

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547.594.3 + 547.584

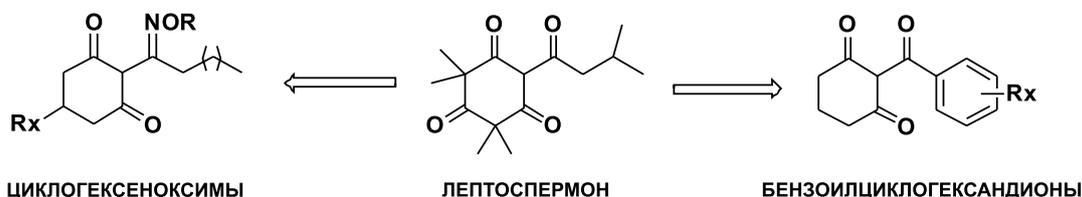
М. В. ХЛЕБУС, Д. Б. РУБИНОВ, Ф. А. ЛАХВИЧ

**СИНТЕЗ ЭТОКСИМИНОПРОИЗВОДНЫХ 2-АЦИЛЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ
С ФТАЛИМИДНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ В АЦИЛЬНОЙ ЦЕПИ**

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 14.02.2014)

Одним из наиболее эффективных подходов к созданию новых экологически безопасных агрохимических препаратов является использование созданных самой природой механизмов защиты и регуляции численности растений и их вредителей. Прежде всего это касается модификации структуры химических веществ, отвечающих за наблюдаемые в природе эффекты. Ярким примером использования такого подхода явились исследования аллелопатических взаимодействий [1–5], позволившие выявить 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы с гербицидной, фунгицидной, инсектицидной, кайромонной и др. активностями [6]. Взяв за основу структуру лептоспермона, который проявляет в природе гербицидную активность, ряд крупных зарубежных фирм (Nippon Soda, BASF, ICI, Syngenta, Bayer и др.), проделав огромную работу по модификации природной структуры, предложили мировой сельскохозяйственной индустрии две группы гербицидных препаратов (циклогексеноксимы и бензоилциклогександионы), отвечающих современным требованиям экологической безопасности [7,8].

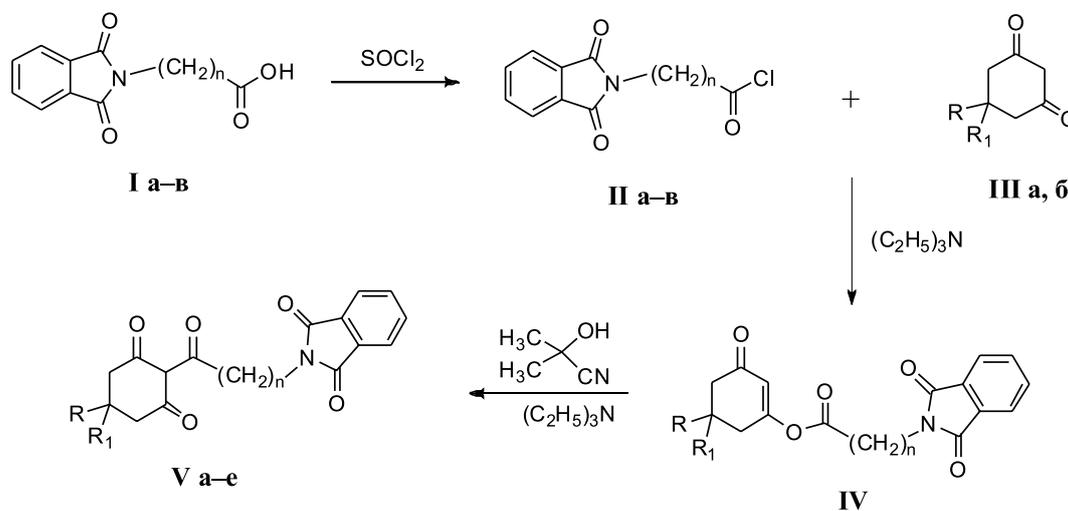


Однако, несмотря на существенные успехи в понимании природы аллелохимических взаимодействий, которые связаны прежде всего с выделением, установлением структуры и биологической активности большого числа новых природных соединений, исследованием механизма их действия, создание современного эффективного препарата требует существенных дополнительных усилий. Такие важные составляющие эффективности препарата, как норма расхода (как следствие, экологическая нагрузка), селективность и спектр действия, токсичность и др. могут быть оптимизированы только посредством синтеза и биотестирования большого числа новых аналогов природных соединений. В свою очередь из-за проблем постепенного привыкания сорняков к применяемым гербицидным препаратам (резистентности) необходим постоянный поиск более эффективных и селективных препаратов, что делает актуальной задачу разработки методов синтеза новых соединений β -трикарбонильной природы с разнообразной функционализацией как в циклической части молекулы, так и в ацильной цепи.

С целью поиска новых перспективных направлений модификации 2-ацилциклогексан-1,3-дионов мы обратили внимание на тот факт, что при всем огромном числе запатентованных соединений, в литературе отсутствуют данные по синтезу и биологической активности циклогекса-

новых β -трикетонов с фталимидным заместителем в ацильной цепи. В пользу перспективности предлагаемой модификации свидетельствует анализ структур пестицидных препаратов. Более десятка из них, проявляющих гербицидную, фунгицидную, инсектицидную активности, содержат в своей структуре фталимидный заместитель [9, 10]. Нельзя также не отметить тот факт, что предлагаемые к синтезу соединения являются биспроизводными аминокислот, а самый широко используемый гербицид глифосат является N-фосфометильным производным глицина [9–11].

Для ацильных цепей циклогексановых β -трикетонов были выбраны жизненно важные аминокислоты – глицин, β -аланин, γ -аминомасляная кислота. Их взаимодействие с фталевым ангидридом по методу [12] привело к соответствующим фталимидозамещенным кислотам (**I а–в**) с высоким выходом. Активация карбоксильной группы достигалась ее трансформацией в хлорангидрид под действием хлористого тионила. Полученные хлорангидриды (**II а–в**) без дополнительной очистки реагировали с дикетонами (**III а, б**) в присутствии триэтиламина, давая енолацилаты (**IV**) в качестве промежуточных продуктов. Добавление к реакционной смеси двух эквивалентов триэтиламина и ацетонциангидрина в качестве катализатора приводило к продуктам О-С изомеризации – β -трикетонам (**V а–е**) с выходом 75–85 %. По данным спектров ЯМР ^1H соединения (**V а–е**) нацело енолизваны. Об этом свидетельствует сигнал внутри молекулярно хелатированного протона в области 16.5–18.1 м.д. с интегральной интенсивностью, соответствующей одному протону. Чем меньше длина ацильной цепи и соответственно чем ближе фталимидный заместитель к водородной связи, тем меньший сдвиг енольного протона в слабое поле имеет место. Так, для трикетонов (**V а, V г**) сигналы хелатированных протонов наблюдаются соответственно при 16.62 и 16.69 м.д., в то время как для соединений (**V в, V е**) эти значения равны 17.94 и 17.98 м.д. Анализ ИК-спектров подтверждает присутствие в структуре соединений (**V а–е**) β -трикетонной системы, проявляющейся в виде двух интенсивных полос поглощения в области 1660–1670 см^{-1} (сопряженная кетогруппа цикла) и в области 1560–1685 см^{-1} (сопряженная двойная связь и хелатированная карбонильная группа ацильной цепи). Фталимидному заместителю принадлежат среднеинтенсивная полоса поглощения в области 1770–1775 см^{-1} и очень интенсивная полоса поглощения при 1710–1720 см^{-1} .

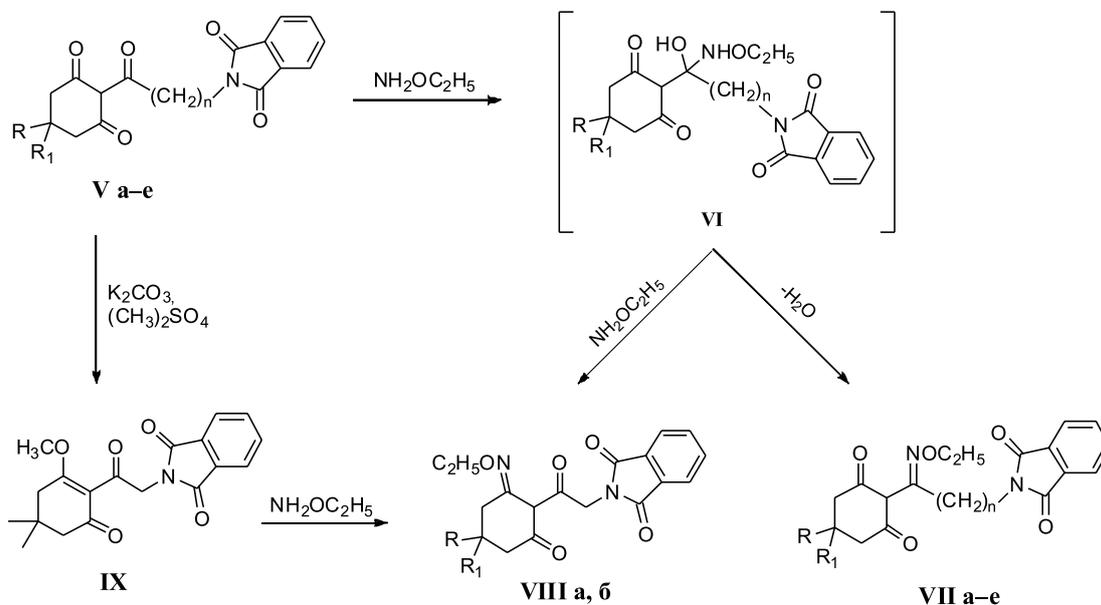


I–V $n = 1$ (а, г), $n = 2$ (б, д), $n = 3$ (в, е); III $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ (а), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2,4,6-(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (б);
 V $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ (а–в), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2,4,6-(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (г–е);

Исходя из литературных источников [13], взаимодействие 2-ацилциклогексан-1,3-дионов с алкоксиаминами протекает региоизбирательно с образованием производных исключительно по кетогруппе ацильной цепи.

В нашем случае в структуре β -трикетонов (**V а–е**) имеется дополнительная группа (фталимидный заместитель), способная реагировать с алкоксиамином. Взаимодействие β -трикетонов (**V а–е**) с этилоксиамином показало, что фталимидный заместитель не затрагивается в ходе реакции, одна-

ко для соединений (**V a**, **V г**) с короткой ацильной цепью характерно образование как экзоциклических иминопроизводных (**VII a**, **г**), так и эндоциклических иминов (**VIII a**, **б**). Для остальных β -трикетонов (**V б**, **в** и **V д**, **е**) наблюдаемое направление взаимодействия соответствовало литературным данным и в ходе их реакции с этилоксиамином получались экзоциклические соединения (**VII б**, **в** и **VII д**, **е**). ТСХ анализ реакционных смесей из β -трикетонов (**V a**, **V г**) и эквимолекулярного количества этилоксиамина в течение трех суток показал наличие в ней исходных соединений (**V a**, **V г**) и смеси этилоксииминов (**VII a**, **г**) и (**VIII a**, **б**) с преобладанием экзоциклических региоизомеров. Увеличение избытка этилоксиамина в реакционной смеси до трех эквивалентов позволило полностью превратить β -трикетоны (**V a**, **V г**) в соответствующие производные (**VII a**, **г**) и (**VIII a**, **б**), однако при этом увеличилось содержание эндоциклических соединений, и в случае β -трикетона (**V г**) основным продуктом реакции становится этилоксиимин (**VIII б**). На наш взгляд, вышеизложенное свидетельствует о том, что из-за близости фталимидного фрагмента к карбонильной группе ацильной цепи β -трикетонов (**V a**, **V г**) на нее оказывают влияние стерические и электронные факторы этого заместителя. Результатом подобного влияния становится обратимость реакций первоначального присоединения этилоксиамина к экзоциклической кетогруппе соединений (**V a**, **V г**) с образованием промежуточных продуктов (**VI**) и последующего отщепления воды, приводящего к этилоксииминам (**VII a**, **г**). Наличие в реакционной смеси продуктов (**VI**) позволяет этилоксиамину атаковать карбонильную группу цикла, что приводит к эндоциклическим производным (**VIII a**, **б**) после удаления этилоксиамина из ацильной цепи.



V–VII $n = 1$ (a, г), $n = 2$ (б, д), $n = 3$ (в, е); V–VII $R = R_1 = \text{CH}_3$ (a–в), $R = \text{H}$, $R_1 = 2,4,6\text{-(CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (г–е);

VIII $R = R_1 = \text{CH}_3$ (a), $R = \text{H}$, $R_1 = 2,4,6\text{-(CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (б);

Для дополнительного подтверждения структуры эндоциклических соединений мы синтезировали этилоксиимин (**VIII a**) из метилового эфира (**IX**) известными методами [14, 15]. Сравнение физико-химических характеристик обоих образцов показало их идентичность.

Спектроскопические данные исследований этоксииминов (**VII a–е**) и (**VIII a**, **б**) полностью соответствуют их структурам. Протонные спектры соединений (**VII a–е**) показывают, что они так же, как и трикетоны (**V a–е**), нацело енолизваны (сигнал OH в области 12.5–14.5 м.д.) и на химический сдвиг енольного протона оказывает влияние фталимидный заместитель. В колебательных спектрах наблюдаются полосы поглощения фталимидной группы (1770–1775 и 1710–1720 cm^{-1}) и иминокетоенольного фрагмента (1645–1660 cm^{-1} C=O цикла, 1600–1610 cm^{-1} C=C, 1555–1570 cm^{-1} C=N). В масс-спектрах соединений (**VII a–е**) в режиме APCI-ионизации с детектированием положительных ионов имеют место пики соответствующих $[\text{MH}]^+$ -ионов. В спектрах

ЯМР ^1H этоксииминов (**VIII а, б**) наблюдается смесь таутомерных форм, которая является характерной для эндоциклических алкоксииминодикетонов [15].

Экспериментальная часть

ИК-спектры твердых веществ сняты на приборе FT IR Bomem Michelson 100 cm^{-1} в таблетках KBr, маслообразных – в пленке. Спектры ЯМР – на спектрометре Bruker Avance 500 (рабочая частота 500 МГц для ^1H и 125 МГц для ^{13}C) в дейтерохлороформе (стандарт – TMC). Масс-спектры получены на HPLS-MS/MS системе в составе хроматографа ACCELA с масс-детектором LCQ Fleet в режиме APCI ионизации с детектированием положительных ионов. Температуры плавления определяли на блоке Voëtius. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Alufolien Kieselgel F₂₅₄ (Merck), пластины проявляли в УФ-свете с последующим опрыскиванием раствором хлорного железа. Для хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 HF₂₅₄ TLC-стандарт (Merck) и Kieselgel 60 (Fluka).

N-Фталиламинокислоты (**I а–в**) получали по методу [13]. **2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)уксусная кислота (Ia)**. Выход 68 %. Т. пл. 194–196 °С. Лит. [16] Т. пл. 191–192 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 4.31 с (2H, CH_2N), 7.88 м и 7.93 м (4H, C_6H_4), 13.50 шир. с (1H, OH). **3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)пропановая кислота (Iб)**. Выход 70 %. Т. пл. 151–152 °С. Лит. [17] Т. пл. 151–153 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 2.60 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 7.4 Гц), 3.79 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 7.4 Гц), 7.80–7.87 м (4H, C_6H_4), 12.31 шир. с (1H, OH). **4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)бутановая кислота (Iв)**. Выход 67 %. Т. пл. 111–114 °С. Лит. [18] Т. пл. 111–113 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 1.81 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.27 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 7.2 Гц), 3.60 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 6.8 Гц), 7.80–7.87 м (4H, C_6H_4), 12.07 шир. с (1H, OH).

Общая методика получения 2-ацилциклогексан-1,3-дионов (Va–e). К 25 ммоль соответствующей кислоты (**I а–в**) в 30 мл сухого толуола добавляли 3,7 мл (50 ммоль) хлористого тионила. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником без доступа влаги до окончания выделения хлористого водорода. Избыток хлористого тионила удаляли вместе с толуолом при атмосферном давлении. Полученный хлорангидрид растворяли в 20 мл сухого толуола и при комнатной температуре прикапывали в течение 5 мин к раствору, приготовленному из 25 ммоль соответствующего β -дикетона (**III а, б**), 3,5 мл (25 ммоль) и 30 мл хлористого метилена. Через 10 мин к реакционной смеси добавляли еще 9,8 мл (70 ммоль) триэтиламина и 0,23 мл (2,5 ммоль) ацетонциангидрина и оставляли при комнатной температуре на 24 ч, затем переносили в делительную воронку, содержащую 50 мл 2 н. раствора соляной кислоты. Водный слой отделяли и экстрагировали 2×30 мл хлористого метилена. Объединенные органические слои промывали 50 мл дистиллированной воды, сушили над безводным сульфатом магния и пропускали через сантиметровый слой силикагеля. Растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат–петролейный эфир.

2-(2-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-дион (V а). Выход 80 %. Т. пл. 129–131 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1775ср, 1710оч.с, 1665с ($\text{C}=\text{O}$ сопр.), 1565оч.с ($\text{C}=\text{C}$ сопр., $\text{C}=\text{O}$ хелат.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13с (6H, CH_3CCH_3), 2.41с и 2.58с (4H, 4- CH_2 , 6- CH_2), 5.14с (2H, CH_2N), 7.75м и 7.89м (4H, C_6H_4), 16.62с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.21к, 28.21к, 31.14с, 45.25т, 46.44т, 51.90т, 111.39с, 123.51д, 123.51д, 132.15с, 132.15с, 134.12д, 134.12д, 168.02с, 168.02с, 194.99с, 195.27с, 197.61с. $[\text{M}]^+ = 328$.

2-(3-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)-3-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион (V б). Выход 85 %. Т. пл. 82–84 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1773ср, 1722оч.с, 1710оч.с, 1667с ($\text{C}=\text{O}$ сопр.), 1566оч.с ($\text{C}=\text{C}$ сопр., $\text{C}=\text{O}$ хелат.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.09с (6H, CH_3CCH_3), 2.34с и 2.55с (4H, 4- CH_2 , 6- CH_2), 3.42т (2H, CH_2CO , J 6.9 Гц), 4.06т (2H, CH_2N , J 6.9 Гц), 7.71м и 7.84м (4H, C_6H_4), 17.68с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.15к, 28.15к, 30.76с, 33.55т, 39.56т, 46.28т, 52.35т, 112.20с, 123.25д, 123.25д, 132.15с, 132.15с, 133.93д, 133.93д, 168.12с, 168.12с, 195.06с, 196.75с, 202.78с. $[\text{M}]^+ = 342$.

2-(4-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)-4-оксобутил)изоиндолин-1,3-дион (V в). Выход 83 %. Т. пл. 111–113 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1772ср, 1710оч.с, 1670с ($\text{C}=\text{O}$ сопр.), 1570оч.с ($\text{C}=\text{C}$ сопр., $\text{C}=\text{O}$ хелат.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.08с (6H, CH_3CCH_3), 2.04м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.33с и 2.53с (4H,

4-CH₂, 6-CH₂), 3.12т (2H, CH₂CO, *J* 7.1 Гц), 3.77т (2H, CH₂N, *J* 7.1 Гц), 7.70м и 7.83м (4H, C₆H₄), 17.94с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.03т, 28.17к, 28.17к, 30.72с, 37.40т, 37.82т, 46.43т, 52.45т, 112.06с, 123.21д, 123.21д, 132.15с, 132.15с, 133.88д, 133.88д, 168.37с, 168.37с, 195.03с, 196.80с, 204.38с. [MН]⁺ = 342.

2-(2-(4-Мезитил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-дион (V г). Выход 75 %. Т. пл. 295–298 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1770ср, 1712оч.с, 1665с (C=O сопр.), 1565оч.с. (C=C сопр., C=O хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.40с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.66м, 3.15м, 3.36м (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 3.86м (1H, 5-CH), 5.16д (2H, NCH₂, *J* 4.3 Гц), 6.87с (2H, C₆H₂), 7.75м и 7.90м (4H, C₆H₄) 16.69 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.63к, 21.87к, 21.87к, 32.69д, 35.75т, 42.21т, 46.62т, 112.01с, 123.55д, 123.55д, 130.85д, 130.85д, 132.18с, 132.18с, 133.37с, 134.14д, 134.14д, 136.23с, 136.23с, 136.78с, 168.03с, 168.03с, 195.46с, 195.87с, 198.18с. [MН]⁺ = 418.

2-(3-(4-Мезитил-2,6-диоксоциклогексил)-3-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион (V д). Выход 85 %. Т. пл. 177–179 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1771ср, 1720оч.с, 1666с (C=O сопр.), 1567оч.с. (C=C сопр., C=O хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.25с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.37с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.56ддд (1H, 4-CH_A, *J* 16.8 Гц, *J* 2 4.0 Гц, *J* 3 2.0 Гц), 2.68ддд (1H, 6-CH_A, *J* 18.4 Гц, *J* 2 4.0 Гц, *J* 3 2.0 Гц), 3.09дд (1H, 4-CH_B, *J* 16.8 Гц, *J* 2 14.0 Гц), 3.32дд (1H, 6-CH_B, *J* 18.4 Гц, *J* 2 13.5 Гц), 3.47м (2H, CH₂CO), 3.79м (1H, 5-CH), 4.09т (2H, CH₂N, *J* 6.9 Гц), 6.85с (2H, C₆H₂), 7.72м и 7.85м (4H, C₆H₄) 17.70с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.62к, 21.82к, 21.82к, 32.58д, 33.41т, 36.62т, 39.71т, 42.60т, 112.74с, 123.27д, 123.27д, 130.72д, 130.72д, 132.13с, 132.13с, 133.62с, 133.97д, 133.97д, 136.22с, 136.22с, 136.63с, 168.15с, 168.15с, 195.33с, 197.28с, 203.46с. [MН]⁺ = 432.

2-(4-(4-Мезитил-2,6-диоксоциклогексил)-4-оксобутил)изоиндолин-1,3-дион (V е). Выход 82 %. Т. пл. 153–154 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1770ср, 1711оч.с, 1665с (C=O сопр.), 1570оч.с. (C=C сопр., C=O хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.07м (2H, CH₂CH₂N) 2.25с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.37с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.55ддд (1H, 4-CH_A, *J* 16.5 Гц, *J* 2 4.0 Гц, *J* 3 2.0 Гц), 2.66ддд (1H, 6-CH_A, *J* 18.4 Гц, *J* 2 4.0 Гц, *J* 3 2.0 Гц), 3.08дд (1H, 4-CH_B, *J* 16.5 Гц, *J* 2 14.5 Гц), 3.17м (2H, CH₂CO), 3.30дд (1H, 6-CH_B, *J* 18.4 Гц, *J* 2 13.5 Гц), 3.80т (2H, CH₂N, *J* 7.0 Гц), 3.79м (1H, 5-CH), 6.85с (2H, C₆H₂), 7.71м и 7.84м (4H, C₆H₄) 17.98с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.61к, 21.81к, 21.81к, 23.13т, 32.56д, 36.82т, 37.42т, 38.01т, 42.75т, 112.57с, 123.21д, 123.21д, 130.80д, 130.80д, 132.14с, 132.14с, 133.74с, 133.91д, 133.91д, 136.21с, 136.21с, 136.58с, 168.41с, 168.41с, 195.27с, 197.56с, 205.08с. [MН]⁺ = 446.

Общая методика получения этоксииминов (VII а, г) и (VIII а, б). К раствору 10 ммоль соответствующего β-трикетона (V а, г) в 15 мл хлороформа при комнатной температуре добавляли 1,8 мл (30 ммоль) этоксиамины в 5 мл метанола. Через 24 ч растворитель и избыток амина удаляли на ротаторном испарителе, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, промывали водой, сушили безводным сульфатом магния, затем осушитель отделяли, а растворитель упаривали на ротаторном испарителе. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент этилацетат–петролейный эфир 1 : 5).

2-(2-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-(этоксимино)этил)изоиндолин-1,3-дион (VII а). Выход 44 %. Т. пл. 81–83 °С (этилацетат – петролейный эфир). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1773ср, 1715оч.с, 1645с (C=O сопр.), 1609с (C=C сопр.), 1546с (C=N хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.09с (6H, CH₃CCH₃), 1.10т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 2.29с и 2.49с (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 4.04к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 5.03с (2H, CH₂N), 7.69м и 7.82м (4H, C₆H₄), 12.71шир.с (1H, OH). [MН]⁺ = 371.

2-(2-(2-(этоксимино)-4,4-диметил-6-оксоциклогексил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-дион (VIII а). Выход 25 %. Масло. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1773ср, 1717оч.с, 1644с (C=O сопр.), 1603с (C=C сопр.), 1544с (C=O хелат.). Спектр ЯМР ¹H (смесь двух таутомерных форм), δ, м.д.: 1.06с и 1.11с (6H, CH₃CCH₃), 1.30т и 1.31т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.0 Гц), 2.33с, 2.35с, 2.55с, 2.68с (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 3.96к и 4.16к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 5.06с и 5.10с (2H, CH₂N), 7.69–7.76м и 7.85–7.90м (4H, C₆H₄), 14.19с (0.6H, OH), 16.17с (0.4H, OH). [MН]⁺ = 371.

2-(2-(4-Мезитил-2,6-диоксоциклогексил)-2-(этоксимино)этил)изоиндолин-1,3-дион (VII г). Выход 30 %. Т. пл. 151–154 °С (метанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1771ср, 1720оч.с, 1649с (C=O сопр.), 1607с (C=C сопр.), 1571с (C=N хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.11т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 2.25с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.35уш.с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.48дд (1H, 4-CH_A, *J* 16.8 Гц, *J* 2 3.0 Гц), 2.60дд (1H, 6-CH_A, *J* 18.3 Гц, *J* 2 4.0 Гц), 3.03дд (1H, 4-CH_B, *J* 16.8 Гц, *J* 2 14.5 Гц), 3.25дд (1H,

6-CH₂, *J* 18.3 Гц, *J* 13.0 Гц), 3.80м (1H, 5-CH),), 4.06к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 4.99д и 5.05д (2H, CH₂N, *J* 15.5 Гц), 6.84с (2H, C₆H₂), 7.71м и 7.84м (4H, C₆H₄), 12.51шир.с (1H, OH). $[MH]^+ = 461$.

2-(2-(2-(этоксимино)-4-мезитил-6-оксоциклогексил)-2-оксоэтил)изоиндолин-1,3-дион (VIII б). Выход 25 %. Масло. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1774ср, 1717оч.с, 1644с (C=O сопр.), 1608с (C=C сопр.), 1565с (C=O хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.25т и 1.27т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 2.26с и 2.27с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.38уш.с и 2.40уш.с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.50–2.75м и 3.05–3.27м (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 3.52м и 3.73м (1H, 5-CH), 3.94м и 4.15м (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 5.00–5.20м (2H, CH₂N), 6.86с и 6.89с (2H, C₆H₂), 7.71–7.77м и 7.87–7.92м (4H, C₆H₄), 14.14с (0.6H, OH), 16.21с (0.4H, OH). $[MH]^+ = 461$.

Общая методика получения этоксииминов (VII б, в, д, е). К раствору 10 ммоль соответствующего β -трикетона (V а, г) в 15 мл хлороформа при комнатной температуре добавляли 0,72 мл (12 ммоль) этоксиамины в 5 мл метанола. Через 24 ч растворитель и избыток амина удаляли на ротаторном испарителе, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, промывали водой, сушили безводным сульфатом магния, затем осушитель отделяли, а растворитель упаривали. Продукт кристаллизовали из метанола или смеси этилацетат – петролейный эфир.

2-(3-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)-3-(этоксимино)пропил)изоиндолин-1,3-дион (VII б). Выход 75 %. Т. пл. 118–120 °С (этилацетат – петролейный эфир). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1771ср, 1713оч.с, 1650с (C=O сопр.), 1604с (C=C сопр.), 1553с (C=N хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.91т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 1.09с (6H, CH₃CCH₃), 2.30с и 2.47с (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 3.38т (2H, CH₂CH₂N, *J* 6.0 Гц), 3.73к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 4.03т (2H, CH₂CH₂N, *J* 6.0 Гц), 7.69м и 7.83м (4H, C₆H₄), 14.50шир.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.56к, 26.34т, 28.08к, 28.08к, 31.06с, 35.53т, 45.14т, 52.49т, 70.06т, 106.91с, 123.00д, 123.00д, 132.39с, 132.39с, 133.67д, 133.67д, 161.20с, 168.16с, 182.33с, 196.31. $[MH]^+ = 385$.

2-(4-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексил)-4-(этоксимино)бутил)изоиндолин-1,3-дион (VII в). Выход 60 %. Т. пл. 75–76 °С (этилацетат – петролейный эфир). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1773ср, 1710оч.с, 1650с (C=O сопр.), 1605с (C=C сопр.), 1560ср. (C=N хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.06с (6H, CH₃CCH₃), 1.21т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 1.96м (2H, CH₂CH₂CH₂N), 2.25с и 2.44с (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 2.97т (2H, CH₂CH₂CH₂N, *J* 7.5 Гц), 3.7т (2H, CH₂N, *J* 7.1 Гц), 4.02к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1 Гц), 7.70м и 7.84м (4H, C₆H₄), 14.53шир.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.02к, 24.63т, 25.61т, 28.15к, 28.15к, 31.01с, 38.02т, 45.29т, 52.39т, 70.17т, 106.82с, 123.11д, 123.11д, 132.25с, 132.25с, 133.77д, 133.77д, 163.39с, 168.43с, 182.47с, 195.90. $[MH]^+ = 399$.

2-(3-(4-Мезитил-2,6-диоксоциклогексил)-3-(этоксимино)пропил)изоиндолин-1,3-дион (VII д). Выход 70 %. Т. пл. 140–142 °С (метанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1770ср, 1710оч.с, 1648с (C=O сопр.), 1600с (C=C сопр.), 1560ср (C=N хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.96т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.0 Гц), 2.25с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.38с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.5ддд (1H, 4-CH_A, *J* 16.5 Гц, *J* 2 4.0 Гц, *J* 3 1.8 Гц), 2.58ддд (1H, 6-CH_A, *J* 18.0 Гц, *J* 2 5.0 Гц, , *J* 3 1.8 Гц), 3.07дд (1H, 4-CH_B, *J* 16.5 Гц, *J* 2 14.5 Гц), 3.25дд (1H, 6-CH_B, *J* 18.0 Гц, *J* 2 13.0 Гц), 3.35м (2H, CH₂CO), 3.78к (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.0 Гц), 3.83м (1H, 5-CH), 4.10м (2H, CH₂N), 6.85с (2H, C₆H₂), 7.70м и 7.84м (4H, C₆H₄), 14.42с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.60к, 20.61к, 21.91к, 21.91к, 26.74т, 33.37д, 35.30т, 35.52т, 42.43т, 70.19т, 107.83с, 123.04д, 123.04д, 130.75д, 130.75д, 132.39с, 132.39с, 133.74д, 133.74д, 134.46с, 136.32с, 136.32с, 136.38с, 161.15с, 168.21с, 168.21с, 183.30с, 196.47с. $[MH]^+ = 475$.

2-(4-(4-Мезитил-2,6-диоксоциклогексил)-4-(этоксимино)бутил)изоиндолин-1,3-дион (VII е). Выход 75 %. Т. пл. 159–161 °С (метанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1770ср, 1712оч.с, 1648с (C=O сопр.), 1602с (C=C сопр.), 1555ср (C=N хелат.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.23т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.0 Гц), 2.03м (2H, CH₂CH₂N) 2.25с (3H, 4-CH₃C₆H₂), 2.38с (6H, 2,6-(CH₃)₂C₆H₂), 2.46м, 2.55м, 3.03м, 3.21м (4H, 4-CH₂, 6-CH₂), 2.97т (2H, CH₂CH₂CH₂N, *J* 7.0 Гц), 3.78т (2H, CH₂N, *J* 7.0 Гц), 3.80м (1H, 5CH), 4.05к (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.0 Гц), 6.84с (2H, C₆H₂), 7.70м и 7.84м (4H, C₆H₄), 14.64с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.53к, 20.61к, 21.88к, 21.88к, 24.97т, 25.56т, 33.33д, 35.51т, 38.04т, 42.40т, 70.27т, 107.58с, 123.11д, 123.11д, 130.66д, 130.66д, 132.27с, 132.27с, 133.78д, 133.78д, 134.52с, 136.28с, 136.28с, 136.37с, 163.63с, 168.49с, 168.49с, 183.70с, 196.09с. $[MH]^+ = 489$.

Литература

1. *Vuyvan J. R.* // *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58. P. 1631–1646.
2. *Macias F. A.* et al. // *Jpn. Soc. Sci. Space*. 2003. Vol. 17. N1. P. 18–23.
3. *Bhadoria P. B. S.* // *Am. J. Exper. Agriculture*. 2011. N1. P. 7–20.
4. *Soltys D.* et al. // <http://dx.doi.org/10.5772/56185>.
5. *Duke S. O.* et al. // *Weed Science*. 2002. N50. P. 138–151.
6. *Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л., Ахрем А. А.* // *Химия природ. соед.* 1995. №5. С. 635–663.
7. *Beaudegnies R.* et al. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 4134–4152.
8. *Лахвич Ф. А., Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л.* // *Земледелие и защита растений*. 2006. №4 (47). С. 33–35.
9. *Мельников Н. Н., Новожилов К. В., Белан С. Р.* // *Пестициды и регуляторы роста растений*. Справ. М.: Химия, 1995.
10. *Белан С. Р., Грапов А. Ф., Мельникова Т. М.* // *Новые пестициды*. Справ. М.: Химия, 2001.
11. *Spurrier E. C.* // *Int. J. Pest Manage* 1973. Vol. 19. P. 607–612.
12. *Синтезы органических препаратов*. Сб. №12. М.: Мир, 1964. С. 167.
13. *Rubinov D. B., Rubinova I. L., Akhrem A. A.* // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. N4. P. 1047–1065.
14. *Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Рубинов Д. Б., Борисов Е. В.* // *ЖОрХ*. 1988. Т. 24. №4. С. 755–759.
15. *Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л., Курбако В. З., Быховец А. И.* // *Весті АН БССР. Сер. хім. навук*. 1989. №1. С. 51–58.
16. *Гринштейн Дж., Вениц М.* // *Химия аминокислот и пептидов*. М.: Мир, 1966. С. 755.
17. *Fischer P. M.* et al. // *J. of Med. Chemistry*. 2013. Vol. 56. N10. P. 3852–3865.
18. *Blair A., Stevenson L., Sutherland A.* // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. N32. P. 4084–4086.

M. V. KHLEBUS, D. B. RUBINOV, F. A. LAKHVICH

SYNTHESIS OF 2-ACYLCYCLOHEXANE-1,3-DIONE ETHOXYIMINODERIVATIVES WITH PHTHALIMIDOYL SUBSTITUENT IN THE ACYL CHAIN

Summary

A number of 2-acylcyclohexane-1,3-diones with phthalimidoyl substituent in the side chain have been synthesized through acylation of 5-mesitylcyclohexane-1,3-dione and dimedone by the terminal phthalimidoyl substituted acetic, propionic and butyric acid chlorides. Depending on the length of the acyl chain, these β -triketones in the reaction with ethoxyamine formed ethoxyimino derivatives both at acyl carbonyl group and at ring oxo group.