



*На правах рукописи*

**Бормашева Ксения Михайловна**

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
АДАМАНТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЭФИРОВ КЕТО- И  
ДИКЕТОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

специальность 02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**- 2 ДЕК 2010**

Самара – 2010

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Моисеев Игорь Константинович**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,  
**Пурьгин Петр Петрович**

доктор химических наук, профессор  
**Кукушкин Иван Куприянович**

Ведущая организация: Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится 21 декабря 2010 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного Совета Д 212.217.05 при ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» по адресу г. Самара, ул. Молодогвардейская 244, ауд. 200.

Отзывы с замечаниями по данной работе в двух экземплярах, заверенные печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244, СамГТУ, Главный корпус на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс: (846) 3335255, e-mail: kinterm@samgtu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»

Автореферат разослан 19 ноября 2010.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 212.217.05,  
к.х.н., доцент

 Саркисова В.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Существенными факторами, стимулирующими развитие химии эфиров кето- и дикетокарбоновых кислот, является их доступность и высокий химический потенциал. С точки зрения синтетической органической химии наличие нескольких реакционных центров в этих соединениях позволяет получать на их основе полифункциональные и гетероциклические соединения с комплексом практически важных свойств, в том числе и физиологически активные соединения. Реакция гетероциклизации эфиров кето- и дикетокарбоновых кислот с бинуклеофильными реагентами является одним из основных способов синтеза гетероциклических соединений.

Стерически нагруженные  $\beta$ -дикарбонильные соединения алмамантового ряда представляют теоретический интерес как удобные модели для изучения влияния пространственных факторов на направление енолизации и гетероциклизации подобных субстратов.

Стоит отметить также чрезвычайно широкий диапазон практического использования производных алмамантовых углеводов. Многие из них обладают выраженной биологической активностью и уже нашли свое применение в качестве лекарственных препаратов. В связи с этим введение алмамантового фрагмента в структуру соединения для последующего изучения его влияния на биологическую активность является одной из актуальных задач современного органического синтеза.

**Цель работы:** синтез эфиров  $\beta$ -кето- и  $\beta,\beta'$ -дикетокарбоновых кислот алмамантового ряда и последующее изучение их химических свойств, в том числе в реакциях гетероциклизации.

Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи:

- осуществить выбор наиболее эффективного метода получения эфиров  $\beta,\beta'$ -дикетокарбоновых кислот алмамантового ряда;
- изучить направление протекания реакции  $\beta,\beta'$ -дикетозэфиров с азотсодержащими нуклеофилами;
- изучить химическое поведение эфиров  $\beta$ -кето- и  $\beta,\beta'$ -дикетокислот в реакциях гидролиза и восстановления.

### **Научная новизна.**

Впервые исследована реакция ацилирования ацетоуксусного, циануксусного и алмамантоилуксусного эфиров хлорангидридами карбоновых кислот ряда алмамантана. Показано преимущественное образование продуктов С-ацилирования.

Изучено взаимодействие эфиров  $\beta$ -кето- и  $\beta,\beta'$ -дикетокарбоновых кислот алмамантового ряда с гидразином и фенилгидразином и показано, что в случае этил-2-(1-алмамантоил)-3-оксобутаноата происходит его распад с образованием смеси продуктов, в случае этил-4-(1-алмамантил)-2-

ацето-3-оксобутаноата идет отщепление ацетильной группы и образование соответствующего 5-(1-адамантилметил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразолона-3, а этил-3-(1-адамантил)-2-(1-адамантилкарбонил)-3-оксопропаноат с гидразином образует этиловый эфир 3,5-ди(1-адамантил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты.

Установлено, что восстановление боргидридом натрия в спирте диметил-(1-адамантаноил)малоната приводит к образованию 1-адамантилметанола, а этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата – к (1-адамантил)пропандиолу-1,3 и 3-(1-адамантил)-3-гидроксипропановой кислоте. Изучены реакции нитрозирования и конденсации с ароматическими альдегидами 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразолонов-3.

#### **Практическая значимость.**

Выявлено выраженное вирусингибирующее действие в отношении вируса осповакцины этилового эфира 3,5-ди(1-адамантил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты.

На основе полученных пиразолонов синтезированы азокрасители с потенциально гидрофобными и бактерицидными свойствами, показана возможность их использования для крашения тканей из поликапроамида.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на X Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2004); Молодежной конференции «Успехи в химии и химической технологии» (Москва, 2004); VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005); VII Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2006); XIX Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2006); XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007); XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008); Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009).

**Публикация результатов.** По теме диссертации опубликованы 4 статьи и тезисы 12 докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, посвященный синтезу эфиров β-кето- и β,β'-дикетокарбоновых кислот, а также описанию их химических свойств. Во второй главе обсуждаются полученные результаты по синтезу различными методами адамантилзамещенных β-кето- и β,β'-дикетозэфиров и изучению их химических свойств. В третьей главе рассматривается практиче-

ское использование полученных соединений. Четвертая глава – экспериментальная часть. Работа изложена на 120 страницах, содержит 14 таблиц и 103 литературных источника.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

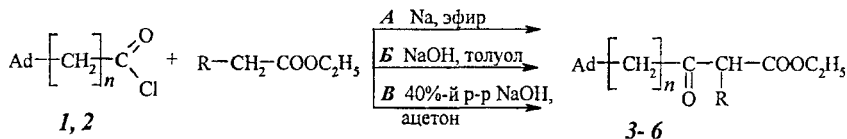
### 1. Синтез эфиров β-кето- и β,β'-дикетокாரбоновых кислот ряда адамантана


#### 1.1. Ацилирование ацето- и циануксусного эфиров хлорангидридами карбоновых кислот адамантанового ряда

Одной из самых применяемых и доступных для получения β-кето- и β,β'-дикетоефиров является реакция ацилирования.

В качестве объектов исследования реакции ацилирования были выбраны хлорангидриды 1-адамантанкарбоновой (1) и 1-адамантилуксусной кислот (2).

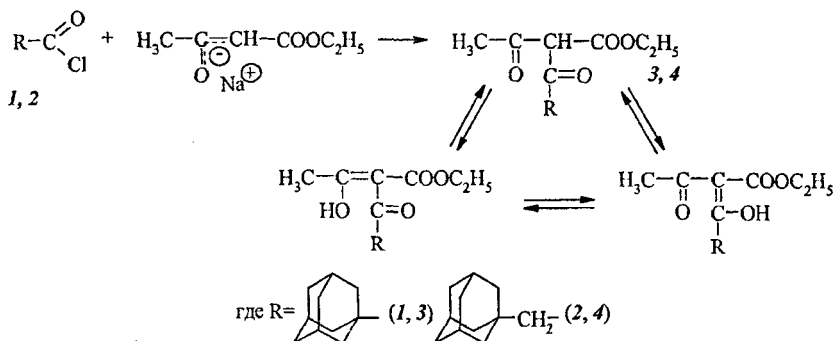
С целью изучения влияния условий проведения реакции ацилирования на выход и состав конечных продуктов получение натриевых солей ацето- и циануксусного эфиров проводили 3-мя способами: а) металлический натрий - диэтиловый эфир; б) гидроксид натрия (твердый) - толуол; в) 40%-ный водный раствор гидроксида натрия - ацетон.



где Ad = ; n = 0 (1, 3, 5), 1 (2, 4, 6); R =  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$  (3, 4),  $-\text{C}\equiv\text{N}$  (5, 6)

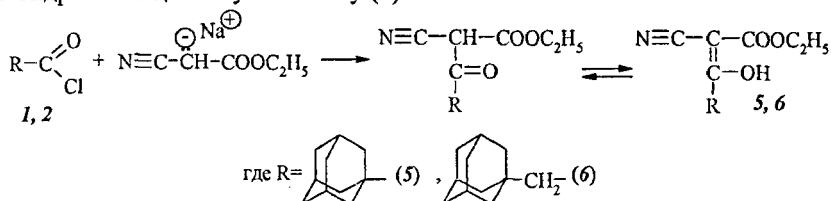
Во всех случаях в результате ацилирования хлорангидридами 1 и 2 ацетоуксусного эфира были выделены исключительно продукты C-ацилирования – этил-2-(1-адамантаноил)-3-оксобутаноат (3) и этил-4-(1-адамантил)-2-ацето-3-оксобутаноат (4), о чем свидетельствуют данные ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

Наличие же в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений 3 и 4 сигналов метиновой группы в области 5,68 - 5,73 м.д. и отсутствие сигнала енольного протона в области более 10 м.д. свидетельствует о существовании продуктов C-ацилирования в кетонной форме.



В ИК спектрах этих соединений содержатся полосы поглощения, соответствующие трем карбонильным группам: сложноэфирной – 1751 см<sup>-1</sup> (3), 1757 см<sup>-1</sup> (4); ацетильной – 1728 см<sup>-1</sup> (3), 1718 см<sup>-1</sup> (4) и связанной с адамантильным радикалом – 1672 см<sup>-1</sup> (3) и 1677 см<sup>-1</sup> (4).

Взаимодействие хлорангидридов 1 и 2 в тех же условиях с циануксусным эфиром также приводит к продуктам С-ацилирования - этил-3-(1-адамантил)-3-гидрокси-2-цианопропен-2-оату (5) и этил-4-(1-адамантил)-3-гидрокси-2-цианобутен-2-оату (6):



ИК спектры соединений 5 и 6 содержат полосы поглощения цианогруппы в области соответственно 2218 см<sup>-1</sup> и 2226 см<sup>-1</sup>, С=О сложноэфирной группы – 1657 см<sup>-1</sup> и 1659 см<sup>-1</sup>. В отличие от соединений 3 и 4 в цианоэфирах 5 и 6 присутствует полоса поглощения в области 1549 см<sup>-1</sup> (5) и 1594 см<sup>-1</sup> (6), указывающая на наличие двойной С=С связи в этих соединениях, что свидетельствует об их енольной структуре. На енольное строение полученных соединений также указывает отсутствие полосы поглощения валентных колебаний связи О–Н в области характеристических частот (3200–3650 см<sup>-1</sup>). Это объясняется хелатным строением енольных форм β-дикетонов. Образование прочных внутримолекулярных водородных связей приводит к уменьшению соответствующей основной частоты до 2700 см<sup>-1</sup>. Как следствие слабая полоса ОН перекрывается сильными полосами валентных колебаний СН вблизи 3000 см<sup>-1</sup>. На спектре это проявляется уширением основания пиков валентных колебаний связей С–Н в области 2845–3018 см<sup>-1</sup> в сторону низкочастотных колебаний. Кроме того,

в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы протона енольной группы в области 13,6-14,7 м.д.

В таблицах 1 и 2 приведены условия проведения реакций ацилирования и выходы продуктов.

Таблица 1

Условия проведения реакций хлорангидридов 1 и 2 с ацетоуксусным эфиром

Хлорангидрид, моль		АУЭ, моль	Основание, моль	Растворитель, мл	Время реакции, часов	Выход, %
1	А	0,020	Na 0,020	эфир 80	48	85
	Б	0,020	NaOH тв. 0,050	толуол 78	24	66
	В	0,010	NaOH 0,040	ацетон 12	24	0
2	А	0,017	Na 0,017	эфир 50	48	80
	Б	0,015	NaOH тв. 0,038	толуол 43	24	65
	В	0,019	NaOH 0,060	ацетон 24	24	31

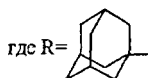
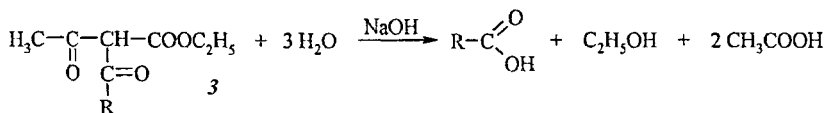
Таблица 2

Условия проведения реакций хлорангидридов 1 и 2 с циануксусным эфиром

Хлорангидрид, моль		ЦУЭ, моль	Основание, моль	Растворитель, мл	Время реакции, часов	Выход, %
1	А	0,014	Na 0,014	эфир 45	48	63
	Б	0,025	NaOH тв. 0,063	толуол 55	24	69
	В	0,010	NaOH 0,030	ацетон 15	24	87
2	А	0,017	Na 0,017	эфир 50	48	53
	Б	0,015	NaOH тв. 0,037	толуол 43	24	60
	В	0,013	NaOH 0,040	ацетон 16	24	86

Анализ данных таблиц 1 и 2 позволяет сделать вывод о том, что во всех случаях выходы продуктов реакции достаточно высокие (от 53 до 87%) за исключением ацилирования ацетоуксусного эфира по методу В.

Тот факт, что реакция хлорангидрида **1** с ацетоуксусным эфиром не протекает по методу **B**, в то время как для хлорангидрида **2** выход продукта реакции составляет 31 %, вероятно объясняется неустойчивостью этил-2-(1-адамантаноил)-3-оксобутаноата (**3**) в условиях синтеза по этому методу в отличие от этил-4-(1-адамантил)-2-ацето-3-оксобутаноата (**4**). Образующийся дикетозэфир **3** при стоянии в течение порядка 20 часов в щелочной среде, по-видимому, медленно подвергается кислотному расщеплению с образованием 1-адамантанкарбоновой кислоты, выделенной в данном случае вместо ожидаемого продукта ацилирования.

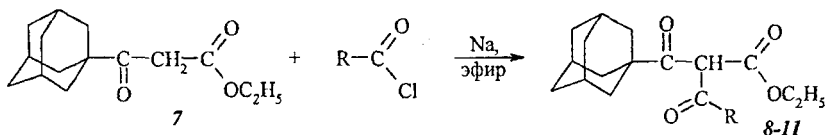


Таким образом, предпочтительными методиками ацилирования ацетоуксусного эфира с наибольшими выходами соединений **3** и **4** является вариант **A** с использованием металлического натрия в среде абсолютного диэтилового эфира, а ацилирования циануксусного эфира с наибольшими выходами соединений **5** и **6** – вариант **B** с использованием 40%-ого гидроксида натрия в ацетоне. Установлено, что полученные дикетозэфиры на основе ацетоуксусного эфира существуют в кетонной форме, а цианкетозэфиры на основе циануксусного – в енольной форме.

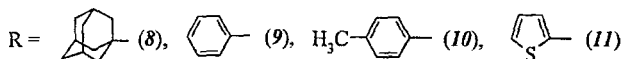
## 1.2. Ацилирование этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата (7)

С целью использования этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата (**7**) для синтеза эфиров  $\beta,\beta'$ -дикетокислот была изучена его реакция с хлорангидридами ароматических (бензойной, *n*-толуиловой, *n*-нитробензойной), алициклических (1-адамантанкарбоновой), гетероциклических (2-тиофенкарбоновой) кислот.

Исходя из ранее сделанного вывода о том, что  $\beta,\beta'$ -дикетозэфиры с наилучшим выходом получаются по методу **A**, ацилирование этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата (**7**) проводили в абсолютном диэтиловом эфире с применением металлического натрия.







Наименьший выход продуктов в случае ацилирования хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты (37%) вероятно объясняется влиянием стерического фактора на скорость реакции ацилирования.

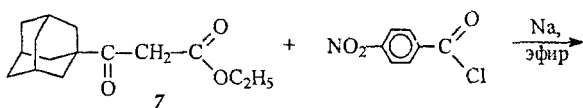
Наибольший выход в реакции ацилирования наблюдается в случае хлорангидрида бензойной кислоты как ацилирующего агента – 60%.

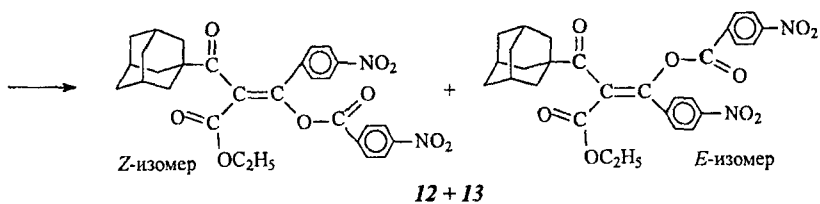
Присутствие в хлорангидриде *n*-толуиловой кислоты метильного радикала, как и следовало ожидать, понижает выход соединения **10** до 42% по сравнению с 60% соединения **9**. Это вероятно вызвано понижением частично положительного заряда на карбонильном атоме углерода за счет увеличения вследствие гиперконъюгации метильной группы +M-эффекта бензольного кольца.

Также меньший выход наблюдается и в случае хлорангидрида 2-тиофенкарбоновой кислоты (47 %) по сравнению с ацилированием хлорангидридом бензойной кислоты. Такой результат подтверждается известным фактом электроноизбыточности тиофенового кольца, проявляющего более высокие электронодонорные свойства по сравнению с бензольным кольцом, что понижает частично положительный заряд на карбонильном атоме углерода.

Полученные дикетозэфиры (**8-11**) представляют собой бесцветные кристаллические вещества. Следует отметить, что все они существуют исключительно в кетонной форме, о чем свидетельствуют данные ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектров. Так, в ИК спектрах этих соединений имеется сильная полоса поглощения C=O сложноэфирной группы в области 1730-1747 см<sup>-1</sup>. Два интенсивных пика в области 1701-1706 и 1650-1691 см<sup>-1</sup> соответствуют колебаниям карбонильных групп ацильных заместителей. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах сигнал метинового протона проявляется в виде синглета, химический сдвиг которого в зависимости от соединения колеблется в интервале 5,75 – 6,40 м.д.

Интересно отметить, что в случае ацилирования хлорангидридом *para*-нитробензойной кислоты выделили смесь двух (*E* и *Z*) изомеров бисацилирования **12** и **13**. Естественно, что второй акт ацилирования будет идти исключительно по атому кислорода, поскольку в образующемся енолят-анионе перераспределение электронной плотности такое, что отрицательный заряд практически нацело локализован на атоме кислорода.

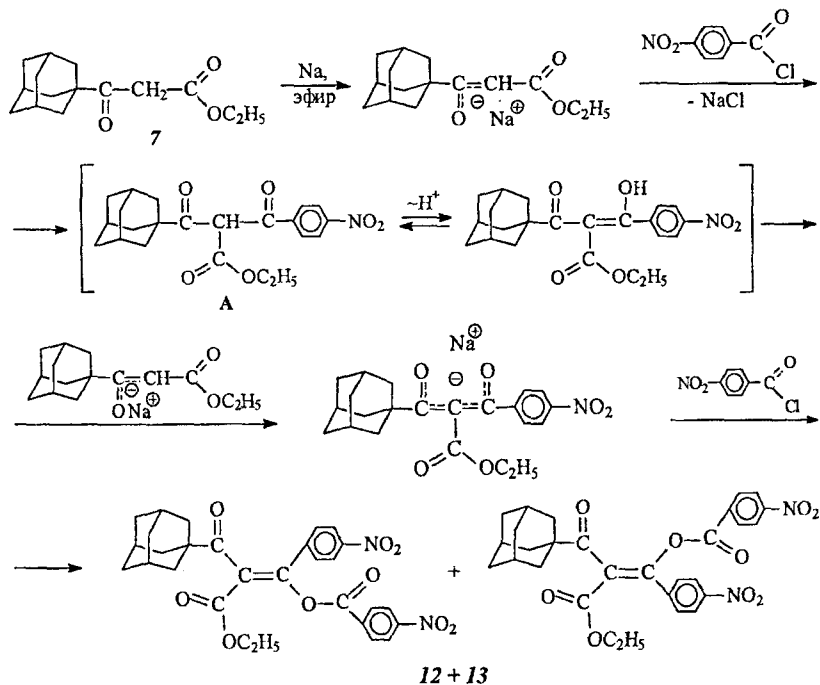




Даже при понижении температуры реакционной смеси до 0°C и уменьшении времени протекания реакции не удалось выделить моноацилированный продукт А.

Природа продуктов при взаимодействии кетозфира 7 и хлорангидрида *m*-нитробензойной кислоты определяется относительными скоростями образования енольных форм исходного кетозфира 7 и образующегося моноацилированного продукта А.

Предполагаемый механизм данной реакции можно представить схемой



Как известно, определяющей в реакции ацилирования карбонильных соединений является стадия превращения СН-кислоты в основание, имею-

шее повышенную нуклеофильную активность, в нашем случае это стадия образования енолят-аниона СН-кислоты.

Образование енолят-аниона дикетозфира А протекает значительно быстрее по сравнению с кетозфиром 7, что объясняется наличием дополнительной электроакцепторной группы (*n*-нитробензоильный радикал) в этом соединении, помимо кетонной и сложноэфирной групп, присутствующих в исходном кетозфире 7. Кроме того, стабилизация образующегося енолят-аниона дикетозфира А осуществляется за счет делокализации отрицательного заряда уже по двум С=О-группам. Образующийся дикетозфир А является более сильной СН-кислотой по сравнению с кетозфиром 7 и потому образует натриевую соль, вытесняя катион натрия из более слабой СН-кислоты кетозфира 7. На последнем этапе полученный енолят ацилируется хлорангидридом *n*-нитробензойной кислоты с образованием двух изомеров – [(1*Z*)-3-(1-адамантил)-2-этоксикарбонил-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-1-пропенил]-4-нитробензоата (12) и [(1*E*)-3-(1-адамантил)-2-этокси-карбонил-1-(4-нитрофенил)-3-оксо-1-пропенил]-4-нитробензоата (13).

Суммарный выход в случае хлорангидрида *n*-нитробензойной кислоты составил 43% и представлял собой смесь *E*- и *Z*-изомеров продукта бис-С,О-ацилирования.

В ИК спектрах обоих соединений содержатся характеристические полосы трех карбонильных групп: 1751-1761 и 1718-1736 см<sup>-1</sup> сложноэфирных, 1691-1693 см<sup>-1</sup> адамантаноильной. ЯМР <sup>1</sup>H спектры этих соединений очень близки и не содержат сигнал метинового протона, отвечающий моноацилированному продукту. Наличие в масс-спектрах пика молекулярного иона массой 548 и данные элементного анализа подтверждают двойное ацилирование кетозфира 7.

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений 12 и 13 в слабом поле содержат по одному сигналу при 205,8 и 204,2 м.д., соответствующему атому углерода карбонила адамантоильной группы. Наличие этого сигнала указывает на ацилирование второй молекулой хлорангидрида по атому кислорода бензоильной группы, а не адамантоильной. Также присутствуют сигналы двух углеродных атомов сложноэфирных групп при 161,3-161,5 и 162,0-162,1 м.д. В интервале 123,3-152,4 м.д. каждый спектр содержит 10 сигналов sp<sup>2</sup>-гибридных атомов углерода, 8 из которых принадлежат двум бензольным кольцам и 2 – двойной связи С=С. Присутствуют два сигнала этокси-группы при 61,7 м.д. (СН<sub>2</sub>) и при 13,4-13,6 м.д. (СН<sub>3</sub>) и в интервале 26,2-47,5 м.д. 4 сигнала адамантильного фрагмента.

Анализ спектральных данных, полученных методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, а также ДЕРТ и НМВС спектроскопии, не позволил установить, какое из двух полученных соединений является *E*-, а какое *Z*-изомером.

В результате проведенных исследований синтезированы эфиры β,β'-

дикетокாரбоновых кислот ряда адамантана. Показано неожиданное образование смеси изомеров бис-С,О-ацилирования в реакции этил-3-(1-адамантил)-3-оксoproпаноата (7) с *n*-нитробензоилхлоридом.

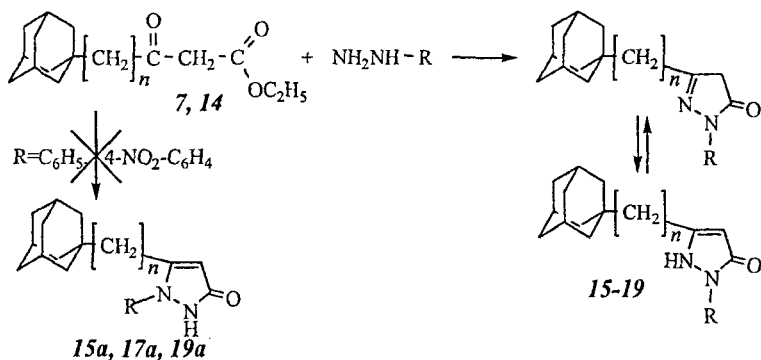
## 2. Химические свойства эфиров β-кето- и β,β'-дикетокாரбоновых кислот ряда адамантана

### 2.1. Взаимодействие β-кето- и β,β'-дикетозэфиров с гидразином и фенилгидразином

Среди многочисленных реакций эфиров кетокாரбоновых кислот наибольший интерес представляют реакции гетероциклизации с бинуклеофилами (взаимодействие с гидразином, фенилгидразином, гидроксиламином, семикарбазидом и т.п.).

Нами в качестве объектов исследования реакции гетероциклизации были выбраны этил-3-(1-адамантил)-3-оксoproпаноат (7) и этил-4-(1-адамантил)-3-оксobуаноат (14), а также синтезированные дикетозэфиры: этил-2-(1-адамантаноил)-3-оксobуаноат (3) и этил-4-(1-адамантил)-2-ацето-3-оксobуаноат (4).

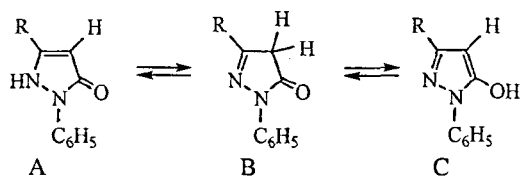
Реакция кетозэфиров 7 и 14 с гидразином и фенилгидразинами протекает гладко с образованием соответствующих пиразолонов:



где  $n = 0$ : R = H (7, 16); R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (15, 15a); R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (19, 19a);  
 $n = 1$ : R = H (14, 18); R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (17, 17a).

Данные пиразолоны 15 и 17 были получены ранее, но в литературе отсутствовали их спектральные данные, а также объяснение выбора именно таких 2,5-дизамещенных изомеров 1,2-дигидро-3H-пиразол-3-онов, а не 1,5-дизамещенных изомеров 15a и 17a.

Из литературы известно, что 3- и 5-гидрокси-1,2-азолы существуют преимущественно в кетонных таутомерных формах. Производные пиразол-3-она существуют в трех возможных таутомерных формах, однако, в соответствии с вышеизложенным предпочтение отдается формам А и В.



В ИК спектрах синтезированных пиразолонов **15-19** присутствует интенсивная широкая полоса поглощения в области  $2200-3600\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания связей C–H алмагантового каркаса проявляются интенсивными полосами в интервале  $2846-2912\text{ см}^{-1}$ . Интенсивная полоса в области  $1593-1604\text{ см}^{-1}$  обусловлена валентными колебаниями карбонильной группы. Лишь в пиразолоне **19** эта полоса смещена в сторону более высоких частот и проявляется интенсивным пиком при  $1724\text{ см}^{-1}$ , что, вероятно, объясняется присутствием электроакцепторной группы  $\text{NO}_2$  в *para*-положении бензольного кольца. Валентные колебания последней на спектре проявляются в виде двух интенсивных полос:  $1512\text{ см}^{-1}$  (асимметричные колебания) и  $1323\text{ см}^{-1}$  (симметричные колебания).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  пиразолонов **15-19**, снятые в  $\text{DMCO-d}_6$ , содержат синглет в области 5,15-5,48 м.д., соответствующий одному протону в 4-ом положении цикла, и уширенный синглет в области 10,20-12,05 м.д., соответствующий одному NH протону (соединения **15**, **17**, **19**) или двум NH протонам (соединения **16**, **18**). В тоже время спектры пиразолонов **15**, **17**, **19**, снятые в  $\text{CDCl}_3$ , содержат синглет в области 3,35-3,42 м.д., соответствующий двум протонам в 4-ом положении пиразольного кольца и не содержат сигналов в области 10,00-12,05 м.д. Именно наличие в спектре соединений **15**, **17** и **19** сигналов, отвечающих двум водородам в 4-ом положении пиразольного кольца, подтверждает правильность выбора структуры изомеров **15**, **17** и **19**, а не **15a**, **17a** и **19a**, образующихся в реакции гетероциклизации кетозэфиров **7** и **14** с фенилгидразином и *para*-нитрофенилгидразином.

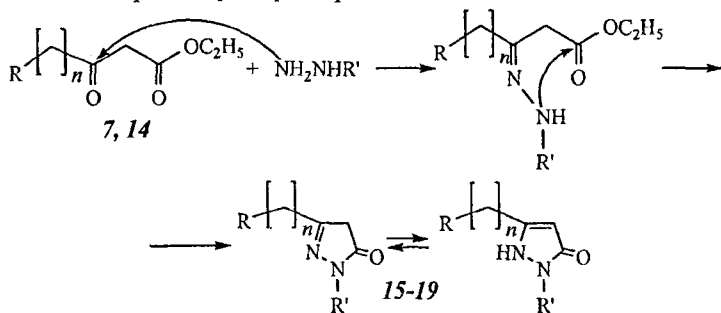
Таблица 3

Формы соединений **15**, **17** и **19** по данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектрометрии

Соединение	$\text{DMCO-d}_6$	$\text{CDCl}_3$
<b>15</b> : R = 1-Ad; R' = $\text{C}_6\text{H}_5$		
<b>17</b> : R = 1-AdCH <sub>2</sub> ; R' = $\text{C}_6\text{H}_5$		
<b>19</b> : R = 1-Ad; R' = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$		

В связи с плохой растворимостью не удалось снять спектры соединений **16** и **18** в  $\text{CDCl}_3$ .

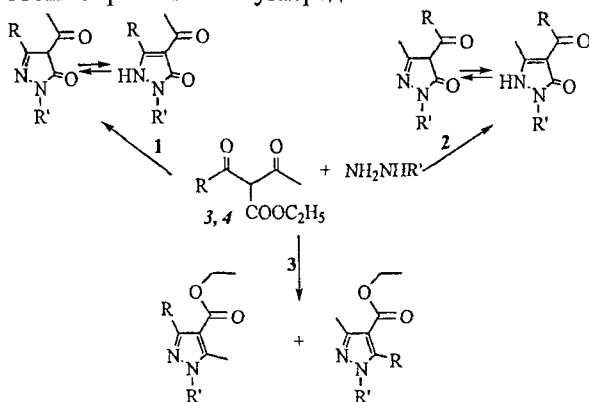
Присутствие фенильного заместителя в положении 1 полученных пиразолонов **15**, **17**, **19** позволяет предположить схему взаимодействия кетозфиров **7** и **14** с фенилгидразином. На первом этапе атака протекает по карбонильной группе ацильного радикала с последующей циклизацией по карбонильному атому углерода сложноэфирной группы. Вероятно, и незамещенный гидразин будет реагировать по аналогичной схеме.



где  $R =$  ;  $n = 0$ : (**7**);  $R' = H$  (**16**);  $R' = C_6H_5$  (**15**);  $R' = 4-NO_2-C_6H_4$  (**19**);  
 $n = 1$ :  $R' = H$  (**14**, **18**);  $R' = C_6H_5$  (**17**)

В общем, реакции дикетозфиров **3** и **4** с гидразином и фенилгидразином могут протекать в трех направлениях согласно приведенной схеме:

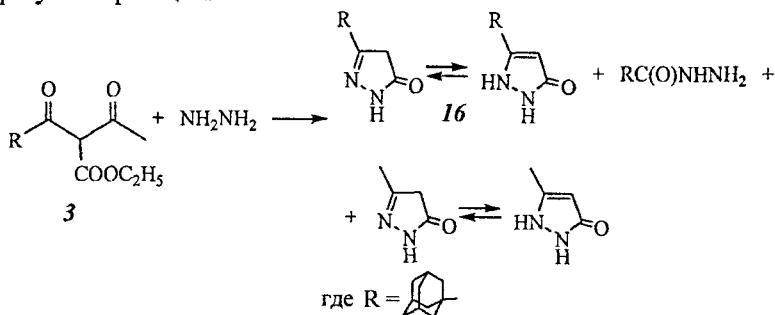
- 1- по карбонильным углеродам адамантаноильного фрагмента и сложноэфирной группе;
- 2- по карбонильным углеродам ацетильного фрагмента и сложноэфирной группе;
- 3- по обоим карбонильным углеродам.



$R =$  , -CH<sub>2</sub>- ;  $R' = C_6H_5, H$ .

Однако реакции гидразина и фенилгидразина с дикетозфирами **3**, **4** протекали аномально.

Взаимодействие этил-3-(1-адамантил)-3-оксипропаноата (**3**) с гидразином приводит к смеси продуктов: гидразиду 1-адамантанкарбонной кислоты, 5-метил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-ону и 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-ону (**16**). Причем изменение соотношения реагентов (дикетозфир : гидразингидрат в соотношении 1:1,5; 1:6; 1:9) не влияет на результат реакции.



Дикетозфиры **3**, **4** имеют три реакционных центра для атаки нуклеофила. С целью оценки преимущественного направления реакции был проведен квантово-химический расчет полумпирическим методом AM1 в рамках программного комплекса МОРАС зарядов на карбонильных атомах углерода (см. таблицу 4). Расчет показал, что наибольший положительный заряд сосредоточен на атоме углерода сложнэфирной группы. Тогда в условиях зарядового контроля реакции атака нуклеофила будет осуществляться сначала по этому атому углерода с образованием гидразида. А затем возможна либо гетероциклизация по любому из углеродов карбонильных групп, либо атака по атому углерода карбонила новой молекулой гидразина.

Таблица 4

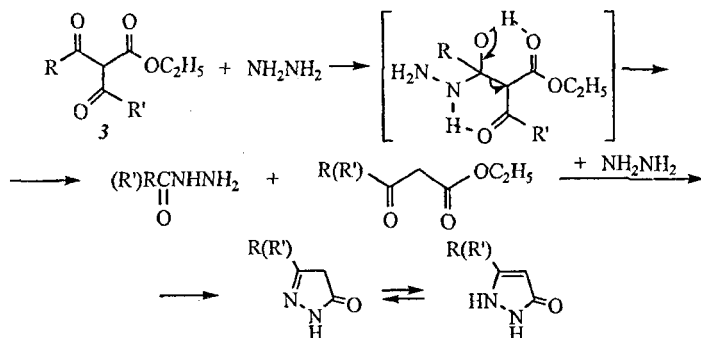
Данные квантово-химических расчетов

соединение	n	Заряд на атомах углерода		
		C1	C2	C3
<b>3</b>	0	0,256	0,255	0,329
<b>4</b>	1	0,263	0,257	0,325

Квантово-химический расчет зарядов на карбонильных атомах ацетильной (С2) и адамантаноильной (С1) группах соединения (3) дает близкие значения. Исходя из этого можно говорить о том, что на втором этапе атака может проходить равновероятно в обоих направлениях: с образованием 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (15, 16) и одновременно с образованием 5-метил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она.

Из смеси продуктов колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ–метанол, 15:1 по объему) удалось выделить и идентифицировать гидразид 1-адамантанкарбоновой кислоты, 5-метил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он и 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (16). Наличие этих соединений в полученной смеси свидетельствует о том, что в данном случае реакция не подчиняется зарядовому контролю, а, как и в случае кетозфиров, атака нуклеофила идет первоначально по карбонильному атому ацильного фрагмента с последующим его отщеплением с образованием гидразида кислоты и кетозфира. Последний далее взаимодействует с новой молекулой гидразина с образованием пиразолона.

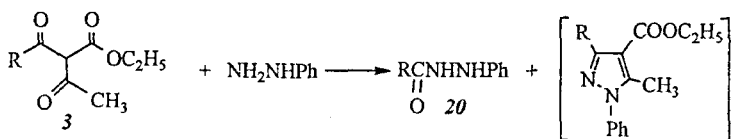
Схема 1




Следует отметить, что такое течение реакции в случае дикетозфиров, не содержащих адамантильный радикал, уже было описано в литературе. Причем во всех случаях наблюдалось отщепление ацетильного фрагмента, за исключением случая, где R=Me и R'=*t*-Bu, когда авторами была получена сложная смесь продуктов.

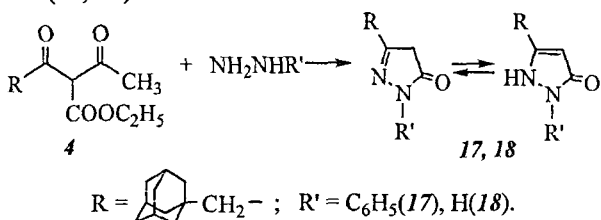
При взаимодействии дикетозфира 3 с фенолгидразином в качестве основного продукта был выделен фенолгидразид 1-адамантанкарбоновой кислоты (20) с выходом 74%, выпавший в виде осадка в результате реакции. Остаток после упаривания спирта по данным хромато-масс-спектрометрии состоял из 86% этилового эфира 3-(1-адамантил)-5-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты и 14% неидентифицированных примесей.





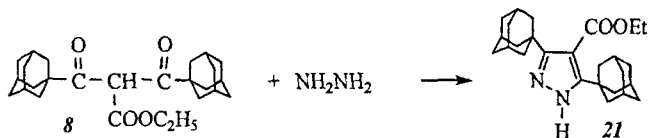
где R = 

Реакция этил-4-(1-адамантил)-2-ацето-3-оксобутаноата (4) протекает с образованием преимущественно 5-(1-адамантилметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она (17, 18):



Такое течение реакции согласуется с предложенной схемой 1 и сопровождается отщеплением ацетильной группы и образованием соответствующего пиразолана.

С целью выяснения направления протекания реакции гетероциклизации для симметрично построенных дикетозэфиров нами была проведена реакция дикетозэфира 8 с гидразином. Продуктом реакции был этиловый эфир 3,5-ди(1-адамантил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (21).



В данном случае реакция протекала по двум карбонильным группам с сохранением сложноэфирной группы. При наличии двух адамантильных фрагментов в дикетозэфире расщепление не наблюдается, поскольку расщепление идет через энольную форму. Отсутствие этого расщепления позволяет предположить возрастание стерических препятствий енолизации в дикетозэфире 8 по сравнению с дикетозэфирами 3 и 4.

ИК спектр пиразола 21 содержит интенсивную полосу поглощения при 3259 см<sup>-1</sup>, обусловленную валентными колебаниями связи N–H. Сильный пик при 1712 см<sup>-1</sup> обусловлен валентными колебаниями карбонилла сложноэфирной группы. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H пиразола 21 сигнал протона при атоме азота проявляется в виде уширенного синглета при 12,12 м.д., смещенного в область слабого поля по сравнению с вышеопи-

санными пиразолонами **16**, **18** - 10,20 м.д. Сигналы протонов этильного радикала сложноэфирной группы присутствуют на спектре в виде триплета трех протонов метильной группы при 1,24 м.д. и квартета двух протонов метиленовой группы при 4,16 м.д.

Таким образом, установлено, что реакция дикетозэфиров  $RC(O)CH(COOC_2H_5)C(O)CH_3$  с гидразином и фенолгидразином протекает в зависимости от строения алкильного заместителя R неоднозначно. В случае R= 1-адамантил соединение **3** подвергается распаду с образованием смеси продуктов; в случае же R= 1-адамантилметил соединение **4** реагирует с отщеплением ацетильной группы и образованием соответствующего пиразолона. В тоже время симметричный дикетозэфир **8** циклизуется по двум карбонильным атомам углерода с образованием соответствующего эфира пиразолкарбоновой кислоты (**21**).

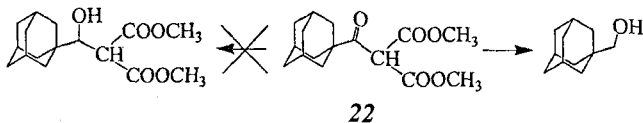
## 2.2. Восстановление β-кетозэфиров адамантанового ряда

С целью изучения влияния адамантильного фрагмента на реакционную способность β-кетозэфиров нами были изучены реакции восстановления этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата (**7**) и диметилового эфира адамантаноилмалоновой кислоты (**22**).

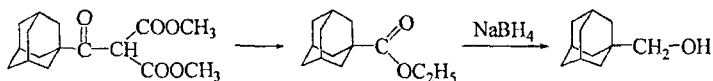
Реакцию проводили в 2-х вариантах: 1) боргидрид натрия - уксусная кислота; 2) боргидрид натрия – этанол.

Восстановление по первому варианту не привело к желаемому результату. В обоих случаях были выделены исходные реагенты.

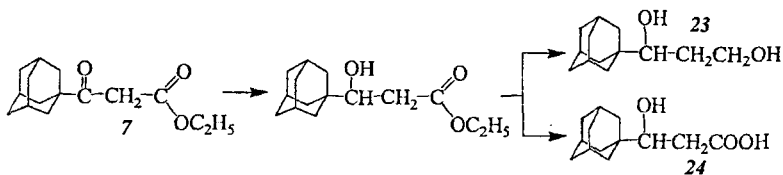
Исследование восстановления боргидридом натрия в этаноле показало интересный результат. В случае адамантаноилдиметилмалоната (**22**) реакция протекает с образованием единственного продукта с выходом 89% - (1-адамантил)метанола.



Вероятно, сначала идет сложноэфирное расщепление с последующим восстановлением



В случае этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата (**7**) в аналогичных условиях было выделено 2 продукта реакции, по данным ИК, ЯМР  $^1H$  и масс-спектров идентифицированных как (1-адамантил)пропандиол-1,3 (**23**) и 3-(1-адамантил)-3-гидроксипропановая кислота (**24**).



В ИК спектрах обоих соединений присутствует широкая интенсивная полоса поглощения валентных колебаний группы  $\text{OH}$ :  $3000\text{-}3600\text{ см}^{-1}$  (23) и  $2450\text{-}3600\text{ см}^{-1}$  (24). Кроме того, в спектре гидроксикислоты 24 присутствует интенсивная полоса поглощения при  $1709\text{ см}^{-1}$ , обусловленная валентными колебаниями карбонила сложноэфирной группы.

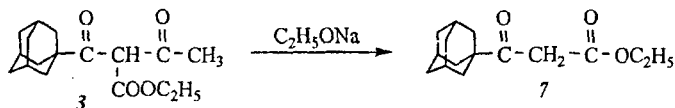
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диола 23 сигнал протонов гидроксильных групп проявляется при 3,78 м.д. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гидроксикислоты 24 содержит уширенный синглет при 11,94 м.д., отвечающий сигналу протона карбоксильной группы; сигнал протона гидроксильной группы смещен в сторону слабого поля и проявляется в виде уширенного синглета при 5,40 м.д. В спектрах обоих соединений отсутствуют сигналы протонов этильной группы сложного эфира, что подтверждает образование спирта 23 и гидроксикислоты 24.

### 2.3. Гидролиз $\beta,\beta'$ -дикетозэфиров адамантанового ряда

Гидролиз  $\beta,\beta'$ -дикетозэфиров представлял интерес с точки зрения синтеза  $\beta$ -дикетонатов и  $\beta$ -кетозэфиров адамантанового ряда. С этой целью изучали гидролиз этил-2-(1-адамантаноил)-3-оксобутаноата (3) в различных условиях:

- 1) в спиртовом растворе по методике Хунсдикера в присутствии этилата натрия;
- 2) кислотный гидролиз смесью уксусная кислота - вода - серная кислота в соотношении 10 : 5 : 1.

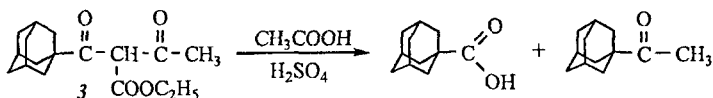
Гидролиз в основной среде (метод 1) приводит к образованию этил-3-(1-адамантил)-3-оксoproпаноата (7):



В данном случае протекает сложноэфирное расщепление дикетозэфира 3, сопровождающееся расщеплением  $\beta$ -дикетонной системы связей с отщеплением ацетильной группы и образованием  $\beta$ -кетозэфира 7.

Кислотный гидролиз соединения 3 протекает с его распадом и образованием 1-адамантанкарбоновой кислоты и 1-адамантилметилкетона в

соотношении приблизительно 1:1. В данном случае имеют место одновременно конкурентное кислотное и кетонное расщепление

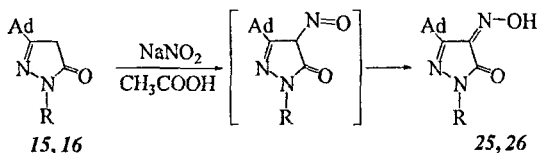


### 2.3. Некоторые химические свойства 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-онов

Отсутствие в литературе данных по химическому поведению адамантилсодержащих пиразолонов вызвало интерес к изучению их химических свойств.

Были изучены следующие реакции пиразолонов **15**, **16**: нитрозирование и конденсации с ароматическими (бензальдегид, *m*-метоксибензальдегид) и гетероциклическими (фурфурол, тиофеновый) альдегидами.

Нитрозирование пиразолонов **15**, **16** нитритом натрия в уксусной кислоте приводит к образованию 4-нитрозопиразолонов, которые существуют в виде гидросиминопиразолонов **25**, **26**.

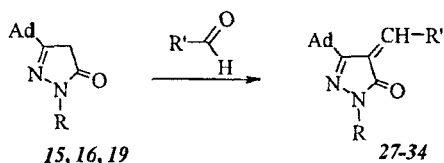


где R = H (**15**, **25**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**16**, **26**)

ИК спектры гидросиминопиразолонов содержат широкую полосу поглощения валентных колебаний группы O—H в интервале 3300–3510 см<sup>-1</sup> (соединение **26**), значительно уширенную в случае гидросиминопиразолона **25** за счет наличия колебаний связи N—H пиразолонового цикла — 2400–3600 см<sup>-1</sup>. Карбонильная группа цикла проявляется в спектрах интенсивным пиком в области 1672–1697 см<sup>-1</sup>.

На существование этих соединений в оксимной форме указывает и наличие в ЯМР <sup>1</sup>H спектре синглета при 14,53 м.д., отвечающего одному протону гидросиминной группы соединения **26**, и уширенного сигнала при 11,31 м.д., отвечающего одному протону гидросиминной группы и одному протону пиразольного цикла соединения **25**.

Взаимодействием пиразолонов **15**, **16**, **19** с ароматическими (бензальдегид, *m*-метоксибензальдегид) и гетероциклическими (фурфурол, тиофеновый) альдегидами с хорошими выходами 77–98% получены продукты конденсации **27–34**:



где R = H (15, 27, 31); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (16, 28, 30, 32, 34), 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (19, 29, 33);

R' = (27-29), (30), (31-33), (34)

На всех ИК спектрах соединений 27-34 присутствует интенсивный пик поглощения, обусловленный валентными колебаниями С=О группы, в области 1670-1705 см<sup>-1</sup>. N-Незамещенные пиразолонны 27, 31 на ИК спектрах содержат широкую полосу в интервале 2000-3300 см<sup>-1</sup>, обусловленную валентными колебаниями N-H связи. N-Фенилпиразолонны напротив не содержат такой полосы в ИК спектрах. ЯМР <sup>1</sup>H спектры соединений 27-34 содержат сигнал метинового протона в интервале 7,99-8,79 м.д.

Таким образом, нитрозирование 5-(1-адамантил)-1-фенил- и 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-онов (16 и 15) приводит к их 4-гидроксиминопроизводным. Кроме того, 5-(1-адамантил)-1-фенил- и 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-оны (16, 19 и 15) вступают в реакцию конденсации с ароматическими и гетероциклическими альдегидами.

### 3. Биологически активные соединения и азокрасители на основе адамантансодержащих пиразолов

Можно выделить два направления использования полученных нами соединений: 1) поиск новых лекарственных средств путем изучения биологической активности синтезированных соединений; 2) синтез и исследования физико-химических свойств красителей на основе производных пиразолонов адамантанового ряда.

В первом случае соединения (8, 9, 16, 18, 21) были испытаны на активность в отношении ортопоксвирусов в ГНЦ ВБ "Вектор", г. Кольцово Новосибирской обл. Вирусингибирующее действие оценивалось на культурах клеток Vero и МК-2.

Выраженное вирусингибирующее действие показали 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (16) и этиловый эфир 3,5-ди(1-адамантил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (21).

Во втором случае на основе 5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразолона-5 и 3-(1-адамантил)пиразолона-5 (16) были синтезированы азопиразолы, содержащие в пиразольном цикле метильный или адамантильный радикал, а в диазокомпоненте атом хлора и морфолильный радикал в различных положениях. Работы по синтезу азокрасителей и изучению их свойств про-

водились на базе Московского государственного текстильного университета им. А.Н. Косыгина.

Азосоединения испытаны в качестве красителей для крашения тканей из поликапроамида. Установлено, что испытанные соединения обеспечивают окраску поликапроамида только в различные оттенки желтого цвета. Проведены испытания на устойчивость окрасок к стирке и к трению.

## ВЫВОДЫ

1. Изучена реакция ацилирования хлорангидридами адамантакарбоновых кислот соединений с подвижным атомом водорода – ацетоуксусного и циануксусного эфиров. Установлено, что в результате образуются исключительно продукты С-ацилирования, существующие по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  в растворах ДМСО в кетонной (дикетозэфир) и енольной (цианкетозэфир) формах.
2. Показано неожиданное образование смеси *E*- и *Z*-изомеров бис-С,О-ацилирования в реакции этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата с *n*-нитробензоилхлоридом. Во всех остальных случаях получены продукты моно-С-ацилирования.
3. Установлено различное поведение дикетозэфиров при взаимодействии с гидразином и фенилгидразином: соединение этил-2-адамнтаноил-3-оксобутаноат подвергается распаду с образованием смеси продуктов, в то время как соединение этил-4-(1-адамантил)-2-ацето-3-оксобутаноат реагирует с отщеплением ацетильной группы и образованием соответствующего пиразолона, а этил-3-(1-адамантил)-2-(1-адамантилкарбонил)-3-оксопропаноат с гидразином образует этиловый эфир 3,5-ди(1-адамантил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты
4. Определены особенности реакций восстановления этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноата и гидролиза этил-2-адамнтаноил-3-оксобутаноата. Изучены химические свойства 5-(1-адамантил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов на примере реакций нитрозирования и конденсации с ароматическими и гетероциклическими альдегидами.
5. Изучение биологической активности синтезированных соединений выявило, что выраженным вирусингибирующим действием против вируса осповакцины обладает этиловый эфир 3,5-ди(1-адамантил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты. Показано, что синтезированные на основе пиразолонов азокрасители, потенциально обладающие гидрофобными и бактерицидными свойствами, могут использоваться для крашения тканей из поликапроамида.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Бормашева К.М., Нечаева О.Н., Лыжов В.В., Поздняков В.В., Моисеев И.К. Ацилирование циан- и ацетоуксусного эфиров хлорангидридами адамантанкарбоновых кислот // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2005. – Т. 48, вып. 10. – С.47-50.
2. Бормашева К.М., Нечаева О.Н., Моисеев И.К. Реакция эфиров кетокрбоновых кислот адамантанового ряда с гидразином и фенилгидразином // Журнал органической химии – 2008. – Т. 44, вып. 12. – С.1786-1790.
3. Бормашева К.М., Кобраков К.И., Феоктистов М.К., Станкевич Г.С., Зволинский В.И., Моисеев И.К., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Яковлева О.Ю. Новые пиразолсодержащие азокрасители для поликапроамида: синтез и свойства // Химические волокна. – 2009. – № 2. – С.3-7.
4. Бормашева К.М., Коньков С.А., Моисеев И.К. Синтез и некоторые химические свойства адамантилсодержащих пиразолонов // Журнал органической химии. - 2010. - Т. 46, вып. 10. – С.1552-1555.
5. Бормашева К.М., Поздняков В.В., Моисеев И.К. Ацилирование кетоенолов хлорангидридом адамантанкарбоновой кислоты // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Сборник научных трудов. – Саратов, 2004. – С. 58-59.
6. Бормашева К.М., Поздняков В.В., Моисеев И.К. Изучение реакций хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты с кетоенолами // Успехи в химии и химической технологии. Сборник научных трудов – М., 2004. – Т. XVIII, № 5 (45) – С. 97-98.
7. Бормашева К.М., Дядянина О.В., Поздняков В.В., Моисеев И.К. Ацилирование циан- и ацетоуксусного эфиров хлорангидридами адамантанкарбоновых кислот // Тез. докл. VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань, 2005. – С. 60.
8. Бормашева К.М., Ревякина Р.И., Лучкова А.А. ТСХ в контроле синтеза эфиров дикетокислот ряда адамантана // В сб.: Химия и химическая технология в XXI веке: Тезисы VII Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов – Томск, ТПУ, 11-12 мая 2006. – Томск: Изд. ТПУ, 2006. – С. 65.
9. Бормашева К.М., Лыжов В.В., Моисеев И.К. Изучение взаимодействия кето- и дикетозэфиров адамантанового ряда с N-содержащими бинуклеофилами // Материалы XIX Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии», Т.1 – Уфа, 2-4 октября 2006. – С. 18-20.
10. Бормашева К.М., Моисеев И.К. Ацилирование адамантансодержащего кетоенола хлорангидридами ароматических кислот // Материалы XIX Международной научно-технической конференции «Химические

