

СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1,2-БИС(2-ОКСОЦИКЛОАЛКИЛ)ЭТАН-1,2-ДИОНОВ И ЭФИРОВ 3,4-ДИОКСО-4-(2-ОКСОЦИКЛОАЛКИЛ)- БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. П. П. Муковоз^{a,*}, Е. С. Данковцева^a, В. П. Муковоз^a, В. В. Абрамова^a,
Д. С. Королькова^b, А. Н. Сизенцов^b, Е. А. Данилова^c

^a *Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии,
ул. Институт 5, Большие Вяземы, Московская обл., 143050 Россия
e-mail: mpp27@mail.ru

^b *Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия*

^c *Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия*

Поступило в Редакцию 14 мая 2018 г.

После доработки 14 мая 2018 г.

Принято к печати 20 мая 2018 г.

Представлен двухстадийный метод получения 1,2-бис(2-оксоциклоалкил)этан-1,2-дионон и эфиров 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклоалкил)бутановой кислоты конденсацией циклоалкилкетонон с диметилноксалатом или алкилацетатов с диалкилоксалатами и циклоалкилкетонами соответственно. Обсуждены особенности строения синтезированных соединений на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. Исследована противомикробная активность полученных соединений в отношении тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*.

Ключевые слова: 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения, циклоалкилкетонны, 1,2-бис(2-оксоциклоалкил)этан-1,2-дионы, эфиры 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклоалкил)бутановой кислоты

DOI: 10.1134/S0044460X19010025

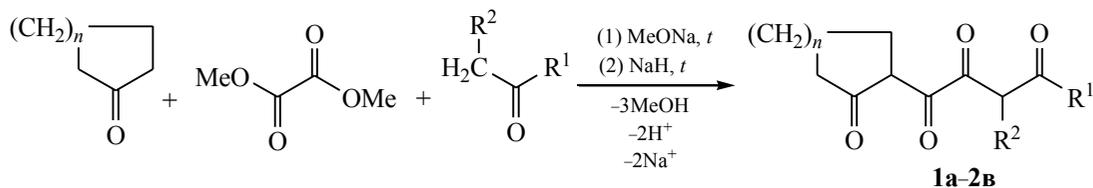
Известно, что 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения, образующиеся в результате конденсации метиленкарбонильных соединений (алкилметилкетонон или алкилацетатов) с диалкилоксалатами (конденсации Клайзена), успешно применяются в органическом синтезе для получения практически значимых продуктов и биологически активных веществ [1, 2].

Литературные данные о синтезе 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с использованием циклоалкилкетонон в качестве метиленкарбонильных соединений ограничены небольшим числом работ, в которых описаны реакции диэтилоксалата с кетонами терпенового ряда – камфарой, норкамфарой и нопиноном [3–5]. В результате данных реакций были получены некоторые 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения, имеющие циклоалифа-

тические фрагменты в составе тетраоксоскелета молекулы – 1,2-бис[(1*R*,4*R*)-4,7,7-триметил-3-оксобицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этан-1,2-дион [3–5], 1,2-бис(3-оксобицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этан-1,2-дион [5] и 1,2-бис[(1*R*,5*R*)-6,6-диметил-2-оксобицикло[3.1.1]гепт-3-ил]-этан-1,2-дион [5]. Сведения о получении 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений конденсацией других циклоалкилкетонон (например, циклопентанона или циклогексанона) с различными диалкилоксалатами в литературе отсутствуют.

Применить данные методики для получения соответствующих 1,3,4,6-тетракетонон конденсацией циклопентанона или циклогексанона с диметил-, диэтил-, дипропил- или дибутилоксалатом при проведении реакций в указанных условиях нам не удалось, поскольку представленные в работах [3–5] способы оказались неуниверсальными. В

Схема 1.



$R^1 + R^2 = (CH_2)_m$, $m = 3$, $n = 1$ (**1a**); $R^1 + R^2 = (CH_2)_m$, $m = 4$, $n = 2$ (**1б**); $R^1 = OMe$, $R^2 = H$, $n = 1$ (**2a**); $R^1 = OMe$, $R^2 = H$, $n = 2$ (**2б**); $R^1 = OEt$, $R^2 = H$, $n = 1$ (**2в**).

результате взаимодействия наблюдалось значительное осмоление реакционной массы, из которой удалось выделить только 2-оксо-2-(2-оксоциклоалкил)уксусные кислоты [6] – продукты деструкции образующихся в процессе конденсации соответствующих эфиров, применяемых в органическом синтезе в качестве коммерческих препаратов. Недостаточная эффективность предложенных в работах [3, 5] способов, вероятно, связана с меньшей реакционной способностью циклоалкилкетонов по сравнению с алкилметилкетонами или алкилацетатами (классическими реагентами в конденсации Клайзена), а также проведением синтеза в одну стадию. Недостатки одностадийных способов получения 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений, в частности накопление в реакционной системе спирта, образующегося за счет элиминирования алкоксигрупп реагентов, а также длительность реакции, приводящая к побочным продуктам при использовании низкокипящих растворителей, были рассмотрены нами ранее в работе [2].

Для устранения отмеченных недостатков нами разработан простой и удобный двухстадийный метод получения C^3-C^4 -осесимметричных и несимметричных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений, имеющих циклоалифатические фрагменты в составе тетраоксоскелета молекулы. Препаративными особенностями метода является проведение реакции в минимальном количестве высококипящего растворителя (1,4-диоксана), а также использование на каждой стадии различных конденсирующих агентов – алкоголятов натрия на первой и гидрида натрия на второй стадиях. При таком подходе в реакционной системе одновременно поддерживается высокая концентрация реагентов и уменьшается накопление спирта (уходящей группы), реагирующего на второй стадии с гидридом натрия. Сравнительно высокая температура кипения растворителя (101°C) значительно повышает эффективность синтеза, позволяя

провести его за короткое время (15–20 мин), что исключает образование побочных продуктов в значимых количествах [2, 7].

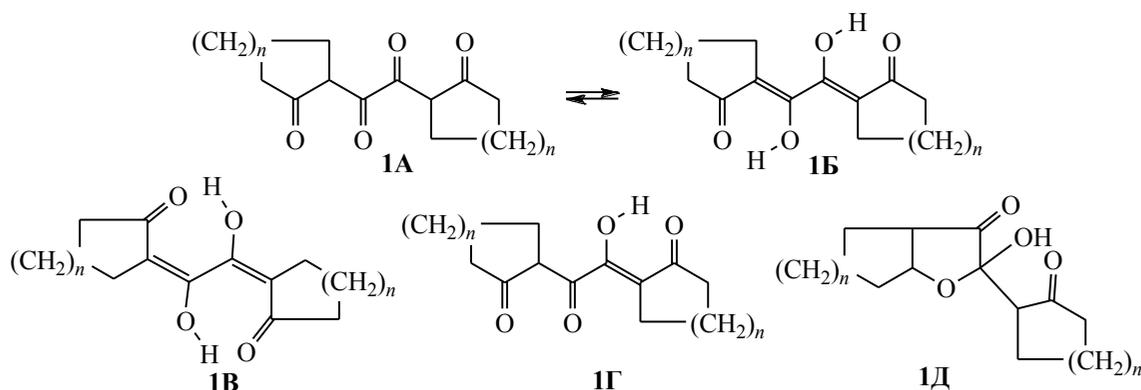
Двухстадийной реакцией циклоалкилкетонов с диметилксалатом впервые синтезированы 1,2-бис-(2-оксоциклоалкил)этан-1,2-дионы **1a**, **б** с выходами 27–34% (схема 1). Первую стадию реакции проводили конденсацией эквимольных количеств циклопентанона или циклогексанона с диметилксалатом и метилатом натрия. Вторую стадию осуществляли, добавляя к реакционной смеси эквимольное количество соответствующего циклоалкилкетона и гидрида натрия.

Двухстадийной реакцией алкилацетатов с соответствующими диалкилоксалатами и циклоалкилкетонами впервые синтезированы эфиры 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклоалкил)бутановой кислоты **2a–в** с выходами 29–41%. На первой стадии протекала конденсация алкилацетата с соответствующими диалкилоксалатом и алкогольтом натрия. Последующее добавление к реакционной смеси эквимольных количеств циклопентанона или циклогексанона и гидрида натрия приводило к образованию целевых эфиров (схема 1).

Соединения **1a–2в** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, нерастворимые в воде и хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Строение полученных соединений установлено на основании данных ИК, ЯМР 1H спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

В отличие от всех известных тетракарбонильных соединений, имеющих в твердой фазе диоксодиенольное строение в форме бис-ОН-хелата, соединения **1a** и **1б** в кристаллическом состоянии существуют в тетракетонной форме **1A** (схема 2), о чем свидетельствуют данные ИК спектроскопии. В ИК спектрах соединений **1a**, **б** присутствуют стандартные полосы поглощения валентных колебаний метиленовых групп

Схема 2.



циклоалифатических фрагментов (2971–2854 см⁻¹), а также две сравнительно высокочастотные полосы (1728–1727, 1689–1680 см⁻¹), соответствующие поглощению несопряженных карбонильных групп C¹⁽⁶⁾=O и C³⁽⁴⁾=O [2, 9, 8–12]. Интенсивная полоса при 1460–1455 см⁻¹ соответствует поглощению ножничных деформационных колебаний CH₂-групп, подтверждая наличие в молекуле метиленовых цепочек, замкнутых в алифатические циклы [8]. Отсутствие в ИК спектрах соединений **1а**, **б** уширенных низкочастотных полос поглощения валентных колебаний в области 3400–2500 см⁻¹, а также интенсивных полос поглощения плоских деформационных колебаний в области 1400–1200 см⁻¹, соответствующих гидроксильным группам, исключает енольное строение молекулы в кристаллическом состоянии. Тетракетонное строение соединений **1а**, **б** подтверждается также отсутствием полос поглощения кратных связей в области 1600–1450 см⁻¹, характерных для диенового звена известных тетракарбонильных соединений [1, 2, 8–14].

В отличие от кристаллического состояния в растворах полярных (ДМСО-*d*₆) и неполярных (CDCl₃) растворителей соединения **1а** и **1б** существуют в типичной для тетракарбонильных соединений диоксодиенольной бис-ОН-хелатной форме **1Б** (схема 2), что подтверждают данные ЯМР. В спектрах ЯМР ¹H соединений **1а**, **б** присутствуют стандартные сигналы протонов метиленовых групп циклоалифатических фрагментов при 1.90–3.00 м. д., а также синглет в области 9.10–13.80 м. д. двух магнитно эквивалентных протонов енольных гидроксильных групп C³⁽⁴⁾ОН, соответствующий C³–C⁴-осесимметричной диенольной Z,Z'-таутомерной форме **1Б**. Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H структурно близких 1,6-

диалкил-1,3,4,6-тетракетонов сигналы протонов енольных гидроксильных групп C³⁽⁴⁾ОН, соответствующие Z,Z'-таутомеру, регистрируются в близкой области 14.60–14.92 м. д. [2, 8–14].

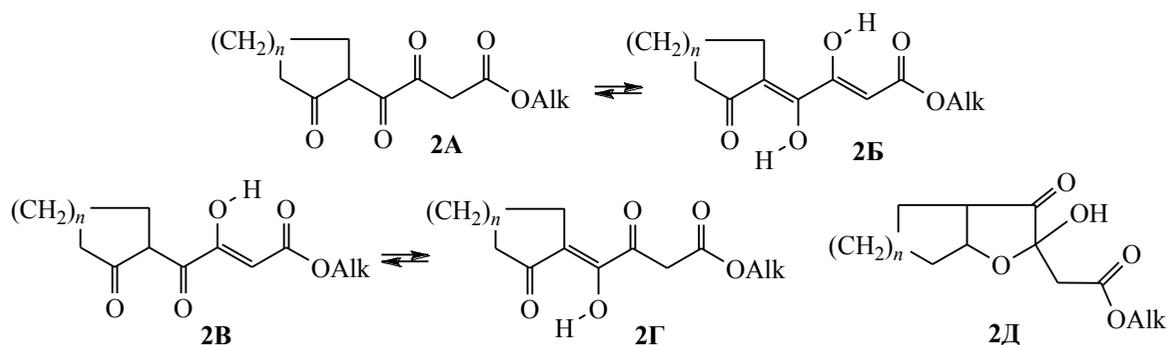
Сигналы енольных гидроксильных групп в области более 15.50 м. д., соответствующие диенольному E,E'-таутомеру **1В** (схема 2), не типичному для всех известных тетракарбонильных соединений, но характерному для структурно близких 1,2-бис[(1R,4R)-4,7,7-триметил-3-оксобисцикло[2.2.1]гепт-2-ил]этан-1,2-диононов [3–5], в спектрах ЯМР ¹H соединений **1а**, **б** не зарегистрированы. Сигналы метиновых протонов в области 3.00–4.00 м. д. в спектрах ЯМР ¹H также не зарегистрированы, что подтверждает отсутствие в растворах соединений **1а**, **б** тетракетонной формы **1А**, а также возможной keto-енольной формы **1Г**, характерной для растворов таких тетракарбонильных соединений, как эфиры 3,4-диоксо-1,6-гександиовой кислоты [2, 7, 12].

Сигнал полуацетальной гидроксильной группы в области 8.00–7.00 м. д. в спектрах ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) не зарегистрирован, что подтверждает отсутствие в растворах соединений **1а**, **б** в полярных растворителях возможной кольчатой оксофурановой таутомерной формы **1Д**, характерной для растворов в ДМСО большинства известных 1,3,4,6-тетракетонов [2, 12, 14, 15].

Состав соединений **1а**, **б** подтверждается данными масс-спектрологии высокого разрешения. Так, в масс-спектрах данных соединений, снятых в режиме электрораспыления из раствора в ацетонитриле, присутствуют характерные сигналы протонированных молекул [M + H]⁺.

Соединения **2а–в** являются переходным звеном между их ближайшими аналогами – эфирами 3,4,6-

Схема 3.



триоксоалкановых кислот [1, 2] – и тетракетонами **1** [14, 15]. Также как и большинство известных тетракарбонильных соединений, в кристаллическом состоянии соединения **2а–в** имеют строение диоксодиенольного *Z,Z'*-таутомера **2А**, что подтверждают данные ИК спектроскопии. В ИК спектрах соединений **2а–в** присутствует уширенная низкочастотная полоса валентных колебаний гидроксильных групп ($3400\text{--}2900\text{ см}^{-1}$), интенсивная полоса поглощения плоских деформационных колебаний гидроксильных групп ($1201\text{--}1176\text{ см}^{-1}$), а также стандартные полосы поглощения валентных колебаний алкильных групп алкоксильных звеньев и метиленовых групп алифатического цикла ($2956\text{--}2852\text{ см}^{-1}$). Низкая частота и уширение полос поглощения гидроксильных групп свидетельствуют о наличии в диоксодиенольном звене соединений **2а–в** внутримолекулярных водородных связей $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$ -типа, образующих бис-ОН-хелатный фрагмент молекулы. Строение соединений **2а–в** в диоксодиенольной форме **2А** подтверждается также присутствием низкочастотной полосы сложноэфирной карбонильной группы $\text{C}^1=\text{O}$ ($1639\text{--}1632\text{ см}^{-1}$) и уширенной полосы кетогруппы $\text{C}^6=\text{O}$ ($1553\text{--}1548\text{ см}^{-1}$), сопряженной с кратными связями диенового звена. Полоса при $1129\text{--}1079\text{ см}^{-1}$ (эфирная полоса) подтверждает присутствие в молекуле соединений **2а–в** сложноэфирного фрагмента. Следует отметить, что поглощение характеристических частот структурных аналогов соединений **2а–в** – эфиров 3,4,6-триоксоалкановых кислот [$3300\text{--}2400$ (ОН), $1653\text{--}1633$ ($\text{AlkOC}=\text{O}$), $1616\text{--}1607$ ($\text{AlkC}=\text{O}$), $1580\text{--}1566\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}=\text{C}$)] [1, 2], эфиров 3,4-диоксо-1,6-гександиовой кислоты [$3480\text{--}2600$ (ОН), $1660\text{--}1638$ ($\text{AlkOC}=\text{O}$), $1630\text{--}1589$ ($\text{C}=\text{C}$), $1236\text{--}1166\text{ см}^{-1}$ ($\text{AlkO}-\text{C}$)] [2, 7, 12] или 1,6-диалкил-1,3,4,6-тетракетонов [$3300\text{--}2400$ (ОН), $1623\text{--}1607$ ($\text{C}=\text{O}$), $1568\text{--}1557\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}=\text{C}$)] [2, 14, 15], также имеющих в

кристаллическом состоянии строение диоксодиенольного *Z,Z'*-таутомера, наблюдается в близкой области.

По данным ЯМР ^1H (CDCl_3), в неполярных растворах соединений **2а–в** присутствует исходная оксоформа **2А** (17–11%), однако преобладающей является диоксодиенольная форма **2Б** (89–83%, схема 3), характерная для неполярных растворов большинства известных тетракарбонильных соединений [1, 2, 12, 13, 15]. Наличие преобладающей диенольной формы **2Б** в растворе дейтерохлороформа соединений **2а–в** подтверждается присутствием сигналов протонов метиленовых групп циклоалифатического фрагмента (0.91–3.00 м. д.), протонов алкоксильного звена сложноэфирного фрагмента, а также маркерного синглета метинового протона C^2H (5.54–5.97 м. д.) и двух синглетов магнитно неэквивалентных протонов енольных гидроксильных групп C^3OH и C^4OH (11.35–11.91 и 13.09–13.67 м. д.). Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H сложноэфирных аналогов соединений **2а–в** – эфиров 3,4-диоксо-1,6-гександиовой кислоты – сигналы метиновых протонов $\text{C}^{2(5)}\text{H}$ и протонов енольных гидроксильных групп $\text{C}^{3(4)}\text{OH}$ регистрируются в близкой области (5.79–5.88 и 11.64–11.80 м. д. соответственно [2, 12]).

Наличие минорной оксоформы **2А** в растворе дейтерохлороформа соединений **2а–в** подтверждается присутствием стандартных сигналов протонов метиленовых групп циклоалифатического фрагмента при 0.85–2.90 м. д., а также синглетов протонов метиленовой группы C^2H_2 (3.84–3.93 м. д.) и метинового протона C^5H (3.27–3.51 м. д.).

По данным ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), в растворах соединений **2а–в** в полярных растворителях

Противомикробная активность соединений **1a**, **б** и **2a–в**^a

Соединение	МИК, мкг/мл		
	<i>St. aureus</i> P-209	<i>E. coli</i> M ₁₇	<i>S. typhimurium</i> 14028S WT
1a	500	2000	125
1б	1000	Не активно	500
2a	500	500	500
2б	Не активно	2000	Не активно
2в	500	1000	1000
Этакридина лактат	500	2000	1000
Фурацилин	125	500	125

^a Данные статистически значимы по отношению к контролю ($p = 0.001$).

преобладает кето-енольная форма **2В** (79–56%, схема 3), а также региоизомерная ей по положению енольной ОН-группы минорная форма **2Г** (44–21%). Наличие преобладающей формы **2В** в растворе ДМСО подтверждается присутствием сигналов метинового протона C²H (5.64–5.85 м. д.) и гидроксильной группы C³ОН (11.90–11.98 м. д.), соответствующих енольному фрагменту, а также синглета метинового протона C⁵H (3.58–3.62 м. д.).

Присутствие региоизомерной минорной формы **2Г** в растворе ДМСО соединений **2a–в** подтверждается наличием сигналов двух эквивалентных протонов метиленовой группы C²H₂ (3.75–3.77 м. д.) и енольной гидроксильной группы C⁴ОН (8.10–8.15 м. д.). Отсутствие сигнала полуацетальной гидроксильной группы в области 8.00–7.00 м. д. позволяет исключить наличие в растворе ДМСО соединений **2a–в** кольчатой оксофурановой таутомерной формы **2Д**, характерной для структурно близких эфиров 3,4,6-триоксоалкановых кислот в полярных растворах [2, 13].

Состав соединений **2a–в** подтверждается присутствием в масс-спектрах характеристичных сигналов протонированных и катионированных молекул $[M + H]^+$ и $[M + Na]^+$.

Нами изучена противомикробная активность соединений **1a–2в** по отношению к тест-штаммам грамположительных (*Staphylococcus aureus* P-209) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* M₁₇, *Salmonella typhimurium* 14028S WT). Установлено, что в отношении тест-штамма *Staphylococcus aureus* соединения **1a**, **2б**, **2в** обладают противомикробной активностью, сопоставимой с активностью этакридина лактата (см. таблицу). В отношении тест-штамма *Escherichia coli* соеди-

нения **2a**, **в** обладают противомикробной активностью, превышающей активность этакридина лактата и сопоставимой с активностью фурацилина. В отношении тест-штамма *Salmonella typhimurium* соединения **1a**, **1б**, **2a** обладают противомикробной активностью, сопоставимой с активностью фурацилина и превышающей активность этакридина лактата.

Противомикробная активность исследованных соединений, вероятно, связана с наличием в составе молекулы циклоалифатических фрагментов, характерных также для некоторых биологически активных веществ (камфары, жасмона, тетрацилина и др.). Наибольшую противомикробную активность проявили соединения **1a**, **2a**, **2в**, имеющие в составе тетраоксоскелета молекулы циклопентановый фрагмент.

Таким образом, разработан простой и удобный двухстадийный метод получения 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений, имеющих циклоалифатические фрагменты в составе тетраоксоскелета молекулы. Препаративными особенностями метода является проведение реакции в минимальном количестве высококипящего растворителя и использование на каждой стадии различных конденсирующих агентов. Разработанный метод позволяет получать 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения, не доступные ранее другими способами. Полученные соединения обладают противомикробной активностью, что, вероятно, связано с наличием циклоалифатических фрагментов в составе молекулы. Наибольшую противомикробную активность проявили соединения, имеющие в составе молекулы циклопентановый фрагмент.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры кристаллов синтезированных соединений записаны на ИК Фурье-спектрометре Bruker Alpha, приставка НПВО (нарушенное полное внутреннее отражение, материал элемента НПВО – ZnSe, угол падения луча -45°). Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$) получены на спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре MaXis Impact HD (Bruker Daltonik GmbH) в режиме электрораспылительной ионизации для растворов в ацетонитриле при скорости подачи образца 240 мкл/ч с параметрами по умолчанию в методе инфузионного анализа малых молекул. Калибровка масс – внешняя по улучшенному квадратичному методу с применением калибровочного раствора G1969-85000 (Agilent Technologies).

Противомикробную активность соединений **1a–2в** изучали методом серийных разведений в мясопептонном бульоне с использованием 3-кратной повторности при бактериальной нагрузке 5×10^9 микробных единиц в 1 мл раствора. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) устанавливали по отсутствию признаков роста тест-культуры на питательном субстрате. Последняя пробирка с отсутствием признаков роста соответствовала МИК. Для подтверждения ингибирующего эффекта синтезированных соединений на тест-штаммы микроорганизмов проводили высеив из каждой пробирки на плотные питательные среды. В качестве эталонных препаратов сравнения использовали фурацилин и этакридина лактат. Статистическую обработку данных проводили по критерию Стьюдента, используя программу XL 2012. Эффект считали достоверным при $p < 0.001$.

Синтез 1,2-бис(2-оксоциклоалкил)этан-1,2-дионов 1a, б и эфиров 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклоалкил)бутановой кислоты 2a–в. Смесь 20 мл 1,4-диоксана, 2.0 г (50 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в минеральном масле, 2.0 мл абсолютного метанола (для синтеза соединений **1a, б, 2a, б**) или 2.9 мл абсолютного этанола (для синтеза соединения **2в**) кипятили 10 мин для образования соответствующего алкоголята натрия. Далее добавляли смесь 5.9 г (50 ммоль) диметилноксалата (**1a, б, 2a, б**) и 4.4 мл (50 ммоль) циклопентанона (**1a**) или 5.2 мл (50 ммоль) циклогексанона (**1б**) или 4.0 мл (50 ммоль) метилацетата (**2a, б**) или 4.6 мл (50 ммоль)

этилацетата (**2в**) и кипятили 10 мин. К реакционной массе поочередно добавляли 2.0 г (50 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в минеральном масле, смесь 10 мл 1,4-диоксана и 4.4 мл (50 ммоль) циклопентанона (**1a, 2a, в**) или 5.2 мл (50 ммоль) циклогексанона (**1б, 2б**) и кипятили 5 мин. В случае соединения **1б** кипячение заменяли перемешиванием реакционной массы в течение 7–10 мин. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 100 мл охлажденной 15%-ной соляной кислоты. Осадок отфильтровывали при охлаждении, затем экстрагировали этилацетатом при охлаждении. Экстракт сушили при охлаждении безводным сульфатом магния и кристаллизовали из этанола или этилацетата.

1,2-Бис(2-оксоциклопентил)этан-1,2-дион (1a). Выход 4.11 г (34%), т. пл. 62–63°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2971 [$\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_2)$], 2903 [$\nu_{\text{с}}(\text{CH}_2)$], 1727 [$\nu(\text{C}^{(6)}=\text{O})$], 1680 [$\nu(\text{C}^{(4)}=\text{O})$], 1460 [$\delta_{\text{ножничные}}(\text{CH}_2)$], 1165, 1082, 1011, 839 [$\nu_{\text{скелетные}}(\text{C}-\text{C})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.97 м [4H, $\text{C}^{(4)}$ H₂, циклопентил], 2.48 т [4H, $\text{C}^{(3)}$ H₂, циклопентил, $J = 7.5$ Гц], 3.00 т (4H, $\text{C}^{(5)}$ H₂, циклопентил, $J = 7.5$ Гц], 13.67 с [2H, $\text{C}^{(4)}$ OH], форма **1Б** (100%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.96 м [4H, $\text{C}^{(4)}$ H₂, циклопентил], 2.47 т [4H, $\text{C}^{(3)}$ H₂, циклопентил, $J = 7.4$ Гц], 2.93 т [4H, $\text{C}^{(5)}$ H₂, циклопентил, $J = 7.4$ Гц], 9.10 с [2H, $\text{C}^{(4)}$ OH], форма **1Б** (100%). Масс-спектр, m/z : 223.0967 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 223.0965).

1,2-Бис(2-оксоциклогексил)этан-1,2-дион (1б). Выход 3.38 г (27%), т. пл. 18–20°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925 [$\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_2)$], 2854 [$\nu_{\text{с}}(\text{CH}_2)$], 1728 [$\nu(\text{C}^{(6)}=\text{O})$], 1689 [$\nu(\text{C}^{(4)}=\text{O})$], 1455 [$\delta_{\text{ножничные}}(\text{CH}_2)$], 1172, 1125, 1076, 1033, 975, 932, 886, 837 [$\nu_{\text{скелетные}}(\text{C}-\text{C})$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.90 м [8H, $\text{C}^{(4)}$ H₂ + $\text{C}^{(5)}$ H₂, циклогексил], 2.41 т [4H, $\text{C}^{(6)}$ H₂, циклогексил, $J = 7.6$ Гц], 2.87 т [4H, $\text{C}^{(3)}$ H₂, циклогексил, $J = 7.6$ Гц], 13.80 с (2H, $\text{C}^{(4)}$ OH), форма **1Б** (100%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 1.86 м [8H, $\text{C}^{(4)}$ H₂ + $\text{C}^{(5)}$ H₂, циклогексил], 2.38 т (4H, $\text{C}^{(6)}$ H₂, циклогексил, $J = 7.3$ Гц], 2.78 т [4H, $\text{C}^{(3)}$ H₂, циклогексил, $J = 7.3$ Гц], 9.72 с [2H, $\text{C}^{(4)}$ OH], форма **1Б** (100%). Масс-спектр, m/z : 251.1279 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 251.1278).

Метилловый эфир 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклопентил)бутановой кислоты (2a). Выход 4.35 г (41%), т. пл. 38–40°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–2900 ш [$\nu(\text{OH})$], 3123 [$\nu(\text{CH})$, хелат], 2953 [$\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_3)$], 2922 [$\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_2)$], 2852 [$\nu_{\text{с}}(\text{CH}_2)$], 1639 [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1548 ш [$\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu(\text{C}^{(4)}=\text{C}^{(5)})$, хелат],

1443 $[\delta_{\text{ас}}(\text{CH}_3)]$, 1353 $[\delta_{\text{с}}(\text{CH}_3)]$, 1181 $[\delta_{\text{плоские}}(\text{C}-\text{OH})]$, 1079 $[\nu(\text{C}-\text{OCH}_3, \text{эфир})]$, 1022, 943, 921, 910, 872, 819 $[\nu_{\text{скелетные}}(\text{C}-\text{C})]$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.77 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2А**, 12%), 2.00 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2Б**, 88%), 2.36 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2А**), 2.50 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 2.90 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2А**), 3.00 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 3.51 с (1Н, C^5H , форма **2А**), 3.78 с (3Н, OCH_3 , форма **2А**), 3.82 с (3Н, OCH_3 , форма **2Б**), 3.84 с (2Н, C^2H_2 , форма **2А**), 5.97 с (1Н, C^2H , форма **2Б**), 11.91 с (1Н, C^3OH , форма **2Б**), 13.38 с (1Н, C^4OH , форма **2Б**). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.98 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2Б**, 56%), 2.00 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2Г**, 44%), 2.45 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 2.49 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2Г**), 2.89 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 2.98 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2Г**), 3.62 м (1Н, C^5H , форма **2Б**), 3.70 с (3Н, OCH_3 , форма **2Б**), 3.77 с (2Н, C^2H_2 , форма **2Г**), 3.80 с (3Н, OCH_3 , форма **2Г**), 5.85 с (1Н, C^2H , форма **2Б**), 8.10 с (1Н, C^4OH , форма **2Г**), 11.90 с (1Н, C^3OH , форма **2Б**). Масс-спектр, m/z : 213.0756 $[M + \text{H}]^+$, 235.0578 $[M + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5$: 213.0758).

Метилловый эфир 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклогексил)бутановой кислоты (2б). Выход 3.05 г (27%), т. пл. 26–28°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–2900 ш $[\nu(\text{OH})]$, 3114 $[\nu(\text{CH})]$, хелат], 2955 $[\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_3)]$, 2924 $[\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_2)]$, 2854 $[\nu_{\text{с}}(\text{CH}_2)]$, 1632 $[\nu(\text{C}^1=\text{O})]$, 1554 ш $[\nu(\text{C}^6=\text{O})]$, $\nu(\text{C}^{2(4)}=\text{C}^{3(5)})$, хелат], 1450 $[\delta_{\text{ас}}(\text{CH}_3)]$, 1360 $[\delta_{\text{с}}(\text{CH}_3)]$, 1201 $[\delta_{\text{плоские}}(\text{C}-\text{OH})]$, 1129 $[\nu(\text{C}-\text{OCH}_3, \text{эфир})]$, 1021, 977, 960, 930, 775 $[\nu_{\text{скелетные}}(\text{C}-\text{C})]$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.85 м (4Н, $\text{C}^{4(5)}\text{H}_2$, циклогексил, форма **2А**, 17%), 0.91 м (4Н, $\text{C}^{4(5)}\text{H}_2$, циклогексил, форма **2Б**, 83%), 2.03 м (2Н, C^3H_2 , циклогексил, форма **2А**), 2.10 м (2Н, C^3H_2 , циклогексил, форма **2Б**), 2.50 м (2Н, C^6H_2 , циклогексил, форма **2А**), 2.55 м (2Н, C^6H_2 , циклогексил, форма **2Б**), 3.27 с (1Н, C^5H , форма **2А**), 3.71 с (3Н, OCH_3 , форма **2А**), 3.87 с (3Н, OCH_3 , форма **2Б**), 3.93 с (2Н, C^2H_2 , форма **2А**), 5.11 с (1Н, C^2H , форма **2Б**), 11.35 с (1Н, C^3OH , форма **2Б**), 13.09 с (1Н, C^4OH , форма **2Б**). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.99 м (4Н, $\text{C}^{4(5)}\text{H}_2$, циклогексил, форма **2Б**, 79%), 1.12 м (4Н, $\text{C}^{4(5)}\text{H}_2$, циклогексил, форма **2Г**, 21%), 2.24 м (2Н, C^3H_2 , циклогексил, форма **2Б**), 2.31 м (2Н, C^3H_2 , циклогексил, форма **2Г**), 2.82 м (2Н, C^6H_2 , циклогексил, форма **2Б**), 2.93 м (2Н, C^6H_2 ,

циклогексил, форма **2Г**), 3.58 м (1Н, C^5H , форма **2Б**), 3.72 с (3Н, OCH_3 , форма **2Б**), 3.75 с (2Н, C^2H_2 , форма **2Г**), 3.81 с (3Н, OCH_3 , форма **2Г**), 5.82 с (1Н, C^2H , форма **2Б**), 8.15 с (1Н, C^4OH , форма **2Г**), 11.98 с (1Н, C^3OH , форма **2Б**). Масс-спектр, m/z : 227.0914 $[M + \text{H}]^+$, $[M + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_5$: 227.0914).

Этиловый эфир 3,4-диоксо-4-(2-оксоциклопентил)бутановой кислоты (2в). Выход 4.07 г (36%), т. пл. 73–75°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–2900 ш $[\nu(\text{OH})]$, 3118 $[\nu(\text{CH})]$, хелат], 2956 $[\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_3)]$, 2920 $[\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_2)]$, 2856 $[\nu_{\text{с}}(\text{CH}_2)]$, 1636 $[\nu(\text{C}^1=\text{O})]$, 1553 ш $[\nu(\text{C}^6=\text{O})]$, $\nu(\text{C}^{2(4)}=\text{C}^{3(5)})$, хелат], 1453 $[\delta_{\text{ас}}(\text{CH}_3)]$, 1359 $[\delta_{\text{с}}(\text{CH}_3)]$, 1176 $[\delta_{\text{плоские}}(\text{C}-\text{OH})]$, 1087 $[\nu(\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{эфир})]$, 1011, 965, 915, 887, 869 $[\nu_{\text{скелетные}}(\text{C}-\text{C})]$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19 т (3Н, CH_2CH_3 , $J = 7.4$ Гц, форма **2А**, 11%), 1.22 т (3Н, CH_2CH_3 , $J = 7.5$ Гц, форма **2Б**, 89%), 1.77 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2А**), 2.00 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2Б**, 12%), 2.36 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2А**), 2.50 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 2.90 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2А**), 3.00 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 3.43 с (1Н, C^5H , форма **2А**), 3.87 с (2Н, C^2H_2 , форма **2А**), 4.20 к (2Н, CH_2CH_3 , $J = 7.4$ Гц, форма **2А**), 4.22 к (2Н, CH_2CH_3 , $J = 7.5$ Гц, форма **2Б**), 5.54 с (1Н, C^2H , форма **2Б**), 11.75 с (1Н, C^3OH , форма **2Б**), 13.67 с (1Н, C^4OH , форма **2Б**). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.08 т (3Н, CH_2CH_3 , $J = 7.3$ Гц, форма **2Б**, 61%), 1.10 т (3Н, CH_2CH_3 , $J = 7.3$ Гц, форма **2Г**, 39%), 1.71 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 1.74 м (2Н, C^4H_2 , циклопентил, форма **2Г**), 2.38 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 2.41 м (2Н, C^3H_2 , циклопентил, форма **2Г**), 2.85 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2Б**), 2.90 м (2Н, C^5H_2 , циклопентил, форма **2Г**), 3.60 м (1Н, C^5H , форма **2Б**), 3.76 с (2Н, C^2H_2 , форма **2Г**), 4.01 к (2Н, CH_2CH_3 , $J = 7.3$ Гц, форма **2Б**), 4.05 к (2Н, CH_2CH_3 , $J = 7.3$ Гц, форма **2Г**), 5.64 с (1Н, C^2H , форма **2Б**), 8.13 с (1Н, C^4OH , форма **2Г**), 11.97 с (1Н, C^3OH , форма **2Б**). Масс-спектр, m/z : 227.0915 $[M + \text{H}]^+$, 249.0735 $[M + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_5$: 227.0914).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковоз П.П., Тарасова В.А., Козьминых В.О. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 11. С. 1698; *Mukovoz P.P.*,

- Koz'minykh V.O., Tarasova V.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 11. P. 1687. doi 10.1134/S1070428014110244
- Муковоз П.П., Козьминых В.О., Горбунова А.В., Слепухин П.А., Ельцов О.С., Ганебных И.Н., Кузьмин А.В.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 11. С. 1784; *Mukovoz P.P., Koz'minykh V.O., Gorbunova A.V., Slepukhin P.A., El'tsov O.S., Ganebnykh I.N., Kuzmin A.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 11. P. 2427. doi 10.1134/S1070363216110050
 - Spallek M.J., Stockinger S., Goddard R., Rominger F., Trapp O.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2011. P. 5014. doi 10.1002/ejic.201100694
 - Noe C.R., Knollmüller, M., Gärtner P., Mereiter K., Steinbauer G.* // Lieb. Ann. 1996. P. 1015. doi 10.1002/jlac.199619960623
 - Storch G., Spallek M.J., Rominger F., Trapp O.* // Chem. Eur. J. 2015. N 21. P. 1. doi 10.1002/chem.201500524.
 - Шефер А.С., Игидов Н.М., Вахрин М.И.* // Вестн. Пермск. гос. фарм. акад. 2007. Вып. 2. С. 190.
 - Муковоз П.П.* Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Ярославль, 2010. 23 с.
 - Беллами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. С. 590.
 - Четкина Л.А.* // Кристаллография. 1992. Т. 37. № 1. С. 212.
 - Широнина Т.М., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Коньшина Л.О., Касаткина Ю.С., Козьминых В.О.* // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 10. С. 1555; *Shironina T.M., Igidov N.M., Koz'minykh E.N., Kon'shina L.O., Kasatkina Yu.S., Koz'minykh V.O.* // Russ. J. Org. Chem. 2001. Vol. 37. N 10. P. 1486. doi 10.1023/A:1013431407273
 - Шигорин Д.Н., Руденко Н.А., Четкина Л.А., Коньшина Л.О., Андрейчиков Ю.С., Козлов А.П., Муромцев В.И., Барашков Н.Н., Лебедев С.А.* // ЖФХ. 1992. Т. 66. № 8. С. 2128.
 - Löw N.* PhD Dissertation. Erlangen-Nürnberg, 1997. 102 S.
 - Шуров С.Н., Павлова Е.Ю., Ливанцова Л.И., Зайцева Г.С., Андрейчиков Ю.С.* // ЖОрХ. 1993. Т. 29. Вып. 11. С. 2275; *Shurov S.N., Pavlova E., Livantsova L.I., Zaitseva G.S., Andreichikov Yu.S.* // Russ. J. Org. Chem. 1993. Vol. 29. N 11. P. 1890.
 - Тарасова В.А., Кузьмин А.В., Муковоз П.П., Козьминых В.О.* // Баш. хим. ж. 2014. Т. 21. № 4. С. 15.
 - Кириллова Е.А., Муковоз П.П., Виноградов А.Н., Козьминых В.О., Дворская О.Н.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2011. Т. 54. Вып. 4. С. 18.

Synthesis and Structure of Biologically Active 1,2-Bis(2-oxocycloalkyl)ethane-1,2-dione and 3,4-Dioxo-4-(2-oxocycloalkyl)butanoic Acids Esters

P. P. Mukovoz^{a*}, E. S. Dankovtseva^a, V. P. Mukovoz^a, V. V. Abramova^a,
D. S. Korolkova^b, A. N. Sizontsov^b, and E. A. Danilova^c

^a All-Russian Research Institute of Phytopathology, ul. Institute 5, Bol'shie Vyazemy, Moscow oblast, 143050 Russia
*e-mail: mpp27@mail.ru

^b Orenburg State University, Orenburg, Russia

^c Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, Russia

Received May 14, 2018

Revised May 14, 2018

Accepted May 20, 2018

A two-step method for the synthesis of 1,2-bis(2-oxocycloalkyl)ethane-1,2-diones and 3,4-dioxo-4-(2-oxocycloalkyl)butanoic acid esters was developed by condensation of cycloalkyl ketones with dimethyl oxalate or alkyl acetates with dialkyl oxalates and cycloalkyl ketones respectively. The structural features of the synthesized compounds were discussed on the basis of IR, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry data. Antimicrobial activity of the compounds obtained against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* strains was tested.

Keywords: 1,3,4,6-tetracarbonyl compounds, cycloalkyl ketones, 1,2-bis(2-oxocycloalkyl)ethane-1,2-diones, 3,4-dioxo-4-(2-oxocycloalkyl)butanoic acid esters