

На правах рукописи



**КАРМАНОВА ОЛЬГА ГЕННАДЬЕВНА**

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ  
С N-ДИНУКЛЕОФИЛАМИ  
АЛИФАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ  
3,4-ДИГИДРОКСИ-1,6-ДИОКСО-2,4-ГЕКСАДИЕНОВЫХ  
СИСТЕМ**

02.00.03 – Органическая химия



005532617

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

05 СЕН 2013

Москва - 2013

Работа выполнена на кафедре химии Оренбургского государственного университета и на кафедре химии Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета

**Научный руководитель:** доктор фармацевтических наук,  
кандидат химических наук, профессор  
**Козьминых Елена Николаевна**  
Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет  
профессор кафедры химии

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
**Якимович Станислав Иванович**  
Санкт-Петербургский государственный университет  
профессор кафедры органической химии

кандидат химических наук  
**Иванов Иван Викторович**  
Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева  
доцент кафедры органической химии

**Ведущая организация:** Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия

Защита диссертации состоится 4 октября 2013 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 по адресу: 125047, Москва, Миусская пл., д. 9, в конференц-зале.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева

Автореферат разослан «30» августа 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.204.04,  
д.х.н., профессор



Т.В. Бухаркина

**Актуальность работы.** Поиск высокорекреационноспособных карбонилсодержащих соединений, позволяющих получать разнообразные гетероциклические системы, является актуальной задачей синтетической органической химии. Карбонильные соединения, также как и их производные, часто обладают различными видами биологической активности, что отражает перспективность их исследования и практическую значимость.

Среди оксосоединений достаточно подробно исследованы ди- и трикарбонильные структуры, однако более сложные системы, включающие четыре карбонильные группы, остаются изученными недостаточно. Наиболее удачным решением для синтетических и структурных исследований могут оказаться 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения (ТКС), сочетающие в составе молекулы два максимально близких  $\beta$ -диоксофрагмента, находящихся друг к другу в  $\alpha$ -положении. Такие системы обладают, по крайней мере, тремя таутомерными формами (тетракетонной, диоксодиенольной и кольчатой оксофурановой) в отличие от более простых трикарбонильных структур - ацилпировиноградных кислот или их производных. Наличие четырех электрофильных центров в цепной или трех в кольчатой форме позволяет использовать эти соединения как «строительные блоки» для синтеза разнообразных гетероциклических соединений.

Среди ТКС 1,6-диалкилпроизводные 1,3,4,6-тетракарбонильные системы остаются практически неизученными, а химические свойства 1,6-диалкилтетраонов известны по единичным реакциям с нуклеофильными реагентами. Исследования химии алифатических тетракарбонильных систем способствуют развитию теоретического и прикладного знания, а синтез биологически активных веществ на основе азотистых гетероциклов делает обозначенное направление исследования особенно перспективным.

**Целью работы** является синтез, исследование строения и химических свойств 1,6-диалкил-1,3,4,6-тетраонов, эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот, а также получение на их основе азотсодержащих гетероциклических производных путем взаимодействия с *N,O*- и *N,N*-динуклеофилами.

**Научная новизна работы.** Предложены методы и приемы получения новых 1,6-диалкилзамещенных 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионон и эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот. Обнаружено, что в растворах алифатических производных 3,4-дигидрокси-1,6-диоксо-2,4-гексадиеновых систем реализуются цепные и кольчато-цепные таутомерные равновесия, а также кольчато-кольчатые интерконверсии. С помощью спектра 2D показан характер енолизации и локализации гидроксильных групп в растворах 1,3,4,6-тетраоксогексанов. Методом рентгеноструктурного анализа доказана диоксодиенольная форма 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионон в кристаллическом состоянии. Показано, что 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионон и эфиры 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот имеют в растворе хлороформа преобладающую бис-хелатную форму, подобную эфирам 3,4-диоксогександиеновой (кетипиновой) кислоты. Показано присутствие в полярных растворителях двух кольчатых оксофурановых региоизомерных таутомерных форм у

разнозамещенных 1,6-диалкил-1,3,4,6-гексантетраонов и только одного оксофуранового таутомера у эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот. Впервые конденсацией эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот с 1,2-диаминобензолом и 2-аминофенолом получены новые оксопроизводные хиноксалина и 1,4-бензоксазина. Установлена анальгетическая активность и низкая острая токсичность 1,6-диалкилзамещенных 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов и их производных.

#### **Практическая значимость.**

Разработаны препаративные методы синтеза 1,6-диалкилзамещенных тетракарбонильных соединений.

Найдены пути синтеза неизвестных ранее эфиров 6-замещенных 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот на основе постадийной конденсации метиленактивных реагентов с диметилноксальтом, представляющие как теоретический интерес, так и прикладное значение в синтетической химии.

Исследована анальгетическая активность и токсичность некоторых из полученных соединений.

**Апробация работы.** Основные результаты и положения диссертации представлены в Международной научно-практической конференции «Научное творчество XXI века» (г. Красноярск, 2012), Международной научно-практической конференции «Биология, физика и химия: вопросы и тенденции развития» (г. Новосибирск, 2012), Международной научно-практической конференции «Вопросы естественных наук: биология, химия и физика» (г. Новосибирск, 2012), Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной физики» (г. Екатеринбург, 2012), Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные процессы в области химико-педагогического и естественнонаучного образования» (г. Оренбург, 2012).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, включая 7 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК.

**Личный вклад автора** состоит в формулировке цели и задач исследования, постановке химического эксперимента, обработке и интерпретации полученных результатов, формулировке научных выводов.

#### **На защиту выносятся результаты исследований по:**

синтезу и установлению строения 1,6-диалкилзамещенных 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6- дионов;

разработке препаративных методов синтеза и установлению строения неизвестных ранее эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот;

изучению взаимодействия 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов и эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот с 1,2-диаминобензолом и 2-аминофенолом, приводящего к производным хиноксалина и 1,4-бензоксазина;

выявлению анальгетической активности и токсичности синтезированных соединений.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 216 страницах, содержит 36 таблиц, 53 схемы и 19 рисунков.

Автор выражает благодарность за помощь при выполнении диссертационной работы: д.х.н., профессору, зав. кафедрой химии ПГПУ Козьминых В.О., д.х.н., профессору, зав. кафедрой органической химии ПГНИУ Шурову С.Н., к.х.н., старшему научному сотруднику УрО РАН Института технической химии Горбунову А.А., к.фарм.н., зав. научно-исследовательской лабораторией биологически активных веществ ЕНИ ПГНИУ Махмудову Р.Р., к.х.н., ведущему научному сотруднику ИКВС УрО РАН Муковозу П.П., к.х.н., доценту кафедры технологии органического синтеза, руководителю лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ Ельцову О.С., к.х.н., руководителю группы ЯМР и ИК спектроскопии ИОС им. И.Я. Постовского Кодессу М.И., к.х.н., руководителю группы РСА ИОС им. И.Я. Постовского Слепухину П.А., к.ф.-м.н., старшему научному сотруднику Института физики твердого тела Хасанову С.С.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез и строение динатриевых производных тетракарбонильных соединений, активированных *бис*-1,3-дикарбонильными акцепторами

Конденсацией алкилметилкетонов с диэтилоксалатом и метилатом натрия в соотношении реагентов 2:1:2 в среде диэтилового эфира получены натриевые производные 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов — динатрий-*бис*-диалкил-1,3-дикетонаты (1а-е). Соединения (1f, 1g, 1h, 1k) с различными 1,6-диалкильными заместителями в молекуле синтезированы постадийно: на первой стадии в конденсацию с диалкилоксалатом вводится первый алкилметилкетон в присутствии метилата натрия в соотношении 1:1:1; на второй стадии к отдельно полученному метилату натрия добавляют реакционную массу, полученную на первой стадии, вместе с эквимольным количеством второго алкилметилкетона. При такой методике синтеза исключается одновременная, конкурентная атака диалкилоксалата различными алкилметилкетонами и создается условие для высокой избирательности этой реакции (схема 1).

Соединения (1f, 1g, 1h, 1k) получены впервые. Строение соединений (1а-к) установлено методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. По данным ИК спектров, *бис*-еноляты (1а-к) в твердом состоянии существуют в форме наиболее вероятного изомера 1В с делокализованными двойными связями, о чем свидетельствует интенсивная, широкая, низкочастотная полоса поглощения в области  $1605\text{--}1655\text{ см}^{-1}$ , соответствующая сопряженной системе кратных  $\text{C}=\text{C}$  связей с карбонильными группами.

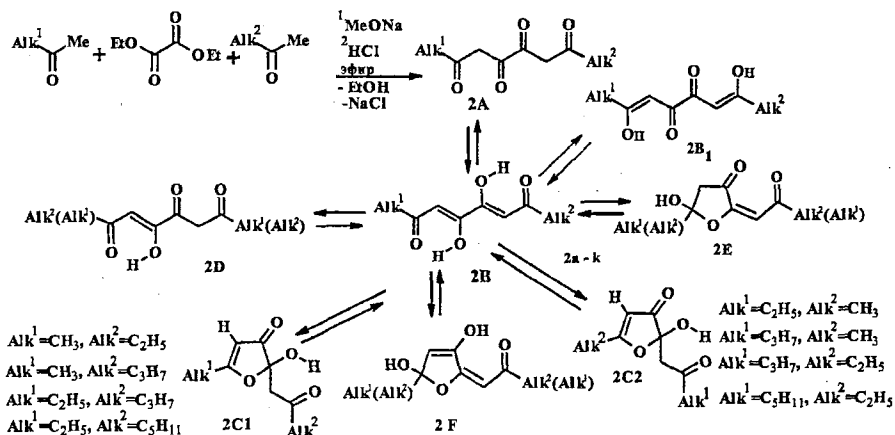


В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре соединения (2а), записанном в дейтерохлороформе, присутствуют сигналы со следующими значениями химических сдвигов  $\delta$  27,61 м.д.,  $\delta$  99,37 м.д.,  $\delta$  170,83 м.д.,  $\delta$  200,10 м.д. Последний сигнал, несомненно, принадлежит атому углерода карбонильной группы. Данные спектроскопии ЯМР не позволяют однозначно определить характер локализации гидроксильных групп в растворе дейтерохлороформа.

Проведены неэмпирические квантово-химические расчеты в молекуле соединения (2а) для определения характера енолизации (пакет программ MOPAC 2009 [MOPAC2009], James J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Version 9.096W). Согласно MP2/6-21(d) расчетам, большей стабильностью должна обладать форма 2В, в то время как метод В3LYP/6-31(d) отдает предпочтение форме 2В<sub>1</sub>, что следует из сравнения величин  $E_{\text{tot}}$  (схема 2).

### Схема 2

#### Синтез и таутомерия 1,6-диалкил-1,3,4,6-тетраоксогексанов (2а-к)



$\text{Alk}^1=\text{Alk}^2=\text{CH}_3$  (2a);  $\text{Alk}^1=\text{Alk}^2=\text{C}_2\text{H}_5$  (2b);  $\text{Alk}^1=\text{Alk}^2=\text{n-C}_3\text{H}_7$  (2c);  $\text{Alk}^1=\text{Alk}^2=\text{n-C}_5\text{H}_{11}$  (2d);  
 $\text{Alk}^1=\text{Alk}^2=\text{n-C}_6\text{H}_{13}$  (2e);  $\text{Alk}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{Alk}^2=\text{C}_2\text{H}_5$  (2f);  $\text{Alk}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{Alk}^2=\text{n-C}_3\text{H}_7$  (2g);  
 $\text{Alk}^1=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{Alk}^2=\text{n-C}_3\text{H}_7$  (2h);  $\text{Alk}^1=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{Alk}^2=\text{n-C}_5\text{H}_{11}$  (2k)

Поскольку расчеты дают неоднозначный прогноз, был проведен 2D ЯМР эксперимент. Установлено, что в спектре gHMBC соединения (2а), записанном в дейтерохлороформе, протоны метильной группы дают кросс-пик с атомом углерода карбонильной группы, что надежно указывает на наличие ацетильного фрагмента  $\text{H}_3\text{C-C=O}$ , отвечающего структуре 2В.

Для соединения (2а) ( $\text{Alk}^1=\text{Alk}^2=\text{CH}_3$ ) (рис. 1) и соединения (2h) ( $\text{Alk}^1=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{Alk}^2=\text{n-C}_3\text{H}_7$ ) (рис. 2) удалось вырастить монокристаллы из этанола, что позволило установить

кристаллическую структуру соединений (2) рентгеноструктурным анализом. Показано, что положение евольных гидроксильных групп соединений (2) соответствует структуре 2В.

Кристаллы соединения (2h) триклинный, пространственная группа *P*-1,  $a=4,6434(9)$  Å,  $b=4,7505(12)$  Å,  $c=13,583(3)$  Å,  $\alpha=92,703(19)^\circ$ ,  $\beta=92,638(17)^\circ$ ,  $\gamma=101,701(19)^\circ$ ,  $V=292,59(11)$  Å<sup>3</sup>, для вещества брутто-формулы  $C_{11}H_{16}O_4$   $Z=1$ ,  $D_{calc}=1,205$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu=0,091$  мм<sup>-1</sup>. Соединение (2h) кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе.

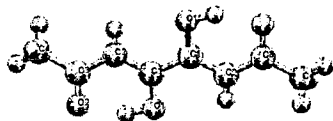


Рис. 1 Общий вид молекулы соединения (2a)

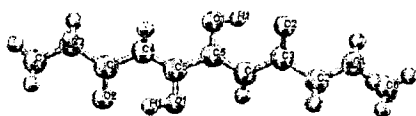
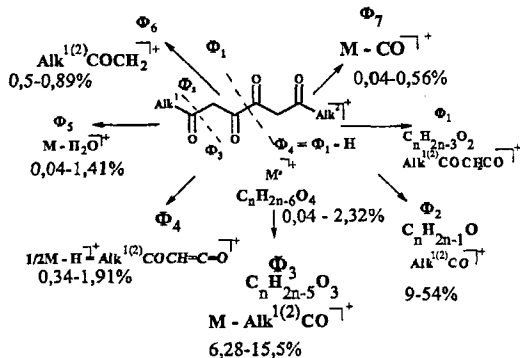


Рис. 2 Общий вид молекулы соединения (2h)

В масс-спектрах 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (2) имеется сходство фрагментных ионов, что позволило представить общую схему масс-фрагментации соединений под действием электронного удара (схема 3).

### Схема 3

#### Масс-фрагментация 1,3,4,6-тетраоксогексанов



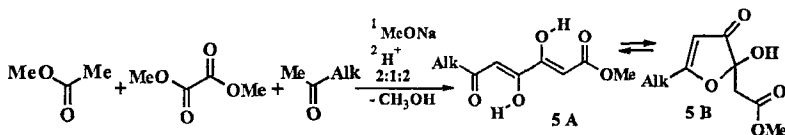
Характер и особенности масс-фрагментации 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (2) до наших исследований не изучались. Для 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (2a-к) преобладающими являются два основных направления фрагментации. Первое направление  $\Phi_1$  связано с разрывом связи C(3)O-C(4)O с образованием двух равноценных алканоилацетильных звеньев. Вторым значимым направлением фрагментации является отщепление алканоильного иона с одновременным образованием иона  $\Phi_3$  ( $M - Alk^{1(2)}CO^+$ ).



### 3. Синтез и строение эфиров 6-замещенных 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот

Впервые целенаправленно изучены аналоги тетракарбонильных структур, в которых одно концевое звено замещено на сложноэфирный фрагмент – эфиры 6-замещенных 6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот. Двухстадийной конденсацией метилацетата с диметилкоксалатом и различными метилкетонами в присутствии метилата натрия получены эфиры 6-замещенных 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот (5) (схема 4).

Схема 4



5a: Alk = CH<sub>3</sub>, 5b: Alk = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 5c: Alk = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

Согласно данным ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H спектров, соединения (5) в твердом состоянии и растворе неполярных растворителей (CDCl<sub>3</sub>) существуют в *бис*-ОН-хелатной форме 5A (100%). Об этом свидетельствуют слабые, сравнительно низкочастотные сигналы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп при 3230–3287 см<sup>-1</sup>, интенсивные, уширенные полосы поглощения карбонильных групп, сопряженных с двойными связями ОН-хелатов при 1573 см<sup>-1</sup> и 1580 см<sup>-1</sup>, а также характеристические сигналы метиновых групп С(2)Н и С(5)Н двух шестичленных хелатов, находящиеся в интервале значений химических сдвигов δ 5,95–6,25 м.д. и δ 6,25–6,34 м.д. и сигналы гидроксильных групп С(3)ОН и С(4)ОН при δ 11,62–11,63 м.д. и δ 14,65–14,77 м.д., соответственно.

В полярных растворителях (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) соединение (5с) существует в форме 5B (100%), о чем свидетельствует сигнал ацетального гидроксила при δ 7,86 м.д., синглетный сигнал метинового протона оксофуранового гетероцикла при δ 5,51 м.д., а также двухдублетные сигналы двух магнитно неэквивалентных протонов метиленовой группы метилацетатного фрагмента (*AB*-система, центры дублетов при δ 2,87 и δ 2,83 м.д., *J* = 15,0 Гц).

### 4. Синтез и особенности строения 2,3-бис-(2-оксоилден)-1,3,4,6-тетрагидрохиноксалинов

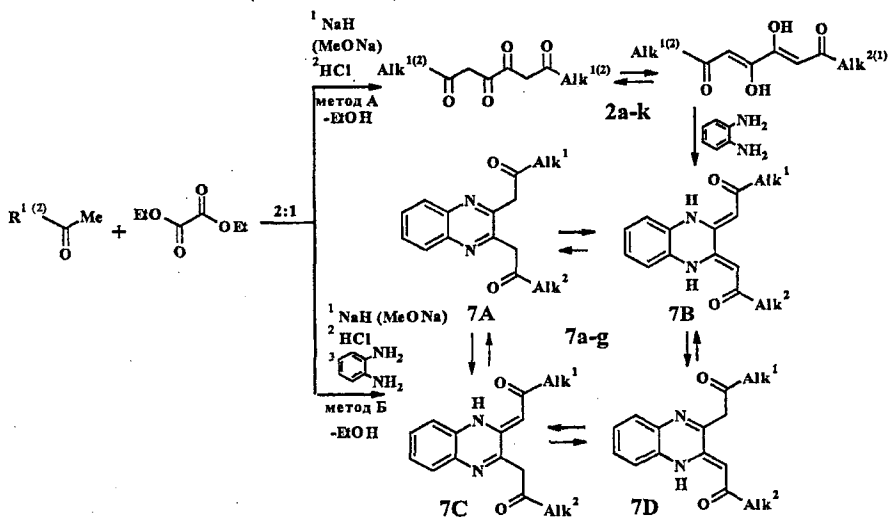
Впервые получены 2,3-бис-(2-оксоилден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалины (7а-г), имеющие различные алкильные заместители в ацилметиленовых звеньях, в результате кратковременного нагревания 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (2) с 1,2-диаминобензолом в этаноле (метод А) (схема 5).

Разработана методика одnoreакторной конденсации алкилметилкетонов с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия при соотношении 2:1 с последующей

нейтрализацией и действием 1,2-диаминобензола, в результате которой были выделены новые бис-(оксолиден)хиноксалины (7) (метод Б).

Схема 5

Синтез 2,3-бис-(2-оксолиден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов (7а-г)



$\text{Alk}^1 = \text{Alk}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$  (2b, 7a);  $\text{Alk}^1 = \text{Alk}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$  (2c, 7b);  $\text{Alk}^1 = \text{Alk}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$  (2d, 7c);  
 $\text{Alk}^1 = \text{Alk}^2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$  (2e, 7d);  $\text{Alk}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{Alk}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$  (2f, 7e);  $\text{Alk}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{Alk}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$  (2g, 7f);  
 $\text{Alk}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{Alk}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$  (2h, 7g)

По данным ИК спектров, соединения (7а-г) существуют в форме изомера 7А, о чем свидетельствует отсутствие полос поглощения в области 3100–3400  $\text{см}^{-1}$  группы NH и высокочастотных сигналов карбонильных групп ацильных звеньев при 1705–1737  $\text{см}^{-1}$ . В полярных растворителях у соединений (7а-г) преобладающей и наиболее устойчивой является форма 7В (86–99%), стабилизированная двумя NH-хелатными циклами.

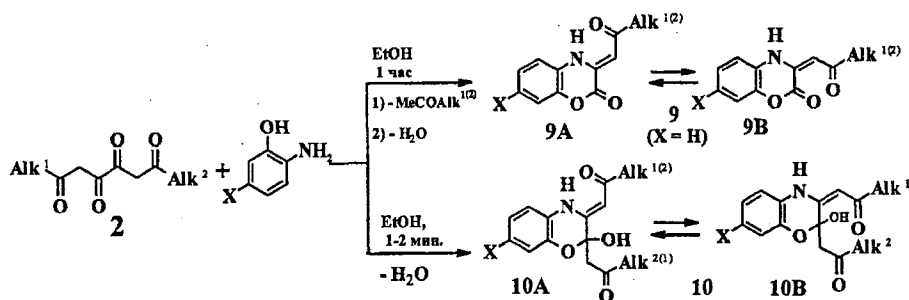
Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  хиноксалинов (7а-г), записанных в ДМСО- $d_6$ , присутствуют сигналы двух магнитно эквивалентных метиновых C(1,1')H протонов при  $\delta$  6,05–6,10 м.д. Данные сигналы соответствуют метиновым группам фрагментов C(2)-C(1)H и C(3)-C(1')H, объединяющих ацильные звенья с гетероциклом, и относятся к преобладающим изомерам (7а, 7В, 86%), (7б, 7В, 98%), (7с, 7В, 99%), (7д, 7В, 99%), (7е, 7В, 92%), (7е, 7В, 90%), (7ф, 7В, 73%). Наличие формы 7В подтверждается также присутствием в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений (7а, 7б, 7с, 7д) сигналов двух магнитно эквивалентных N(1,4)H-протонов бис-хелатных фрагментов преобладающего изомера 7В в области значений химических сдвигов  $\delta$  13,95–14,03 м.д.

## 5. Синтез и строение 3-(2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинов

При продолжительном кипячении 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (2*a*, 2*b*, 2*c*, 2*d*, 2*e*) с 2-аминофенолом в этаноле (1 час) выделены (3*Z*)-3-(2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны (9). Обнаружено, что даже непродолжительное кипячение в этаноле (1-2 минуты) 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (2*c*, 2*h*) с 2-аминофенолом или 5-нитро-2-аминофенолом приводит к образованию 2-алканойлметил-2-гидрокси-3-(2-оксоилиден)-2*H*-3,4-дигидро-1,4-бензоксазинов (10) (схема 6).

Схема 6

Синтез 3-(2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-онов (9) и 2-алканойлметил-2-гидрокси-3-(2-оксоилиден)-2*H*-3,4-дигидро-1,4-бензоксазинов (10)



Alk<sup>1</sup>=Alk<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> (9*a*), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (9*b*), *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (9*c*), *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (9*d*), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (9*e*)

X = H, Alk<sup>1</sup> = Alk<sup>2</sup> = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (10*a*); X = NO<sub>2</sub>, Alk<sup>1</sup> = Alk<sup>2</sup> = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (10*b*);

X = H, Alk<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Alk<sup>2</sup> = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (10*c*); X = H, Alk<sup>1</sup> = *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Alk<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (10*d*)

В твердом состоянии соединения (9*a*, 9*d*, 9*e*) полностью представлены структурой 9*A*, содержащей *NH*-хелатный фрагмент с внутримолекулярной водородной связью. Об этом свидетельствует высокочастотная полоса поглощения валентных колебаний *NH*-связей при 3468–3489 см<sup>-1</sup> в ИК спектрах бензоксазинов (9*a*, 9*d*, 9*e*), а также широкая, низкочастотная полоса при 1624–1642 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы алканойльного звена, сопряженной в *NH*-хелат. Кроме того, в ИК спектрах соединений (9) присутствует высокочастотная полоса поглощения лактонной карбонильной группы при 1744–1759 см<sup>-1</sup>.

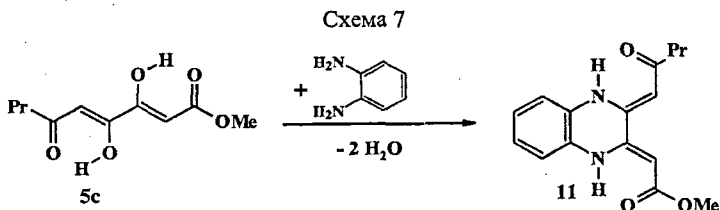
В растворах как полярных (DMCO-*d*<sub>6</sub>), так и неполярных (CDCl<sub>3</sub>) растворителей соединения (9) существуют в форме преобладающего таутомера 9*A* (соединение 9*a* 100% форма 9*A* в обоих растворителях), стабилизированного *NH*-хелатным квазигетероциклом с внутримолекулярной водородной связью.

О таком строении свидетельствуют спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , согласно которым сигналы метиновых групп имеют значения химических сдвигов  $\delta$  6,19–6,30 м.д. и слабопольные сигналы  $N(4)H$ -протонов со значением химического сдвига  $\delta$  12,19–12,26 м.д. соответствуют  $NH$ -хелатному строению бензоксазинов (9) с ВМВС в шестичленном хелате.

Наличие полуацетального фрагмента в молекулах соединений (10) подтверждается присутствием в ИК спектрах сильно упиренных, низкочастотных сигналов поглощения ацетальной гидроксогруппы при 3600–2600  $\text{см}^{-1}$ , а также сигналов поглощения несопряженных карбонильных групп второго ацильного звена при 1679–1688  $\text{см}^{-1}$ . В растворах как полярных (ДМСО- $d_6$ ), так и неполярных растворителей ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения (10) представлены в основном преобладающим таутомером 10А, а также небольшим количеством минорного таумера 10В. Подтверждением наличия в растворах соединений (10)  $NH$ -хелатной формы 10А являются сигналы метиновых протонов со значением химического сдвига  $\delta$  5,47–5,70 м.д. и протонов  $NH$ -группы со значением химического сдвига  $\delta$  12,19–12,31 м.д.

### 6. Взаимодействие эфиров 6-замещенных 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот с 1,2-диаминобензолом

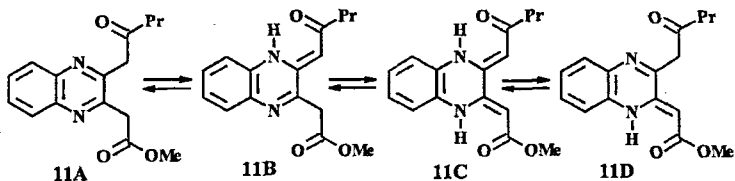
Впервые получен метил (2Z)-[(3Z)-3-(2-оксопентилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден]этанوات (11) взаимодействием метил 3,4-дигидрокси-6-оксонона-2,4-диеноата (5с) с 1,2-диаминобензолом, структурно близкий хиноксалинам (7) (схема 7).



Соединение (11) представляет собой систему, одновременно сочетающую ацильное звено, как в хиноксалинах (7), и сложноэфирный фрагмент, как в 2,3-бис-(алканойлметил)хиноксалинах. Соединение (11) в твердом состоянии существует в форме изомера 11А, о чем свидетельствует отсутствие соответствующих полос поглощения  $NH$ -групп в области 3100–3500  $\text{см}^{-1}$  в ИК спектрах. Наличие высокочастотного сигнала поглощения несопряженной карбонильной группы ацильного звена при 1732  $\text{см}^{-1}$  и сигнала поглощения сложноэфирной карбонильной группы при 1604  $\text{см}^{-1}$  также подтверждает структуру 11А.

Хиноксалин (11) в полярных растворителях (ДМСО) существует в форме преобладающего  $NH$ -монокхелатного изомера 11В (94%) и двух минорных форм 11С (3%) и

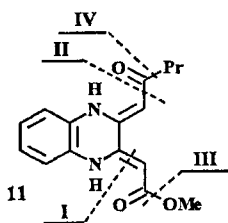
**11D** (3%). Содержание форм **11C** и **11D** значительно возрастает при переходе к неполярным растворителям и составляет в дейтерохлороформе (30%) и (28%), соответственно.



В масс-спектре хиноксалина (**11**) присутствует интенсивный сигнал молекулярного иона  $287 \text{ M1}^+$ . Дальнейшая фрагментация молекулы под действием электронного удара в газовой фазе протекает по четырем основным направлениям (схема 8).

Схема 8

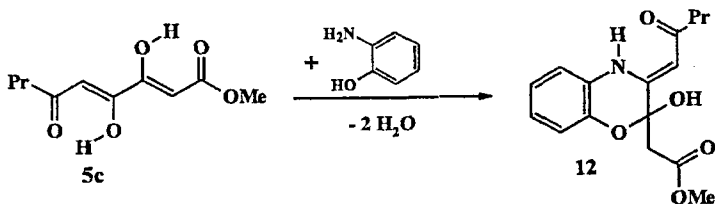
Масс-фрагментация хиноксалина (**11**)



## 7. Взаимодействие эфиров 6-замещенных 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот с 2-аминофенолом

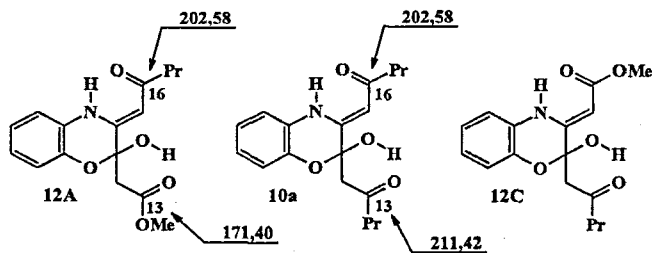
Взаимодействием соединения (**5c**) с 2-аминофенолом получен метил [(3*Z*)-2-гидрокси-3-(2-оксопентилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-ил]ацетат (**12**), структурно близкий ацеталам (**10**) (схема 9).

Схема 9



В растворах как полярных ( $\text{DMCO-}d_6$ ), так и неполярных растворителей ( $\text{CDCl}_3$ ) соединение (12) представлено единственным *NH*-хелатным таутомером 12А (100%), о чем свидетельствуют синглетный сигнал метиновой группы со значением химического сдвига  $\delta$  5,55 м.д. ( $\text{DMCO-}d_6$ ) или  $\delta$  5,46 м.д. ( $\text{CDCl}_3$ ), и сигнал аминогруппы со значением химического сдвига  $\delta$  12,23 ( $\text{DMCO-}d_6$ ) или  $\delta$  12,25 м.д. ( $\text{CDCl}_3$ ), связанного с карбонильной группой ацильного звена внутримолекулярной водородной связью.

Сравнительный анализ ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров полуацетала (12) и полуацетала (10а), записанных в растворе дейтерохлороформа, подтверждает существования соединения (12) в форме 12А.



В пользу существования структуры 12А свидетельствуют значения химических сдвигов атома  $\text{C}(16)=\text{O}$  карбонильной группы *NH*-хелатного фрагмента. Для окончательной верификации записан 2D ЯМР спектр gHMBC соединения (12) в дейтерохлороформе, который окончательно подтверждает существование соединения (12) в растворе в форме 12А, что исключает образование региоизомерной структуры 12С.

## 8. Биологические свойства синтезированных соединений

Для соединений (1а-с, 1f, 1h, 2е, 7а) выявлена анальгетическая активность. Исследование проводилось в контроле с препаратом сравнения метамизолом натрия (доза 93 мг/кг). Изучение проводилось на беспородных белых мышах с использованием метода термического раздражения. Выявлено, что по времени наступления оборонительного рефлекса анальгетическая активность исследуемых соединений (доза 50 мг/кг) превышает на 75% анальгетическую активность эталонного препарата метамизола натрия.

Исследована острая токсичность соединений (1d, 1е, 2а, 2d, 7а, 9а) на самках белых мышей при однократном внутривнутрибрюшинном введении. Выявлено, что исследуемые соединения относятся, согласно классификации К.К. Сидорова, к разряду малотоксичных, так как величины их  $\text{LD}_{50}$  находятся в диапазоне доз от 800 мг/кг до 1200 мг/кг.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан способ получения неизвестных ранее 6-алкилзамещенных эфиров 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот.

2. Обнаружено, что в растворах алифатических производных 3,4-дигидрокси-1,6-диоксо-2,4-гексадиеновых систем реализуются цепные и кольчато-цепные таутомерные равновесия, а также кольчато-кольчатые интерконверсии.

3. Показано присутствие в полярных растворителях двух кольчатых оксофурановых региоизомерных таутомерных форм у разнозамещенных 1,6-диалкил-1,3,4,6-гексантетраонов и только одного оксофуранового таутомера у эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот.

4. Методом рентгеноструктурного анализа доказана диоксодиенольная форма 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов в кристаллическом состоянии.

5. Впервые конденсацией эфиров 6-алкил-3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот с 1,2-диаминобензолом и 2-аминофенолом получены новые оксопроизводные хиноксалина и 1,4-бензоксазина.

6. Установлена аналгетическая активность и низкая острая токсичность 1,6-диалкилзамещенных 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов и их производных.

*Основные содержание работы изложено в следующих публикациях:*

1. Карманова, О.Г. Синтез и структурное разнообразие 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов / О.Г. Карманова, В.О. Козьминых, П.П. Муковоз, Е.Н. Козьминых // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Химия». – 2012. – №13 (272). – С. 4–9.

2. Карманова, О.Г. Металлопроизводные *p*- $\pi$ -электроноизбыточных поликарбонильных систем с сочлененными  $\alpha$ - и  $\beta$ -диоксофрагментами. Сообщение 4. Синтез и строение диалкил-*бис*-диалкил-1,3-дикетонатов / О.Г. Карманова, В.О. Козьминых, П.П. Муковоз // Башкирский химический журнал. – 2012. – № 2. – С. 82–85.

3. Karmanova, O.G. Structural diversity of 1,3,4,6-tetracarboxyl compounds, their analogues and nitrogen containing derivatives (review) / O.G. Karmanova, V.O. Kozminykh, P.P. Mukovoz, E.N. Kozminykh // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Химия». – 2012. – Вып. 9. – № 24. – С. 39–45.

4. Муковоз, П.П. Простой одnoreакторный синтез 2,2'-хиноксалин-2,3-диилдиацетатов / П.П. Муковоз, О.Г. Карманова, Е.Н. Козьминых, В.О. Козьминых // Башкирский химический журнал. – 2012. – № 2. – С. 12–15.

5. Карманова, О.Г. Современные достижения в области синтеза и изучения строения 1,3,4,6-тетракарбонильных систем и их ближайших аналогов / О.Г. Карманова, В.О. Козьминых, П.П. Муковоз, Е.Н. Козьминых // Башкирский химический журнал. – Т. 19. – №3. – 2012. – С. 109–114.

6. Карманова, О.Г. Синтез и структурное разнообразие 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, Е.Н. Козьминых, В.О. Козьминых // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. ИГХТУ. – 2013. – Т. 56. – Вып. 1. – С. 13–16.

7. Карманова, О.Г. Синтез и строение 2,3-бис-(2-оксоалкилиден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, В.О. Козьминых, Е.Н. Козьминых // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. ИХТУ. – 2013. – Т. 56. – Вып. 3. – С. 3–7.

8. Карманова, О.Г. Синтез и строение 2,3-замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, Е.Н. Козьминых, В.О. Козьминых // Инновационные процессы в области химико-педагогического и естественнонаучного образования. Материалы Второй Всероссийской науч.-практ. конф. Оренбург. ОГПУ. – 2012. – С. 115–119.

9. Карманова, О.Г. Новый модифицированный метод получения 1,6-диалкилзамещенных 3,4-дигидрокси-1,6-гексадиен-1,6-дионов / О.Г. Карманова, С.С. Зыкова, П.П. Муковоз, В.О. Козьминых // Современные фундаментальные и прикладные исследования. Международное научное издание. г. Кисловодск. – 2011. – № 3. – С. 106–109.

10. Карманова, О.Г. От оксо-форм 1,2,4-трикарбонильных и 1,3,4,6-тетракарбонильных систем через оксоенолы и оксадиены к ацеталам и оксофуранам: длинный путь к истине / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, В.О. Козьминых // Успехи синтеза и комплексообразования. Вторая Всероссийская науч. конф. с международным участием, посвящённая 95-летию со дня рождения проф. Н.С. Простакова. Москва. – 2012. – С. 226.

11. Карманова, О.Г. Синтез и структурное разнообразие 1,6-диалкилзамещенных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, В.О. Козьминых // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: материалы XXII Российской молодёжной научной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения А.А. Тагер. г. Екатеринбург. – 2012. – С. 334–335.

12. Карманова, О.Г. Синтез и хромато-масс-спектрометрия 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, В.О. Козьминых // Материалы Международной заочной научно-практической конференции: вопросы естественных наук: биология, химия, физика. г. Новосибирск. – 2012. – С. 95–101.

13. Карманова, О.Г. Синтез и строение 2,3-бис-(2-оксоалкилиден)-1,3,4,6-тетрагидрохиноксалинов / О.Г. Карманова, П.П. Муковоз, В.О. Козьминых // Материалы Международной заочной научно-практической конференции: биология, химия, физика: вопросы и тенденции развития. г. Новосибирск. – 2012. – С. 117–122.

14. Карманова, О.Г. Синтез и особенности строения 1,6-диалкилзамещенных 1,3,4,6-тетраоксогексанов / О.Г. Карманова, С.С. Зыкова, В.О. Козьминых, П.П. Муковоз // Сборник статей V Международной научно-практической конференции «Научное творчество XXI века» г. Красноярск. – 2012. – Т. 3. – С. 264–266.



Заказ № 84

Объём 1,0 п.л.

Тираж 100 экз.

Издательский центр РХТУ им. Д.И. Менделеева

ДЛЯ ЗАМЕТОК