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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

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 им. Д.И. Менделеева
доцент кафедры органической химии

Ведущая организация: Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Защита диссертации состоится 4 октября 2013 г. в _____ 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 _____ 2013 г.

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

Актуальность работы. Поиск высокореакционноспособных 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 сближенных β-диоксофрагмента, находящихся друг к другу в α-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*- *N*,*N*-динуклеофилами.

Научная новизна работы. Предложены методы и приемы получения новых 1,6-диалкилзамещённые 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов 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-дионов в кристаллическом состоянии. Показано, что 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионы 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-диоксогександиовой (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 диметилоксалатом, 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 ПГГПУ 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., зав. лабораторией 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 (**1a-e**). 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).

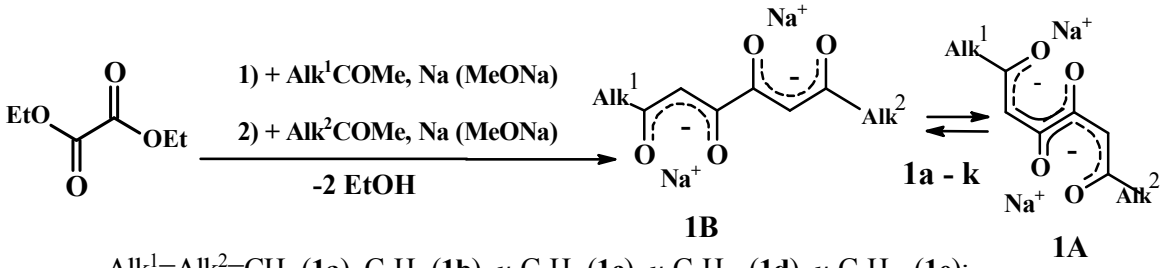
Соединения (**1f**, **1g**, **1h**, **1k**) получены впервые. Строение соединений (**1a-k**) установлено методами ИК и ЯМР ^{1}Н спектроскопии. По данным ИК спектров, *бис*-еноляты (**1a-k**) в твердом состоянии существуют в форме наиболее вероятного изомера **1B** с делокализованными двойными связями,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

В растворах соединения (**1**) существуют в форме преобладающего изомера **1A** и

минорного изомера **1B**. Так, в спектрах ЯМР ^{1}H соединений (**1a-k**), снятых в ДМСО-d_6, в большинстве случаев характерный сигнал метиновой группы C(2,5)H преобладающей формы **1A** находится в ограниченном интервале значений химических сдвигов – δ 5,43–5,49 м.д. Исключением является соединение (**1e**), полностью представленное изомером **1B** (100%). Это, вероятно, связано с пространственным расположением объемных *н*-гексильных фрагментов ацильных звеньев, которое не позволяет молекуле принять другую, возможную форму.

Схема 1

Синтез и структурное разнообразие динатрий-*бис*-диалкил-1,3-дикетонатов (**1a-k**)



$Alk^1=Alk^2=CH_3$ (**1a**), C_2H_5 (**1b**), *н*-C_3H_7 (**1c**), *н*-C_5H_{11} (**1d**), *н*-C_6H_{13} (**1e**);

$Alk^1=CH_3$, $Alk^2=C_2H_5$ (**1f**); $Alk^1=CH_3$, Alk_2=*н*-C_3H_7 (**1g**);

$Alk^1=C_2H_5$, Alk_2=*н*-C_3H_7 (**1h**); $Alk^1=C_2H_5$, Alk^2=*н*-C_5H_{11} (**1k**)

2. Синтез и строение 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов

Реакцией алкилметилкетонов с диэтилоксалатом и метилатом натрия при соотношении реагентов 2:1:2 и последующим подкислении реакционной смеси получены 1,6-диалкил-1,3,4,6-тетраоксогексаны (**2a-e**) (схема 2). Соединения (**2f**, **2g, 2h, 2k**) с различными 1,6-диалкильными заместителями в молекуле получают подкислением постадийно синтезированных натриевых енолятов (**1f**, **1g**, **1h**, **1k**). 1,6-Диалкил-1,3,4,6-тетраоксогексаны (**2f, 2g, 2h, 2k**) получены впервые.

В полярных растворах (ацетон, ДМСО) у соединений (**2a-k**), судя по данным спектроскопии ЯМР ^{1}H, присутствует (ацетон) или количественно преобладает (ДМСО) кольчатая оксофурановая форма **2C**, находящаяся в подвижном кольчато-цепном таутомерном равновесии с линейной формой **2B**. Это подтверждают значения химических сдвигов характерных сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H соединений (**2a-k**): двухдублетные сигналы метиленовой группы со значением химического сдвига δ 2,90–2,94 м.д. и сигнал метиновой группы со значением химического сдвига δ 5,41–5,53 м.д.

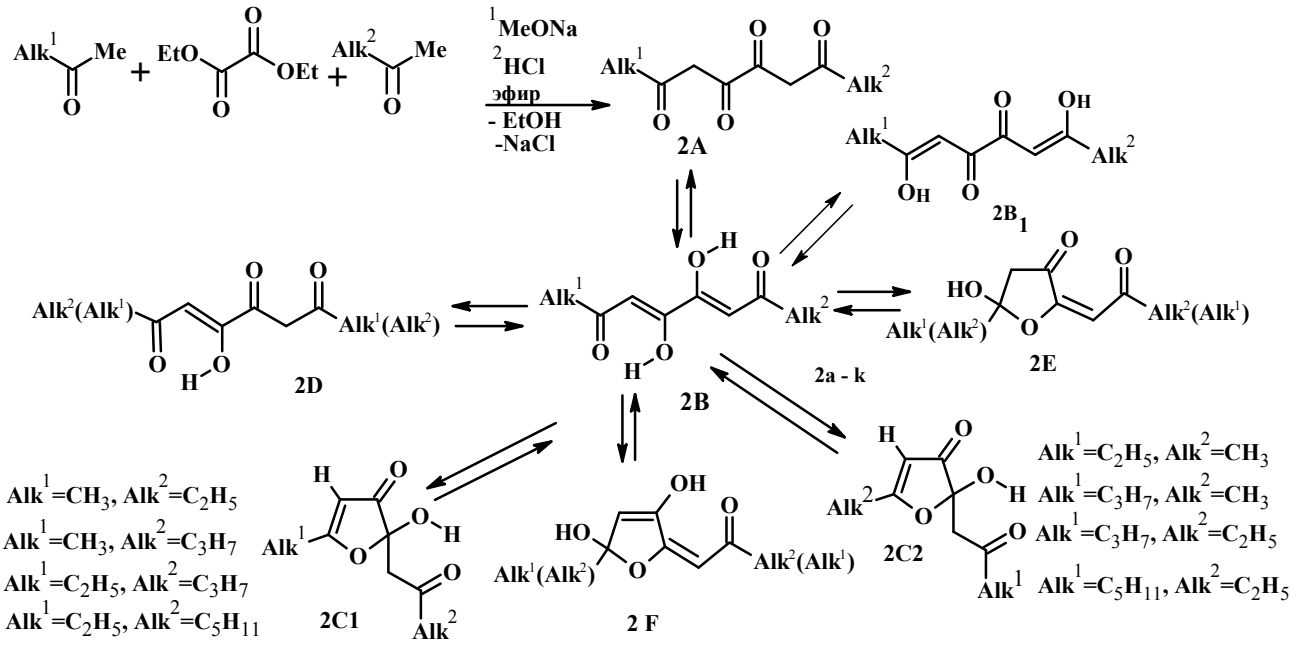
Характеристическим сигналом в спектрах ЯМР ^{1}H соединений (**2a-k**) в дейтерохлороформе является сигнал метиновой группы C(2,5)H преобладающей *бис*-хелатной формы **2B**, находящийся в узком интервале значений химических сдвигов – δ 6,33–6,34 м.д.

В ^{13}C ЯМР спектре соединения (**2a**), записанном в дейтерохлоформе, присутствуют сигналы со следующими значениями химических сдвигов δ 27,61 м.д., δ 99,37 м.д., δ 170,83 м.д., δ 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 (**2a**) 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 **2B**, в то время как метод B3LYP/6-31(d) отдает предпочтение форме **2B$_1$**, что следует из сравнения величин $E_{tot.}$ (схема 2).

Схема 2

Синтез и таутомерия 1,6-диалкил-1,3,4,6-тетраоксогексанов (**2a-k**)



$Alk^1=Alk^2=CH_3$ (**2a**); $Alk^1=Alk^2=C_2H_5$ (**2b**); $Alk^1=Alk^2=н\text{-}C_3H_7$ (**2c**); $Alk^1=Alk^2=н\text{-}C_5H_{11}$ (**2d**); $Alk^1=Alk^2=н\text{-}C_6H_{13}$ (**2e**); $Alk^1=CH_3$, $Alk^2=C_2H_5$ (**2f**); $Alk^1=CH_3$, $Alk^2=н\text{-}C_3H_7$ (**2g**); $Alk^1=C_2H_5$, $Alk^2=н\text{-}C_3H_7$ (**2h**); $Alk^1 = C_2H_5$, $Alk^2=н\text{-}C_5H_{11}$ (**2k**)

Поскольку расчеты дают неоднозначный прогноз, был проведен 2D ЯМР эксперимент. Установлено, что в спектре gHMBC соединения (**2a**), записанном в дейтерохлороформе, протоны метильной группы дают кросс-пик с атомом углерода карбонильной группы, что надежно указывает на наличие ацетильного фрагмента $H_3C\text{-}C{=}O$, отвечающего структуре **2B**.

Для соединения (**2a**) ($Alk^1=Alk^2=CH_3$) (рис. 1) и соединения (**2h**) ($Alk^1=C_2H_5$, $Alk^2=н\text{-}C_3H_7$) (рис. 2) удалось вырастить монокристаллы из этанола, что позволило установить

кристаллическую структуру соединений (**2**) рентгеноструктурным анализом. Показано, что положение енольных гидроксильных групп соединений (**2**) соответствует структуре **2B**.

Кристалл соединения (**2h**) триклинный, пространственная группа *P*-1, a=4,6434(9) Å, b=4,7505(12) Å, c=13,583(3) Å, α=92,703(19)°, β=92,638(17)°, γ=101,701(19)°, V=292,59(11) Å^3, для вещества брутто-формулы $C_{11}H_{16}O_4$ Z=1, $D_{calc.}$=1,205 г/см^3, μ=0,091 мм$^{-1}$. Соединение (**2h**) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе.

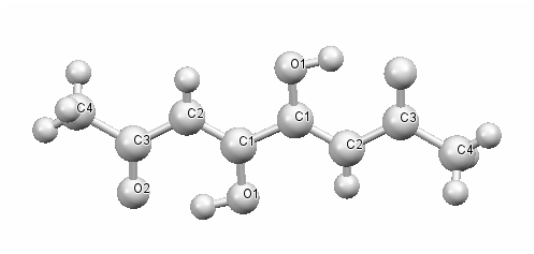


Рис. 1 Общий вид молекулы соединения (**2a**)

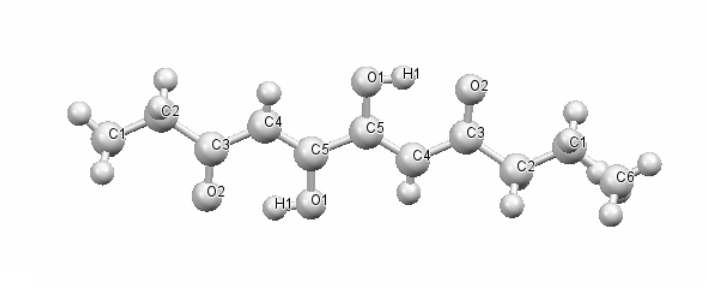
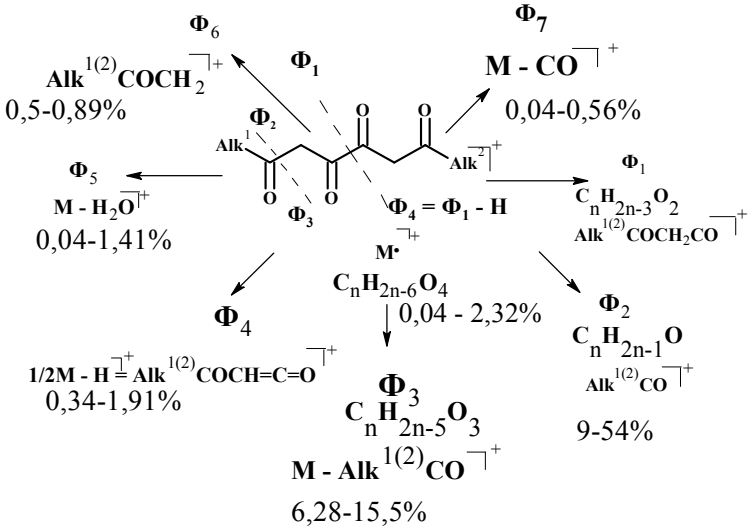


Рис. 2 Общий вид молекулы соединения (**2h**)

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

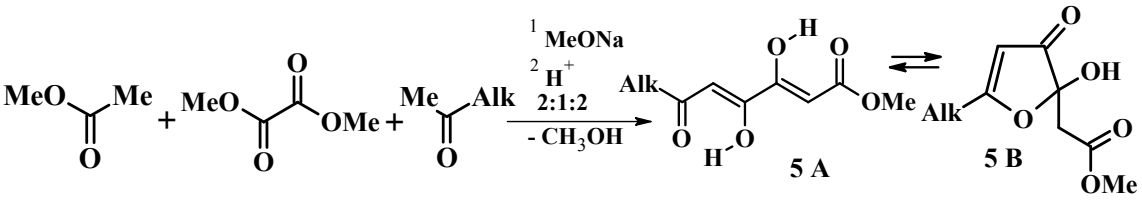


Характер и особенности масс-фрагментации 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (**2**) до наших исследований не изучались. Для 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (**2a-k**) преобладающими являются два основных направления фрагментации. Первое направление $Ф_1$ связано с 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 $Ф_3$ (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 диметилоксалатом 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_3, 5b: Alk = C_2H_5, 5c: Alk = *н*-C_3H_7

Согласно данным ИК- и ЯМР ^{1}H спектров, соединения (**5**) в твердом состоянии и растворе неполярных растворителей ($CDCl_3$) существуют в *бис-ОН*-хелатной форме **5A** (100%). Об этом свидетельствуют слабые, сравнительно низкочастотные сигналы поглощения валентных колебаний гидроксильных групп при 3230–3287 см$^{-1}$, интенсивные, уширенные полосы поглощения карбонильных групп, сопряженных с двойными связями *ОН*-хелатов при 1573 см$^{-1}$ и 1580 см$^{-1}$, а также характеристические сигналы метиновых групп C(2)H и C(5)H 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 C(3)OH и C(4)OH при δ 11,62–11,63 м.д. и δ 14,65–14,77 м.д. соответственно.

В полярных растворителях (ДМСО-d_6) соединение (**5c**) 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-оксоилиден)-1,3,4,6-тетрагидрохиноксалинов

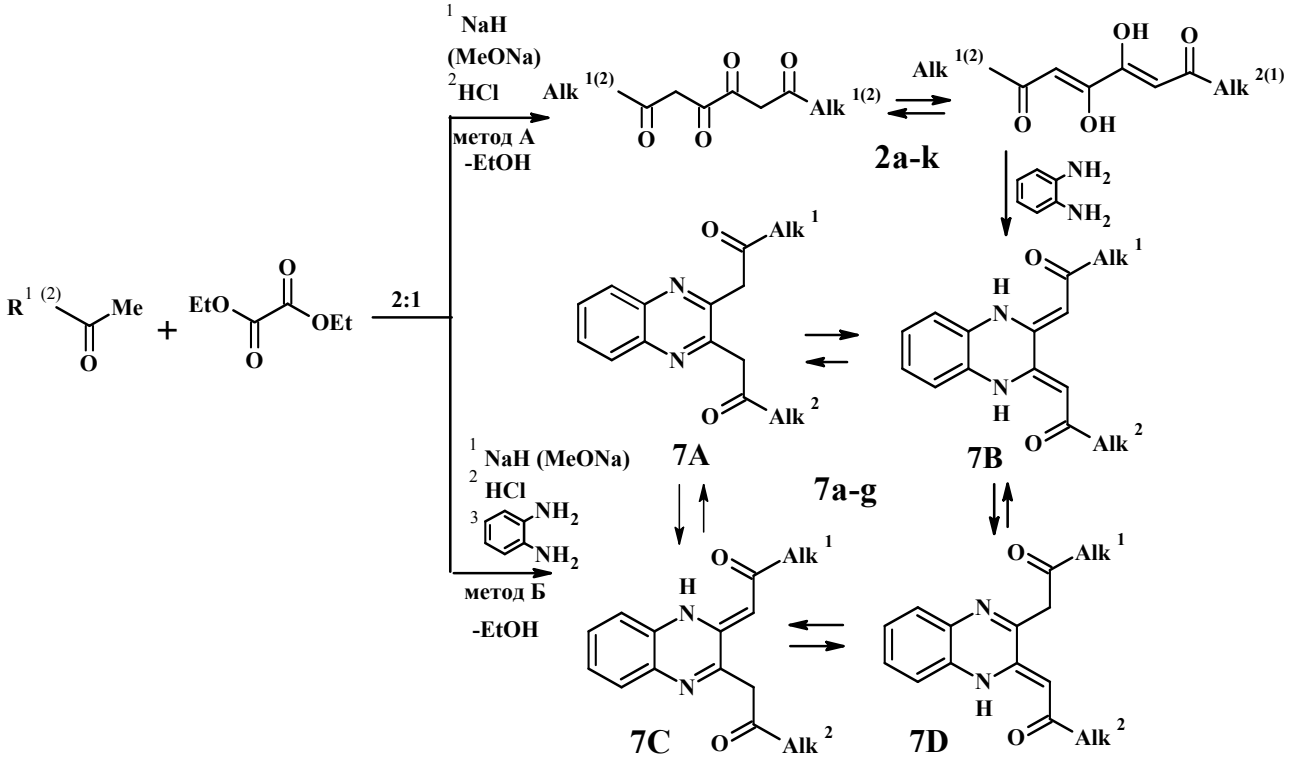
Впервые получены 2,3-*бис*-(2-оксоилиден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалины (**7a-g**), имеющие различные алкильные заместители в ацилметиленовых звеньях, в результате кратковременного нагревания 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (**2**) с 1,2-диаминобензолом в этаноле (метод **A**) (схема 5).

Разработана методика однореакторной 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*-(оксоилиден)хиноксалины (**7**) (метод **Б**).

Схема 5

Синтез 2,3-*бис*-(2-оксоилиден)-1, 2, 3, 4-тетрагидрохиноксалинов (**7a-g**)



$Alk^1 = Alk^2 = C_2H_5$ (**2b, 7a**); $Alk^1 = Alk^2 = н\text{-}C_3H_7$ (**2c**, **7b**); $Alk^1 = Alk^2 = н\text{-}C_5H_{11}$ (**2d, 7c**); $Alk^1 = Alk^2 = н\text{-}C_6H_{13}$ (**2e, 7d**); $Alk^1 = CH_3$, $Alk^2 = C_2H_5$ (**2f**, **7e**); $Alk^1 = CH_3$, $Alk^2 = н\text{-}C_3H_7$ (**2g**, **7f**); $Alk^1 = C_2H_5$, $Alk^2 = н\text{-}C_3H_7$ (**2h, 7g**)

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

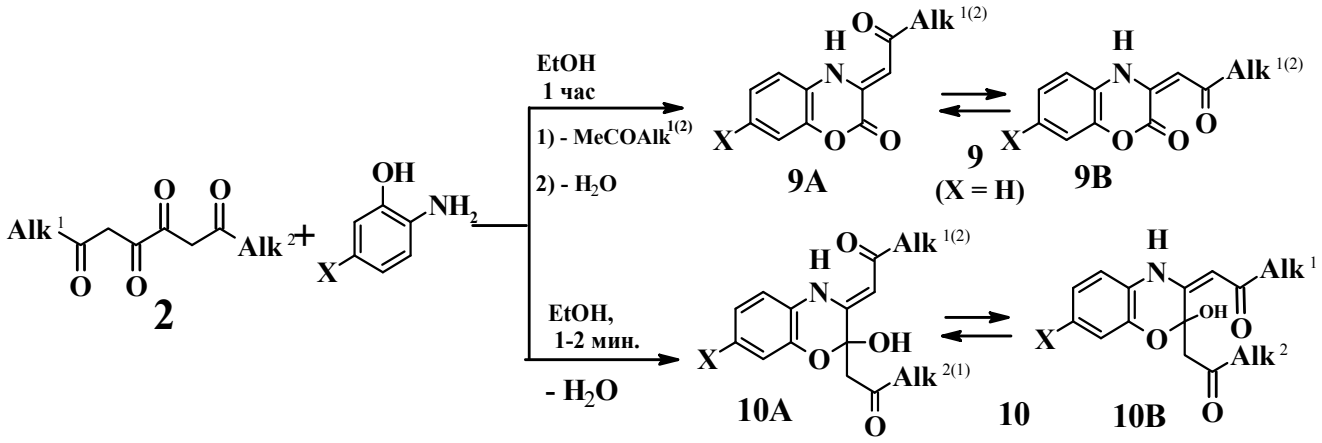
Так, в спектрах ЯМР ^{1}H хиноксалинов (**7a-g**), записанных в ДМСО-d_6, присутствуют сигналы двух магнитно эквивалентных метиновых C(1,1')H протонов при δ 6,05–6,10 м.д. Данные сигналы соответствуют метиновым группам фрагментов C(2)-C(1)H и C(3)-C(1')H, объединяющих ацильные звенья с гетероциклом,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

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

При продолжительном кипячении 1,6-диалкил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (**2a, b, c, d, e**) с 2-аминофенолом в этаноле (1 час) выделены (3*Z*)-3-(2-оксоалкилиден)-3,4-дигидро-*2H*-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 (**2c, h**) с 2-аминофенолом или 5-нитро-2-аминофенолом приводит к образованию 2-алканоилметил-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-*2H*-1,4-бензоксазин-2-онов (**9**) и 2-алканоилметил-2-гидрокси-3-(2-оксоилиден)-2*H*-3,4-дигидро-1,4-бензоксазинов (**10**)



Alk^1=Alk^2=CH_3 (**9a**), C_2H_5 (**9b**), *н*-C_3H_7 (**9c**), *н*-C_5H_{11} (**9d**), *н*-C_6H_{13} (**9e**)

X = H, Alk^1 = Alk^2 = *н*-C_3H_7 (**10a**); X = NO_2, Alk^1 = Alk^2 = *н*-C_3H_7 (**10b**);

X = H, Alk^1 = C_2H_5, Alk^2 = *н*-C_3H_7 (**10c**); X = H, Alk^1 = *н*-C_3H_7, Alk^2 = C_2H_5 (**10d**)

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

В растворах как полярных (ДМСО–d_6), так и неполярных ($CDCl_3$) растворителей соединения (**9**) существуют в форме преобладающего таутомера **9A** (соединение **9a** 100% форма **9A** в обоих растворителях), стабилизированного *NH*–хелатным квазигетероциклом с внутримолекулярной водородной связью. О таком строении свидетельствуют спектры ЯМР

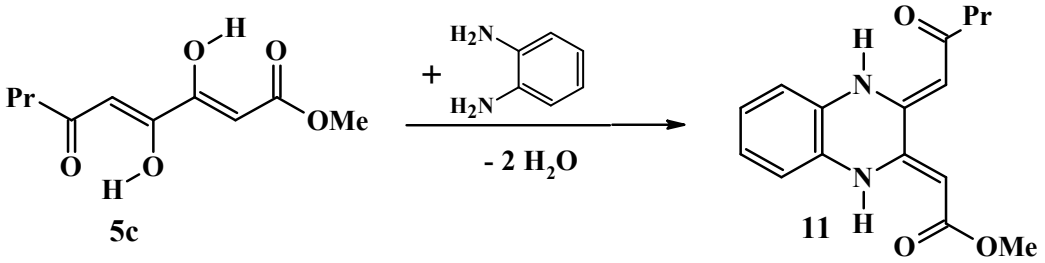
^{1}H, согласно которым сигналы метиновых групп имеют значения химических сдвигов δ 6,19–6,30 м.д. и слабопольные сигналы *N*(4)*H*–протонов со значением химического сдвига δ 12,19–12,26 м.д. соответствуют *NH*–хелатному строению бензоксазинов (**9**) с ВМВС в шестичленном хелате.

Наличие полуацетального фрагмента в молекулах соединений (**10**) подтверждается присутствием в ИК спектрах сильно уширенных, низкочастотных сигналов поглощения ацетальной гидроксогруппы при 3600-2600 см$^{-1}$, а также сигналов поглощения несопряженных карбонильных групп второго ацильного звена при 1679-1688 см$^{-1}$. В растворах как полярных (ДМСО–d_6), так и неполярных растворителей ($CDCl_3$) соединения (**10**) представлены в основном преобладающим таутомером **10A**, а также небольшим количеством минорного таутомера **10B**. Подтверждением наличия в растворах соединений (**10**) *NH*-хелатной формы **10A** являются сигналы метиновых протонов со значением химического сдвига δ 5,47–5,70 м.д. и протонов *NH*-группы со значением химического сдвига δ 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 (2*Z*)-[(3*Z*)-3-(2-оксопентилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден]этаноат (**11**) взаимодействием метил 3,4-дигидрокси-6-оксонона-2,4-диеноата (**5c**) с 1,2-диаминобензолом, структурно близкий хиноксалинам (**7**) (схема 7).

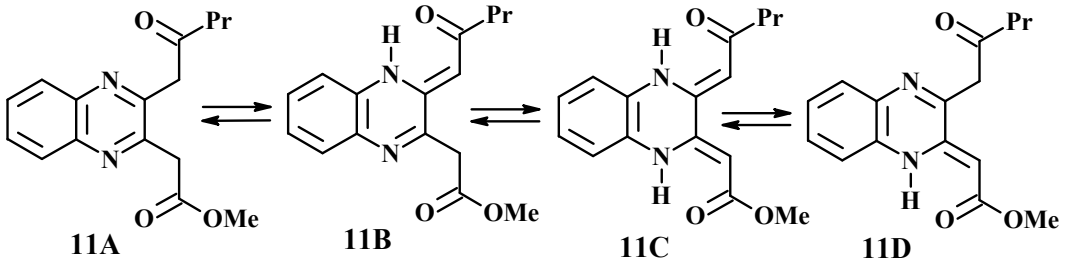
Схема 7



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

Хиноксалин (**11**) в полярных растворителях (ДМСО) существует в форме преобладающего *NH*-монохелатного изомера **11B** (94%) и двух минорных форм **11C** (3%) и **11D** (3%). Содержание форм **11C** и **11D** значительно возрастает при переходе к

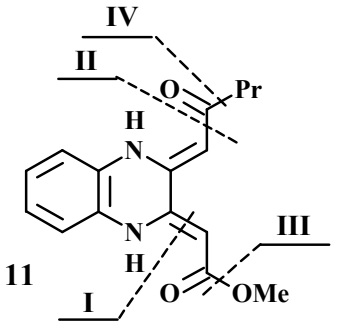
неполярным растворителям и составляет в дейтерохлороформе (30%) и (28%), соответственно.



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

Схема 8

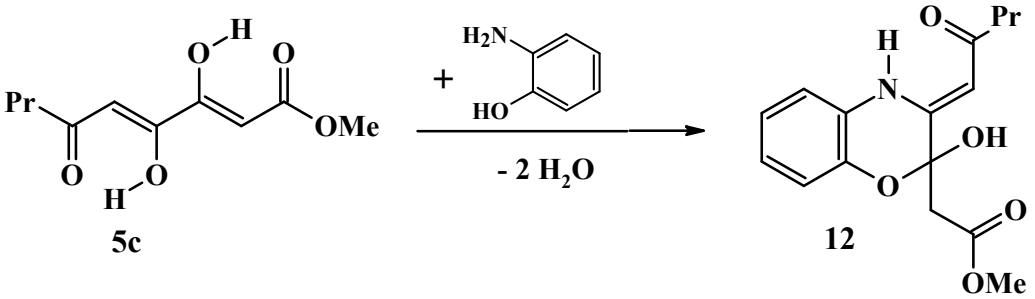
Масс-фрагментация хиноксалина (**11**)



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

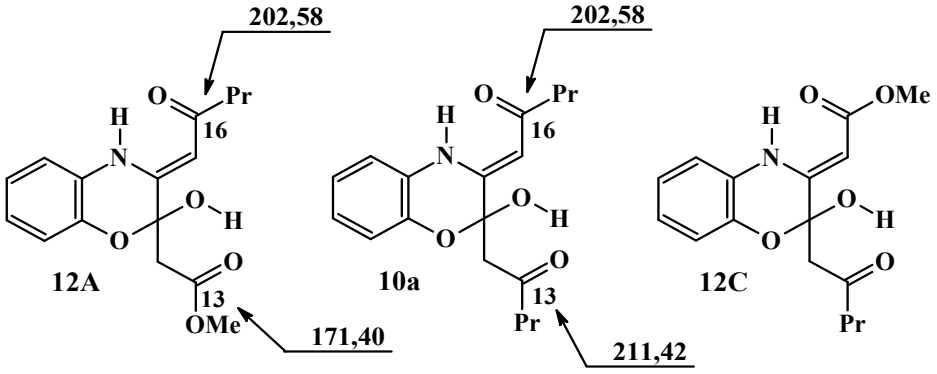
Взаимодействием соединения (**5c**) с 2-аминофенолом получен метил [(3*Z*)-2-гидрокси-3-(2-оксопентилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-ил]ацетат (**12**), структурно близкий ацеталям (**10**) (схема 9).

Схема 9



В растворах как полярных (ДМСО–d_6), так и неполярных растворителей ($CDCl_3$) соединение (**12**) представлено единственным *NH*-хелатным таутомером **12A** (100%), о чем свидетельствуют синглетный сигнал метиновой группы со значением химического сдвига δ 5,55 м.д. (ДМСО–d_6) или δ 5,46 м.д. ($CDCl_3$), и сигнал аминогруппы со значением химического сдвига δ 12,23 (ДМСО–d_6) или δ 12,25 м.д. ($CDCl_3$), связанного с карбонильной группой ацильного звена внутримолекулярной водородной связью.

Сравнительный анализ ЯМР ^{13}C спектров полуацеталя (**12**) и полуацеталя (**10a**), записанных в растворе дейтерохлороформа, подтверждает существования соединения (**12**) в форме **12A**.



В пользу существования структуры **12A** свидетельствуют значения химических сдвигов атома C(16)=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 **12A**, что исключает образование региоизомерной структуры **12C**.

8. Биологические свойства синтезированных соединений

Для соединений (**1a-c, 1f, 1h, 2e, 7a**) 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**, **1e**, **2a**, **2d**, **7a, 9a**) на самках белых мышей при однократном внутрибрюшинном введении. Выявлено, что исследуемые соединения относятся, согласно классификации К.К. Сидорова, к разряду малотоксичных, так как величины их $ЛД_{50}$ 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 анальгетическая активность и низкая острая токсичность 1,6-диалкилзамещенных 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов и их производных.

Основное 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*-*π*-электроноизбыточных поликарбонильных систем с сочлененными *α*- и *β*-диоксофрагментами. Сообщение 4. Синтез и строение динатрий-*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-tetracarbonyl 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 однореакторный 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. ИГХТУ. – 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-диалкилзамещённых 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 ацеталям 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-диалкилзамещённых 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.