



ХИМИЯ

УДК 547.594.3; 547.333

СИНТЕЗ ЭФИРОВ ЗАМЕЩЁННЫХ ((1-АДАМАНТИЛЭТИЛ)АМИНО)ЦИКЛОГЕКСЕН(ДИ) КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Е. А. Зинина, М. В. Селезнев, В. В. Сорокин

Институт химии Саратовского государственного университета
E-mail: evgeniyaz@rambler.ru

Аминирование диэтил 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов (1а,б) и этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата (1в) под действием рацемического 1-(1-адамантил)этиламина (2) протекает по карбонильной группе алицикла с образованием диэтил 2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов (3а,б) либо этил 5-ацетил-6-фенил-4-гидрокси-4-метил-2-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-1-енкарбоксилата (3в) соответственно в виде смеси диастереомеров. Состав и строение полученных продуктов подтвержден с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР¹H спектроскопией.

Ключевые слова: енамины, адамантильный радикал, циклогексенкарбоксилаты, циклогексендикарбоксилаты.

Synthesis of Esters of Substituted ((1-adamantylethyl)amino)cyclohexene(di)carboxylic Acid

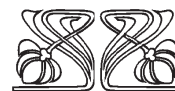
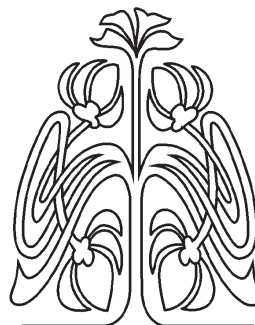
Е. А. Зинина, М. В. Селезнев, В. В. Сорокин

The amination of diethyl 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexan-1,3-dicarboxylates and ethyl 3-acetyl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxo-2-phenylcyclohexanecarboxylate under the influence of racemical 1-(1-adamantyl) ethylamine occurs at the the alicycle's carbonyl group to form diethyl 2-aryl-6-hydroxy-6-methyl-4-((1- adamantylethyl)amino)cyclohex-3-en-1,3-dicarboxylates or ethyl 5-acetyl-6-phenyl-4-hydroxy-4-methyl-2-((1- adamantylethyl)amino)cyclohex-1-en-carboxylate respectively, as a mixture of diastereomers. The products composition and structure have been proved by the elemental analysis, IR and ¹H NMR spectroscopy.

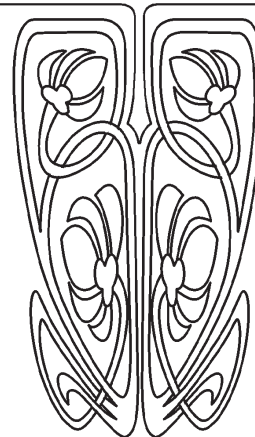
Key words: enamines, adamantyl radical, cyclohexencarboxylates, cyclohexencarboxylates.

Известно, что введение адамантильного радикала в органические соединения изменяет и часто усиливает биологическую активность за счёт пространственных факторов, гидрофобности и липофильности, создает благоприятные условия для транспорта органической молекулы через биологические мембраны [1]. С другой стороны, N-ариленаминокетонный фрагмент обуславливает противовоспалительную и анальгетическую активность [2].

Можно ожидать, что введение адамантильного радикала с одновременным построением емаминного фрагмента позволит перейти к новым биологически активным соединениям. Ранее путём ариламинования замещённых циклогексанонов и эфиров циклогексанкарбоновых кислот были синтезированы циклогексенлариламины, содержащие ацетильные либо сложноэфирные группы в алифатическом кольце и изучены некоторые виды их биологической активности [3, 4]. При использовании в качестве аминирующего агента адамантиламина



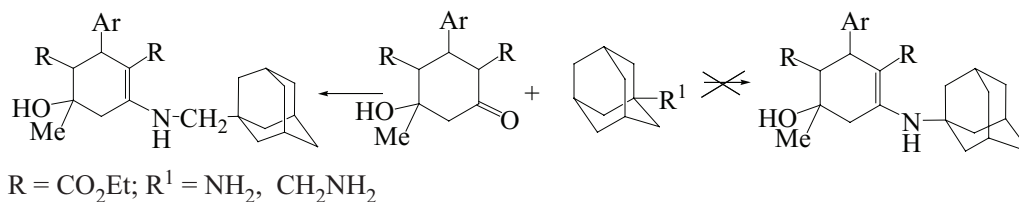
НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





реакция не протекала [5], вероятно из-за стерических затруднений при нуклеофильной атаке,

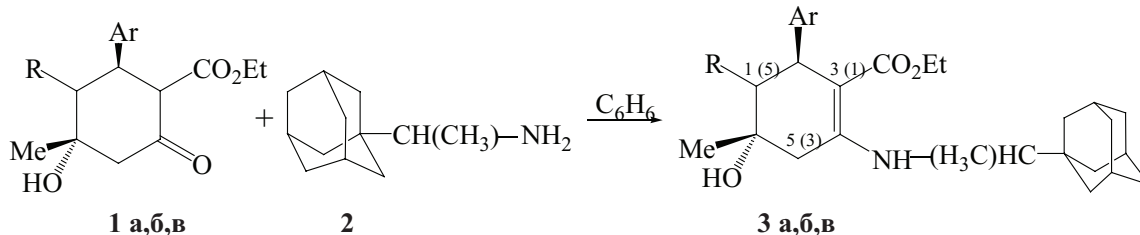
однако аминирование адамантилметиленамином протекало успешно [6].



В продолжение исследований в области адамантиламинирования эфиров циклогексанкарбоновых кислот и с целью получение енаминов с фармакофорными группами нами впервые была проведена реакция аминирования дикарбоксилатов 1а,б и карбоксилата 1в 1-(1-адамантил)этиламином (2), который был выделен в виде рацемической смеси перекристаллизацией из фармпрепарата «Ремантадин». Предполагалось, что отдаление аминогруппы от адамантильного радикала, как и в случае адамантилметиленамина, позволит избежать стерических затруднений, характерных для адамантиламина. Исходные

эферы 1 получены с высокой диастереомерной чистотой, исходя из ацетоуксусного эфира, ацетилацетона и альдегидов по методикам [7, 8].

Аминирование проводилось при 1,5-кратным избытке аминирующего агента при нагревании в среде бензола. Субстраты (1) реагировали региоселективно с участием оксогруппы алицикла с образованием диэтил 2-Аг- 6-гидрокси-6-метил-4-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилатов (3 а,б) и этил 5-ацетил-6-фенил-4-гидрокси-4-метил-2-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-1-енкарбоксилата (3в) с выходами 51–90%.



Ar = Ph (1а,в, 3а,в), C₆H₄-NO₂-3 (1б, 3б)
R = CO₂Et (1а,б, 3а,б), COMe (1в, 3в)

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР¹Н спектроскопии.

В ИК-спектрах (ди)карбоксилатов (3) отмечены полосы валентных колебаний вторичной аминогруппы (3255–3253 см⁻¹), гидроксильной группы (3524–3510 см⁻¹), сопряженной карбонильной функции (1653–1647 см⁻¹), несопряженной карбонильной функции (1713–1701).

В ЯМР¹Н-спектре присутствуют сигналы протонов аминогрупп (9.21–9.39 м.д.), сигналы протона Н¹⁽⁵⁾(2.43–2.44 м.д.), Н²⁽⁶⁾(4.04–4.26 м.д.), метиленового звена (1.25–1.31 м.д.), а также сигналы протонов, характерных для адамантанового каркаса (1.56, 1.60–1.75 и 2.00–2.03 м.д.). Метиленовые протоны алицикла проявляются двумя сигналами Н^{5а(3а)} (2.29–2.34 м.д., 2.32–2.42 м.д.) и Н^{5с(3с)} (2.61–2.66 м.д., 2.72–2.77 м.д.), а сигналы протонов NH-CH-CH₃ (3.07–3.12 м.д. и 3.17–3.24)

и CH₃-CH-Ad (1.06–1.10 м.д. и 1.12–1.15 м.д.) удваиваются, что обусловлено диастереополностью соответствующих протонов.

Таким образом, реакции диэтил 2-Аг-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата с 1-(1-адамантил)этиламином протекают региоселективно по карбонильной группе алицикла и позволяют получать с хорошими выходами эфиры замещённых ((1-адамантилэтил)амино)циклогексенкарбоновых и ((1-адамантилэтил)амино)циклогексендикарбоновых кислот.

Диэтил 2-фенил-6-гидрокси-6-метил-4-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилат (3а)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, насадкой Дина-Старка



помещают 0.72 г (2.1 ммоль) оксоциклогександикарбоксилата (1 а) и 0,56 г (3.2 ммоль) 1-(1-адамантил)этиламина (2) и 15 мл бензола. Смесь кипятят 6 часов, ход реакции контролируют методом ТСХ, охлаждают. Выпавший продукт затирают и промывают в воде. Выход 0.55 г (51%). Желтые кристаллы, $T_{пл}$ 66–76 °С. Найдено, %: С 73.20; Н 8.86; N 2.49. $C_{31}H_{43}NO_5$. Вычислено, %: С 73.05; Н 8.50; N 2.75.

Диэтил 2-(3-нитрофенил)-6-гидрокси-6-метил-4-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-3-ен-1,3-дикарбоксилат (3б)

Получают аналогично методике (3а) исходя из 0.62г (1.6ммоль) оксоциклогександикарбоксилата (1 б), 0,50 г (2.3 ммоль) ремантадина и 0.09г (2.3 ммоль) NaOH. Выход 0.77 г (90%). Желтые кристаллы, $T_{пл}$ 80–86 °С. Найдено, %: С 67.17; Н 7.91; N 4.76. $C_{31}H_{42}N_2O_7$. Вычислено, %: С 67.13; Н 7.63; N 5.05

Этил 5-ацетил-6-фенил-4-гидрокси-4-метил-2-((1-адамантилэтил)амино)циклогекс-1-енкарбоксилат (3в)

Получают аналогично методике (3а) исходя из 0.48г (1.5ммоль) этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата (1 в), 0,49 г (2.3 ммоль) ремантадина и 0.09г (2.3 ммоль) NaOH. Выход 0.64 г (89%). Желтые кристаллы, $T_{пл}$ 69–73 °С. Найдено, %: С 75,43;

Н 8,53; N 2,51. $C_{30}H_{41}NO_4$. Вычислено, %: С 75,12; Н 8,62; N 2,92

Список литературы

1. Багрий Е. И. Адамантаны : получение, свойства, применение. М. : Наука, 1989. 264 с.
2. Завьялов С. И., Дорофеева О. Ф., Румянцева Е. Е., Завозин А. Г. Синтез N-ариленаминокетонеров // Хим.-фарм. журн. 1995. Т. 29, № 2. С. 58–60.
3. Сорокин В. В., Кривенько А. П. Биологическая активность N,O,S-содержащих гетероорганических соединений. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2002. 201 с.
4. Сорокин В. В., Кривенько А. П., Виноградова Н. А., Плотников О. П. Синтез и антифаговая активность замещенных N-арилциклогексениламинов // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35, № 9. С. 24–25.
5. Григорьева Э. А., Кривенько А. П., Сорокин В. В. и др. Реакции замещенных циклогексанолонов с алициклическими и жирноароматическими аминами // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2004. Т. 47, вып. 4. С. 108–111.
6. Поплевина Н. В., Григорьева Э. А., Зинина Е. А., Кривенько А. П. Оксоциклогександикарбоксилаты в реакциях с алифатическими и гетероциклическими аминами // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2010. Т. 53, вып. 5. С. 18–21.
7. Finar I. L. The Structure of 1,5-Diketones // J. Chem. Soc. 1961. № 2. P. 674–679.
8. Субботин В. Е., Сорокин В. В., Голиков А. Г., Кривенько А. П. Синтез и строение ацетилзамещенных циклогексанонкарбоксилатов // Журн. орг. химии. 2010. Т. 45, вып. 4. С. 601–603.

УДК 544.183.7

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

М. В. Пожаров, Т. В. Захарова

Саратовский государственный университет
E-mail: PozharovMV@info.sgu.ru

Методами *ab initio* произведен теоретический расчет геометрии и электронной структуры бензолсульфоновой кислоты и ее аминокзамещенных. Оценено влияние положения функциональных групп на электронодонорные свойства кислот.

Ключевые слова: *ab initio* расчеты, базис SBKJC-V3PW87, аминокбензолсульфоновые кислоты, электронодонорные свойства.



The Effect of Substituent Groups on Electron-donor Properties of Several Aromatic Organic Acids

M. V. Pozharov, T. V. Zaharova

Geometry and electron structure of benzenesulphonic and three aminobenzenesulphonic acids were calculated using *ab initio* methods. A correlation between position of functional group and acid's electron donor properties was found.