

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 547.594.4+547.442.5+547.728+547.751

ОРЁЛ
АЛЕКСАНДР СТАНИСЛАВОВИЧ

**СИНТЕЗ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫХ
ЦИКЛОГЕКС-2-ЕНОНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Минск, 2024

Научная работа выполнена на кафедре органической химии факультета технологии органических веществ учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет» (БГТУ).

Научный руководитель:

Михалёнок Сергей Георгиевич,
кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой органической химии
факультета технологии органических
веществ БГТУ

Официальные оппоненты:

Барановский Александр Вячеславович,
доктор химических наук, доцент,
заведующий лабораторией физико-
химических методов исследования
Института биоорганической химии НАН
Беларуси

Шманай Вадим Владимирович,
кандидат химических наук, доцент,
заведующий лабораторией химии
биоконъюгатов Института физико-
органической химии НАН Беларуси

Оппонирующая организация:

ГНУ «Институт химии новых материалов
НАН Беларуси»

Защита состоится «20» июня 2024 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(29)5697164.

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

Автореферат разослан «18» мая 2024 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук

Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

Современный органический синтез ставит своей целью получение сложных органических молекул из доступных соединений за минимальное число стадий. Успехи в разработке новых эффективных схем синтеза практически важных соединений во многом обусловлены доступностью ключевых полифункциональных предшественников, обладающих высокой реакционной способностью и позволяющих конструировать молекулы с заданной структурой. Одной из удобных платформ для построения сложных молекул могут служить производные циклогекс-2-енона, являющиеся предшественниками широкого круга карбо- и гетероциклических соединений. Введение в циклогекс-2-еноны заместителей, содержащих кратные связи или карбонильные группы, обеспечивает высокий синтетический потенциал указанных соединений.

Замещённые циклогекс-2-еноны являются ключевыми промежуточными продуктами при получении различных практически важных соединений, кроме того обладают разнообразной биологической активностью и способны существовать в жидкокристаллических фазах. К настоящему времени описаны десятки методов синтеза карбо- и гетероциклических систем на основе ненасыщенных кетонов, однако трансформациям циклогекс-2-енонов в направленный синтез бициклических систем уделено достаточно скромное внимание. Вместе с тем циклогекс-2-еноны могут быть перспективными молекулами-предшественниками для создания многоцелевой стратегии получения карбо- и гетероциклических систем. Использование циклогекс-2-енонов в синтезе производных бицикло[3.3.1]нонана, индола, бензофурана представляет огромный интерес для современной медицинской химии.

Настоящая работа посвящена разработке подходов к получению полициклических систем, где в качестве синтетической основы используются циклогекс-2-еноны, содержащие аллильный, пропаргильный или β -ароилэтильный заместители. Используя реакции с участием циклогекс-2-енонового фрагмента и функциональных групп боковых заместителей, разработаны методы конструирования скелета бицикло[3.3.1]нонана, индола и бензофурана – ключевых структурных фрагментов многих природных и синтетических соединений с разнообразной биологической активностью.

Таким образом, рассмотренная в данной работе селективная и направленная трансформация циклогекс-2-енонов в карбобициклические, а также окса- и аза-бензоконденсированные гетероциклические системы является актуальной в теоретическом и практическом плане задачей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (пункт 2 «Химический синтез и продукты» (постановление Совета Министров № 190 от 12 марта 2015 г.)) и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (пункт 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г.)). Диссертационная работа является частью плановых исследований кафедры органической химии Белорусского государственного технологического университета, выполненных в рамках ГПНИ «Материаловедение, новые материалы и технологии» на 2021-2025 гг., подпрограмма «Физика конденсированного состояния и создание новых функциональных материалов и технологий их получения», задание 1.13 «Разработка методов синтеза жидкокристаллических (ЖК) соединений с широким спектром практического использования. Исследование свойств полученных соединений и ЖК композиций на их основе» (№ гос. рег. 20212213); проекта Министерства образования Республики Беларусь ГБ 18-068 «Синтез полиненасыщенных циклических кетонов» (№ гос. рег. 20180551); проекта БРФФИ Х20М-054 «Получение новых биологически активных бензоконденсированных азолов» (№ гос. рег. 20201078).

Цель и задачи исследования. Целью исследования является получение новых функционально замещённых циклогекс-2-енонов, изучение их свойств и применения в синтезе карбо- и гетероциклических соединений.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

- 1) осуществить синтез циклогекс-2-енонов, содержащих алкильные, алкенильные и алкинильные заместители;
- 2) разработать метод синтеза бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она на основе циклогекс-2-енонов;
- 3) разработать метод синтеза 1-бензофуранов на основе алкенилзамещённых циклогекс-2-енонов;
- 4) разработать метод синтеза индолов на основе пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов.

Объект исследования – производные циклогекс-2-енонов, содержащие алкенильные, алкинильные и β -ароилэтильные заместители.

Предмет исследования – методы синтеза карбо- и гетероциклических соединений на основе замещённых циклогекс-2-енонов.

Научная новизна:

1. Осуществлён синтез ранее неизвестных алкил-, алкенил-, алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов – ключевых предшественников в синтезе карбо- и гетероциклических соединений.

2. Предложен новый подход к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она внутримолекулярной кислотнo-катализируемой альдольно-кетоновой конденсацией 6-(β-арoилэтил)циклогекс-2-енонов.

3. На основе трансформации аллилзамещённых циклогекс-2-енонов под действием иода разработан простой и удобный метод синтеза новых производных 1-бензофурана – фармакофорных фрагментов противоаритмических препаратов. Для соединения с нитроарильным фрагментом зафиксирована необычная трансформация в азоксипроизводное при проведении дегидроиодирования в среде диоксана.

4. Разработан метод синтеза 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов, включающий нуклеофильное присоединение, циклизацию и ароматизацию. Описанный способ синтеза индолов может быть использован при разработке новых нестероидных противовоспалительных препаратов – аналогов индометацина и клометацина.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Синтез ранее неописанных функционально замещённых циклогекс-2-енонов, базирующийся на основнo-катализируемой конденсации легкодоступных солей или оснований Манниха с ацетоуксусным эфиром и его замещёнными аналогами, а также алкилировании циклогекс-2-еноновой системы по положению 2.

2. Получение ряда новых 4,6-дизамещённых бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов внутримолекулярной кислотнo-катализируемой альдольно-кетоновой конденсацией 6-(β-арoилэтил)циклогекс-2-енонов.

3. Эффективный метод синтеза ранее неописанных 2-иодметил-2,3-дигидробензофуранов и бензофуранов на основе аллилзамещённых циклогекс-2-енонов реакцией циклизации-ароматизации под действием иода.

4. Метод синтеза ранее неизвестных 1,2,6-тризамещённых индолов на основе пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов в условиях кислотного катализа в присутствии воздуха.

Личный вклад соискателя учёной степени заключается в проведении экспериментальной части работы, разработке методик, установлении структуры полученных соединений, поиске, систематизации и анализе научной литературы по теме диссертации. Постановка задач, интерпретация результатов и подготовка материалов для научных публикаций осуществлялась совместно с

заведующим кафедрой органической химии БГТУ, к.х.н. С.Г. Михалёнком и профессором, д.х.н. В.С. Безбородовым.

Апробация результатов диссертации. Результаты диссертационной работы были представлены на 81, 83, 84-ой Научно-технических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов БГТУ (Минск, 2017, 2019, 2020), 7-ой Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2021), Всероссийских научных конференциях с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017, 2021, 2022).

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 работ (общим объёмом 3,1 авторских листа), из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, тезисы докладов 7-ми конференций, получено 2 патента РБ.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трёх глав, заключения и списка использованных источников. Глава 1 посвящена анализу достижений и проблем в области синтеза циклогекс-2-енонов и построению циклических систем на основе ненасыщенных кетонов. Глава 2 посвящена обсуждению результатов собственных исследований. Глава 3 содержит экспериментальные данные. Работа изложена на 117 страницах, содержит 9 рисунков и 67 схем. Список использованных источников состоит из библиографического списка, который включает 186 наименований, и 12 публикаций соискателя учёной степени.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 Методы получения полизамещённых циклогекс-2-енонов и их применение в синтезе карбо- и гетероциклов (обзор литературы)

Обобщены литературные данные по методам синтеза циклогекс-2-енонов, а также по методам синтеза производных бицикло[3.3.1]нонана, бензофурана и индола на основе ненасыщенных кетонов.

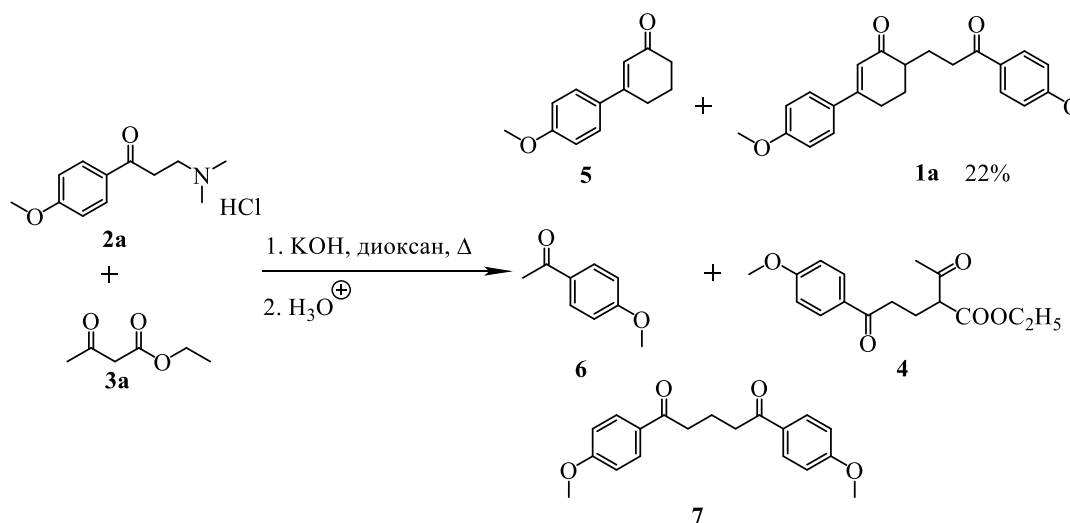
Глава 2 Синтез циклогекс-2-енонов и их трансформации с получением карбо- и гетероциклических соединений (обсуждение результатов)

Представлены собственные результаты по разработке на базе циклогекс-2-еноновой платформы методов конструирования как ароматических, так и неароматических полициклических систем. Таким образом, структура данной главы включает в себя разделы, посвящённые синтезу циклогекс-2-енонов (Разделы 2.1 и 2.2) и их трансформациям, позволяющим получать производные

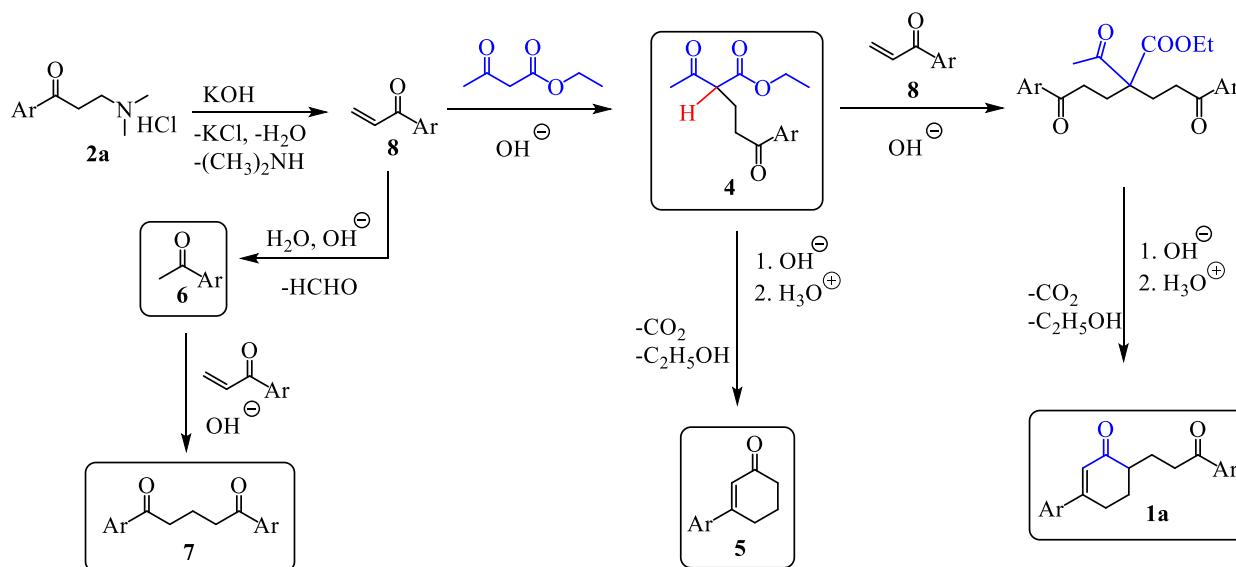
бицикло[3.3.1]нонана (Раздел 2.3), бензофурана (Раздел 2.4) и индола (Раздел 2.5).

2.1 Синтез 3,6-дизамещённых циклогекс-2-енонов

Для решения поставленных задач необходимо было осуществить синтез исходных функционально замещённых циклогекс-2-енонов **1a-e**. В качестве главного синтетического метода была выбрана основно-катализируемая конденсация легкодоступных солей Манниха с кетоэфирами. На начальном этапе в качестве модельной была использована реакция соли Манниха **2a** с ацетоуксусным эфиром **3a**, в результате которой была получена сложная смесь продуктов **4-7**, в то время как целевой енон **1a** был выделен с выходом 22%.



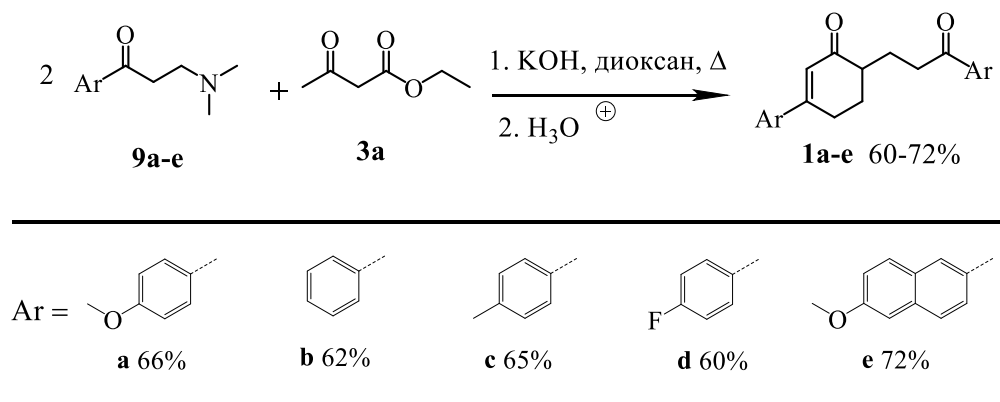
Для анализа причин образования смеси продуктов следует рассмотреть протекающие превращения. На первом этапе из соли Манниха **2a** под действием щёлочи образуется винилкетон **8**.



Далее этот кетон вступает в реакцию присоединения по Михаэлю с енолятом ацетоуксусного эфира с образованием продукта **4**. Продукт **4** в свою

очередь может претерпевать внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию, гидролиз сложноэфирной группы и последующее декарбоксилирование при подкислении, что в конечном итоге приводит к продукту **5**. Повторение аналогичной последовательности превращений с участием продукта **4** и винилкетона **8** приводит к желаемому дикетону **1a**. Наличие в реакционной среде воды приводит к частичному ретро-распаду винилкетона **8** до *n*-меток시아цетофенона **6** и формальдегида. Дальнейшее присоединение по Михаэлю *n*-меток시아цетофенона **6** к винилкетону **8** даёт симметричный 1,5-дикетон **7**. Таким образом, становится очевидным, что присутствие воды в реакционной системе крайне нежелательно, из чего в свою очередь можно заключить, что вместо соли Манниха предпочтительно вводить в реакцию основание Манниха.

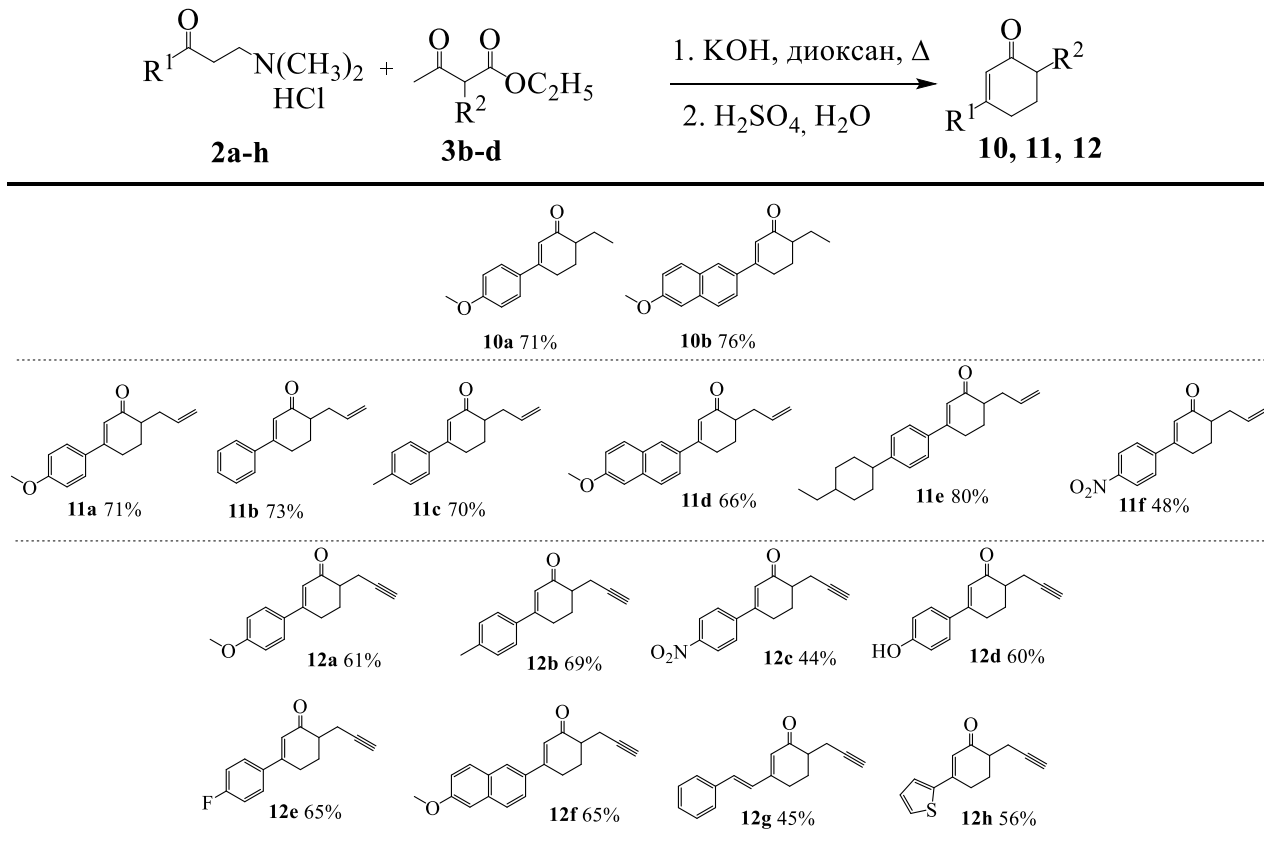
После рассмотрения протекающих превращений и анализа причин образования смеси продуктов проведена серия экспериментов по оптимизации условий реакции конденсации. Показано, что для успешного осуществления синтеза циклогекс-2-енонов **1a-e** следует использовать основания Манниха **9a-e** при соотношении реагентов **9** : **3a** : KOH, равном 2,3 : 1 : 1,7.



Было показано, что использование большего количества щёлочи или проведение реакции в присутствии катализатора межфазного переноса (18-краун-6) существенно не влияет на выход целевого продукта **1a**, а в присутствии пятикратного избытка щёлочи выход **1a** значительно снижается. Также следует избегать проведения реакции в концентрированных растворах в связи с образованием производных триацилциклогексана – продуктов тримеризации винилкетонов **8**. В серии проведённых экспериментов наилучшие результаты были достигнуты при начальной концентрации основания Манниха около 0,5 моль/л. С использованием оптимизированной методики нами был осуществлён синтез циклогекс-2-енонов **1a-e**.

Кроме соединений с экзоциклической карбонильной группой значительный интерес представляют циклогекс-2-еноны с дополнительной кратной связью в заместителе.

Проведение реакции конденсации солей Манниха **2a-h** с 2-замещёнными ацетоуксусными эфирами **3b-d** в присутствии KOH в качестве основания, несмотря на обилие возможных побочных процессов, увенчалось успехом. В результате с хорошими выходами были получены 3,6-дизамещённые циклогекс-2-еноны **10a,b**, **11a-f** и **12a-h**.

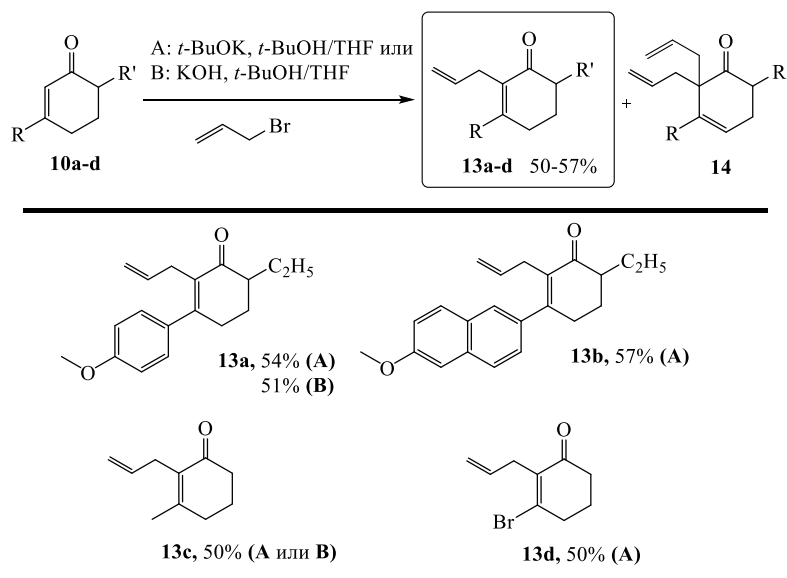


2.2 Синтез 2-аллилзамещённых циклогекс-2-енонов

При помощи региоселективного моноаллилирования циклогекс-2-еноновой системы с применением KOH или *t*-BuOK в качестве основания в мягких условиях осуществлён синтез 2-аллилзамещённых циклогекс-2-енонов **13a-d** — доступных полифункциональных предшественников новых гетероциклических производных.

В серии экспериментов было показано, что использование KOH или *t*-BuOK в смеси *t*-BuOH-ТГФ (1:1) позволяет осуществить моноаллилирование с выходами 50–57%. При этом не следует применять большие избытки бромистого аллила и основания (более 1,2 экв.) для того, чтобы не допустить образования продуктов бис-аллилирования **14**.

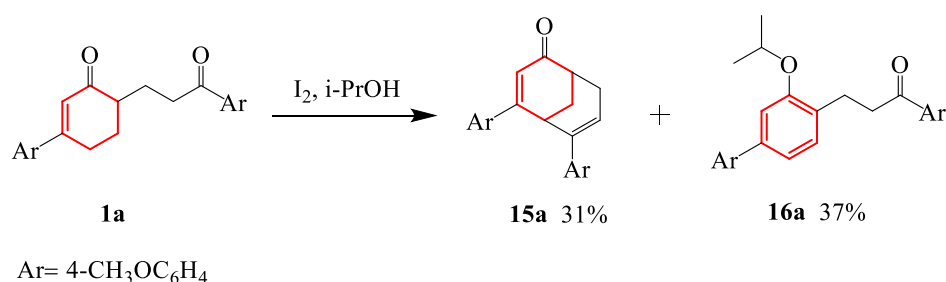
Образование продуктов смешанного полиаллилирования по положениям 2 и 4 еноновой системы не наблюдалось. Проведение реакции при кипячении позволяет сократить время реализации процесса до 5–6 ч. Следует отметить, что синтез бромзамещённого енона **13d** следует проводить при комнатной температуре, так как при кипячении происходит полная деструкция.



2.3 Синтез 4,6-диарилзамещённых бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов

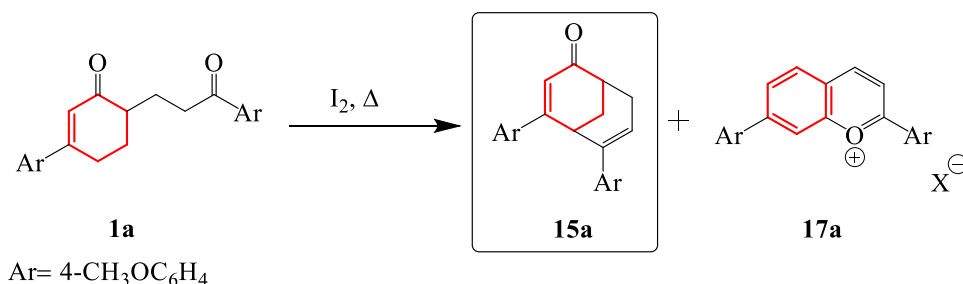
Предложен простой синтетический путь получения бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, открывающий возможность конструировать сложный углеродный скелет за минимальное число стадий на основании доступных производных циклогекс-2-енона. Показана перспективность предложенного способа для получения 4,6-диарилзамещённых бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом ядре.

На примере диона **1a** показано, что кипячение указанного кетона с иодом (20 мол.%) в изопропиловом спирте приводит к образованию смеси бициклического продукта **15a** и продукта ароматизации **16a** в практически равных количествах. Варьирование количества применяемого иода и условий проведения реакции не позволяет коренным образом изменить ситуацию.

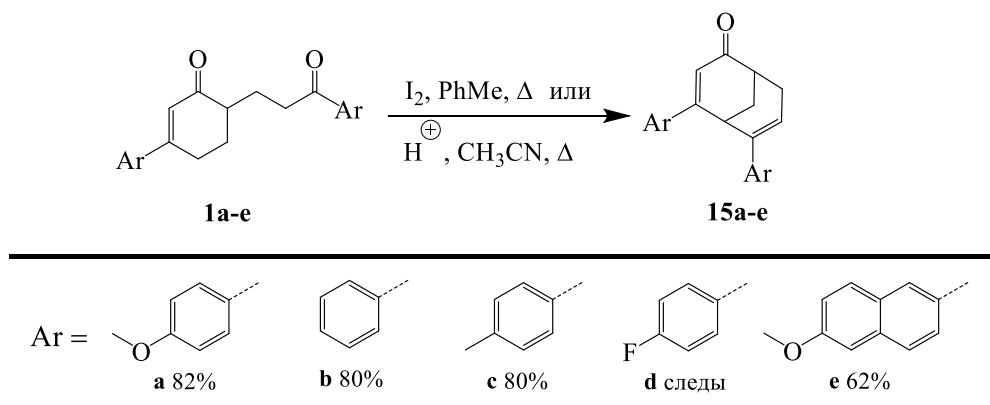


С целью поиска приемлемых условий синтеза бициклического продукта **15a** была проделана серия экспериментов, в ходе которой были опробованы различные растворители и осуществлено варьирование количества применяемого иода. Замена растворителя на толуол позволила исключить образование продукта ароматизации **16a**, однако побочно протекала реакция гетероциклизации с образованием незначительных количеств продукта **17a**. Наилучший результат был достигнут при использовании 50 мол.% иода при проведении реакции в толуоле с одновременной отгонкой воды. При этом

полная конверсия исходного енона **1a** достигалась за 30 минут, а выход **15a** составил 82%.

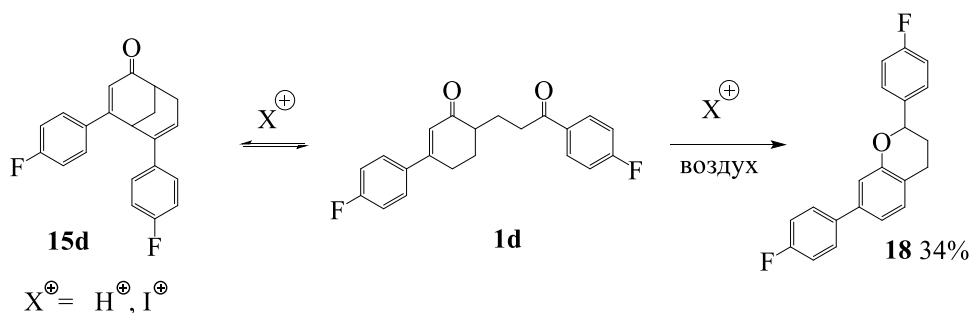


В серии экспериментов было показано, что использование в качестве катализатора 20 мол.% хлорной или серной кислот в ацетонитриле позволяет получить желаемый бициклический продукт с сопоставимыми выходами. Другие протестированные неорганические и органические кислоты (H_3PO_4 , $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, CF_3COOH , TsOH) показали плохие результаты или были вовсе неактивны в отношении обсуждаемой трансформации. С использованием опробованных методик был осуществлён синтез серии бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов **15a-e**.



Варьирование заместителя в ароматическом ядре показало чёткую зависимость: наличие эдектронодонорного заместителя (метокси группы) в соединении **1a** позволяет быстро и с хорошим выходом синтезировать целевой бицикл **15a**; проведение реакции с соединениями **1b** и **1c** требует более продолжительного кипячения, для соединения **1e** требуется продолжительное кипячение, при этом выход продуктов заметно снижается, а бициклический продукт **15d** образуется в следовых количествах.

Продолжительное кипячение дикетона **1d** с иодом или кислотой приводит к образованию смеси продуктов, в которой при помощи ^1H ЯМР-спектроскопии был зафиксирован желаемый бицикл **15d**, однако основным выделенным веществом оказался хроман **18**. По-видимому, в данном случае накопление продукта обратимой реакции конденсации **15d** происходит очень медленно, в то время как продукт необратимой реакции гетероциклизации-ароматизации **18** становится основным.

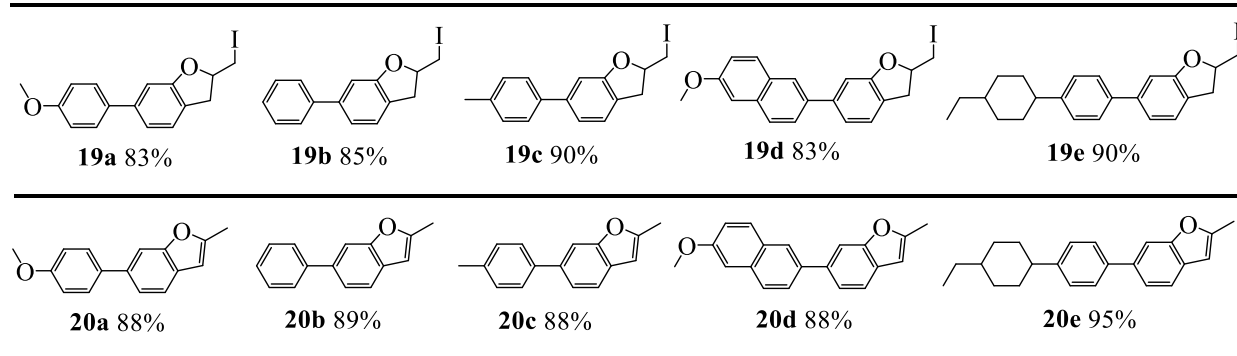
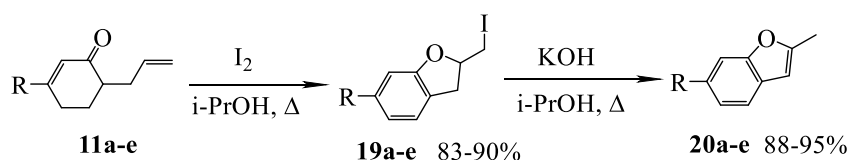


Предложенный подход к конструированию бицикло[3.3.1]нонановой системы может быть применён в синтезе ряда природных соединений при формировании ключевого бициклического фрагмента углеродного скелета.

2.4 Синтез 2-метилбензофуранов на основе аллилзамещённых циклогекс-2-енонов

Производные бензофурана обнаружены в разнообразных природных источниках, также на основе соединений, содержащих бензофурановую систему, создан ряд лекарственных препаратов. Высокий синтетический потенциал циклогексенонов, содержащих кратную связь в заместителе, позволяет использовать их для конструирования гетероциклических соединений с высокой биологической активностью, в частности, производных бензофурана.

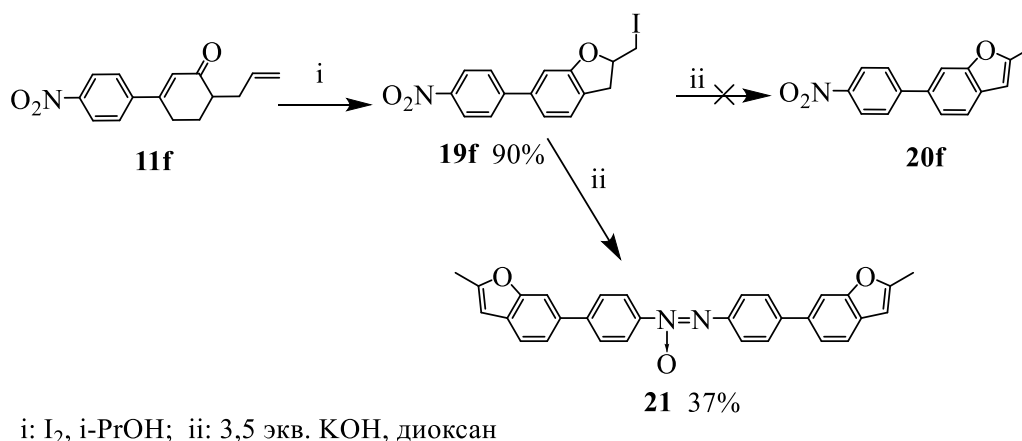
В ходе выполнения данной работы было установлено, что 6-аллилзамещённые циклогекс-2-еноны **11a-e** под действием иода в среде изопропилового спирта превращаются в 2-иодметил-2,3-дигидробензофураны **19a-e** с хорошими выходами.



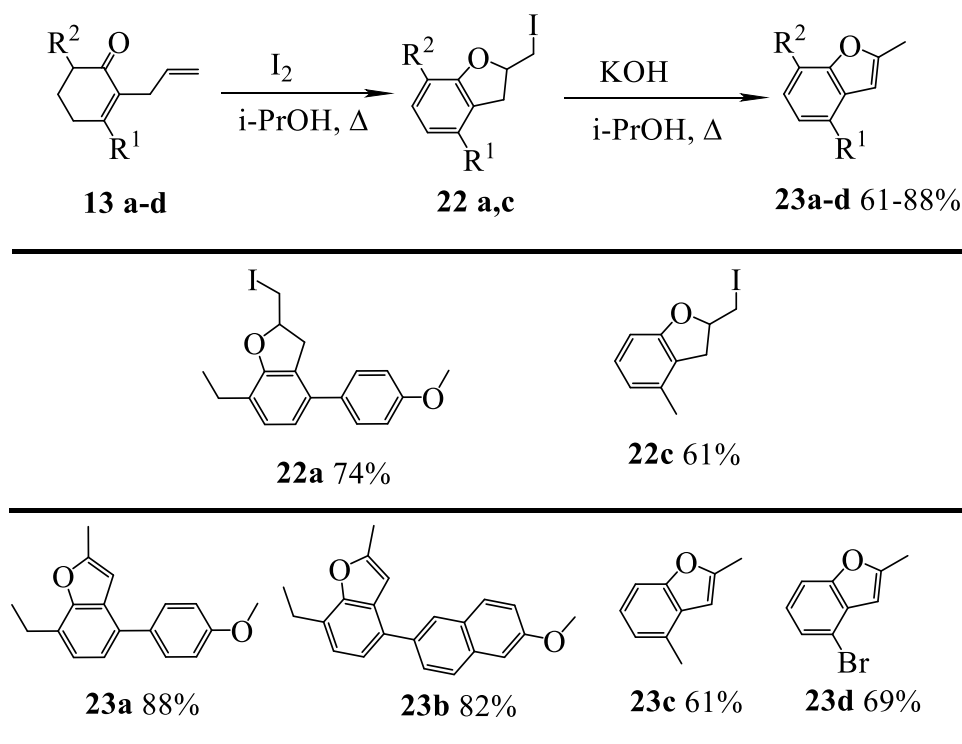
Далее данные производные могут быть легко трансформированы в 2-метилбензофураны **20a-e** под действием щёлочи.

Особый случай представляет трансформация енона **11f**. На первой стадии из него с хорошим выходом образуется иодпроизводное **19f**. Действие на соединение **19f** щёлочи привело не к ожидаемому бензофурану **20f**, а к

продукту его восстановительной димеризации **21**, о чём свидетельствуют данные ИК- и ЯМР-спектроскопии.



2-Аллилзамещённые циклогекс-2-еноны **13a-d** также претерпевают гетероциклизацию-ароматизацию под действием иода, приводящую к 2-иодметил-2,3-дигидробензофуранам **22**, которые в дальнейшем могут быть трансформированы в бензофураны **23a-d**. В случае соединений **13b,d** синтез бензофуранов **23b,d** был реализован без выделения промежуточно образующихся продуктов **22b,d**, что позволило сократить количество стадий.

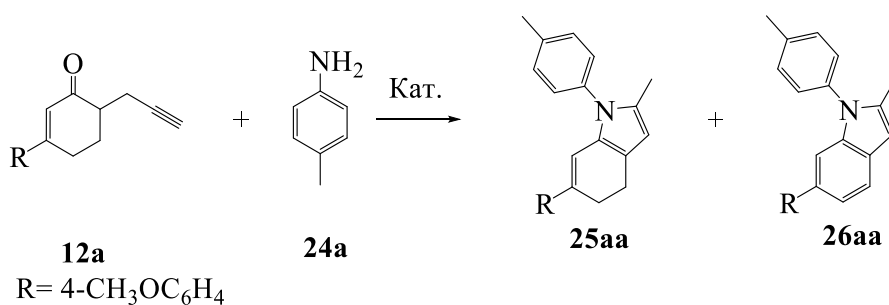


Стоит отметить, что попытки осуществить синтез бензофуранов на основе пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов с применением различных реагентов (I₂, NBS, NIS) не увенчались успехом – целевые бензофураны были получены в следовых количествах.

Разработанный эффективный способ конструирования бензофурановой системы на основе реакции циклизации–ароматизации аллилзамещённых циклогекс-2-енов представляет несомненный интерес для медицинской химии и может быть использован при получении аналогов противоаритмических препаратов амиодарона и дронедарона.

2.4 Синтез 1,2,6-тризамещённых индолов

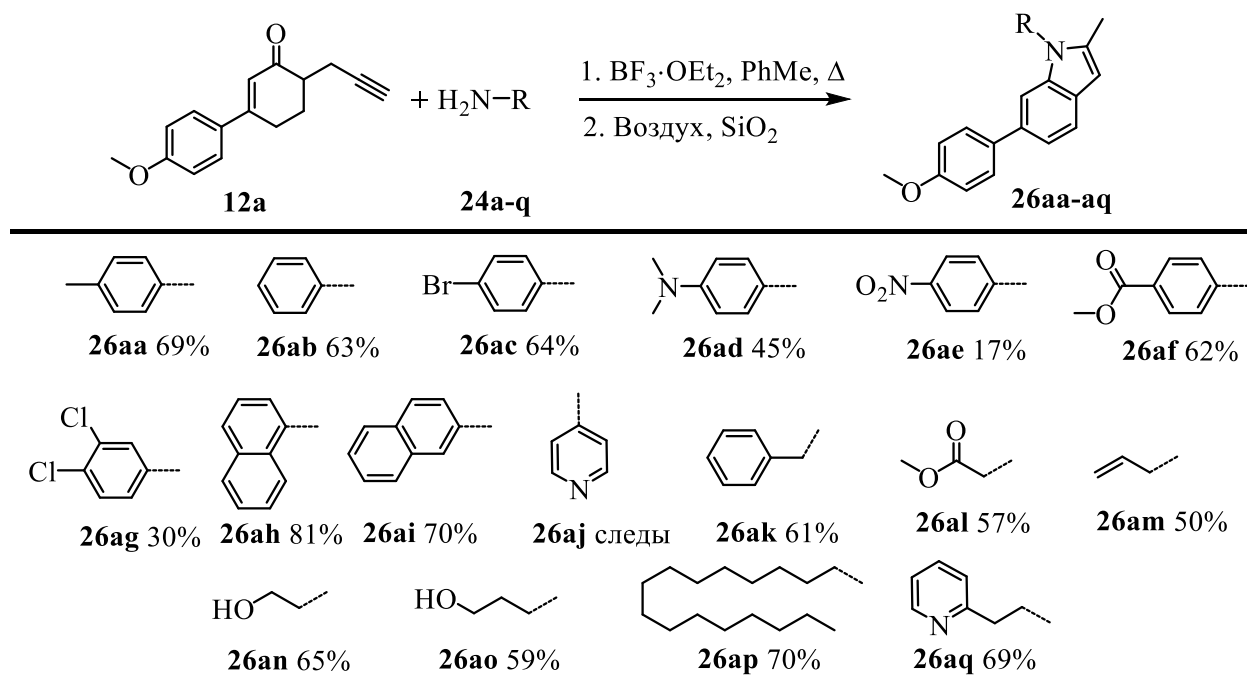
Индолы являются одними из самых важных гетероциклических соединений благодаря их широкому распространению в природных источниках, высокой биологической активности и широкому применению в различных областях. Среди всех бензоконденсированных гетероциклов методы синтеза индолов разработаны, пожалуй, лучше всего, и данное направление остаётся одним из самых бурно развивающихся направлений в химии гетероциклических соединений. В ходе выполнения данного исследования выдвинуто предположение, что реализация последовательности «аминирование–гетероциклизация–ароматизация» позволит осуществить синтез индолов на основе циклогекс-2-енонов. С целью изучения взаимодействия 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов с первичными аминами была проведена серия экспериментов с использованием в качестве модельных соединений циклогекс-2-енона **12a** и *n*-толуидина **24a**. Были опробованы различные катализаторы и условия осуществления реакции. ПМР-анализ реакционной смеси позволил установить, что продуктами реакции являлись 4,5-дигидроиндол **25aa** и индол **26aa**.



Из опробованных катализаторов наилучшие результаты показал эфират трёхфтористого бора. Применение его в качестве катализатора позволяет достичь полной конверсии исходного кетона за 5 часов. Неорганические кислоты, такие как фосфорная, серная и хлорная оказались неактивны для катализа данной реакции.

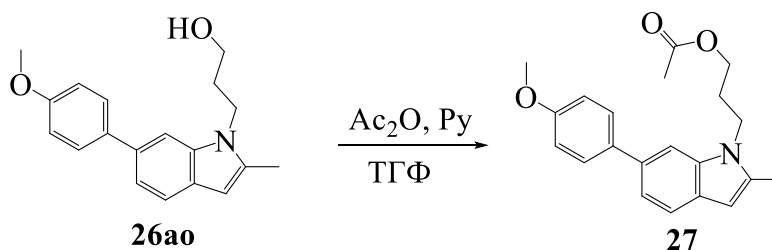
Хроматографическое разделение смеси продуктов реакции (**25aa** и **26aa**) в присутствии воздуха привело к окислению **25aa** в индол **26aa**. В продолжение данного исследования для подтверждения общности реакции была осуществлена серия экспериментов с использованием различных первичных аминов, а также циклогекс-2-енонов. Была протестирована серия первичных ароматических и алифатических аминов **24a-q**.

Установлено, что реакция протекает с хорошими выходами при использовании разнообразных первичных аминов. Увеличение масштаба реакции в 10 раз приводит к незначительному снижению выхода продукта: в этом случае выход **26aa** составил 66%.



Исключение составляют амины с пониженной нуклефильностью аминогруппы (3,4-дихлоранилин, 4-аминопиридин и *n*-нитроанилин). Стоит отметить, что при проведении реакции с *N,N*-диметил-*para*-фенилендиамин **24d** его следует вводить в реакционную смесь малыми порциями из-за его быстрой деструкции в реакционных условиях с образованием значительного количества смолообразных продуктов. В случае использования аллиламина **24m** следует учитывать его низкую температуру кипения (53°C), что ниже температуры кипения растворителя – толуола. При анализе ПМР-спектров индолов **26an** и **26ao**, полученных при взаимодействии енона **12a** с аминспиртами **24n,o**, не наблюдалось сигналов протонов ОН-групп.

Для индола **26ao** дополнительно было проведено ацилирование с получением соответствующего эфира **27**.

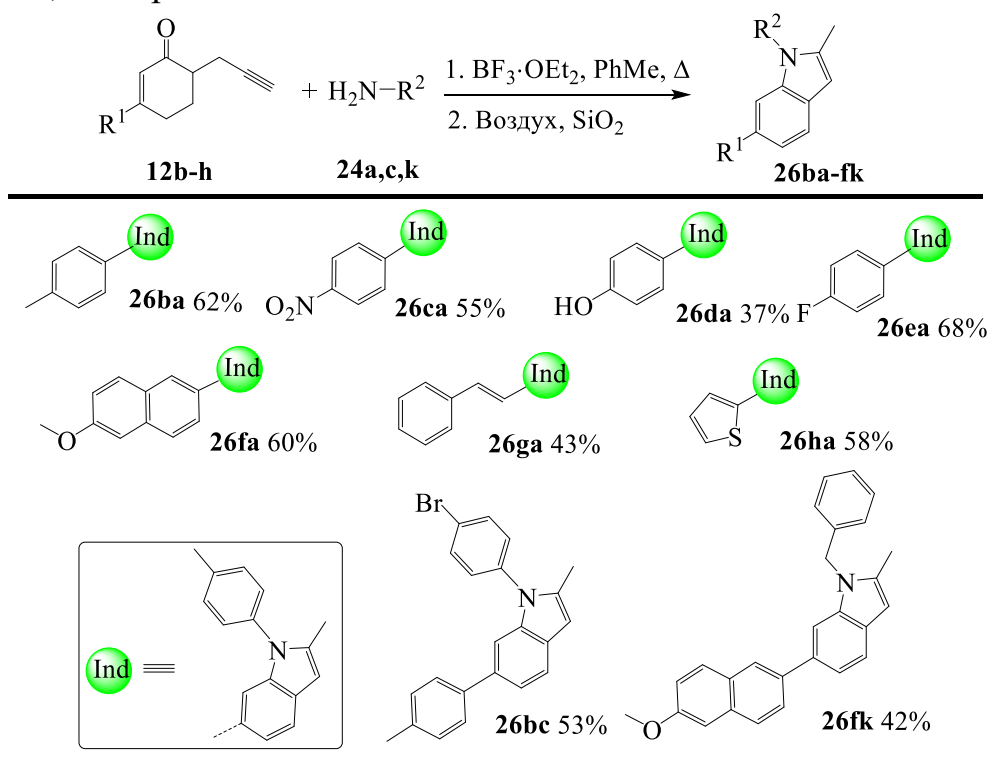


Хромато-масс-спектрометрический анализ, а также данные ИК- и ЯМР-спектроскопии подтвердили образование эфира **27**. Отсутствие сигналов

ОН-групп в ПМР-спектрах **26an**, **26ao** может быть объяснено их уширением, в особенности при наличии в дейтерохлороформе кислотных примесей.

Также в ходе данного исследования было осуществлено варьирование заместителя в циклогексеноновом и аминном фрагментах.

Циклогекс-2-еноны **12b-h** реагируют с первичными аминами **24a,c,k** с образованием соответствующих продуктов **26ba-fk** с выходами 37–68%. Взаимодействие енона **12d** с *n*-толуидином сопровождалось сильным осмолением, что привело к снижению выхода до 37%.



Изучено взаимодействие 6-пропаргилзамещённых циклогексенонов с первичными аминами. Показано, что в результате реакции образуется смесь 4,5-дигидроиндолов и индолов. В свою очередь 4,5-дигидроиндолы легко подвергаются окислению кислородом воздуха на силикагеле. Разработан способ синтеза ранее неизвестных 1,2,6-тризамещённых индолов на основе 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов. Показана эффективность данного способа при использовании самых разнообразных первичных аминов. Описанный способ синтеза индолов может быть использован при разработке новых нестероидных противовоспалительных препаратов – аналогов индометацина и клометацина.

Глава 3 Экспериментальная часть

Описаны использованные методики синтеза, методы установления структуры, физические свойства, данные ИК и ЯМР-спектроскопии и элементного анализа полученных веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Получена серия ранее неизвестных алкил-, аллил-, пропаргил-, β -ароилэтилзамещённых циклогекс-2-енонов. Синтез замещённых циклогекс-2-енонов базировался на использовании двух принципиально разных подходов: взаимодействии солей (оснований) Манниха с производными ацетоуксусного эфира или региоселективном моноалкилировании циклогекс-2-еноновой системы. Комбинирование обоих подходов позволило осуществить направленную модификацию циклогекс-2-енонового фрагмента по положениям 2 и 6 [1-А; 2-А; 3-А; 4-А; 11-А].

2. Предложен новый подход к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она внутримолекулярной кислотнo-катализируемой альдольно-кетоновой конденсацией 6-(β -ароилэтил)циклогекс-2-енонов. Показано, что при наличии в ароматическом ядре донорного заместителя карбоциклизация протекает с образованием производных бицикло[3.3.1]нонана. Для соединения с фторарильным фрагментом зафиксировано образование производного хромана в качестве основного продукта реакции [3-А; 10-А; 12-А].

3. Разработан простой и удобный метод синтеза новых производных 1-бензофурана на основе трансформации аллилзамещённых циклогекс-2-енонов под действием иода. Главной особенностью данного метода является осуществление гетероциклизации и ароматизации в *one pot* варианте, что открывает новые перспективы для получения аналогов противоаритмических препаратов. Для соединения с нитроарильным фрагментом зафиксирована необычная трансформация в азоксипроизводное при проведении дегидроиодирования в среде диоксана. Предложен механизм ключевой реакции циклоароматизации [1-А; 5-А; 7-А; 8-А].

4. Разработан рациональный метод синтеза ранее неописанных 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов, включающий нуклеофильное присоединение, гетероциклизацию и ароматизацию под действием кислорода воздуха. Предложенный метод позволяет за одну стадию сконструировать из неароматического предшественника индольный цикл – структурный фрагмент множества природных и синтетических биологически активных соединений. Описанный способ синтеза индолов может быть использован при разработке новых нестероидных противовоспалительных препаратов – аналогов индометацина и клометацина [2-А; 6-А; 8-А; 9-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

К практическому использованию могут быть рекомендованы разработанные в ходе выполнения данного исследования методы и препаративные методики получения новых замещённых циклогекс-2-енонов, производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она, 2-иодметилбензофуранов и бензофуранов, а также 1,2,6-тризамещённых индолов. Способ получения 3,6-дизамещённых циклогекс-2-енонов на основе солей Манниха и 2-замещённых ацетоуксусных эфиров может использоваться для получения целого ряда малодоступных алкенил- и алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов, которые в свою очередь являются предшественниками соединений с высокой биологической активностью. Структурные фрагменты бицикло[3.3.1]нонана, бензофурана и индола являются фармакофорами многих современных лекарственных препаратов. Синтезированные соединения могут представлять как самостоятельную ценность для медицинской химии, так и быть полезными полупродуктами для органического синтеза.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1-А. Mikhalyonok S.G., **Arol A.S.**, Litvinau D.A., Kuz'menok N.M., Bezborodov V.S. The efficient synthesis of substituted 2-methylbenzofurans // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – Vol. 55, № 3. – P. 205–211.

2-А. Mikhalyonok S.G., Bezborodov V.S., Kuz'menok N.M., **Arol A.S.** Synthesis of 1,2,6-trisubstituted indoles from 6-propargylcyclohex-2-enones and primary amines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. – Vol. 58, № 4–5. – P. 217–226.

3-А. Михалёнок С.Г., Безбородов В.С., Кузьменок Н.М., Савельев А.И., **Орёл А.С.** Синтез 4,6-диарилзамещённых бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59, № 7. – С. 935–945.

Тезисы докладов и материалы конференций:

4-А. **Орёл А.С.**, Безбородов В.С., Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М. Подходы к алкилированию α,β -ненасыщенных кетонов // 81-я научно-техническая конференция профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов БГТУ (с международным участием): тез. докл., Минск, 1-12 февраля 2017 г. / отв. за издание И.В. Войтов; БГТУ. – Минск : БГТУ, 2017. – С. 72–74.

5-А. **Орёл А.С.**, Безбородов В.С., Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М. Синтез бензофуранов на основе 2-аллилзамещённых циклогексенонов // Современные проблемы органической химии : тез. докл. Всероссийской

научной конференции с международным участием, Новосибирск, 5-9 июня 2017 г. / НИОХ СО РАН. – Новосибирск, 2017. – С. 247.

6-А. **Орёл А.С.**, Безбородов В.С., Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М. Получение 2-метилиндов на основе 6-пропаргилциклогекс-2-енонов // 83-я научно-техническая конференция профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов БГТУ (с международным участием): тез. докл., Минск, 4-15 февраля 2019 г. / отв. за издание И.В. Войтов; БГТУ. – Минск : БГТУ, 2019. – С. 57.

7-А. **Орёл А.С.**, Безбородов В.С., Кузьменок Н.М., Михалёнок С.Г. Получение бис(бензофуранил)азоксибензола // Технология органических веществ : материалы 84-ой научно-технической конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов, Минск, 3-14 февраля 2020 г. / отв. за издание И.В. Войтов; БГТУ. – Минск : БГТУ, 2020. – С. 97–99.

8-А. **Arol A.S.**, Mikhalyonok S.G., Bezborodov V.S., Kuz'menok N.M., Savelyeu A.I. Cyclization-aromatization reaction of cyclohexenones: access to benzofurans and indoles // VII International Conference on Chemistry, Structure and Function of Biomolecules: Book of Abstracts, Minsk, 23-25 November 2021 / Institute of Bioorganic Chemistry. – Minsk, 2021. – P. 75.

9-А. **Arol A.S.**, Mikhalyonok S.G., Bezborodov V.S., Kuz'menok N.M., Savelyeu A.I. Synthesis of Novel 1,2,6-Trisubstituted Indoles Based on Cyclohexenone Scaffold // Современные проблемы органической химии : тез. докл. Всероссийской научной конференции с международным участием, Новосибирск, 9-11 июня 2021 г. / НИОХ СО РАН. – Новосибирск, 2021. – С. 101.

10-А. **Arol A.S.**, Mikhalyonok S.G., Kuz'menok N.M., Bezborodov V.S., Savelyeu A.I. Synthesis of 4,6-disubstituted bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-ones // Современные проблемы органической химии : тез. докл. Всероссийской научной конференции с международным участием, Новосибирск, 12-14 сентября 2022 г. / НИОХ СО РАН. – Новосибирск, 2022. – С. 152.

Патенты:

11-А. BY 23230 C1 2020.

12-А. BY 23780 C1 2022.



РЭЗІЮМЭ

Арол Аляксандр Станіслававіч

Сінтэз карба- і гетэрацыклічных злучэнняў на аснове функцыянальна замешчаных цыклагекс-2-янонаў

Ключавыя словы: цыклагекс-2-яноны, бензафураны, індолы, рэакцыя цыклізацыі-араматызацыі, біцыкла[3.3.1]нона-3,6-дыен-2-оны.

Мэта працы: атрыманне новых функцыянальна замешчаных цыклагекс-2-янонаў, вывучэнне іх уласцівасцяў і прымянення ў сінтэзе карба-і гетэрацыклічных злучэнняў.

Метады даследавання: арганічны сінтэз, ЯМР- і ІЧ-спектраскапія, элементны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: ажыццяўлены сінтэз раней невядомых алкіл-, алкеніл-, алкінілзамешчаных цыклагекс-2-янонаў, а таксама 6-(β-араілэтыл)цыклагекс-2-янонаў – ключавых папярэднікаў у сінтэзе карба- і гетэрацыклічных злучэнняў. Прапанаваны новы падыход да сінтэзу вытворных біцыкла[3.3.1]нона-3,6-дыен-2-она ўнутрымалекулярнай кіслотна-каталізуемай альдольна-кратонавай кандэнсацыяй 6-(β-араілэтыл) цыклагекс-2-янонаў. Распрацаваны просты і зручны метады сінтэзу новых вытворных бензафурану на аснове трансфармацыі алкілзамешчаных цыклагекс-2-янонаў пад дзеяннем еду. Для злучэння з нітраарыльным фрагментам зафіксавана незвычайная трансфармацыя ў азоксівытворнае пры правядзенні дэгідрэацыі ў асяроддзі дыяксану. Прапанаваны механізм ключавой рэакцыі цыклаараматызацыі. Распрацаваны метады сінтэзу 1,2,6-трызамешчаных індолаў з 6-прапаргілзамешчаных цыклагекс-2-янонаў і першасных амінаў, які ўключае нуклеафільнае далучэнне, цыклізацыю і араматызацыю.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: сінтэз прыродных біялагічна актыўных злучэнняў і распрацоўка новых супрацьзапаленчых і супрацьарытмічных прэпаратаў, якія змяшчаюць структурныя фрагменты 1-бензафурану, індолу і біцыкла [3.3.1] нонана.

Галіна выкарыстання: арганічная, біяарганічная і медыцынская хімія, фармакалогія.

РЕЗЮМЕ

Орёл Александр Станиславович

Синтез карбо- и гетероциклических соединений на основе функционально замещённых циклогекс-2-енонов

Ключевые слова: циклогекс-2-еноны, бензофураны, индолы, реакция циклизации-ароматизации, бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-оны.

Цель работы: получение новых функционально замещённых циклогекс-2-енонов, изучение их свойств и применения в синтезе карбо- и гетероциклических соединений.

Методы исследования: органический синтез, ЯМР- и ИК-спектроскопия, элементный анализ.

Полученные результаты и их новизна: осуществлён синтез ранее неизвестных алкил-, алкенил-, алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов, а также 6-(β-ароилэтил)циклогекс-2-енонов – ключевых предшественников в синтезе карбо- и гетероциклических соединений. Предложен новый подход к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она внутримолекулярной кислотнo-катализируемой альдольно-котоновой конденсацией 6-(β-ароилэтил)циклогекс-2-енонов. Разработан простой и удобный метод синтеза новых производных бензофурана на основе трансформации аллилзамещённых циклогекс-2-енонов под действием иода. Для соединения с нитроарильным фрагментом зафиксирована необычная трансформация в азоксипроизводное при проведении дегидроиодирования в среде диоксана. Предложен механизм ключевой реакции циклоароматизации. Разработан метод синтеза 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов, включающий нуклеофильное присоединение, циклизацию и ароматизацию.

Рекомендации по использованию: синтез природных биологически активных соединений и разработка новых противовоспалительных и противоаритмических препаратов, содержащих структурные фрагменты 1-бензофурана, индола и бицикло[3.3.1]нонана.

Область применения: органическая, биоорганическая и медицинская химия, фармакология.

SUMMARY

Arol Aliaksandr Stanislavavich

Synthesis of carbo- and heterocyclic compounds based on functionally substituted cyclohex-2-enones

Keywords: cyclohex-2-enones, benzofurans, indoles, cyclization-aromatization reaction, bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-ones.

The aim of the research: obtaining of new functionally substituted cyclohex-2-enones, to study their properties and application in the synthesis of carbo- and heterocyclic compounds.

Methods of research: organic synthesis, NMR and IR spectroscopy, elemental analysis.

Results and their novelty: the synthesis of previously unknown alkyl-, alkenyl-, alkynylsubstituted cyclohex-2-enones as well as 6-(β -aroylethyl)cyclohex-2-enones – key precursors in the synthesis of carbo- and heterocyclic compounds was carried out. A new approach to the synthesis of bicyclo[3.3.1]nona-3,6-dien-2-one derivatives by intramolecular acid-catalyzed aldol condensation reaction of 6-(β -aroylethyl)cyclohex-2-enones is proposed. A simple and convenient method for the synthesis of new benzofuran derivatives based on the transformation of allylsubstituted cyclohex-2-enones under the action of iodine has been developed. The unusual transformation was observed while dehydroiodination was carried out in a dioxane medium of the compound bearing a nitroaryl fragment into an azoxyderivative. A mechanism for the key reaction of cycloaromatization has been proposed. The synthesis of 1,2,6-trisubstituted indoles from accessible 6-propargylcyclohex-2-enones and primary amines is reported. Simple acid-catalyzed amination-cyclization reaction followed by air oxidation of the corresponding intermediated 4,5-dihydroindoles was found to be suitable for obtaining the desired indoles. The reaction tolerates a variety of functional groups in the starting cyclohex-2-enones and primary amines. A mechanistic pathway involving nucleophilic addition/cyclization/aromatization is proposed.

Application guidelines: synthesis of natural biologically active compounds and development of new anti-inflammatory and antiarrhythmic drugs containing structural fragments of 1-benzofuran, indole, and bicyclo[3.3.1]nonane.

Application area: organic, bioorganic and medicinal chemistry, pharmacology.