

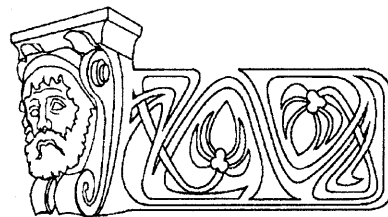


УДК 547.442+547.443

N,O-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ АЛИФАТИКОАЛИЦИКЛИЧЕСКИХ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

Э.А. Григорьева, А.П. Кривенько

Саратовский государственный университет,
Кафедра органической и биоорганической химии
E-mail: kgea55@mail.ru



Обобщены результаты изучения взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений циклогексанового ряда с бинуклеофильными реагентами – гидразинами, гидроксиламином, о-фенилен-диамином, этиленгликолем, этаноламином, приводящего к образованию карбо- и гетероциклических соединений новых рядов. Показано, что в зависимости от природы заместителей в субстрате и условий проведения реакций образуются либо продукты гетероциклизации, либо продукты нуклеофильного замещения по наиболее активной карбонильной функции алицикла.

**N,O-Containing Heterocycles Based on Aliphatico-Alicyclic
1,3-Dicarbonylic Compounds: Their Synthesis, Structure and
Properties**

E.A. Grigoreva, A.P. Kriven'ko

The results of our study of interactions between 1,3-dicarbonylic compounds of the cyclohexane series and binucleophilic reagents (hydrazines, hydroxylamine, o-phenylenediamine, ethylene glycol, ethanolamine) to produce carbo- and heterocyclic compounds of novel series are summarized. Depending on the nature of substitutes in the substrate and reaction conditions, the products of either heterocyclization or nucleophilic substitution by the most active carbonyl function of the alicycle are formed.

На кафедре органической и биоорганической химии Саратовского госуниверситета ведутся систематические исследования в области химии пяти-, шестичленных гетероциклов, в том числе сложнопостроенных аннелированных, мостиковых, спироциклических, содержащих в своей структуре фармакофорные фрагменты и группы. Проводится поиск направлений возможного применения вновь синтезированных веществ в медицине и ветеринарии [1, 2].

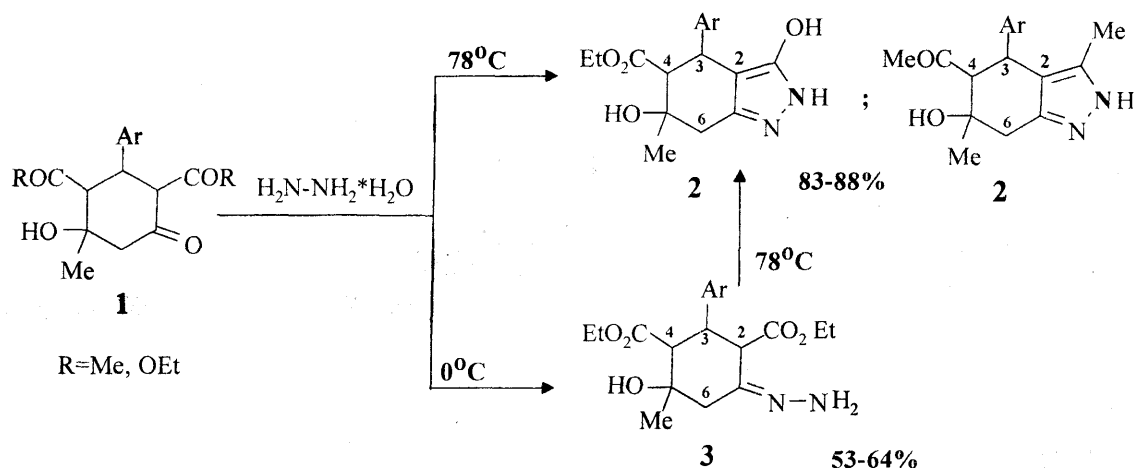
Реакции 1,3-дикарбонильных соединений с полинуклеофильными реагентами открывают пути к построению разнообразных гетероциклических систем, в том числе имеющих практическую ценность. Доступным и удобным стартовым материалом для синтеза функциональнзамещенных поликарбонильных гетероциклов являются β -дикетоны и β -кетозефир алифатикоалициклического ряда.

Реакции ацетил(этоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов с гидразинами и гидроксиламином впервые изучили Кневенгель и Рабе [3–5]. При этом были получены конденсированные пиразолы или изооксазолы. Однако долгое время оставались открытыми вопросы их строения и пути образования.

Нами продолжено изучение этих и новых реакций, раскрывающих синтетические возможности ацетил(этоксикарбонил)замещенных циклогексанолонов в построении новых N,O-содержащих гетероциклов, а также проведено изучение их строения и свойств. Так, при взаимодействии соединений **1** с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами – гидразингидратом и фенилгидразином – синтезированы новые представители ряда тетрагидроиндазолов **2**.

В зависимости от температурного режима и природы заместителей в субстрате (сложноэфирный, ацетильный) реакция с гидразингидратом протекает как гетероциклизация с образованием циклогекса(б)пиразолов либо как нуклеофильное замещение по наиболее активной карбонильной функции алицикла с образованием гидразонов. Так, при 78°C имеет место гетероциклизация; продуктами являются 6-ацетил(этоксикарбонил)-5-гидрокси-5,9-диметил(9-гидрокси)-7-Ar-1H-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы **2**.

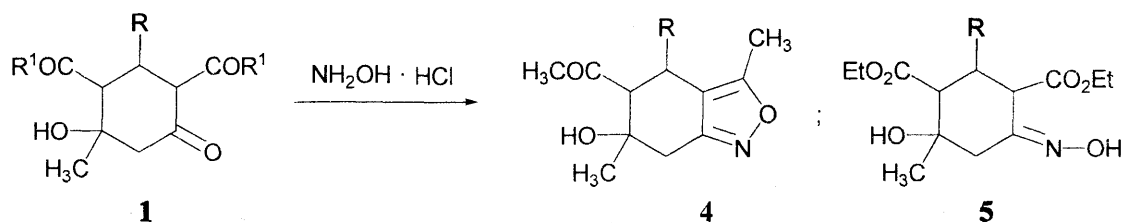
При температуре 0°C в случае соединений, имеющих сложноэфирные заместители, реакция останавливается на стадии образования 3-Ar-2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона **3**, являющихся интермедиатами в процессе образования гетероциклов **2**. При кипячении гидразонов **3** в спиртовом растворе выделяются ожидаемые тетрагидроиндазолы **2** с количественными выходами:



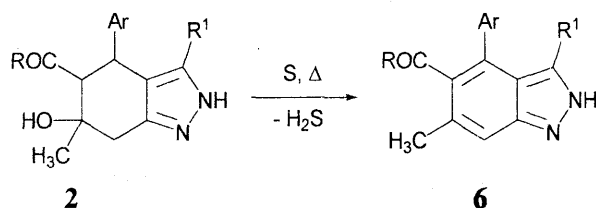
При использовании в качестве нуклеофила фенилгидразина были получены несколько иные результаты. В случае β -кетозэфиров реакция при 20°C не имела места, вероятно, вследствие меньшей нуклеофильной силы фенилгидразина. При температуре 78°C гладко протекает гетероциклизация для обоих типов рассматриваемых систем (со

сложноэфирными и ацетильными заместителями) с образованием N-фенил-тетрагидроиндазолов.

Использование N,O-бинуклеофильного реагента гидроксилamina приводит к образованию тетрагидробензизоксазолом 4. β -Кетозэфиры не подвергаются гетероциклизации, продуктами реакции являются оксимы 5:



С целью изучения свойств циклогексапиразолов и изоксазолов, а также синтеза бензаннелированных гетероциклов осуществлена ароматизация указанных соединений. Под действием серы при температуре 200°C наблюдалась дегидратация и дегидрирование тетрагидроиндазолов с образованием ранее неизвестных индазолов 6 [3].

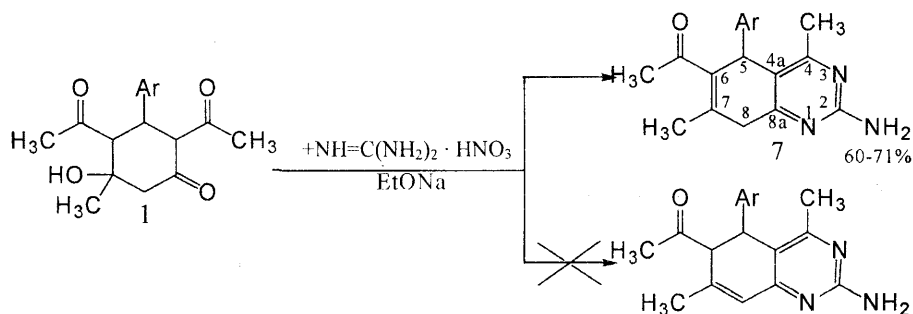


Предпринятые попытки ароматизации O-гетероаналогов тетрагидроиндазолов —

изоксазолов 4 не увенчались успехом, вероятно, из-за термической неустойчивости изоксазольного цикла.

До настоящего времени реакции, приводящие к построению азотсодержащих шестичленных гетероциклов на основе β -дикарбонильных соединений данного типа, не были изучены. Нами впервые проведены эти реакции при использовании в качестве реагента гуанидина.

При взаимодействии 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-Ar-циклогексанонов с гуанидином в среде абсолютного спирта в присутствии алкоголята натрия были получены с высокими выходами функциональнозамещенные хиназолины — 2-амино-6-ацетил-4,7-диметил-5-Ar-5,8-дигидрохиназолины 7:

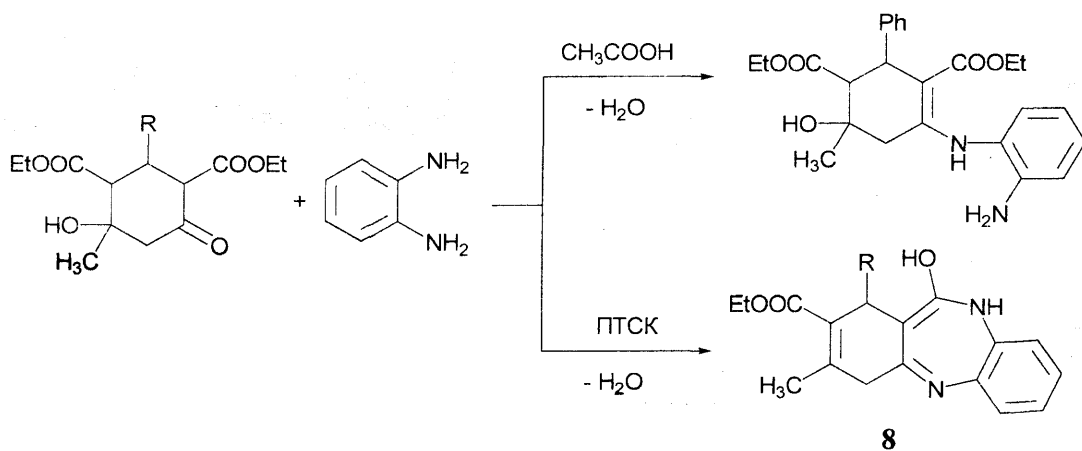


Из двух возможных направлений дегидратации с α - β -, либо с β - γ -расположением кратной связи в алицикле реализовался путь с образованием кратной связи, сопряженной с ацетильным заместителем.

В ИК-спектрах соединений 7 наблюдаются валентные колебания аминогруппы ($3194\text{--}3374\text{ см}^{-1}$), сопряженной карбонильной группы ($1647\text{--}1671\text{ см}^{-1}$), пиримидинового кольца ($1578\text{--}1601\text{ см}^{-1}$). Отсутствие в ЯМР ^1H -спектрах сигнала протона при атоме C^6 и наличие геминальных протонов при C^8

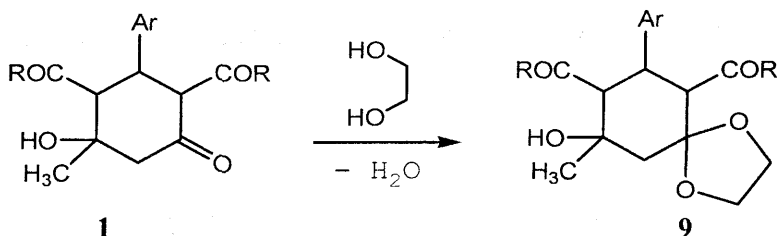
(2.56–2.58 м.д.), протона при C^5 (с., 4.10 м.д.), подтверждают β , γ -расположение кратной связи.

о-Фенилендиамин может выступать в роли как моно-, так и 1,4-бинуклеофильного реагента в зависимости от кислотности среды. В присутствии 2%-ной уксусной кислоты образуется продукт аминирования кетона по карбонильной группе алицикла – енамин А. При использовании п-толуолсульфокислоты активируется сложноэфирная оксогруппа; в результате чего образуются диазепинолы 8 с выходами 44–60% [6]:



Реакции 1,3-дикарбонильных соединений циклогексанового ряда с бинуклеофильными реагентами, не содержащими азот, изучены мало. Описан лишь единственный пример взаимодействия 3-фенил-2,4-диметоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона с диэтиленгликолем [7]. Известно, что взаимодействие этиленгликоля с карбонильными

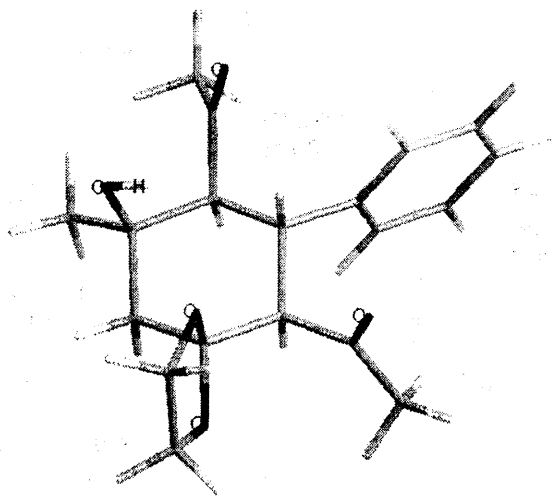
соединениями приводит, как правило, к образованию диоксоланов. На этом основано его использование для «диоксолановой» защиты оксогруппы. Нами установлено, что реакция β -дикетона 1 протекает региоселективно по карбонильной группе алицикла с образованием спирооксоланов 9:





Карбонильные группы ацетильных фрагментов в спирооксоланах **9** не реагируют с этиленгликолем, гидразином и другими бинуклеофилами, вероятно, по стерическим причинам.

Существование в ЯМР ^1H -спектре сигнала протона гидроксильной группы спира **9** в более слабом поле (~ на 1 м.д.), по сравнению со спектром исходного кетона позволяет предположить образование различных типов внутримолекулярной водородной связи (ВВС) в исходном кетоне и кетале. В первом случае ВВС образуется с участием атомов водорода гидроксильной группы и кислорода ацетильного заместителя, а в случае кетала – с участием водорода гидроксильной группы и наиболее нуклеофильного атома кислорода диоксоланового цикла. Такое предположение подтверждается квантово-химическим расчётом геометрии молекулы методом PM3, согласно которому протон гидроксильной группы расположен ближе к атому кислорода диоксоланового фрагмента, чем к атому кислорода соседней ацетильной группы (рисунки).



Геометрия спирооксолана **9** (ССП МО ЛКАО, PM3)

Не исключена также возможность колебания атома водорода между двумя указанными группами, что подтверждается широким сигналом протона гидроксильной груп-

пы в спектрах ЯМР ^1H . В молекуле спирооксолана расстояние от карбонильного атома углерода ацетильной группы при C(2) до плоскостей спирооксакольца и фенильного заместителя составляет ~3Å, что стерически затрудняет подход нуклеофила [8].

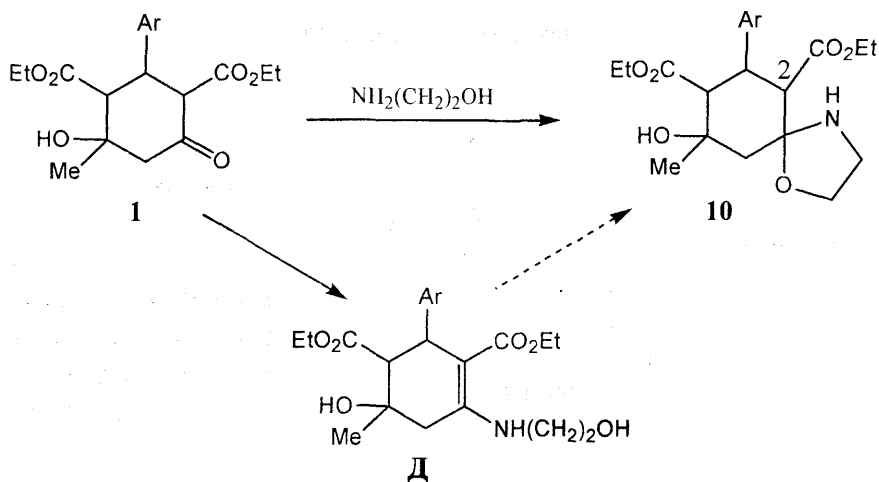
Нами изучены реакции β -циклокетолов **1** при использовании в качестве бинуклеофильного реагента этаноламина, содержащего в своем составе фармакофорную плазмохиновую цепочку. При этом можно было ожидать образования N,O-семичленных гетероциклических систем. Установлено, что в зависимости от температурного режима реакции и концентрации кислотного катализатора реакции протекают в различных направлениях с участием одного либо двух нуклеофильных центров реагента с образованием енаминоэфиров **B**, диенаминоэфиров **C**, гетероспиранов **10**.

Например, при кипячении 2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метил-3-арилциклогексанонов **1** с этанол- и пропаноламином в бензоле как в присутствии катализатора (3% уксусная кислота), так и в его отсутствие, образуются продукты аминирования карбонильной группы алицикла – 2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метил-3-Аг-N-(оксикал)циклогексениламины **B**. При увеличении концентрации уксусной кислоты до 12% наряду с аминированием протекает дегидратация, что приводит к циклогексадиенилалканаминам **C**.

Азаоксоспираны **10** образуются в отсутствие катализатора посредством кипячения в толуоле эквимолекулярных количеств реагирующих веществ (β -кетозфир **1**, этаноламин).

Известно, что сами по себе азапираны оказывают действие на ЦНС и являются сравнительно труднодоступными соединениями, так как процесс взаимодействия с этаноламином протекает неоднозначно.

Образование последних можно представить через енаминный интермедиат с их последующей спироциклизацией:



Анализ спектров вновь синтезированных енаминов **Д** и родственно построенных полученных нами ранее веществ (ИК-, ЯМР ^1H и данные РСТА) [9] позволил сделать вывод, что соединения **Д** являются цис-фиксированными енаминоэфиром за счет образования ВВС $\text{C}=\text{O} \cdots \text{NH}$. В ЯМР ^1H -спектрах спиранов **10**, в отличие от енаминов **Д**, имеется сигнал протона при атоме C^2 (2.89 м.д., д., $J = 12$ Гц).

Синтезированные нами соединения вместе с группой ранее полученных на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского госуниверситета веществ аналогичного строения были испытаны на биологическую активность – антифаговую (РосНИПЧИ «Микроб», г. Саратов) и антимикробную (Пермская фармацевтическая академия).

Антифаговое действие определялось на модели бактериофага кишечной группы Т4 на индикаторной культуре *Escherichia coli* В [2,9]. Среди исследованных веществ выявлены соединения, обладающие выраженной антифаговой активностью по отношению к кишечному фагу Т4. Из гетероциклических соединений наибольшей активностью обладает изоксазол, содержащий о-фторфенильный заместитель.

Криопротекторная активность конденсированных изоксазолов и тетрагидроиндазолов изучалась на примере чумной вакцины ЕВ. Отдельные представители были рекомендованы для дальнейших углубленных испытаний в качестве криопротекторов при лиофилизации бактерий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента Российской Федерации (грант МК-9885.2006.3) и Федерального агентства по науке и инновациям (грант № 207-3.1.3-28-01-229).

Библиографический список

1. Смирнова Н.С., Плотников О.П., Виноградов Н.А. и др. Синтез и биологическая активность замещенных 1-аза(окса)-2-азабицикло-[4.3.0]-нондиенов-2,8 // Хим. фарм. журн. 1995. №1. С.44–46.
2. Sorokin V.V., Plotnikov O.P., Ramazanov A.K. et al. Synthesis of azaheterocycles from 3-R-2,4-diacetyl (diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones // Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids / Eds. V.G. Kartsev, G.A. Tolstikov. Moscow: Iridium Press, 2001. V.2. P.207.
3. Pramula B., Rajanarendar E., Shoolery J.N., Krishna M. Identification of Isomers by 2D-INADEQUATE NMR: Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Acetyl-4-aryl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2,1-benz isoxa zoles // Indian. J. Chem. 1985. V.B24, №12. P.1255–1258.
4. Rabe P., Else F. Zur Kenntniss der 1,5-Diketone // Lieb. Ann. 1902. Bd.323. S.83.
5. Knoevenagel E. 1,5-Diketone.(Erste Mittheilung) Einwirkung von Phenylhydrazin auf Benzylidendiäcetylacetone // Lieb. Ann. 1894. Bd.281. S.83–85.
6. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. Синтез 5-ацетил(этоксикарбонил)-6-гидрокси-6-метил-3R-4R-индазолов // ХГС. 1999. №6. С.757–759.
7. Kingsbury C.A., Egan R.S., Perun T.J. Structures and Reactions of Condensation Products of Benzaldehyde and Acetoacetic Ester // J. Org. Chem. 1970. V.35, №9. P.2913–2918.
8. Kozlova E.A., Kriven'ko A.P., Grigor'ev A.V., Sorokin V.V. Regioselective Ethanolamination and Ketalization of 3-Ph-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexan // Molecules 2003. №8. P.251–255.
9. Григорьева Э.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В. и др. Реакции замещенных циклогексанолонов с алициклическими и жирноароматическими аминами // Изв. вузов. Сер. Химия и химическая технология. 2004. Т.47, вып.4. С.108–111.