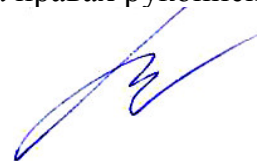


На правах рукописи



Ким Джун Кын

**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ β -ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ:
CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-АКТИВАЦИЯ РЕАГЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ АЦИЛИРОВАНИЯ
КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

МОСКВА - 2015

Работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Ковалев Владимир Васильевич

Официальные оппоненты: **Грачев Михаил Константинович**
доктор химических наук, профессор,
и. о. зав. каф. органической химии Института
биологии и химии ФГБОУ ВПО «Московский
педагогический государственный университет»

Пржевальский Николай Михайлович
доктор химических наук, профессор
кафедры физической и органической химии
ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный
университет МСХА им. К.А. Тимирязева»

Ведущая организация: ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится «19» июня 2015г. в 12:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В.Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект д.27.

Автореферат размещен на сайте химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (<http://www.chem.msu.ru>).

Автореферат разослан « » _____ 2015 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
к.х.н., н.с.



Синикова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поиск новых, простых и эффективных методов синтеза полифункциональных органических соединений в настоящее время по-прежнему является одной из актуальнейших задач органической химии. Постоянно растущие требования к эффективности химических процессов касаются не только общих выходов продуктов реакции, но в очень большой степени связаны с доступностью исходных реагентов, селективностью процессов, простотой выполнения эксперимента, экономией времени и энергозатрат, возможностью регенерации реагентов и т.п..

Ацилирование карбонильных соединений является одним из наиболее широко используемых методов синтеза, в частности, β -дикарбонильных и поликарбонильных соединений. Классическим примером таких реакций является конденсация Кляйзена, которая основана на *C*-ацилировании α -положения карбонильных соединений в виде их енолятов, енаминов или силиловых эфиров активированными производными карбоновых кислот. Однако, несмотря на множество модификаций метода, в том числе предложенных и в последние годы, ни в одной из них не был реализован прямой синтез β -дикарбонильных соединений из кислот и кетонов с одновременной активацией в процессе реакции как карбонильной, так и метиленовой компоненты.

Учитывая важнейшую роль, которую ди- и поликарбонильные соединения играют в органическом синтезе, в том числе в синтезе гетероциклических и биоактивных молекул, актуальным является разработка новых, эффективных способов их получения.

Недавно в нашей лаборатории было показано [*Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3754], что катализируемое трифторметансульфоновой кислотой самоацилирование 1-адамантилуксусной кислоты в трифторуксусном ангидриде приводит к получению неизвестной ранее 2,4-ди(1-адамантил)ацетоуксусной кислоты и ее производных. В реакцию были введены и другие карбоновые кислоты с разветвленными алкильными заместителями. Трифторуксусный ангидрид, используемый в качестве активирующего реагента, с карбоновыми кислотами *in situ* легко образует ацилтрифторацетаты, а суперкислота - $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ - способствует енолизации карбонильных соединений и усиливает ацилирующую способность ацилтрифторацетатов. Открытая реакция является первым примером прямого синтеза β -кетокислот непосредственно из карбоновых кислот без их предварительной активации.

Цель работы. Настоящая работа посвящена развитию новой стратегии синтеза β -дикарбонильных соединений, заключающейся в активации реагентов в процессе реакции ацилирования карбонильных соединений карбоновыми кислотами в системе $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (катализатор) / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (активатор) и изучению возможностей ее использования для проведения каскадных полистадийных *one-pot* процессов.

Научная новизна работы: Показана возможность эффективного использования ацилирующей системы – карбоновая кислота / $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ / CH_2Cl_2 – для селективного C-ацилирования карбонильных соединений. Реализованы простые по выполнению и доступные по использованию исходных веществ процессы:

- впервые обнаружено, что каскадное внутри- и межмолекулярное ацилирование β -фенилпропионовых кислот в активирующей среде $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ / CH_2Cl_2 приводит к образованию β -дикетонов с высокими выходами;
- впервые осуществлен прямой, простой и эффективный способ получения β -дикетонов из карбоновых кислот и ароматических кетонов;
- разработан *one-pot* процесс получения β -дикетонов в результате ацетилирования с последующим ацилированием карбоновыми кислотами электроноизбыточных аренов (ксилолов, анизола, дибензофурана, тиофенов);
- разработаны *one-pot* процессы получения гетероциклических соединений (производных пиразола) и α -алкилированных (адамантилированных и бензилированных) β -дикетонов из карбоновых кислот и ароматических соединений;
- обнаружены новые селективные перегруппировки камфоры при взаимодействии с карбоновыми кислотами в среде $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ / $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ / CH_2Cl_2 , направление которых зависит от природы карбоновой кислоты.

Практическая значимость результатов работы. Предложена для эффективного использования в органическом синтезе новая ацилирующая система, позволяющая осуществлять селективное C-ацилирование карбонильных соединений карбоновыми кислотами. Разработаны простые по выполнению, использующие доступные исходные вещества, процессы (в том числе многокомпонентные *one-pot* синтезы), приводящие к самым разным типам соединений: β -дикетонам; серии адамантилсодержащих полифункциональных производных; гетероциклическим соединениям, новым производным бицикло[2.2.1]гептана. Получено 72 не описанных в литературе соединения, большинство из которых заслуживает внимания как с точки

зрения их дальнейшего использования в качестве интермедиатов в органическом синтезе, в синтезе биологически активных соединений, так и изучения их свойств (фармакологической и ионофорной активности). Выявлены соединения, обладающие выраженной экстракционной эффективностью и селективностью в отношении $^{239}\text{Pu(IV)}$ и соединения, цитотоксичные в отношении немелкоклеточного рака легкого.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных конференциях и симпозиумах: 14th Tetrahedron Symposium "Challenges in Organic & Bioorganic Chemistry" (Вена, Австрия, 2013), LG Chem Scholarship (Москва, 2013) и XV Российско-Корейской научно-технической конференции (Екатеринбург, 2014).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 печатных работ: 2 статьи в научных журналах и тезисы 2 докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и двух приложений. Материал диссертации изложен на 145 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц, 17 рисунков, 7 схем. Библиография насчитывает 169 ссылок.

Автор выражает искреннюю признательность соруководителю этой работы вед. научн. сотр. химического факультета МГУ Шоковой Э.А. за бесценную помощь при выполнении и написании диссертации, советы и в науке, и в жизни; • сотрудникам химического факультета МГУ: • докт. хим. наук Черткову В.А. и канд. хим. наук Тафеенко В.А. за вклад в работу по доказательству строения синтезированных соединений (ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопия с использованием данных двумерных экспериментов COSY, HSQC, HMBC и рентгеноструктурный анализ); • канд. хим. наук Вацуру И.М. и канд. хим. наук Пучнину К.В. за снятие спектров ЯМР; • докт. хим. наук Мочалову С.С. – рецензенту на предзащите работы – за проявленный интерес, проведенный анализ и оценку представленной диссертации; • сотрудникам ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» канд. биол. наук Ковалевой О.В. и мл. науч. сотр. Шитовой М.С. за исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений. • Экстракционная активность синтезированных соединений в отношении радионуклидов была изучена на кафедре радиохимии химического факультета МГУ под руководством докт. хим. наук

Абрамова А.А.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 11-03-92006ННС, 15-03-05381).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для выполнения поставленной в работе цели, используя предложенную активирующую систему $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} / (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$, были изучены следующие процессы:

- самоацилирование ω -фенилалкановых кислот;
- синтез β -дикетонов из алкиларилкетонов и карбоновых кислот;
- ацилирование ароматических соединений карбоновыми кислотами;
- использование полученных β -дикетонов в *one-pot* процессах, приводящих к их α -алкилированию и к синтезу дизамещённых пиразолов;
- ацилирование *C*- и *N*-нуклеофилов β -оксокислотами;
- взаимодействие алифатических моно- и бициклических карбонильных соединений с карбоновыми кислотами в среде $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} / (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

1. Синтез β -дикарбонильных соединений

1.1. Самоацилирование ω -фенилалкановых кислот.

Объектами исследования явились четыре ω -фенилалкановые кислоты: β -фенилпропионовая **1a**^{*}, ее *n*-Br- и *n*-(1-Ad)-производные (**1б** и **1в** соответственно) и γ -фенилбутановая кислота **1г** (табл. 1). Реакцию проводили при мольных соотношениях $1 : \text{TfOH} : \text{TFA} = 1 : 0.25\text{-}3 : 6$. Оказалось, что если фенилуксусная кислота в условиях реакции полимеризуется, то ее гомолог - β -фенилпропионовая кислота в присутствии 0.25 ммол $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ при комнатной температуре превращается в 2-(β -фенилпропионил)-1-инданон **3a**[†] (выход 51%). Выход дикетона **3a** увеличивается до 75% при использовании в реакции 0.5 ммол $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Очевидно, его образование связано с ацилированием трифторацетатом исходной кислоты 1-инданона **2a**, первоначально образующегося в результате внутримолекулярной циклизации кислоты **1a**. С увеличением количества $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (с 0.5 до 1.5 экв) выход дикетона **3a** резко падает (с 75% до < 1%), тогда как выход 1-инданона **2a** растет, достигая 94-96%. Это, очевидно, связано с тем, что избыток $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ протонирует образующийся инданон, ингибируя его дальнейшее ацилирование.

* Номера соединений в автореферате отличаются от номеров соответствующих соединений в диссертации. Это связано со значительно большим объемом последней.

† Строение полученных в работе соединений было доказано с использованием данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , и РСА.

В случае β -(*n*-бромфенил)пропионовой кислоты **16** в присутствии 0.5 экв $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ реакция протекает хемоселективно и образуется только дикетон **36** с выходом 59%, строение которого однозначно было доказано данными РСА (рис. 1). Максимальный выход дикетона **36** (70%) был получен при использовании 1 экв $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, с увеличением её количества до 3 экв единственным продуктом реакции становится инданон **26** (67%).

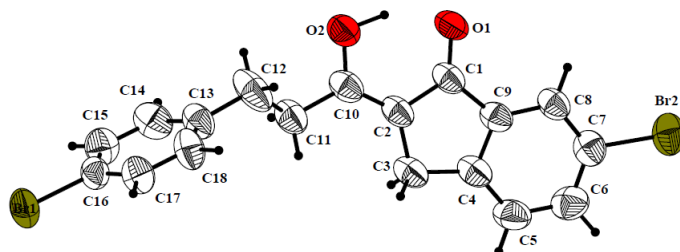
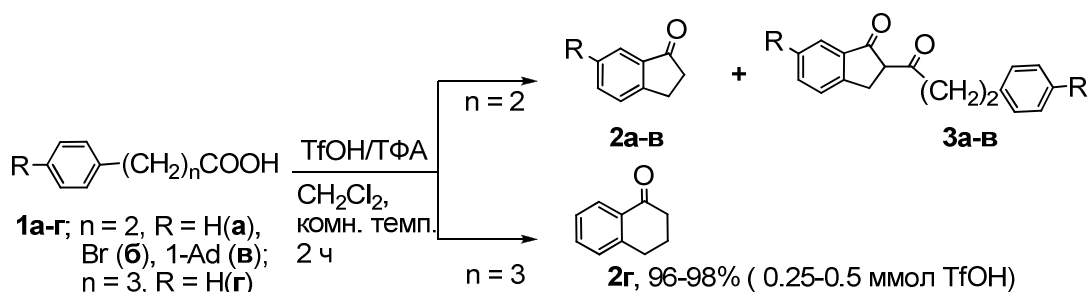


Рис. 1. Молекулярная структура 2-[2-(*n*-Br-фенил)пропионил]-6-бром-1-инданона **36**.

Из β -[*n*-(1-адамантил)фенил]пропионовой кислоты **1в** в стандартных условиях были получены кетон **2в** и дикетон **3в** с выходами 48 и 35% соответственно. Понижение выхода дикетона **3в** мы связываем с малой растворимостью 6-(1-адамантил)-1-инданона **2в** в реакционной среде.

Таблица 1. Влияние количества TfOH на самоацилирование ω -фенилалкановых кислот **1а-в**.



TfOH (ммол)	Выход, % ^a		TfOH (ммол)	Выход, % ^a	
	2	3		2	3
1а			16		
-	-	<2	0.25	0	27
0.25	<2	55 (51) ^б	0.5	0	67 (59)
0.5	19 (16)	79 (75)	1.0	9 (8)	78 (70)
^в 1.0	81	16	1.5	28	58
^г 1.5	96 (94)	<1	3.0	67 (62)	<1
1в					
^д 0.5	(48)	(35)			

Примечание. ^a Выход определен на основании спектров ЯМР ^1H ; ^б в скобках приведен выход после хроматографии на силикагеле; ^в время реакции 1 ч; ^г 0.5 ч; ^д 3 ч.

Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что интра- и интермолекулярное ацилирование β -фенилпропионовых кислот чувствительно как к природе заместителя в фенильном фрагменте молекулы, так и к количеству используемой $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. γ -Фенилбутановая кислота **1e** в выбранных условиях образует только 1-тетралон **2г** с количественным выходом.

Таким образом, в настоящей работе впервые показано, что $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ – катализируемое самоацилирование β -фенилпропионовых кислот в среде трифторуксусный ангидрид – CH_2Cl_2 может быть использовано в качестве препаративного способа получения β -дикетонов. Первой стадией процесса является образование 1-инданонов, дальнейшее ацилирование которых приводит к соответствующим 2-(β -фенилпропионил)-1-инданонам в качестве основных продуктов реакции.

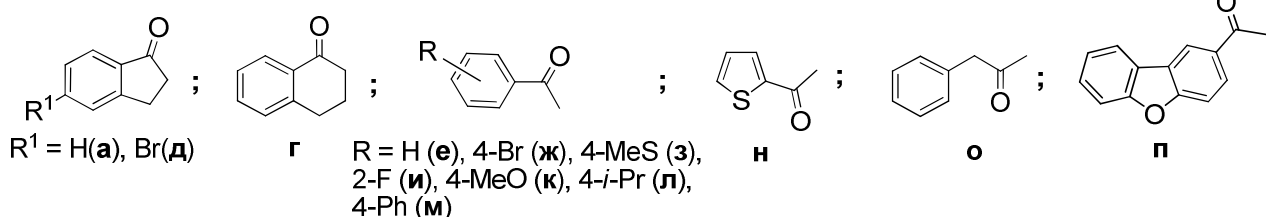
1.2. Синтез β -дикетонов из алкиларилкетонов и карбоновых кислот.

Результаты, изложенные в разделе 1.1, позволили нам предположить, что для получения β -дикетонов в системе $\text{TfOH} / \text{TФА} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ в качестве объектов ацилирования могут быть использованы непосредственно кетоны. Оказалось, что ацилирование арилалкилкетонов **2a-n** (ацетофенонов, метилбензилкетона инданонов, тетралона, 2-ацетилтиофенов, и 2-ацетилбензофурана) алкановыми кислотами RCOOH **4a-d** ($\text{R} =$ метил, *изо*-пропил, неопентил, 1-адамантил, фенил) приводит к соответствующим β -дикетонам **3г-к**, **5a-в**, **6a-н** с выходами 37-86%. В большинстве случаев реакцию проводили при мольном соотношении реагентов **2** : **4** : TfOH : TФА : $= 1 : 1 : 0.5 : 6$.



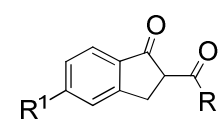
В качестве исходных соединений были использованы:

Кетоны **2a-n**:

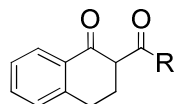


Кислоты **4a-d**: $\text{R} = 1\text{-AdCH}_2(\mathbf{a}), t\text{-BuCH}_2(\mathbf{б}), i\text{-Pr}(\mathbf{в}), \text{Me}(\mathbf{г}), \text{Ph}(\mathbf{д})$

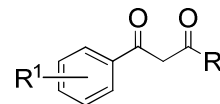
В результате реакций выделены и охарактеризованы следующие дикетоны **3,5,6**:



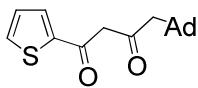
3г-и: R₁ = H, R = CH₂Ad, 81%;
t-BuCH₂, 74%; *i*-Pr, 50%; H, 77%;
 Ph, 66%; R₁ = Br, R = *t*-BuCH₂, 86%



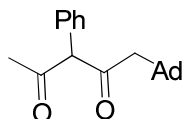
5а-в: R = CH₂Ad, 65%;
t-Bu, 57%; H, 53%



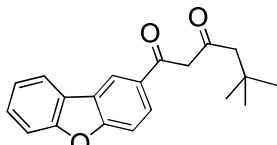
6а-и: R₁ = H, R = CH₂Ad, 47%; *t*-BuCH₂, 69%;
 R₁ = 4-Br, R = *t*-BuCH₂, 61%; H, 41%;
 R₁ = 4-MeS, R = *t*-BuCH₂, 45%; R₁ = 2-F, R =
 CH₂Ad, 48%; R₁ = 4-MeO, R = CH₂Ad, 37%;
 R₁ = 4-*i*Pr, R = CH₂Ad, 49%; R₁ = 4-Ph, R = *t*-
 BuCH₂, 37%;



6к, 43%



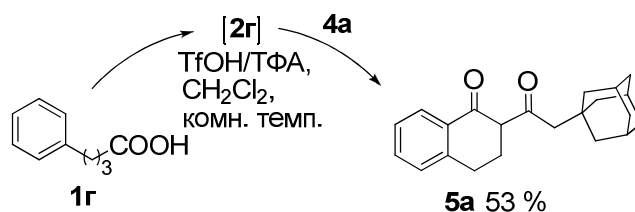
6л, 64%



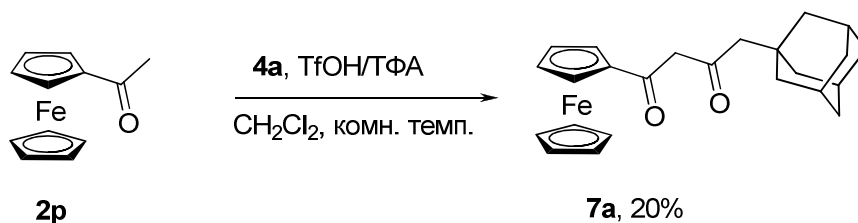
6м, 64%

Для реакции 1-инданона **2а** с 1-адамантилуксусной кислотой **4а** было показано, что в отсутствие TfOH дикетон **3г** практически не образуется (< 2%). При использовании от 0.25 до 1.5 экв. TfOH целевой продукт получается с максимальным выходом (~80%), дальнейшее увеличение количества TfOH до 3 экв. приводит к уменьшению выхода до 57%. Уменьшение избытка трифторуксусного ангидрида (с 6 до 3 экв.) понижает выход дикетона **3г** до 68%, Молекулярная структура дикетона **3г** была подтверждена данными РСА .

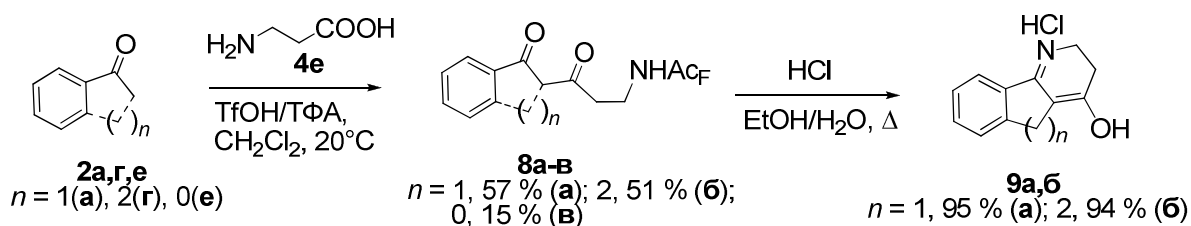
γ -Фенилбутановая кислота **1г** в условиях TfOH/ТФА-катализируемого самоацилирования количественно превращается только в 1-тетралон **2г**. Это позволило нам получить дикетон **5а** не только из тетралона, но и осуществить его двухстадийный *one-pot* синтез. В результате внутримолекулярной циклизации кислоты **1г** был получен 1-тетралон, который без выделения и очистки ацилировался 1-адамантилуксусной кислотой **4а**, образуя дикетон **5а**.



При взаимодействии ацетилферроцена **2р** с 1-адамантилуксусной кислотой большая часть ацетилферроцена возвращается из реакции неизменившейся (61%); желаемый β -дикетон **7а** образуется с выходом лишь 20 % (~40% на вступивший в реакцию **2р**).



Для выяснения синтетического потенциала реакции, была изучено ацилирование кетонов функционально замещёнными карбоновыми кислотами. В то время как глицин с кетонами не реагирует, β-аланин **4e** взаимодействует с 1-инданоном **2a**, 1-тетралоном **2г** и ацетофеноном **2e**, образуя соответствующие трифторацетилированные β-аминодикетоны **8a-в**, максимальные выходы которых были достигнуты при использовании 1.5 экв. кислоты **4e** и 1 экв. TfOH (выход дикетона **8в** при ацилировании ацетофенона и в этих условиях оставался низким). Гидролиз трифторацетатов **8a,б** кипячением в разбавленной HCl сопровождается внутримолекулярной циклизацией образующихся аминов и приводит к неизвестным ранее гетероциклам **9a,б**.



Однозначное доказательство молекулярных структур дикетонов **8a,б** и гетерополициклического соединения **9a** было получено на основании данных РСА (рис. 2).

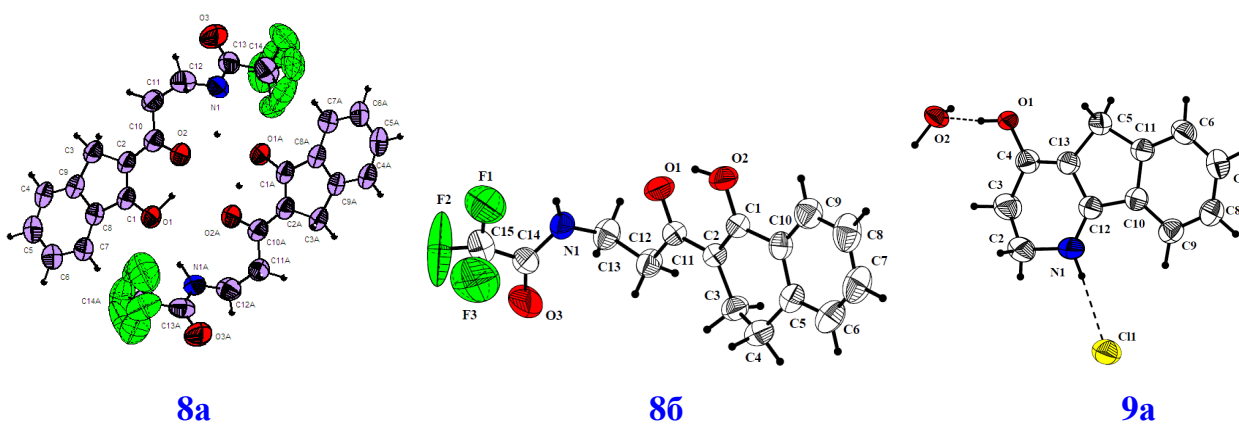
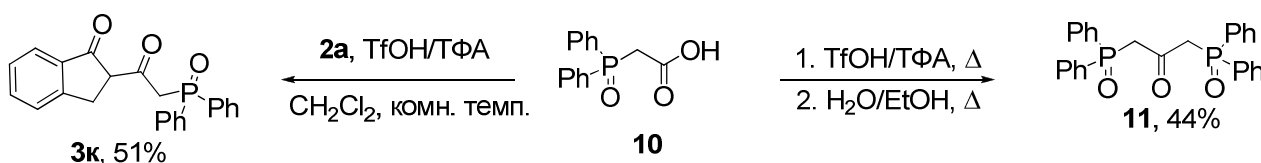
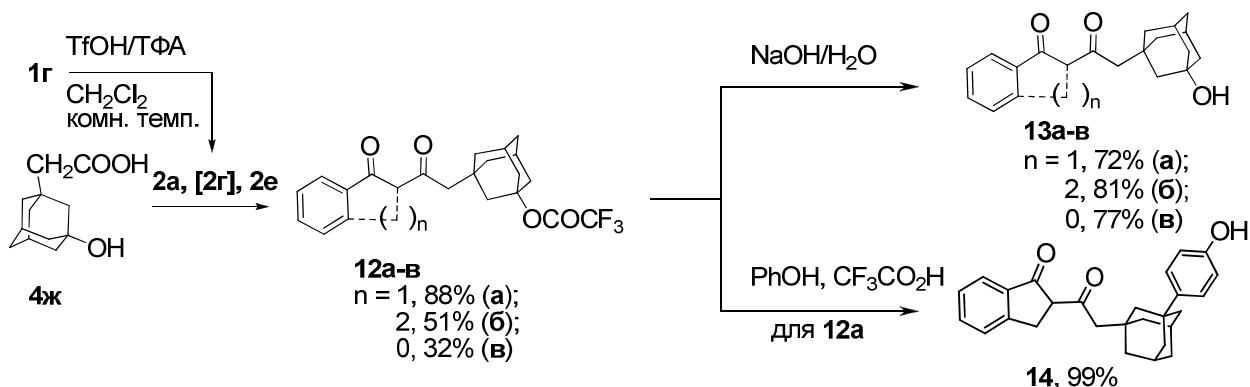


Рис. 2. Молекулярные структуры соединений **8a,б** и **9a**.

При ацилирование 1-инданона дифенилфосфорилуксусной кислотой **10** образуется дикетон **3к** с умеренным выходом. Нагревание кислоты **10** в среде $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ - ТФА с последующим декарбоксилированием в водной среде, привело к получению 1,3-ди(дифенилфосфорил)ацетона **11** с выходом 44%. Структура этого соединения была подтверждена данными РСА.

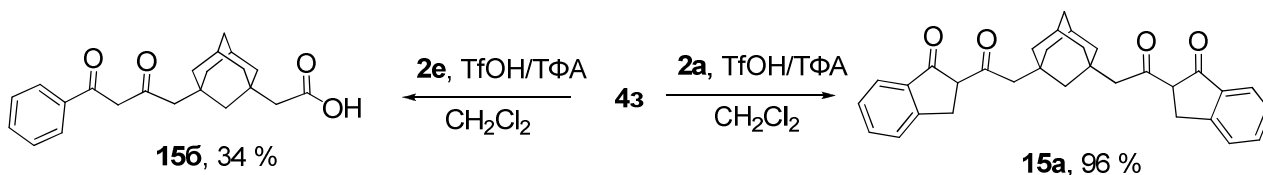


В результате ацилирования 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислотой **4ж** 1-инданона **2а**, 1-тетралона **2г** и ацетофенона **2е** были получены β-дикетоны **12а-в** с трифторацетильной гидроксигруппой. В синтезе дикетона **12б**, как и в случае дикетона **5а**, был использован тетралон **2г**, полученный *in situ* из γ-фенилбутановой кислоты **1г**. Молекулярная структура дикетона **12а** была подтверждена данными РСА.

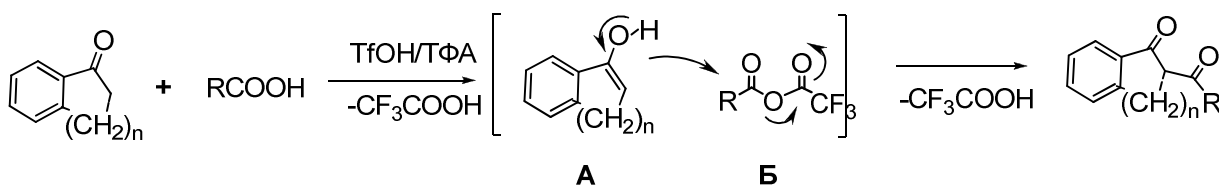


Гидролиз трифторацетатов привел к соответствующим спиртам **13а-в**. Взаимодействием синтезированного трифторацетата **12а** с фенолом в среде трифторуксусной кислоты было получено многофункциональное соединений **14**.

При ацилировании 1-инданона **2а** 1,3-ди(карбоксиметил)адамантаном **4з** (0.5 экв.) был получен тетракетон **15а**. Взаимодействие ацетофенона **2е** с эквимолекулярным количеством дикарбоновой кислоты **4з** сопровождается образованием β-дикетона **15б** с карбоксиметильной группой в адамантановом ядре.



На основании полученных данных можно предположить, что, образующиеся в процессе реакции *in situ* ацилтрифторацетаты **Б**, селективно С-ацилируют енолы **А**, трифторметансульфоновая кислота усиливает ацилирующие свойства ацилтрифторацетатов и облегчает образование из кетонов соответствующих енолов.



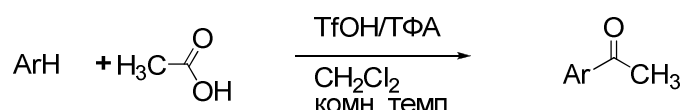
1.3. Синтез β -дикетонов из ароматических соединений и карбоновых кислот.

В работе показана возможность использования ацилирующей системы $\text{RCOOH} / \text{TfOH} / \text{ТФА} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ для синтеза 1,3-дикетонов из ароматических соединений в результате двухстадийного *one-pot* процесса. Первая стадия процесса включала ацетилирование ароматического соединения уксусной кислотой и образование арилметилкетона, который на второй стадии ацилировался карбоновой кислотой RCOOH , превращаясь в β -дикетон.

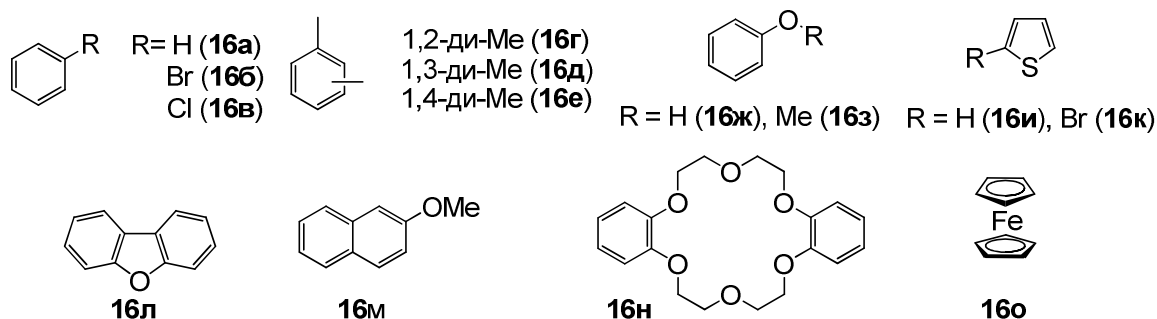


Необходимым условием для реализации такого подхода является высокий выход ацетилированного ароматического соединения на первой стадии процесса при использовании эквимолекулярных количеств карбонильной и метиленовой составляющих реакции.

Синтез метиларилкетонов. До настоящей работы ацилирование карбоновыми кислотами в системе $\text{TfOH} / \text{ТФА}$ было известно только для ферроцена, поэтому нами была изучена возможность ацетилирования в этой системе ароматических соединений различных типов.



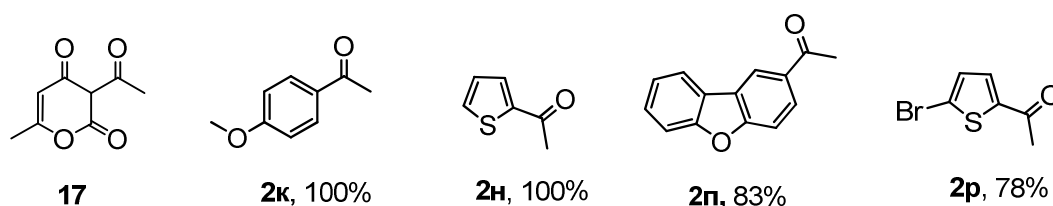
В качестве исходных ароматических соединений были использованы:



Реакции проводились в большинстве случаев при мольных соотношениях реагентов $\text{AcOH} : \text{арен } \mathbf{16} : \text{TfOH} : \text{ТФА} = 1 : 1 : 0.5 : 6$ (комн. темп., 1-4 час, ТСХ-контроль). Было обнаружено, что хлор- и бромбензолы не ацетируются в этих условиях, а ацетофенон образуется из бензола лишь с небольшим выходом (18%).

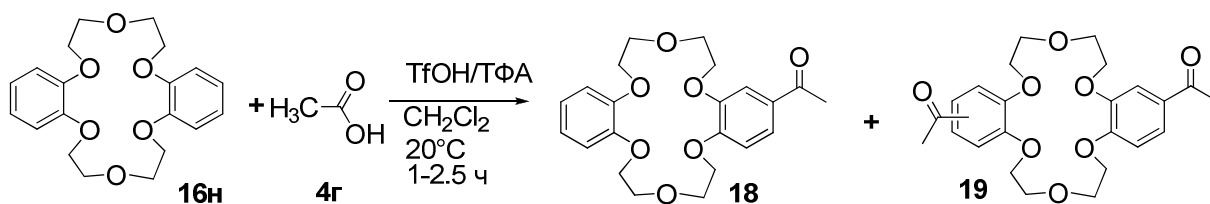
Неожиданным оказалось то, что в выбранных условиях основным продуктом реакции (с выходом до 36%) является дегидроацетовая кислота **17** – продукт самоацилирования уксусной кислоты.

Эффективность и селективность реакции увеличивается при ацелировании изомерных ксилолов **16г-е**, выходы соответствующих метиларилкетонов достигают 60-88%. С очень высокими выходами и селективно метиларилкетоны **2к,н,п,р** образуются при ацелировании анизола **16з**, тиофена **16и**, дибензофурана **16л** и 2-бромтиофена **16к** даже в присутствии меньших, чем в стандартных условиях, количеств TfOH.

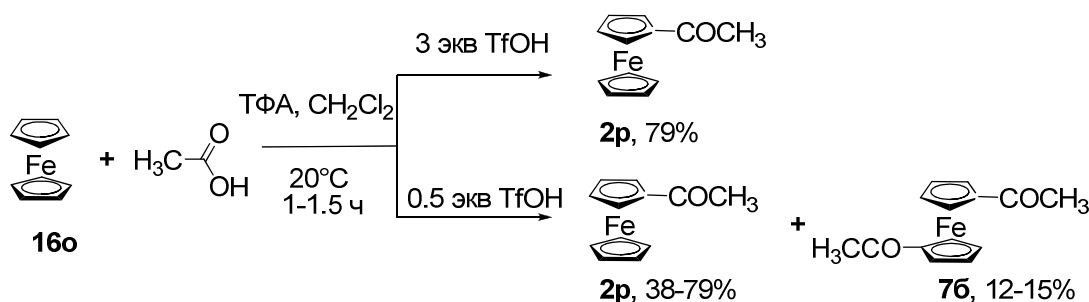


Неселективно в стандартных условиях протекают реакции с неролином, дибензо-18-крауном-6 и ферроценом. В случае неролина образуется смесь 1-ацетил-, 6-ацетил- и 1,6-диацетилпроизводных с выходами 60, 15 и 6% соответственно.

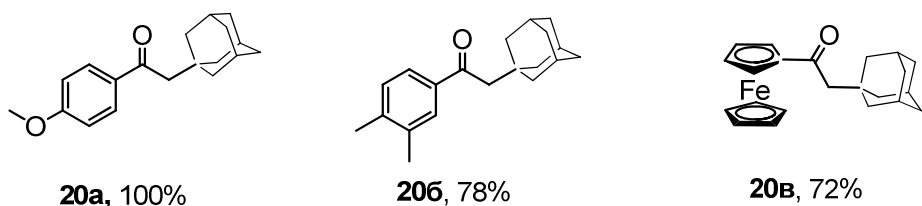
При ацилировании дибензо-18-крауна-6 **16н** в стандартных условиях образуется смесь 2-моно- (**18**) и 2,6(7)-диацетил- (**19**) производных. Последнее было выделено с выходом 43%. При использовании двукратного избытка уксусной кислоты селективность реакции повышается и выход соединения **19** достигает 70%.



При ацелировании ферроцена наряду с ацетилферроценом **2р** образуется и 1,1'-диацетилферроцен **76**. Если реакцию проводить с использованием большого избытка TfOH ацетилферроцен **2р** образуется селективно и с высоким выходом.

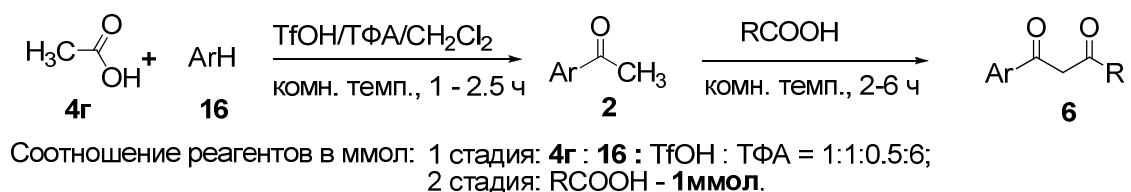


Обнаружив легкость ацетилирования "электроноизбыточных" ароматических соединений в системе TfOH / TФА / CH₂Cl₂, мы использовали этот процесс для получения ряда неизвестных ранее адамантилсодержащих ароматических кетонов **20а-в** из 1-адамантилуксусной кислоты и анизола, *о*-ксилола или ферроцена.



Синтез β-дикетонов. Для синтеза β-дикетонов были выбраны ароматические соединения, образующие при ацетилировании арилметилкетоны с высоким выходом - анизол, *о*- и *м*-ксилолы, тиофен, дибензофуран и ферроцен. *One-pot* реакции осуществляли в две стадии: на первой ароматическое соединение ацетилировали уксусной кислотой, затем в реакционную смесь добавляли *трет*-бутилуксусную или 1-адамантилуксусную кислоты. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, во всех случаях, кроме реакции с ферроценом, β-дикетоны **6** удается получить с хорошими выходами, соответствующим выходам дикетонов при их синтезе из метиларилкетонов. Побочными продуктами реакции являются ацетиларены **2**.

Таблица 2. Синтез β-дикетонов из ароматических соединений и карбоновых кислот.



№	ArH	RCOOH	Продукты реакции, выход, % ^a	
1	Анизол	<i>t</i> -BuCH ₂ CO ₂ H	 2к , 31%	+ 6h , 66%
2	<i>о</i> -Ксилол	<i>t</i> -BuCH ₂ CO ₂ H	 2с , 11%	+ 6о , 46%
3	<i>м</i> -Ксилол	<i>t</i> -BuCH ₂ CO ₂ H	 2т , 38%	+ 6п , 62%

№	ArH	RCOOH	Продукты реакции, выход, % ^a		
4	Тиофен	1-AdCH ₂ CO ₂ H	2л , 49%	+ 6к , 39% (36%)	
5	Дибензофуран	<i>t</i> -BuCH ₂ CO ₂ H ^б	2у (19%)	+ 6м (55%)	
6	Ферроцен	1-AdCH ₂ CO ₂ H ^{б,г}	2р , (35%)	+ 20в (9%)	+ 7в (15%)

Примечание. ^a Выход определен на основании спектров ЯМР ¹H, в скобках – после хроматографического разделения; ^б на второй стадии добавлено 0.25 ммол TfOH; ^в мольное соотношение ArH : MeCOOH : TfOH : TФА = 1:1:2.9:1; ^г на второй стадии добавлено 3 ммол TФА.

Таким образом, прямой двустадийный *one-pot* синтез β-дикетонов из "электроноизбыточных" ароматических соединений практически дает тот же результат, что и ацилирование соответствующих метиларилкетонов **6**.

2. Многостадийные *one-pot* синтезы α-алкилированных β-дикетонов и полизамещенных пиразолов.

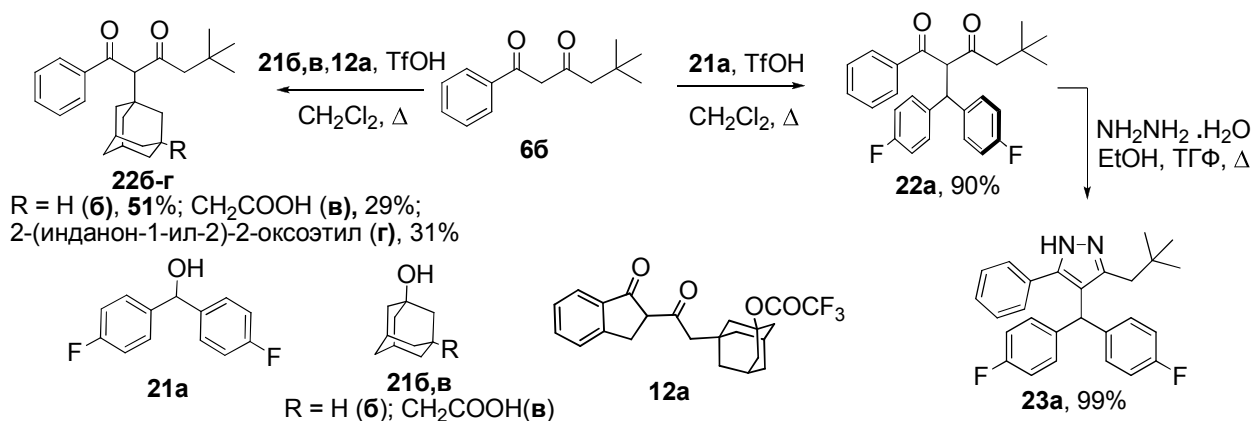
Полученные результаты и тот факт, что компоненты реакции (трифторуксусный ангидрид, трифторметансульфоновая кислота, хлористый метилен и образующаяся трифторуксусная кислота) могут быть удалены после окончания реакций и не мешать дальнейшим превращениям, позволили нам предположить, что образующиеся β-дикетоны могут быть использованы в дальнейших *one-pot* превращениях с целью синтеза их разнообразных производных.

2.1. α-Алкилированные β-дикетоны.

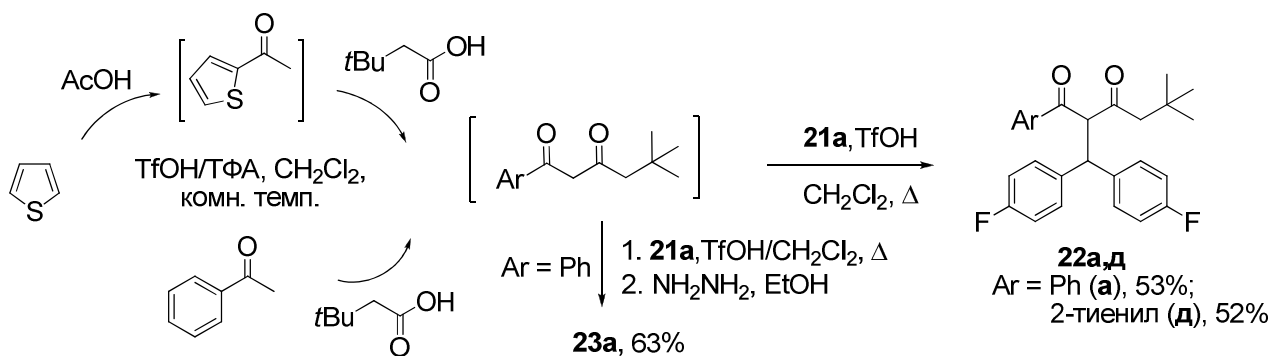
На примере синтезированного в работе 1-фенил-4-*трет*-бутилбутан-1,3-диона **6б** нами была продемонстрирована возможность его α-алкилирования вторичными и третичными спиртами.

Было показано, что катализируемое TfOH взаимодействие β-дикетона **6б** с ди-(4-фторфенил)карбинолом **21а** в растворе хлористого метилена селективно и с высоким

выходом приводит к α -бензилированному β -дикетону **22a**, гетероциклизация которого в реакции с гидразингидратом сопровождается образованием тризамещенного пиразола **23a** с количественным выходом. В аналогичных условиях из 1,3-дикетона **66**, 3-R-адамантолов **216,в** и трифторацетата **12a** были получены соответствующие α -(3-R-1-адамантил)- β -дикарбонильные производные **226-г**.



В результате дву- и трёхстадийных *one-pot* синтезов, исходя из ацетофенона и тиофена, были получены α -бензилированные β -дикетоны **22a,д** соответственно и соединение **23a** с пиразольным фрагментом в молекуле.

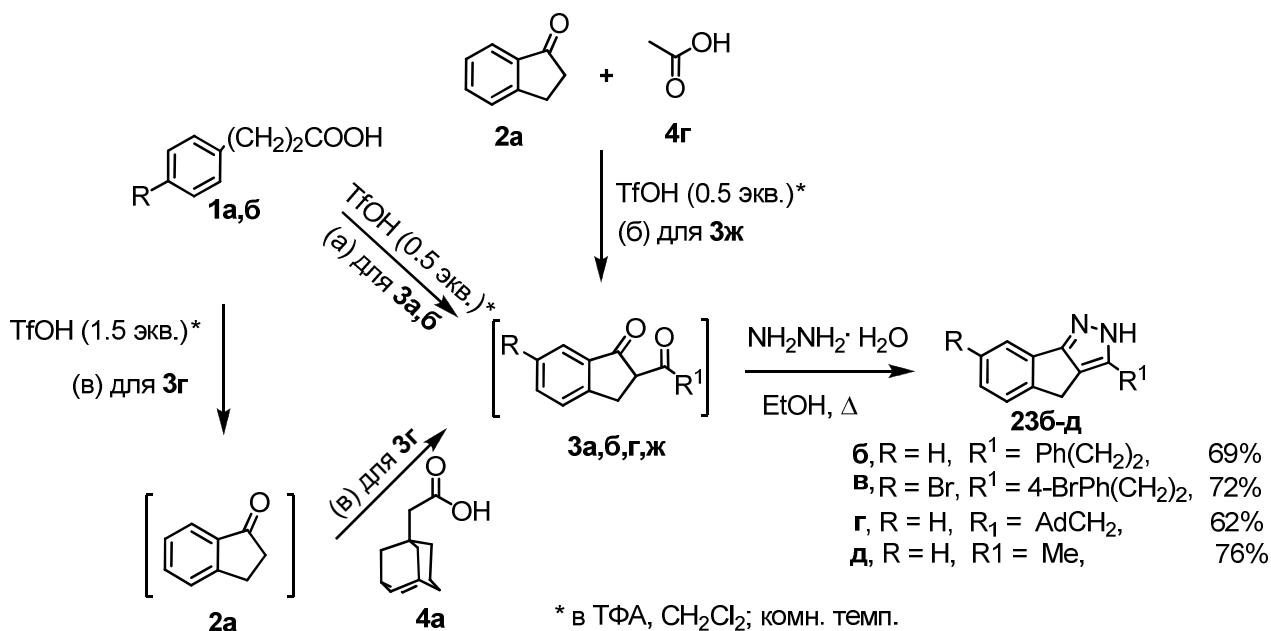


2.2. Полизамещенные пиразолы.

В работе были осуществлены дву- и трёхстадийные *one-pot* синтезы моно- и дизамещённых 2,4-дигидроиндено[1,2-с]пиразолов **236-д** и дизамещённых пиразолов **23е-п** из кислот и ароматических кетонов.

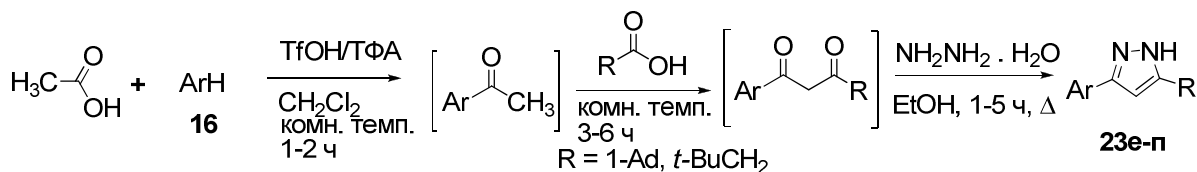
Необходимые для синтеза пиразолов **236-д** дикетоны были получены следующим образом: (а) *one-pot* интра- и интермолекулярная циклизация β -фенилпропионовых кислот **1a,б** привела к дикетонам **3a,б**; (б) ацетилирование 1-инданона уксусной кислотой - к дикетону **3ж**; (в) селективная внутримолекулярная циклизация β -фенилпропионовой кислоты в присутствии 1.5 экв. TfOH с последующим ацилированием образовавшегося 1-инданона 1-адамантилуксусной

кислотой дает дикетон **3г**. После образования дикетонов реакционная смесь упаривалась в вакууме, остаток растворялся в этаноле и кипятился с гидразин гидратом. Пиразолы **23б-д** были получены с выходами 62-76%. Молекулярная структура пиразола **23в** была подтверждена данными РСА.



При получении дизамещённых пиразолов **23е-п** на первой стадии процесса из ароматического соединения и уксусной кислоты получался арилметилкетон, который затем ацилировался карбоновой кислотой RCOOH (R = 1-адамантил, неопентил), и образовавшийся дикетон вводился в реакцию гетероциклизации с гидразин-гидратом.

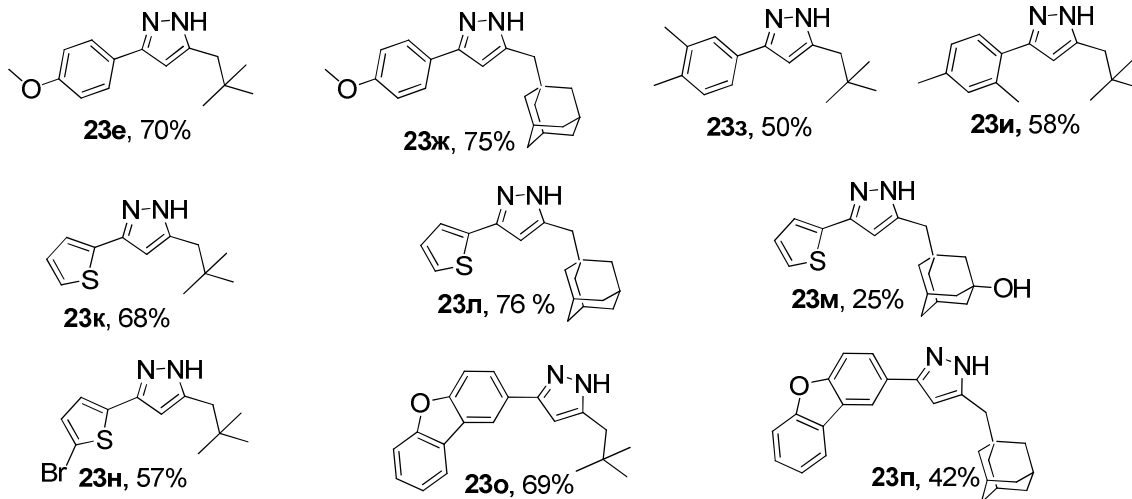
В качестве исходных аренов **16** были использованы: *o*-, *m*- и *p*-ксилолы, анизол, тиофен, 2-бромтиофен и дибензофуран. Было получено 10 пиразолов **23е-п** различного строения, в том числе с 1-адамантилсодержащими фрагментами.



Соотношение реагентов в ммол:

1 стадия: AcOH : **16** : TfOH : TFA = 1:1:0.5:6;

2 стадия: RCOOH - 1 ммол; 3 стадия: NH₂NH₂ - 2-4 ммол.

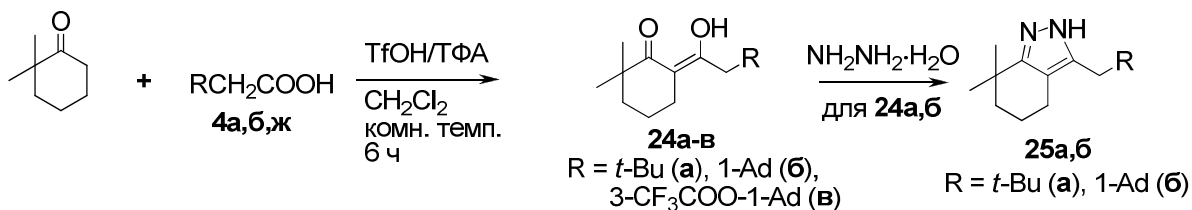


В большинстве случаев пиразолы были получены и выделены из реакционных смесей с достаточно высокими выходами, что в значительной степени связано с легкостью их хроматографического отделения от других продуктов реакции. По этой причине *one-pot* синтез пиразолов из ароматических соединений и кислот с препаративной точки зрения удобнее синтеза β-дикетонов, очистку которых затрудняют близкие по хроматографической подвижности кетоны.

3. CF₃SO₃H/(CF₃CO)₂O-активированное ацилирование алифатических кетонов.

3.1. Превращения моноциклоалканонов.

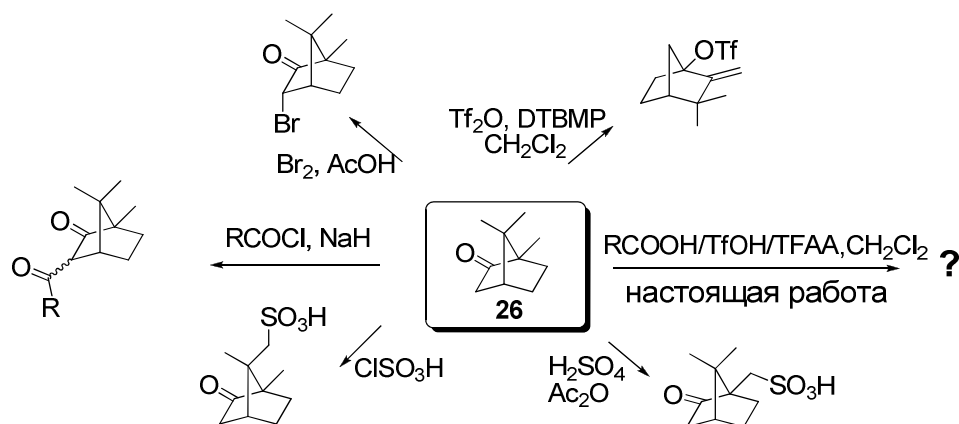
Возможность ацилирования моноциклических алифатических кетонов - циклопентанона, циклогексанона и 2,2-диметициклогексанона - 1-адамантилуксусной, *трет*-бутилуксусной и 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислотами **4а,б,ж** в среде TfOH / TFA / CH₂Cl₂ была изучена при мольных соотношениях карбоновая кислота : кетон : TFA = 2(1) : 1 : 6 в присутствии 0.5 или 1.5 ммол TfOH. Оказалось, что при использовании циклопентанона и циклогексанона образуются трудноразделимые смеси веществ. Ацилирование 2,2-диметициклогексанона кислотами **4а,б,ж** протекает селективно по α-атому углерода с образованием β-дикетонов **24а-в**, выход которых достаточно высок: для **24а** 40% (с 0.5 экв. TfOH), 76% (с 1.5 экв. TfOH), для **24б** 40% (с 1.5 экв. TfOH), для **24в** 22% (с 1.5 экв. TfOH).



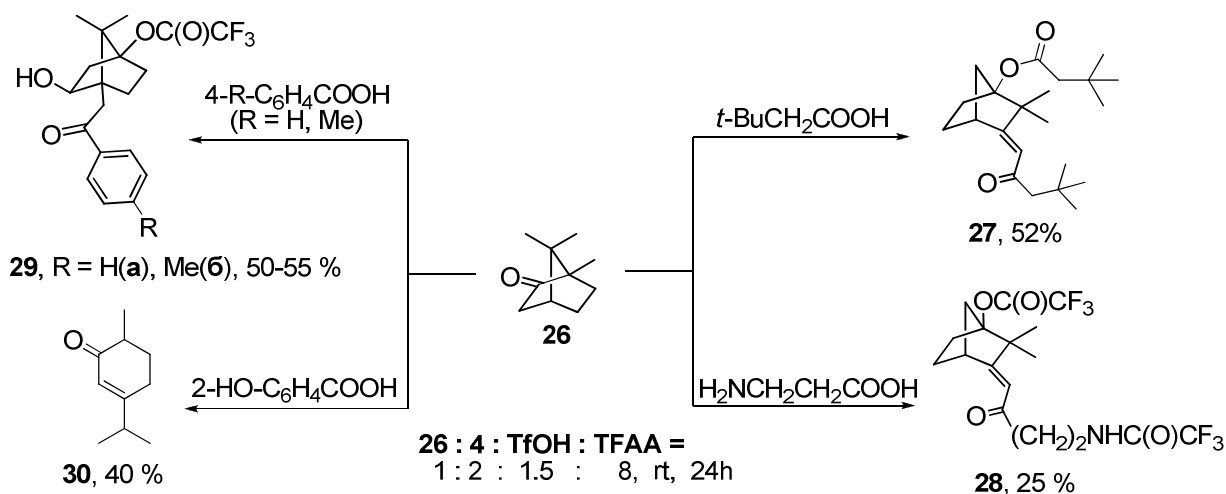
Гетероциклизация β -дикетонов **24a,б** при взаимодействии с гидразином гидратом приводит к пиразолам **25a,б**.

3.2. Превращения камфоры.

Химия камфоры изучается очень давно и очень интенсивно, но до сих пор не перестает удивлять исследователей неожиданностью превращений, которая связана, прежде всего, с необычайной легкостью протекания в молекуле камфоры каскадных карбокатионных перегруппировок (перегруппировки Вагнера-Меервейна, Наметкина, гидридные и алкильные сдвиги). Ниже приведены литературные данные о некоторых из наиболее известных примеров функционализации камфоры. Предсказать результаты некоторых таких превращений камфоры **26** в электрофильных реакциях бывает достаточно трудно или просто невозможно.

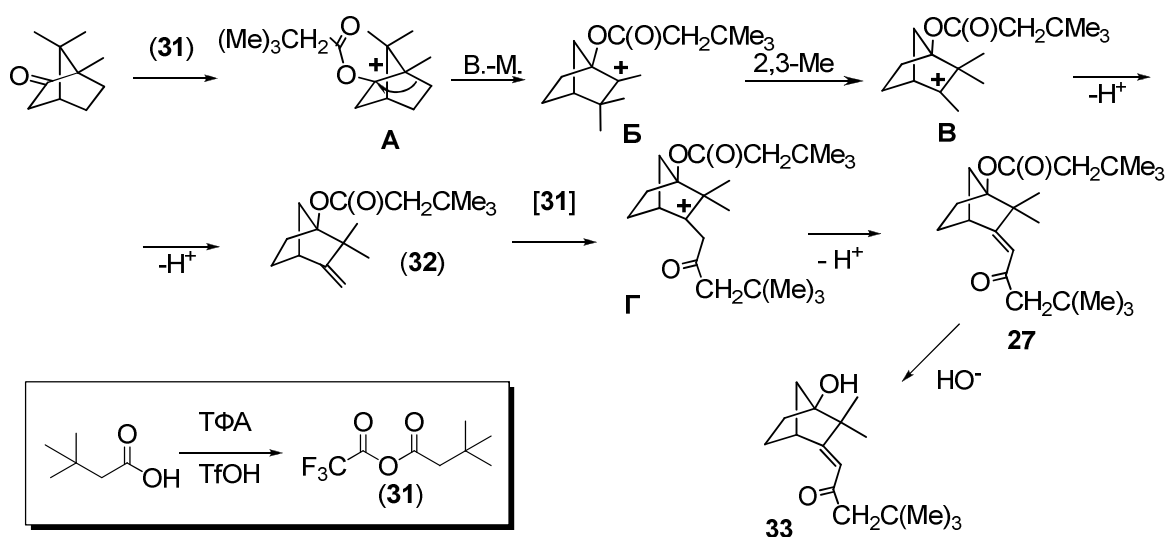


Нами было изучено взаимодействие камфоры с карбоновыми кислотами в среде $\text{TfOH} / \text{TФА} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ с использованием *трет*-бутилуксусной (**4a**), β -аминопропионовой (**4e**), бензойной (**4д**), *n*-толуиловой (**4и**) и салициловой кислот (**4к**). Полученные результаты представлены ниже, а предполагаемые механизмы изученных превращений далее в тексте.



Полученные в работе данные однозначно свидетельствуют о необычайной зависимости процессов ацилирования от природы используемой кислоты и о непредсказуемости их протекания.

Было обнаружено, что при взаимодействии камфоры с *трет*-бутилуксусной кислотой **4a** в качестве основного продукта реакции образуется диацилированный 1-гидроксикамфен **27**. Механизм реакции предполагает ацилирование камфоры образующимся *in situ* ацилтрифторацетатом (**31**) с образованием карбокатиона **A**. Последующие перегруппировки Вагнера-Меейрвейна и Наметкина через карбокатионы **B** и **B** приводят к сложному эфиру *трет*-бутилуксусной кислоты и 1-гидроксикамфена (**32**). Ацилирование олефина (**32**) смешанным ангидридом (**31**) с последующим депротонированием карбокатиона **Г** дает производное бициклогептана **27**, гидролиз которого – гидроксикетон **33**.



Структура бицикло[2.2.1]гептана **33** была доказана на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и двумерных экспериментов COSY, HSQC и HMBC. С помощью анализа тонкой мультиплетной структуры кросс-пиков двумерного эксперимента

НМВС были измерены дальние КССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$ в этом соединении. Полученные значения $^3J_{\text{C}_1-\text{H}_1'}$ и $^3J_{\text{C}_3-\text{H}_1'}$ составляют 7.5 и 3.5 Гц соответственно. Это однозначно свидетельствует о *Z*-ориентации карбонильной группы и углеродного атома C_1 и позволяет определить положение метильных групп в молекуле (рис. 3).

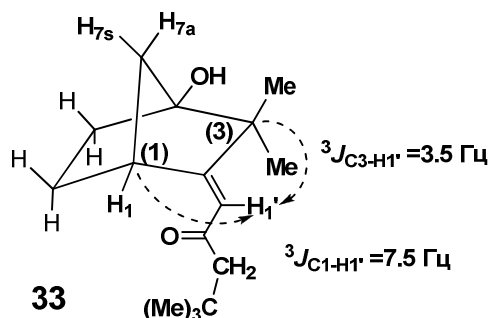
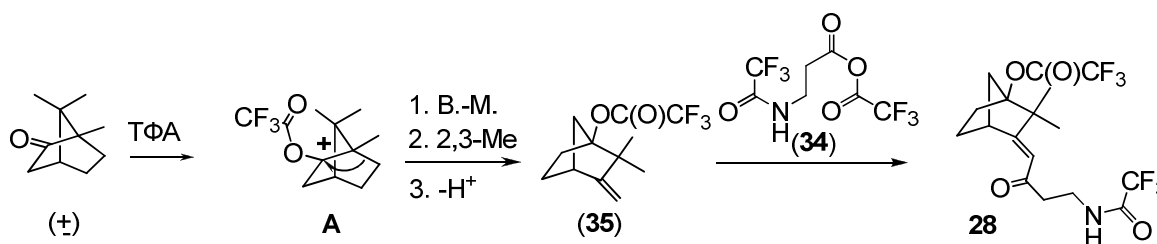
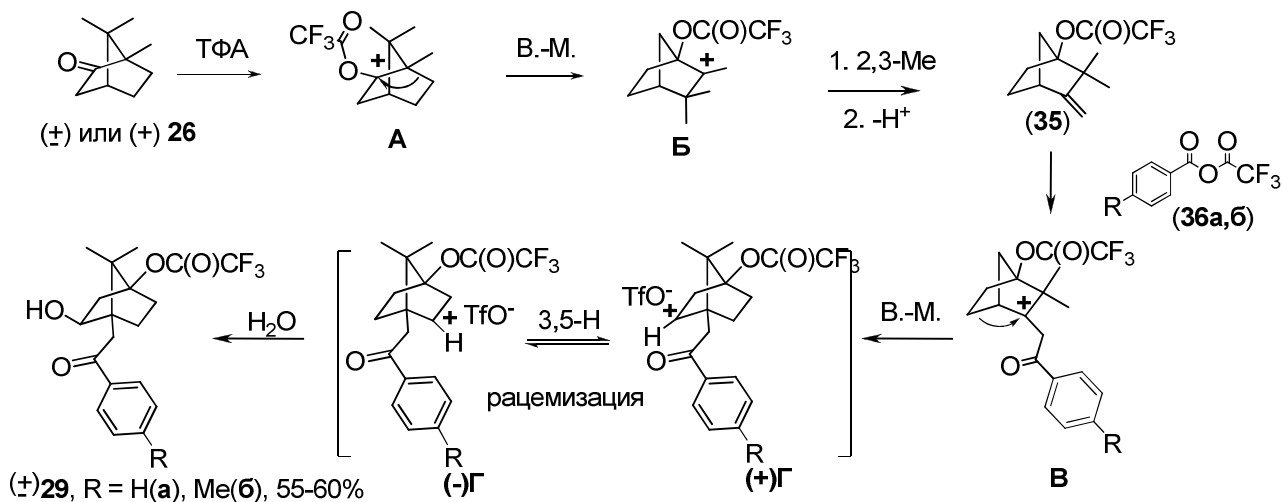


Рис. 3. Значения дальних КССВ $^3J_{\text{CH}}$ взаимодействий в соединении **33**.

Аналогично (но не тождественно) реакции с *трет*-бутилуксусной кислотой протекает взаимодействие камфоры с β -аланином. Продуктом реакции также является диацилированное производное со структурой камфена – соединение **28**. Отличие состоит в том, что в качестве ацилирующего агента на первой стадии процесса, возможно, выступает не ацилтрифторацетат (**34**), а трифторуксусный ангидрид (образование катиона **A**). Образующийся в результате перегруппировок Вагнера-Меервейна и Наметкина камфенил-1 трифторацетат (**35**) ацилируется затем смешанным ангидридом (**34**) с сохранением каркаса камфена.



Очередная неожиданность поджидала нас и при изучении взаимодействия камфоры с бензойной и толуиловой кислотами. В этом случае с достаточно высокими выходами образуются неизвестные ранее *экзо*-1-трифторацетилокси-3-гидрокси-4-(*n*-R-фенацил)-7,7-диметилбисцикло[2.2.1]гептаны **29a,б** (R = H, Me), молекулярные структуры которых были доказаны данными РСА (рис. 4). Предполагаемый механизм их образования приведен ниже.



Независимо от вводимой в реакцию камфоры (рацемат или (+)-*D*-изомер) в результате превращений образуется рацемат. Можно предположить, что рацемизация происходит на стадии образования карбокатиона Г в результате внутримолекулярных 3,5-гидридных сдвигов. Тот факт, что при разложении реакционной смесей водой в 3-положении бициклопептанового каркаса образуется гидроксильная, а не сложноэфирная группа, возможно связано с тем, что противоионом для катиона Г является легко уходящий трифлат-анион, либо этот катион стабилизирован кислородом карбонильной группы.

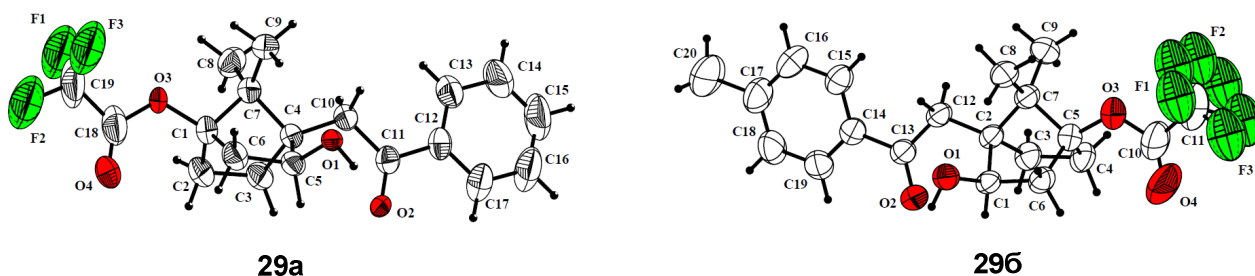
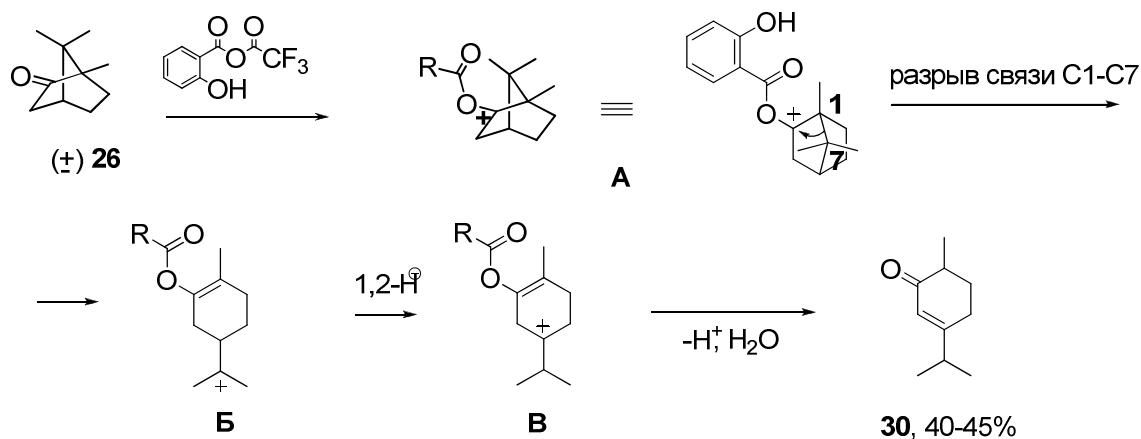


Рис. 4. Молекулярные структуры бициклопептанов **29a,б**.

Непредсказуемым оказался и результат взаимодействия камфоры с салициловой кислотой - в качестве основного продукта реакции был выделен карвенон **30**. Вероятно, наличие фрагмента салициловой кислоты в карбокатионе А, возникшем в результате ацилирования камфоры трифторацетилсалицилатом, изменяет течение реакции - происходит не перегруппировка Вагнера-Меейрвейна, а разрыв связи С1-С7 бициклопептанового скелета с последующим 1,2-гидридным сдвигом и образованием катиона В, депротонирование которого приводит к производному **30**.



Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что предложенная нами ацилирующая система RCOOH / TfOH / ТФА стимулирует новые селективные перегруппировки камфоры, направление которых зависит от природы используемой кислоты, и приводящие к новым, неизвестным ранее типам соединений. Сама камфора, по-прежнему, остается многообещающим и весьма загадочным природным соединением.

4. Ионофорные и биологические свойства полученных в работе соединений..

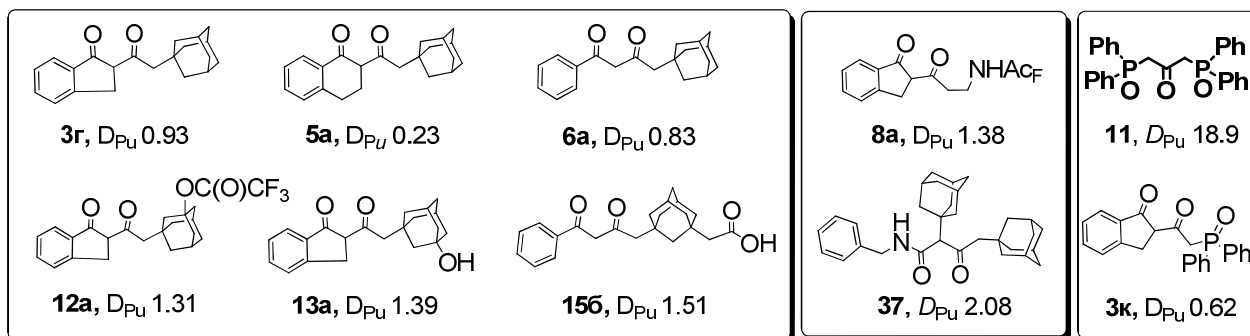
4.1. Экстракция радионуклидов β -дикарбонильными соединениями.

В работе совместно с сотрудниками кафедры радиохимии химического факультета МГУ была изучена экстракция токсичных радионуклидов $^{152}\text{Eu}(\text{III})$, $^{237}\text{Np}(\text{V})$, $^{239}\text{Pu}(\text{IV}, \text{V})$, $^{243}\text{Am}(\text{III})$ синтезированными в работе β -дикарбонильными и β -фосфорилкарбонильными соединениями **3г,к**, **5а**, **6а**, **8а**, **11**, **12а**, **13а**, **15б**, и **37** содержащим адамантильные, амидные и дифенилфосфорильные заместители. Молекулы семи из изученных экстрагентов содержат в γ -положении дикарбонильного фрагмента липофильные 3-R-1-адамантильные заместители (R = H, OH, OSOCF₃, CH₂COOH), наличие которых могло существенно сказаться на экстракционных свойствах лигандов.

Экстракция из азотнокислых растворов различной концентрации (1М, 3М и 6М) в 1,2-дихлорэтан (ДХЭ) показала, что трехзарядные катионы европия и америция, а также пентавалентные – нептуния и плутония – в выбранных условиях экстрагируются плохо. Наиболее эффективной оказалась экстракция $^{239}\text{Pu}(\text{IV})$, коэффициент распределения (D_{Pu}) которого при экстракции из 3М HNO₃ для 1,3-ди(дифенилфосфорил)ацетона **11** составил 18.9 (степень извлечения 95%), а

коэффициент разделения по отношению к америцию – 1260. Среди β -дикарбонильных соединений наибольшую активность проявил диадамантилированный β -кетоамид **11** (D_{Pu} 2.08, степень извлечения 67%). Для адамантилсодержащих β -дикетонов более высокая экстракционная активность наблюдается у соединений с функциональными группами в адамантановом ядре.

Ниже приведены коэффициенты распределения (D_{Pu}) при экстракции нитрата $^{239}Pu(IV)$ из растворов 3М HNO_3 в дихлорэтан изученными соединениями.

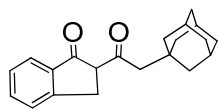


Для изучения влияния условий экстракции (концентрации азотной кислоты, солевых добавок нитрата алюминия, растворителей – дихлорэтана или гексона) на ее эффективность были использованы три β -дикетона - производных 2-(R-ацетил)-1-инданона **3к**, **8**, **12а** с различными функциональными заместителями R = $Ph_2P(O)$ (**3к**), $CF_3CONHCH_2$ (**8**) и 3- CF_3COO -1-Ad (**12а**). Максимум эффективности (D_{Pu} 30.77) и селективности (D_{Pu}/D_{Am} 1709) при экстракции плутония был достигнут с применением β -дикетона **3к** с дифенилфосфорильным заместителем из 6М HNO_3 в ДХЭ.

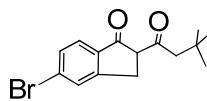
Полученные данные позволяют говорить о перспективности использования некоторых из изученных лигандов для эффективного и селективного отделения $Pu(IV)$ от редкоземельных и трансплутониевых элементов, в частности, для разделения $^{243}Am(III)$ и $^{239}Pu(IV)$.

4.2. Противоопухолевая активность синтезированных соединений..

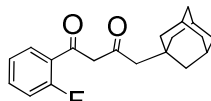
Противоопухолевая активность ряда синтезированных β -дикетонов и азотсодержащих гетероциклических соединений была изучена в лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Минимальные цитотоксические концентрации соединений IC_{50} (концентрация вещества, вызывающая гибель 50% клеток через 24 ч) для клеточной линии немелкоклеточного рака легкого H1299 представлены ниже.



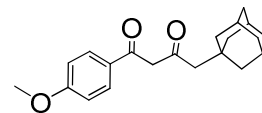
3к, NA



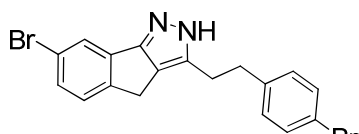
3и, NA



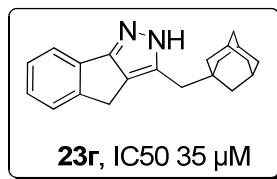
6е, NA



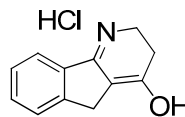
6ж, IC₅₀ 247 μM



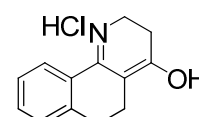
23в, IC₅₀ 137 μM



23г, IC₅₀ 35 μM



9а, IC₅₀ > 1mM



96, IC₅₀ 277 μM

Среди изученных β-дикетонов активность, хотя и небольшую, проявил один - 1-(*n*-метоксифенил)-4-(1-адамантил)бутандион-1,3 (**6ж**). Наибольшую противоопухолевую активность проявили полициклические гетероциклы с пиразольным фрагментом – соединения **23в,г**. Соединение **23г** с IC₅₀ = 35 μM представляет интерес для дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Предложен новый подход к синтезу β-дикарбонильных соединений, основанный на активации реагентов непосредственно в процессе ацилирования карбонильных соединений карбоновыми кислотами в среде CF₃SO₃H / (CF₃CO)₂O / CH₂Cl₂.
2. Эффективность метода продемонстрирована использованием в качестве исходных соединений аренов (в том числе и гетероциклических), алифатических и ароматических кетонов и карбоновых кислот различной природы.
3. Впервые карбоновые кислоты были использованы для прямого C-ацилирования алифатических и ароматических кетонов в среде CF₃SO₃H / (CF₃CO)₂O / CH₂Cl₂. Осуществлен синтез самых разнообразных типов полифункциональных производных с β-дикарбонильными фрагментами.
4. Найдено, что каскадное внутри- и межмолекулярное ацилирование β-фенилпропионовых кислот в среде CF₃SO₃H / (CF₃CO)₂O / CH₂Cl₂ является новым способом синтеза β-дикетонов.
5. Показана эффективность системы RCOOH / CF₃SO₃H / (CF₃CO)₂O / CH₂Cl₂ для осуществления многостадийных *one-pot* синтезов из ароматических соединений и карбоновых кислот α-алкилированных дикетонов и гетероциклических систем с пиразольным фрагментом в молекуле.

6. Изучено $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} / (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ активированное взаимодействие камфоры с алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами. Обнаружены новые, неизвестные ранее, скелетные перегруппировки, направления которых зависят от природы используемой кислоты.
7. Синтезировано 72 не описанных в литературе соединения, строение которых однозначно доказано с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии с использованием данных двумерных экспериментов COSY, HSQC, HMBC. Молекулярные структуры 11 соединений подтверждены методом рентгеноструктурного анализа.
8. Синтезированы экстрагенты, перспективные с точки зрения их использования для отделения $^{239}\text{Pu}(\text{IV})$ от редкоземельных и трансплутониевых радионуклидов, и соединения с противоопухолевой активностью в отношении немелкоклеточного рака легкого.

Основные результаты работы изложены в следующих публикация:

1. **Ким Д. К.**, Шокова Э. А., Тафеенко В.А., Ковалев В.В. Синтез дикетонов из 3-(4-R-фенил)пропионовых кислот // *Журн. Орг. Хим.*, **2014**, 50(4), 479-483.
2. **Kim J. K.**, Shokova E., Tafeenko V., Kovalev V. $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ -mediated synthesis of 1,3-diketones from carboxylic acids and aromatic ketones // *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2270-2278.
3. Шокова Э. А., **Ким Дж. К.**, Ковалев В.В. 1,3-Дикетоны. Синтез и свойства (обзор). // *Журн. Орг. Хим.*, **2015**, принято к печати. Регистр. номер 318/14.
4. **Kim J.**, Shokova E., Kovalev V. Self-acylation of carboxylic acids in $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}-\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ medium as a convenient way to polyfunctional reagents // 14th Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic & Bioorganic Chemistry: 25-28 June **2013**, Vienna, Austria, Program, P1. 154.
5. **Kim J.**, Shokova E., Kovalev V. Direct synthesis of 1,3-diketones from carboxylic acids and ketones. Development of the Claisen condensation // XV Российско-Корейская Научно-техническая конференция Екатеринбург, 4-5 июля, 2014. - Екатеринбург: Изд-во Урал. Ун-та, 2014. - 412с. ISBN 978-5-7996-1232-0. С. 296-297.