

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23780

(13) С1

(46) 2022.08.30

(51) МПК

C 07C 45/45 (2006.01)

C 07C 49/633 (2006.01)

(54)

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ БИЦИКЛО[3.3.1]НОНА-3,6-ДИЕН-2-ОНОВ

(21) Номер заявки: а 20200336

(22) 2020.11.27

(43) 2022.06.30

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

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

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

(56) GUPTA R.D. et al. A Highly Efficient Synthesis of Functionalised Bridged-Cycloalkenones from γ,δ -Unsaturated Methyl Ketones by a Modified Formylation-Cyclisation Route. Indian Journal of Chemistry, 1983, v. 22B, № 7, p. 619-620.

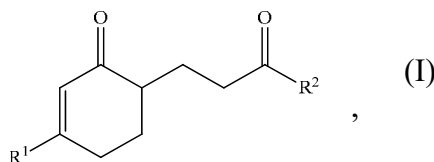
RIMKUS R. et al. 4,8-Disubstituted Bicyclo[3.3.1]nona-2,6-dienes as Chiral Ligands for Rh-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions. European Journal of Organic Chemistry, 2015. Найдено на [<https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejoc.201500202>].

SU 789490, 1980.

GB 1504694, 1978.

(57)

Способ получения 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, включающий кислотно-катализируемую внутримолекулярную конденсацию 1,5-дикарбонильного соединения, отличающийся тем, что в качестве 1,5-дикарбонильного соединения используют соединение общей структурной формулы (I):



- где а) R^1 и R^2 означают C_6H_5 , или
б) R^1 и R^2 означают $4CH_3OC_6H_4$, или
в) R^1 и R^2 означают $4CH_3C_6H_4$, или
г) R^1 и R^2 означают $6CH_3O$ -naphthalene-2-yl,

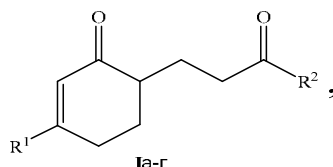
которое кипятят в ацетонитриле в присутствии хлорной или серной кислоты, взятой в количестве 20 мол. %.

Изобретение относится к области органической химии, в частности к способам получения 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, которые обладают различными видами биологической активности и находят применение в тонком органическом синтезе для получения широкого круга карбо- и гетероциклических соединений.

В литературе можно обнаружить способ получения производных бицикло[3.3.1]нона из 1,5-дикарбонильных соединений при помощи основно-катализируемой альдольно-кратоновой конденсации [1]. Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является способ построения системы бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она, представляющий собой две последовательные кислотнo-катализируемые альдольно-кратоновые конденсации: межмолекулярную реакцию γ,δ -ненасыщенных кетонов с триметилортоформиатом и внутримолекулярную, приводящую к производным бицикло[3.3.1]нона [2]. Описанные выше способы позволяют получать полициклические еноны с достаточно хорошими выходами. Существенным недостатком применения указанных способов для получения производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она является сложность, а зачастую и невозможность синтеза исходных соединений.

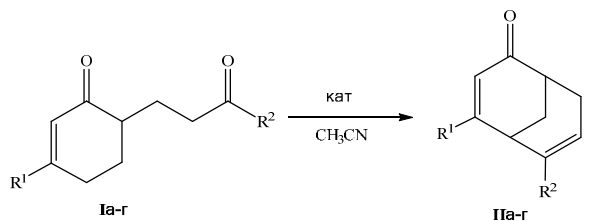
Задачей данного изобретения является разработка способа получения 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов, который позволяет получать данные карбоциклические продукты из доступных соединений, содержащих различные заместители.

Данная задача решается тем, что получение 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов включает кислотнo-катализируемую внутримолекулярную конденсацию 1,5-дикарбонильного соединения, отличается тем, что в качестве 1,5-дикарбонильного соединения используют соединение общей структурной формулы (I), которое кипятят в ацетонитриле в присутствии хлорной или серной кислоты, взятой в количестве 20 мол. %:



- где а) R^1 и R^2 означают C_6H_5 , или
 б) R^1 и R^2 означают $4CH_3OC_6H_4$, или
 в) R^1 и R^2 означают $4CH_3C_6H_4$, или
 г) R^1 и R^2 означают $6CH_3O$ -naphthalene-2-yl.

Процесс получения 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов II (а-г) иллюстрируется следующей схемой:



- где а) R^1 и R^2 означают C_6H_5 , или
 б) R^1 и R^2 означают $4CH_3OC_6H_4$, или
 в) R^1 и R^2 означают $4CH_3C_6H_4$, или

г) R¹ и R² означают 6CH₃O-naphthalene-2-yl.

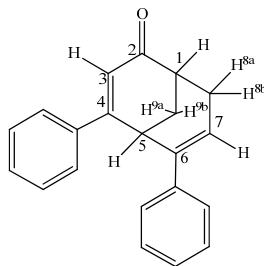
В свою очередь, исходные 1,5-дикетоны I (а-г) могут быть легко получены посредством конденсации соответствующих солей Манниха и ацетоуксусного эфира. Простота осуществления процесса, доступность исходных дикетонов I (а-г) и отсутствие необходимости применения дорогостоящих катализаторов позволяют рассматривать предложенный способ как мощный инструмент для построения бицикло[3.3.1]ноновой системы. Достаточно мягкие условия реакции внутримолекулярной конденсации позволяют сохранить ключевые лабильные фрагменты бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов. Данный способ синтеза позволил получить ранее неописанные производные II (а-г).

Изобретение поясняется следующими примерами:

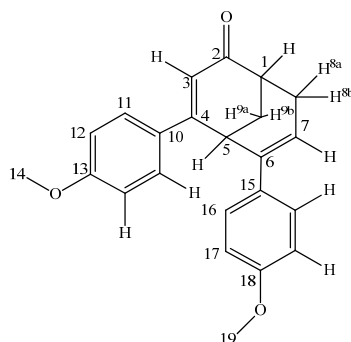
Пример 1.

Получение бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов II (а-в), где в качестве катализатора используется хлорная кислота.

В круглодонную колбу помещают 5 ммоль 1,5-дикетона I (а-в), 1 ммоль (0,13 мл 54 %-ного водного раствора хлорной кислоты плотности 1,46 г/см³), 25-35 мл ацетонитрила и центр кипения. Присоединяют к колбе обратный холодильник и кипятят смесь 5 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи тонкослойной хроматографии. После окончания реакции реакцию массу охлаждают, упаривают вдвое при пониженном давлении, затем обрабатывают 50 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Продукт экстрагируют хлористым метиленом (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивают над сернокислым магнием, удаляют растворитель при пониженном давлении. Полученное масло подвергают хроматографии на силикагеле (элюент - петролейный эфир/этилацетат 4:1).

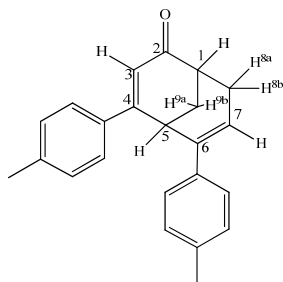


4,6-дифенилбицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он II а. Выход 80 %, бесцветное масло. ¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7.26-7.11 (8H, m, ArH); 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz, ArH); 6.20 (1H, s, H-3); 5.69 (1H, t, J = 3.7 Hz, H-7); 3.97 (1H, s, H-5); 2.93-2.87 (1H, m, H-1); 2.69 (1H, ddd, J = 19.3, 7.5, 2.8 Hz, H-8b); 2.58 (1H, dt, J = 12.3, 3.1 Hz, H-9b); 2.34 (1H, dd, J = 19.3, 4.2 Hz, H-8a); 2.27 (1H, dt, J = 12.3, 2.7 Hz, H-9a) мд. ¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ: 203.7; 167.5; 141.5; 135.4; 130.1; 128.6; 127.2; 124.4; 124.1; 122.8; 122.0; 120.4; 39.2; 36.5; 32.3; 28.1 мд. ИК (в таблетке KBr) ν̄: 3016; 2951; 2928; 2885; 2840; 1722; 1655; 1603; 1568; 1158; 1027 см⁻¹. Элементный анализ: найдено, %: С, 88.02; Н, 6.32; вычислено, %: С, 88.08; Н, 6.34.



BY 23780 C1 2022.08.30

4,6-бис(4-метоксифенил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он II б. Выход 82 %, бесцветное масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-11); 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-16); 6.69 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-12); 6.68 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-17); 6.20 (1H, s, H-3); 5.69 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-7); 3.97 (1H, s, H-5); 3.75 (3H, s, H-14); 3.73 (3H, s, H-19); 2.93-2.87 (1H, m, H-1); 2.69 (1H, ddd, $J = 19.3, 7.5, 2.8$ Hz, H-8b); 2.58 (1H, dt, $J = 12.3, 3.1$ Hz, H-9b); 2.34 (1H, dd, $J = 19.3, 4.2$ Hz, H-8a); 2.27 (1H, dt, $J = 12.3, 2.7$ Hz, H-9a) мд. ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 203.4 (C-3); 167.5 (C-4); 161.0 (C-13); 158.6 (C-18); 141.7 (C-6); 134.4 (C-15); 130.1 (C-10); 128.4 (C-11); 127.7 (C-16); 123.5 (C-7); 122.5 (C-3); 113.8 (C-12); 113.4 (C-17); 55.3 (C-14); 55.2 (C-19); 39.2 (C-1); 36.5 (C-5); 32.3 (C-9); 28.9 (C-8) мд. ИК (в таблетке KBr) $\bar{\nu}$: 3014; 2951; 2928; 2882; 2841; 1720; 1651; 1602; 1568; 1511; 1463; 1442; 1284; 1271; 1247; 1210; 1185; 1158; 1027; 995 cm^{-1} . Элементный анализ: найдено, %: C, 79.70; H, 6.38; вычислено, %: C, 79.74; H, 6.40.

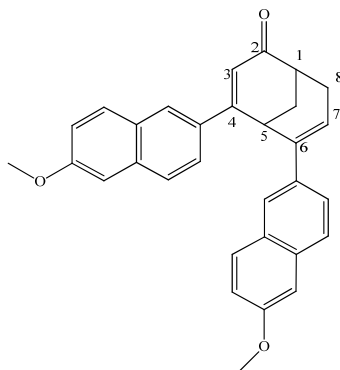


4,6-ди-*n*-толилбицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он II в. Выход 80 %, бесцветное масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.19 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH); 7.00 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH); 6.98 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH); 6.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH); 6.21 (1H, s, H-3); 5.75 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-7); 3.99 (1H, s, H-5); 2.94-2.87 (1H, m, H-1); 2.69 (1H, ddd, $J = 19.5, 7.8, 3.0$ Hz, H-8b); 2.59 (1H, dt, $J = 12.1, 3.1$ Hz, H-9b); 2.35 (1H, dd, $J = 19.5, 4.3$ Hz, H-8a); 2.27 (1H, dt, $J = 12.3, 2.7$ Hz, H-9a) 2.25 (3H, s, CH_3); 2.23 (3H, s, CH_3) мд. ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ : 203.6; 168.1; 142.1; 140.0; 138.8; 136.6; 135.2; 129.1; 128.8; 126.7; 126.4; 123.9; 123.5; 39.3; 36.5; 32.5; 28.9; 21.2; 21.0 мд. Элементный анализ: найдено, %: C, 87.81; H, 7.00; вычислено, %: C, 87.86; H, 7.05.

Пример 2.

Получение бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она II г, где в качестве катализатора используется серная кислота.

В круглодонную колбу помещают 5 ммоль 1,5-дикетона I г, 1 ммоль (0,06 мл 92 %-ной серной кислоты), 50 мл ацетонитрила и якорь магнитной мешалки. Присоединяют к колбе обратный холодильник и кипятят смесь при интенсивном перемешивании 5 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи тонкослойной хроматографии. После окончания реакции реакционную массу охлаждают, упаривают вдвое при пониженном давлении, затем обрабатывают 50 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Продукт экстрагируют хлористым метиленом (3×20 мл). Объединенные экстракты высушивают над сернокислым магнием, удаляют растворитель при пониженном давлении. Полученное масло подвергают хроматографии на силикагеле (элюент - петролейный эфир/этилацетат 4:1).



4,6-бис (6-метоксинафталин-2-ил)бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-он II г. Выход 62 %. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7.63 (1H, s, ArH); 7.54-7.38 (5H, m, ArH); 7.32 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, ArH); 6.99 (2H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, ArH); 6.97-6.93 (2H, m, ArH); 6.91 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, ArH); 6.39 (1H, s, H-3); 5.92 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-7); 4.24 (1H, s, H-5); 3.82 (3H, s, OCH_3); 3.80 (3H, s, OCH_3); 3.00-2.94 (1H, m, H-1); 2.77 (1H, ddd, $J = 19.5, 7.2, 3.0$ Hz, H-8b); 2.67 (1H, dt, $J = 12.0, 3.0$ Hz, H-9b); 2.44 (1H, dd, $J = 19.5, 4.1$ Hz, H-8a); 2.37 (1H, dt, $J = 12.0, 2.5$ Hz, H-9a) мд. ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) 6: 201.7; 165.1; 161.9; 158.7; 141.2; 139.5; 138.9; 138.5; 134.2; 130.6; 129.5; 128.4; 127.7; 127.0; 124.8; 124.3; 123.9; 123.5; 122.5; 120.8; 119.4; 118.0; 113.6; 113.4; 106.0; 105.5; 55.3; 55.0; 39.1; 36.0; 32.5; 28.5 мд. Элементный анализ: найдено, %: С, 83.35; Н, 5.81; вычислено, %: С, 83.38; Н, 5.87.

Таким образом, использование кислотно-катализируемой внутримолекулярной конденсации 1,5-дикарбонильных соединений общей структурной формулы (I) с последующим кипячением их в ацетонитриле в присутствии 20 молярных процентов хлорной или серной кислот открывает путь синтеза 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов и позволяет получать их из дешевого и доступного сырья с высокими выходами.

Предлагаемый способ получения 4,6-дизамещенных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов может быть использован и внедрен на предприятиях фармацевтической промышленности, в частности на предприятиях "Белмедпрепараты", "Академфарм".

Источники информации:

1. KNOEVENAGEL E. Synthesen in der Pyridinreihe. VI. Mittheilung: Ueber die Hantzsch'sche Dihydropyridinsynthese und deren Erweiterungen. Chemische Berichte, 1903, v. 36, iss. 2, p. 2180-2190.

2. GUPTA R.D. et al. A Highly Efficient Synthesis of Functionalised Bridged-Cycloalkenones from γ,δ -Unsaturated Methyl Ketones by a Modified Formylation-Cyclisation Route. Indian Journal of Chemistry, 1983, v. 22B, p. 619-620.