

10



На правах рукописи

КОЛЕВАТОВА ЯНА ГЕОРГИЕВНА

**2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ
И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

14 ЯНВ 2010

Саратов – 2009

Работа выполнена на кафедре химии и методики обучения Института химии
ГОУ ВПО «Саратовского государственного университета имени
Н.Г.Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Пчелинцева Нина Васильевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Голиков Алексей Геннадьевич
кандидат химических наук
Чадина Валерия Вячеславовна

Ведущая организация: Московская государственная академия тонкой
химической технологии имени М.В.Ломоносова

Защита диссертации состоится «19» декабря 2009 г. в 12.00 ч на
заседании диссертационного совета Д 212.243.07 в Институте химии ГОУ
ВПО «Саратовского государственного университета имени
Н.Г.Чернышевского» по адресу: 410012 г.Саратов, ул. Астраханская, 83 I
корпус, нижняя аудитория.

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

Автореферат разослан «17» ноября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Сорокин В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 2,4-Диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны – бициклические непредельные «мостиковые» кетоны, – составляют важный класс органических соединений, близких по структуре к природным (garsu-bellin A, lupercine A, rapaforin), обладающим биологической активностью.

Важным аспектом химии 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, содержащих шестичленные циклы различной насыщенности и общую для них карбонильную группу, является способность их к реакциям с электрофильными и нуклеофильными реагентами, что делает их удобными моделями для изучения закономерностей при галогенировании либо нуклеофильной атаки по карбонильной группе, что важно для выяснения различных теоретических аспектов химии непредельных карбоциклических карбонильных соединений. Свойства таких соединений, способных к уникальным превращениям, практически не исследованы, кроме описанного оксимирования и восстановления с образованием бицикло[3.3.1]нонанола.

Одним из перспективных путей использования 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов является синтез на их основе биологически активных веществ. В этой связи разработка методов синтеза 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов и изучение их реакций с электрофильными и нуклеофильными реагентами является актуальным направлением органической химии.

Настоящая работа выполнена в русле указанных проблем и представляет собой часть плановых исследований, проводимых в Институте химии Саратовского госуниверситета по теме «Теоретическое и экспериментальное исследование материалов и систем с заданными физико-химическими свойствами (рег. № 3.4.03), при поддержке государственных научно-технических программ МНТП «Общая и техническая химия» МОПО РФ (проект № 01.0106.Ф), гранта № 06-03-32667а РФФИ.

Цель работы состояла в поиске новых путей синтеза 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, изучении (стерео)строения и реакционной способности, а также выявлении соединений с полезными для практического использования свойствами. В соответствии с поставленной целью в ходе исследования решались следующие задачи:

1. Разработка новых и модификация известных препаративных способов получения 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов на основе 2-(1,3-диарилпропан-3-он-1-ил)циклогексанонов.
2. Изучение (стерео)строения 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов и их реакционной способности в превращениях с кислотами, галогенами, бинуклеофильными азотистыми реагентами (гидроксиламином, тио- и семикарбазидом).
3. Выявление биологической активности в рядах 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, их гидроксидов, галогензамещенных, оксимов, (тио)семикарбазонов.

На защиту автор выносит

- результаты исследования химии непредельных бициклических «мостиковых» кетонов, основой которого являются новые химические реакции и разработанные на их основе методы направленного синтеза новых рядов 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, их галогензамещенных и производных (оксимов, семикарбазонов и тиосемикарбазонов); лактонов β,γ,ϵ -тригидрокси- β,δ -диарилдоктанкарбоновых кислот.
- результаты теоретического обоснования и экспериментального подтверждения вероятных схем реакций и строения синтезированных соединений на основании комплексного исследования методами ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, РСта и квантово-химических расчетов;
- результаты исследования биологической активности полученных соединений.

Научная новизна. Установлено, что циклизация полуциклических 1,5-дикетонов в кислых средах (уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида и хлорной кислоты или в толуоле в присутствии эфира трехфтористого бора) протекает по двум конкурирующим направлениям: карбо- и гетероциклизация. Разработаны вопросы теории образования 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, позволившие выявить закономерности и специфику реакций карбоциклизации полуциклических 1,5-дикетонов в зависимости от условий, строения субстрата и природы реагента. Установлено, что бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны являются интермедиатами в реакции солеобразования пропанонилциклогексанонов.

Показана возможность получения при щелочном гидролизе солей тетрагидрохроменилия гидроксидбицикло[3.3.1]ноненонов, родственных бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онам.

Впервые обнаружены общие тенденции и различия галогенирования 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, вызванные природой реагента: электрофильное присоединение хлора и брома по кратной связи ненасыщенного алицикла, свободно-радикальное замещение атомов водорода при третичных углеродных атомах, общих для двух алициклов при хлорировании.

Получены ряды новых оксимов, (тио)семикарбазонов на основе бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов при участии мостикового карбонила.

Установлено, что в условиях реакции Байера-Виллигера на ряду с лактонизацией претерпевают анти-гидроксилирование с образованием лактонов β,γ,ϵ -тригидрокси- β,δ -диарилциклооктанкарбоновых кислот.

Впервые выявлены общие закономерности и специфические особенности в спектрах ^1H и ^{13}C 2-гидрокси-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-онов, 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, их галогензамещенных, оксимов, семикарбазонов, тиосемикарбазонов.

Практическая значимость. Разработаны условия эффективных методов синтеза бициклических мостиковых кетонов различной степени насыщенности, замещенности и функционализации на основе полуциклических 1,5-дикетонов или солей тетрагидрохроменилия. Наличие в структуре бициклононенонов и гидроксидбициклононенонов нескольких реакционных центров делает их ценными полупродуктами в тонком органическом синтезе. Изучение реакций с участием кратной связи и карбонильной группы – галогенирования, оксимирования, окисления, реакций с семикарбазидом и его тиоаналогом – позволило осуществить

переход к различным классам органических соединений с практически полезными свойствами.

Результаты, полученные при исследовании пространственного строения и конформационных особенностей 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, 2-гидрокси-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-онов, их галогензамещенных методом ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии могут быть использованы при идентификации родственных бициклических структур.

Получены ряды «мостиковых» бициклических кетонов – перспективных объектов биоскрининговых исследований, содержащих бициклононеноновый фрагмент, ответственный за биологическую активность природных аналогов. Обнаружена антимикробная активность среди синтезированных соединений, что делает их перспективными для дальнейшего изучения.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на XIX Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2006), «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности». (С.-Петербург, 2006), XVII и XVIII Российской Молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007, 2008), III школе-семинаре «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2007), XIV Международной конференции студентов, аспирантов, молодых ученых «Ломоносов-2007» (Москва, 2007), 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), XI Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), Международной конференции «Техническая химия: от теории к практике» (Пермь, 2008).

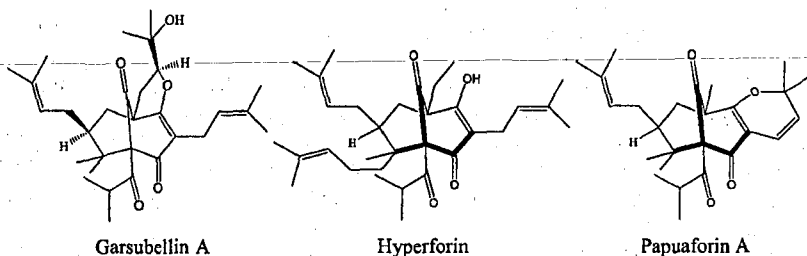
Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 работ: 6 статей, из них 2 в научных журналах, рекомендованных ВАК, 9 тезисов докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, включая введение, 4 главы, выводы, список цитируемой литературы из 202 наименований, 25 таблиц и 14 рисунков, приложение.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю доктору химических наук, доценту Пчелинцевой Нине Васильевне, доктору химических наук, профессору Панкратову А.Н. за сотрудничество при проведении квантово-химических расчетов, доктору химических наук, ведущему научному сотруднику Лысенко К.А. (Институт элементарноорганических соединений им.А.Н.Несмеянова РАН) за сотрудничество при выполнении рентгеноструктурных исследований, доктору биологических наук, профессору Щербакову А.А., асп.Апиевой О.Ж. (кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии СГАУ) за выполнение исследований антимикробной активности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Бициклононеновый фрагмент является структурной основой большого числа природных соединений garsubellin A, hyperzine A, plukenetione A, lycorodine, hyperforin, papuaforin, обладающих биологической активностью.



Не смотря на интенсивное развитие прикладных исследований, пути образования и строение бициклононенов изучены в значительно меньшей степени. Это относится как к разработке доступных методов их синтеза, так и к вопросам стереостроения, превращений с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Из замещенных бициклононенов в литературе описаны только несколько представителей. И хотя первая публикация по синтезу появилась в 1912 году, известные сведения по синтезу, стереохимии и превращениям бицикло[3.3.1]ноненов не систематизировались.

Представлялось важным восполнить, имеющиеся пробелы в синтезе 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов, установить направленность галогенирования, его стереохимические особенности в зависимости от характера реагента, структуры субстратов и изучении их превращений с нуклеофильными реагентами.

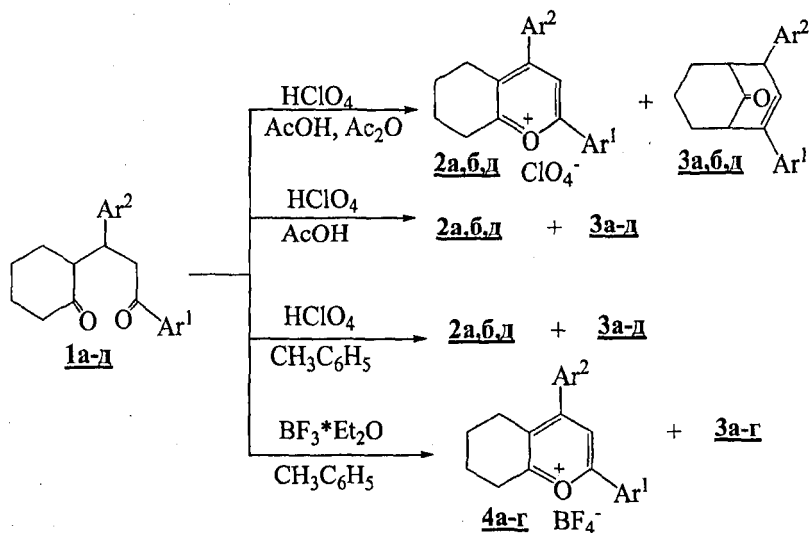
Ключевыми субстратами явились бициклононеноны, отличающиеся природой заместителей. Это должно было привести, с одной стороны, к установлению особенностей и закономерностей их химического поведения в нуклеофильных и электрофильных реакциях, с другой стороны, определить препаративные возможности и область применения бициклононенов и продуктов их превращений.

1. 2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНЫ И -3-ЕН-2-ОЛ-9-ОНЫ

1.1. 2,4-Диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны как продукты превращений полуциклических 1,5-дикетонов в кислых средах

Полуциклические 1,5-дикетоны способны вступать в кислотных и основных средах в реакции циклизации, давая при этом различные карбо- и гетероциклические соединения.

Нами впервые при нагревании 2-(3-оксо-1,3-диарилпропил)-1-циклогексанонов **1а,б,д** с хлорной кислотой в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида выделены, два одновременно возникающих продукта, перхлорат 2,4-диарилтетрагидрохроменилия (**2а,б,д**) и 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он (**3а,б,д**) в различных соотношениях (табл.1).



1,2,3,4 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (а); $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (б); $\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$,

$\text{Ar}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (в); $\text{Ar}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (г); $\text{Ar}^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (д)

Установлено, что на направление превращений дикетонов **1а-д** в приведенных условиях (HClO_4 , AcOH , Ac_2O ; HClO_4 , AcOH ; HClO_4 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$) и выход продуктов карбо-**3а-д**, либо гетероциклизации **2а,б,д**, **4а-г** существенное влияние оказывает характер заместителя в бензольном кольце при С-1 пропанонильного фрагмента. Наличие электронодонорного заместителя в фенильном кольце повышает выход продуктов гетероциклизации **2,4**, напротив хлорфенильный заместитель повышает выход продукта карбоциклизации – мостикового кетона **3**.

При проведении реакции в ледяной уксусной кислоте с хлорной кислотой основными продуктами являются бициклононеноны **3а-д**, а соли выделены лишь в следовых количествах.

Единственным продуктом превращения полуциклического 1,5-дикетона **1а** при использовании эфира трехфтористого бора в уксусной кислоте является тетрафторборат **4а**. Нами впервые при использовании апротонного толуола были выделены наряду с тетрафторборатами тетрагидрохроменилия **4а-г**, также 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны **3а-г**. Следует подчеркнуть, что независимо от характера кислотного реагента

повышение температуры ведет к увеличению выходов солей 2, 4, а снижение — к бициклонононенам 3.

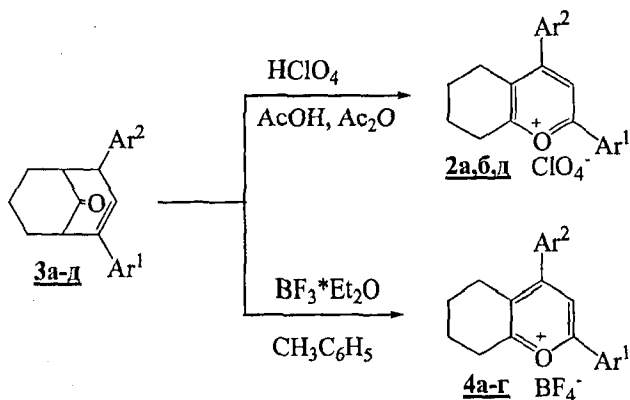
Таблица 1

Выходы продуктов гетеро- и карбоциклизации дикетонов 1а-д в кислых средах

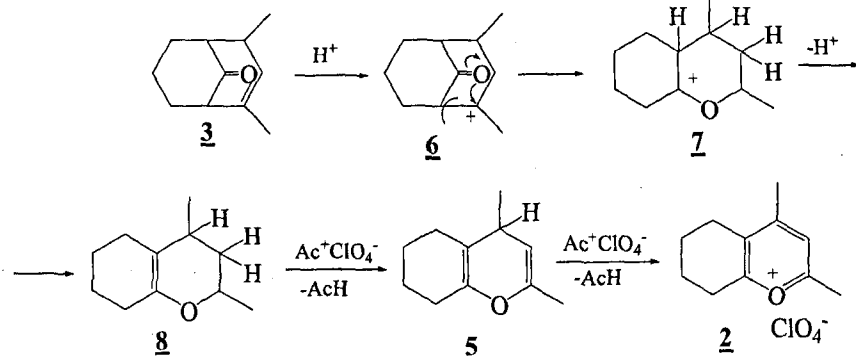
Исходное соединение	Реагент	Растворитель	Температура реакции, °С	Продукты реакции			
				Соль 2,4-диарилтетрагидрохромиллия	Выход, %	2,4-Диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он	Выход, %
<u>1а</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	0	<u>2а</u>	0	<u>3а</u>	16
<u>1а</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	20	<u>2а</u>	10	<u>3а</u>	73
<u>1а</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	100	<u>2а</u>	27	<u>3а</u>	63
<u>1а</u>	HClO ₄	AcOH	100	<u>2а</u>	13	<u>3а</u>	69
<u>1а</u>	HClO ₄	толуол	100	<u>2а</u>	16	<u>3а</u>	72
<u>1а</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	100	<u>4а</u>	49	<u>3а</u>	35
<u>1а</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	110	<u>4а</u>	85	<u>3а</u>	4
<u>1б</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	20	<u>2б</u>	43	<u>3б</u>	34
<u>1б</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	100	<u>2б</u>	60	<u>3б</u>	10
<u>1б</u>	HClO ₄	AcOH	100	<u>2б</u>	9	<u>3б</u>	55
<u>1б</u>	HClO ₄	толуол	100	<u>2б</u>	12	<u>3б</u>	57
<u>1б</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	100	<u>4б</u>	57	<u>3б</u>	21
<u>1б</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	110	<u>4б</u>	64	<u>3б</u>	7
<u>1в</u>	HClO ₄	AcOH	100	<u>2в</u>	следы	<u>3в</u>	69
<u>1в</u>	HClO ₄	толуол	100	<u>2в</u>	следы	<u>3в</u>	55
<u>1в</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	100	<u>4в</u>	43	<u>3в</u>	17
<u>1в</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	110	<u>4в</u>	54	<u>3в</u>	15
<u>1г</u>	HClO ₄	AcOH	100	<u>2г</u>	следы	<u>3г</u>	67
<u>1г</u>	HClO ₄	толуол	100	<u>2г</u>	следы	<u>3г</u>	82
<u>1г</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	100	<u>4г</u>	36	<u>3г</u>	35
<u>1г</u>	BF ₃ *Et ₂ O	толуол	110	<u>4г</u>	47	<u>3г</u>	20
<u>1д</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	20	<u>2д</u>	43	<u>3д</u>	34
<u>1д</u>	HClO ₄	AcOH, Ac ₂ O	100	<u>2д</u>	14	<u>3д</u>	64

Ранее для объяснения путей образования солей тетрагидрохроменилия в реакциях 2-(3-оксо-1,3-диарилпропил)-1-циклогексанонов 1 с кислотными реагентами было высказано предположение, что промежуточными продуктами при солеобразовании являются тетрагидрохромены 5.

Полученные нами результаты позволили впервые предположить, что бициклонононены (3а-д) являются одними из интермедиатов в рассматриваемом процессе. Действительно, при взаимодействии диарилбициклонононов (3а,б,д) с хлорной кислотой в среде уксусной кислоты и уксусного ангидрида, а также с эфиром трехфтористого бора в толуоле с количественным выходом образуются соответствующие перхлораты (4а,б,д) и тетрафторбораты (4а-г) тетрагидрохроменилия.



Вероятный механизм их образования включает протонирование кратной C=C связи кетона **3**, раскрытие карбоциклического катиона **6** с

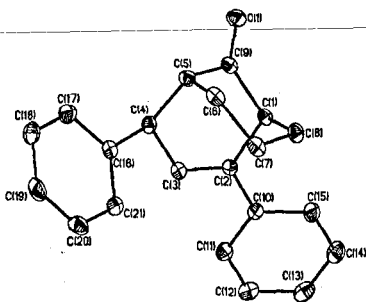


последующей гетероциклизацией в гексагидрохромен **8**, при дегидрировании превращающийся в тетрагидрохромен **5**. Последний по известному механизму претерпевает солеобразование.

Строение синтезированных соединений было изучено методами молекулярной спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a-d** отмечены следующие сигналы: дублета протона H^3 при двойной связи 6,3-7,8 м.д., сигналы третичных протонов H^4 , H^1 и H^5 при 2,7-3,8, 3,4-4,0 и 4,0-5,5 м.д. соответственно. В спектре соединений **3a-d** отмечены: сигналы sp^2 -гибридизованных атомов углерода карбонильной группы и алицикла (C^2 и C^3) при 212,9-214,0, 136,9-140,6 и 125,6-133,4 м.д. соответственно.

Присутствие в масс-спектре кетона **3г** пика высокой интенсивности молекулярного иона M^+ (m/z 322, $I_{\text{отн}}$ 99%), изотопного пика с $m/z=324$ с интенсивностью 35%, а также сигналов осколочных ионов $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (m/z 294), $[\text{M}-\text{CO}-\text{Cl}]^+$ (m/z 259) позволяет надежно идентифицировать данное соединение.

По данным РСТА (рис.1) установлено, что в молекуле 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]ноненона **3a** циклогексаноновое кольцо C(1)-C(8)-C(7)-C(6)-C(5)-C(9) находится в конформации «кресло». Циклогексеноновый фрагмент C(1)-C(2)-C(3)-C(4)-C(5)-C(9) имеет конформацию «софа» с отклонением углеродного атома С-9 от плоскости остальных атомов цикла. Фенильный заместитель при С-2 находится в экваториальном положении (торсионный



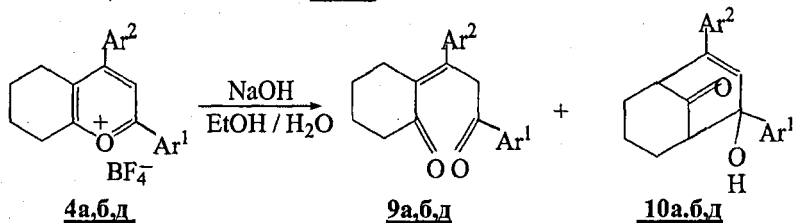
угол C(10)-C(2)-C(3)-C(4) равен $-173,85$ (9°), а фенил при С-4 существенно развернут относительно уплощенного фрагмента циклогексенонового цикла и находится в аксиальном положении (торсионный угол C(2)-C(3)-C(4)-C(16) равен $-142,33$ (10°); 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он **3a** имеет *E*-конфигурацию относительно двойной C(2)=C(3) связи.

Рис.1. Молекулярная структура 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она **3a** (атомы водорода не показаны)

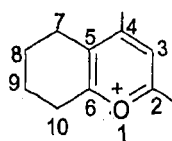
1.2. 2,4-Диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-2-ол-9-оны как продукты превращений солей тетрагидрохроменилия в основных средах

Нами впервые исследован щелочной гидролиз солей тетрагидрохроменилия с целью выяснения возможности образования карбоциклических систем в основных средах.

Показано, что при щелочном гидролизе солей тетрагидрохроменилия **4a,б,д** образуются 2-гидрокси-2,4-диарилбицикло-[3.3.1]нон-3-ен-9-оны **10a,б,д** и непредельные полуциклические 1,5-дикетоны – 2-(3-оксо-1-Аг¹-2-Аг-пропилиден)циклогексаноны **9a,б,д**.



Было проведено квантово-химическое исследование электронного строения катиона 2,4-дифенилтетрагидрохроменилия **4** методом теории функционала плотности DFT на уровне теории B3LYP/6-31G+(d,p). Согласно расчетам реакция катиона тетрагидрохроменилия с гидроксил-ионом является



зарядово-контролируемой и возможно ожидать атаки α - и α' -реакционных центров гетероцикла, что подтверждается экспериментально. Так, если присоединение гидроксил-иона осуществляется по положению 2 или 6 образуются кетенолы 10а,б,д или непредельные кетоны 9а,б,д, выходы которых составляют 36 и 46% соответственно при 25 °С, 55 и 31% при 75 °С. Реакционный маршрут по 4 положению гетероцикла не реализуется.

Установлено, что соотношение продуктов дециклизации и рециклизации тетрагидрохроменилиевого цикла зависит от величины положительного заряда на атомах углерода гетерокольца и подвижности атомов водорода в α -положении к карбонилу алицикла. Оба параметра изменяются под влиянием заместителей в арильных фрагментах. Действительно, метоксигруппа в пара-положении фенильных заместителей солей 4б,д компенсирует положительный заряд на С-4 и С-2 катиона хроменилия, соответственно. При гидролизе борфтората 4б дикетон 9б выделен с выходом 21%. В случае борфтората 4д с метоксигруппой в бензольном кольце при С-2 выход соответствующего дикетона снижается до 16%. При этом выход монокетолонов 10б,д возрастает до 62 и 70%, соответственно. В ряду солей 4а,б,д прослеживается следующая закономерность: при повышении температуры доля продукта дециклизации – непредельных 1,5-дикетонов 9а,б,д уменьшается с 36-63% до 16-25%; при этом возрастает доля карбоциклического кетона 10а,б,д (55-70%). Таким образом, повышение температуры способствует процессу карбоциклизации первоначально возникающего непредельного дикетона.

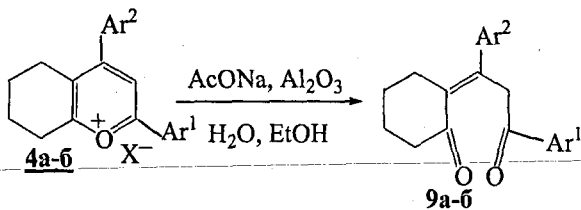
В ИК спектрах соединений 10а,б,д имеется характеристическая высокочастотная полоса в области 1690 см^{-1} , относящаяся к колебанию несопряженной карбонильной группы. Интенсивная полоса поглощения при $3440\text{-}3510\text{ см}^{-1}$, характерная для гидроксильной группы, и полоса с частотой поглощения при $1035\text{-}1060\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям связи С-О, свидетельствуют о наличии третичной гидроксильной группы в структуре бициклических кетонов.

В ЯМР ^1H спектрах непредельных бициклических кетонов 10а,б,д химический сдвиг протона гидроксильной группы находится при 3,46-3,55 м.д. В слабopольной части спектров присутствуют сигналы винильных протонов при 6,87-6,98 м.д.

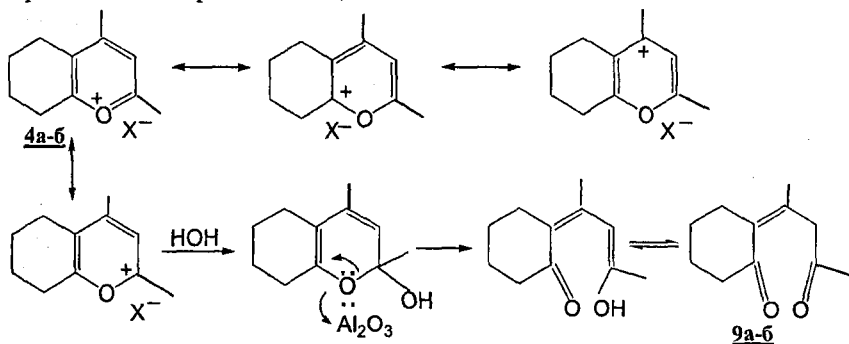
В спектрах ЯМР ^{13}C полученного нами соединения 10а имеется химический сдвиг карбонильного углеродного атома при 198,22 м.д. близкий по значению к химическим сдвигам карбонилам сходных по строению кетонов 3а,б,д (212,9-213,12 м.д), наряду с сильнополюсным сигналом в области 133,28 и 125,61, 126,24, 136,9 атомов углерода в sp^2 -гибридизации и в области 47,61-48,82 м.д. третичных углеродных атомов свидетельствуют об их однотипном строении.

Нами впервые осуществлен мягкий гидролиз солей тетрагидрохроменилия 4а-б в водно-этанольном растворе в присутствии пятикратного избытка ацетата натрия (рН~8) и десятикратного избытка порошкообразного

оксида алюминия. Выходы непредельных полуциклических 1,5-дикетонов **9а-б** составили 75-76%.



Использование оксида алюминия вызывает поляризацию связи С-О α -терагидрохроменолового кольца, что способствует его раскрытию с образованием непредельного 1,5-дикетона:



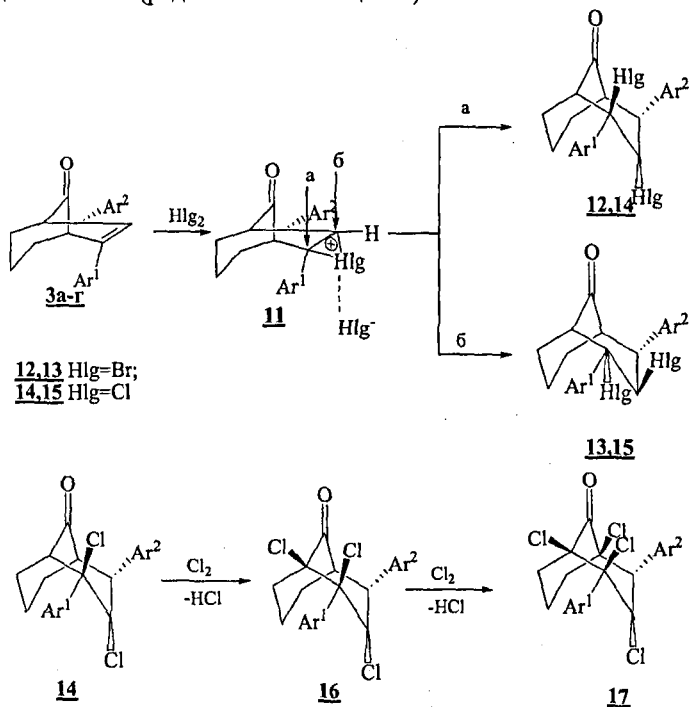
Согласно данным ИК спектров дикетон **9а** находится в цисоидной Z-конформации, так как для соединения **9а** разница $\Delta\nu$ составила 106 см^{-1} ($1681\text{ см}^{-1}\text{ C}=\text{O}_{\text{сопр.}}$ и $1575\text{ см}^{-1}\text{ C}=\text{C}_{\text{сопр.}}$). В спектре ЯМР¹³С дикетонов **9а,б** наблюдаются сигналы карбонильных атомов углерода при 192,7 и 201,6 м.д. и атомов углерода двойной связи С=С при 129,3 и 135,5 м.д. Особенностью строения синтезированных непредельных полуциклических 1,5-дикетонов **9а-б** является *экзо*-положение кратной С=С связи, приближенной к алициклу.

2. ПРЕВРАЩЕНИЯ (E)-2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНОВ

2.1. Галогенирование (E)-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов

Наличие двойной связи в структуре 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов **3а-г** предполагает возможность протекания реакций электрофильного присоединения (галогенирования). Галогенирование осуществлено при действии хлора или брома в тетрахлорметане при 20°C. Установлено, что на направление превращений бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов **3а-г** с галогенами (Cl₂ и Br₂) существенное влияние оказывает природа галогена: при бромировании кетонов **3а-г** основными продуктами являются дибромзамещенные

продукты **12a-г** (выход 88-98%); замещения мостиковых атомов водорода у третичных углеродных атомов C-1 и C-5 не происходит даже при использовании пятикратного избытка брома; при хлорировании основными продуктами являются 1,2,3,5-тетрахлор-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нонан-9-оны **17** (выход 16%), которые образуются в результате присоединения галогена по двойной связи (электрофильное присоединение), а затем последующего замещения атомов водорода у третичных C-1 и C-5 углеродных атомов (радикальное замещение).

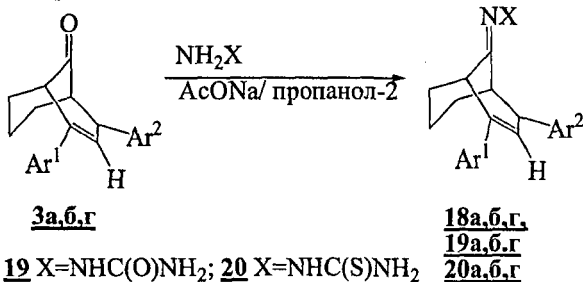


В ИК спектрах полученных соединений **12a-г, 17a** присутствуют полосы поглощения в области $613-638 \text{ см}^{-1}$ и $695-703 \text{ см}^{-1}$ характерной для колебаний связи C-Hlg (атом галогена занимает аксиальное положение относительно алицикла), интенсивной полосы поглощения карбонильной группы при $1713-1720 \text{ см}^{-1}$, что свидетельствует о сохранении карбонильной группы при галогенировании. В спектрах ЯМР ^1H бромсодержащих соединений **12a-г** присутствует дублет протона H^3 при C-3 при 5,7-6,2 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C галогенсодержащих соединений **12a-г, 17a** присутствуют сигналы карбонильного атома углерода при 210,8-212,8 м.д., сигналы третичных углеродных атомов при 52,72-83,32 м.д.

2.2. Реакции (*E*)-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с N-нуклеофильными реагентами

С целью изучения активности карбонильной группы и стерического влияния заместителей в 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онах 3а,б,г нами были осуществлены превращения с N-нуклеофилами (гидроксиламином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом).

Реакция (*E*)-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов 3а,б,г в солянокислыми гидроксиламином, семикарбазидом в присутствии ацетата натрия и тиосемикарбазидом осуществлялась при нагревании реагентов в абсолютном этаноле или пропанол-2 с образованием соответствующих оксимов, (тио)семикарбазонов с выходом 63-85% и 70-77%, соответственно.



18 X=OH; 19 X=NHC(O)NH₂; 20 X=NHC(S)NH₂

В спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов гидроксильной группы при 7,8-7,9 м.д для оксимов 18а,б,г и аминогруппы при 9,0-9,3 м.д для (тио)семикарбазонов 19а,б,г, 20а,б,г.

В спектрах ЯМР ¹³C оксимов 18а,б,г, семикарбазонов 19а,б,г, тиосемикарбазонов 20а,б,г наблюдается смещение сигнала мостикового углеродного атома в сильное поле 156,5-161,3 м.д.

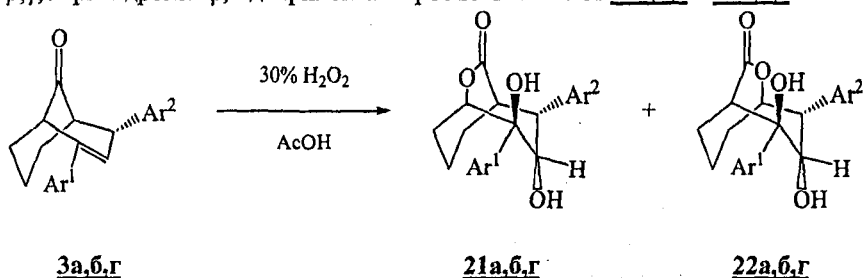
В масс-спектре синтезированного семикарбазона *E*-2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она 19а присутствует пик молекулярного иона средней интенсивности (m/z 345, I_{отн} 25%), пики осколочных ионов 328 (M⁺-NH), 302 (M⁺-NH-CO), 286 (M⁺-NH-CO-NH).

Таким образом показано, что 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны 3а,б,г как многоцентровые соединения реагируют с N-бинуклеофилами только по карбонильной группе с образованием соответствующих оксимов 18а,б,г и (тио)семикарбазонов 19а,б,г, 20а,б,г.

2.3. Превращения 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов в условиях реакции Байера-Виллигера

Впервые в условиях реакции Байера-Виллигера (30%-ная перекись водорода в ледяной уксусной кислоте при нагревании) подвергнуты окислению 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны 3а,б,г.

Установлено, что бициклононеноны **3а,б,г**, содержащие в своей структуре два весьма реакционноспособных центра, в условиях реакции Байера-Виллигера образуют продукты окисления как по мостиковому карбонилу, так и кратной C=C связи, превращаясь в смесь лактонов β,γ,ϵ -тригидрокси- β,δ -диариллоктанкарбоновых кислот **21а,б,г** и **22а,б,г**.



В ЯМР ^1H спектре **21,22** присутствуют сигналы атомов водорода гидроксильных групп в области 3,5 и 3,8 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C смеси α -гликолей **21-22** сигналы лактонного карбонила проявляются в области 169,0-172,2 м.д.; о присутствии гидроксильных групп в положениях C-2 и C-3 свидетельствует смещение сигналов указанных атомов углерода в сильное поле (63,8 и 83,7 м.д.).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Проведено исследование антимикробного действия, а также компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных соединений.

Установлено, что исследуемые соединения **12в** и **3г** проявляют антимикробную активность в отношении штамма *Staphylococcus aureus*. МЗК соединений 50 и 100 мкг/мл. В отношении штаммов *Esherichia coli* их антимикробная активность оказалась умеренной, и МЗК составляет 50 и 150 мкг/мл соответственно.

Компьютерная оценка спектра биологической активности синтезированных соединений осуществлена с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance). Выявлены структуры с высокой степенью вероятности ($90\% > P_a > 50\%$) проявления различных видов биологической активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов. Установлено, что с наибольшей вероятностью прогнозируются такие виды биологической активности, как антисеборейная (75-81%) для 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов **3а-д**, антинеопластическая (рак желудка) (53-61%), противовирусная (грипп) (56-69%), противотуберкулезная (50-52%) для тиосемикарбазонов **20а,б,г** и

антидепрессантное действие (73-75%) для оксимов **18a,б,г**. Для всех синтезированных соединений также отмечено проявление различных видов ингибирующего и активирующего действия определенных типов ферментов.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны оптимальные условия получения 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов; их строение доказано на основании данных ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.
2. Теоретически обосновано и экспериментально подтверждено, что 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны являются интермедиатами в процессе солеобразования 2-(1,3-диарилпропанон-3-ил-1)циклогексанонов.
3. Впервые в результате систематического изучения основного гидролиза солей тетрагидрохроменилия обнаружен ряд новых превращений – карбоциклизации в 2-гидрокси-2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-оны и дециклизации в 2-(1,3-диарилпропилиден-3-он-1-ил)циклогексаноны.
4. Разработан метод синтеза 2-(1,3-диарилпропилиден-3-он-1-ил)циклогексанонов гидролизом солей тетрагидрохроменилия в присутствии ацетата натрия на оксиде алюминия.
5. Выявлена специфика галогенирования 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-онов, обусловленная природой галогена (хлор, бром): электрофильное присоединение по кратной связи ненасыщенного алицикла и свободно-радикальное замещение атомов водорода при третичных углеродных атомах, узловых в бициклической системе.
6. Рассмотрены стереохимические аспекты реакции галогенирования 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-онов, объясняющие преимущественное *транс*-аксиальное присоединение галогена.
7. Показано, что взаимодействие 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-онов с бинуклеофильными реагентами реализуется как нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием замещенных оксимов, (тио)семикарбазонов.
8. Найдено, что в условиях реакции Байера-Виллигера 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-3-ен-9-оны наряду с лактонизацией претерпевают анти-гидроксилирование с образованием лактонов β,γ,ε -тригидрокси- β,δ -диарилциклооктанкарбоновых кислот.
9. Выявлен спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений с использованием программы «PASS». Показано, что умеренной антимикробной активностью обладают 2,3-дибром-2-фенил-4-(4'-хлорфенил)бицикло[3.3.1]нон-9-он и 2-(4'-хлорфенил)-4-фенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Меньшова М.А., Буров А.М., Федотова О.В. Химия 1,5-дикетонов. Новый подход к синтезу непредельных 1,5-дикетонов // Журн. органич.химии. 2008. Т.44, вып.8. С.1263-1264.
2. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Маркова Л.И., Федотова О.В., Решетов П.В. Химия 1,5-дикетнов. II. Особенности превращений полуциклических 1,5-дикетонов в кислых средах // Журн. органич. химии. 2008. Т.44, вып.9. С.1283-1286.
3. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Федотова О.В., Маркова Л.И. Синтез солей тетрагидрохромилия и особенности их поведения в условиях щелочного гидролиза // Сб.научных статей «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности». С.-Петербург, 2006. С.331-332.
4. Колеватова Я.Г., Меньшова М.А., Пчелинцева Н.В. 2,4-Диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны: синтез, строение, свойства // Сб.научных трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов: Изд-во «Научная книга», 2008. С.128-130.
5. Пчелинцева Н.В., Телятников О.Н., Меньшова М.А., Колеватова Я.Г. Хлорирование тетразамещенных 2-пентен- и пентан-1,5-дионов // Сб.научных статей «Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения», вып.10. Саратов: Изд-во «Научная книга», 2008. С.172-173.
6. Меньшова М.А., Самарский М.В., Колеватова Я.Г., Пчелинцева Н.В., Сердюкова Т.Н., Маркова Л.И. Биологическая активность замещенных оксо-1,5-дикетонов и гетероциклических соединений на их основе // Сб.научных статей «Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения», вып.11. Саратов: Изд-во «Научная книга», 2009. С.119-122.
7. Колеватова Я.Г., Пчелинцева Н.В. Особенности галогенирования 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она // Сб.научных статей «Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения», вып.11. Саратов: Изд-во «Научная книга», 2009. С.127-129.
8. Буров А.М., Федотова О.В., Колеватова Я.Г., Пчелинцева Н.В. Функциональнозамещенные соли пирилия и их конденсированные аналоги – перспективные реагенты в синтезе красителей // Материалы XIX Международной научно-технической конференции «Реактив-2006» «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа: Государственное изд-во научно-тех.лит-ры «Реактив», 2006. С.33-34.
9. Колеватова Я.Г., Пчелинцева Н.В. Хлорирование непредельных бициклических мостиковых кетонов // Материалы III школа-семинара «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность

органических и неорганических молекул». Иваново: Изд-во Ивановского гос.ун-та, 2007. С.104.

10. Колеватова Я.Г., Меньшова М.А. Синтез новых непредельных 1,5-дикетонов нециклического и семициклического рядов // Материалы XIV международной конференции студентов, аспирантов, молодых ученых «Ломоносов». М.: Изд-во СП «Мысль», 2007. С.332.

11. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Федотова О.В. Новые пути образования и реакционная способность бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов // Материалы XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. 2007. Т.5. С. 216.

12. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Меньшова М.А., Маркова Л.И., Самарский М.В. Новые подходы к получению бициклических «мостиковых» кетолов // Сб.докладов Международной конференции «Техническая химия: от теории к практике». 2008. С.231-233.

13. Маркова Л.И., Сердюкова Т.Н., Мирочичкий В.В., Колеватова Я.Г., Пчелинцева Н.В. Особенности превращений 2-пентен-1,5-диона и оксо-1,5-дикетонов с пентахлоридом фосфора // Тез.докл. XVII Рос.Молодеж.науч.конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2007. С.284-285.

14. Пчелинцева Н.В., Маркова Л.И., Колеватова Я.Г., Меньшова М.А., Самарский М.В. Синтез и биологическая активность 1,5-дикетонов семи- и бициклических рядов // Тезисы докладов XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Волгоград: Изд-во ВолгГТУ, 2008. С.89.

15. Пчелинцева Н.В., Меньшова М.А., Колеватова Я.Г., Самарский М.В., Маркова Л.И. Об особенностях циклизации дихлорзамещенных 1,5-дикетонов // тез.док.XVIII Рос.молодеж. конференции, посвящ. 90-летию со дня рожд. проф.В.А. Кузнецова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2008. С. 385-386.

КОЛЕВАТОВА ЯНА ГЕОРГИЕВНА

**2,4-ДИАРИЛБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-2-ЕН-9-ОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ
И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

Автореферат

Ответственный за выпуск
д.х.н., с.н.с. Маркова Л.И.

Подписано в печать: 26.11.09

Формат 60x84 1/16. Объем: 1.25 п.л. Тираж: 120 экз. Заказ № 224-Т

Типография СГУ.
410012, Саратов, Б.Казачья, 112а.
Тел.: (8452) 27-33-85