

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23230

(13) С1

(46) 2020.12.30

(51) МПК

C 07C 45/45 (2006.01)

C 07C 49/603 (2006.01)

C 07C 49/647 (2006.01)

C 07C 49/657 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-АРИЛ-6-ПРОПАРГИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКС-2-ЕНОНОВ

(21) Номер заявки: а 20180461

(22) 2018.11.12

(43) 2020.06.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Орёл Александр Станиславович; Безбородов Владимир Степанович; Михалёнок Сергей Георгиевич; Кузьменок Нина Михайловна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(56) DE 2335080, 1974.

ВУ 20738 С1, 2017.

CN 1827577 А, 2006.

МИХАЛЁНОК С.Г. и др. Весці НАН Беларусі, Серыя хімічных навук. - 2015. - № 2. - С. 49-53.

МИХАЛЁНОК С.Г. и др. Труды БГТУ: Серия IV. Химия, технология органических веществ и биотехнология. - 2010. - Вып. XVIII. - С. 3-7.

(57)

Способ получения 3-арил-6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов, при котором осуществляют кипячение в диоксане соли Манниха, содержащей арильный заместитель, и пропаргилзамещенного ацетоуксусного эфира в присутствии 3,5 эквивалента гидроксида калия.

Изобретение относится к области органической химии, в частности к способам получения 3,6-дизамещенных циклогекс-2-енонов, которые обладают различными видами биологической активности и находят широкое применение в тонком органическом синтезе для получения широкого круга карбо- и гетероциклических соединений.

Известен способ введения алкильных заместителей в положение 6 циклогекс-2-енонов, представляющий собой алкилирование с использованием очень сильных оснований, таких как диизопропиламиниды или гексаметилдисилазиды лития или калия, при низких температурах [1]. Данный способ позволяет вводить в молекулы циклогекс-2-енонов заместители алкильного, аллильного и пропаргильного типов. В реакцию могут быть вовлечены еноны, содержащие в различных положениях алкильные и арильные заместители, алкокси- и силилоксигруппы, а также атомы галогенов. Способ дает хорошие результаты, типичные выходы составляют 50-90 %. Существенным недостатком применения описанного способа для получения 6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов яв-

ляется отсутствие коммерчески доступных исходных соединений или сложность (или невозможность) их синтеза.

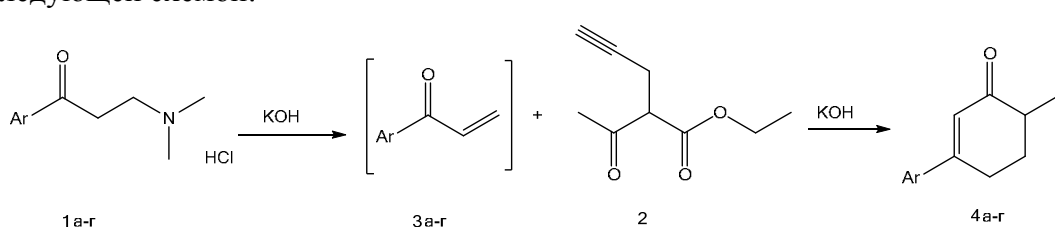
Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является способ получения 6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов конденсацией α,β -ненасыщенных карбонильных соединений или эфиров α,β -ненасыщенных карбоновых кислот с 1,3-дикарбонильными соединениями с последующим алкилированием (пропаргилированием) полученных продуктов [2]. Существенными недостатками данного способа являются необходимость использования нестабильных α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и необходимость стадии алкилирования после стадии конденсации.

Задачей данного изобретения является разработка способа получения 3-арил-6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов, который позволяет получать данные шестичленные карбоциклические продукты из более простых соединений, содержащих необходимые заместители, устойчивые в условиях осуществления реакции.

Данная задача решается тем, что способ получения 3-арил-6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов осуществляется конденсацией винилкетонов с 1,3-дикарбонильными соединениями, отличается тем, что в качестве исходного сырья используют соли Манниха 1 и пропаргилзамещенный ацетоуксуный эфир 2 с последующим их кипячением в диоксане с 3,5 эквивалента гидроксида калия в качестве основания.

Структура выбранных исходных компонентов, которые по отдельности несут в своем составе необходимые арильные и пропаргильные заместители, и оптимальные условия реакции конденсации позволяют сохранить ключевые лабильные фрагменты и одновременно сформировать циклогекс-2-еноновый цикл. Условия реакции позволяют генерировать в реакционной среде винилкетоны 3 из соответствующих солей Манниха 1, что значительно упрощает проведение процесса. Данный способ синтеза позволил получить ранее не описанные производные 4 б-г.

Процесс получения 3-арил-6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов иллюстрируется следующей схемой:



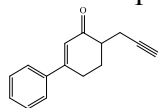
Ar = C₆H₅ (а); 4-CH₃OC₆H₄ (б); 4-CH₃C₆H₄ (в); 4-(транс-C₂H₅C₆H₁₀)C₆H₄ (г); 6-CH₃О-нафталин-2-ил (д).

Изобретение поясняется следующими примерами.

Пример 1.

Получение циклогекс-2-енонов 4 а, б.

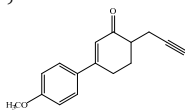
В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещают 0,022 моль соли Манниха, 4,05 г (0,024 моль; 1,1 экв.) пропаргилзамещенного ацетоуксунного эфира, 4,3 г (0,077 моль; 3,5 экв.) тонкоизмельченного KOH и 35 мл диоксана. Присоединяют к колбе обратный холодильник, снабженный хлоркальциевой трубкой, и кипятят смесь при интенсивном перемешивании 3,5 ч. После чего реакцию массу охлаждают и выливают в 150 мл 5 % раствора серной кислоты. Продукт экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные экстракты высушивают над серноокислым магнием, удаляют растворитель при пониженном давлении. Полученное масло подвергают хроматографии на силикагеле (элюент - петролейный эфир/этилацетат).



6-пропаргил-3-фенилциклогекс-2-енон 4а. Выход 73 %. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,53 (2H, д, J = 7,9 Гц, H_{Ph}); 7,38 (3H, м, H_{Ph}); 6,40 (1H, s, H_{enone-2}); 2,90-2,66 (3H,

ВУ 23230 С1 2020.12.30

м); 2,57-2,50 (1H, м); 2,40-2,30 (1H, м, H_{enone-6}); 2,01-1,85 (3H, м) мд. ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ: 200,70; 158,81; 138,59; 129,65; 128,96; 126,66; 125,08; 82,40; 69,11; 49,33; 27,48; 27,44; 19,61 мд. Элементный анализ: найдено, %: С, 85,65; Н, 6,60; вычислено, %: С, 85,68; Н, 6,71.

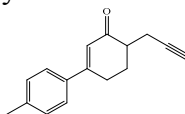


3-(4-метоксифенил)-6-пропаргилциклогекс-2-енон 4а. T_{пл} 74,6-75,7 °С, Выход 61 %. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,51 (2H, д, J = 8,0 Гц, ArH); 6,92 (2H, д, J = 8,0 Гц, ArH); 6,38 (1H, s, H_{enone-2}); 3,83 (3H, s, OCH₃); 2,94-2,71 (3H, м); 2,56-2,42 (2H, м); 2,4-2,29 (1H, м); 2,0 (1H, t, J = 2,6 Гц, терминальный пропаргил); 1,98-1,87 (1H, м) мд. ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 199,00; 161,23; 158,62; 130,34; 127,56; 122,88; 114,09; 82,29; 69,65; 55,32; 44,63; 27,58; 27,53; 18,98 мд. Элементный анализ: найдено, %: С, 79,92; Н, 6,66; вычислено, %: С, 79,97; Н, 6,71.

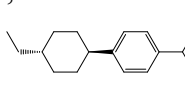
Пример 2.

Получение циклогекс-2-енонов 4 в-д.

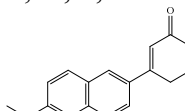
В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещают 0,022 моль соли Манниха, 4,05 г (0,024 моль; 1,1 экв.) пропаргилзамещенного ацетоуксусного эфира, 4,3 г (0,077 моль; 3,5 экв.) тонкоизмельченного КОН и 35 мл диоксана. Присоединяют к колбе обратный холодильник, снабженный хлоркальциевой трубкой, и кипятят смесь при интенсивном перемешивании 3,5 ч. После чего реакцию массу охлаждают и выливают в 150 мл 5 % раствора серной кислоты. Твердый продукт отфильтровывают и промывают водой на фильтре до нейтральной реакции (не менее 500 мл воды). Полученный осадок высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из изо-пропилового спирта.



6-пропаргил-3-(п-толжил)циклогекс-2-енон 4 в. Выход 66 %. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,44 (2H, д, J = 8,0 Гц, ArH); 7,21 (2H, д, J = 8,0 Гц, ArH); 6,41 (1H, s, H_{enone-2}); 2,89-2,72 (3H, м); 2,59-2,43 (2H, м); 2,38 (3H, s, CH₃); 2,42-2,31 (1H, м); 2,0 (1H, t, J = 2,6 Гц, терминальный пропаргил); 1,99-1,92 (1H, м) мд. ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 199,09; 159,20; 140,42; 135,31; 129,42; 125,93; 123,83; 82,22; 69,67; 44,70; 27,65; 27,60; 21,24; 18,94 мд. Элементный анализ: найдено, %: С, 85,63; Н, 7,19; вычислено, %: С, 85,68; Н, 7,19.



6-пропаргил-3-[4-(транс-4-этилциклогексил)фенил]циклогекс-2-енон 4г. Выход 62 %. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,47 (2H, д, J = 7,9 Гц, H_{Ph}); 7,25 (2H, д, J = 7,9 Гц, H_{Ph}); 6,42 (1H, s, H_{enone-2}); 2,90-2,68 (2H, м); 2,50-2,40 (2H, м); 2,0 (1H, t, J = 2,6 Гц, терминальный пропаргил); 1,94-1,82 (6 H, м); 1,52-1,06 (7 H, м, CH₂CH₃, H_{Cy-3,4,5}); 0,91 (3H, t, J = 7,2 Гц, CH₂CH₃) мд. ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ: 200,92; 158,63; 147,71; 136,20; 128,90; 125,98; 124,19; 83,0; 69,12; 50,6; 45,20; 31,15; 29,85; 28,99; 27,35; 27,22; 24,88; 21,33; 11,49 мд. Элементный анализ: найдено, %: С, 86,11; Н, 8,76; вычислено, %: С, 86,20; Н, 8,81.



6-пропаргил-3-(6-метоксинафталин-2-ил)циклогекс-2-енон 4д. Выход 69 %. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,93 (1H, д, J = 1,6 Гц, H_{naphth-1}); 7,75 (1H, д, J = 9,0 Гц, ArH); 7,71 (1H, д, J = 8,7 Гц, ArH); 7,62 (1H, дд, J = 1,6, 8,7 Гц, H_{naphth-3}); 7,17 (1H, дд, J = 2,2, 9,0 Гц, H_{naphth-7}); 7,11 (1H, д, J = 2,2 Гц, H_{naphth-5}); 6,54 (1H, д, J = 1,6 Гц, H_{enone-2}); 3,93 (3H, s, OCH₃); 2,96 (1H, дт, J = 4,8, 18,0 Гц, H_{enone}); 2,88-2,80 (1H, м, H_{enone}); 2,75-2,67 (1H, м, H_{enone}); 2,47-2,39 (1H, м); 2,31-2,08 (2H, м); 2,0 (1H, t, J = 2,5 Гц, термини-

BY 23230 C1 2020.12.30

нальный пропаргил); 1,93-1,84 (1H, м) мд. ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) $\delta = 200,89; 158,70; 158,38; 136,21; 133,28; 130,19; 128,43; 127,19; 125,89; 124,41; 123,75; 119,49; 105,61; 82,65; 69,11; 55,32; 49,17; 27,37; 27,14; 21,40$ мд. Элементный анализ: найдено, %: С, 82,71; Н, 6,15; вычислено, %: С, 82,73; Н, 6,25.

Таким образом, использование в качестве исходных соединений солей Манниха и 2-пропаргилацетоуксусного эфира с последующим их кипячением в диоксане с 3,5 эквивалента гидроксида калия в качестве основания открывает путь синтеза 6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов и позволяет получать их из дешевого и доступного сырья с высоким выходом.

Предлагаемый способ получения 6-пропаргилзамещенных циклогекс-2-енонов может быть использован и внедрен на предприятиях фармацевтической промышленности, в частности на предприятиях "Белмедпрепараты", "Академфарм".

Источники информации:

1. Shealy Y.F. et al. Cancer Chemopreventive 3-Substituted-4-oxoretinoic Acids // J. Med. Chem. - 1994. - Vol. 37. - No. 19. - P. 3051-3056.

2. DE 233508 M.G. Lester. - prior. 4 Juli, МПК А 61К 31/215; В 01J 31/00; С 07В 61/00; С 07С 69/95; С 07D 207/08; С 07D 213/55, 1972 (прототип).