

На правах рукописи



**ЗИНИНА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**АМИНИРОВАНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ  
КАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ  
В (ГЕТЕРО)ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

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»  
на кафедре органической и биоорганической химии

*Научный руководитель:* доктор химических наук, профессор  
**Сорокин Виталий Викторович**

*Официальные оппоненты:* доктор химических наук, профессор  
**Берберова Надежда Титовна**  
(Астраханский государственный технический  
университет), проректор по научной работе и  
инновациям

кандидат химических наук  
**Варшаломидзе Инга Эдуардовна**  
(Саратовский государственный медицинский  
университет), ассистент кафедры  
фармацевтической химии

*Ведущая организация:* **Пермская государственная  
фармацевтическая академия (г.Пермь)**

Защита состоится 27 июня 2013 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании  
диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном  
университете имени Н.Г.Чернышевского по адресу:  
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, институт Химии СГУ.

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

Автореферат разослан \_\_\_\_ мая 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, д.х.н.



Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Важное место в теоретической и прикладной химии поликарбонильных соединений циклогексанового ряда занимают 2,4-диацетил-3-*R*-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны, этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-*R*-циклогексанкарбоксилаты и диэтил 2-*R*-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты. Доступные способы синтеза, высокая химическая активность и близкое расположение функциональных групп обуславливают их ценность как модельных объектов для изучения вопросов реакционной способности, региоселективности, стереостроения. Реакции аминирования и гетероциклизации указанных субстратов позволяют получать соединения с широким спектром биологического действия. Можно ожидать, что введение адамантильного радикала с одновременным построением енаминного фрагмента позволит перейти к новым биологически активным соединениям. Особый интерес представляют реакции окисления полифункциональнозамещённых циклогексанонов, поскольку изучение их окислительной трансформации важно для понимания некоторых аспектов окислительного метаболизма и экологической химии, а разработка простых методов синтеза оксоланов с углеродным скелетом аскорбиновой кислоты и фармакофорными заместителями на основе доступных полупродуктов является актуальным вопросом для синтетической химии.

Работа выполнена в русле плановых научных исследований кафедры органической и биорганической 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 путей превращения диацетилгидроксициклогексанонов и гидроксиоксоциклогексан(ди)карбоксилатов в реакциях аминирования и окислительной трансформации.

### Научная новизна

На основании найденных электронных и стерических факторов, с помощью квантовохимических и молекулярномеханических расчётов интермедиатов или спектрального изучения продуктов выявлена и обоснована региоселективность конденсации халконов либо кетозэфиров с метиленактивными соединениями, аминирования и окислительной трансформации диацетилгидроксициклогексанонов и гидроксиоксоциклогександикарбоксилатов. Изомеры ацетилгидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов идентифицированы хромато-масс-спектроскопией и с помощью реакции с гидроксиламином. С помощью ИК, ЯМР спектроскопии и РСА выявлены особенности (стерео)химического строения новых енаминов и *O*-гетероциклов.

Взаимодействием замещённых циклогексанонов и циклогексан(ди)карбоксилатов с нуклеофильными реагентами получены новые соединения с фармакофорными фрагментами рядов этоксикарбонилзамещённых изоксазолов, циклогексениладамантилалкиламинов.

Показано, что окислительная трансформация диацетилгидроксициклогексанонов и гидроксиоксоциклогександикарбоксилатов в условиях реакции Байера-Виллигера протекает до замещённых оксооксоланов, труднодоступных иными путями синтеза, а окисление диацетилгидрокси-диметилциклогексанона в тех же условиях осложняется перегруппировкой интермедиата с образованием тетрагидропиран-2-она. Предложены возможные схемы трансформаций.

Полученные результаты исследований расширяют имеющиеся представления о конденсации халконов и непредельных кетоэфиров с метиленактивными соединениями, об аминировании и реакции Байера-Виллигера диацетилгидроксициклогексанонов и гидроксиоксоциклогексан(ди)карбоксилатов.

**Практическая значимость** заключается в разработке способов синтеза новых полизамещённых циклогексениламинов, оксооксоланкарбоксилатов, ацетилоксооксоланов, тетрагидропиран-2-онов, содержащих в молекулах фармакофорные фрагменты. Среди синтезированных соединений выявлены вещества с антимикробной активностью, с фитотоксичностью, оказывающие ингибирующее влияние на дыхательные процессы животных клеток.

**На защиту выносятся:**

- результаты по выявлению и обоснованию регионаправленности протекания реакций 3-бензилиден-2,4-пентандиона и этил 2-бензилиден-3-оксобутанкарбоксилата с метиленактивными соединениями (ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном);
- синтетический подход к новым адамантилзамещённым енаминам циклогексанового ряда и этоксикарбонилзамещённым изоксазолам на основе реакций оксоциклогексанкарбоксилатов с нуклеофильными реагентами;
- результаты изучения окислительной трансформации диацетилгидроксициклогексанонов и гидроксиоксоциклогександикарбоксилатов в условиях реакции Байера-Виллигера;
- данные по спектральному изучению (стерео)строения рядов неизвестных ранее енаминов, оксооксоланов и тетрагидропиран-2-онов;
- результаты по изучению биологической активности полученных соединений.

**Апробация работы.**

Основные результаты работы представлялись на XI Международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" (Волгоград, 2009), V Международной конференции молодых ученых по органической химии (Санкт-Петербург, 2009), VII, VIII Всероссийских конференциях молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической

и экспериментальной химии» (Саратов, 2010, 2011), 73-й студенческой научно-практической конференции в рамках первой Всероссийской недели науки с международным участием, посвящённой дню российской науки «Молодые ученые – здравоохранению» (Саратов, 2012), Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 2012), 16-й Международной Пущинской школе-конференции молодых ученых «Биология-наука XXI века» (Пущино, 2012), Всероссийской школе-конференции "Химия биологически активных веществ" молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием "ХимБиоАктив-2012" (Саратов, 2012), 51-ой Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2013), V Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013»: «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ», посвящённой 80-летию со дня рождения академика А.П. Арзамасцева и 95-летию ВГУ (Воронеж, 2013).

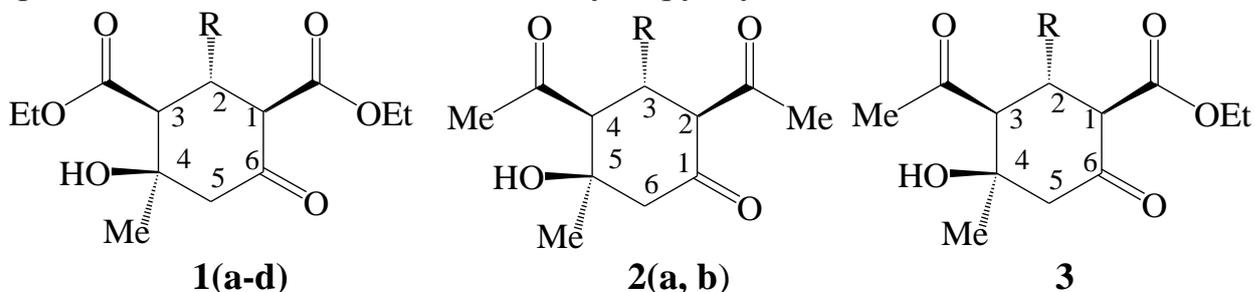
**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 18 работ: из них 12 статей, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК и 7 статей в сборниках научных трудов, 6 тезисов докладов на Международных и Российских конференциях.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, включая введение, три главы, выводы, список использованных источников из 171 наименования, 21 таблицу, 23 рисунка. Приложение содержит 33 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез циклогексанонов и циклогексанкарбоксилатов

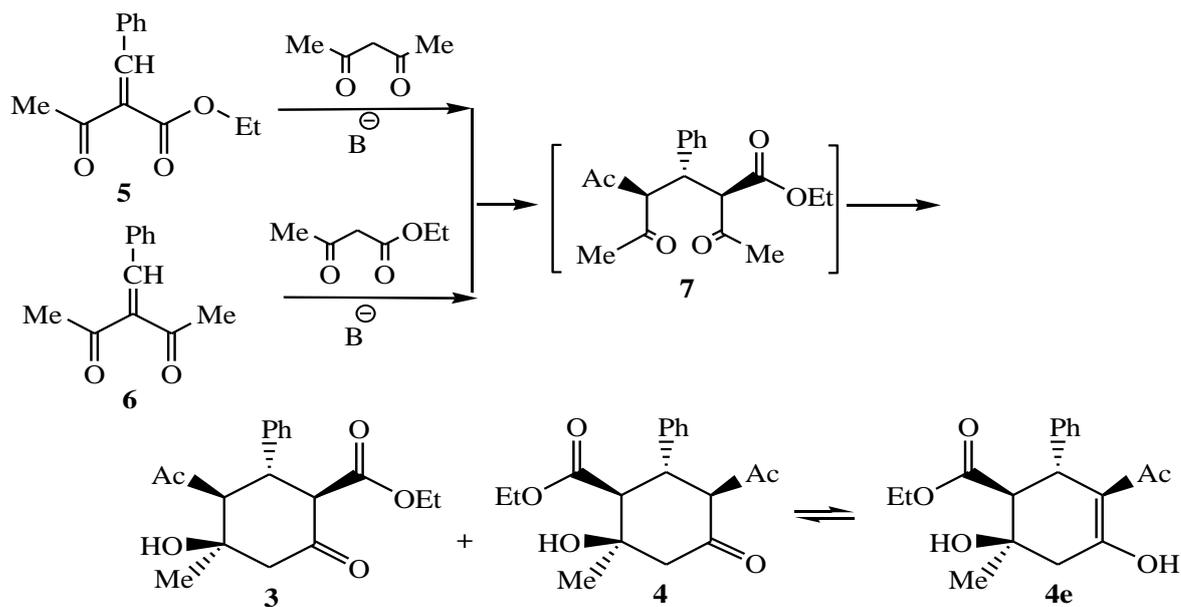
В качестве исходных соединений были использованы диэтил 2-*R*-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты (**1a-d**), 3-*R*-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны (**2 a, b**) и этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат (**3**), содержащие арильный заместитель либо метильную группу.



R= Ph (1a, 2a, 3), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-3 (1b), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-4 (1c), CH<sub>3</sub> (1d, 2b)

Известно, что соединения **1, 2** полученные по реакции дикетонной конденсации альдегидов с ацетилацетоном или этиловым эфиром

ацетоуксусной кислоты (в мольном соотношении 1:2) в условиях основного катализа, реализуются в виде одной из восьми возможных пар энантиомеров. Количество теоретически возможных энантиомерных пар ацетилгидрокси-оксоциклогексанкарбоксилатов, полученных конденсацией кетоэфира **5** либо халкона **6** по реакции Михаэля, возрастает до 16, однако, путём перекристаллизации либо колоночной хроматографией на оксиде алюминия удаётся выделить лишь изомер **3** с выходом 60-78%. Оба направления синтетически эквивалентны, однако установлено, что первый путь предпочтительнее, так как реакция протекает быстрее и с лучшими выходами.



С помощью хромато-масс-спектрометрии в кристаллической смеси продуктов конденсации обнаружены наряду с мажорным ацетилгидрокси-оксоциклогексанкарбоксилатом **3** (время удерживания 17.62 мин.) другие изомерные кетоэфиры.

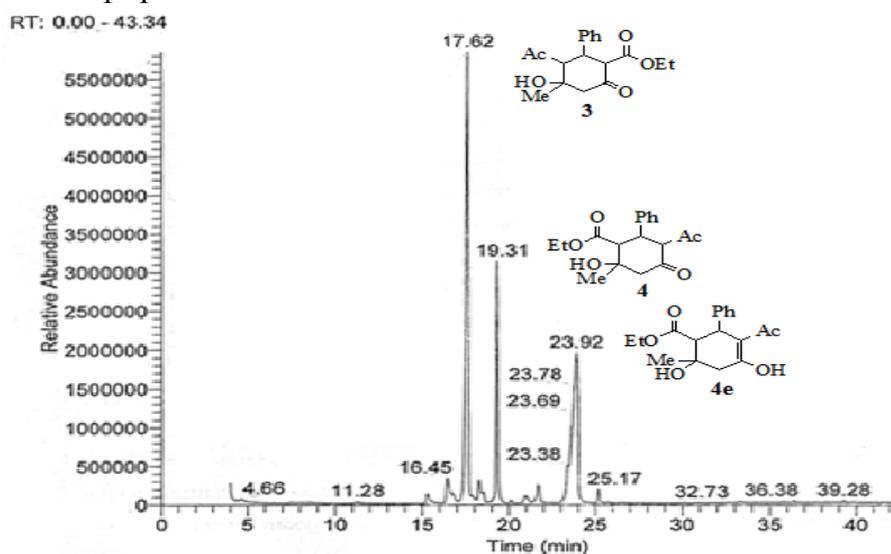
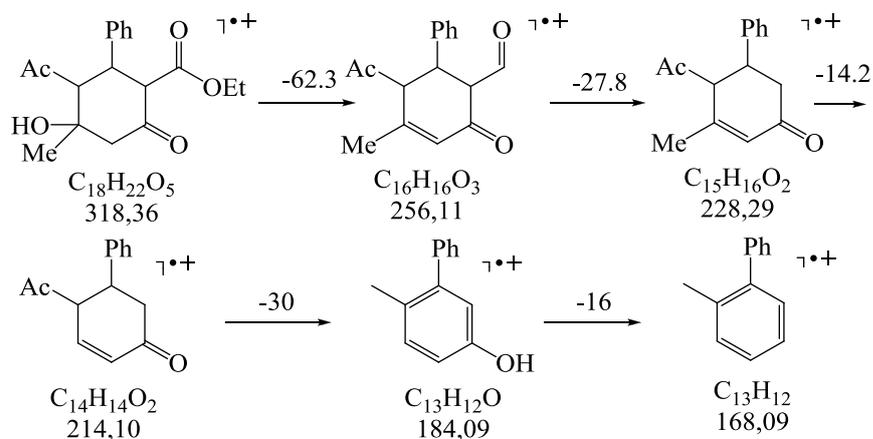


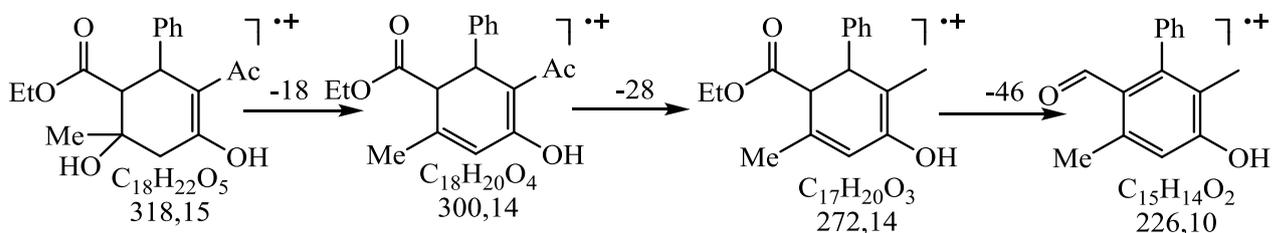
Рис. 1. Хроматограмма смеси изомерных карбоксилатов **3**, **4**, **4e**

Изомер **3** имеет следующую предположительную схему фрагментации:



Вероятная схема фрагментации изомера **3**.

Два пика меньшей интенсивности со временами удерживания 19.31 и 23.92 мин. соответствуют изомеру **4** и его енольной форме **4e**. Изомер **4** имеет схожий с ацетилгидроксиоксоциклогексанкарбоксилатом **3** путь фрагментации, причем в масс-спектрах обоих соединений отсутствует пик молекулярного иона. В отличие от них масс-спектр соединения **4e** содержит пик молекулярного иона, который расщепляется по иному пути. Енолизации изомера **4** способствует наличие в его молекуле 1,3-дикетонного фрагмента.



Вероятная схема фрагментации соединения **4e**

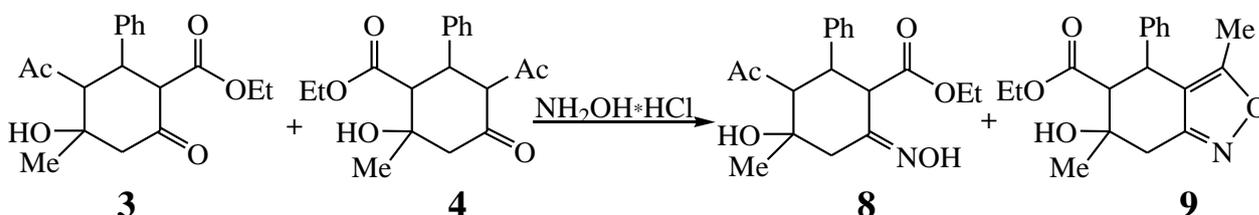
Таким образом, при синтезе гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов из халконов **5**, **6** по данным хромато-масс-спектрометрии образуется два региоизомера **3** и **4**, из которых минорный продукт фиксируется как в кетонной **4**, так и в енольной **4e** форме.

Очевидно, образование изомеров **3** либо **4** из дикетона **7** обусловлено распределением ролей карбонильной и метиленовой компоненты между его ацетилацетоновым и сложноэфирным фрагментами. Расчёт энергии образования изомеров промежуточного дикетона **7** (MM2), зарядов и электронной плотности на граничных орбиталях (B3LYP/6-31++G(d)), а также и сравнение стабилизации изомерных карбанионных интермедиатов альдолизации (B3LYP/6-31++G(d)) позволяет обосновать регионаправленный

маршрут циклизации смешанным зарядовым и орбитальным контролем реакции, а также стерическими факторами, приводящими к преобладанию изомера **3**, сочетающего в своей молекуле транс-расположение объемных заместителей при C1, C2 и C3 (формирующееся на стадии образования diketона **7**) и внутримолекулярную водородную связь между третичной гидроксильной группой и ацетильным заместителем.

## 2. Реакция ацетилзамещенных оксоциклогексанкарбоксилатов с гидросиламином

Смесь изомеров ацетилгидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов **3**, **4** была введена в реакцию с гидросиламином, в ходе которой наряду с известным оксимом, полученным из чистого карбоксилата **3**, был выделен новый представитель изоксазолов со сложноэфирным заместителем - этил 6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-5-карбоксилат (**9**).



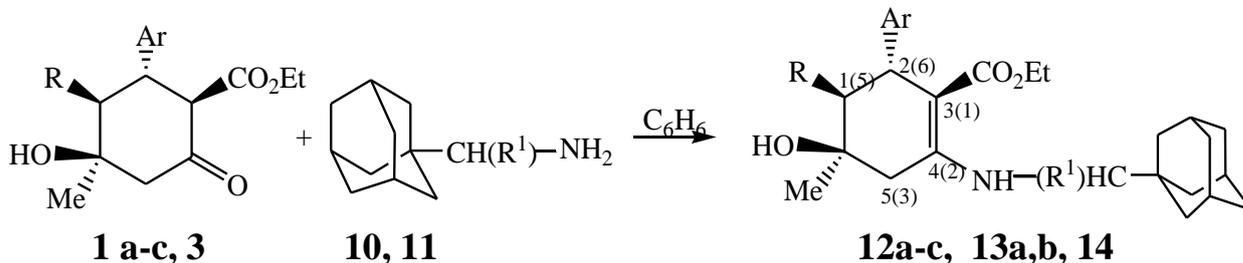
В отличие от оксима **8**, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  изоксазола **9** отсутствует сигнал метинового протона в  $\alpha$ -положении к иминногруппе, а в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре регистрируется 8 сигналов  $\text{sp}^3$ -гибридных атомов углерода и четыре сигнала  $\text{sp}^2$ -гибридных атомов углерода (111, 159, 165, 175 м.д.).

Таким образом, реакция гидросиламинирования может использоваться для качественной идентификации и количественной оценки изомерного состава ацетилгидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов **3**, **4**, поскольку образующиеся продукты различаются по физико-химическим и спектральным характеристикам.

## 3. Реакция адамантилалкиламинирования замещенных оксоциклогексан(ди)карбоксилатов

С целью построения полизамещенных енаминов с фармакофорными группами нами впервые были проведены реакции адамантилалкиламинирования (ди)карбоксилатов **1**, **3**. Поскольку известно, что аминирование подобных субстратов под действием адамантиламина не протекает из-за стерических факторов, то в качестве реагентов были выбраны – адамантилметиленамин (**10**) и 1-(1-адамантил)этиламин (**11**) (ремантадин), имеющие пространственное разделение нуклеофильного центра и объемного радикала. Аминирование проводилось при нагревании реакционной смеси в среде бензола с 1,5-кратным избытком реагента. В выбранных условиях амини-

рование протекает с участием оксогруппы алицикла (ди)карбоксилатов **1**, **3**, что приводит к образованию диэтил 4-адамантилметиленамино-6-гидрокси-6-метил-2-Ar-циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов (**12**), диэтил 2-Ar-6-гидрокси-6-метил-4-(1-адамантилэтил)амино)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов (**13**) и этил 5-ацетил-6-фенил-4-гидрокси-4-метил-2-(1-адамантил-этил)амино)циклогекс-1-енкарбоксилата (**14**) с выходами 40-90%.



R= CO<sub>2</sub>Et (**1**, **12**, **13**), COMe (**3**, **14**), R<sup>1</sup>= H (**10**, **12 a-c**), CH<sub>3</sub> (**11**, **13 a,b**, **14**)  
Ar= Ph (**1a**, **12a**, **13a**, **14**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-3 (**1b**, **12b**, **13b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-4 (**1c**, **12c**)

В ИК-спектрах аминокциклогексен(ди)карбоксилатов **12**, **13**, **14** отмечены полосы валентных колебаний вторичной аминогруппы (3257-3250 см<sup>-1</sup>), сопряженной (1653-1640 см<sup>-1</sup>) и несопряженной (1711-1699 см<sup>-1</sup>) карбонильной функций. В ЯМР <sup>1</sup>H-спектре имеются все необходимые сигналы, в том числе: протонов аминогрупп (9.15-9.39 м.д.) и сигналы, характерные для адамантанового каркаса (1.56-1.58, 1.60-1.75 и 2.00-2.03 м.д.). Отсутствие в ЯМР <sup>1</sup>H сигнала метинового протона в α-положении к аминогруппе подтверждает енаминное строение продуктов **12**, **13**, **14** и исключает альтернативную иминную форму.

Вследствие наличия хирального атома углерода в молекуле 1-(1-адамантил)этиламина (**11**) продукты аминирования **13a,b**, **14** образуются в виде диастереомерной смеси, существование которой подтверждается удвоением сигналов диастереотопных протонов в спектре ЯМР <sup>1</sup>H: дублеты метиленовых протонов алицикла с КССВ  $J=17$  Гц Н<sup>5a(3a)</sup> (2.29-2.34 м.д., 2.32-2.42 м.д.) и Н<sup>5e(3e)</sup> (2.61- 2.66 м.д., 2.72-2.77 м.д.), мультиплеты метиновых протонов NH-CH-CH<sub>3</sub> (3.07-3.17 м.д. и 3.18-3.24 м.д.) и протонов метильных групп с КССВ  $J=6.4$  Гц CH<sub>3</sub>-CH-Ad (1.06-1.10 м.д. и 1.12-1.15 м.д.).

Таким образом, реакции оксоциклогександикарбоксилатов с адамантилметиленамином (**10**) и 1-(1-адамантил)этиламина (**11**) протекают региоспецифически по карбонильной группе алицикла и позволяют получать с хорошими выходами циклогексениламины, содержащие адамантильный радикал.

#### 4. Окисление диэтил 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и 2,4-диацетил-3-R-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов

Окисление диэтил 2-R-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов (**1a,b,d**) и 2,4-диацетил-3-R-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов (**2a,b**) осуществлялось в условиях реакции Байера-Виллигера в



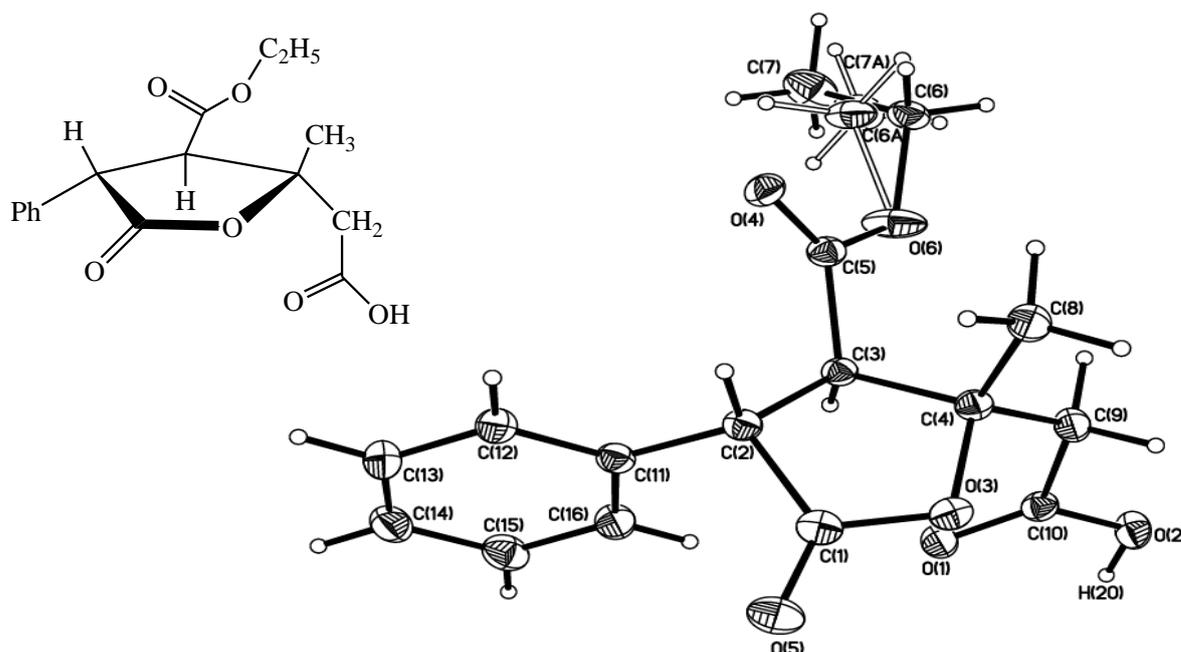


Рис. 2. Строение соединения **15a**, по данным РСА. Нумерация атомов автономная. Тепловые эллипсоиды атомов приведены с  $P=50\%$ . Этильный заместитель разупорядочен по двум положениям с заселенностью 0.74:0.36

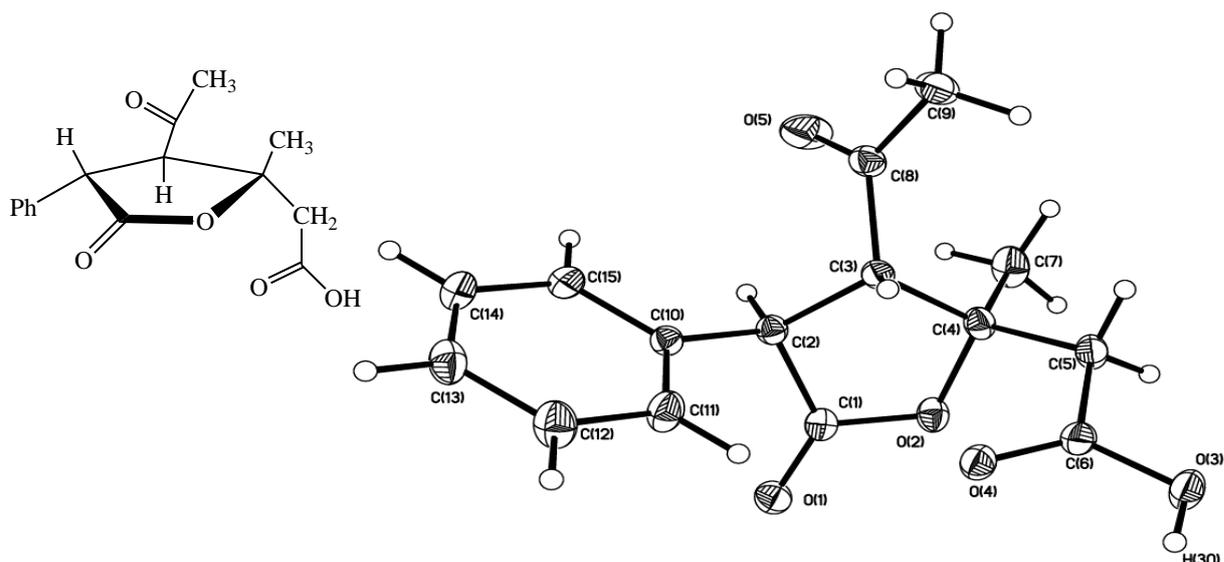
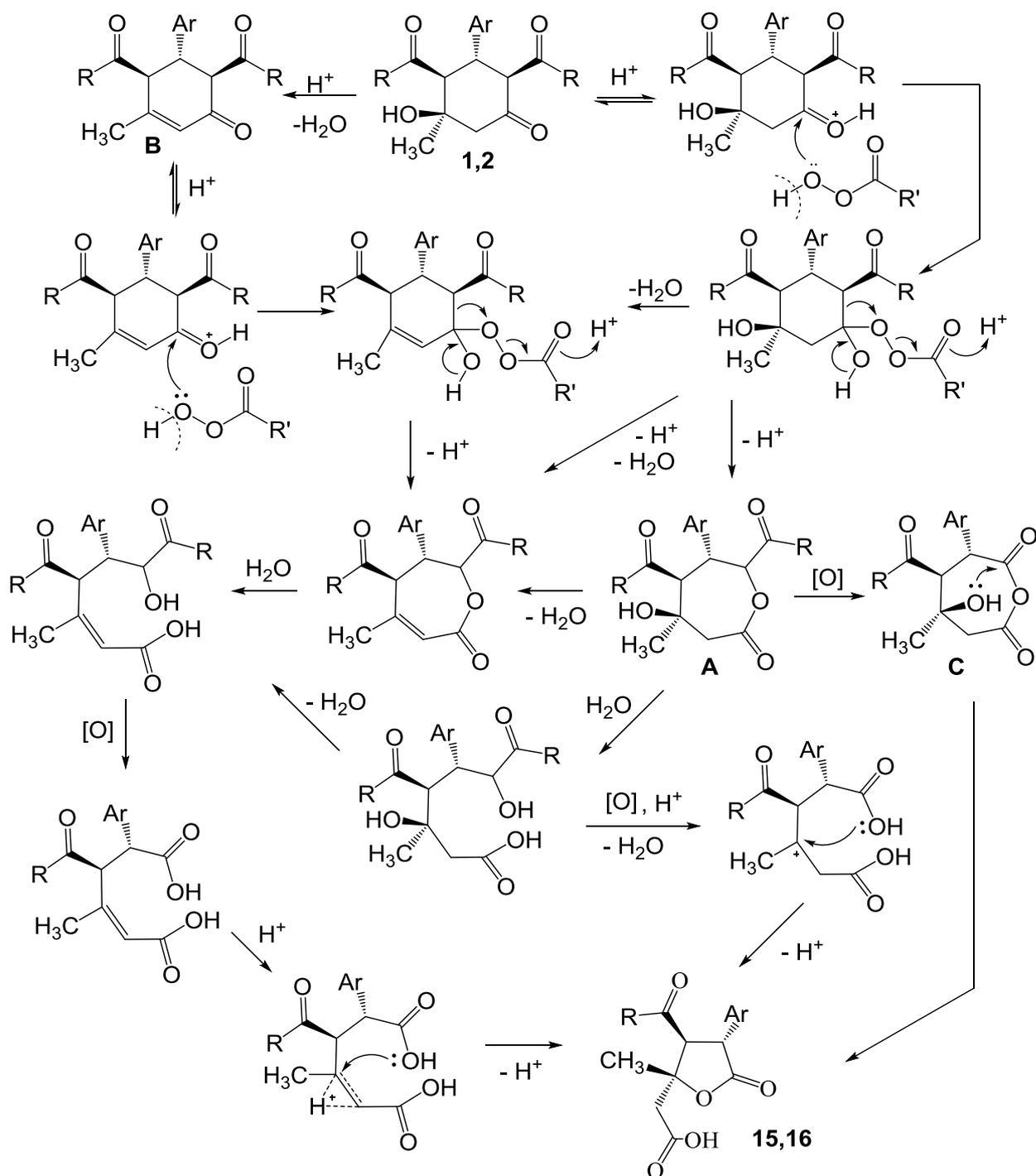


Рис. 3. Строение молекулы соединения **16**, по данным РСА. Нумерация атомов автономная. Тепловые эллипсоиды атомов приведены с  $P=50\%$

Образование оксооксоланов, вероятно, протекает через окислительное расщепление циклогексанового кольца, характерное для реакции Байера–Виллигера, с последующим окислительным декарбоксилированием (деацетилированием) и лактонизацией промежуточной образующейся гексан(ен)диовой кислоты. Путь через первоначальную дегидратацию субстрата до енона **B** представляется менее вероятным, так как окисление предварительно полученного диэтил 4-метил-6-оксо-2-фенилциклогекс-4-ен-1,3-дикарбоксилата приводит к образованию сложной смеси, из которой не удаётся выделить целевого продукта реакции. Нельзя исключать направление

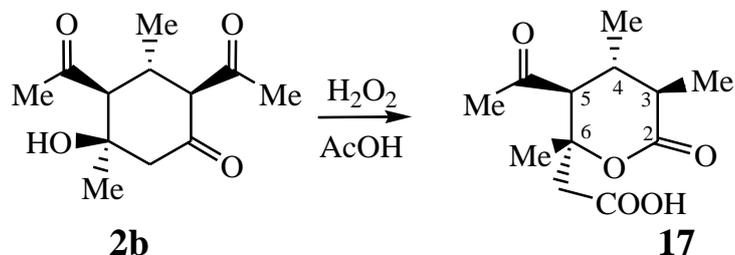
через окислительное декарбоксилирование (деацетилирование) лактона **A** с последующей внутримолекулярной лактонизацией ангидрида **C**.



Примечательным является сохранение конфигурации оптических центров в лактоне **15** и **16** не только при двух третичных атомах углерода кольца, но и при четвертичном, хотя некоторые из предполагаемых направлений реакции не включает механизмов с сохранением конфигурации при данном атоме. Вероятно, такой стереохимический результат обусловлен стерическими факторами и электростатическим отталкиванием между метиленкарбоксильной и сложноэфирной (ацетильной) группами в ациклических интермедиах, что ориентирует

эти заместители единственно выгодным способом, приводящем к их *транс*-расположению в конечном продукте.

Замена арильного заместителя в исходном циклогексаноне на метильный неожиданно привело к образованию в качестве преобладающего продукта реакции Байера-Виллигера полизамещенного тетрагидропиран-2-она (**17**), в котором, также как и в предыдущей реакции, сохраняется относительная конфигурация трёх оптических центров (при C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup>).



В спектре ЯМР <sup>1</sup>H тетрагидропиран-2-она **17** присутствуют сигналы протонов четырех метильных групп 4-CH<sub>3</sub> (1.03 м.д.), 3-CH<sub>3</sub> (1.37 м.д.), 6-CH<sub>3</sub> (1.50 м.д.), CH<sub>3</sub><sup>Ac</sup> (2.36 м.д.), одна из которых является ацетильной, а три остальные связаны непосредственно с циклогексановым кольцом. Протоны H<sup>4</sup>, H<sup>3</sup> и H<sup>5</sup> 2.14-2.20 м.д. и 3.56 м.д., соответственно, а протоны метиленового звена проявляются двойным дублетом (2.53 м.д., 2H, д., J=16 Гц) и (2.80 м.д. 2H, д., J=16 Гц). В ЯМР<sup>13</sup>C спектре тетрагидропиран-2-она **17** имеются сигналы 3 sp<sup>2</sup>- и 9 sp<sup>3</sup>-гибридных атомов углерода. Сигналы трех карбонильных углеродов проявляются при 173.0 м.д., 173.5 м.д., и 209.2 м.д.

Исходя из данных РСА, только одна метильная группа при C<sup>6</sup> находится в аксиальном положении относительно тетрагидропиранового кольца, которое реализовано в конформации "полукресла" (рис. 4). Все остальные заместители располагаются в энергетически более выгодном экваториальном положении.

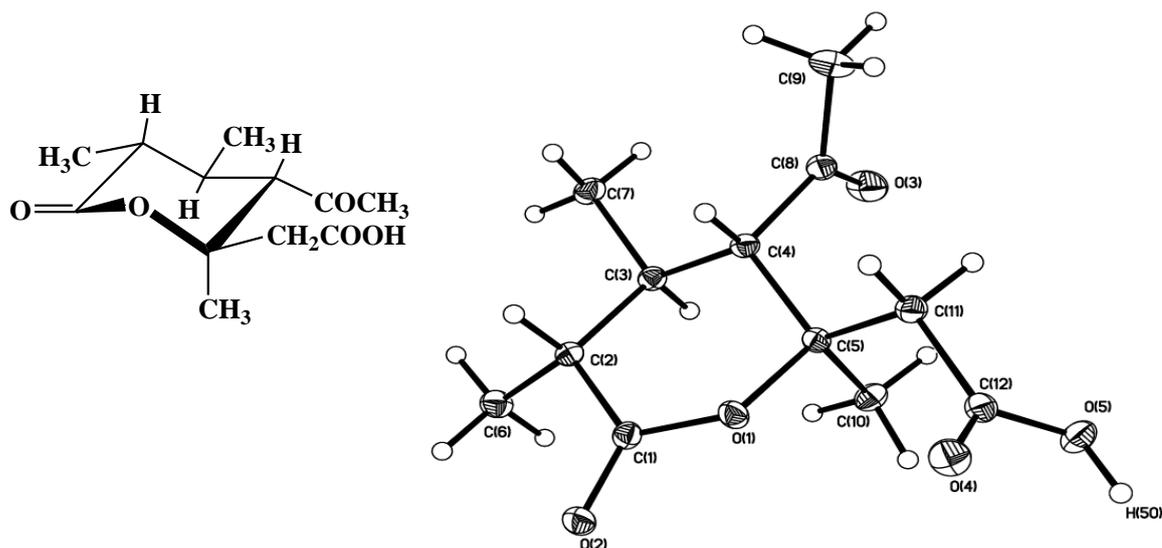
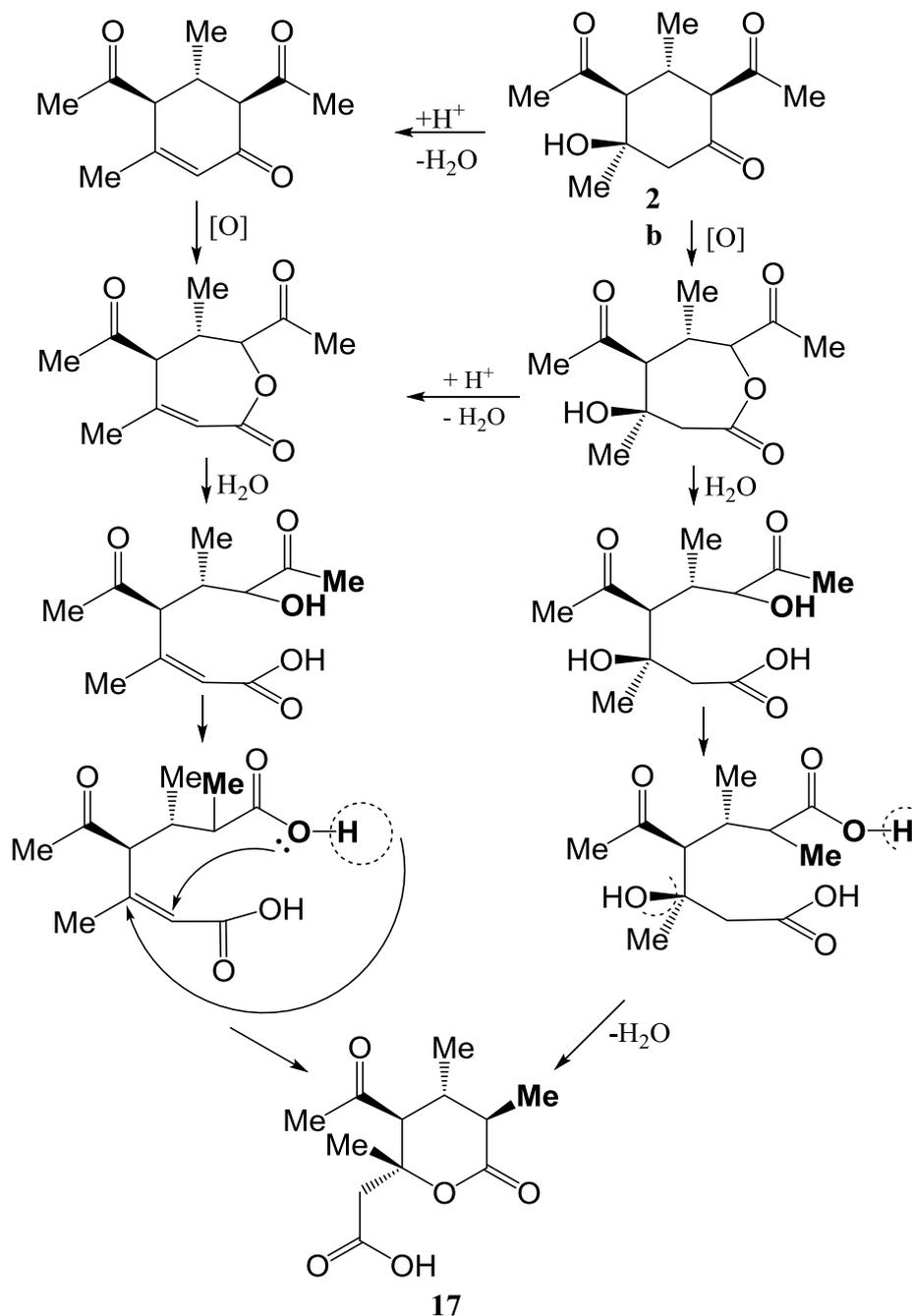


Рис. 4. Строение молекулы тетрагидропиран-2-она **17** по данным РСА. Нумерация атомов автономная. Тепловые эллипсоиды показаны с 50 % вероятностью

Предположительно реакция начинается, как и для арилзамещенных аналогов, с образования лактонного интермедиата, который раскрывается, а далее подвергается перегруппировке в триметилгептандиовую кислоту, O-гетероциклизирующуюся в 5-ацетил-6-карбоксиметил-3,4,6-триметилтетрагидропиран-2-он (**17**) (на схеме выделены мигрирующие группы **ОН** и **Me**):



Таким образом окисление диэтил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-R-циклогексан-1,3-дикарбоксилатов и 2,4-диацетил-3-фенил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона в условиях реакции Байера–Виллигера приводит к образованию этил 4-R-2-метил-2-карбоксиметил-5-оксооксолан-3-карбоксилатов и 4-ацетил-5-карбоксиметил-5-метил-2-оксо-3-фенилоксолану. Замена арильного заместителя на метильный в случае диацетилзамещенного цикло-

гексанона приводит к существенному изменению направления реакции и образованию тетрагидропиран-2-она.

## 5. Биологическая активность синтезированных веществ

Синтезированные соединения рядов полизамещенных циклогексанонов, циклогексениламинов, оксооксоланкарбоксилатов, были исследованы в тестах на антимикробную активность (*Escherichia coli* XL-1, *Pseudomonas fluorescens* 38a, *Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus subtilis* 6633), фитотоксичность (семяна кресс-салата) и влияние на дыхательную активность человеческих раковых клеток HeLa.

Соединение **12 b** проявило антимикробную активность в отношении к тест-штамму *Staphylococcus aureus* 209 P. (100 мкг/мл -  $0,3 \times 10^2$  КОЕ/мл).

Соединения **2a**, **3** при концентрации 50 мкг/мл проявили токсический эффект на проращивание семян кресс- салата независимо от стадии развития растения, а **2a** при концентрации 500 мкг/мл полностью останавливало проращивание либо развитие уже проросших семян.

Соединения **2a** и **15a** в концентрации 200 мкг/мл угнетали дыхательную активность человеческих раковых клеток HeLa в 2 раза при их инкубации в течение 20 часов, а соединения **1b**, **3**, **12a**, **12 b** и **12 c** в тех же концентрациях практически полностью подавляли дыхательную активность.

Соединения **1a**, **1b**, **2a**, **3**, **12a**, **15a** были исследованы в качестве модельных объектов для иммунохимического определения органических соединений при помощи рекомбинантных фаговых поликлональных миниантител. Показана возможность использования некоторых из полученных рекомбинантных фаговых поликлональных миниантител для выявления полизамещенных циклогексанонов и их производных.

## Выводы

**1.** В результате изучения аминирования и окислительной трансформации замещённых циклогексананонов и оксоциклогексан(ди)-карбоксилатов найдены пути их превращений в новые циклогексениламины и N-, O-содержащие гетероциклы с фармакофорными фрагментами.

**2.** Взаимодействие оксоциклогексан(ди)карбоксилатов с адамантил-метиленамином и 1-(1-адамантил)этиламином протекает регионаправленно по карбонильной группе алицикла с образованием соответствующих циклогексениламинов. Пространственное разделение нуклеофильного центра и объемного адамантильного радикала позволяет получать продукты с препаративным выходом.

**3.** Окисление арилзамещенных гидроксиксоциклогександикарбоксилатов и диацетилгидроксикicloгексананонов в условиях реакции Байера-Виллигера протекает через окислительное расщепление циклогексанового кольца, с последующим окислительным декарбоксилированием (дезацетилированием) и лактонизацией промежуточно образующейся гексан(ен)диовой кислоты с образованием замещенных оксоланов. Замена арильного заместителя в диацетилзамещенных циклогексанонах на метильный приводит к образованию тетрагидропиран-2-ону, вследствие перегруппировки ациклического интермедиата.

**4.** Конденсация халконов с ацетоуксусным эфиром либо кетоэфиров с ацетилацетоном протекает регионаправленно с преимущественным образованием этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата, имеющего *транс*-расположение соседствующих сложноэфирного, фенильного, ацетильного и метильного заместителей, что обусловлено пространственными и электронными факторами на стадиях образования и циклизации промежуточного 1,5-дикетона. Региоизомерный этил 5-ацетил-2-гидрокси-2-метил-4-оксо-6-фенилциклогексанкарбоксилат идентифицирован химически по продукту гидроксиламинирования - этил 6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изок-сазол-5-карбоксилату.

**5.** Среди синтезированных веществ выделены соединения с антимикробной активностью, фитотоксичностью, а также с ингибирующим влиянием на животные клетки.

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

#### **Статьи в журналах**

**1.** Зинина Е.А., Сорокин В.В., Старикова З.А., Синтез и молекулярная структура 4-ацетил-5-карбоксиметил-5-метил-2-оксо-3-фенилоксолана // Бутлеровские сообщения. 2013. Т.33. №2. С.58-59.

**2.** Зинина Е.А., Поплевина Н.В., Сорокин В.В., Первый пример получения 4-арил-2-метил-2-карбоксиметил-3-этоксикарбонилдигидрофуран-5-онов в реакции Байера-Виллигера // Химия гетероциклических соединений. 2012. № 10. С. 1675-1678.

**3.** Поплевина Н.В., Григорьева Э.А., Зинина Е.А., Кривенько А.П. Оксоциклогександикарбоксилаты в реакциях с алифатическими и гетероциклическими аминами// Известия вузов. Химия и химическая технология. 2010 Вып.5. Т.53. С.18-21

**4.** Черный Ю.В., Зинина Е.А., Бурьгин Г.Л. Выявление биологической активности и иммунохимическое определение полизамещенных кетонов // Бутлеровские сообщения. 2011. Т.26. №12. С.10-15

**5.** Зинина Е.А., Шуршалова Н.Ф., Нечаева О.В., Кривенько А.П., Сорокин В.В. Антимикробная активность N-адамантил-метиленаминоциклогександикарбоксилатов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2012. Т.12. Вып.2. С.8-9

### Статьи в сборниках научных трудов

6. Зинина Е.А., Быкова Н.В., Сорокин В.В., Новый способ трансформации циклогексанового кольца в оксоланы и тетрагидропираны с фармакофорными заместителями // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: Матер. 5-й Международ. научно-методической конф. «Фармообразование-2013». Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та. 2013. С. 310-312

7. Зинина Е.А., Поплевина Н.В., Сорокин В.В., Окисление замещенных циклогексанонов в условиях реакции Байера-Виллигера // Химия биологически активных веществ: Межвузов. сб. науч. трудов Всерос. школы-конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С. 65-66

8. Черний Ю.В., Зинина Е.А., Бурыгин Г.Л., Иммунохимическое определение новых биологически активных поликарбонильных соединений // Химия биологически активных веществ: Межвузов. сб. научных трудов Всерос. школы-конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2012. С.300-301

9. Зинина Е.А., Поплевина Н.В., Сорокин В.В. Окисление замещенного циклогександикарбоксилата в условиях реакции Байера-Виллигера // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VIII Всерос. конфер. мол. ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2011. С. 64-65

10. Зинина Е.А., Панкратов А.Н., Сорокин В.В. Квантовохимическое обоснование регионарности внутримолекулярной альдолиза этил 2,4-диацетил-5-оксо-3-фенилгексаноата // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VIII Всерос. конфер. мол. ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2011. С. 241-244

11. Субботин В.Е., Зинина Е.А., Щепетова А.Ю., Сорокин В.В., Юрасов Н.А. Изучение изомерного и таутомерного состава гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VII Всерос. конфер. мол. ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2010. С.79-81

12. Зинина Е.А., Панкратов А.Н., Сорокин В.В.: Регионарность реакции внутримолекулярной альдолиза этил 2,4-диацетил-5-оксо-3-фенилгексаноата // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов VII Всерос. конфер. мол. ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2010. С. 305-307.

### Тезисы докладов

13. Зинина Е.А., Дмитриев О.С. Реакция гидроксиоксоциклогександикарбоксилатов с 1-(1-адамантил)этиламином // Матер. 51-й Международ. науч. студ. конф. «Студент и научно-технический прогресс»: Химия. Изд-во Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск. 2013 г. С.40

14. Черний Ю.В., Бурыгин Г.Л., Зинина Е.А., Зависимость биологической активности поликарбонильных соединений и их аминопроизводных от

дисперсного состояния раствора // Биология-наука XXI века: 16-я Международ. Пушинская школа-конф. мол. ученых. Сб. тезисов. Пушино. 2012. С.241.

**15.** Зинина Е.А., Сорокин В.В. Окисление диэтил 2- арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов перекисью водорода // Современные проблемы химической науки и образования: сб. материалов Всерос. конф. с междунар. участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: в 2 т. – Т. I. – Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2012. С. 81.

**16.** Черний Ю.В., Бурьгин Г.Л., Зинина Е.А. Биологическая активность поликарбонильных соединений и азотсодержащих производных на их основе // Материалы 73-й студ. научно-практической конф. в рамках первой Всерос. недели науки с междунар. участием, посвящённой дню российской науки «Молодые ученые – здравоохранению». Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та. 2012. С. 341-342

**17.** Poplevina N.V., Zinina E.A., Grigorieva E.A., and Kriven'ko A.P., Reactions of hydroxyoxocyclohexanecarboxylates with adamantyl amines // Abstracts of the Fifth International Conference on Organic Chemistry for Young (Inter YCOS-2009) "Universities Contribution in the Organic Chemistry Progress". Saint-Petersburg. RUSSIA. 2009. P. 166-167.

**18.** Поплевина Н.В., Зинина Е.А., Григорьева Э.А. Синтез диэтил-2-Ар-6-гидрок-си-6-метил-4-(N-метиладамантил)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов // Сб. тезисов докладов XI Международ. научно-технической конф. "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений". Волгоград. 2008. С. 38.