

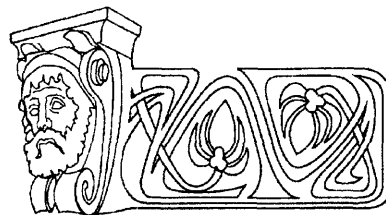


УДК 547.594.3

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, РЕАКЦИИ ПОЛИКАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЦИКЛОГЕКСАНОВОГО РЯДА

В.В. Сорокин

Саратовский государственный университет,
кафедра органической и биорганической химии
E-mail: sorokinvv@info.sgu.ru



Обобщены сведения о реакциях 3-*R*-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов, а также данные о строении этих соединений и продуктов их превращений. Продemonстрировано влияние заместителей на таутомерное равновесие циклогексанонов. Показано, что в зависимости от условий аминирования последних образуются амины различной степени насыщенности. Обсуждены вопросы строения и внутримолекулярных взаимодействий циклогексенилариламинов и циклогексадиенилариламинов. Приведены данные о практической значимости полученных соединений.

Synthesis, Structure, Reactions of Polycarbonylic Substituted Cyclohexanes

V.V. Sorokin

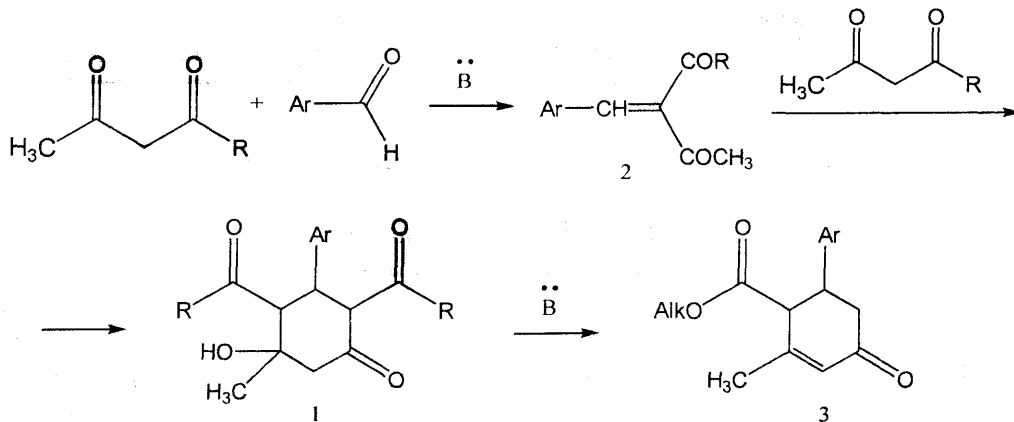
Reactions of 3-*R*-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones and data on the structure of these compounds and products of their conversion are summarized. The influence of substituents on the tautomeric equilibrium of cyclohexanones is demonstrated. Amines of a certain degree of saturation are shown to form depending on amination conditions. Questions of the structure and intramolecular interactions of cyclohexenylarylamines and cyclohexadienylarylamines are discussed. Data on the practical significance of the compounds obtained are presented.

Одним из научных направлений кафедры органической и биорганической химии Саратовского государственного университета является изучение β-циклокетолов ряда 3-*R*-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанона: их кетонольных превращений, реакций с азот-, кислородсодержащими моно-, бинуклеофильными реагентами для установления новых

путей превращений, строения и свойств полученных соединений, изыскания возможных путей практического использования.

Близкое взаимное расположение функциональных групп делает β-циклокетолы (1) и соединения, полученные на их основе, удобными модельными объектами для изучения таких вопросов теоретической органической химии, как стереостроение, относительная реакционная способность, внутримолекулярные взаимодействия, таутомерия и др. β-Циклокетолы за счет полифункциональности и высокого химического потенциала, из-за наличия оксогрупп различного типа предоставляют богатые синтетические возможности для конструирования на их основе гетероорганических и гетероциклических соединений, в том числе и практически значимых.

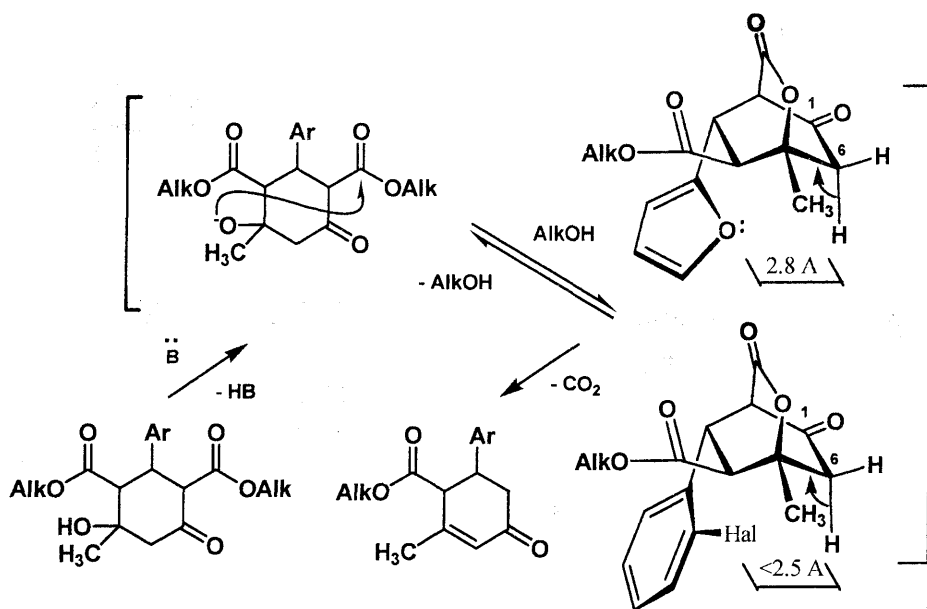
Наиболее доступный способ получения β-кетолов – дикетонная конденсация альдегидов с ацетилацетоном или эфирами ацетуксусной кислоты в условиях основного катализа [1]. β-Кетолы 1 не всегда являются основными продуктами конденсации; в зависимости от природы и положения заместителей возможно также образование продуктов дегидратации–декарбалкоксилирования (циклогексенонов) 3 или халконов 2 [2, 3].





При проведении дикетонной конденсации с 5-нитрофурфуролом, в отличие от фурфурола и ароматических альдегидов, реакция останавливается на стадии кротоновой конденсации с образованием халконов 2, несмотря на наличие электроакцепторного заместителя, который обычно способствует протеканию реакции Михаэля. Такой результат объясняется особенностью распределения электронной плотности в образующемся халконе, а именно относительно низкой электронной плотностью НСМО и небольшим положительным зарядом на метиновом атоме углерода.

При использовании в качестве метиленовой компоненты эфиров ацетоуксусной кислоты конденсация фурфурола либо бензальдегидов, имеющих в о-положении атомы хлора или фтора, не останавливается на стадии образования циклокетола, протекает его дегидратация–декарбалкоксилирование. Особое поведение фурил- и о-галогенфенилзамещенных кетонов связано с подвижностью аксиального водорода в лактонном интермедиате за счет пространственной сближенности с ним атома кислорода либо галогена [3]



3

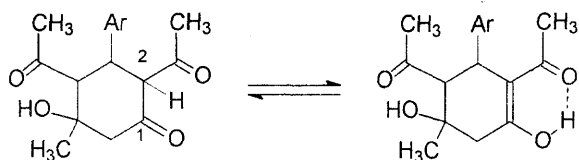
R = Fu, o-Hal-C₆H₄

Вероятно, фурил- и о-галогенфенильные заместители, несущие частичный отрицательный заряд, увеличивают эту подвижность и содействуют уходящей группе (COO-), что облегчает распад лактонного интермедиата в сторону α,β-непредельного кетона 3. Так, в молекулярных моделях (PM3) промежуточных лактонов расстояние между атомом галогена (при R=2-Hal-C₆H₄) или кислорода (при R=Fu) и атомом водорода метиленовой группы в лактонном интермедиате близко к водородной связи (2.4-2.8 Å), что способствует депротонированию с последующим расщеплением лактона и его декарбоксилированием до енонов.

В молекулах β-кетолов имеется 4 асимметрических атома углерода, поэтому теоретически возможно существование 8 пар энантиомеров. Полученные нами β-кетолы реализуются в форме наиболее термодинамически стабильного изомера, в котором все заместители, кроме гидроксильной группы, экваториальны, а циклогексановое кольцо находится в конформации кресла [4]. Стабильность изомера обусловлена экваториальным расположением наиболее объемных заместителей и образованием ВВС типа -C=O...H-O- между пространственно сближенными гидроксильной и карбонильной группами. Такая геометрия подтверждается с помощью спектров ПМР.



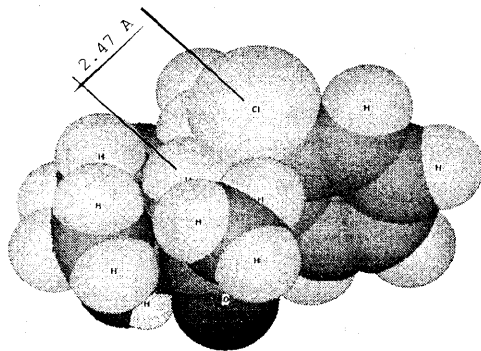
Важным направлением теоретической химии поликарбонильных соединений является изучение вопросов таутомерии. Методом дробной перекристаллизации из сухого бензола кетоны были разделены на индивидуальные таутомерные формы – кетонные 1а и енольные 1б, имеющие различные физико-химические характеристики [5]. Спектральными методами установлено, что кетоны 1б, содержащие в ортоположении ароматического заместителя метокси- или нитрогруппу, реализуются только в енольной форме. Перемещение метоксильной группы в пароположение приводит к преобладанию кетонного таутомера. Стабильность таутомерных форм также зависит от заместителя в ароматическом кольце. Незамещенный в фенильном кольце β -циклокетон даже в бензоле существует преимущественно в кетонной форме. Соответствующий енол является нестабильным соединением и подвергается кетонизации в кристаллической форме менее чем за 12 часов



Таким образом, основное влияние на положение таутомерного равновесия в ацетилзамещенных кетонах вносит заместитель в ортоположении ароматического ядра.

Для объяснения влияния *o*-замещающих групп на способность кетонов к енолизации были построены молекулярные модели (ССП МО ЛКАО, параметризация РМЗ) для кетонных форм. К рассмотрению были приняты ротамеры со сближенным ортозаместителем фенильного ядра и атомом Н(2). Содержание этих ротамеров составляет 30–90%. Оказалось, что величина положительного заряда на атоме водорода при C^2 и расстояние между

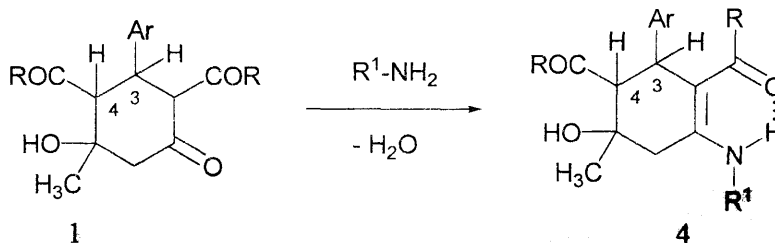
o-заместителем и этим атомом являются параметрами, определяющими способность кетона к енолизации (рисунок). Указанное расстояние в кетонах соответствует водородной связи (1.85–2.47 Å).



Молекулярная модель 2,4-диацетил-5-гидрокси-3-(2-хлорфенил)-5-метилциклогексанона (ССП МО ЛКАО, РМЗ)

Расчётные данные (ССП МО ЛКАО, РМЗ) показывают тенденцию к увеличению положительного заряда от 0.164 до 0.247 на ключевом атоме водорода при C^2 в ряду заместителей $F(0.179) > Cl(0.181) > OCH_3(0.185) > NO_2(0.247)$. Величина заряда 0.185–0.247 оказывается достаточной для 100%-ной енолизации.

Реакции аминирования β -кетолов ранее исследовались на единичных примерах, а продуктам аминирования приписывалось иминное строение [6, 7]. Нами установлено, что аминирование кетонов 1, независимо от нуклеофильности амина, региоселективно протекает по карбонильной группе алицикла с образованием соответствующих циклогексениламинов 4 [8–12]. Амины могут быть ароматического (анилин, толуидины, нитроанилины, фенилендиамины, β -нафтиламин, *o*-анизидин, анестезин и др.), жирноароматического (бензиламин) и алициклического (циклогексиламин) рядов

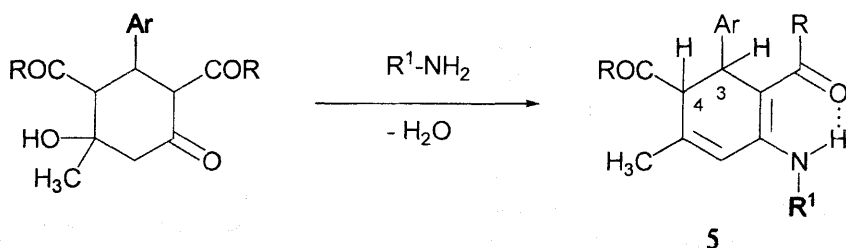




Особенностью строения енаминов является квазиароматическое кольцо за счет ВВС в енаминкетонном фрагменте, которое обуславливает сдвиг протона аминогруппы в спектрах ПМР в слабое поле. Такое строение подтверждается рентгеноструктурными исследованиями [13]. Показано, что циклогексеновое кольцо в молекулах енаминов существует в форме искаженного полукресла. Аминогруппа участвует в образовании водородной связи с соседней карбонильной группой ацетильного или этоксикарбонильного заместителя. Так, расстояние $N-H...O=C$ в молекуле 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-

гидрокси-5-метил-N-(4-метилфенил)-1-циклогексениламина составляет 1.71 Å, а в молекуле 2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метил-3-фенил-N-(3-хлорфенил)-1-циклогексениламина – 1.86 Å. В молекуле первого енамина также содержится еще одна внутримолекулярная водородная связь между ацетильной группой при C^4 и соседней гидроксильной группой $O-H...O=C$ 2.12 Å.

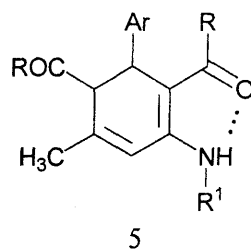
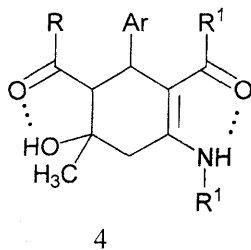
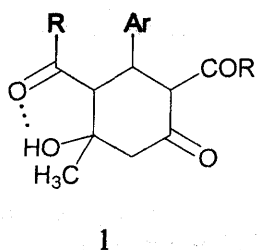
При повышении концентрации кислотного катализатора (~12% CH_3COOH) реакция ариламинов сопровождается дегидратацией, что приводит к образованию диенаминов 5 [8, 12].



Особенностью геометрии диенаминов 5, отличающей их от енаминов 4 и β -циклокетолов 1, является трансдиаксиальное расположение заместителей при атомах C^3 и C^4 вследствие выплоснения кольца и соответственно трансдиэкваториального положения атомов водорода при указанных атомах. Об этом свидетельствует малая константа спин-спинового взаимодействия $J_{34} = 0-1$ Гц.

С помощью ИК-спектроскопии нами исследована внутримолекулярная водородная связь в β -циклокетонах и полученных на их основе ен- и диенаминах [14]. Для опреде-

ления термодинамической характеристики ВВС – энтальпии ее образования – была исследована температурная зависимость оптических плотностей полос валентных колебаний связей $O-H$ и $N-H$. Установлено, что в β -циклокетонах 1 реализуется слабая ВВС $OH...O=C$ с энергией 8.6–9.5 кДж/моль. В енаминах 4 ВВС $OH...O=C$, существующая в β -циклокетонах 1, сохраняется ($\Delta H = 9.0-9.3$ кДж/моль) и дополнительно возникает ВВС $NH...O=C$ с энергией 10.1–10.5 кДж/моль. В диенаминах 5 ВВС $NH...O=C$ имеет энергию ~ 10.3 кДж/моль



Таким образом, в ен- и диенаминах существует сравнительно слабая ВВС между взаимодействующими группами $OH...O=C$ и $NH...O=C$. Тенденцию к некоторому упрочнению ВВС $NH...O=C$ по сравнению с

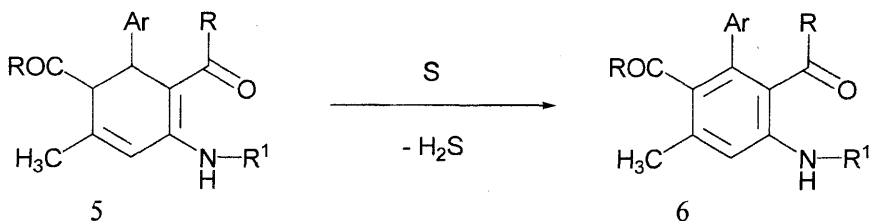
$OH...O=C$ можно объяснить образованием квазиароматического шестичленного цикла с участием ВВС $NH...O=C$.

Полученные нами ранее неизвестные диенамины 5 являются устойчивыми пред-



ставителями ряда дигидробензолов, стабильность которых обусловлена наличием электроноакцепторных групп и полизамещением.

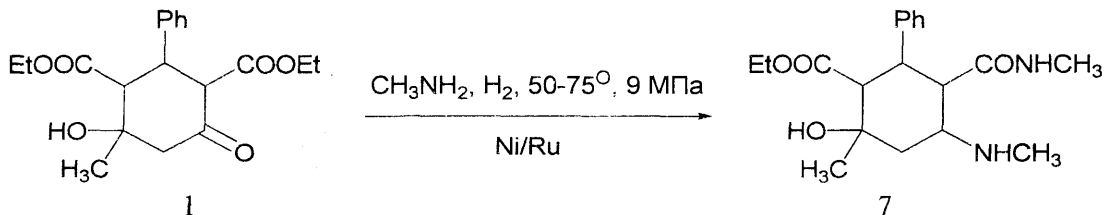
С целью синтеза дифениламинов, содержащих замещающие группы в ароматических ядрах, мы изучили дегидрирование синтезированных диенилариламинов 5 [15].



Ацетилзамещенные енамины 4 в аналогичных условиях осмоляются, что можно объяснить наличием более сильных электроноакцепторных групп, препятствующих дегидрированию. По той же причине не удается дегидрировать ен- и диенамины с нитроарильными заместителями.

Для синтеза дифениламинов, содержащих нитроарильные заместители при атоме C³ и при атоме азота, мы использовали другие дегидрирующие агенты (смесь хлоридов металлов – CuCl₂, LiCl), применяемые для ароматизации карбоциклических систем в мягких условиях. Таким путем получены дифениламины 6 с хорошими выходами [15].

Представляло интерес провести однократный синтез на основе циклокетола, амина, солей Cu и п-толуолсульфокислоты. Показано, что при использовании в качестве аминов (п-толуидина или м-нитроанилина) протекает аминирование и дегидратация – реакция останавливается на стадии образования диенаминов 5. И лишь при использовании слабоосновных п- или о-нитроанилинов получены желаемые продукты – дифениламины 6.



При использовании в качестве аминировующего агента ароматических аминов гидроариламинирование даже в жестких усло-

Установлено, что ароматизация диенилариламинов 5, содержащих фенильные либо толильные кольца, гладко протекает при температуре ~200°C под действием серы в качестве дегидрирующего агента с образованием дифениламинов 6:

Различное течение реакций можно объяснить образованием комплексов солей меди с аминами в случае более нуклеофильных аминов, что препятствует ароматизации. Этот нежелательный процесс можно избежать разделив стадии аминирования и дегидрирования-дегидратации без промежуточного выделения ен- или диенаминов. Применение поэтапного синтеза позволяет получать дифениламины из циклокетолов при использовании субстратов и реагентов, содержащих различные заместители в ароматических кольцах.

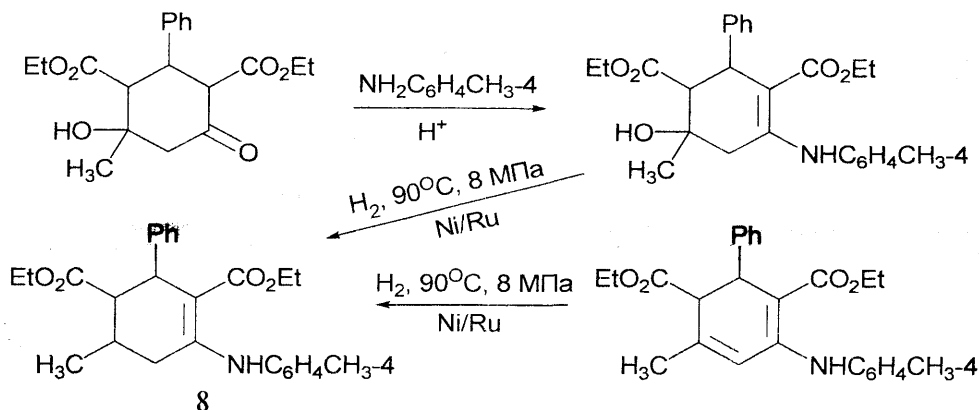
Одной из реакций, позволяющих осуществить переход от карбонильных соединений к аминам, является гидроаминирование. Нами выявлены особенности превращений соединений указанного типа в реакциях каталитического гидрометил(арил)аминирования. При использовании метиламина, наряду с гидрометиламинованием карбонильной группы алицикла, протекает амидирование одной из сложноэфирных групп с образованием аминоконида 7 [16]

виях не имеет места; гидрогенизат представляет собой сложную смесь безазотистых продуктов. Для синтеза арилзамещенных



аминов нами было применено поэтапное гидроаминирование — ариламинование с последующим гидрированием полученного енамина (Ni/Ru, 90°C, 8 МПа). При гидрогенизации наблюдалась дегидратация с после-

дующим избирательным восстановлением возникающей олефиновой связи и образованием енамина 8. Последний получен встречным синтезом путем каталитического гидрирования диенамина 5 [16]



Известно, что β-циклокетолы, а также образующиеся на их основе соединения обладают широким спектром биологического действия. Синтезированные нами новые соединения типов циклогексениламинов и циклогексадиениламинов, конденсированных изоксазолов, пиразолов, а также сами β-циклокетолы были испытаны на антифаговую, антиоксидантную и криопротекторную активности (РосНИИПЧИ «Микроб», г. Саратов), антимикробное действие (Пермский фармацевтический институт).

Антифаговое действие определялось на модели бактериофага кишечной группы Т4 на индикаторной культуре *Escherichia coli* В [17]. Среди исследованных веществ выявлены соединения, обладающие выраженной антифаговой активностью по отношению к фагу Т4. Наибольший ингибирующий эффект показали енамины имеющие фенильный и м-нитрофенильный заместители, под действием которых выживаемость фага снижалась до 5 и 2% соответственно. В целом енамины проявляют большую антифаговую активность по сравнению с другими классами испытанных соединений. Из гетероциклических соединений наибольшей активностью обладает изоксазол с о-фторфенильным заместителем.

В структуре синтезированных соединений имеются фрагменты, обуславливающие их антиоксидантную активность (сложно-

эфирный, ариламиновый, диеновый). Антиоксидантную активность определяли на хемилюминиметре в системе свободнорадикального окисления, инициированного H_2O_2 в растворе лошадиной нормальной сыворотки. Наибольшей антиокислительной активностью обладали ариламины, имеющие этокси-карбонильные заместители. Наибольшее антиоксидантное действие проявляют енамины и диенамины, снижая уровень хемилюминесценции в 2–2.5 раза.

Криопротекторная активность конденсированных изоксазолов и тетрагидроиндазолов изучалась на примере чумной вакцины EV. Полученные гетероциклы оказались перспективными для дальнейших углубленных испытаний в качестве криопротекторов при лиофилизации бактерий, так как увеличивали срок хранения лиофилизированных бактерий соответственно на 30 и 22% [18].

Антимикробная активность изучалась по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке. Наибольшую антимикробную активность по отношению к *St. aureus* и *E. coli* проявляет кетол с о-фторфенильным заместителем. Его МИК (10 мкг/мл) в 50 раз превышает активность эталонного этакридина лактата. Выраженным антимикробным действием обладает фурилзамещенный енамин, активность которого по отношению к *St. aureus* и *E. coli* превышает эталон в 2 и 4 раза, соответственно [19].



Библиографический список

1. Rabe P. Ueber stereo- und desmotropisomere benzyldenbi-sacetessigester // Lieb. Ann. Bd.313. S.176–183.
2. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Особенности дикетонной конденсации о-фтор(хлор)бензальдегидов с ацетилацетоном и эфирами ацетоуксусной кислоты // Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии: Материалы I Междунар. науч. конф. Луга, 2001. Т.1. Органическая химия. С.164–166.
3. Сорокин В.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. Синтез β -циклокетолов ряда 3-(о-Р-арил)-2,4-диацетил(диалкоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2002. Т.45, вып.6. С.129–132.
4. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Синтезы и реакции 3R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанов и родственных веществ: Обзор // ЖОрХ. 1999. Т.35, вып.8. С.357–397.
5. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Рамазанов А.К. Выделение и характеристика таутомерных форм 3-(о-Р-арил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов // Изв. Академии наук. Сер. хим. 2004. № 12. С.2670–2674.
6. Loev B., Goodman M.M., Snader K.M. et al. "Hantzsch-Type" Dihydropyridine Hypotensive Agents // J. Med. Chem. 1974. V.17, №9. P.956–965.
7. Саусинь А.Э., Чекавичус Б.С., Лусис В.К., Дубур Г.Я. 1-Арил- и 1-бензил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридины // ХГС. 1980. №4. С.493–501.
8. Сорокин В.В., Кузьмин М.В., Смирнова Н.С. и др. Арилирование 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил) 5-гидрокси-5-метил-3-фенил(2-фурил)-циклогексанонов // ЖОрХ. 1994. Т.30, вып.4. С.528–530.
9. Щелочкова О.А., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Реакции β -циклокетолов с бензидином // Химия и компьютерное моделирование: Бутлеровские сообщ. 2003. №1. С.20–21
10. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Синтез замещенных циклогексенлариламинов // Химия и компьютерное моделирование: Бутлеровские сообщ. 2002. №6. С.79–80.
11. Сорокин В.В., Кривенько А.П., Виноградова Н.А., Плотников О.П. Синтез и антифаговая активность замещенных N-арилциклогексенлариламинов // Хим.-фарм. журн. 2001. Т.35, №9. С.24–25.
12. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. Синтез замещенных циклогексенил-, циклогексацилилариламинов // ЖОрХ. 2000. Т.36, вып.6. С.815–818.
13. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Супоницкий К.Ю. Молекулярная структура 2,4-диацетил-3-(2-хлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-N-(4-метилфенил)-1-циклогексенил-амина // Журн. структурн. химии. 2006. Т.47, №3. С.598–601.
14. Кривенько А.П., Голиков А.Г., Григорьев А.В., Сорокин В.В. Внутримолекулярная водородная связь в ряду замещенных циклогексанолонов и их азотсодержащих производных // ЖОрХ. 2000. Т.36, вып.8. С.1152–1155.
15. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Ковалев К.В., Кривенько А.П. Ароматизация полизамещенных циклогексенил(диенил)ариламинов // Журн. общ. химии. 2001. Т.71, вып.10. С.1686–1688.
16. Кривенько А.П., Сорокин В.В., Голиков А.Г., Григорьев А.В. Гидрометил(фенил)аминирование 5-гидрокси-5-метил-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонилциклогексанонов // Журн. общ. химии. 1999. Т.69, вып.9. С.1581–1582.
17. Плотников О.П., Виноградова Н.А., Григорьев А.В., Кривенько А.П. Синтез и антифаговая активность 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов и продуктов их аминирования // Химия для медицины и ветеринарии. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1998. С.182–183.
18. Смирнова Н.С., Плотников О.П., Виноградова Н.А. и др. Синтез и биологическая активность замещенных 1-аза(окса)-2-азабицикло-[4.3.0]-пентенов-2,8 // Хим.-фарм. журн. 1995. №1. С.44–46.
19. Сорокин В.В., Гейн В.Л., Григорьев А.В., Кривенько А.П. Антимикробная активность 3-R-2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов и продуктов их аминирования // Химия для медицины и ветеринарии. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1998. С.180–181.