

Е. Н. Козьминых¹, В. И. Гончаров², В. О. Козьминых³

1,3,4,6-ТЕТРАКАРБОНИЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ. СООБЩЕНИЕ 8.* СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 2(5)-ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4,6-ТЕТРАКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ Московский государственный университет технологий и управления,
Пермский филиал, Пермь, Россия;

² Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, Россия;

³ Пермский государственный педагогический университет, Пермь, Россия

1,6-Дизамещенные 2,5-дибромгексан-1,3,4,6-тетраоны и 2,2,5,5-тетрагалогенгексан-1,3,4,6-тетраоны получены при действии брома или хлора на 1,6-дизамещенные гексан-1,3,4,6-тетраоны. В результате бромирования (4Z)-амидов 6-арил-3,4-дигидрокси-6-оксогекса-2,4-диеновых кислот с препаративным выходом выделены эфиры (2Z,4E)-2-аминокарбонил-6-арил-5-бром-3,4-дигидрокси-6-оксогекса-2,4-диеновых кислот и амиды 6-арил-2,5-дибром-3,4,6-триоксогексановых кислот. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, УФ, ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Изучена бактериостатическая активность, а также определена острая токсичность полученных соединений.

Известно, что при галогенировании 1,3-дикарбонильных соединений (ДКС) образуются 2-галогенпроизводные, проявляющие, в отличие от многих исходных ДКС, выраженное противомикробное действие [2]. 2-Галоген-ДКС используются в синтезе антимикробных и противовирусных препаратов, например, теброфена [3, 4]. Функционализация ДКС введением как атомов галогена в β-положение, так и карбоксильной группы, приводит к биологически активным 3-галогензамещенным ацилпировиноградным кислотам, у которых получены эфиры, амиды и 2-иминопроизводные (I) [5, 6] (схема 1). Соединения I по сравнению с неактивными или малоактивными аналогами II — без галогена в дикарбонильном звене — обладают значительным бактериостатическим эффектом [2, 5 – 10] и практически не токсичны [6, 10]. Сведения о сравнительной противомикробной активности соединений I и II доступны из обзора [6].

Бис-ДКС, имеющие в своем составе 2 сближенных β-дикарбонильных звена, — 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения (1,6-диоксо-3,4-диенолы, III, IV) — успешно используются в органическом синтезе [1, 11 – 14], но, как правило, не обладают существенным противомикробным действием [11, 12]. По аналогии с производными ацилпировиноградных кислот можно было заведомо предположить, что модификация структуры 1,3,4,6-тетраоксо соединений введением атомов галогена в дикарбонильные фрагменты их молекул приведет к появлению заметного бактериостатического эффекта.

Кроме краткой заметки, опубликованной в начале прошлого века, о синтезе 3 2,5-дибром- и 2,2,5,5-тетрабром-производных 1,6-диарилгексан-1,3,4,6-тетраонов [15] и некоторых наших предварительных сообщений [16 – 19] литературные данные о действии галогенов на 1,3,4,6-тетракарбонильные соединения и биологической активности продуктов галогенирования отсутствуют.

Поиск новых соединений, обладающих противомикробной активностью, среди β-галогенпроизводных

1,3,4,6-тетракарбонильных систем является актуальным. С этой целью нами получены 1,6-дизамещенные 2,5-дибромгексан-1,3,4,6-тетраоны (Va, б) и 2,2,5,5-тетрагалогенгексан-1,3,4,6-тетраоны (VIa – p) при действии брома или хлора на 1,6-дизамещенные гексан-1,3,4,6-тетраоны (IIIa – л: таутомерные формы IIIA, IIIB и IIIC) (схема 1). Соединения Va, б существуют в твердом состоянии в 3,4-диоксоформе (VA), а в растворах — в 3,4-диенольной форме (VB) или смеси таутомеров VA и VB. В результате бромирования (4Z)-амидов 6-арил-3,4-дигидрокси-6-оксогекса-2,4-диеновых кислот (IVa – д) с препаративным выходом выделены как монобромзамещенные соединения — эфиры (2Z,4E)-2-аминокарбонил-6-арил-5-бром-3,4-дигидрокси-6-оксогекса-2,4-диеновых кислот (VIIa – в), так и дибромпроизводные — амиды 6-арил-2,5-дибром-3,4,6-триоксогексановых кислот (VIIIa – r).

Исходные тетракетоны IIIa – л получены известным методом — конденсацией Клайзена метилкетонов с диэтилоксалатом в присутствии метилата или этилата натрия [12, 13], а соединения IVa – д — реакцией Кневенегеля из 5-арилфуран-2,3-дионов (IX) с этилцианацетатом или малондинитрилом (схема 1) [14].

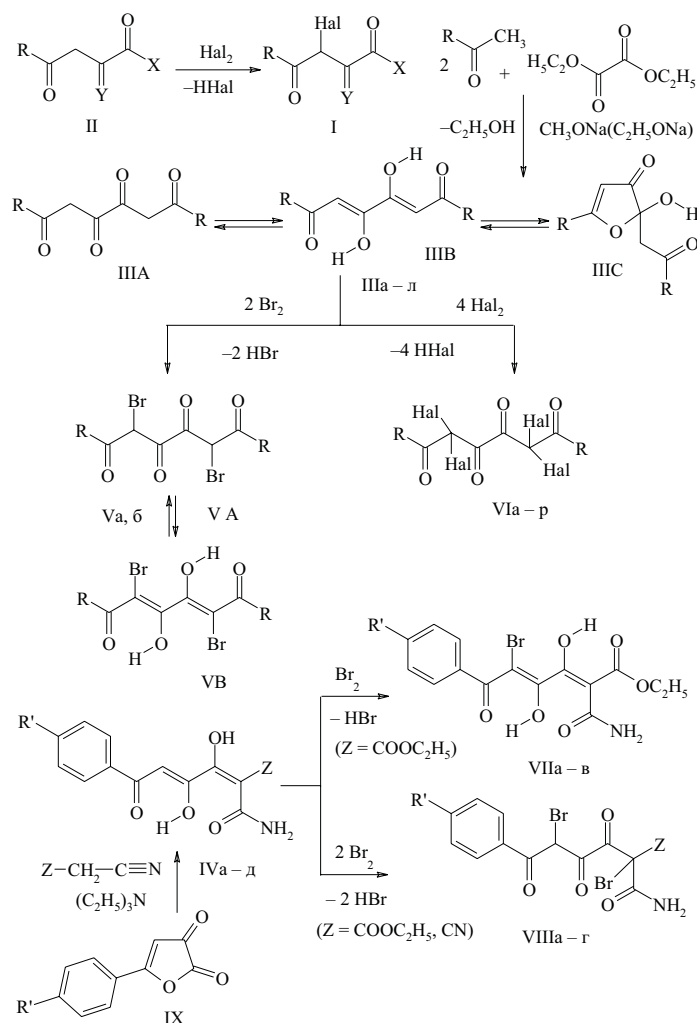
Галогеноксо соединения V – VIII представляют собой легко кристаллизующиеся вещества светло-желтого или желтого цвета, не растворимые в воде и гексане, растворимые в этаноле, пропан-2-оле, этилацетате, хлороформе, бензоле, уксусной кислоте и диметилформамиде.

Характеристики соединений V – VIII представлены в табл. 1 и экспериментальной химической части. Данные элементного анализа соответствуют расчетным. Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными и сравнением с исходными субстратами III и IV. Противомикробную активность галогенпроизводных V – VIII сравнивали с действием структурных аналогов — известных тетракетонов III [11, 12] и соединений (IV) [14].

В ИК-спектрах кристаллов галогентетракетонов VIa – p имеются 2 интенсивные полосы 1676 – 1710 см⁻¹ и 1715 – 1760 см⁻¹, соответствующие валентным колеба-

* Сообщение 7 см. [1].

Схема 1

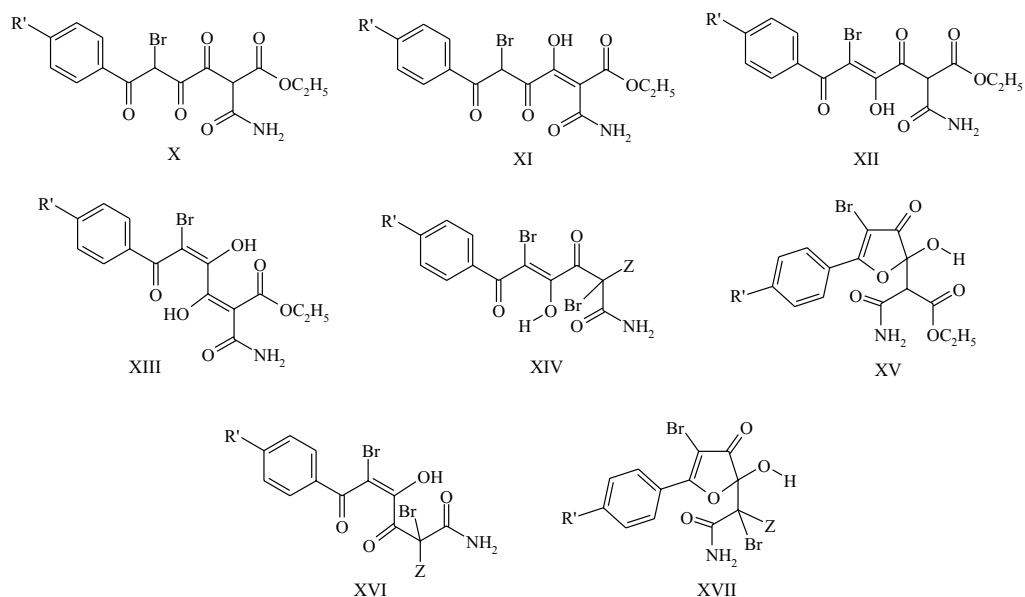


R = Alk, Ar; R' = H, Me, Br, Cl; X = OH, OAlk, NAlk-цикло, NAr, NHHet; Y = O, NAlk, NAlk-цикло, NAr, NHet, N-NHAr; Z = COOEt, CN; Hal = Br, Cl

Соединение	R	Hal	R'	Z
IIIa, Va	(CH ₃) ₃ C	—	—	—
IIIб, Vб	C ₆ H ₅	—	—	—
VIa	(CH ₃) ₃ C	Cl	—	—
VIб	C ₆ H ₅	Br	—	—
VIв	C ₆ H ₅	Cl	—	—
IIIв*, VIг	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Cl	—	—
IIIг*, VIд	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Br	—	—
VIе	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	Cl	—	—
IIIд*, VIж	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	Cl	—	—
IIIе*, VIз	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	Cl	—	—
IIIж*, VIи	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Cl	—	—
IIIз*, VIк	4-BrC ₆ H ₄	Br	—	—
IIIи*, VIл	4-ClC ₆ H ₄	Br	—	—
VIм	4-ClC ₆ H ₄	Cl	—	—
IIIк*, VIн	4-FC ₆ H ₄	Br	—	—
VIо	4-FC ₆ H ₄	Cl	—	—
IIIл*, VIп	α-C ₁₀ H ₇ (α-нафтил)	Br	—	—
VIр	α-C ₁₀ H ₇ (α-нафтил)	Cl	—	—
IVa, VIIa*, VIIIa	—	—	H	COOC ₂ H ₅
IVб, VIIIб	—	—	H	CN
IVв, VIIIв	—	—	CH ₃	COOC ₂ H ₅
IVг, VIIIб*	—	—	Br	COOC ₂ H ₅
IVд, VIIв*	—	—	Cl	COOC ₂ H ₅
VIIIг	—	—	Cl	COOC ₂ H ₅

* К соединениям IIIa – л относятся заместители R, а к соединениям VIIa – в — заместители R'.

Схема 2



Заместители такие же, как на схеме 1

ниям карбонильных групп α - и β -диоксофрагментов. В спектрах соединений Va, б отмечена только одна широкая полоса колебаний карбонильных групп 1686 и 1698 см^{-1} (кетонная форма VA). Введение атомов галогена в положения C^2 и C^5 молекулы 1,3,4,6-тетракетон приводит к значительному увеличению частоты валентных колебаний карбонильных групп в среднем на $110 - 130$ см^{-1} по сравнению с исходными субстратами III. В спектрах последних (в твердом состоянии присутствует диенольная форма IIIВ) имеется широкая интенсивная полоса около $1550 - 1610$ см^{-1} [11, 12], соответствующая колебаниям групп $\text{C}^{1(6)}=\text{O}$ и $=\text{C}^{3(4)}-\text{OH}$ в составе 2 шестичленных ОН-хелатных колец с внутримолекулярной водородной связью (ВВС) $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$. Батохромный сдвиг полос карбонильных групп галогенкетон V и VI по сравнению с тетракетонами III обусловлен как отсутствием енольных форм у соединений V (в твердой фазе) и VI, так и электроноакцепторным влиянием галогена. Заметим, что не опубликованные ранее спектральные характеристики новых 1,3,4,6-тетракетон IIIд, е приведены в экспериментальной химической части.

В ИК-спектрах бромпроизводных эфиров VIIa – в присутствии полосы валентных колебаний амидной группы NH $3362 - 3373$ см^{-1} , а также карбонильных групп сложного эфира $1692 - 1703$ см^{-1} , амида $1662 - 1680$ см^{-1} и шестичленных ОН-хелатных колец с ВВС $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}^{(6)}$ $1552 - 1610$ см^{-1} . Низкая частота колебаний сложноэфирного карбонила и группы $\text{C}^6=\text{O}$, вовлеченных в ВВС, свидетельствует об отсутствии в структуре полученных соединений неенолизованной триоксоформы эфира (X), моно-енолов (XI), (XII), а также геометрических изомеров, например (2E,4Z)-(XIII) (схема 2).

ИК спектры соединений VIIa – г также хорошо согласуются с установленной структурой. Отмечается присутствие интенсивных полос $3210 - 3385$ см^{-1} , $1640 - 1695$ см^{-1} и $1704 - 1715$ см^{-1} (у соединений VIIa, в, г; нитрил VIIIб поглощает при 2200 см^{-1}), соот-

ветствующих валентным колебаниям амидной группы NH и несопряженных карбонильных групп. Отсутствие характерной для ОН-хелатов широкой полосы от 1550 до 1610 см^{-1} позволяет отказаться от альтернативной (4E)-енольной структуры (XIV).

В УФ-спектрах тетрагалогенкетон VI прописаны полосы поглощения λ_{max} $206 - 224$ нм ($\lg \epsilon$ $4,16 - 4,38$) и λ_{max} $248 - 267$ нм ($\lg \epsilon$ $3,86 - 4,22$). Гипсохромный сдвиг длинноволнового максимума в среднем на $90 - 120$ нм у этих соединений по сравнению с исходными тетракетонами III, у которых в форме IIIВ имеется сопряженная система из 2 шестичленных ОН-хелатных колец, подтверждает отсутствие сопряжения в тетракарбонильной структуре VI.

В спектре ЯМР ^1H бромкетона Va, снятом в ДМСO-d₆, имеется единственный синглет 18 протонов 2 *тrem*-бутильных групп δ CH_3 $1,51$ м. д. Отсутствие сигналов метиновых протонов свидетельствует об енолизации β -дикарбонильных звеньев и появлении в растворе соединения Va таутомерной формы VB. Однако минорный сигнал 2 метиновых протонов δ C^2H и δ C^5H $7,00$ м. д. присутствует в спектре ЯМР ^1H бромкетона V б (ДМСO-d₆), его интегральная интенсивность соответствует 23 % формы VA.

Спектры ЯМР ^1H соединений VIa – p и VIIa – в малоинформативны, так как не содержат маркерных сигналов метиновых протонов, но имеют только сигналы протонов бензольных колец, заместителей R (у тетрагалогенпроизводных VI), R', сложноэфирной и амидной групп (у бромпроизводных эфиров VII). По этой причине (отсутствие сигнала группы CH) у соединений VII можно исключить вероятные таутомеры X – XII и кольчатую форму 3-оксофурана (XV) (схема 2).

Сигнал метинового протона в спектрах ЯМР ^1H амидов VIIa – г (ДМСO-d₆) δ C^5H $6,43 - 6,85$ м. д. немного смещен в более сильное поле по сравнению с таковым исходных соединений IVa – д (δ C^5H $6,80 - 6,90$ м. д. [14]), что объясняется электроноакцепторным влиянием

атома брома. Спектры соединений VIII хорошо согласуются с их строением, и спектральные данные позволяют отвергнуть альтернативные структуры XIV, XVI и XVII, не содержащие маркерного протона группы СН.

Полученные соединения V – VIII обладают противомикробной активностью.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры впервые полученных тетракетонов IIIд, IIIе и галогенкарбонильных соединений V – VIII записаны на спектрометрах UR-20 и Spесord M-80 в пасте кристаллов с вазелиновым маслом. УФ-спектры соединений VIа – р сняты на спектрофотометре Spесord UV-Vis в этаноле при концентрации растворов 10^{-4} моль/дм³. Спектры ЯМР ¹H соединений IIIд, IIIе, V – VIII получены на приборах РЯ-2310 (60 МГц), Bruker AC-300 (300 МГц) и Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, ДМСО-d₆ + ССl₄ (1:3) и CDCl₃, внутренний стандарт — ГМДС или ТМС. Спектр ЯМР ¹³C хлоркетона VIв снят на приборе Bruker HX-90 (90 МГц) в CDCl₃. Масс-спектры соединений IIIд, IIIе, VIв и VIIм записаны на спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 в режиме прямого ввода (электронный удар). Протекание реакций контролировали, а индивидуальность соединений V – VIII подтверждали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254[®] в системе бензол — диэтиловый эфир — ацетон (10:9:1), хроматограммы проявляя парами йода. Исходные субстраты — соединения IIIа – л и IVа – д — получали по описанным ранее методам [12 – 14]. Физико-химические характеристики полученных галогенпроизводных V – VIII представлены в табл. 1, а характеристики не известных ранее 1,3,4,6-тетракетонов IIIд, е и спектральные данные некоторых соединений V – VIII приведены ниже. Данные элементного анализа продуктов V – VIII соответствуют вычисленным значениям.

(2Z,4Z)-1,6-Бис-(2,4,6-триметилфенил)-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дион (IIIд). Получен по общему методу, описанному в работах [12, 13]. Выход 64 %. Т. пл. 245 – 246 °С (из диоксана). ИК-спектр, λ_{\max} , см⁻¹: 1597 – 1608 (СО_{ОН-хелат} форма IIIв), 1545. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 2,12 (с, 12H, 2C²H₃, 2C⁶H₃, формы IIIв, IIIс), 2,33 (с, 6H, 2C⁴H₃, формы IIIв, IIIс), 3,42 (два д, 2H, СН₂, J 18,4 Гц, форма IIIс, 86 %), 5,75 (с, 1H, C⁴H, форма IIIс), 6,50 (с, 2H, C²H, C⁵H, форма IIIв, 14 %), 6,88, 6,95 (два с, 4H, 2C³H, 2C⁵H в 2C₆H₂, формы IIIв, IIIс), 8,26 (с, 1H, C²ОН, форма IIIс). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ + ССl₄, 1:3), δ , м. д.: 2,15 (с, 12H, 2C²H₃, 2C⁶H₃, формы IIIв, IIIс), 2,30 (с, 6H, 2C⁴H₃, формы IIIв, IIIс), 3,37 (два д, 2H, СН₂, J 16,9 Гц, форма IIIс, 27 %), 5,59 (с, 1H, C⁴H, форма IIIс), 6,48 (с, 2H, C²H, C⁵H, форма IIIв, 73 %), 6,78, 6,89 (два с, 4H, 2C³H, 2C⁵H в 2C₆H₂, формы IIIв, IIIс), 7,57 (с, 1H, C²ОН, форма IIIс). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2,19 (с, 12H, 2C²H₃, 2C⁶H₃), 2,35 (с, 6H, 2C⁴H₃), 6,55 (с, 2H, C²H, C⁵H, форма IIIв, 100 %), 6,92, 7,04 (два с, 4H, 2C³H, 2C⁵H в 2C₆H₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %), приведены пики с $I_{\text{отн.}} > 2\%$: 378 (2) [M]⁺, 232 (3), 231 (20) [M — 2,4,6-(СН₃)₃С₆H₂CO]⁺, 190 (13), 189 (100) [1/2 M]⁺ или [2,4,6-(СН₃)₃С₆H₂COСН₂CO]⁺, 160 (2), 147 (18) [2,4,6-(СН₃)₃С₆H₂С≡O]⁺, 146 (7), 145 (5), 144 (5), 128 (5),

121 (20), 119 (6), 117 (5), 115 (6), 105 (5), 103 (3), 91 (6), 79 (5), 77 (4), 69 (20) [O=C=CH-C≡O]⁺. C₂₄H₂₆O₄.

(2Z,4Z)-3,4-Дигидрокси-1,6-бис-(3-метоксифенил)-2,4-гексадиен-1,6-дион (IIIе). Получен по общему методу, описанному в работах [12, 13]. Выход 57 %. Т. пл. 152 – 153 °С (из хлороформа). ИК-спектр, λ_{\max} , см⁻¹: 1565 – 1590 (СО_{ОН-хелат} форма IIIв). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 3,66 (2д, 2H, СН₂, J 16,5 Гц, форма IIIс, 78 %), 3,79 (с, 6H, 2СН₃О, форма IIIс), 3,85 (с, 6H, 2СН₃О, формы IIIв и IIIа), 4,65 (с, 4H, C²H₂, C⁵H₂, форма IIIа, 2 %), 6,33 (с, 1H, C⁴H, форма IIIс), 7,10 (с, 2H, C²H, C⁵H, форма IIIв, 20 %), 7,12 – 7,90 (м, 8H, 2С₆H₄, формы IIIа, IIIв и IIIс). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ + ССl₄, 1:3), δ , м. д.: 3,59 (2д, 2H, СН₂, J 18,5 Гц, форма IIIс, 30 %), 3,80 (с, 6H, 2СН₃О, форма IIIс), 3,90 (с, 6H, 2СН₃О, формы IIIв и IIIа), 4,54 (с, 4H, C²H₂, C⁵H₂, форма IIIа, 3 %), 6,16 (с, 1H, C⁴H, форма IIIс), 7,10 (с, 2H, C²H, C⁵H, форма IIIв, 67 %), 7,05 – 7,68 (м, 8H, 2С₆H₄, формы IIIа, IIIв и IIIс). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %), приведены пики с $I_{\text{отн.}} > 2\%$: 354 (3) [M]⁺, 336 (2) [M — H₂O]⁺, 326 (2) [M—CO]⁺, 298 (2) [M — 2 CO]⁺, 271 (2), 220 (3), 219 (32) [M—3-СН₃ОС₆H₄CO]⁺, 179 (3), 178 (25), 177 (100) [1/2 M]⁺ или [3-СН₃ОС₆H₄COСН₂CO]⁺, 150 (16) [3-СН₃ОС₆H₄COСН₃]⁺, 135 (13) [3-СН₃ОС₆H₄С≡O]⁺, 109 (19), 94 (4), 92 (5), 78 (3), 77 (9), 69 (32) [O=C=CH-C≡O]⁺. C₂₀H₁₈O₆.

Таблица 1
Физико-химические характеристики 2(5)-галогенпроизводных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений Va, б, VIa – р, VIIa – в и VIIIa – г

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула (молекулярная масса)
Va	36	155 – 156	C ₁₄ H ₂₀ Br ₂ O ₄ (412,11)
Vб	43	191 – 192 (124 – 125 [15])*	C ₁₈ H ₁₂ Br ₂ O ₄ (452,09)
VIa	94	126 – 127	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₄ O ₄ (392,10)
VIб	51	206 – 207 (196 – 197 [15])*	C ₁₈ H ₁₀ Br ₄ O ₄ (609,89)
VIв	88	174 – 175	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₄ O ₄ (432,08)
VIг	57	198 – 199	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₄ O ₄ (460,13)
VIд	32	181 – 182 (180 – 181 [15])*	C ₂₂ H ₁₈ Br ₄ O ₄ (665,99)
VIе	85	186 – 187	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₄ O ₄ (488,19)
VIж	44	156 – 157	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₄ O ₄ (516,24)
VIз	59	142 – 143	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₄ O ₆ (492,13)
VIи	72	213 – 214	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₄ O ₆ (492,13)
VIк	38	192 – 193	C ₁₈ H ₈ Br ₂ O ₄ (767,68)
VIл	46	191 – 192	C ₁₈ H ₈ Br ₄ Cl ₂ O ₄ (678,77)
VIм	58	170 – 171	C ₁₈ H ₈ Cl ₆ O ₄ (500,97)
VIн	39	196 – 197	C ₁₈ H ₈ Br ₄ F ₂ O ₄ (645,87)
VIо	53	168 – 169	C ₁₈ H ₈ Cl ₄ F ₂ O ₄ (468,06)
VIп	88	187 – 188	C ₂₆ H ₁₄ Br ₄ O ₄ (710,00)
VIр	85	210 – 211	C ₂₆ H ₁₄ Cl ₄ O ₄ (532,20)
VIIa	53	240 – 241 (разл.)	C ₁₅ H ₁₃ BrNO ₆ (384,18)
VIIб	43	224 – 225 (разл.)	C ₁₅ H ₁₃ Br ₂ NO ₆ (463,07)
VIIв	40	230 – 231 (разл.)	C ₁₅ H ₁₃ BrClNO ₆ (418,62)
VIIIa	62	151 – 152 (разл.)	C ₁₅ H ₁₃ Br ₂ NO ₆ (463,07)
VIIIб	73	191 – 192 (разл.)	C ₁₅ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₄ (416,02)
VIIIв	63	153 – 154 (разл.)	C ₁₆ H ₁₅ Br ₂ NO ₆ (477,10)
VIIIг	67	164 – 165 (разл.)	C ₁₅ H ₁₂ Br ₂ ClNO ₆ (497,52)

* Литературные данные.

1,6-Дизамещенные 2,5-дибромгексан-1,3,4,6-тетраоны (Va, б) и 2,2,5,5-тетрагалогенгексан-1,3,4,6-тетраоны (VIa – p). Метод А (получение бромпроизводных Va, б и VIб, д, к, л, н, п). К смеси 5 ммоль соответствующих 1,3,4,6-тетракетонов IIIa, б, г, з – л и 1 г карбоната натрия в 30 – 50 мл хлороформа добавляют при перемешивании 1,60 г (10 ммоль) брома (для получения дибромкетонов V) или 3,20 г (20 ммоль) брома (для получения тетрабромкетонов VI). Перемешивают 4 – 5 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из хлороформа или этанола. Метод Б (получение хлорпроизводных VIa, в, г, е – и, м, о, р). Через раствор 5 ммоль соответствующих 1,3,4,6-тетракетонов IIIa – ж, и – л в 30 – 50 мл уксусной кислоты или в 50 – 80 мл тетрахлометана при комнатной температуре медленно пропускают при перемешивании в течение 0,5 – 1 ч газообразный хлор. Осадок отфильтровывают и

кристаллизуют из хлороформа, уксусной кислоты или этанола.

2,5-Дибром-1,6-дифенилгексан-1,3,4,6-тетраон (Vб). Выход 0,97 г (43 %). Т. пл. 191 – 192 °С (лит.: 124 – 125 [15]) (из хлороформа). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1698 (C=O, форма VA). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 7,00 (с, 2H, C²H, C⁵H, форма VA, 23 %), 7,34 – 8,30 (м, 10H, 2C₆H₅, форма VA и форма VB, 77 %). C₁₈H₁₂Br₂O₄.

1,6-Дифенил-2,2,5,5-тетрахлоргексан-1,3,4,6-тетраон (VIв). Выход 0,97 г (88 %). Т. пл. 174 – 175 °С (из хлороформа). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1708, 1748 (C=O). УФ спектр, λ_{\max} (lg ϵ), нм: 211 (4,24), 253 (4,09). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 7,35 – 7,96 (м, 10H, 2C₆H₅). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 83,7 (C²⁽⁵⁾), 129,3 (C²⁽⁶⁾ в 2C₆H₅), 130,2 (C³⁽⁵⁾ в 2C₆H₅), 131,4 (C^{4'} в 2C₆H₅), 134,6 (C^{1'} в 2C₆H₅), 177,2 (C³⁽⁴⁾), 184,9 (C¹⁽⁶⁾). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %), приведены пики с $I_{\text{отн.}} > 5\%$: 191 (6), 189 (47), 187 (73) [1/2 M]⁺ или [C₆H₅COC(Cl)₂]⁺, 182 (14), 180 (42) [C₆H₅COC(Cl)C≡O]⁺, 105 (100) [C₆H₅C≡O]⁺, 103 (15) [O=C=C(Cl)–C≡O]⁺, 77 (85) [C₆H₅]⁺. C₁₈H₁₀Cl₄O₄.

2,2,5,5-Тетрахлор-1,6-бис-(4-хлорфенил)гексан-1,3,4,6-тетраон (VIм). Выход 1,45 г (58 %). Т. пл. 170 – 171 °С (из хлороформа). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1698, 1727 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 7,52 – 7,90 (м, 8H, 2C₆H₄). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %), приведены пики с $I_{\text{отн.}} > 2\%$: 227 (2), 225 (22), 223 (67), 221 (68) [1/2 M]⁺ или [4-ClC₆H₄COC(Cl)₂]⁺, 218 (4), 216 (24), 214 (37) [4-ClC₆H₄COC(Cl)C≡O]⁺, 141 (33), 139 (100) [4-ClC₆H₄C≡O]⁺, 113 (25), 111 (76) [4-ClC₆H₄]⁺. C₁₈H₈Cl₆O₄.

Этиловые эфиры (2Z,4E)-2-аминокарбонил-6-арил-5-бром-3,4-дигидрокси-6-оксогекса-2,4-диеновых кислот (VIIa – в) и амиды 6-арил-2,5-дибром-3,4,6-триоксогексановых кислот (VIIIa – г).

К раствору 3 ммоль соответствующих (4Z)-амидов 6-арил-3,4-дигидрокси-6-оксогекса-2,4-диеновых кислот (IVa – д) в 40 – 60 мл хлороформа или 30 – 50 мл уксусной кислоты добавляют при перемешивании раствор 0,48 г (3 ммоль) брома (для получения монобромэфиров VIIa – в) или 0,96 г (6 ммоль) брома (для получения дибромамидов VIIIa – г) в 10 – 15 мл хлороформа и кипятят 10 – 30 мин. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этилацетата, этанола или изопропанола.

Этиловый эфир (2Z,4E)-2-аминокарбонил-5-бром-3,4-дигидрокси-6-оксо-6-фенилгекса-2,4-диеновой кислоты (VIIa). Выход 0,61 г (53 %). Т. пл. 241 – 242 °С (разл.) (из этилацетата). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 3362 (CONH₂), 1703 (COOC₂H₅), 1667 (CONH₂), 1597 – 1610 (CO_{ОН-хелат}). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 1,20 (т, 3H, COOCH₂CH₃), 4,16 (кв, 2H, COOCH₂CH₃), 7,48 – 7,93 (м, 5H, C₆H₅), 8,81, 10,11 (2с, 2H, NH₂). C₁₅H₁₄BrNO₆.

Амид 2,5-дибром-6-фенил-2-циано-3,4,6-триоксогексановой кислоты (VIIIб). Выход 0,91 г (73 %). Т. пл. 191 – 192 °С (разл.) (из изопропан-2-ола). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 3210 (CONH₂), 2200 (CN), 1695 (CO), 1640 (CONH₂). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 6,43 (с, 1H, C⁵H), 7,47 – 8,20 (м, 5H, C₆H₅), 10,26 (с, 2H, NH₂). C₁₃H₈Br₂N₂O₄.

Таблица 2
Результаты скрининга бактериостатической активности 2(5)-галогенпроизводных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений V – VIII

Соединение, структурный аналог, препарат	Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Va	62,5	62,5
Vб	2,0	0,5
VIa	500	125
VIб	1,0	0,5
VIв	15,6	7,8
VIг	500	250
VIд	1,0	0,25
VIе	125	125
VIж	3,9	1,0
VIз	125	31,3
VIи	31,3	31,3
VIк	0,5	0,125
VIл	2,0	0,125
VIм	7,8	3,9
VIн	3,9	1,0
VIо	250	31,3
VIп	0,25	0,125
VIр	125	125
VIIa	15,6	2,0
VIIб	7,8	1,0
VIIв	1,0	0,125
VIIIa	3,9	1,0
VIIIб	3,9	2,0
VIIIв	2,0	2,0
VIIIг	3,9	3,9
IIIб [11]	не активно	125
IIIв [11]	не активно	не активно
IVa [27]	500	500
IVд [27]	125	125
Нитрофурал	125	250
Оксалиниевая кислота [22, 23]*	0,5 – 16	12,5 – > 256
Налидиксовая кислота [22, 23]*	0,5 – 8	12,5 – > 256
Цефепим [24]*	0,015 – 2,0	0,125 – 16
Диоксидин [25]*	3,9 – 62,5	62,5 – 1000

* Указаны пределы колебаний МПК.

Изучена противомикробная и противогрибковая активность, а также определена острая токсичность синтезированных соединений V – VIII.

Скрининг противомикробной активности исследуемых соединений проводили по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р. Наиболее активные соединения испытывали дополнительно на эталонных штаммах эпидермального стафилококка *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, спорообразующих культур сенной палочки *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Bacillus cereus* ATCC 8035, синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, а также грибов *Candida albicans* ATCC 885 – 653 [2]. Бактериостатическое (и противогрибковое) действие определяли стандартным методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [20]. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединений — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных и грибковых тест-культур [21]. Бактериостатический и противогрибковый эффект галогенпроизводных V – VIII сравнивали с действием нитрофура (фурацилина), антибактериальных препаратов группы 4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты — оксолиниевой и налидиксовой кислот [21 – 23], а также цефепима [24], диоксида [25] и флуконазола [26] (табл. 2, 3). Проводили сопоставление действия исследуемых веществ со структурными аналогами — тетракетонами III [11, 12] и соединениями (IV) [14, 27]. Испытания на дополнительных штаммах микроорганизмов осуществляли для наиболее активных соединений VI – VIII (табл. 3), сравнивая их эффект с действием цефепима, диоксида и флуконазола.

Острую токсичность (ЛД₅₀) определяли при внутрибрюшинном введении соединений в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи беспородным белым лабораторным мышам массой 14 – 22 г [28]. Класс токсичности выбирали в соответствии с современными рекомендациями [29].

Установлено, что все синтезированные 2(5)-галогенпроизводные тетракарбонильных соединений V – VIII обладают противомикробной активностью (табл. 2, 3). Наиболее выраженное бактериостатическое и противогрибковое действие обнаружено у 1,6-бис-(4-бромфенил)-2,2,5,5-тетрабромгексан-1,3,4,6-тетраона (VIк), 1,6-бис-(α -нафтил)-2,2,5,5-тетрабромгексан-1,3,4,6-тетраона (VIп) и этилового эфира (2Z,4E)-2-аминокарбонил-5-бром-3,4-дигидрокси-6-оксо-6-(4-хлорфенил)гекса-2,4-диеновой кислоты (VIIв). По величине бактериостатического эффекта в отношении кишечной палочки *Escherichia coli* и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* соединения V – VIII более активны, чем нитрофура, и практически не уступают по действию оксолиниевой и налидиксовой кислотам, а также цефепиму и диоксиду.

Острая токсичность ЛД₅₀ изученных соединений V – VIII превышает 1000 мг/кг.

При выявлении зависимости изменения бактериостатического действия от строения галогенпроизводных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений установлены следующие закономерности. Изученные β -бромзамещенные тетракетоны VIб, д, к, л, н, п оказались заметно активнее соответствующих хлорпроизводных VIа, в, г, е – и, м, о, р на штаммах кишечной палочки и золотистого стафилококка. Присутствие атомов брома, хлора или фтора в *пара*-положении бензольных колец бромкетонов VIк, л, н значительно усиливает противомикробный эффект по сравнению с соединениями VIб, д, не имеющими галогенов в кольцах. Исключением оказалось одно из самых активных соединений — динафтилкетон VIп, показавшее высокие результаты на всех 7 штаммах бактериальных культур. Из β -хлорпроизводных тетракетонов только соединения VIв, м проявляют выраженное действие, а тет-

Таблица 3
Бактериостатическое и антимикотическое действие наиболее активных 2(5)-галогенпроизводных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений VI – VIII

Соединение, препарат	Минимальная подавляющая концентрация МПК, мкг/мл				
	<i>S. epidermidis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
VIб	3,9	3,9	15,6	62,5	31,3
VIв	7,8	31,3	15,6	500	7,8
VIд	0,5	0,25	0,5	250	1,0
VIк	0,5	0,25	0,25	125	1,0
VIл	3,9	0,25	3,9	125	15,6
VIм	2,0	31,3	3,9	500	3,9
VIн	2,0	1,0	3,9	250	1,0
VIп	0,5	0,125	0,25	31,3	0,25
VIа	3,9	31,3	15,6	500	> 1000
VIIв	0,125	0,5	7,8	125	0,125
VIIIа	2,0	7,8	7,8	125	7,8
VIIIб	3,9	7,8	31,3	125	7,8
Цефепим [24]*	0,03 – 16	–	–	0,5 – 64,0	–
Диоксидин [25]*	–	–	–	125 – 1000	–
Флуконазол [26]*	–	–	–	–	< 8 – 32

* Указаны пределы колебаний МПК.

рахлординафтилкетон VIp оказался сравнительно мало активным.

Переход от галогентетракетонов V, VI к бромзамещенным кетоэфирам и амидам VII, VIII приводит в целом к усилению противомикробного действия.

Отметим, что этиловый эфир (2Z,4E)-2-аминокарбонил-5-бром-3,4-дигидрокси-6-оксо-6-фенилгекса-2,4-диеновой кислоты VIIa запатентован в качестве лекарственного средства, обладающего антимикробной активностью (патент РФ 2229473) [19].

Таким образом, проведенные биологические испытания свидетельствуют о том, что дальнейший поиск мало токсичных соединений, обладающих противомикробным действием, среди галогенпроизводных 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений является перспективным.

Авторы выражают признательность В. В. Новиковой и Н. М. Игидову (Пермская государственная фармацевтическая академия) за помощь в экспериментальной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, *Ж. орган. химии*, **39**(6), 912 – 917 (2003).
2. В. В. Новикова, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Пермская гос. фарм. академия, Пермь (2003).
3. Л. П. Яхонтов, Р. Г. Глушков, *Синтетические лекарственные средства*, А. Г. Наградзе (ред.), Медицина, Москва (1983), сс. 61 – 63.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства (Пособие для врачей)*, Медицина, Москва (1998), ч. II, сс. 381 – 382.
5. С. Г. Перевалов, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, **70**(11), 1039 – 1058 (2001).
6. В. О. Козьминых, Е. Н. Козьминых, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(12), 10 – 20 (2004).
7. Е. Н. Козьминых, А. О. Беляев, Е. С. Березина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 9 – 11 (2002).
8. Е. Н. Козьминых, А. О. Беляев, В. О. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(2), 21 – 24 (2003).
9. В. О. Козьминых, А. О. Беляев, Е. Н. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(7), 22 – 26 (2004).
10. А. О. Беляев, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Курский гос. мед. ун-т, Курск (2004).
11. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(12), 43 – 47 (1991).
12. Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, О. А. Софьяна и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1466 – 1475 (1999).
13. Т. М. Широлина, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых и др., *Ж. орган. химии*, **37**(10), 1555 – 1563 (2001).
14. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, Ю. С. Касаткина, *Ж. орган. химии*, **37**(11), 1604 – 1609 (2001).
15. O. Widman, E. Virgin, *Chem. Ber.*, **42**, 2794 – 2806 (1909); *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. Vierte Auflage*, Bd. 7, Berlin (1925), S. 895.
16. Ю. С. Касаткина, С. С. Ширинкина, Н. М. Игидов и др., *Перспективы развития естественных наук в высшей школе. Труды Международной науч. конф.*, Том I, Органическая химия. Биологически активные вещества. Новые материалы, Изд-во Пермского гос. ун-та, Пермь (2001), сс. 135 – 139; *РЖ Химия*, № 5, 03.05 – 19Ж114 (2003).
17. В. В. Новикова, Т. Ф. Одегова, Б. Я. Сыропятов и др., *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. V Международная конф. МАКМАХ “Антимикробная терапия”*, тез. докл., том 4, приложение 1, Москва (2002), с. 34.
18. В. В. Новикова, Т. Ф. Одегова, Б. Я. Сыропятов и др., *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Материалы 58-й межрегиональной конф. по фармации и фармакологии*, Изд-во Пятигорской гос. фарм. академии, Пятигорск (2003), сс. 341 – 343.
19. Н. М. Игидов, В. О. Козьминых, Ю. С. Касаткина и др., Патент РФ 2229473 (2004), *Открытия*, № 11, 46 (2004); *РЖ Химия*, № 17, 04.17 – 19О44П (2004).
20. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Изд-во медицинской литературы, Москва (1971), сс. 100 – 117.
21. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*, Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов (ред.), Изд-во ЗАО “Боргес”, Москва (2002), сс. 17, 73 – 78.
22. Р. Г. Глушков, И. Б. Левшин, Н. Б. Марченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **18**(9), 1048 – 1064 (1984).
23. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(9), 5 – 19 (1995).
24. С. В. Яковлев, *Рус. мед. журн.*, **6**(22), 1449 – 1457 (1998).
25. Е. Н. Падейская, *Инфекции и антимикроб. терапия*, **3**(5), 150 – 155 (2001).
26. J. Y. Rex, T. J. Walsh, J. D. Sobel, et al., *Clin. Infect. Dis.*, **30**(4), 662 – 678 (2000).
27. С. Е. Махова, В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, С. С. Ширинкина, *Актуальные проблемы хирургии. Материалы 14-го межвуз. симпозиума*, Изд-во Московского мед. стомат. ин-та, Москва (1999), сс. 89 – 90.
28. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровский, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
29. И. В. Березовская, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(3), 32 – 34 (2003).

Поступила 09.12.07

1,3,4,6-TETRACARBONYL SYSTEMS. PART 8. SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 2(5)-HALOGENATED DERIVATIVES OF 1,3,4,6-TETRACARBONYL COMPOUNDS

E. N. Kozminykh¹, V. I. Goncharov², V. O. Kozminykh³

¹ Moscow State University of Technology and Management (Perm Division), Perm, Russia;

² Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia;

³ Perm State Pedagogical University, Perm, Russia

A series of 1,6-bis-substituted 2,5-dibromohexan-1,3,4,6-tetraones and 2,2,5,5-tetrahalogenehexan-1,3,4,6-tetraones have been obtained by the treatment of 1,6-bis-substituted hexane-1,3,4,6-tetraones with bromine and chlorine. Bromination of (4Z)-6-aryl-3,4-dihydroxy-6-oxohexa-2,4-dienamides led to (2Z,4E)-2-aminocarbonyl-6-aryl-5-bromo-3,4-dihydroxy-6-oxohexa-2,4-dienoates and 6-aryl-2,5-dibromo-3,4,6-trioxohexanamides with preparative yield. The proposed structures of the reaction products were confirmed by IR, UV, ¹H and ¹³C NMR, and mass spectrometry data. The bacteriostatic activity and acute toxicity of the synthesized compounds have been studied.