

На правах рукописи



СУББОТИН ВЯЧЕСЛАВ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО И
ЦИКЛОГЕКСЕНОВОГО РЯДОВ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ**

02.00.03-органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Саратов-2009

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Сорокин Виталий Викторович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Пчелинцева Нина Васильевна
кандидат химических наук
Морозова Анастасия Александровна

Ведущая организация: Кубанский государственный технологический
университет

Защита состоится 26 ноября 2009 года в 16.00 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 24 октября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Сорокин В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поликарбонилзамещенные гидроксциклогексаноны - 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны и диалкил 4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилаты – в силу доступности, полифункциональности и взаимного расположения функций широко используются для конструирования на их основе различных карбо- и гетероциклических соединений, в том числе и практически значимых.

В химии соединений указанного типа с одинаковыми карбонилсодержащими заместителями достигнуты определенные успехи – выделены отдельные индивидуальные изомеры, изучены их реакции с аминами различных рядов и выявлена их регионаправленность; реакции с 1,2- и 1,3-N,N- и N,O-бинуклеофильными реагентами позволили перейти к N,N- и N,O-содержащим гетероциклическим соединениям; представлены аспекты их возможного применения. Однако практически неизученными к настоящему времени оставались гидроксциклогексаноны с различными карбонилсодержащими заместителями (ацетильным и этоксикарбонильным) – этил ацетилгидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты. Разработка способов их получения, изучение таутомерии, избирательной реакционной способности на широком спектре реакций, взаимного влияния функциональных групп различной природы, сравнение химического поведения с аналогами с однотипными заместителями - обуславливают актуальность работы.

Настоящая работа выполнена в русле решения указанных проблем и является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского по теме "Физико-химическое исследование молекулярных, супрамолекулярных систем и создание новых материалов с заданными свойствами" (№ госрегистрации 0120.0 6035509).

Цель работы. Синтез ацетилциклогексанкарбоксилатов и ацетилциклогексенкарбоксилатов, изучение их реакций и сравнительного химического поведения с аналогами с одинаковыми карбонилсодержащими заместителями, синтез новых карбо-, гетероциклических соединений на их основе, установление строения полученных соединений, изучение биологической активности.

Научная новизна. Осуществлен синтез новых представителей ряда этил 3-ацетил-4-гидрокси-2-R-4-метил-6-оксоциклогексанкарбоксилатов, установлено их строение спектральными и химическими методами и обоснована схема образования расчетными методами.

Установлено, что направление дегидратации карбонилзамещённых гидроксициклогексанонов в зависимости от природы замещающих групп протекает с образованием α,β -непредельных кетонов, либо продуктов внутримолекулярной кротонизации - бицикло[3.3.1]нондиендионов.

Наличие кратной связи в α,β -положении к карбонильной группе алицикла способствует енолизации и комплексообразованию. Взаимодействия α,β -енонов с нуклеофильными реагентами в зависимости от природы последних протекают как нуклеофильное замещение по оксогруппе алицикла, ацетильного заместителя, нуклеофильное присоединение по эндоциклической двойной связи, гетероциклизация.

Установлено, что взаимодействие гидроксициклогексанонов с бромистым амилем и хлорексом протекает как О-алкилирование гидроксильной группы енольного таутомера.

Практическая значимость заключается в разработке способов получения ранее не известных гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов, оксоциклогексенкарбоксилатов, оксимов, тетрагидроиндазолов, енаминов, а также замещённых диэтиловых эфиров на их основе, в том числе с фармакофорными фрагментами. Обнаружена антимикробная активность при низкой токсичности (4-(диметиламино)бензилиден)пентан-2,4-диона, этил 2-(4-гидроксибензилиден)-3-оксобутаноата и 2,2'-ди-(3-*R*-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-циклогексен-1-ил)-диэтиловых эфиров, превышающая активность препаратов сравнения.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- синтезу и установлению строения ранее не известных гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов, оксоциклогексенкарбоксилатов;
- установлению направления внутримолекулярной дегидратации гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов в зависимости от природы и положения замещающих групп;
- изучению реакций гидроксициклогексанкарбоксилатов и оксоциклогексенкарбоксилатов с моно- и бинуклеофильными азотсодержащими реагентами (анилин, гидразин, гидроксиламин);
- изучению реакций полизамещённых гидроксициклогексанонов и гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов с электрофильными реагентами (бромистый амил, хлорекс).
- изучению биологической активности полученных веществ.

Апробация работы.

Основные результаты работы представлялись на IV, V, VI Всероссийских конференциях молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2003, 2005, 2007), Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы

современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), XIV, XV Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «ЛОМОНОСОВ-2008», «ЛОМОНОСОВ-2009» (Москва, 2008, 2009), Российской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ПГФА "Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств" (Пермь, 2007), XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ: из них 5 статей, 2 статьи в центральной печати, в том числе статья в журнале, рекомендованном ВАК, 5 статей в сборниках научных трудов, 7 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

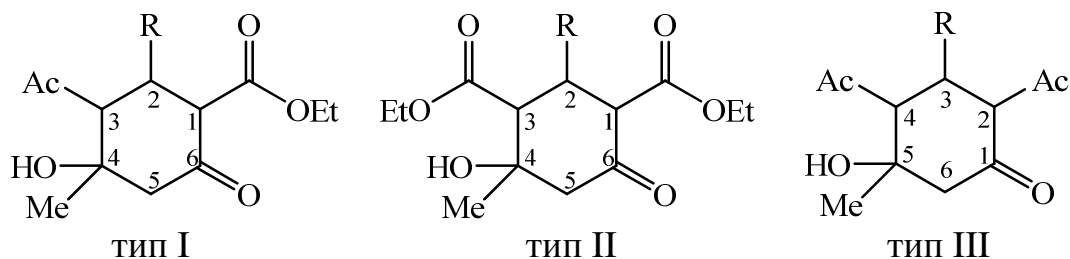
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включая введение, 3 главы, выводы, список использованных источников из 112 наименований, 51 таблицу, 1 рисунок. Приложение содержит 15 стр.

Благодарности: д.х.н., профессору Кривенько А.П. за научные консультации; д.х.н., доценту Голикову А.Г. за запись спектров; асс. Пермяковой Н.Ф. (кафедра микробиологии и физиологии растений СГУ) за исследования антимикробной активности; ведущему инженеру Юрасову Н.А. за запись масс-спектров.

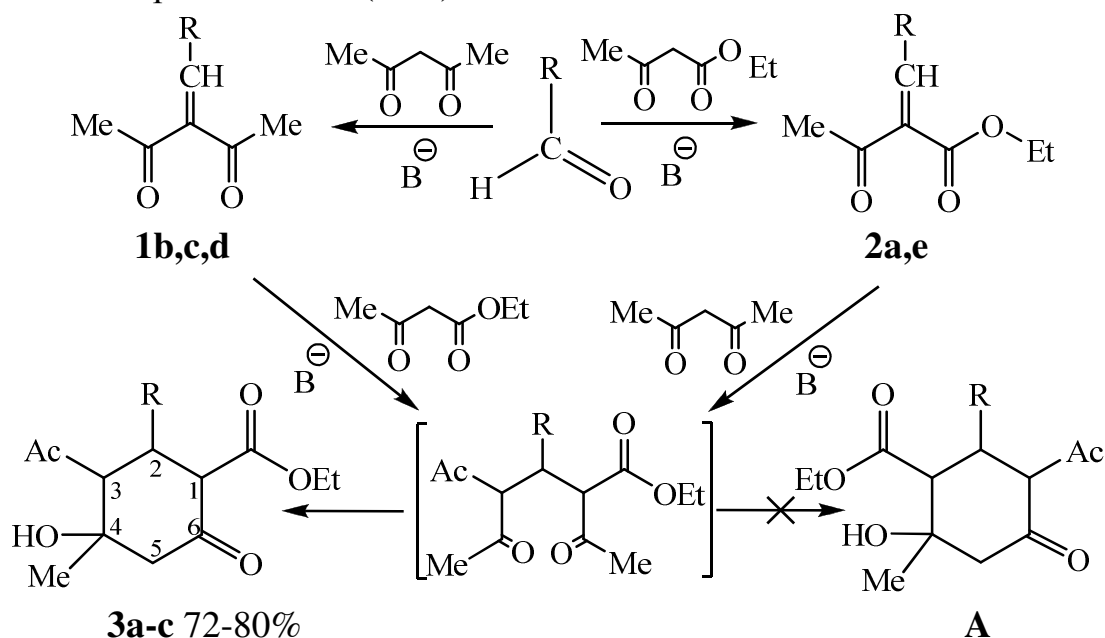
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез ацетиламещенных гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов

Нами впервые получены ацетиламещенные этил гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты (тип I), в работе также используются диэтил гидроксиоксоциклогександикарбоксилаты (тип II) и диацетилзамещенные гидроксициклогексаноны (тип III):



Путь синтеза этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-R-циклогексанкарбоксилатов включает стадию кротоновой конденсации ароматического альдегида с метиленовой компонентой (ацетилацетон или ацетоуксусный эфир) с образованием α,β -непредельных дикетонов **1b,c,d** или β -кетозэфиров **2a,e** и последующую конденсацию Михаэля. Оба пути синтеза (через халконы **1** и **2**) приводят к одинаковому результату – образованию с высокими выходами этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-R-циклогексанкарбоксилатов (**3a-c**).



R=Ph(a), C₆H₄-3NO₂(b), C₆H₄-4OMe(c), C₆H₄-4NMe₂(d), C₆H₄-4OH(e)

Реакции проводились в условиях основного катализа (пиперидин) при эквимольном соотношении реагирующих веществ.

Использованные для установления строения этил гидроксиоксо-циклогексанкарбоксилатов методы спектроскопии ИК и ЯМР¹H лишь подтверждают наличие карбонилсодержащих фрагментов, но не позволяют судить об их положении и, следовательно, не исключают возможность образования альтернативного продукта **A**. Этот вопрос удалось решить с помощью NOESY 2ДЯМР спектра на примере гидроксиоксоциклогексанкарбоксилата **3a**, в котором обнаружено взаимодействие протонов метильных групп ацетильного заместителя и алицикла (1.75/1.32 м.д.), что возможно только в случае их вицинального расположения. Также проявляются остальные взаимодействия, подтверждающие строение: протонов метильной группы ацетильного заместителя с аксиальным протоном в положении 2 (1.75/3.93 м.д.), метильной группы ацетильного заместителя с аксиальным протоном при C³ (1.75/3.31 м.д.) и с обоими протонами при C⁵ (1.75/2.52, 2.68 м.д.) (рис.1).

Гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты **3a-c** по данным ЯМР-спектров имеют все заместители в экваториальном положении кроме гидроксильной группы, имеющей аксиальную ориентацию. Химическое доказательство строения соединений **3a-c** см. на с.10.

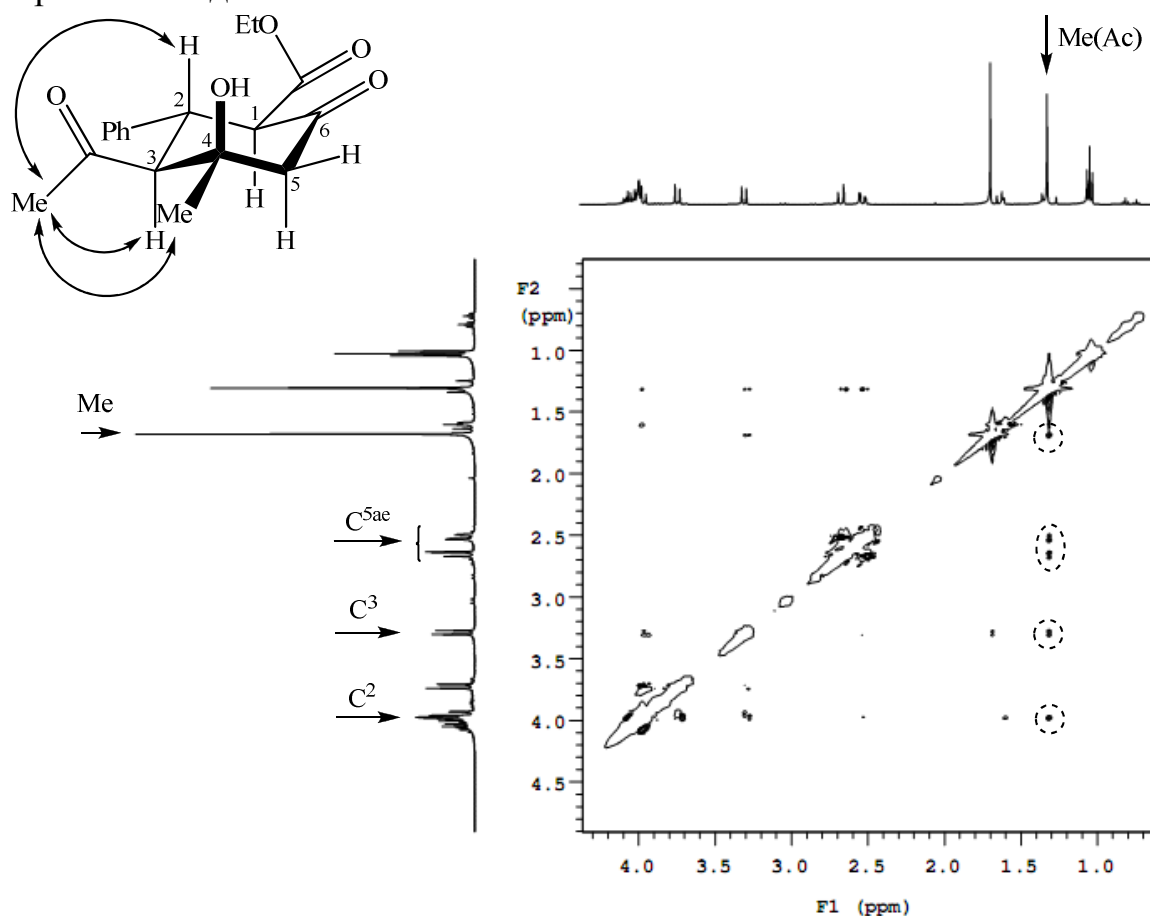


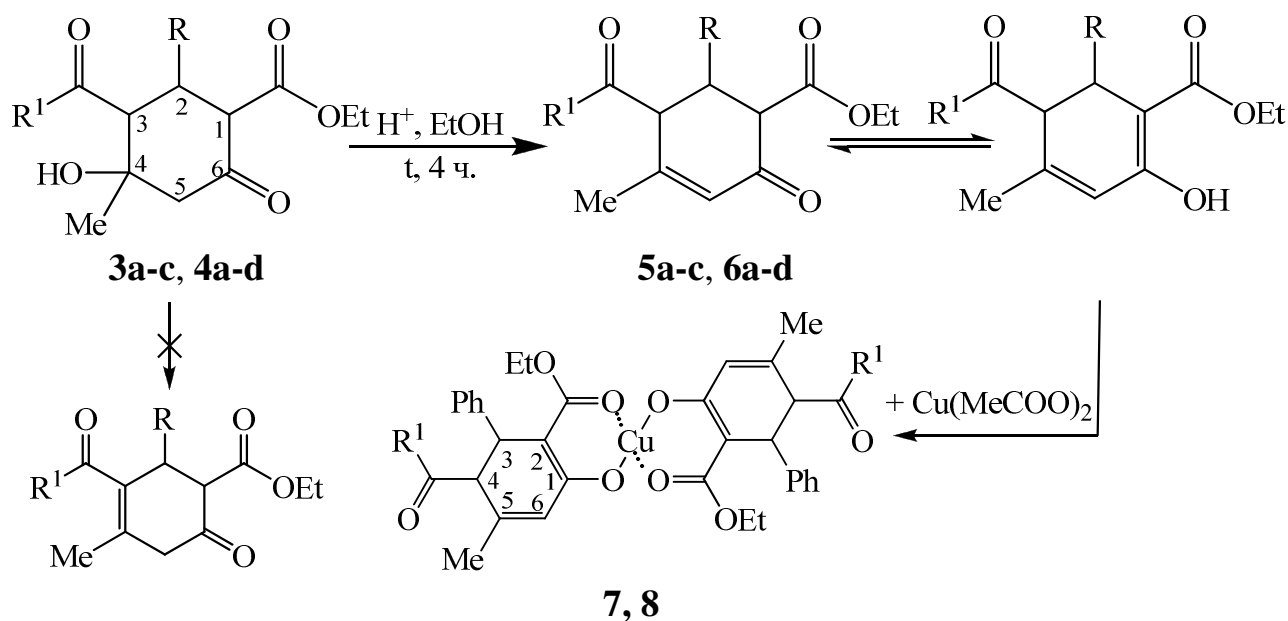
Рис. 1. NOESY 2ДЯМР спектр этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата (**3a**)

Региоселективное протекание реакции можно объяснить большим электроноакцепторным эффектом ацетильного фрагмента по сравнению с сложноэфирным фрагментом, что способствует альдолизу 1,5-дикетонного интермедиата с образованием продукта **3**.

2. Внутримолекулярные реакции гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов

Гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты, содержащие третичную гидроксильную группу и активные атомы водорода в α -положении к ней, способны к дегидратации, приводящей в зависимости от использованного катализатора к образованию α,β -оксоциклогексенкарбоксилатов (кислотный катализ) или смеси α,β - и β,γ -енонов (основной катализ).

Ацетилзамещённые гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты изучаемого типа ранее в реакциях дегидратации не исследовались. Нами изучена дегидратация гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов типа I (**3a-c**), а также диэтил гидроксиоксоциклогександикарбоксилатов типа II (**4a-d**) и диацетилзамещённых гидроксициклогексанонов типа III (**9a-c**). Реакции осуществлялись при нагревании субстратов в этанольном растворе в условиях кислотного катализа (HCl) в течение 4 часов. При этом изучаемые нами ацетилазамещённые этил гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты (типа I) вели себя в этой реакции аналогично гидроксиоксоциклогександикарбоксилатам (тип II), что привело к образованию соответствующих α,β -непредельных енонов **5a-c**, **6a-d**, существующих в таутомерной смеси с диенолами.



R = Ph (**a**), C₆H₄-3NO₂ (**b**), C₆H₄-4OMe (**c**), C₆H₃-3,4(OMe)₂ (**d**)

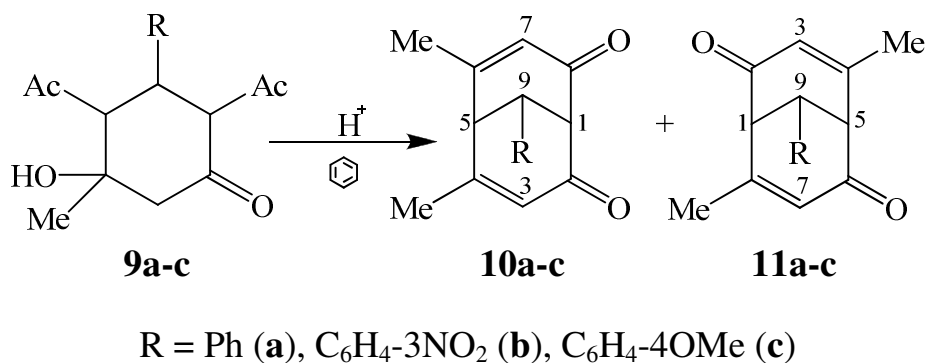
R¹ = Me (**3**, **5**, **7**), OEt (**4**, **6**, **8**)

Полученные еноны **5a-c**, **6a-d** на тонкослойной хроматограмме проявляются двумя пятнами. Качественная реакция на енол с FeCl_3 даёт положительный результат. В ИК-спектрах присутствуют валентные колебания сопряженной системы связей ($1674\text{--}1679\text{ см}^{-1}$) $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, карбонильных групп ($1734\text{--}1738$, $1720\text{--}1731\text{ см}^{-1}$), гидроксильной группы енольной формы ($2980\text{--}2985\text{ см}^{-1}$). В ЯМР ^1H -спектрах доказательством образования α,β - (а не β,γ -оксоциклогексанкарбоксилатов) служат сигналы протонов H^5 (6.00-6.02 м.д., 1H, с) и H^3 (3.50-3.53 м.д., 1H, т); наличие енольной формы подтверждает сигнал 15.60-15.64 м.д. (1H, с, OH.), а кетонной формы – 3.50-3.53 м.д., (1H, д, H^1).

Наличие енольного фрагмента доказано химическим путем посредством реакции с ацетатом меди, в результате которой были получены хелатные соединения **7**, **8**.

Возникновение β,γ -циклогексенонов, содержащих не сопряженную с олефиновой связью кетонную функцию цикла, энергетически менее выгодно и не реализуется в выбранных условиях синтеза, что можно объяснить меньшей длиной цепочки сопряженных двойных связей.

Особенностью поведения диацетилзамещенных гидроксикicloгексанонов типа III при кипячении в кислой среде, в отличие от гидроксиксоциклогексанкарбоксилатов типа I и II, является, наряду с дегидратацией, внутримолекулярная кротоновая конденсация с участием ацетильных заместителей и образованием бициклических продуктов, отличающихся расположением двойных связей – 9-R-4,6-диметилбицикло[3.3.1]нонан-3,6-диен-2,8-диона (**10a-c**) и 9-R-4,8-диметилбицикло[3.3.1]нонан-3,7-диен-2,6-диона (**11a-c**).



По данным ЯМР ^1H , мажорным продуктом является изомер **11**, содержание которого в смеси составляет ~70%.

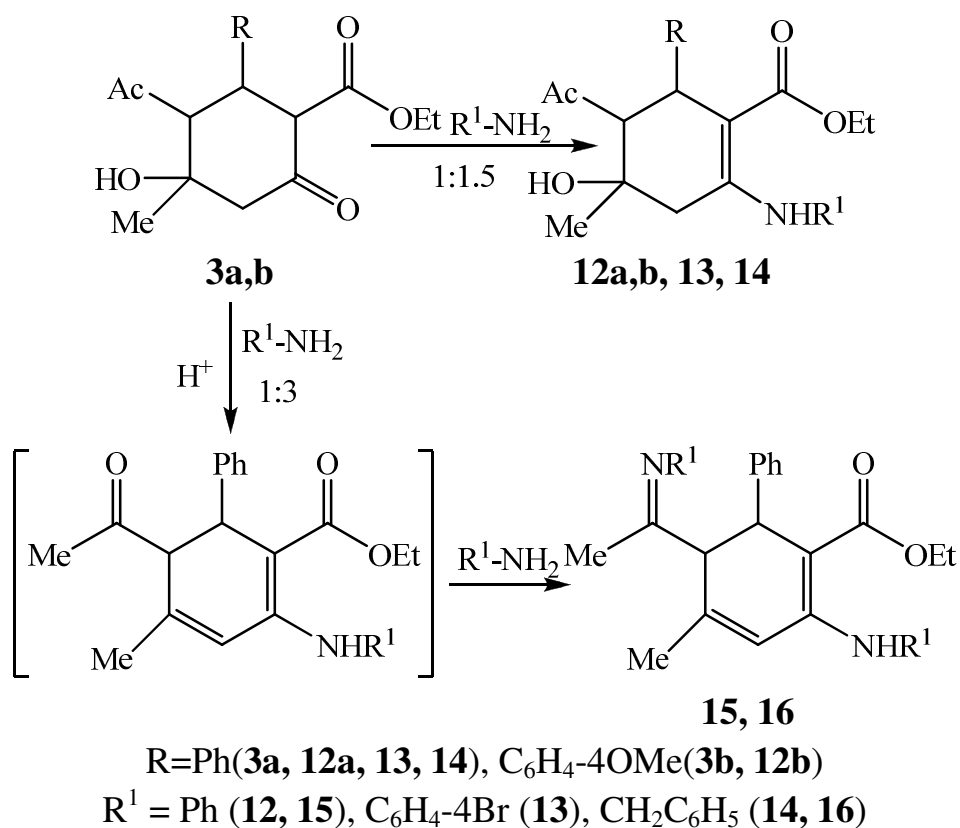
Таким образом, характер заместителей в гидроксциклогексанонах существенно влияет на протекание реакции дегидратации: диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-*R*-6-оксоциклогексан-1,3-карбоксилаты (**4a-d**) и этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-2-*R*-6-оксоциклогексанкарбоксилаты (**3a-c**) образуют при кипячении в кислой среде циклогексеноны, а 2,4-диацетил-3-*R*-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны (**9a-c**) в тех же условиях подвергаются дегидратации и внутримолекулярной кротонизации. Нами впервые синтезированы новые представители оксоциклогексенкарбоксилатов как с одинаковыми **6**, так и с разными **5** заместителями в положениях 1,3, доказана их способность к енолизации. Синтезированы и разделены смеси изомерных бицикло[3.3.1]нондиендионов **10**, **11**.

3. Реакции ацетилзамещённых гидроксиксоциклогексанкарбоксилатов с нуклеофильными реагентами

Реакции карбонилзамещённых гидроксциклогексанонов с одинаковыми замещающими группами (ацетильными, этоксикарбонильными) с моно- и бинуклеофильными реагентами хорошо изучены. Полученные нами ацетилзамещённые гидроксиксоциклогексанкарбоксилаты **3** ранее в этих реакциях не изучались. Такие реакции имеют принципиальное значение, так как позволяют решить вопросы относительной реакционной способности различных карбонилсодержащих заместителей.

При кипячении соединений **3a,b** с аминами (анилин, бензиламин, 4-броманилин) в растворе этилового спирта в соотношении субстрат:реагент 1:1,5 наблюдалось нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием этил 5-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-*R*-2-(*R*-амино)циклогекс-1-енкарбоксилатов (**12a,b**, **13**, **14**) с выходами 35-47%.

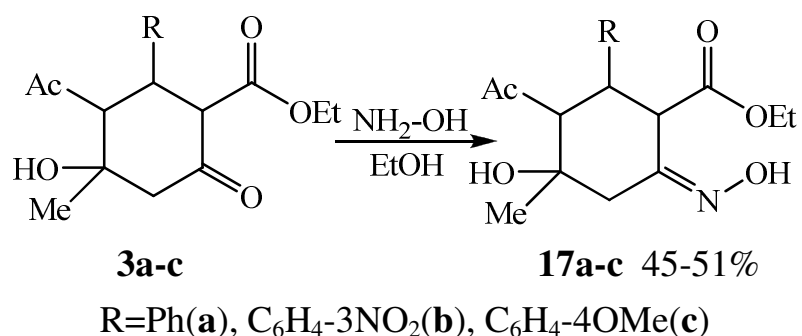
При использовании трёхкратного избытка нуклеофила и *p*-толуолсульфокислоты в качестве катализатора происходит нуклеофильное замещение двух карбонильных групп (алицикла и ацетильной) с образованием этил 4-метил-6-*R*-2-(*R*-амино)-5-(1-(*R*-амино)этил)циклогекс-1,3-диенкарбоксилатов (**15**, **16**).



В ИК-спектрах соединений **12a,b, 13, 14** присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний гидроксильной группы алицикла ($3504\text{--}3585\text{ см}^{-1}$), двух карбонильных групп – ацетильной ($1703\text{--}1708\text{ см}^{-1}$) и сложноэфирной ($1725\text{--}1728\text{ см}^{-1}$), N-H ($3440\text{--}3452\text{ см}^{-1}$). При переходе к соединениям **15, 16** в ИК-спектре исчезают колебания гидроксильной группы и ацетильной карбонильной группы, появляются колебания связи C=N ($1650\text{--}1675\text{ см}^{-1}$).

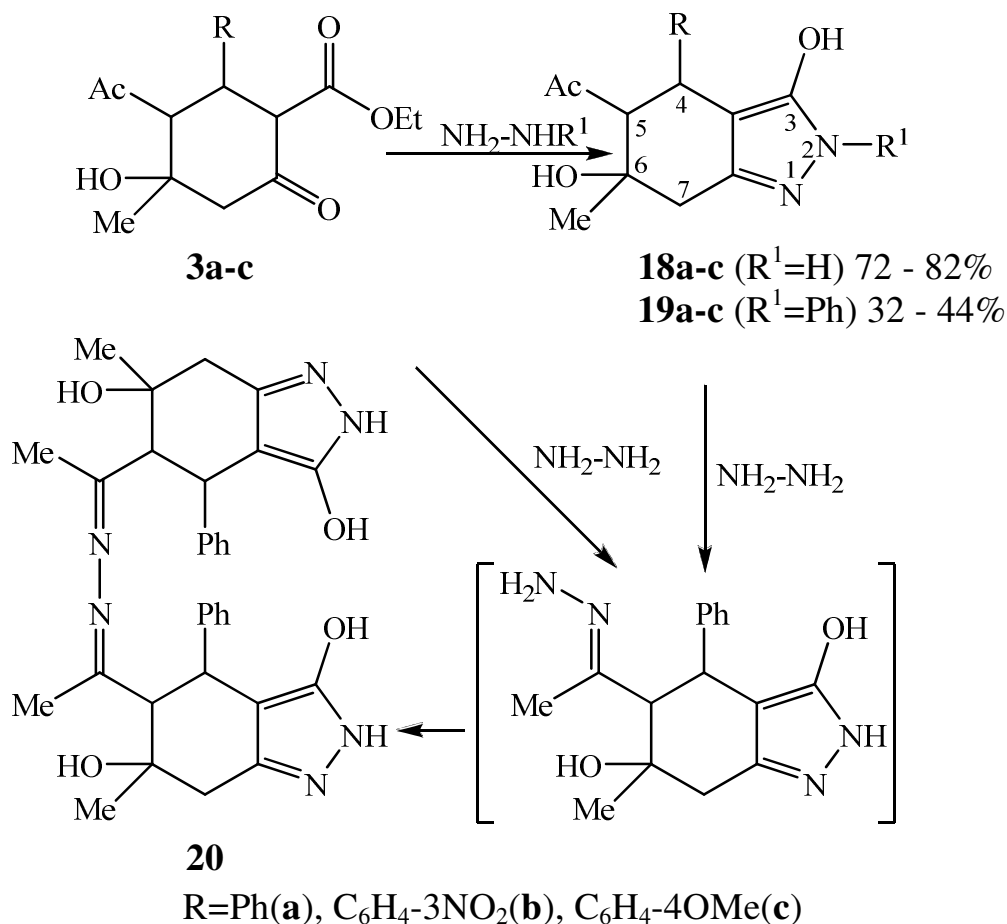
В ЯМР ^1H -спектрах соединений **12a,b, 13, 14** присутствуют сигналы протонов аминогруппы (1H, c) $13.05\text{--}13.07$ м.д., гидроксильной группы (1H, c) $3.20\text{--}3.21$ м.д., (1H, d, H²) $2.44\text{--}2.47$ м.д., (1H, d, H³) $2.59\text{--}2.64$ м.д., (2H, c, H⁵) 1.55 м.д.

При кипячении соединений **3a-c** с гидросиламином солянокислым наблюдалось нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием этил 3-ацетил-2-R-4-гидрокси-4-метил-6-гидроксииминоциклогексанкарбоксилатов (**17a-c**) с выходами 45-51%, что свидетельствует в пользу предложенного строения субстратов, так как в случае дикарбоксилатов типа II данная реакция приводит к образованию оксимов, а для типа III протекает с образованием замещённых изоксазолов.



В ИК-спектрах соединений **17a-c** присутствуют полосы валентных колебаний гидроксильных групп – оксимной ($3220\text{-}3254\text{ см}^{-1}$), спиртовой ($3475\text{-}3501\text{ см}^{-1}$), двух карбонильных групп – ацетильной ($1703\text{-}1708\text{ см}^{-1}$) и сложноэфирной ($1725\text{-}1728\text{ см}^{-1}$), связи $\text{N}=\text{C}$, ($1644\text{-}1656\text{ см}^{-1}$).

При использовании более сильного нуклеофильного реагента реакция протекала аналогично диацетил- и диэтоксикарбонилзамещённым субстратам. В случае гидразина и фенилгидразина имела место гетероциклизация с участием 1,3-диоксофрагмента субстрата с образованием полизамещённых тетрагидроиндазолов **18a-c**, **19a-c** с выходами 72-82% (для NH-систем) и 32-44% (для NPh-систем). Выходы NPh-тетрагидроиндазолов **19a-c** ниже из-за меньшей нуклеофильности реагента, при этом потребовалось большее время кипячения и наблюдалось осмоление реакционной смеси.



В ИК-спектрах соединений **18a-c**, **19a-c** присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний гидроксильной группы алицикла ($3393\text{--}3410\text{ см}^{-1}$) и енольного гидроксила ($2971\text{--}2977\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы ацетильного заместителя ($1684\text{--}1699\text{ см}^{-1}$), связей $\text{N}=\text{C}$ ($1650\text{--}1661\text{ см}^{-1}$), N-H ($3292\text{--}3298\text{ см}^{-1}$).

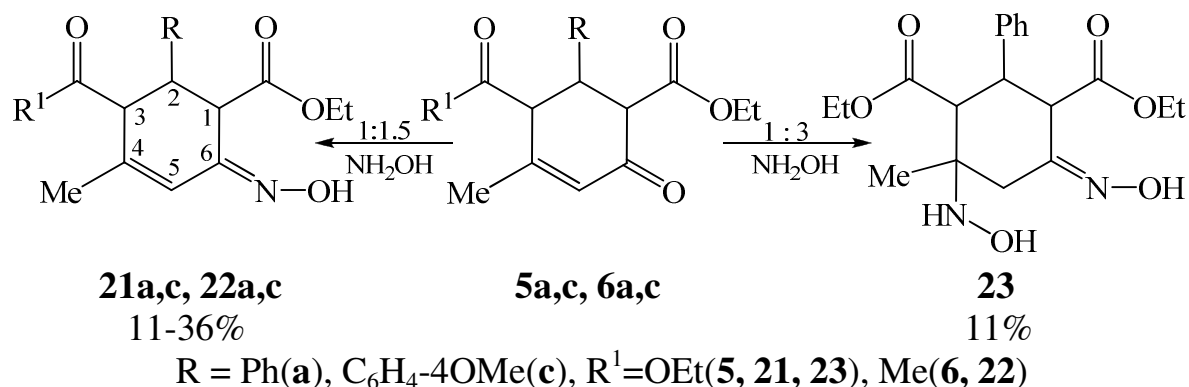
В ЯМР ^1H -спектрах соединений **18a-c**, **19a-c** присутствуют сигналы протонов енольной $5.20\text{--}5.22$ м.д. (1H , с), третичной $2.57\text{--}2.71$ м.д. (1H , с) гидроксильных групп.

Взаимодействие гидроксиоксоциклогексанкарбоксилата **3a** либо тетрагидроиндазола **18a** с избытком гидразина приводит к вовлечению в реакцию ацетильной группы с образованием азина **20**. В ИК-спектре азина **20** исчезает полоса поглощения карбонильной группы ацетильного заместителя, появляются полосы поглощения $\text{C}=\text{N}$ связей азина ($1620\text{--}1624\text{ см}^{-1}$).

4. Реакции диэтил оксоциклогексендикарбоксилатов и ацетилзамещённых оксоциклогексенкарбоксилатов с нуклеофильными реагентами

Нами впервые изучены реакции замещённых оксоциклогексенкарбоксилатов **5**, **6** с N,N - и N,O -бинуклеофильными реагентами (гидразинами, гидроксиламином, o -фенилендиамином).

При кипячении диэтил оксоциклогексендикарбоксилатов **5a,c** и ацетилоксициклогексенкарбоксилатов **6a,c** с гидроксиламином солянокислым в среде этилового спирта и соотношении субстрат : реагент $1:1,5$ наблюдалось нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием оксимов **21a,c**, **22a,c**. При увеличении количества реагента (до соотношения $1:3$), наряду с оксимированием, имело место присоединение гидроксиламина по этиленовой связи алицикла с образованием гидроксиаминооксима **23**.

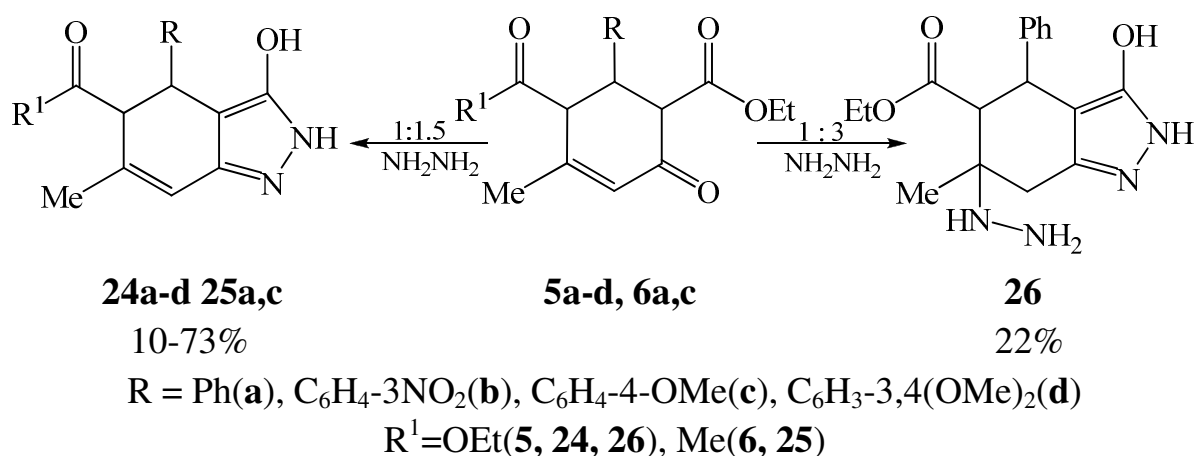


В ИК-спектрах соединений **21a,c** и **22a,c** присутствуют колебания оксимной OH -группы ($3440\text{--}3480\text{ см}^{-1}$), связей $\text{C}=\text{N}$ ($1650\text{--}1654\text{ см}^{-1}$), для соединения **21a,c** сложноэфирных ($1700\text{--}1706\text{ см}^{-1}$, $1743\text{--}1750\text{ см}^{-1}$) карбонильных групп, для **22a,c** сложноэфирного ($1728\text{--}1735\text{ см}^{-1}$) и ацетильного

(1696-1703 см⁻¹) заместителя, колебания C=C связи (1632-1637 см⁻¹). В соединении **23** исчезает полоса колебания C=C связи, появляются полосы NH- (3263 см⁻¹) и OH-групп (3321 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **21a,c**, **22a,c**, **23** сигналы протонов оксимной гидроксильной группы находятся в сильном поле (3.81 м.д., 1H, s), имеются сигналы протонов H¹ (3.63 м.д., 1H, d), H² (4.08 м.д., 1H, d), H³ (3.24 м.д., 1H, d); в соединениях **21a,c**, **22a,c** присутствует винильный протон H⁵ (6.02 м.д., 1H, s), а в соединении **23** появляются сигналы протонов OH-группы (NH-OH) (2.12 м.д., 1H, d), двух протонов метиленовой группы алицикла (3.40 м.д., 2H, s).

В ином направлении протекает реакция оксоциклогексенкарбоксилатов **5a-d**, **6a,c** с гидразингидратом. В этом случае при прочих равных условиях (соотношение реагентов 1:1,5, кипячение в спирте) имеет место азациклизация с участием 1,3-диоксофрагмента субстрата и образованием этил 4-R-3-гидрокси-6-метил-4,5-дигидро-2H-индазол-5-карбоксилатов **24a-d**, **25a,c** с выходами ~35%.



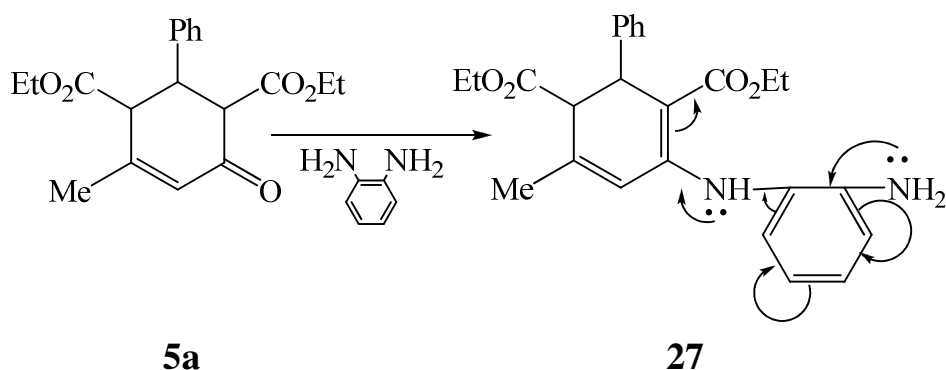
В ИК-спектрах присутствуют валентные колебания енольной гидроксильной группы (3264-3269 см⁻¹), группы N-H (3313-3320 см⁻¹), связи C=N (1629-1635 см⁻¹) и карбонильной группы сложноэфирного (1724-1731 см⁻¹) либо ацетильного (1716-1722 см⁻¹) заместителя. В ЯМР ¹H-спектрах имеются сигналы протона вторичной аминогруппы (6.80-6.82 м.д., 1H, s), енольной гидроксильной группы (4.73-4.75 м.д., 1H, s, OH), винильного протона (5.10-5.13 м.д., 1H, s).

При использовании трехкратного избытка гидразина, как и при использовании гидроксилamina, реакция протекает с присоединением гидразина по кратной связи алицикла; при этом был получен этил 6-гидразил-3-гидрокси-6-метил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазоло-5-карбоксилат (**26**) с выходом 22%.

В ИК-спектре соединения **26** присутствуют валентные колебания связи C=N (1660 см^{-1}), енольной гидроксильной группы (3251 см^{-1}), вторичных и первичной аминогрупп (3350 см^{-1} и 3450 см^{-1}), и карбонильной группы (1720 см^{-1}).

Таким образом, в зависимости от нуклеофильной силы реагента (гидроксиламин, гидразин), соотношения реагирующих веществ, реакции протекают с участием одного реакционного центра (C=O), либо нескольких реакционных центров (C=O и C=C связи, 1,3-диоксофрагмента), с образованием новых функциональнозамещенных карбо-, гетероциклических соединений.

Реакция циклогексенонов **5a** с о-фенилендиамином, протекала лишь по одной аминогруппе и приводила к диэтил 4-(2-аминофениленамино)-2-фенил-6-метилциклогекса-3,5-диен-1,3-дикарбоксилату (**27**).



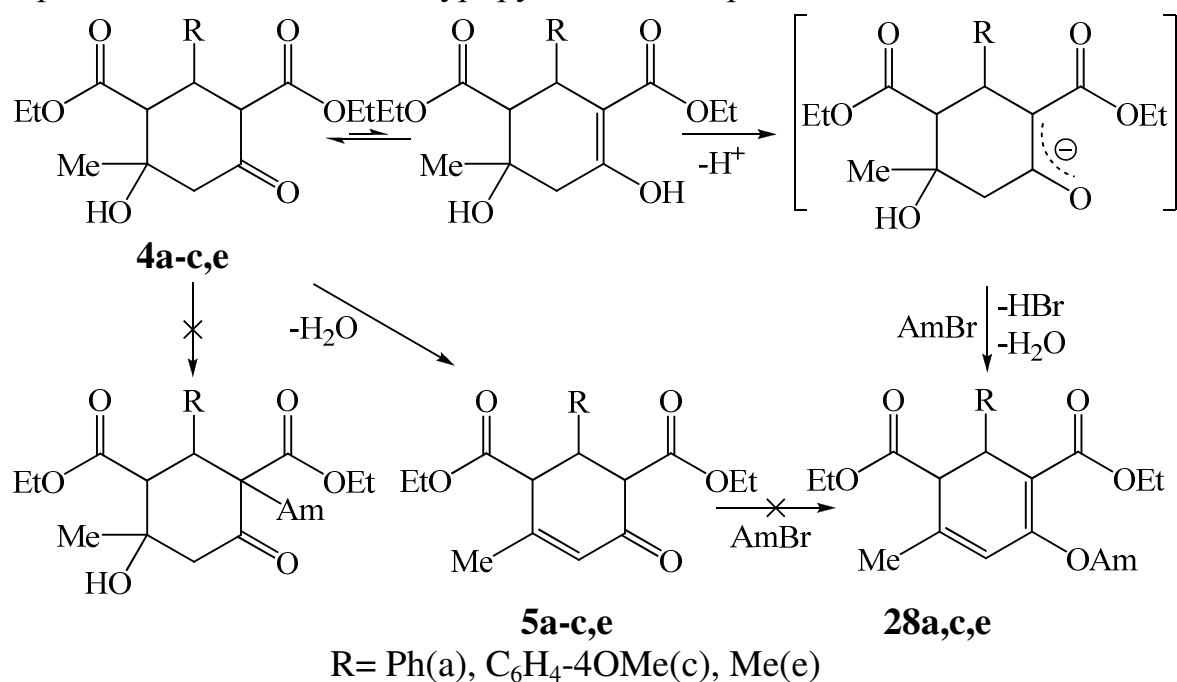
Замещение по второй аминогруппе не протекает из-за уменьшения нуклеофильности атома азота за счет сопряжения с участием двойных связей в сочетании с уменьшением реакционной способности сопряженной карбонильной группы субстрата. В ИК-спектре соединения **27** присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний сложноэфирных карбонильных групп (1706 см^{-1} , 1750 см^{-1}), вторичной и первичной аминогруппы (3385 см^{-1} , 3443 см^{-1}).

5. Реакции диэтил гидроксиоксоциклогександикарбоксилатов и диацетилзамещённых гидроксициклогексанонов с электрофильными реагентами

Взаимодействие гидроксициклогексанонов изучаемого типа с электрофильными реагентами практически не исследовалось. Нами впервые были изучены реакции гидроксициклогексанонов с хлористым бензилом, хлористым бутилом, бромистым амилом, иодистым метилом и бис-(2-хлорэтиловым) эфиром (хлорексом) на примере диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-*R*-6-оксоциклогексан-1,3-карбоксилатов и 2,4-диацетил-3-*R*-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов. Варьировались условия проведения реакции: время реакции, наличие растворителя (H_2O , изопропиловый спирт) либо его

отсутствие, катализатор (NaOH , AlCl_3), соотношение реагентов. Показано, что из перечисленных реагентов при кипячении в реакцию вступают лишь бромистый амил и хлорекс.

При кипячении циклогексанкарбоксилатов **4** в течение 50 часов в растворе бромистого амила происходит образование продуктов О-алкилирования **28**, при этом процесс осложняется конкурирующей дегидратацией:

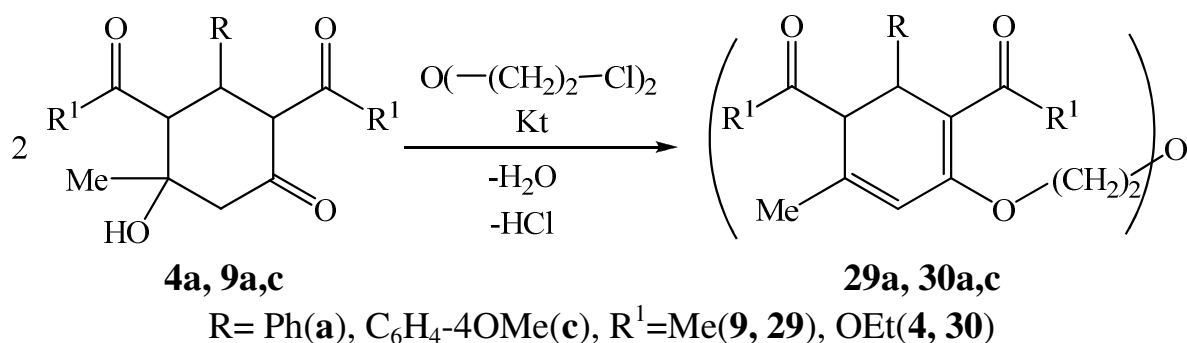


Показано, что еноны **5a-c,e** образовавшиеся в ходе реакции или полученные заранее, в данных условиях не вступают в реакцию алкилирования. Альтернативное направление реакции - С-алкилирование – можно исключить на основании данных масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии.

В масс-спектрах продуктов **28a,c,e** основным направлением фрагментации является элиминирование карбоксильных групп, протекающее как с отрывом $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, так и путем дробной фрагментации на осколки C_2H_5 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, CO_2 , CO , а также элиминирование C_5H_{11} . В ИК-спектрах полученных соединений проявляются полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей $\text{C}=\text{C}$ ($1632\text{-}1637\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{O}$ сопряженных ($1674\text{-}1687\text{ см}^{-1}$) и не сопряженных ($1735\text{-}1741\text{ см}^{-1}$) сложноэфирных групп, отсутствует полоса поглощения енольной OH -группы и сопряженной карбонильной группы алицикла. Вероятно, С-алкилирование не наблюдается из-за стерических факторов.

Использование в качестве электрофильного реагента бис-(2-хлорэтилового) эфира (хлорекса), позволило бы перейти к функциональнозамещенным простым эфирам, в том числе практически значимым в качестве лигандов, а также биологически активным. Установлено, что кипячение соединений **4**, **9** в течение 50-60 часов в растворе хлорекса в

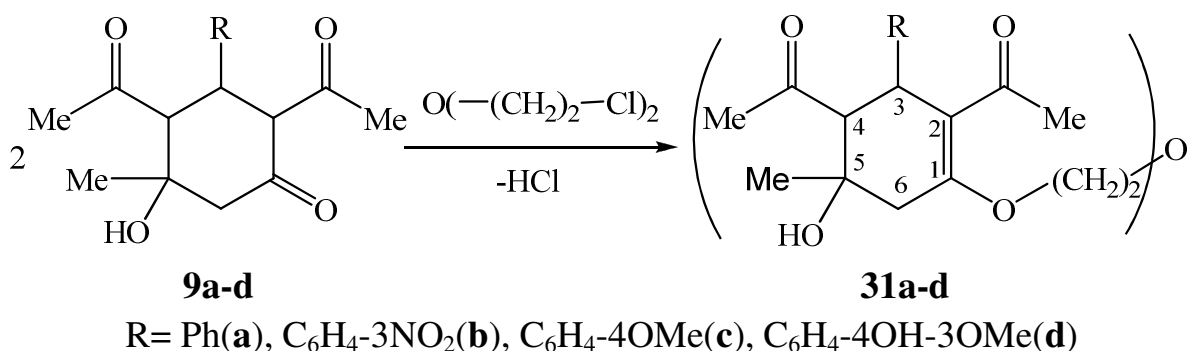
присутствии водного NaOH ведёт к образованию замещённых эфиров **29**, **30**. Использование катализатора AlCl_3 вместо водного NaOH позволяет сократить время кипячения до 3-4 часов.



Вывод о протекании алкилирования с образованием продуктов **29a**, **30a,c** сделан на основании данных масс-спектрометрического анализа и ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений **29a**, **30a,c** проявляются полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ ($1610\text{-}1635\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{O}$ сопряженной ($1675\text{-}1682\text{ см}^{-1}$) и не сопряженной ($1718\text{-}1720\text{ см}^{-1}$) сложноэфирных групп, $\text{C}-\text{O}$ непредельного простого эфира ($1083\text{-}1084, 1075\text{-}1078\text{ см}^{-1}$). В ИК-спектрах соединений не зафиксировано валентных колебаний группы OH , полос поглощения, характерных для связей $\text{C}-\text{Cl}$.

Для предотвращения дегидратации реакция была проведена при кипячении в изопропиловом спирте в течение 3-4 часов при соотношении реагентов гидроксикиклогексанон : хлорекс 2:1 соответственно.

В указанных условиях были получены продукты **31**:



Отойдя от использования основного катализа и кислоты Льюиса, удастся избежать дегидратации. Вероятно, в присутствии растворителя концентрации выделяющейся в процессе реакции HCl недостаточно для протекания кислотнокатализируемой дегидратации.

В ЯМР ^1H -спектрах **31a-d** имеются сигналы протонов H^3 (4.27-4.33 м.д., 1H, d) и H^4 (3.40-3.45 м.д., 1H, d), метиленовой группы алицикла (2.55-2.58 м.д.,

2H, s), метильных протонов ацетильных заместителей (1.82-2.37 м.д, 3H, s), гидроксильной группы (3.30-3.97 м.д., 1H, s).

В ИК-спектрах проявляются полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей C=O сопряженной (1683-1692 см^{-1}) и несопряженной (1711-1720 см^{-1}) ацетильных групп, C-O непредельного простого эфира (1074-1075, 1230-1233 см^{-1}) валентные колебания группы OH (3435-3437 см^{-1}). Наличие сопряженной карбонильной группы в ИК-спектре, а также метиленового протона в спектре ЯМР¹H, позволяет исключить образование продуктов C-алкилирования.

Таким образом, нами впервые осуществлено алкилирование гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов **4** и ацетилзамещенных гидроксициклогексанонов **9**, показано, что эта реакция в условиях катализа NaOH или кислотой Льюиса либо без катализатора приводит к продуктам O-алкилирования.

6. Биологическая активность синтезированных соединений

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

Из изученных веществ антимикробную активность в различных концентрациях проявляли халконы: **1d**, **2e** и эфиры **31a,b,d**. Исследуемые соединения проявляли бактерицидную активность по отношению к грамположительному кокку *S. aureus* 209 P (МПК для **1d**, **2e** составила 1.6 мкг/мл, для **31a**, **31d**, **31b** – 0.8 мкг/мл.), превышающую активность препаратов сравнения (фурацилин, цефтриаксон).

Среднюю токсичность по отношению к дафниям проявили соединения **31d** и **1d** (БК₁₀₋₄₈ 15.6 - 30.1 мкг/мл, БК₀₋₄₈ 3.2-15.6 мкг/мл). Эти соединения перспективны для дальнейшего изучения в области химиотерапии стафилококковых инфекций.

Выводы

1. Впервые синтезированы гидроксиксоциклогексанкарбоксилаты с карбонилсодержащими заместителями различного типа (ацетил, этоксикарбонил). Спектральными методами и химическим путем установлено их строение как этил 4-гидрокси-4-метил-2-*R*-6-оксо-3-ацетилциклогексанкарбоксилатов; изучены их реакции с участием различных реакционных центров.

2. Реакции ацетилзамещенных оксоциклогексанкарбоксилатов с нуклеофильными реагентами (ароматическими аминами, гидразинами, гидроксиламином), в зависимости от их природы, нуклеофильной силы, соотношения реагентов, протекают с участием оксогруппы алицикла, ацетильного заместителя, 1,3-диоксофрагмента с образованием соответствующих циклогексенаминов, оксимов, гидроиндазолов.

3. Из возможных направлений дегидратации ацетилзамещенных оксоциклогексанкарбоксилатов реализуется лишь направление с возникновением кратной связи в α,β -положении к карбонильной группе алицикла, что способствует енолизации и образованию таутомерной смеси оксоциклогексенкарбоксилат – гидроксикциклогексадиенкарбоксилат.

4. Реакции таутомерной смеси оксоциклогексенкарбоксилатов – гидроксикциклогексадиенкарбоксилатов с гидразином и гидроксиламином в зависимости от нуклеофильной силы и соотношения реагентов протекают как нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла, сопряженное присоединение по эндоциклической двойной связи с образованием замещенных гидроиндазолов, оксимов, гидроксиаминооксимов, гидразиноиндазолов.

5. Впервые на примере гидроксикциклогексанонов с одинаковыми карбонилсодержащими заместителями (диацетил, диэтоксикарбонил) под действием бромистого амила либо бис-(2-хлорэтилового) эфира проведено алкилирование соединений указанного типа. Показано, что реакция протекает как *O*-алкилирование енольных форм субстратов с сохранением или отщеплением спиртовой гидроксильной группы и образованием замещённых эфиров.

6. Среди синтезированных веществ выделены соединения с антимикробной активностью, превышающей активность препаратов сравнения.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

1. Субботин В.Е., Матюшкина М.Н., Григорьева Э.А., Кривенько А.П. Синтез и кето-енольная таутомерия 2,4-диэтоксикарбонил-5-метилциклогексанона. // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2005. С. 114.
2. Субботин В.Е., Григорьева Э.А. Реакции замещенных циклогексенонов с N,N и N,O-бинуклеофильными реагентами. // Тезисы докладов V Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии", Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2005. С. 38.
3. Субботин В.Е., Григорьева Э.А., Кривенько А.П. 5-Метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-5-циклогексенон. Синтез, строение и реакции с гидроксиламином. // Сборник СВРХБЗ (Саратов) 2006. С. 43.
4. Субботин В.Е., Торгашин Е.М., Кривенько А.П. Синтез 2, 4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(м-нитрофенил)-циклогексанона и продуктов его внутримолекулярной кротонизации. // Всероссийская научная конференция с международным участием «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых», Астрахань: Изд-во Астр. ун-та. 2006. С. 147.
5. Субботин В.Е., Сорокин В.В. Реакции полизамещенных гидроксициклогексанонов с хлорексом. // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XVII Российской молодежной научной конференции 17-20 апреля 2007. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета 2007. С. 319-320.
6. Сорокин В.В., Григорьева Э.А., Субботин В.Е., Поплевина Н.В., Кривенько А.П. Молекулярная и кристаллическая структура полизамещенных циклогексениламинов. // IX Научная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. 11-15 декабря 2006. Москва, 2006. С.345.
7. Щелочкова О. А., Поплевина Н. В., Субботин В. Е., Кривенько А. П. Карбонилзамещенные гидроксициклогексаноны в реакциях с азотсодержащими полинуклеофильными реагентами. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология 2007. №2, С. 7-14.
8. Субботин В.Е., Торгашин Е.М., Рамазанов А.К., Сорокин В.В. Алкилирование 3-R-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов под действием хлорекса. // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов VI Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Научная книга». 2007. С. 147-149.
9. Субботин В.Е., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Синтез изомерных бицикло [3.3.1] нондиендионов. // XI Международная научно-техническая конференция

«Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», Волгоград: Изд-во Темплан. 2008. С. 105.

10. Субботин В.Е., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Диэтил -4-метил-2-Р-6-оксо-циклогексен-1,3-карбоксилаты. // Синтез и реакции с гидроксиламином и гидразином. Известия вузов. Химия и химическая технология, 2008. Т. 51, № 9, С. 112-115.

11. Сорокин В.В., Щелочкова О.А., Субботин В.Е., Поплевина Н. В., Кривенько А.П., Плотников О.П. Биологическая активность азотсодержащих производных поликарбонилзамещенных гидроксциклогексанонов. // Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ПГФА, Пермь-2007. "Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств", 2007. С. 381-383.

12. Кривенько А.П., Григорьева Э.А., Щелочкова О.А., Поплевина Н.В., Субботин В.Е., Сорокин В.В. Замещенные гидроксциклогексаноны и циклогексеноны в реакциях с (поли)нуклеофильными реагентами. // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва, 2007. С. 282.

13. Субботин В.Е., Щепетова А.Ю., Сорокин В.В. Синтез и реакции с гидроксиламином ацетилзамещенных циклогексанонкарбоксилатов. // Материалы XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «ЛОМОНОСОВ-2008» ООО «Книжный дом «Университет» Москва, 2008. С. 516.

14. Григорьева Э.А., Поплевина Н.В., Субботин В.Е., Кривенько А.П. Молекулярная и кристаллическая структура полизамещенных циклогексениламинов. // IX Научная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. 11-15 декабря 2006. Москва, 2006. С.345.

15. Субботин В.Е., Кривенько А.П. Синтез и строение ацетилзамещенных циклогексанонкарбоксилатов. // Сборник научных трудов "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов". Саратов, «Научная книга», 2008. С.265-267.

16. Пермякова Н.Ф., Нечаева О.В., Алексеева Ю.А., Сорокин В.В., Субботин В.Е. Изучение антимикробной активности некоторых карбо- и гетероциклических соединений. // «Тезисы XI международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии 27-29 мая 2009 Москва, Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» Москва ООО «Издательский дом М-Вести» 2009. Т. 11, №2. С. 30.

17. Субботин В.Е., Щепетова А.Ю., Сорокин В.В. Синтез и строение полизамещенных тетрагидроиндазолов. // Материалы XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных по фундаментальным наукам «ЛОМОНОСОВ-2009» [Электронный ресурс] — М.: Издательство МГУ, 2009. С. 95.

СУББОТИН ВЯЧЕСЛАВ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО И
ЦИКЛОГЕКСЕНОВОГО РЯДОВ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ**

Автореферат

Ответственный за выпуск
д.х.н., доц. Голиков А.Г.