

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН БЕЛАРУСИ»

УДК 547.92.057+547.924

ДОНЦУ
ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ
ЦИННАМОИЛПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ β -
ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2018

Научная работа выполнена в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Научный руководитель: **Пашковский Феликс Сигизмундович**, кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии простагландинов Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Официальные оппоненты: **Хрипач Владимир Александрович**, академик НАН Беларуси, профессор, заведующий лабораторией химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Безбородов Владимир Степанович, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет».

Оппонирующая организация: Институт физико-органической химии НАН Беларуси

Защита состоится «22» ноября 2018 г. в 13⁰⁰ на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» по адресу: 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2 в зале заседаний Ученого Совета, e-mail: litvin@iboch.by, тел. (017) 369-86-15.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Я.Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан « » октября 2018 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 01.21.01,
доктор химических наук



Литвиновская Р.П.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в разработке новых эффективных схем синтеза природных соединений с полезными свойствами во многом обусловлены доступностью ключевых полифункциональных блоков-синтонов, обладающих многоцентровой реакционной способностью и позволяющих конструировать сложные молекулы с заданной структурой.

В этой связи одним из перспективных направлений, развивающихся в Институте биоорганической химии НАН Беларуси, является использование легкодоступных производных карбо- и гетероциклических β -ди- и β -трикарбонильных соединений в полном синтезе различных классов природных низкомолекулярных биорегуляторов (простагландинов, стероидов, глутаримидных антибиотиков, кайромонов и др.) и их аналогов. Богатый синтетический потенциал указанных полифункциональных предшественников обусловлен многообразием химических реакций с участием кетометиленового (поликетидного) фрагмента. При этом избирательность включения различных центров кетометиленового фрагмента в реакции на различных этапах многостадийного синтетического процесса обеспечивается использованием как самих β -ди- и β -трикарбонильных соединений, так и производных их енольных форм. Среди β -трикарбонильных соединений циннамоилпроизводные карбо- и гетероциклических β -дионов занимают особое место, так как фрагмент α,β -ненасыщенного кетона в их боковой цепи создает дополнительные синтетические возможности для проведения селективных химических трансформаций с участием еноновой системы этих веществ и получения на их основе новых биологически активных соединений.

Эти соединения нашли широкое применение в синтезе биоактивных гетероциклов разнообразной структуры. Однако абсолютное большинство гетероциклов было получено на основе циннамоилпроизводных гетероциклических β -дикарбонильных соединений. Описано лишь несколько примеров использования циннамоилпроизводных циклогексан-1,3-дионов в синтезе гетероциклов, а данные по применению аналогичных производных циклопентан-1,3-диона для конструирования гетероциклических систем практически отсутствуют. Кроме того, из пятичленных гетероциклов, полученных на основе циннамоилпроизводных β -дикарбонильных соединений, самыми распространенными оказались производные пиразола, а производные изоксазола представлены лишь несколькими примерами. Вместе с тем, производные изоксазола, как и производные пиразола, представляют огромную важность для синтетической и медицинской химии.

Данная работа посвящена разработке оригинальных схем синтеза новых гетероциклов на основе циннамоилпроизводных карбо- (циклопентан-1,3-

диона, циклогексан-1,3-диона) и гетероциклических β -дикарбонильных соединений (тетроновой кислоты, 6-метил-(3*H*)-пиран-2,4-диона, 6-метил-пирдин-2,4(1*H*,3*H*)-диононов).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы «2. Супрамолекулярная химия, химический синтез новых веществ и материалов с заданной структурой, функциональными и физико-химическими свойствами. Новые химические продукты и технологии: 2.1. направленный синтез новых функциональных химических соединений и исследование зависимостей «структура–свойства», супрамолекулярные, гибридные и молекулярно-организованные вещества и материалы на их основе, процессы полимеризации, структура и физико-химические свойства синтетических и природных полимеров» и 2016-2020 годы «2. Химический синтез и продукты». Диссертационная работа является частью плановых исследований лаборатории химии простагландинов Института биоорганической химии НАН Беларуси, выполненных в рамках проекта БРФФИ-РФФИ X12P-083 «Новые методы функционализации карбо- и гетероциклических β -ди- и β -трикарбонильных соединений» (№ ГР 20122288, 2012-2014 гг.); проекта БРФФИ X13M-046 «Синтез новых биоактивных аналогов простагландинов и гетероциклов на основе циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений» (№ ГР 20131433, 2013-2015 гг.); проекта БРФФИ X18УКА-011 «Дизайн, синтез и направленные трансформации гетероциклических соединений ряда азолов и азинов» (№ ГР 20180861, 2018-2019 гг.).

Цель и задачи исследования. Цель диссертационной работы – разработка методов синтеза новых гетероциклов на основе циннамоилпроизводных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. Разработка метода сопряженного присоединения нитроалканов по еноновой системе циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений.
2. Разработка метода хемоселективного восстановления нитрогруппы нитрометилпроизводных циклических β -трикарбонильных соединений.
3. Разработка методов формирования гетероциклических систем на основе β -трикарбонильной и нитрометильной группировок 5,5-диметил-2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-диононов.

4. Изучение вариантов химической трансформации нитрометильного заместителя 2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-дионон в другие функциональные группировки с целью последующего их использования в синтезе новых гетероциклов и биоактивных конъюгатов.

5. Осуществление региоселективного восстановления карбонильной группы ацильной цепи 5,5-диметил-2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-дионон и 2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклопентан-1,3-дионон и последующее использование продуктов восстановления в синтезе изоксазолсодержащих циклических β -дикарбонильных соединений и их енольных производных.

Научная новизна:

1. Предложен эффективный метод синтеза карбо- и гетероциклических β -трикарбонильных соединений с нитрометильным заместителем в боковой цепи – многоцелевых блоков-синтонов в синтезе новых биоактивных соединений.

2. Разработан метод синтеза новых 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных циклических β -дикарбонильных соединений, содержащих в своей структуре дикарбонильный и пирролидин-2-илиденовый фармакофорные фрагменты.

3. Осуществлен синтез тетрагидробензизоксазолонов и тетрагидроиндазолонов, содержащих в структуре молекулы комбинацию двух гетероциклических (изоксазол-изоксазол-, изоксазол-изоксазолин-, пиразол-изоксазол- и пиразол-изоксазолиновых) фармакобиофоров.

4. Разработан препаративный метод синтеза 3-замещенных изоксазолов на основе 3-замещенных 5-этоксиизоксазолинов.

5. Разработана схема последовательной трансформации нитрометильного заместителя в 2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-дионон в другие функциональные группировки с целью синтеза на их основе новых гетероциклических систем и конъюгатов.

6. Обнаружена трансформация 2-арилацетальдегидного фрагмента в замещенных 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4,5(*H*)-онон в ацетофеноновую группировку в условиях окисления по Джонсу.

7. Синтезированы новые соединения, содержащие в своей структуре циклический β -дикарбонильный и изоксазольный фармакофоры, путем использования в нитрилоксидном синтезе продуктов региоселективного восстановления карбонильной группы ацильной цепи 2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклоалкан-1,3-дионон.

Положения, выносимые на защиту:

1. Простой эффективный метод синтеза нитрометилпроизводных карбо- и гетероциклических β -трикарбонильных соединений на основе легкодоступных циннамоильных предшественников.
2. Метод синтеза новых 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных циклических β -дионов путем хемоселективного восстановления нитрогруппы в нитрометилпроизводных циклических β -трикарбонильных соединениях.
3. Метод синтеза тетрагидроиндазолонов и тетрагидробензизоксазолонов, содержащих в боковой цепи изоксазольный (изоксазолиновый) фрагменты, путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов, полученных на основе соответствующих нитрометильных предшественников, к терминальным алкинам и алкенам.
4. Схема последовательной трансформации 3-(3-нитро-2-арилпропил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов в другие производные, содержащие альдегидную, гидроксильную, карбоксильную, сложноэфирную или амидную группировки.
5. Синтез соединений, содержащих в своей структуре комбинацию изоксазольного и циклического β -дикарбонильного фрагментов, путем формирования изоксазольного цикла нитрилоксидным методом в продуктах региоселективного восстановления карбонильной группы ацильной цепи пяти- и шестичленных 2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклоалкан-1,3-дионов.

Личный вклад соискателя ученой степени заключается в проведении экспериментальной части работы, разработке методик, установлении структуры полученных соединений, анализе литературных данных. Постановка задач, интерпретация результатов и подготовка материалов для научных публикаций осуществлялась совместно с к.х.н. Ф. С. Пашковским и академиком НАН Беларуси Ф. А. Лахвичем. Синтез исходных циннамоилпроизводных шестичленных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений проводился при участии к.х.н. Д. Б. Рубинова. Физико-химический метод анализа соединений методами COSY, NOESY проводился совместно с д.х.н. А. В. Барановским.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Материалы диссертационной работы были представлены в виде докладов на IV, V и VI Международных конференциях «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2012, 2014 и 2018), Международном конгрессе по химии гетероциклических соединений, посвященном 100-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста «КОСТ-2015» (Москва, 2015). Часть данной диссертационной работы, была удостоена диплома первой степени в конкурсе на лучшую первую научную работу среди аспирантов НАН Беларуси

(2014 г.) и диплома второй степени на XIX Республиканском конкурсе научных работ студентов (2012 г.). Соискатель диссертационной работы является стипендиатом конкурса Президента Республики Беларусь для аспирантов (2015 г.).

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 работ (общим объемом 6.7 авторских листов), из них 7 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных научных изданиях и тезисы 4 докладов, представленных на международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения и библиографического списка. В главе 1 приводится литературный обзор за последние 20 лет по нахождению в природе и биологической активности циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений, а также методам их получения и применения в синтезе гетероциклов. Глава 2 посвящена обсуждению результатов собственных исследований. Глава 3 содержит экспериментальные данные. Работа изложена на 163 страницах, содержит 13 рисунков и 63 схемы. Список цитируемой литературы включает 246 ссылок.

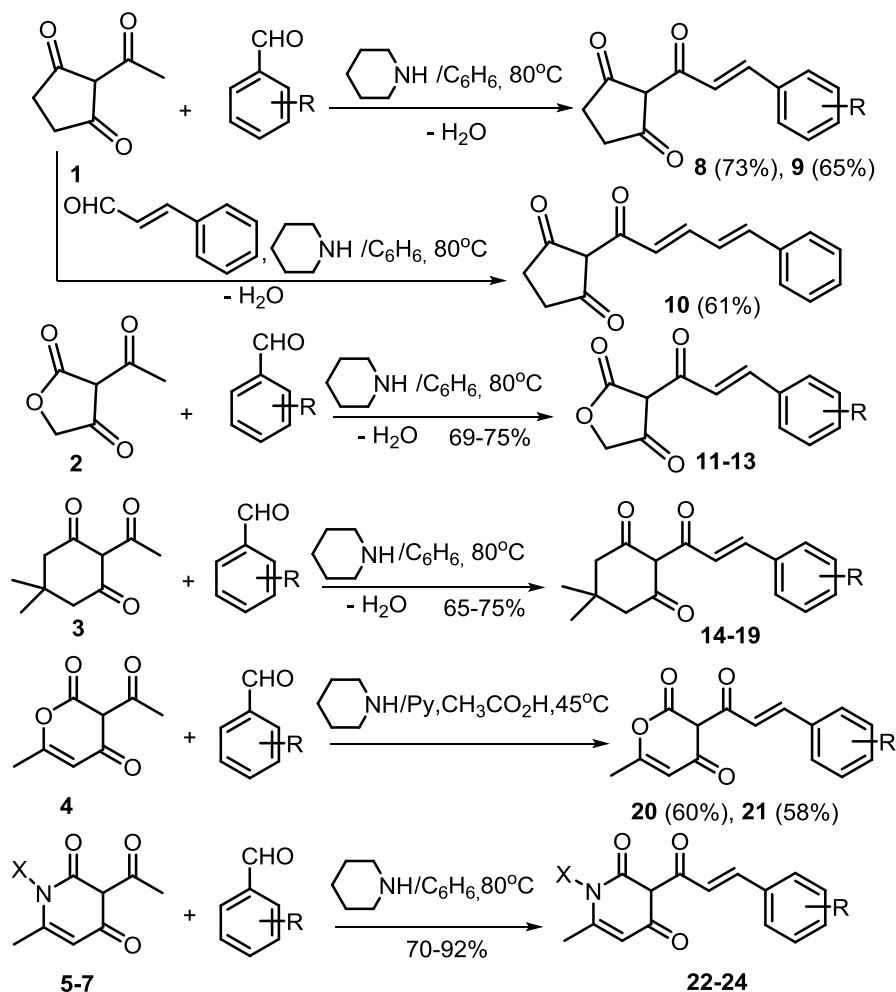
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений [1-3, 8]

Циклические β -ди- и β -трикарбонильные соединения относятся к числу наиболее эффективных полифункциональных предшественников в тонком органическом синтезе сложных природных и биологически активных веществ различных классов. Среди них циннамоилпроизводные карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений занимают особое место, поскольку фрагмент α,β -ненасыщенного кетона в их боковой цепи создает дополнительные синтетические возможности для проведения селективных химических реакций по еноновой системе этих веществ. Продукты реакции, полученные на основе циннамоилпроизводных β -дикарбонильных предшественников, обладают комплексом полезных биологических и оптических свойств.

Циннамоильные производные пятичленных β -дикарбонильных соединений [циклопентан-1,3-диона **8-10**, тетроновой кислоты **11-13**] и шестичленных аналогов [димедона **14-19**, 6-метил-3*H*-пиран-2,4-диона **20** и **21**, 6-метил-1-алкил(арил)-1,3-тетрагидропиридин-2,4-дионов **22-24**] образуются с высоким выходом в результате альдольно-кетоновой конденсации Кляйзена-

Шмидта легкодоступных 2(3)-ацетильных предшественников **1-7** с ароматическими альдегидами.



X=Bn (**5**), -CH₃ (**6**), -Ph-*n*-OCH₃ (**7**); R=*n*-CH₃ (**8**), *n*-CO₂CH₃ (**9**); R=H (**11**), *m*-OCH₃ (**12**), *n*-CO₂CH₃ (**13**); R=H (**14**), *m,n*-(OCH₃)₂ (**15**), *m*-NO₂ (**16**), *n*-NO₂ (**17**); *n*-OCH₃ (**18**), *m,n*-(OCH₂O) (**19**); R=*n*-OCH₃ (**20**), *n*-F (**21**); X=Bn, R=*n*-OCH₃ (**22**); X=-CH₃, R=*m,n*-(OCH₂O) (**23**); X=-Ph-*n*-OCH₃, R=*n*-CH₃ (**24**).

Конденсация циклических β-трикарбонильных соединений **1-7** по боковой ацетильной группе с ароматическими альдегидами наиболее благоприятно протекает в апротонных растворителях (хлороформ, бензол, толуол) в присутствии вторичных аминов в качестве основных катализаторов. При синтезе циннамоилпроизводных пятичленных β-дикарбонильных соединений **8-13** наилучшие результаты нами были получены при использовании в качестве растворителя бензола и толуола, а в качестве основания пиперидина с мольным соотношением β-трикарбонильное соединение / циклический вторичный амин равным 1:1.5. При этом выход соединений **8-13** составил 61-75%. В случае циннамоилпроизводных димедона **14-19** (выход 65-80%) и пиридин-2,4-дионов **22-24** (выход 63-71%) β-трикарбонильное соединение и циклический амин (пиперидин) использовали в соотношении 4:1.

В случае конденсации дегидрацетовой кислоты **4** с альдегидами наилучшие результаты получаются при использовании пиридина в качестве

растворителя, а в качестве катализатора – пиперидина и ледяной уксусной кислоты. При этом температуру реакционной смеси целесообразно поддерживать не выше 55°C. Выход циннамоилпроизводных **20** и **21** по данному методу составил 60% и 58% соответственно.

Для удобства выделения целевых соединений **8-24** более растворимые в воде β -трикарбонильные предшественники **1-7** желательно использовать с небольшим (0.1 мольным) избытком.

Соединения **8-24** различаются размером циклического β -дикарбонильного фрагмента, отсутствием либо наличием гетероатома (кислорода, азота) в цикле, а также природой заместителя в ароматическом кольце.

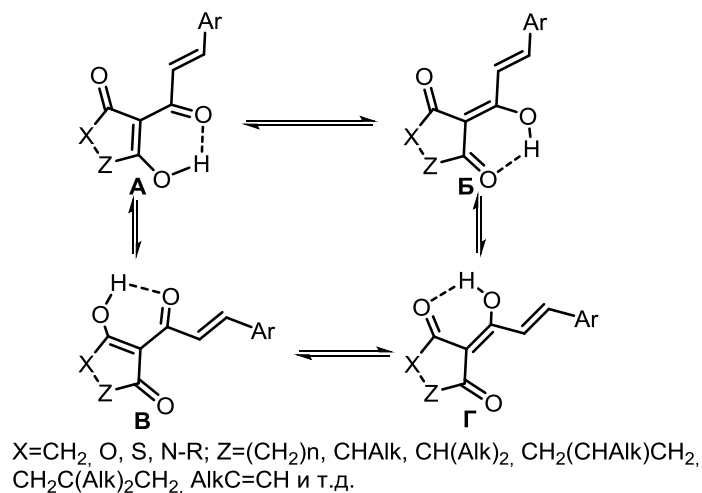
2 1,4-Сопряженное присоединение нитроалканов по еноновой системе циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений [1-3, 8, 10]

Сопряженное присоединение моноклеофильных нитроалканов к михаэлевским акцепторам широко используют при формировании новых углерод-углеродных связей с одновременным введением нитрогруппы в образующиеся при этом продукты реакции. Универсальность метода связана с широким разнообразием михаэлевских доноров (нефункционализированные и функционализированные нитроалканы) и акцепторов (ациклические и циклические α,β -ненасыщенные карбонильные и нитросоединения, нитрилы). Способность образующихся в этой реакции нитропроизводных трансформироваться в органические соединения различных классов обусловило их применение в качестве ключевых полупродуктов в синтезе красителей, препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения.

Несмотря на то, что сопряженное присоединение нитроалканов по еноновой системе халконов, замещенных по ароматическому кольцу производных коричневого альдегида и сложных эфиров коричной кислоты достаточно хорошо изучено, сведения о реакциях циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений с нитроалканами в литературе отсутствуют.

При изучении реакции Михаэля с участием циклических β -трикарбонильных соединений следует учесть, что последние в отличие от халконов и сложных эфиров коричной кислоты представляют собой винилоговые кислоты, которые могут существовать в виде равновесной смеси *эндо*- (**A**, **B**) и *экзо*-циклических (**B**, **Г**) енольных форм. Структура преобладающего таутомера в значительной степени зависит от природы циклического β -дикарбонильного фрагмента (размера цикла, наличия или

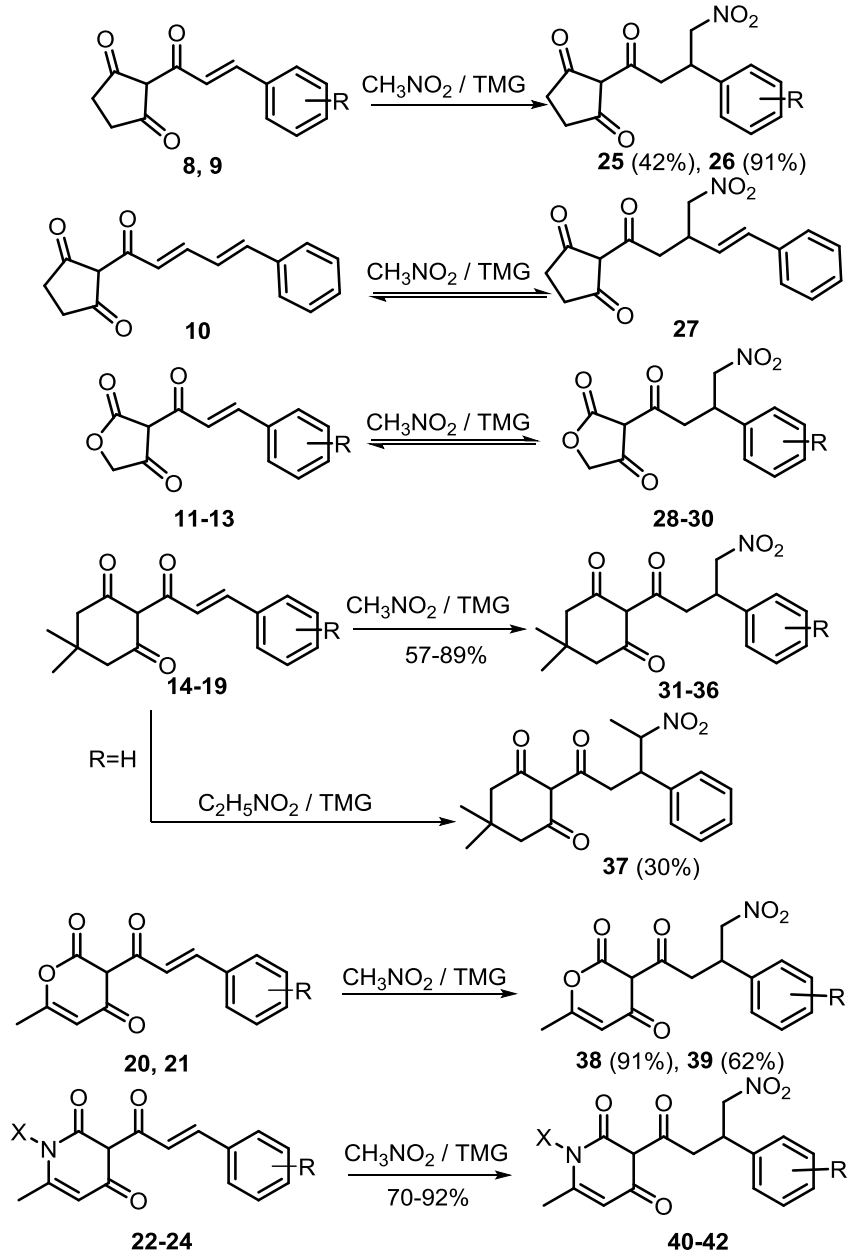
отсутствия гетероатома), от агрегатного состояния таких веществ, от природы используемого растворителя и т.д. Переход *эндо*-циклических таутомеров (**A**, **B**) в *экзо*-циклические (**Б**, **Г**) приводит к преобразованию еноновой системы боковой цепи в диеновую, что делает реакцию Михаэля по данному фрагменту проблематичной.



В этой связи, нами изучена реакция нитрометана с циннамоилпроизводными **8-24** в условиях основного катализа с целью выхода к соответствующим нитрометилпроизводным – многоцелевым полифункциональным предшественникам новых биоактивных веществ различных классов. Реакцию циннамоилпроизводных пяти- **8-13** и шестичленных **14-24** β-дикарбонильных соединений с нитрометаном проводили при комнатной температуре, при этом нитрометан являлся и реагентом и растворителем. Поскольку, как указано выше, циннамоилпроизводные **8-24** представляют собой винилоговые кислоты, необходимо использовать основной катализатор в количестве более одного эквивалента. При использовании в качестве основания 1,8-диазацикло[5.4.0]ундецен-7-ена в реакции циннамоилпроизводных димедона **14-19** с нитрометаном целевые соединения **31-36** были выделены с низким выходом. Нами показано, что наилучшие результаты получаются при использовании в качестве основания 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (1.5 экв.), так как образующиеся с ним соли β-трикарбонильных соединений хорошо растворимы в нитрометане и реакция протекает в гомогенной среде.

В указанных условиях нитрометан реагирует со всеми циннамоилпроизводными по еноновой системе циннамоильного фрагмента по схеме 1,4-сопряженного присоединения. Нитрометилпроизводные **25-36**, **38-42** образуются с выходом 42-92%. Соединения **25**, **26**, **31-42** устойчивы, в то время как производные циклопентан-1,3-диона **27** и тетрановой кислоты **28-30** при хроматографической очистке частично распадаются.

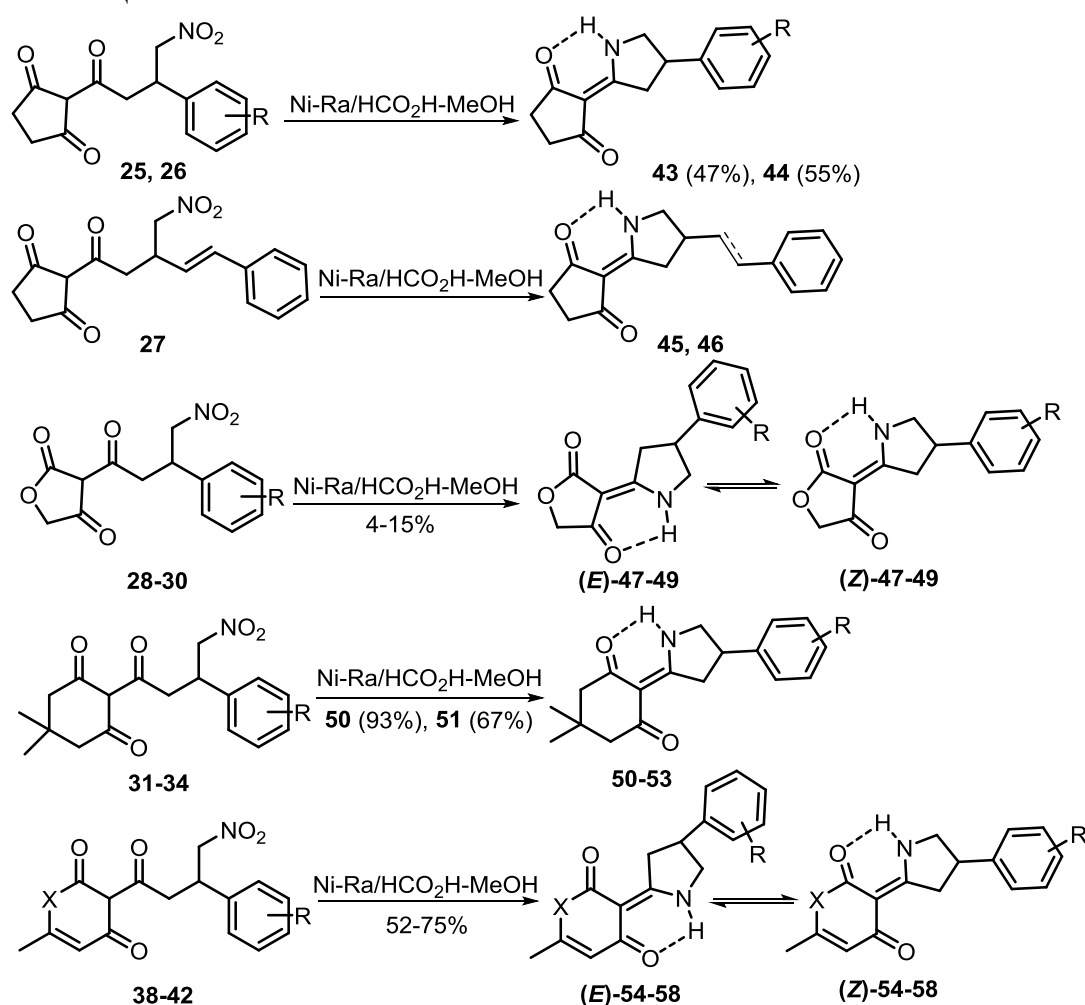
На примере циннамоилпроизводного димедона **14** было исследовано присоединение нитроэтана по еноновой системе боковой ацильной цепи в аналогичных условиях (1.5 экв. тетраметилгуанидина, комнатная температура). При этом целевой продукт реакции **37** был выделен из реакционной смеси только с выходом 30%.



R=*n*-CH₃ (**8**, **25**), R=*n*-CO₂CH₃ (**9**, **13**, **26**, **30**), R=H (**11**, **14**, **28**, **31**), R=*m*-OCH₃ (**12**, **29**), R=*m,n*-(OCH₃)₂ (**15**, **32**), R=*m*-NO₂ (**16**, **33**), R=*n*-NO₂ (**17**, **34**); R=*n*-OCH₃ (**18**, **35**), R=*m,n*-(OCH₂O) (**19**, **36**); R=*n*-OCH₃ (**20**, **38**), R=*n*-F (**21**, **39**); X=-Bn, R=*n*-OCH₃ (**22**, **40**); X=-CH₃, R=*m,n*-(OCH₂O) (**23**, **41**); X=-Ph-*n*-OCH₃, R=*n*-CH₃ (**24**, **42**).

3 Селективное восстановление нитрогруппы нитрометилпроизводных циклических β -трикарбонильных соединений. Синтез 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных [2, 3, 8, 10]

Нитрометилпроизводные циклических β -трикарбонильных соединений **25-36**, **38-42** являются удобными предшественниками ранее не описанных (4-арилпирролидин-2-илиден)производных циклических β -дихетонильных соединений. Синтез последних предполагает хемоселективное восстановление нитрогруппы нитрометильного заместителя в соединениях **25-36**, **38-42** в соответствующие аμιнопроизводные, аμιногруппа которых *in situ* способна внутримолекулярно взаимодействовать с карбонильной функцией боковой ацильной цепи.



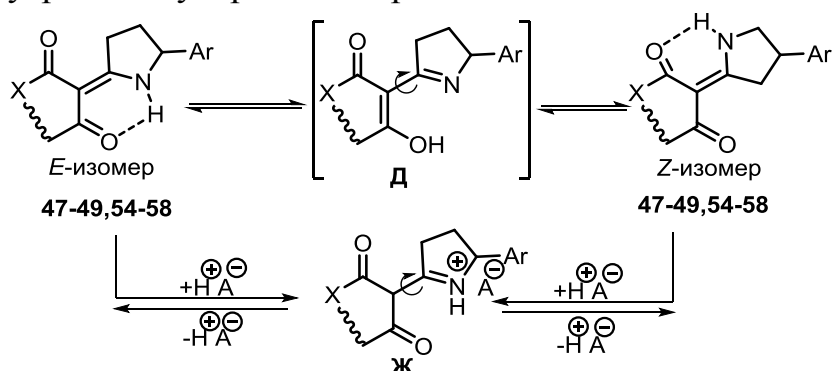
R=*n*-CH₃ (**25, 43**), R=*n*-CO₂CH₃ (**26, 30, 44, 49**), R=H (**28, 31, 47, 50**), R=*m*-OCH₃ (**29, 48**), R=*m,n*-(OCH₃)₂ (**32, 51**), R=*m*-NO₂ (**33, 52**), R=*n*-NO₂ (**34, 53**); X=O, R=*n*-OCH₃ (**38, 54**), R=*n*-F (**39, 55**); X=N-Bn, R=*n*-OCH₃ (**40, 56**); X=N-CH₃, R=*m,n*-(OCH₂O) (**41, 57**); X=N-Ph-*n*-OCH₃, R=*n*-CH₃ (**42, 58**).

Для восстановления нитрогруппы полифункциональных соединений **25-34**, **38-42** мы использовали никель Ренея в смеси метанола и 90%-ной муравьиной кислоты при комнатной температуре, поскольку большинство функциональных групп, включая кетоны, устойчивы в условиях данного метода. Селективное восстановление в этой системе нитрогруппы соединений

25, 26, 31, 32, 38-42 приводит к (4-арил-пирролидин-2-илиден)производным β -дикарбонильных соединений 43, 44, 50, 51, 54-58 с выходом 47-93%. Из нестабильных нитрометилпроизводных 28-30 соответствующие енаминодикарбонильные соединения 47-49 образуются лишь с выходом 4-15%, вероятно, вследствие быстрого разложения исходных веществ в кислой среде. Из соединений 33 и 34, содержащих нитрогруппу в ароматическом кольце, образуется сложная смесь продуктов реакции, что обусловлено одновременным восстановлением обеих нитрогрупп и межмолекулярным взаимодействием образующихся при этом аминопроизводных. Восстановление малостабильного стирилпроизводного 27 также протекает неизбирательно с образованием трудноразделимой смеси енаминопроизводных 45 и 46. Однако применение дополнительного количества никеля Ренея приводит к фенетилпроизводному 46 в качестве единственного продукта реакции.

Енаминодионы 43-58 и родственные им соединения, сочетающие в себе амбидентную нуклеофильность енаминов с амбидентной электрофильностью енонов, обладают высоким синтетическим потенциалом при получении новых гетероциклов, лекарственных и других полезных веществ. Енаминокарбонильная группировка относится к терапевтически значимым фармакофорам, а пирролидин- и пиперидин-2-илиденовые фрагменты являются структурными компонентами многих природных и синтетических веществ, обладающих широким спектром биологической активности. Поэтому можно ожидать, что енаминодикарбонильные соединения 43-58 могут также обладать полезными фармакологическими свойствами, в частности, гистаминэргической, антиконвульсантной и противовоспалительной активностью.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 49, 54-56, 58 наблюдается удвоение большинства сигналов. Это указывает на то, что в растворе дейтерохлороформа (4-арилпирролидин-2-илиден)производные циклических β -дикарбонильных соединений существуют в виде равновесной смеси енаминодикарбонильных ротамеров, взаимно превращающихся через промежуточное образование интермедиата Д. При наличии гетероатома в циклическом β -дикарбонильном фрагменте это приводит к образованию смеси *E*- и *Z*-изомеров, различающихся характером внутримолекулярной водородной связи.



На основании того, что в спектрах ЯМР ^1H экзо-циклических енаминодикарбонильных соединений сдвиг сигнала протона группы NH в область слабого поля обусловлен хелатированием протона с более электроотрицательной карбонильной группой кетона, а не сложного эфира либо амида, мы полагаем, что в производных **49**, **54-56**, **58** преобладающий ротамер имеет *E*-конфигурацию. Его доля в равновесной смеси изомеров соединения **49** составляет ~ 55%, а соединений **54-56**, **58** – 70-90%.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C енаминодикарбонильных соединений **49**, **54-56**, **58**, записанных в дейтероуксусной кислоте, удвоение сигналов исчезает, что связано с образованием иммониевых солей **Ж** в результате *C*-протонирования енаминодикарбонильного фрагмента этих веществ в кислой среде.

4 Синтез 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов и 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов с изоксазольным и изоксазолиновым фрагментом в боковой цепи [4, 5, 9-11]

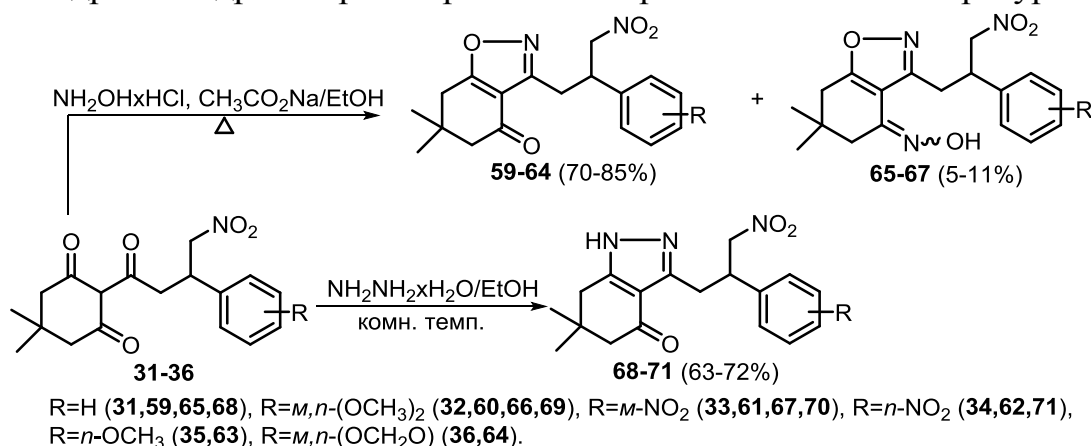
Анализ литературных данных показал, что среди пятичленных гетероциклов, полученных на основе циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений, самыми распространенными оказались производные пиразола, а производные изоксазола представлены лишь несколькими примерами. Вместе с тем, производные изоксазола, как и производные пиразола представляют огромную важность для синтетической органической и медицинской химии.

Из литературного обзора также следует, что абсолютное большинство гетероциклов получено на основе циннамоилпроизводных гетероциклических β -дикарбонильных соединений. Образование гетероциклических систем на основе циннамоилпроизводных циклогексан-1,3-дионон включает лишь внутримолекулярную циклизацию с образованием флавоновых производных, а информация об использовании циннамоилпроизводных циклопентан-1,3-диона в синтезе гетероциклов практически отсутствует. В этой связи представляет интерес исследование синтетических возможностей циннамоилпроизводных циклогексан- и циклопентан-1,3-дионон в синтезе новых гетероциклов.

Наличие нитрометильного заместителя и циклической β -трикарбонильной системы в 5,5-диметил-2-(3-арил-4-нитробутаноил)-циклогексан-1,3-дионах **31-36**, полученных на основе циннамоилпроизводных димедона **14-19**, позволяет рассматривать их в качестве удобных предшественников изоксазольных (изоксазолиновых), а также тетрагидробензизоксазольных и тетрагидроиндазольных производных. Последовательное проведение селективных химических трансформаций по циклической β -трикарбонильной системе и нитрометильному заместителю

соединений **31-36** позволит значительно расширить круг биоактивных производных, содержащих в структуре молекулы два гетероциклических фармакобиофора. С синтетической точки зрения существенным является и тот факт, что изоксазольный (изоксазолиновый) фрагменты в полученных соединениях обладают латентной функциональностью, которую при необходимости можно реализовать путем расщепления этих гетероциклов с образованием β -дикетонов, енаминокетонов, енонов, β -гидроксикетонов, еноксимов, γ -аминоспиртов и др. дифункционализированных производных.

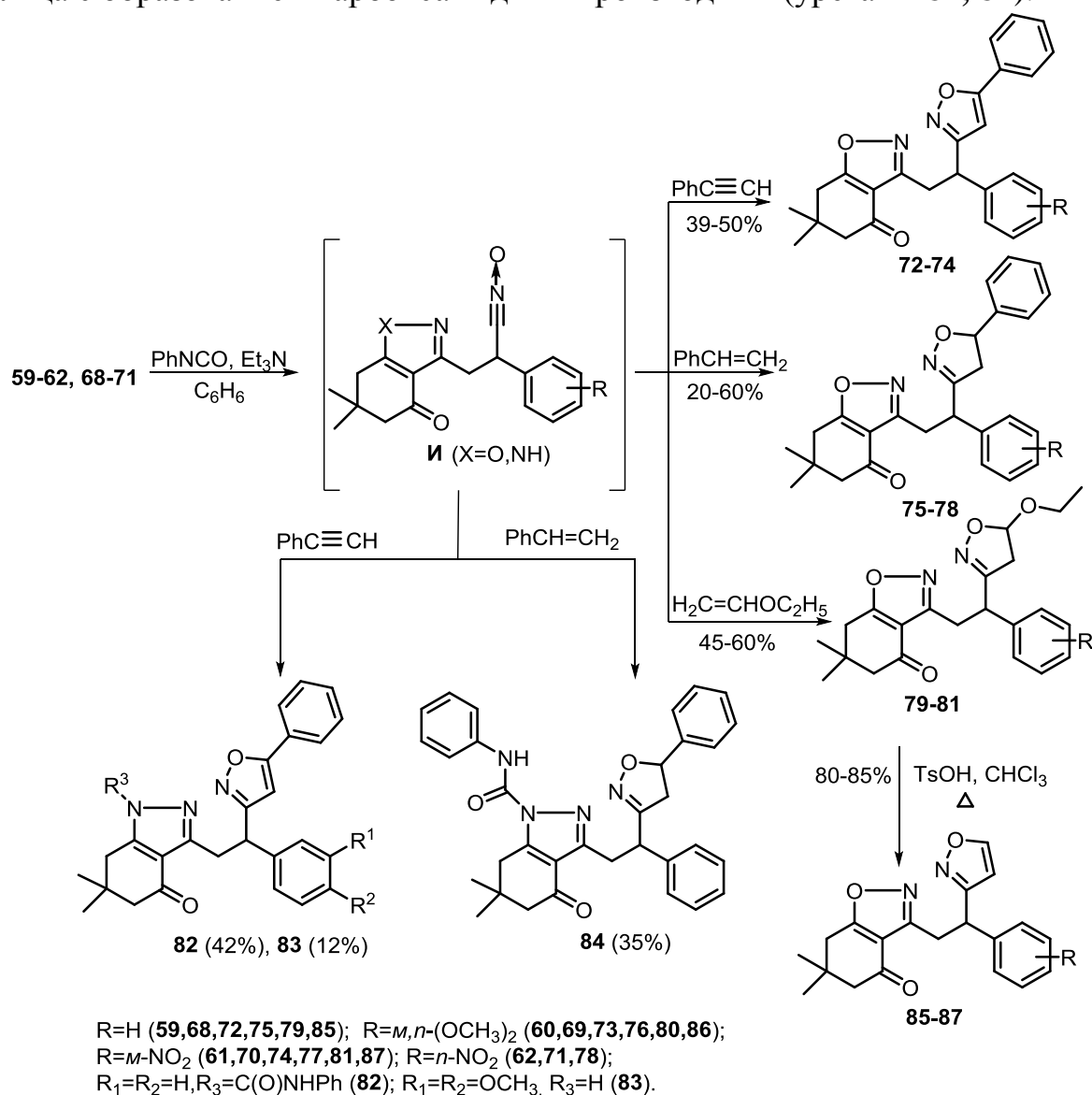
Нами показано, что оптимальным методом синтеза 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов **59-64** является кипячение 1 экв. циклических β -трикарбонильных соединений **31-36** в водно-этанольном растворе, содержащем 1.5 экв. гидрохлорида гидроксилamina и 2 экв. ацетата натрия. Целевые соединения при этом образуются с выходом 70-85%, выход примесных оксимов **65-67** составил 5-11%. 6,7-Дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-оны **68-71** получены с выходами 63-72% в результате реакции соединений **31-34** с 1.1 экв. гидразингидрата в растворе этанола при комнатной температуре.



Формирование дополнительного изоксазольного либо изоксазолинового цикла в полученных 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онах **59-62** и 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онах **68-71** проводили нитрилоксидным методом. Действием на соединения **59-62** и **68-71** фенилизотиоцианата в бензоле в присутствии каталитических количеств триэтиламина генерированы нитрилоксидные интермедиаты **И**, которые *in situ* взаимодействовали с терминальными ацетиленами либо олефинами. При этом из 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов **59-62** и фенилацетилена в качестве диполярофила с выходами 39-50% получены бис-изоксазольные производные **72-74**. При взаимодействии соединений **59-62** со стиролом и этилвиниловым эфиром в указанных условиях были получены изоксазолиновые производные **75-81** с выходами 20-60%.

В случае 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов **68-71** реакция нитрилоксидного синтеза в этих условиях протекает менее однозначно, поскольку наряду с формированием изоксазольного (изоксазолинового) цикла

наблюдается взаимодействие фенилизотиоцианата по группе NH пиразольного кольца с образованием карбоксамидных производных (уретаны **82**, **84**).



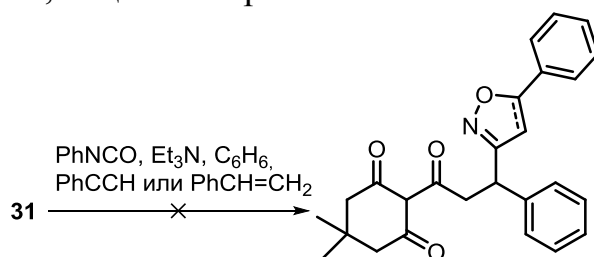
Данные спектров ЯМР продуктов нитрилоксидного синтеза показали, что во всех случаях 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов **II** к указанным диполярофилам протекает региоселективно, вследствие чего образуются аддукты с 3,5-дизамещенным изоксазольным (соединения **72-74**, **82**, **83**) либо изоксазолиновым фрагментом (соединения **75-81**, **84**). Направление присоединения ацетиленов и олефинов к нитрилоксидам **II** подтверждает и анализ спектров гетероядерной многосвязной корреляционной спектроскопии изоксазолпроизводных **72**, **82** и изоксазолина **75**.

Удвоение большинства сигналов протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР изоксазолиновых производных **75-81**, **84** указывает на существование этих соединений в виде смеси диастереоизомеров.

Нами обнаружено, что 5-этоксиизоксазолины **79-81** в кислой среде легко трансформируются в 3-замещенные изоксазолы. Так, кипячение соединений **79-**

81 в хлороформе в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты сопровождается отщеплением молекулы этанола от изоксазолинового гетероцикла и образованием соответствующих бис-изоксазольных производных **85-87** с выходами 80-85%.

Можно представить и обратный порядок построения структуры бис-изоксазольных **72-81** и изоксазол-пиразольных производных **82-84**, когда вначале идет формирование изоксазольного либо изоксазолинового фрагмента в боковой цепи β-трикарбонильных соединений **31-36**. Однако на примере β-трикетона **31** нами показано, что получить целевые бис-изоксазольные и изоксазол-пиразольные производные, используя нитрилоксидный подход на первом этапе синтеза, нецелесообразно.



Так, при введении нитрометилпроизводного β-трикетона **31** в реакцию с фенилацетиленом либо стиролом в качестве диполярфилов в присутствии фенилизоцианата целевых изоксазольных и изоксазолиновых производных нам выделить не удалось.

5 Синтез новых функционализированных по боковой цепи 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов на основе 5,5-диметил-2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-дионов [6, 10]

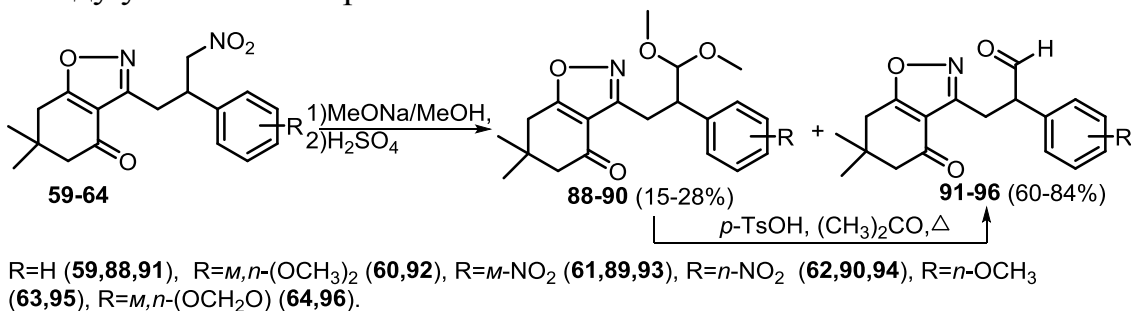
Другой синтетически важной трансформацией нитрометильной группировки является ее превращение в карбонильную группу (реакция Нефа). Эта реакция нашла широкое применение в синтезе биологически активных соединений различных классов.

Нами осуществлено превращение нитрометильного заместителя в полученных 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онах **59-64** в альдегидную группу.

Реакцию Нефа проводили действием на нитрометилпроизводные **59-64** метилата натрия и последующей обработкой образующихся при этом нитронатов концентрированной серной кислотой в метаноле при -35 ÷ -40°C. При этом из соединений **59, 61, 62** наряду с альдегидами **91, 93, 94** (выход 55-84%) образуются ацетали **88-90** с выходами 15-28%, выделенные методом колоночной хроматографии. Кипячением в ацетоне в присутствии *n*-толуолсульфокислоты их перевели в целевые альдегиды **91, 93, 94**. Из соединений **60, 63, 64**, содержащих электронодонорные заместители в

ароматическом кольце, соответствующие ацетали получены не были, выходы альдегидов **92**, **95**, **96** составили 55-70%.

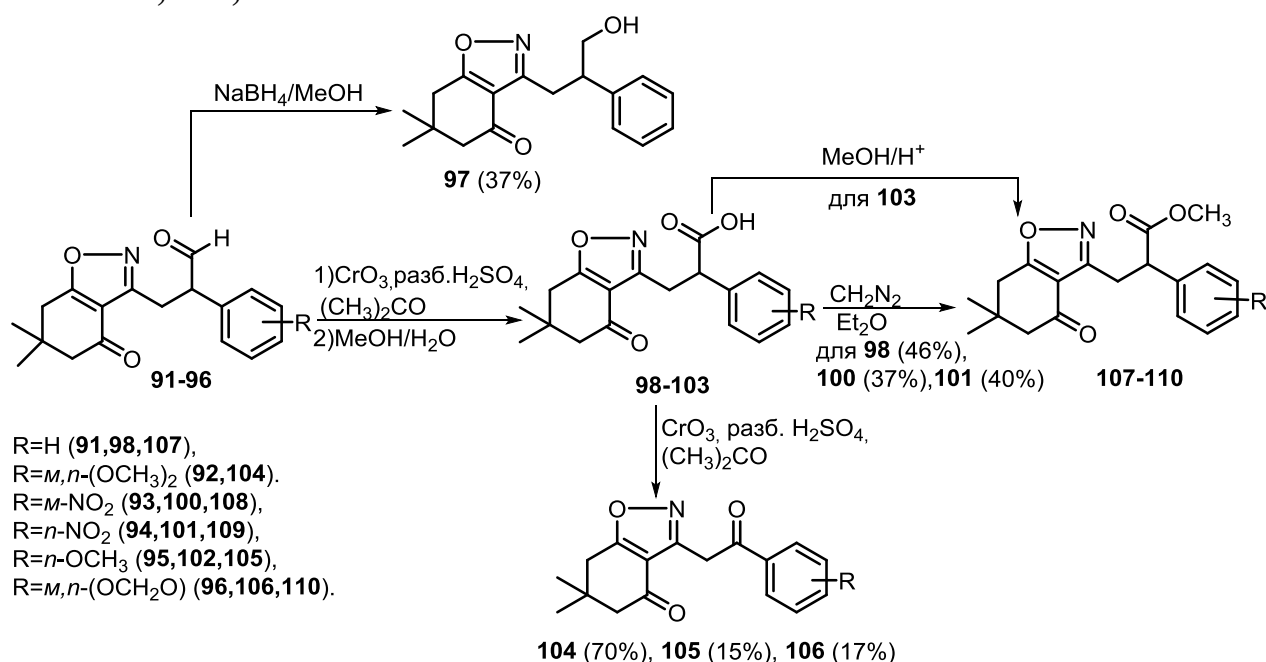
Фактическое отсутствие в спектрах ЯМР ^1H альдегидов **91-96** вицинальной КССВ (3J 0-0.5 Гц) между протоном формильной группы и протоном смежного с ней метинового фрагмента указывает на то, что молекулам соединений **91-96** присуща конформация, в которой двугранный угол между указанными протонами близок к 90° .



В результате восстановительных либо окислительных трансформаций альдегидной функции в соединениях **91-96** могут быть получены гидрокси- и карбоксипроизводные, на основе функциональных группировок которых можно формировать сложноэфирные и амидные линкеры при синтезе биоактивных конъюгатов 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов с фармакологически значимыми молекулами, большинство которых содержит в своей структуре различные гетероциклические фрагменты. Следует отметить, что гибридизация природных либо синтетических биоактивных молекул различных классов является эффективным современным средством разработки лекарств нового поколения для лечения широкого круга заболеваний, особенно таких, как рак, малярия, туберкулез и СПИД. С другой стороны, эти функциональные группировки, так же как и альдегидная группа, могут быть предшественниками целого ряда гетероциклических соединений.

Так, борогидридным восстановлением формильной группы в соединении **91** было получено гидроксиметильное производное **97**. С целью получения карбоновых кислот альдегиды **91-96** окислили по Джонсу. Проведение этой реакции при 0°C для соединений **91**, **93**, **94** привело к карбоновым кислотам **98**, **100**, **101** с выходами 37-46%. Из соединения **92** в этих условиях в качестве единственного продукта реакции образуется кетон **104**. Окисление альдегидов **95**, **96** при 0°C приводит к сложной смеси веществ. Поэтому было проведено окисление соединений **95**, **96** при -30°C . В этом случае из соединения **95** с *para*-метоксильным заместителем в ароматическом кольце с выходом 34% была выделена кислота **102** наряду с небольшим количеством кетона **105** (выход 15%). Из альдегида **96** наряду с кетоном **106** (выход 17%) вместо карбоновой кислоты **103** с выходом 70% был выделен ее сложный метиловый эфир **110**, образующийся при обработке метанолом реакционной смеси.

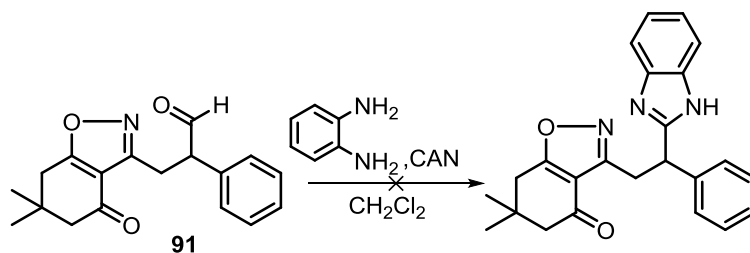
Мы полагаем, что кетоны **104-106** являются результатом окислительного декарбоксилирования образующихся на первом этапе окисления карбоновых кислот **99, 102, 103**.



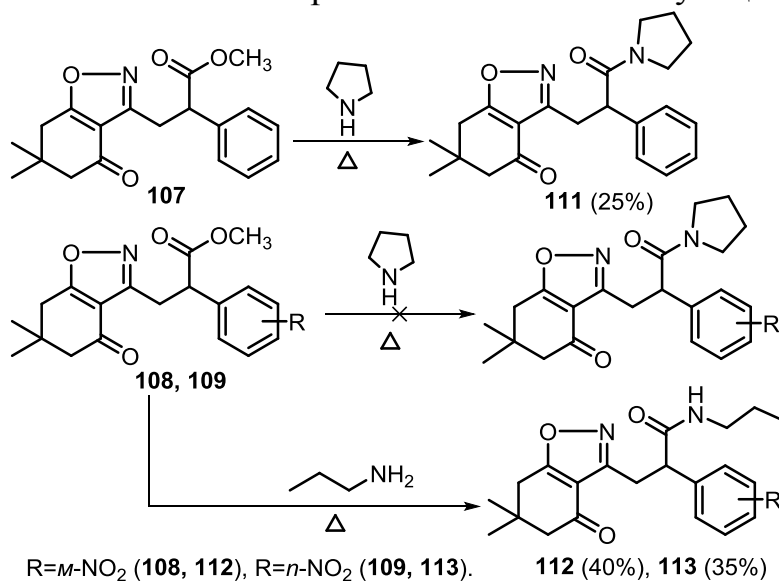
Соединения **98-103**, образующиеся в результате окисления альдегидов **91-96**, представляют собой α -замещенные арилуксусные кислоты. Описаны методы окислительного декарбоксилирования арилуксусных кислот, приводящие к образованию альдегидов либо кетонов, включающие катализируемое солями и комплексами переходных металлов периодатное и аэробное окисление, окисление (диацетоксиидо)бензолом, перманганатом и персульфатом калия. Для этих целей также используют фотоокислительное декарбоксилирование. Данные по окислительному декарбоксилированию арилуксусных кислот в условиях окисления по Джонсу в литературе отсутствуют. Надо отметить, что в нашем случае продукты окислительного декарбоксилирования были получены только из соединений, содержащих в ароматическом ядре электронодонорные заместители.

Карбоновые кислоты **98, 100, 101** при действии эфирного раствора диазометана были переведены в сложные метиловые эфиры **107-109**.

На примере альдегида **91** нами была исследована возможность получения соединений, содержащих в структуре молекулы изоксазольный и бензимидазольный гетероциклы. Однако при кипячении эквимольных количеств соединения **91** и *o*-фенилендиамина в хлористом метиле в присутствии 0.5 экв. церийаммонийнитрата образования целевого бензимидазольного производного не наблюдалось.

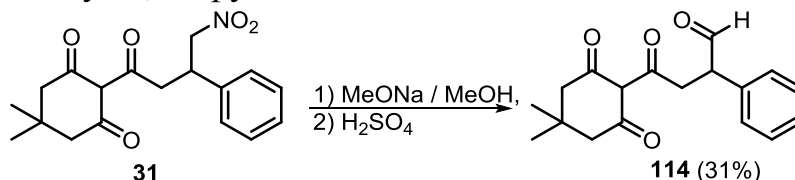


Простейшим методом введения гетероциклического фрагмента в структуры сложных эфиров **107-110** является их взаимодействие с гетероциклическими аминами с образованием соответствующих амидов.



В нашем случае при кипячении сложных эфиров **107-109** с пирролидином наблюдалось образование только амида **111** (выход 25%), а амидов, содержащих заместитель в ароматическом цикле, выделить не удалось. В то же время кипячение соединений **108**, **109** с пропиламином привело к соответствующим амидам **112**, **113** с выходами 40 и 35%.

Трудность получения гетероциклов по альдегидной и сложноэфирной группе соединений **91-96**, **107-110** можно объяснить стерическими факторами, поскольку эти группировки расположены между двумя объемными фрагментами молекулы, затрудняющими подход к ним объемных реагентов.



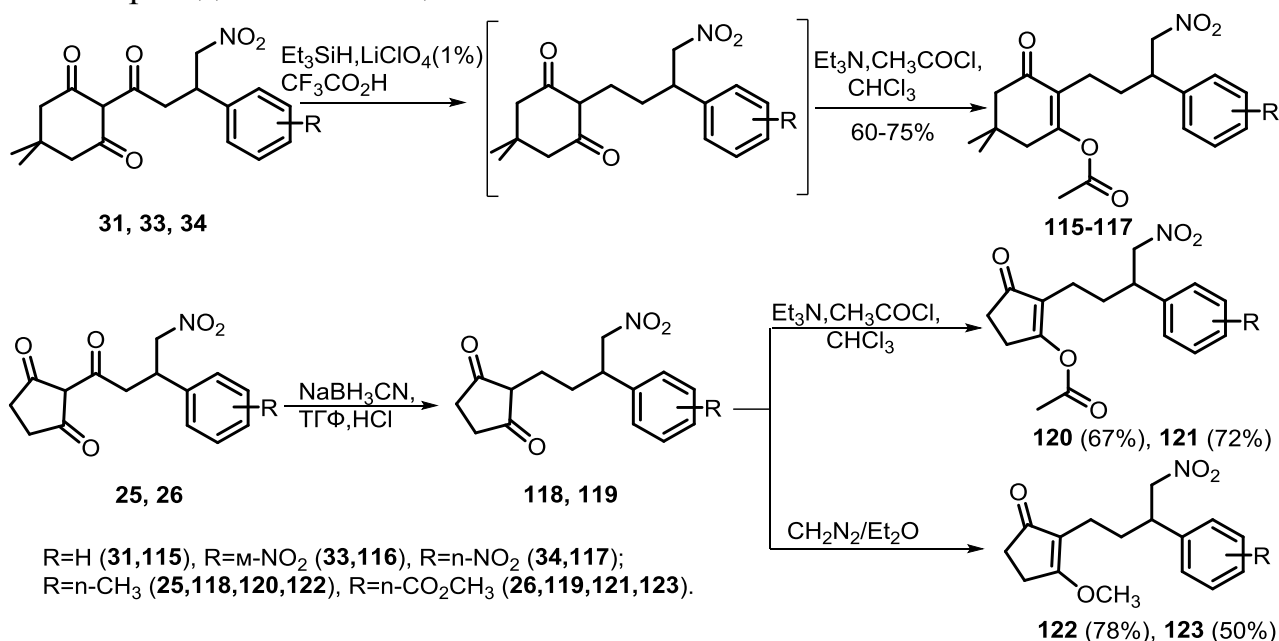
На примере соединения **31** нами также была изучена возможность получения формильных производных циклических β-трикарбонильных соединений в условиях реакции Нефа. Действием на нитрометилпроизводное **31** метилата натрия и последующей обработкой реакционной смеси концентрированной серной кислотой в метаноле при $-35 \div -40^\circ\text{C}$ формильное производное **114** было получено с выходом 31%. Однако оно оказалось

малоустойчивым – заметно разлагается в процессе хроматографической очистки и при хранении.

6 Синтез 2-[3-арил-3-(5-фенилизоксазол-3-ил)пропил]производных 5,5-диметилциклогексан- и циклопентан-1,3-дионов на основе продуктов региоселективного восстановления 2-(4-нитро-3-арилбутаноильных) предшественников [7]

Нами также осуществлен синтез новых соединений, содержащих в структуре молекулы изоксазольный гетероцикл и циклическую β-дикарбонильную группировку (в свободном виде либо в виде енолпроизводных) путем региоселективного восстановления карбонильной группы ацильной цепи нитрометилпроизводных димедона **31**, **33**, **34** и циклопентан-1,3-диона **25**, **26** и последующего вовлечения продуктов восстановления в нитрилоксидный синтез.

Региоспецифическое восстановление карбонильной группы ацильной цепи соединений **31**, **33**, **34** проводили методом ионного гидрирования под действием триэтилсилана в растворе трифторуксусной кислоты, содержащей 1% перхлората лития в качестве кислоты Льюиса. Вследствие низкой устойчивости на воздухе продуктов восстановления последние при обработке хлорангидридом уксусной кислоты в хлороформе в присутствии триэтиламина были переведены в енолацилаты **115-117**.

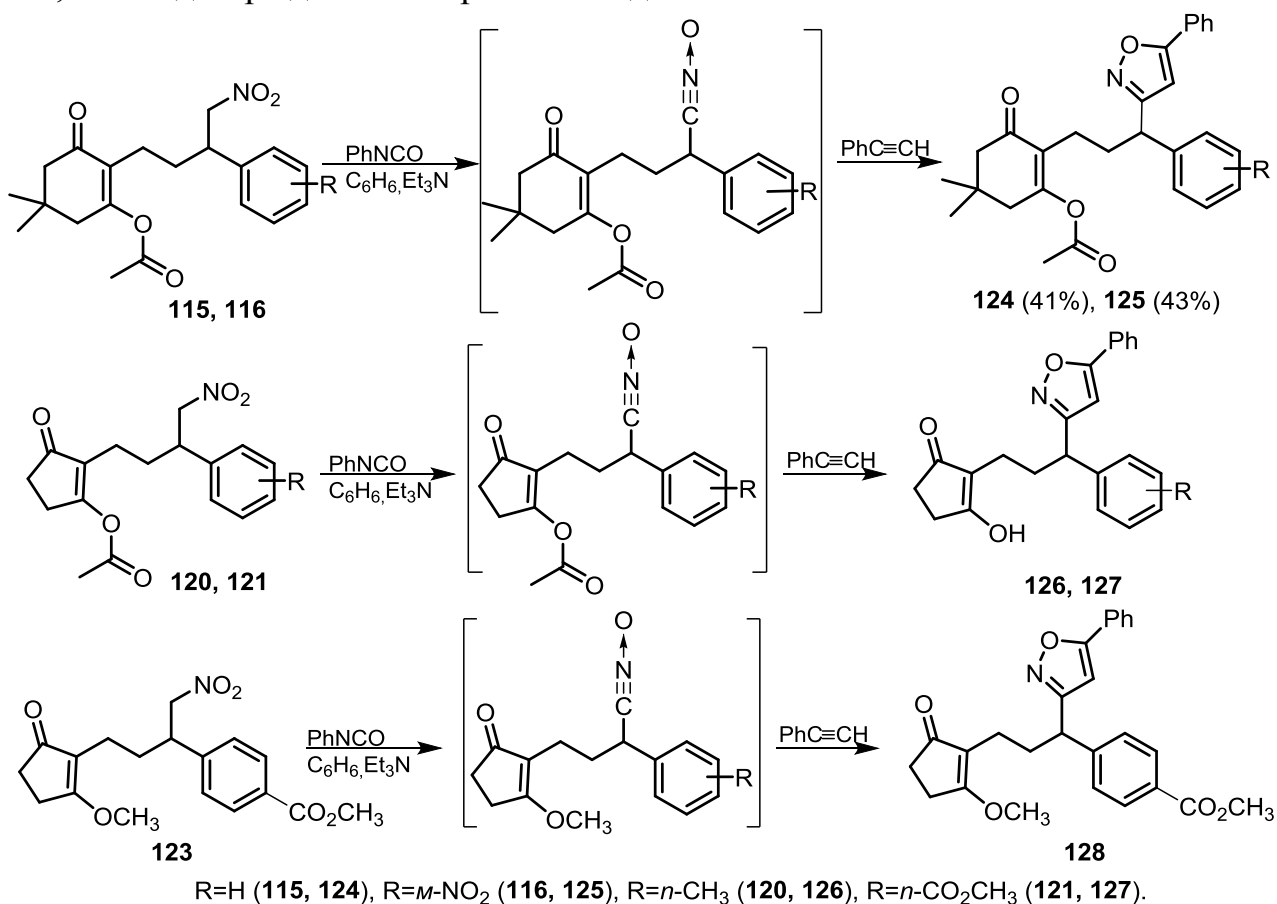


Для селективного восстановления карбонильной группы цепи в пятичленных β-трикарбонильных соединениях **25**, **26** был применен более мягкий метод восстановления под действием цианоборгидрида натрия в смеси тетрагидрофурана и 2 н. соляной кислоты. Продукты реакции **118**, **119** были

выделены с выходами 64 % и 52 % соответственно. Из β -дикетонов **118**, **119** были получены енолацилаты **120**, **121** и енольные метиловые эфиры **122**, **123**.

Для формирования изоксазольного цикла на основе нитрометильной группировки енолацилатов **115**, **116**, **120**, **121** был использован нитрилоксидный метод. Действием на указанные соединения фенилизотиоцианата в бензоле в присутствии каталитических количеств триэтиламина генерированы соответствующие нитрилоксидные интермедиаты, которые вступали в реакцию с фенилацетиленом. После кислотной обработки реакционной смеси изоксазолпроизводные β -дикарбонильных соединений были выделены в виде енолацилатов **124**, **125**. В то время как изоксазолпроизводные пятичленных β -дикарбонильных соединений были выделены в виде дикетонов **126**, **127**. Вероятно, енолацилатная группировка в производных циклопентан-1,3-диона неустойчива в условиях кислотной обработки.

При введении же енольного метилового эфира **123** в нитрилоксидный синтез сохраняются енолэфирная и сложноэфирная группы в продукте реакции **128**, что подтверждено спектральными данными.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработан эффективный метод синтеза нитрометилпроизводных карбо- и гетероциклических β -трикарбонильных соединений путем 1,4-сопряженного присоединения нитрометана по еноновой системе легкодоступных циннамоильных предшественников [1-3, 8, 10].

2. Разработан метод синтеза новых 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных циклических β -дионов, включающий хемоселективное восстановление нитрогруппы в нитрометильных предшественниках под действием никеля Ренея и последующую внутримолекулярную циклизацию продуктов восстановления [2, 3, 8, 10].

3. Разработан метод синтеза тетрагидроиндазолонов и тетрагидробензизоксазолонов, содержащих в боковой цепи изоксазольный (изоксазолиновый) фрагменты, в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов, полученных на основе соответствующих нитрометильных предшественников, к терминальным алкинам и алкенам [4, 5, 9-11].

4. Разработан препаративный метод синтеза 3-замещенных изоксазолов путем кипячения 3-замещенных 5-этоксиизоксазолинов в хлороформе в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты [5, 11].

5. Разработана схема последовательной трансформации 3-(3-нитро-2-арилпропил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов в другие производные, содержащие альдегидную, гидроксильную, карбоксильную, сложноэфирную или амидную группировки [6, 10].

6. Осуществлен синтез новых соединений, содержащих в своей структуре циклический β -дикарбонильный и изоксазольный фармакофоры, путем формирования изоксазольного цикла нитрилоксидным методом в продуктах региоселективного восстановления карбонильной группы ацильной цепи 2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклоалкан-1,3-дионов [7].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Эффективный метод синтеза нитрометилпроизводных карбо- и гетероциклических β -трикарбонильных соединений – многоцелевых полифункциональных предшественников новых биоактивных соединений различных классов.

2. Метод синтеза 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений в качестве потенциальных гистаминэргических, антиконвульсантных и противовоспалительных соединений.

3. Метод синтеза 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов и 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов с изоксазольным и изоксазолиновым фрагментами в боковой цепи, представляющих интерес в качестве новых веществ с потенциальной противоопухолевой, противовоспалительной, анальгетической и противомикробной активностью.

4. Функционализированные по боковой цепи 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-оны для получения новых биоактивных конъюгатов.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в журналах:

1. Реакция нитрометана с циннамоилпроизводными циклических β -дикарбонильных соединений / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Д. Б. Рубинов, Ю. И. Адамович, Ф. А. Лахвич // Доклады НАН Беларуси. – 2013. – Т. 57, № 4. – С. 68-72.

2. Reaction of nitromethane with cinnamoyl derivatives of cyclic β -dicarbonyl compounds. Application to the synthesis of 2(3)-(4-arylpiperidin-2-ylidene)-1,3(2,4)-diones / F. S. Pashkovsky, J. S. Dontsu, D. B. Rubinov, F. A. Lakhvich // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – V.50, № 10. – P. 1545-1556.

3. Синтез 4-арилпирролидин-2-илиденпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений на основе циннамоильных предшественников / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Д. Б. Рубинов, Ф. А. Лахвич, В. Ф. Травень, А. М. Борунов // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, вып. 11. – С. 1612-1626.

4. Пашковский, Ф. С. Нитрилоксидный подход к синтезу производных тетрагидробензизоксазолов и тетрагидроиндазолов с дополнительным гетероциклическим фармакофорным фрагментом / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Ф. А. Лахвич // Доклады НАН Беларуси. – 2014. – Т. 58, № 6. – С. 57-61.

5. Химические трансформации 5,5-диметил-2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-дионов. I. Синтез 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов и 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов с изоксазольным и изоксазолиновым фрагментом в боковой цепи / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Д. Б. Рубинов, А. В. Барановский, Ф. А. Лахвич // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, вып. 5. – С. 747-757.

6. Химические трансформации 5,5-диметил-2-(3-арил-4-нитробутаноил)циклогексан-1,3-дионов. II. Синтез новых

функционализованных по боковой цепи 6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Д. Б. Рубинов, Ф. А. Лахвич // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, вып. 6. – С. 844-854.

7. Синтез 2-(3-арил-3-(5-фенилизоксазол-3-ил)пропил)производных 5,5-диметилциклогексан- и циклопентан-1,3-дионов на основе 2-(4-нитро-3-арилбутильных) предшественников / Ю. С. Донцу, Ф. С. Пашковский, Д. Б. Рубинов, Ф. А. Лахвич // Журнал органической химии. – 2018. – Т.54, вып. 8. – С. 1219-1226.

Тезисы докладов:

8. Пашковский, Ф. С. Синтез 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных циклических β-дикарбонильных соединений на основе циннамоильных предшественников / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Ф. А. Лахвич // Химия, структура и функция биомолекул: материалы IV Междунар. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения академика А. А. Ахрема, г. Минск, 17-19 октября 2012 г. / Институт биоорганической химии НАН Беларуси; редкол. Ф. А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2012. – С. 69-70.

9. Пашковский, Ф. С. Нитрилоксидный подход к синтезу новых производных тетрагидроиндазолов и тетрагидробензизоксазолов / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Ф. А. Лахвич // Химия, структура и функция биомолекул: материалы V Междунар. конф., посвященной 40-летию Института биоорганической химии и 85-летию НАН Беларуси, Минск, 4-6 июня 2014 г. / Институт биоорганической химии НАН Беларуси; редкол. Ф. А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2014. – С. 142-143.

10. Пашковский, Ф. С. Синтез новых гетероциклов на основе нитрометилпроизводных циклических β-трикарбонильных соединений / Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Ф. А. Лахвич / Международный конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ 2015»: тез. докл. Междунар. конгр., посвященного 100-летию со дня рождения А. Н. Коста, Москва, 18-23 октября 2015 г. / Московск. ун-т им. Ломоносова, редкол. В. Г. Ненайденко [и др.]. – Москва : МГУ, 2015. – С. 231.

11. Dontsu, Yu. S. Synthesis of *bis*-isoxazole derivatives on the basis of 5,5-dimethyl-2-(4-nitro-3-aryl-butanoyl)cyclohexane-1,3-dione / Yu. S. Dontsu, F. S. Pashkovsky, F. A. Lakhvich // Chemistry, structure and function of biomolecules: papers from the 6th International conference devoted to the 90-anniversary of the National Academy of Science of Belarus, Minsk, 22-25 May 2018 / Institute of bioorganic chemistry of NASB ; ed.: A. M. Dudik [et al.]. – Minsk : Belaruskaya navuka, 2018. – P. 85.

РЭЗІЮМЭ

Донцу Юлія Сяргееўна

Сінтэз гетэрацыклаў на выснове цыннамаілвытворных цыклічных β-дыкарбанільных злучэнняў

Ключавыя словы: кандэнсацыя, трыкетоны, цыннамаілвытворныя, нітраалканы, рэакцыя Міхаэля, пірралідын-2-ілідэн-дыёны, гетэрацыклы, індазалоны, ізаксазалоны, цыкладалучэнне, рэакцыя Нэфа, акісленне па Джонсу.

Мэта работы: распрацоўка метадаў сінтэзу новых гетэрацыклаў на выснове цыннамаілвытворных карба- і гетэрацыклічных β-дыкетонавых злучэнняў.

Аб'екты даследавання: цыннамаілвытворныя карба- і гетэрацыклічных β-дыкетонавых злучэнняў.

Прадмет даследавання: сінтэз новых гетэрацыклаў на выснове цыннамаілвытворных карба- і гетэрацыклічных β-дыкетонавых злучэнняў.

Метады даследавання: сучасныя метады прэпаратыўнага арганічнага сінтэзу, 1D і 2D ЯМР-, ІЧ-спектраскапія, масс-спектраметрыя, элементны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Распрацаваны эфектыўны метады сінтэзу нітрамяцілвытворных карба- і гетэрацыклічных β-дыкетонавых злучэнняў на выснове лёгкадаступных цыннамаільных папярэднікаў. Распрацаваны метады сінтэзу новых 4-арылпірралідын-2-ілідэнавых вытворных цыклічных β-дыкарбанільных злучэнняў шляхам хемаселектыўнага аднаўлення нітрагрупы ў нітрамяцілвытворных цыклічных β-трыкарбанільных злучэннях. Распрацаваны метады сінтэзу тэтрагідраіндазалаў і тэтрагідрабензізаксазалаў, якія змяшчаюць у бакавым ланцугу дадатковы ізаксазолны (ізаксазалінавы) фрагменты. Распрацаваны прэпаратыўны метады сінтэзу 3-замешчаных ізаксазолаў на выснове 3-замешчаных 5-этоксіізаксазалінаў у кіслым асяроддзі. Распрацавана схема хімічнай трансфармацыі 3-(3-нітра-2-арылпрапіл)-6,7-дыгідрабенза[*d*]ізаксазал-4(5*H*)-онаў у іншыя вытворныя, якія змяшчаюць альдыгідную, гідракіслільную, карбаксілільную, скаладанаэфірную або амідную групоўкі. Ажыццяўлён сінтэз новых злучэнняў, якія змяшчаюць у сваёй структуры цыклічны β-дыкарбанільны і ізаксазолны фармакафоры.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія.

РЕЗЮМЕ

Донцу Юлия Сергеевна

Синтез гетероциклов на основе циннамоилпроизводных циклических β -дикарбонильных соединений

Ключевые слова: конденсация, трикетоны, циннамоилпроизводные, нитроалканы, реакция Михаэля, пирролидин-2-илиден-дионы, гетероциклы, индазолы, изоксазолы, циклоприсоединение, реакция Нефа, окисление по Джонсу.

Цель работы: разработка методов синтеза новых гетероциклов на основе циннамоилпроизводных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений.

Объекты исследования: циннамоилпроизводные карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений.

Предмет исследования: синтез новых гетероциклов на основе циннамоилпроизводных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений.

Методы исследования: современные методы препаративного органического синтеза, 1D и 2D ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ.

Полученные результаты и их новизна: Разработан эффективный метод синтеза нитрометилпроизводных карбо- и гетероциклических β -трикарбонильных соединений на основе легкодоступных циннамоильных предшественников. Разработан метод синтеза новых 4-арилпирролидин-2-илиденовых производных циклических β -дикарбонильных соединений путем хемоселективного восстановления нитрогруппы в нитрометилпроизводных циклических β -трикарбонильных соединениях. Разработан метод синтеза тетрагидроиндазолонов и тетрагидробензизоксазолонов, содержащих в боковой цепи дополнительный изоксазольный (изоксазолиновый) фрагменты. Разработан препаративный метод синтеза 3-замещенных изоксазолов на основе 3-замещенных 5-этоксиизоксазолинов в кислой среде. Разработана схема химической трансформации 3-(3-нитро-2-арилпропил)-6,7-дигидробензо[*d*]изоксазол-4(5*H*)-онов в другие производные, содержащие альдегидную, гидроксильную, карбоксильную, сложноэфирную или амидную группировки. Осуществлен синтез новых соединений, содержащих в своей структуре циклический β -дикарбонильный и изоксазольный фармакофоры.

Область применения: органическая химия.

SUMMARY

Dontsu Yuliya Sergeevna

Synthesis of heterocycles based on cinnamoyl derivatives of cyclic β -dicarbonyl compounds

Key words: condensation, triketones, cinnamoyl derivatives, nitroalkanes, Michael reaction, pyrrolidin-2-ylidene-diones, heterocycles, indazolones, isoxazolones, cycloaddition, Nef reaction, Jones oxidation.

The aims of the study: to develop methods for the synthesis of new heterocycles based on cinnamoyl derivatives of carbo- and heterocyclic β -dicarbonyl compounds.

The object of the research: cinnamoyl derivatives of carbo- and heterocyclic β -dicarbonyl compounds.

The subject of the research: synthesis of new heterocycles based on cinnamoyl derivatives of carbo- and heterocyclic β -dicarbonyl compounds.

Methods of investigation: modern methods of preparative organic synthesis, 1D- and 2D-NMR-, IR-spectroscopy, mass spectrometry, elemental analysis.

Obtained results and their novelty: An effective method for the synthesis of nitromethyl derivatives of carbo- and heterocyclic β -tricarbonyl compounds based on readily available cinnamoyl precursors has been developed. A method for the synthesis of new 4-arylpiperidine-2-ylidene derivatives of cyclic β -dicarbonyl compounds by chemoselective reduction of the nitro group in nitromethyl derivatives of cyclic β -tricarbonyl compounds has been realized. A method for the synthesis of tetrahydroindazolones and tetrahydrobenzoxazolones containing additional isoxazole (isoxazoline) fragments in the side chain has been elaborated. A preparative method for the synthesis of 3-substituted isoxazoles based on 3-substituted 5-ethoxyisoxazolines in an acidic medium has been designed. A scheme for the chemical transformation of 3-(3-nitro-2-arylpropyl)-6,7-dihydrobenzo[*d*]isoxazole-4 (*5H*)-ones to other derivatives containing aldehyde, hydroxy-, carboxy-, ester or amide functionalities has been performed. Synthesis of new compounds containing cyclic β -dicarbonyl and isoxazole pharmacophores in their structure has been carried out.

Fields of application: organic chemistry.

Подписано в печать 12.10.2018.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,51. Тираж 60 экз. Заказ № 440.

ГНУ «ФТИ НАН Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/12 от 21.11.2013.
220141, ул. Купревича, 10, г. Минск.