

На правах рукописи



АНДРЕЕВ ИЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**БРОМИРОВАНИЕ КРОСС-СОПРЯЖЁННЫХ
ДИИЛИДЕНЦИКЛАНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Саратов – 2013

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Кривенько Адель Павловна

Официальные оппоненты: **Древко Борис Иванович**, профессор, доктор химических наук, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», заведующий кафедрой химии.

Решетов Павел Владимирович, профессор, доктор химических наук, ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», заведующий кафедрой общей и биорганической химии.

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО Воронежский государственный университет (г. **Воронеж**)

Защита состоится 25 апреля 2013 г. в 16⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 212.243.07 по химическим наукам на базе ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 1, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского

Автореферат разослан _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент



Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Кросс-сопряженные диеновые производные циклоалканов (далее диенонов) широко используются при построении гетероциклических систем, в создании новых биологически активных и иных практически полезных веществ. Недоступные на основе диенонов гетероциклы синтезированы исходя из их бромаддуктов. Примером является образование азиридинов, проявляющих противоопухолевую и противовирусную активность. Попытки перехода от диенонов к изоксазолам при их взаимодействии с гидроксиламином привели вместо ожидаемой гетероциклизации к продуктам нуклеофильного замещения и присоединения – гидроксиламинооксимами. Можно полагать, что способность атомов брома к нуклеофильному замещению в бромаддуктах диенонов позволит синтезировать изоксазолы, которые обладают широким спектром биологической активности (противоопухолевая, антибактериальная).

Диеноны как объект исследования обладают двойственной природой, проявляя сродство как к нуклеофильным, так и к электрофильным реагентам. Наиболее широко рассматривались ранее их реакции с динуклеофильными реагентами. Электрофильные реакции, в частности бромирование, оставались несоизмеримо менее изученными. Имеются единичные сведения об образовании ди- и тетрабромаддуктов симметричнопостроенных диенонов циклогексанового и циклогептанового рядов и отдельных представителей аналогов несимметричного строения. К настоящему времени оставались практически неизученными вопросы направленности, селективности бромирования диенонов несимметричного строения в зависимости от природы периферических заместителей, размера алицикла, а также разработки специфичных реакций. Выявление конкурентного влияния неравноценных реакционных центров α, β -непредельных оксосоединений является важнейшим вопросом теоретической органической химии, а диеноны, в свою очередь, удобными моделями для их изучения, в том числе, и в реакциях бромирования, что и определяет актуальность настоящей работы.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г.Чернышевского по теме «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу» (№ госрегистрации 01201169641).

Цель работы. Выявление направления, селективности, специфичности реакций бромирования кросс-сопряженных диеноновых производных циклоалканов в зависимости от строения замещающих групп и размера алицикла. Синтез бромаддуктов диенонов.

Научная новизна. Бромирование дилиденциклогекса(пента)нонов несимметричного строения в зависимости от соотношения реагентов

протекает с образованием тетрабромаддуктов или изомерных дибромаддуктов, соотношение (от 3 : 1 до 1 : 0) и выходы которых определяются строением терминальных арильных, гетарильных заместителей и размером алицикла. Дибромирование 2-тиенилиден-6-бензилиденциклогексанола происходит преимущественно с участием двойной связи бензилиденового фрагмента. Введение электронодонорного заместителя (4-OMe) в бензольное кольцо сохраняет направление реакции и увеличивает её селективность, а наличие электронакцепторных групп (m-NO₂ и особенно o-NO₂) приводит к противоположному эффекту. Аналогичная закономерность, хотя и менее выраженная вследствие частичного вывода бензольных колец из сопряжения, наблюдается и для диарилзамещённых субстратов. Особенно ярко влияние сопряжения прослеживается на примере несимметричных субстратов, содержащих электронакцепторный 5-нитрофурильный (5-нитротииенильный) заместитель, что позволяет проводить бромирование полностью селективно с образованием 2-бром-2-(бромарилметил)-6-(5-нитрогетарилметилен)-циклогексанолов.

При тетрабромировании дитиенилиденциклоалканолов (C₅-C₇) происходит сильное осмоление, вероятно, вследствие исчезновения стабилизирующего влияния сопряжённой системы связей.

С помощью спектральных данных (ЯМР ¹H, ¹³C, COSY, NOESY) и квантовохимических расчётов электронной плотности на реакционных центрах диенолов подтверждена и обоснована селективность дибромирования. Установлены спектральные критерии отнесения изомерных дибромаддуктов.

Наряду с дибромированием дилиденциклоалканолов C₅,C₆ побочно протекает бромирование с миграцией двойной связи в алицикл.

Бромирование 2,7-дитиенилиденциклогептанола в отличие от циклопентанового и циклогексанового аналогов протекает как «бромирование с сохранением двойной связи» и образованием с высоким выходом винилбромида с экзоциклической двойной связью, что обусловлено конформационными факторами.

Полученные новые данные расширяют имеющиеся в литературе представления о малоизученных электрофильных реакциях (на примере бромирования) кросс-сопряжённых диеноловых производных циклоалканолов.

Практическая значимость заключается в получении ранее неизвестных ди- и тетрабромаддуктов дилиденциклоалканолов, содержащих фармакофорные фрагменты (арильный, тииенильный, 5-нитротииенильный, 5-нитрофурильный), перспективных для получения на их основе биологически активных веществ. С помощью предикт-программы PASS прогнозирована с высокой вероятностью биологическая активность полученных соединений (противоопухолевая, антибактериальная, противовирусная).

На защиту выносятся результаты исследований по:

- направленному синтезу ди-, тетрабромаддуктов диенолов;

- выявлению соотношения изомерных дибромаддуктов несимметричных дилиденциклоалканонов в зависимости от строения терминальных заместителей;
- спектральному отнесению изомерных дибромадуктов;
- подтверждению и обоснованию селективности бромирования с помощью спектральных методов и квантово-химических расчетов;
- выявлению побочных реакций бромирования диенонов;
- особенностям бромирования дитиенилиденциклоалканонов в зависимости от размера алицикла (C₅-C₇).

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на Международной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых учёных» (Астрахань, 2006), Всероссийской молодёжной выставке-конкурсе прикладных исследований, изобретений и инноваций (Саратов, 2009), XX Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2009), VII, VIII Всероссийских интерактивных (с международным участием) конференциях молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2011), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), Всероссийской школе-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив» (Саратов, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 4 статьи в сборниках научных трудов, 3 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

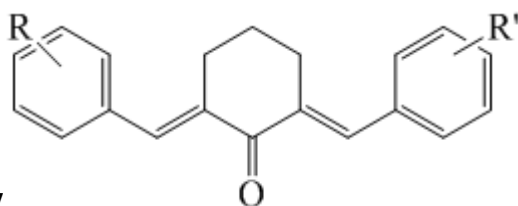
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, включая введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), выводы, список использованных источников из 115 наименований, 14 таблиц, 18 рисунков; приложение содержит 10 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение диенонов

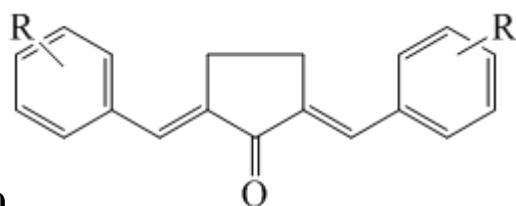
В качестве исходных соединений для изучения бромирования нами были выбраны ранее известные диеноны с различным размером алицикла (C₅-C₇), не содержащие замещающих групп в периферических циклах (**1**, **8**, **13**), а также отличающиеся их типом и положением (о-, м-, п-) в бензольном (OMe, NO₂, N(CH₃)₂) (**2-7**, **9**, **10**, **12**, **14-16**), фурановом и тиофеновом (NO₂) (**11**, **12**, **17**) циклах; диеноны симметричного строения, содержащие два тиенильных фрагмента (**18-20**). Диеноны указанного типа были использованы для выявления закономерностей в реакционной способности и спектральных отнесений продуктов бромирования в ряду однотипно

построенных соединений при различной вариантности заместителей и размера алицикла.



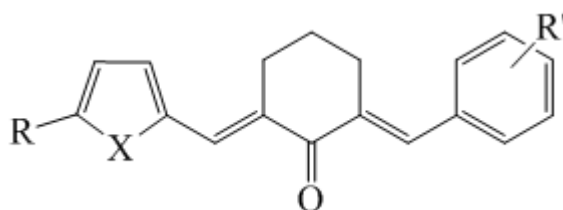
1-7

R = H: R' = H (1), 3-NO₂ (2), 4-OMe (3),
4-N(CH₃)₂ (4); R = R' = 3-NO₂ (5), 4-OMe (6); R =
3-NO₂, R' = 4-OMe (7)



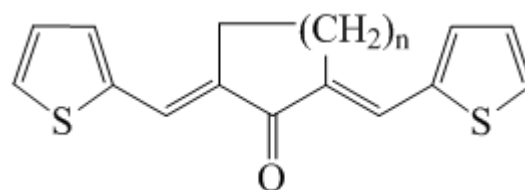
8-10

R = H: R' = H (8), 3-NO₂ (9);
R = R' = 3-NO₂ (10)



11-17

X = S, R = NO₂: R' = H (11), 4-OMe (12);
R = H: R' = H (13), 4-OMe (14),
2-NO₂ (15), 3-NO₂ (16);
X = O, R = NO₂, R' = H (17)



18-20

n = 1 (18), 2 (19), 3 (20)

С целью выявления влияния положения заместителя в бензольном кольце на направленность бромирования нами осуществлен синтез ранее неопisanного несимметричного диенона – 2-тиенилиден-6-(2-нитрофенилметилен)циклогексанона (**15**).

Синтез осуществлён кротоновой конденсацией 2-(2-нитрофенилметилен)циклогексанона с 2-тиофенкарбальдегидом в условиях щелочного катализа (20%-ный водный раствор NaOH) с выходом 79%.

В ИК-спектре присутствуют полосы поглощения сопряжённой карбонильной группы (1667 см⁻¹), связи C=C (1557 см⁻¹); наличие полос внеплоскостных деформационных колебаний связи C=CH (968 см⁻¹) свидетельствует о E,E-конфигурации.

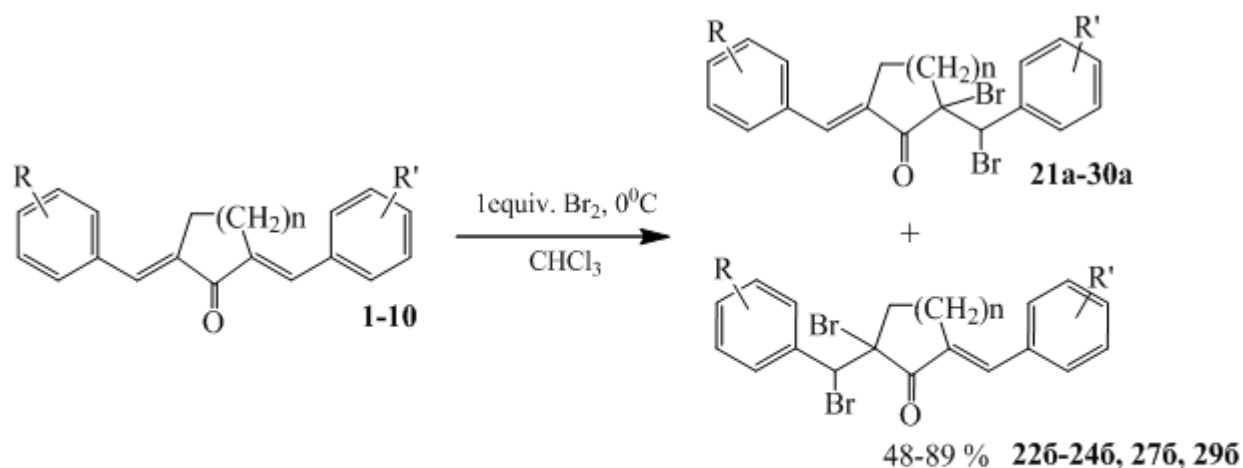
ЯМР¹H-спектр содержит сигналы винильных протонов =CHAr и =CHTh в виде синглетов при 7,78 и 8,09 м.д., протонов CH₂ – групп (1,87-3,20 м.д., м), тиофенового (6,88-7,21 м.д.) и бензольного колец (7,68-7,77 м.д., м).

2. Бромирование диенонов

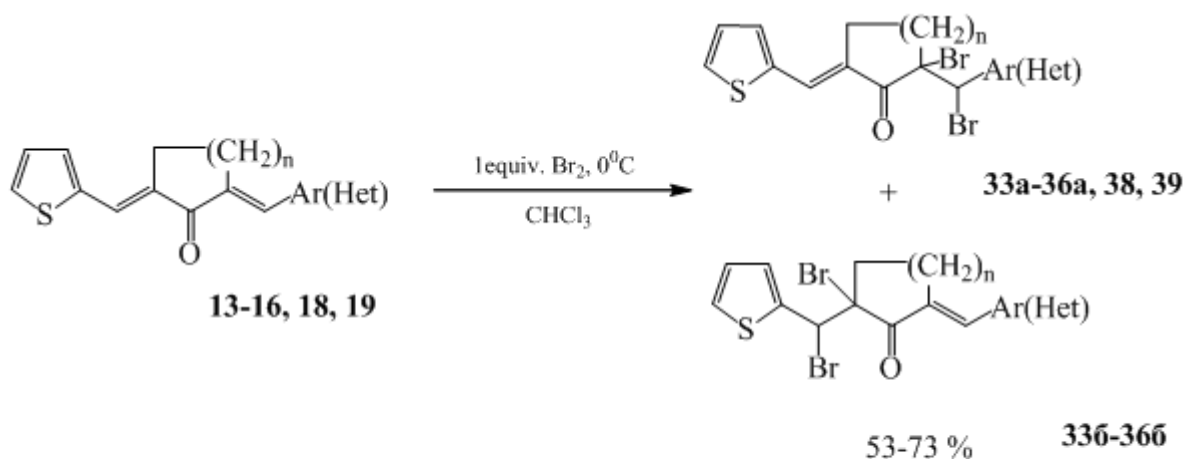
2.1. Синтез дибромаддуктов

Бромирование (гет)арилметиленцикланонов **1-19** проводилось по типичной методике бромирования симметричных диенонов при выдерживании эквимольных количеств диенона и брома при 0°C в хлороформе или четырёххлористом углероде (охлаждение льдом). При этом

с суммарными выходами 48-89% получены смеси изомерных дибромаддуктов **21а,б-30а,б**, **33а,б-36а,б**, **38**, **39** как результат присоединения брома по экзоциклическим двойным связям. При переходе от циклогексановых к циклопентановым системам наблюдалось значительное уменьшение выходов. Так, суммарный выход 2-бром-2-(бром-3-нитрофенилметил)-5-бензилиденциклопентанона (**29а**) и 2-бром-2-(бромфенилметил)-5-(3-нитрофенилметилен)циклопентанона (**29б**) составляет 48%, а циклогексановых аналогов **22а** и **22б** – 72%, что, вероятно, обусловлено регибридизацией атомов углерода в субстрате и образованием невыгодных заслонённых конформаций бромзамещённых циклопентана.



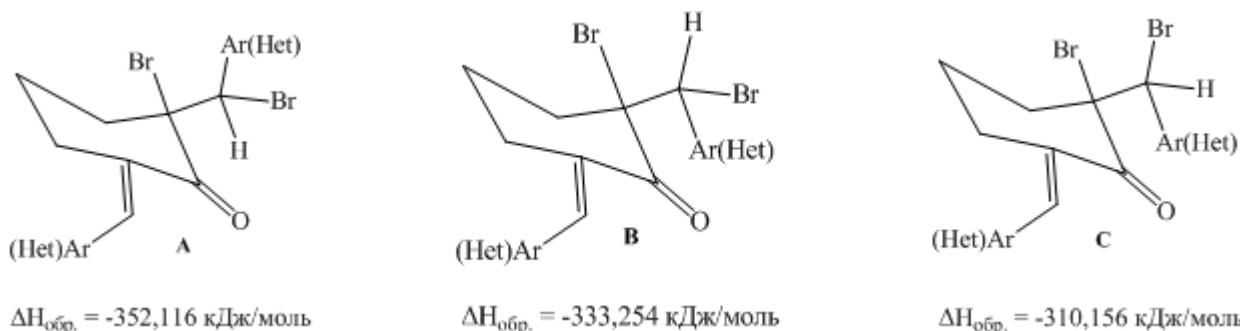
$n = 2$, R = H: R' = H (1, 21), 3-NO₂ (2, 22a,б), 4-OMe (3, 23a,б), 4-N(CH₃)₂ (4, 24a,б);
 R = R' = 3-NO₂ (5, 25), 4-OMe (6, 26); R = 3-NO₂, R' = 4-OMe (7, 27a,б);
 $n = 1$, R = H: R' = H (8, 28), 3-NO₂ (9, 29a,б); R = R' = 3-NO₂ (10, 30).



$n = 1$, Ar(Het) = 2-тиенил (18, 38);
 $n = 2$, Ar(Het) = Ph (13, 33a,б), 4-OMeC₆H₄ (14, 34a,б), 2-NO₂C₆H₄ (15, 35a,б),
 3-NO₂C₆H₄ (16, 36a,б), 2-тиенил (19, 39).

Полученные дибромаддукты **21а,б-30а,б**, **33а,б-36а,б**, **38**, **39** отнесены к *транс*-конформерам. В программном пакете PC HyperChem 808 методом ССП МО ЛКАО с параметризацией РМЗ нами показано, что из возможных

конформаций дибромидов **A**, **B**, **C** энергетически наиболее выгодна конформация **A** ($\Delta H_{обр.} = -352,116$ кДж/моль).



Конформация **B** менее выгодна ($\Delta H_{обр.} = -333,254$ кДж/моль) из-за сближения карбонильной группы и (гет)арильного заместителя; конформация **C** дестабилизирована, кроме указанного фактора, заслонением атомов брома и их отталкиванием ($\Delta H_{обр.} = -310,156$ кДж/моль).

Ключевыми для отнесения дибромидов к изомерам «а» и «б» являются сигналы метиновых протонов CHBr в спектрах ЯМР¹H. Симметричнопостроенные дибромиды **21**, **25**, **26**, **28**, **30**, **38**, **39** содержат один сигнал в виде синглета (6,07-6,40 м.д.), а также сигналы винильных протонов $=\text{CHAr}$ и $=\text{CHTh}$ (7,77-8,10 м.д. и 8,35-8,46 м.д.). В смеси изомерных дибромидов **22а,б-24а,б**; **27а,б**; **29а,б**; **33а,б-36а,б** присутствуют 2 сигнала метиновых протонов, причём в тиенилзамещенных дибромиде **33-36** этот сигнал находится в более слабом поле (6,37-6,40 м.д.), чем в арилзамещенных **21-30** (6,06-6,15 м.д.).

ЯМР ¹³C-спектры соответствуют строению полученных соединений.

Анализ спектра COSY H-H для соединения **21** (рис. 2.1.1) позволил выделить сигналы протонов циклогексанового кольца (кросс-пики H⁵/H⁴, (1,84 / 3,13 м.д./м.д.) H³/H⁴, (2,34 / 3,53 м.д./м.д.)).

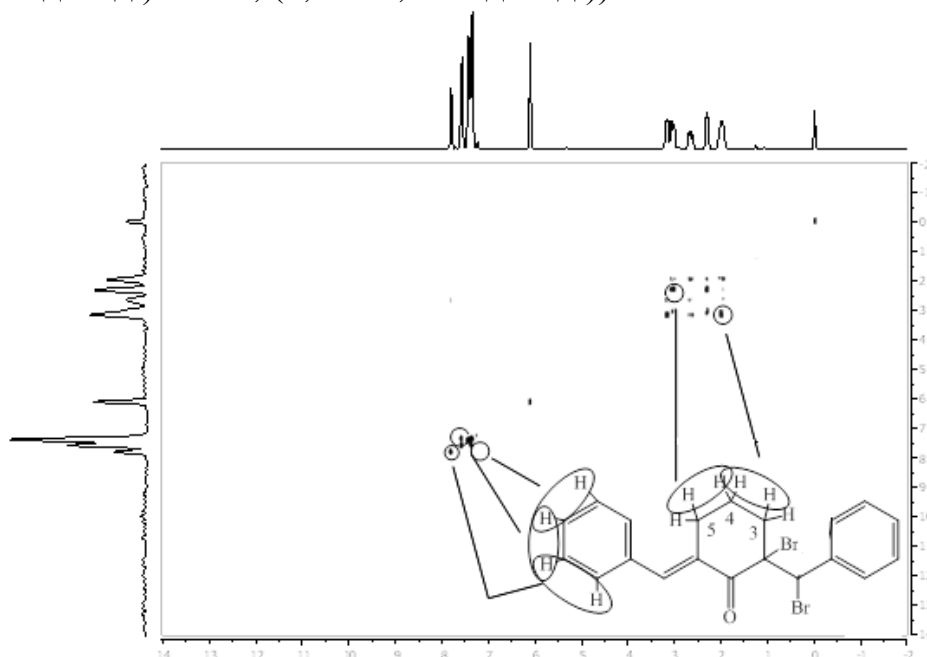
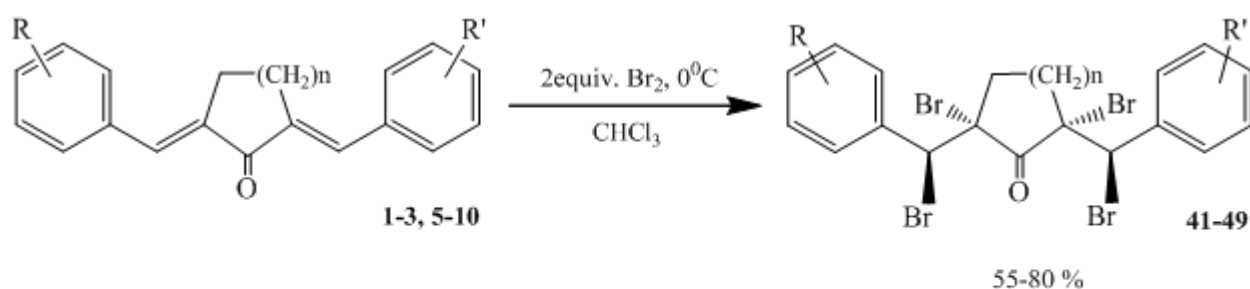


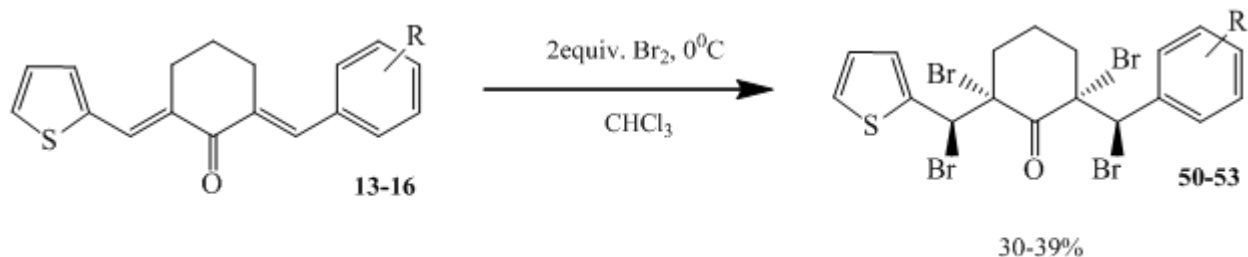
Рис. 2.1.1 COSY-спектр 2-бром-2-(бромфенилметил)-6-бензилиденциклогексанона (**21**)

2.2. Синтез тетрабромаддуктов

Тетрабромаддукты диалиденцикланонов симметричного строения были получены ранее и показана способность атомов брома (особенно в β -положении к карбонильной группе) к нуклеофильному замещению. Несимметричные аналоги ранее в реакцию тетрабромирования не вводились. Для получения их тетрабромидов, отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и определения изомерной принадлежности дибромаддуктов к формам «а» и «б» нами синтезированы соединения **41-53** (0°C , хлороформ) при соотношении субстрат : реагент = 1:2 с выходами 30-80%:



$n=2$: R = H: R' = H (1, 41), 3-NO₂ (2, 42), 4-OMe (3, 43);
 R = R' = 3-NO₂ (5, 44), 4-OMe (6, 45); R = 3-NO₂, R' = 4-OMe (7, 46);
 $n=1$: R = H: R' = H (8, 47), 3-NO₂ (9, 48); R = R' = 3-NO₂ (10, 49),



R = H (13, 50), 4-OMe (14, 51), 2-NO₂ (15, 52), 3-NO₂ (16, 53)

При переходе от циклогексановых к циклопентановым системам выходы тетрабромидов уменьшаются (с 80% до 30%). Аналогичная закономерность наблюдалась и для дибромаддуктов.

Дитиенилиденцикланоны **18-20** в условиях реакции осмоляются, вероятно, из-за исчезновения стабилизирующего влияния сопряжённой системы связей.

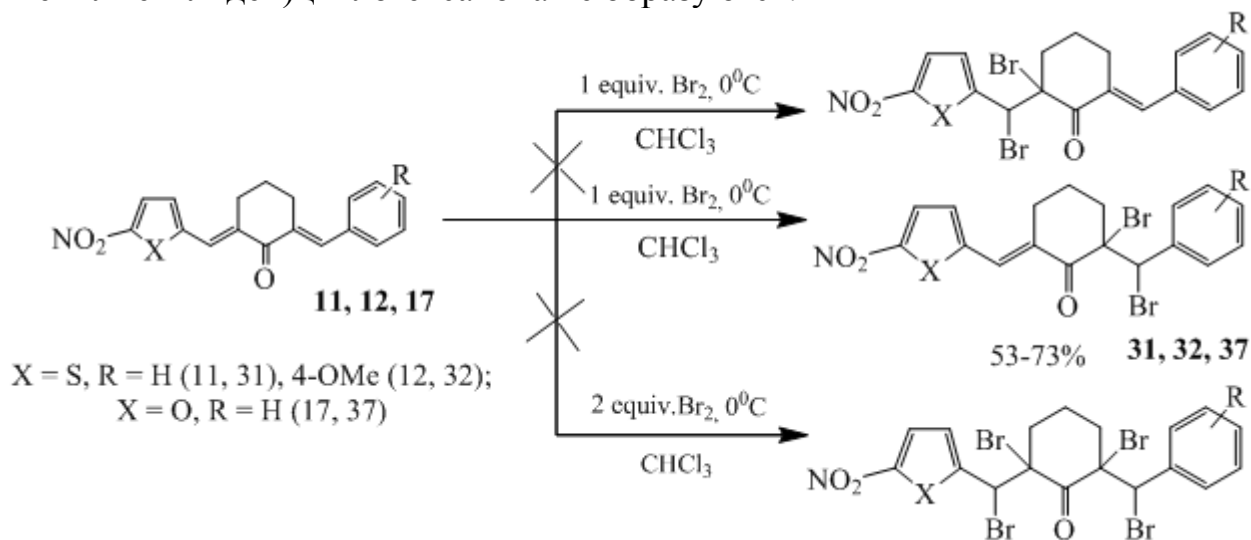
В ИК-спектрах продуктов тетрабромирования имеются полосы поглощения несопряжённой карбонильной группы ($1737\text{-}1754\text{ см}^{-1}$), связей C-Br ($625\text{-}640\text{ см}^{-1}$), отсутствуют полосы валентных колебаний этиленовых связей. В ЯМР ^1H спектрах выделены синглеты метиновых протонов, связанных с арильным (5,57-6,08 м.д.) и тиенильным (6,40 м.д.) заместителями, которые являлись ключевыми для отнесения изомерных форм «а» и «б».

Тетрабромиды представляют собой бесцветные кристаллы (в отличие от окрашенных дибромаддуктов) из-за отсутствия хромофорной цепи сопряжения.

2.3. Специфичное бромирование

Образование смеси изомерных дибромаддуктов поставило задачу получения индивидуальных соединений. Варьирование природы замещающих групп в несимметричных диенонах позволило нам найти субстраты, способные к специфичному бромированию. Такое течение реакции, как и ожидалось, оказалось возможным при введении нитрогруппы в фурановый или тиофеновый цикл 6-бензилиден-2-гетарилметиленциклогексанонов.

При выдерживании эквимольных количеств 5-нитрофурил(5-нитротииенил)содержащих кетонов **11**, **12**, **17** и брома в хлороформе при 0⁰С протекает избирательное присоединение брома по двойной связи стирильного заместителя с образованием 2-бром-2-(бромфенилметил)-6-(5-нитротииенилметилен)циклогексанона (**31**), 2-бром-2-(бром-4-метоксифенилметил)-6-(5-нитротииенилметилен)циклогексанона (**32**) и 2-бром-2-(бромфенилметил)-6-(5-нитрофурилметилен)циклогексанона (**37**) с хорошими выходами (53-73%). При использовании диенонов, содержащих фурильный заместитель, происходит сильное осмоление. Тетрабромиды 5-нитро(гет)арилметиленциклогексанонов **11**, **12**, **17** и 2,6-ди-(5-нитро-2-тиенилметилен)циклогексанона не образуются.



В ЯМР¹Н спектрах 5-нитрофурил(5-нитротииенил)содержащих дибромидов **31**, **32**, **37** присутствуют сигналы протонов СНВr (6,05-6,04 м.д.) и винильных протонов гетарилметиленовых фрагментов (8,15-8,45 м.д.).

В спектре NOESY Н-Н 2-бром-2-(бромфенилметил)-6-(5-нитротииенилметилен)циклогексанона (**31**) кросс-пик 6,04 / 7,35 м.д., характеризует взаимодействие метинового протона СНВr с о-протоном бензольного кольца, что подтверждает специфичность бромирования (рис 2.3.1).

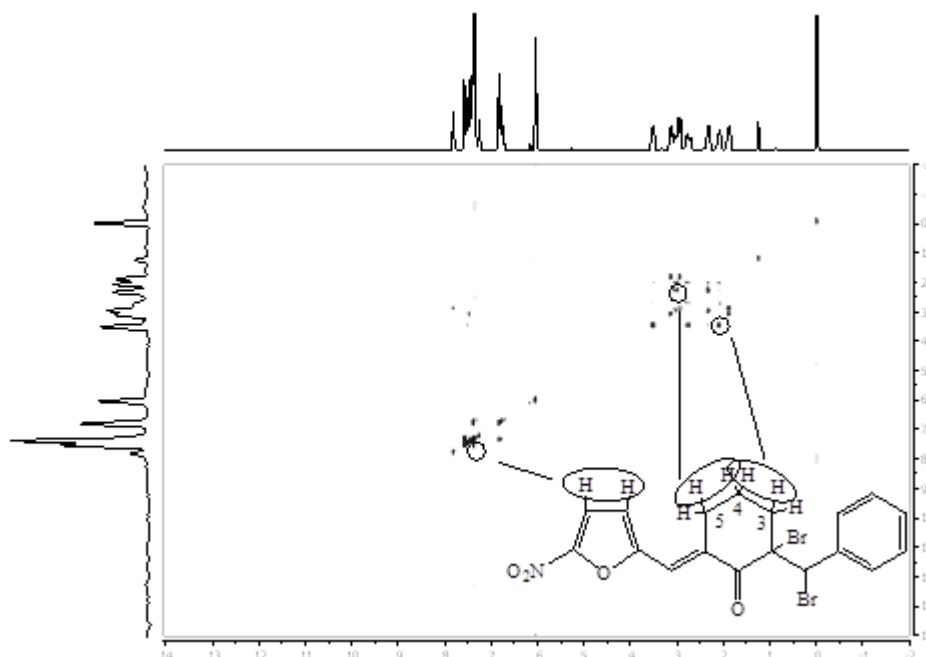


Рис. 2.3.1 COSY-спектр 2-бром-2-(бромфенилметил)-6-(5-нитрофурилметилен)циклогексанола (**37**)

Таким образом, введение в гетерокольцо несимметричных диенонов электроакцепторной нитрогруппы позволяет проводить бромирование полностью селективно и прогнозировать направленный синтез дибромидов диалиденциклоанонов.

2.4. Влияние замещающих групп на направление бромирования. Соотношение изомерных дибромидов

С помощью квантовохимических расчетов электронной плотности диенонового фрагмента в программном пакете PC HyperChem 808 методом ССП МО ЛКАО с параметризацией PM3 нами подтверждена и обоснована селективность бромирования в зависимости от электронной плотности на реакционных центрах диенонов **11**, **13-17** (табл. 2.4.1.).

Значения электронной плотности на ВЗМО
на ключевых атомах несимметричных диенонов
(PC HyperChem 808, ССП МО ЛКАО, РМЗ)

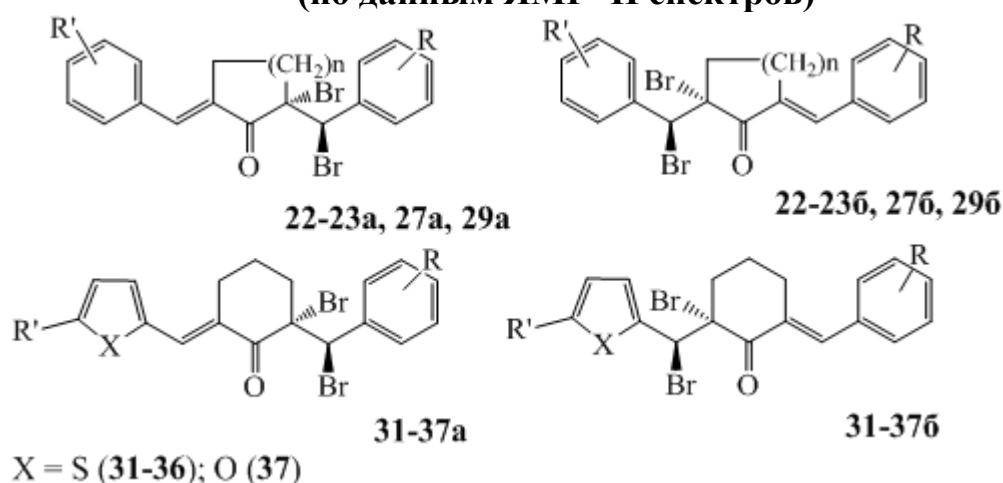
№ соед.	Диенон	Атом углерода	ВЗМО	Направление предпочтительной атаки электрофила
1	2	3	4	5
11		β	0,156	только β , α
		α	0,050	
		α'	0,003	
		β'	0,007	
13		β	0,285	β , α
		α	0,344	
		α'	0,013	
		β'	0,027	
14		β	0,382	β , α
		α	0,356	
		α'	0,007	
		β'	0,008	
15		β	0,005	β' , α'
		α	0,004	
		α'	0,235	
		β'	0,156	
16		β	0,009	β' , α'
		α	0,008	
		α'	0,084	
		β'	0,077	
17		β	0,142	только β , α
		α	0,065	
		α'	0,004	
		β'	0,007	

Согласно расчётам, для 2-тиенилиден-6-бензилиденциклогексанона (**13**) предпочтительна атака электрофила по этиленовой связи стирильного заместителя (а не со стороны тиенилметиленового заместителя как предполагалось), где электронная плотность на ВЗМО, вследствие сопряжения и донорного эффекта π -избыточного тиофенового кольца максимальна. Соотношение форм **33a:33b** составляет 3,0 : 1,0. Введение донорного заместителя (p-OMe) в бензольное кольцо сохраняет направление реакции и повышает выход изомера **a** (соотношение форм **34a:34b** = 5,0 : 1,0), а электроакцепторного заместителя (NO₂) изменяет его на альтернативное как для м-нитро (соотношение форм **36a:36b** = 1,0 : 3,0), так и особенно для

о-нитрофенилзамещённого субстрата (соотношение форм **35a:35b** = 1,0 : 5,0) за счёт орто-эффекта – стерического и электронакцепторного влияния нитрогруппы. Аналогичная тенденция наблюдается и для несимметричных диарилзамещённых диенонов **2,3,7,9** (соотношение меняется от 1,0 : 1,5 до 1,2 : 1,0). Вследствие частичного выхода бензольных колец из сопряжения в этом случае определяющее влияние на направление бромирования оказывает индукционный эффект заместителя (табл. 2.4.2).

Таблица 2.4.2

**Соотношение изомерных дибромаддуктов
(по данным ЯМР ¹H спектров)**



№ соединения	R	R'	n	Соотношение изомеров
33a,б	H	H	2	33a : 33б = 3,0 : 1,0
34a,б	4-OMe	H	2	34a : 34б = 5,0 : 1,0
36a,б	3-NO ₂	H	2	36a : 36б = 1,0 : 3,0
35a,б	2-NO ₂	H	2	35a : 35б = 1,0 : 5,0
22a,б	3-NO ₂	H	2	22a : 22б = 1,0 : 1,5
23a,б	4-OMe	H	2	23a : 23б = 1,2 : 1,0
27a,б	4-OMe	3-NO ₂	2	27a : 27б = 2,0 : 1,0
29a,б	3-NO ₂	H	1	29a : 29б = 1,0 : 3,0
31a,б	H	NO ₂	2	31a : 31б = 1,0 : 0,0
32a,б	4-OMe	NO ₂	2	32a : 32б = 1,0 : 0,0
37a,б	H	NO ₂	2	37a : 37б = 1,0 : 0,0

Объяснение селективности бромирования 2-бензилиден-6-тиенилиденциклогексанона следует из его геометрии: тиофеновое кольцо по данным РСтА, в отличие от бензольного, располагается копланарно со связями С=С-С=О, и его донорное влияние распространяется на стирильный фрагмент (более «олефиновый» характер связи С=С), что и определяет направление электрофильной атаки. Аналогичную структуру имеет и 2-

бензилиден-6-(5-нитрофурилметилен)циклогексанон (**17**). Данные РСтА показали некопланарность бензольного цикла и связи С=С и расположение 5-нитрофурильного заместителя в одной плоскости с этиленовой связью. На рис. 2.4.1 приведены значения двугранных углов (φ) плоскости циклов и связи С=С.

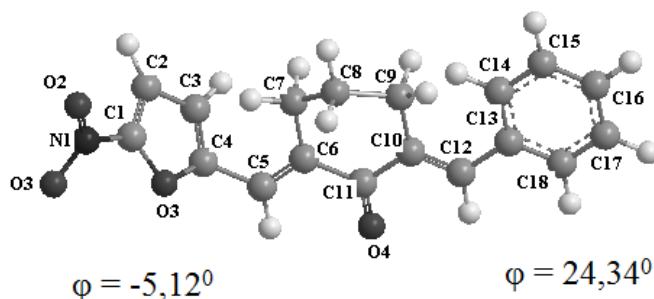
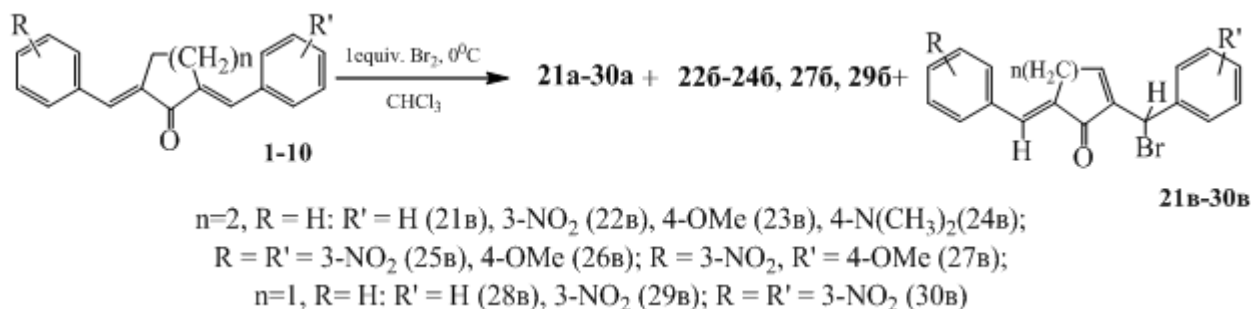


Рис. 2.4.1. Общий вид молекулы 2-бензилиден-6-(5-нитрофурилметилен)циклогексанона (**17**) (по данным РСтА)*

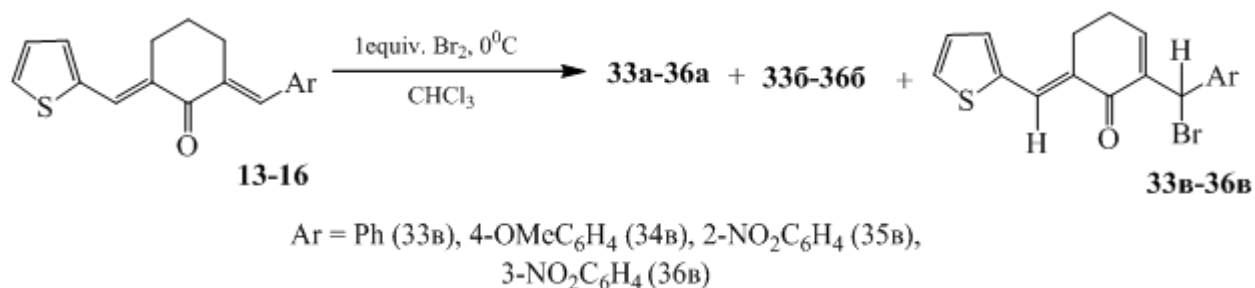
Таким образом, селективность и полную селективность (специфичность) бромирования диенонов определяют вклад замещающих групп в систему сопряжения, электронные эффекты заместителей и геометрия субстратов.

2.5. Побочные реакции бромирования диенонов и их направление

Анализ ЯМР ^1H спектров дибромаддуктов позволил установить, что при бромировании диалиденцикло(пента)гексанонов **1-10**, **13**, **16**, **18**, **19** наряду с присоединением брома побочно протекает элиминирование с образованием бромидов **21в-30в**, **33в-36в**, содержащих двойную связь в аlicycle.



* Автор признателен к.х.н. Бушмарину И.С. (ИНЭОС, г. Москва) за выполнение РСтА



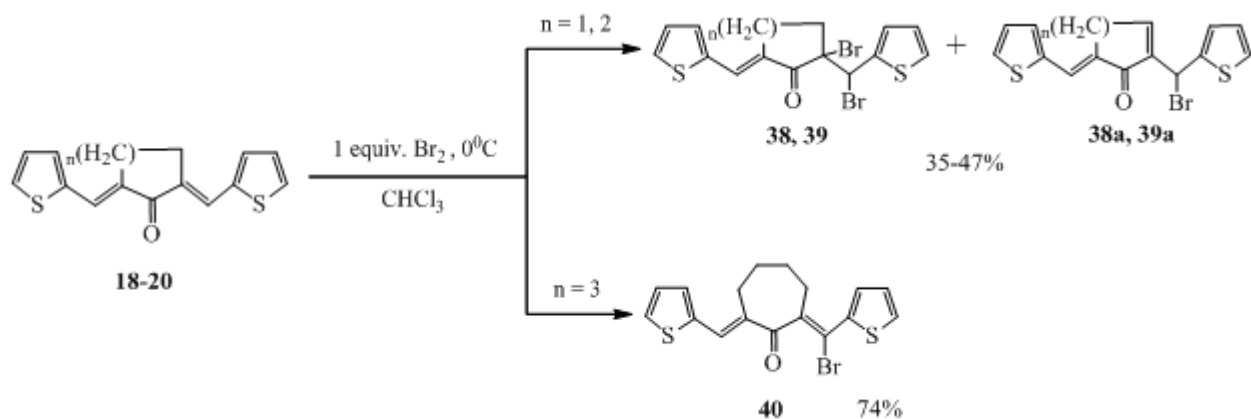
В спектрах ЯМР ^1H продуктов бромирования диенонов наряду с сигналами, характерными для дибромидов, присутствуют сигналы побочно образующихся бромидов **21b-30b**, **33b-36b**: метинового протона, связанного с арильным и циклоалкеновым заместителями (4,65-4,85 м.д.) и винильного протона алицикла (7,89-8,60 м.д.), который можно выделить среди мультиплета ароматических протонов.

Один из минорных продуктов (**33b**) выделен методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан : хлороформ = 1:1) из смеси продуктов бромирования (**33a,б,в**) 2-бензилиден-6-тиенилиденциклогексанона (**13**).

2.6. Бромирование дитиенилиденцикланонов.

Синтез 2-(бромтиенилметилен)-7-тиенилиденциклогептанона

При бромировании 2,7-дитиенилиденциклогептанона (**20**), в отличие от его циклопентанового (**18**) и циклогексанового (**19**) аналогов, неожиданно с высоким выходом (74%) был получен продукт присоединения-отщепления – 2-(бромтиенилметилен)-7-тиенилиденциклогептанон (**40**):



ИК-спектр винилбромида **40** содержит полосы поглощения связей $\text{C}=\text{C}$ (1555 см^{-1}), сопряженной карбонильной группы (1665 см^{-1}), $=\text{C}-\text{Br}$ (725 см^{-1}). В ЯМР ^1H спектре регистрируется сигнал винильного протона (7,89 м.д.), отсутствует сигнал метинового протона, характерный для дибромодукта. Подтверждением образования экзоциклической двойной связи служит сохранение в ЯМР ^{13}C спектре сигналов sp^3 -гибридных атомов углерода алицикла.

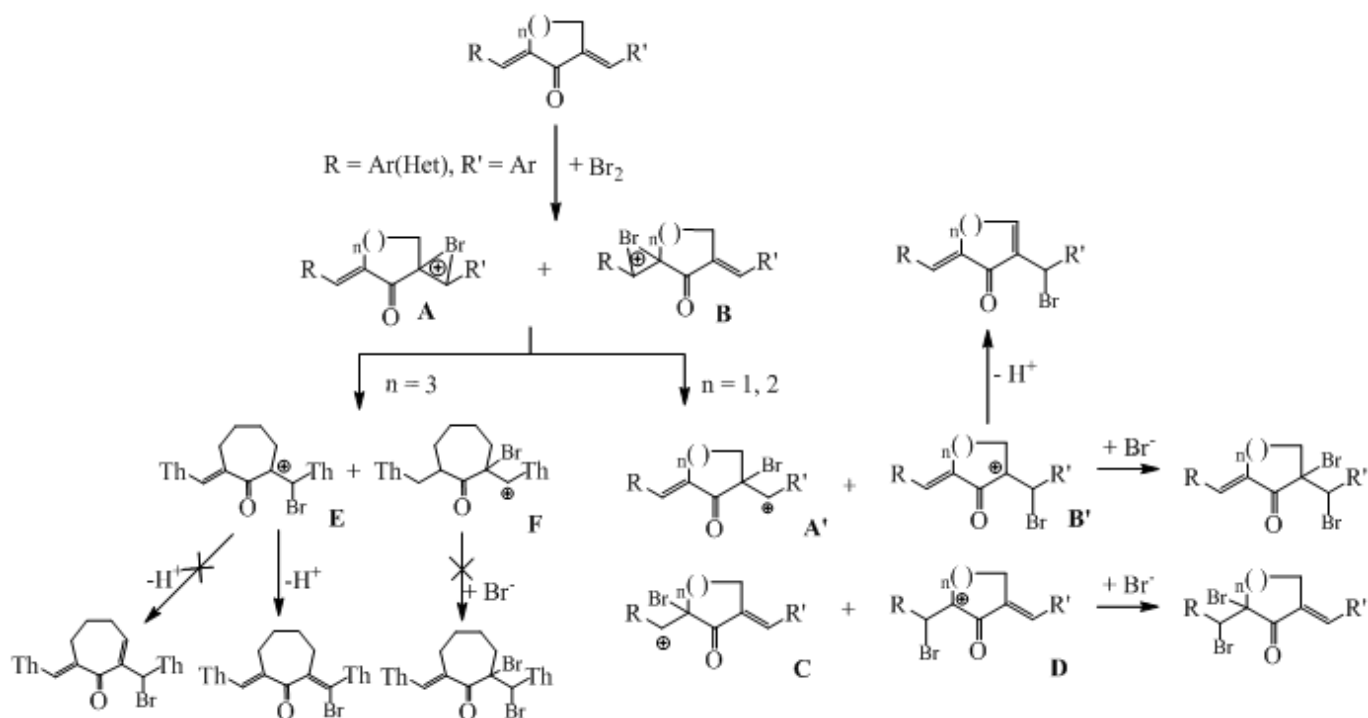
Такое направление реакции, которое можно рассматривать как присоединение-отщепление (галогенирование с сохранением двойной связи), вероятно, объясняется выгодностью образования протяжённой сопряжённой системы, чему способствует расположение тиофеновых колец в плоскости $C=C-C=O$ связей. Кроме того, введение двойной связи в циклогептановое кольцо крайне невыгодно, т.к. приводит к жёсткой структуре, исключающей псевдотвращение. Образование дибромпродукта не происходит вследствие реализации невыгодных заслоненных конформаций (транс-аннулярное взаимодействие).

Таким образом, в зависимости от размера алицикла в дитиенилиденциклоалканах протекает бромирование с миграцией либо сохранением положения двойной связи.

2.7. Вероятная схема образования продуктов бромирования диенонов

На основе теоретических представлений, литературных и полученных нами данных можно предложить вероятные пути образования продуктов бромирования диенонов.

Реакция протекает как Ad_E транс-присоединение брома по этиленовым связям субстрата с возникновением бромониевых ионов **A**, **B**, их распад с образованием карбокатионов **A'**, **B'**, **C**, **D** разной стабильности (что определяет селективность) и дальнейшее присоединение аниона брома.



При бромировании 5-нитрогетарилзамещённых диенонов **11**, **12**, **17** возникают устойчивые катионы бензильного типа **A'**; образование катионов

С и **Д** невыгодно из-за близкого расположения электронакцепторного заместителя.

Известно, что реакции электрофильного присоединения по двойной связи сопровождаются элиминированием, поскольку стабилизация карбкатионного интермедиата протекает как посредством присоединения аниона, так и выброса электрофильной частицы (протона).

При бромировании диенонов циклопентанового и циклогексанового ряда, в соответствии с предложенной схемой, наряду с присоединением бром-аниона к карбкатиону протекает депротонирование с участием алицикла и образованием замещённых циклопентена (циклогексена), близких по устойчивости к их насыщенным изологам. Имеет место «бромирование с миграцией двойной связи».

В случае диенона **20**, содержащего семичленный цикл, присоединение бром-аниона к катионам **Е** и **Г** не происходит из-за возникновения невыгодных транс-аннулярных взаимодействий. Основным направлением реакции является депротонирование с образованием экзоциклической двойной связи, так как альтернативный путь крайне не выгоден (циклогептен неустойчив).

Выводы

1. Выявлены закономерности и особенности бромирования кросс-сопряженных диеноновых производных алициклического ряда в зависимости от типа терминальных заместителей и размера алицикла (C_5-C_7). При использовании эквимольных соотношений реагентов (диенон : бром) получены дибромаддукты диилиденциклопента(гекса)нонов; при соотношении 1 : 2 – соответствующие тетрабромаддукты. Из-за конформационных особенностей алициклов выходы бромаддуктов диилиденциклопентановых ниже по сравнению с их циклогексановыми аналогами.

2. Для диенонов с различными терминальными заместителями (арильный, тиенильный) реализуются оба конкурентных направления присоединения брома с образованием изомерных дибромаддуктов, соотношение которых колеблется от 1,0 : 5,0 до 3,0 : 1,0, что определяется природой и положением замещающих групп в бензольном, гетерокольце и геометрией молекулы. Аналогичные закономерности, хотя и менее выраженные вследствие вывода из сопряжения обоих бензольных колец, наблюдаются и для диарилзамещённых диенонов.

3. Бромирование 5-нитрофурил (5-нитротиенил) содержащих диенонов несимметричного строения протекает специфично с образованием продуктов присоединения брома по двойной связи стирильного заместителя.

4. С помощью квантовохимических расчётов и спектральных данных подтверждена и обоснована селективность бромирования диенонов.

5. Дибромирование диенонов циклопентанового и циклогексанового рядов сопровождается реакцией бромирования с миграцией двойной связи в алицикл, что подтверждается спектрально и выделением одного из минорных продуктов методом колоночной хроматографии.

6. Направление бромирования симметричных дитиенилиденцикланонов C_5 - C_7 определяется размером алицикла. Для субстрата C_7 реакция протекает как присоединение-отщепление с сохранением положения двойной связи и образованием с высоким выходом винилбромида. Аналоги циклопентанового и циклогексанового ряда бромруются по обычной схеме Ad_E транс-присоединения с образованием дибромаддуктов и побочных бромидов, содержащих двойную связь в алицикле.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Бромирование несимметричных кросс-сопряжённых диенонов ряда циклогексана. Синтез региоизомерных дибромаддуктов / Андреев И.Е., Фомина Ю.А., Кривенько А.П. // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81. – Вып. 4. – С.695-696.

2. Регионаправленные реакции несимметричных дилиденциклогексанов с электрофильными и нуклеофильными реагентами / Андреев И.Е., Варшаломидзе И.Э., Фомина Ю.А., Кривенько А.П. // Известия Саратовского университета. Серия «Химия. Биология. Экология». – 2011. – Т. 11. – С. 3-7.

3. Бромирование сопряжённых циклогексадиенонов / Фомина Ю.А., Андреев И.Е., Кривенько А.П. // Сб. материалов Международной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых учёных». – Астрахань. – 2006. – С. 106-107.

4. Новые перспективные соединения нитрофуранового(тиофенового) рядов антистафилококкового действия / Фомина Ю.А., Голиков А.Г., Андреев И.Е., Шаповал О.Г. // Сб. материалов Всероссийской молодёжной выставки-конкурса прикладных исследований, изобретений и инноваций. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. – 2009. – С. 130.

5. Бромирование дилиденциклогексанов. Синтез ди- и тетрабромаддуктов / Андреев И.Е., Фомина Ю.А. // Тезисы докл. XX Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та. – 2009. – С. 130-131.

6. Бромирование кросс-сопряжённых диенонов ряда цикlopenta(гекса)на / Вальковская К.А., Андреев И.Е. // Сб. тезисов V Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире». – Спб.: ВВМ. – 2011. – С. 308-309.

7. Регионаправленное дибромирование несимметричных дилиденциклогексанов / Андреев И.Е., Вальковская К.А., Кривенько А.П. // Сб. тезисов Всеросс. конф. (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» Российского университета дружбы народов. – Москва. – Апрель 2011. – С.120-121.

8. Особенности бромирования дилиденциклогексанонов / Андреев И.Е., Фомина Ю.А., Кривенько А.П. // Межвузовский сборник научн. тр. VIII Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых учёных «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов: Изд-во «Кубик». – 2011. – С. 295-297.

9. Синтез тетрабромаддуктов дилиденцикланонов / Андреев И.Е., Кривенько А.П. // Межвузовский сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Химия биологически активных веществ». – Саратов: Изд-во «КУБиК». – 2012. – С. 34-35.

Работы № 1, 2 опубликованы в журналах, отвечающих перечню ВАК РФ.