

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСОЦИКЛОГЕКСЕНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПОДАНДОВ В УСЛОВИЯХ ГЕТЕРОГЕННОГО КАТАЛИЗА

© М.С.Валова,^{1@} О.В.Корякова,¹ И.Н.Ганебных,¹ А.Н.Мурашкевич,² О.В.Федорова¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского

Уральского отделения Российской академии наук

620990, Екатеринбург, ул. Академическая, 20; e-mail: vms@ios.uran.ru

²Белорусский государственный технологический университет, Минск

Поступила 14 марта 2014 г.

Наноразмерные оксиды Al, Mg, Ti-Si, а также гидроксид бария исследованы в качестве гетерогенных катализаторов реакции Робинсона с участием 2-этоксифенилзамещенного халкона и халконо-подандов. Гидроксид бария катализирует первую стадию реакции Робинсона – присоединение Михаэля, и в меньшей степени – вторую стадию – внутримолекулярную циклизацию и дегидратацию. Наноразмерные оксиды эффективно катализируют вторую стадию реакции Робинсона и препятствуют отщеплению карбоксильной группы. Разработаны методы синтеза производных оксоциклогексенкарбонновых кислот, а также их подандов симметричного и несимметричного строения.

Циклические карбонильные и поликарбонильные соединения представляют значительный интерес как биологически активные соединения. Среди них особенно выделяются эфиры замещенных оксоциклогексенных кислот, проявляющие седативную, антимикробную, психолептическую, гипогликемическую [1], противовирусную, антибактериальную, противогрибковую [2, 3] активность. Выявлены вещества с люминесцентными свойствами [4].

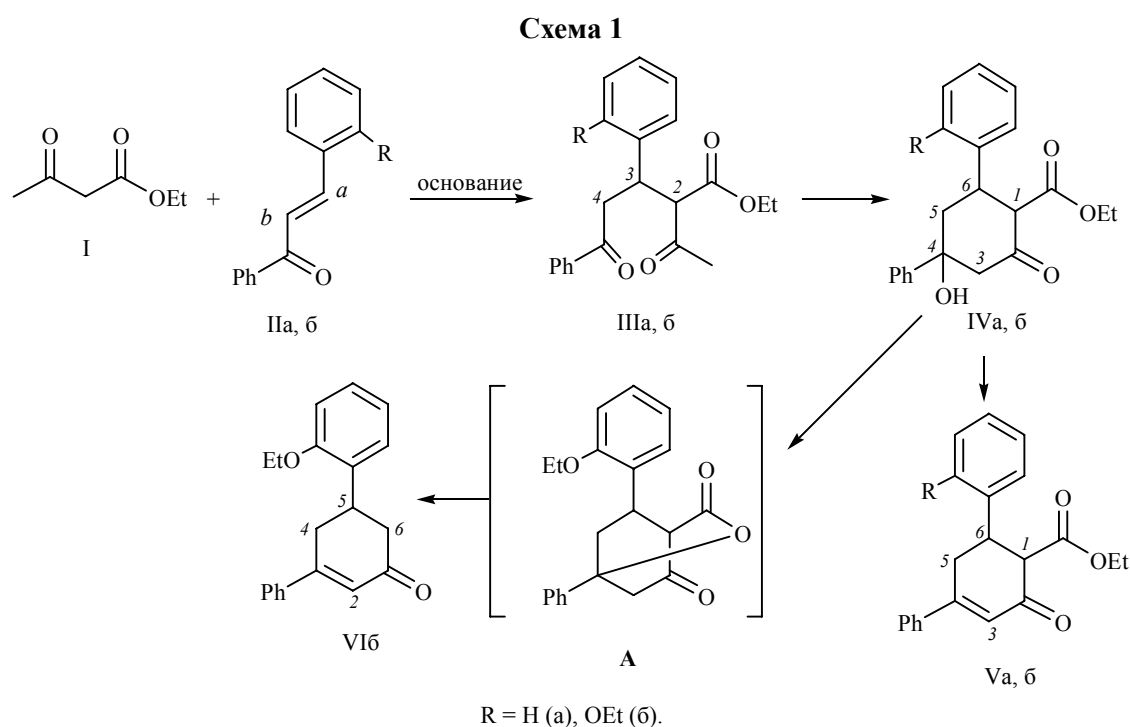
орто-Расположение двух реакционных центров – карбонильной и сложноэфирной групп открывает путь к дальнейшим модификациям, в частности, к синтезу широкого ряда гетероциклических соединений [1, 2, 5]. Ранее нами было обнаружено, что сочетание оксиэтиленового спейсера (поданда) с фармакофорным фрагментом приводит к снижению токсичности и увеличению селективности фармакологического действия [6, 7]. В данной работе описан синтез новых подандов на основе циклогексенона.

Предварительный эксперимент показал, что при получении производных циклогексенона из ацетоуксусного эфира и халконо-подандов с использованием методики [8] происходит образование более 10 побочных соединений, что усложняет очистку и идентификацию целевых подандов, а также снижает их выход. Поэтому отдельной задачей данного исследования было получение на основе 2-этоксифенилзамещенного халкона (IIб) модельных соединений (IIIб–Vб), необходимых для определения диагностических признаков основных групп в спек-

трах ЯМР ¹N как целевых, так и побочных соединений.

В литературе описан синтез замещенных циклогексененов реакцией Робинсона, основанный на взаимодействии халкона (1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она) (IIа) с ацетоуксусным эфиром (I) в присутствии моногидрата гидроксида бария [8]. Реакция протекает в несколько этапов. На первой стадии в результате присоединения Михаэля образуется дикетон (IIIа), на второй происходит внутримолекулярная циклизация с образованием соединения (IVа), последующая дегидратация которого ведет к образованию соединения (Va) (схема 1). В зависимости от условий (температуры, количества катализатора), реакцию можно остановить на любой из стадий с выходом более 80% в каждой.

При вовлечении в реакцию замещенного халкона (IIб) (схема 1) в присутствии гидроксида бария нами отмечено снижение хемоселективности (таблица, оп. № 1–4) даже при увеличении времени реакции в 3 раза. При этом наблюдается образование соединения (VIб) (схема 1), затрудняющего выделение продуктов реакции (IIIб–Vб). Вероятно, соединение (VIб) образуется из гидроксипроизводного (IVб) через лактон А [1]. В пользу данного механизма свидетельствует проведенный нами эксперимент, в котором наблюдается образование соединения (VIб) из (IVб) за 30 мин при перемешивании в этаноле с эквимолярным количеством гидроксида калия при комнатной температуре, тогда как соеди-



нение (Vб) в данных условиях изменениям не подвергается. В присутствии гидроксида или *трет*-бутилата калия также наблюдается образование соединения (VIб) как при нагревании, так и при комнатной температуре (таблица, оп. № 5–7).

Таблица

Соотношение (%) продуктов взаимодействия халкона (IIб) с ацетоуксусным эфиром, по данным спектроскопии ЯМР ¹H

№ опыта	Условия реакции			IIб	IIIб	IVб	Vб	VIб
	Катализатор (моль)	Температура, °C	Время, ч					
1	Ba(OH) ₂ (0.1)	60	3	0	4	50	36	11
2	Ba(OH) ₂ (0.1)	25	48	0	13	74	10	3
3	Ba(OH) ₂ (0.05)	25	48	33	58	9	0	0
4	Ba(OH) ₂ (0.01)	25	48	84	15	1	0	0
5	KOH (1.0)	60	3	0	0	0	58	42
6	<i>t</i> -BuOK (1.0)	60	3	9	2	2	43	43
7	<i>t</i> -BuOK (1.0)	25	48	0	0	8	69	23
8	Al ₂ O ₃ (0.1)	60	3	100	0	0	0	0
9	Al ₂ O ₃ (0.1), KOH (1.0)	60	3	38	0	0	47	15
10	Al ₂ O ₃ (0.1), <i>t</i> -BuOK (1.0)	25	48	0	0	0	80	20
11	SiO ₂ -TiO ₂ (40% TiO ₂) (0.1)	60	3	100	0	0	0	0
12	SiO ₂ -TiO ₂ (40% TiO ₂) (0.1), <i>t</i> -BuOK (1.0)	25	48	0	0	26	57	17
13	MgO (0.1)	25	170	50	40	10	0	0

Мы исследовали влияние других гетерогенных катализаторов, в частности, наноразмерных оксидов алюминия [9], магния и двойного оксида TiO₂-SiO₂ [10], которые способны повышать хемоселективность реакций с участием карбонилсодержащих соединений [11]. Оказалось, что наноксиды Al₂O₃ и TiO₂-SiO₂ проявляют свои каталитические свойства в исследуемой реакции только в основных условиях. Лучшие результаты были получены при добавлении наноразмерных оксидов Al₂O₃ или

TiO₂-SiO₂ к *трет*-бутилату калия (таблица, оп. № 8–12), при этом соотношение соединений (Vб) и (VIб) увеличивается в пользу целевого соединения (Vб) до 4:1 (таблица, оп. № 10).

Снижение выхода соединения (VIб) в условиях гетерогенного катализа можно объяснить координацией карбонильных групп соединения (IVб) (по данным ИК спектроскопии) при сорбции на поверхности гетерогенного катализатора (Al₂O₃). Это, по-видимому, затрудняет образование лактона А. Более

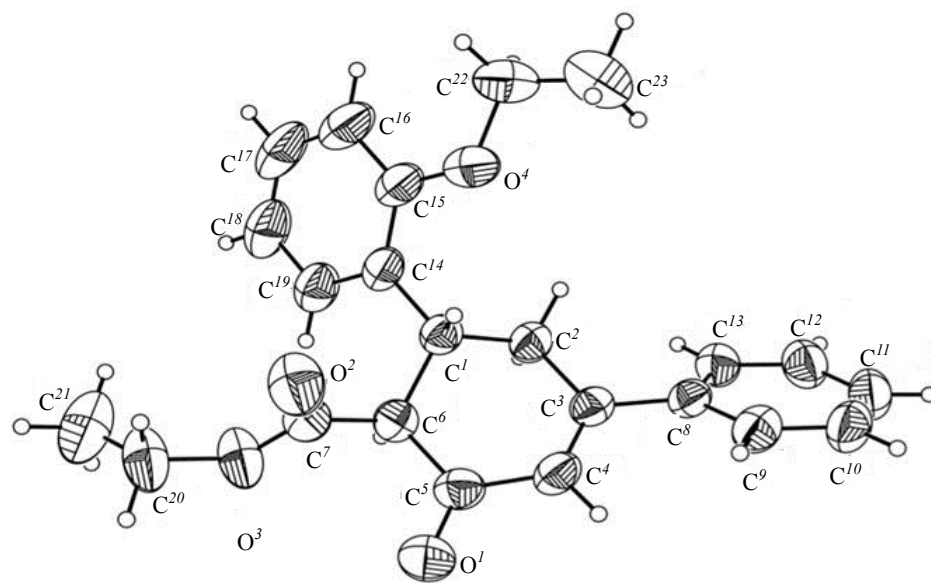
того, при сорбции на Al_2O_3 соединение (IVб) полностью превращается в соединение (Vб), что подтверждается данными ИК и ЯМР 1H спектроскопии. Вещество, полученное после сорбции соединения (IVб) на Al_2O_3 , элюировали хлороформом, при этом была обнаружена полная конверсия соединения (IVб) в соединение (Vб) без образования енона (VIб).

Наноразмерный оксид магния в количестве 0.1 моль действует подобно моногидрату гидроксида бария в количестве 0.05 моль (таблица, оп. № 2, 13) и останавливает реакцию на стадии образования соединения (IIIб). В присутствии 0.1 моль моногидрата гидроксида бария (таблица, оп. № 2) реакция останавливается на стадии образования соединения (IVб). А для образования соединения (Vб) лучшим катализатором является смесь 1.0 моль *трет*-бутилата калия и 0.1 моль оксида алюминия.

В присутствии моногидрата гидроксида бария формирование соединения (IIIа) проходит диастерео-

селективно [8] с образованием рацемической смеси *RS(SR)*-изомеров. Однако для соединения (IIIб) с помощью ЯМР 1H нами были обнаружены два диастереомера с *RS(SR)*- и *RR(SS)*-конфигурацией в соотношении 43:57. Смесь диастереомеров не разделяли, поскольку соединение (IIIб) может подвергаться изомеризации через образование енольной формы [12].

В спектре ЯМР 1H кетоспирта (IVб), как и в спектре соединения (IVа), наблюдается один набор сигналов для каждого водородного атома. Аналогично для соединения (Vб), имеющего два хиральных атома углерода, был выделен и идентифицирован только *RS(SR)*-диастереомер. Это можно объяснить жесткостью циклической структуры и предпочтительным экваториальным расположением арильных и сложноэфирной групп, что соответствует литературным данным [8] и подтверждается данными PCA для соединения (Vб) (см. рисунок). Молекула (Vб) имеет конформацию *полукресла* с объемными заместителями в экваториальных положениях.



Структура соединения (Vб) по данным PCA.

Таким образом, были выделены и идентифицированы с помощью ИК, ЯМР 1H спектроскопии и ВЭЖХ соединения (IIIб–VIб) и выбраны диагностические признаки – выборочные резонансные сигналы протонов, имеющие заметные различия в химических сдвигах (см. экспериментальную часть). Результаты использовали для определения соотношения продуктов реакции халкона (IIб) с ацетоуксусным эфиром (см. таблицу) и для идентификации химических сдвигов протонов в спектрах ЯМР подандов.

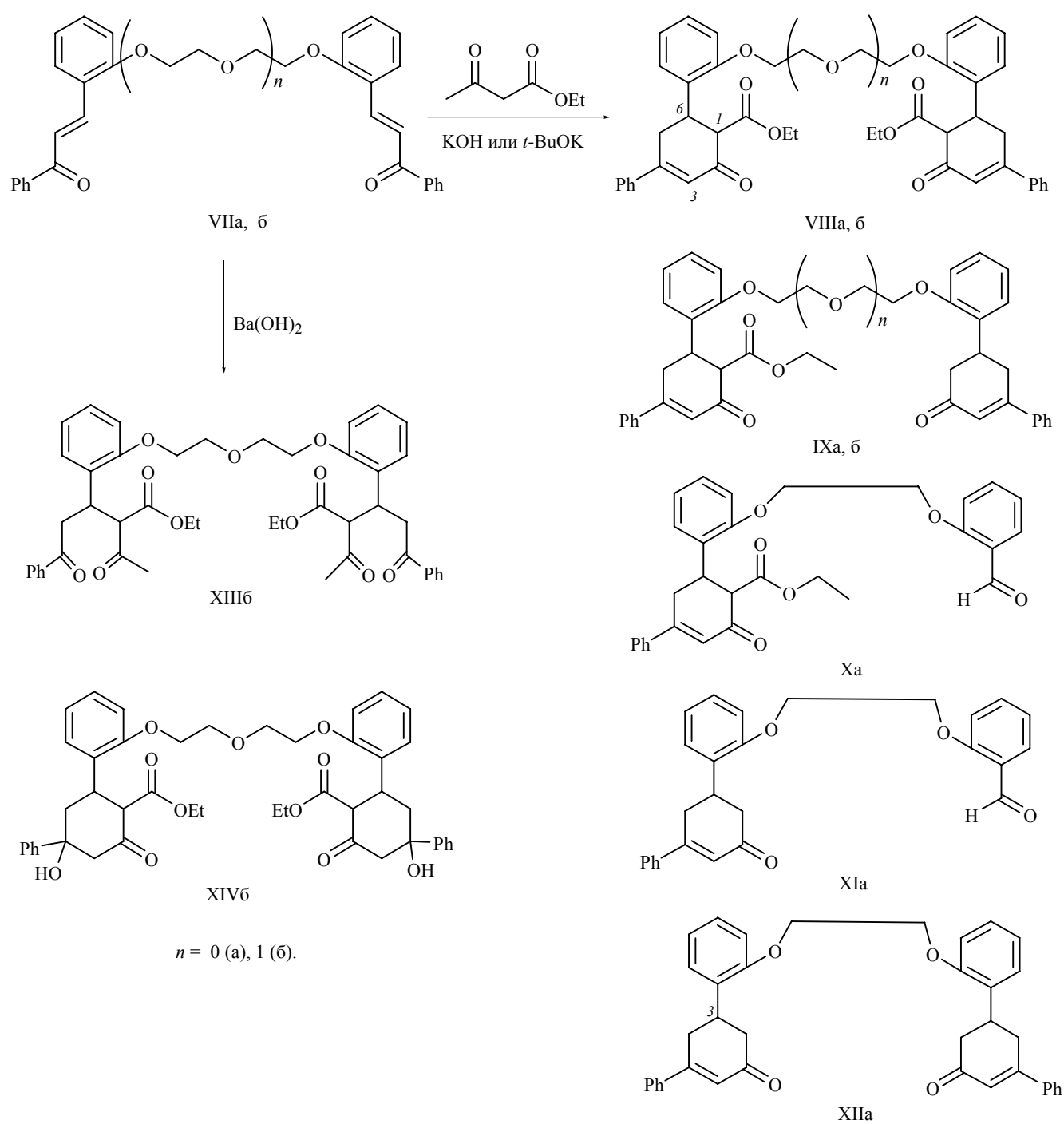
Лучшая каталитическая система для получения соединения (Vб) (таблица, оп. № 10) в реакции Робинсона с участием халконо-подандов (VIIа, б) [13] не оправдала наших ожиданий. Взаимодействие ацетоуксусного эфира с соединениями (VIIа, б) в этаноле в присутствии гидроксида или *трет*-бутилата калия при кипячении как в присутствии нанooksида алюминия, так и без него, приводило к преимущественному образованию смеси соединений (VIIIа, IXа) в соотношении 2:1 (по данным ЯМР 1H). Присутствие несимметричных подандов (IXа, б),

имеющих незначительные различия в структуре по сравнению с соединениями (VIIa, б) и близкие физико-химические свойства, сильно осложняло применение таких методов очистки, как перекристаллизация и флэш-хроматография. Однако в присутствии наноксида алюминия выделение соединений (VIIa, б) облегчалось, по-видимому, за счет сорбции соединений (IXa, б) на поверхности наноксида. Preparative yields of compounds (VIIa, б) are low (21 and 36% respectively). This can be

explained by the formation of unsymmetrical adducts, containing fragments of intermediate compounds (III–V) with all possible variations, due to the asynchronous entry of terminal groups of chalcone adducts into the reaction [14].

При переходе от этанола к другим растворителям (ацетонитрил, ДМФА) отмечено еще большее снижение хемоселективности реакции. При кипячении в ацетонитриле взаимодействие халконо-поданда (VIIa) с ацетоуксусным эфиром в присутствии гидр-

Схема 2



оксида калия приводит к образованию более 10 веществ (по данным ВЭЖХ), которые удалось разделить только с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35). Из реакционной массы было выделено 5 основных фракций с временами удерживания 8.3, 9.3, 21.6, 25.6, 30.0 мин, которые, по данным ВЭЖХ, ВЭЖХ/МС и ЯМР ^1H , были отнесены к соединениям (XIa, Xa, XIIa, IXa, VIIIa) (схема 2) соответственно в соотношении 2:5:11:40:42. Каждая из пяти фракций характеризуется молекулярным пиком $[M + \text{H}]^+$ в масс-спектре соответствующего соединения (ВЭЖХ/МС) при сопоставимых для ВЭЖХ временах удерживания: 9.6, 10.6, 20.9, 23.9, 26.3 и 38.4 мин (ацетонитрил–вода, 60:40).

Несимметричные поданды (Xa, XIa), имеющие по одному циклогексеновому фрагменту, в спектрах ЯМР ^1H характеризуются одним набором резонансных сигналов, соответствующих сигналам модельных соединений (Vб, VIб). Это свидетельствует о существовании соединения (Xa) в виде *RS,SR*-диастереомера, а соединения (XIa) – в виде рацемической смеси. В спектрах ЯМР ^1H симметричных подандов (VIIIa, XIIa) наблюдаются по два набора резонансных сигналов, которые имеют близкие значения. Сигналы протонов H^1 при 6.45, 6.44 м.д. в спектре соединения (VIIIa) и 6.31, 6.32 м.д. в спектре соединения (XIIa) (схема 2) совпадают с приведенными химическими сдвигами и мультиплетностью протонов в спектре соединения (Vб) в работе [8]. На основании результатов, полученных для модельного соединения (Vб), литературных данных [8], и учитывая симметричность подандов, можно сделать предположение, что соединения (VIIIa, XIIa) преимущественно образуются в виде смеси диастереомеров, имеющих терминальные циклогексеновые фрагменты с *RS,SR*-конфигурацией. В спектрах ЯМР ^1H соединений (VIIIб, IXa, б) наблюдается по одному набору резонансных сигналов, обнаружено только незначительное уширение сигналов протонов циклогексенового кольца.

При перемешивании раствора халконо-поданда (VIIб) в ДМФА с ацетоуксусным эфиром в течение месяца в присутствии гидроксида бария была получена смесь соединений (XIIIб) и (XIVб). С помощью препаративной ВЭЖХ они были выделены с выходами 10 и 12% соответственно. При воздействии ультразвука время реакции удалось сократить до 40 мин, а выход соединения (XIIIб) повысить до 19%.

Аналогично соединению (IVб), которое полностью трансформируется при сорбции на Al_2O_3 в соединение (Vб), при сорбции на оксиде алюминия

смесь подандов (XIIIб, XIVб) полностью превращается в поданд (VIIIб). Исходный халконо-поданд (VIIб), также присутствующий в реакционной массе, остается в неизменном виде.

Следовательно, наноразмерный Al_2O_3 не катализирует первую стадию реакции Робинсона – присоединение Михаэля, а наноксиды Al_2O_3 и $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, как было описано выше, проявляют свои каталитические свойства в исследуемой реакции только в основных условиях.

Таким образом, рассмотрено два способа использования гетерогенных катализаторов в реакции Робинсона. Первый – проведение реакции в органических растворителях. Второй – сорбция интермедиатов реакции Робинсона (IVб) или смеси (XIIIб, XIVб) на поверхности катализатора с последующим нагреванием и десорбцией. В этаноле в основных условиях и в присутствии наноксида алюминия хемоселективность реакции Робинсона [8] с участием халкона (IIб) повышается, а выход циклогексенона (Vб) увеличивается до 80%. В этих же условиях поданды (VIIIa, б) получены с удовлетворительными выходами (21 и 36%). Сочетание первого и второго способов – синтез интермедиатов в этаноле, а затем их сорбция–нагревание–десорбция позволяет достичь количественного выхода модельного соединения (Vб) и 45%-ного выхода поданда (VIIIб).

Подобраны условия для получения соединений (XIIIб, XIVб), которые являются перспективными для синтеза подандов, содержащих аннелированные гетероциклы. Выделены несимметричные поданды (IX–XI) – потенциальные биологически активные соединения.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Spectrum One фирмы Perkin Elmer с помощью приставки диффузного отражения DRA (США). Спектры ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 записаны на приборе Bruker DRX-400 с рабочей частотой 400.16 МГц, химические сдвиги измеряли относительно ТМС (^1H). Соотношение соединений (VIIIa–XIIa) определяли методом ВЭЖХ, сравнивая интегральные площади пиков при λ 285 нм на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series (Agilent Technologies, США), колонка Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6×150 мм, размер частиц 5 мкм (Agilent Technologies, США). Скорость потока подвижной фазы 0.8 мл/мин. Температура колонки 25°C. Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении регистрировали после хроматографического разделения на хромато-масс-спектрометре

Shimadzu LCMS-2010 (Япония). Колонка Supelcosil LC-18 250×4.6 мм, 5 мкм, элюент – ацетонитрил–вода, 6:4, 1.0 мл/мин при 60°C. Параметры масс-спектрометра установлены согласно процедуре автонастройки. Температура линии десольватации 250°C. В качестве катализаторов использовали наноксиды Al₂O₃ с удельной поверхностью 27 м²/г, полученные газовой фазой методом [9], наноксиды SiO₂–TiO₂ и MgO с удельной поверхностью 200–400 м²/г, полученные золь-гель методом [10]. Моногидрат гидроксида бария получали по методике [8].

РСА соединения (Vб) выполняли на автоматическом монокристалльном дифрактометре Xcalibur 3 при 295(2) К (MoK_α-излучение, графитовый монохроматор, ω/2θ-сканирование в области 2θ < 66.86°). C₂₃H₂₄O₄. Кристаллографические данные: *a* 10.5124(10), *b* 8.0909(7), *c* 23.2626(13) Å; α 90.00, β 91.410(6), γ 90.00°, *V* 1978.0(3) Å³, пространственная группа *P*2(1)/*n*, моноклинная сингония, *Z* 4, C₂₃H₂₄O₄, *d*_{расч.} 1.224 г/см³. Измерены интенсивности 9503 отражений, из них 4759 независимых. Полнота набора данных для углов 2.67 < θ < 28.28° 97.1%. Поглощение не учитывали ввиду его малой величины (μ 0.083 мм⁻¹). Структуру рассчитывали прямым методом по программе SHELXS-97 [15]. Уточнение параметров структуры проводили методом наименьших квадратов в анизотропно-изотропном (для атомов H) приближении по комплексу программ SHELXS-97, рассчитывали геометрически (модель *наездника*). Окончательные значения факторов расходимости: *wR*₂ 0.0685, *R*₁ 0.0379 для 2186 отражений с *I* > 2σ и *wR*₂ 0.0744, *R*₁ 0.1061 для всех отражений при факторе добротности *S* 1.008. Пики максимума и минимума остаточной электронной плотности 0.126 и –0.138 е·Å⁻³.

Сорбция соединений происходила при смешении сорбата и оксида алюминия в массовом соотношении 10:1 в этаноле, с дальнейшим удалением этанола при нагревании. Элюировали соединения хлороформом.

Соединения (IIIб–VIб). Общая методика. 0.25 г (1 ммоль) халкона (IIб) растворяли в 10 мл этанола и добавляли 0.13 г (1 ммоль) ацетоуксусного эфира (I). Время выдерживания реакционной смеси, температура, катализатор и его количество см. в таблице. Реакционную смесь заливали водой, осадок отфильтровывали, соединения (IVб, Vб) очищали перекристаллизацией из этанола, соединение (IIIб) выделяли методом градиентной флэш-хроматографии (SiO₂, 60/40, элюент – толуол–ацетонитрил). Соединение (VIб) выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ в системе ацетонитрил–вода, 65:35.

Глубину превращения халкона (IIб) определяли, анализируя реакционные смеси с помощью данных спектроскопии ЯМР ¹H и используя выборочные резонансные сигналы протонов, имеющих заметные различия в химических сдвигах, δ, м.д., (IIб): 7.92 д (1H, H^β, *J* 15.8 Гц) и 8.08 д (1H, H^α, *J* 15.8 Гц); (RR/SS)-(IIIб): 1.15 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 7.1 Гц), 1.99 с (3H, CH₃); (RS/SR)-(IIIб): 0.83 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 7.1 Гц), 2.23 с (3H, CH₃); (IVб): 5.56 с (1H, OH); (Vб), 6.56 д (1H, CH=C, *J* 2 Гц); (VIб), 6.45 д (1H, CH=C, *J* 1.2 Гц). Сигналы протонов для соединения (IIIб) отнесены по аналогии с работой [8], где для RS/SR-диастереомера метильные протоны сложноэфирного фрагмента расположены в более сильном поле.

Этил [2-ацетил-5-оксо-5-фенил-3-(2-этоксифенил)]-пентаноат (IIIб) получен в виде двух пар (RS/SR)- и (RR/SS)-диастереомеров в соотношении 43:57, по данным ЯМР ¹H. Выход 44%, маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3062 (CH_{арил.}), 2980, 2935 (CH_{алкил.}), 1742 (C=O сл. эфира), 1716 (C=O кетона), 1687 [C=O, PhC(O)], 1358, 1246 [CC(O)O], 1044 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., RS/SR-изомер: 0.83 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 7.1 Гц), 1.28 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.0 Гц), 2.23 с (3H, CH₃), 3.20 д.д. (1H_{зем.}, *J* 16.0, 4.0 Гц), 3.42 д.д. (1H_{зем.}, *J* 16.0, 10.0 Гц), 3.80–4.40 м (6H_{алиф.}), 6.70–7.90 м (9H_{аром.}); RR/SS-изомер: 1.15 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 7.1 Гц), 1.28 т (3H, CH₃CH₂, *J* 16.0, 4.0 Гц), 3.49 д.д. (1H_{зем.}, *J* 16.0, 10.0 Гц), 3.80–4.40 м (6H_{алиф.}), 6.70–7.90 м (9H_{аром.}). Найдено, %: C 72.42; H 7.08. C₂₃H₂₆O₅. Вычислено, %: C 72.23; H 6.85.

Этил [4-гидрокси-2-оксо-4-фенил-6-(2-этоксифенил)циклогексан]-1-карбоксилат (IVб). Выход 52%, т.пл. 144–146°C. ИК спектр, ν, см⁻¹ 3432 (O–H), 3059, 3020 (CH_{арил.}), 2976–2881 (CH_{алкил.}), 1739 (C=O сл. эфира), 1688 (C=O кетона), 1290–1250, 1045–1029 (C–O–C), 1130 (C–O–C), 747, 698 (CH_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.97 т (3H, CH₃CH₂OCO, *J* 7.0 Гц), 1.38 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 6.9 Гц), 1.86 д (1H, H^{5e}, *J* 13.5 Гц), 2.44 д (1H, H^{5a}, *J* 13.5 Гц), 2.44 д (1H, H^{3e}, *J* 13.6 Гц), 3.27 д (1H, H^{3a}, *J* 13.6 Гц), 3.92 м (2H, CH₂CH₃OCO), 4.05 к (2H, CH₂CH₃O, *J* 6.9 Гц), 4.20 м (1H, H⁶), 4.32 д (1H, H¹, *J* 12.4 Гц), 5.56 с (1H, OH), 6.90–7.60 м (9H_{аром.}). Найдено, %: C 72.54; H 6.92. C₂₃H₂₆O₅. Вычислено, %: C 72.23; H 6.85.

Этил [2-оксо-4-фенил-6-(2-этоксифенил)циклогекс-3-ен]-1-карбоксилат (Vб). Выход 35%, т.пл. 89–92°C, ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 70:30), время удерживания 21.0 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 3033 (CH_{арил.}), 2976, 2936, 2897 (CH_{алкил.}), 1725 (C=O сл. эфира), 1646 (C=O, кетона), 1608, 1494, 1450 (C=C),

1364 (CH_{алиф.}), 1175, 1144, 1022 (C–O–C), 751, 700 (CH_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.93 т (3H, CH₃CH₂OSO, J 7.0 Гц), 1.32 т (3H, CH₃CH₂O, J 6.8 Гц), 2.96 д.д (1H, H^{5e}, J 18, 4 Гц), 3.09 д.д.д (H^{5a}, J 18, 11.6, 2 Гц), 3.92 к (2H, CH₃CH₂OSO, J 7.0 Гц), 3.99 м (1H, H⁶), 4.07 к (2H, CH₃CH₂O, J 6.8 Гц), 4.24 д (1H, H¹, J 13.3 Гц), 6.56 д (1H, H³, J 2 Гц), 6.90–7.70 м (9H_{аром.}). Найдено, %: С 75.68; Н 6.80. С₂₃H₂₄O₄. Вычислено, %: С 75.80; Н 6.64.

3-Фенил-5-(2-этоксифенил)циклогекс-2-ен-1-он (VIб). Выход 15%, т.пл. 61–63°C. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 70:30), время удерживания 17.16 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3059, 3035 (CH_{арил.}), 2982–2886 (CH_{алкил.}), 1657 (C=O кетона), 1596, 1574, 1492, 1429 (C=C), 1429, 1370 (CH_{алиф.}), 1126, 1050 (C–O–C), 757, 692 (CH_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₃CH₂, J 6.9 Гц), 2.50 м (1H, CH_{зем.}), 2.79 д.д (1H, CH_{зем.}, J 16.1, 13.1 Гц), 3.0 м (2H, CH_{зем.}), 3.73 м (1H, H⁵), 4.07 к (2H, CH₃CH₂, J 6.9 Гц), 6.45 д (1H, CH=C, J 1.2 Гц), 6.90–7.70 м (9H_{аром.}).

Соединения (VIIа, б–IXа, б, Ха–ХIIа). Общая методика. 1 ммоль халкона (VIIа) или (VIIб) растворяли в 15 мл растворителя (этанол, ДМФА, ацетонитрил), добавляли 3 ммоль ацетоуксусного эфира (I) и 1 ммоль гидроксида калия. Реакционную смесь перемешивали 6–25 ч при 70–80°C, растворитель отгоняли, осадок несколько раз промывали охлажденным на льду этанолом, выпавший осадок перекристаллизовывали из этанола. Соединения (IXа, б, Ха–ХIIа) выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Диэтил 6,6'-[этан-1,2-диилбис(оксибензол-2,1-диил)]бис(2-оксо-4-фенилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат) (VIIIа). Выход 21%, т.пл. 144–148°C. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 29.9 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 3035 (CH_{арил.}), 2982–2890 (CH_{алкил.}), 1732 (C=O сл. эфира), 1656 (C=O кетона), 1610 (C=C), 1239, 1141, 1027 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (два набора резонансных сигналов): 0.84 т (6H, 2CH₃CH₂OSO, J 7.1 Гц), 2.85 д.д (2H, H^{5e}, J 18.0, 4.6 Гц), 3.00 м (2H, H^{5a}), 3.82 к (4H, CH₃CH₂OSO, J 7.1 Гц), 3.93 м (2H, H⁶), 4.18 д (2H, H¹, J 13.2 Гц), 6.45 д (2H, CH=C, J 2 Гц), 6.80–7.60 м (18H_{аром.}). Найдено, %: С 73.51; Н 6.05. С₄₄H₄₂O₈·Н₂O. Вычислено, %: С 73.72; Н 6.19.

Диэтил 6,6'-[3-оксапентан-1,5-диилбис(оксибензол-2,1-диил)]бис(2-оксо-4-фенилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат) (VIIIб). Выход 36%, т.пл. 138–140°C. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 38.0 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3067, 3035 (CH_{арил.}), 2930, 2874 (CH_{алкил.}), 1734 (C=O сл. эфира), 1659 (C=O, кетона), 1601, 1491, 1447 (C=C), 1241,

1142, 1054 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.89 т (6H, CH₃CH₂OSO, J 7.2 Гц), 2.95 уш.д.д (2H, H^{5e}, J 18 Гц), 3.11 м (2H, H^{5a}), 3.92 м (4H, CH₃CH₂OSO), 3.69–3.90 м (8H, CH₂O), 3.92 м (2H, H⁶), 4.27 д (2H, H¹, J 13.2 Гц), 6.49 д (2H, CH=C, J 1.6 Гц), 6.80–7.70 м (18H_{аром.}). Найдено, %: С 74.41; Н 6.18. С₄₆H₄₆O₉. Вычислено, %: С 74.37; Н 6.24.

Этил 2-оксо-6-(2-{2-[2-(5-оксо-3-фенилциклогекс-3-енил)фенокси]этокси}фенил)-4-фенилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат (IXа). Выход <2%. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 25.5. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 3036 (CH_{арил.}), 2968–2874 (CH_{алкил.}), 1736 (C=O сл. эфира), 1658 (C=O кетона), 1601 (C=C), 1238, 1145, 1044 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.83 т (3H, CH₃CH₂OSO, J 7.2 Гц), 2.4 д.т (1H, CH_{зем.}, J 16.4, 3.4 Гц), 2.60–3.10 м (5H_{алиф.}), 3.50–4.00 м (2H_{алиф.}), 3.80 к (2H, CH₃CH₂OSO, J 7.2 Гц), 4.18 д (1H_{алиф.}, J 13.2 Гц), 4.40 м (4H_{алиф.}), 6.33 д (2H, CH=C, J 1.6 Гц), 6.42 д (2H, CH=C, J 1.8 Гц), 6.80–7.60 м (18H_{аром.}).

Этил 2-оксо-6-[2-(2-{2-(2-[5-оксо-3-фенилциклогекс-3-енил]фенокси)этокси}этокси)фенил]-4-фенилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат (IXб). Выход 10%, т.пл. 63–65°C. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 33.3 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3067 (CH_{арил.}), 2979–2887 (CH_{алкил.}), 1734 (C=O сл. эфира), 1659 (C=O кетона), 1611, 1574, 1492, 1447 (C=C), 1244, 1146, 1060 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90 т (3H, CH₃CH₂OSO, J 6.8 Гц), 2.50–3.10 м (6H_{алиф.}), 3.20–4.30 м (13H_{алиф.}), 6.39 уш.д (2H, CH=C), 6.48 уш.д (2H, CH=C), 6.70–7.70 м (18H_{аром.}).

Этил 2-оксо-4-фенил-6-(2-{2-[2-(2-формил)фенокси]этокси}фенил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (Ха). Выход <2%. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 9.3 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: (C=O сл. эфира), 1685 (C=O альдегида), 1661 (C=O кетона). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.87 т (3H, CH₃CH₂OSO, J 7.1 Гц), 2.9 д.д (1H, H^e, J 17.9, 4.2 Гц), 3.09 д.д.д (1H, H^a, J 17.9, 11.6, 1.2 Гц), 3.85 к (2H, CH₃CH₂OSO, J 7.1 Гц), 3.9 м (1H_{алиф.}), 4.24 д (1H, J 13.2 Гц), 4.40–4.60 м (4H_{алиф.}), 6.44 д (1H, CH=C, J 1.2 Гц), 6.80–7.60 м (13H_{аром.}), 10.24 с (1H_{альд.}).

2-{2-[2-(5-Оксо-3-фенилциклогекс-3-ен-1-ил)-фенокси]этокси}бензальдегид (XIа). Выход 5%. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 8.3 мин. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1685 (C=O альдегида), 1660 (C=O кетона). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.33 м (1H, CH_{зем.}), 2.60–3.10 м (4H_{алиф.}), 4.40–4.60 м (4H_{алиф.}), 6.36 д (2H, CH=C, J 2 Гц), 6.90–7.50 м (13H_{аром.}), 10.24 с (1H_{альд.}).

5,5'-[Этан-1,2-диилбис(оксибензол-2,1-диил)]-

бис(3-фенилциклогекс-2-ен-1-он) (XIIa). Выход 10%. ВЭЖХ (ацетонитрил–вода, 65:35), время удерживания 21.6 мин. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (C=O кетона). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (два набора резонансных сигналов): 2.41 м (2H, $\text{CH}_{\text{зем}}$), 2.70 д.д.д (2H, $\text{CH}_{\text{зем}}$, J 15.5, 12.9, 2.6 Гц), 2.9 м (4H $_{\text{алиф}}$), 3.62 м (2H $_{\text{алиф}}$), 4.50–4.35 м (4H, CH_2O), 6.31 д, 6.32 д (2H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.90–7.50 м (18H $_{\text{аром}}$).

Соединения (XIIIб, XIVб). 1 ммоль халконоподанда (VIIб) растворяли в 15 мл ДМФА, добавляли 3 ммоль ацетоуксусного эфира (I) и 0.1 ммоль моногидрата гидроксида бария. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 дней или при облучении ультразвуком в течение 40 мин.

Диэтил 3,3'-[3-оксапентан-1,5-диилбис(оксибензол-2,1-диил)]бис(2-ацетил-5-оксо-5-фенилпентаноат) (XIIIб). Выход 19%, маслообразное вещество. Смесь (*RR/SS*)- и (*RS/SR*)-диастереомеров, различающихся конфигурацией фрагментов терминальных групп, 58:42. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3063, 3036 ($\text{CH}_{\text{арил}}$), 2980–2915 ($\text{CH}_{\text{алкил}}$), 1743 (C=O сл. эфира), 1717 (C=O кетона), 1688 [C=O, PhC(O)], 1290–1250, 1056–1030 (C–O–C), 756, 692 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *RS/SR*-изомер: 0.821 т, 0.815 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 7.1 Гц), 2.20 с, 2.21 с (6H, CH_3), 3.20 м (2H $_{\text{зем}}$), 3.59 м (2H $_{\text{зем}}$), 3.70–4.50 м (16H $_{\text{алиф}}$), 6.70–7.90 м (18H $_{\text{аром}}$); *RR/SS*-изомер: 1.10 т, 1.11 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 7.1 Гц), 1.96 с, 1.97 с (6H, CH_3), 3.33 м (2H $_{\text{зем}}$, J 4.0 Гц), 3.59 м (2H $_{\text{зем}}$), 3.80–4.40 м (16H $_{\text{алиф}}$), 6.70–7.90 м (18H $_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 70.77; H 6.47. $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{O}_{11}$. Вычислено, %: C 70.93; H 6.47.

Диэтил 6,6'-[3-оксапентан-1,5-диилбис(оксибензол-2,1-диил)]бис(4-гидрокси-2-оксо-4-фенилциклогексан-1-карбоксилат) (XIVб). Выход 10%. маслообразное вещество. Смесь диастереомеров. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3483 (O–H), 3061, 3027 ($\text{CH}_{\text{арил}}$), 2926, 2872 ($\text{CH}_{\text{алкил}}$), 1742, 1715 (C=O сл. эфира), 1686 (C=O кетона), 1290–1250, 1056–1030 (C–O–C), 1150 (C–O–C), 754, 698 ($\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 7.2 Гц), 1.91 д (2H $_{\text{зем}}$, J 4.7 Гц), 2.44 м (2H $_{\text{зем}}$), 3.20 м (2H $_{\text{зем}}$), 3.50–4.50 м (18H $_{\text{алиф}}$), 5.55 с, 5.57 с (2H, OH); 6.70–8.90 м (18H $_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 73.02; H 6.89. $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{O}_{11}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$. Вычислено, %: C 73.08; H 6.71.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (грант НШ-3656-2014.3), РФФИ (грант 14-03-90021-Бел а), а также УрО РАН (проекты № 12-П-234-2003, 12-П-3-1030, 12-Т-3-1025, МНГ 13-3-НП-661).

Список литературы

1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Замещенные циклогексанолы. Саратов: изд-во Саратовского госуниверситета. **1999**, 30–46, 10.
2. Shakil N.A., Singh M.K., Sathiyendiran M., Kumar J. Padaria J.C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 59, 120.
3. Гейн В.Л., Прусакова А.С., Носова Н.В. *Хим.-фарм. ж.* **2010**, 44 (8), 25.
4. Badshah A., Nawaz S., Nazar M.F., Shah S.S., Hasan A. *J. Fluoresc.* **2010**, 20, 1049.
5. Miyaoka H., Kajiwaru Y., Hara M., Suma A., Yamada Y. *Tetrahedron. Asymmetry.* **1999**, 10, 3189.
6. Potemkin V.A., Grishina M.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Ovchinnikova I.G., Ishmetova R.I. *Pharm. Chem. J.* **2003**, 37, 468.
7. Chupakhin O.N., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Mordovskoi G.G., Khomenko A.G., Golyshevskaya V.I., Zueva M.N., Ovchinnikova I.G. *Eur. Pat.* 1081131 A1. **2001**.
8. Delaude L., Grandjean J., Noels A.F. *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1225.
9. Yermakov A.E., Uimin M.A., Galakhov V.R., Kuopper K., Robin S., Neiemann M. *J. Metastable and Nanocrystalline Materials.* **2005**, 24–25, 43.
10. Мурашкевич А.Н., Лавицкая А.С. *Вестн НАН Беларуси. Сер. хим. н.* **2007**, 2, 5.
11. Федорова О.В., Корякова О.В., Валова М.С., Овчинникова И.Г., Титова Ю.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. *Кинетика и Катализ.* **2010**, 51, 590.
12. Stanley J., Kingsbury C.A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2539.
13. Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Кузьмина Л.Г., Слепухин П.А., Тумашов А.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2009**, 2219.
14. Овчинникова И.Г., Валова М.С., Маточкина Е.Г., Кодесс М.И., Тумашов А.А., Слепухин П.А., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, 941.
15. Sheldrick G.M. SHELXS97. Program for the solution of crystal structure. University of Göttingen, Germany, **1997**.