

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**Взаимодействие 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с
электрофильными и нуклеофильными реагентами**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента II курса 251 группы
направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Ахмед Хуссейн Али Ахмед

Научный руководитель

доцент, к.х.н

должность, ученая степень,
уч. звание

подпись, дата

Я.Г.Крылатова

Зав. кафедрой органической и
биоорганической химии

д. н. х., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.В. Федотова

Саратов 2018

ВВЕДЕНИЕ

2,4-Диарилбицикло[3.3.1]алкеноны по структуре очень близки к природным веществам (garsubellinA, huperzineA, rapuaforin), поэтому одним из перспективных путей их использования является синтез на их основе биологически активных веществ.

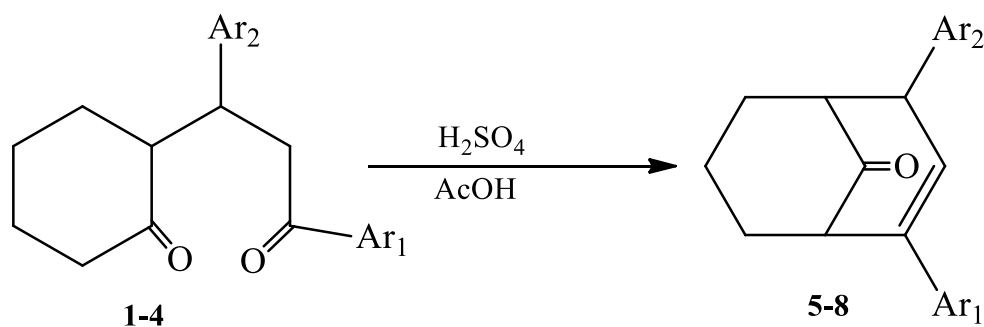
Наличие в структуре двойной связи и карбонильного атома углерода делает их ценными соединениями для органического синтеза. Электрофильное присоединение по кратной связи может позволить ввести в структуру органического соединения галоген и в дальнейшем использовать для синтеза веществ с фармакофорными группами.

Актуальной проблемой для современного органического синтеза – нахождение условий проведения реакций в соответствии с принципами «зеленой» химии.

Поэтому целью магистерской работы является синтез 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов и изучение их взаимодействия с электрофильными и нуклеофильными реагентами и поиск путей практического применения продуктов их взаимодействия.

Основное содержание работы

Исходные 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны были получены по известной методике из соответствующих полуциклических 1,5 –дикетонов в результате карбоциклизации в кислой среде с выходами 80-90%.

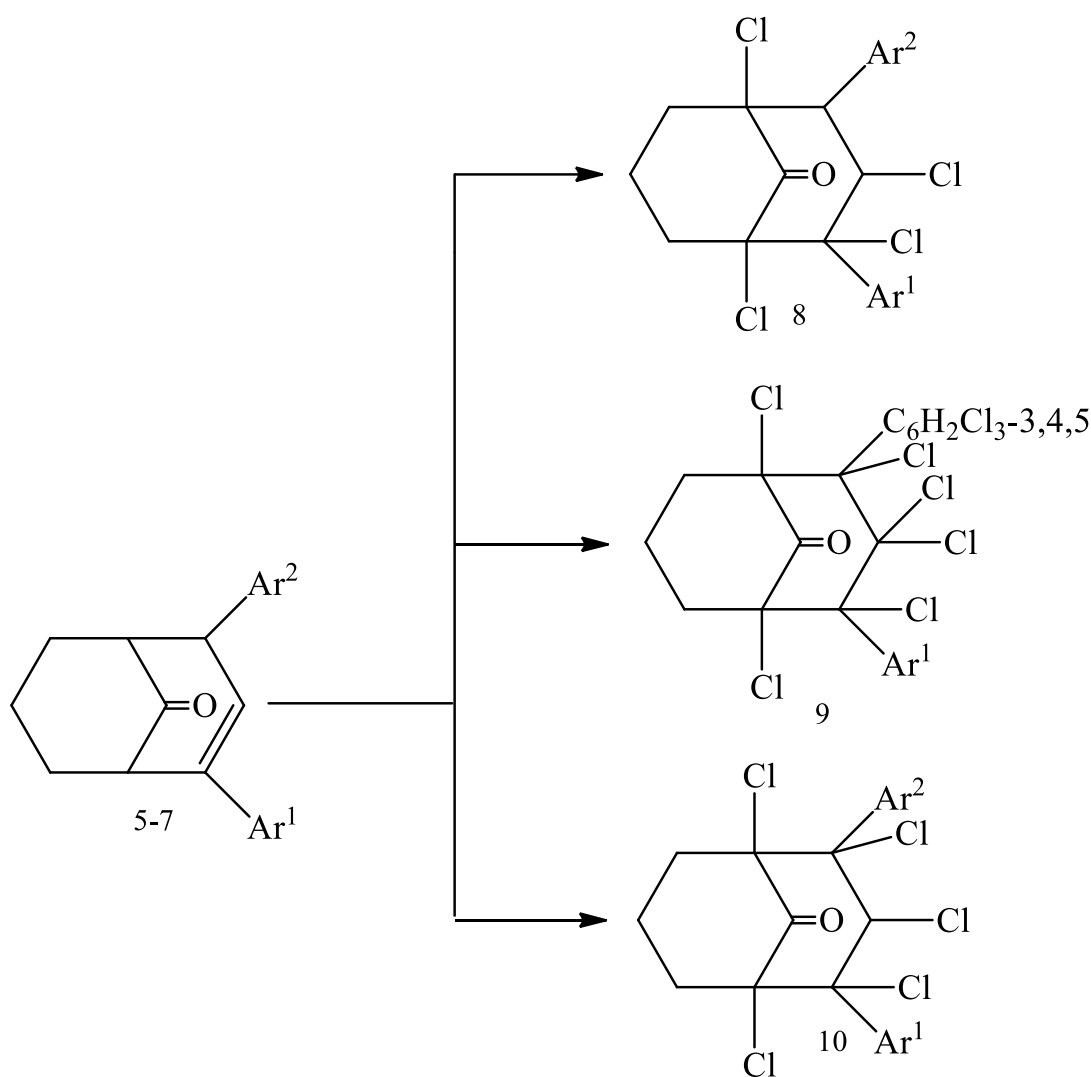


Ar₁=Ar₂=C₆H₅ (**1,5**); Ar₁=C₆H₅, Ar₂=4-ClC₆H₄ (**2,6**); Ar₁= 4-ClC₆H₄, Ar₂=C₆H₅ (**3,7**), Ar₁= C₆H₅, Ar₂=4-CH₃OC₆H₄ (**4,8**)

Хлорирование 2,4-диарилбицикло[3.2.1]нон-2-ен-9-онов проводилось пропусканием газообразного хлора через раствор тетрахлорметана при комнатной температуре. Реакцию вели до исчезновения исходного кетона по данным ТСХ. Растворитель упаривали, выливали в гексан. Выпавший осадок перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат 10:1.

Хлорирование протекает не селективно. При этом в зависимости от углеводородных радикалов образуются тетра-, гепта-, нонахлорпродукты.

Первоначально атака идет по двойной С=С связи, затем идет замещение атомов водорода у третичных атомов углерода, находящихся в мостике, затем идет замещение у бензильных атомов углерода.



5, 8 $Ar^1=Ar^2=C_6H_5$; **5, 9** $Ar^1=C_6H_5$ $Ar^2=4-ClC_6H_4$; **5, 10** $Ar^1=C_6H_5$ $Ar^2=4-ClC_6H_4$;

Так, при хлорировании 2,4-арилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов **5-7** образуется тетрахлорзамещенный 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нонан-9-он **8**, -ноназамещенный **9**, гептазамещенный **10** 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нонан-9-он.

Таблица 1

Физико-химические характеристики галогензамещенных 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нонан-9-онов

Соединение	Т.пл., °С	Брутто-формула	Элементный анализ		R _f	Выход, %
			Вычислено, %: Найдено, %:			
			С	Н		
8	96-97	C ₂₁ H ₁₇ OCl ₄	<u>58,8</u> 58,12	<u>4,2</u> 6,048	0,960	45
9	122-123	C ₂₁ H ₁₃ OCl ₉	<u>41,6</u> 41,67	<u>2,04</u> 3,500	0,950	51
10	102-103	C ₂₁ H ₁₇ OCl ₆	<u>50,7</u> 50,83	<u>3,2</u> 4,572	0,830	38

Бромирование исходных 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов осуществлялось молекулярным бромом в различных растворителях (тетрахлорметан, хлороформ, ледяная уксусная кислота, водный 80%-ный раствор уксусной кислоты), бромидом меди (II) в этаноле.

Использование для генерации молекулярного брома *insitu* окислением пероксидными соединениями галоген-анионов не целесообразно, так как при этом возможно протекание конкурирующего процесса окисления бициклононенов с образованием смеси гидроксилактонов.

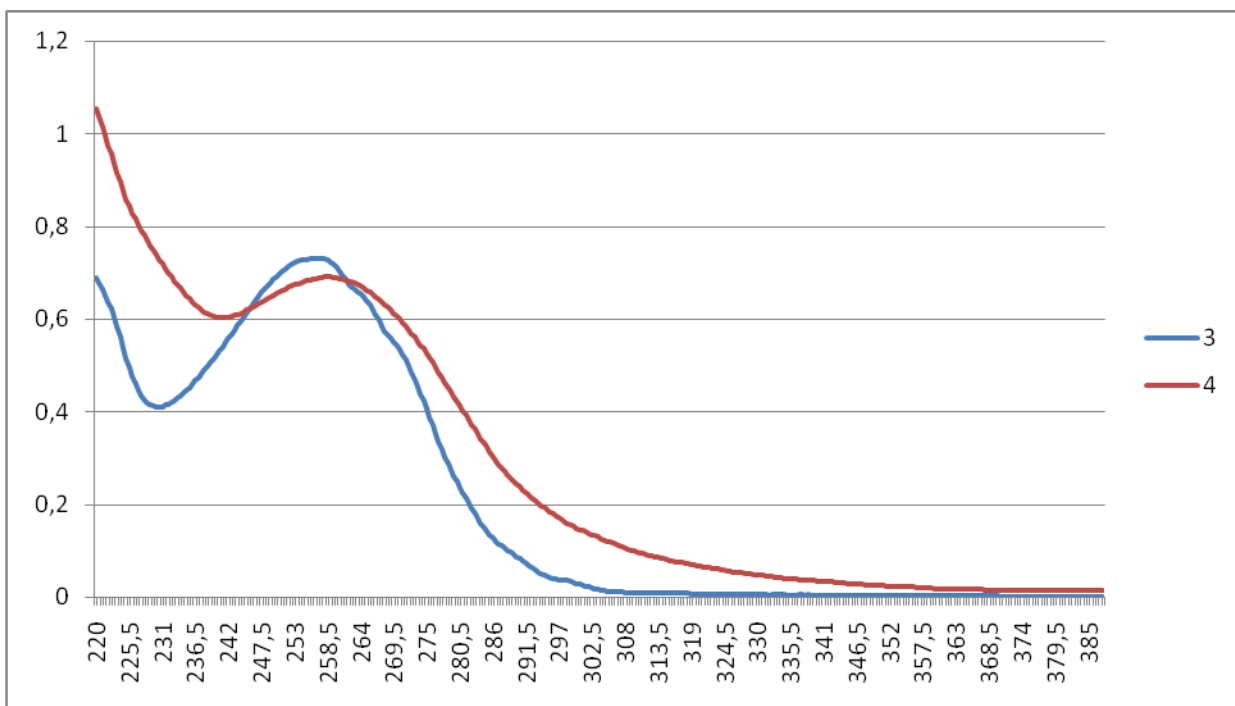


Рис. 2.4 УФ-спектр растворов 2-фенил-4-(4'-хлорфенил)бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она 3 и его комплекса с бромом 4 в ацетонитриле

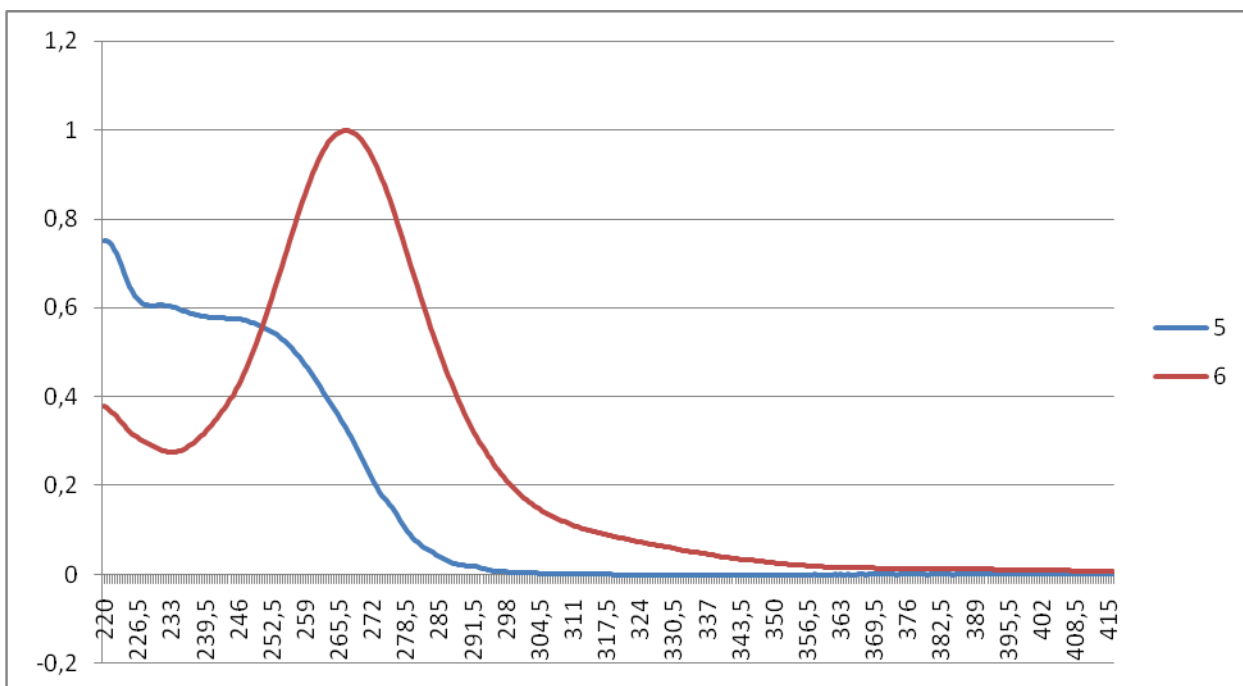
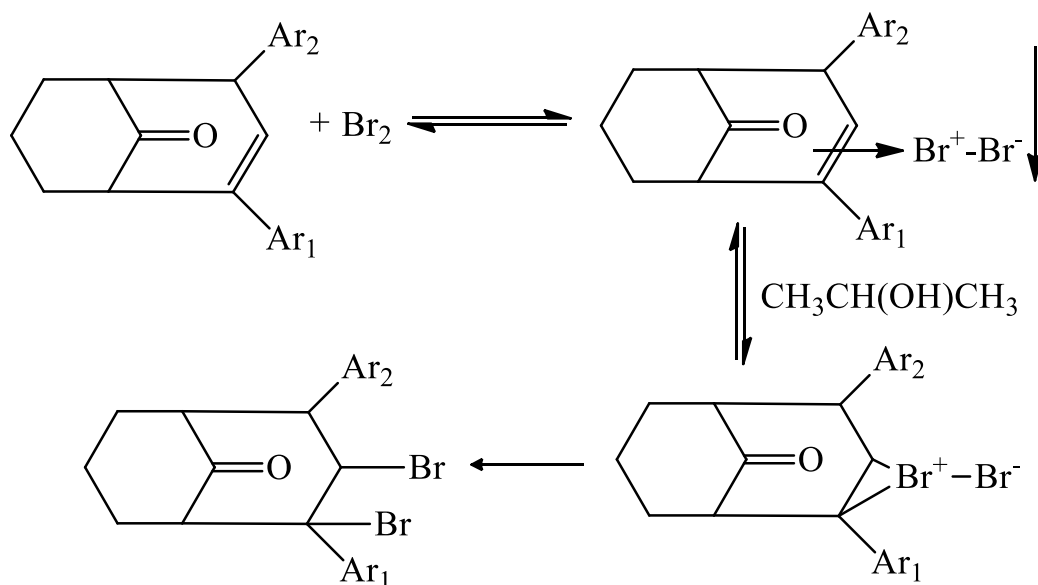


Рис. 2.5 УФ-спектр растворов 2-(4'-хлорфенил)-4-фенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она 5 и его комплекса с бромом 6 в ацетонитриле

В дальнейшем в результате перекристаллизации из пропанола-2 были получены дибромпродукты электрофильного присоединения по кратной углерод-углеродной связи.

Полученные соединения и вновь синтезированные 2,3-дибромбициклононаны имеют одинаковые значения R_f и температуры плавления. Для определения идентичности была проведена проба смешивания, которая не показала депрессию температуры плавления, что также свидетельствует об идентичности соединений.

Вероятно, первоначально атака идёт по С-3 углеродному атому, т.к. в этом случае образуется наиболее стабильный бензильный катион, стабилизированный сопряжением, а затем происходит атака с противоположной стороны образующегося катиона бромид-анионом.

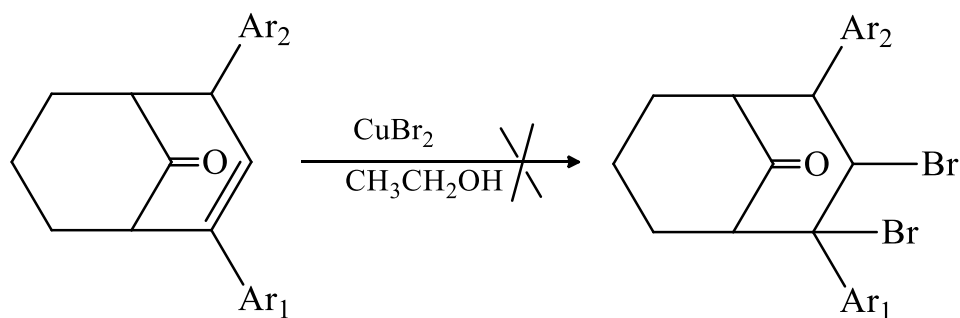


При проведении бромирования в хлороформе и ледяной уксусной кислоте осадок не образуется. Реакцию проводили до обесцвечивания окраски раствора, затем смесь упаривали, выделяющиеся кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из пропанола-2 выход составил 30-45% и 45-50% соответственно. Проба смешивания, температуры плавления, значения фактора замедления показала идентичность полученных соединений с полученными ранее.

Таблица 2.

Соединение	Растворитель	Время реакции	Продукт	Выход
<u>5</u>	CCl ₄	2 мин	<u>11</u>	93%
<u>5</u>	CHCl ₃	24 ч	<u>11</u>	30-45%
<u>5</u>	CH ₃ COOH	24-26 ч	<u>11</u>	45-50%
<u>7</u>	CCl ₄	3 мин	<u>12</u>	93%
<u>8</u>	CCl ₄	3 мин	<u>13</u>	94%

Не смотря на то, что бромирование молекулярным бромом является довольно простым путем введения брома в молекулу органического соединения, в то же время жидкий бром является летучим и опасным веществом и требует специальных мер безопасности. Одним из галогенирующих веществ может использоваться дибромид меди в спирте.



При длительном кипячении с двухкратным избытком бромида меди (II) с 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оном в этаноле нами продукт присоединения получен не был. Возможно, температуры кипения спирта оказалось недостаточно для разложения бромида меди (II).

В последнее время особую актуальность приобрели исследования процессов органического синтеза, проводимые без растворителя. Это соответствует принципам «зелёной» химии.

Ранее были получены N-производные 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с гидроксиламином, (тио)семикарбазидом. Их получали при кипячении в абсолютном этаноле с добавлением ацетата натрия или пропаноле-2 исходных кетонов с соответствующим N-нуклеофилом. Выходы составили от 70 до 86%.

Нами впервые при сплавлении исходных 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов с солянокислым гидроксиламином, солянокислым семикарбазидом и тиосемикарбазидом были получены с выходом 89-93% N-производные 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов.

Исходные 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-он и N-нуклеофил смешивали в мольном соотношении 1:1,5. Сухую смесь сплавливали. Контроль реакции вели по данным ТСХ. Время реакции составляет 50-60 минут. Полученную кристаллическую массу измельчали и перекристаллизовывали из пропанола-2. Выход продуктов реакции составил 89-93%.



X = OH (14-16); NHC(O)NH₂ (17-19); NHC(S)NH₂ (20-22)

Отсутствие растворителя, более высокий выход целевого продукта делает этот способ получения выгодным по сравнению с альтернативными.

Таблица 1.3

Соединение	N-нуклеофил	Растворитель	Время реакции, ч	Продукт	Выход
<u>5</u>	NH ₂ OH·HCl	абс. этанол	1	<u>14</u>	85%
<u>5</u>	NH ₂ OH·HCl	пропанол-2	1,5	<u>14</u>	76%

<u>5</u>	NH ₂ OH·HCl	-	1	<u>14</u>	93%
<u>7</u>	NH ₂ OH·HCl	абс. этанол	1	<u>16</u>	80%
<u>7</u>	NH ₂ OH·HCl	пропанол-2	1,5	<u>16</u>	63%
<u>7</u>	NH ₂ OH·HCl	-	1	<u>16</u>	87%
<u>8</u>	NH ₂ OH·HCl	абс. этанол	0,5	<u>15</u>	82%
<u>8</u>	NH ₂ OH·HCl	пропанол-2	1	<u>15</u>	65%
<u>8</u>	NH ₂ OH·HCl	-	1	<u>15</u>	90%
<u>5</u>	NH ₂ NHC(O)NH ₂	пропанол-2	2	<u>17</u>	70%
<u>5</u>	NH ₂ NHC(O)NH ₂	-	25мин	<u>17</u>	93%
<u>7</u>	NH ₂ NHC(O)NH ₂	пропанол-2	2	<u>18</u>	77%
<u>7</u>	NH ₂ NHC(O)NH ₂	-	25 мин	<u>18</u>	92%
<u>8</u>	NH ₂ NHC(O)NH ₂	пропанол-2	2	<u>19</u>	86%
<u>8</u>	NH ₂ NHC(O)NH ₂	-	25 мин	<u>19</u>	90%
<u>5</u>	NH ₂ NHC(S)NH ₂	пропанол-2	2	<u>20</u>	73%
<u>5</u>	NH ₂ NHC(S)NH ₂	-	30 мин	<u>20</u>	93%
<u>7</u>	NH ₂ NHC(S)NH ₂	пропанол-2	2	<u>21</u>	76%
<u>7</u>	NH ₂ NHC(S)NH ₂	-	30 мин	<u>21</u>	92%
<u>8</u>	NH ₂ NHC(S)NH ₂	пропанол-2	2	<u>22</u>	73%
<u>8</u>	NH ₂ NHC(S)NH ₂	-	30 мин	<u>22</u>	92%

Для компьютерного прогнозирования биологической активности синтезированных соединений нами был использован демонстрационный вариант программы PASS в Интернет, который позволяет получить прогноз 319 видов биологической активности на основе посланного с использованием специального редактора для изображения структурной формулы вещества, доступным из браузера как Java-апплет (<http://www.195.178.207.233/PASS/>).

Установлено, что для хлорзамещенных диарилбициклононанонов **8-10** с наибольшей вероятностью прогнозируются такие виды биологической активности, как антиаллергическая (80-85%), токсическое (70-76%), эмбриотоксическое (74%) и тератогенное (70%) действие, для семикарбазонов **17-19** 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов антидепрессантное (65-54%), для оксимов антидепрессантное действие (73-75%) и активность в лечении пролиферативных заболеваний (76-81%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены хлорпроизводные 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нонан-9-онов и установлен их состав и строение с помощью элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.
2. Установлено, что бромирование 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов протекает через промежуточно образующиеся комплексы с бромом, оптимальными условиями бромирования является использование тетрахлорметана в качестве растворителя и мольное соотношение реагентов кетон - бром 1:1.
3. Усовершенствован метод получения N-производных 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов. Установлено, что сплавлением бициклононена с соответствующим N-нуклеофилом (гидроксиламином, семикарбазидом и тиосемикарбазидом), продукт образуется с выходом 90-93%.
4. Выявлен спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений с использованием программы «PASS». Показано, что для хлорзамещенных диарилбициклононанонов с наибольшей вероятностью прогнозируются такие виды биологической активности, как антиаллергическая (80-85%), токсическое (70-76%), эмбриотоксическое (74%) и тератогенное (70%) действие, для семикарбазонов 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов антидепрессантное (65-54%), для оксимов - антидепрессантное действие (73-75%) и активность в лечении пролиферативных заболеваний (76-81%).