

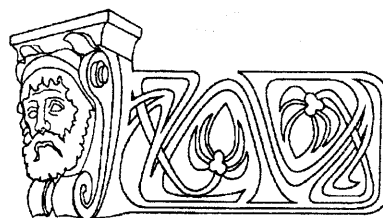


УДК 547.594.4:548.736

СИНТЕЗ, СТЕРЕОХИМИЯ И РЕАКЦИИ СОПРЯЖЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАДИЕНОНОВ С N-НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

А.Г. Голиков, А.А. Бугаев

Саратовский государственный университет,
кафедра органической и биорганической химии,
E-mail: golikov@san.ru



Обобщены данные по синтезу, стереохимии и реакционной способности несимметричных сопряженных циклогексадиенонов. Разработаны условия синтеза для каждого типа соединений, установлена их конфигурация. На основе сопряженных диенонов синтезированы ранее неизвестные гетарилзамещенные гексагидроиндазолы. Установлены региоспецифичность и региоселективность образования последних в зависимости от природы гетероциклического заместителя. Спектральными методами и РСТА установлены *транс*-конфигурация гексагидроиндазолов и соотношение региоизомеров. Среди новых соединений обнаружены вещества с высокой антистафилококковой активностью, превышающей препараты сравнения.

The Synthesis, Stereochemistry and Reactions of Conjugated Cyclohexadienones with N-Nucleophilic Reagents

A.G. Golikov, A.A. Bugaev

The data about synthesis, stereochemistry and reactivity of asymmetric conjugated cyclohexadienones are generalized. Experimental conditions are developed for every type of compound, and their configuration is established. On the basis of conjugated dienones are synthesized earlier unknown heteroarylsubstituted hexahydroindazoles. The regiospecificity and regioselectivity of these compounds formation are established depending on the nature of heterocyclic substitute. *Trans*-configuration of hexahydroindazoles and the ratio of regioisomers are determined by spectral methods and X-ray analysis. Among the new compounds the substances with high antistaphylococcus activity exceeding the comparable preparation are observed.

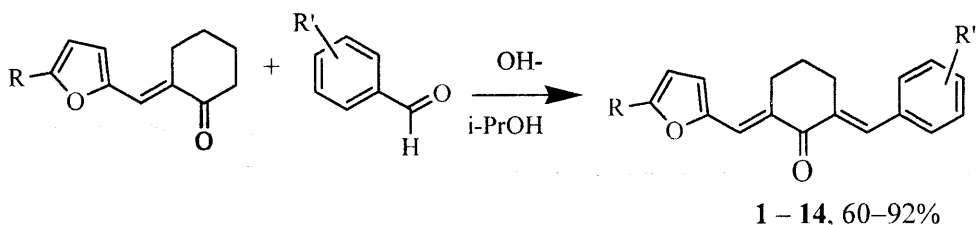
В последнее десятилетие значительно возросло число работ, посвященных синтезу и свойствам циклических α,β -диенонов [1–5]. Интерес к данным системам наряду с вопросами теоретической химии обусловлен обширными возможностями их практического применения в качестве биологически активных веществ (антиандрогенные, антилейкемийные, жаропонижающие, антимикробные свойства, холеретическая и противовоспалительная активность) в оптике, ракетной технике, при создании новых полимерных материалов [1, 2]. В последние годы активно изучается возможность использования антиоксидантных свойств циклических диенонов – аналогов природного антиоксиданта куркумина в экологических целях. Доступность и

высокая реакционная способность циклодиенонов делает их удобными синтонами для построения различных гетероциклических систем, в том числе и практически значимых. Среди последних следует выделить гексагидроиндазолы, обладающие противовоспалительными, антибактериальными, депрессантными свойствами.

К настоящему времени достаточно хорошо изучена химия диарилметиленциклононов симметричного строения [5–7], вероятно, в связи с их доступностью и однозначностью протекания реакций. Несимметричные сопряженные циклогексадиеноны изучены мало. Введение в структуру последних гетероциклических фрагментов создает дополнительные электрофильные и нуклеофильные центры, предопределяющие возможность протекания комплексообразования, солеобразования и иных, что делает актуальным исследование в данном направлении.

В настоящей статье обобщены данные по синтезу, стереостроению и реакциям несимметричных циклогексадиенонов.

Нами впервые синтезированы циклогексадиеноны несимметричного строения, содержащие в качестве гетероциклических фрагментов фурановый, тиюфеновый и пиридиновый циклы. Синтез 6-арилметилен-2-фурилметиленциклогексанонов 1–14 осуществлен посредством кротоновой конденсации 2-(5-R-фурилметилен)циклогексанонов с ароматическими альдегидами, содержащими в бензольном кольце электронодонорные (4-OMe, 4-NMe₂) и электроноакцепторные (4-NO₂, 3-NO₂, 2-Br, 2-Cl, 2-F) заместители в условиях основного катализа (20%-раствор NaOH) при комнатной температуре [8]:

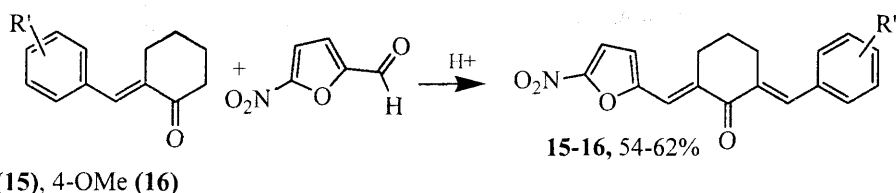


R=H: R'=H(**1**); 4-OMe(**2**); 4-NMe₂(**3**); 4-Br(**4**); 4-NO₂(**5**); 3-NO₂(**6**);
2-Cl(**7**); 2-F(**8**); R=Me: R'=H(**9**); 4-OMe(**10**); 4-NMe₂(**11**); 4-Br(**12**);
3-NO₂(**13**); 2-Cl(**14**)

При этом выявлено, что природа заместителя существенно влияет на активность альдегида, а следовательно, и на выходы кетонов, которые колеблются от 52 до 92%. Так, с наиболее высокими выходами (79–92%) получены диеноны **1**, **9**, не содержащие заместителя в бензольном кольце, и **4–8**, **12–14** с электронодонорными группами (4-Br, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl, 2-F). Заметно ниже

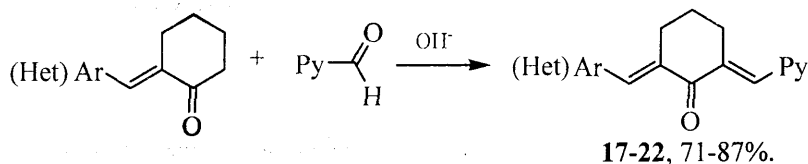
(52–68%) выходы диенонов **2–3**, **10–11**, имеющих электронодонорные группы (4-OMe, 4-NMe₂), причем для синтеза соединений **3**, **11** (R'=4-NMe₂) потребовалось использование 40%-ного NaOH в качестве катализатора.

Особенностью синтеза кетонов **15**, **16** с фармакофорным 5-нитрофурановым циклом является кислый катализ:



Взаимодействием 2-фенил- и 2-гетарилметилениклогексанонов с α- и β-пиридиновыми альдегидами в основной среде получены циклогексадиеноны **17**, **18**, сочетающие в

своей структуре бензольный и пиридиновый циклы и **19 – 22**, содержащие два гетероциклических фрагмента (пиридинильный и фурильный или тиенильный):



Ar=Ph: Py=2-Py(**17**); 3-Py(**18**); Het=Fu: Py=2-Py(**19**); 3-Py(**20**); Het=Th: Py=2-Py(**21**); 3-Py(**22**)

Полученные циклогексадиеноны могут существовать в виде E,E-; E,Z-; Z,E-; Z,Z- конфигурационных изомеров. Данные тонкослойной хроматографии свидетельствуют о получении одного изомера. Спектры ЯМР ¹H, ИК и рентгеноструктурное исследование диенонов **1** и **17** (рис. 1, 2) подтверждают их E,E-конфигурацию. В структуре соединения **1** фурановый цикл расположен в одной плоскости с соседней виниленовой связью. Бен-

зольное кольцо и связь C¹⁰=C¹² некомпланарны и расположены под углом 36,3° [9].

В молекуле циклогексадиенона **17** пиридиновый цикл и бензольное кольцо отклоняются от плоскости C=C-C(=O)-C=C на 21,2° и 28,9° соответственно. Атом кислорода карбонильной группы и атом азота пиридинового кольца имеют *транс*расположение.

Реакции несимметричных циклогексадиенонов практически не изучены.

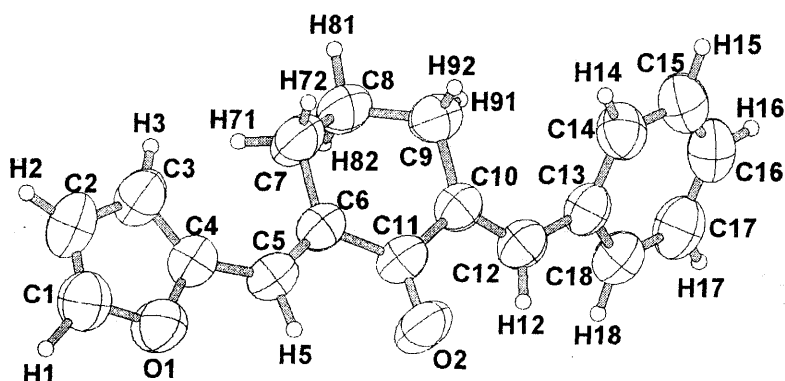


Рис. 1. Общий вид молекулы 6-фенилметилден-2-фурилметилденциклогексанона(1)

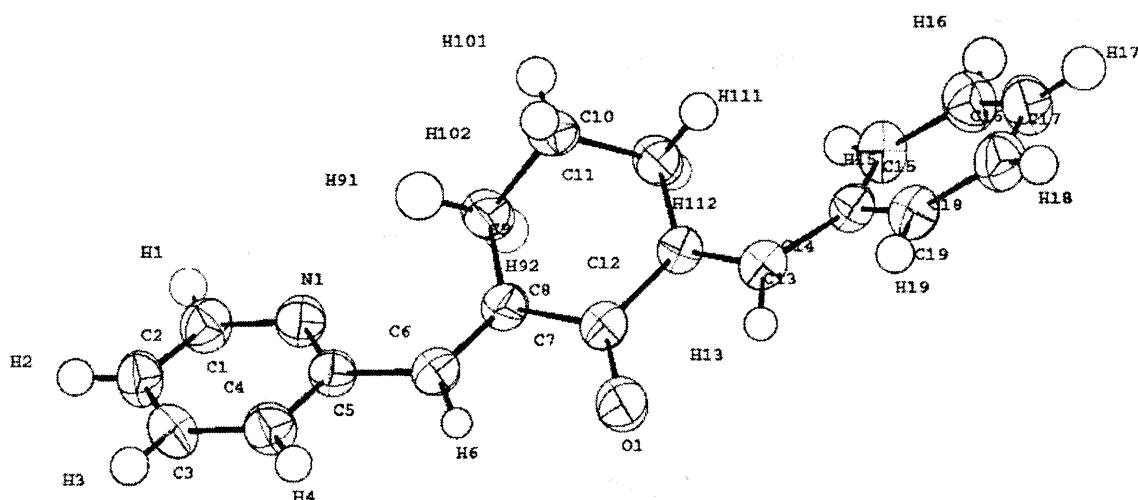
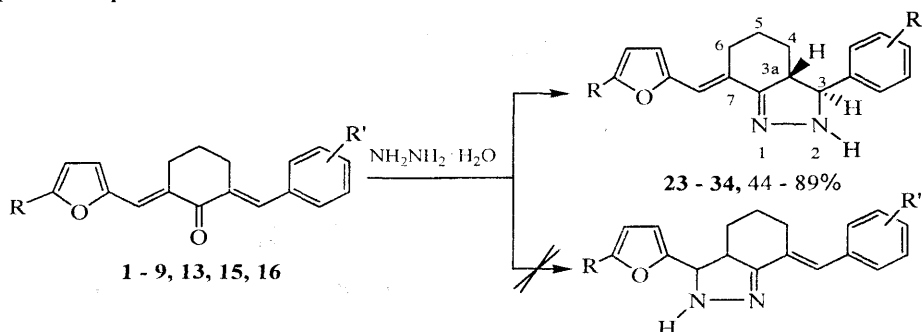


Рис.2. Общий вид молекулы 2-(2-пиридилметил)-6-фенилметиленициклогексанола (17)

Нами впервые исследовано взаимодействие синтезированных несимметричных циклогексадиенонов с N-нуклеофильными реагентами (гидразин, фенилгидразин) [10–16]. Вследствие неравноценности виниленовых фрагментов в их структуре, возникает проблема регионаправленности.

Реакции 6-арилметилден-2-фурилметилден-циклогексанонов **1–9, 13, 15, 16** с гидразин-гидратом при соотношении 1 : 5 протекают региоспецифично с образованием 3-арил-7-фурилметилден-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов **23–34** с выходами 44–89%:



R=H: R'=H(**23**); 4-OMe(**24**); 4-NMe₂(**25**); 4-Br(**26**); 4-NO₂(**27**); 3-NO₂(**28**); 2-Cl(**29**); 2-F(**30**);
R=Me: R'=H(**31**); 3-NO₂(**32**); R=NO₂: R=H(**33**); 4-OMe(**34**)

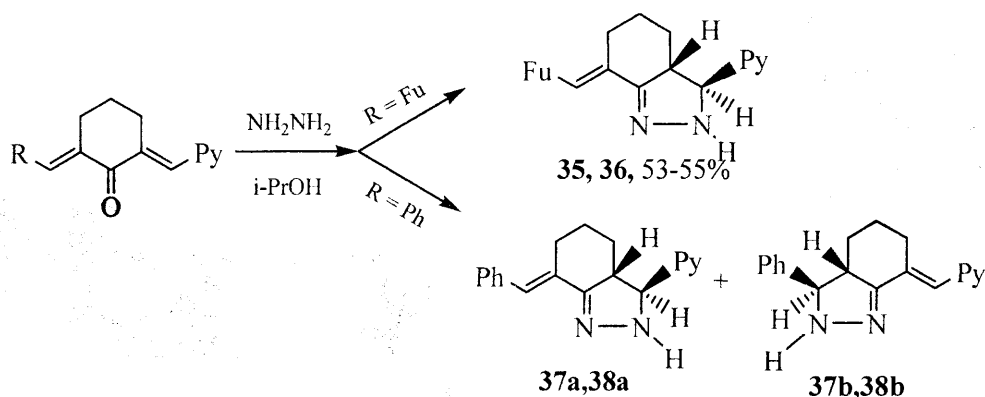


2-(2- и 3-Пиридилметил)-6-фурилметиленициклогексаноны **19**, **20** гидразинируются (подобно арилметиленифурилметиленициклогексанонам) региоспецифично с участием пиридилметиленового фрагмента.

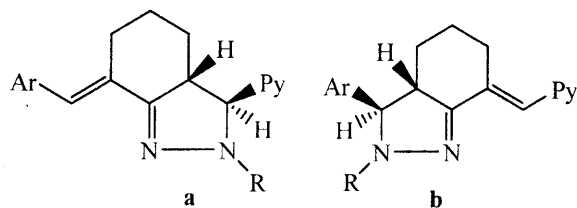
Особенностью 2- и 3-пиридилзамещенных диенонов **17**, **18** является азациклизация с участием двух альтернативных направлений. Наличие в структуре циклогексодиенонов π -акцепторного 2- или 3-пиридинового цикла наряду с фенильным заместителем

приводит к образованию смесей региоизомерных гексагидроиндазолов **37a**, **38a** и **37b**, **38b** с суммарными выходами 62–86%:

ЯМР ^1H спектры свидетельствуют о *транс*конфигурации протонов при C^3 , C^{3a} углеродных атомах NH-гексагидроиндазолов **23–38** [11]. На основании интегральных интенсивностей сигналов H^3 определено содержание региоизомерных NH-гексагидроиндазолов (таблица).



Содержание региоизомерных гексагидроиндазолов



Ar	Py	R	Изомер а	Содержание, %	Изомер б	Содержание, %	Соотношение региоизомеров
Fu	2-Py	H	35a	100	35b	0	–
Fu	3-Py	H	36a	100	36b	0	–
Ph	2-Py	H	37a	75	37b	25	3:1
Ph	3-Py	H	38a	33	38b	67	1:2
Fu	2-Py	Ph	49a	100	49b	0	–
Fu	3-Py	Ph	50a	100	50b	0	–
Ph	2-Py	Ph	51a	67	51b	33	2:1
Ph	3-Py	Ph	52a	14	52b	86	1:6

В ЯМР ^1H спектрах индивидуальных изомеров **23–36**, **39** виниленовые протоны имеют синглет в области 6,32–6,94 м.д., а для смесей региоизомеров **37**, **38** характерны два сигнала виниленовых протонов в области 6,48–7,60 м.д. Ключевыми являются сигналы

метиновых протонов при C^3 (4,30–5,10 м.д.; д. $J_{3,3a} = 14\text{--}15\text{ Гц}$) и C^{3a} (3,09–3,24 м.д.; м) углеродных атомах. Сигнал H^3 проявляется для индивидуальных региоизомеров в виде одного, а для смесей региоизомеров – в виде двух дублетов.

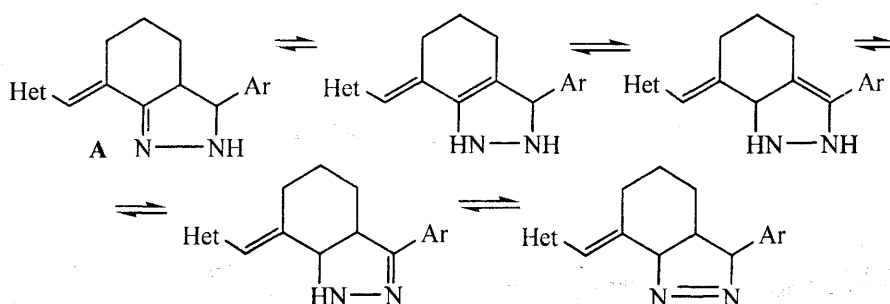


Положение химического сдвига протона H^3 для соединений **23–34** существенно зависит от типа заместителя в ароматическом кольце. Электронодонорные группы (4-OMe, 4-NMe₂) вызывают смещение сигнала в сильное поле (4,30–4,35 м.д.), а электроноакцепторные (3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 2-F) – в слабое поле (4,54–5,10 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом незамещенного в бензольном кольце гексагидроиндазола **23** (4,44 м.д.). Такое сильное влияние на химический сдвиг протона H^3 можно объяснить только в случае гетероциклизации с участием арилметиленового фрагмента и образования 3-арил-7-фурил-метил-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов.

Конфигурация вицинальных протонов пирасолинового цикла H^3 и H^{3a} определена на основании собственных и литературных

данных. Вместе с тем установлено, что использовать для этих целей КССВ (используемую ранее многими авторами) нельзя. Отнесение изомеров возможно с помощью химических сдвигов протонов H^3 , H^{3a} , H^4 . Сигналы H^3 в спектрах *цис*-изомеров сдвинуты в слабое поле на 0,5–0,7 м.д. относительно сигналов *транс*-изомеров (4,30–5,10 м.д.). Сигнал H^{4a} еще более чувствителен к диамагнитной анизотропии арильного заместителя и для *цис*-изомеров сдвинут в сильное поле на 0,9–1,0 м.д. относительно сигнала *транс*-изомера (1,48–1,53) [6, 9].

НН-Гексагидроиндазолы **23–38** могут существовать в виде нескольких таутомерных форм, что обусловлено возможностью миграции протона в гетероцикле:



Спектральные и рентгеноструктурные исследования (рис.3) позволяют сделать вы-

вод о существовании синтезированных индазолов в 2Н форме (структура А).

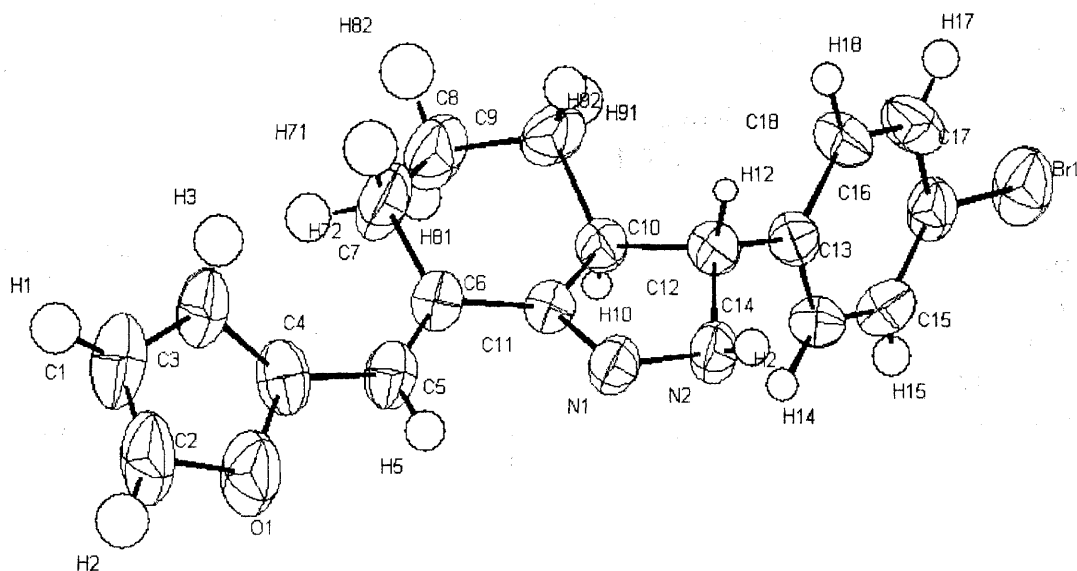


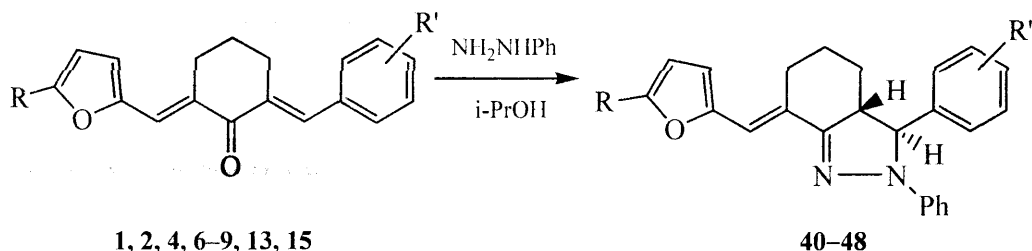
Рис.3. Общий вид молекулы *транс*-3-(4-бромфенил)-7-фурилметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазола (**26**)



Введение в молекулу фенильного заместителя к атому азота позволяет прогнозировать появление у соединений флюоресцентных свойств.

Реакции 6-арилметилден-2-фурилметилденциклогексанонов **1, 2, 4, 6–9, 13, 15** с фенил-

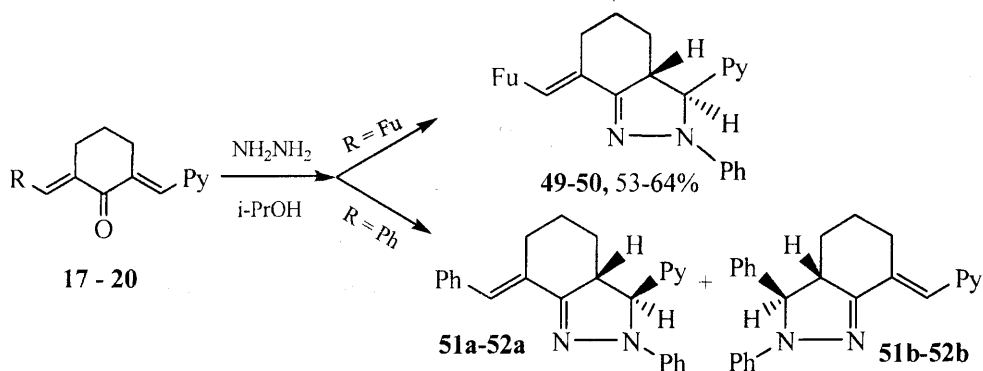
гидразином протекают региоспецифично в том же направлении, что и гидразинирование, с образованием транс-3-арил-2-фенил-7-фурилметилден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов **40–48** с выходами 55–89% [10]:



R=H: R'=H(**40**); 4-OMe (**41**); 4-Br(**42**); 3-NO₂(**43**); 2-Cl(**44**); 2-F(**45**);
R=Me: R'=H(**46**); 3-NO₂(**47**); R=NO₂; R'=H(**48**).

В случае 2- (2- и 3-пиридилметилден)-6-фенилметилденциклогексанонов (**17, 18**) образуются региоизомерные гексагидроиндазолы **51a, 52a** и **51b, 52b**.

Содержание региоизомерных гексагидроиндазолов установлено на основании сравнения интегральных интенсивностей сигналов H³ в спектрах ЯМР ¹H (таблица).



Py=2-Py(**49, 51**); 3-Py(**50, 52**)

Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что соединение **41** (рис. 4) [12] содержит циклогексановое кольцо в конформации кресла, пиразолиновый цикл представляет собой «конверт» с выходом атома C12 (на рис. 4 приведена автономная нумерация) из плоскости атомов N¹, N², C¹⁰, C¹¹, что характеризует двугранный угол N¹ – C¹¹ – C¹⁰ – C¹², составляющий 12.6°. Атомы водорода при атомах углерода C³ и C^{3a} (автономная нумерация на рис. соответственно C¹⁰ и C¹²) находятся в *транс*положении. Фуффурилиденный фрагмент имеет *s-цис*конфигурацию.

Заместители большого стерического объема (N-фенильный, 4-метоксифенильный) и связь C⁹ – C¹⁰ располагаются псевдоэкваториально по отношению к пиразолиновому циклу.

На основании приведенных выше данных можно предложить схему реакции циклогексацикленов с гидразином и фенилгидразином через образование гидразона с последующей внутримолекулярной азациклизацией. При этом образуется гетероцикл с псевдоэкваториальным *транс*расположением заместителей большого стерического объема (арил, связь C^{3a}–C⁴) и псевдоаксиальным расположением протонов при C³ и C^{3a}-атомах:

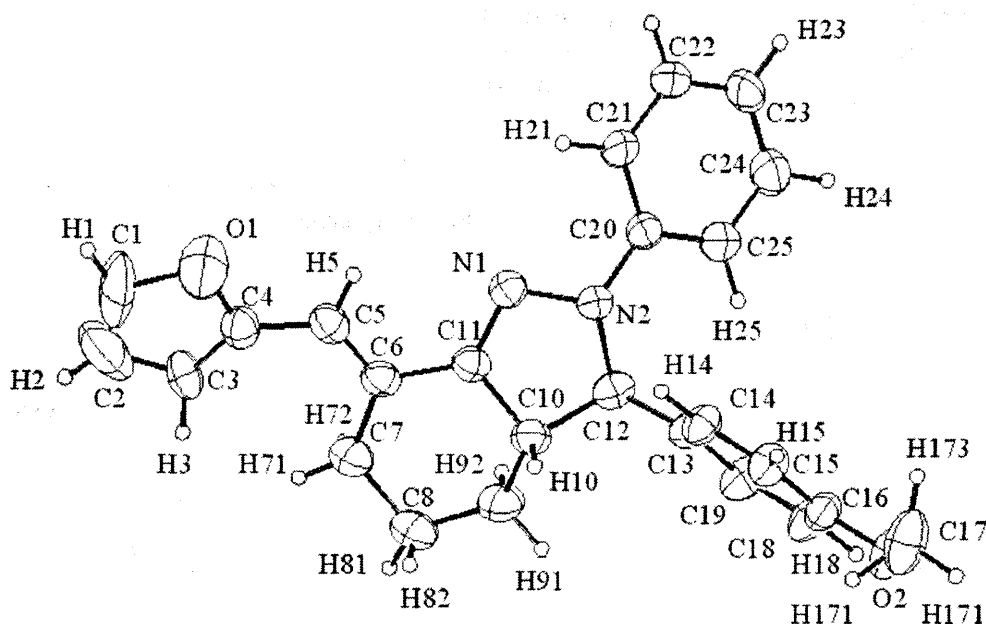
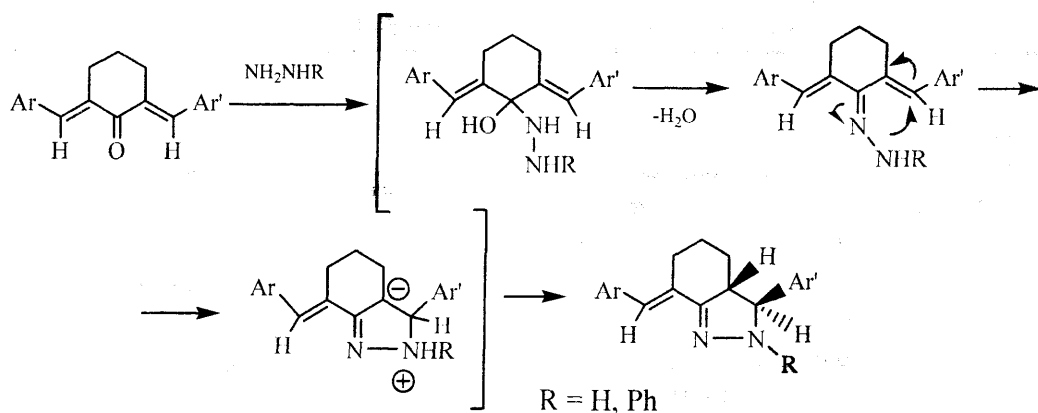
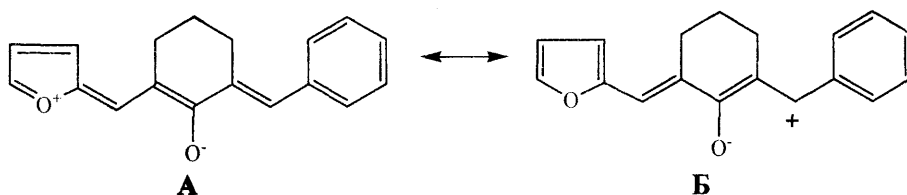


Рис.4. Общий вид молекулы *транс*-2-фенил-3-(4-метоксифенил)-7-фурилметилен-3,4,4,5,6,7-гекса-гидроиндазола (**41**)

Влияние на регионаправленность азагетероциклизации оказывают два фактора – электронный и пространственный.

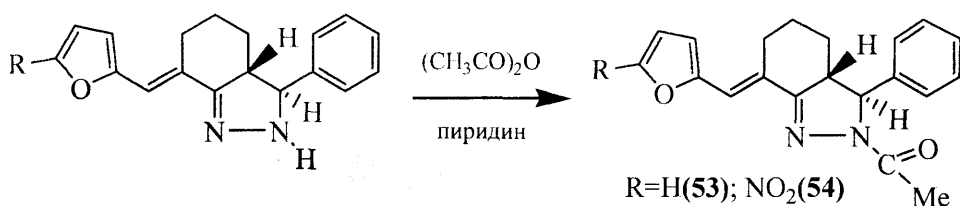
По данным РСТА 6-фенилметилен-2-фурилметиленциклогексанона (**1**) (см. рис. 1), ароматическое кольцо расположено под углом $36,3^\circ$ по отношению к системе $C-C-C=O$, что значительно уменьшает его вклад в сопряжение и способствует повышению част-

тичного положительного заряда фенилметиленового атома углерода. Фурановый цикл находится в одной плоскости с сопряженной системой, что позволяет сделать вывод о значительном вкладе резонансных структур **А** и **Б** в усредненную геометрию молекулы **1** и объяснить предпочтительность нуклеофильных атак по бензилиденовому атому углерода:



Для диенон **17**, содержащего фенильный и α -пиридилный заместители, предпочтительна азациклизация с участием пиридилметиленового фрагмента вследствие сильного электроноакцепторного влияния атома азота в α -положении пиридинового цикла.

В случае 3-пиридилметиленового аналога **18** влияние атома азота в β -положении пиридинового кольца значительно ослаблено, что делает более выгодными реакции с участием фенилметиленового фрагмента.



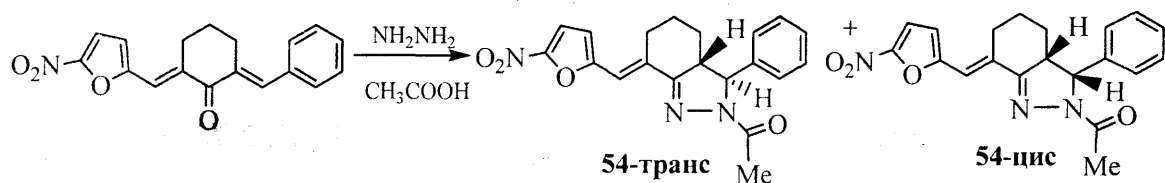
Аналогично протекает и малеинирование халконов.

Особенностью трехкомпонентного синтеза (диенон + гидразингидрат + уксусная

Наличие в NH-гексагидроиндазолах вторичной аминогруппы предопределяет возможность протекания реакций с электрофилами, в частности, с ацилирующими агентами, широко применяемыми для стабилизации NH-гексагидроиндазолов.

При реакциях NH-гексагидроиндазолов **23**, **33** с уксусным ангидридом в среде пиридина образуются 2-ацетил-3-фенил-7-фурилметиленгексагидроиндазолы **53–54** с сохранением *транс*конфигурации исходных NH-систем:

кислота) является образование смеси *цис*- и *транс*изомеров (**54-транс** и **54-цис**) в соотношении 1 : 1.



В ЯМР ^1H -спектрах гексагидроиндазолов **53**, **54-транс** сигналы вицинальных протонов H^3 , H^{3a} наблюдаются при 4,83–4,91 и 3,17–3,34 м.д. соответственно ($J_{3,3a} = 9,5\text{--}10$ Гц), а сигнал протона H^{4a} при 1,51–1,54 м.д. Сигналы H^3 и H^{3a} изомера **54-цис** смещены в слабое поле до 5,64 и 3,80 м.д. ($J_{3,3a} = 11,4$ Гц) соответственно, а сигнал H^{4a} – в слабое поле до 0,75 м.д. Соединение **54-цис** является единственным примером синтезированного нами замещенного гексагидроиндазола с *цис*-расположением атомов водорода H^3 и H^{3a} .

Синтезированные нами соединения – циклогексадиеноны **1–4**, **6**, **8**, **12**, **13**, **15** и гексагидроиндазолы **25**, **26**, **28**, **30**, **35**, **42–45**, **49**, **50** – на кафедре микробиологии с вирусологией Саратовского государственного медицинского университета были подвергнуты

скринингу на антимикробную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus mirabilis* 20, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27835.

Установлено, что все исследуемые соединения проявляют антимикробную активность при МИК 100 мкг/мл по отношению ко всем тест-микробам.

Из серии α,β -диенонов следует выделить 6-(4-метоксифенилметил)-2-фурилметиленциклогексанон (**2**), МИК которого по отношению к *Ps. aeruginosa*, *E. coli* и *S. aureus* составила 50 мкг/мл, и 6-(3-нитрофенилметил)-2-(5-метилфурилметил)-циклогексанон (**13**) с МИК 50 мкг/мл по отношению к *Ps. aeruginosa*.



Среди гексагидроиндазолов наибольшей активностью обладают соединения **35**, **51**, содержащие в своей структуре нитрофурановый цикл. МИК по отношению к стандартным штаммам *S. aureus* для 2,3-дифенилметилена-7-(5-нитрофурилметилена)-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазола (**51**) составляет 1,25 мкг/мл, а для 3-(5-нитрофурил)-7-(5-нитрофурилметилена)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазола (**35**) – 0,62 мкг/мл, что превышает МИК препаратов сравнения нитрофуранового ряда – фурацилина и фуразолидона. Исследования на клинических штаммах стафилококков соединения **35**, содержащего два нитрофурановых цикла, показали высокую активность (МИК₅₀ 1,17 мкг/мл), что превышает активность препаратов сравнения (фуразолидона в 2,3 раза, фурацилина в 16 раз, цефатоксима в 1,5 раза) при низкой токсичности (LD₅₀ 500 мкг/мл).

Таким образом, получен новый тип соединений нитрофуранового ряда, содержащих азометиновую группу в пиразолиновом цикле.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (грант № 207-3-1.3-28-01-229).

Библиографический список.

1. Dimmock J.R., Padmanilayam M.P., Zello G.A. et al. Cytotoxic analogues of 2,6-bis (arylidene) cyclohexanones // Eur. J. Med. Chem. 2003. V.38, №2. P.169–177.
2. Gafner S., Lee S.L., Cuendet M. et al. Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model systems // Phytochemistry (Elsevier). 2004. V.65, №21. P.2849–2859.
3. Свириденкова Н.А., Ковалкина М.А., Вацадзе С.З., Зык Н.В. Новые пиразолиновые производные циклических кетонов // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов / Под ред. проф. А.П. Кривенько. Саратов: Изд.-во Сарат. ун.-та. 2004. С.257–258.
4. Вацадзе С.З., Свириденкова Н.В., Манаенкова М.А. и др. Синтез несимметричных диенонов с гетероароматическими заместителями // Изв. РАН. Сер. Химия. 2005. №9. С.2156–2158.
5. Свириденкова Н.В., Вацадзе С.З., Манаенкова М.А., Зык Н.В. Взаимодействие сопряженных диенонов с фенил- и 2-пиридилгидразином // Изв. РАН. Сер. Химия. 2005. №11. С.2509–2512.
6. Гелла И.М., Амаду Разак Яя, Орлов В.Д. Пиразолины-2 на основе диарилденциклогексанонов. Синтез и стереохимия частично гидрированных арилиндазолов // Вестн. Харьк. нац. ун-та. 2001. №532. Химия. Т.30, №7. С.103–111.
7. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио. 1998. 145 с.
8. Кривенько А.П., Бугаев А.А., Голиков А.Г. Синтез и стереостроение 2-фурфуриден-6-арилиденциклогексанонов // ХГС. 2005. №2. С.191–195.
9. Голиков А.Г., Кривенько А.П., Бугаев А.А., Солодовников С.Ф. Молекулярная и кристаллическая структура бензилиденфурфуриденциклогексанонона // Журн. структурн. химии. 2006. Т.47, №1. С.104–107.
10. Бугаев А.А., Голиков А.Г., Кривенько А.П. Синтез замещенных гексагидроиндазолов // ХГС. 2005. №7. С.986–990.
11. Бугаев А.А., Голиков А.Г., Фомина Ю.А. и др. Региоселективное гидразинирование 6-арилиден-2-фурфуриденциклогексанонов. Синтез 3-арил-7-фурфуриден-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2005. Т.48, №4. С.84–87.
12. Голиков А.Г., Бугаев А.А., Кривенько А.П., Солодовников С.Ф. Стереостроение полизамещенных гексагидроиндазолов // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2005. Т.48, №9. С.44–48.
13. Голиков А.Г., Райкова С.В., Бугаев А.А. и др. Синтез и антимикробная активность некоторых (нитро)фурфуриден-содержащих гексагидроиндазолов // Хим.-фарм. журн. 2005. Т.39, №2. С.22–24.
14. Кривенько А.П., Николаева Т.Г., Бугаев А.А., Голиков А.Г. Фурфуриденарилиденциклоаноны. Реакции с азотсодержащими нуклеофильными реагентами с сохранением и раскрытием фуранового цикла // Кислород- и серусодержащие гетероциклы / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS-PRESS, 2003. Т.1. С.315–318.
15. Бугаев А.А., Райкова С.В., Голиков А.Г. и др. Антибактериальная активность арилиден(гет)арилиденциклоанонов и гексагидроиндазолов на их основе // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов / Под ред. проф. А.П. Кривенько. Саратов: Научная книга, 2004. С.62–64.
16. Голиков А.Г., Бугаев А.А., Мыслик Л.В., Кривенько А.П. Исследование региоселективности реакции азациклизации фурфуриденарилиденциклогексанонов и фенилгидразина в замещенные гексагидроиндазолы // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов / Под ред. проф. А.П. Кривенько. Саратов: Научная книга, 2004. С.79–83.