

На правах рукописи

Субботин  
Вячеслав Евгеньевич

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 гидроксициклогексаноны - 2,4-дикацетил-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 гидроксициклогексаноны с различными карбонилсодержащими заместителями (ацетильным и этоксикарбонильным) – этил ацетилгидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты. Разработка способов их получения, изучение тautомерии, избирательной реакционной способности на широком спектре реакций, взаимного влияния функциональных групп различной природы, сравнение химического поведения с аналогами с однотипными заместителями - обусловливают 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  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов, либо продуктов внутримолекулярной кротонизации - бицикло[3.3.1]нондиендионов.

Наличие кратной связи в  $\alpha,\beta$ -положении к карбонильной группе алицикла способствует енолизации и комплексообразованию. Взаимодействия  $\alpha,\beta$ -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 амилом 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 замещенных 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 гидроксиоксоклогоексанкарбоксилатов и оксоциклогексенкарбоксилатов с моно- и бинуклеофильными азотсодержащими реагентами (анилин, гидразин, гидроксиламин);
- изучению реакций полизамещенных 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 Российской конференций.

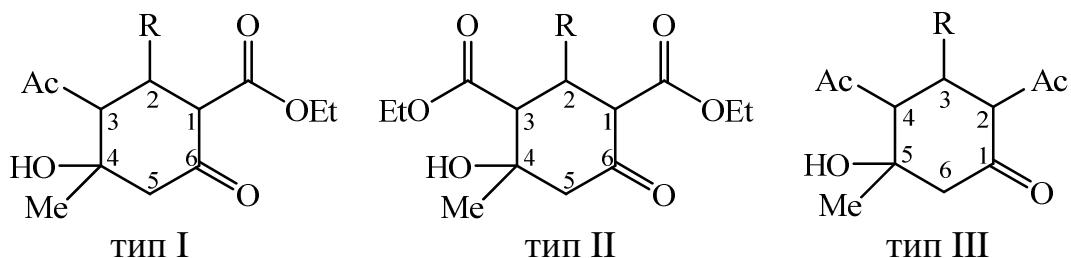
**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включая введение, 3 главы, выводы, список использованных источников из 112 наименований, 51 таблицу, 1 рисунок. Приложение содержит 15 стр.

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 antimикробной активности; ведущему инженеру Юрасову Н.А. за запись масс-спектров.

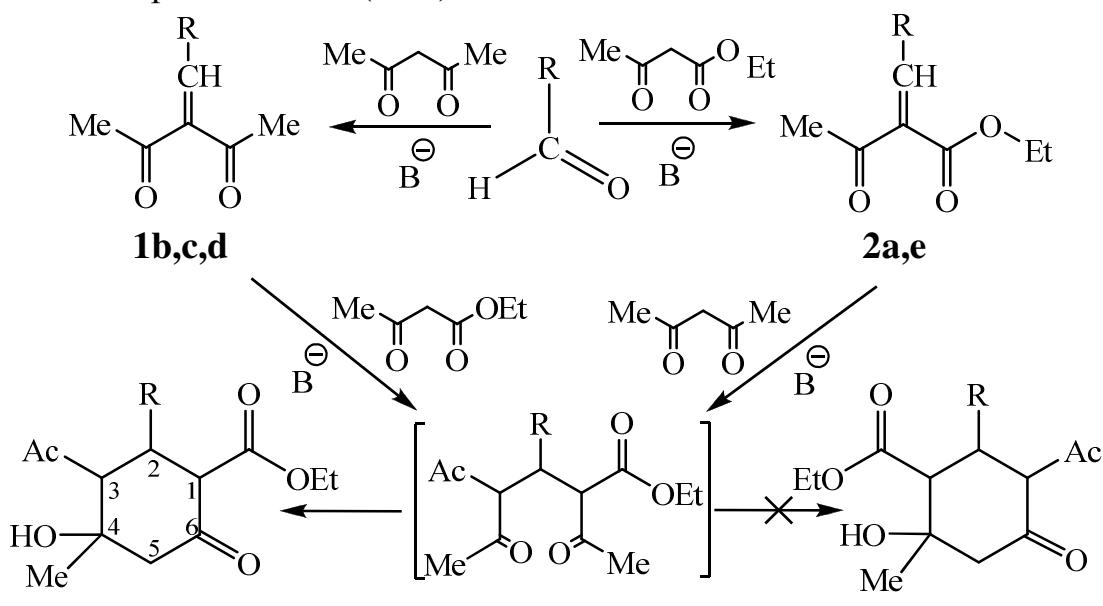
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 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  $\alpha,\beta$ -непредельных дикетонов **1b,c,d** или  $\beta$ -кетоэфиров **2a,e** и последующую конденсацию Михаэля. Оба пути синтеза (через халконы **1** и **2**) приводят к одному результату – образованию с высокими выходами этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-R-циклогексанкарбоксилатов (**3a-c**).



$R=Ph(a)$ ,  $C_6H_4-3NO_2(b)$ ,  $C_6H_4-4OMe(c)$ ,  $C_6H_4-4NMe_2(d)$ ,  $C_6H_4-4OH(e)$

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

Использованные для установления строения этил гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты методы спектроскопии ИК и ЯМР<sup>1</sup>Н лишь подтверждают наличие карбонилсодержащих фрагментов, но не позволяют судить об их положении и, следовательно, не исключают возможность образования альтернативного продукта А. Этот вопрос удалось решить с помощью NOESY 2DЯМР спектра на примере гидроксиоксоциклогексанкарбоксилата **3а**, 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 C<sup>3</sup>(1.75/3.31 м.д.) и с обоими протонами при C<sup>5</sup>(1.75/2.52, 2.68 м.д.) (рис.1).

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

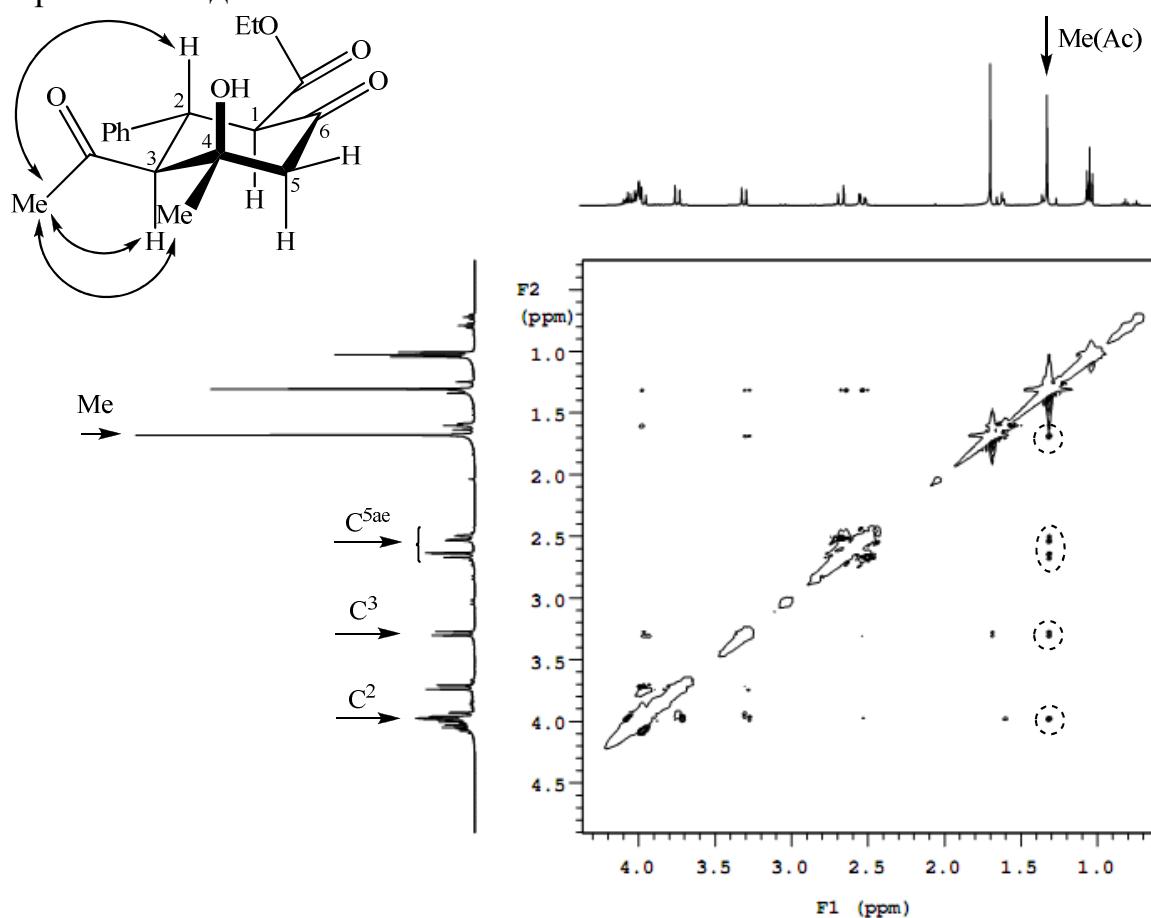


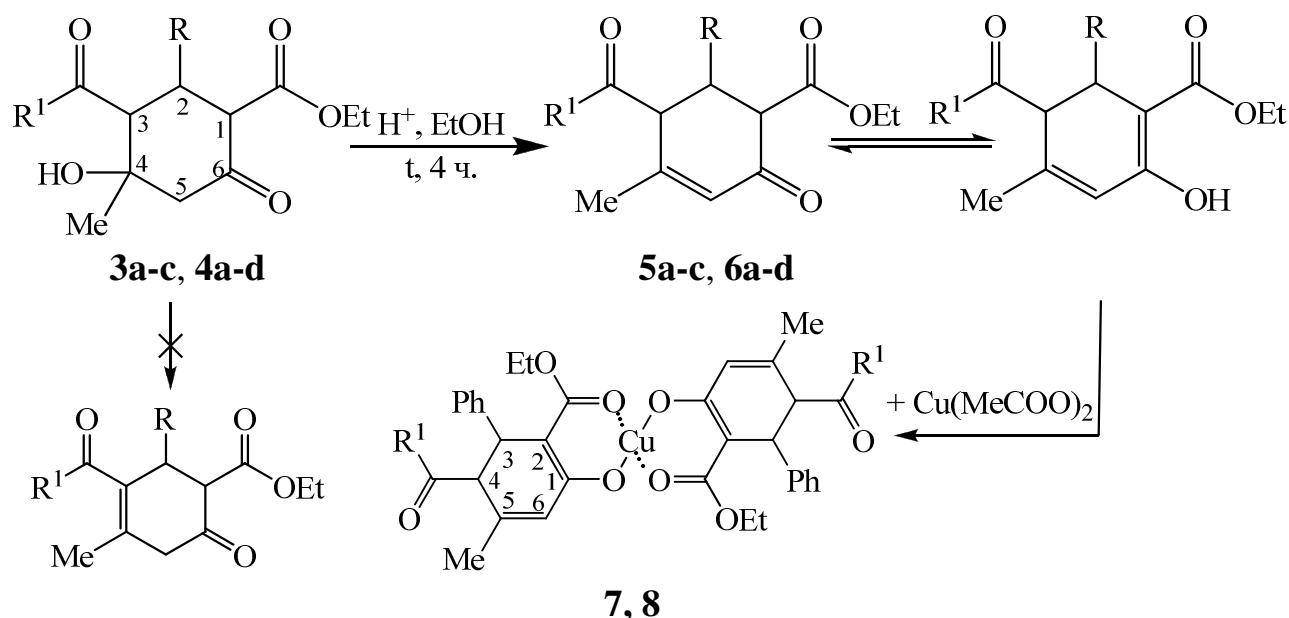
Рис. 1. NOESY 2DЯМР спектр этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата (**3а**)

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

## 2. Внутримолекулярные реакции гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов

Гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты, содержащие третичную гидроксильную группу и активные атомы водорода в  $\alpha$ -положении к ней, способны к дегидратации, приводящей в зависимости от использованного катализатора к образованию  $\alpha,\beta$ -оксоциклогексенкарбоксилатов (кислотный катализ) или смеси  $\alpha,\beta$ - и  $\beta,\gamma$ -енонов (основный 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 диацетилзамещенных 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 ацетилзамещенные этил гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты (типа I) вели себя в этой реакции аналогично гидроксиоксоциклогександикарбоксилатам (типа II), что привело к образованию соответствующих  $\alpha,\beta$ -непредельных енонов **5a-c, 6a-d**, существующих в таутомерной смеси с диенолами.



$R = \text{Ph}$  (**a**),  $C_6H_4\text{-}3\text{NO}_2$  (**b**),  $C_6H_4\text{-}4\text{OMe}$  (**c**),  $C_6H_3\text{-}3,4(\text{OMe})_2$  (**d**)

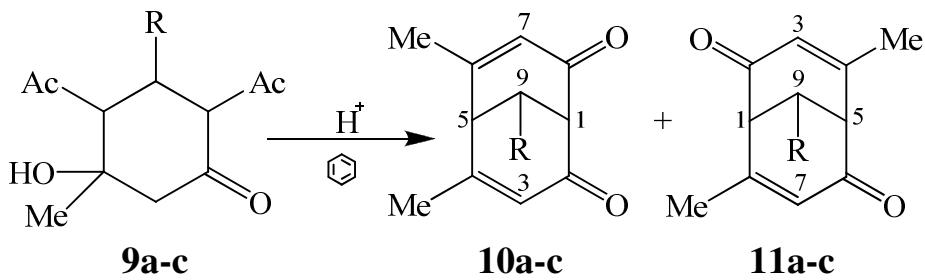
$R^1 = \text{Me}$  (**3, 5, 7**),  $\text{OEt}$  (**4, 6, 8**)

Полученные еноны **5a-c**, **6a-d** на тонкослойной хроматограмме проявляются двумя пятнами. Качественная реакция на енол с  $\text{FeCl}_3$  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  $^1\text{H}$ -спектрах доказательством образования  $\alpha,\beta$ - (а не  $\beta,\gamma$ -оксоциклогексанкарбоксилатов) служат сигналы протонов  $\text{H}^5$  (6.00-6.02 м.д., 1Н, с) и  $\text{H}^3$  (3.50-3.53 м.д., 1Н, т); наличие енольной формы подтверждает сигнал 15.60-15.64 м.д. (1Н, с, OH.), а кетонной формы – 3.50-3.53 м.д., (1Н, д,  $\text{H}^1$ ).

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

Возникновение  $\beta,\gamma$ -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 гидроксициклогексанонов типа III при кипячении в кислой среде, в отличие от гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов 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 $^1\text{H}$ , мажорным продуктом является изомер **11**, содержание которого в смеси составляет ~70%.

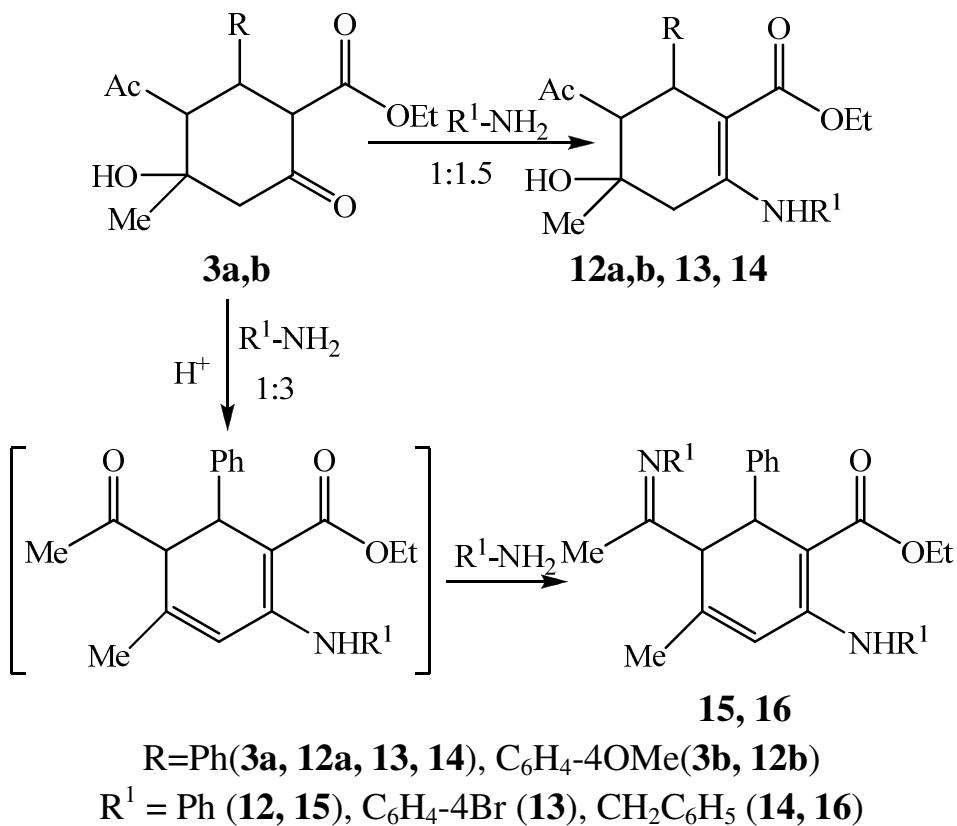
Таким образом, характер заместителей в гидроксициклогексанонах существенно влияет на протекание реакции дегидратации: диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-R-6-оксоциклогексан-1,3-карбоксилаты (**4a-d**) и этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-2-R-6-оксоциклогексанкарбоксилаты (**3a-c**) образуют при кипячении в кислой 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 гидроксиоксоциклогексанкарбоксилатов с нуклеофильными реагентами**

Реакции карбонилзамещённых гидроксициклогексанонов с одинаковыми замещающими группами (ацетильными, этоксикарбонильными) с моно- и бинуклеофильными реагентами хорошо изучены. Полученные нами ацетилзамещённые гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты **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,ベンзиламин, 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%.

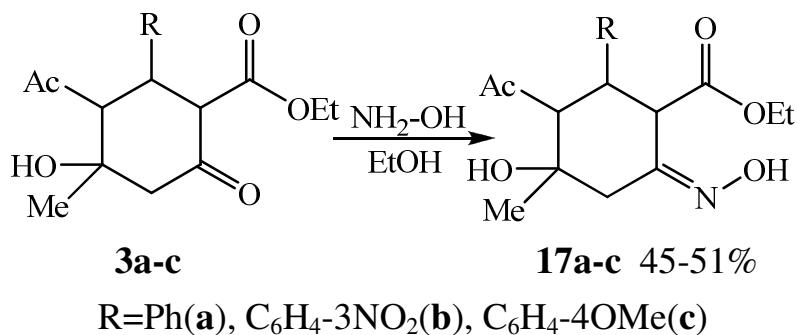
При использовании трёхкратного избытка нуклеофила и п-толуолсульфокислоты в качестве катализатора происходит нуклеофильное замещение двух карбонильных групп (алицикла и ацетильной) с образованием этил 4-метил-6-R-2-(R-амино)-5-(1-(R-амино)этил)циклогекса-1,3-диенкарбоксилатов (**15, 16**).



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

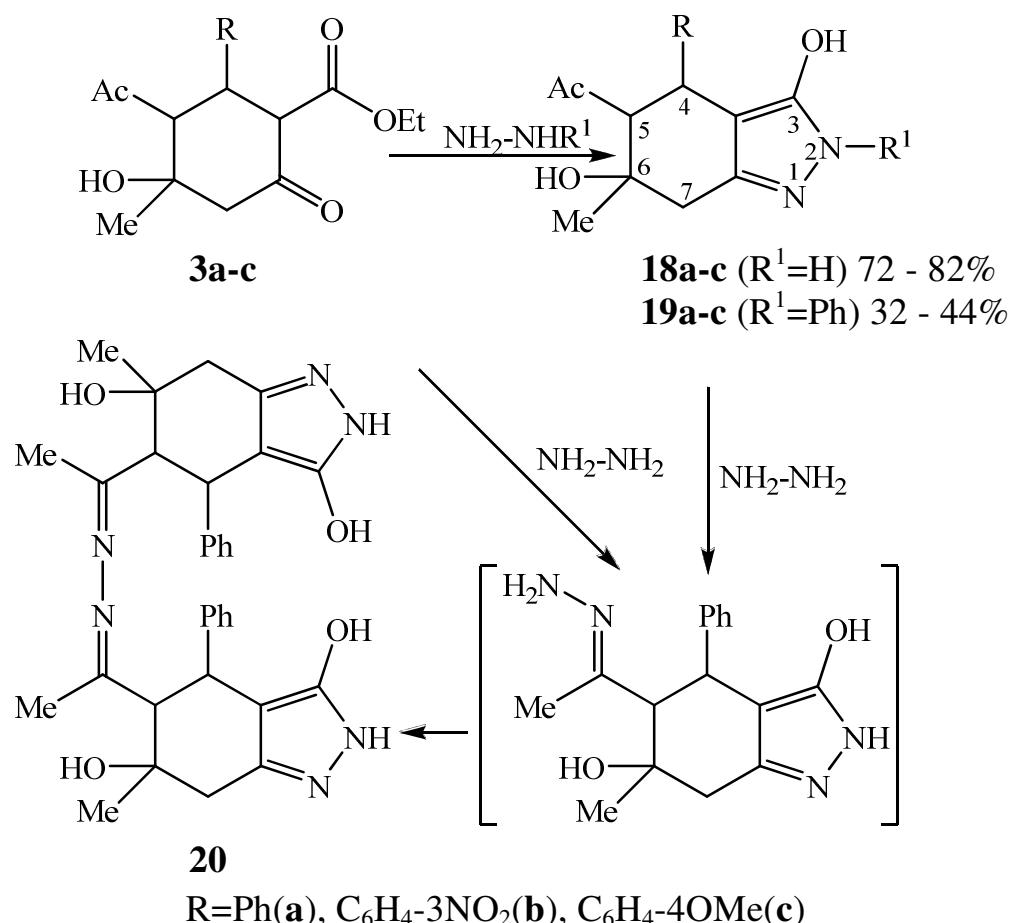
В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах соединений **12a,b, 13, 14** присутствуют сигналы протонов аминогруппы (1Н, с) 13.05-13.07 м.д., гидроксильной группы(1Н, с) 3.20-3.21 м.д., (1Н, d,  $\text{H}^2$ ) 2.44-2.47 м.д., (1Н, d,  $\text{H}^3$ ) 2.59-2.64 м.д., (2Н, с,  $\text{H}^5$ ) 1.55 м.д.

При кипячении соединений **3a-c** с гидроксилином солянокислым наблюдалось нуклеофильное замещение карбонильной группы алицикла с образованием этил 3-ацетил-2-R-4-гидрокси-4-метил-6-гидроксииминогликексанкарбоксилатов (**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 N=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 ( $3393\text{-}3410\text{ cm}^{-1}$ ) и енольного гидроксила ( $2971\text{-}2977\text{ cm}^{-1}$ ), карбонильной группы ацетильного заместителя ( $1684\text{-}1699\text{ cm}^{-1}$ ), связей N=C ( $1650\text{-}1661\text{ cm}^{-1}$ ), N-H ( $3292\text{-}3298\text{ cm}^{-1}$ ).

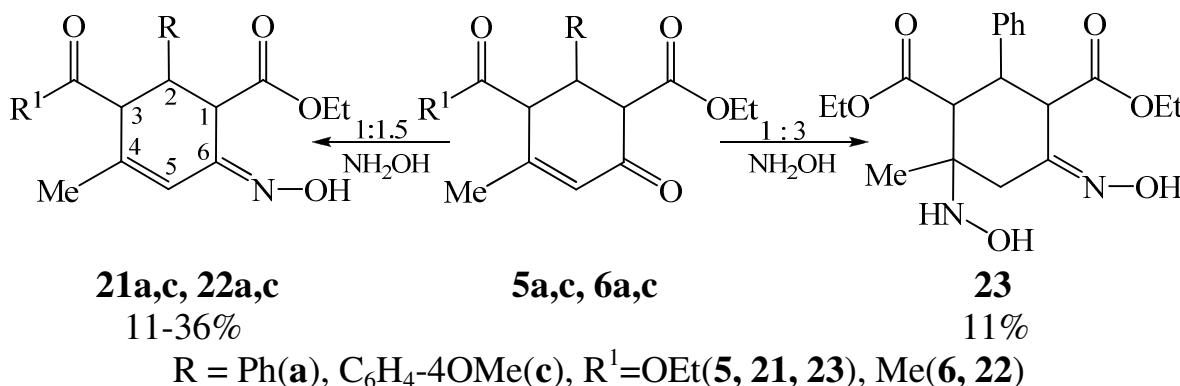
В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрах соединений **18a-c**, **19a-c** присутствуют сигналы протонов енольной 5.20- 5.22 м.д. (1H, с), третичной 2.57-2.71 м.д. (1H, с) гидроксильных групп.

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 C=N связей азина ( $1620\text{-}1624\text{ cm}^{-1}$ )

#### 4. Реакции диэтил оксоциклогексендикарбоксилатов и ацетилзамещённых оксоциклогексенкарбоксилатов с нуклеофильными реагентами

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

При кипячении диэтил оксоциклогексендикарбоксилатов **5a,c** и ацетилоксоциклогексенкарбоксилатов **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**

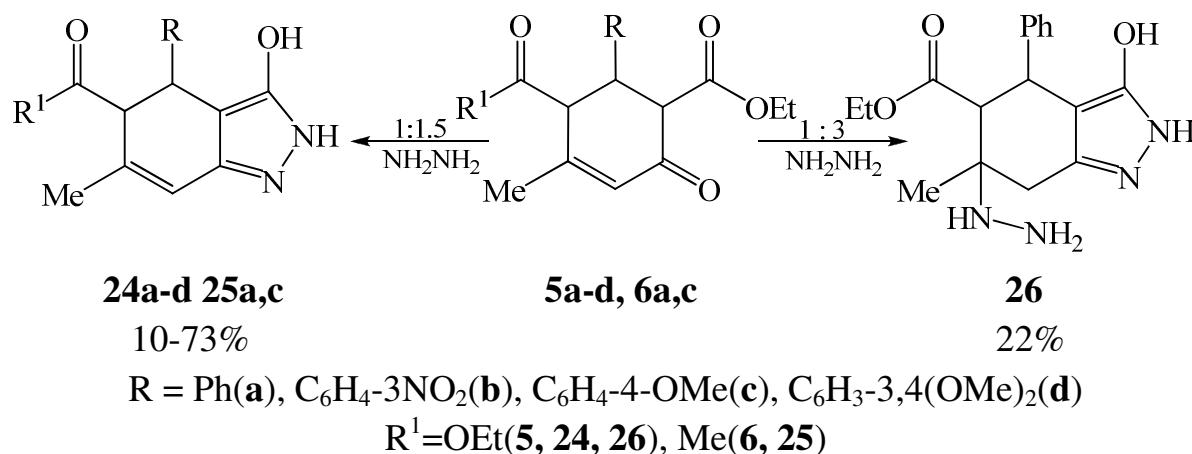


В ИК-спектрах соединений **21a,c** и **22a,c** присутствуют колебания оксимной OH-группы ( $3440\text{-}3480\text{ cm}^{-1}$ ), связей C=N ( $1650\text{-}1654\text{ cm}^{-1}$ ), для соединения **21a,c** сложноэфирных ( $1700\text{-}1706\text{ cm}^{-1}$ ,  $1743\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ ) карбонильных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

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

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **21a,c**, **22a,c**, **23** сигналы протонов оксимной гидроксильной группы находятся в сильном поле (3.81 м.д., 1H, s), имеются сигналы протонов H<sup>1</sup> (3.63 м.д., 1H, d), H<sup>2</sup> (4.08 м.д., 1H, d), H<sup>3</sup> (3.24 м.д., 1H, d); в соединениях **21a,c**, **22a,c** присутствует винильный протон H<sup>5</sup> (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%.



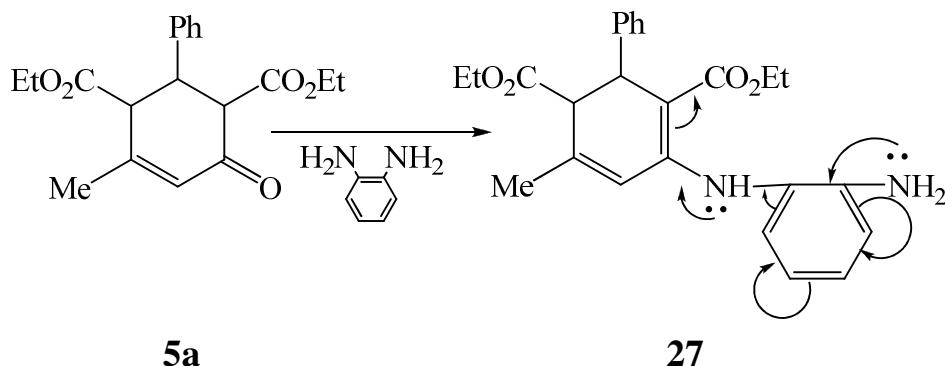
В ИК-спектрах присутствуют валентные колебания енольной гидроксильной группы (3264-3269 см<sup>-1</sup>), группы N-H (3313-3320 см<sup>-1</sup>), связи C=N (1629-1635 см<sup>-1</sup>) и карбонильной группы сложноэфирного (1724-1731 см<sup>-1</sup>) либо ацетильного (1716-1722 см<sup>-1</sup>) заместителя. В ЯМР <sup>1</sup>H-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 гидроксиламина, 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 ( $1660\text{ cm}^{-1}$ ), енольной гидроксильной группы ( $3251\text{ cm}^{-1}$ ), вторичных и первичной аминогруппы ( $3350\text{ cm}^{-1}$  и  $3450\text{ cm}^{-1}$ ), и карбонильной группы ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ).

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**).

**5a****27**

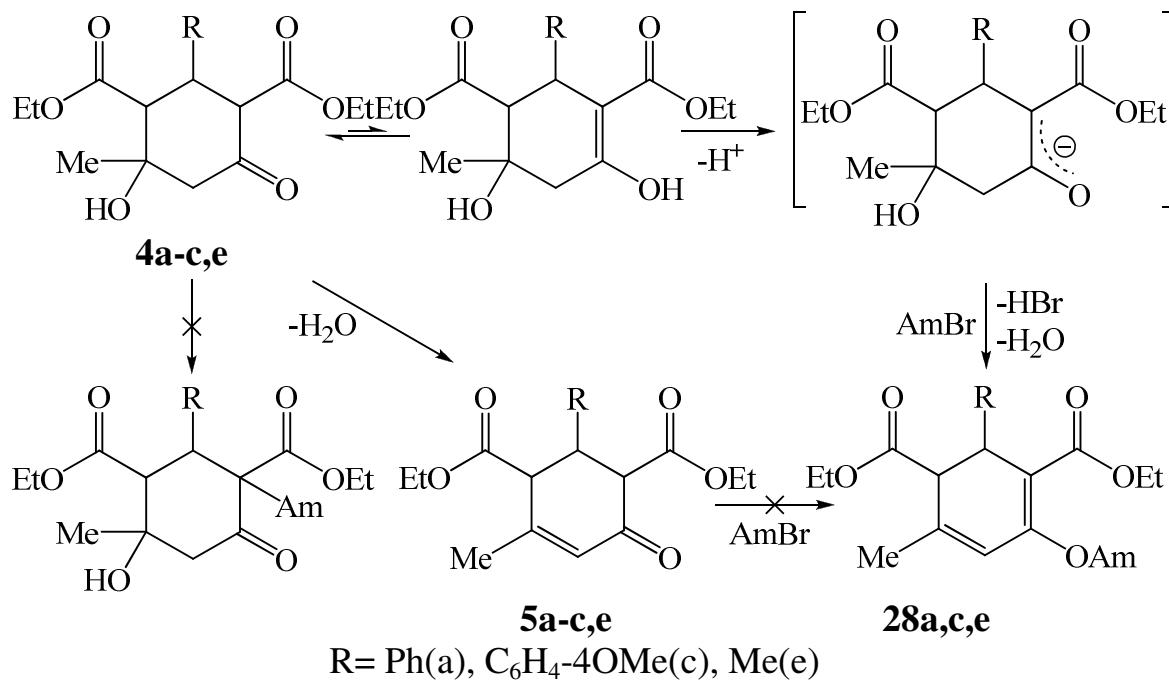
Замещение по второй аминогруппе не протекает из-за уменьшения нуклеофильности атома азота за счет сопряжения с участием двойных связей в сочетании с уменьшением реакционной способности сопряженной карбонильной группы субстрата. В ИК-спектре соединения **27** присутствуют интенсивные полосы валентных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

## 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 ( $\text{H}_2\text{O}$ , изопропиловый спирт) либо его

отсутствие, катализатор ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{AlCl}_3$ ), 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:

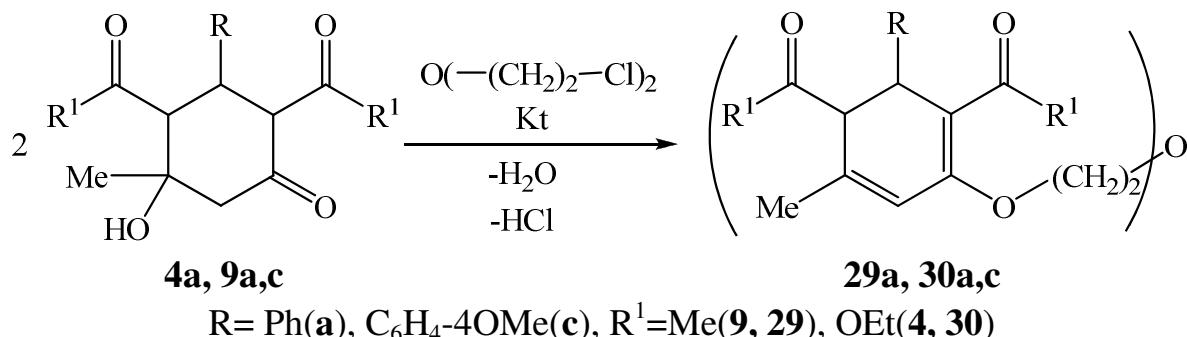


Показано, что еноны **5a-c,e** образовавшиеся в ходе реакции или полученные заранее, в данных условиях не вступают в реакцию алкилирования. Альтернативное направление реакции – С-алкилирование – можно исключить на основании данных масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии.

В масс-спектрах продуктов **28a,c,e** основным направлением фрагментации является элиминирование карбэтоксильных групп, протекающее как с отрывом  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , так и путем дробной фрагментации на осколки  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$ , а также элиминирование  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ . В ИК-спектрах полученных соединений проявляются полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей  $\text{C}=\text{C-C=C}$  ( $1632\text{-}1637 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{C=O}$  сопряженных ( $1674\text{-}1687 \text{ cm}^{-1}$ ) и несопряженных ( $1735\text{-}1741 \text{ cm}^{-1}$ ) сложноэфирных групп, отсутствует полоса поглощения енольной  $\text{OH}$ -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 функционально замещенным 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

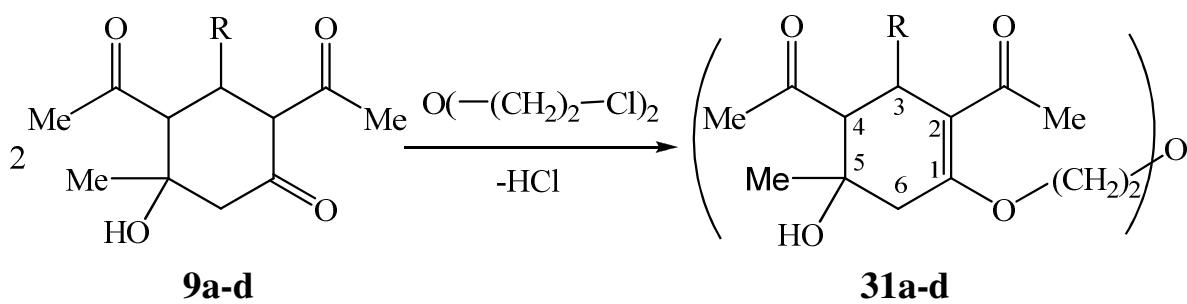
присутствии водного NaOH ведёт к образованию замещённых эфиров **29, 30**. Использование катализатора AlCl<sub>3</sub> вместо водного NaOH позволяет сократить время кипячения до 3-4 часов.



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 C=C-C=C (1610-1635 cm<sup>-1</sup>), C=O сопряженной (1675-1682 cm<sup>-1</sup>) и несопряженной (1718-1720 cm<sup>-1</sup>) сложноэфирных групп, C-O непредельного простого эфира (1083-1084, 1075-1078 cm<sup>-1</sup>). В ИК-спектрах соединений не зафиксировано валентных колебаний группы OH, полос поглощения, характерных для связей C – Cl.

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

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



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

В ЯМР<sup>1</sup>H –спектрах **31a-d** имеются сигналы протонов H<sup>3</sup> (4.27-4.33 м.д., 1H, d) и H<sup>4</sup> (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 ( $1683\text{-}1692\text{ см}^{-1}$ ) и несопряженной ( $1711\text{-}1720\text{ см}^{-1}$ ) ацетильных групп, C-O непредельного простого эфира ( $1074\text{-}1075, 1230\text{-}1233\text{ см}^{-1}$ ) валентные колебания группы OH ( $3435\text{-}3437\text{ см}^{-1}$ ). Наличие сопряженной карбонильной группы в ИК-спектре, а также метиленового протона в спектре ЯМР<sup>1</sup>H, позволяет исключить образование продуктов С-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 Р 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 Р (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** (БК<sub>10-48</sub> 15.6 - 30.1 мкг/мл, БК<sub>0-48</sub> 3.2-15.6 мкг/мл). Эти соединения перспективны для дальнейшего изучения в области химиотерапии стафилококковых инфекций.

## Выводы

1. Впервые синтезированы гидроксиоксоциклогексанкарбоксилаты 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  $\alpha,\beta$ -положении к карбонильной группе алицикла, что способствует енолизации и образованию таутомерной смеси оксоциклогексенкарбоксилат – гидроксициклогексадиенкарбоксилат.

4. Реакции таутомерной смеси оксоциклогексенкарбоксилатов – гидроксициклогексадиенкарбоксилатов 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 гидроксициклогексанонов 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 О-алкилирование енольных форм субстратов с сохранением или отщеплением спиртовой гидроксильной группы и образованием замещенных 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 СВИРХБЗ (Саратов) 2006. С. 43.
4. Субботин В.Е., Торгашин Е.М., Кривенько А.П. Синтез 2, 4-дикаетил-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-дикаетил-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-R-6-оксоциклогексен-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 гидроксициклогексанонов. // 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 гидроксициклогексаноны 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.