протона NH группы (9.21-9.25 м.д.), сигналы NH₂-протонов (5.53-6.28 м.д.); геминальные протоны Н^{5a,e} резонируют дублетами при 2.11-2.22 и 3.07-3.11 м.д., протон Н³ – дублетом при 2.90-3.17 м.д., протоны Н¹ и Н² проявляются при 3.49-3.83 и 3.49-3.80 м.д. соответственно. Наличие сигнала протона Н¹ исключает альтернативную структуру В, однако не позволяет сделать выбор между семикарбазонной (А) и спирановой (С).

В ЯМР ¹³С спектре (соед. **26**) регистрируется 10 сигналов sp³-гибридных атомов углерода и сигнал sp² гибридного атома С⁶ (149 м.д.), что

соответствует строению семикарбазона (А) и исключает предполагаемые изомерные формы В и С, для которых число sp^3 -гибридных углеродных атомов равно соответственно 9 и 11. Сигналы атомов углерода приписаны на основании спектров HSQC (кросс-пики H^1/C^1 , H^2/C^2 , H^3/C^3 , H^{5a}/C^5 , H^{5c}/C^5).

Данные ИК и ЯМР 1H спектроскопии синтезированных нами семикарбазонов аналогичны соответствующим спектральным данным для продуктов взаимодействия диалкил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с тиосемикарбазидом, которым ранее приписывалось спироциклическое строение.

С целью установления строения этих соединений нами воспроизведен синтез диэтил-4-гидрокси-4-метил-6-тиосемикарбазоно-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксилата **31** и с помощью данных ИК, ЯМР спектроскопии и РСТА однозначно доказано его тиосемикарбазонное строение.



Рентгеноструктурный анализ соединения **31** также свидетельствует в пользу тиосемикарбазонной формы в (рис. 4.1).

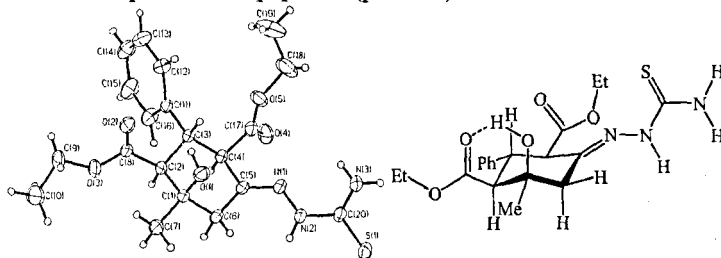


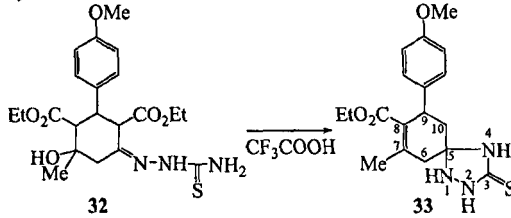
Рис. 4.1. Геометрия диэтил-4-гидрокси-4-метил-6-тиосемикарбазоно-2-фенилциклогексан-1,3-дикарбоксилата (**31**) (по данным РСТА)

Атом С(5) (нумерация автономная) находится в состоянии sp^2 гибридизации. Все заместители, кроме гидроксильной группы, расположены псевдоэкваториально. Имеются слабая внутримолекулярная $O(1)-H(1)...O(2)$ связь и межмолекулярные связи $N(2)-H2...O(2')$ и $N(3)-H3...O(4')$, образующие трехмерную сетку и стягивающие молекулы в единую структуру.

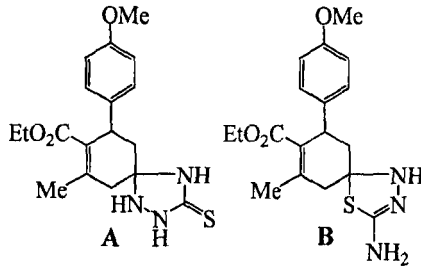
Таким образом, продукты реакций диэтил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом в растворе и твердой фазе имеют одинаковое (тио)семикарбазонное строение.

С целью перехода к спироциклическим системам нами осуществлено кипячение бензольного раствора тиосемикарбазона **32** в присутствии 3% трифторуксусной кислоты. В этих условиях реакция протекала как

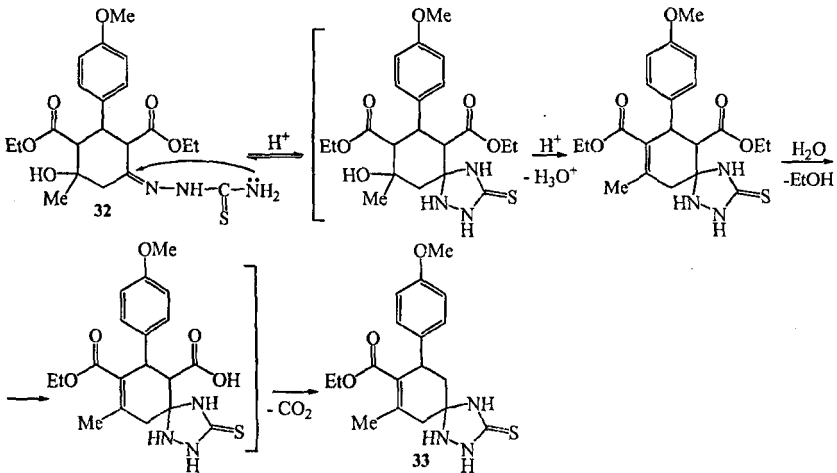
спироциклизация, дегидратация и декарбоксилирование с образованием этил-9-(4-метоксифенил)-7-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]дец-7-ен-8-карбоксилата (33).



Из двух возможных направлений спироциклизации (с участием атома азота или серы) реализуется первое (A): в спектре ЯМР ^{13}C присутствует слабополюный сигнал углерода группы C=S (176 м.д.), сигнал четвертичного атома углерода C⁵ (70.1 м.д.) (по данным спектра HSQC), подтверждающий спироциклическое строение.



Вероятная схема образования соединения 33 включает стадии внутримолекулярной азаспироциклизации, дегидратации, гидролиза сложноэфирного фрагмента и декарбоксилирования:



Полученные данные создают перспективу синтеза на основе тиосемикарбазонов изучаемого типа сравнительно легкодоступных спироциклических систем.

5. Биологическая активность синтезированных соединений

Синтезированные нами новые соединения с фармакофорными группами были подвергнуты скринингу на антимикробную активность по отношению к стандартным тест-штаммам микроорганизмов *Staphylococcus aureus* 209 P и *Candida albicans* на кафедре микробиологии и физиологии растений Саратовского государственного университета.

Использован метод двухкратных серийных разведений в мясо-пептонном бульоне (рН 7.2-7.4; 37⁰С) с концентрациями веществ от 100 до 0.8 мкг/мл.

Установлено, что семикарбазоны **27**, **30** и пиперидилциклогексаденилкарбоксилат **16** проявляют высокую антимикробную активность по отношению к грамположительному кокку *S. aureus* 209 P (МПК 1.60 мкг/мл), превышающую активность препаратов сравнения (фурацилин, цефтриаксон). Соединение **16**, кроме того, показало фунгистатическую активность в отношении представителя низших грибов *Candida albicans* (МПК 6.75 мкг/мл.) (на уровне клотримазола).

В отношении 25 клинических штаммов стафилококков семикарбазоны **27**, **30** проявляют антимикробную активность, но являются токсичными. В то время как пиперидилциклогексаденилкарбоксилат **16**, обладая эффективной антимикробной активностью по отношению ко всем клиническим штаммам стафилококков разных видов, особенно к метициллиночувствительным, и к *S. hominis*, малотоксичен (БК₁₀₋₄₈ 125-250 мкг/мл, БК₀₋₄₈ 3.2-60.2 мкг/мл). Это соединение перспективно для дальнейшего изучения в области химиотерапии стафилококковых инфекций.

Выводы

1. Реакции поликарбонилзамещенных циклогексанолонов (диэтил-2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и 3-Аг-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанолонов) с азотсодержащими моно- и полинуклеофильными реагентами протекают региоселективно как аминирование по наиболее активному центру – карбонильной группе алицикла и, в зависимости от природы заместителя в субстрате (ацетил, этоксикарбонил) и нуклеофильного реагента (аллил-, бензил-, адамантилметиленамины, пиперидин, пирролидин, 3-амино-1,2,4-триазол, (тио)семикарбазоны), как дегидратация-декарбоксилирование,

гетероциклизация, с образованием ранее неизвестных замещенных NR-циклогексениламинов, NR-циклогексендикарбоксилатов, NR-циклогексадиенкарбоксилатов, триазолохиназолинов, дибензодиазепинов, (тио)семикарбазонов.

Найдены условия реакций для каждого типа реагентов, предложены вероятные схемы реакций.

2. Получены новые примеры построения на основе циклогексанолонов конденсированных систем, включающих шести-, семичленные гетероциклы (триазолохиназолинов, дибензодиазепинов).

3. Под действием трифтоуксусной кислоты диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-(4-метоксифенил)-6-тиосемикарбазоноциклогексан-1,3-дикарбоксилат претерпевает спироциклизацию, дегидратацию и декарбоксилирование с образованием спирана – этил-9-(4-метоксифенил)-7-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]дец-7-ен-8-карбоксилата.

4. С помощью методик ЯМР (ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, NOESY) и рентгеноструктурного анализа установлено строение и конформационные особенности полученных веществ: Z-форма NR-циклогексениламинов, стабилизированная ВМВС; псевдоэкваториальное расположение всех заместителей, кроме гидроксильной группы; линейное строение тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолинов, альтернативное возможным угловым формам, и положение атомов азота в триазольном фрагменте; лактонная форма дибензодиазепинов; (тио)семикабазонная форма продуктов взаимодействия оксоцикло-гександикарбоксилатов с (тио)семикарбазидами (как в растворе, так и в кристалле), в отличие от предполагаемой ранее спирановой.

5. Среди синтезированных веществ выделены соединения, обладающие высокой антистафилококковой и фунгистатической активностью при малой токсичности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Сорокин В. В., Григорьева Э. А., Поплевина Н. В., Кривенько А. П., Солодовников С. Ф. Кристаллическая и молекулярная структура 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-N-бензил-1-циклогексениламина // Журнал структурной химии. 2007. Т. 48, №5. С. 1037-1041.
2. Щелочкова О. А., Поплевина Н. В., Субботин В. Е., Кривенько А. П. Карбонилзамещенные гидроксидициклогексаноны в реакциях с азотсодержащими полинуклеофильными реагентами // Вестник Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2007. Т. 7. Вып. 2. С. 7-14.
3. Щелочкова О. А., Поплевина Н. В., Кривенько А. П. Полизамещенные β-циклогексанолоны в синтезе 2,4-динитрофенилгидразонов // Актуальные проблемы современной науки: Труды 1-го Междунар. форума (6-й

- Междунар. конф. молодых ученых и студентов). Естественные науки. Ч. 9. Органическая химия. Самара. 2005. С. 104-107.
- Щелочкова О. А., Поплевина Н. В., Кривенько А. П., Сорокин В. В. Синтез 2,4-динитрофенилгидразонов полизамещенных β -циклогексанолонов // Сб. науч. трудов Саратовского военного института радиационной химической и биологической защиты. Саратов: СВРХБЗ. 2005. с. 59-61.
 - Поплевина Н. В., Скребцова Е. П., Щелочкова О. А. Синтез и строение 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(2-метилфенил)-циклогексанона // Межвузовский сб. науч. трудов V Всеросс. конф. молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Научная книга. 2005. С. 88-89.
 - Поплевина Н. В., Щелочкова О. А., Кривенько А. П. Путь синтеза к пиперидилзамещенным циклогексадиенилкарбоксилатам // Сб. науч. трудов Саратовского военного института радиационной химической и биологической защиты. Саратов: СВРХБЗ. 2006. С. 76-78.
 - Поплевина Н. В., Косякин В. С., Кривенько А. П. Взаимодействие диэтил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенил(2-тиенил)циклогексан-1,3-дикарбоксилатов с пиперидином // Межвузовский сб. науч. трудов "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Научная книга. 2007. С. 133-136.
 - Поплевина Н. В., Косякин В. С., Григорьева Э. А., Кривенько А. П. Реакции оксоциклогександикарбоксилатов и диацетилциклогексанолонов с 3-амино-1,2,4-1*H*-триазолом // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: сб. науч. трудов. / Под ред. проф. Кривенько А. П. Саратов: Научная книга. 2008. С. 212-214.
 - Сорокин В. В., Щелочкова О. А., Субботин В. Е., Поплевина Н. В., Кривенько А. П., Плотников О. П. Биологическая активность азотсодержащих производных поликарбонилзамещенных гидроксциклогексанолонов // Сб. материалов Росс. научно-практической конф. "Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств". Пермь. 2007. С. 381-383.
 - Поплевина Н. В., Щелочкова О. А. Особенности взаимодействия этоксикарбонилзамещенных циклогексанолонов с пиперидином // Тез. докл. XVI Росс. молодежной научной конференции "Проблемы теоретической и экспериментальной химии". Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. 2006. С. 358-359.
 - Сорокин В. В., Григорьева Э. А., Субботин В. Е., Поплевина Н. В., Кривенько А. П. Молекулярная и кристаллическая структура полизамещенных циклогексениламинов // Тез. докл. IX научной школы-конференции по органической химии. ИОХ РАН, Москва: Эльзевир. 2006. С. 345.
 - Кривенько А. П., Григорьева Э. А., Щелочкова О. А., Субботин В. Е., Поплевина Н. В., Сорокин В. В. Замещенные гидроксциклогексанолы и циклогексенолы в реакциях с (поли)нуклеофильными реагентами // Тез.

- докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Москва. 2007. С. 282.
13. Поплевина Н. В., Зинина Е. А., Григорьева Э. А. Синтез диэтил-2-Аг-6-гидрокси-6-метил-4-(N-метиладамантил)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов // Сб. тез. докл. XI Международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений". Волгоград: Темплан. 2008. С. 38.
 14. Поплевина Н. В., Щелочкова О. А., Сыщикова А. А. Синтез и строение (тио)семикарбазонов замещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XVIII Рос. молодежной научной конф. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. 2008. С. 312-313.
 15. Поплевина Н. В., Ульянова М. А., Григорьева Э. А. Аннелированные диазепиноны на основе оксоциклогександикарбоксилатов // Тез. докл. XIX Росс. молодежной научной конф. "Проблемы теоретической и экспериментальной химии". Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. 2009. С. 277-278.
 16. Poplevina N. V., Zinina E. A., Grigorieva E. A., Kriven'ko A. P. Reactions of hydroxyoxocyclohexanecarboxylates with adamantyl amines // Abstracts of the Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009) "Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress". Saint-Petersburg. RUSSIA. 2009. P. 166-167.

ПОПЛЕВИНА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА

**АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-
ДИКАРБОКСИЛАТОВ**

Автореферат

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

Подписано в печать 01.10.2009г. Объем – 1,25 печ. л.
Тираж 120 экз. Заказ № 183-Т

Отпечатано в типографии Саратовского государственного университета
имени Н.Г. Чернышевского по адресу:
410012 г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112 а
Тел.: (8452) 27-33-85