

ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Е. Е. Храмцова, Е. А. Лыцова,  
М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец

**ХИМИЯ  
ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ**



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Е. Е. Храмцова, Е. А. Лыцова,  
М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец

## **ХИМИЯ ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

*Допущено методическим советом  
Пермского государственного национального  
исследовательского университета в качестве  
учебного пособия для студентов, обучающихся  
по направлению подготовки магистров  
«Химия»*



Пермь 2024

УДК 547-32:547-316(075.8)

ББК 24.23я73

X897

**Храмцова Е. Е.**

X897 Химия поликарбонильных соединений [Электронный ресурс] : учебное пособие / Е. Е. Храмцова, Е. А. Лысцова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец ; Пермский государственный национальный исследовательский университет. – Электронные данные. – Пермь, 2024. – 15,63 Мб ; 242 с. – Режим доступа: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/uchebnie-posobiya/hramcova-lyscova-dmitriev-maslivec-himiya-polikarbonilnyh-soedinenij.pdf>. – Заглавие с экрана.

ISBN 978-5-7944-4152-9

Учебное пособие содержит теоретический материал, соответствующий программе дисциплины «Химия поликарбонильных соединений». В пособии описаны современные данные о методах синтеза, химических свойствах и строении 1,2,4-трикарбонильных соединений – ацилпировиноградных кислот и их производных. Рассматриваются спектральные характеристики этих поликарбонильных соединений и их производных, в том числе гетероциклических. Пособие рекомендовано для студентов магистратуры химического факультета (направление «Химия», профиль «Органическая химия») в рамках курса «Химия поликарбонильных соединений».

УДК 547-32:547-316(075.8)

ББК 24.23я73

*Печатается по решению ученого совета химического факультета  
Пермского государственного национального исследовательского университета*

*Рецензенты:* кафедра «Химические технологии» Пермского национального исследовательского политехнического университета (зав. кафедрой – д-р техн. наук, проф. **В. Г. Рябов**);  
канд. хим. наук, старший научный сотрудник кафедры физической органической химии Санкт-Петербургского государственного университета **А. Ю. Дубовцев**

ISBN 978-5-7944-4152-9

© ПГНИУ, 2024

© Храмцова Е. Е., Лысцова Е. А.,

Дмитриев М. В., Масливец А. Н., 2024

## Оглавление

Введение .....	6
1. Карбонильные соединения и их виды.....	7
2. Ацилпировиноградные кислоты и их эфиры, не имеющие заместителей в положении 3. ....	16
2.1. Классификация и номенклатура ацилпировиноградных кислот и их эфиров .....	16
2.2. Способы получения ацилпировиноградных кислот и их эфиров .....	19
2.2.1. Конденсация Кляйзена .....	21
2.2.2. С-Ацилирование виниловых эфиров хлороксоацетатами .....	34
2.2.3. Синтез из диазопирувата.....	35
2.2.4. Синтез из диметилгидразона пировиноградной кислоты.....	36
2.2.5. Синтезы на основе ( <i>Z</i> )-2,2-диметил-5-карбоксиметилен-1,3- диоксолан-4-она .....	36
2.2.6. Электрохимическое карбоксилирование замещенных винилкетонов .....	40
2.2.7. Нуклеофильные превращения 5-ацил-4-оксо-4 <i>H</i> -пиран-2- карбоксилатов.....	40
2.2.8. Гидратация алкинов, катализируемая солями золота .....	42
2.2.9. Реакция диэтоксалилацетона с основаниями Шиффа.....	42
2.2.10. Нуклеофильные реакции 5-арилфуран-2,3-диононов .....	43
2.2.11. Гидролитические превращения производных АПК и их эфиров .....	43
2.2.12. Гидролиз продуктов присоединения метилгидразина к ацетилендикарбоксилатам.....	44
2.3. Физико-химические свойства и строение ацилпировиноградных кислот и их эфиров. ....	44
2.4. Нуклеофильные превращения ацилпировиноградных кислот и их эфиров .....	75



2.4.1. Реакции с моноклеофилами .....	75
2.4.2. Реакции с бинуклеофилами .....	118
2.5. Внутримолекулярные циклизации ацилпировиноградных кислот и их эфиров .....	167
2.6. Реакции ацилпировиноградных кислот и их эфиров с электрофилами ....	169
2.6.1. Альдегиды.....	169
2.6.2. Галогены .....	169
2.6.3. Азосочетание .....	170
2.6.4. Самоконденсация .....	170
2.7. Мультикомпонентные реакции ацилпировиноградных кислот и их эфиров .....	170
2.7.1. Трехкомпонентная реакция АрПК и их эфиров с аминами и ацетоном.....	170
2.7.2. Трехкомпонентная реакция эфиров АрПК с ароматическими альдегидами и (тио)мочевинной.....	171
2.7.3. Трехкомпонентная реакция эфиров АрПК с ароматическими альдегидами и 5-аминотетразолом.....	171
2.7.4. Трехкомпонентная реакция АрПК и их эфиров с ароматическими альдегидами и ариламинами или реакция АрПК и их эфиров с основаниями Шиффа .....	172
2.7.5. Четырехкомпонентная реакция натриевой соли эфиров ЩУК с малондинитрилом, ароматическим альдегидом и гидразином .....	172
2.8. Реакции комплексообразования с участием ацилпировиноградных кислот и их эфиров.....	173
3. Амиды ацилпировиноградных кислот, не имеющие заместителей в положении 3 .....	181
3.1. Строение амидов ацилпировиноградных кислот.....	181
3.2. Способы получения амидов ацилпировиноградных кислот. ....	186
3.2.1. Конденсация Кляйзена. ....	186
3.2.2. Синтез на основе (Z)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3- диоксолан-4-она .....	186

3.2.3. Нуклеофильные реакции 5-арилфуран-2,3-дионон	187
3.2.4. Гидролиз 5-арил-2-иминофуран-3-онон	187
3.2.5. Реакция эфиров АрПК с аминами в присутствии ацетата натрия	187
3.3. Химические превращения амидов ацилпировиноградных кислот	188
4. Ацилпировиноградные кислоты, имеющие заместитель в положении 3, и их производные	190
4.1. Галоген в положении 3	190
4.2. Алкил/арил в положении 3	193
Дополнительные спектры для обсуждений	196
Сокращенные обозначения радикалов и групп	227
Сигналы функциональных групп в ИК спектрах	229
Области сигналов в ИК и ЯМР $^1\text{H}$ спектрах	231
Библиографический список	232

## ВВЕДЕНИЕ

*Химия сама создаёт свой объект. Эта творческая способность, сходная с творческой силой искусства, существенным образом отличает её от естественных и исторических наук.*

*Пьер Эжен Марселен Берто*

Для чего нужно изучать химию поликарбонильных соединений?

Для удовлетворения стремительно растущих потребностей современной технологии и фармации в доступных по строению и функциональности органических соединениях, обладающих полезными свойствами, необходимо развивать синтетические возможности органической химии. В связи с этим исследование методов синтеза и химических превращений полифункциональных соединений является одним из наиболее быстро развивающихся направлений современной органической химии.

Современные методы компьютерного моделирования позволяют предсказывать химическую структуру, которая будет обладать нужными свойствами, но синтетические методы, приводящие к предсказанным структурам, не всегда бывают известны и доступны. Колоссальное структурное разнообразие потенциальных структур, которые могут быть в любой момент востребованы современными технологиями, требуют огромного набора синтетических подходов к ним, основанных на разных принципах сборки остова и позволяющих варьировать заместители в широком диапазоне.

Обсуждаемые в данном курсе поликарбонильные соединения – производные ацилпировиноградных кислот – были открыты еще в XIX в. В своей структуре они имеют несколько химически различных карбонильных групп, что открывает широкие возможности использования этих соединений в качестве полиэлектрофильных исходных материалов для синтеза разнообразных химических структур, в том числе гетероциклических. Свойства этих соединений и по сей день активно изучаются во всем мире (тонкий органический синтез, биологическая активность, фотофизические свойства, комплексообразование и др.) [обзоры: Первалов, 2001; Козьминых, 2003; Козьминых, 2004; Козьминых, 2007а-с; Nolsöe, 2009; Joksimović, 2020].

При подготовке данного пособия использован богатый опыт кафедры органической химии ПГНИУ в области химии поликарбонильных соединений, в том числе ацилпировиноградных кислот и их производных. В основе курса лежат работы под началом Ю. С. Андрейчикова по химии оксалильных производных метилкетонов и пятичленных 2,3-диоксогетероциклов.

# 1. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ВИДЫ

**Карбонильные соединения** – это вещества, содержащие в своей структуре **карбонильную группу C=O**.

В органических карбонильных соединениях длина связи C=O карбонильной группы обычно составляет около 1.20 Å (рис. 1). В неорганических карбонильных соединениях длина этой связи, как правило, короче, например в монооксиде углерода (CO) длина связи C–O составляет 1.13 Å [Glockler, 1958], диоксиде углерода (CO<sub>2</sub>) – 1.16 Å [Glockler, 1958], фосгене (COCl<sub>2</sub>) и карбонилбромиде (COBr<sub>2</sub>) – 1.18 Å [Nakata, 1980a, Nakata, 1981], карбонилфториде (COF<sub>2</sub>) – 1.17 Å [Nakata, 1980b], карбонилсульфиде (COS) – 1.15 Å [Maki, 1973].

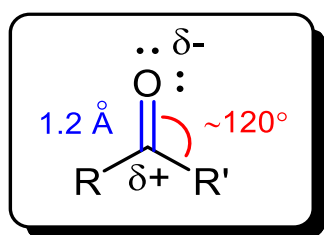


Рис. 1. Строение карбонильной группы

Сравните валентные углы в фосгене, карбонилбромиде, карбонилфториде и формальдегиде. Подумайте, чем может быть вызвано такое изменение валентных углов? (Данные для формальдегида можно взять в [Ока, 1960].) Дополнительная литература [Weinhold, 2012].

Углерод карбонильной группы является **электрофильным** центром, на нем сосредоточен частичный положительный заряд  $\delta^+$ , величина которого зависит от соотношения электронных эффектов заместителей при C=O (рис. 2, 3). Например, в амидах и сложных эфирах группа C=O соединена с гетероатомами, имеющими неподеленную электронную пару (НЭП), обуславливающую положительный мезомерный эффект +M этих заместителей, что в свою очередь приводит к снижению заряда  $\delta^+$  на карбонильном атоме углерода и уменьшению его электрофильных свойств по сравнению с альдегидами и кетонами. В альдегидах, где группа C=O соединена с атомом водорода H, кроме электронных эффектов, важную роль играют пространственные – поскольку H является маленьким заместителем, нуклеофилам легче подходить к карбонильному атому углерода.

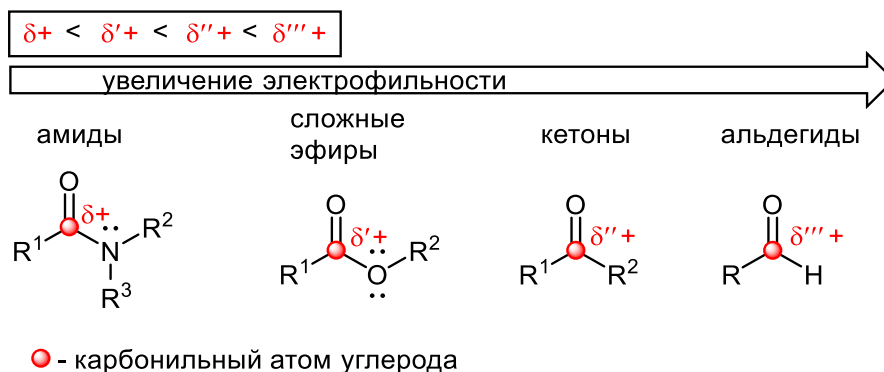


Рис. 2. Изменение электрофильных свойств в ряду разных классов карбонильных соединений

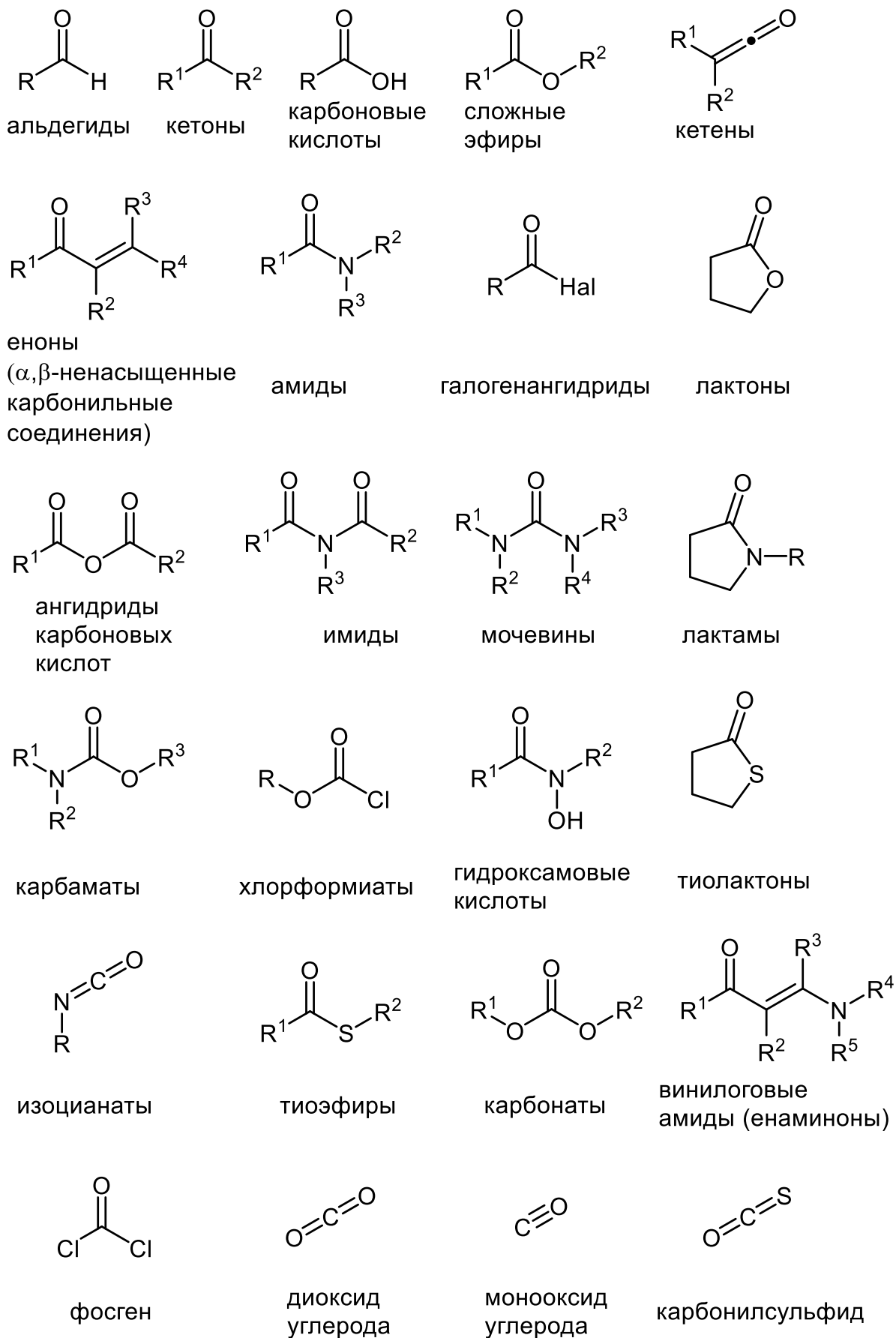
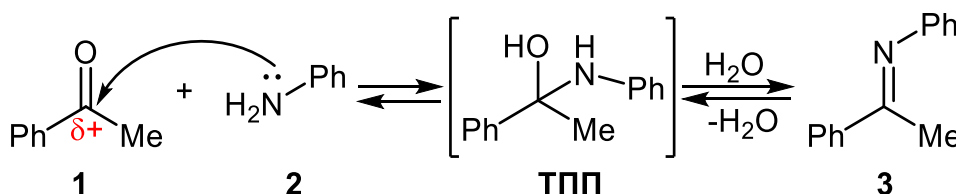


Рис. 3. Некоторые виды карбонильных соединений

Какие резонансные формы возможны для CO?

Разнообразные нуклеофильные реагенты могут реагировать с карбонильными соединениями, атакуя карбонильный атом углерода. Рассмотрим такую реакцию на примере взаимодействия **монокарбонильного соединения** – ацетофенона **1** с **мононуклеофильным реагентом** – анилином **2** (схема 1). Атом азота анилина **2**, имеющий НЭП, атакует карбонильный атом углерода ацетофенона **1**, несущий частичный положительный заряд  $\delta^+$ , в результате образуется полуаминаль **ТПП** – тетраэдрический промежуточный продукт (тетраэдрическими эти промежуточные продукты называются, потому что карбонильный атом углерода переходит из  $sp^2$ -гибридизированного состояния, характеризующегося плоской тригональной геометрией, в  $sp^3$ -гибридизированное состояние, для которого свойственна объемная тетраэдрическая геометрия). Далее полуаминаль **ТПП** претерпевает дегидратацию и образуется соответствующий азометин (основание Шиффа) – анил ацетофенона **3**. Все стадии этого взаимодействия обратимы. Чтобы сместить химическое равновесие в сторону образования продукта – азометина **3**, необходимо удалять образующуюся воду из реакционной смеси (например, кипятить в толуоле с насадкой Дина-Старка (азеотропная отгонка воды) или вводить в реакционную смесь водоотнимающие добавки (молекулярные сита,  $ZnCl_2$  и т.п.)) (рис. 4).



По какому механизму протекает данная реакция? Какие еще водоотнимающие добавки используются в органическом синтезе?

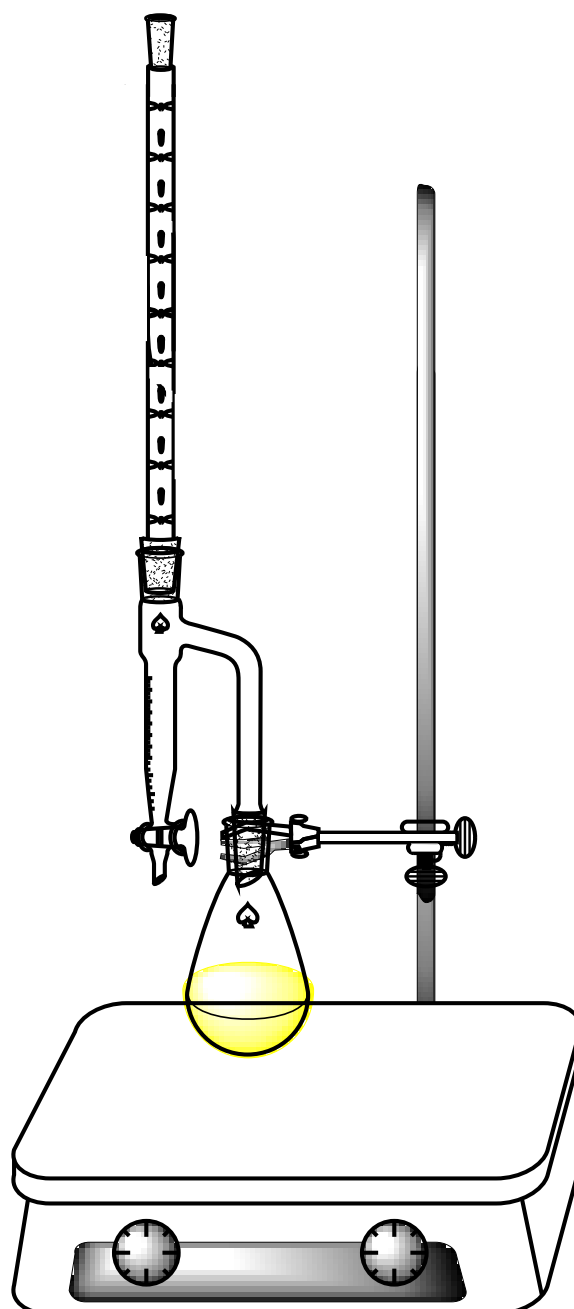
Схема 1

Если в молекуле органического вещества есть две карбонильные группы, то его называют **дикарбонильным**.

В зависимости от взаимного расположения двух карбонильных групп **различают**:

- 1,2-дикарбонильные соединения ( $\alpha$ -дикарбонильные);
- 1,3-дикарбонильные соединения ( $\beta$ -дикарбонильные);
- 1,4-дикарбонильные соединения ( $\gamma$ -дикарбонильные), 1,5-, 1,6- и т.д.

Реакционная способность разных классов дикарбонильных соединений сильно различается. Сравним особенности взаимодействия представителей каждого класса этих соединений с анилином.



**Рис. 4.** Синтез анила *p*-бромацетофенона. Реакция проводится в ксилоле с использованием насадки Дина-Старка и добавлением  $ZnCl_2$  [Salnikova, 2021]

Диацетил **1** ( $\alpha$ -дикарбонильное соединение) реагирует с анилином **2** ступенчато (схема 2): сначала анилин присоединяется по одной карбонильной группе, образуя соответствующее основание Шиффа **3**, а затем и по второй – образуя двойное основание Шиффа **4**. Благодаря отрицательным мезомерному – М и индуктивному – I эффектам соседних  $C=O$  групп частичный положительный заряд на карбонильных атомах углерода выше (а следовательно, и электрофильность), чем в соответствующих монокарбонильных производных.

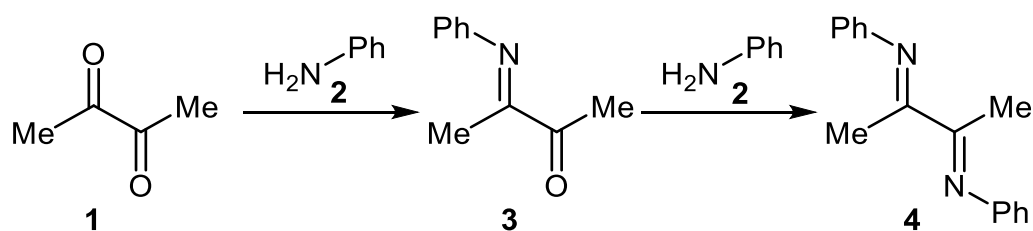


Схема 2

Ацетилацетон **1** ( $\beta$ -дикарбонильное соединение) существует в виде смеси двух таутомерных форм: кетонной **К** и енольной **Е** (*кето-енольная таутомерия*) (схема 3). Преобладающей формой при 20 °С является енольная **Е**. Ацетилацетон **1** реагирует с анилином **2** с образованием соединения **3** (схема 3), которое также существует в виде смеси двух таутомерных форм: иминоформы **С** и енаминоформы **Н** (*енамин-иминная таутомерия*). Преобладающей формой является енаминоформа **Н** (~99 %). **3Н** является  $\beta$ -аминовинилкарбонильным соединением – енаминоном.

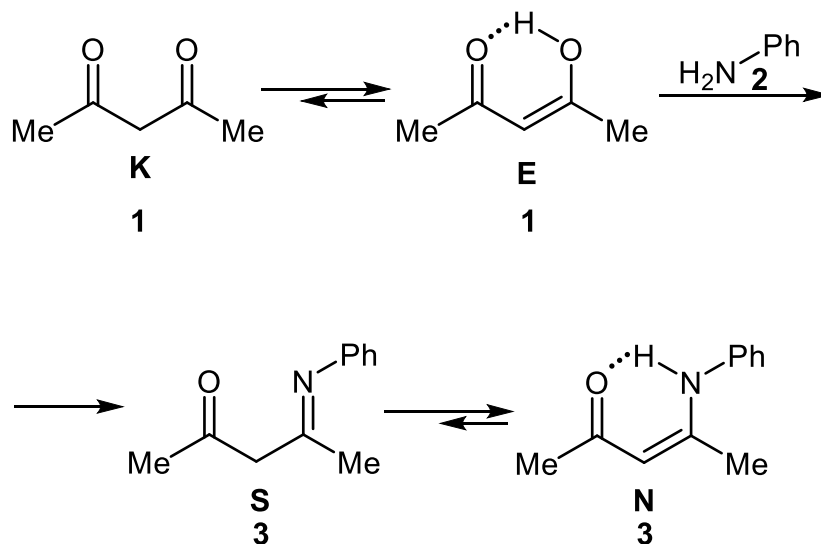


Схема 3

Стоит отметить, что енольная форма ацетилацетона **1Е** является винилом карбоновой кислоты, а енаминон **3Н** является виниловым амидом. *Винилология* – явление передачи взаимного влияния атомов и групп атомов по системе *сопряженных двойных связей*. *Винилологи* – это соединения ряда  $X-(\text{CH}=\text{CH})_n-Y$  (рис. 5). Они обладают сходными химическими свойствами, часто напоминая первый член ряда  $X-Y$ . На рис. 5: слева –  $X = R$ ,  $Y = \text{COO}^-$ , справа –  $X = R$ ,  $Y = \text{CONHR}'$ . Можно провести аналогию между винилогией и гомологией: гомологи отличаются друг от друга на гомологическую разницу  $\text{CH}_2$ , а винилологи отличаются друг от друга на винил  $\text{CH}=\text{CH}$ .



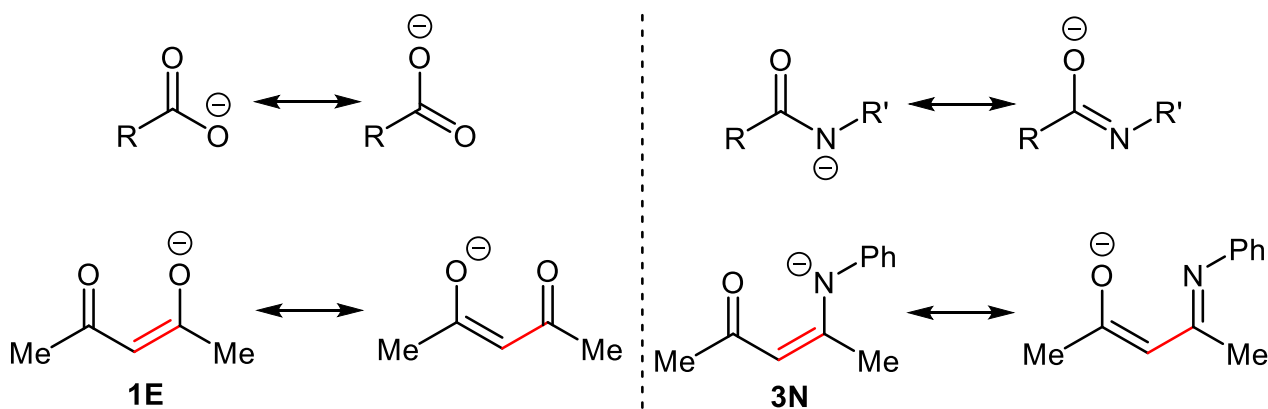


Рис. 5. Винилогия ацетилацетона 1E и енаминона 3N

В 1,4-дикарбонильных соединениях (а также в дикарбонильных соединениях с еще более удаленными друг от друга карбонильными группами) группы C=O находятся далеко друг от друга, и поэтому их взаимное влияние слабо сказывается на их реакционной способности. Гексан-2,5-дион **1** реагирует с анилином **2** с образованием циклического продукта **5** (схема 4). На первой стадии происходит образование основания Шиффа **3**, в енаминоформе которого происходит внутримолекулярная атака карбонильной группы C=O группой NH енаминофрагмента с образованием циклического аминаля **4**, который претерпевает дегидратацию с образованием 2,5-диметил-1-фенил-1H-пиррола **5**.

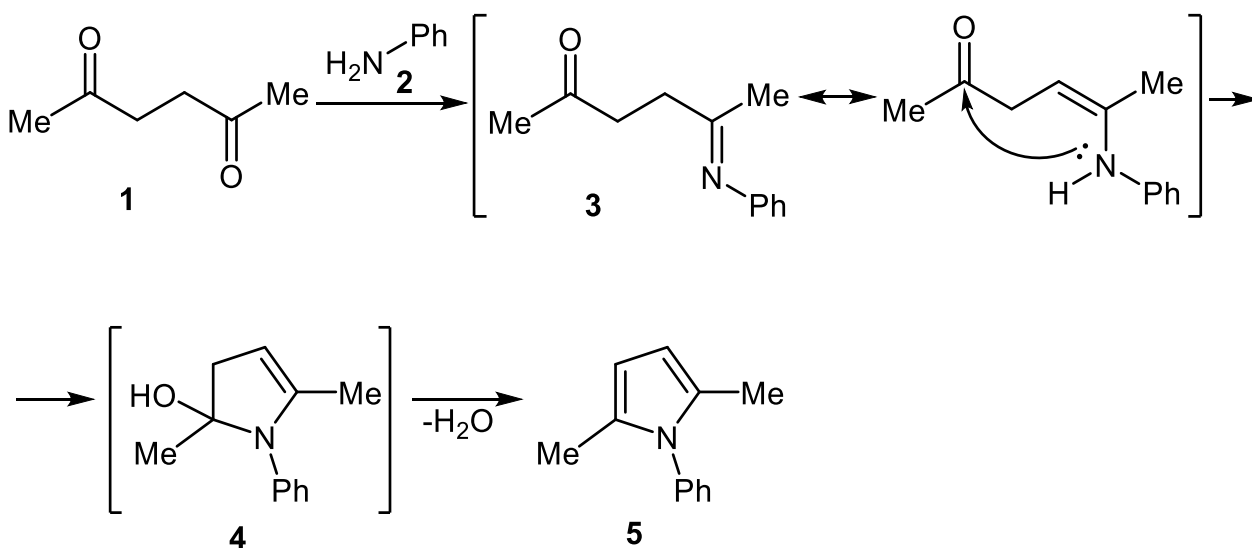


Схема 4

**Поликарбонильные соединения (ПКС)** – это соединения, содержащие в своей структуре более двух карбонильных групп. Вариантов ПКС может быть великое множество, поскольку можно варьировать два показателя: количество карбонильных групп и их взаимное расположение.

Наиболее важными **классами ПКС** являются:

– вицинальные ПКС;

- ПКС типа поликетидов;
- 1,2,4-трикарбонильные соединения.

**Вицинальные ПКС** – группы C=O расположены рядом, в α-положении относительно друг друга (α-поликетоны) (рис. 6) [Schönberg, 1978; Seitz, 1992; Rubin, 2000].

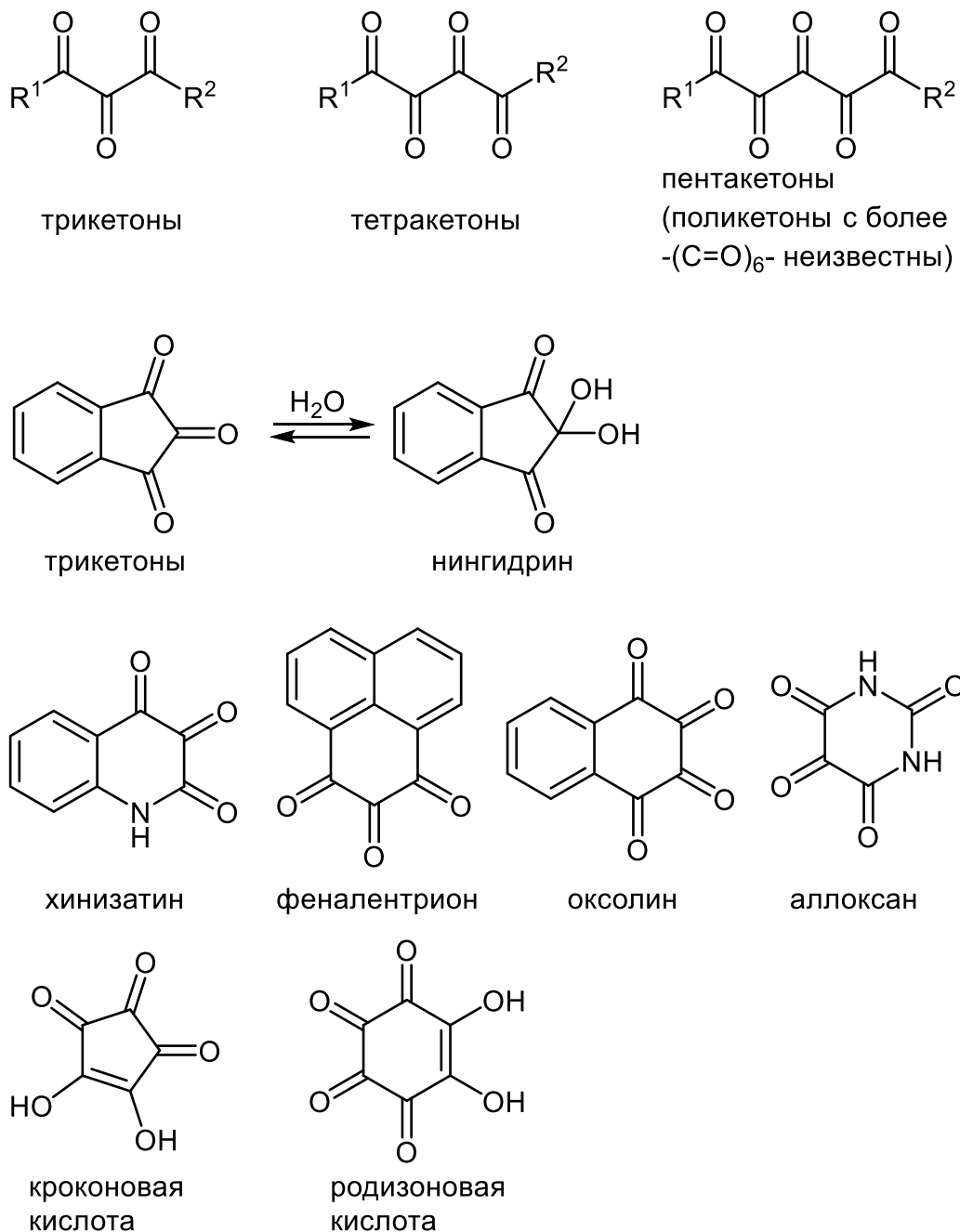


Рис. 6. Некоторые вицинальные ПКС

**ПКС типа поликетидов. Поликетиды** – это класс природных продуктов – вторичных метаболитов, образующихся из молекулы-предшественника, состоящей из цепи чередующихся кетонowych (или восстановленных форм кетона) и метиленовых групп, т.е.  $-(COCH_2)-$  [IUPAC, 2006]. Фактически это природные

«β-поликетоны», биогенетически полученные в результате многократной конденсации ацетила CH<sub>3</sub>CO– (через малонил HOСOCH<sub>2</sub>CO–), и соединения, полученные из них дальнейшими конденсациями. Рассмотрим это понятие на примере орселлиновой кислоты (схема 5) [Chou, 2016].

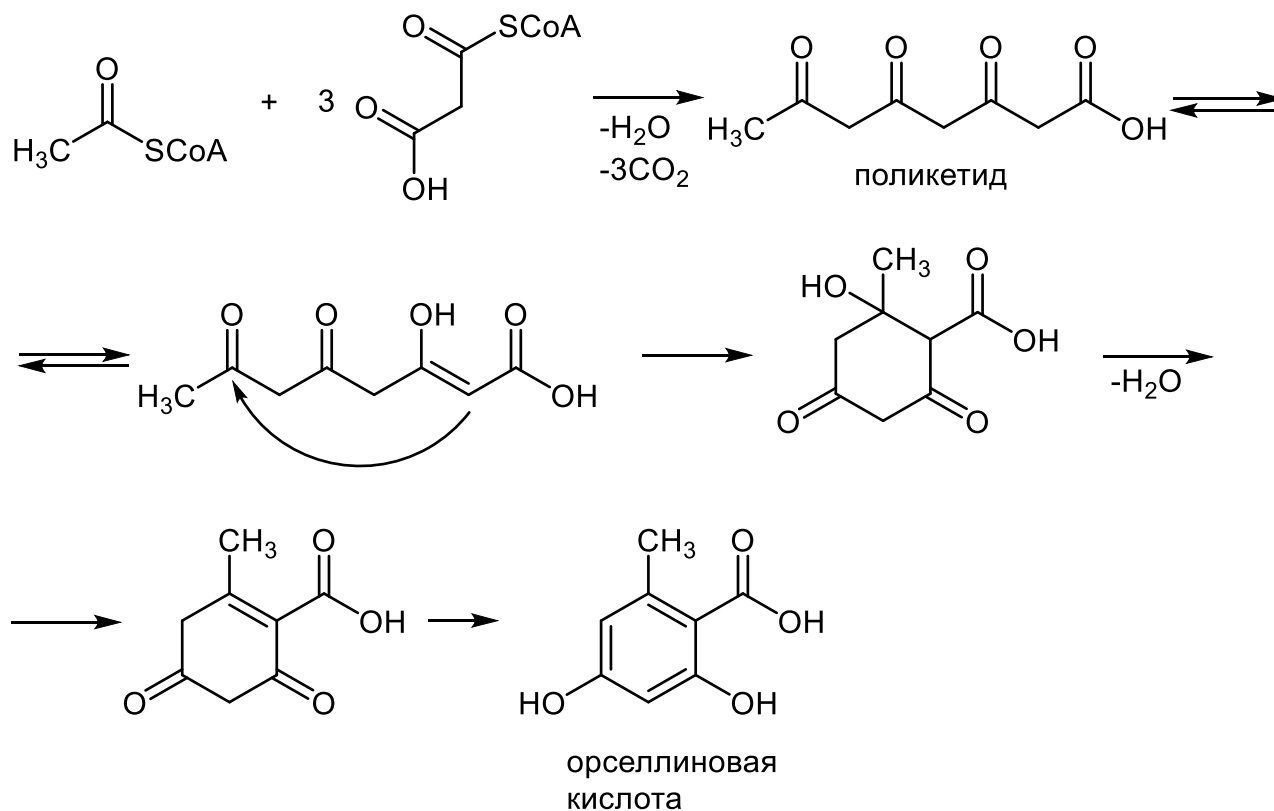


Схема 5

**1,2,4-Трикарбонильные соединения.** Этот вид ПКС объединяет в своей структуре фрагменты α-дикарбонильных и β-дикарбонильных соединений, проявляющих разную реакционную способность, что делает класс 1,2,4-трикарбонильных соединений *интересным для исследований их химических свойств*. Кроме того, 1,2,4-трикарбонильный фрагмент содержится в оксалоацетате (щавелевоуксусной кислоте (ЩУК)), который является важным интермедиатом в цикле Кребса и глюконеогенезе (рис. 7). Это делает класс 1,2,4-трикарбонильных соединений *интересной платформой для создания биологически активных соединений*.

Поскольку 1,2,4-трикарбонильные соединения интересны и с фундаментальной, и с практической точек зрения, в данном учебном пособии рассматривается именно этот вид ПКС.

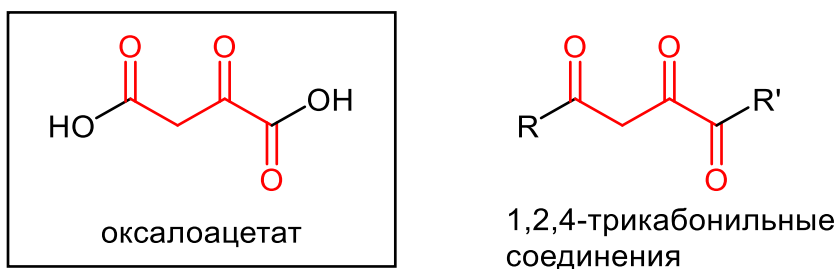
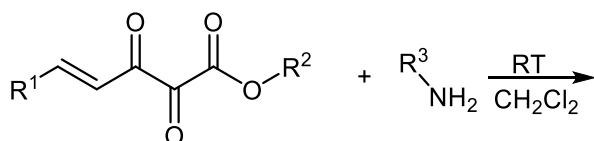


Рис. 7. Некоторые 1,2,4-трикарбонильные соединения

Задания:

1. Расположить в порядке увеличения электрофильных свойств все соединения, изображенные на рис. 3.
2. Изобразить винилогидриды всех соединений, представленных на рис. 3.
3. Какой продукт образуется в результате конденсации диэтил оксалоацетата и ацетона в присутствии метилата натрия? Привести предполагаемый механизм протекания этой реакции. Доп. литература [Mukovoz, 2014].
4. Сравнить электрофильные свойства карбонильных групп в вицинальных ПКС, изображенных на рис. 6.
5. Напишите возможные продукты реакции и предполагаемый механизм ее протекания:



Доп. литература [Wasserman, 2002].

6. Найти методики синтеза соединений, изображенных на рис. 6, привести схемы (указать условия протекания реакции, соотношение реагентов и выход продукта). Где применяются эти соединения?

## 2. АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ, НЕ ИМЕЮЩИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПОЛОЖЕНИИ 3

### 2.1. Классификация и номенклатура ацилпировиноградных кислот и их эфиров

Ацилпировиноградные кислоты (АПК) и их эфиры (рис. 8) представляют собой 1,2,4-трикарбонильные соединения, объединяющие в своей структуре фрагменты 1,2-дикарбонильных ( $\alpha$ -дикарбонильных,  $\alpha$ -кетокислот,  $\alpha$ -оксокислот) и 1,3-дикарбонильных ( $\beta$ -дикарбонильных) соединений.

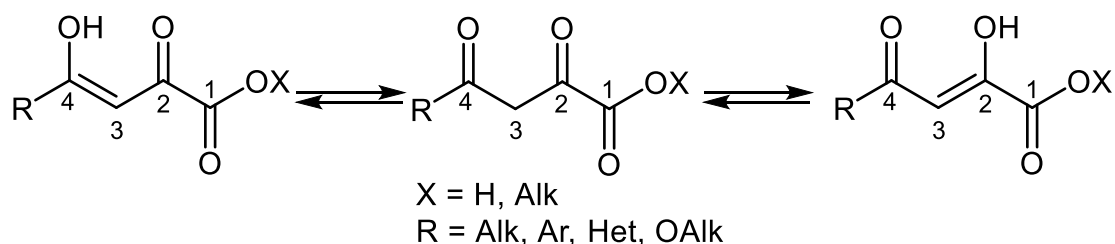
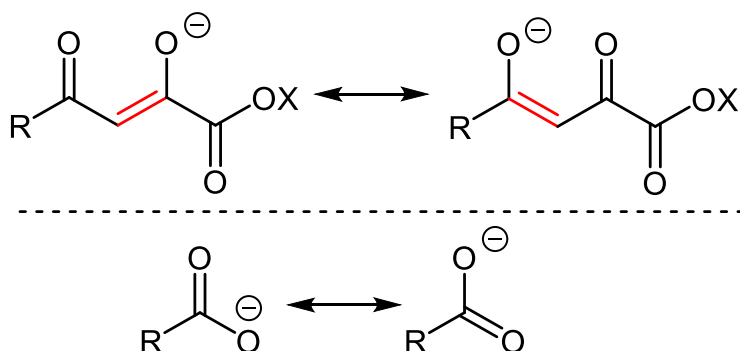


Рис. 8. Таутомерия ацилпировиноградных кислот и их эфиров

С точки зрения винилогии, енольные формы АПК и их эфиров являются винилоговыми кислотами (рис. 9).



Можно ли говорить об участии группы  $C^1=O$  в винилогии? Почему?

Рис. 9. Винилогия в енольной форме АПК и их эфиров

Для АПК и их эфиров характерно существование в форме нескольких таутомеров (рис. 8, более подробно это будет обсуждаться в разделе 2.3), названия которых будут отличаться друг от друга (табл. 1).

В основе рациональной номенклатуры производных АПК лежит *пировиноградная кислота (пируват)* (рис. 10). В некоторых источниках пировиноградную кислоту называют пирорацемической.

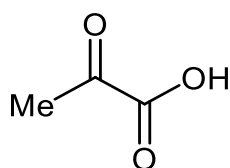
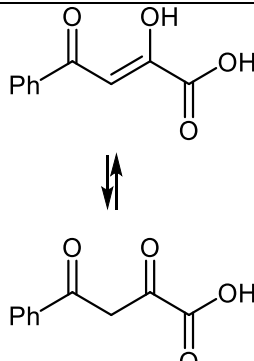
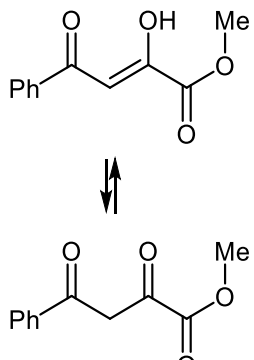
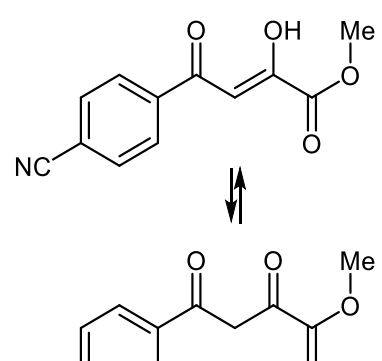
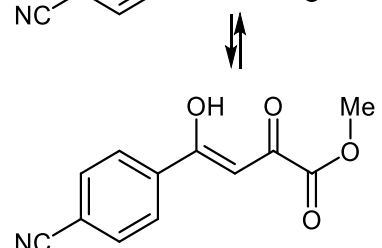
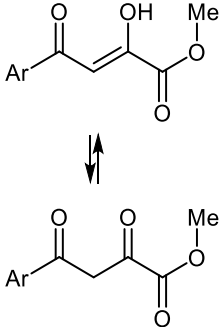
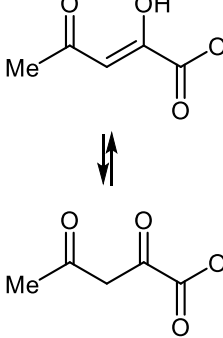
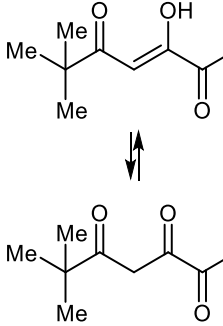
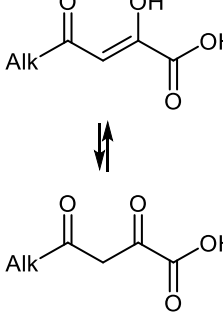
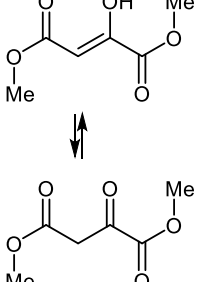


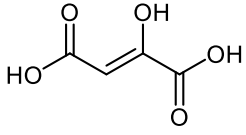
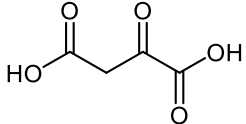
Рис. 10. Пировиноградная кислота

**Таблица 1**  
**Номенклатура АПК и их эфиров**

Формула	Рациональная и/или тривиальная номенклатура	Номенклатура ИЮПАК
		(Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота
	бензоилпировиноградная кислота (БПК)	2,4-диоксо-4-фенилбутановая кислота
		метилевый эфир (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты / метил (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еноат
	метилевый эфир бензоилпировиноградной кислоты (МЭ БПК) / метил бензоилпируват	метилевый эфир 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты / метил 2,4-диоксо-4-фенилбутаноат
		метилевый эфир (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-(4-цианофенил)бут-2-еновой кислоты / метил (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-(4-цианофенил)бут-2-еноат
	метилевый эфир (4-цианобензоил)пировиноградной кислоты / метил (4-цианобензоил)пируват	метилевый эфир 2,4-диоксо-4-(4-цианофенил)бутановой кислоты / метил 2,4-диоксо-4-(4-цианофенил)бутаноат
		метилевый эфир (Z)-4-гидрокси-2-оксо-4-(4-цианофенил)бут-3-еновой кислоты / метил (Z)-3-гидрокси-2-оксо-4-(4-цианофенил)бут-3-еноат

Продолжение табл. 1

Формула	Рациональная и/или тривиальная номенклатура	Номенклатура ИЮПАК
	<p>метил 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты (МЭ АрПК) / метил ароилпируват</p>	<p>метил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат / метил (Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат</p> <p>метил 4-арил-2,4-диоксобутаноат</p>
	<p>ацетилпирувиновая кислота / ацетопирувиновая кислота / ацетонщавелевая кислота</p>	<p>(Z)-2-гидрокси-4-оксопент-2-еновая кислота</p> <p>2,4-диоксопентановая кислота</p>
	<p>пивалоилпирувиновая кислота</p>	<p>(Z)-2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновая кислота</p> <p>5,5-диметил-2,4-диоксогексановая кислота</p>
	<p>алканоилпирувиновая кислота (АлкПК)</p>	<p>(Z)-4-алкил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновая кислота</p> <p>4-алкил-2,4-диоксобутановая кислота</p>
	<p>диметил 2-гидроксифумарат</p> <p>диметил оксалоацетат / диметил 2-оксобутиандиовой кислоты (МЭ ЩУК)</p>	<p>диметил 2-гидроксибутандиовой кислоты</p> <p>диметил 2-оксобутиандиовой кислоты</p>

Формула	Рациональная и/или тривиальная номенклатура	Номенклатура ИЮПАК
	2-гидроксифумаровая кислота	(Z)-2-гидроксипутендиовая кислота
	щавелевоуксусная кислота (оксалоацетат, ЩУК)	2-оксобутандиовая кислота

## 2.2. Способы получения ацилпировиноградных кислот и их эфиров

Впервые АПК были синтезированы Л. Кляйзенем в 1887 г. конденсацией диалкил оксалатов с метилкетонами в присутствии оснований (рис. 11–14) [Beyer, 1887; Claisen, 1887].

### 460. C. Beyer und L. Claisen: Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone.

(Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften in München.)

(Eingegangen am 15. Juli.)

Wie vor Kurzem<sup>1)</sup> mitgetheilt wurde, . bietet das Natriumäthylat vermöge seiner alkoholentziehenden Eigenschaften ein vorzügliches

Рис. 11. Фрагмент статьи Л. Кляйзена по синтезу этилового эфира БПК [Beyer, 1887]

### Acetophenon und Oxaläther.

#### Benzoylbrenztraubensäureäther.

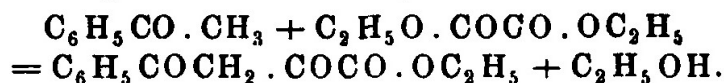
Oxaläther wirkt mit grosser Leichtigkeit in einer alkoholischen Lösung von Natriumäthylat auf Acetophenon ein unter Bildung des Natriumsalzes des Benzoylbrenztraubensäureäthers.

9.2 g Natrium werden in 150 g Alkohol gelöst, die Lösung mit Eis gekühlt, dann 48 g Acetophenon und darauf 58.4 g Oxaläther hinzugefügt und kräftig umgeschüttelt. Nach 12stündigem Stehen hat sich eine reichliche, aus dem oben erwähnten Natriumsalz bestehende Krystallmasse abgesetzt. Da dieselbe etwas schwierig aus einem Kolben zu entfernen ist, so operirt man am besten in einer Schale. Die Salzmasse wird mit Aether verrieben, an der Pumpe abgesaugt,

Рис. 12. Фрагмент статьи Л. Кляйзена по синтезу этилового эфира БПК [Beyer, 1887]



Die Analyse giebt auf die Formel eines Benzoylbrenztraubensäureäthers gut stimmende Zahlen; diese und die weiter unten beschriebenen Reactionen zeigen, dass die Wechselwirkung von Oxaläther und Acetophenon nach folgendem Schema erfolgt ist:



Analyse:

	Gefunden		Ber. f. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$
C	65.18	65.28	65.45 pCt.
H	5.66	5.46	5.45 »
O	—	—	29.10 »
			<hr/> 100.00 pCt.

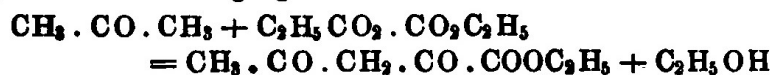
Рис. 13. Фрагмент статьи Л. Кляйзена по синтезу этилового эфира БПК [Beyer, 1887]

**461. L. Claisen und N. Stylos: Ueber die Einwirkung von Oxaläther auf Aceton.**

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 15. Juli.)

Die ausserordentliche Leichtigkeit, mit welcher sich Acetophenon und Oxaläther zu Benzoylbrenztraubenäther  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$  verbinden, veranlasste uns, auch die Einwirkung des Oxaläthers auf Aceton zu studiren und festzustellen, ob hier nach einem analog verlaufenden Vorgang



der Aether der Acetbrenztraubensäure  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$  gebildet wird. In der That wirken Aceton und Oxaläther schon bei

Рис. 14. Фрагмент статьи Л. Кляйзена по синтезу этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты [Claisen, 1887]

Сегодня существует не очень много подходов к синтезу АПК и их производных. Наиболее часто используемыми являются конденсация Кляйзена (раздел 2.2.1) и нуклеофильные реакции 2,6-дизамещенных 4-пиронов (раздел 2.2.7).

Рассмотрим подробнее описанные на сегодняшний день подходы к синтезу АПК и их эфиров.

*Подходы через построение связи  $\text{C}^2-\text{C}^3$  (рис. 15):*

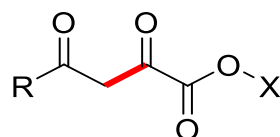


Рис. 15. Связь, образующаяся между синтонами (выделена красным)

### 2.2.1. Конденсация Кляйзена

Конденсация Кляйзена соответствующих (гет)арилметилкетонов **1** с диалкил оксалатами **2** в соотношении 1 : 1 в присутствии эквимольного количества основания В является основным и наиболее удобным (а также наиболее быстрым и экономически обоснованным) методом синтеза соответствующих АПК и их эфиров **3** (схема 6). В качестве растворителей используются спирты, диэтиловый эфир, бензол, толуол, 1,4-диоксан, ТГФ [Перевалов, 2001]. Использование в этой реакции *трет*-бутил метил оксалата может приводить к сокращению времени реакции и увеличению выхода целевых АПК и их эфиров **3** [Jiang, 2003].

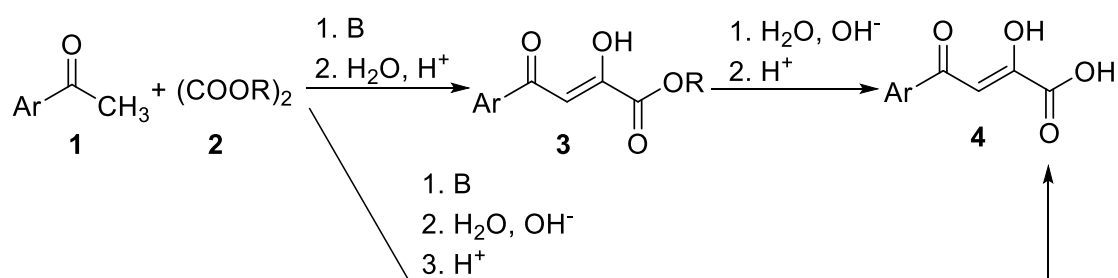


Схема 6. В = Na, K, LiH, NaOR, KOR, NaNH<sub>2</sub>; R = Me, Et, Pr, Ph; Ar – в т.ч. гетарил

Активность используемых в конденсации алкоголятов повышается в ряду:  $\text{Li} < \text{Na} < \text{K} < \text{Rb} < \text{Cs}$ , что заставляет принять для многих конденсаций Кляйзена такой механизм, что катион щелочного металла играет роль центра координации для участвующих в реакции партнеров, приводя их тем самым в благоприятное для реакции положение [Тендрякова, 1981].

Рассмотрим механизм конденсации Кляйзена на примере реакции ацетофенона **1** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) с диэтил оксалатом **2** ( $\text{R} = \text{Et}$ ) в присутствии метилата натрия в метаноле (схема 7). На первом этапе происходит отщепление протона метильной группы ацетофенона **1** метоксид анионом с образованием резонансно стабилизированного феноцильного аниона **A**. Затем карбанионный центр аниона **A** атакует одну из карбонильных групп диэтил оксалата **2** с образованием ТПП **B**, в котором происходит отщепление молекулы спирта, что приводит к образованию резонансно стабилизированного натриевого енолята **C**. Поскольку реакция протекает в среде метанола, то происходит переэтерификация этильного енолята **C** в метильный енолят **3**. Далее натриевый енолят **3** можно подвергать либо кислотному гидролизу с образованием МЭ БПК, либо щелочному гидролизу (омыление) с последующим подкислением динатриевой соли БПК с образованием свободной БПК (схема 6).

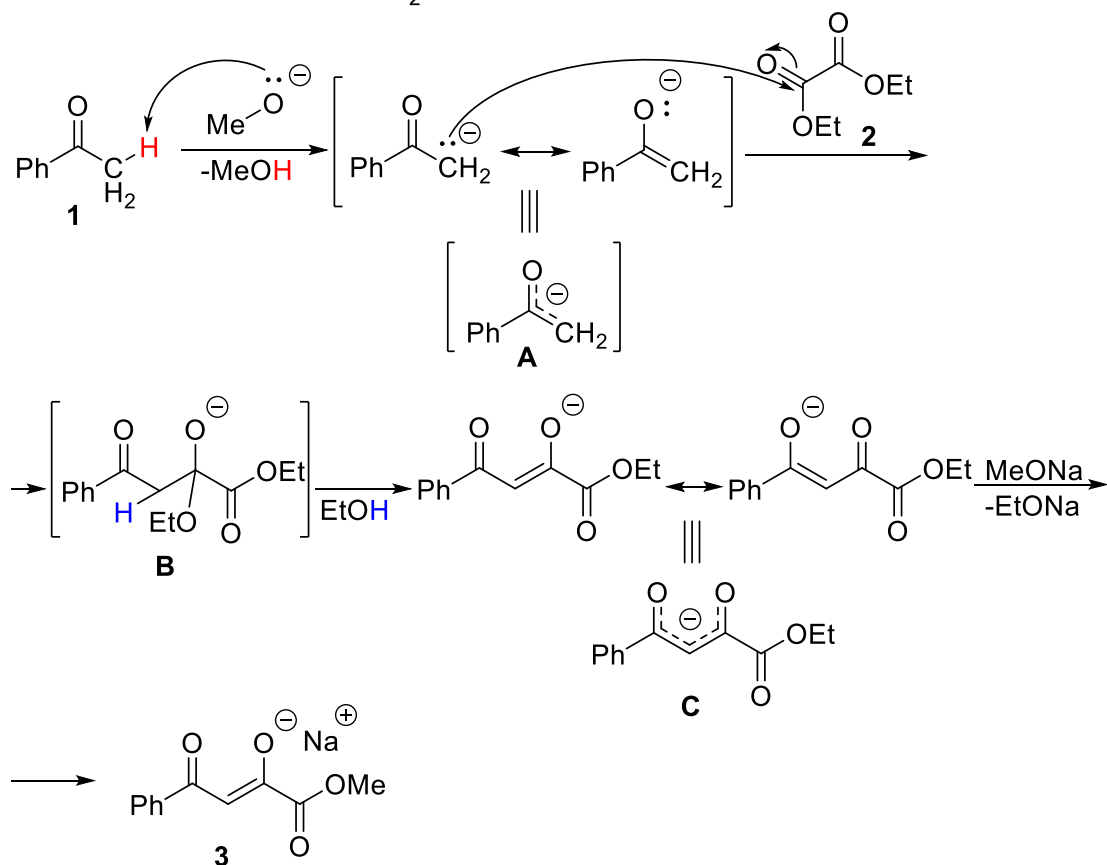


Схема 7

Стоит отметить, что в некоторых случаях гидролиз натриевого производного затруднен, и не удастся выделить эфиры АрПК с достаточно хорошими выходами (если в аромильном фрагменте имеются такие заместители, как хлор, бром, метокси, карбалкоксил и т.д.). Дело в том, что натриевые производные таких эфиров чрезвычайно плохо растворимы как в воде, так и в органических растворителях. Такая же плохая растворимость характерна и для самих эфиров, имеющих в ароматическом радикале заместители, указанные выше. Вследствие этого натриевые производные при разложении минеральными кислотами образуют устойчивые суспензии, состоящие из частиц натриевого производного, покрытых тонкой пленкой свободного эфира, которая препятствует дальнейшему взаимодействию натриевого производного с кислотой. В результате даже длительного встряхивания такой суспензии с кислотами как в отсутствии, так и в присутствии органического растворителя не приводят к желаемому результату. В то же время длительное воздействие минеральной кислоты способствует гидролитическому расщеплению продукта реакции. В связи с этим был предложен способ выделения эфиров АрПК **3** из натриевых енолятов **1** через образование триметилсилильного производного **2** с последующим его гидролизом (схема 8) [Тендрякова, 1981].

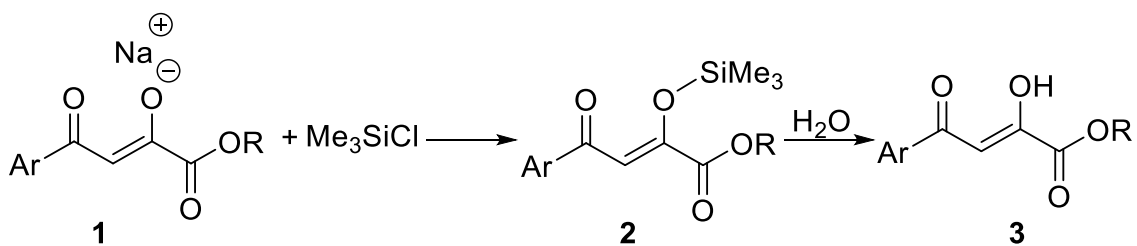


Схема 8

Лабильные эфиры АКК удобно выделять и очищать в виде их медных(II) хелатов (например, схема 9), что особенно важно в случае пентафторбензоилпирувататов **3**, имеющих в *орто*-положении бензольного заместителя атомы фтора, что способствует их циклизации в хромоны **5** (схема 9) [Перевалов, 2001].

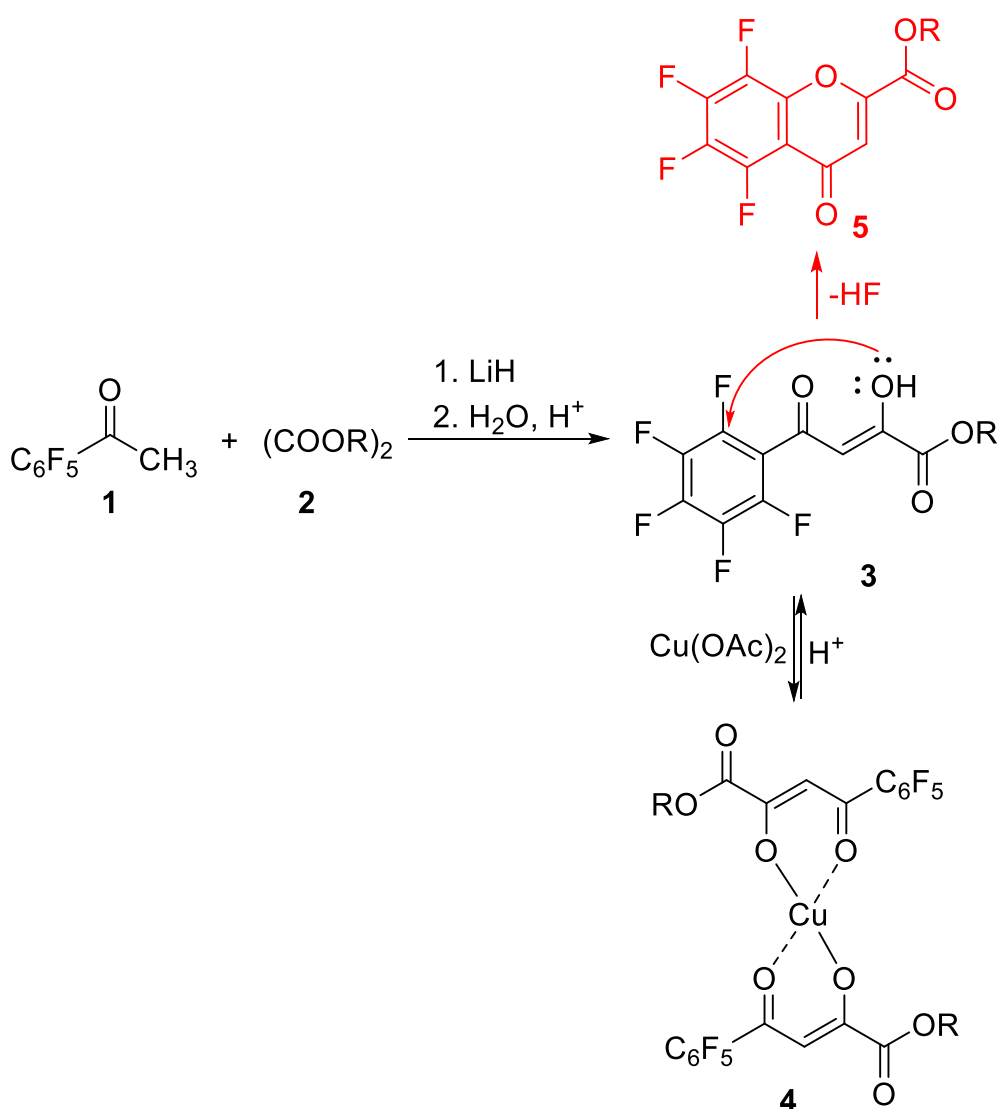
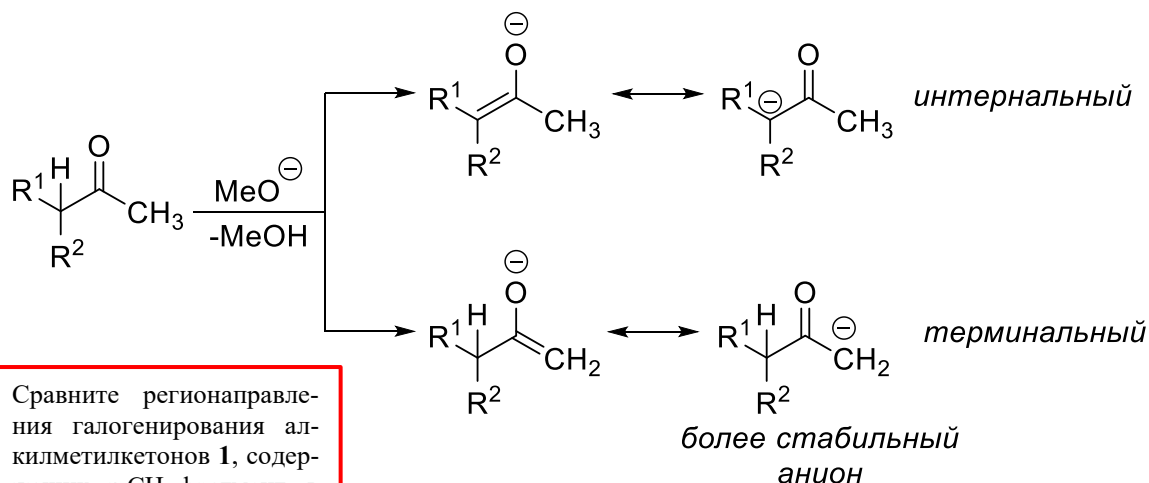
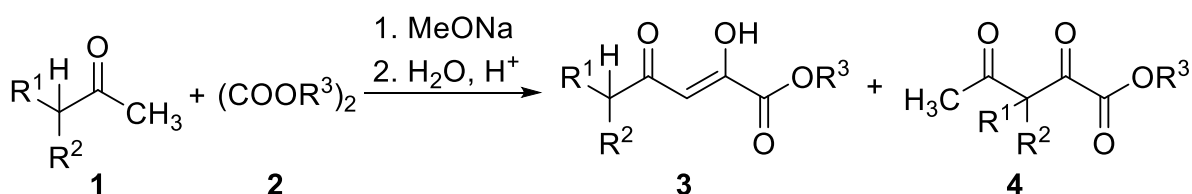


Схема 9

Аналогично, конденсацией Кляйзена можно получать алканоилпировиноградные кислоты и их эфиры. Однако при использовании алкилметилкетонов **1**, содержащих  $\alpha$ -СН фрагмент, в результате конденсации образуется смесь региоизомерных производных АПК **3** и **4** (схема 10). При этом продукты **3** являются преобладающими, поскольку их образование протекает через более стабильный терминальный анион.



Сравните регионаправление галогенирования алкилметилкетонов **1**, содержащих  $\alpha$ -СН фрагмент, в кислой и основной средах. Дополнительная литература [Clayden, 2012].

Схема 10

Для введения алкоксикарбонильного фрагмента в АПК используют конденсацию Кляйзена эфиров уксусной кислоты **1** с эфирами щавелевой кислоты **2** (схема 11).

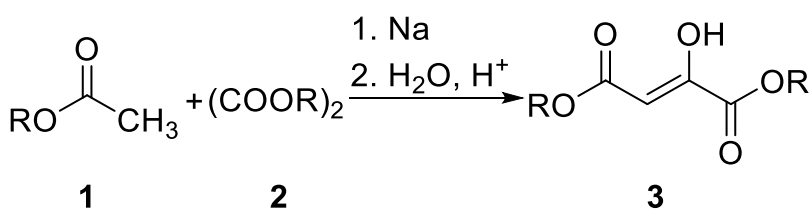


Схема 11

СОСН<sub>3</sub> группа какого соединения легче подвергается депротонированию – ацетофенона или этилацетата? Почему синтез эфиров ЩУК проводится в присутствии металлического Na, а синтез эфиров ароилпировиноградных кислот в присутствии MeONa?

А теперь подробнее рассмотрим *лабораторный протокол синтеза производных АПК конденсацией Кляйзена* (рис. 16) [Андрейчиков, 1988].

Кафедра - методика БПК (М.С.Сивер)

БЕНЗОИЛПИРОВИНОГРАДНАЯ КИСЛОТА (БПК)

В двугорлой колбе с обратным холодильником к ~~150~~ <sup>200</sup> мл абсолютного метанола (перегнанного дважды с дефлегматором) порциями добавляют 11,5 г (0,5 моль) натрия. Каждый следующий кусочек добавляют, когда предыдущий растворился. Готовый раствор метилата натрия переливают в стакан на 800 мл и порциями, желательнее при охлаждении, при перемешивании приливают смесь 29,5 мл (0,25 моль) ацетофенона и 29,5 г (0,25 моль) диметилосалата (перегнанного, вначале до 90°C с дефлегматором, собирая фракцию 155-165°C). [Если смесь ацетофенона и диметилосалата при приготовлении затвердевает, для растворения добавляют немного метанола]. При перемешивании все затвердевает. Охлаждают, через 12 часов (на следующий день) в затвердевшую смесь вливают 500-600 мл кипяченой воды (или сливают с HCl кислотой) при перемешивании, добиваются растворения, в горячий мутный раствор приливают 60 мл конц. HCl. Охлаждают <sup>(12 часов)</sup> осадок БПК отфильтровывают. После сушки для очистки пересаждают из аммиачного раствора. Для этого помещают 10 г БПК в 400 мл воды, добавляют 10 мл конц. аммиака, при слабом нагревании на плитке растворяют при перемешивании, фильтруют горячим через сильнопористый фильтр Шотта или ватку, быстро к горячему раствору добавляют 10 мл конц. HCl (до сильнокислой реакции среды), охлаждают, отфильтровывают, промывают 3x100 мл воды.

Если нужно, перекристаллизовывают из бутилацетата.

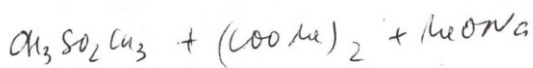
37,5 г (0,25 моль)  $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$

32,5 г (38,65 г - 0,25 моль)  $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$

для p-Br (250 мг)

2-48-19-66

Methyl ester, ac.  
 Soluble in water  
 MeCO - H  
 for water  
 Na2SO4 + ethanol  
 best



$\text{C}_6\text{H}_5\text{COH}$  абсолютный Na + мешав + M

К р-р 9,2 г (0,4 м) Na в (20 мл абс. этанола) доб. при мешав. гр. р-р 37,6 г (0,4 м) диметилосалата в 54 мл (0,4 м) свежемешан. D70. Реакция видна при 20°C смеси. Вытавлив. сов. Na-к. с р-р, гр. р-р, гр. и акрилами, переносим в ден. фазу и р-р. 30%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в ден. фазу (1) мешав мед (1) - в ден. фазу и мед - в ден. фазу.

Рис. 16. Методика синтеза АПК, по которой работали дипломники на кафедре органической химии ПГНИУ в начале XXI в.

Лабораторный *синтез АрПК и их эфиров* конденсацией Кляйзена ацетофенонов с диалкил оксалатами в присутствии алкоголятов натрия состоит из трех этапов:

- 1) приготовление раствора алкоголята натрия в соответствующем спирте;
- 2) получение натриевого енолята соответствующего эфира АрПК;
- 3) гидролиз натриевого енолята (кислотный для получения эфиров АрПК или щелочной с последующей нейтрализацией для получения свободных АрПК).

Начать стоит с того, что первые два этапа *требуют* использования *безводных растворителей и реагентов*, а также *прокаленной* в сушильном шкафу *посуды* (температура печи ~130 °С, время прокаливания не менее 2 ч). Присутствие воды в конденсации Кляйзена будет приводить к образованию гидроксида натрия, который является более слабым основанием, чем алкогольат натрия, и будет значительно менее эффективно депротонировать ацетофеноны. Кроме того, присутствие гидроксида натрия в реакционной смеси будет способствовать образованию оксалатов натрия, которые не будут вступать в конденсацию Кляйзена, поскольку являются значительно менее электрофильными субстратами, чем диалкил оксалаты.

Для проведения конденсации Кляйзена годятся свежеприобретенные диалкил оксалаты и ацетофеноны. Если качество реактивов неизвестно, то для получения достаточно безводных диэтил оксалата (т.пл. -41 °С, т.кип. 185 °С) или диметил оксалата (т.пл. 53–55 °С, т.кип. 166–167 °С) достаточно перегнать их с дефлегматором при атмосферном давлении (обязательно использование хлоркальциевой трубки). Аналогично могут быть очищены и ацетофеноны.

Наиболее часто используемыми спиртами для проведения этой реакции являются метанол и этанол. Метанол несколько удобнее для работы, поскольку получить безводный метанол проще, чем этанол, так как метанол не образует азеотропную смесь с водой, а свежеприобретенный метанол ХЧ (содержание метанола 99.5 %) содержит в себе достаточно малое количество воды и может быть использован в синтезе без дополнительной очистки. Если же есть необходимость получения безводного метанола, то делается это методом перегонки обводненного метанола с дефлегматором (обязательно использование хлоркальциевой трубки) (рис. 17).

Обезвоживание этанола является более сложным процессом, так как этанол образует азеотропную смесь с водой, содержащую 95.5 % масс. спирта и кипящую при атмосферном давлении при температуре 78.1 °С). Наиболее простой способ получения безводного этанола – обезвоживание продажного абсолютированного этилового спирта, содержащего 0.2–0.5 % воды.





**Рис. 17. Установка для перегонки метанола с дефлегматором**



Абсолютированный этанол не всегда бывает доступен, поэтому для получения безводного этанола для конденсации Кляйзена можно использовать сушку в несколько этапов:

1. Азеотропная сушка с бензолом (азеотроп содержит 7.4 % масс. воды, 18.5 % масс. этанола и 74.1 % масс. бензола, т.кип. 64.86 °С). К спирту добавляют ~5 % бензола и медленно фракционируют (с дефлегматором). Тройной азеотроп бензол/этанол/вода кипит при 64.86 °С, азеотроп бензол/этанол (32.4 % масс. этанола) кипит при 68.24 °С. Предгон собирают до тех пор, пока бензол не перестанет отделяться при разбавлении дистиллята водой [Young, 1902]. Хранить этанол, полученный таким способом, целесообразно над активированными молекулярными ситами 3 или 4 Å. В большинстве случаев такого этанола достаточно для проведения конденсации Кляйзена с хорошими выходами, но иногда требуется дополнительное обезвоживание этанола.

2. Сушка натрием. В этаноле, полученном по п. 1 (или метаноле, перегнанном с дефлегматором), растворяют небольшое количество натрия (~10 г на 1 л), спирт отгоняют. Затем в этом спирте растворяют еще немного натрия (~5 г на 1 л), спирт отгоняют в колбу, которая будет использоваться для синтеза (синтез необходимо проводить сразу после перегонки, а не на следующий день) [Riegel, 1937; Kaufmann, 1925].

В лаборатории удобно синтезировать АрПК и их эфиры в загрузке на 0.5 моль (11.5 г металлического натрия).

Приготовление раствора алкоголята натрия в спирте для проведения конденсации Кляйзена необходимо проводить непосредственно перед самой конденсацией (а не за день до нее). Например, 11.5 г натрия растворяют в 100–150 мл метанола (рис. 18). Использование меньшего количества метанола позволяет получить более сильный конденсирующий агент, но получение такого раствора потребует значительно больше времени. Приготовление раствора в более чем 150 мл метанола приведет к получению недостаточно сильного конденсирующего реагента, в результате чего выходы целевого продукта будут неудовлетворительные. Растворение натрия в метаноле протекает с выделением большого количества теплоты, что приводит к кипению реакционной смеси и ее разогреву до температур выше температуры кипения метанола. Поэтому в начале прибавления натрия в метанол необходимо делать это медленно, небольшими порциями, каждую последующую порцию добавлять после растворения предыдущей (стоит особо отметить, что заранее резать натрий на кусочки не надо, поскольку это увеличит площадь его поверхности и усилит его окисление, лучше отрезать

небольшие кусочки натрия от большого куска непосредственно перед их добавлением в реакцию (рис. 19). Обязательно следить за скоростью стекания конденсата с обратного холодильника, не давать холодильнику «захлебываться». Отдельно стоит обсудить использование хлоркальциевой трубки при приготовлении раствора алкоголята. Во время выделения водорода ее необходимо убирать с холодильника. Как только водород прекратил выделяться (когда весь натрий уже израсходован), ее незамедлительно вставляют обратно в холодильник, чтобы избежать гидролиза полученного алкоголята (рис. 20). После полного растворения натрия в спирте реакционную смесь остужают до комнатной температуры.

Когда раствор алкоголята натрия остынет, готовят *смесь* соответствующих ацетофенона (0.5 моль) и диалкил оксалата (0.5 моль). Смесь должна представлять собой раствор. Если ацетофенон (незамещенный ацетофенон, *n*-хлорацетофенон, *n*-фторацетофенон, *n*-метилацетофенон и т.д.) и диалкил оксалат (диэтил оксалат и т.д.) жидкие, то проблем не возникает. Если же оба или один из реагентов твердые (диметил оксалат, *n*-бромацетофенон, *n*-метоксиацетофенон, *n*-этоксиацетофенон, *n*-нитроацетофенон и т.д.), то необходимо приготовить раствор. Сначала целесообразно пробовать растворить твердый реагент в жидком (допустимо немножко подогреть смесь (~40–50 °С), чтобы добиться растворения). Если получить такой раствор не удастся, то необходимо пробовать растворить полученную смесь в минимальном объеме безводного спирта или безводного 1,4-диоксана, а также безводного ТГФ (трудности точно возникнут в случае растворения *n*-бромацетофенона и *n*-нитроацетофенона).

**Стоит особо отметить**, что в конденсации обязательно использовать *смесь* соответствующих ацетофенона (0.5 моль) и диалкил оксалата (0.5 моль). Добавлять их по очереди недопустимо.

Почему?

Удобно проводить конденсацию в большом стакане (при загрузке на 0.5 моль хорошо подойдет 1–2-литровый стакан), поскольку так легче организовать перемешивание реакционной смеси и извлекать затвердевший енолят. Но если конденсация протекает медленно (например, в случае использования ацетофенонов с электронодонорными заместителями, пинаколоне или изопропилметилкетона), то можно проводить реакцию прямо в колбе с приготовленным заранее алкогольтом натрия (перемешивание магнитной мешалкой).



**Рис. 18. Установка для приготовления метилата натрия  
(до начала растворения натрия)**



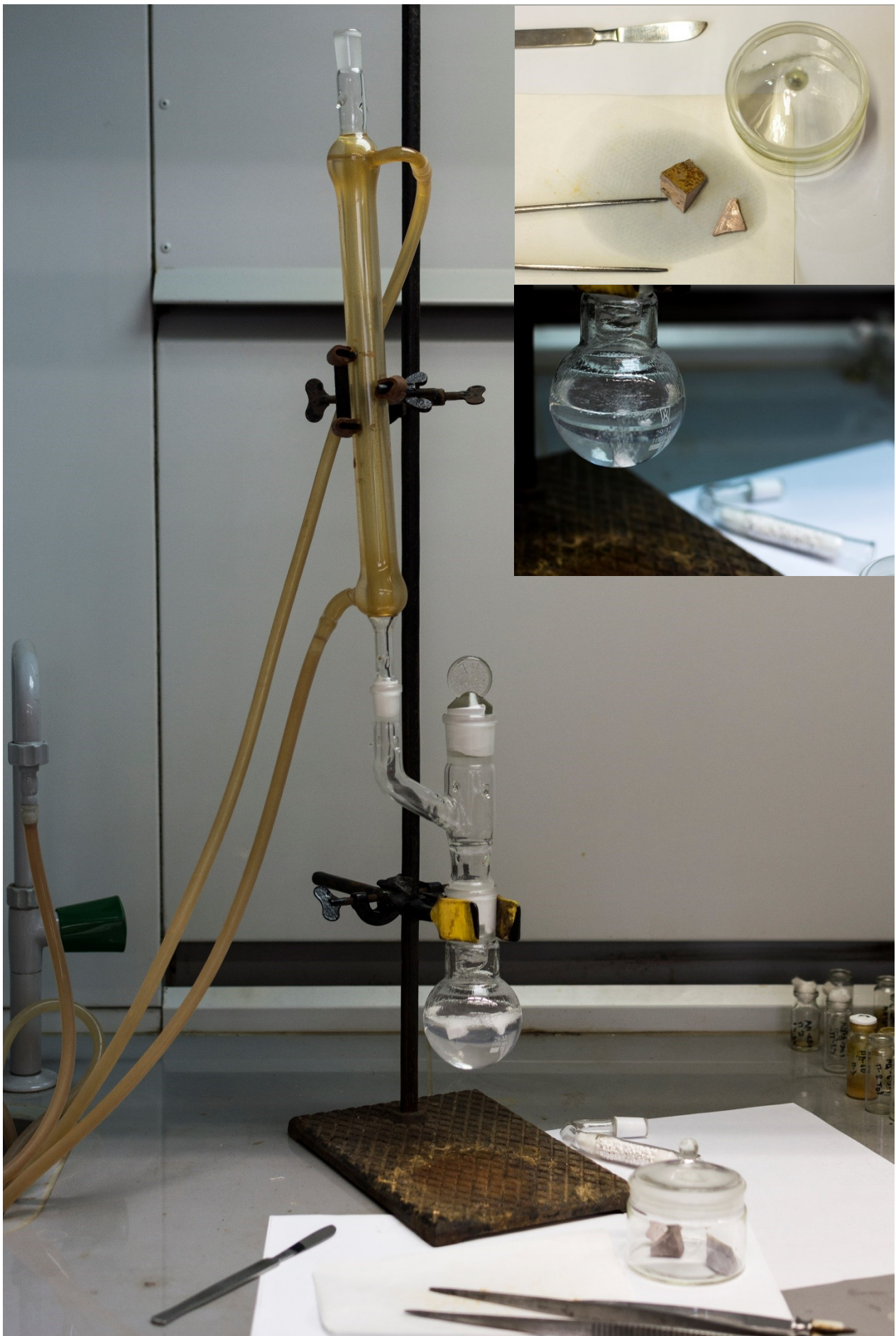
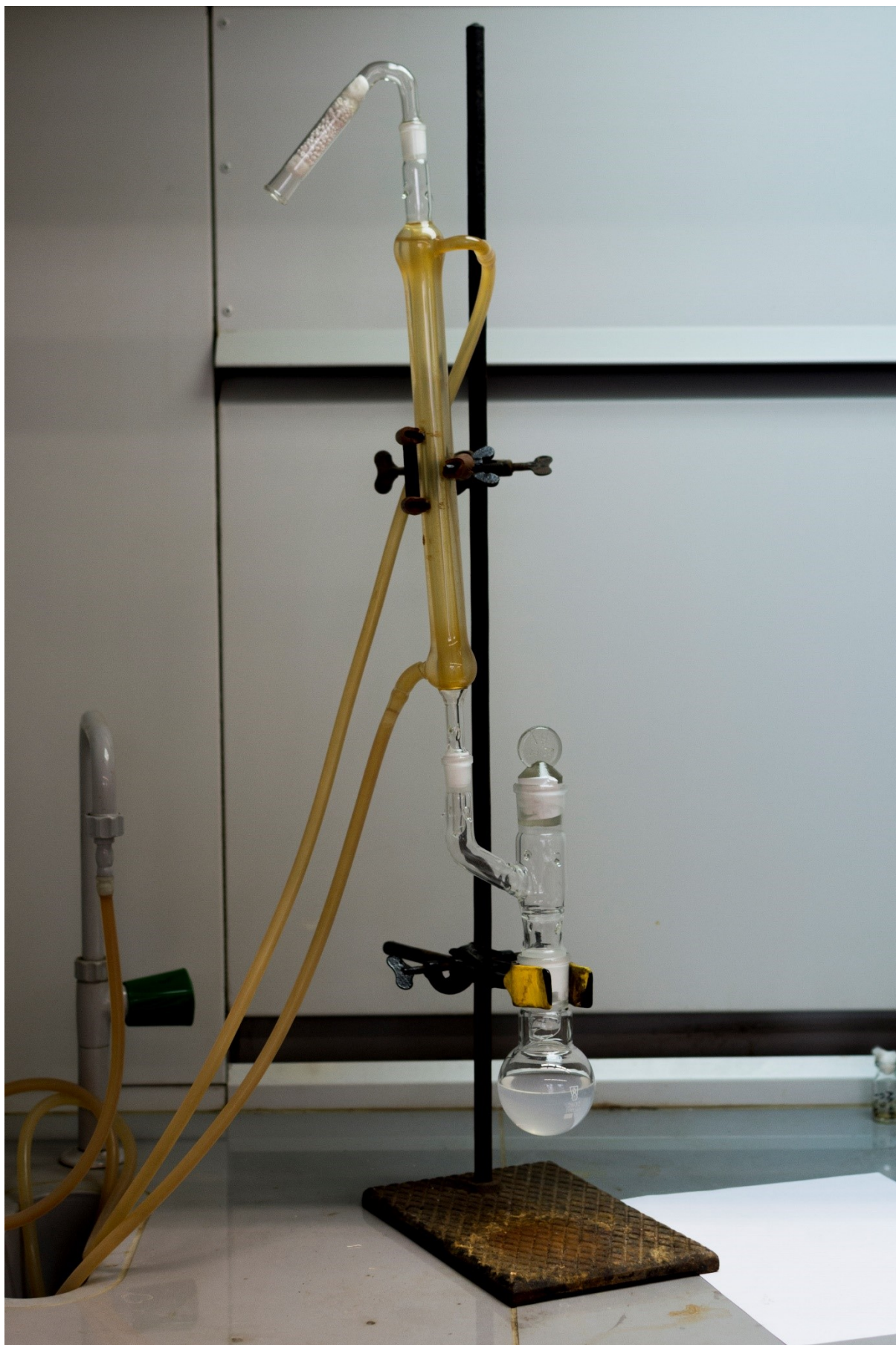


Рис. 19. Растворение натрия в метаноле





**Рис. 20. Приготовленный раствор метилата натрия в метаноле**

Для проведения конденсации Кляйзена свежеприготовленный раствор алкоголята натрия в соответствующем спирте переливают в стакан. Стакан ставят на ледяную баню и немедленно при активном перемешивании стеклянной палочкой приливают туда заранее подготовленный раствор ацетофенона и диалкил оксалата. Конденсация протекает с выделением тепла. Как только енолят затвердевает и перемешивание становится невозможным, стакан плотно закрывают пленкой и оставляют на 12 ч. Если все было сделано правильно, то можно смело перевернуть стакан с затвердевшим енолятом и оттуда не должно ничего политься (рис. 21).



**Рис. 21.** Удачно проведенный синтез натриевого енолята МЭ БПК (2010 г., кафедра органической химии ПГУ (402 ауд. 6 корп.))

На следующий день енолят извлекают и измельчают в ступке (если енолят затвердел плохо, то этого не делают).

**Чтобы получить эфир АрПК**, измельченный енолят помещают обратно в стакан и добавляют к нему эквимольное количество соляной кислоты в 400 мл

дистиллированной воды. Тщательно перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре и оставляют на 12 ч. Затем осадок эфира АрПК отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (200–400 мл), сушат (сушка может занять несколько дней), перекристаллизовывают.

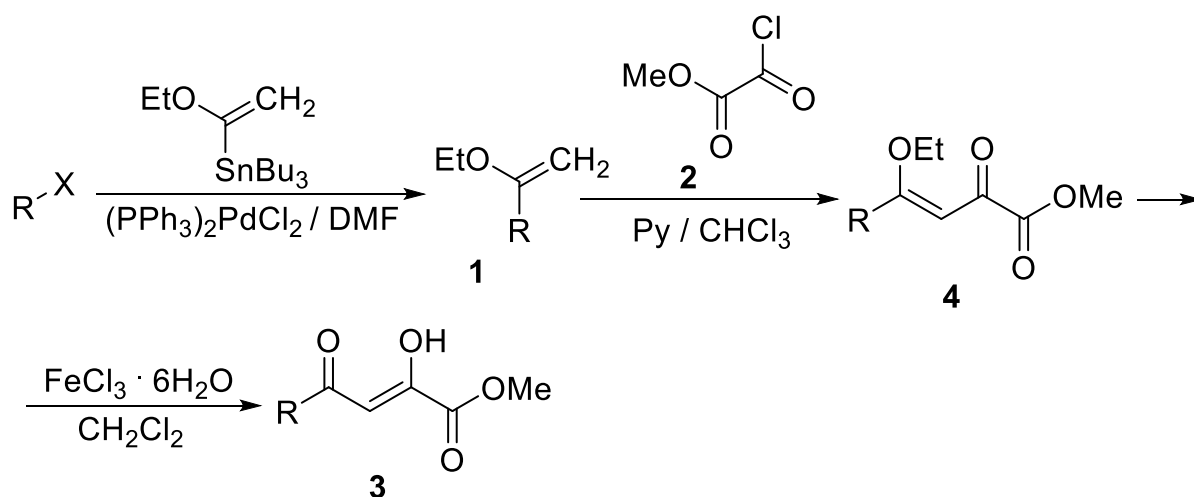
**Чтобы получить свободную АрПК**, измельченный енолят помещают обратно в стакан и добавляют к нему раствор 2.5 эквивалентов гидроксида натрия в 500–800 мл дистиллированной воды. Полученная смесь перемешивается при комнатной температуре (нагревать нельзя, объяснение этому в главе 2.4.1.2) в течение 1.5–2 ч (не дольше, объяснение этому в главе 2.4.1.2) при комнатной температуре (в идеале должен получиться раствор). Затем медленно приливают к реакционной смеси 3.5 эквивалента концентрированной соляной кислоты, при этом наблюдается выпадение белого осадка АрПК. Тщательно перемешивают полученную реакционную смесь при комнатной температуре и оставляют на 12 ч. Затем осадок АрПК отфильтровывают, промывают дистиллированной водой (200–400 мл), сушат (сушка может занять несколько дней), перекристаллизовывают (удобно использовать бутил ацетат). Стоит отметить, что при нагревании АрПК претерпевают разложение или превращение в соответствующие 5-арилфуран-2,3-дионы (которые также склонны к термическому разложению), поэтому перекристаллизацию стоит проводить быстро, избегая слишком длительного нагрева.

Синтез диэтилового эфира ЩУК описан подробно в [Прянишников, 1956], синтез этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты описан подробно в [Marvel, 1936].

### 2.2.2. С-Ацилирование виниловых эфиров хлороксоацетатами

Конденсация Кляйзена не всегда дает хорошие выходы АПК и их эфиров (например, в случае высоко электронодефицитных гетероциклов, таких как производные пурина **3** (схема 12), которые интенсивно исследуются для создания ингибиторов интегразы ВИЧ). Поэтому разработан альтернативный способ синтеза соединений **3** на основе ацилирования алкилвиниловых эфиров **1** метил хлороксоацетатом **2** (стадии: кросс-сочетание по Стилле, катализируемое Pd; С-ацилирование (тандемное присоединение/отщепление); селективный гидролиз эфира енола в присутствии сложного эфира карбоновой кислоты, катализируемый ионами Fe<sup>3+</sup>; схема 12) [Uchil, 2007]. Стоит отметить, что ацилирование алкилвиниловых **1** эфиров метил хлороксоацетатом **2** сначала приводит к  $\gamma$ -енолятам **4**, селективным гидролизом которых получают целевые эфиры АПК **3**.





X = Br, I

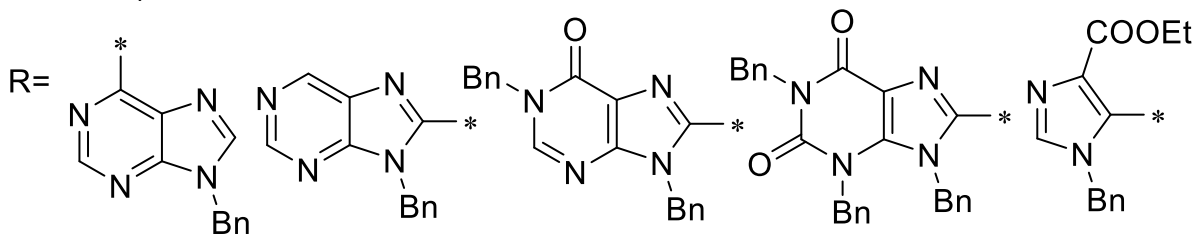
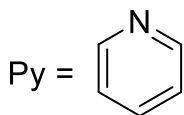


Схема 12

**Подходы через построение связи C<sup>3</sup>-C<sup>4</sup> (рис. 22):**

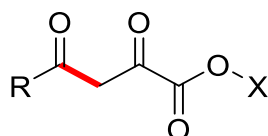
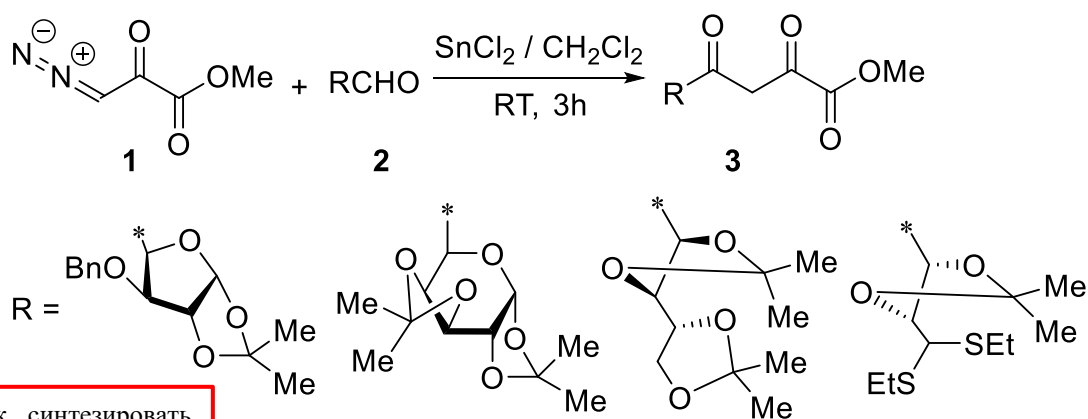


Рис. 22. Связь, образующаяся между синтонами (выделена красным)

### 2.2.3. Синтез из диазопирувата

Для введения 2,4-дикетокарбоксильного фрагмента в углеводы с целью дальнейшего синтеза С-нуклеозидов (потенциальных С-нуклеозидных антибиотиков) был разработан метод синтеза эфиров АПК **3** по реакции альдегидов **1** с диазопируватом **2** в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса (схема 13) [Herczegh, 1991].



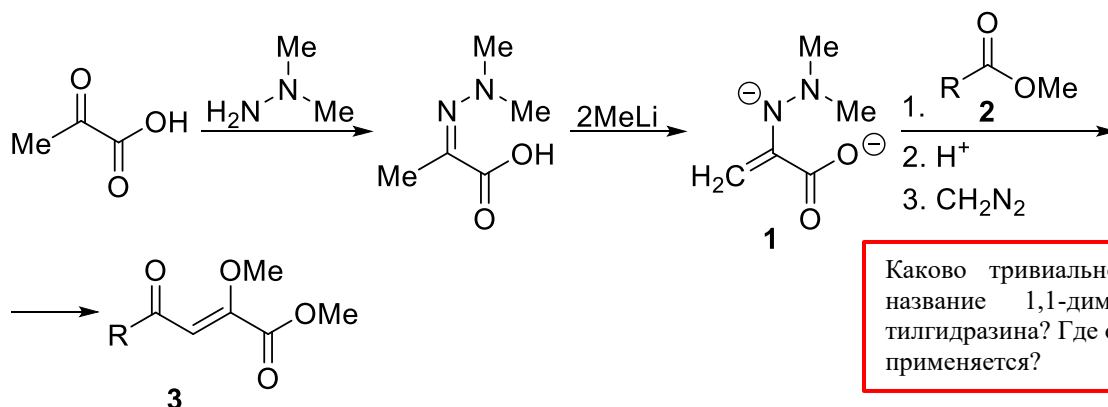


Как синтезировать соединение 1?

Схема 13

### 2.2.4. Синтез из диметилгидразона пировиноградной кислоты

Метод синтеза эфиров АПК 3 был разработан на основе взаимодействия дианиона гидразона пировиноградной кислоты 1 со сложными эфирами 2 (схема 14) [Тариа, 1990]. Стоит отметить, что для проведения такого синтеза требуется двукратный избыток дианиона 1, поскольку образующийся промежуточный  $\beta$ -кетогидразон является достаточно кислым и легко депротонируется дианионом 1 [Тариа, 1990].



Каково тривиальное название 1,1-диметилгидразина? Где он применяется?

Схема 14

Подходы через построение связи  $C^4-R$  (рис. 23):

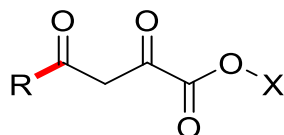
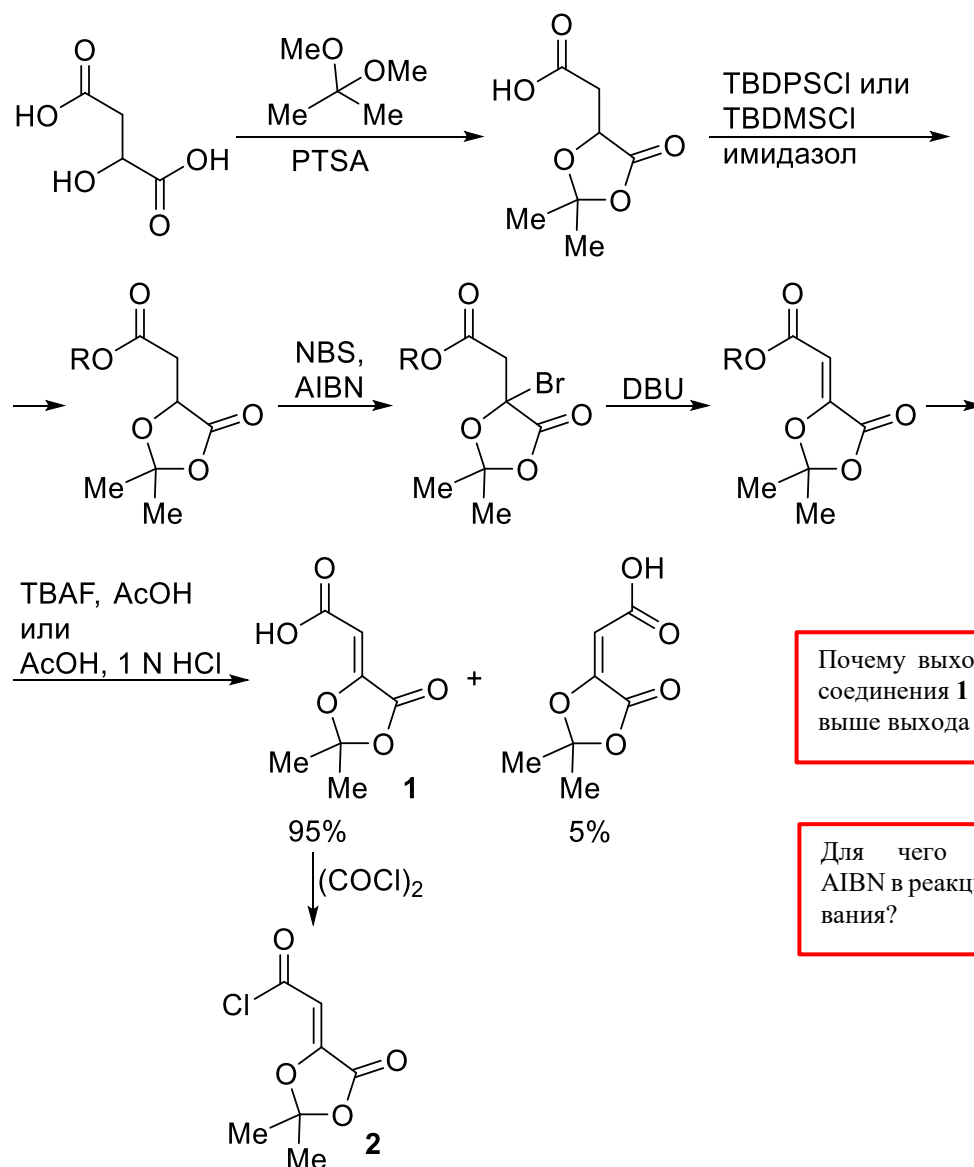


Рис. 23. Связь, образующаяся между синтонами (выделена красным)

### 2.2.5. Синтезы на основе (Z)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она

Метод синтеза АПК 3 и их эфиров был разработан на основе превращений (Z)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она 1 и его хлорангидрида 2 (схема 15) [Banville, 2010]. Диоксолан 1 является весьма доступным реагентом,

его синтез можно осуществить в 5 стадий из яблочной кислоты (схема 15). Стоит отметить, что кетальный фрагмент (*Z*)-2,2-диметил-5-карбоксиметилен-1,3-диоксолан-4-оновых производных является относительно устойчивым к действию кислот. Кроме того, этот фрагмент легко разрушается под действием щелочей, что используется для снятия кетальной защитной группы при синтезе АПК 3 (схемы 16–20).



Почему выход *Z*-изомера соединения 1 значительно выше выхода *E*-изомера?

Для чего добавляется AIBN в реакцию бромирования?

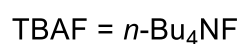
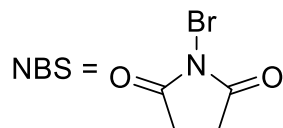
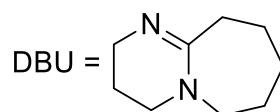
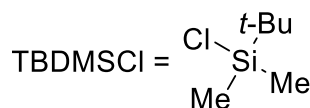
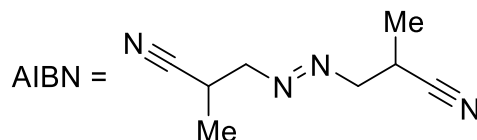
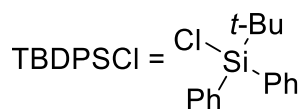


Схема 15

Взаимодействием хлорангирида (*Z*)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она **2** со спиртами можно синтезировать алкоксикарбонилпировиноградные кислоты **3** (схема 16).

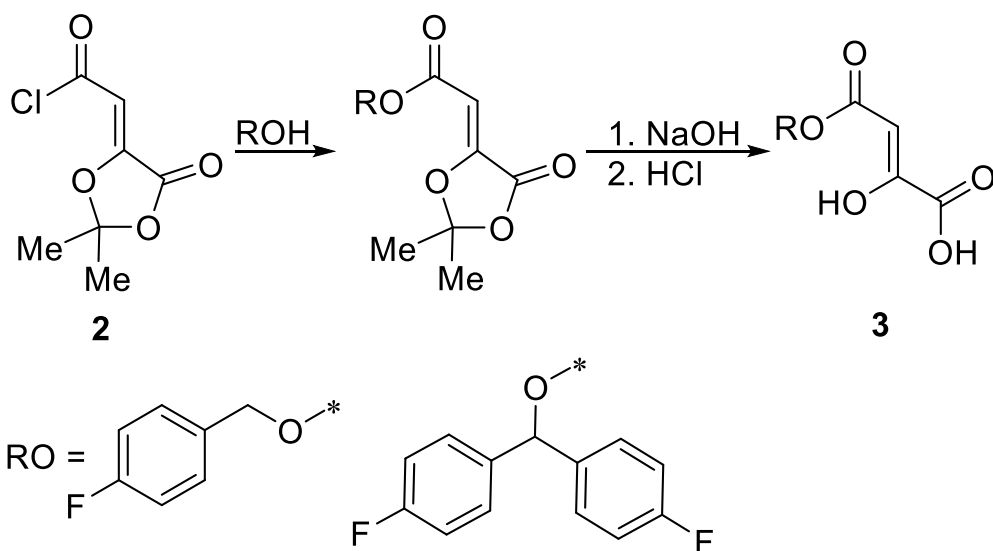


Схема 16

Взаимодействием хлорангирида (*Z*)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она **2** с аминами в присутствии пиридина можно синтезировать карбамоилпировиноградные кислоты **3** (схема 17).

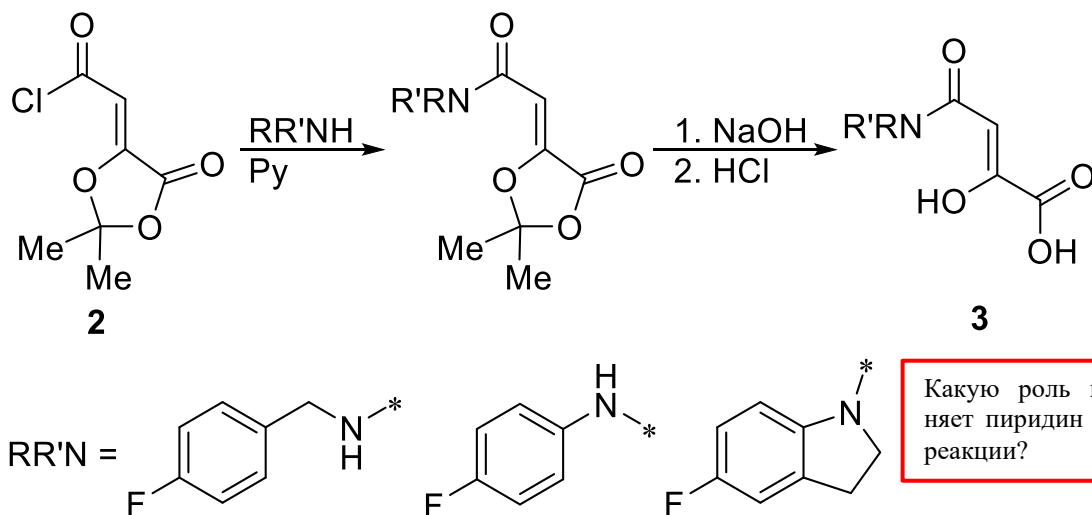
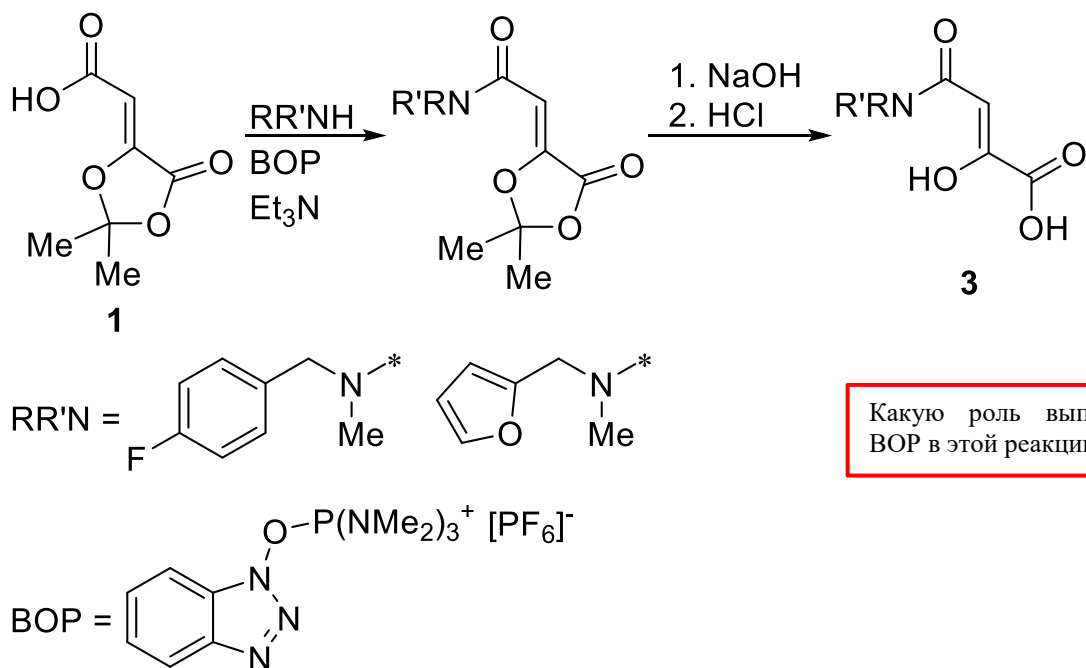


Схема 17

Какую роль выполняет пиридин в этой реакции?

Взаимодействием (*Z*)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она **1** с аминами в присутствии гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP) и триэтиламина можно синтезировать карбамоилпировиноградные кислоты **3** (схема 18).



Какую роль выполняет BOP в этой реакции?

Схема 18

Взаимодействием хлорангида (*Z*)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она **2** со станными в присутствии палладиевого катализатора можно синтезировать карбамоилпировиноградные кислоты **3** кросс-сочетанием Стилле (схема 19).

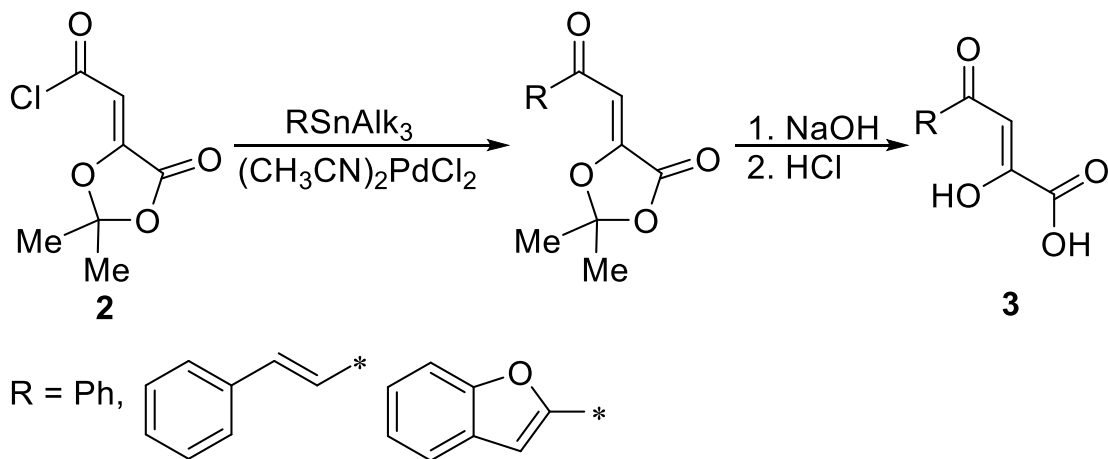


Схема 19

Взаимодействием хлорангида (*Z*)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она **2** с аренами в присутствии кислот Льюиса можно синтезировать АПК **3** реакцией Фриделя-Крафтса (схема 20).

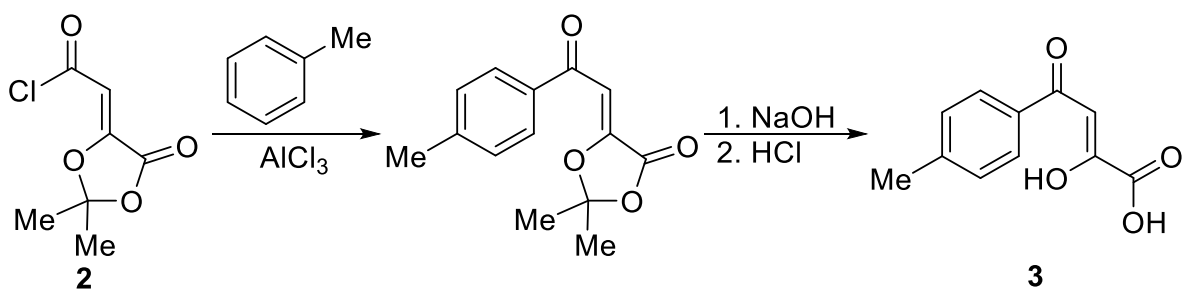


Схема 20

*Подходы через построение связи C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> (рис. 24):*

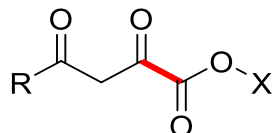


Рис. 24. Связь, образуемая между синтонами (выделена красным)

### 2.2.6. Электрохимическое карбоксилирование замещенных винилкетонов

Электрохимическим карбоксилированием замещенных винилкетонов – 3-амино-3-тио-1-фенилпроп-2-ен-1-онон **1** – могут быть получены ароилпировиноградные кислоты **3** (схема 21) [Rüttinger, 1986]. Стоит отметить, что реакция идет через промежуточное образование енаминов **2**, которые легко гидролизуются в условиях проведения электролиза и в данном случае не выделяются в качестве индивидуальных продуктов реакции.

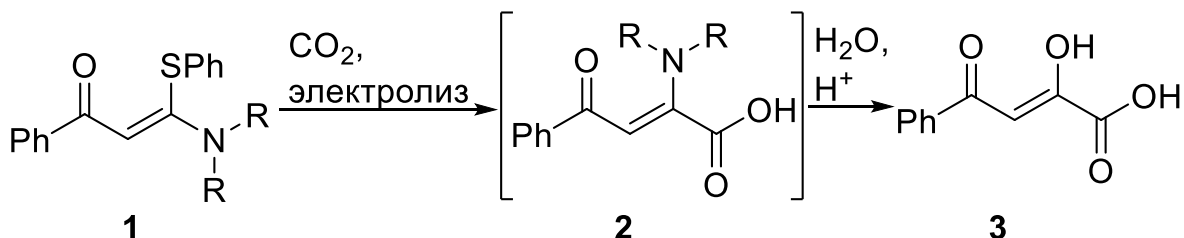


Схема 21

*Другие подходы:*

### 2.2.7. Нуклеофильные превращения 5-ацил-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилатов

Метод синтеза эфиров АПК **3**, содержащих гетероциклический заместитель в ацильном фрагменте, был разработан на основе нуклеофильных превращений  $\gamma$ -пиронов (4H-пиран-4-онон, 4-пиронов) – 5-ацил-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилатов **1** (схема 22). Пироны **1** являются весьма доступными реагентами,

их синтез можно осуществить в 3 стадии из коммерчески доступных 1-замещенных бутан-1,3-дионов (схема 22) [Obydenov, 2013; Obydenov, 2014].

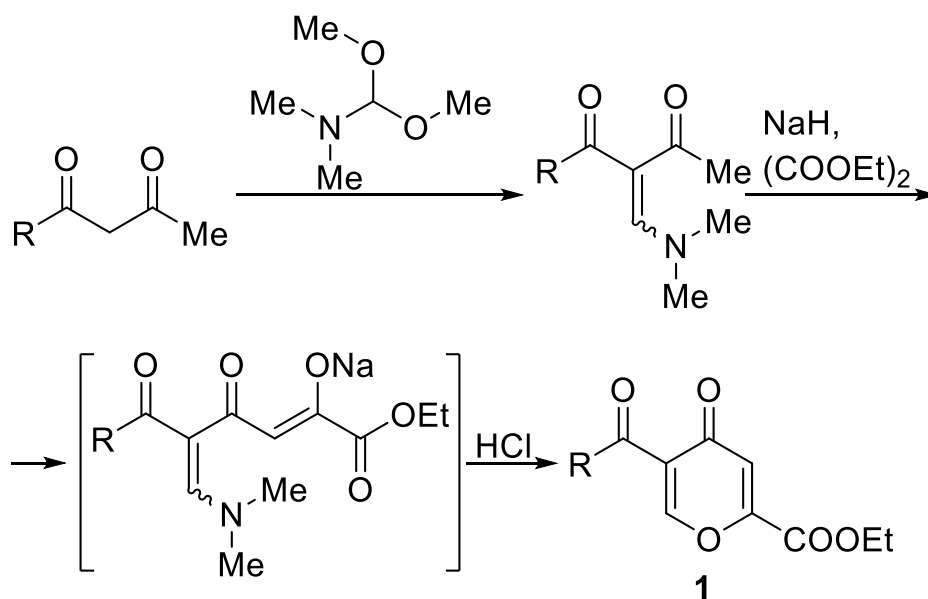


Схема 22

Региоизомерные эфиры АПК **2** и **3**, содержащие гидразиновый фрагмент в ацильном заместителе, можно синтезировать взаимодействием арилгидразинов с пиронами **1** (схема 23) [Obydenov, 2018]. Стоит отметить, что эта реакция является переключаемой, т.е. ее регионаправление можно изменить, вводя гидразины либо в форме свободных оснований, либо в форме солей.

С чем связано изменение регионаправления реакции пиранов **1** с арилгидразинами и их солями?

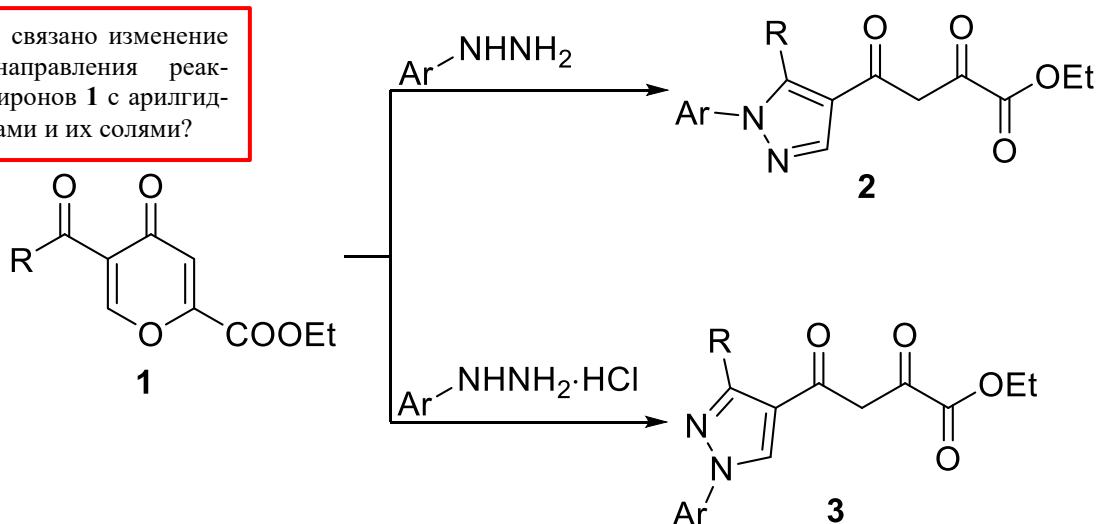
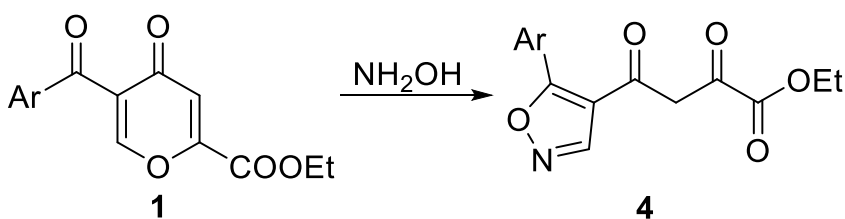


Схема 23

Эфиры АПК **4**, содержащие изоксазольный фрагмент в ацильном заместителе, можно синтезировать взаимодействием гидроксилamina с пиронами **1** (схема 24) [Obydenov, 2017].



Взаимодействие гидроксилamina с пиронами **1**, содержащими этокси группу вместо арильной, приводит к образованию другого продукта. Какого и почему?

Схема 24

Алкенилированием замещенных индолов пиронами **1** можно получить эфиры АПК **5**, содержащие винилиндольный фрагмент (схема 25) [Obydenov, 2016].

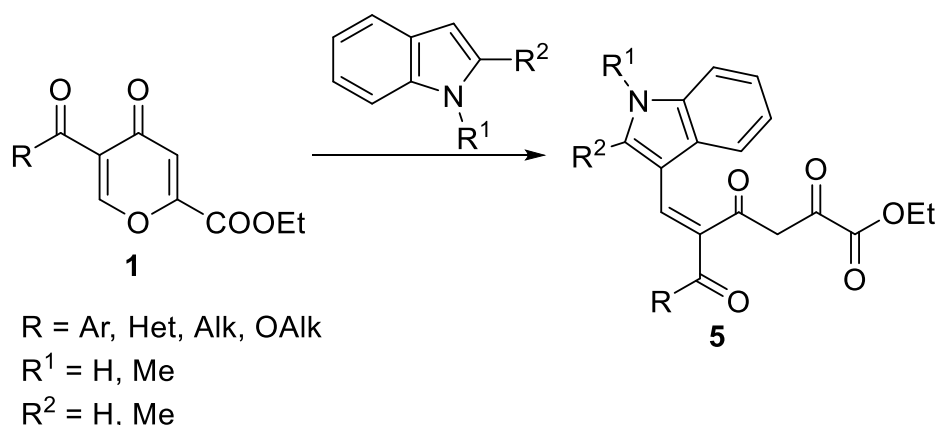
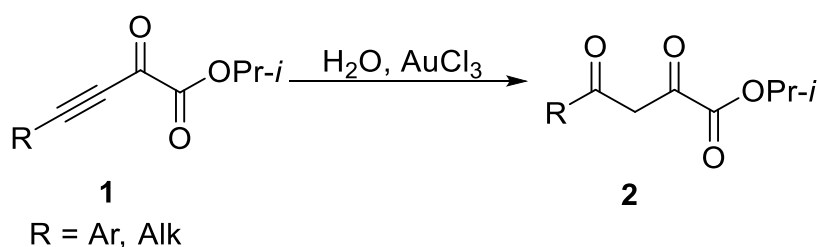


Схема 25

### 2.2.8. Гидратация алкинов, катализируемая солями золота

Гидратацией 2-оксобут-3-иноатов **1** в присутствии солей золота (III) могут быть получены эфиры АПК **2** (схема 26) [Liu, 2006].



Почему в соединениях **1** именно изопропильный заместитель?

Схема 26

### 2.2.9. Реакция диэтоксалилацетона с основаниями Шиффа

Реакцией диэтоксалилацетона **1** с диарилазометинами **2** (основаниями Шиффа) могут быть получены эфиры АПК **3**, содержание 4-гидроксипиррол-2-оновый заместитель в ацильном фрагменте (схема 27) [Андрейчиков, 1989].

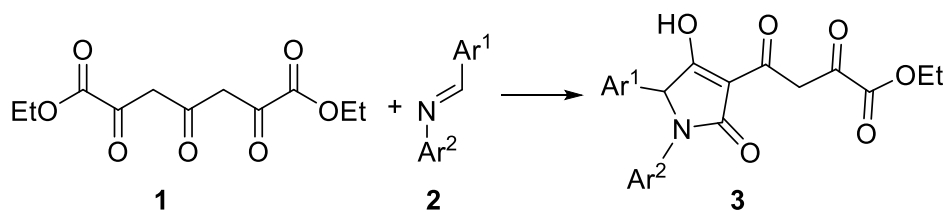


Схема 27

### 2.2.10. Нуклеофильные реакции 5-арилфуран-2,3-дионов

Взаимодействием 5-арилфуран-2,3-дионов **1** (фурандионы Андрейчикова) с OH-нуклеофилами (вода, спирты) могут быть легко получены АПК **2** и их эфиры (схема 28) [Андрейчиков, 1977].

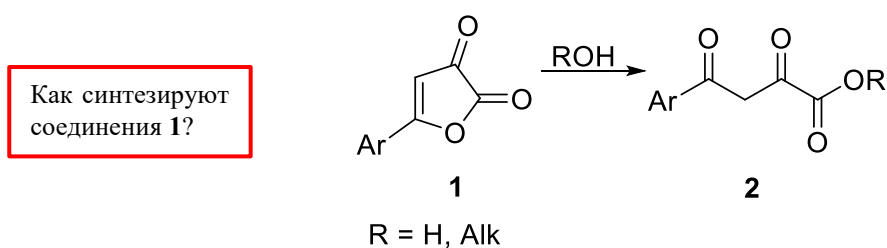


Схема 28

### 2.2.11. Гидролитические превращения производных АПК и их эфиров

Глубокий гидролиз многих производных АПК (в том числе гетероциклических) **1-4** может приводить к АПК и их эфирам **5** (схема 29), но эти методы не являются препаративными [Андрейчиков, 1987].

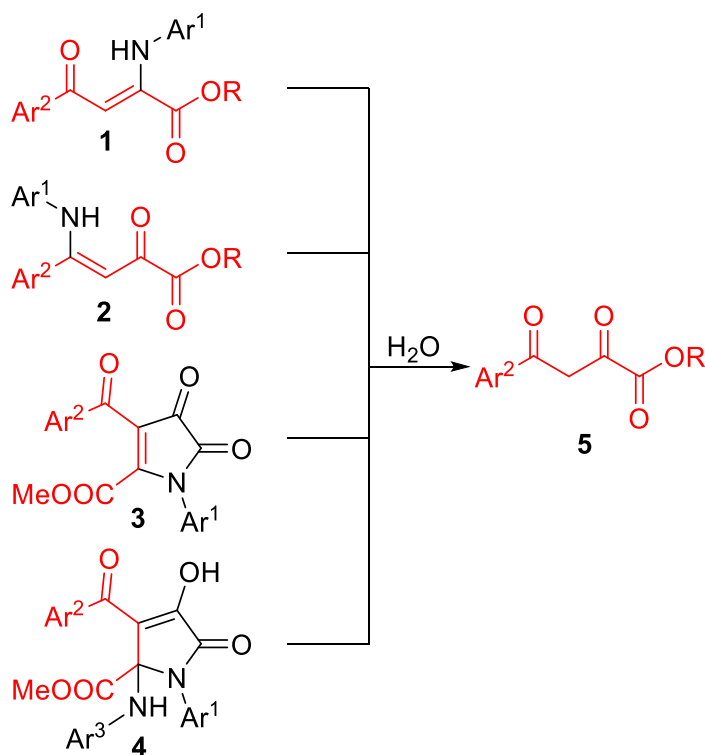


Схема 29



### 2.2.12. Гидролиз продуктов присоединения метилгидразина к ацетилендикарбоксилатам

Диалкил оксалоацетаты **3** можно синтезировать *in situ* гидролизом енгидразинов **2**, получаемых присоединением метилгидразина к диалкил ацетилендикарбоксилатам **1** (схема 30) [Sucrow, 1979]. Этот метод является препаративным.

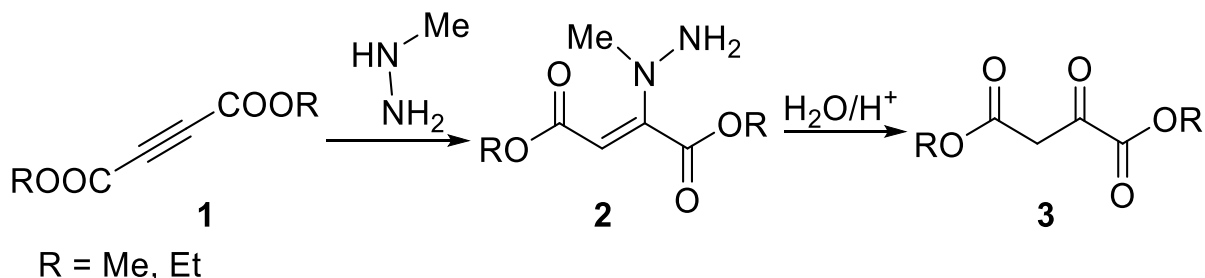
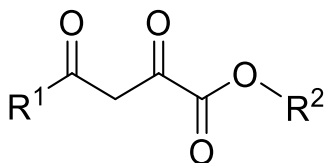


Схема 30

### 2.3. Физико-химические свойства и строение ацилпировиноградных кислот и их эфиров

В табл. 2 приведены температуры плавления и температуры кипения некоторых АПК и их эфиров. АрПК и их метиловые эфиры чаще всего являются кристаллическими веществами, что удобно для их выделения и очистки (не требуется перегонка в вакууме) (рис. 25) [Андрейчиков, 1988].

Таблица 2  
Температуры плавления и температуры кипения АПК и их эфиров



$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	т.пл., °С	т.кип., °С/Торр
Ph	H	156 [Андрейчиков, 1988]	
Ph	Me	60–61 [Андрейчиков, 1988]	150–152/2 [Андрейчиков, 1988]
Ph	Et	42 [Андрейчиков, 1988]	165–167/5 [Андрейчиков, 1988]
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$	H	139–140 [Андрейчиков, 1988]	
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$	Me	82–83 [Андрейчиков, 1988]	170–171/6 [Андрейчиков, 1988]
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$	H	160–161 [Андрейчиков, 1988]	
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$	Me	97–98 [Андрейчиков, 1988]	
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$	H	170–172 [Андрейчиков, 1988]	
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-4}$	Me	103–105 [Андрейчиков, 1988]	
$\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$	H	150–152 [Андрейчиков, 1988]	
$\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$	Me	120–121 [Jiang, 2003]	

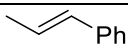
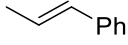
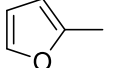
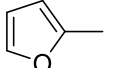
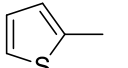
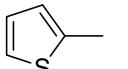
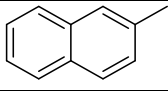
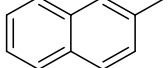
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	т.пл., °С	т.кип., °С/Торр
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	H	156–157 [Андрейчиков, 1988]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	Me	158–159 [Андрейчиков, 1988]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-4	H	159–162 [Андрейчиков, 1988]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-4	Me	87–88 [Андрейчиков, 1988]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-3	H	136–138 [Софьина, 2001]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe-3	Me	87 [Jiang, 2003]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OEt-4	H	143–144	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OEt-4	Me	81–83	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-4	Me	161–163 [Reddy, 2011]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3	H	191 [Тендрякова, 1981]	
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -3	Me	112–113 [Maurin, 2004]	
Mes	H	115–117	
	H	139–140 [Шуров, 1997]	
	Me	62–63 [Андрейчиков, 1988]	
Me	H	98 [Lehninger, 1942]	
Me	Me	64–65 [Андрейчиков, 1988]	
<i>tert</i> -Bu	H	54–55 [Андрейчиков, 1988] [Березина, 2001]	
<i>tert</i> -Bu	Me		92–94/4 [Андрейчиков, 1988]
OEt	Et		140–150/0.7 [Sucrow, 1979]
OH	H	161	
	H	154–156	
	Me	95–96 [Андрейчиков, 1988]	
	H	170–173 [Bhatt, 2011]	
	Me	86–87	
	H	170–171 [Sharma, 2010]	
	Me	104–106 [Sharma, 2010]	



Рис. 25. Внешний вид БПК (слева) и МЭ БПК (справа)

Строение и спектральные характеристики АПК рассмотрим на примере БПК и ее метилового эфира.

Для молекулы БПК можно предположить как минимум 8 форм – структуры **A-H** (рис. 26), в которых она может существовать. Форма **A** –  $\gamma$ -енол, с внутримолекулярной водородной связью (ВВС) с  $\alpha$ -кетонной карбонильной группой, форма **B** – дикетон, форма **C** –  $\alpha$ -енол, с ВВС с  $\gamma$ -кетонной карбонильной группой, форма **D** –  $\gamma$ -енол, с ВВС от карбоксильной группы, форма **E** – дикетон, с ВВС от карбоксильной группы, форма **F** –  $\alpha$ -енол, с ВВС от карбоксильной группы, форма **G** – кольчатая форма с  $C^3=O$ , форма **H** – кольчатая форма с енольной  $OH$ -группой.

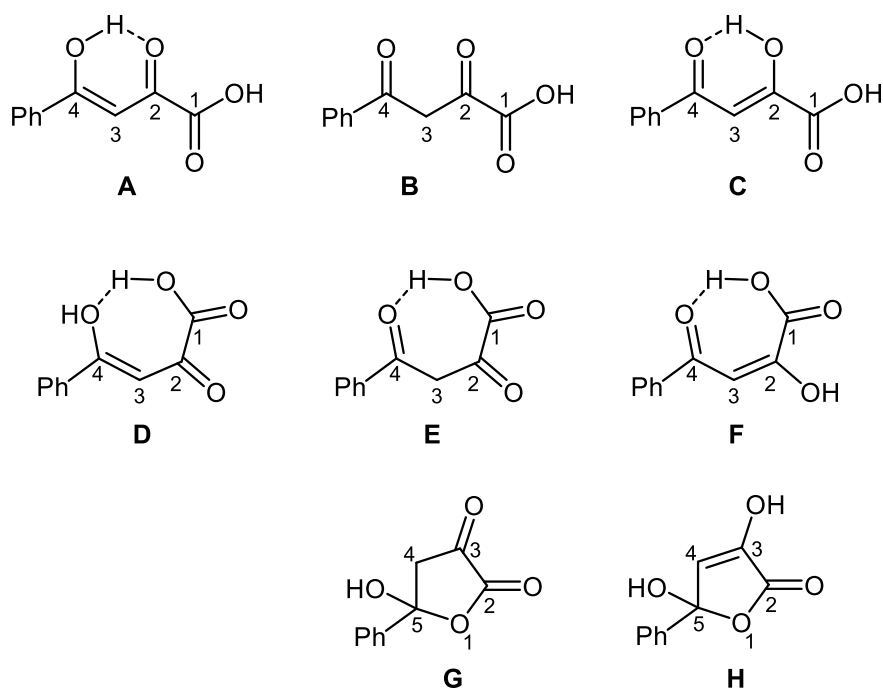
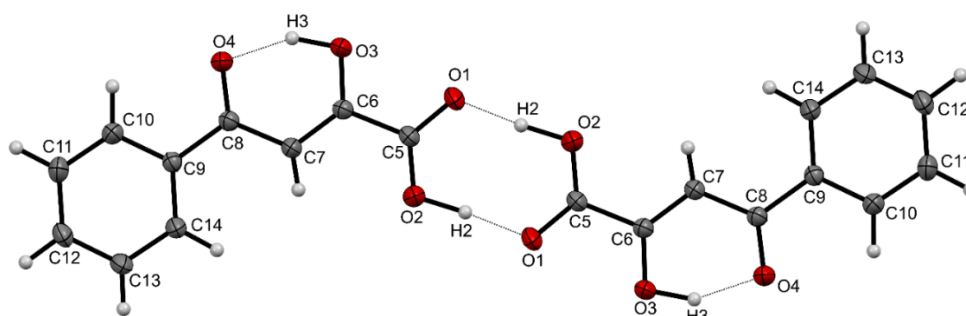


Рис. 26. Возможные формы существования молекулы БПК

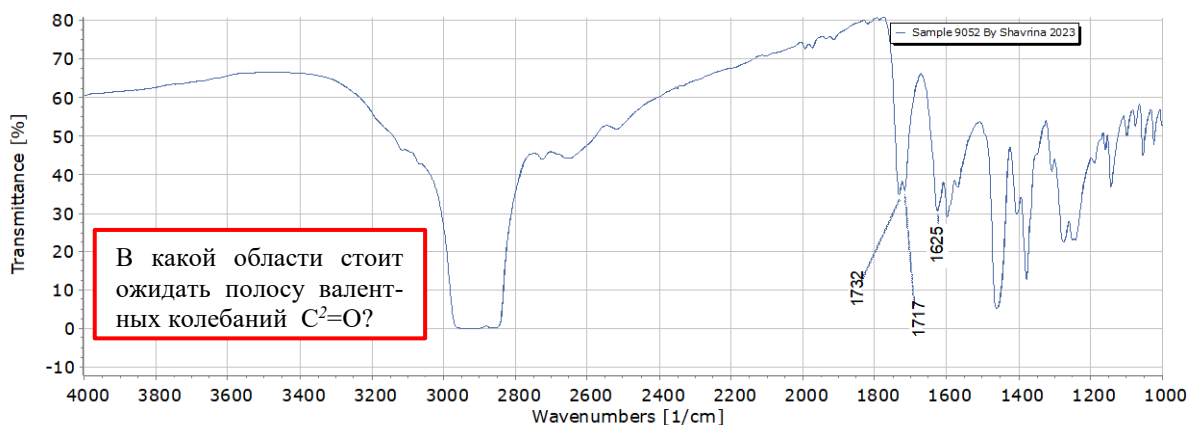
Согласно данным полуэмпирических квантово-химических расчетов (КХР) для форм **A-C, F**, проведенных в приближении MNDO-PM3, наиболее стабильной формой является форма **B**, а наименее стабильной – форма **F**, при этом форма **C** стабильнее формы **A** [Aliev, 2000]. Вероятно, этот порядок стабильности присущ газовой фазе. Расчет в приближении MNDO/M (рекомендована для расчёта систем с водородной связью) дает другой ряд стабильности этих форм: **A > C > B > F** [Aliev, 2000].

Согласно данным рентгеноструктурного анализа (РСА), БПК существует в форме **C**, упакованной в кристаллы в виде центрально-симметричных димеров с межмолекулярной водородной связью (МВС) по карбоксильным группам (рис. 27) [Aliev, 2000]. В кето-енольном фрагменте гидроксильная группа образует характерную внутримолекулярную водородную связь (ВВС) с кетонной карбонильной группой.



**Рис. 27.** Структура димера БПК по данным РСА (CCDC163422) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности. Пунктиром показаны водородные связи

ИК спектр БПК (рис. 28) также показывает, что она находится в енолизированном состоянии **C**. Полоса валентных колебаний  $C^4=O$  обнаруживается при  $1625\text{ см}^{-1}$ , полоса валентных колебаний  $C^1=O$  обнаруживается при  $1717\text{--}1732\text{ см}^{-1}$ , а полоса валентных колебаний  $C^2=O$  не обнаруживается. Полосы валентных колебаний енольного и карбоксильного гидроксидов уширены и смещены в область поглощения связей  $C-H$ , вследствие этого обычно не наблюдаются в спектре.



**Рис. 28.** ИК спектр БПК (вазелиновое масло)

ЯМР спектры БПК (рис. 29–38) также показывают, что она преимущественно находится в енолизированном состоянии **C**.

В ЯМР спектрах БПК, записанных в дейтерохлороформе ( $\text{CDCl}_3$ ), имеются сигналы исключительно енольной формы **C**.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta = 15.09$  уш.с (1H,  $\text{OH}_{\text{енольн.}}$ ), 8.02 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar-o}}$ ), 7.64 м (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-p}}$ ), 7.54 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar-m}}$ ), 7.18 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ) м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц):  $\delta = 187.2$  ( $\text{C}^4$ ), 174.5 ( $\text{C}^2$ ), 161.9 ( $\text{C}^1$ ), 134.3 ( $\text{C}_{\text{Ar-p}}$ ) (+), 133.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-ipso}}$ ), 129.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar-m}}$ ) (+), 128.0 ( $2\text{C}_{\text{Ar-o}}$ ) (+), 95.4 ( $\text{C}^3$ ) (+) м.д. ((+) – сигнал в DEPT135 направлен вверх, (–) – сигнал в DEPT135 направлен вниз.)

В ЯМР спектрах БПК, записанных в ДМСО- $d_6$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ), имеются сигналы енольной формы **C**, а также дикетоформы **B**.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц): форма **C**:  $\delta = 13.66$  уш.с (1H,  $\text{OH}_{\text{енольн.}}$ ), 8.03 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar-o}}$ ), 7.66 м (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar-p}}$ ), 7.56 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar-m}}$ ), 7.07 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ) м.д.; форма **B**:  $\delta = 7.96$  м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar-o}}$ ), 4.56 с (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ) м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 МГц): форма **C**:  $\delta = 190.1$  ( $\text{C}^4$ ), 170.5 ( $\text{C}^2$ ), 163.0 ( $\text{C}^1$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-p}}$ ) (+), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar-ipso}}$ ), 129.0 ( $2\text{C}_{\text{Ar-m}}$ ) (+), 127.7 ( $2\text{C}_{\text{Ar-o}}$ ) (+), 97.7 ( $\text{C}^3$ ) (+) м.д.; форма **B**:  $\delta = 195.0$  ( $\text{C}^4$ ), 191.4 ( $\text{C}^2$ ), 161.4 ( $\text{C}^1$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{Ar-p}}$ ) (+), 128.8 ( $2\text{C}_{\text{Ar-m}}$ ) (+), 128.3 ( $2\text{C}_{\text{Ar-o}}$ ) (+), 49.8 ( $\text{C}^3$ ) (–) м.д. Соотношение формы **C** и формы **B**  $\sim 10$  к 1.

<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Comment</b>	MAN7737 1H NS 32 CDCI3
<b>Date Stamp</b>	04 Dec 2023 15:42:24		

<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	32	<b>Origin</b>	spect	<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Receiver Gain</b>	95.56
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33	<b>Temperature (degree C)</b>	40.024	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2461.4089

MAN7737.023.esp

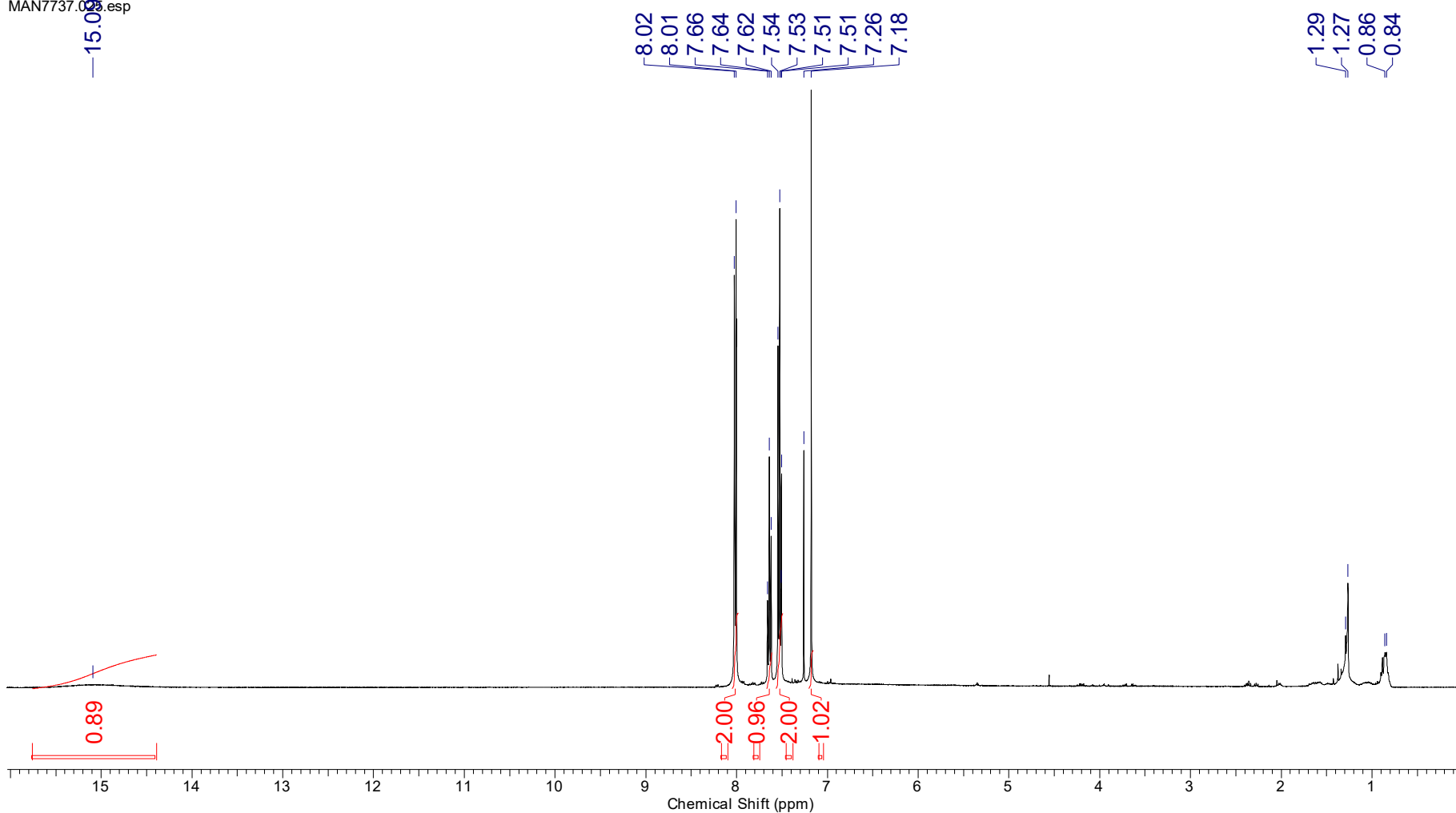


Рис. 29. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр БПК ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5999			<b>Date Stamp</b>	20 Sep 2022 14:55:28
<b>Nucleus</b>	<sup>13</sup> C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.001
				<b>Original Points Count</b>	15150
				<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11574.4434

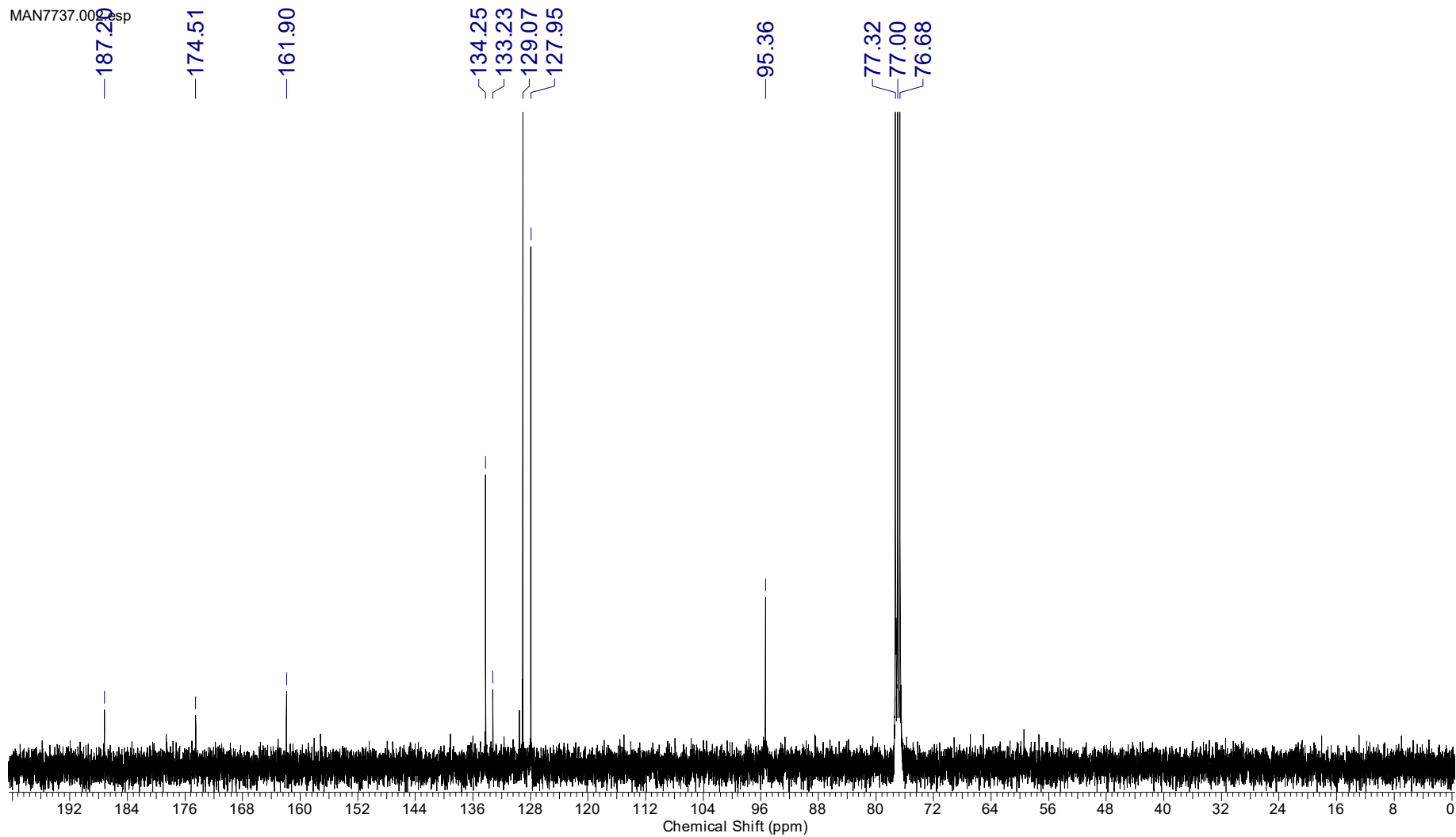


Рис. 30. ЯМР <sup>13</sup>C спектр БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855			<b>Date Stamp</b>	20 Sep 2022 14:59:44
				<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.80	<b>Temperature (degree C)</b>	39.999

MAN7737.003.esp

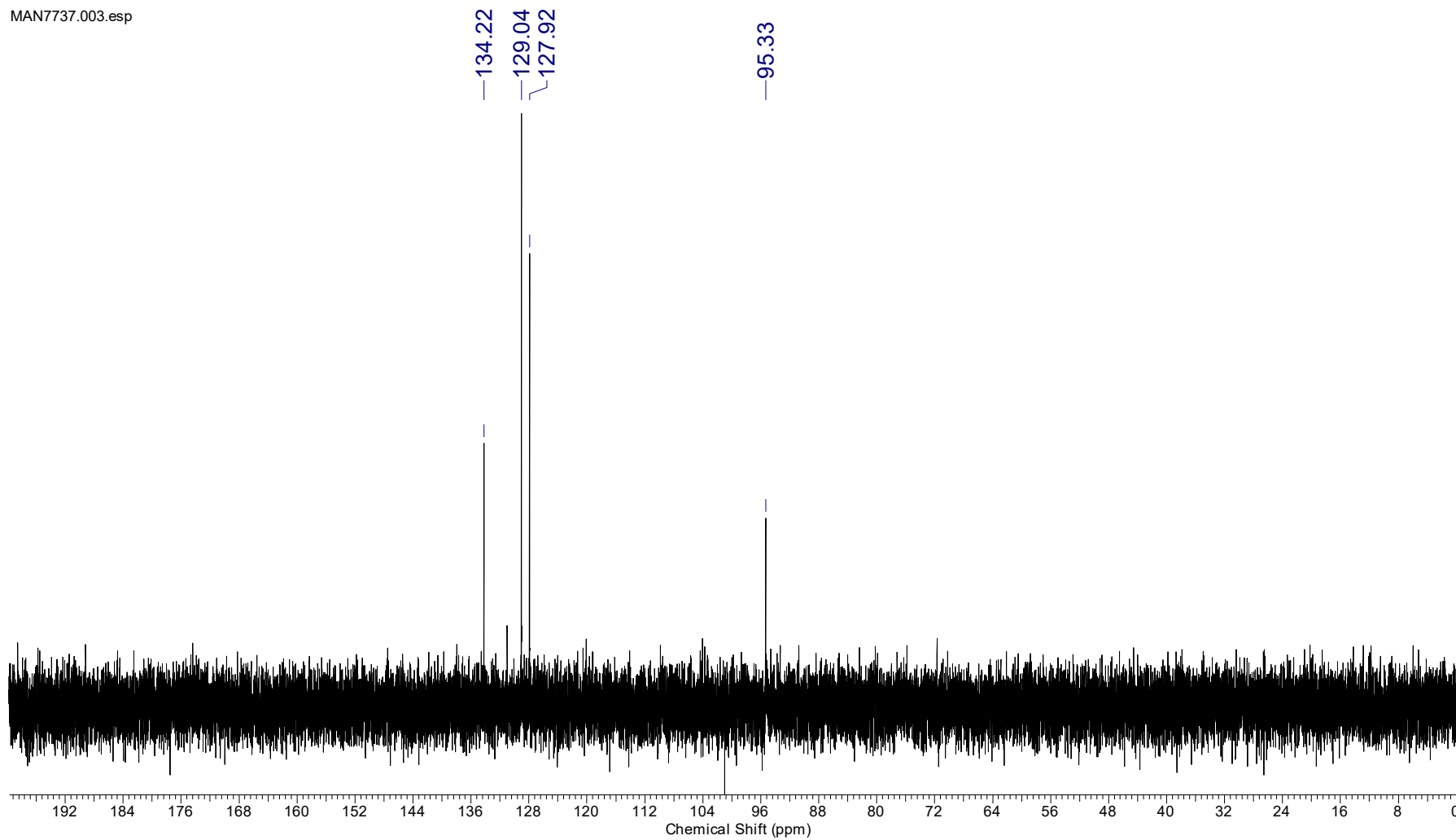


Рис. 31. DEPT135 спектр БПК (CDCl<sub>3</sub>)



<b>Acquisition Time (sec)</b> 2.0447				<b>Date Stamp</b> 20 Sep 2022 15:10:24		
<b>Number of Transients</b> 8	<b>Origin</b> spect	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Frequency (MHz)</b> 400.17	<b>Nucleus</b> 1H		
<b>Pulse Sequence</b> zg	<b>Receiver Gain</b> 37.99	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 8012.82	<b>Owner</b> nmr	<b>Points Count</b> 16384		
<b>Spectrum Type</b> STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8012.33	<b>Temperature (degree C)</b> 40.004	<b>Solvent</b> DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 2467.8608		

MAN7737.005.esp

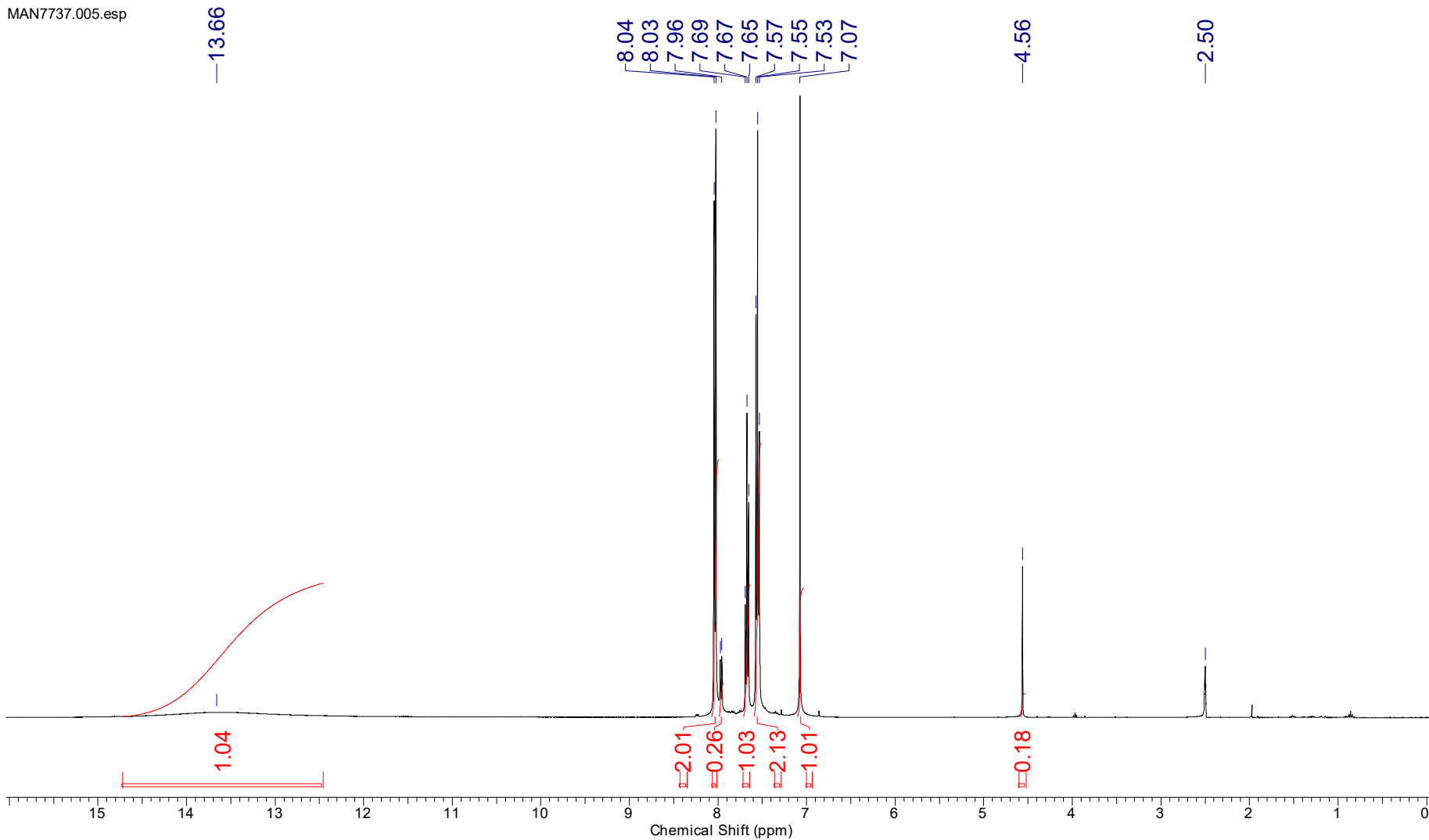


Рис. 32. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр БПК (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5999				<b>Date Stamp</b> 20 Sep 2022 15:33:52					
<b>Number of Transients</b> 512		<b>Origin</b> spect		<b>Original Points Count</b> 15150		<b>Frequency (MHz)</b> 100.62		<b>Nucleus</b> 13C	
<b>Pulse Sequence</b> zgpg30		<b>Receiver Gain</b> 196.95		<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 25252.53		<b>Owner</b> nmr		<b>Points Count</b> 1048576	
<b>Spectrum Type</b> STANDARD		<b>Sweep Width (Hz)</b> 25252.50		<b>Temperature (degree C)</b> 39.999		<b>Solvent</b> DMSO-d6		<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 11518.7744	

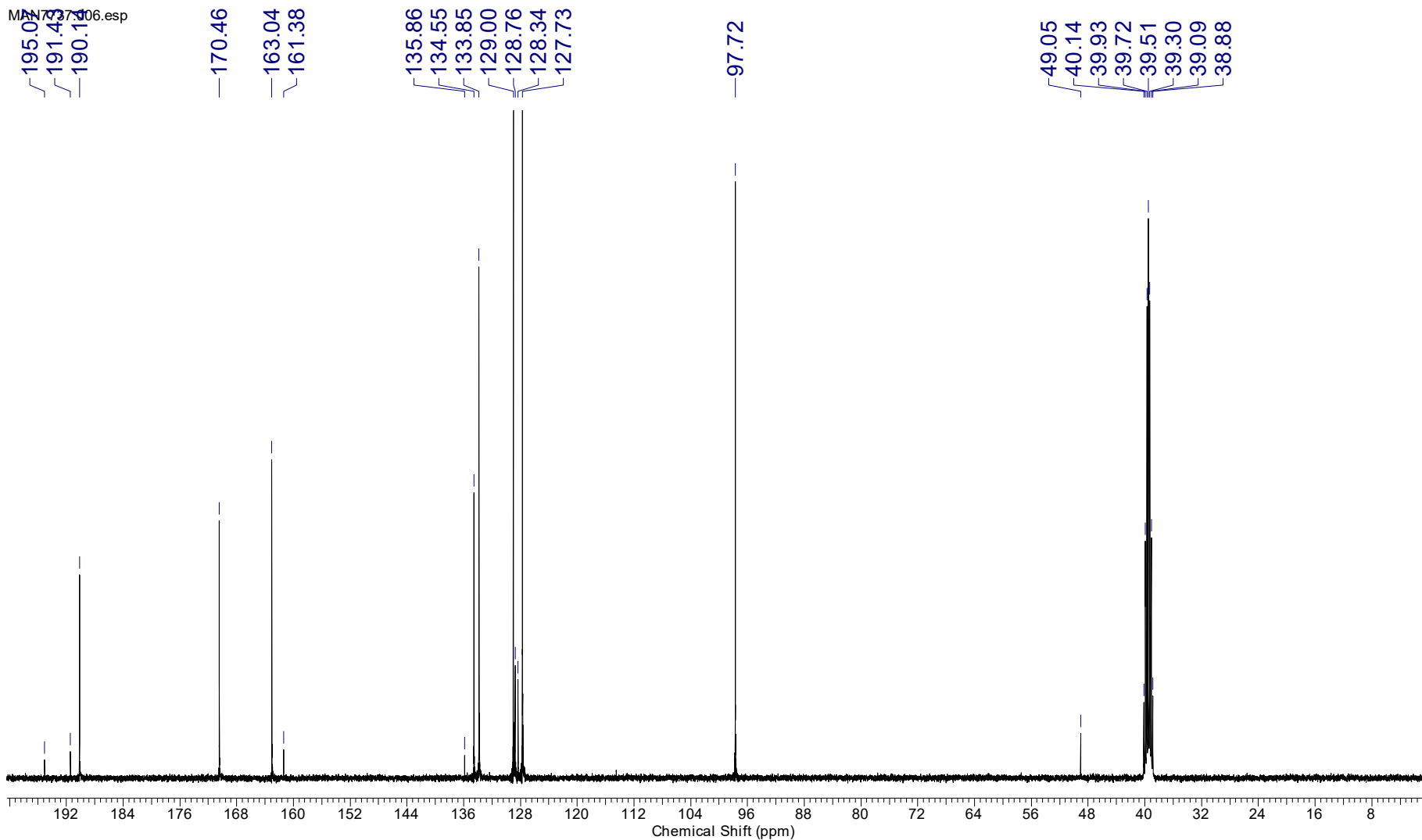


Рис. 33. ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр БПК (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b> 1.4855				<b>Date Stamp</b> 20 Sep 2022 15:38:08		
<b>Number of Transients</b> 64	<b>Origin</b> spect	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Frequency (MHz)</b> 100.62	<b>Nucleus</b> 13C		
<b>Pulse Sequence</b> deptsp135	<b>Receiver Gain</b> 196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 22058.82	<b>Owner</b> nmr	<b>Points Count</b> 32768		
<b>Spectrum Type</b> DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b> 22058.15	<b>Temperature (degree C)</b> 40.001	<b>Solvent</b> DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 10161.9971		

MAN7737.007.esp

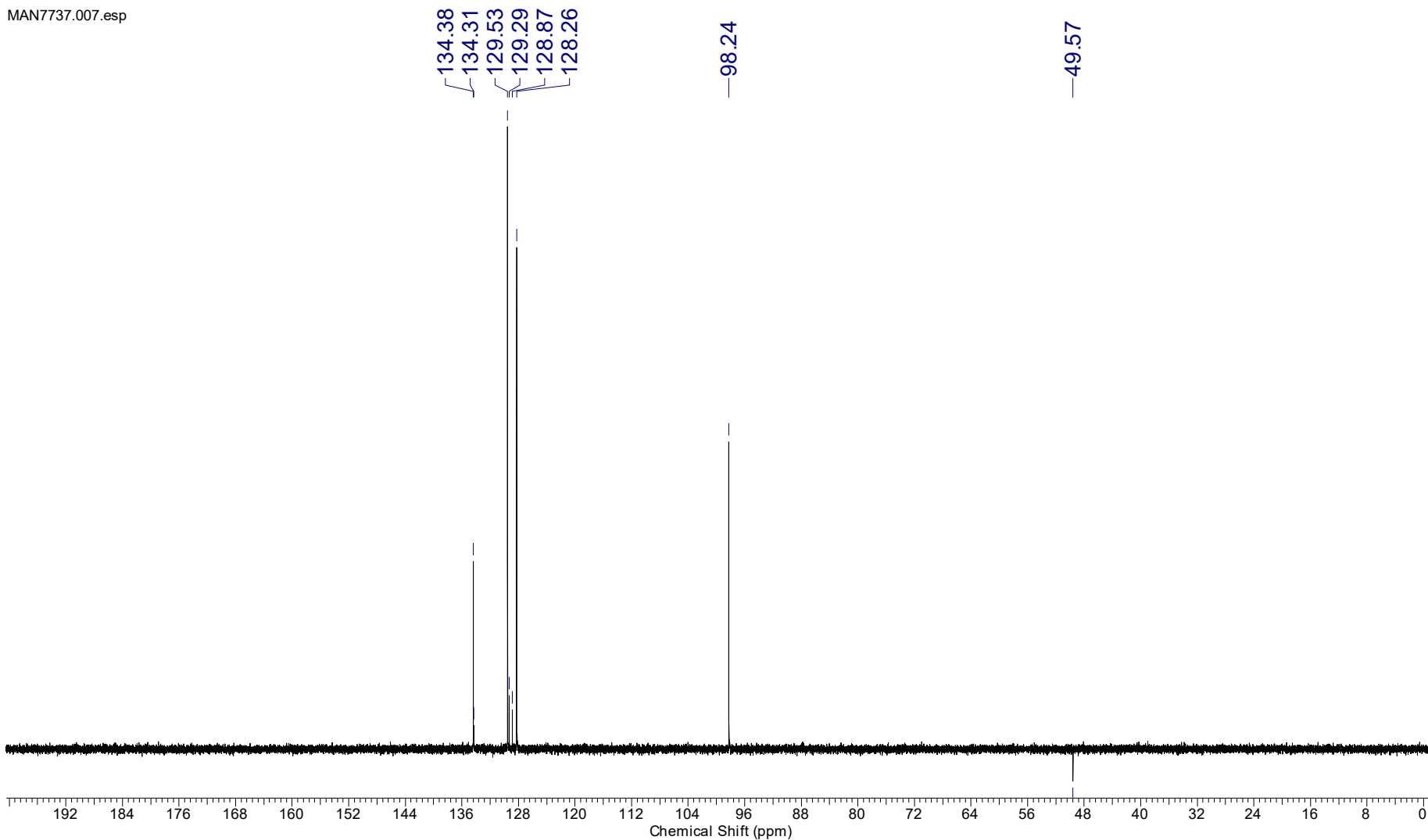


Рис. 34. DEPT135 спектр БПК (DMSO-d<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:47:12		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpcisp2.3
<b>Solvent</b>	CDCl3	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.038
<b>Title</b>			

MAN7737.011.001.2rr.esp

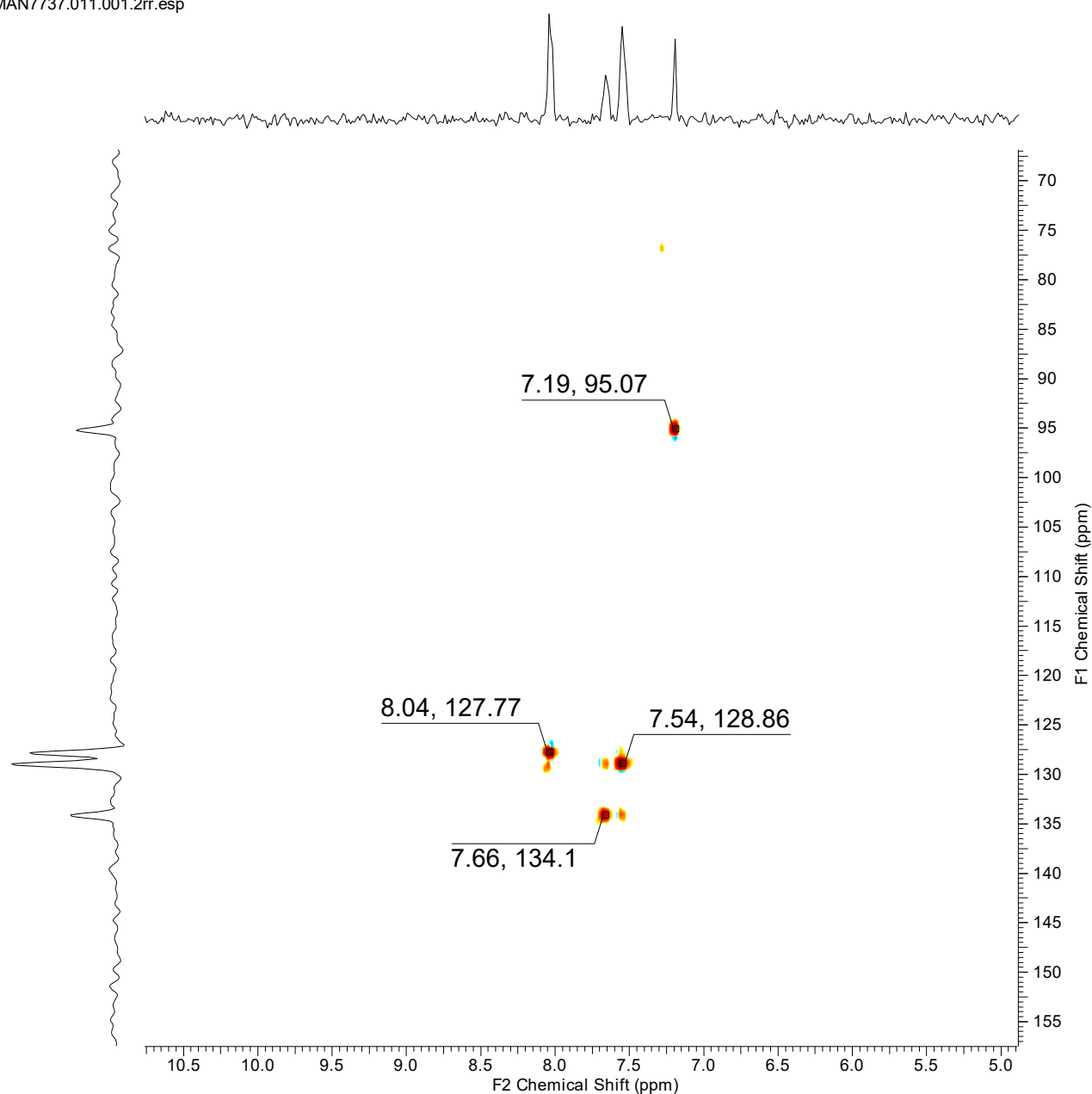


Рис. 35. HSQC спектр БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1393, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:46:50		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgplpndqf
<b>Solvent</b>	CDCl3	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(7349.35, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	39.996
<b>Title</b>			

MAN7737.010.001.2rr.esp

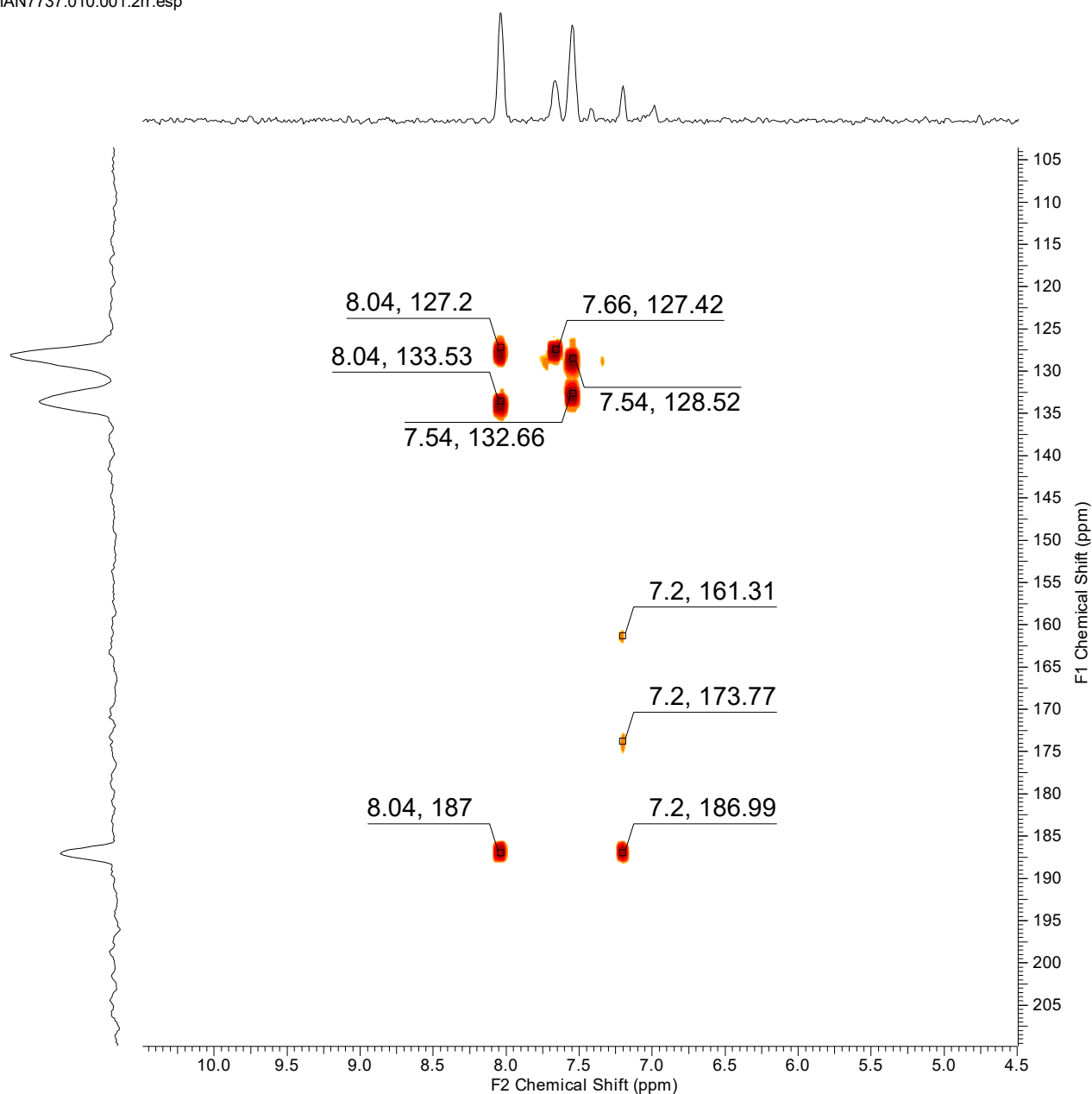


Рис. 36. HMBC спектр БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:47:08		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpsi2.3
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.042
<b>Title</b>			

MAN7737.014.001.2rr.esp

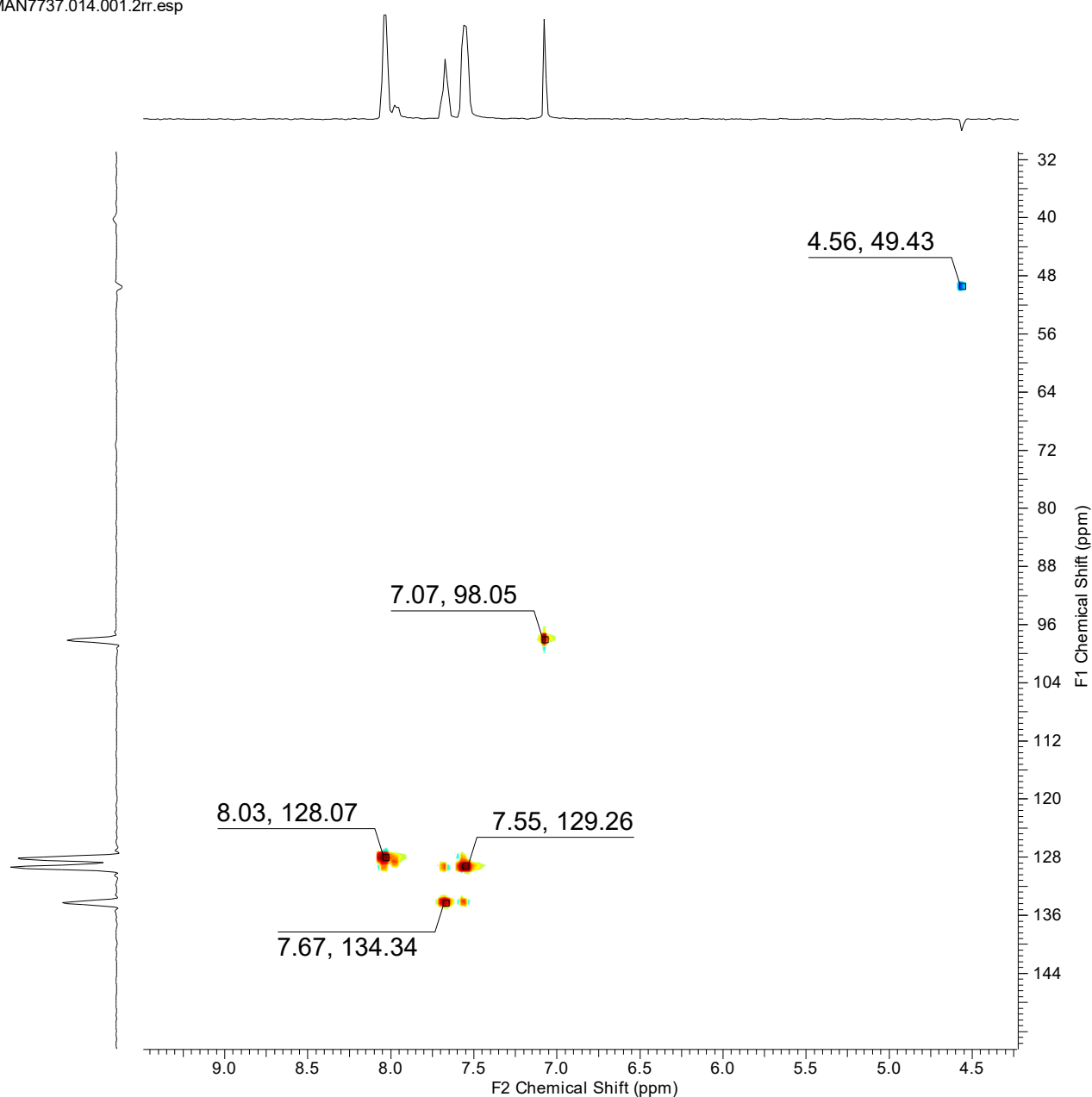


Рис. 37. HSQC спектр БПК (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1577, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:46:48		
<b>File Name</b>			
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgplpndqf
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(6490.34, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
<b>Title</b>			

MAN7737.013.001.2rr.esp

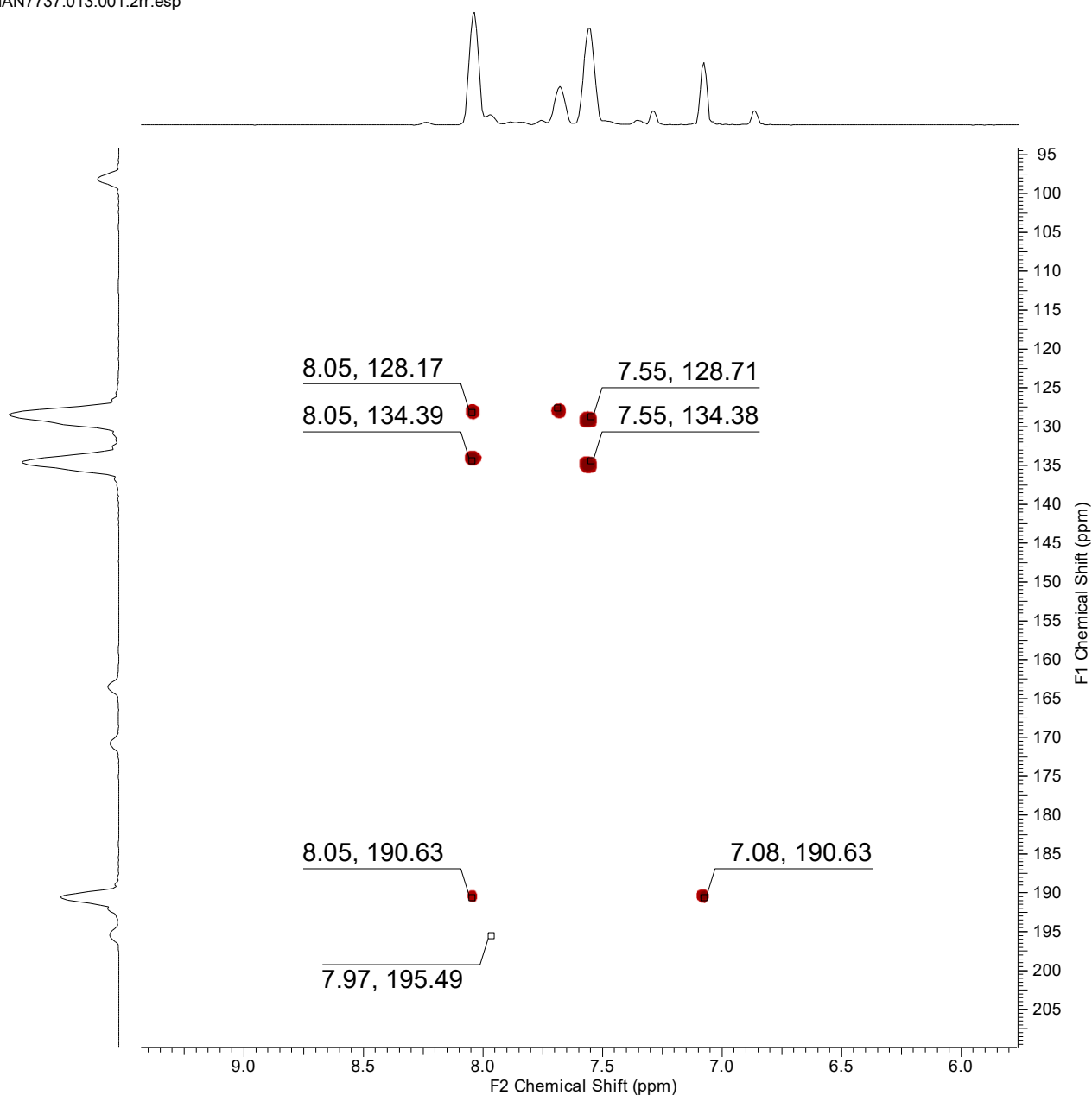


Рис. 38. HMBC спектр БПК (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

Для молекулы МЭ БПК можно предположить как минимум 3 формы – структуры А-С (рис. 39), в которых она может существовать. Форма А –  $\gamma$ -енол, с ВВС с  $\alpha$ -кетонной карбонильной группой, форма В – дикетон, форма С –  $\alpha$ -енол, с ВВС с  $\gamma$ -кетонной карбонильной группой.

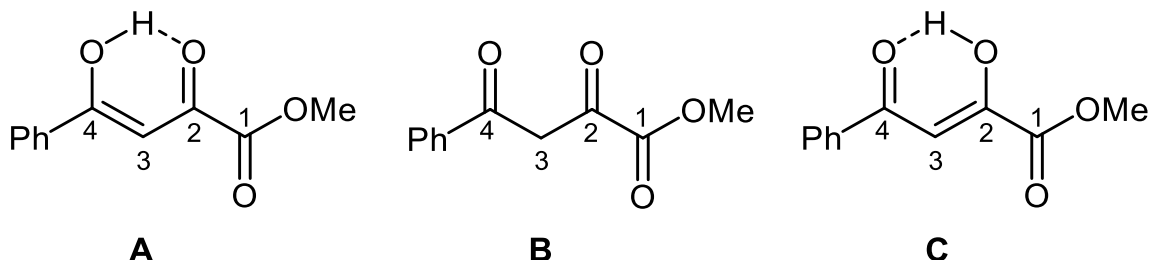


Рис. 39. Возможные формы существования молекулы МЭ БПК

Согласно данным РСА МЭ, БПК существует в форме С (рис. 40) [Sun, 2003] с ВВС в кето-енольном фрагменте. Похожая ситуация наблюдается и для этилового эфира БПК (рис. 41) [Wang, 2008].

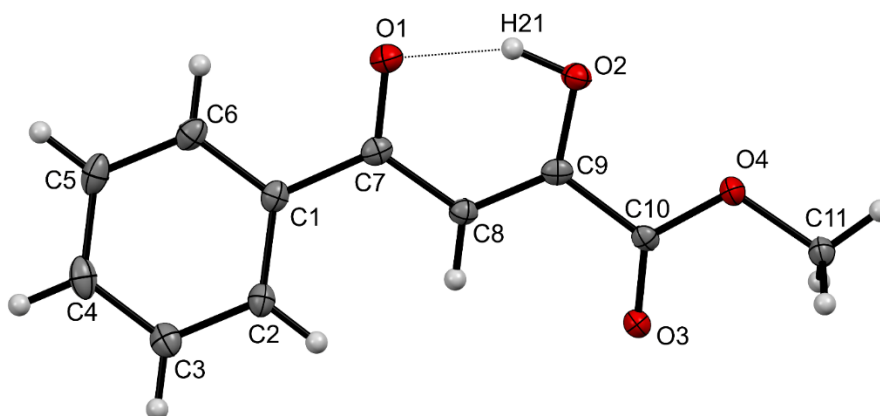


Рис. 40. Структура МЭ БПК по данным РСА (CCDC220205) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности. Пунктиром показаны водородные связи

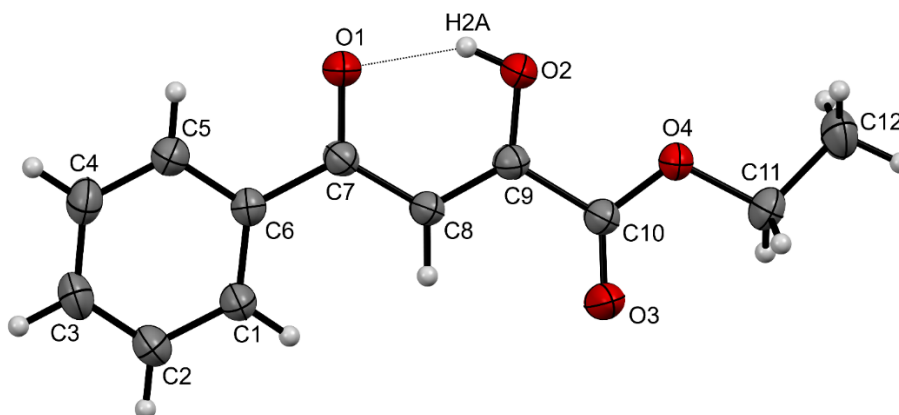


Рис. 41. Структура ЭЭ БПК по данным РСА (CCDC674370) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности. Пунктиром показана водородная связь

ИК спектр МЭ БПК (рис. 42) также показывает, что он находится в енолизированном состоянии **C**. Полоса валентных колебаний  $C^4=O$  обнаруживается при  $1620\text{ см}^{-1}$ , полоса валентных колебаний  $C^1=O$  обнаруживается при  $1730\text{ см}^{-1}$ , а полоса валентных колебаний  $C^2=O$  не обнаруживается. Полосы валентных колебаний енольного гидроксила обычно уширены и смещены в область поглощения связей  $C-H$ , вследствие этого обычно не наблюдаются в спектре, но на рис. 42 присутствуют полосы при  $3120$  и  $3071\text{ см}^{-1}$ , которые могут соответствовать валентным колебаниям енольного гидроксила.

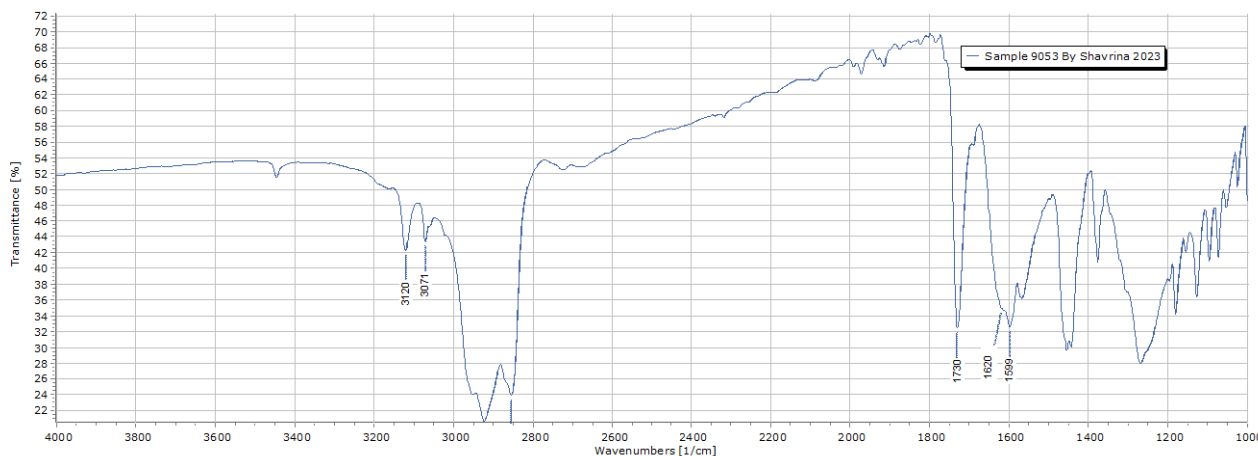


Рис. 42. ИК спектр МЭ БПК (вазелиновое масло)

ЯМР спектры МЭ БПК (рис. 43–52) также показывают, что он преимущественно находится в енолизированном состоянии **C**.

В ЯМР спектрах МЭ БПК, записанных в дейтерохлороформе ( $CDCl_3$ ), имеются сигналы исключительно енольной формы **C**.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц):  $\delta = 15.20$  уш.с (1H,  $OH_{\text{енольн.}}$ ), 7.99 м (2H,  $CH_{Ar-o}$ ), 7.59 м (1H,  $CH_{Ar-p}$ ), 7.51 м (2H,  $CH_{Ar-m}$ ), 7.07 с (1H,  $C^3H$ ), 3.94 с (3H,  $CH_3$ ) м.д.  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц):  $\delta = 190.7$  ( $C^4$ ), 169.6 ( $C^2$ ), 162.6 ( $C^1$ ), 135.0 ( $C_{Ar-ips0}$ ), 133.8 ( $C_{Ar-p}$ ) (+), 128.9 ( $2C_{Ar-m}$ ) (+), 127.9 ( $2C_{Ar-o}$ ) (+), 98.0 ( $C^3$ ) (+), 53.1 ( $CH_3$ ) (+) м.д.

В ЯМР спектрах МЭ БПК, записанных в ДМСО- $d_6$  ( $DMSO-d_6$ ), имеются сигналы енольной формы **C**, а также дикетоформы **B**.  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 400 МГц): форма **C**:  $\delta = 13.39$  уш.с (1H,  $OH_{\text{енольн.}}$ ), 8.05 м (2H,  $CH_{Ar-o}$ ), 7.69 м (1H,  $CH_{Ar-p}$ ), 7.57 м (2H,  $CH_{Ar-m}$ ), 7.10 с (1H,  $C^3H$ ), 3.87 с (3H,  $CH_3$ ) м.д.; форма **B**:  $\delta = 7.98$  м (2H,  $CH_{Ar-o}$ ), 4.61 с (2H,  $C^3H_2$ ), 3.79 с (3H,  $CH_3$ ) м.д.  $^{13}C$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 100 МГц): форма **C**:  $\delta = 190.0$  ( $C^4$ ), 168.8 ( $C^2$ ), 161.9 ( $C^1$ ), 134.3 ( $C_{Ar-ips0}$ ), 134.0 ( $C_{Ar-p}$ ) (+), 129.0 ( $2C_{Ar-m}$ ) (+), 127.8 ( $2C_{Ar-o}$ ) (+), 98.0 ( $C^3$ ) (+), 52.9 ( $CH_3$ ) (+) м.д.; форма **B**:  $\delta = 195.0$  ( $C^4$ ), 188.8 ( $C^2$ ), 160.0 ( $C^1$ ), 135.7 ( $C_{Ar-ips0}$ ), 133.8 ( $C_{Ar-p}$ ) (+), 128.7 ( $2C_{Ar-m}$ ) (+), 128.3 ( $2C_{Ar-o}$ ) (+), 49.1 ( $C^3$ ) (–), 52.7 ( $CH_3$ ) (+) м.д. Соотношение формы **C** и формы **B**  $\sim 10$  к 1.

<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Date</b>	20 Sep 2022 13:53:36		<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	37.99
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d			<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2461.4089
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33	<b>Temperature (degree C)</b>	39.997		

MAN7738001.esp

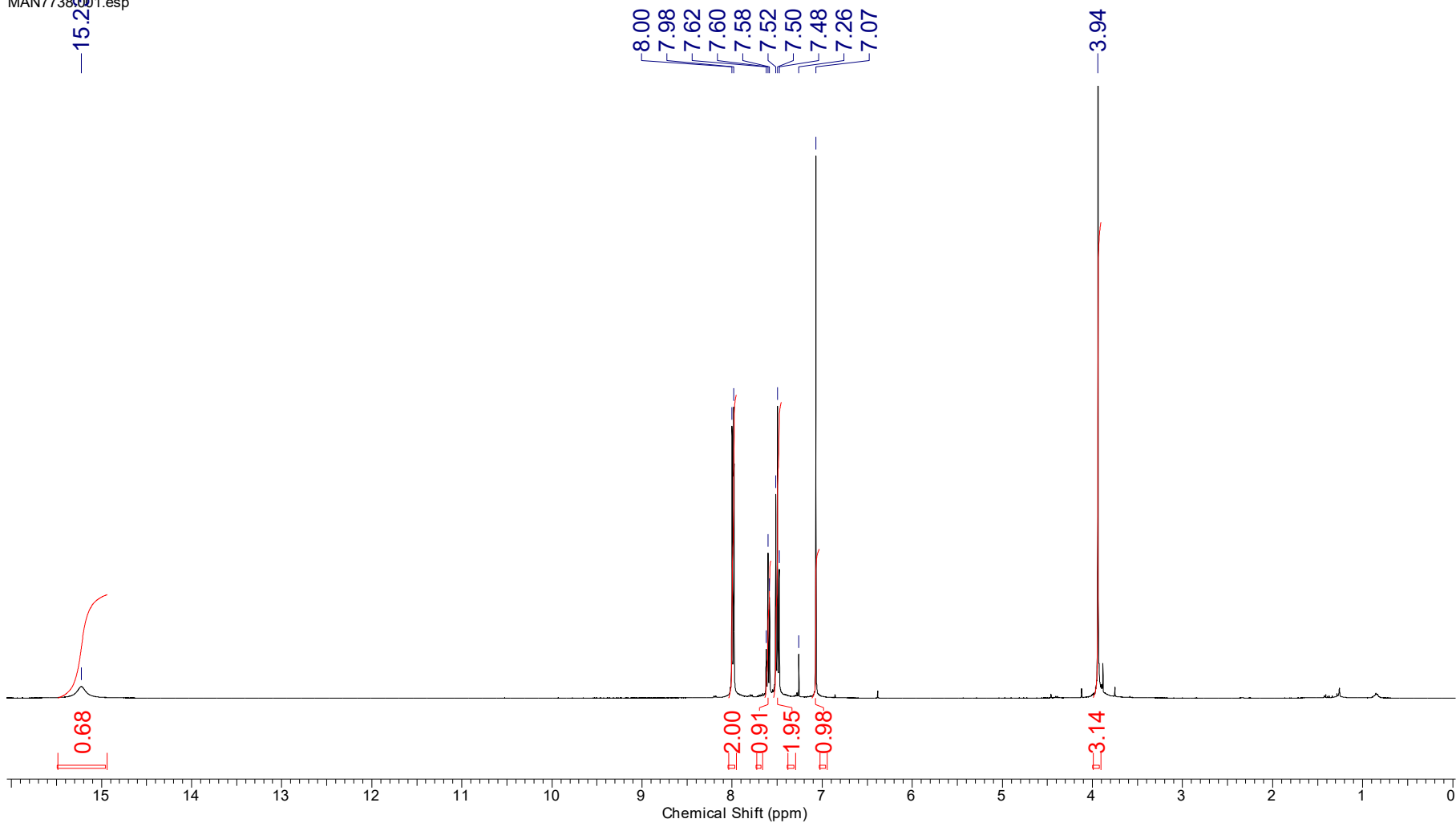


Рис. 43. ЯМР <sup>1</sup>H спектр МЭ БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5999	<b>Date</b>	20 Sep 2022 14:19:12		<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	
<b>Nucleus</b>	<sup>13</sup> C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	15150
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zpgg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d		<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11571.1318	
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25250.98	<b>Temperature (degree C)</b>	40.002		

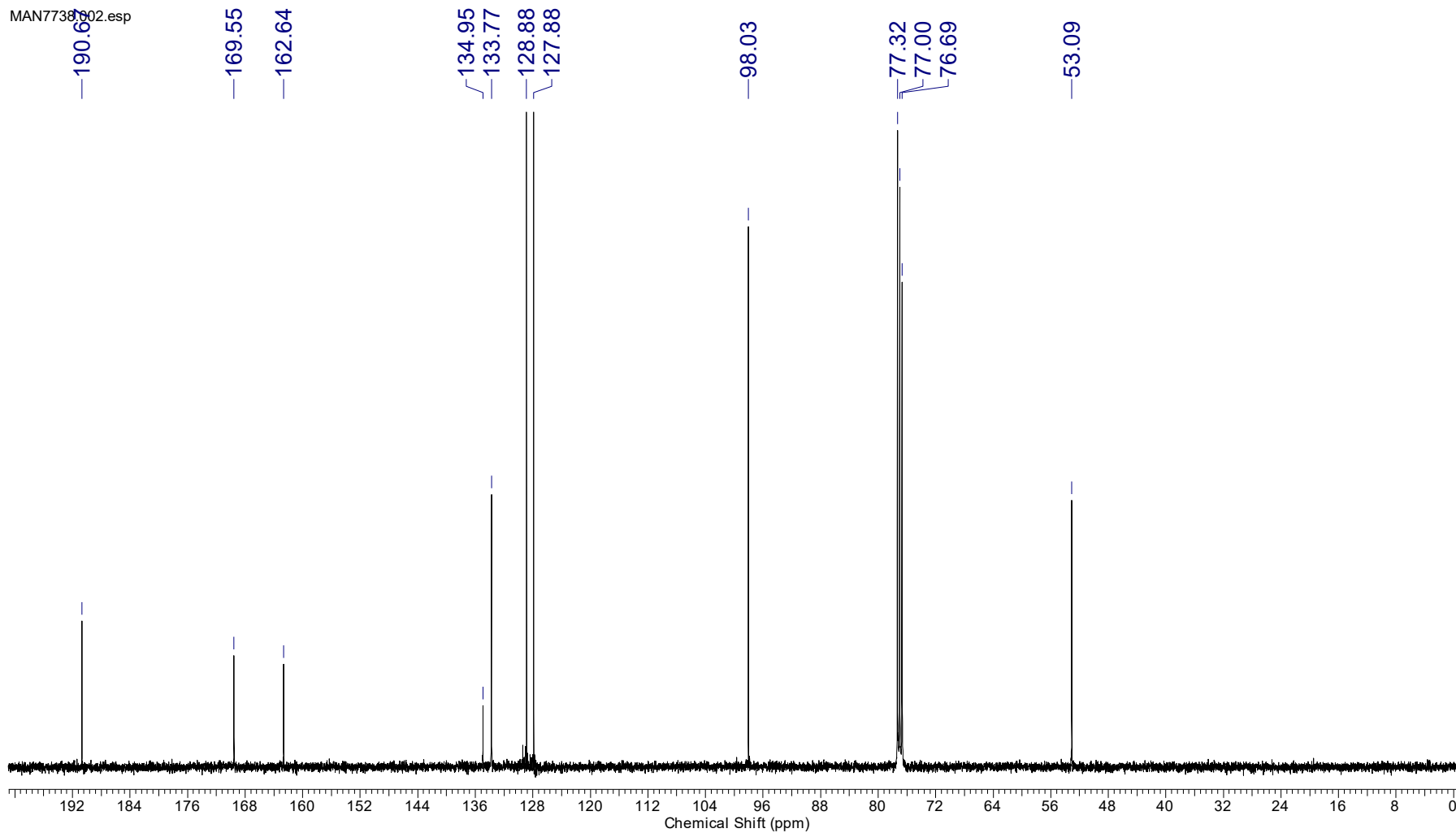


Рис. 44. ЯМР <sup>13</sup>C спектр МЭ БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Date</b>	20 Sep 2022 14:23:28		<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	
<b>Nucleus</b>	<sup>13</sup> C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	65536	<b>Pulse Sequence</b>	depts135	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d		<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	
<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.49	<b>Temperature (degree C)</b>	40.001		

MAN7738.003.esp

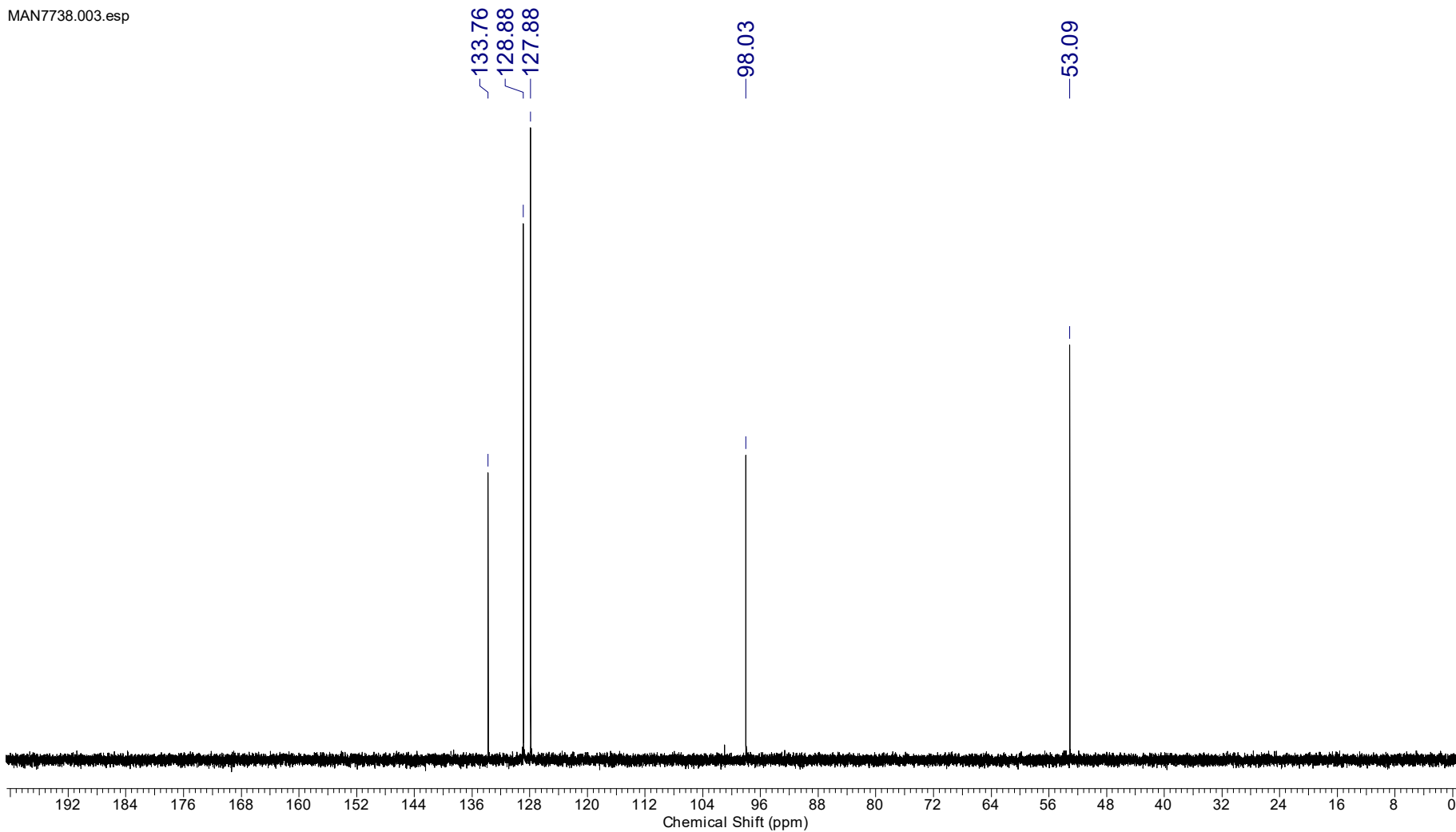


Рис. 45. DEPT135 спектр МЭ БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Date</b>	20 Sep 2022 15:46:40				
<b>Nucleus</b>	<sup>1</sup> H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect	<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2467.8608	<b>Receiver Gain</b>	37.99
<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33	<b>Temperature (degree C)</b>	40.001			<b>Spectrum Type</b>	STANDARD

MAN7738.005.esp

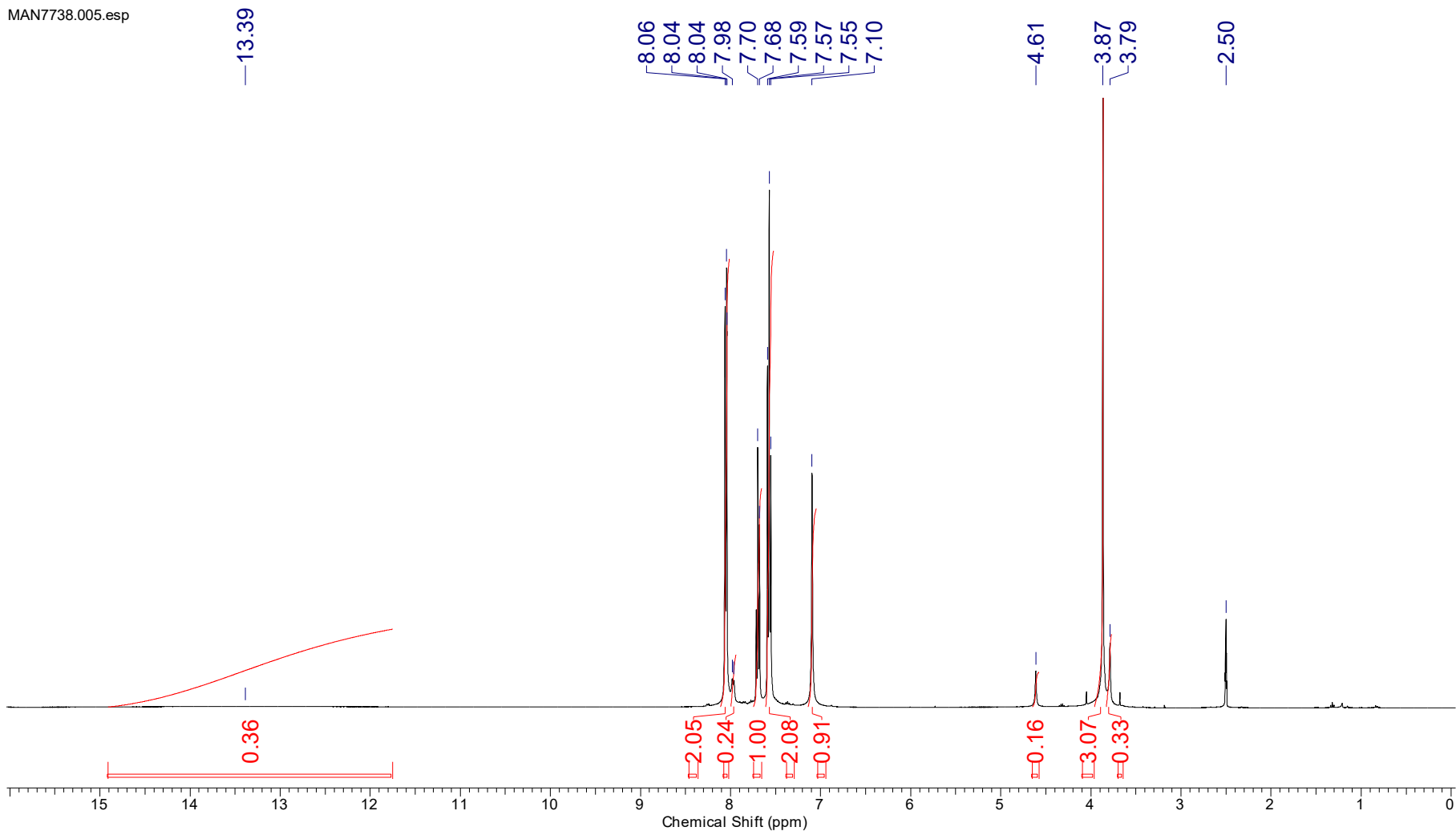


Рис. 46. ЯМР <sup>1</sup>H спектр МЭ БПК (DMSO-d<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5999	<b>Date</b>	20 Sep 2022 22:59:44				
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	1024	<b>Origin</b>	spect	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Original Points Count</b>	15150
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.8623	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.002	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD		

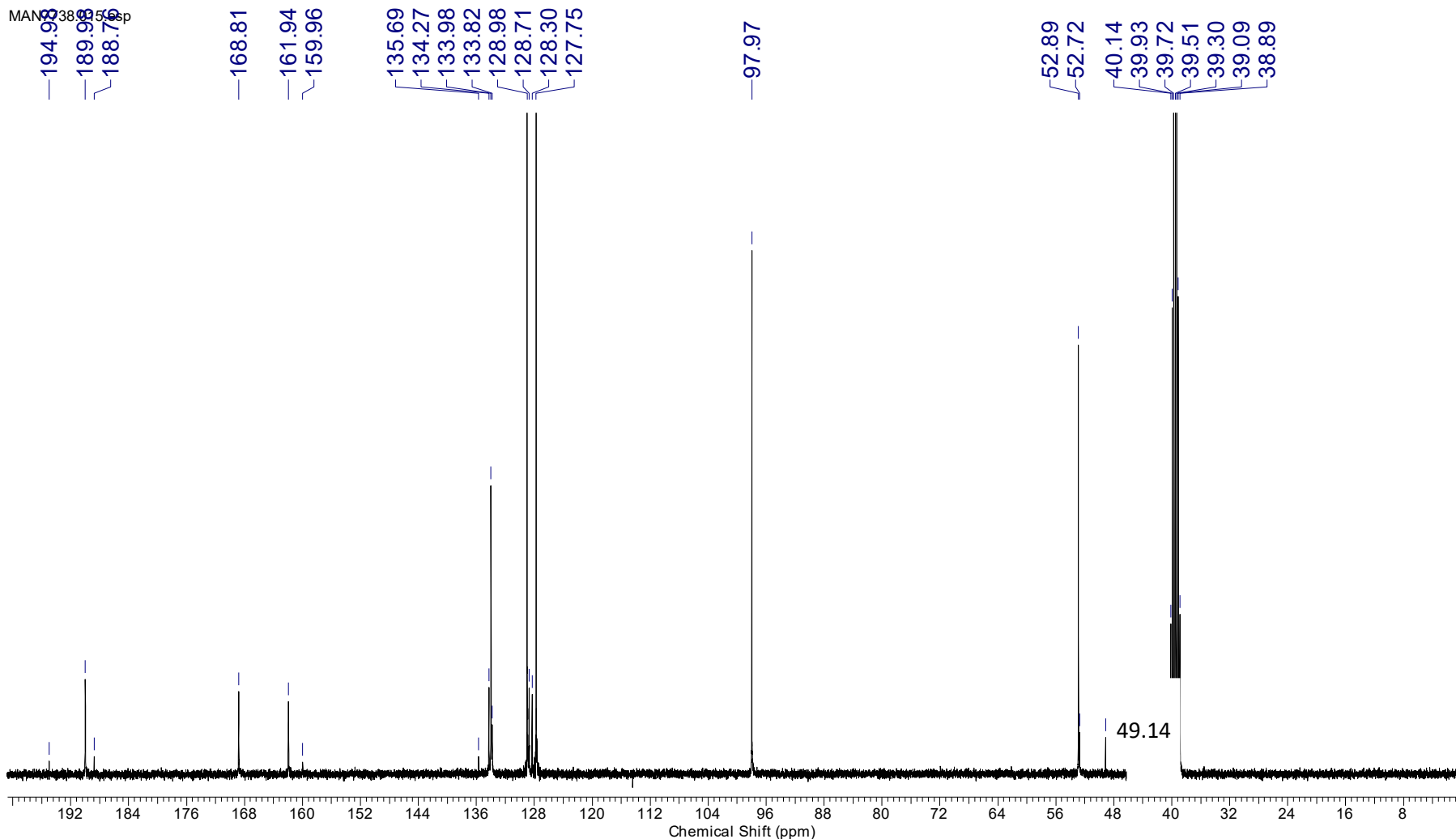


Рис. 47. ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр МЭ БПК (DMSO- $d_6$ )



<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Date</b> 21 Sep 2022 04:09:04			<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	
<b>Nucleus</b>	<sup>13</sup> C	<b>Number of Transients</b>	128	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135
<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.80	<b>Temperature (degree C)</b>	39.999				

MAN7738.016.esp

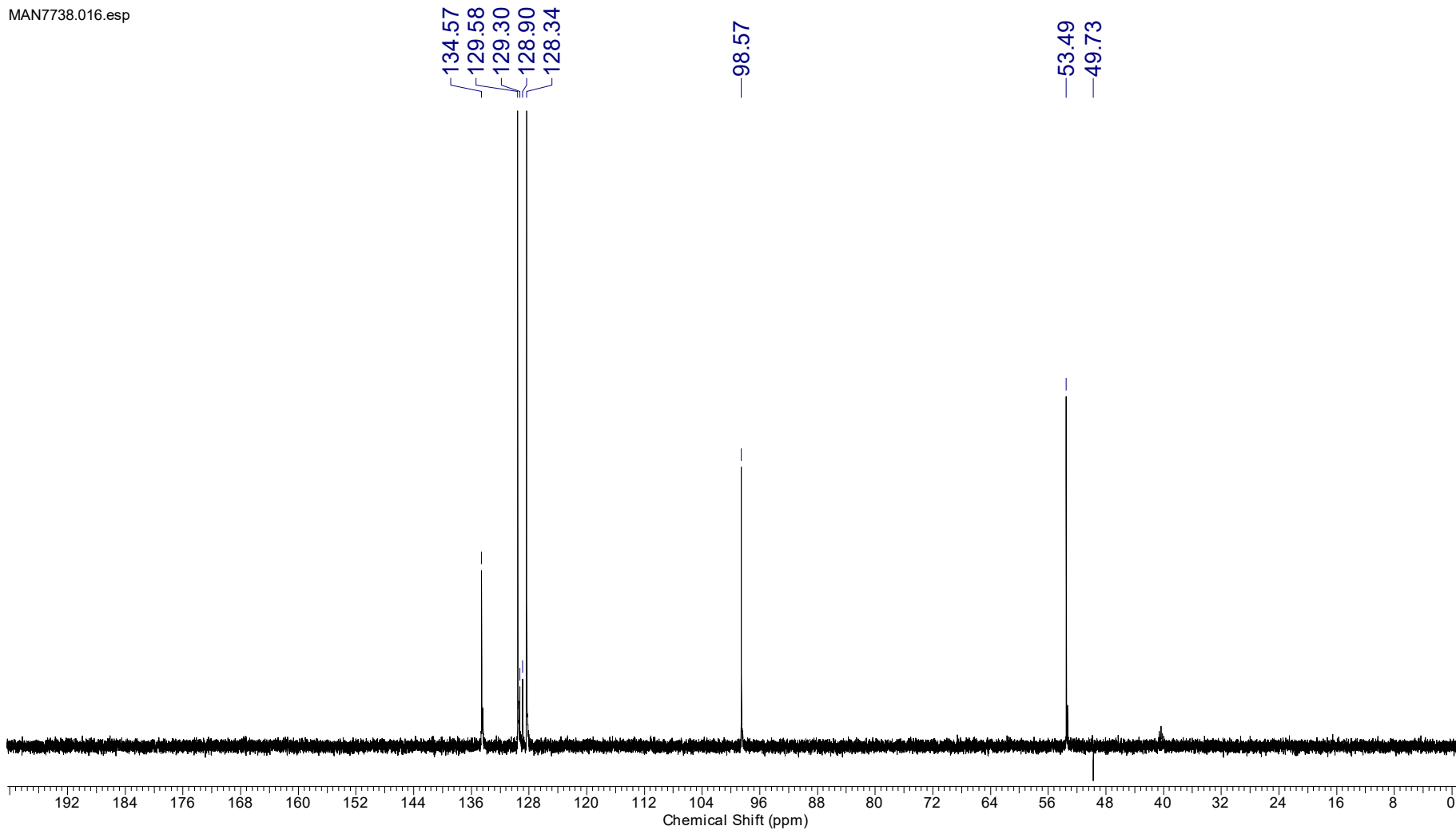


Рис. 48. DEPT135 спектр МЭ БПК (DMSO-d<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1393, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:46:56		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpplndqf
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(7349.35, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.005
<b>Title</b>			

MAN7738.010.001.2rr.esp

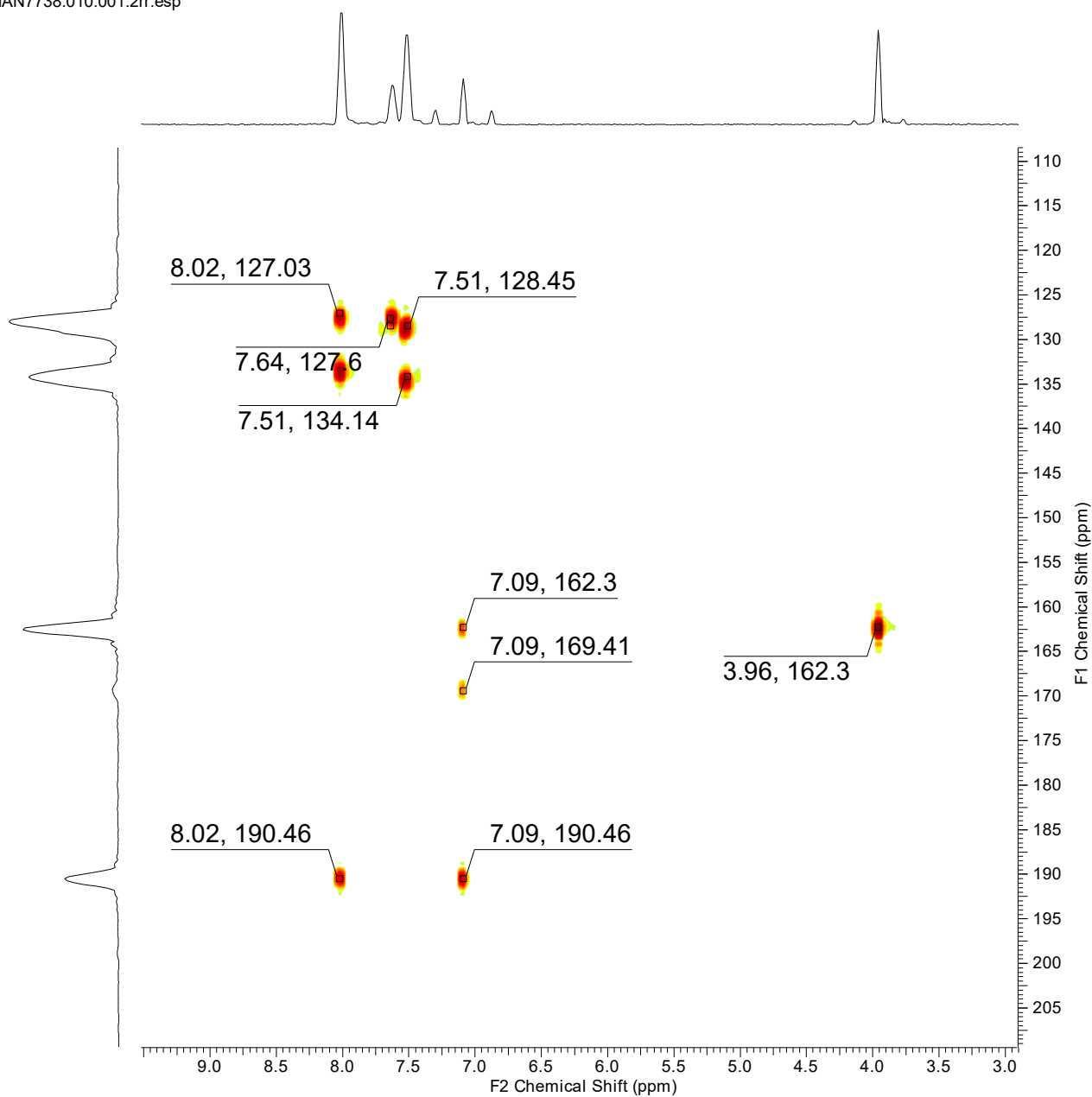


Рис. 49. HMBC спектр МЭ БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:47:50		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpcisp2.3
<b>Solvent</b>	CDCl3	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.035
<b>Title</b>			

MAN7738.011.001.2rr.esp

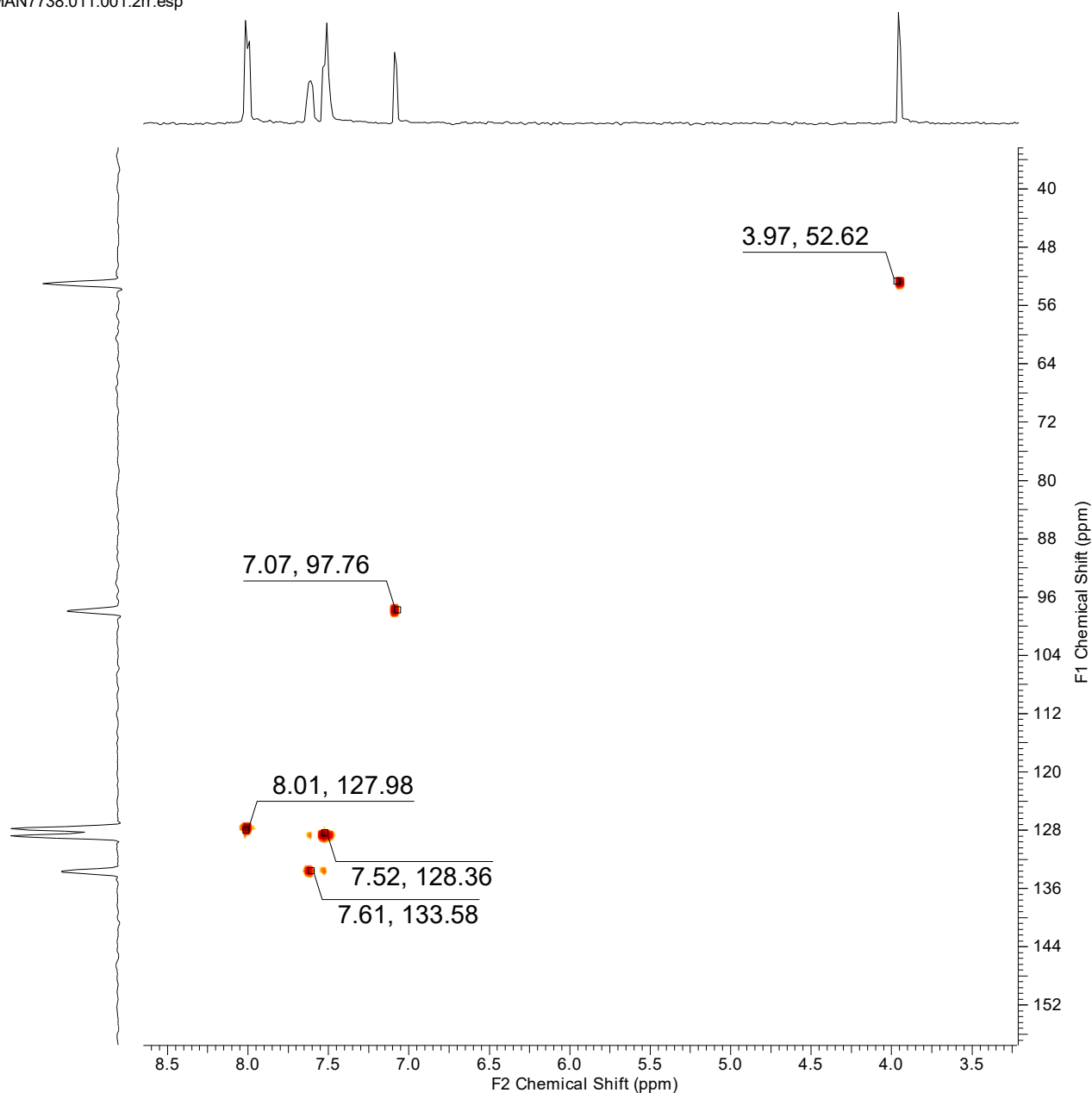


Рис. 50. HSQC спектр МЭ БПК (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.3277, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:46:54		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgplpndqf
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(3123.47, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
<b>Title</b>			

MAN7738.013.001.2rr.esp

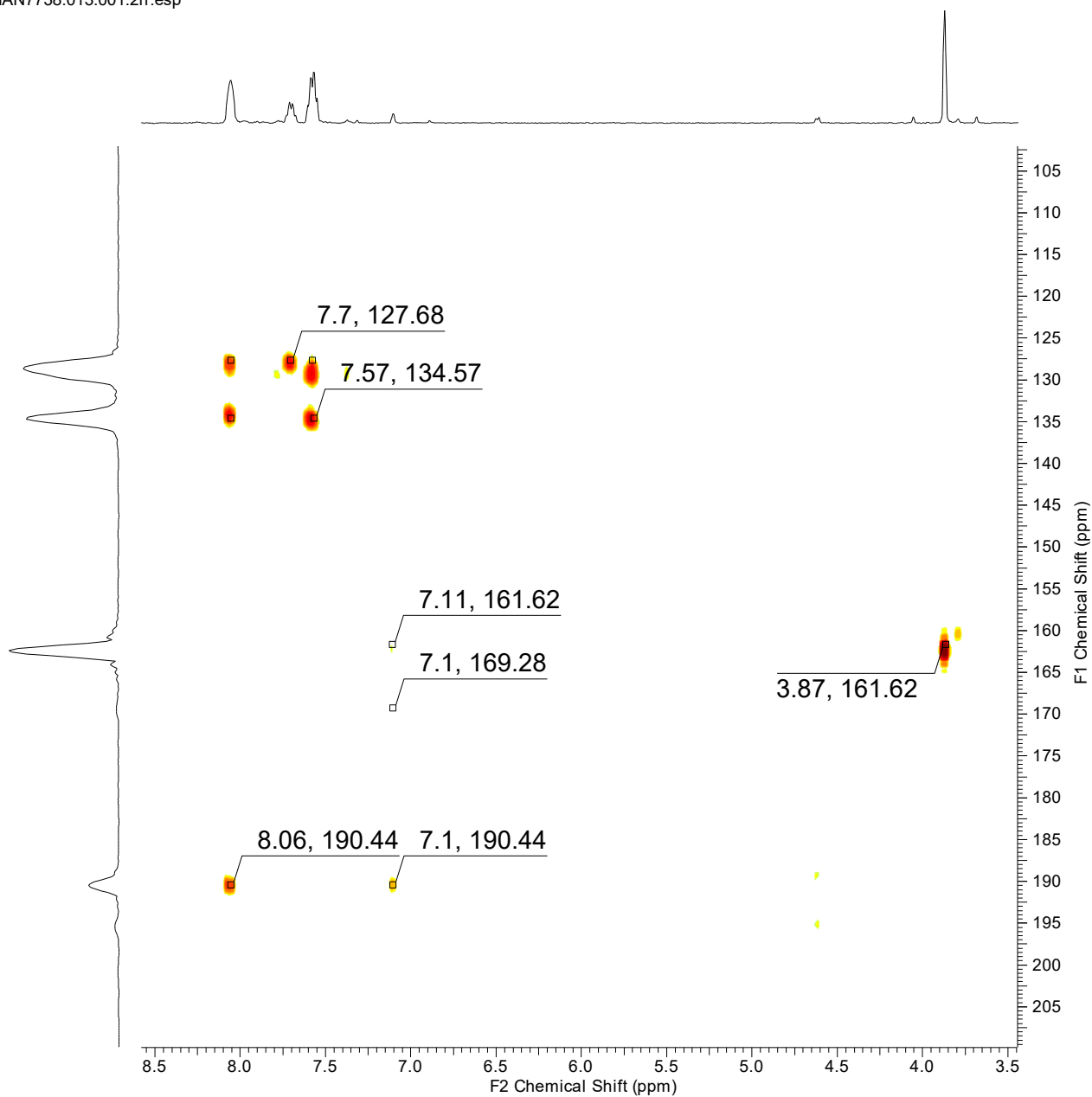


Рис. 51. HMBC спектр МЭ БПК (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	21 Sep 2022 20:47:36		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpsisp2.3
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.048
<b>Title</b>			

MAN7738.014.001.2rr.esp

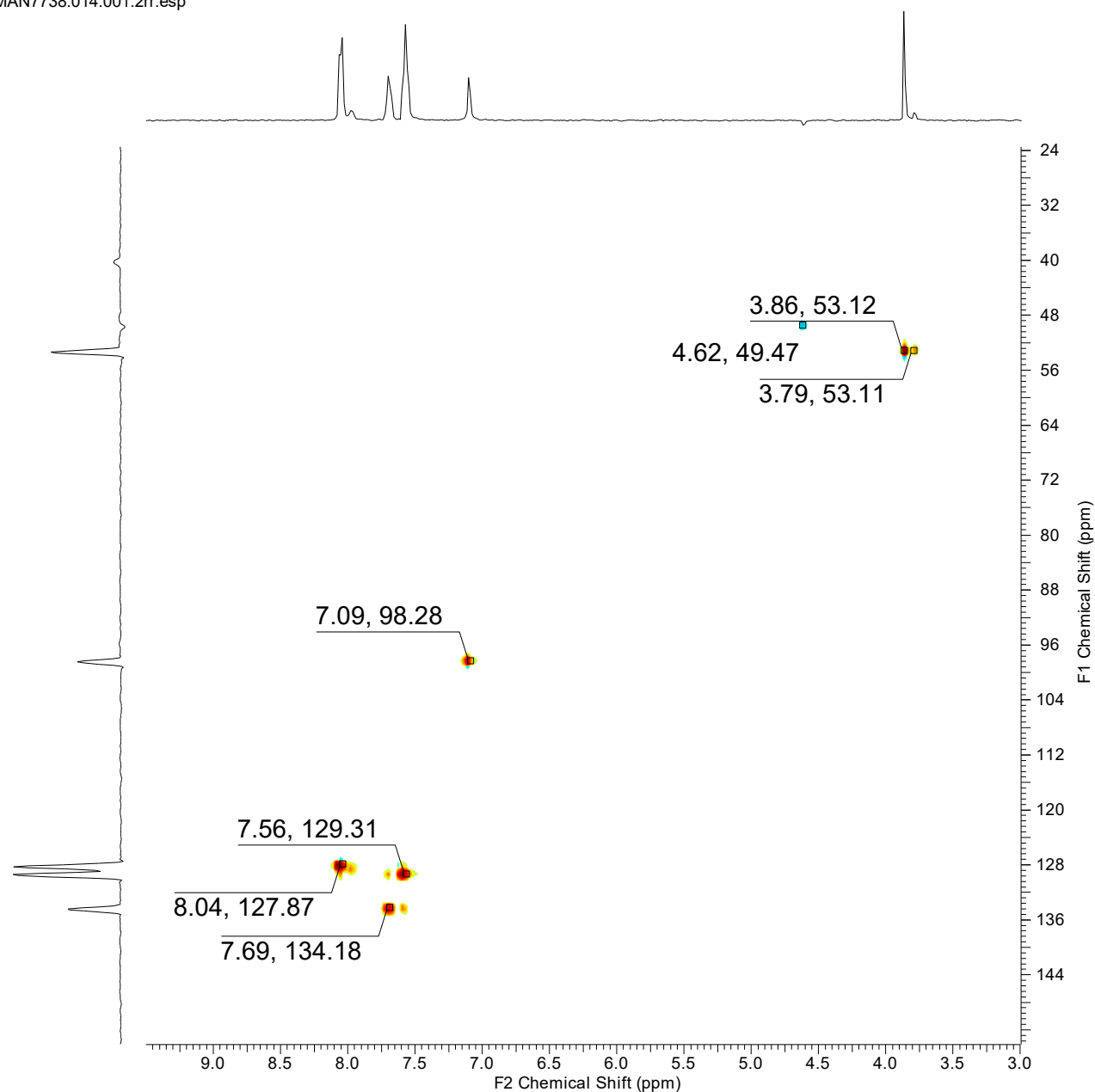
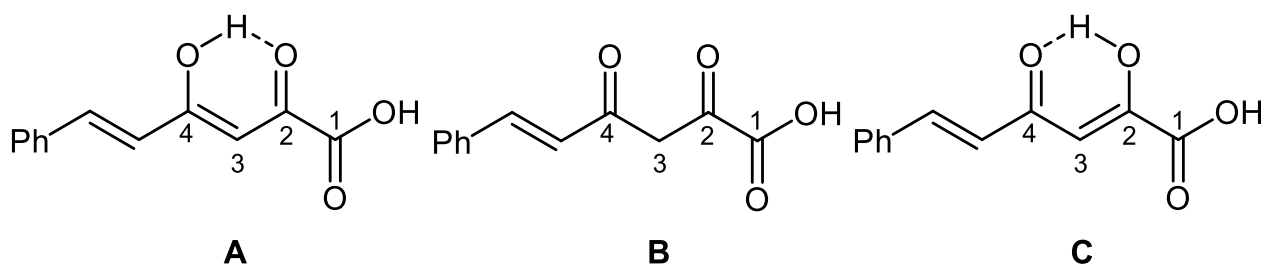
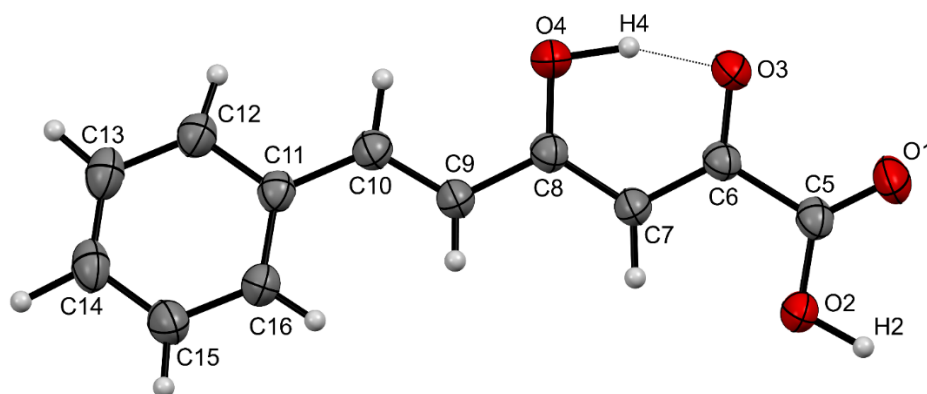


Рис. 52. HSQC спектр МЭ БПК (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

Существование в форме  $\alpha$ -енола приписывается многим АПК и их эфирам, однако есть среди них и исключения. Например, циннамоилпировиноградная кислота (рис. 53). Согласно данным РСА, циннамоилпировиноградная кислота преимущественно существует в форме А (рис. 54) [Алиев, 2000]. В отличие от БПК, упакованной в кристаллы в виде центрально-симметричных димеров (рис. 27), в кристаллах циннамоилпировиноградной кислоты за счет МВС с участием кислотной гидроксильной группы образуются бесконечные цепи (рис. 55).

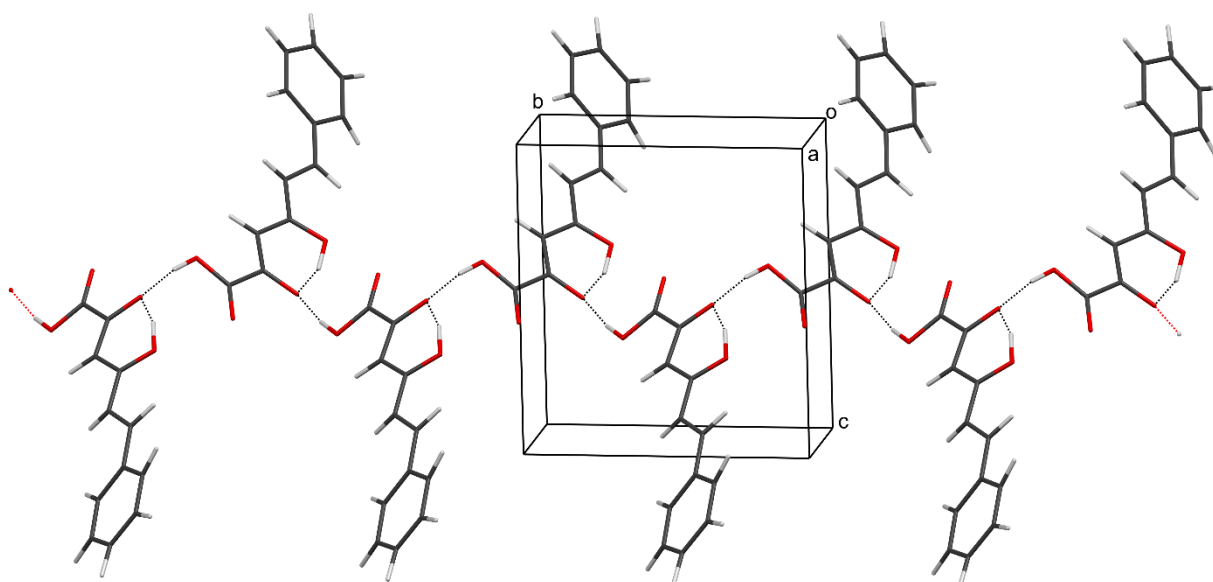


**Рис. 53. Возможные формы существования молекулы циннамоилпировиноградной кислоты**



**Рис. 54. Структура циннамоилпировиноградной кислоты по данным РСА (CCDC163423) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности. Пунктиром показана водородная связь**

Стоит заметить, что в ИК спектре циннамоилпировиноградной кислоты имеется полоса колебаний при  $1770\text{ см}^{-1}$  [Шуров, 1997], которая, по-видимому, принадлежит валентным колебаниям группы  $C^1=O$  формы А (для сравнения:  $C^1=O$  пировиноградной кислоты дает полосу колебаний при  $1790\text{ см}^{-1}$ , а  $C^2=O$  – при  $1710\text{ см}^{-1}$ ). Группа  $C^2=O$  формы А, вероятно, соответствует полосе колебаний при  $1640\text{ см}^{-1}$  [Шуров, 1997].



**Рис. 55. Образование бесконечных цепей в кристаллах циннамоилпировиноградной кислоты по данным РСА (CCDC163423). Пунктиром показаны водородные связи**

Другим интересным примером является метиловый эфир *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты (рис. 56). По данным РСА (рис. 57), кратные связи кето-енольного фрагмента метилового эфира *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты сильно делокализованы (табл. 3). Одинарная связь  $C^2-O$  и двойная связь  $C^4=O$  имеют практически одинаковую длину (около 1.28 Å), в то время как среднее значение длины связи  $O-C$  в обычных несопряженных енолах равно 1.33 Å. Длина связей  $C^3-C^4$  и  $C^2=C^3$  также имеет близкие значения. Такое распределение длины связей может свидетельствовать об енолизации обеих карбонильных групп с некоторым преобладанием изомера с енолизованной группой  $C^2-O$  (рис. 56, форма С) [Khramtsova, 2023]. Похожая ситуация наблюдается для рассмотренной выше циннамоилпировиноградной кислоты. Выравнивание длины связей в кето-енольном фрагменте (табл. 3) также свидетельствует об енолизации обеих карбонильных групп, но с преобладанием изомера с енолизованной группой  $C^4-O$  (рис. 53, форма А) [Алиев, 2000]. Для сравнения, делокализация кратных связей в кето-енольном фрагмента МЭ БПК (рис. 40) выражена в гораздо меньшей степени (табл. 3) [Sun, 2003]. Так, енольная группа  $C^2-O$  имеет длину связи, характерную для несопряженных енолов и при этом намного большую, чем длина связи кетонной карбонильной группы  $C^4=O$ . Таким образом, в структуре МЭ БПК енолизации подвергается преимущественно только одна карбонильная группа  $C^2-O$  (рис. 39, форма С).

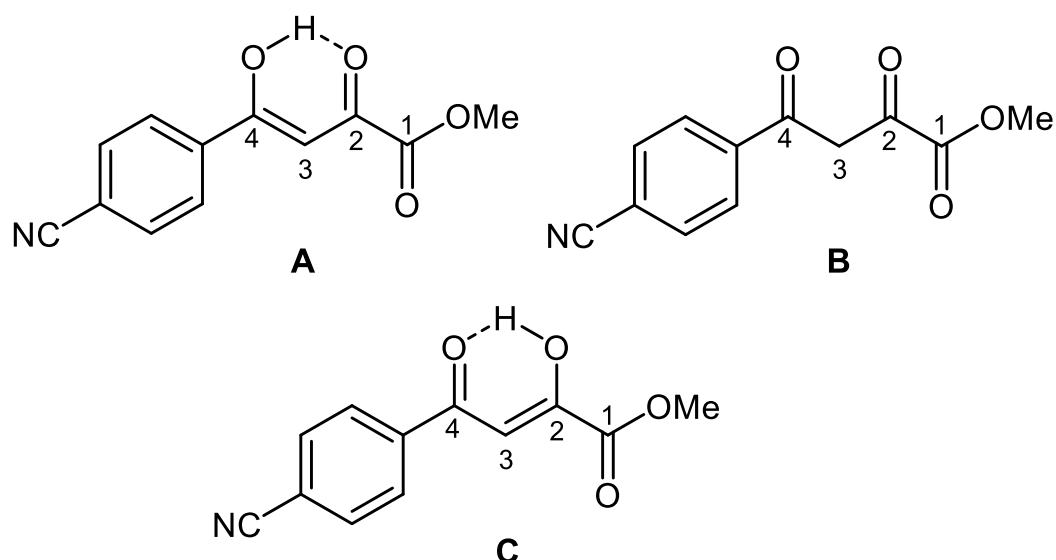


Рис. 56. Возможные формы существования метилового эфира *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты

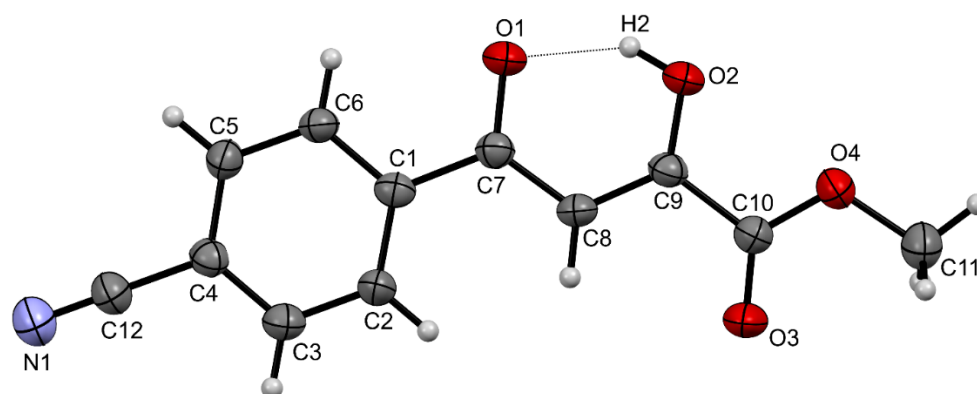


Рис. 57. Структура метилового эфира *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты по данным РСА (CCDC2224519) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности. Пунктиром показана водородная связь.

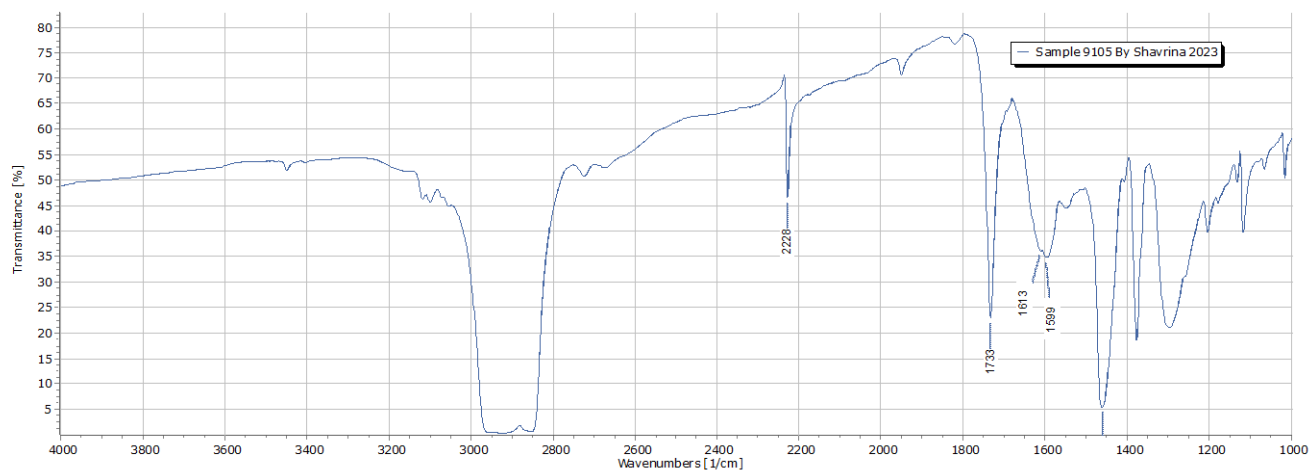
Таблица 3  
Длины связей кето-енольного фрагмента МЭ БПК и МЭ *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты

МЭ <i>n</i> -НСБПК		МЭ циннамоилпировиноградной кислоты		МЭ БПК	
Связь	Длина связи, Å	Связь	Длина связи, Å	Связь	Длина связи, Å
C <sup>4</sup> =O	1.279(6)	C <sup>4</sup> -O	1.297(4)	C <sup>4</sup> =O	1.259(2)
C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup>	1.404(8)	C <sup>3</sup> =C <sup>4</sup>	1.388(4)	C <sup>3</sup> -C <sup>4</sup>	1.447(2)
C <sup>2</sup> =C <sup>3</sup>	1.376(8)	C <sup>2</sup> -C <sup>3</sup>	1.392(4)	C <sup>2</sup> =C <sup>3</sup>	1.363(2)
C <sup>2</sup> -O	1.285(6)	C <sup>2</sup> =O	1.267(4)	C <sup>2</sup> -O	1.331(2)

ИК спектр метилового эфира *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты (рис. 58) показывает, что он находится в енолизированном состоянии С. Полоса валентных колебаний C<sup>4</sup>=O обнаруживается при 1613 см<sup>-1</sup>, полоса валентных колебаний C<sup>1</sup>=O обнаруживается при 1733 см<sup>-1</sup>, а полоса валентных колебаний



$C^2=O$  не обнаруживается. Полосы валентных колебаний енольного и карбоксильного гидроксильных групп уширены и смещены в область поглощения связей  $C-H$ , вследствие этого не наблюдаются в спектре. Присутствует полоса валентных колебаний  $C\equiv N$  при  $2228\text{ см}^{-1}$



**Рис. 58. ИК спектр метилового эфира *p*-цианобензоилпировиноградной кислоты (вазелиновое масло)**

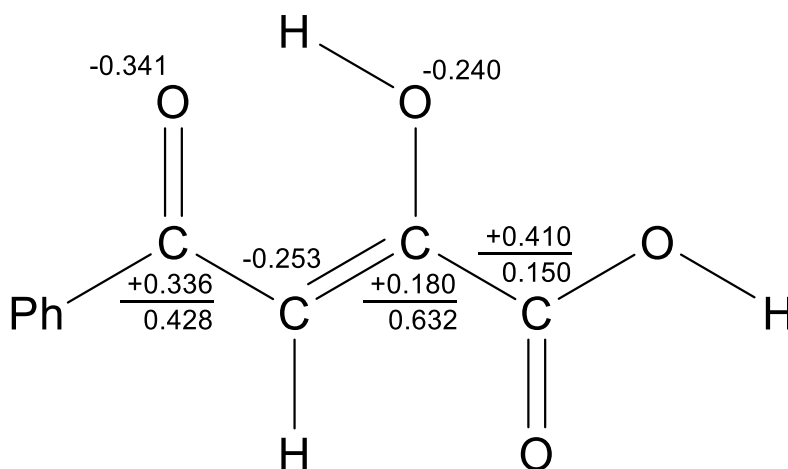
Из сравнения данных полуэмпирических КХР в приближении PM7 (среда – вакуум) молекулярных параметров карбонильных групп МЭ БПК и метилового эфира *p*-цианобензоилпировиноградной кислоты (табл. 4) следует, что в метиловом эфире *p*-цианобензоилпировиноградной кислоты атом углерода карбонильной группы  $C^4=O$  имеет наибольший вклад в НСМО и наибольший  $\pi$ -заряд по сравнению с атомами углерода карбонильных групп  $C^1=O$  и  $C^2=O$ , в то время как в МЭ БПК наибольший вклад в НСМО вносит атом углерода карбонильной группы  $C^2=O$ , а наибольший  $\pi$ -заряд располагается на атоме углерода  $C^4=O$  [Khrantsova, 2023]. Эти данные КХР свидетельствуют об изменении электронных свойств молекул АПК, имеющих в арильном фрагменте заместители с отрицательным мезомерным эффектом –*M* (4-цианобензоил-, 3- или 4-нитробензоил-, 2-нафтоил- и др.), по сравнению с АПК, у которых нет таких заместителей.

Согласно данным полуэмпирических КХР, проведенным в приближении MNDO/M, нуклеофил образует связь с атомом  $C^2$  с вероятностью 40 %, а с атомом  $C^1$  – с вероятностью 2 % (рис. 59). В случае зарядово-контролируемого взаимодействия нуклеофильной атаке подвергаются атомы  $C^1$  и  $C^4$ , а в случае орбитально-контролируемого – атом  $C^2$ .

Таблица 4

**Сравнение молекулярных параметров карбонильных групп МЭ БПК  
и МЭ *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты**

Соединение	Параметр	Карбонильная группа		
		C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>4</sup>
МЭ БПК	общий заряд	<b>0.5406</b>	0.3102	0.5242
	$\pi$ -заряд	0.2945	0.1763	<b>0.3511</b>
	коэффициент НСМО	0.2553	<b>0.4833</b>	0.4122
МЭ 4-НСБПК	общий заряд	<b>0.5385</b>	0.3140	0.5200
	$\pi$ -заряд	0.2914	0.1858	<b>0.3460</b>
	коэффициент НСМО	0.1554	0.3509	<b>0.3690</b>



**Рис. 59.** Молекулярная диаграмма БПК (MNDO/M). Числа у атомов в числителе – полные заряды, в знаменателе – коэффициенты  $2p_z$  атомной орбитали (АО) в низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО). Квадрат коэффициента АО в НСМО – вероятность заселения нуклеофилом именно этой АО

## 2.4. Нуклеофильные превращения ацилпировиноградных кислот и их эфиров

### 2.4.1. Реакции с мононуклеофилами

#### 2.4.1.1. Реакции с *C*-мононуклеофилами

Реакции АПК и их эфиров с *C*-мононуклеофилами немногочисленны, поскольку АПК и их эфиры склонны разлагаться в условиях генерирования и/или достаточной реакционной способности этих нуклеофилов при отсутствии возможности гетероциклизации [Перевалов, 2001].

Реакция АПК **1** с *o*-гидроксифенилуксусной кислотой **2** в присутствии трибромиды фосфора приводит к образованию (2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)бензофуран-2(3*H*)-онов **3** (схема 31) – несимметричных красителей Пехмана [Klingsberg, 1954].

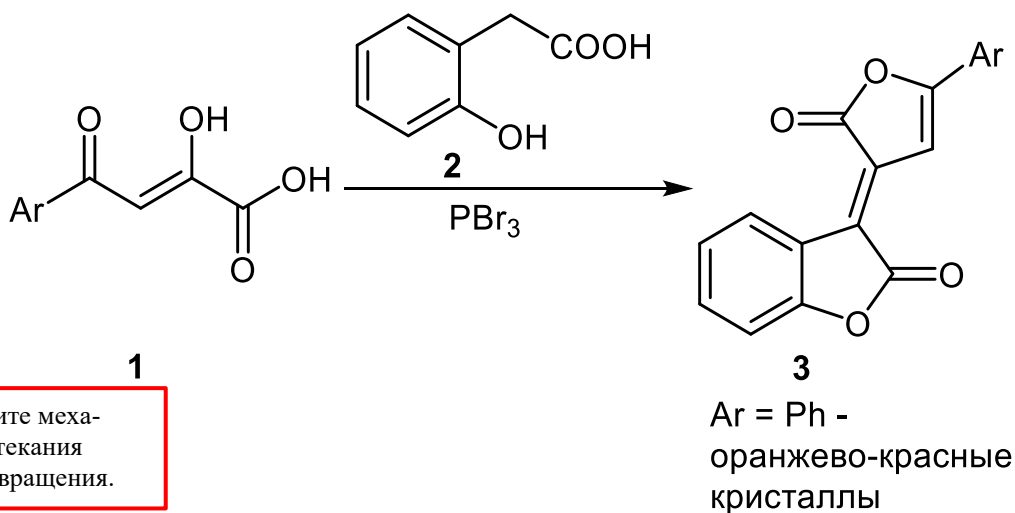


Схема 31

Аналогично протекает реакция АПК **1** с 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2-оном **2** в присутствии уксусного ангидрида. Продуктом этой реакции является 2*H*,2'*H*-[3,3'-бифуранилиден]-2,2'-дион **3** (схема 32) – также несимметричный краситель Пехмана [Klingsberg, 1954].

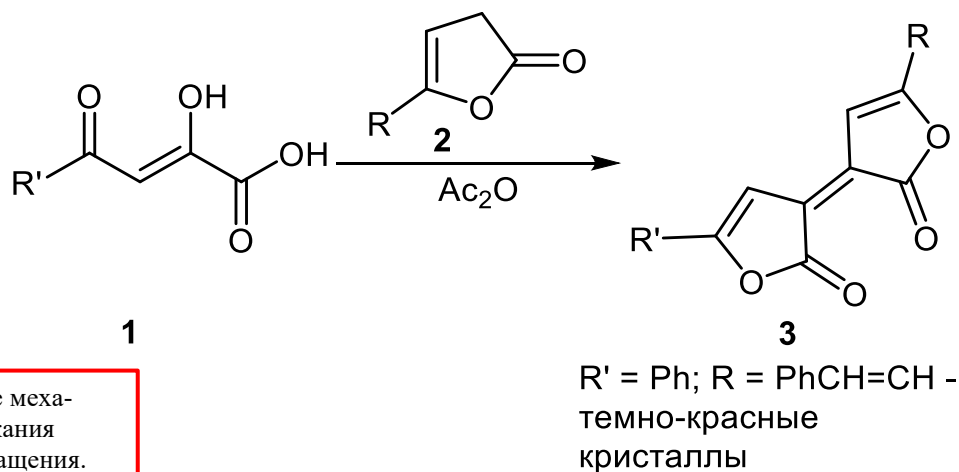


Схема 32

#### 2.4.1.2. Реакции с *O*-мононуклеофилами

Из превращений эфиров АПК со спиртами известна только их переэтерификация [Перевалов, 2001].

Большинство эфиров АрПК в условиях щелочного гидролиза неустойчивы и разлагаются на соответствующий ацетофенон, спирт и оксалат (кетонное расщепление) [Перевалов, 2001]. Кроме того, среди продуктов щелочного гидролиза эфиров АрПК были обнаружены соответствующие бензойные кислоты (кислотное расщепление).

### 2.4.1.3. Реакции с N-мононуклеофилами

АПК и их эфиры **1** реагируют с ацетатом аммония при кипячении в смеси уксусной кислоты и бензола по  $C^2=O$  с образованием с хорошими выходами соответствующих енаминов **3** – (Z)-2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еноатов (схема 33). Аналогично АПК и их эфиры **1** реагируют с первичными ариламинами **2** по  $C^2=O$  с образованием соответствующих енаминов **3** – (Z)-4-арил-2-(ариламино)-4-оксобут-2-еноатов (схема 33). Электроноакцепторные и стерически затрудненные заместители в аминах **2** приводят к снижению выходов енаминов **3** [Перевалов, 2001].

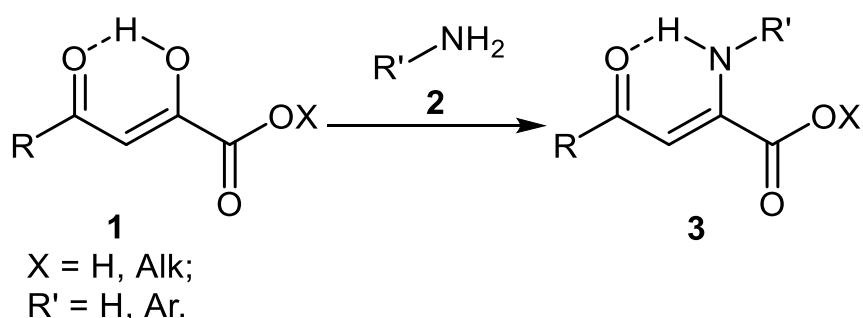


Схема 33

Предполагаемый упрощенный механизм образования енаминов **3** представлен на схеме 34 на примере реакции МЭ БПК **1** с анилином **2**. Стоит отметить, что образование соединений **3** проходит через стадию образования ТПП.

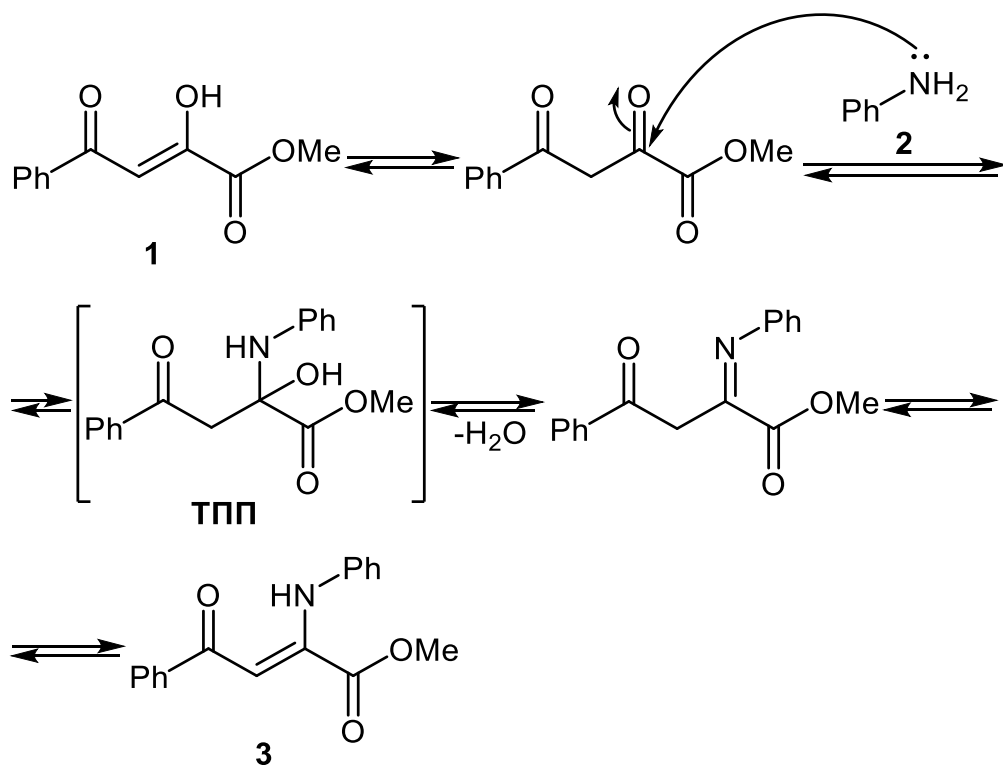


Схема 34

При исследовании *кинетики* некаталитической реакции *эфиров* АрПК с ари-  
 ламинами было показано, что эфиры АрПК участвуют в этой реакции в дикето-  
 форме (заместитель в *para*-положении эфира АрПК влияет на реакционный  
 центр по индуктивному механизму) (схема 34) [Андрейчиков, 1978а].

В протонодонорных средах было обнаружено, что эта реакция протекает че-  
 рез енольную форму эфиров АрПК **1** [Андрейчиков, 1978а; Козлов, 1984; Козлов,  
 1986]. Взаимодействие является (как и в случае некаталитической реакции) двух-  
 стадийным: катализируемое сольватированным протоном присоединение арила-  
 мина **2** к енолизованной  $\alpha$ -карбонильной группе эфиров АрПК **1** и менее чув-  
 ствительная к кислотному катализу дегидратация **ТПП** с образованием енаминов  
**3** (схема 35). Протонирование субстрата **1** при катализе протекает по  $\gamma$ -карбо-  
 нильной группе.

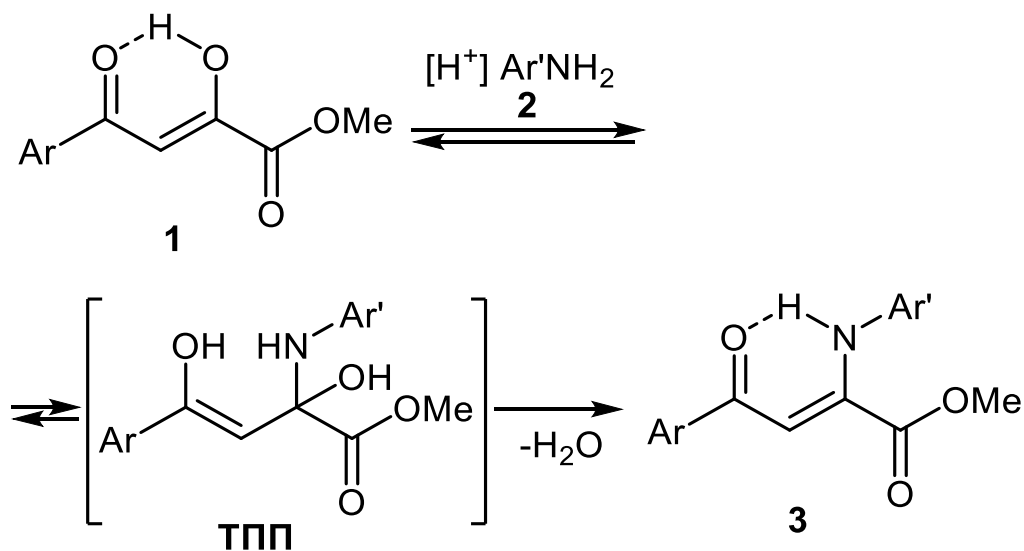


Схема 35

Механизм присоединения ариламинов к эфирам АрПК зависит от набора  
 заместителей в арильном фрагменте реагентов, природы растворителя и кис-  
 лоты, pH, а также некоторых других факторов [Андрейчиков, 1978а; Козлов,  
 1984; Козлов, 1986]. Ниже приведены некоторые обнаруженные закономерности  
 и возможные механизмы протекания этой реакции.

Действие кислых катализаторов при реакциях слабых нуклеофильных ре-  
 агентов с карбонильными соединениями сводится к увеличению поляризации  
 карбонильной группы, вследствие чего увеличивается положительный заряд на  
 карбонильном атоме углерода и облегчается атака его нуклеофилом. Однако  
 если предположить, что в каталитической реакции эфиры АрПК участвуют в  $\beta$ -  
 дикетоформе, то такое объяснение неприменимо, так как в вероятных протони-  
 рованных структурах отсутствует возможность сопряжения ароильного замести-

теля с реакционным центром. Между тем эффект сопряжения может иметь место, если принять, что эфиры АрПК реагируют с ариламинами в енолизированной форме в виде Н-хелатного цикла [Андрейчиков, 1978а].

Кроме того, известно, что β-дикарбонильные соединения в кислых средах склонны к образованию енол-оксониевого катиона, в котором протонируется не-енолизованная карбонильная группа (схема 36) [Андрейчиков, 1978а].

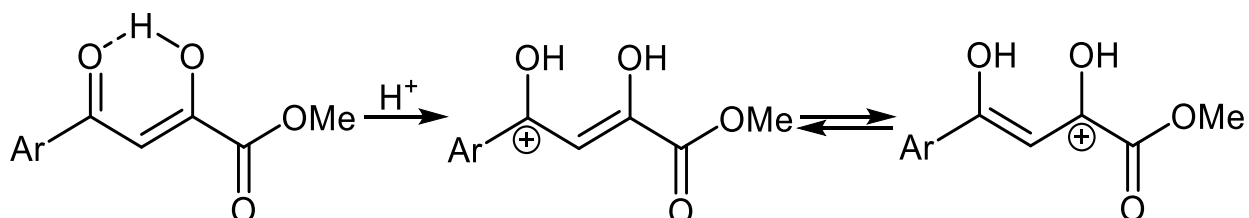


Схема 36

Благодаря сохранению системы сопряженных связей поляризация γ-карбонильной группы способствует увеличению дополнительного положительного заряда на α-карбонильном атоме углерода. В дальнейшем следует, по-видимому, атака α-карбонильного атома углерода нуклеофилом с последующей дегидратацией и образованием енамина. В отличие от некаталитической реакции в данном случае *лимитирует скорость стадия дегидратации* [Андрейчиков, 1978а].

Известно, что для взаимодействия монокарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами в апротонной среде лимитирующей стадией реакции является, как правило, разложение (дегидратация) ТПП. Это связано с тем, что гидроксильная группа является «плохой» уходящей группой, имеющей высокую основность. Кроме того, протеканию реакции по такому механизму способствует протоноинертная неполярная среда (например, толуол), где практически отсутствует стабилизация уходящей группы за счет сольватации [Козлов, 1986].

Карбоновые кислоты в различных реакциях проявляют свойства как обще-кислотных, так и бифункциональных катализаторов. При обще-кислотном механизме катализа стадии дегидратации ТПП наблюдается следующая схема реакции (схема 37) [Козлов, 1986]:

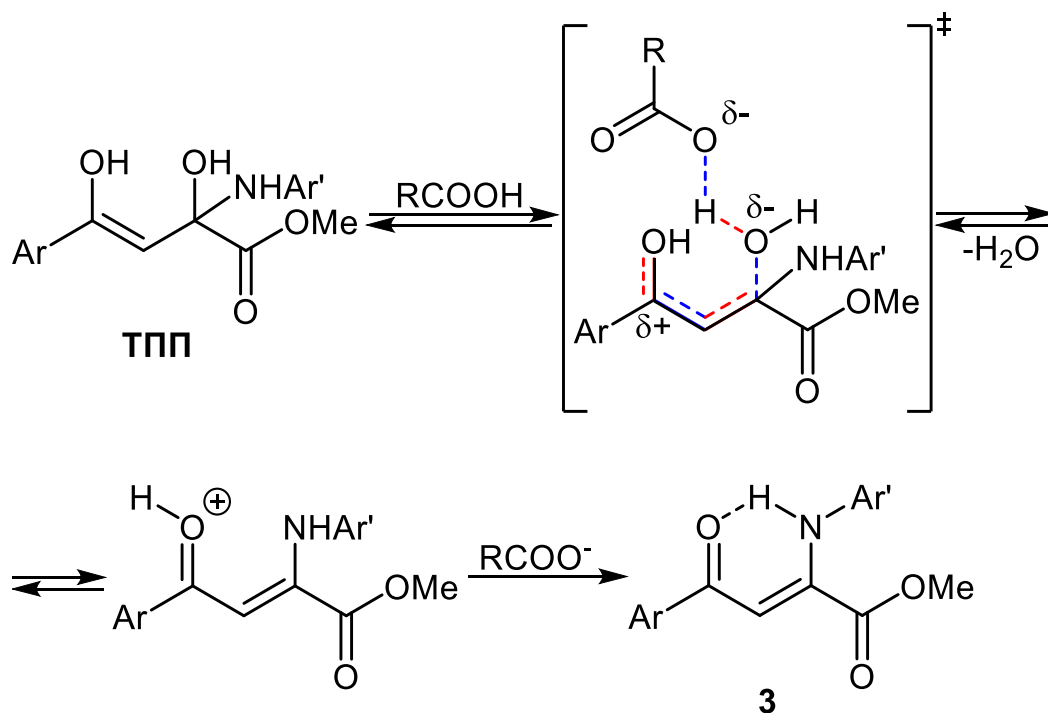


Схема 37

При бифункциональном механизме катализа стадии дегидратации ТПП наблюдается следующее переходное состояние (схема 38) [Козлов, 1986]:

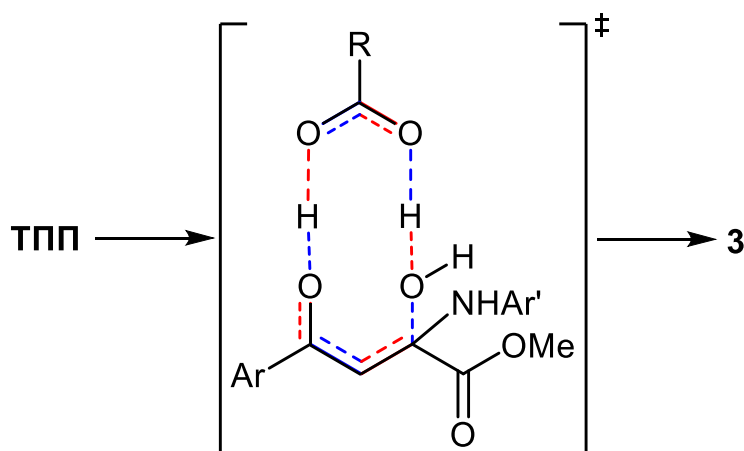


Схема 38

Использование карбоновых кислот в качестве катализатора в реакциях эфиров АрПК с ариламинами ускоряет ее в 10000–50000 раз за счет ускорения стадии дегидратации ТПП.

При исследовании кинетики реакций *АрПК* с ариламинами обнаружен внутримолекулярный катализ карбоксильной группой субстрата, способствующий течению реакции *в отсутствие внешнего катализатора* [Козлов, 1997а, Козлов, 1997б]. Это существенно отличает данную реакцию от аналогичных взаимодействий эфиров и амидов АрПК, где необходим межмолекулярный катализ

кислотами. Кроме того, катализ может осуществляться второй молекулой нуклеофила, карбоновой кислотой, второй молекулой нуклеофила и карбоновой кислотой, 1,4-диоксаном [Козлов, 1997b].

Взаимодействие АрПК с ариламинами также является двухстадийным: присоединение ариламина **2** к енолизированной  $\alpha$ -карбонильной группе АрПК **1** и дегидратация ТПП с образованием енаминов **3** (схема 39).

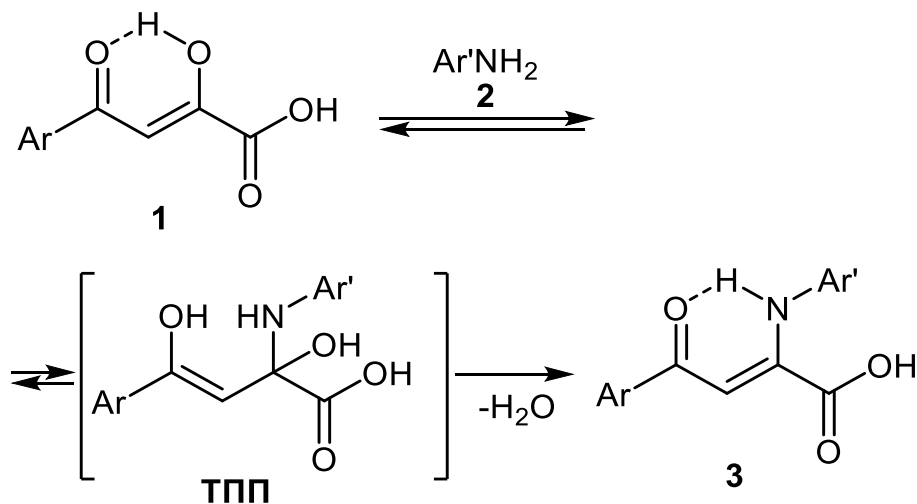


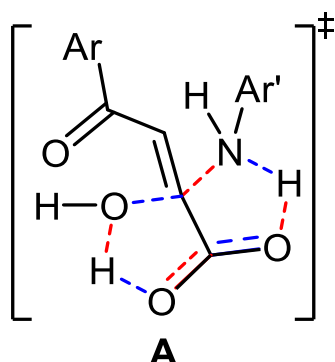
Схема 39

Рассмотрим возможные переходные состояния для данного превращения.

В качестве одного из вариантов был предложен *механизм согласованного замещения* (не путать со стадийным). Для него, например, переходное состояние можно изобразить в форме **A** (рис. 60). Одновременное увеличение нуклеофильности атакующего реагента и стабильности уходящей группы способствует течению реакции по согласованному механизму. Подобный механизм постулируется для реакций сложных эфиров с активированными 2,4-динитро- и 4-нитрофеноксильными уходящими группами в малополярных апротонных средах. Однако гидроксил является одной из самых «плохих» уходящих групп. Если не учитывать возможные циклические переносы протона, то независимо от природы нуклеофила возрастание основности уходящей группы приводит к стабилизации ТПП и увеличению вероятности стадийного механизма. Кроме того, эффективность внутримолекулярного кислотно-основного катализа выше при образовании семи- и восьмичленных циклов, а не пяти- и шестичленных. Тем более проблематично наличие двух пятичленных циклов, разделенных  $\sigma$ -связью. Известно также, что АрПК в растворах в основном енолизуются и существуют практически всегда в форме шестичленного Н-хелатного цикла с прочной ВВС. Для реакций эфиров и амидов АрПК необходим кислотный катализ, направленный по неенолизированному карбонилу  $\text{C}^4=\text{O}$ , который служит, по-видимому, не только для увеличения электрофильности субстратов, но и для их дестабилизации за счет

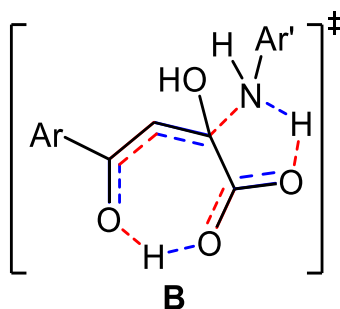


разрушения ВВС [Козлов, 1997а]. В структуре **A** таких предпосылок не просматривается. Поэтому целесообразно рассмотреть и другие варианты переходного состояния.



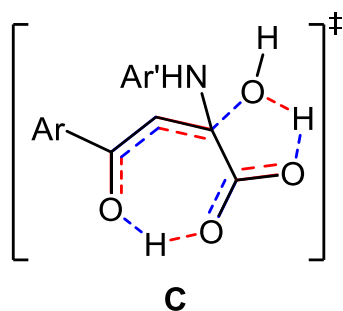
**Рис. 60.** Одно из возможных переходных состояний реакции присоединения ариламинов к АрПК. Синий пунктир – разрушающиеся связи, красный – образующиеся (среда – толуол)

Структура **B** (рис. 61) предполагает стадийный механизм с лимитирующей стадией присоединения, также сопровождающийся внутримолекулярным бифункциональным катализом карбоксильной группы. Стадийный механизм более приемлем, если рассматривать эту реакцию с позиции нуклеофильного винильного замещения при активированной двойной связи (лимитирующая стадия – присоединение). Структура **B** частично снимает возражения, высказанные относительно эффективности внутримолекулярного катализа и дестабилизации шестичленного Н-хелатного цикла [Козлов, 1997а].



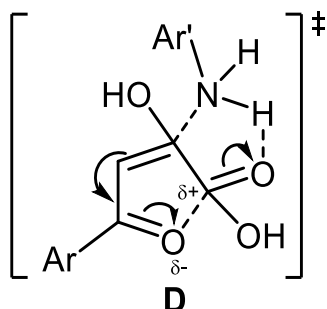
**Рис. 61.** Одно из возможных переходных состояний реакции присоединения ариламинов к АрПК. Синий пунктир – разрушающиеся связи, красный – образующиеся (среда – толуол)

В рамках стадийного механизма нельзя исключить возможность лимитирующей стадии дегидратации – структура **C** (рис. 62) [Козлов, 1997а].



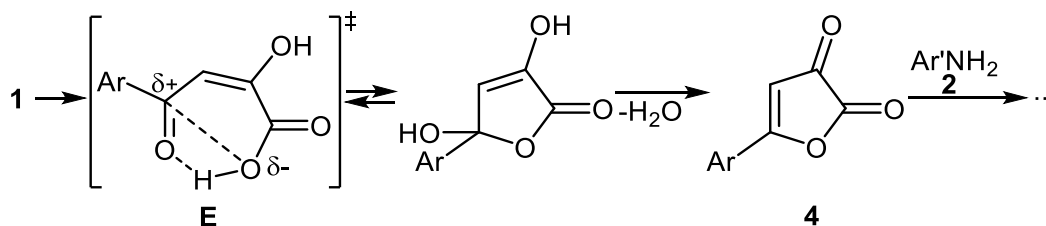
**Рис. 62.** Одно из возможных переходных состояний реакции присоединения ариламинов к АрПК. Синий пунктир – разрушающиеся связи, красный – образующиеся (среда – толуол)

Внутримолекулярный катализ карбоксильной группой не исключает и нуклеофильного механизма катализа – структура **D** (рис. 63). Это вполне возможно для АрПК, которые легко циклизируются в лактоны – 5-арилфуран-2,3-дионы. Структура **D** отражает такую циклизацию, которая сопровождается атакой нуклеофила. Однако эта структура маловероятна, поскольку подобное должно наблюдаться и для эфиров АрПК [Козлов, 1997а].



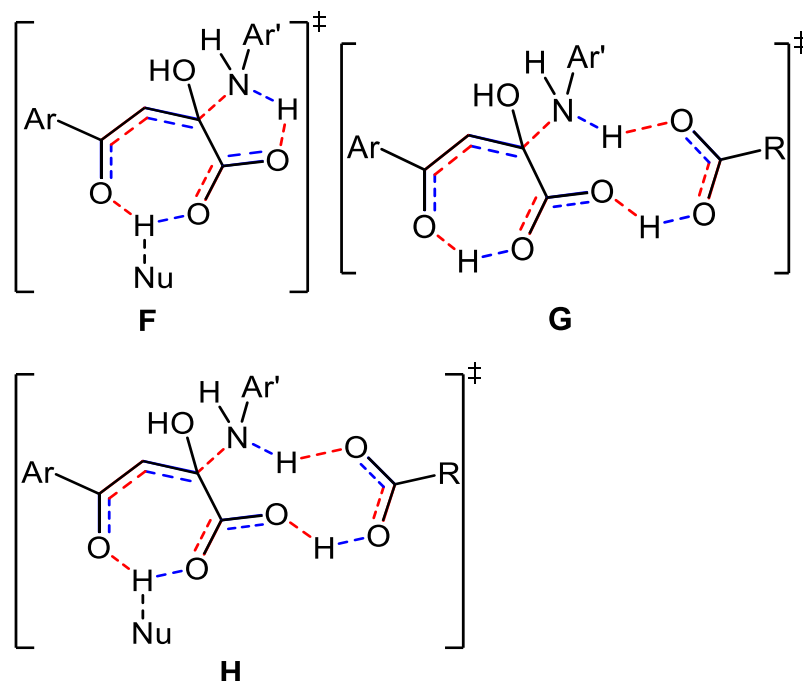
**Рис. 63.** Одно из возможных переходных состояний реакции присоединения ариламинов к АрПК (среда – толуол)

По аналогии с катализом реакции производных дикарбоновых кислот возможна другая структура – структура **E** (схема 40). Вместе с тем известно, что единственными продуктами реакции 5-арилфуран-2,3-дионов **4** с ариламинами являются ариламины АрПК, то есть нуклеофильная атака направлена на  $C^2=O$  соединений **4**, что делает реакционный путь через переходное состояние **E** также маловероятным [Козлов, 1997а].



**Схема 40.** Одно из возможных переходных состояний реакции присоединения ариламинов к АрПК (среда – толуол)

Углубленные кинетические исследования этого взаимодействия свидетельствуют о том, что наиболее вероятным переходным состоянием является структура **B** (структура **C** исключается в результате анализа констант скорости разных реакционных потоков данной реакции) [Козлов, 1997а]. Кроме того, был обнаружен катализ этой реакции карбоновой кислотой, второй молекулой нуклеофила, а также совместно второй молекулой нуклеофила и карбоновой кислотой; предложены структуры переходных состояний – структуры **F-H** (рис. 64) [Козлов, 1997а].



**Рис. 64. Возможные переходные состояния реакции присоединения ариламинов к АрПК при катализе второй молекулой нуклеофила (структура F), карбоновой кислотой (структура G), совместно второй молекулой нуклеофила и карбоновой кислотой (структура H). Синий пунктир – разрушающиеся связи, красный – образующиеся (среда – толуол)**

При исследовании влияния растворителя на кинетику реакции АрПК с ариламинами было обнаружено, что в данной реакции толуол является специфически сольватирующим растворителем, а при проведении реакции в 1,4-диоксане полностью отсутствует внутримолекулярный катализ. Диоксан, вероятно, образуя с ариламинами водородные связи, препятствует его ассоциации с субстратом, но одновременно увеличивает нуклеофильность реагента. Так как диоксан по способности к ассоциации почти не уступает анилину, то он может действовать как основной катализатор, способствуя переносу протона в семи- и девятичленных циклах – структура **I** (рис. 65) [Козлов, 1997b].

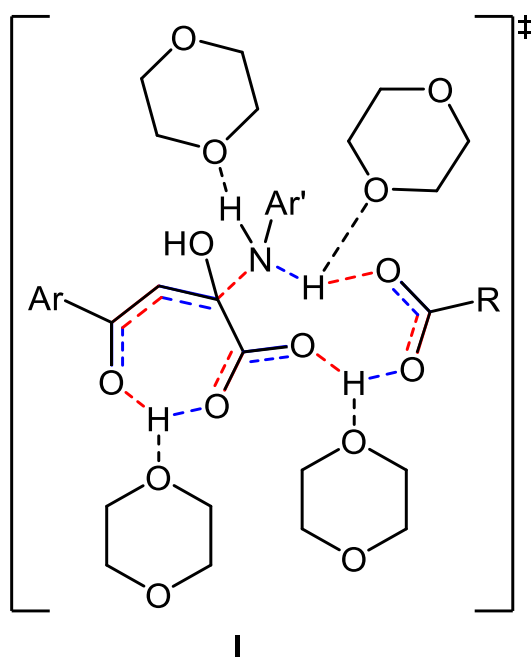


Рис. 65. Возможное переходное состояние реакции присоединения ариламино в к АрПК. Синий пунктир – разрушающиеся связи, красный – образующиеся (среда – 1,4-диоксан)

Рассмотрим некоторые возможные формы, в которых могут существовать молекулы эфиров 4-арил-2-(ариламино)-4-оксобут-2-еноатов, на примере метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (рис. 66). Возможные формы (рис. 66): форма **A** – (*Z*)-иминоенол с ВВС, форма **B** – иминокетон, форма **C** – (*Z*)-енаминокетон с ВВС, форма **D** – (*E*)-енаминокетон.

В каких еще формах может существовать соединение с рис. 66?

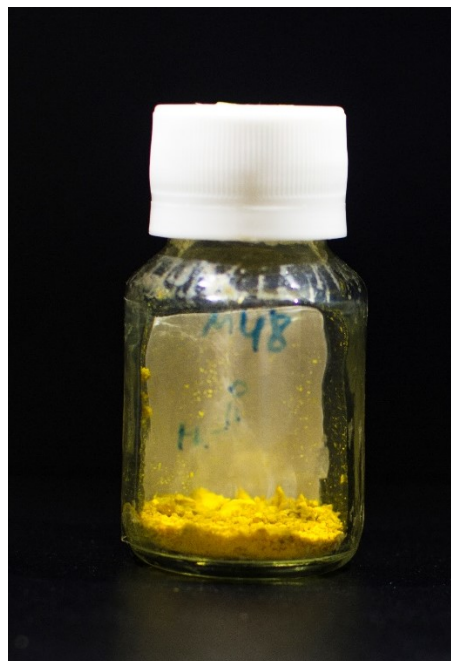
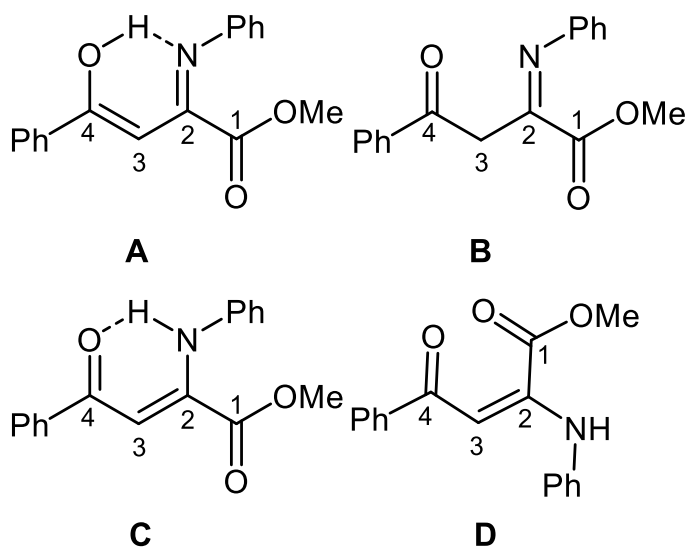
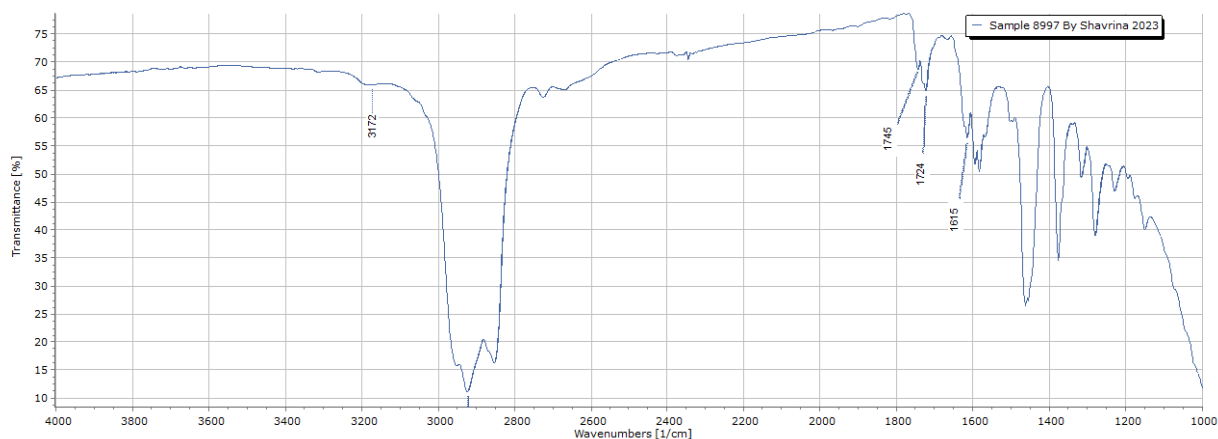


Рис. 66. Возможные формы существования метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (слева) и его внешний вид (справа)

В ИК спектре метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (рис. 67) присутствуют полосы валентных колебаний  $C^4=O$  при  $1615\text{ см}^{-1}$ , полосы валентных колебаний  $C^1=O$  при  $1724\text{--}1745\text{ см}^{-1}$ . Полосы валентных колебаний группы  $N-H$  обычно уширены и смещены в область поглощения связей  $C-H$ , вследствие чего обычно не наблюдаются в спектре, но на рис. 67 присутствует полоса при  $3172\text{ см}^{-1}$ , которая может соответствовать валентным колебаниям группы  $N-H$ .



**Рис. 67. ИК спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (вазелиновое масло)**

ЯМР спектры метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (рис. 68–80) показывают, что он преимущественно находится в форме **C** – (*Z*)-енаминокетон с ВВС.

В ЯМР спектрах метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата, записанных в дейтерохлороформе ( $CDCl_3$ ), имеются сигналы исключительно (*Z*)-енаминокетонной формы **C**.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц):  $\delta = 12.03$  с (1H,  $NH_{\text{хелат.}}$ ), 7.96 м (2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.55–7.44 м (3H,  $CH_{Ar}$ ), 7.32 м (2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.16 м (1H,  $CH_{Ar}$ ), 7.02 м (2H,  $CH_{Ar}$ ), 6.41 с (1H,  $C^3H$ ), 3.73 с (3H,  $CH_3$ ) м.д.  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 100 МГц):  $\delta = 191.3$  ( $C^4$ ), 165.0 ( $C^1$ ), 149.5 ( $C^2$ ), 139.7 ( $C_{Ar}$ ), 138.9 ( $C_{Ar}$ ), 132.1 ( $C_{Ar}$ ) (+), 129.2 ( $2C_{Ar}$ ) (+), 128.5 ( $2C_{Ar}$ ) (+), 127.5 ( $2C_{Ar}$ ) (+), 125.1 ( $C_{Ar}$ ) (+), 121.6 ( $2C_{Ar}$ ) (+), 96.8 ( $C^3$ ) (+), 52.7 ( $CH_3$ ) (+) м.д.

В ЯМР спектрах метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата, записанных в ДМСО- $d_6$  ( $DMSO-d_6$ ), имеются сигналы (*Z*)-енаминокетонной формы **C**, а также (*E*)-енаминокетонной формы **D**.  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 400 МГц): форма **C**:  $\delta = 11.92$  с (1H,  $NH_{\text{хелат.}}$ ), 7.99 м (2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.63–7.08 гр.с (8H, CH), 6.48 с (1H,  $C^3H$ ), 3.74 с (3H,  $CH_3$ ) м.д.; форма **D**:  $\delta = 9.77$  с (1H, NH), 7.78 м (2H,  $CH_{Ar}$ ), 7.63–7.08 гр.с (8H, CH), 6.42 с (1H,  $C^3H$ ), 3.83 с (3H,  $CH_3$ ) м.д.  $^{13}C$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ , 100 МГц): форма **C**:  $\delta = 189.9$  ( $C^4$ ), 164.1 ( $C^1$ ), 149.1 ( $C^2$ ), 139.0–120.9 гр.с ( $C_{Ar}$ ), 95.9 ( $C^3$ ) (+), 52.9 ( $CH_3$ ) (+) м.д.; форма **D**:  $\delta = 186.5$  ( $C^4$ ), 165.9 ( $C^1$ ), 150.3 ( $C^2$ ), 139.0–120.9 гр.с ( $C_{Ar}$ ), 92.4 ( $C^3$ ) (+), 52.4 ( $CH_3$ ) (+) м.д. Соотношение формы **C** и формы **D**  $\sim 5$  к 2.

<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Comment</b>	MAN8523 1H	<b>Date</b>	24 Oct 2023 02:07:28
<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	16384
<b>Receiver Gain</b>	70.85	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2461.4089	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33
				<b>Temperature (degree C)</b>	40.001

MAN8523.010.009

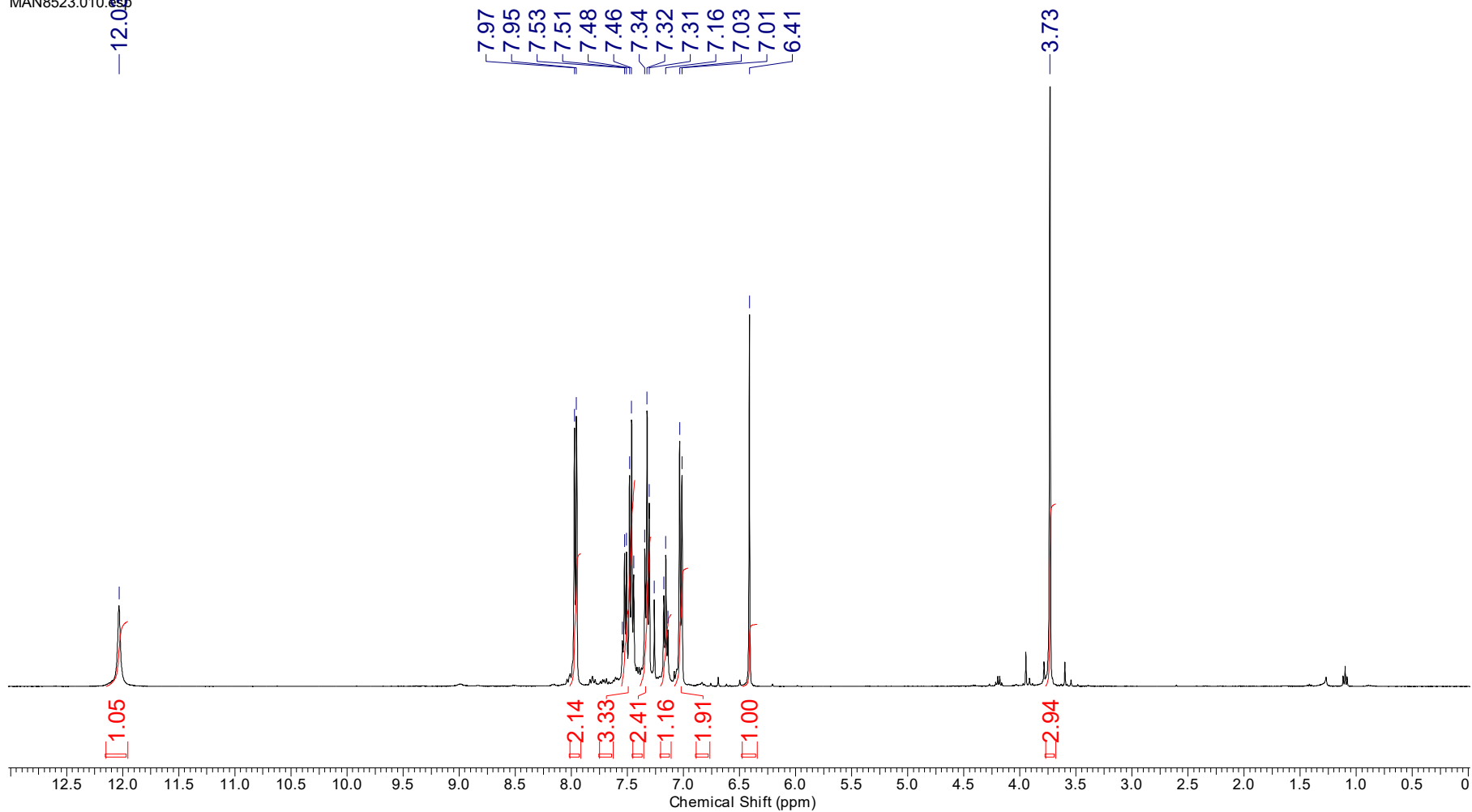


Рис. 68.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN8523 13C				
<b>Date Stamp</b>	24 Oct 2023 02:37:20						
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Receiver Gain</b>		<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11572.5645
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000		

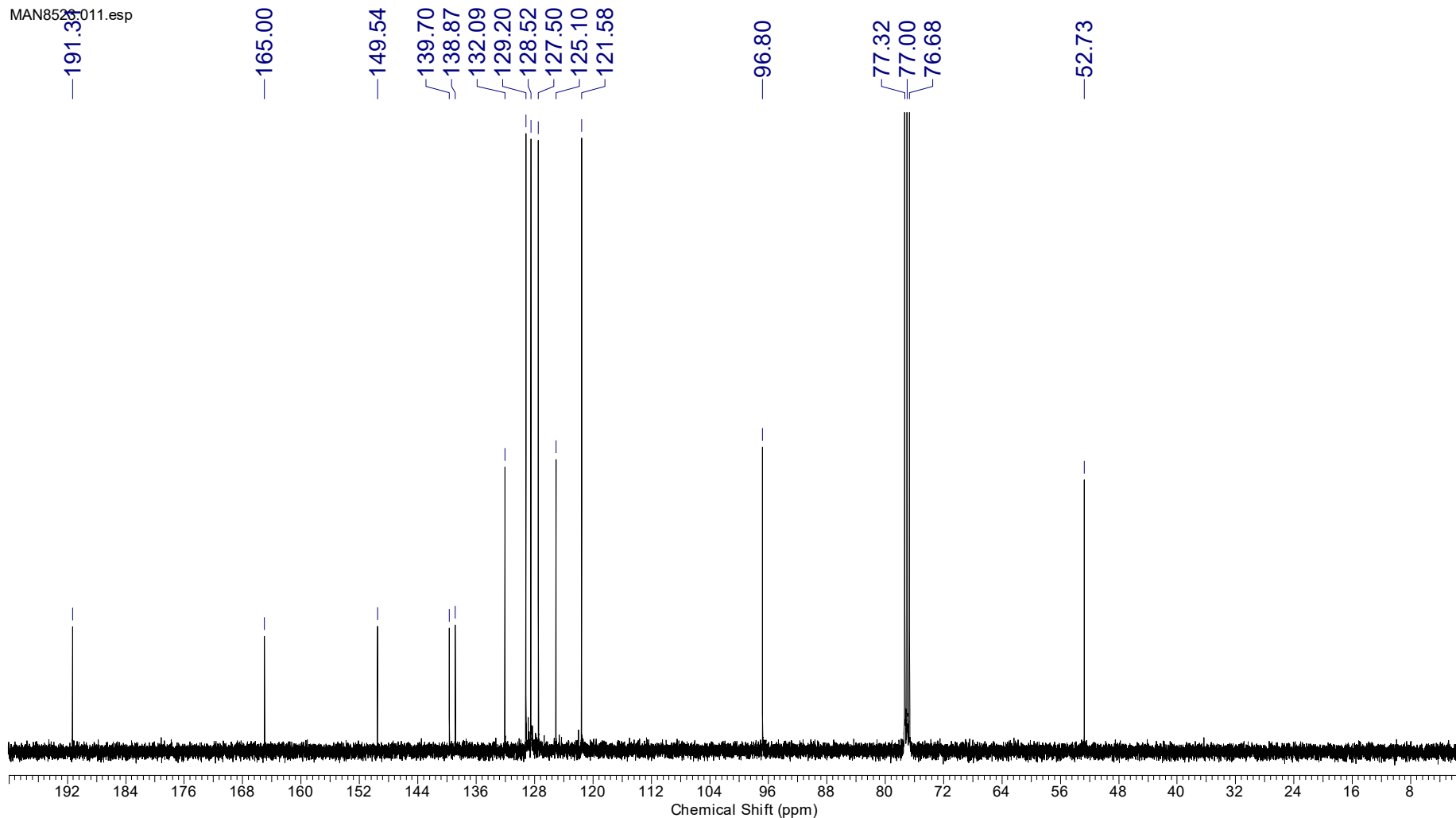


Рис. 69.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN8523 13C DEPT135	<b>Date</b>	24 Oct 2023 02:41:36
<hr/>					
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Original Points Count</b>	32768
		<b>Temperature (degree C)</b>	40.000	<b>Receiver Gain</b>	196.95
				<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971

MAN8523.012.esp

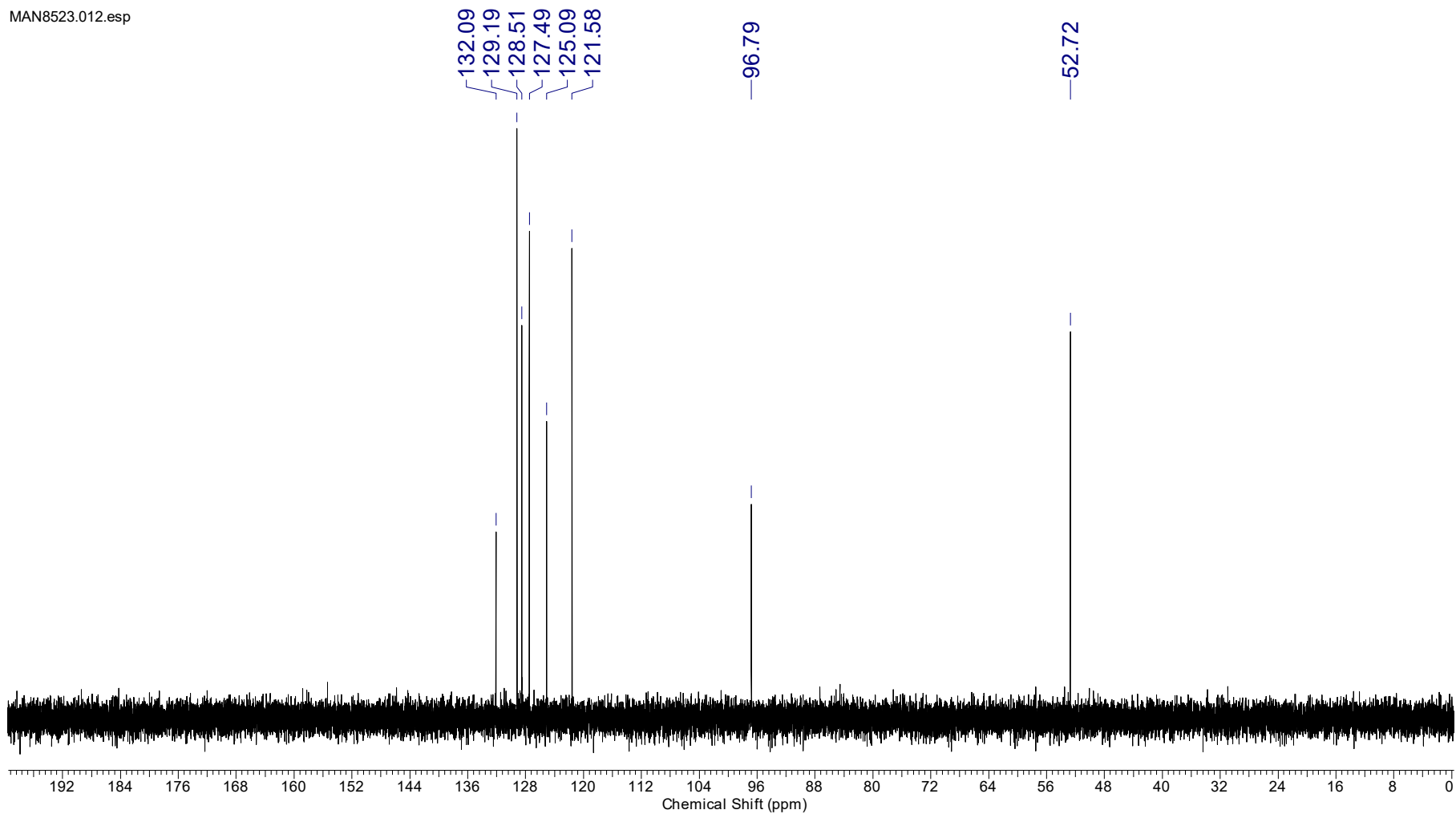


Рис. 70. DEPT135 спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (CDCl<sub>3</sub>)



<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	24 Oct 2023 14:48:00		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	2	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpsisp2.3
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.044
<b>Title</b>	MAN8523 13C HSQC		

MAN8523.017.001.2rr.esp

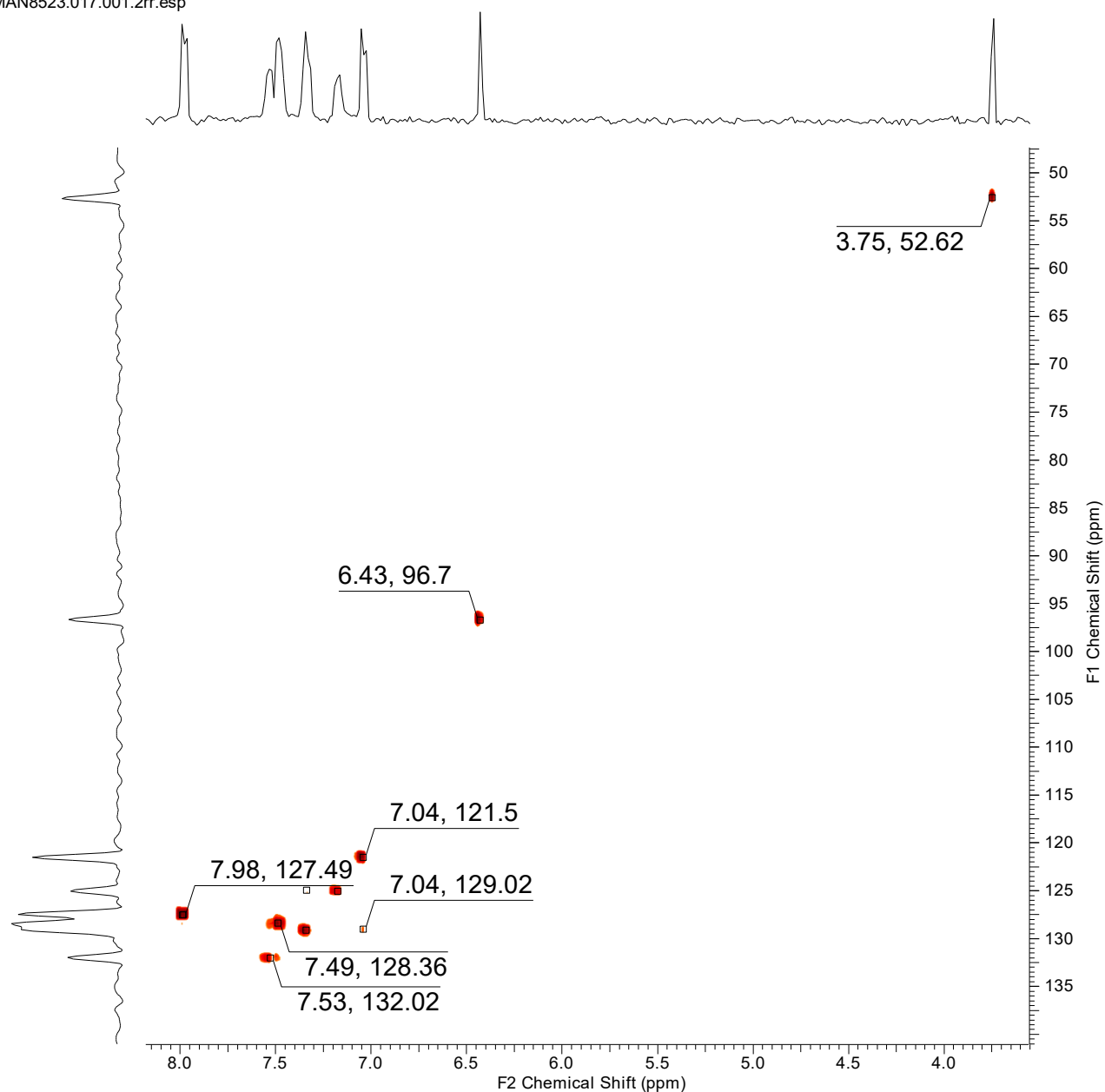


Рис. 71. HSQC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1864, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	24 Oct 2023 14:46:54		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpplndqf
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5491.82, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	39.995
<b>Title</b>	MAN8523 13C HMBC		

MAN8523.018.001.2rr.esp

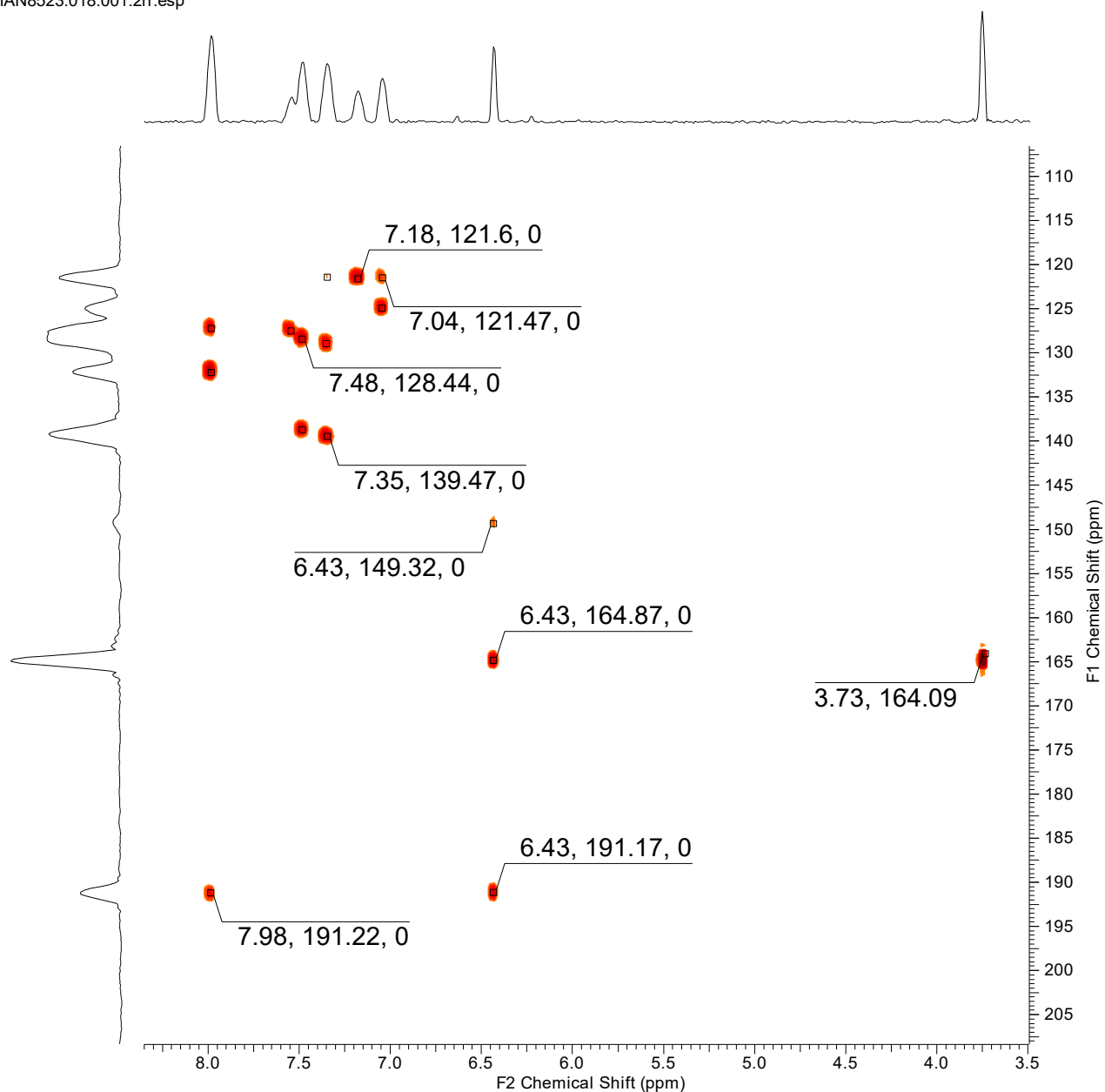
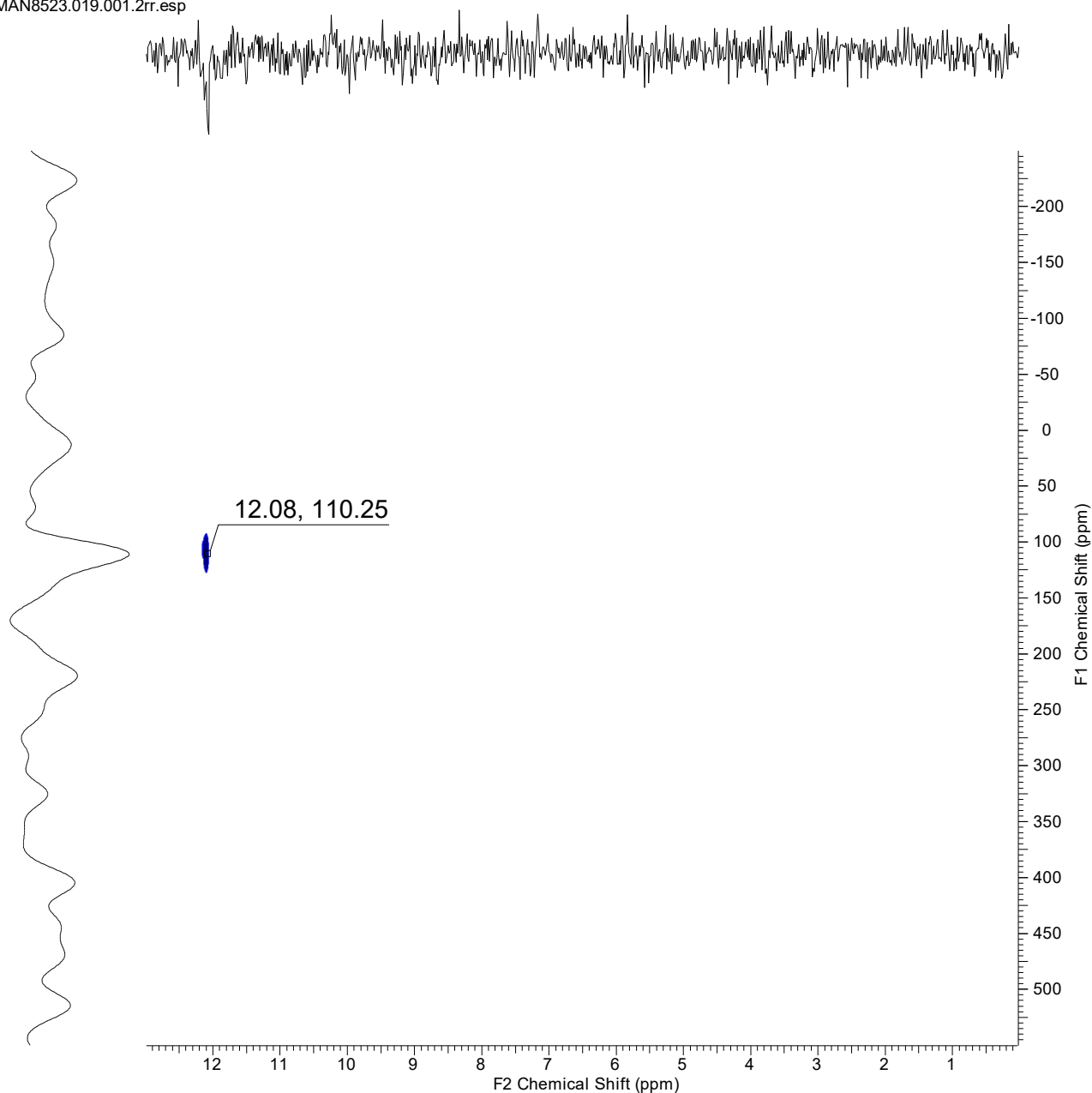


Рис. 72. HMBC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0079)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	26 Oct 2023 20:03:56		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 40.55)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>15</sup> N)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcetgpsi2
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 32435.83)	<b>Temperature (degree C)</b>	27.007
<b>Title</b>	MAN8523 15NC HSQC		

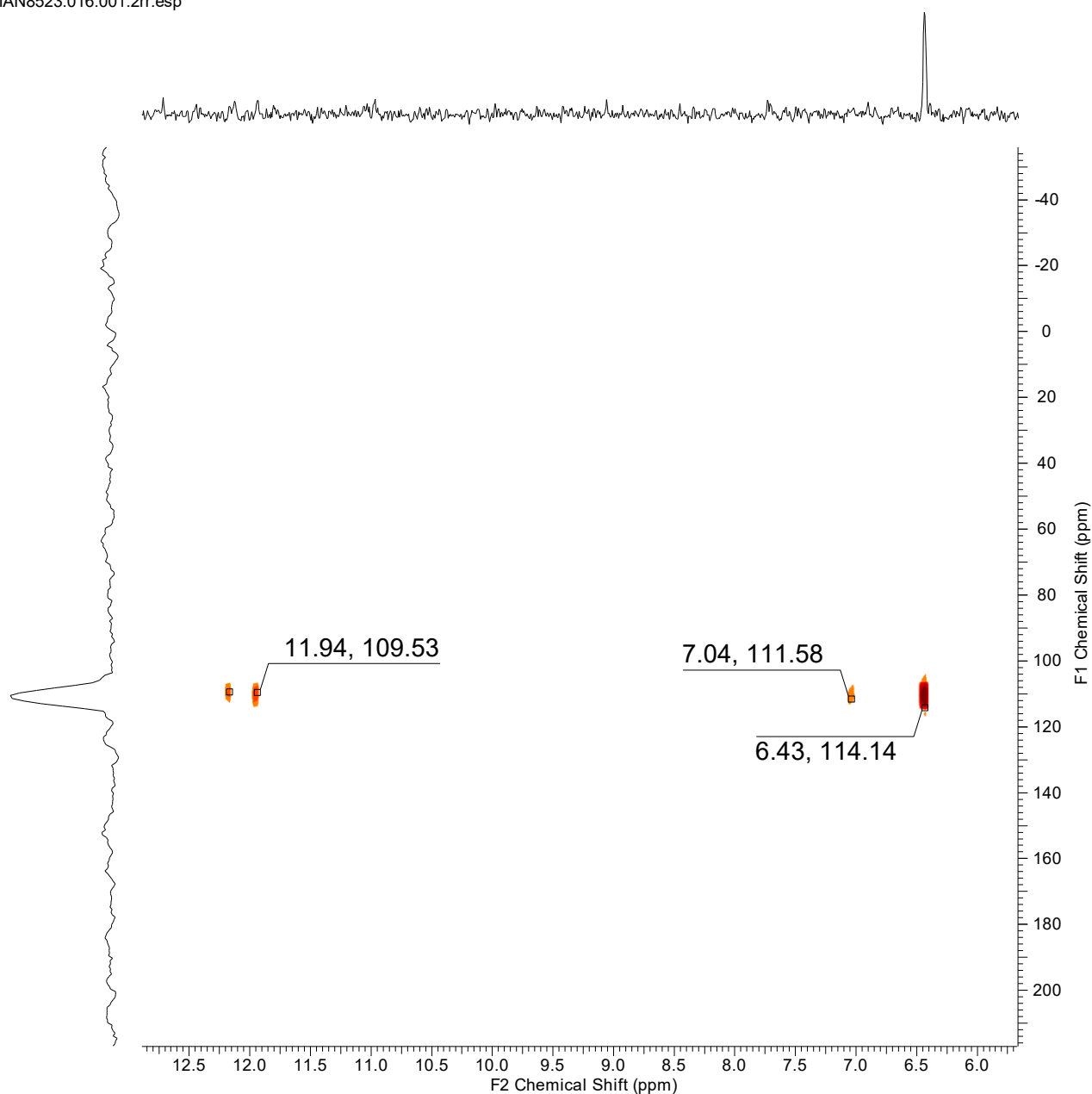
MAN8523.019.001.2rr.esp



**Рис. 73. HSQC (<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (CDCl<sub>3</sub>)**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1864, 0.0039)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	24 Oct 2023 14:48:48		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 40.55)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>15</sup> N)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpndqf
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5491.82, 32435.83)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
<b>Title</b>	MAN8523 15N HMBC		

MAN8523.016.001.2rr.esp



**Рис. 74. HMBC (<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (CDCl<sub>3</sub>)**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.0894	<b>Comment</b>	MAN8523 N proton		<b>Date</b>	23 Oct 2023 23:59:28	
<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zg30
<b>Receiver Gain</b>	109.22	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2467.9832
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.58	<b>Temperature (degree C)</b>	39.997		

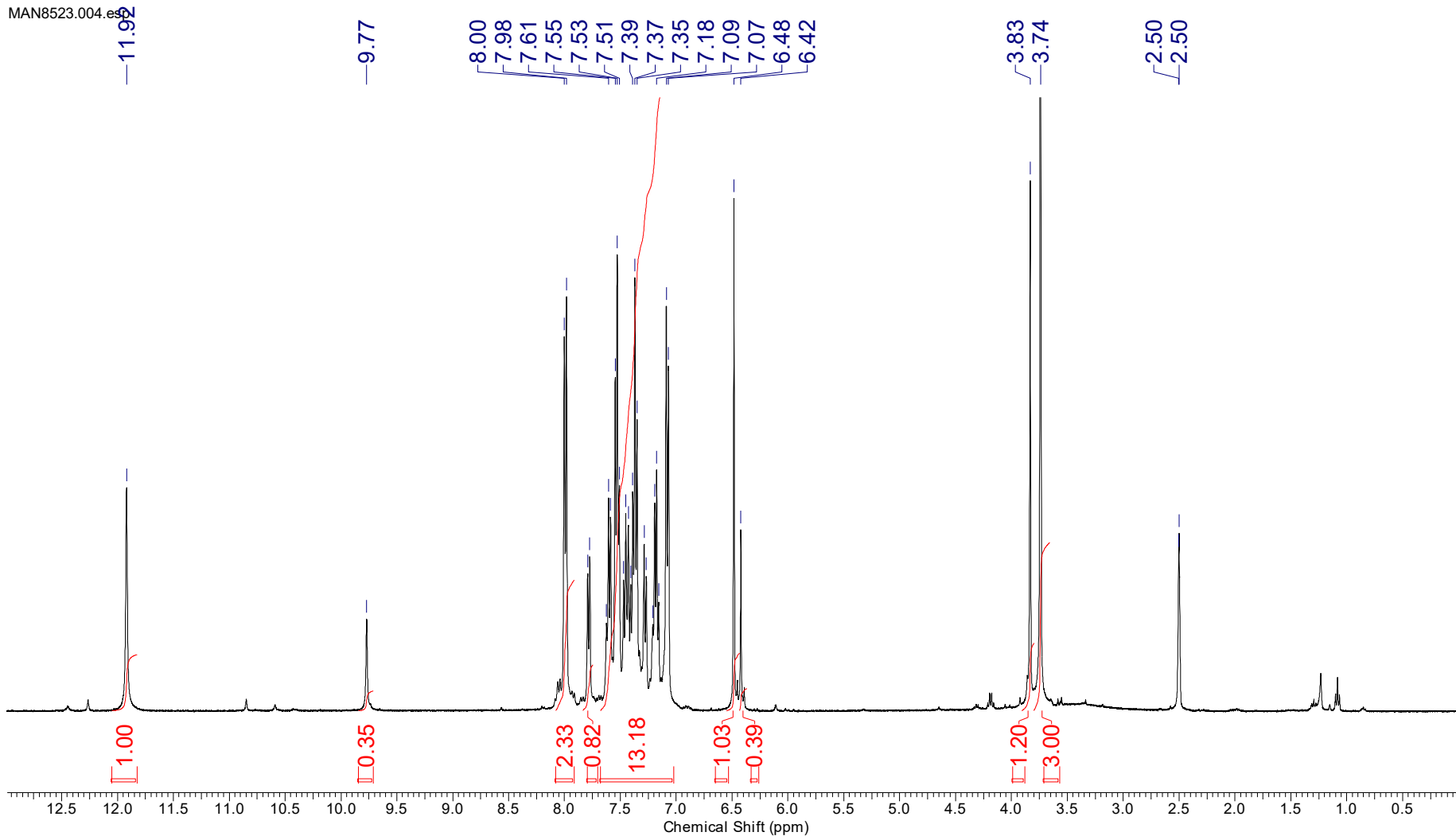


Рис. 75.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN8523 13C	<b>Date</b>	23 Oct 2023 20:06:56
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Solvent</b>	DMSO-d6
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	39.965
				<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30
				<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.2607

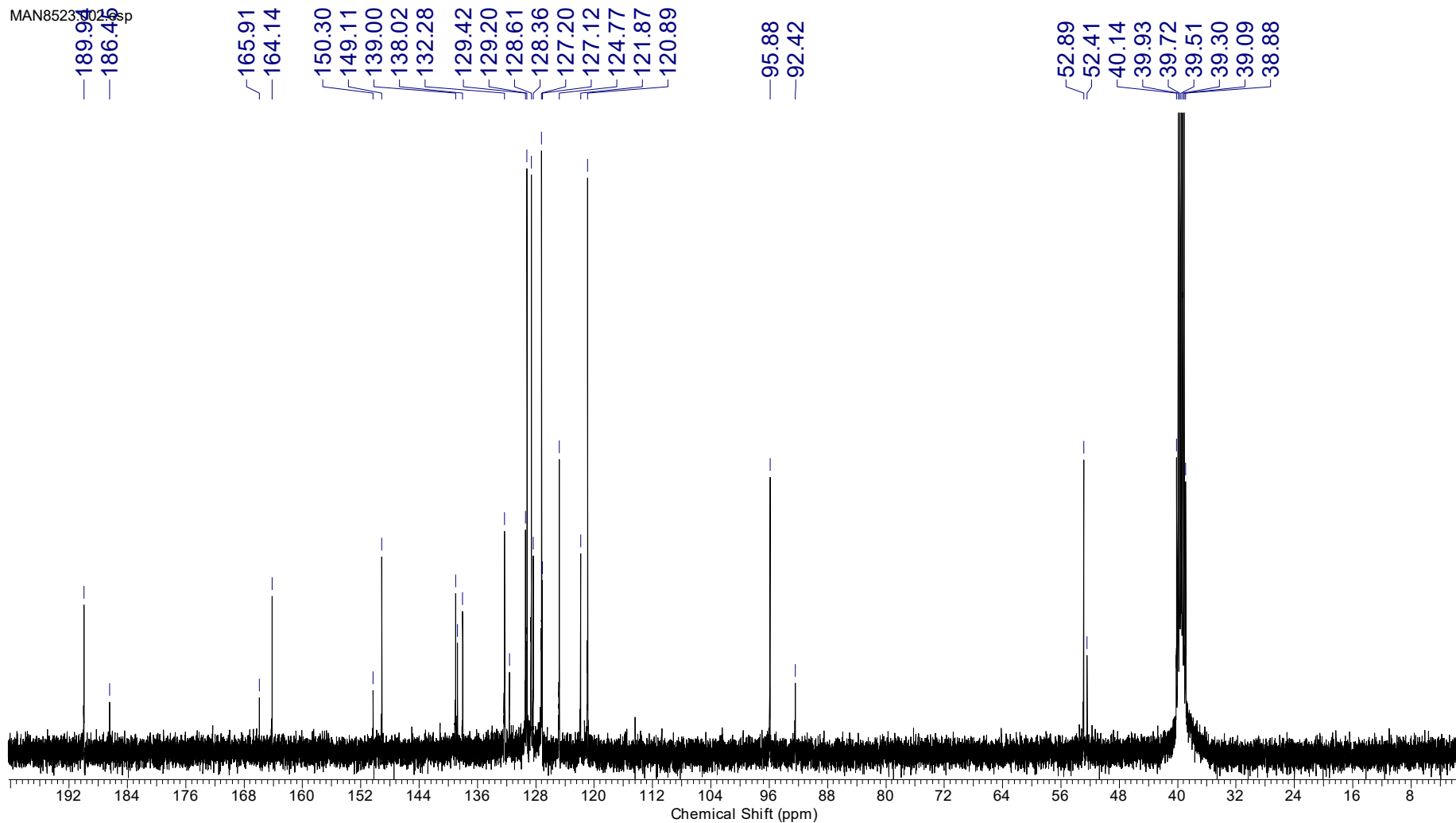


Рис. 76.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN8523 13C DEPT135	<b>Date</b>	23 Oct 2023 23:57:20
				<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135
<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971
<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	39.998	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135

MAN8523.003.esp

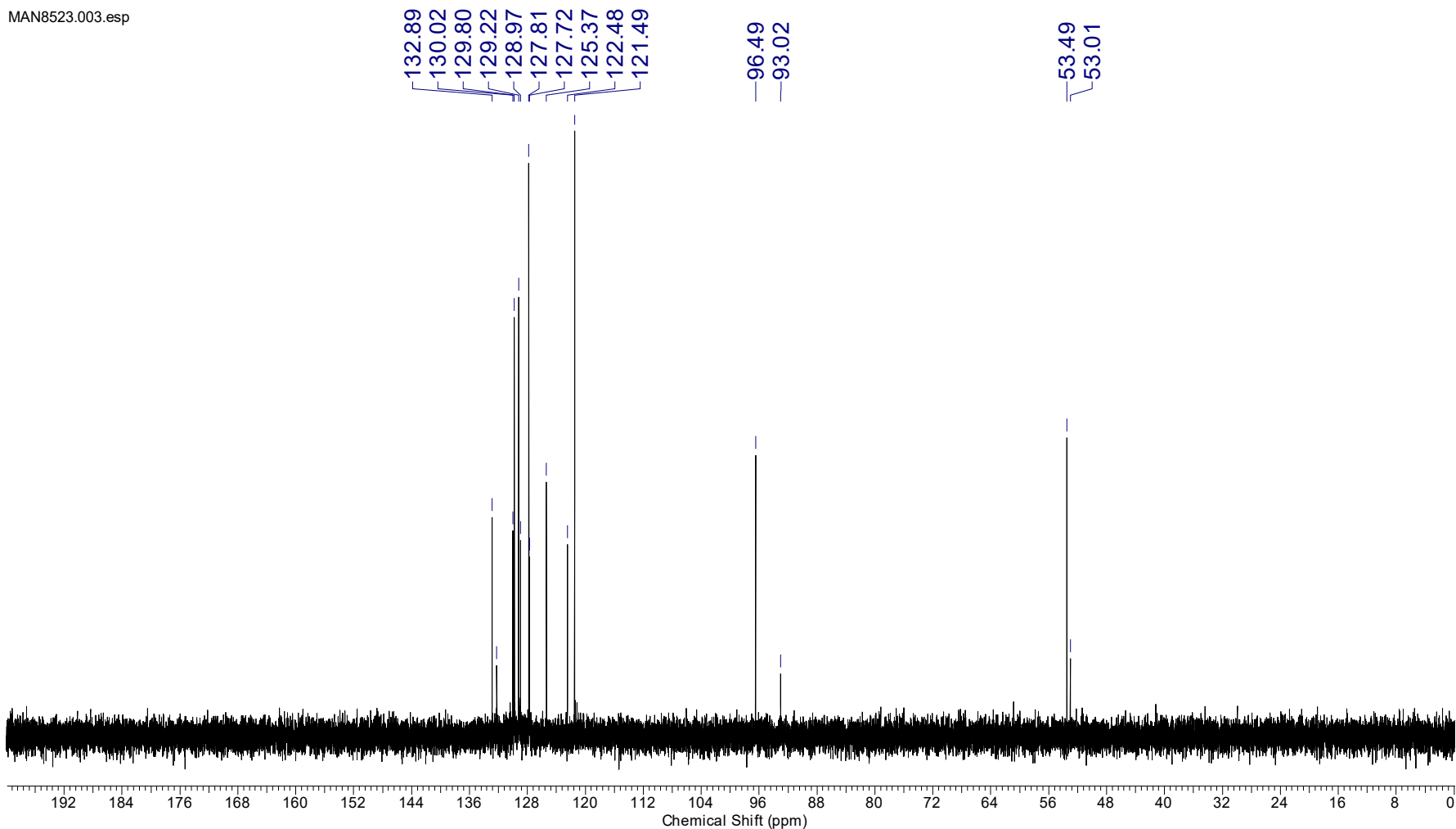


Рис. 77. DEPT135 спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	24 Oct 2023 14:42:52		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	2	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpsisp2.3
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.044
<b>Title</b>	MAN8523 13C HSQC		

MAN8523.008.001.2rr.esp

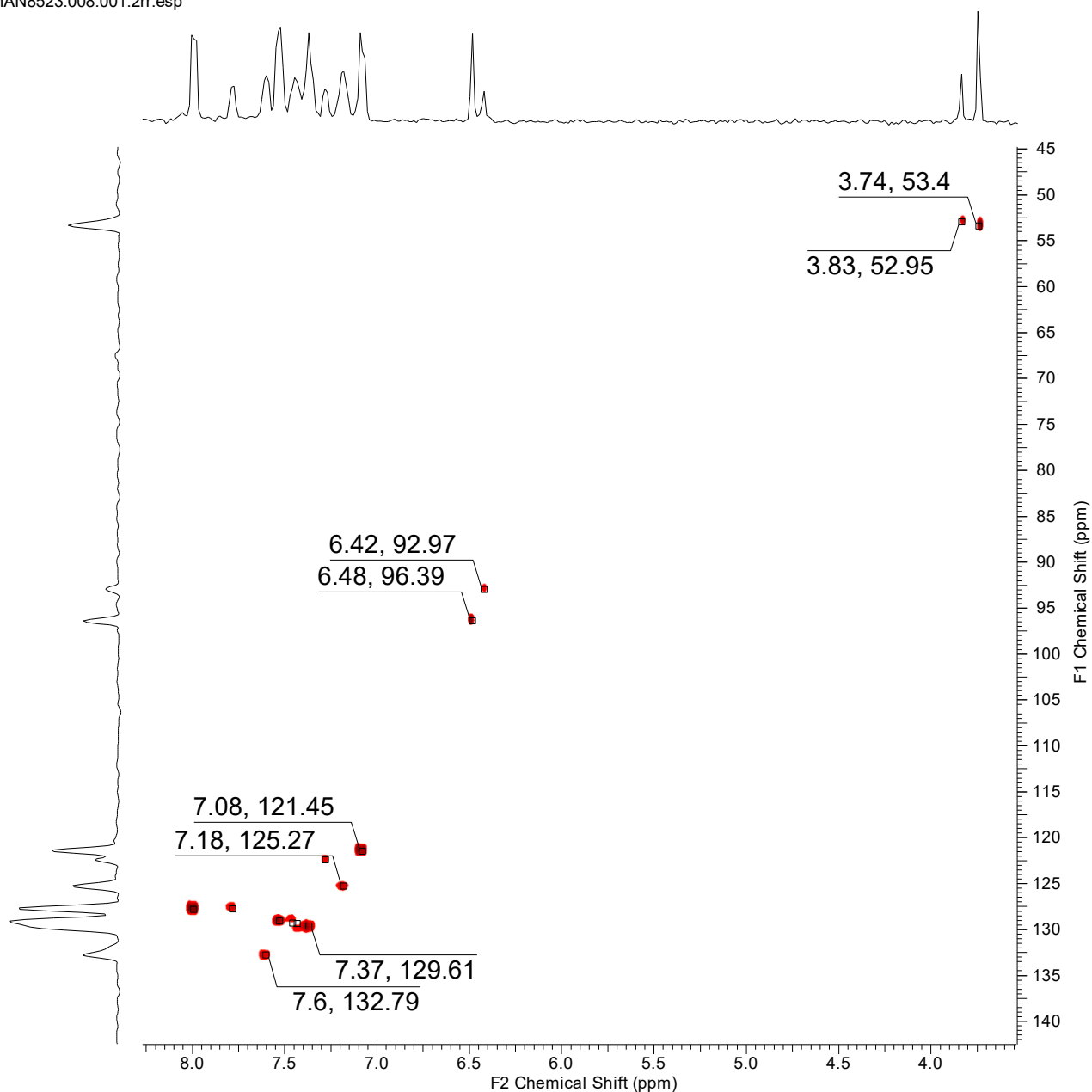


Рис. 78. HSQC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1884, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	24 Oct 2023 14:41:30		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpndqf
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5432.13, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	39.996
<b>Title</b>	MAN8523 13C HMBC		

MAN8523.009.001.2rr.esp

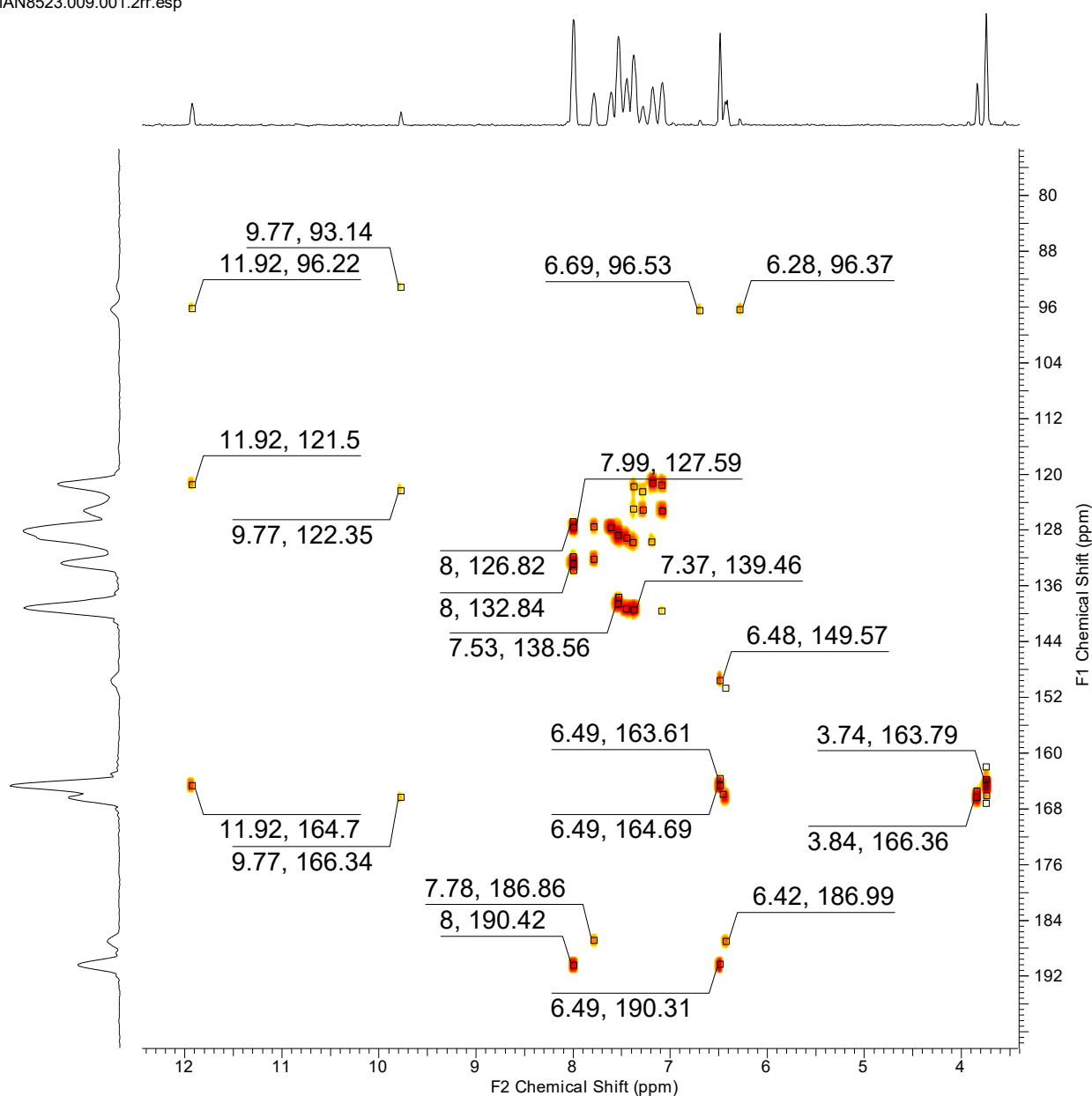


Рис. 79. HMBC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1884, 0.0039)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	24 Oct 2023 14:43:40		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 40.55)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>15</sup> N)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpndqf
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5432.13, 32435.83)	<b>Temperature (degree C)</b>	39.998
<b>Title</b>	MAN8523 15N HMBC		

MAN8523.007.001.2rr.esp

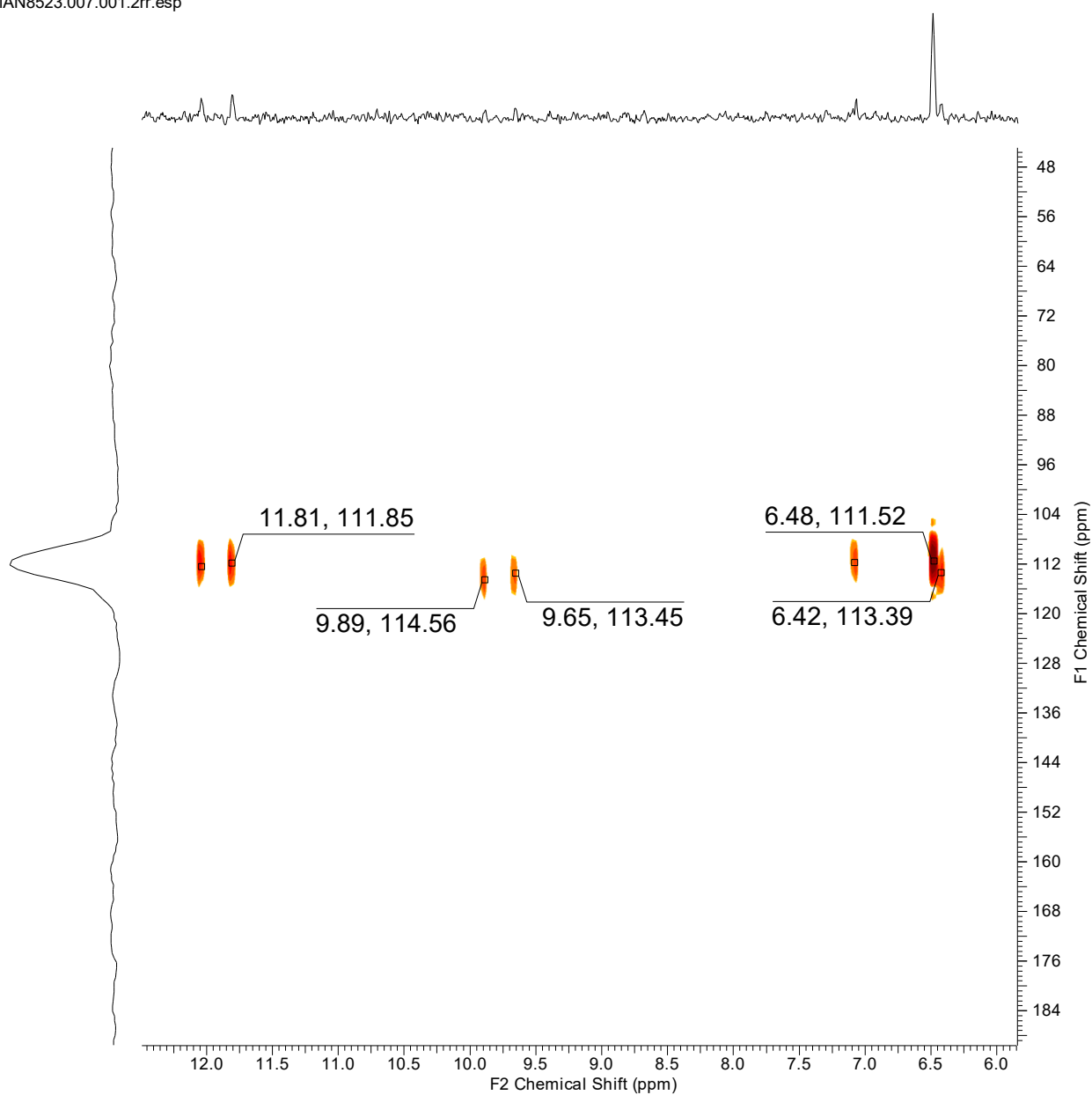
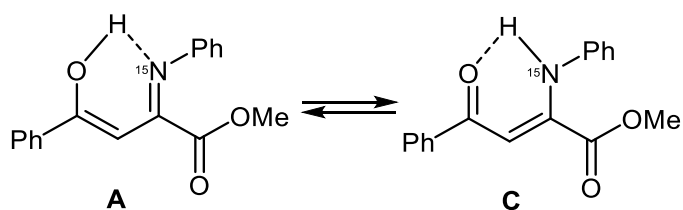


Рис. 80. HMBC (<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N) спектр метил 4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$^1\text{H}$  ЯМР спектроскопией метил (*Z*)-4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата, обогащенного изотопом  $^{15}\text{N}$ , изучена внутривеликая таутомерия этого соединения (60 МГц, точность измерения  $\delta \pm 0.02$  м.д., КССВ  $\pm 0.2$  Гц) (схема 41). Изменение температуры раствора метил (*Z*)-4-оксо-4-фенил-2-(фениламино)бут-2-еноата в диапазоне  $-20 \div +75$  °С в  $\text{CCl}_4$  практически не влияет на параметры спектров  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta_{\text{NH}} = 12.03\text{--}12.08$  м.д.,  $\delta_{\text{C}^3\text{H}} = 6.31\text{--}6.32$  м.д.,  $^1J_{\text{NH}}^{15} = 90.7\text{--}91.0$  Гц,  $^3J_{\text{NC}^2\text{C}^3\text{H}}^{15} = 3.5\text{--}3.6$  Гц), что исключает внутривеликую таутомерию в этих соединениях в неполярном растворителе. Аналогичная ситуация наблюдается в хлороформе, обладающем слабыми протонодонорными свойствами, параметры спектров  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta_{\text{NH}} = 12.02\text{--}12.12$  м.д.,  $\delta_{\text{C}^3\text{H}} = 6.41\text{--}6.47$  м.д.,  $^1J_{\text{NH}}^{15} = 90.5\text{--}91.4$  Гц,  $^3J_{\text{NC}^2\text{C}^3\text{H}}^{15} = 3.4\text{--}3.6$  Гц) в диапазоне  $-60 \div +60$  °С также остаются практически неизменными. Следовательно, из двух конкурирующих факторов – выгодность структуры за счет увеличения цепи сопряжения и значительная величина энергии, требуемой для отрыва протона группы NH – последний является определяющим для структуры ВВС, и внутривеликая таутомерия в  $\beta$ -енаминокетонах отсутствует [Курковская, 1975].

Какую форму в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР будет иметь сигнал протона  $^{15}\text{NH}$  в структурах?



В какой структуре длиннее цепь сопряжения?

Схема 41

Отдельно стоит рассмотреть формы, в которых существуют молекулы 4-арил-2-(ариламино)-4-оксобут-2-еновых кислот. Рассмотрим этот вопрос на примере 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (рис. 81). Возможные формы (рис. 81): форма А – (*Z*)-енаминокетон с ВВС  $\text{NH}\cdots\text{O}$ , форма В – (*E*)-енаминокетон с ВВС  $\text{OH}\cdots\text{O}$  [Шапетько, 1985].

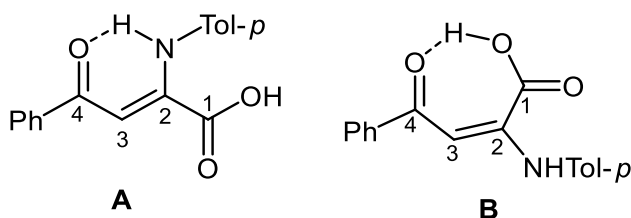
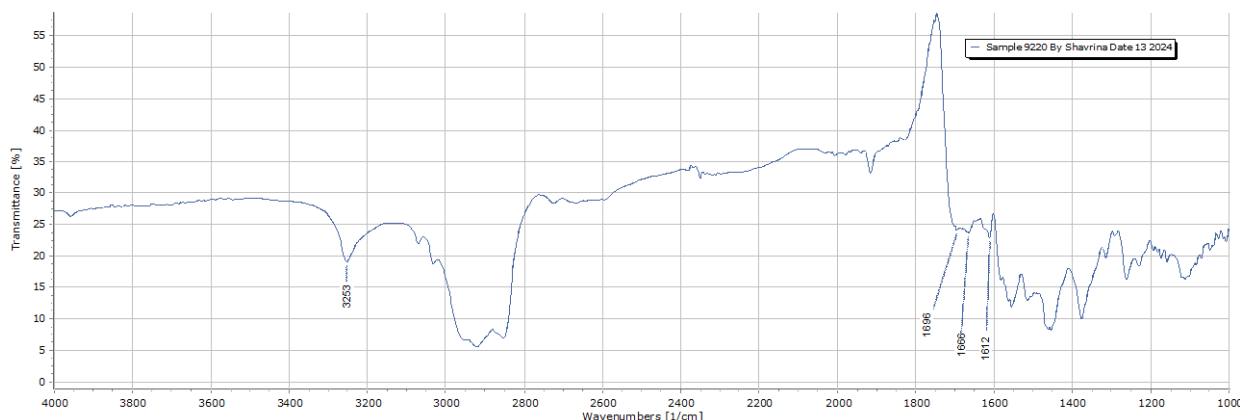


Рис. 81. Возможные формы существования 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты

В ИК спектре 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (рис. 82) присутствуют полоса валентных колебаний  $\text{C}^4=\text{O}$  при  $1612\text{ см}^{-1}$ , полосы валентных колебаний  $\text{C}^1=\text{O}$  при  $1666\text{--}1696\text{ см}^{-1}$ . Полосы валентных колебаний группы N–H обычно уширены и смещены в область поглощения связей

C–H, вследствие чего обычно не наблюдаются в спектре. На рис. 82 присутствует полоса при  $3253\text{ см}^{-1}$ , которая может соответствовать валентным колебаниям группы N–H и/или O–H.



**Рис. 82. ИК спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (вазелиновое масло)**

ЯМР спектры 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (рис. 83–94) показывают, что в зависимости от растворителя она преимущественно находится либо в форме **A** – (*Z*)-енаминокетон с ВВС NH $\cdots$ O, либо в форме **B** – (*E*)-енаминокетон с ВВС OH $\cdots$ O.

В ЯМР спектрах 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты, записанных в дейтерохлороформе (CDCl $_3$ ), имеется два набора сигналов, принадлежащих (*Z*)-енаминокетонной с ВВС NH $\cdots$ O форме **A** (минорная) и (*E*)-енаминокетонной с ВВС OH $\cdots$ O форме **B** (основная).  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl $_3$ , 400 МГц): форма **B**:  $\delta = 9.13$  с (1H, NH), 7.80 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 7.53 м (1H, CH $_{Ar}$ ), 7.40 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 7.32 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 7.22 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 6.64 с (1H, C $^3$ H), 2.42 с (3H, CH $_3$ ) м.д.; форма **A**:  $\delta = 12.05$  с (1H, NH $_{\text{хелат.}}$ ), 7.93–6.99 гр.с (9H, CH $_{Ar}$ ), 6.45 с (1H, C $^3$ H), 2.28 с (3H, CH $_3$ ) м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CDCl $_3$ , 100 МГц): форма **B**:  $\delta = 187.8$  (C $^4$ ), 162.3 (C $^1$ ), 153.7 (C $^2$ ), 138.2–124.3 гр.с (C $_{Ar}$ ), 92.3 (C $^3$ ) (+), 21.0 (CH $_3$ ) (+) м.д.; форма **A**:  $\delta = 190.9$  (C $^4$ ), 165.6 (C $^1$ ), 150.2 (C $^2$ ), 138.9–121.7 гр.с (C $_{Ar}$ ), 96.0 (C $^3$ ) (+), 20.7 (CH $_3$ ) (+) м.д. Соотношение формы **B** и формы **A**  $\sim 20$  к 1.

В ЯМР спектрах 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты, записанных в ДМСО-*d* $_6$  (DMSO-*d* $_6$ ), также имеется два набора сигналов, принадлежащих (*Z*)-енаминокетонной с ВВС NH $\cdots$ O форме **A** (основная) и (*E*)-енаминокетонной с ВВС OH $\cdots$ O форме **B** (минорная).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-*d* $_6$ , 400 МГц): форма **A**:  $\delta = 14.00$  уш.с (1H, OH), 12.10 с (1H, NH $_{\text{хелат.}}$ ), 7.98 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 7.59–7.44 м (3H, CH $_{Ar}$ ), 7.16 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 7.05 м (2H, CH $_{Ar}$ ), 6.38 с (1H, C $^3$ H), 2.28 с (3H, CH $_3$ ) м.д.; форма **B**:  $\delta = 10.01$  с (1H, NH), 7.77–7.05 гр.с (9H, CH $_{Ar}$ ), 6.36 с (1H, C $^3$ H), 2.31 с (3H, CH $_3$ ) м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO-*d* $_6$ , 100 МГц): форма **A**:  $\delta = 189.8$  (C $^4$ ), 165.2 (C $^1$ ), 151.9 (C $^2$ ), 138.4–121.3 гр.с (C $_{Ar}$ ), 94.2 (C $^3$ ) (+), 20.3 (CH $_3$ ) (+) м.д.; форма **B**:  $\delta = 186.0$  (C $^4$ ), 164.7 (C $^1$ ), 153.5 (C $^2$ ), 135.5–123.4 гр.с (C $_{Ar}$ ), 91.2 (C $^3$ ) (+), 20.5 (CH $_3$ ) (+) м.д. Соотношение формы **A** и формы **B**  $\sim 10$  к 1.

<b>Acquisition Time (sec)</b> 2.0447		<b>Date Stamp</b> 29 Sep 2022 15:08:16			
<b>Frequency (MHz)</b> 400.17	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Number of Transients</b> 8	<b>Origin</b> spect		
<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Owner</b> nmr	<b>Points Count</b> 16384	<b>Pulse Sequence</b> zg		
<b>Receiver Gain</b> 15.05	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 8012.82	<b>Solvent</b> CHLOROFORM-d			
<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 2461.8982	<b>Spectrum Type</b> STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8012.33	<b>Temperature (degree C)</b> 40.006		

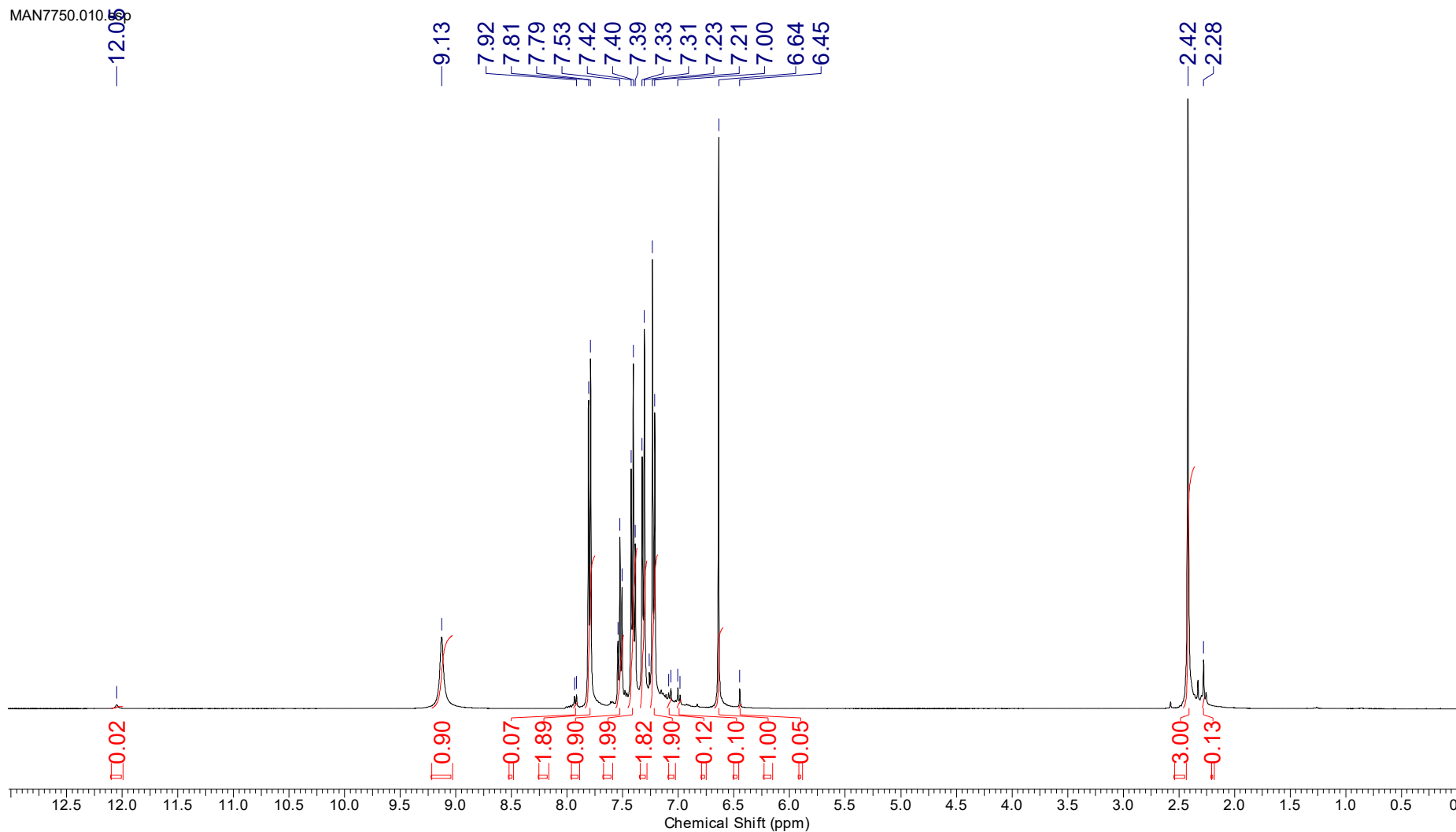


Рис. 83.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976			<b>Date Stamp</b>	29 Sep 2022 15:38:08
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11557.6816	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50
				<b>Temperature (degree C)</b>	39.998

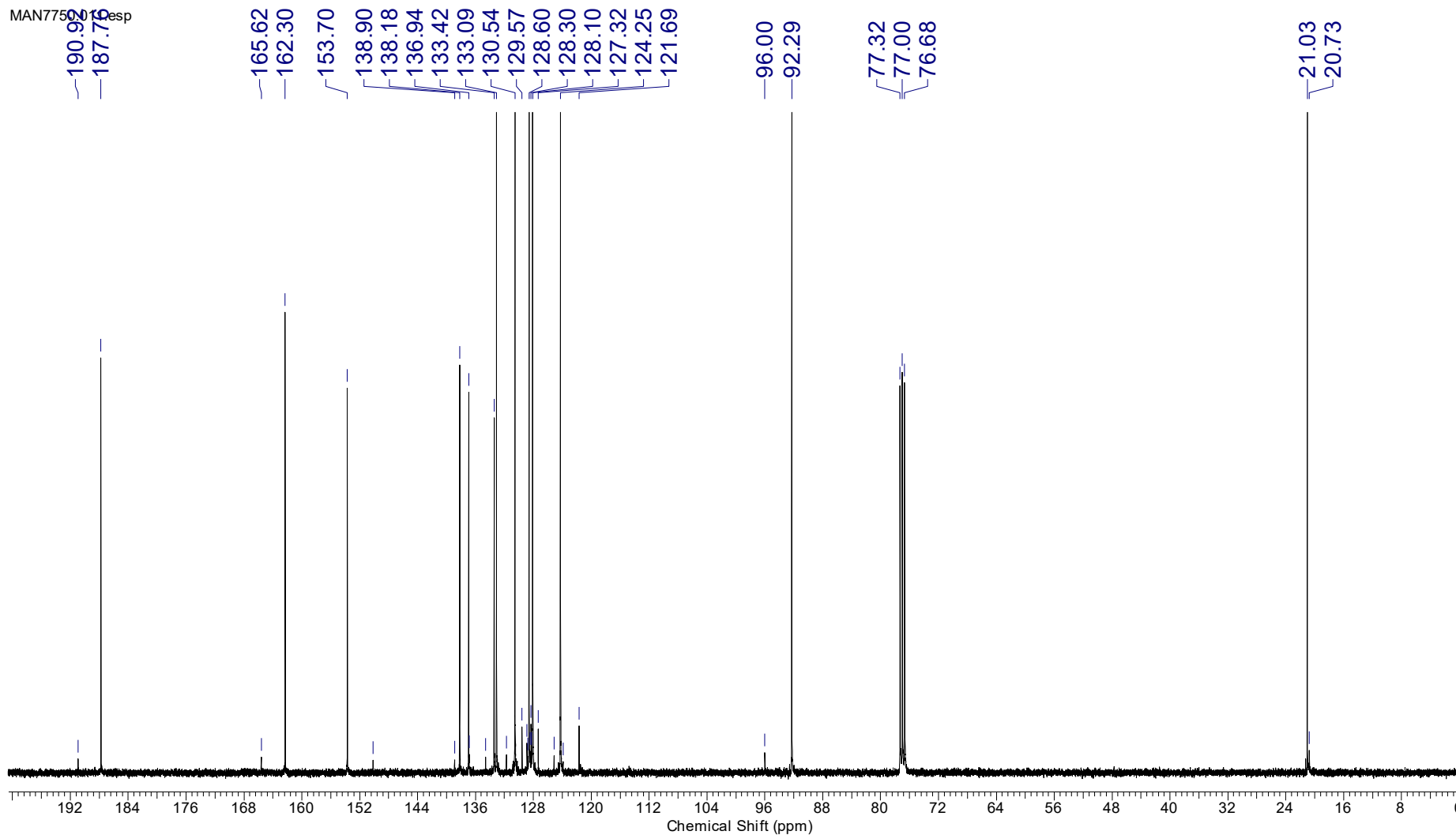


Рис. 84.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855			<b>Date Stamp</b>	29 Sep 2022 15:42:24
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15
				<b>Temperature (degree C)</b>	39.986

MAN7750.012.esp

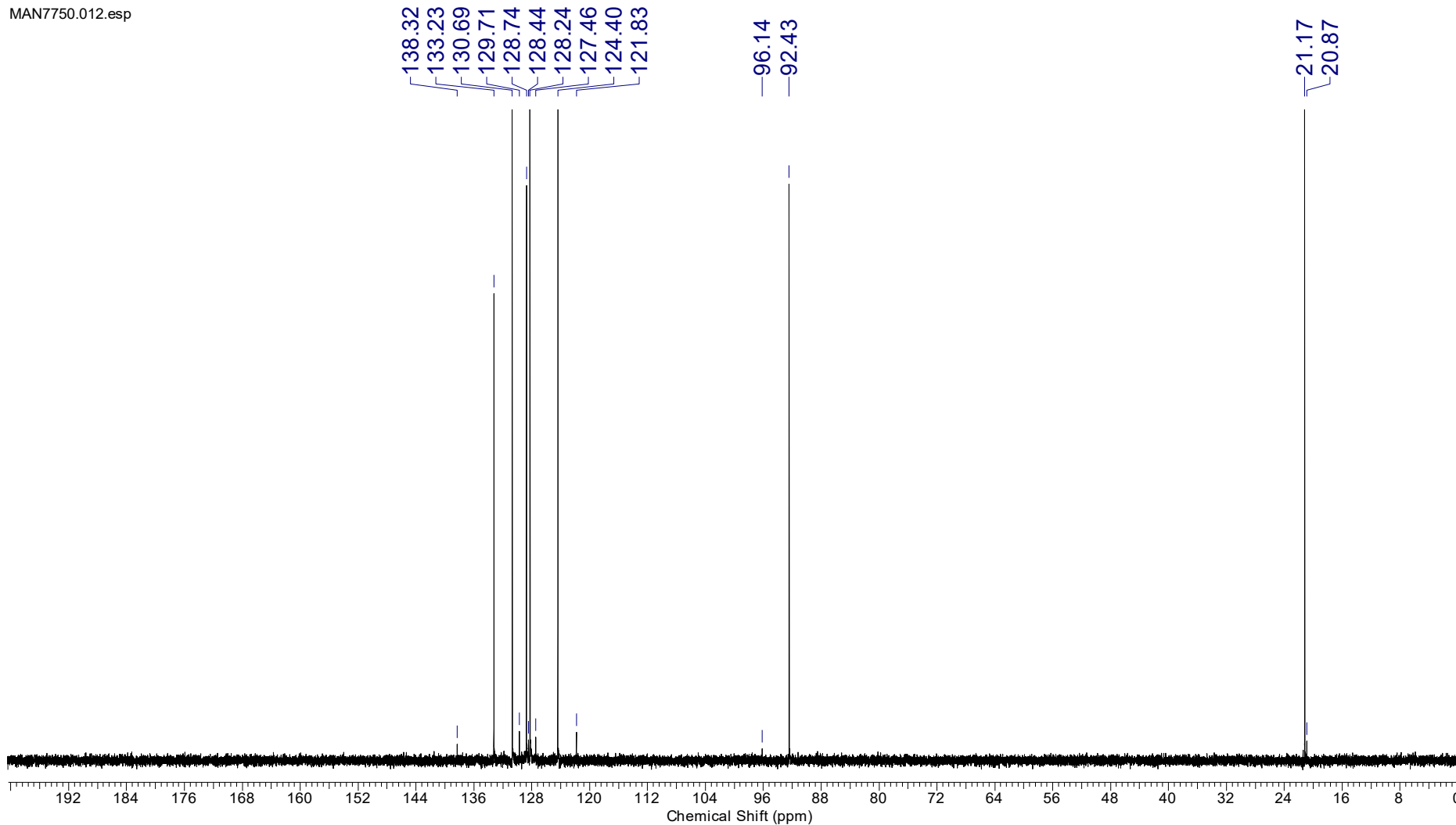


Рис. 85. DEPT135 спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	29 Sep 2022 10:33:36		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcetgpcisp2.3
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.033
<b>Title</b>			

MAN7750.016.001.2rr.esp

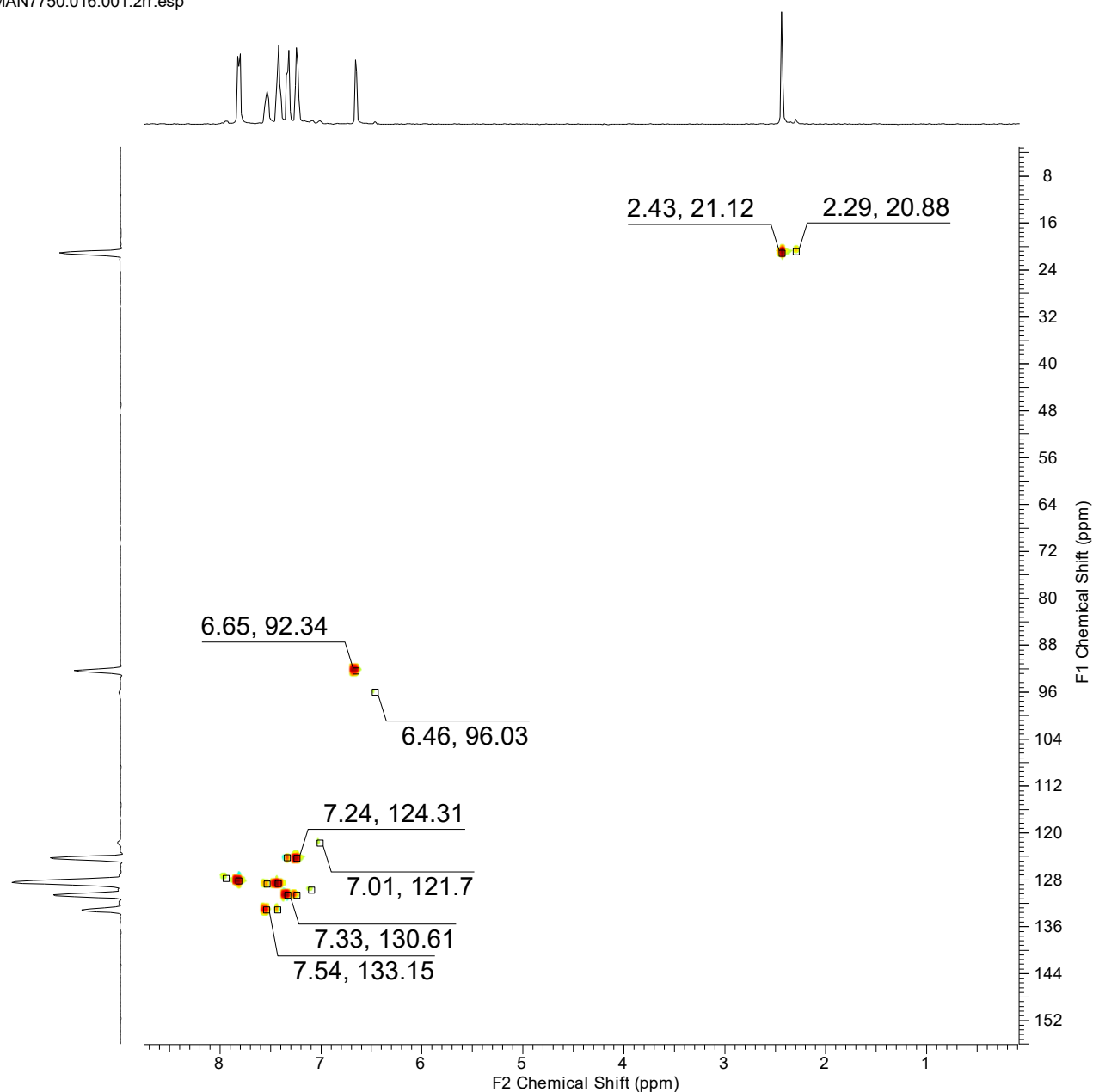
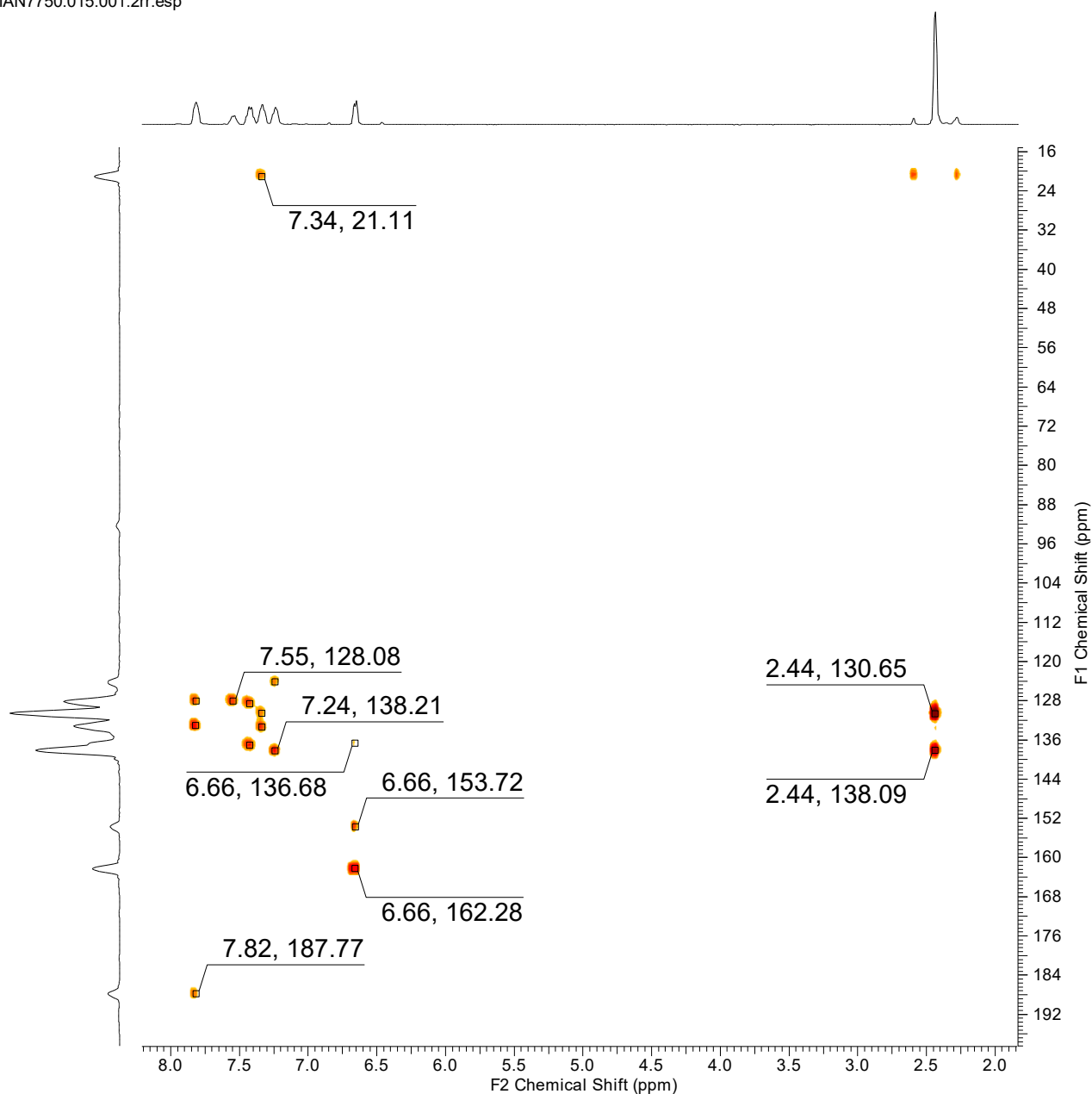


Рис. 86. HSQC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (CDCl<sub>3</sub>)



<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.2417, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	29 Sep 2022 10:02:18		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgp1pndqf
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(4235.22, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.015
<b>Title</b>			

MAN7750.015.001.2rr.esp



**Рис. 87. НМВС (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (CDCl<sub>3</sub>)**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.2540, 0.0039)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	20 Oct 2023 13:47:48		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 40.55)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>15</sup> N)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpndqf
<b>Solvent</b>	CDCl <sub>3</sub>	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(4030.29, 32435.83)	<b>Temperature (degree C)</b>	27.004
<b>Title</b>	MAN7750 15N HMBC		

MAN7750.023.001.2rr.esp

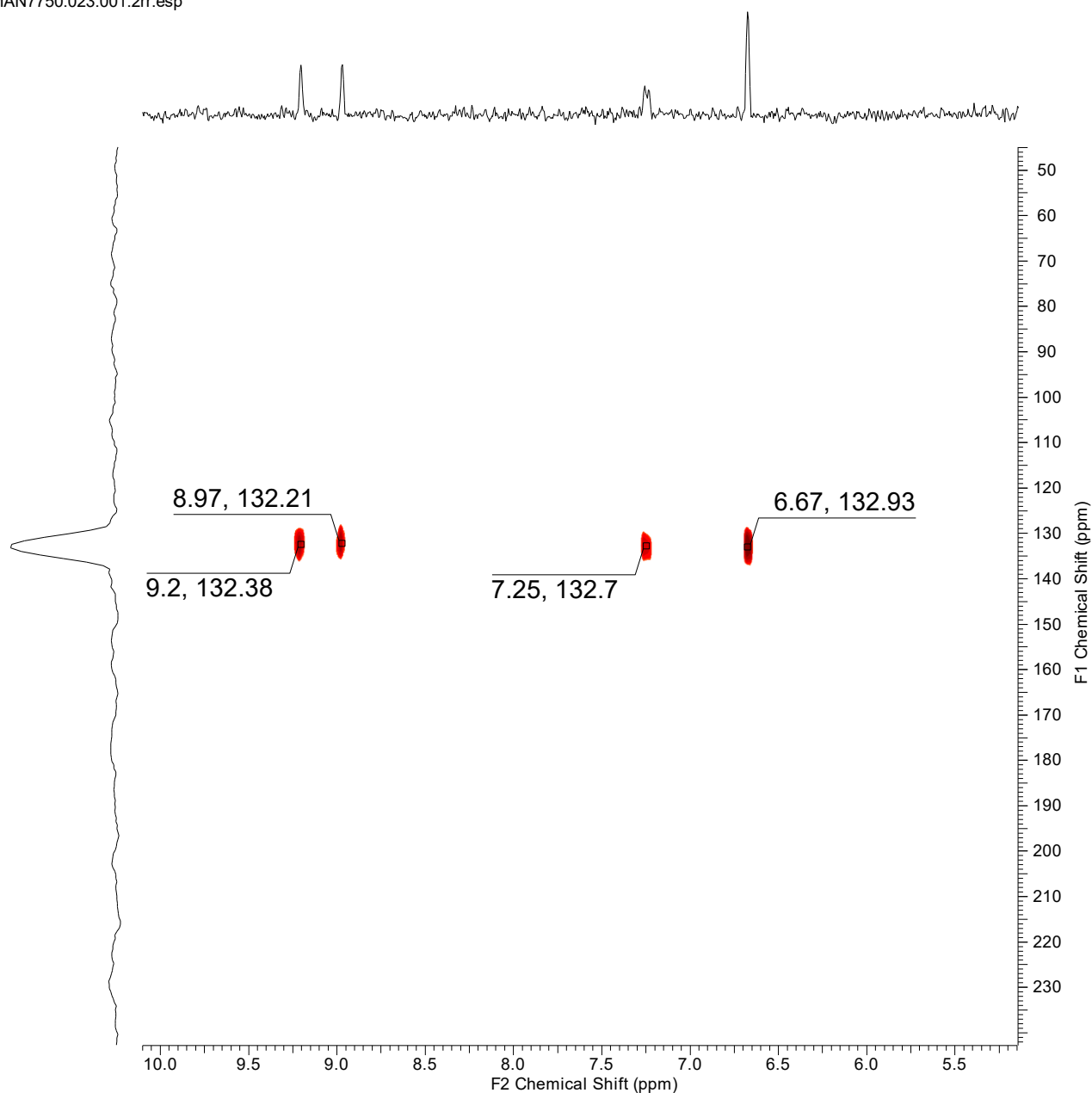


Рис. 88. HMBC (<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N) спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (CDCl<sub>3</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b> 2.0447		<b>Date Stamp</b> 29 Sep 2022 13:34:24		
<b>Frequency (MHz)</b> 400.17	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Number of Transients</b> 8	<b>Origin</b> spect	
<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Owner</b> nmr	<b>Points Count</b> 16384	<b>Pulse Sequence</b> zg	
<b>Receiver Gain</b> 13.68	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 8012.82	<b>Solvent</b> DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 2467.8608	
<b>Spectrum Type</b> STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8012.33	<b>Temperature (degree C)</b> 39.994		

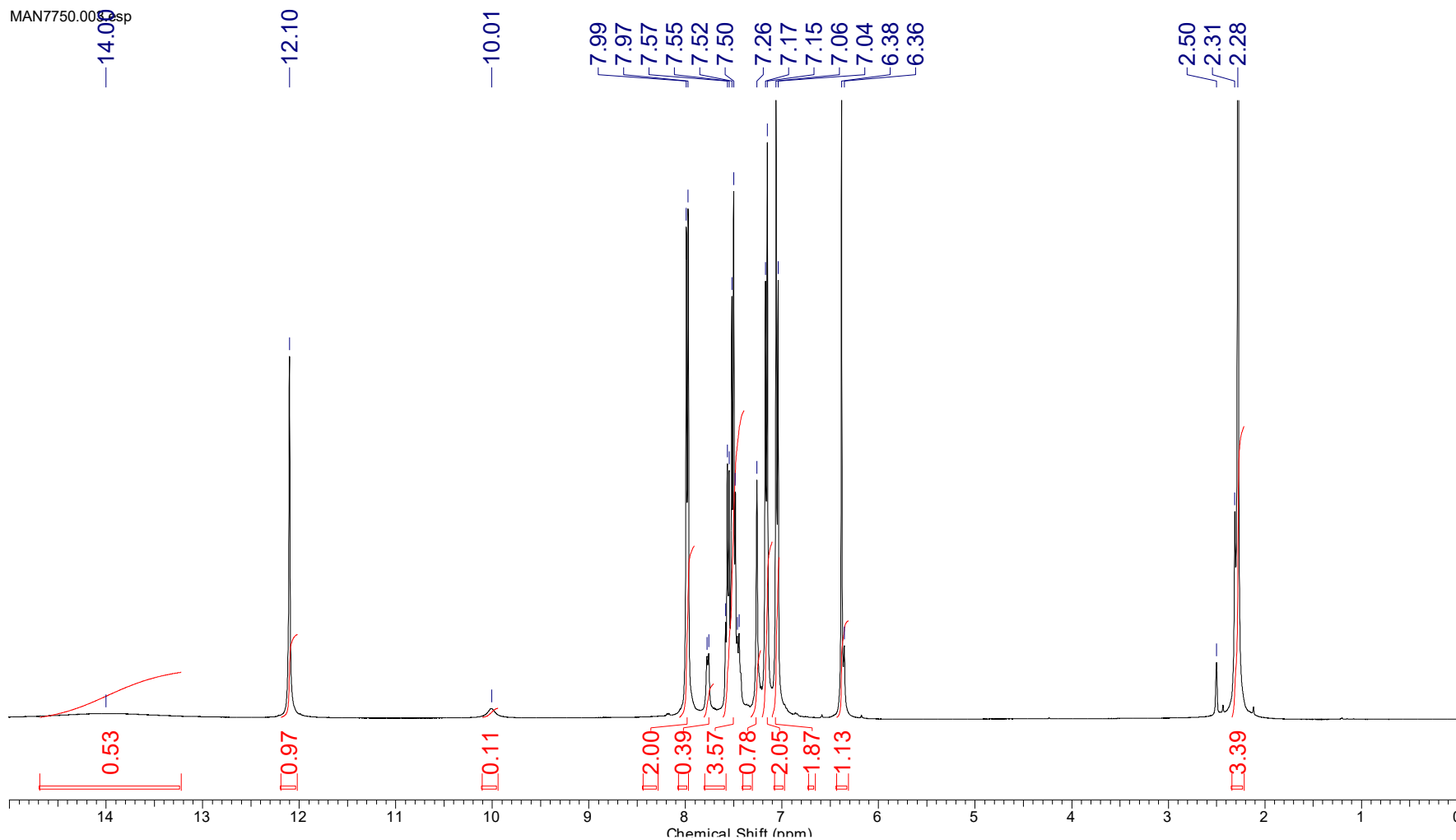


Рис. 89.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты ( $\text{DMSO}-d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b> 1.2976		<b>Date Stamp</b> 29 Sep 2022 14:04:16			
<b>Frequency (MHz)</b> 100.62	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Number of Transients</b> 512	<b>Origin</b> spect		
<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Owner</b> nmr	<b>Points Count</b> 1048576	<b>Pulse Sequence</b> zgpg30		
<b>Receiver Gain</b> 196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 25252.53	<b>Solvent</b> DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 11518.7500		
<b>Spectrum Type</b> STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b> 25252.50	<b>Temperature (degree C)</b> 39.998			

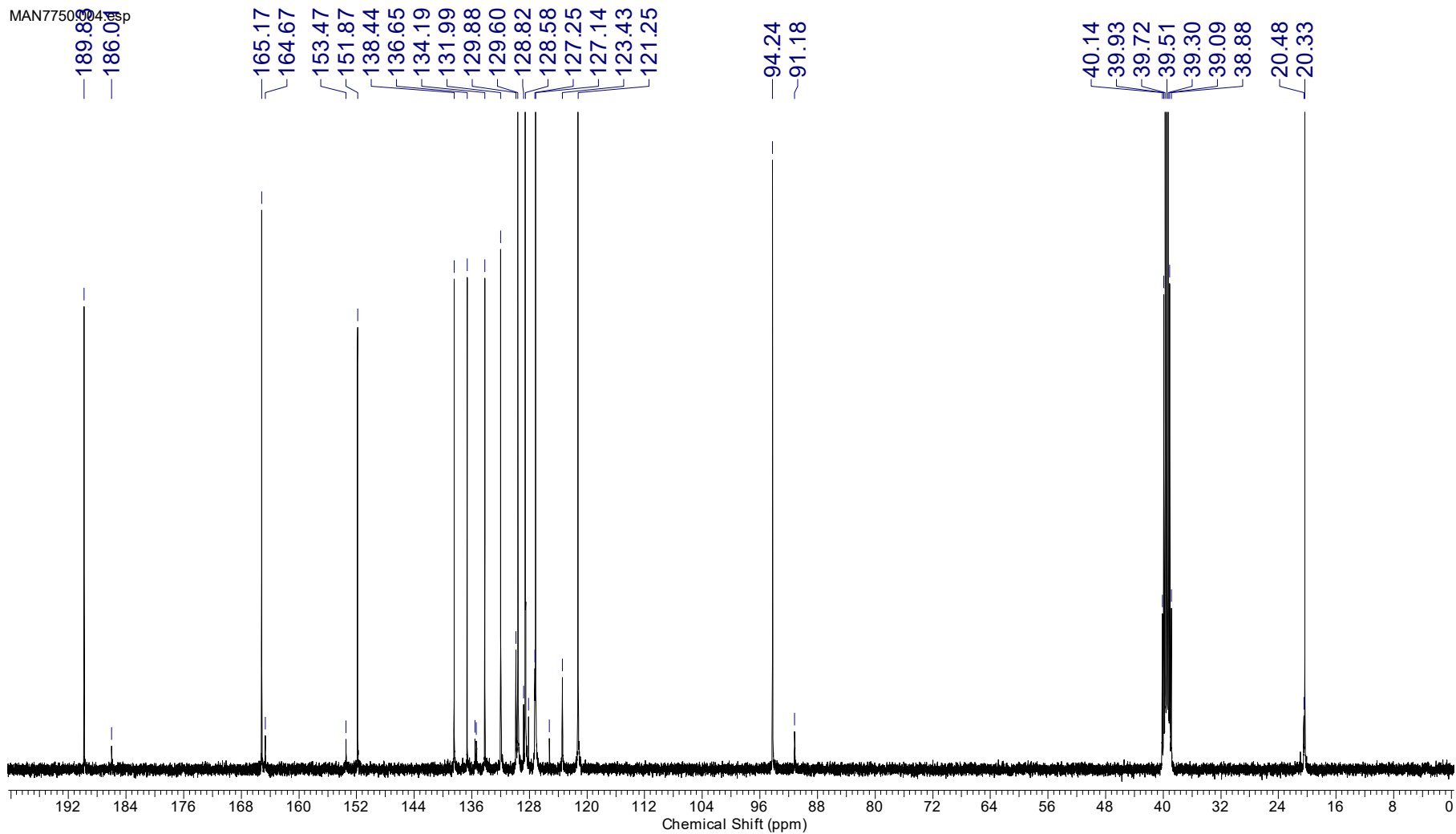


Рис. 90.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855				<b>Date Stamp</b>	29 Sep 2022 14:08:32	
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971
<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	39.997		

MAN7750.005.esp

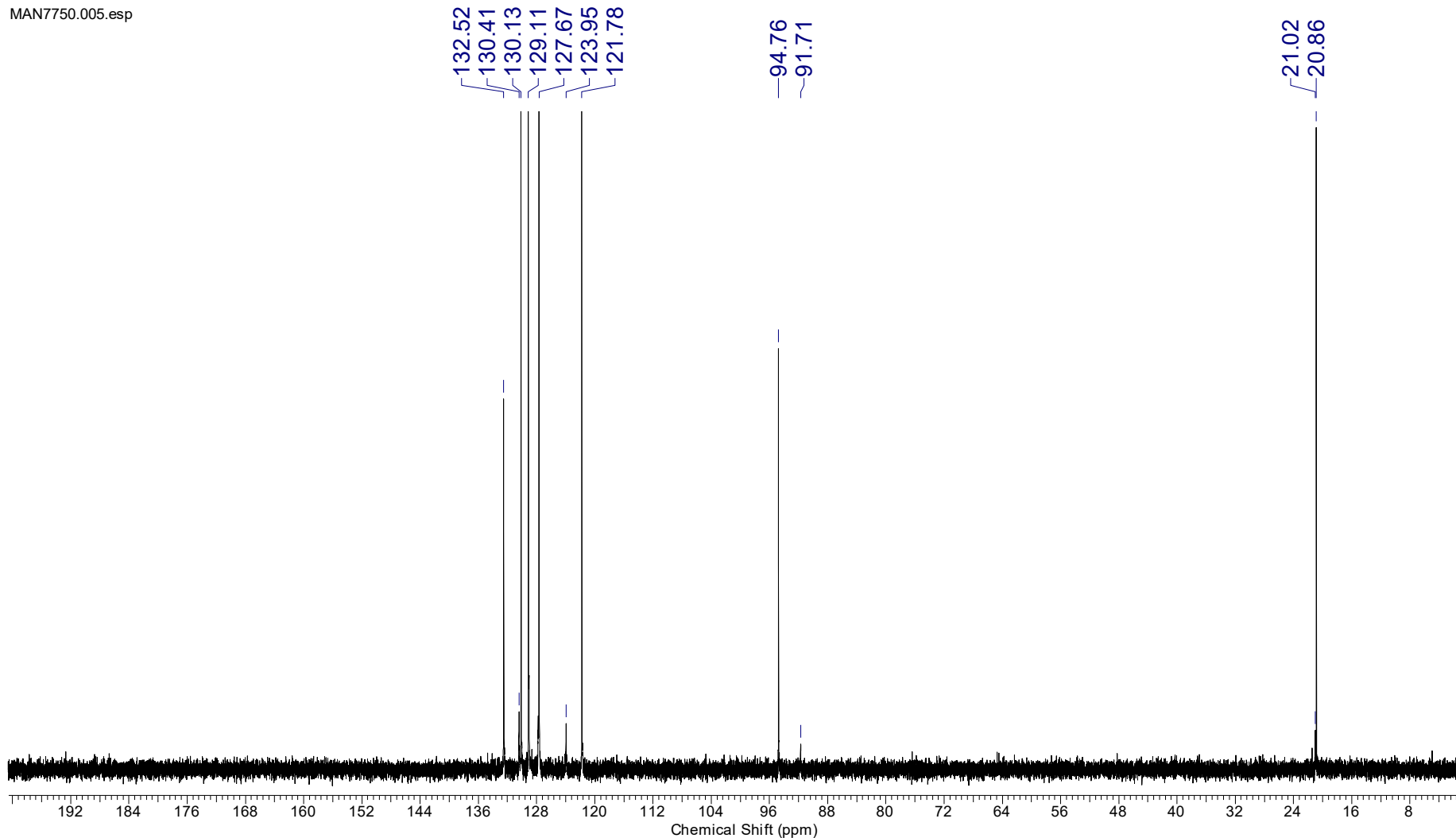


Рис. 91. DEPT135 спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (DMSO-d<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	29 Sep 2022 09:00:24		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpsisp2.3
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.032
<b>Title</b>			

MAN7750.009.001.2rr.esp

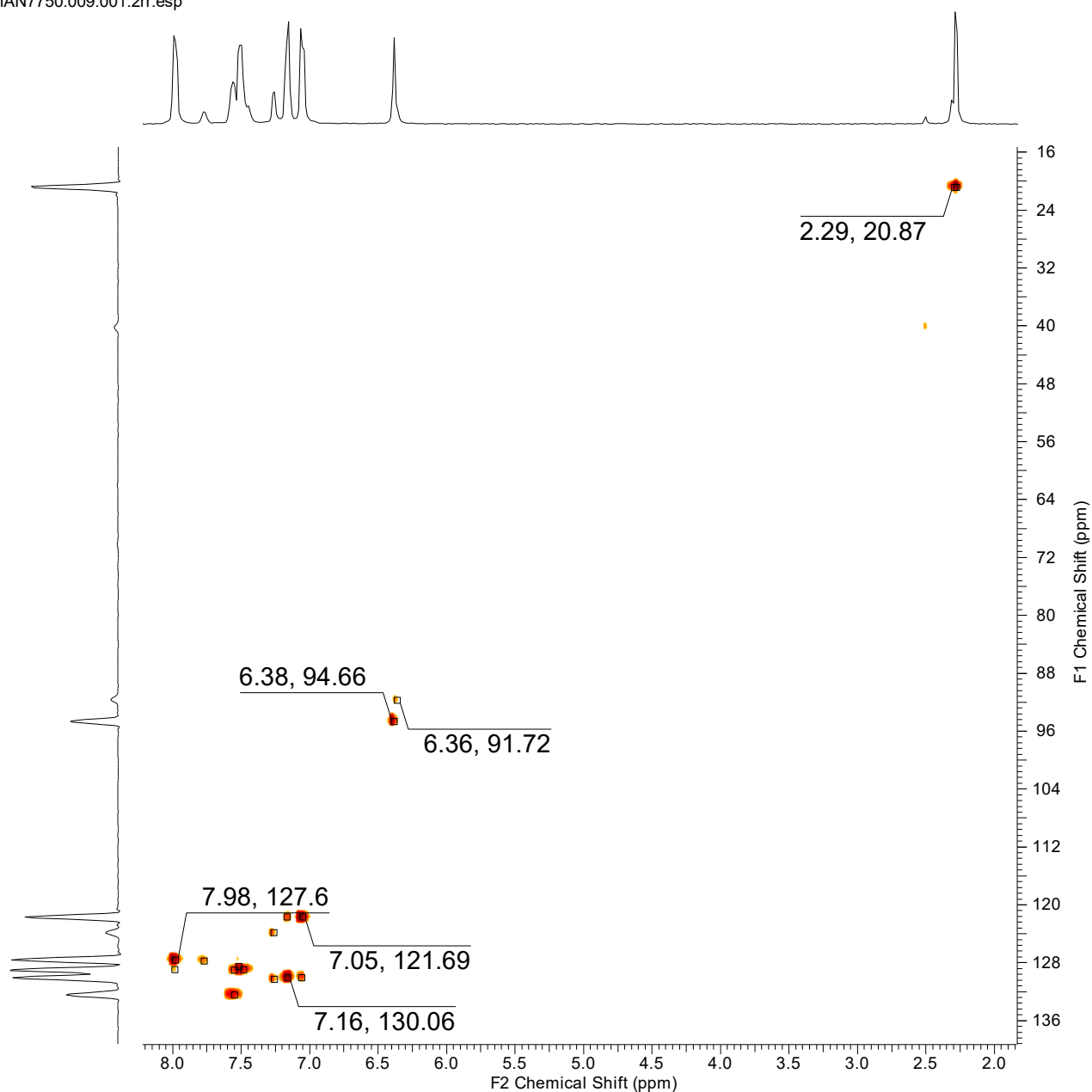


Рис. 92. HSQC (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1577, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	29 Sep 2022 08:29:04		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgp1pndqf
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(6490.34, 22102.29)	<b>Temperature (degree C)</b>	40.009
<b>Title</b>			

MAN7750.008.001.2rr.esp

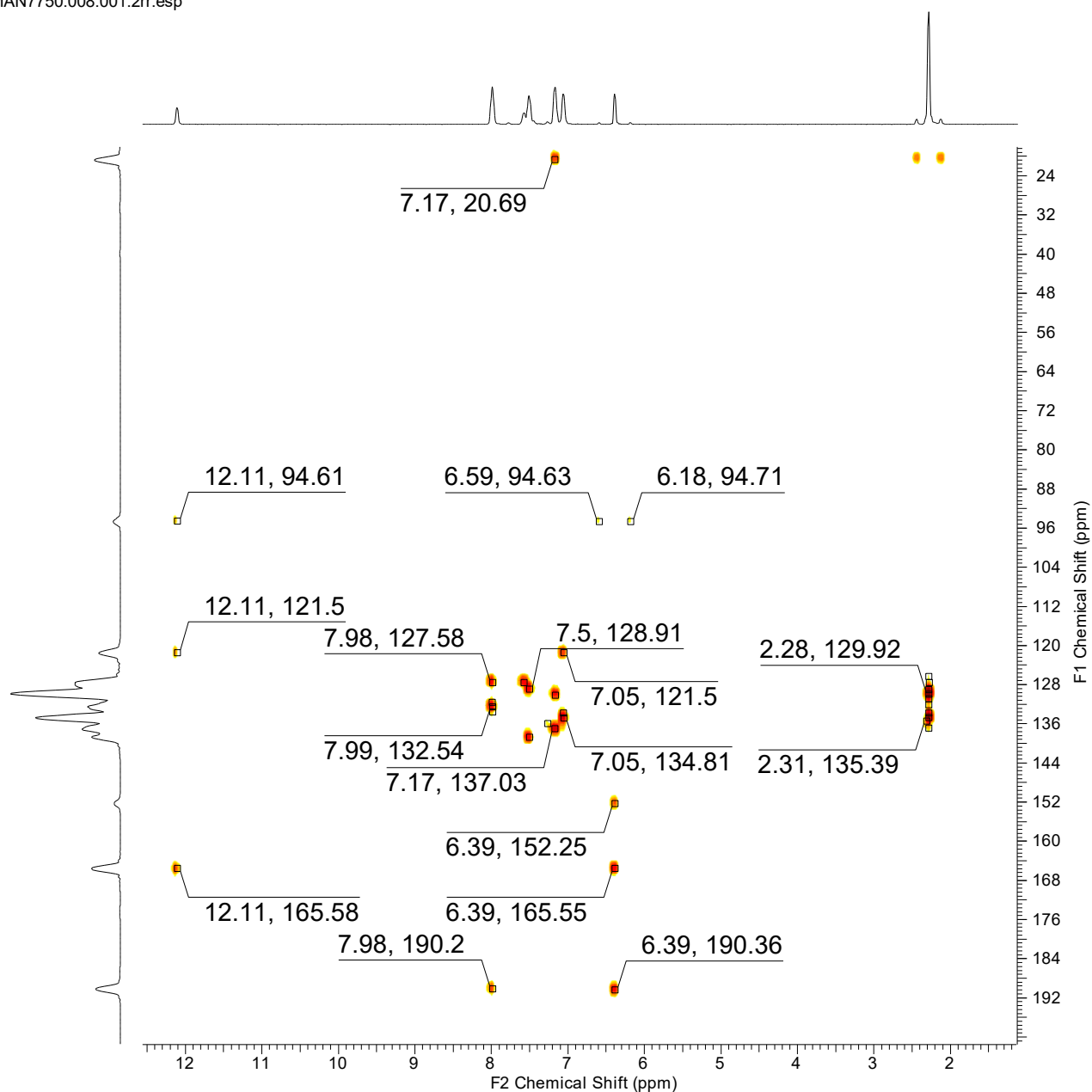
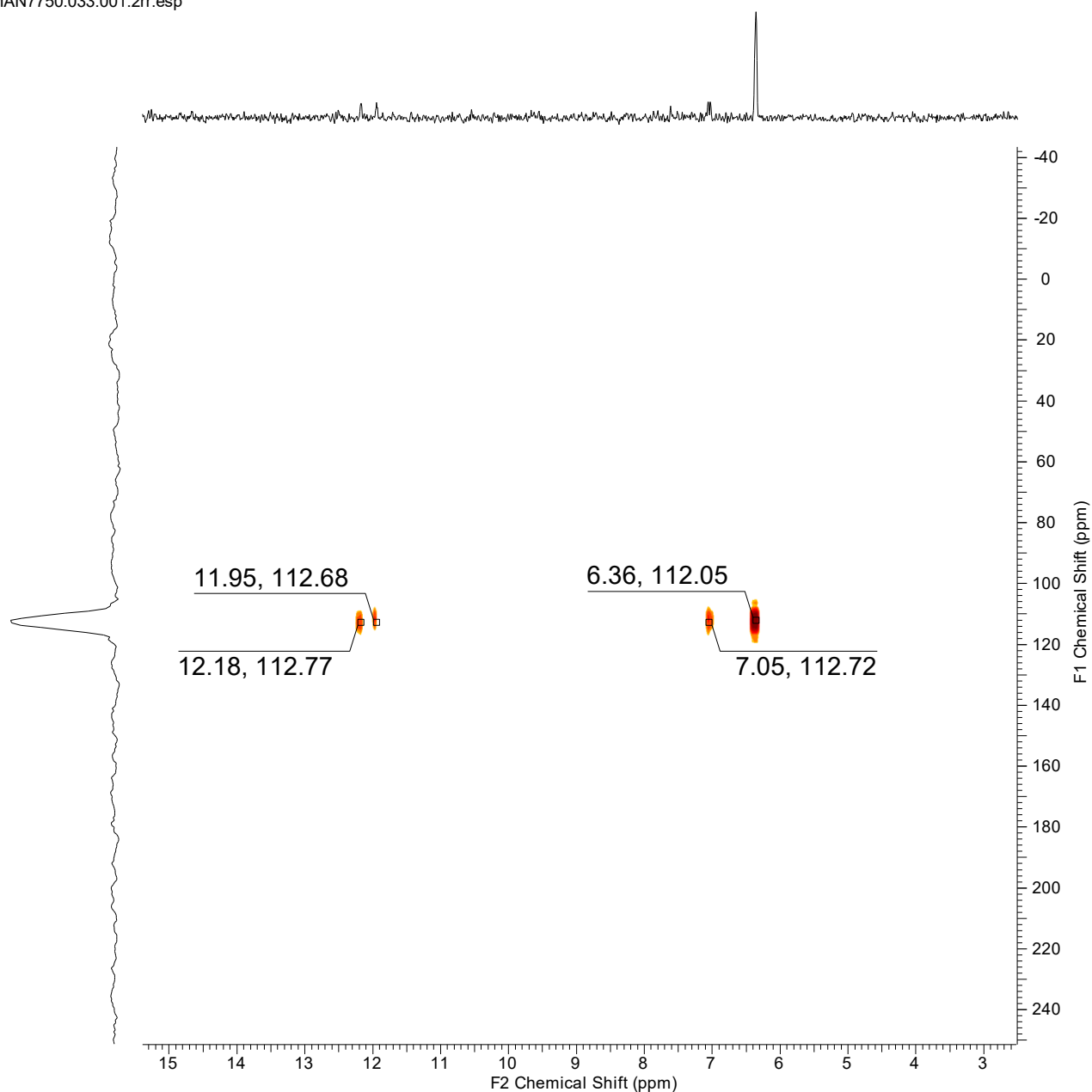


Рис. 93. НМВС (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1577, 0.0039)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	20 Oct 2023 15:18:16		
<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 40.55)	<b>Nucleus</b>	( <sup>1</sup> H, <sup>15</sup> N)
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Points Count</b>	(2048, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgpndqf
<b>Solvent</b>	DMSO	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(6490.34, 32435.83)	<b>Temperature (degree C)</b>	27.000
<b>Title</b>	MAN7750 15N HMBC		

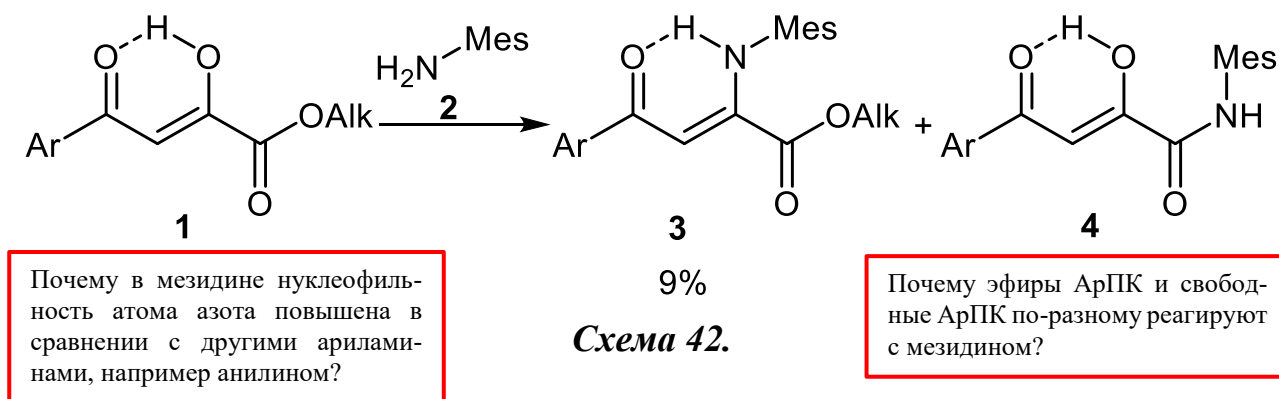
MAN7750.033.001.2rr.esp



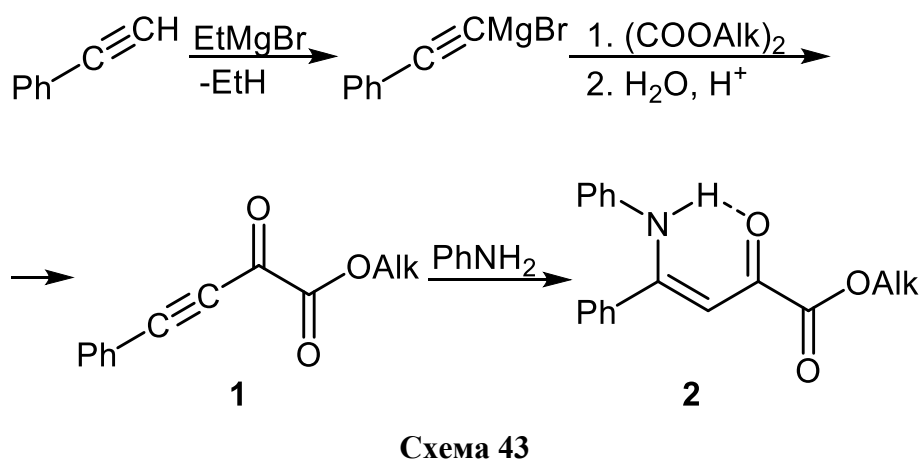
**Рис. 94. HMBC (<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N) спектр 2-(4-метилфениламино)-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)**



Отдельно стоит рассмотреть взаимодействие *эфиров* АрПК **1** с мезидином **2** (схема 42). Основным продуктом этого взаимодействия является амид **4** (нуклеофил атакует эфир АрПК по  $C^1$ ), а не ожидаемый енамин **3** (нуклеофил атакует эфир АрПК по  $C^2$ ). Такое изменение регионаправления реакции, по-видимому, связано с повышенной нуклеофильностью атома азота мезидина **2**. При реакции АрПК с мезидином образование аналогичного амида (нуклеофил атакует АрПК по  $C^1$ ) не наблюдается, а в качестве основного продукта реакции формируются ожидаемые енаминокетоны (нуклеофил атакует АрПК по  $C^2$ ) [Игидов, 2009].



Таким образом, реакции АПК и их эфиров с ариламинами являются удобным методом синтеза только  $\alpha$ -анилов АПК и их эфиров. Если необходимо синтезировать аналогичные  $\gamma$ -анилы **2**, то можно воспользоваться реакциями производных 2-оксобут-3-иноатов **1** с ариламинами (схема 43) [Андрейчиков, 1978b].



Нуклеофильность *алкиламинов* весьма высока, и взаимодействие эфиров АрПК с ними приводит к разрыву связи  $C^2-C^3$ . Например, бензиламин реагирует с эфирами АрПК с образованием соответствующего ацетофенона и бензиламида щавелевой кислоты (схема 44). Даже проведение этой реакции при температуре  $-110\text{ }^\circ\text{C}$  не привело к другим результатам.

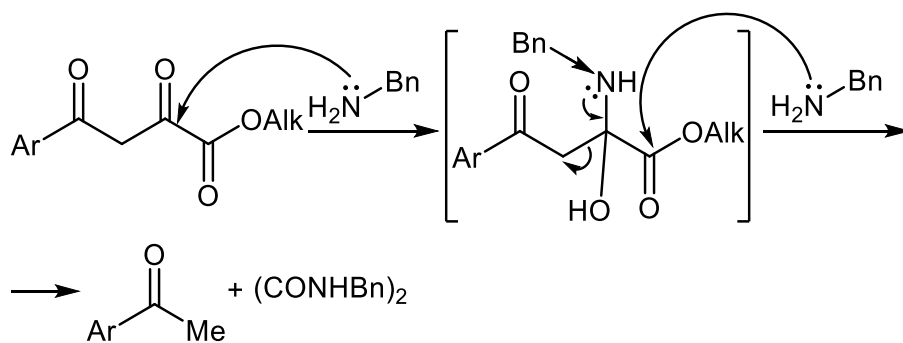


Схема 44

Проведение реакции бензиламина **2** с эфирами АрПК **1** в среде уксусной кислоты позволяет получить *N*-бензил-4-арил-2-(бензиламино)-4-оксобут-2-енамиды **3** (схема 45). Такое изменение реакционной способности связано, по-видимому, со снижением нуклеофильности бензиламина в уксусной кислоте за счет его протонирования.

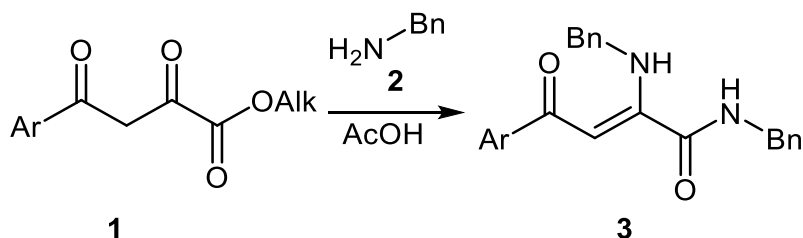


Схема 45

Эфиры АрПК **1** реагируют с 2-аминопиридином **2** не с образованием ожидаемых  $\alpha$ -анилов (енаминов), а с образованием 2-пиридиламидов АрПК **3** (схема 46). Аномальное направление присоединения 2-аминопиридина **2** к эфирам АрПК **1** обусловлено, вероятно, координацией в переходном состоянии ПС сильноосновного пиридинового атома азота нуклеофила по  $C^2$ , а азота аминогруппы – по  $C^1$  [Перевалов, 2001].

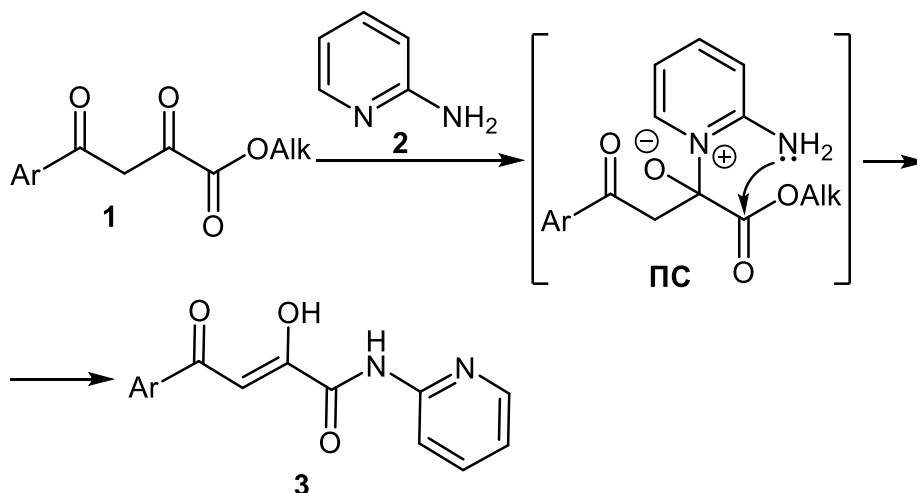


Схема 46

Пирроилпируваты **1** при нагревании с ариламины **2** также образуют енамины **3** (схема 47). Однако енамины **3** при нагревании циклизуются в гетероциклические ансамбли **4** – 4-(4-(арилимино)-5-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны (схема 47) [Перевалов, 2001].

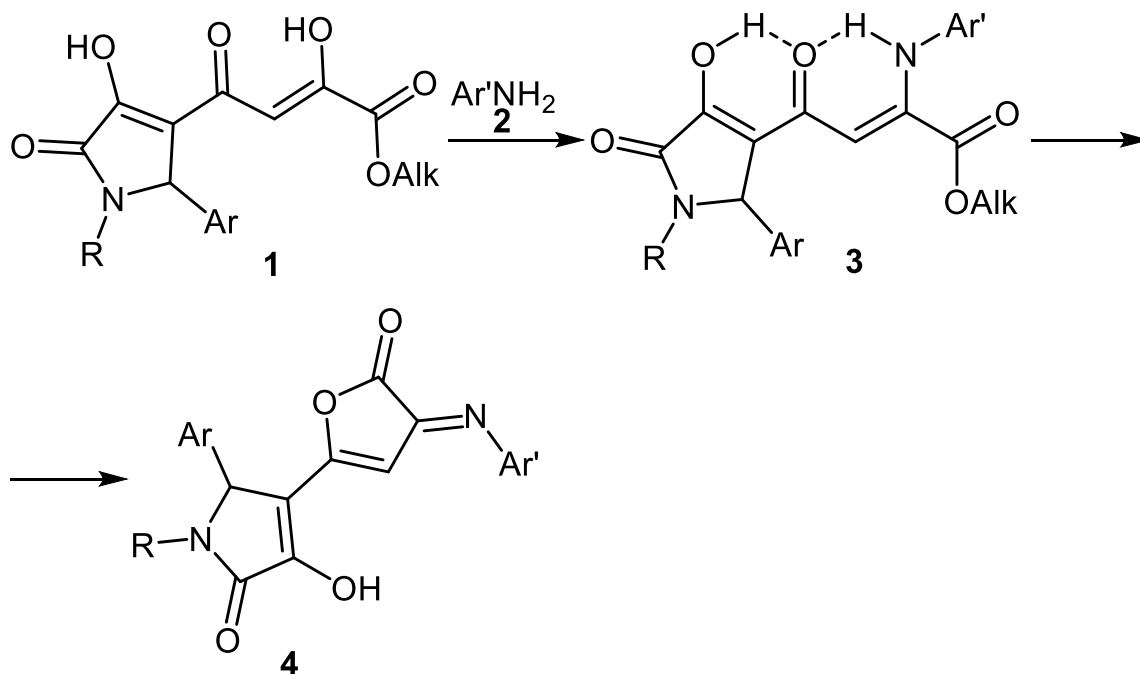


Схема 47

Совсем иначе в реакциях с аминами ведут себя *фторсодержащие* АрПК.

Пентафторбензоилпируваты **1**, взаимодействуя с водным раствором аммиака уже при комнатной температуре, быстро циклизуются в хромоны **2** – 4-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-хромен-2-карбоксилаты (схема 48) [Перевалов, 2001].

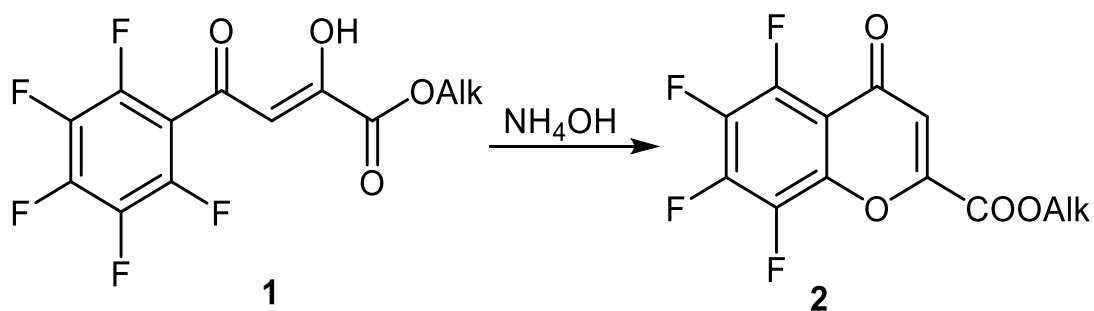


Схема 48

Реакция пентафторбензоилпирувата **1** с циклогексиламином **2** при нагревании в ДМСО не останавливается на циклизации, но сопровождается нуклеофильным замещением атома фтора в положении 7 ароматического кольца, в результате чего получается 5,6,8-трифтор-7-циклогексиламино-2-этоксикарбонилхромен-4(4*H*)-он **3** (схема 49) [Перевалов, 2001].

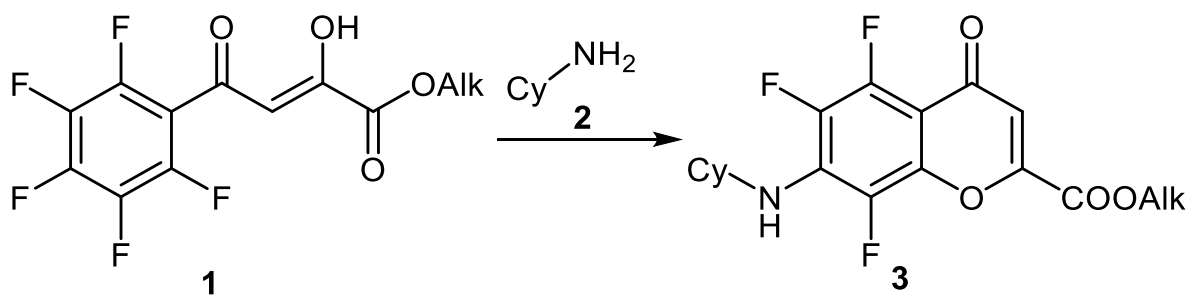


Схема 49

Нагревание пентафторбензоилпировиноградной кислоты **1** с водным аммиаком и первичными аминами дает енамины **2** (схема 50). Енамины **2** при нагревании в кислой среде обратимо циклизируются в хромоны **3**. Под действием водной щелочи енамины **2** претерпевают циклизацию в хинолины **4** – 7-гидрокси-4-оксо-5,6,8-трифтор-1,4-дигидрохинолин-2-карбоновые кислоты (схема 50) [Перевалов, 2001].

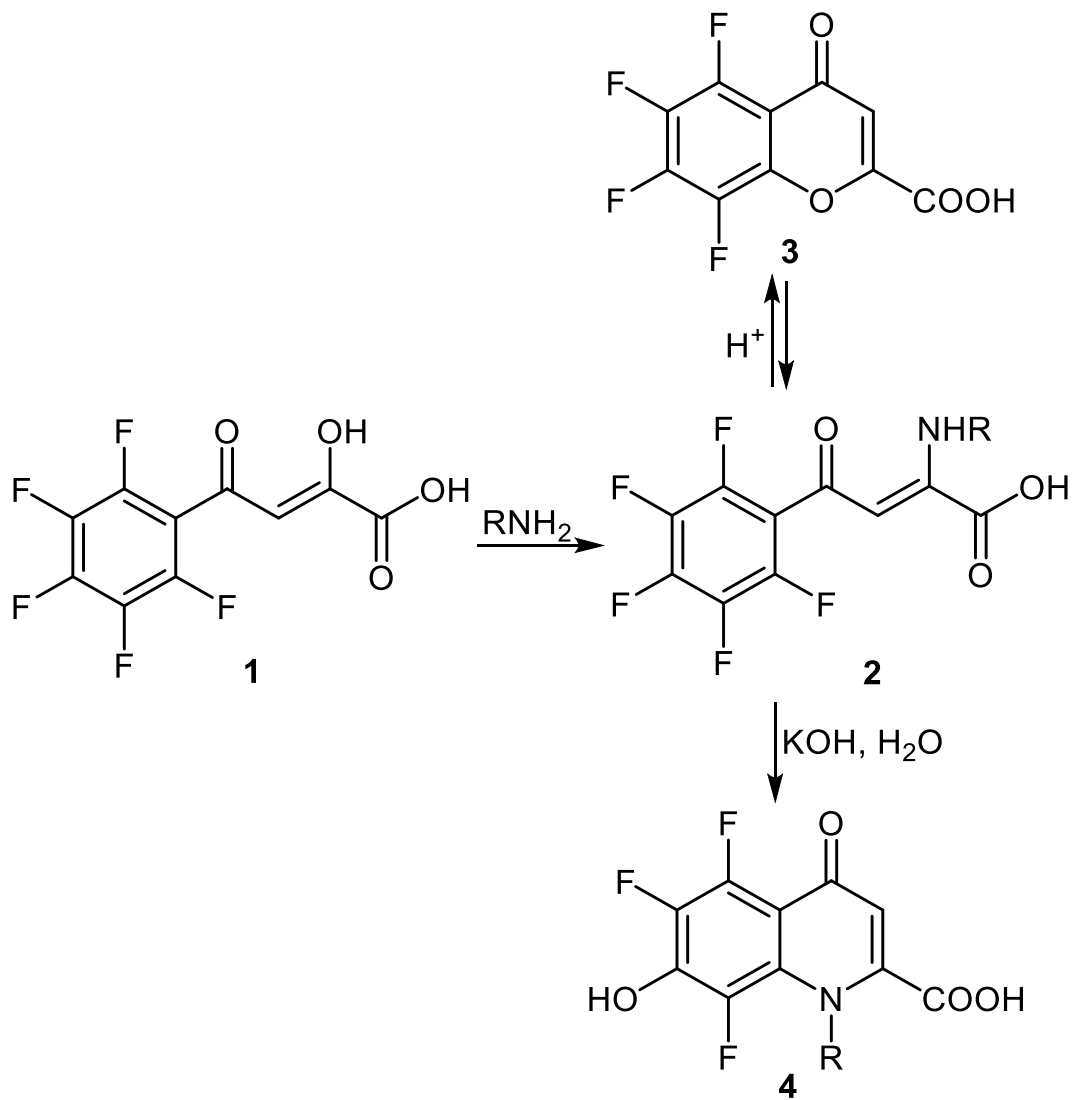


Схема 50

Таким образом, в реакциях с *N*-мононуклеофилами АПК и их эфиры преимущественно реагируют по C<sup>2</sup>=O.

## 2.4.2. Реакции с бинуклеофилами

### 2.4.2.1. Реакции с 1,2-бинуклеофилами

*Гидразин и его производные (1,2-N,N-бинуклеофилы)*

АрПК и их эфиры **1** реагируют с гидразином с образованием пиразолкарбоновых кислот и их эфиров **2** – 3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоксилатов (схема 51) [Перевалов, 2001]. Эти пиразолкарбоновые кислоты и их эфиры существуют в форме двух прототропных таутомеров ([1,5]-прототропный сдвиг) – 5-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов **2** и 3-арил-1*H*-пиразол-5-карбоксилатов **2'**. Для синтеза пиразолкарбоновых кислот **2** необходимо использовать эквимольные количества АрПК или их эфиров **1** и гидразингидрата или его дигидрохлорида.

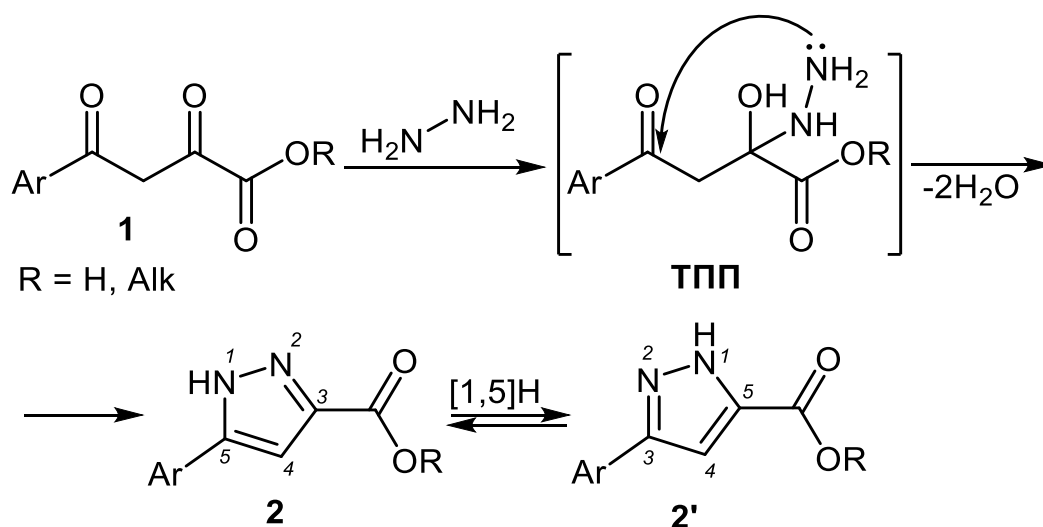


Схема 51

В ЯМР спектрах (рис. 95–99) 3(5)-фенил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) при комнатной температуре, имеется один набор сигналов, принадлежащих усредненному спектру ее двух прототропных таутомеров (при -70 °С в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах наблюдается расщепление сигнала группы NH на два сигнала, каждый из которых принадлежит одной из таутомерных форм 3(5)-фенил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ = 13.36 уш.с (2H, OH, NH), 7.84 м (2H, CH<sub>Ar-o</sub>), 7.41 м (2H, CH<sub>Ar-m</sub>), 7.31 м (1H, CH<sub>Ar-p</sub>), 7.21 с (1H, C<sup>4</sup>H) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): δ = 161.9 (COOH), 147.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.0 (C<sub>COOH</sub>), 131.1 (C<sub>Ar-*ipso*</sub>), 128.9 (2C<sub>Ar-m</sub>) (+), 128.1 (C<sub>Ar-p</sub>) (+), 125.4 (2C<sub>Ar-o</sub>) (+), 105.3 (C<sup>4</sup>) (+) м.д.

Acquisition Time (sec)	2.0447	Date	07 Oct 2022 19:11:28	Frequency (MHz)	400.17	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmr
Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	13.68	SW(cyclical) (Hz)	8012.82	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.33	Temperature (degree C)	40.000	Spectrum Offset (Hz)	2467.8608

MAN7731.005.esp

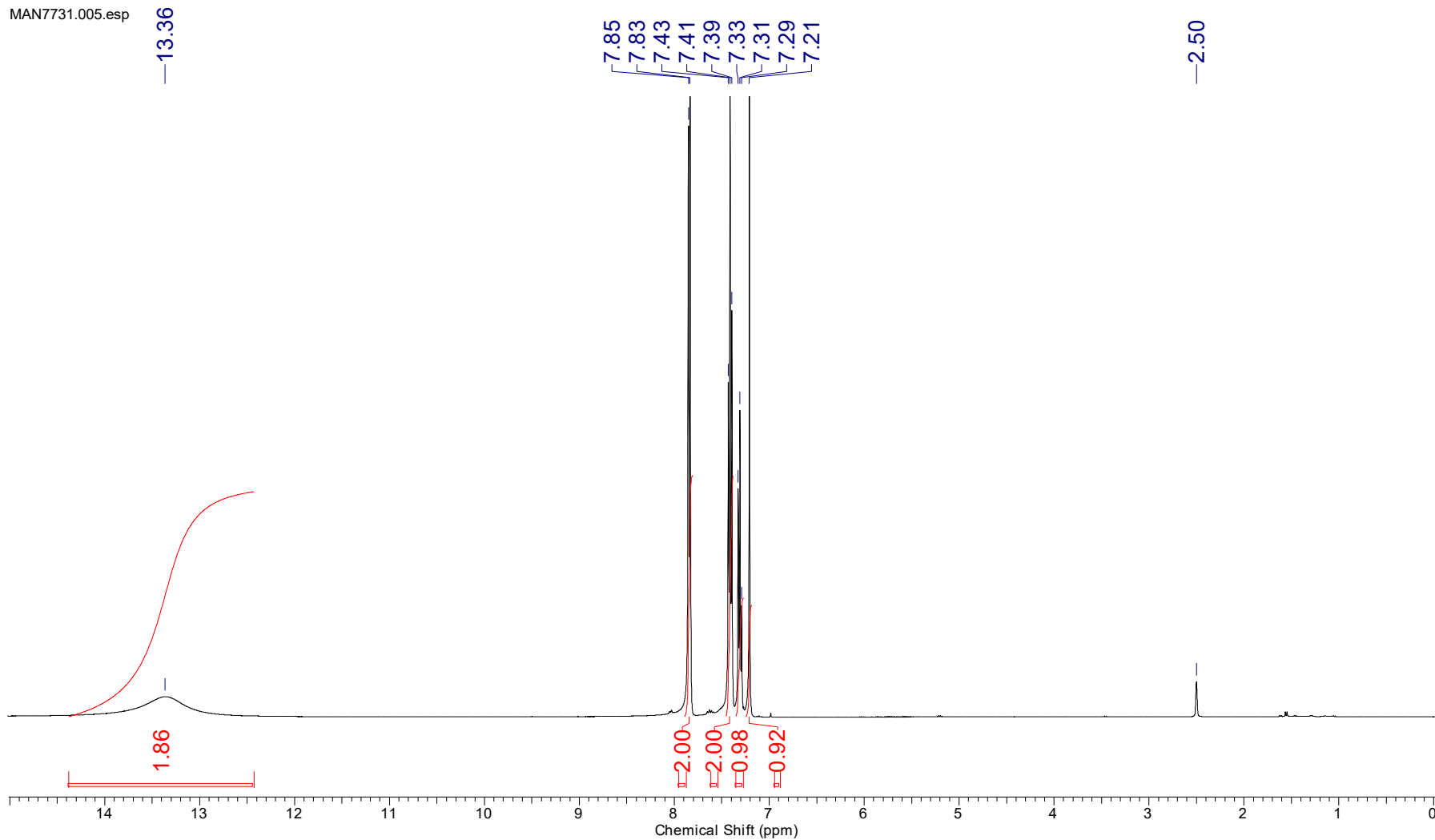


Рис. 95.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 3(5)-фенил-1H-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Date</b>	07 Oct 2022 19:41:20						
<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30
<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.009	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11531.7793	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD

MAN7731.006.esp

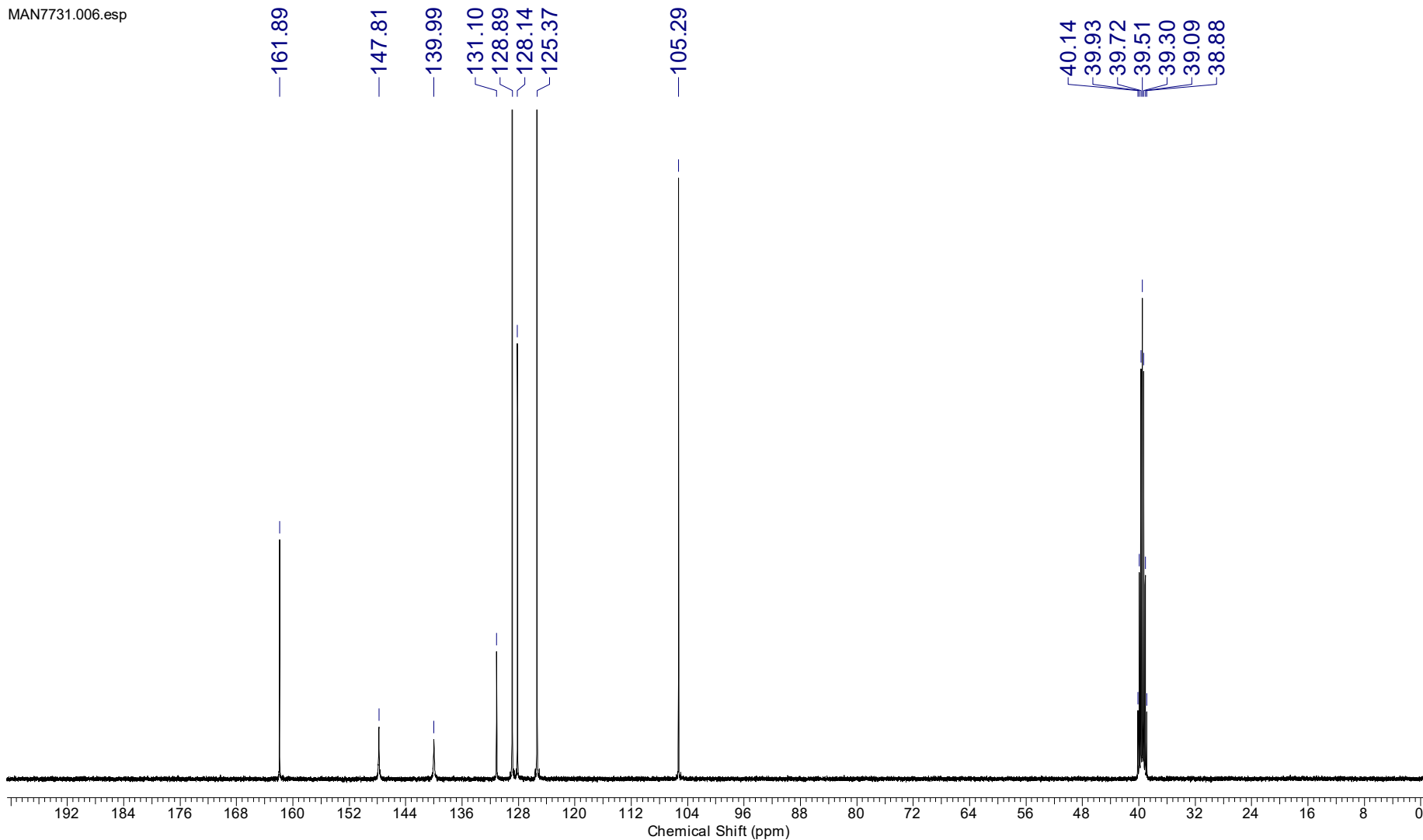


Рис. 96.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 3(5)-фенил-1H-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Date</b>	07 Oct 2022 19:45:36						
<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	depts135
<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	39.992	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135

MAN7731.007.esp

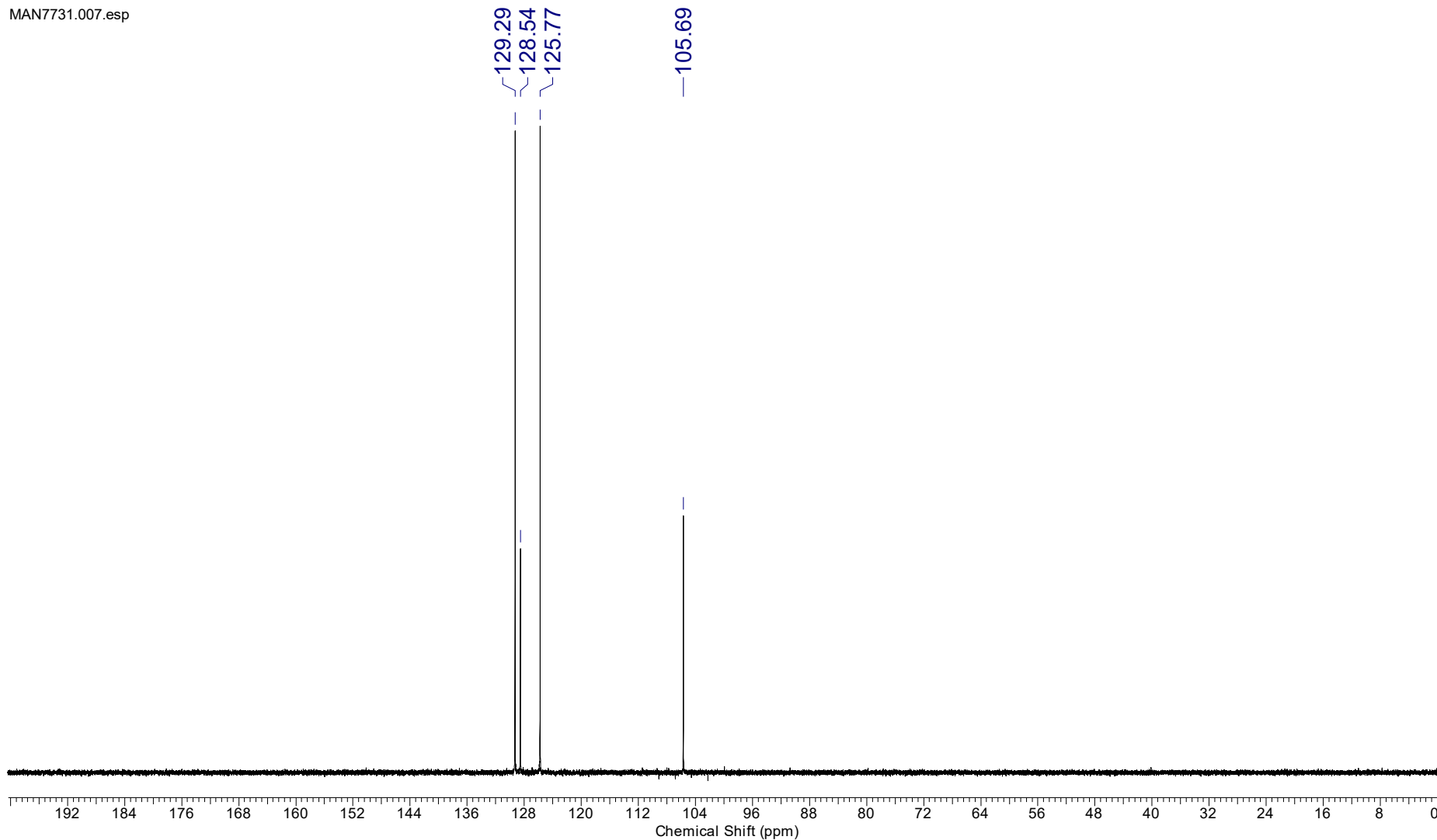


Рис. 97. DEPT135 спектр 3(5)-фенил-1H-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	18 Feb 2024 00:17:42		
		<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)
<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)	<b>Number of Transients</b>	4
<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpcisp2.3	<b>Solvent</b>	DMSO
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Spectrum Type</b>	HSQC
<b>Title</b>		<b>Temperature (degree C)</b>	40.051

MAN7731.010.001.2rr.esp

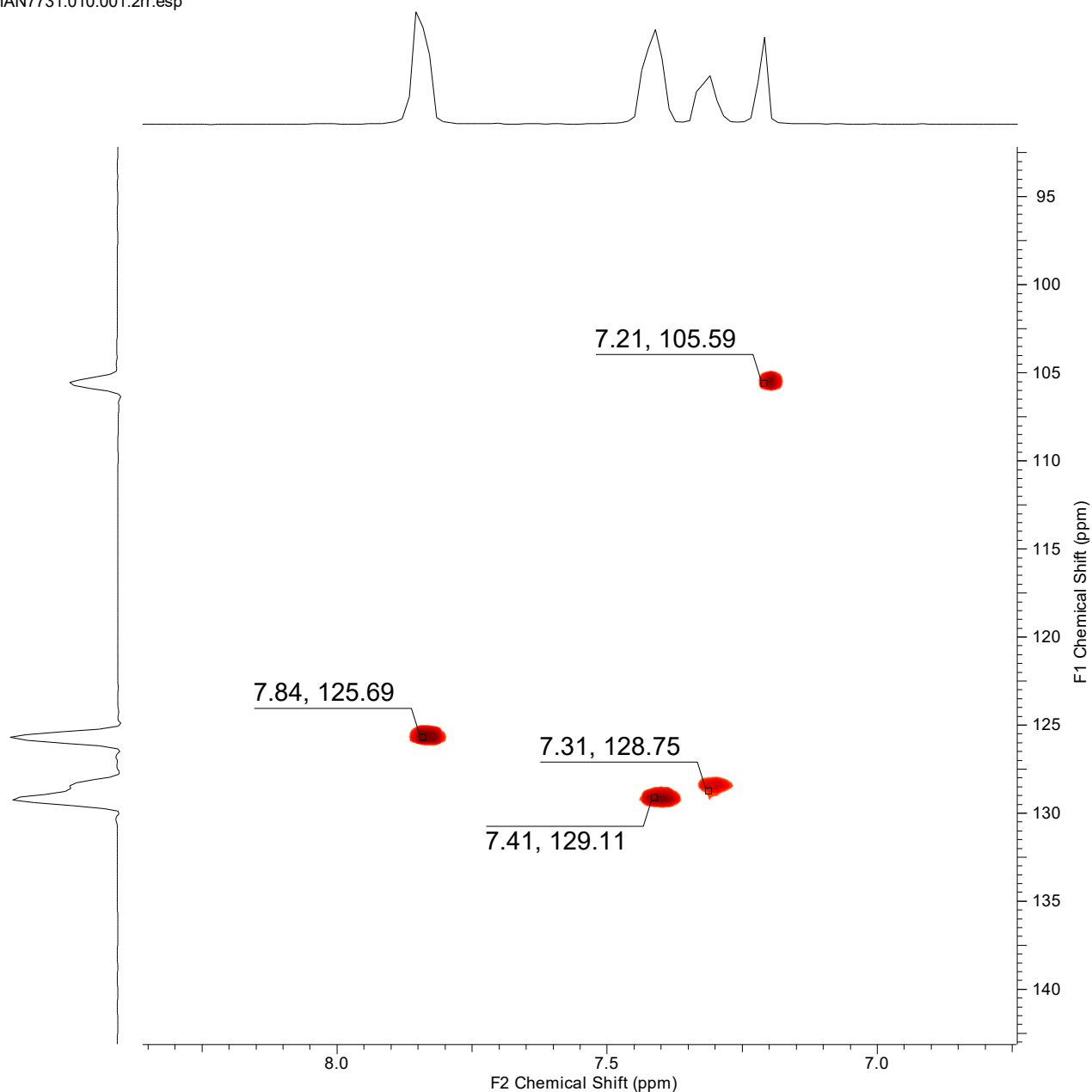


Рис. 98. HSQC спектр 3(5)-фенил-1H-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1393, 0.0058)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)
<b>Date</b>	18 Feb 2024 00:18:00		
		<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)
<b>Nucleus</b>	(1H, 13C)	<b>Number of Transients</b>	4
<b>Original Points Count</b>	(1024, 128)	<b>Owner</b>	nmr
<b>Pulse Sequence</b>	hmbcgp1pndqf	<b>Solvent</b>	DMSO
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(7349.35, 22102.29)	<b>Spectrum Type</b>	HMBC
<b>Title</b>		<b>Temperature (degree C)</b>	40.014

MAN7731.009.001.2rr.esp

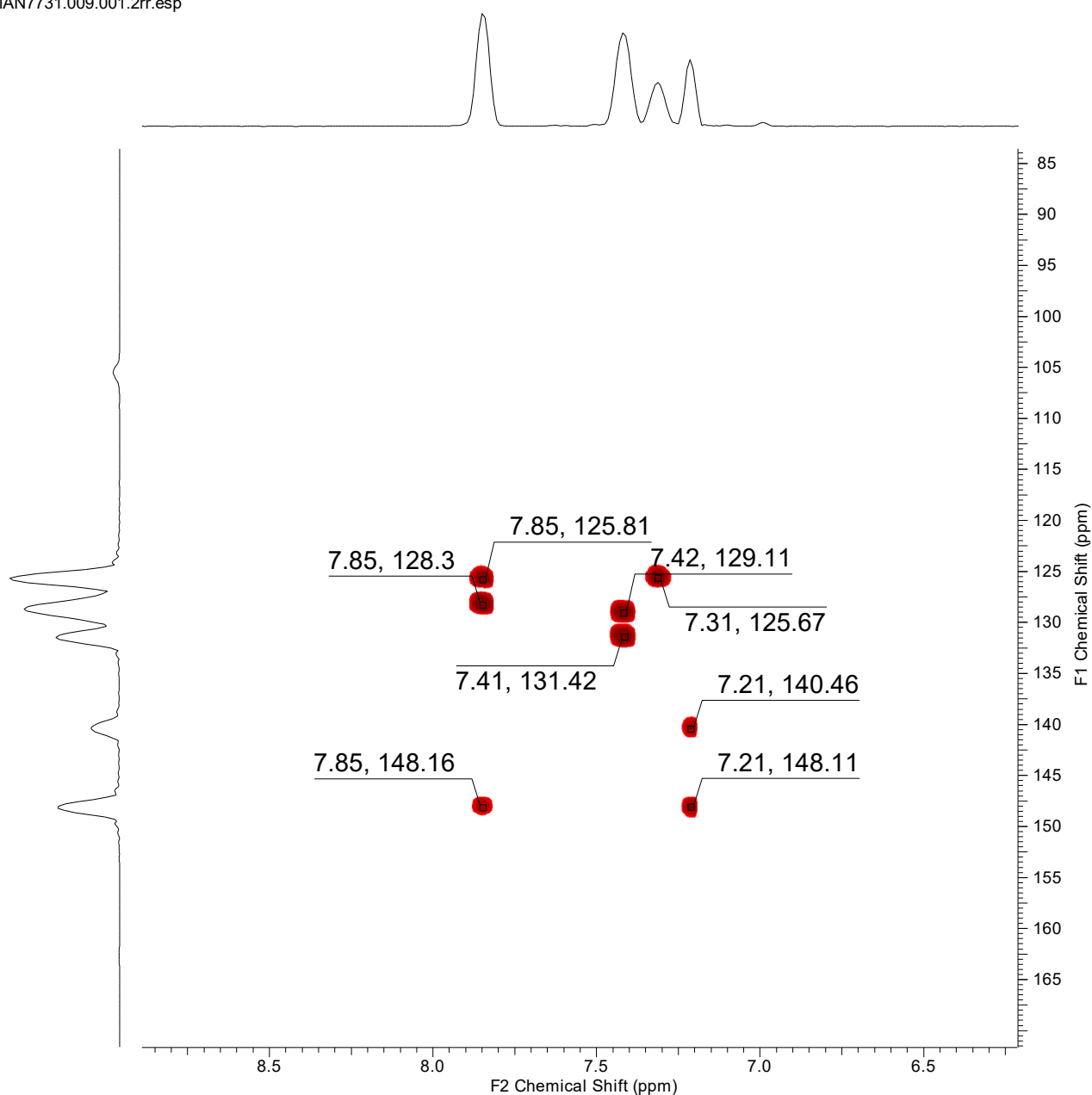


Рис. 99. HMBC спектр 3(5)-фенил-1H-пиразол-5(3)-карбоновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

При проведении реакции эфиров АрПК **1** с избытком гидразина образуются соответствующие гидразиды пиразолкарбоновых кислот – гидразиды 3(5)-арил-1*H*-пиразол-5(3)-карбоновых кислот **2** (схема 52) [Перевалов, 2001]. Кроме того, использование избытка гидразина в этих реакциях может приводить к расщеплению эфиров АрПК **1** [Перевалов, 2001].

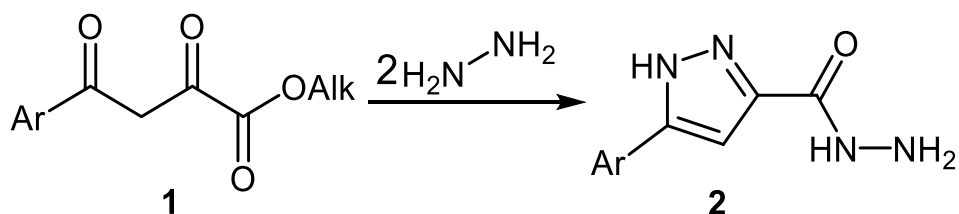


Схема 52

С арилгидразинами **2** АрПК и их эфиры **1** реагируют региоселективно с образованием 1,5-диарилпиразол-3-карбоксилатов **3** (схема 53) [Перевалов, 2001].

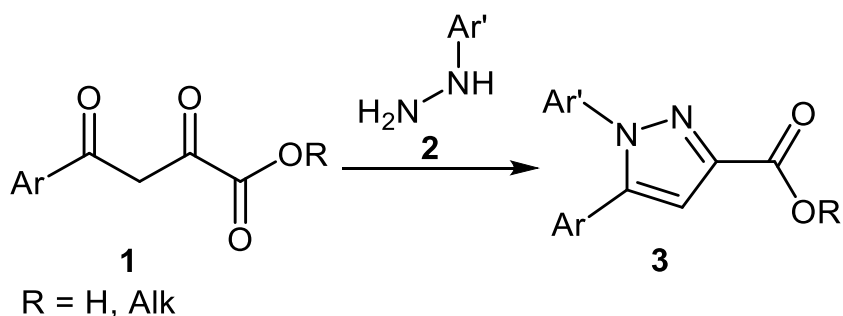


Схема 53

В ЯМР спектрах (рис. 100–102) 1-(4-метилфенил)-5-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), имеется один набор сигналов. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ = 12.84 уш.с (1H, OH), 7.44 м (3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.31 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.14 м (4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.00 с (1H, C<sup>4</sup>H), 2.29 с (3H, CH<sub>3</sub>) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): δ = 162.9 (COOH), 144.2 (2C, CAr, CCOOH), 139.3–125.5 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 109.2 (C<sup>4</sup>) (+), 20.6 (CH<sub>3</sub>) (+) м.д.

Acquisition Time (sec)	4.5438	Comment	MAN4364 1H	Date	20 Jun 2016 21:29:52				
Frequency (MHz)	400.17	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Owner	nmr	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	138.37	SW(cyclical) (Hz)	7211.54
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	2797.9177	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	7211.32	Temperature (degree C)	39.995

MAN4364.001.esp

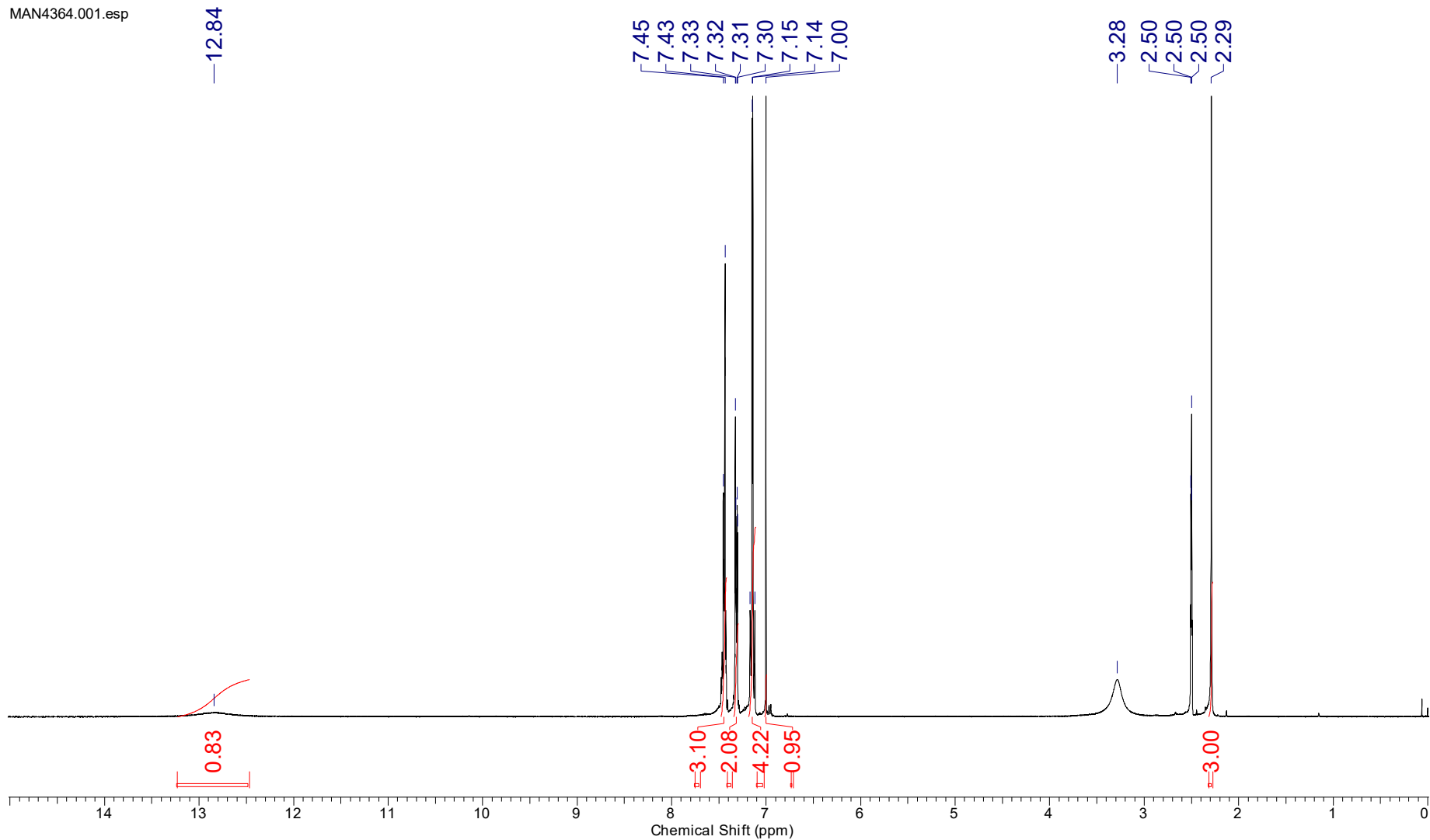


Рис. 100.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 1-(4-метилфенил)-5-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты ( $\text{DMSO}-d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN4364 13C	<b>Date</b>	20 Jun 2016 21:25:36				
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11512.0820	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	39.997

MAN4364.002.esp

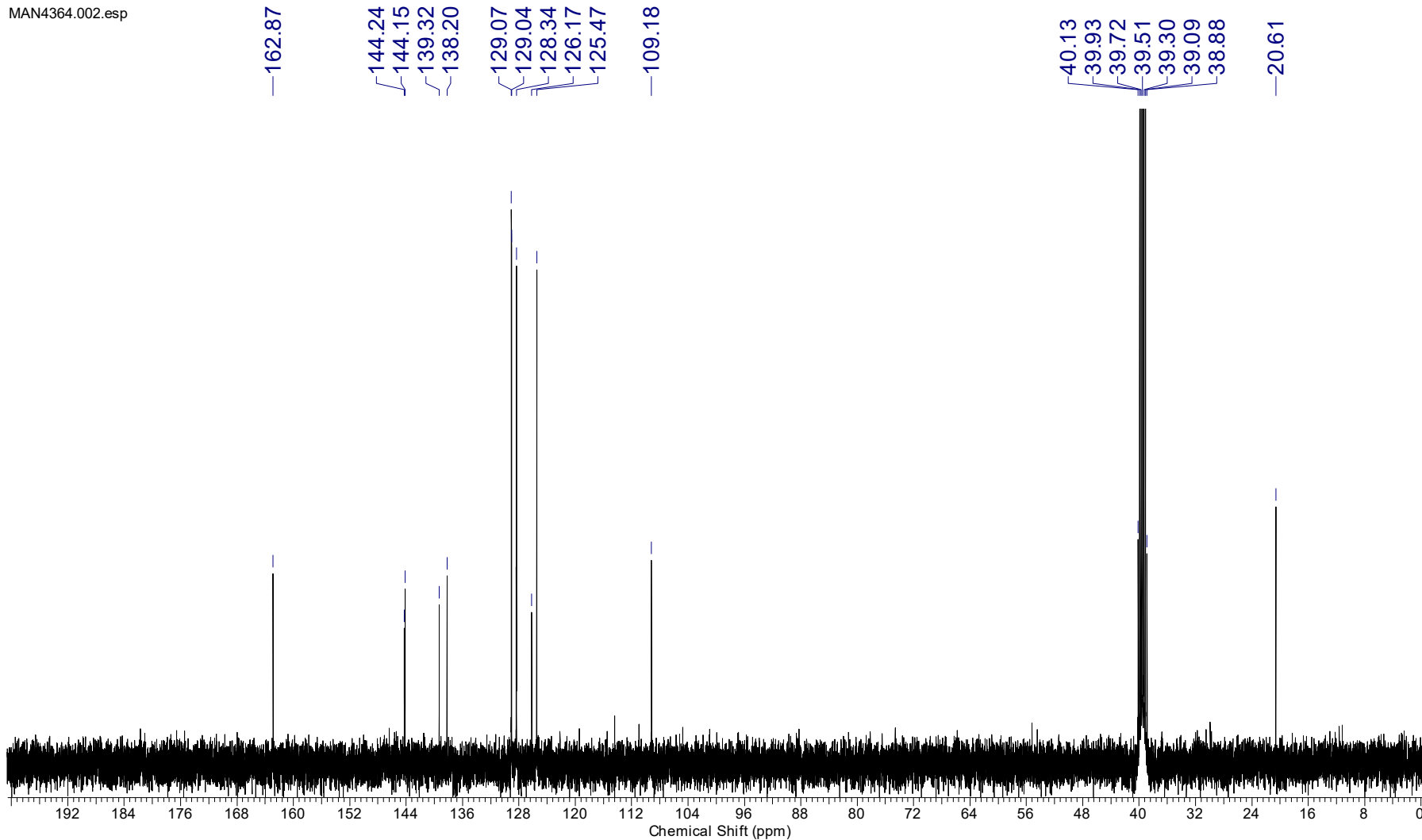


Рис. 101.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 1-(4-метилфенил)-5-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN4364 13C-DEPT135		<b>Date</b>	20 Jun 2016 21:27:44	
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	32	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971
<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	40.002		

MAN4364.003.esp

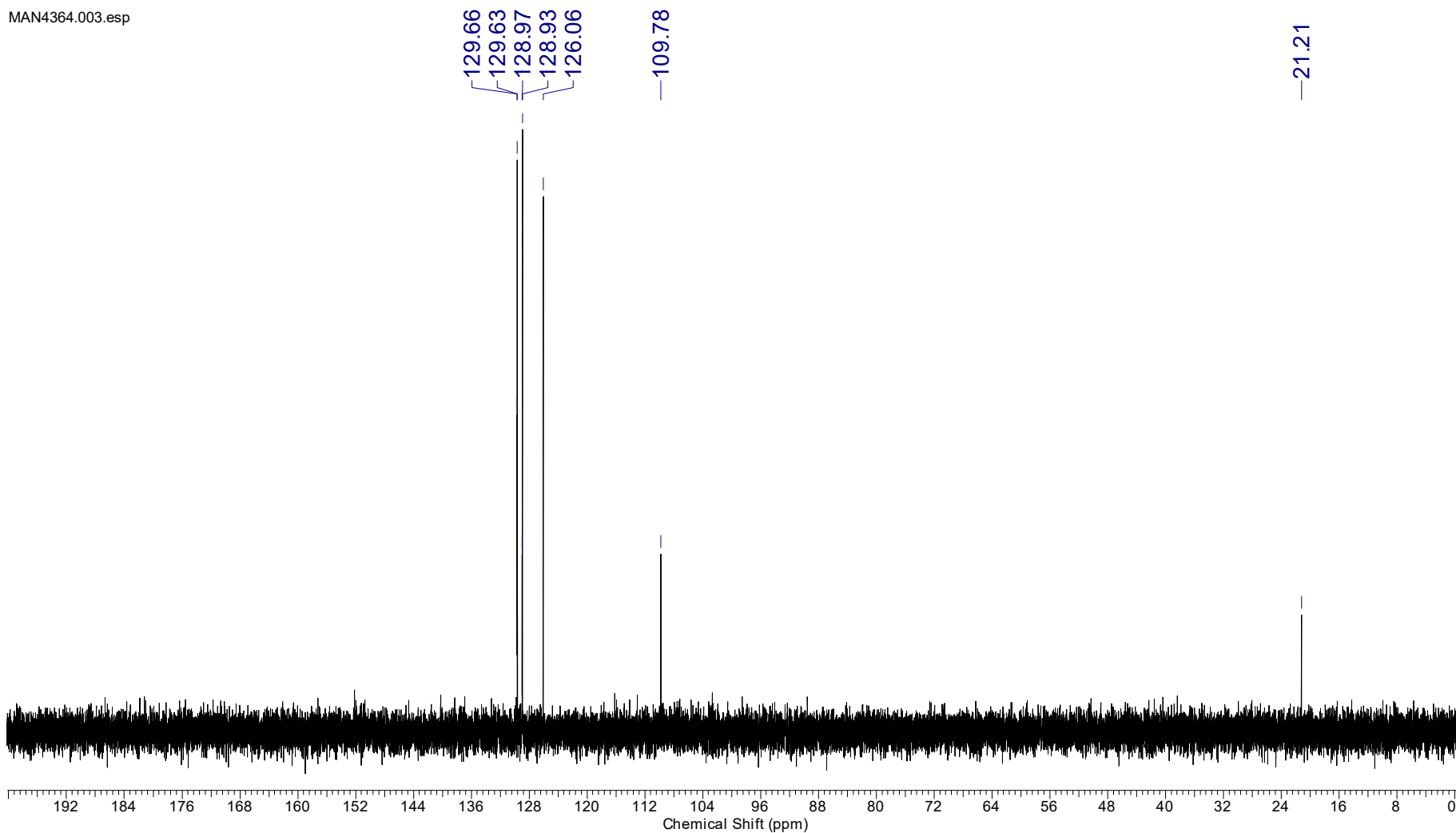


Рис. 102. DEPT135 спектр 1-(4-метилфенил)-5-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

С метилгидразином АрПК и их эфиры **1** реагируют региоселективно с образованием 5-арил-1-метилпиразол-3-карбоксилатов **2** (схема 54) [Перевалов, 2001].

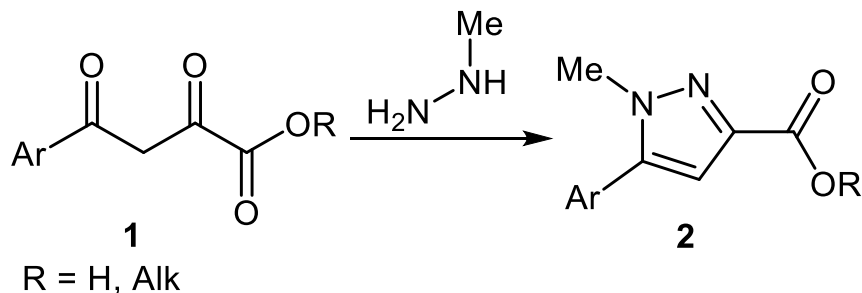
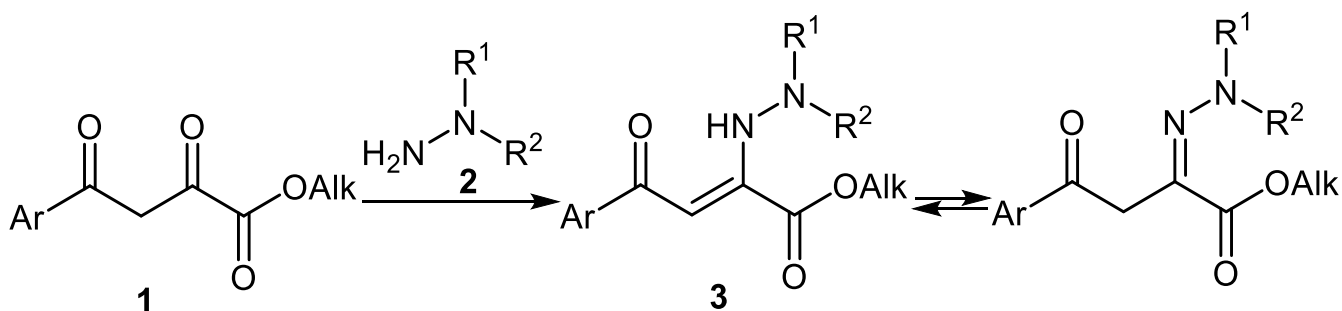


Схема 54

Эфиры АрПК **1** реагируют с *N,N*-диазамещенными производными гидразина (*N,N*-диметил-, *N*-алкил-*N*-арилгидразинами и гидразонами бензофенона и 9-флуоренона) **2** исключительно по C<sup>2</sup> с образованием соответствующих энгидразинов **3** (схема 55) [Перевалов, 2001].



- 2, 3:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me;  
 R<sup>1</sup> = Alk, R<sup>2</sup> = Ar';  
 R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = CPh<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = 9-флуоренилиден

Схема 55

В ЯМР спектрах (рис. 103–105) метил (*Z*)-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-4-оксо-4-фенилбут-2-аноата, записанных в CDCl<sub>3</sub>, имеется один набор сигналов, соответствующих (*Z*)-енгидразинокетонному таутомеру с ВВС. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ = 12.73 с (1H, NH<sub>хелат.</sub>), 7.81 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.67 м (3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.56 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.47–7.32 м (8H, CH<sub>Ar</sub>), 6.00 с (1H, C<sup>3</sup>H), 4.04 с (3H, CH<sub>3</sub>) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц): δ = 190.3 (C<sup>4</sup>), 164.4 (C<sup>1</sup>), 152.9 (C<sup>2</sup>), 151.5 (Ph<sub>2</sub>C=N), 138.6–127.4 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 91.7 (C<sup>3</sup>) (+), 52.7 (CH<sub>3</sub>) (+) м.д.

Acquisition Time (sec)	4.5438	Comment	MAN4113 1H	Frequency (MHz)	400.17	Nucleus	1H	Date Stamp	03 Mar 2016 19:53:52
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmr	Points Count	32768	Number of Transients	16
Receiver Gain	55.65	SW(cyclical) (Hz)	7211.54	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2791.5637	Pulse Sequence	zg30
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	7211.32	Temperature (degree C)	31.999				

MAN4113.001.esp

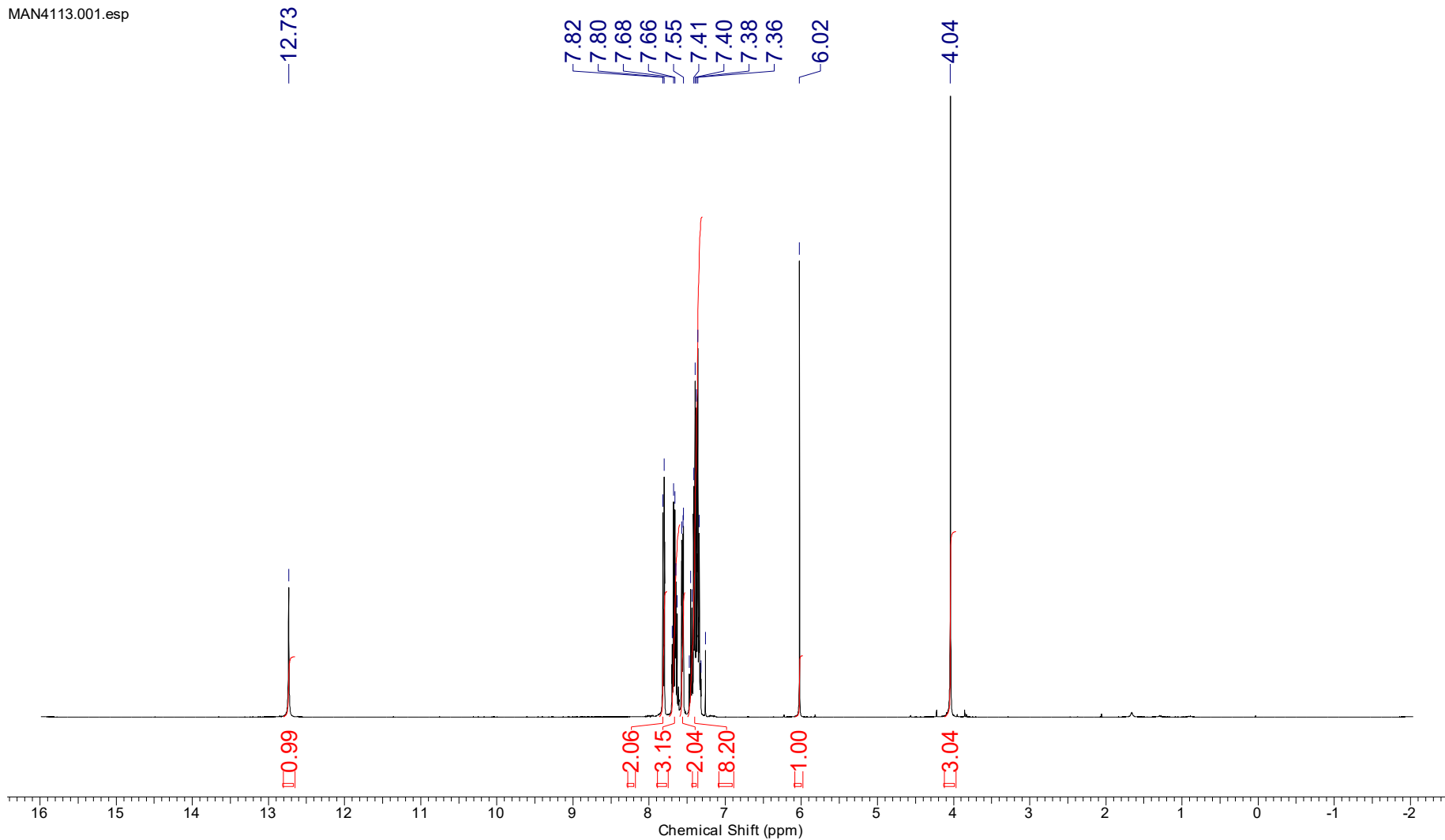


Рис. 103.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (Z)-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-4-оксо-4-фенилбут-2-аноата ( $\text{CDCl}_3$ )



Acquisition Time (sec)	1.2976	Comment	MAN4113 13C		Date	03 Mar 2016 19:56:00	
Nucleus	13C	Number of Transients	200	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	zpgpg30	Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	25252.53
Spectrum Offset (Hz)	11562.2734	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25251.75	Temperature (degree C)	32.001
						Frequency (MHz)	100.62
						Owner	nmr
						Solvent	CHLOROFORM-d

MAN4113002.esp

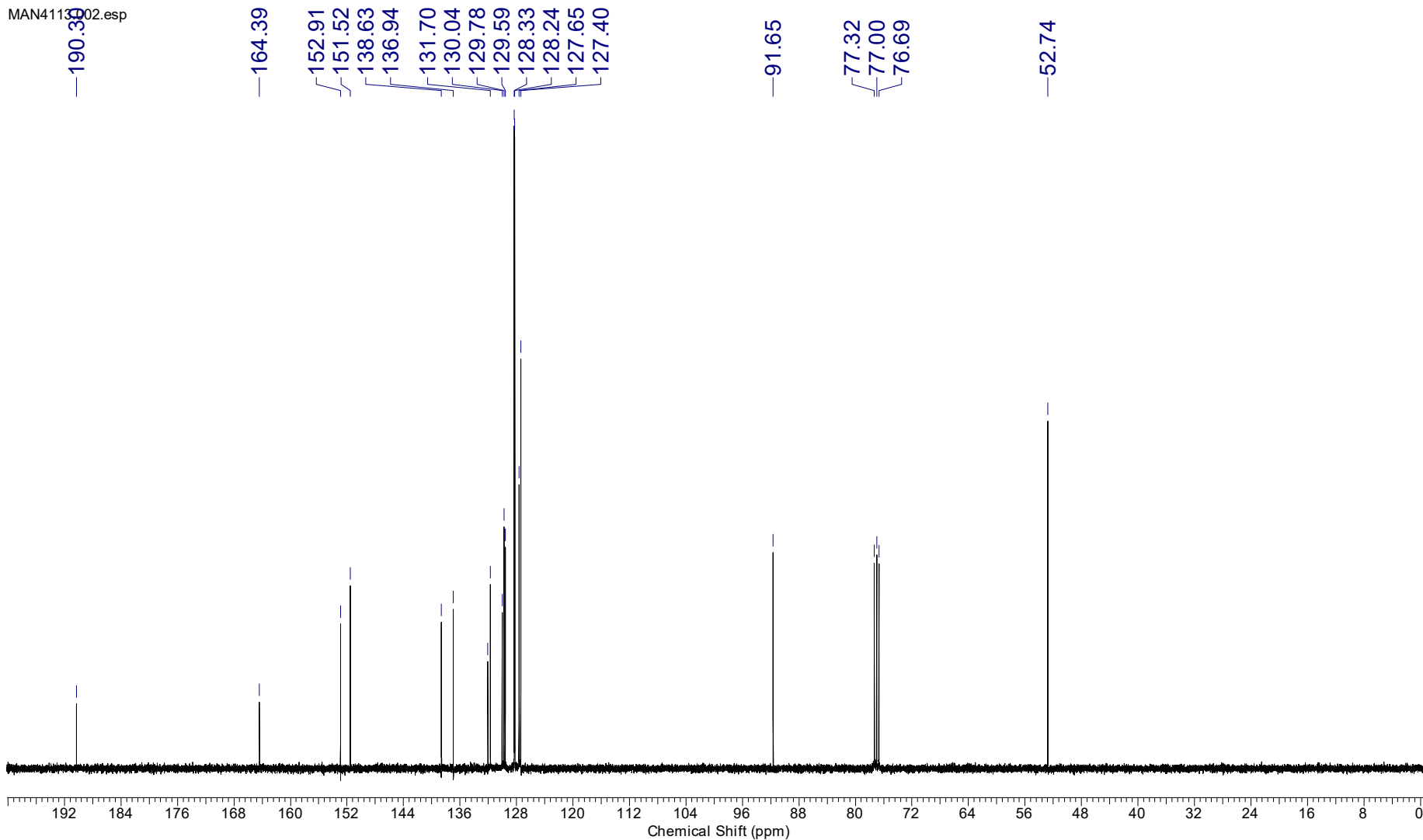


Рис. 104.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (Z)-2-(2-(дифенилметиле)гидразинил)-4-оксо-4-фенилбут-2-аноата ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN4113 DEPT135		<b>Date</b>	03 Mar 2016 20:08:48	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	50	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	depts135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	32.002
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d

MAN4113.003.esp

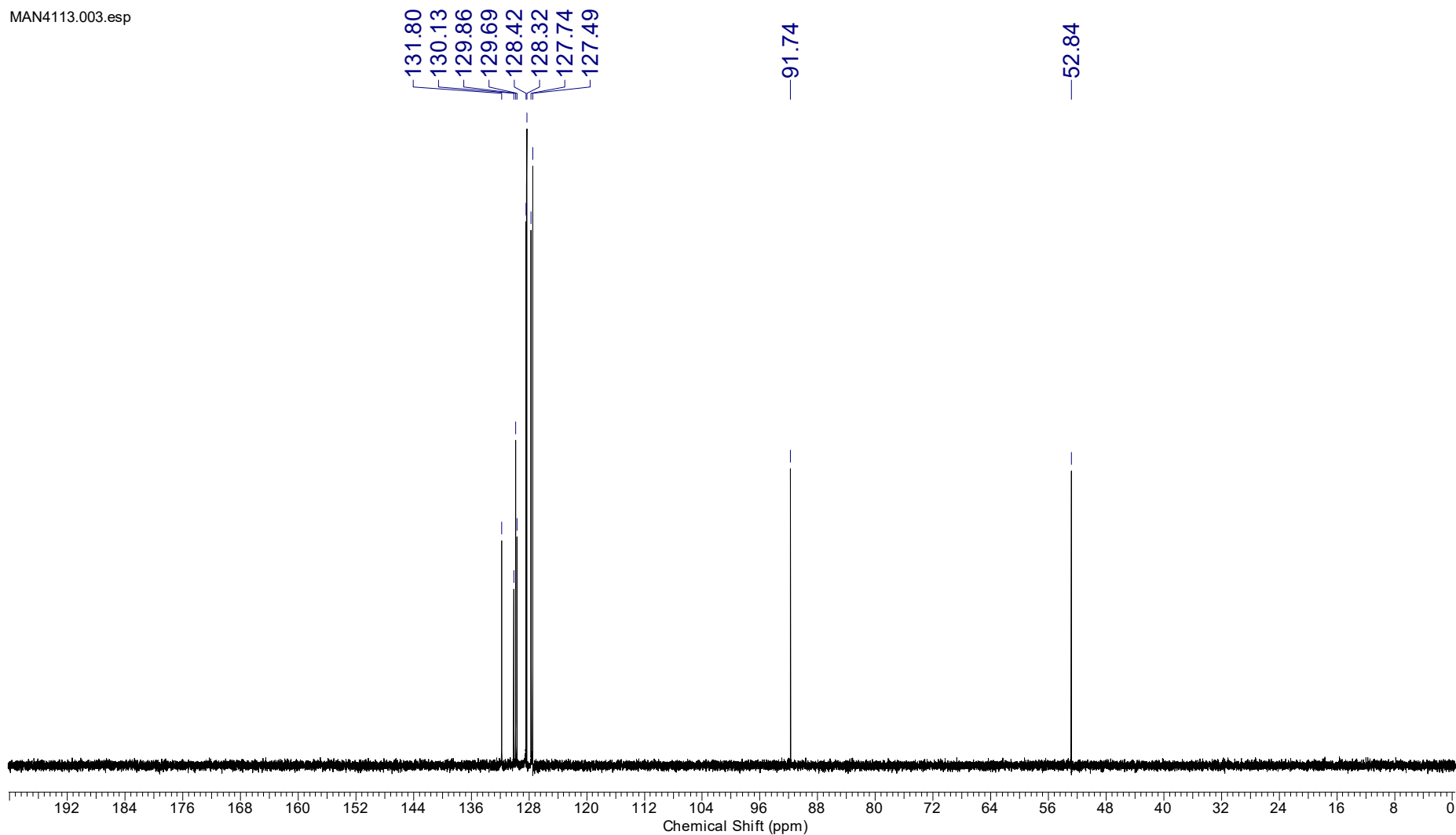


Рис. 105. DEPT135 спектр (Z)-2-(2-(дифенилметилеи)гидразинил)-4-оксо-4-фенилбут-2-аноата (CDCl<sub>3</sub>)

С бензоилгидразоном **2** эфиры АрПК **1** реагируют с образованием гидразонов **3**, существующих в виде смеси трех таутомерных форм – (*Z*)-кетогидразон **3**, (*E*)-кетогидразон **3'** и 5-гидроксипиразолин **3''** (схема 56) [Перевалов, 2001].

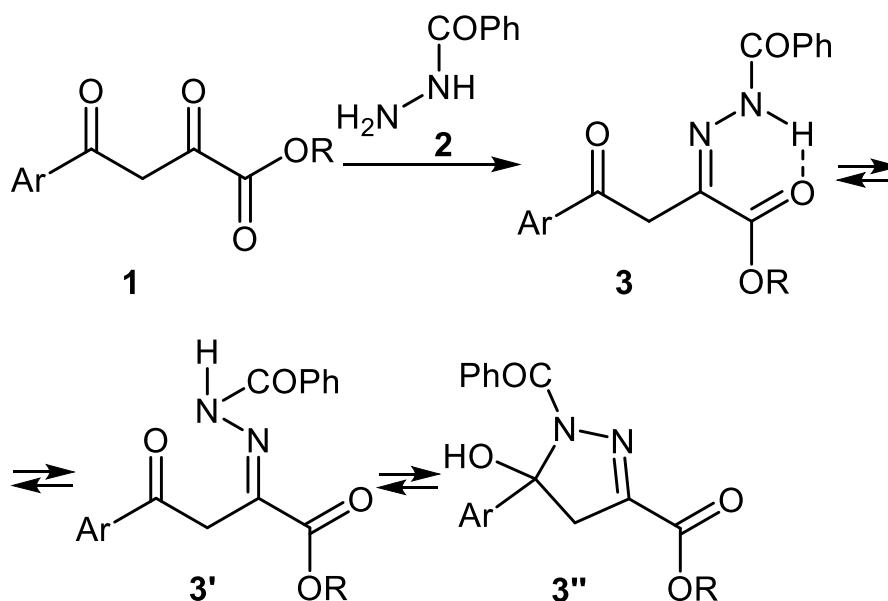


Схема 56

*Гидроксиламин (1,2-N,O-бинуклеофил)*

АрПК и их эфиры **1** реагируют с гидроксидом гидроксиламина с образованием изоксазолов только одного из двух возможных региоизомерных классов – 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот **2** (схема 57) [Перевалов, 2001].

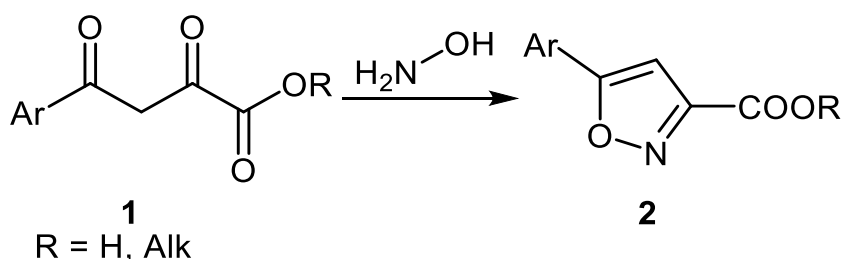


Схема 57

По аналогии с ранее описанными (схема 43) реакциями производных 2-оксобут-3-иноатов можно предположить, что производные 3-арилизоксазол-5-карбоновых кислот (недоступных по реакции АрПК и их эфиров с гидроксиламином) можно получить по реакции 2-оксобут-3-иноатов **1** с гидроксиламином (схема 58).

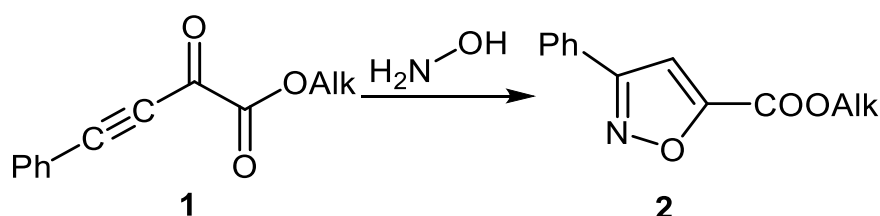


Схема 58

#### 2.4.2.2. Реакции с 1,3-бинуклеофилами

##### 3-Аминокротонат (1,3-С,N-бинуклеофил)

Эфиры АрПК **1** реагируют с этил 3-аминокротонатом **2** в мягких условиях (комнатная температура, отсутствие оснований) с образованием пиридинов **3** (схема 59) [Перевалов, 2001].

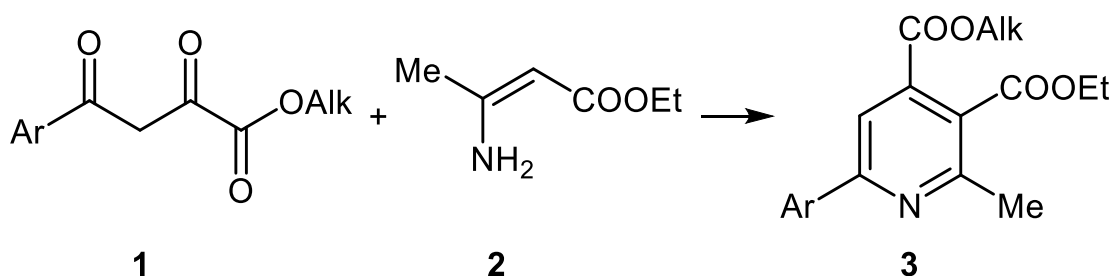


Схема 59

##### Цианацетамиды (1,3-С,N-бинуклеофил)

Эфиры АрПК **1** реагируют с цианацетамидом **2** с образованием пиридинов **3** (схема 60) [Перевалов, 2001]. Причем эта реакция протекает в присутствии оснований (пиперидина, диэтиламина).

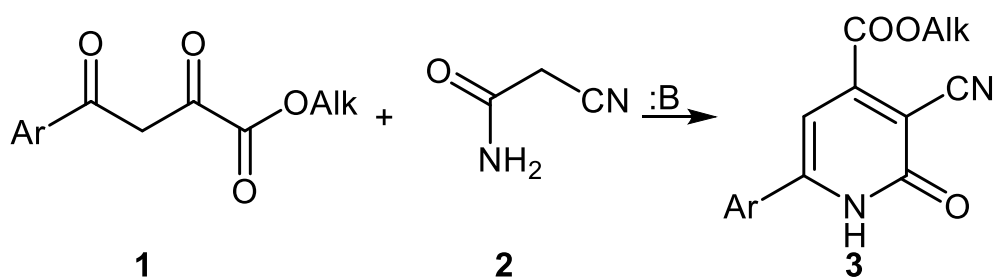


Схема 60

Эфиры АрПК **1** реагируют с N-метилцианацетамидом **2** с образованием пиридонов **3** и пиридинов **4** (схема 61) [Перевалов, 2001]. Причем эта реакция протекает в присутствии оснований (пиперидина, диэтиламина).

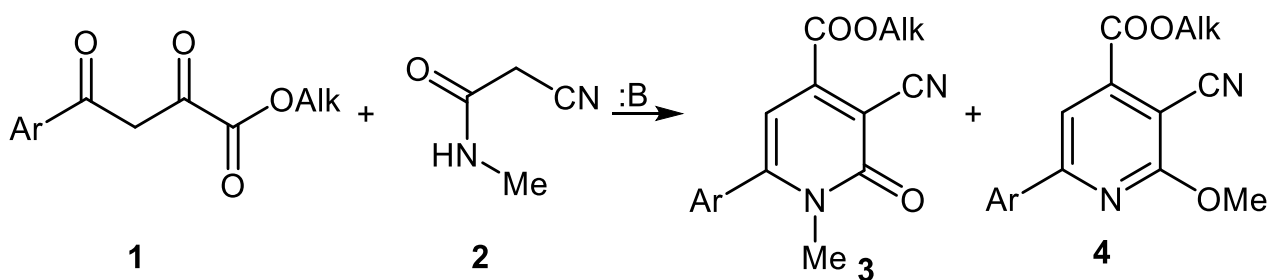


Схема 61

Мочевина (1,3-*N,N*-бинуклеофил)

АрПК и их эфиры **1** реагируют с мочевиной с образованием пириимидинов **2** (схема 62) [Paz, 2012].

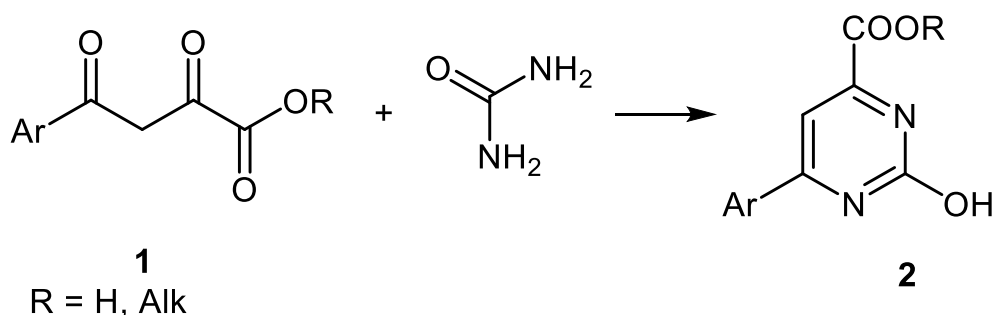


Схема 62

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (рис. 106) 2-гидрокси-6-фенилпириимидин-4-карбоновой кислоты, записанном в ДМСО- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ), имеется один набор сигналов.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta = 8.09$  м (2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.62 уш.с (2H, OH, COOH), 7.55 м (3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.14 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ) м.д.

Acquisition Time (sec)	2.0447	Comment	MAN8368 1H		Date	15 Jun 2023 10:22:24	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	16384	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	109.22	SW(cyclical) (Hz)	8012.82
Spectrum Offset (Hz)	2467.8608	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.33	Temperature (degree C)	40.000
						Frequency (MHz)	400.17
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

MAN8368.001.esp

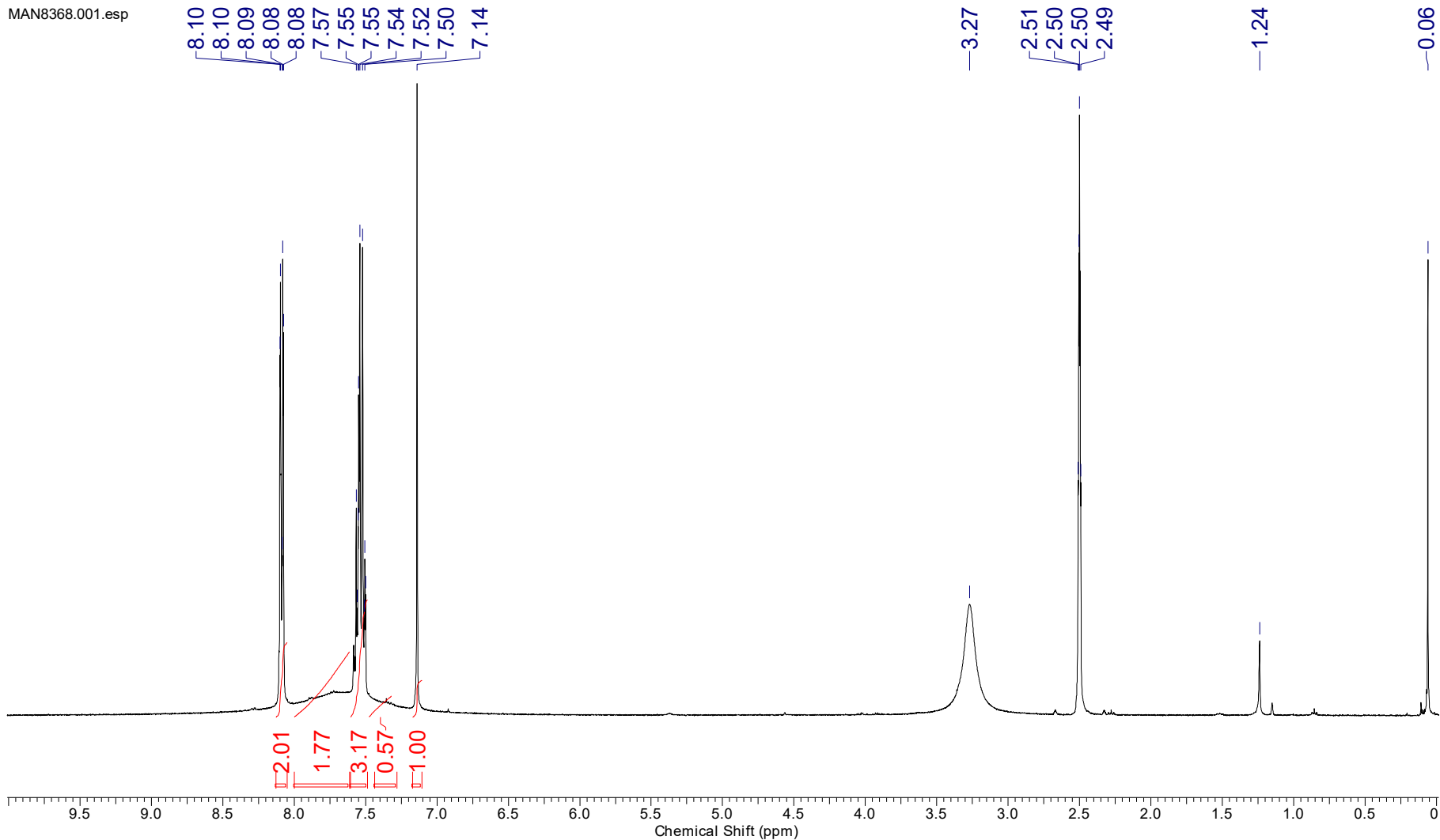


Рис. 106.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-гидрокси-6-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты (DMSO- $d_6$ )

### Сульфамид (1,3-*N,N*-бинуклеофил)

Эфиры АрПК **1** реагируют с сульфамидом с образованием алкил 3-арил-2*H*-1,2,6-тиадиазин-5-карбоксилат **2** (схема 63) [Перевалов, 2001].

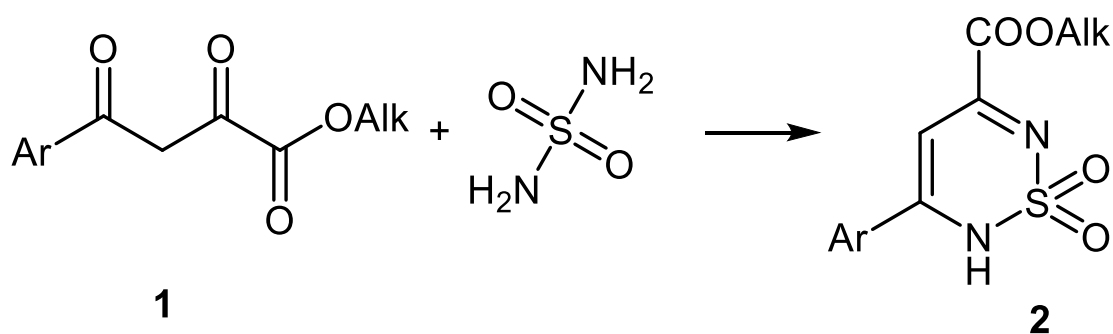


Схема 63

### 2.4.2.3. Реакции с 1,4-бинуклеофилами

#### *o*-Фенилендиамин (1,4-*N,N*-бинуклеофил)

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с незамещенным *o*-фенилендиамин **2** основными продуктами реакции являются (*Z*)-3-(2-арил-2-оксоэтилен)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **3** ((*Z*)-3-фенацилиден-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны) (схема 64, рис. 107) [Перевалов, 2001].

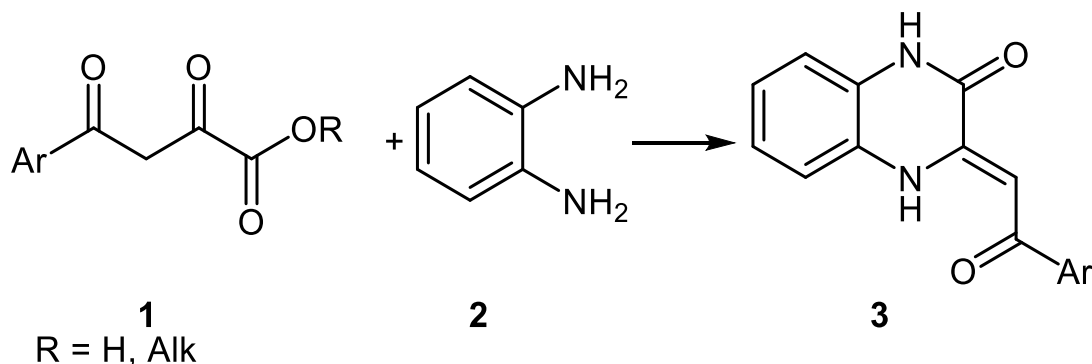
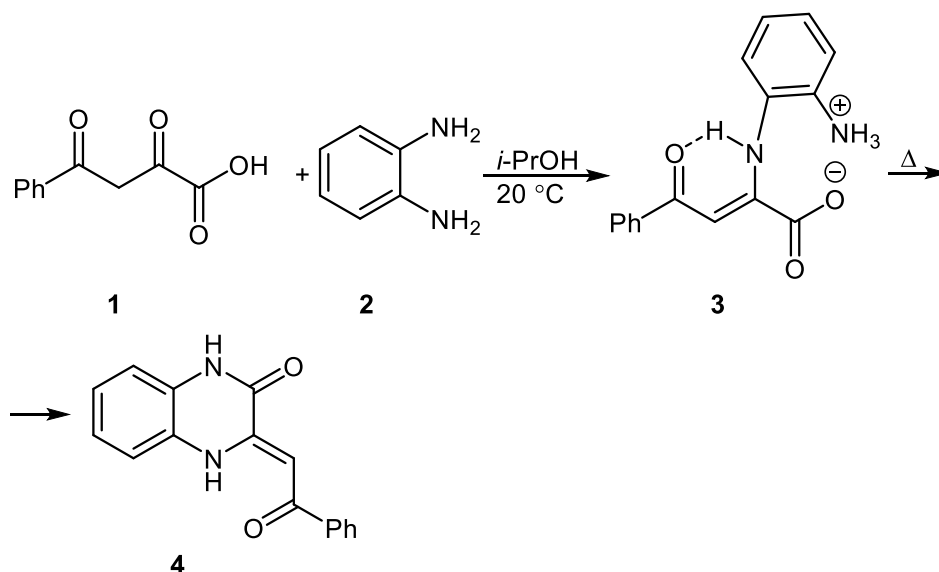


Схема 64



**Рис. 107.** Работы с (*Z*)-3-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оном, используемом в синтезе фармацевтической субстанции лекарственного препарата «Глитифен» в рамках Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности 2013–2020» № 14.N08.11.0093 «Доклинические исследования противодиабетического лекарственного средства на основе замещенного тиофенкарбоксилата для лечения сахарного диабета второго типа» (2018 г., кафедра органической химии и кафедра фармакологии и фармации ПГНИУ (431 ауд. 6 корп.))

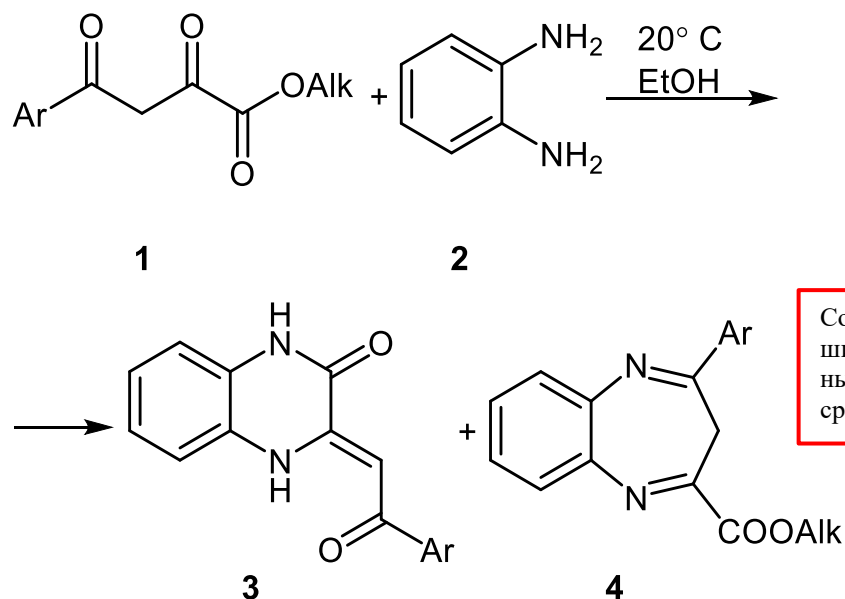
При проведении реакции бензоилпировиноградной кислоты **1** с *o*-фенилендиаминном **2** в мягких условиях выделен интермедиат этого взаимодействия – 2-(2-аммониофениламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеноат **3** (схема 65) [Maslivets, 1991]. Соединение **3** представляет собой внутреннюю соль (цвиттер-ион) темно-зеленого цвета. В ИК спектре соединения **3** присутствуют полосы 3150 ш (NH), 2720 ш (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1670 ш (COO<sup>-</sup>), 1600 ш (C<sup>4</sup>=O) см<sup>-1</sup> [Maslivets, 1991]. При нагревании соединение **3** легко циклизуется в хиноксалинон **4** (схема 65) [Maslivets, 1991].



**Схема 65**



При взаимодействии эфиров АрПК **1** с незамещенным *o*-фенилендиамином **2** в мягких условиях кроме основных продуктов этой реакции – хиноксалинонов **3** – в существенных количествах (до 30 %, особенно в случае наличия в арильном фрагменте эфиров АрПК **1** заместителей с отрицательным мезомерным эффектом –*M* (4-цианобензоил-, 3- или 4-нитробензоил-, 2-нафтоил- и др.), что, по-видимому, связано с перераспределением электронных параметров карбонильных групп C<sup>2</sup>=O и C<sup>4</sup>=O (табл. 4)) образуются алкил 4-арил-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилаты **4** (схема 66) [Khramtsova, 2023].



Соединения **4** окрашиваются в зеленый цвет в кислой среде. Почему?

Схема 66

В ЯМР спектрах (рис. 108–110) (*Z*)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), имеется один набор сигналов, соответствующих (*Z*)-енаминному таутомеру с ВВС. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ = 13.81 с (1H, N<sup>4</sup>H<sub>хелат.</sub>), 12.11 с (1H, N<sup>1</sup>H), 8.34 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 8.21 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.58 м (1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.20–7.16 м (3H, CH<sub>Ar</sub>), 6.86 с (1H, C<sup>1</sup>H) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): δ = 185.5 (C=OAr), 155.2 (C<sup>2</sup>), 149.0 (C<sub>Ar</sub>), 146.6 (C<sub>Ar</sub>), 143.7 (C<sup>3</sup>), 128.2–115.4 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 89.4 (C<sup>1</sup>) (+) м.д.

В ЯМР спектрах (рис. 111–113) метил 4-(4-нитрофенил)-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилата, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), имеется один набор сигналов. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ = 8.45 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 8.36 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.60 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.54–7.45 м (2H, CH<sub>Ar</sub>), 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.65 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): δ = 163.0 (COOMe), 152.6 (C<sup>4</sup>), 148.6 (C<sub>Ar</sub>), 146.5 (C<sub>Ar</sub>), 141.5 (C<sup>2</sup>), 140.3–123.6 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>) (+), 33.9 (CH<sub>2</sub>) (–) м.д.

Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN5138 1H			Frequency (MHz)	400.17
Date Stamp	03 Apr 2018 18:26:24						
Nucleus	1H	Number of Transients	24	Origin	spect	Original Points Count	24038
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	95.56	SW(cyclical) (Hz)	8012.82
Spectrum Offset (Hz)	2467.7385	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58	Temperature (degree C)	40.003

MAN5138001.esp

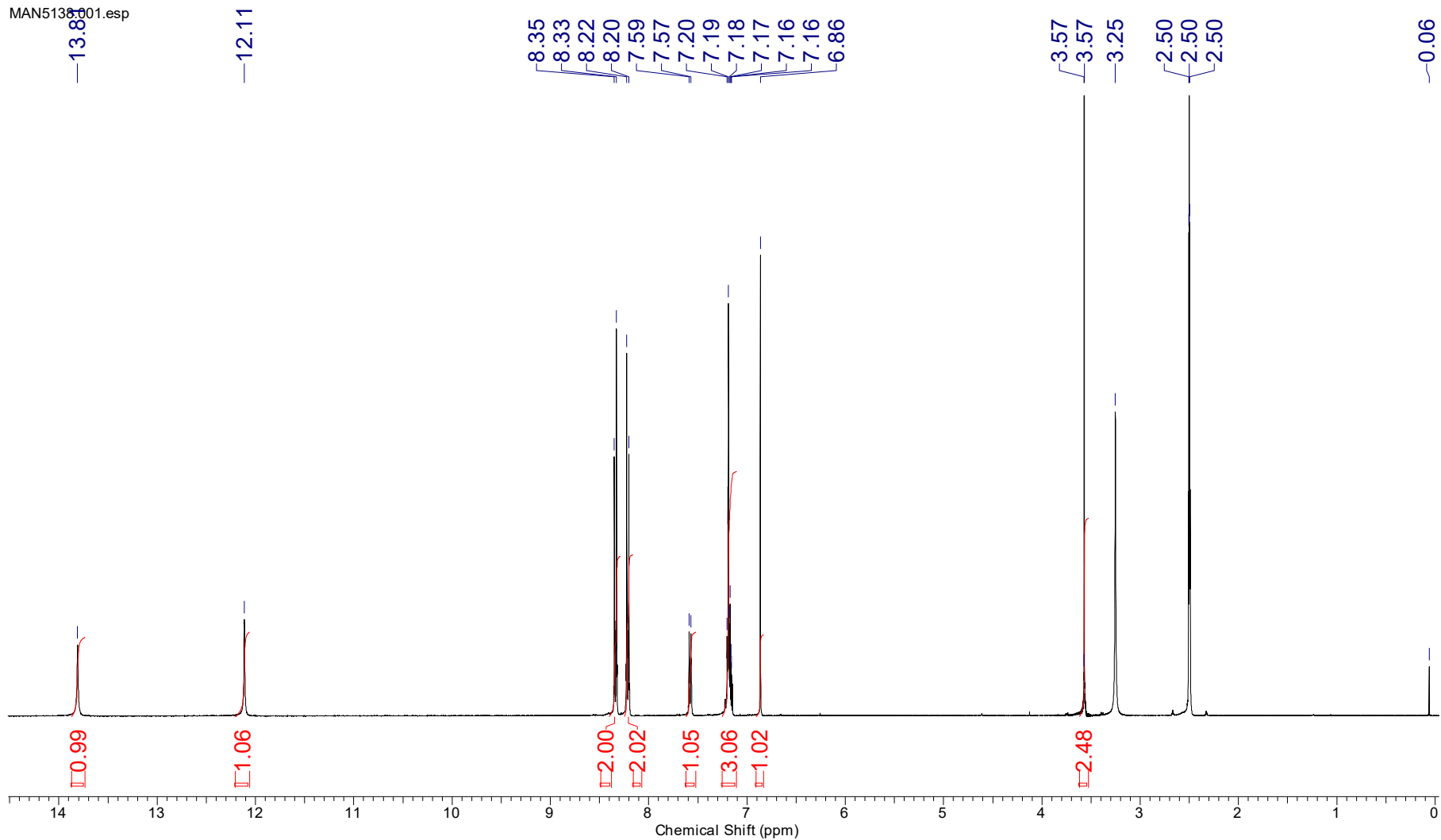


Рис. 108.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (Z)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (DMSO- $d_6$ ).

Acquisition Time (sec)	1.2976	Comment	MAN5138 13C				
Date Stamp	03 Apr 2018 18:15:44				Frequency (MHz)	100.62	
Nucleus	13C	Number of Transients	768	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	1048576	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	25252.53
Spectrum Offset (Hz)	11510.9980	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25252.50	Temperature (degree C)	40.000
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

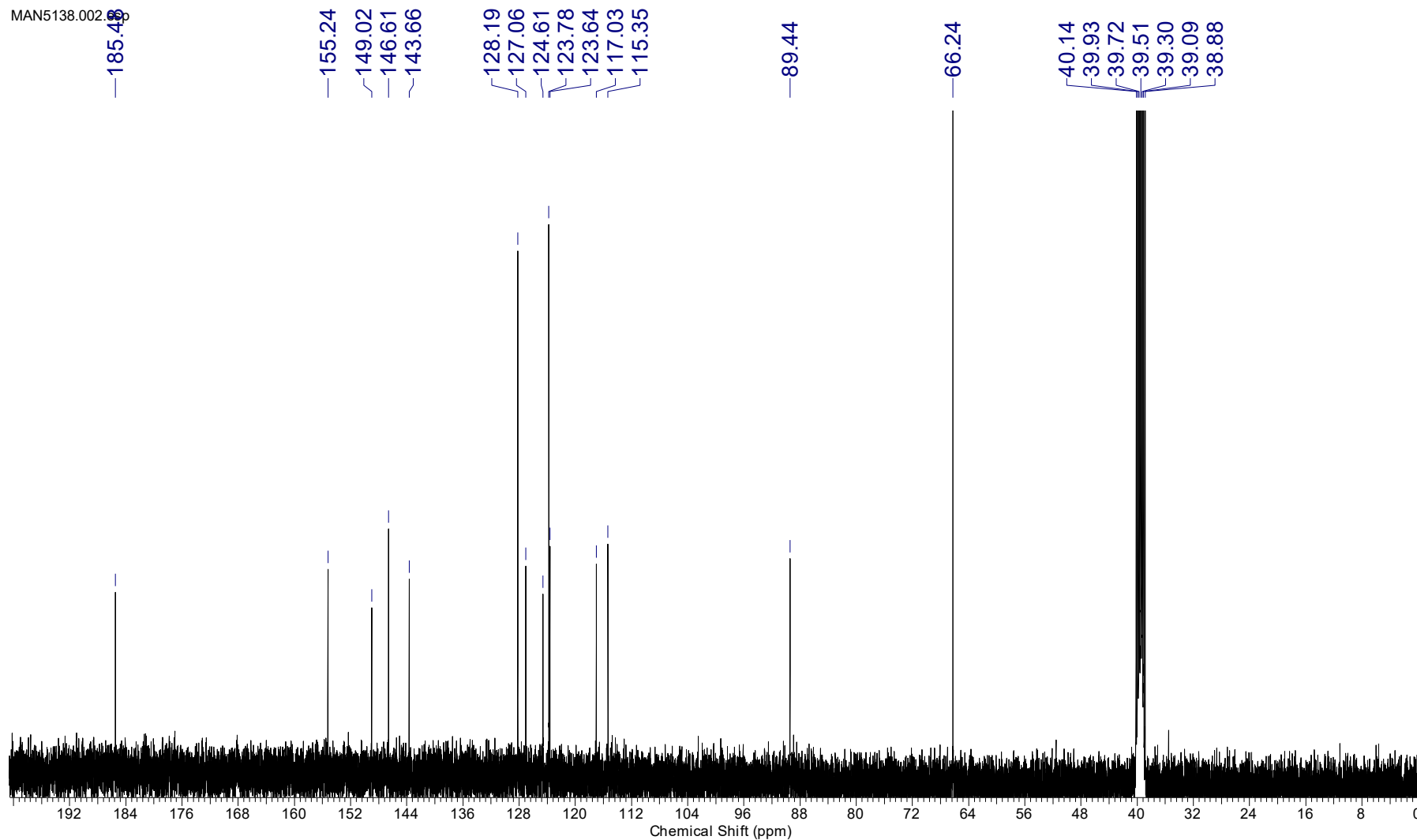


Рис. 109.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (Z)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (DMSO- $d_6$ )

Acquisition Time (sec)	1.4855	Comment	MAN5138 13C-DEPT135		Date	03 Apr 2018 18:22:08	
Nucleus	13C	Number of Transients	128	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	depts135	Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	22058.82
Spectrum Offset (Hz)	10161.9971	Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	22058.15	Temperature (degree C)	39.997
						Frequency (MHz)	100.62
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

MAN5138.003.esp

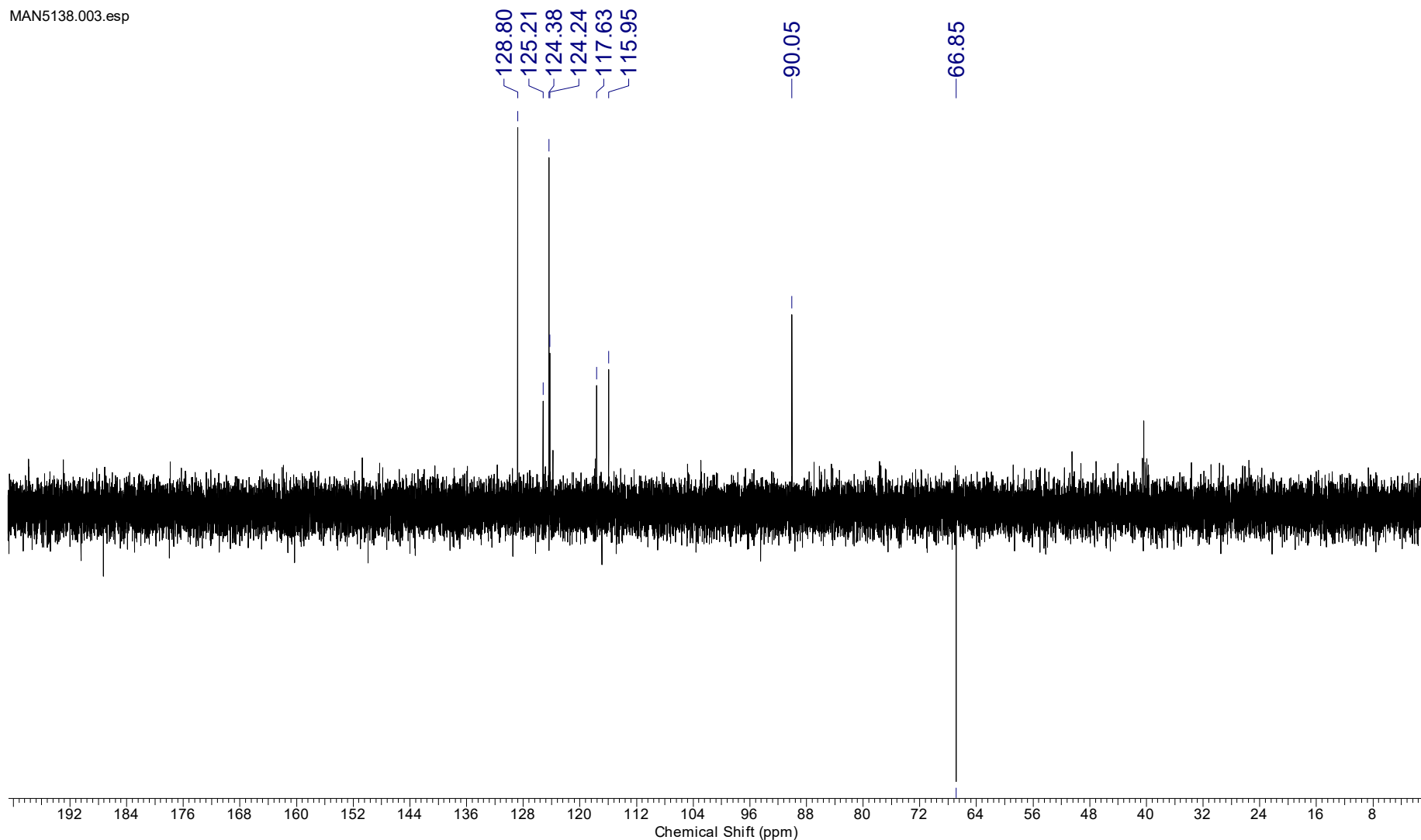


Рис. 110. DEPT135 спектр (Z)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN5139 1H	Date	04 Apr 2018 17:28:48
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	70.85
Spectrum Offset (Hz)	2467.7385	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58
				Temperature (degree C)	40.003
				Frequency (MHz)	400.17
				Owner	nmr
				Solvent	DMSO-d6

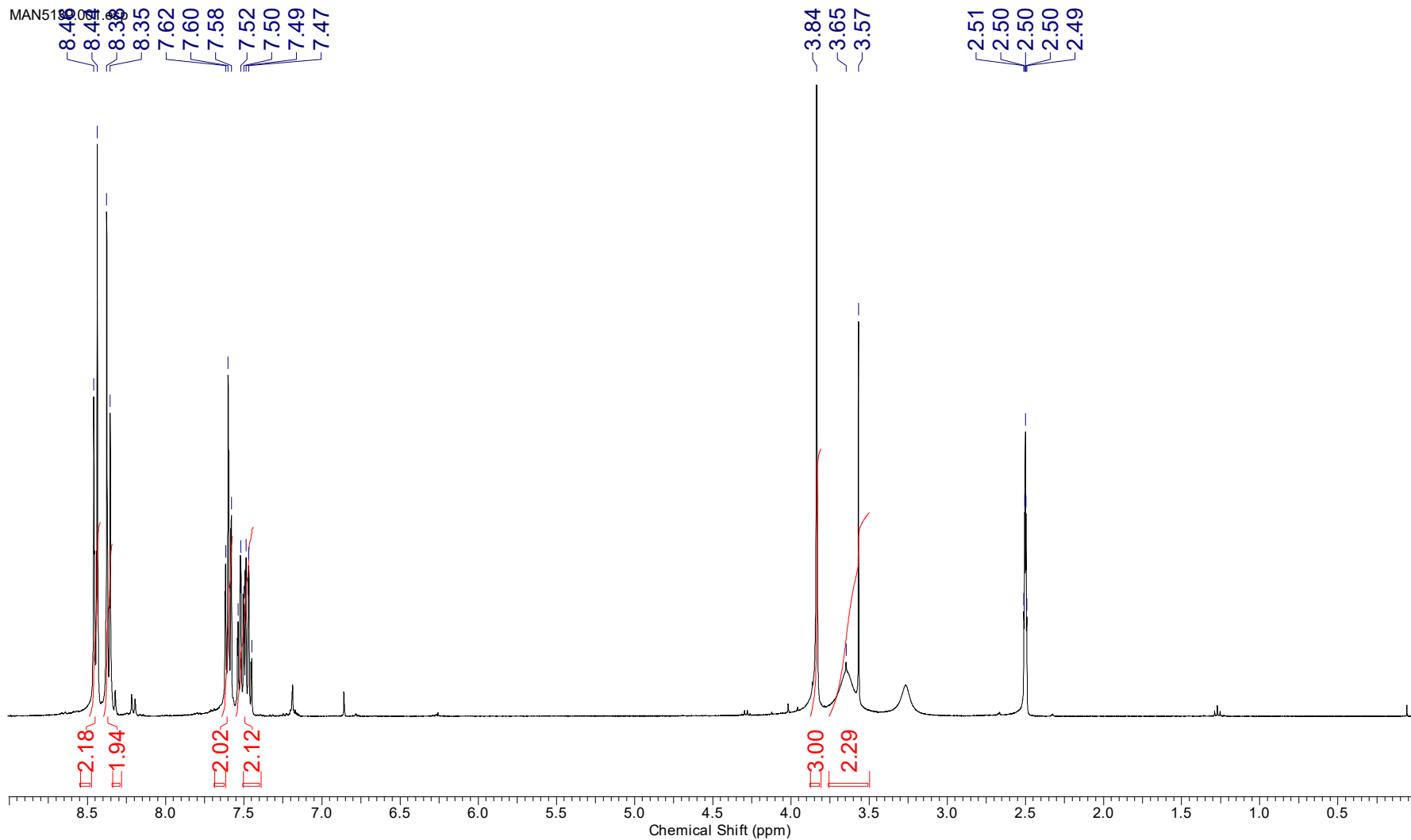


Рис. 111.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр метил 4-(4-нитрофенил)-3H-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилата ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN5139 13C		<b>Date</b>	04 Apr 2018 17:58:40	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.0557	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25251.75	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.63
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5139.002.esp

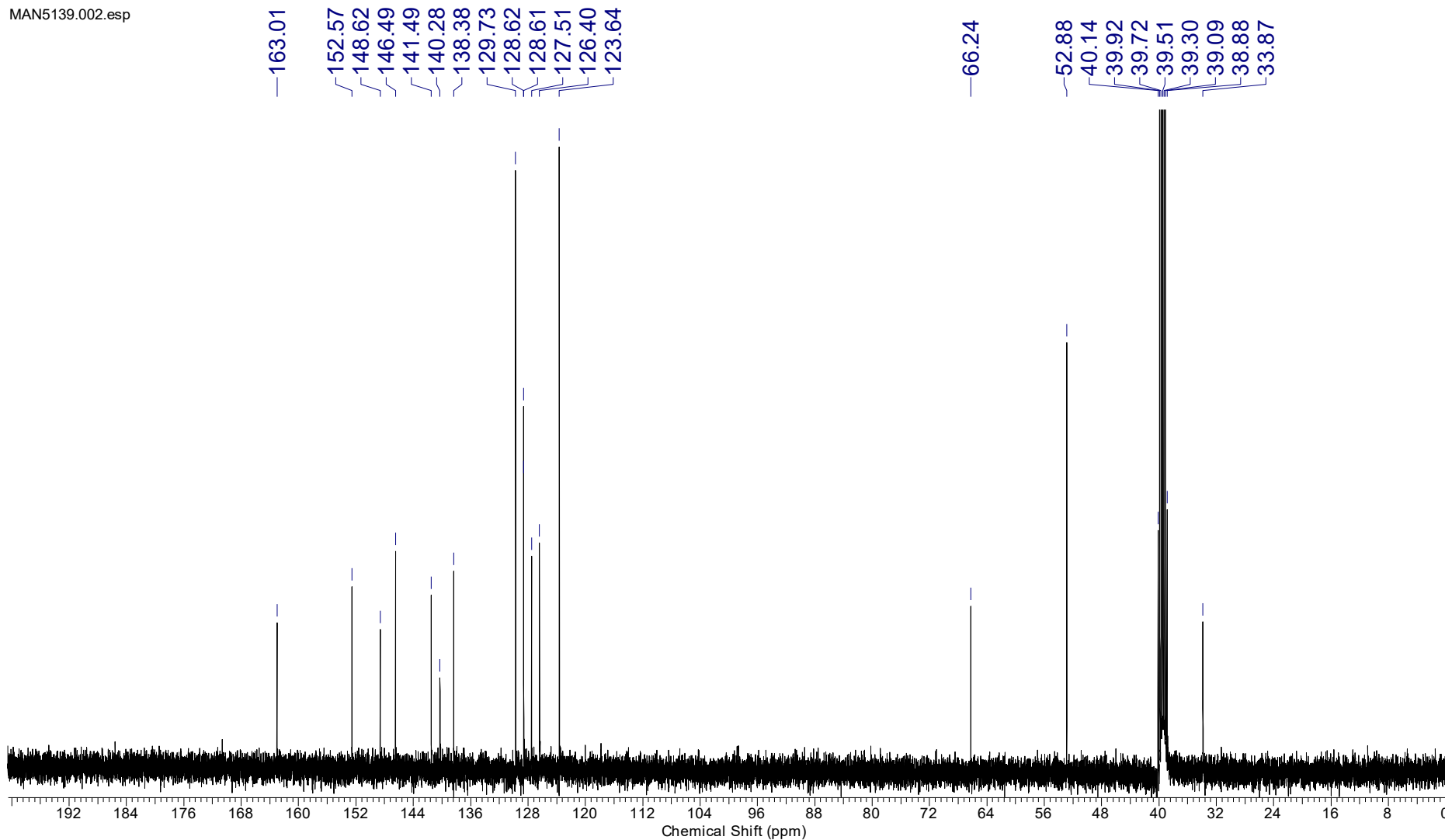


Рис. 112.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр метил 4-(4-нитрофенил)-3H-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилата (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN5139 13C		<b>Date</b>	04 Apr 2018 18:07:12	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	128	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	deftsp135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10162.0000	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.80	<b>Temperature (degree C)</b>	40.001
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.63
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5139.003.esp

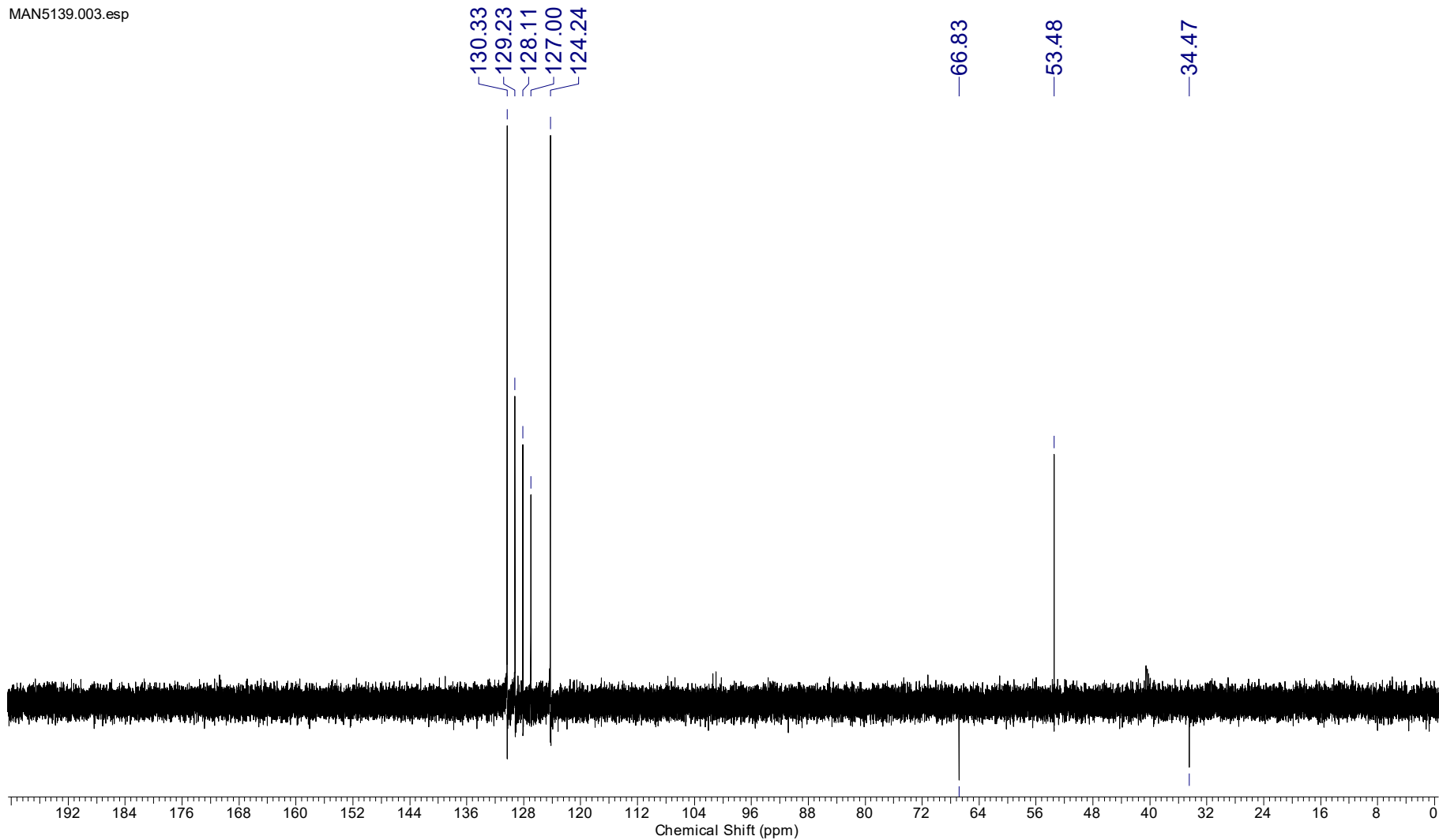


Рис. 113. DEPT135 спектр метил 4-(4-нитрофенил)-3H-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилата (DMSO-d<sub>6</sub>)

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с *N*-ацетил-*o*-фенилендиамином (*N*-(2-аминофенил)ацетамидом) **2** основными продуктами реакции являются (*Z*)-4-арил-2-((2-ацетидамофенил)амино)-4-оксобут-2-еновые кислоты или их эфиры **3**, которые при нагревании циклизируются в (*Z*)-3-(2-арил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **4**, а не (*Z*)-1-ацетил-3-(2-арил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **5** (схема 67) [Степанова, 2019].

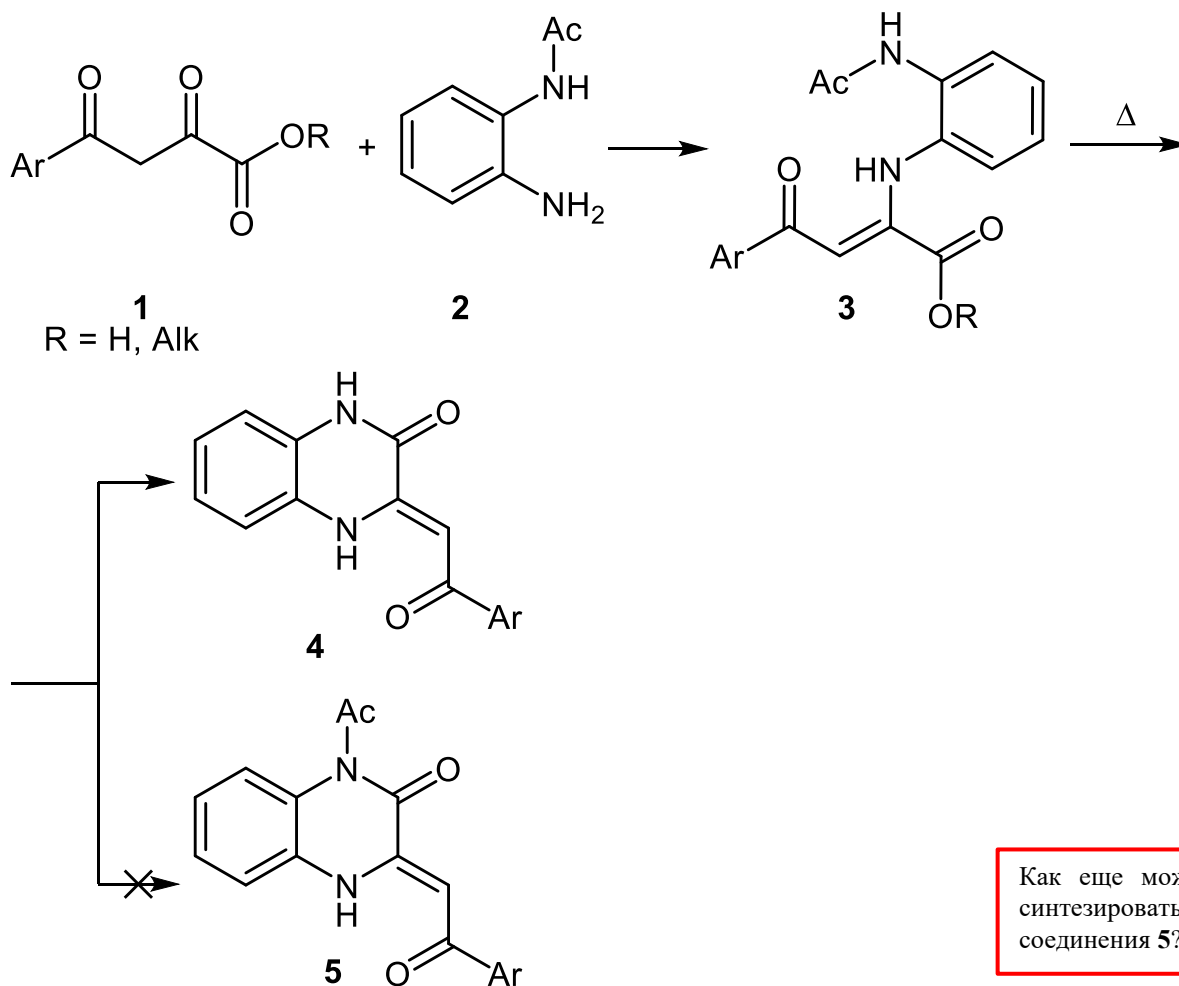


Схема 67

В ЯМР спектрах (рис. 114–116) метил 2-((2-ацетидамофенил)амино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), имеется два набора сигналов, соответствующих (*Z*)-енаминокетонной форме с ВВС, а также (*E*)-енаминокетонной форме (соотношение *Z* : *E* ~ 10 : 1). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): (*Z*)-форма: δ = 11.51 с (1H, NH<sub>хелат.</sub>), 9.85 с (1H, NHAc), 7.96–6.94 гр.с (9H, CH<sub>Ar</sub>), 6.47 с (1H, C<sup>3</sup>H), 3.66 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 2.10 с (3H, COCH<sub>3</sub>)м.д.; (*E*)-форма: δ = 9.49 с (1H, NH), 9.02 с (1H, NHAc), 7.72–6.95 гр.с (9H, CH<sub>Ar</sub>), 6.04 с (1H, C<sup>3</sup>H), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 2.05 с (3H, COCH<sub>3</sub>)м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): (*Z*)-форма: δ = 189.4 (C=OAr), 168.8 (C=OMe), 164.2 (C=OOMe), 149.3 (C<sup>2</sup>), 138.2–114.4 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 96.3 (C<sup>3</sup>) (+), 52.7 (OCH<sub>3</sub>) (+), 22.8 (COCH<sub>3</sub>) (+) м.д.



Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN4886 1H	Frequency (MHz)	400.17	Date Stamp	13 Oct 2017 21:19:12
Number of Transients	64	Origin	spect	Original Points Count	24038	Nucleus	1H
Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	62.95	SW(cyclical) (Hz)	8012.82	Points Count	32768
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58	Temperature (degree C)	40.000	Spectrum Offset (Hz)	2467.7385

MAN4886.001.esp

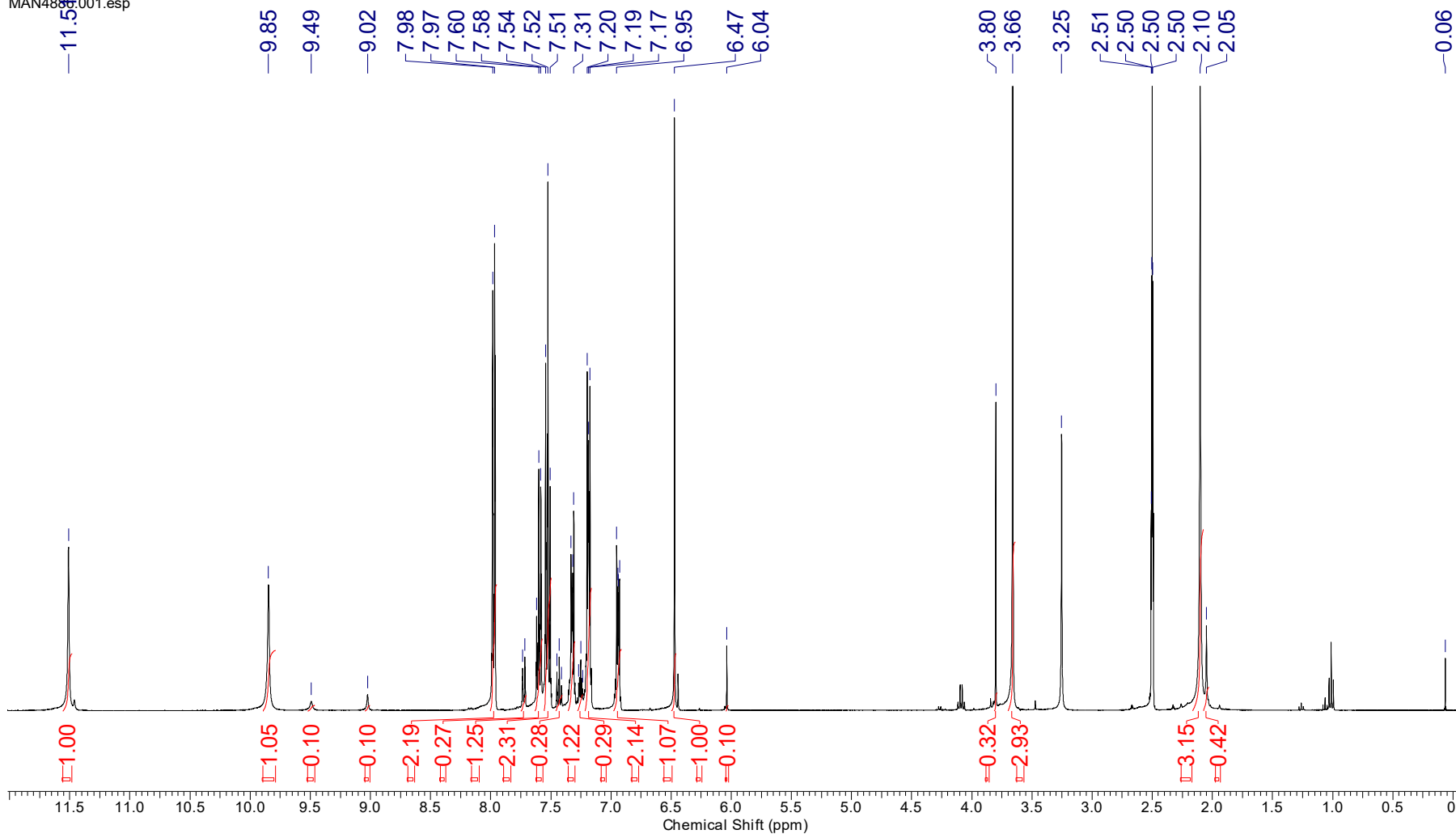


Рис. 114.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр метил 2-((2-ацетидафенил)амино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата ( $\text{DMSO-}d_6$ )

Acquisition Time (sec)	1.2976	Comment	MAN4886 13C		Date	13 Oct 2017 20:55:44	
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Owner	nmr	Points Count	1048576	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	196.95
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	11510.5400	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25252.50
						Original Points Count	32768
						SW(cyclical) (Hz)	25252.53
						Temperature (degree C)	40.003

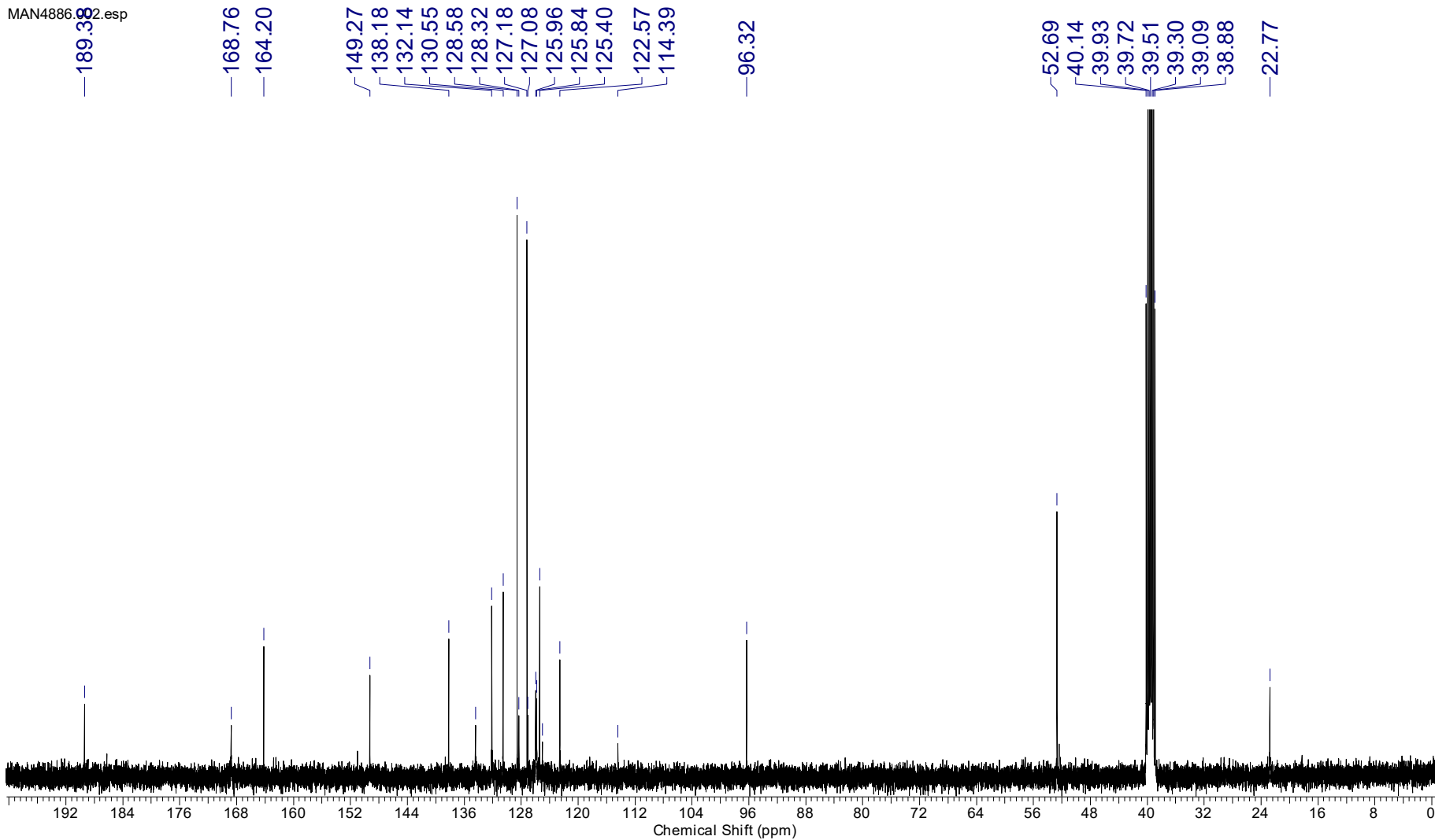


Рис. 115.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр метил 2-((2-ацетидаминофенил)амино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата ( $\text{DMSO-}d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN4886 13C-DEPT135		<b>Date</b>	13 Oct 2017 21:23:28			
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	192	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	depts135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	39.999

MAN4886.003.esp

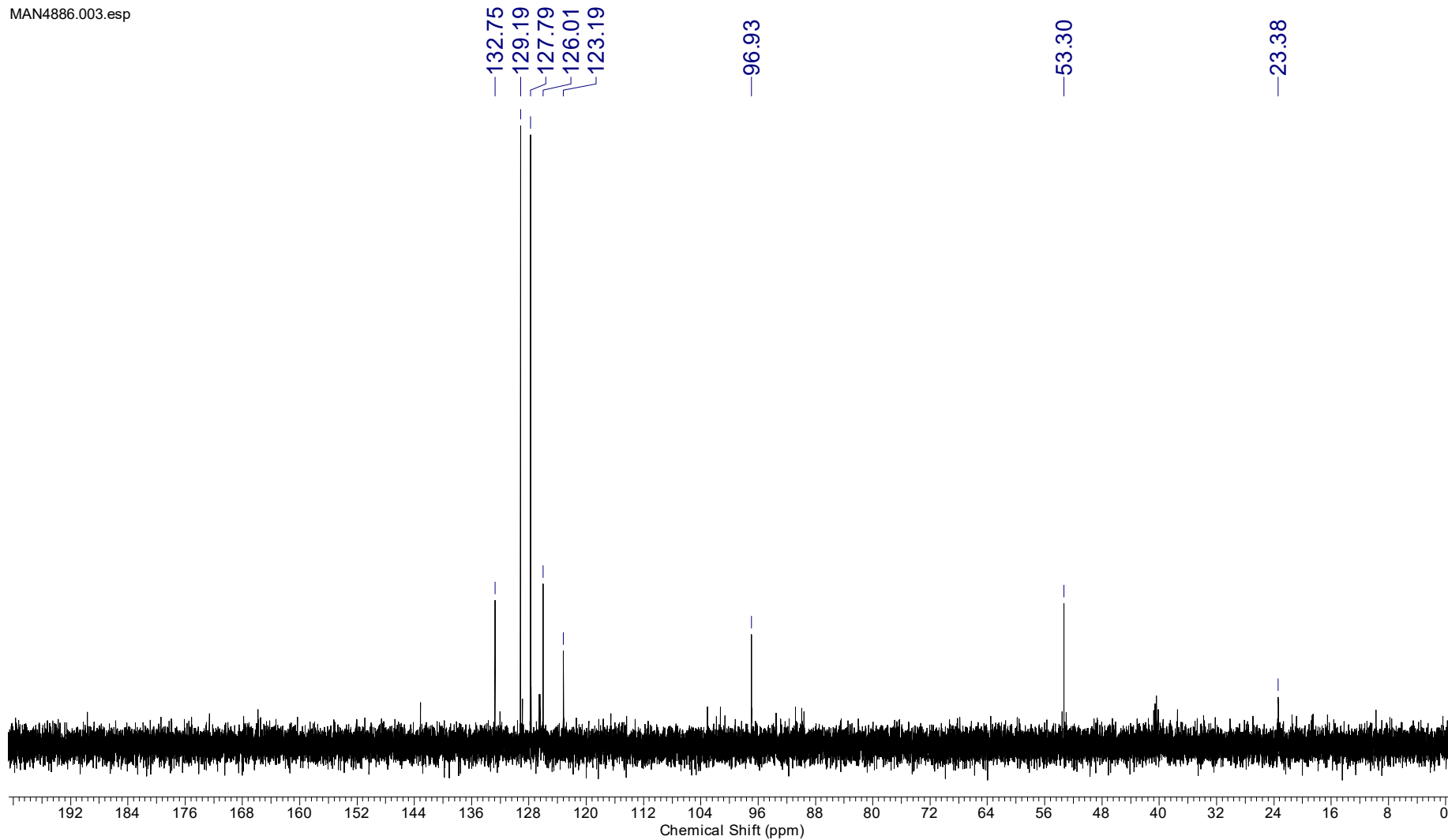


Рис. 116. DEPT135 спектр метил 2-((2-ацетиамидофенил)амино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с *N*-моноалкил(арил)-*o*-фенилендиаминами **2** образуются (*Z*)-1-алкил(арил)-3-(2-арил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **3** (схема 68) [Перевалов, 2001]. Реакция протекает хемо- и региоселективно.

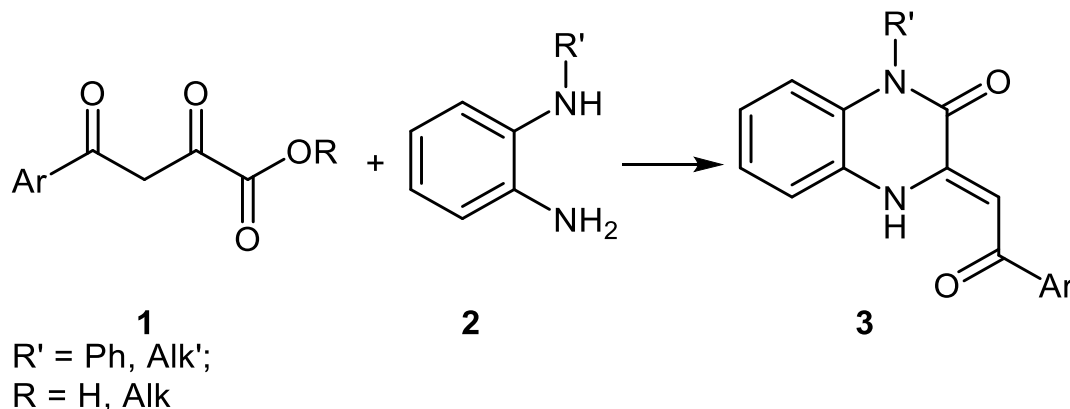


Схема 68

Для синтеза (*Z*)-4-алкил-3-(2-арил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **3** (схема 69), региоизомерных (*Z*)-1-алкил-3-(2-арил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онам **3** (схема 68) можно использовать реакцию 5-арилфуран-2,3-дионосов **1** с *N*-моноалкил-*o*-фенилендиаминами **2** (схема 69) [Stepanova, 2019].

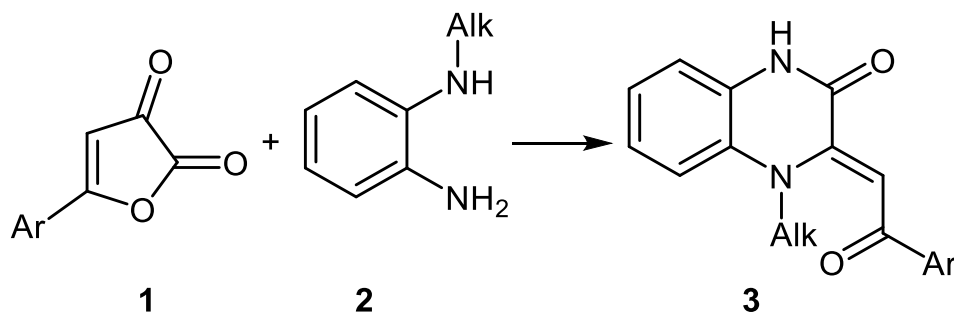


Схема 69

Регионаправление реакции АрПК или их эфиров **1** с *o*-фенилендиаминами **2**, замещенными в ароматическом ядре, зависит от природы заместителя в *o*-фенилендиаминах **2**, добавок и типа субстрата **1** (схемы 70–74) [Dobias, 2017]:

- а) При проведении реакции эфиров АрПК **1** с *o*-фенилендиаминами **2**, замещенными в ароматическом ядре, в ДМФА при комнатной температуре в течение 3 дней наиболее нуклеофильный атом азота замещенного *o*-фенилендиамина **2** атакует карбонильную группу  $\text{C}^2=\text{O}$  эфира АрПК **1** (схема 70).

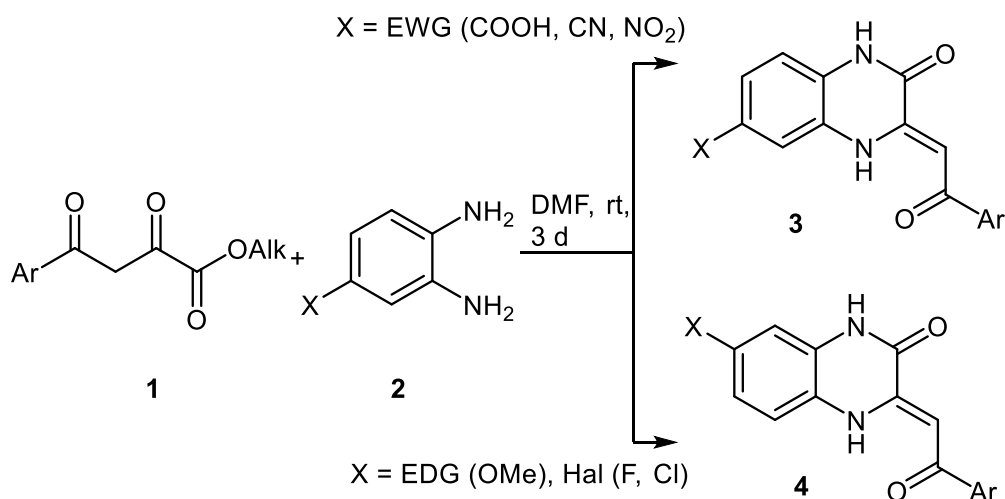


Схема 70

- b) При проведении реакции эфиров АрПК **1** с *o*-фенилендиаминами **2**, замещенными в ароматическом ядре, в ДМФА при комнатной температуре в течение 3 дней в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (ТСК, *p*-TsOH) повышается электрофильность карбонильной группы C<sup>2</sup>=O эфира АрПК **1**, и наиболее нуклеофильный атом азота замещенного *o*-фенилендиамина **2** атакует карбонильную группу C<sup>2</sup>=O эфира АрПК **1**, региоселективность реакции повышается в сравнении с условиями а) (схема 71).

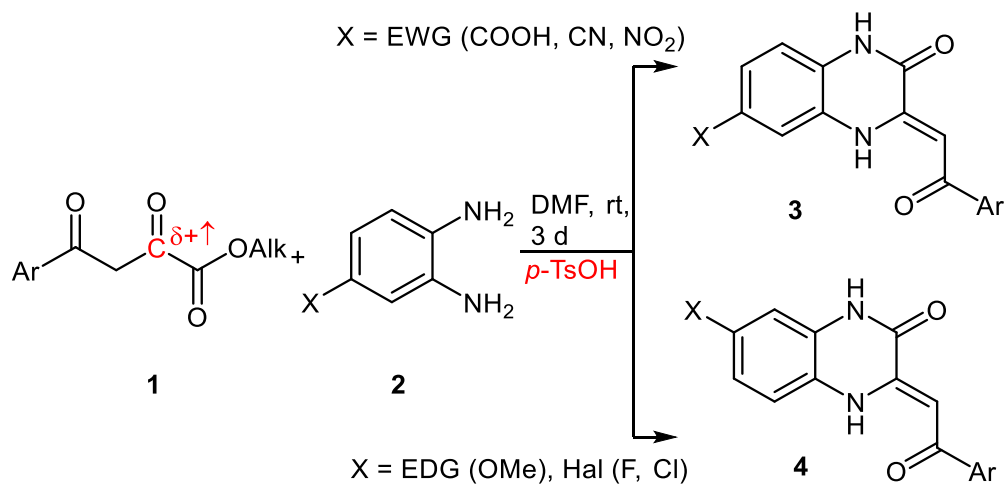


Схема 71

- с) При проведении реакции АрПК **1** с *o*-фенилендиаминами **2**, замещенными в ароматическом ядре, в ДМФА при комнатной температуре в течение 3 дней в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (ТСК, *p*-TsOH) наиболее нуклеофильный атом азота замещенного *o*-фенилендиамина **2** атакует карбонильную группу C<sup>2</sup>=O АрПК **1**, но региоселективность реакции изменяется в сравнении с b): в случае X = EDG наблюдается ухудшение региоселективности, а в случае X = EWG, F наблюдается увеличение региоселективности (схема 72).

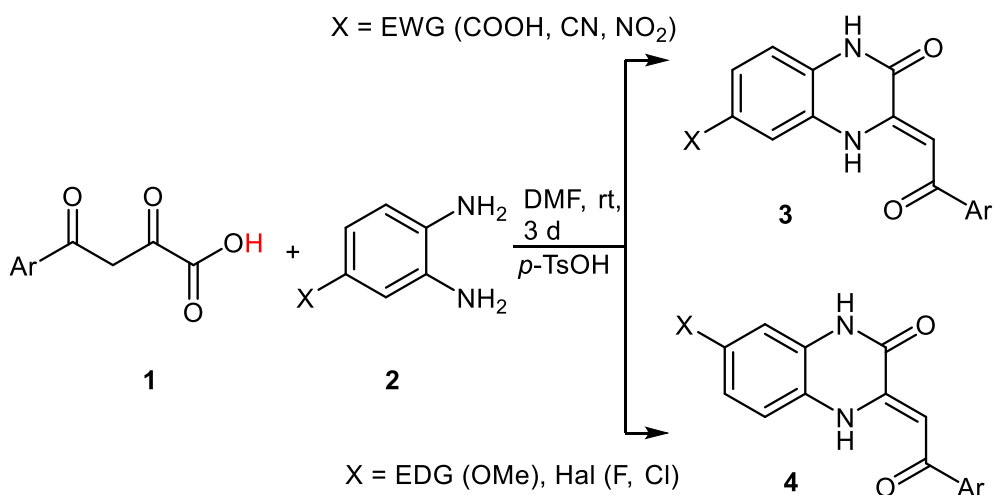


Схема 72

- d) При проведении реакции эфиров АрПК **1** с *o*-фенилендиаминами **2**, замещенными в ароматическом ядре, в ДМФА при комнатной температуре в течение 3 дней в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) наблюдалось **обращение** региоселективности реакции по сравнению с пунктами а–с из-за снижения электрофильности группы C<sup>2</sup>=O эфира АрПК **1** за счет образования солей енолят-анионов с DMAP (схема 73). Кроме того, DMAP может активировать сложноэфирную группу в эфире АрПК **1**. В случае EWG заместителей наблюдается существенное снижение конверсии исходных соединений.

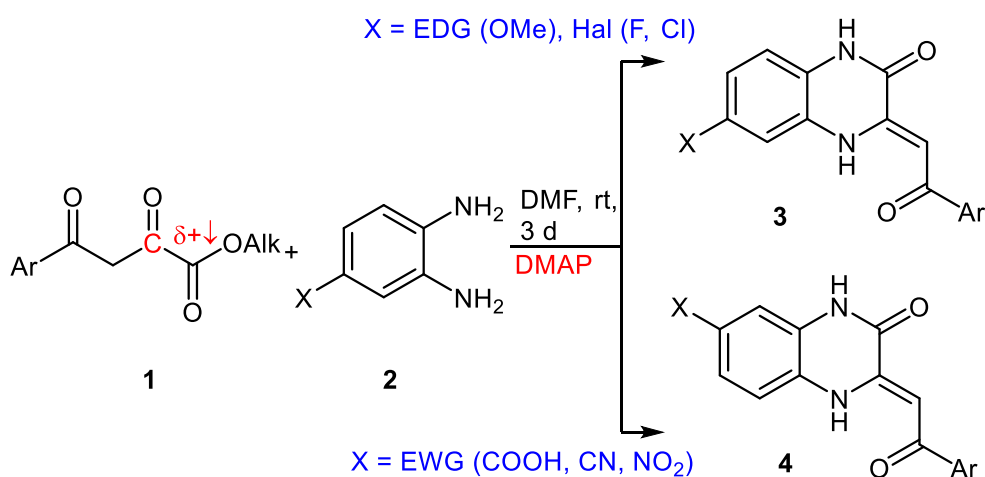


Схема 73

- e) При проведении реакции активированных эфиров АрПК **1** (получены реакцией АрПК **1** с *N,N'*-диизопропилкарбодиимидом (DIC) и 1-гидроксибензотриазолом (HOBT)) с *o*-фенилендиаминами **2**, замещенными в ароматическом ядре, в ДМФА при комнатной температуре в течение 3 дней наблюдалось **обращение** региоселективности реакции по сравнению с пунктами а–с из-за повышения электрофильности группы C<sup>1</sup>=O АрПК **1** (схема 74).

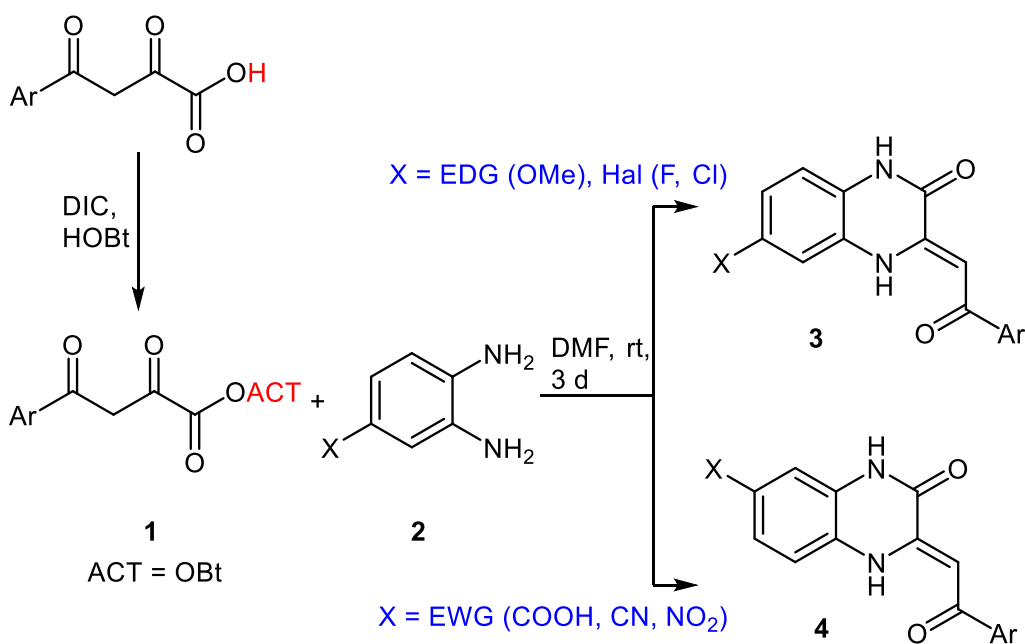


Схема 74

### 1,2-Этилендиамин (1,4-*N,N*-бинуклеофил)

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с 1,2-этилендиамином **2** или его моно-*N*-алкил(арил)-замещенными основными продуктами реакции являются (*Z*)-3-(2-арил-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-оны **3** ((*Z*)-3-фенацилиденпиперазин-2-оны) (схема 75) [Перевалов, 2001]. При проведении реакции АрПК или их эфиров **1** с *N*-арил-1,2-этилендиамином **2** ( $R' = Ar'$ ) при комнатной температуре образуются ациклические енамины **4** – (*Z*)-4-арил-2-((2-(ариламино)этил)амино)-4-оксобут-2-еноаты, которые при нагревании циклизуются в соответствующие соединения **3** (схема 75).

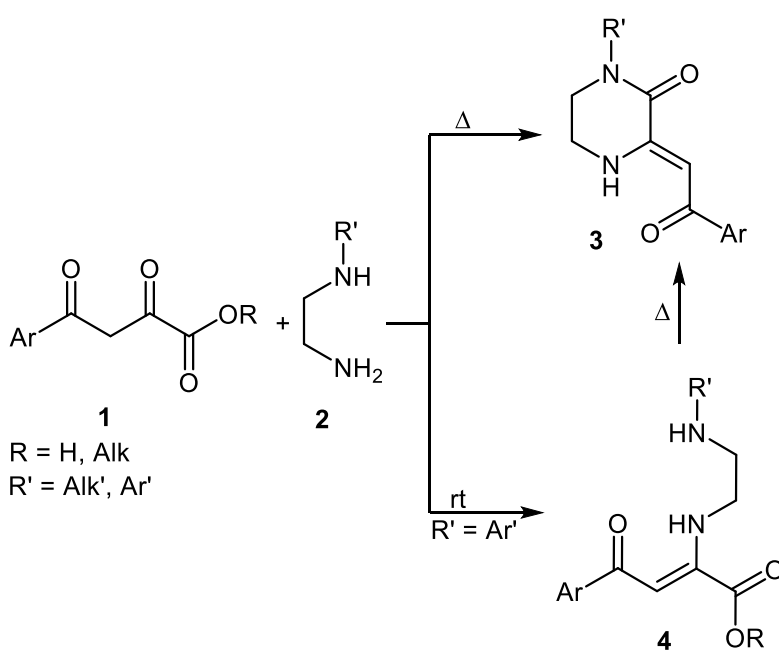


Схема 75

На химическом факультете ПГНИУ на основе (*Z*)-3-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-она в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» по Государственному контракту от 28 августа 2015 г. № 14.N08.12.1040 по теме «Доклинические исследования нестероидного противовоспалительного лекарственного средства на основе (*Z*)-3-(2-оксо-2-(4-толил)-этилиден)пиперазин-2-она для лечения остеоартроза» **разработан оригинальный лекарственный препарат «Пирон®»** (рис. 117) [Махмудов, 2016; Машевская, 2018; Dmitriev, 2024]. Фармацевтическая субстанция (ФС) ((*Z*)-3-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-он) успешно прошла доклинические испытания, на ее основе разработана готовая лекарственная форма (ГЛФ) – «Пирон®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (держатель ПГНИУ). Препарат предназначен для купирования болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз), обладает высокой селективностью по отношению к ингибированию ЦОГ-2 зависимого биосинтеза простагландинов E2.



Рис. 117. ФС (слева) и ГЛФ (справа) пирона

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (рис. 118) (*Z*)-3-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-она (пирон), записанном в  $\text{CDCl}_3$ , имеется один набор сигналов, соответствующих (*Z*)-енаминному таутомеру с ВВС.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta = 10.63$  с (1H,  $\text{N}^4\text{H}_{\text{хелат.}}$ ), 7.87 м (2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.55 с (1H,  $\text{N}^1\text{H}$ ), 7.23 м (2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 6.74 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.54 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ) м.д.



<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.5438	<b>Comment</b>	MAN3999 1H						
<b>Date Stamp</b>	26 Nov 2015 14:12:32								
<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zg30	<b>Receiver Gain</b>	87.04	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	7211.54
<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2791.5637	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	7211.32		
<b>Temperature (degree C)</b>	40.001								

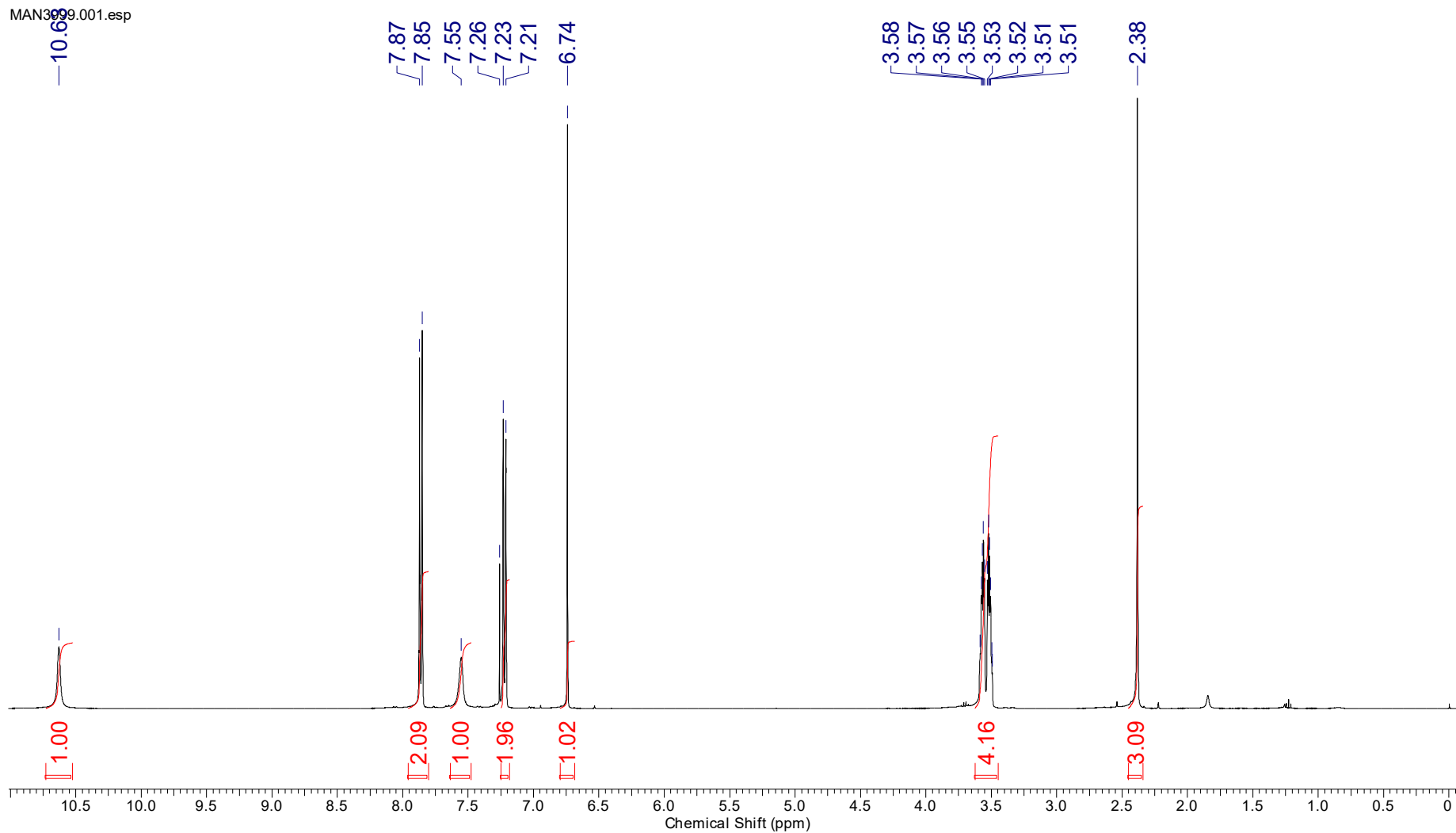


Рис. 118.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (Z)-3-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-она ( $\text{CDCl}_3$ )

*Тиокарбогидразид (1,4-N,N-бинуклеофил)*

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с тиокарбогидразидом **2** образуются 4-амино-6-(2-арил-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оны **3** (4-амино-3-тиоксо-6-фенацил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оны) (схема 76) [Перевалов, 2001].

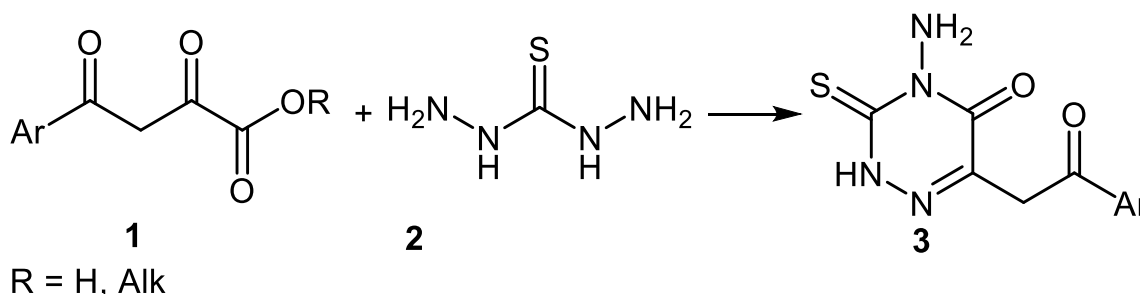


Схема 76

В ЯМР спектрах (рис. 119–121) 4-амино-6-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она, записанных в ДМСО- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ), имеется один набор сигналов.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta = 14.00$  с (1H, NH), 8.04 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.50 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.39 с (2H,  $\text{CH}_2$ ) м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц):  $\delta = 194.2$  ( $\text{COAr}$ ), 168.7 ( $\text{C}^3$ ), 148.2 ( $\text{C}^5$ ), 143.6 ( $\text{C}^6$ ), 138.6–128.8 гр.с ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ) (–) м.д.

Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN4453 1H	Date	28 Oct 2016 17:18:08
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	77.64
Spectrum Offset (Hz)	2468.2275	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58
				Original Points Count	24038
				SW(cyclical) (Hz)	8012.82
				Temperature (degree C)	39.998
				Frequency (MHz)	400.17
				Owner	nmr
				Solvent	DMSO-d6

MAN4453.000.sp

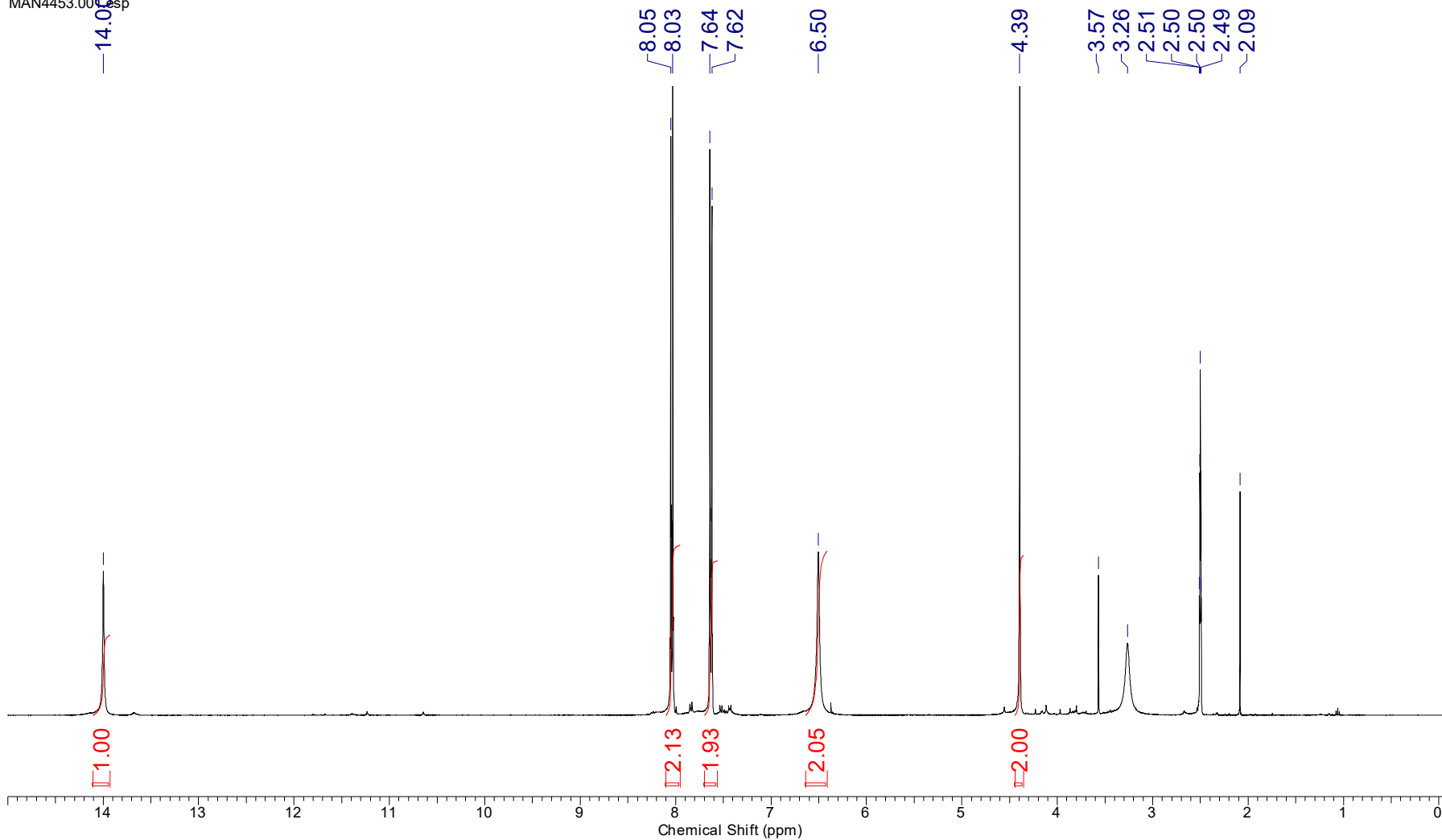


Рис. 119.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-амино-6-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она (DMSO- $d_6$ )

Acquisition Time (sec)	1.2976	Comment	MAN4453 13C		Date	28 Oct 2016 17:41:36	
Nucleus	13C	Number of Transients	324	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	25252.53
Spectrum Offset (Hz)	11511.3711	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25251.75	Temperature (degree C)	39.997
						Frequency (MHz)	100.62
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

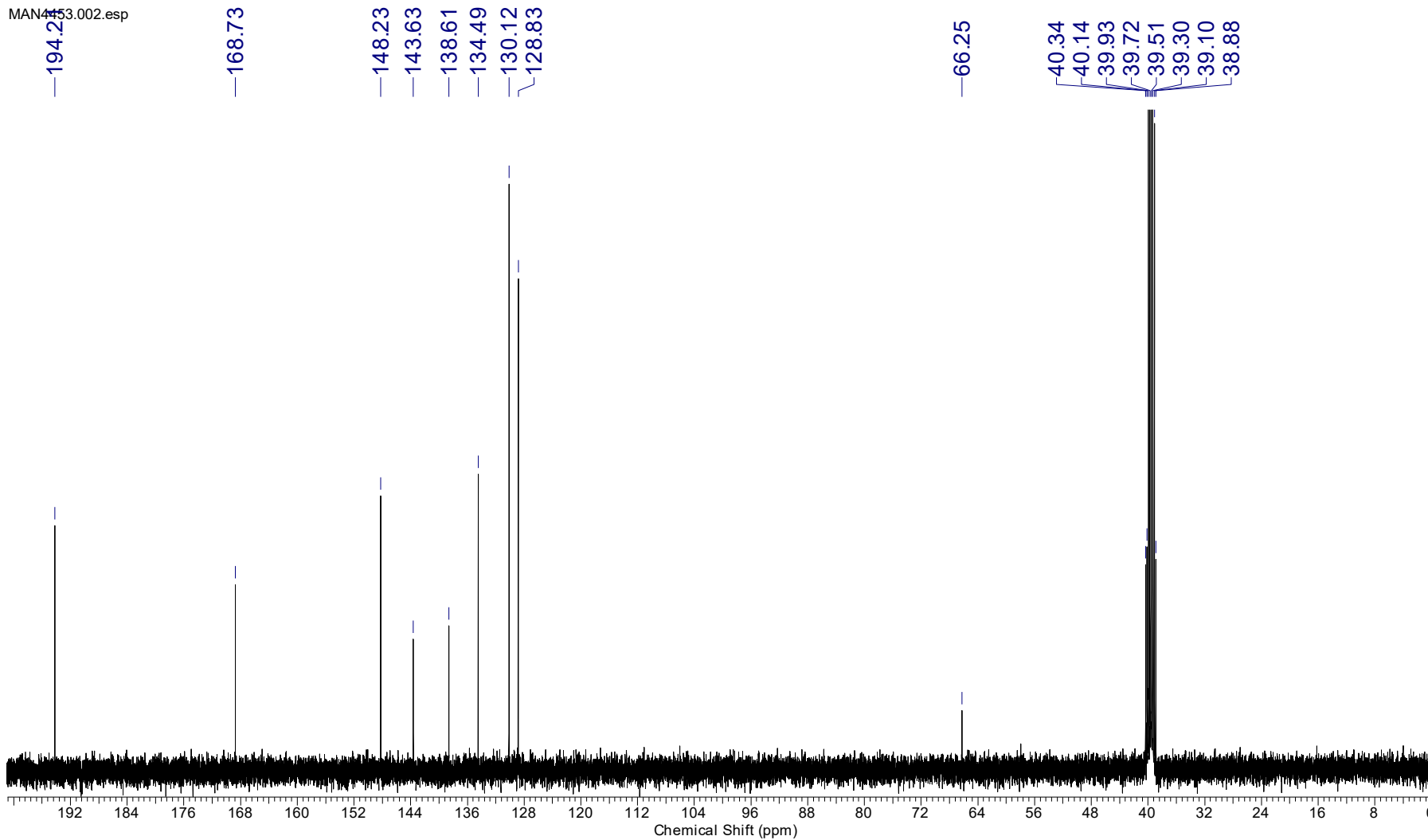


Рис. 120.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-амино-6-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN4453 13C-DEPT135		<b>Date</b>	28 Oct 2016 17:28:48	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	27	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	40.003
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN4453.003.esp

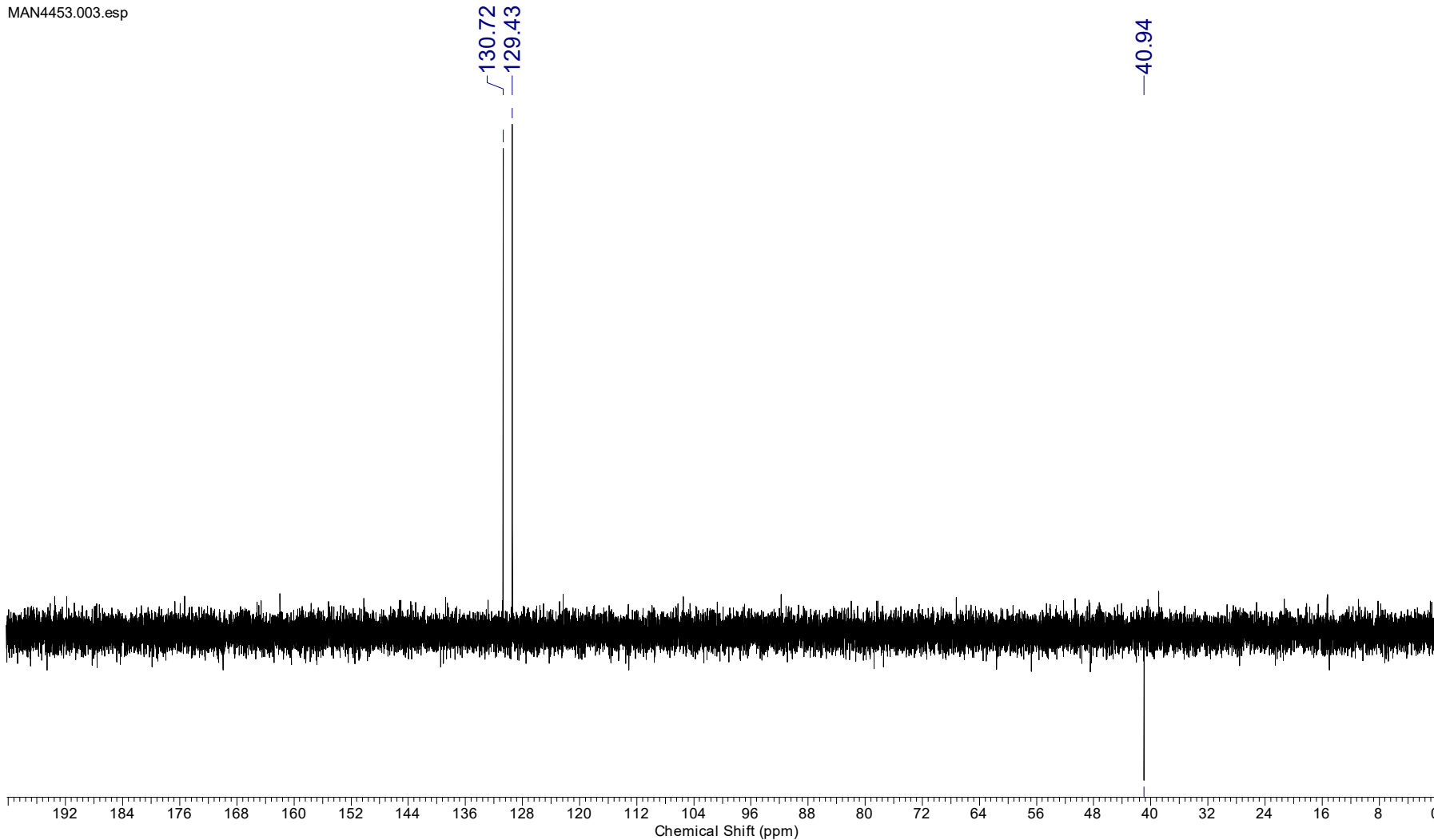


Рис. 121. DEPT135 спектр 4-амино-6-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она (DMSO-d<sub>6</sub>)

*о-Аминофенол и 2-аминоэтанол (1,4-N,O-бинуклеофилы)*

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с *о*-аминофенолом и 2-аминоэтанолом **2** образуются соответственно (*Z*)-3-(2-арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны ((*Z*)-3-фенацилиден-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны) или (*Z*)-3-(2-арил-2-оксоэтилиден)морфолин-2-оны ((*Z*)-3-фенацилиденморфолин-2-оны) **3** (схема 77) [Перевалов, 2001].

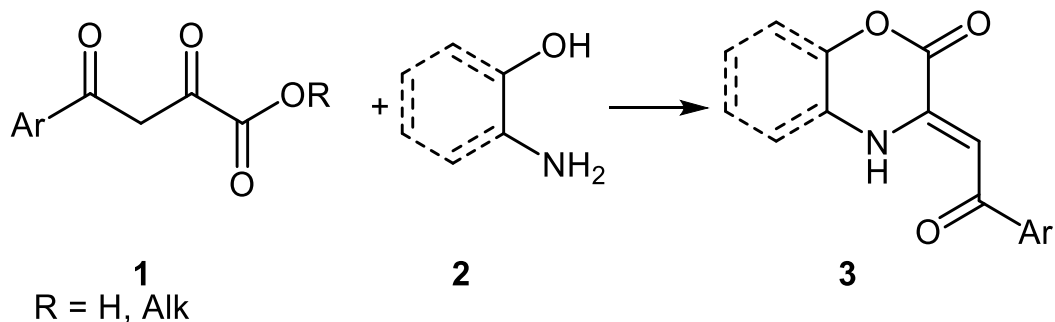


Схема 77

В ЯМР спектрах (рис. 122, 123) (*Z*)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-она, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), имеется один набор сигналов, соответствующий *Z*-енамино-форме с ВВС. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц):  $\delta = 12.93$  с (1H, NH<sub>хелат.</sub>), 8.36–7.16 гр.с (8H, CH<sub>Ar</sub>), 6.92 с (1H, C<sup>1</sup>H) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц):  $\delta = 187.2$  (C=OAr), 155.7 (C<sup>2</sup>), 149.4 (CNO<sub>2</sub>), 143.1 (C<sup>8a</sup>), 141.5 (C<sup>4a</sup>), 141.2 (C<sup>3</sup>), 128.6–116.4 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 92.5 (C<sup>1</sup>H) м.д.

Acquisition Time (sec)	2.5559	Comment	5 mm BBO BB-1H/2H/19F Z3918/0085		Date	21 Feb 2008 14:19:44			
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	DRX400	Original Points Count	16384	Frequency (MHz)	400.13
Points Count	16384	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	812.70	SW(cyclical) (Hz)	6410.26	Owner	uralnmr
Spectrum Offset (Hz)	2797.9348	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6409.87	Temperature (degree C)	29.160	Solvent	DMSO-d6

MAN1162001.esp

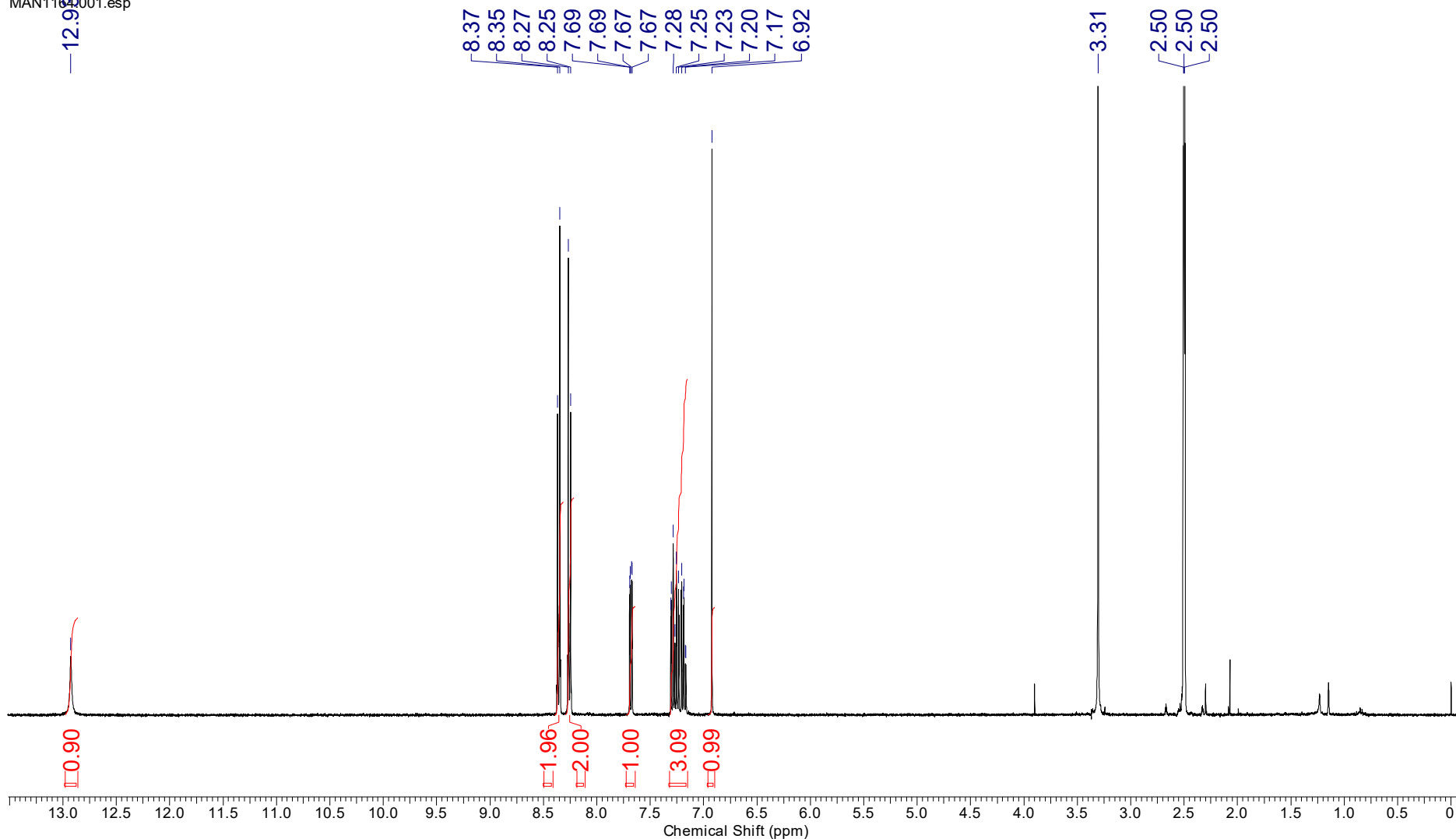


Рис. 122.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (Z)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-она (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.7422	<b>Comment</b>	5 mm BBO BB-1H/2H/19F Z3918/0085		<b>Date</b>	21 Feb 2008 15:02:24	
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	24576	<b>Origin</b>	DRX400
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	root	<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30
<b>Receiver Gain</b>	23170.50	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22075.05	<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10515.0127
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22073.71	<b>Temperature (degree C)</b>	27.160		

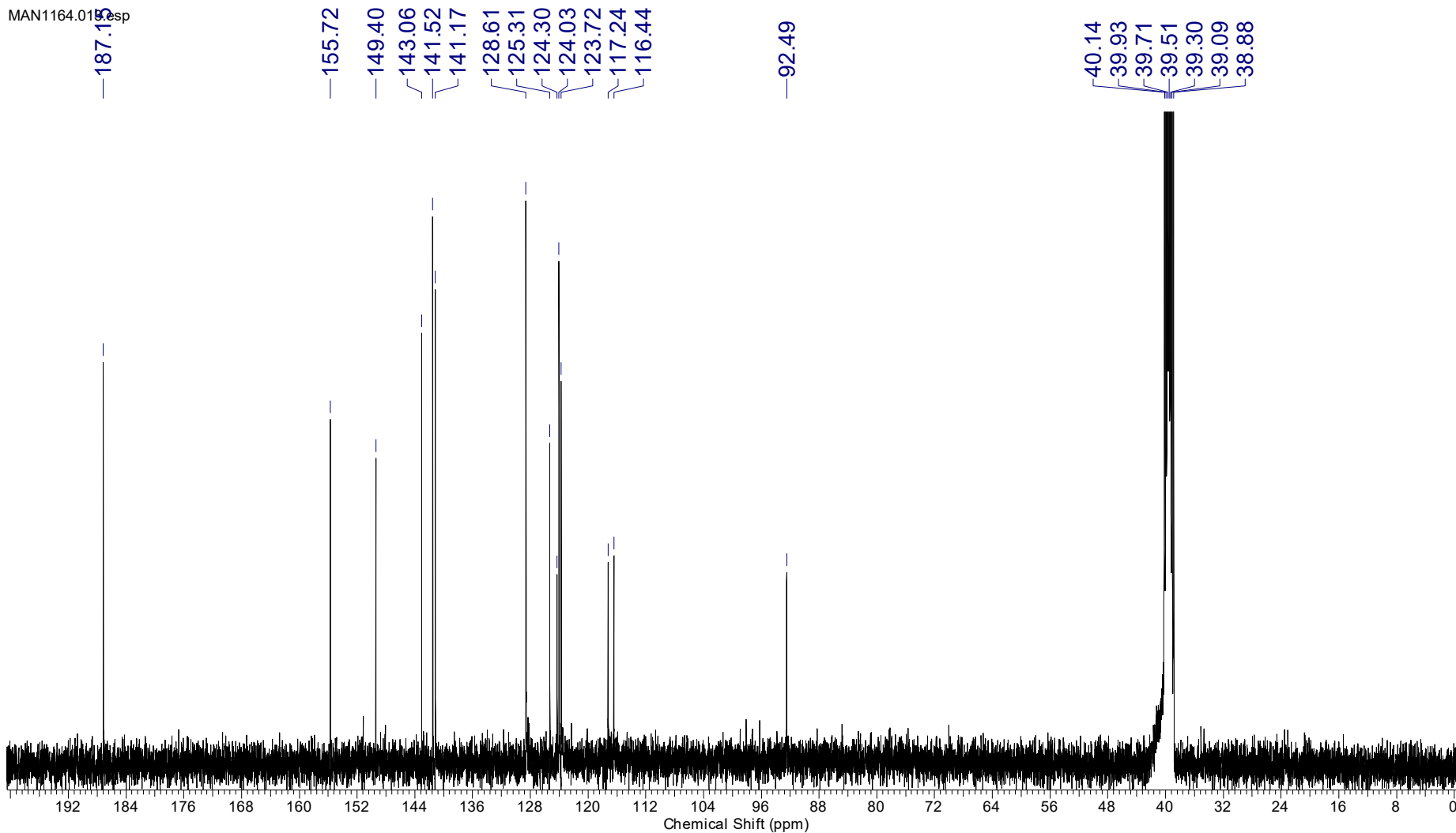


Рис. 123.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (Z)-3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-она (DMSO- $d_6$ )



*o*-Аминотиофенол (1,4-*N,S*-бинуклеофил)

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с *o*-аминотиофенолом **2** в зависимости от заместителей в субстрате **1** и условий проведения реакции могут образовываться три ряда продуктов: (*Z*)-2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-оны **3**, 2-(2-арил-2-эксэтил)-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-2-карбоксилаты **4** или 3-(2-арил-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-гидроксипроп-2-еноаты **5** (схема 78) [Stepanova, 2020].

Назовите соединения **3** и **4** с использованием радикала фенацила.

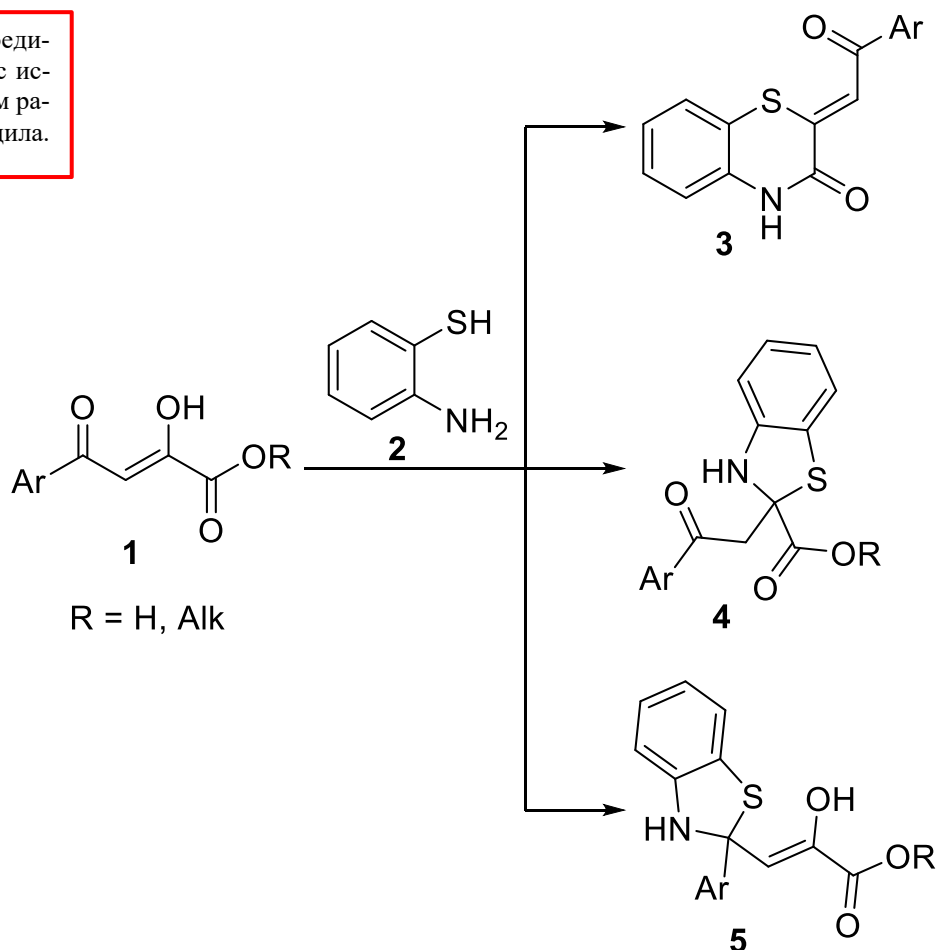
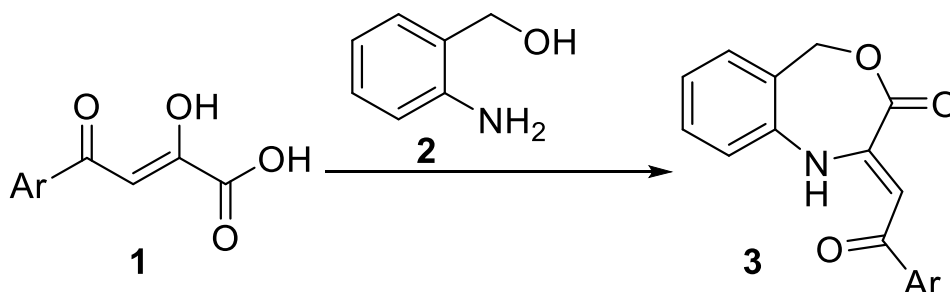


Схема 78

#### 2.4.2.4. Реакции с 1,5-бинуклеофилами

##### 2-Аминобензиловый спирт (1,5-N,O-бинуклеофил)

При взаимодействии АрПК **1** с 2-аминобензиловым спиртом **2** образуются (*Z*)-2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидро-4,1-бензоксазепин-3(2*H*)-оны **3** (схема 79) [Перевалов, 2001].



Назовите соединения **3** с использованием радикала фенацила.

Схема 79

В ЯМР спектрах (рис. 124–126) (*Z*)-2-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидро-4,1-бензоксазепин-3(2*H*)-она, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>), имеется один набор сигналов, соответствующих (*Z*)-енаминному таутомеру с ВВС. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ = 12.80 с (1H, N<sup>1</sup>H<sub>хелат.</sub>), 7.97–7.24 гр.с (8H, CH<sub>Ar</sub>), 6.54 с (1H, C<sup>1</sup>H), 5.36 с (2H, CH<sub>2</sub>) м.д. <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц): δ = 188.6 (C=OAr), 164.0 (C<sup>3</sup>), 150.7 (C<sup>2</sup>), 138.8–121.1 гр.с (C<sub>Ar</sub>), 96.1 (C<sup>1</sup>) (+), 66.9 (C<sup>5</sup>) (–) м.д.

<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.5438	<b>Comment</b>	MAN4035 1H	<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Date Stamp</b>	23 Dec 2015 18:20:00
<b>Number of Transients</b>	16	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Nucleus</b>	1H
<b>Pulse Sequence</b>	zg30	<b>Receiver Gain</b>	138.37	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	7211.54	<b>Solvent</b>	DMSO-d6
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	7211.32	<b>Temperature (degree C)</b>	30.002	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2797.9177

MAN403501.esp

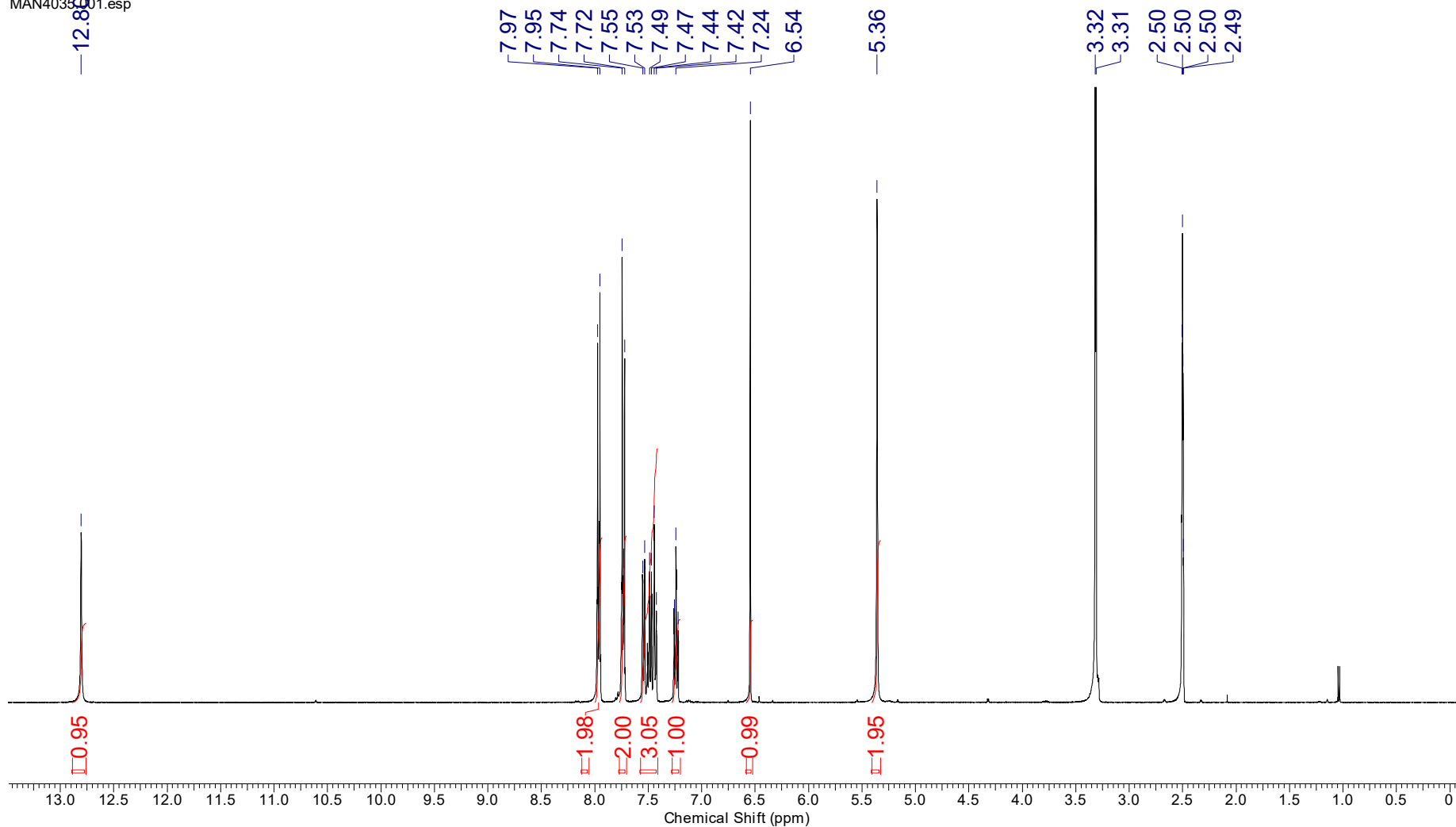


Рис. 124.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (*Z*)-2-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидро-4,1-бензоксазепин-3(2*H*)-она (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN4035 13C		<b>Date</b>	23 Dec 2015 18:13:36	
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	128	<b>Origin</b>	spect
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11519.0771	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25251.75
						<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
							<b>Temperature (degree C)</b> 29.998

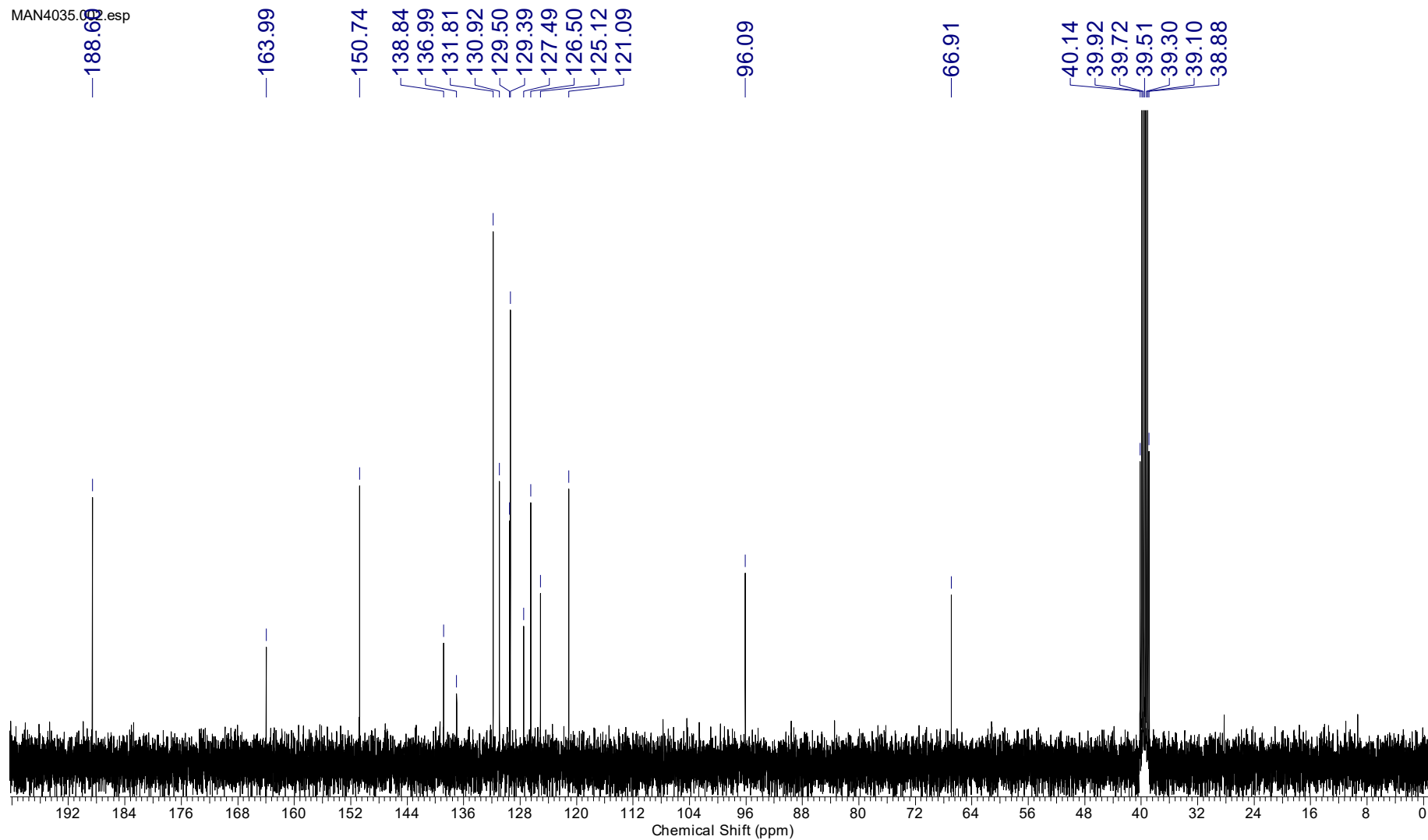


Рис. 125.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (Z)-2-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидро-4,1-бензоксазепин-3(2H)-она (DMSO- $d_6$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN4035 13C-DEPT135		<b>Date</b>	23 Dec 2015 18:17:52			
	23 Dec 2015 18:17:52								
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	64	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	depts135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	30.000

MAN4035.003.esp

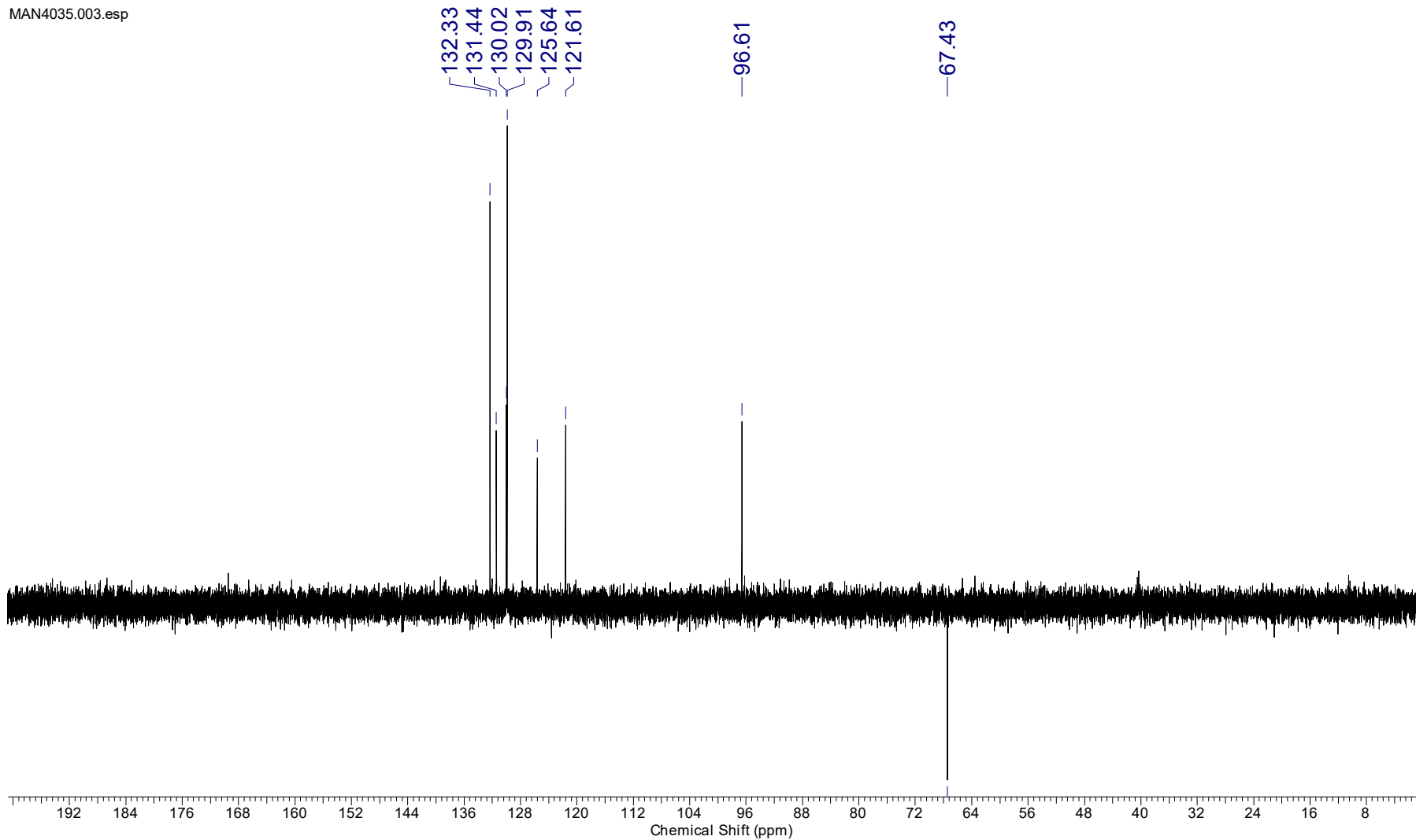


Рис. 126. DEPT135 спектр (Z)-2-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден)-1,5-дигидро-4,1-бензоксазепин-3(2H)-она (DMSO-d<sub>6</sub>)

### 2-Аминофенилдифенилметанол (1,5-*N,O*-бинуклеофил)

При взаимодействии АрПК или их эфиров **1** с 2-аминофенилдифенилметанолом **2** образуются (*Z*)-4-арил-2-((2-(гидроксидифенилметил)фенил)амино)-4-оксобут-2-еноаты **3** (схема 80) [Перевалов, 2001]. Кислоты **3** (R = H) циклизируются в 1-ацетил-2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-5,5-дифенил-1,5-дигидро-4,1-бензоксазепин-3(2*H*)-оны **4** при кипячении в уксусном ангидриде (схема 80) [Перевалов, 2001].

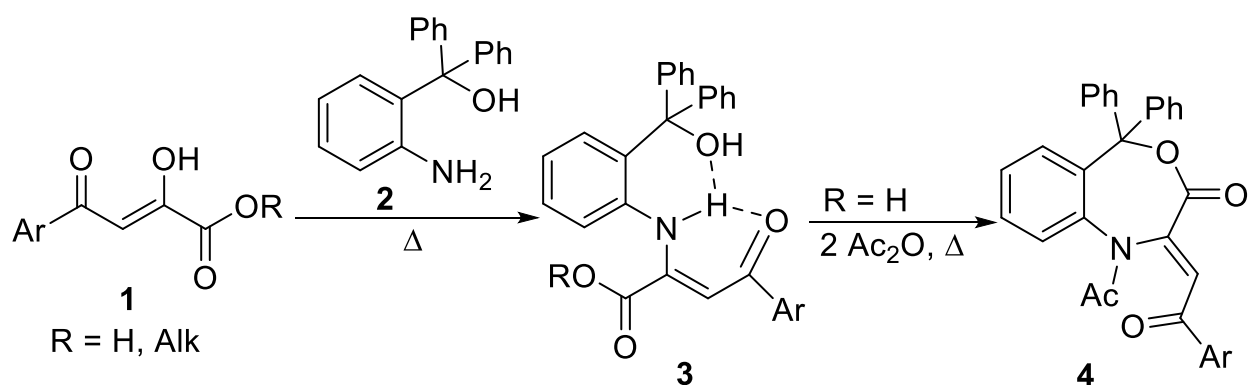


Схема 80

## 2.5. Внутримолекулярные циклизации ацилпировиноградных кислот и их эфиров

АрПК **1** при нагревании (60–70 °С) в бензоле или толуоле с тионилхлоридом (возможно использование катализатора – ДМФА (10–20 %)), а также уксусным ангидридом дегидратируются в 5-арилфуран-2,3-дионы **2** (фурандионы Андрейчикова) (схема 81) [Перевалов, 2001; Stepanova, 2019].

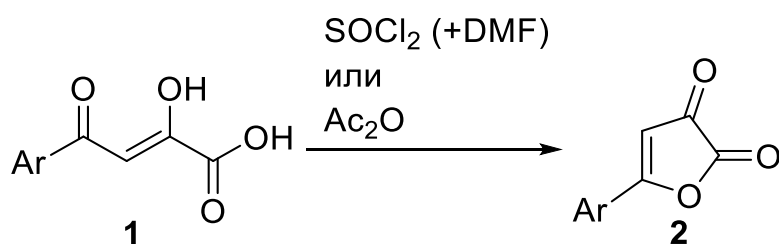


Схема 81

Эфиры АрПК **1**, содержащие гидроксильную группу в *орто*-положении арильного заместителя, при кипячении в солянокислой среде циклизируются в 4-оксо-4*H*-хромен-2-карбоксилаты **2** (схема 82) [Перевалов, 2001].

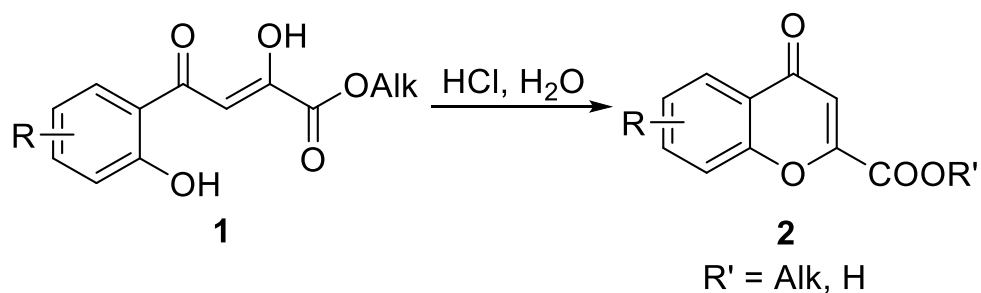


Схема 82

Пентафторбензоилпируваты **1** при комнатной температуре циклизируются в 5,6,7,8-тетрафтор-4-оксо-4*H*-хромен-2-карбоксилаты **2** (схема 83) [Перевалов, 2001]. Пентафторбензоилпировиноградная кислота в этих же условиях стабильна (циклизуется только после обработки безводным аммиаком или триэтиламином в диоксане) [Перевалов, 2001]. Медные(II) хелаты соединений **1** также превращаются в хромоны **2** при нагревании в ДМСО [Перевалов, 2001].

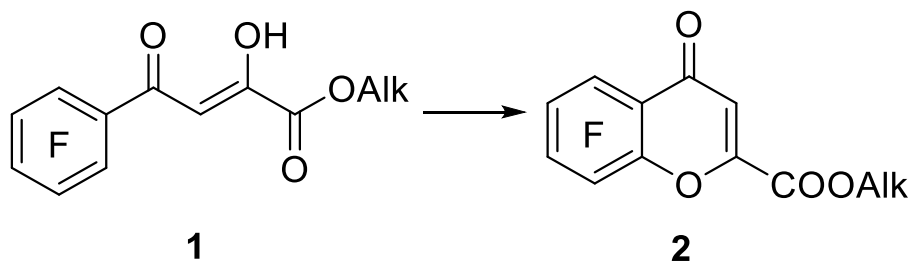


Схема 83

Пирроилпируваты **1** в условиях кислотного гидролиза превращаются в 5-арил-4,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропирано[2,3-*c*]пиррол-2-карбоновые кислоты **2** (схема 84) [Перевалов, 2001].

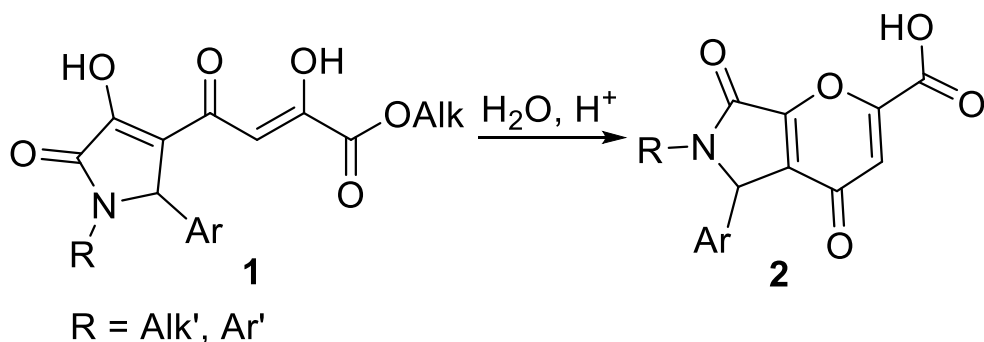


Схема 84

## 2.6. Реакции ацилпировиноградных кислот и их эфиров с электрофилами

### 2.6.1. Альдегиды

АрПК и их эфиры могут выступать в роли метиленовой компоненты в реакции альдольно-кетоновой конденсации с альдегидами. Например, при взаимодействии эфиров АрПК **1** с 2-аминобензальдегидом **2** сначала происходит альдольно-кетоновая конденсация, а затем внутримолекулярная циклизация с образованием 3-ароилхинолин-2-карбоксилатов **3** (схема 85) [Перевалов, 2001].

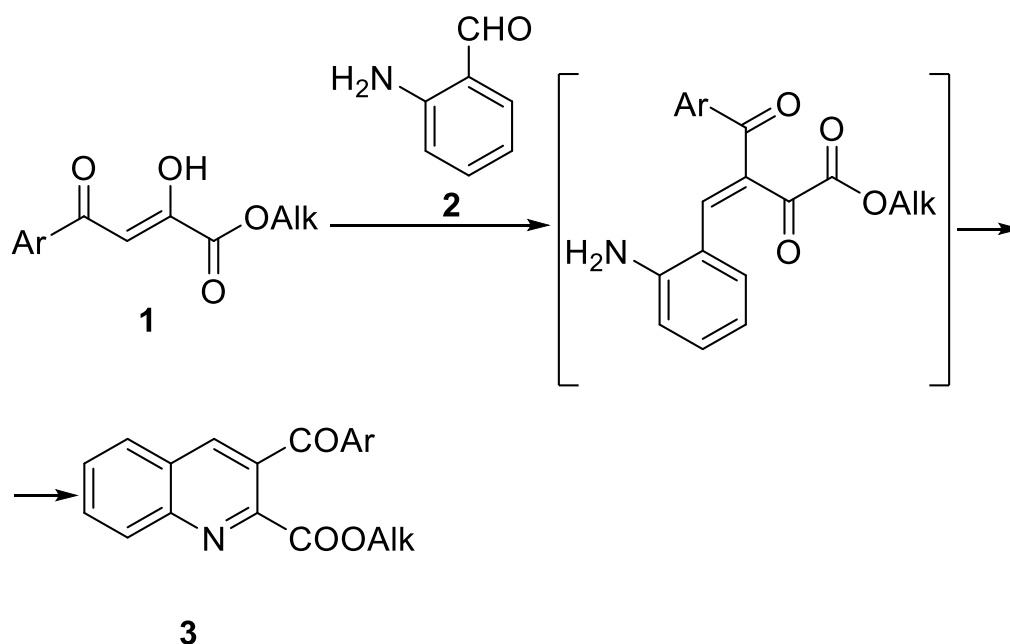


Схема 85

### 2.6.2. Галогены

При взаимодействии эфиров АрПК **1** с галогенами при комнатной температуре образуются высокореакционноспособные 4-арил-3-галоген-2,4-диоксобутаноаты **2** (схема 86) [Тендрякова, 1981].

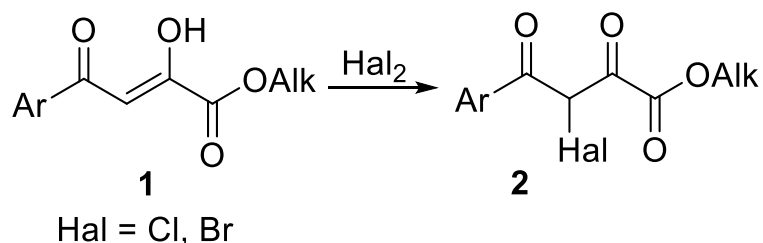


Схема 86



### 2.6.3. Азосочетание

При взаимодействии эфиров АрПК **1** с солями диазония **2** при температуре 0–10 °С в присутствии ацетата натрия образуются 4-арил-2,4-диоксо-3-(фенилдиазенил)бутаноаты **3** (схема 87) [Тендрякова, 1981; Перевалов, 2001].

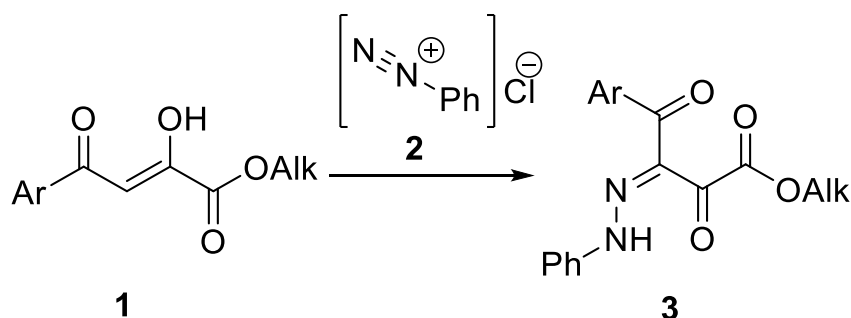


Схема 87

### 2.6.4. Самоконденсация

Под действием гидроксида бария при нагревании эфиры ацетилпировиноградной кислоты **1** конденсируются с образованием производных изофталевой кислоты **2** (схема 88) [Тендрякова, 1981].

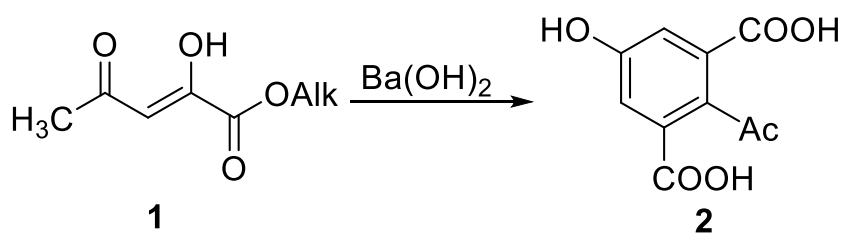


Схема 88

## 2.7. Мультикомпонентные реакции ацилпировиноградных кислот и их эфиров

### 2.7.1. Трехкомпонентная реакция АрПК и их эфиров с аминами и ацетоном

Трехкомпонентная реакция АрПК и их эфиров **1** с аминами и ацетоном, проводимая при нагревании реагентов в присутствии кислоты и молекулярных сит 3 Å, приводит к образованию ариламинов **2** (схема 89) [Galeev, 2019].

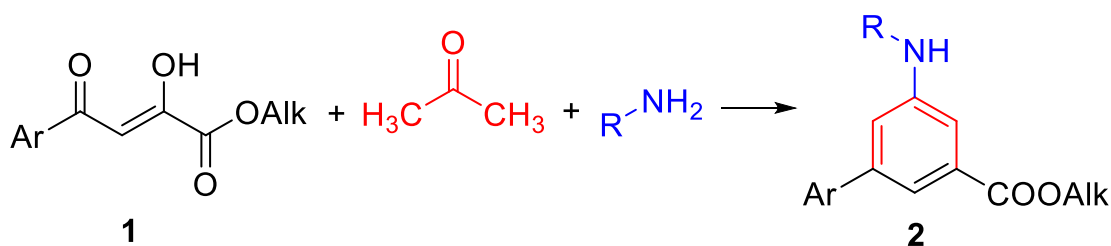


Схема 89

### 2.7.2. Трехкомпонентная реакция эфиров АрПК с ароматическими альдегидами и (тио)мочевинной

Трехкомпонентная реакция (реакция Биджинелли) эфиров АрПК **1**, ароматических альдегидов **2** и (тио)мочевины приводит к 6-арил-5-ароил-4-гидрокси-2-(ти)оксогексагидропиримидин-4-карбоксилатам **3** (схема 90) [Замараева, 2020].

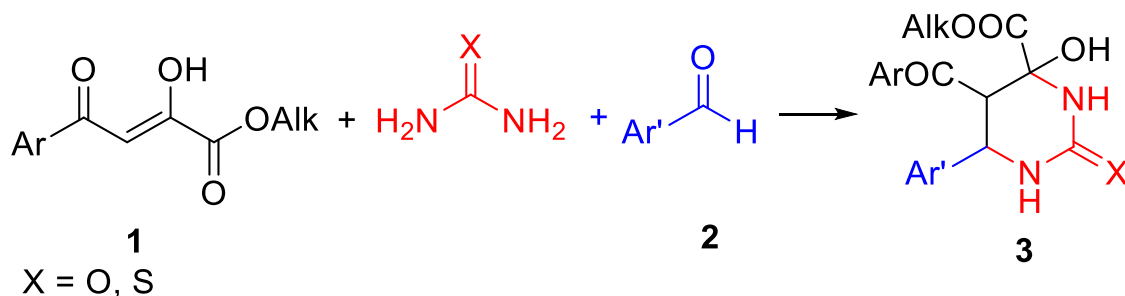


Схема 90

### 2.7.3. Трехкомпонентная реакция эфиров АрПК с ароматическими альдегидами и 5-аминотетразолом

Трехкомпонентная реакция эфиров АрПК **1**, ароматических альдегидов **2** и 5-аминотетразола приводит к 7-арил-6-ароил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатам **3**, причем региоизомерные 5-арил-6-ароил-4,5-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-карбоксилаты **4** не образуются (схема 91) [Замараева, 2020].

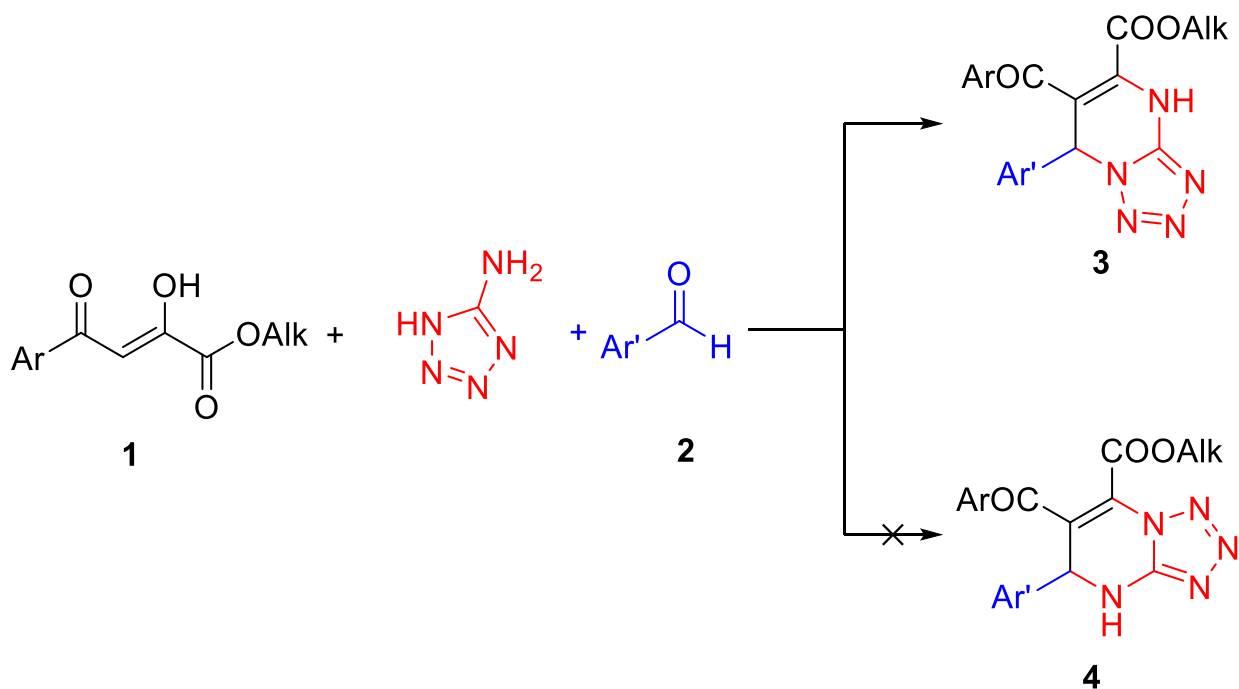


Схема 91

### 2.7.4. Трехкомпонентная реакция АрПК и их эфиров с ароматическими альдегидами и ариламинами или реакция АрПК и их эфиров с основаниями Шиффа

Трехкомпонентная реакция АрПК и их эфиров **1** с ароматическими альдегидами **2** и ариламинами **3** приводит к 1,5-диарил-4-ароил-3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онам **4**, причем соединения **4** можно получить и с помощью двухкомпонентного варианта этой реакции – взаимодействием АрПК и их эфиров **1** с основаниями Шиффа **5** (схема 92) [Перевалов, 2001].

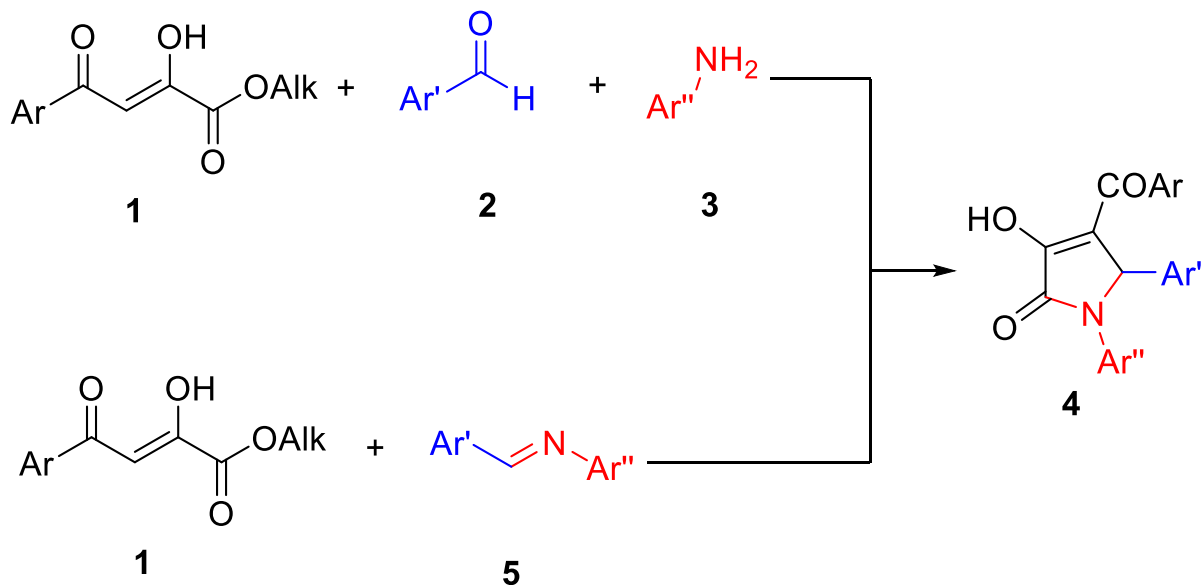


Схема 92

### 2.7.5. Четырехкомпонентная реакция натриевой соли эфиров ЩУК с малондинитрилом, ароматическим альдегидом и гидразином

Четырехкомпонентная реакция натриевой соли эфиров ЩУК **1** с малондинитрилом, ароматическим альдегидом **2** и гидразином протекает в присутствии уксусной кислоты с образованием 6-амино-4-арил-5-циано-2,4-дигидропирано[2,3-*c*]пирозол-3-карбоксилатов **3** (схема 93) [Замараева, 2020].

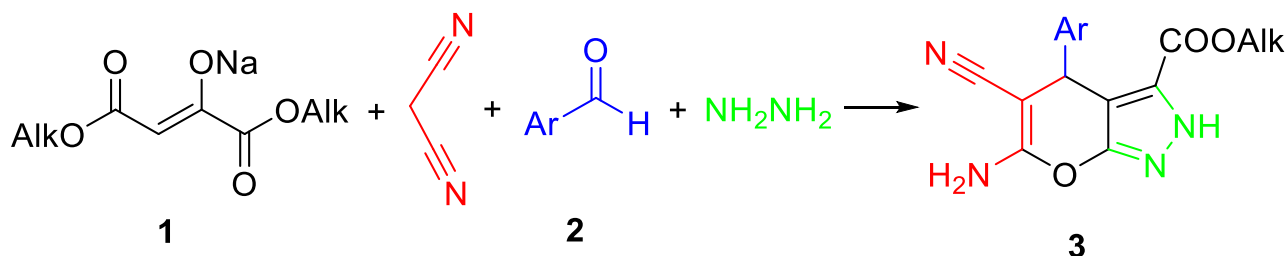


Схема 93

## 2.8. Реакции комплексообразования с участием ацилпировиноградных кислот и их эфиров

АПК и их эфиры способны образовывать комплексы с металлами.

Медные(II) комплексы АрПК и их эфиров (голубого цвета) используются для очистки АрПК и их эфиров (схема 9).

Комплексы АПК и их эфиров с железом(III) имеют ярко-вишневую окраску. Такие комплексы образуются при проведении пробы на енольный гидроксил со спиртовым раствором хлорида железа(III) (рис. 127).



Рис. 127. Проба на енольный гидроксил: холостой опыт (слева) и БПК (справа)

Комплексы эфиров АрПК (L) с 1,10-фенантролином (phen) и европием(III) обладают флуоресцентными свойствами (схема 94, рис. 128–133) [Храмцова, 2023; Khramtsov, 2021].

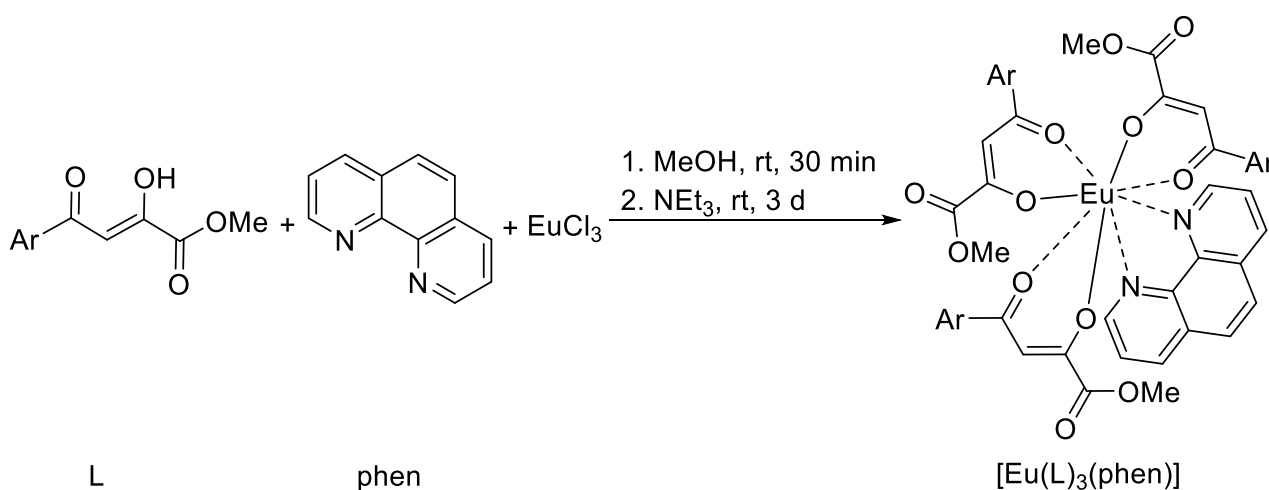


Схема 94



Рис. 128. Комплекс  $[\text{Eu}(\text{L})_3(\text{phen})]$  (в твердом состоянии) при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа)



Рис. 129. Комплексы  $[\text{Eu}(\text{L})_3(\text{phen})]$  (в твердом состоянии) при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа)



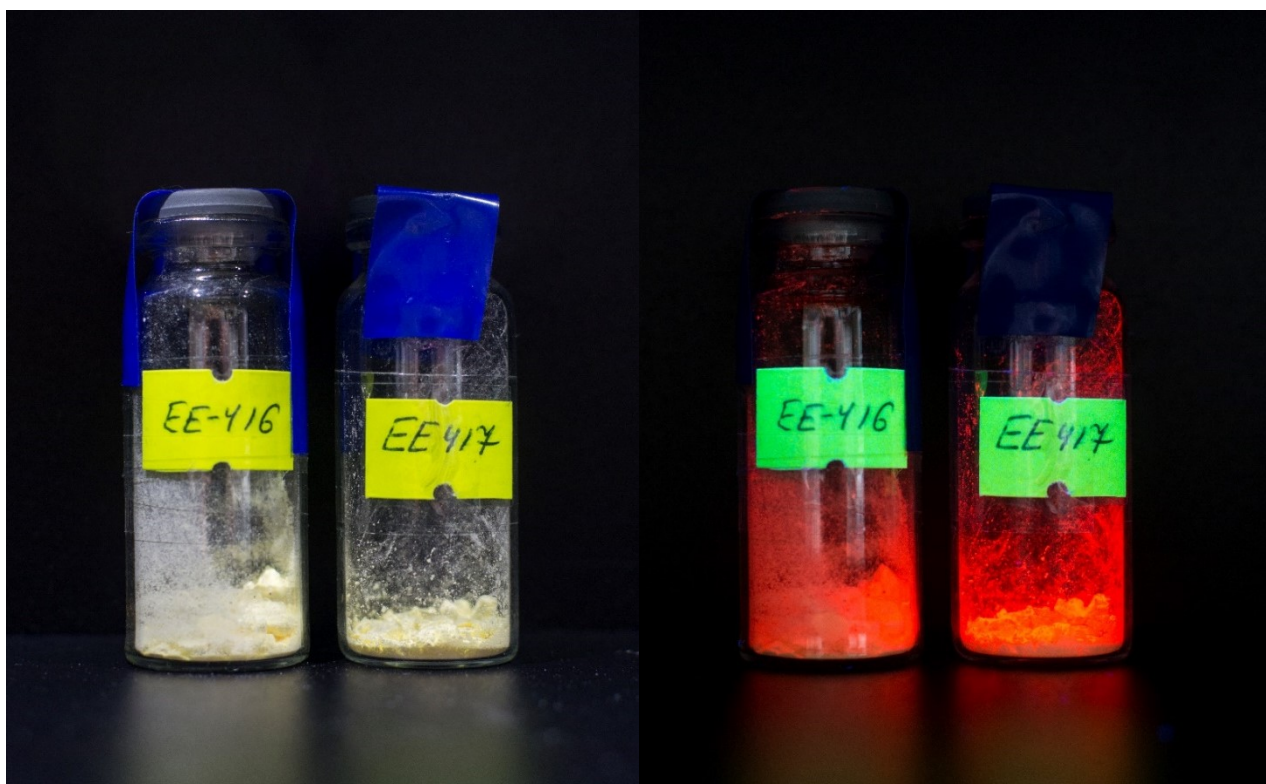


Рис. 130. Комплексы  $[\text{Eu}(\text{L})_3(\text{phen})]$  (в твердом состоянии) при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа)

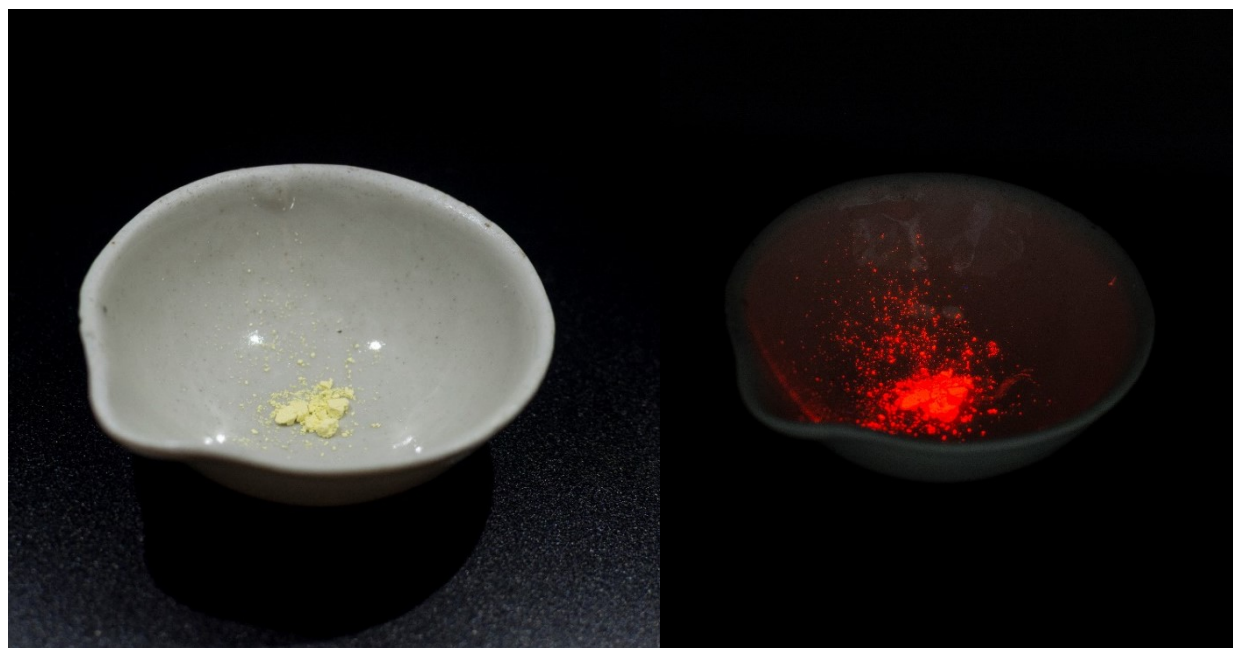
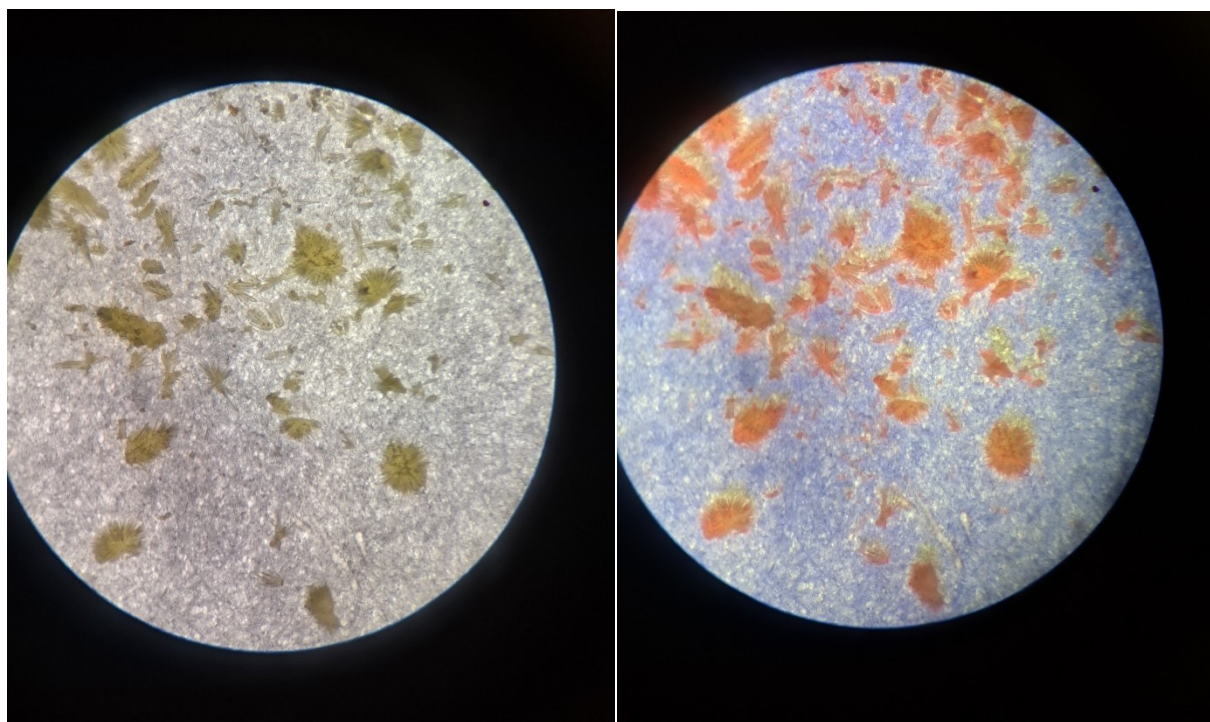
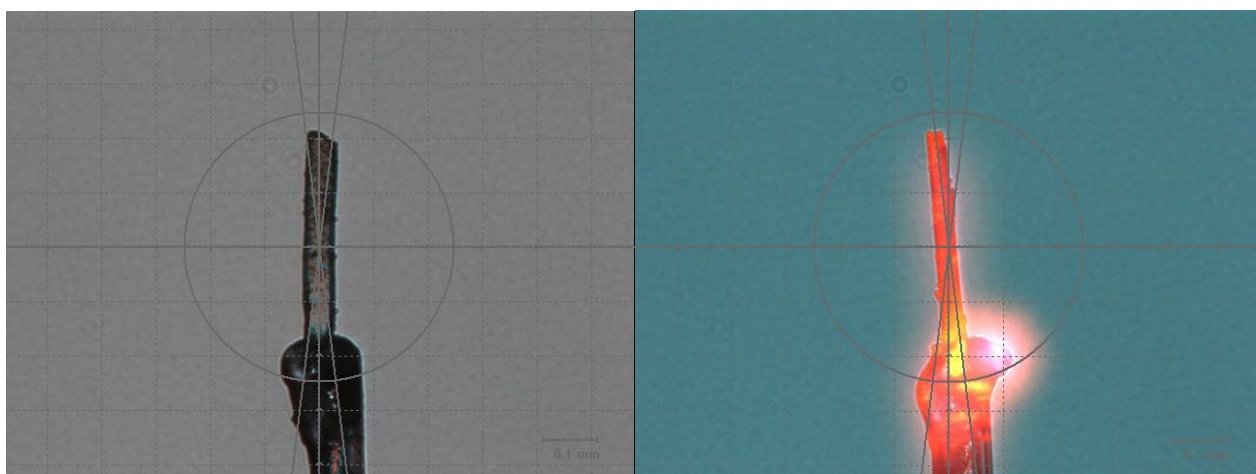


Рис. 131. Комплекс  $[\text{Eu}(\text{L})_3(\text{phen})]$  (в твердом состоянии) при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа)



**Рис. 132. Кристаллы комплекса [Eu(L)<sub>3</sub>(phen)] при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа) (фото сделано при помощи оптического микроскопа)**

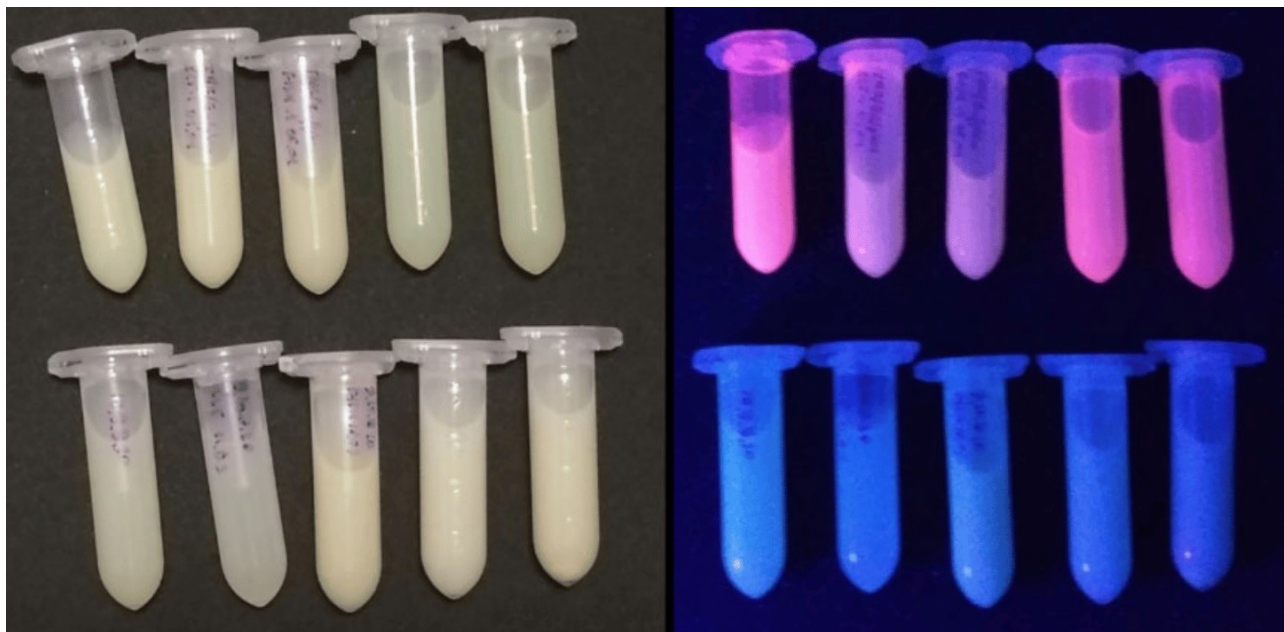


**Рис. 133. Монокристалл комплекса [Eu(L)<sub>3</sub>(phen)] при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа) (фото сделано при помощи камеры рентгеновского монокристалльного дифрактометра)**

Белковые наночастицы (рис. 134), содержащие комплекс [Eu(L)<sub>3</sub>(phen)], могут применяться в области разработки иммуноанализов и в медицинской визуализации (биоимаджинге). Альбуминовые наночастицы благодаря своей безопасности используются в системах адресной доставки лекарств и визуализации. Уникальные флуоресцентные свойства лантаноидов (длительное время жизни флуоресценции, узкие пики эмиссии и большой Стоксов сдвиг) делают их весьма

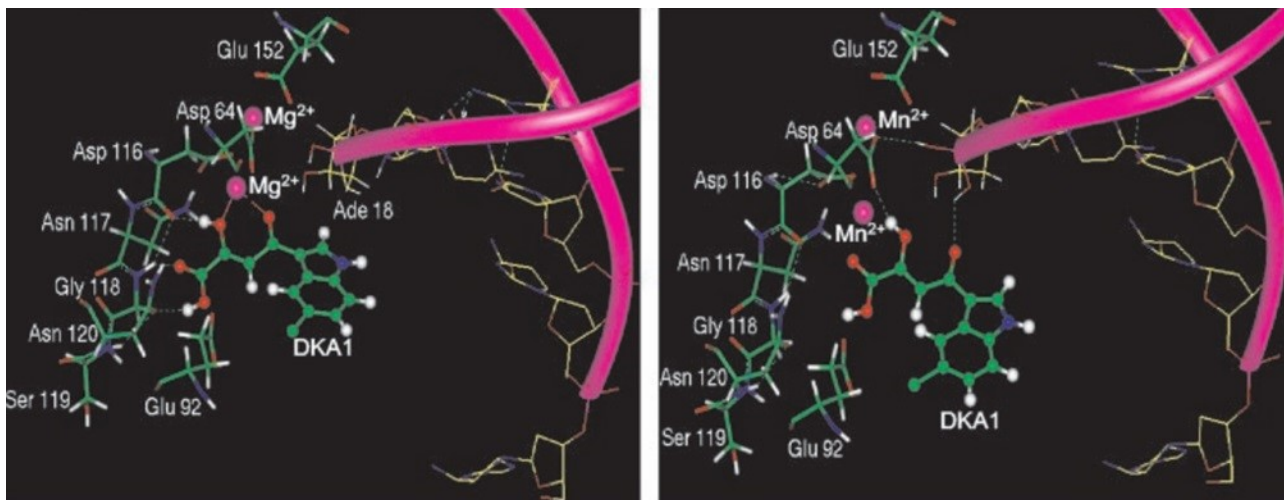


привлекательными и для этой области биомедицины благодаря тому, что их применение позволяет существенно снижать фоновый сигнал (аутофлуоресценцию) тканей при *in vivo* диагностике.



**Рис. 134. Белковые наночастицы, содержащие комплекс [Eu(L)з(phen)] (верхний ряд), и белковые наночастицы без красителя (нижний ряд) при видимом свете (слева) и при облучении УФ светом (365 нм) (справа) (синтезированы в Лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии ИЭГМ УрО РАН (филиал ПФИЦ УрО РАН)) [Khramtsov, 2021]**

Способность АПК и их эфиров образовывать комплексы с двухвалентными металлами играет большую роль в механизме их действия в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ-1 (металлозависимые; исследовались  $Mg^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ ) (рис. 135) [Marchand, 2003; Приказчикова, 2008].

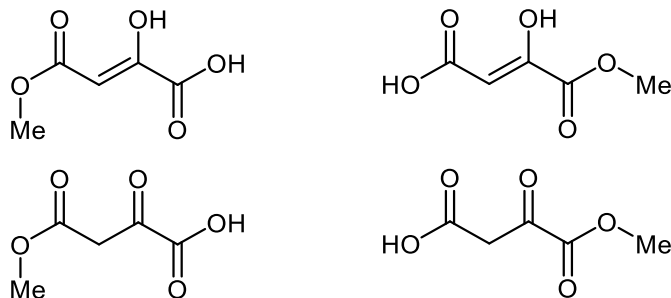


**Рис. 135. Возможные модели связывания АПК (DKA1) с активным центром интегразы ВИЧ-1в присутствии  $Mg^{2+}$  (слева) и  $Mn^{2+}$  (справа) по данным молекулярного докинга [Marchand, 2003]**



Задания:

1. Назвать соединения, приведенные на рисунке ниже. Какие из них являются таутомерами, а какие изомерами?



2. Написать механизм конденсации Кляйзена ацетофенона с диэтил оксалатом в присутствии метилата натрия с последующим кислотным гидролизом образовавшегося енолята.

3. Написать механизм конденсации Кляйзена ацетофенона с диэтил оксалатом в присутствии этилата натрия с последующим щелочным гидролизом образовавшегося енолята.

4. Написать схему получения *o*-гидроксibenзоилпировиноградной кислоты конденсацией Кляйзена. Какое количество алкоголята натрия для этого понадобится?

5. Почему в предсказанном ЯМР  $^1\text{H}$  спектре дикетоформы БПК присутствуют два сигнала метиленовых протонов (3.89 и 5.14 м.д.)? Доп. литература [Cvijetić, 2018].

6. Предложить схему синтеза хелидоновой кислоты.

7. Предложить схему синтеза 1,6-дифенилгексан-1,3,4,6-тетраона.

8. Что происходит со сложными эфирами под действием металлического натрия? Что происходит с метилкетонами под действием металлического натрия?

9. Что образуется при взаимодействии диэтилового эфира изохелидоновой кислоты с пирролом? Доп. литература [Obydenov, 2016].

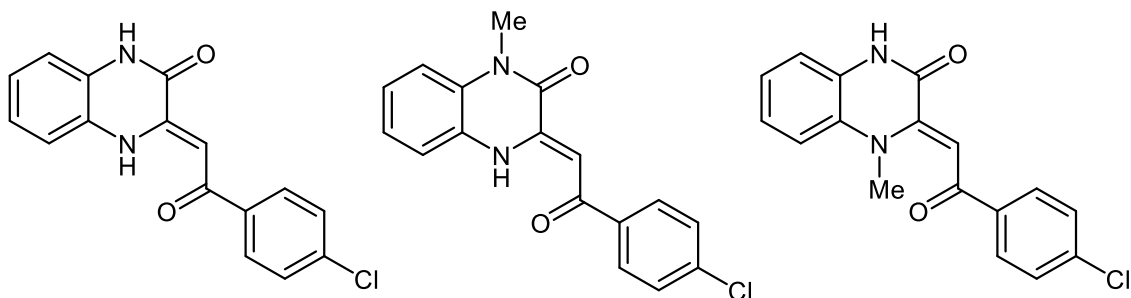
10. Нарисовать возможные таутомерные формы для 6-фенил-2,4,6-триоксогексановой кислоты. Какая из них будет самой стабильной и почему? Доп. литература [Stiles, 1991].

11. Предложить схему синтеза этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты, диэтилового эфира ацетондищавелевой кислоты и оксалилдиацетона.

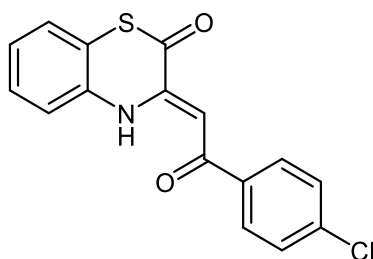
12. Объяснить региоселективность реакции АрПК и их эфиров с метилгидразином.

13. В каких формах могут существовать диметилгидразоны МЭ АрПК?

14. В разделе с дополнительными спектрами для обсуждений найти спектры 5567, 5251, 4107; определить, каким структурам с рисунка ниже они принадлежат, и сделать соотнесение сигналов в этих структурах.



15. В разделе с дополнительными спектрами для обсуждений найти спектры 4504, 4758, 6636. Какие из них принадлежат бензотиазин-2-ону, приведенному на рисунке ниже? Предложите способ синтеза бензотиазин-2-она, приведенного на рисунке ниже. Доп. литература [Stepanova, 2020; Степанова, 2018].



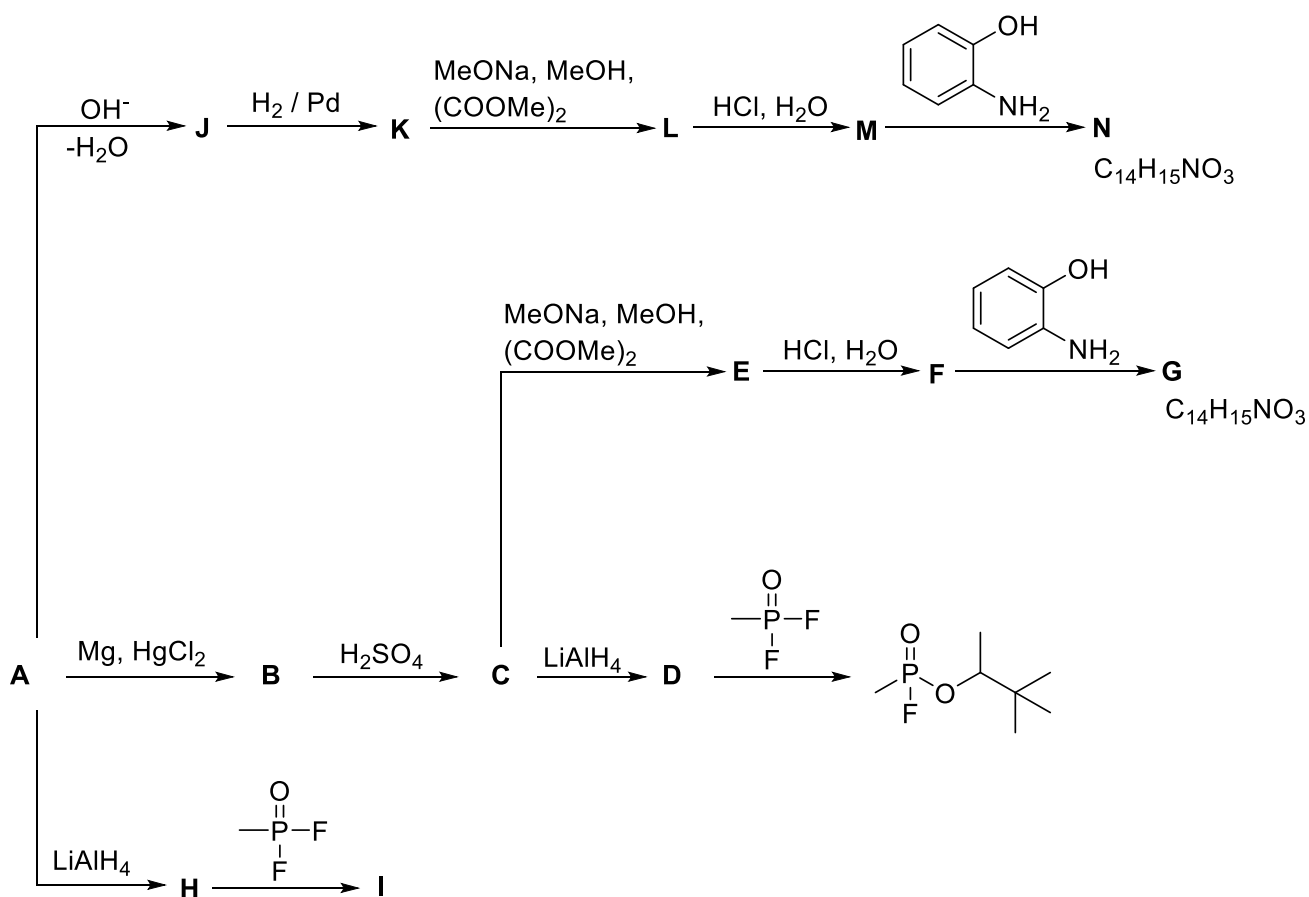
16. В разделе с дополнительными спектрами для обсуждений найти спектры 7825. Эти спектры принадлежат побочному продукту реакции ацилирования фенетола уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты. В масс-спектре (электронный удар) молекулярный ион этого продукта имеет  $m/z$  335. Раствор этого продукта обладает сильной флуоресценцией при облучении в УФ 365 нм. Написать формулу этого продукта и механизм его образования. Доп. литература [Balaban, 2003].

17. В разделе с дополнительными спектрами для обсуждений найти спектры 7413, 7737. Спектр 7413 принадлежит 5-фенилфуран-2,3-диону. Спектр 7737 принадлежит БПК; известно, что спектры 7737.001 и 7737.011 были записаны в  $\text{CDCl}_3$ , который хранили над смесью молекулярных сит  $4 \text{ \AA}$  и безводного поташа. Чему может принадлежать сигнал при 6.49 м.д. в спектре 7737.001?

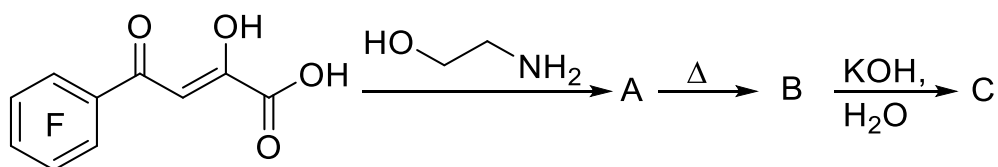
18. Какие продукты могут образовываться при самоконденсации МЭ БПК. Доп. литература [Тендрякова, 1981].

19. Какие продукты образуются в четырехкомпонентной реакции натриевой соли ДЭЭ ЩУК с малонодинитрилом, изатином и гидразином? Доп. литература [Замараева, 2020].

20. Цепочка превращений. Для каждого превращения привести механизм.



21. Цепочка превращений. Для каждого превращения привести механизм.



22. В разделе с дополнительными спектрами для обсуждений найти спектры 5010, 5438, 5426. Известно, что вещество 5426 получено из *o*-фенилендиамина и эфира АПК X; вещество 5438 получено из замещенного *o*-фенилендиамина Y и эфира АПК X; вещество 5010 получено из замещенного *o*-фенилендиамина Y и эфира АПК Z. Определить структуры соединений 5010, 5438, 5426, X, Y, Z.

### 3. АМИДЫ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ, НЕ ИМЕЮЩИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПОЛОЖЕНИИ 3

#### 3.1. Структура амидов ацилпировиноградных кислот

Как и АПК и их эфиры, амиды АПК существуют в форме нескольких таутомеров (рис. 136). Согласно данным РСА (CCDC 1567591, 1812240, 2150278), а также ИК и ЯМР спектроскопии, *предпочтительной* формой существования амидов АПК является *енольная форма*.

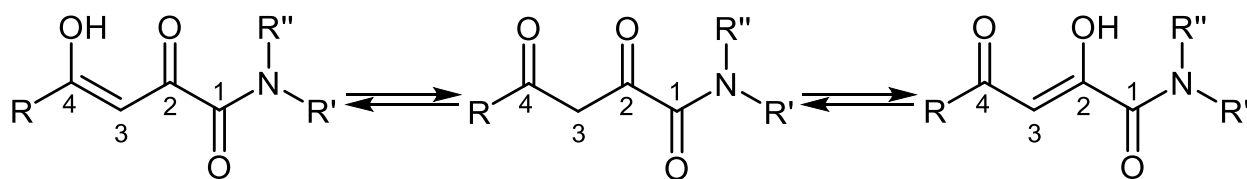
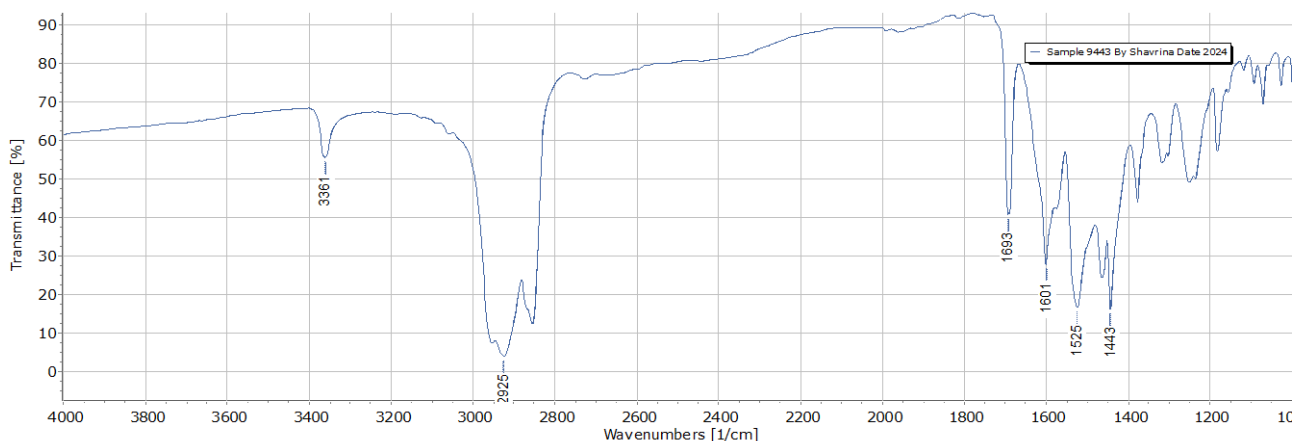


Рис. 136. Нумерация атомов в таутомерах амидов АПК



Рис. 137. Внешний вид амидов АПК  
(слева – *N*-фениламид БПК, справа – *N*-2-пиридиламид БПК)

ИК спектр *N*-фениламида БПК (рис. 138) содержит полосу деформационных колебаний N–H и валентных колебаний N–C=O при  $1525\text{ см}^{-1}$  (амид II), полосы валентных колебаний  $C^4=O$  при  $1601\text{ см}^{-1}$  и  $C^1=O$  при  $1693\text{ см}^{-1}$  (амид I), полосу валентных колебаний N–H при  $3361\text{ см}^{-1}$ ; полоса валентных колебаний  $C^2=O$  не обнаруживается. Полоса валентных колебаний енольного гидроксила уширена и смещена в область поглощения связей C–H, поэтому не наблюдаются в спектре.



**Рис. 138. ИК спектр *N*-фениламида БПК (вазелиновое масло)**

В ЯМР спектрах (рис. 139–141) 2-гидрокси-*N*-(4-метилфенил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида, записанных в  $\text{CDCl}_3$ , имеется два набора сигналов, соответствующих енольной форме и дикетоформе (соотношение  $\sim 50 : 1$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  (енольная форма) = 15.59 уш.с (1H, OH), 8.93 уш.с (1H, NH), 8.02 м (2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.58 м (3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.50 м (2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 7.32 с (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 7.19 м (2H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 2.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ) м.д.;  $\delta$  (дикетоформа) = 4.59 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ) м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц):  $\delta$  (енольная форма) = 185.4 ( $\text{COAr}$ ), 180.4 ( $\text{C}^2$ ), 158.9 ( $\text{C}^1$ ), 135.0–119.9, 93.8 ( $\text{C}^3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ) м.д.

Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	pTol-amide 1H	Date	02 Jul 2018 16:48:16
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	62.95
Spectrum Offset (Hz)	2461.7759	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58
				Original Points Count	24038
				SW(cyclical) (Hz)	8012.82
				Temperature (degree C)	40.000
				Frequency (MHz)	400.17
				Owner	nmr
				Solvent	CHLOROFORM-d

pTol-amide.001.esp

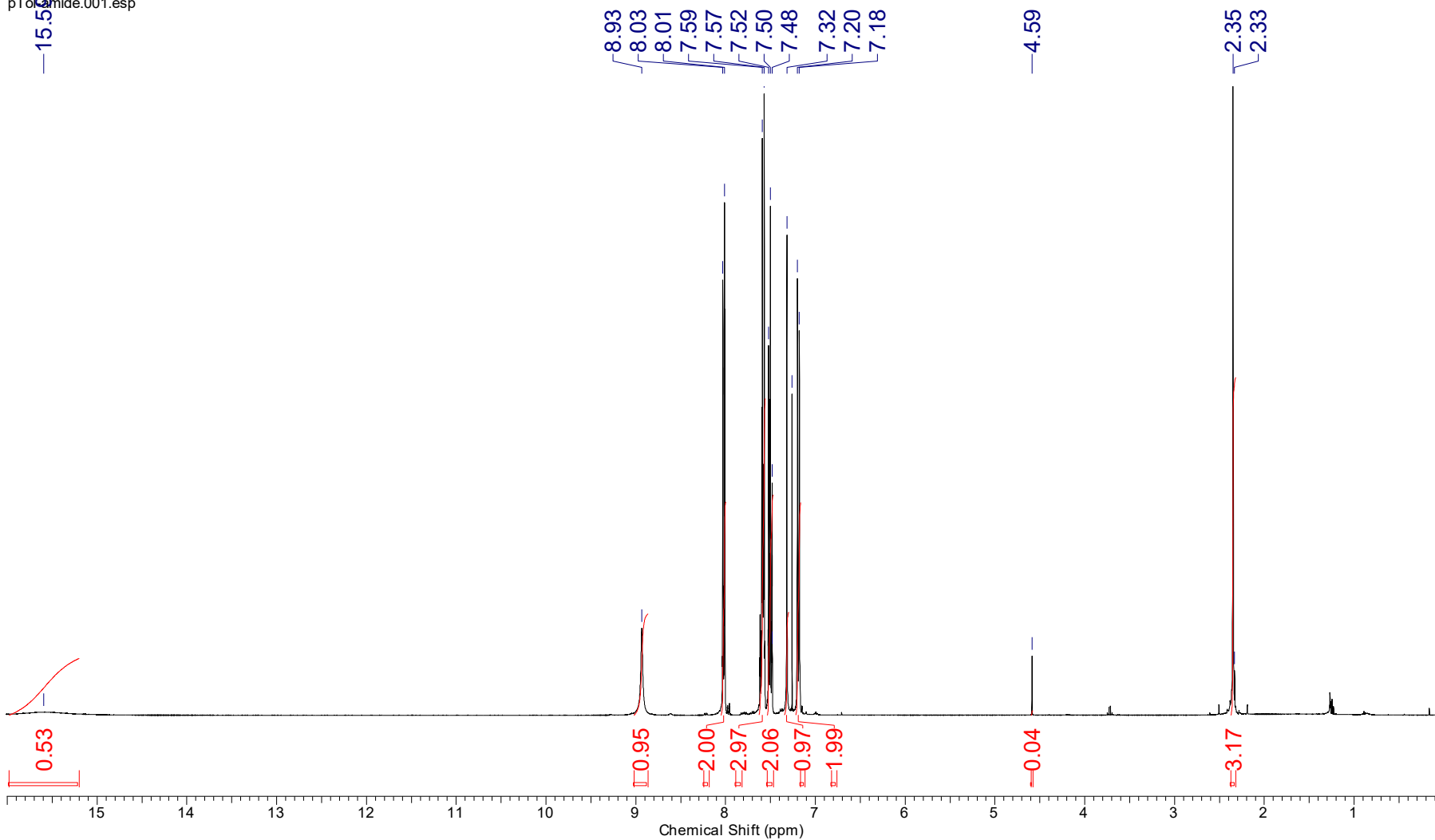


Рис. 139.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-гидрокси-*N*-(4-метилфенил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида ( $\text{CDCl}_3$ )

Acquisition Time (sec)	1.2976	Comment	pTol-amide 13C	Date	02 Jul 2018 16:14:08
Nucleus	13C	Number of Transients	156	Origin	spect
Points Count	1048576	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	196.95
Spectrum Offset (Hz)	11572.0156	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25252.50
				Temperature (degree C)	39.999
				Frequency (MHz)	100.62
				Owner	nmr
				Solvent	CHLOROFORM-d

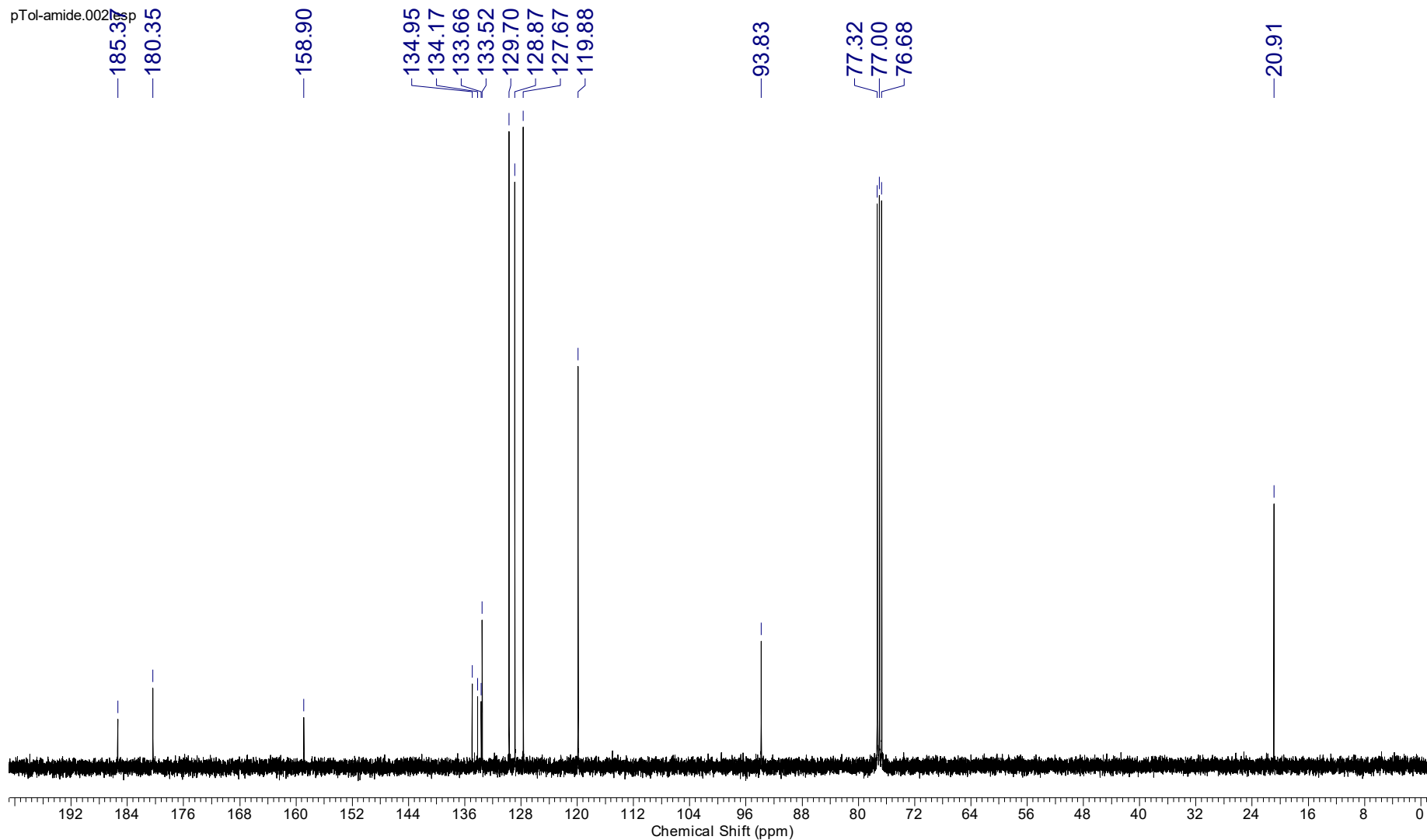


Рис. 140.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-гидрокси-*N*-(4-метилфенил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида ( $\text{CDCl}_3$ )

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	pTol-amide 13C-DEPT135	<b>Date</b>	02 Jul 2018 16:18:24		
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	48	<b>Origin</b>	spect	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	depts135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	40.004
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d

pTol-amide.003.esp

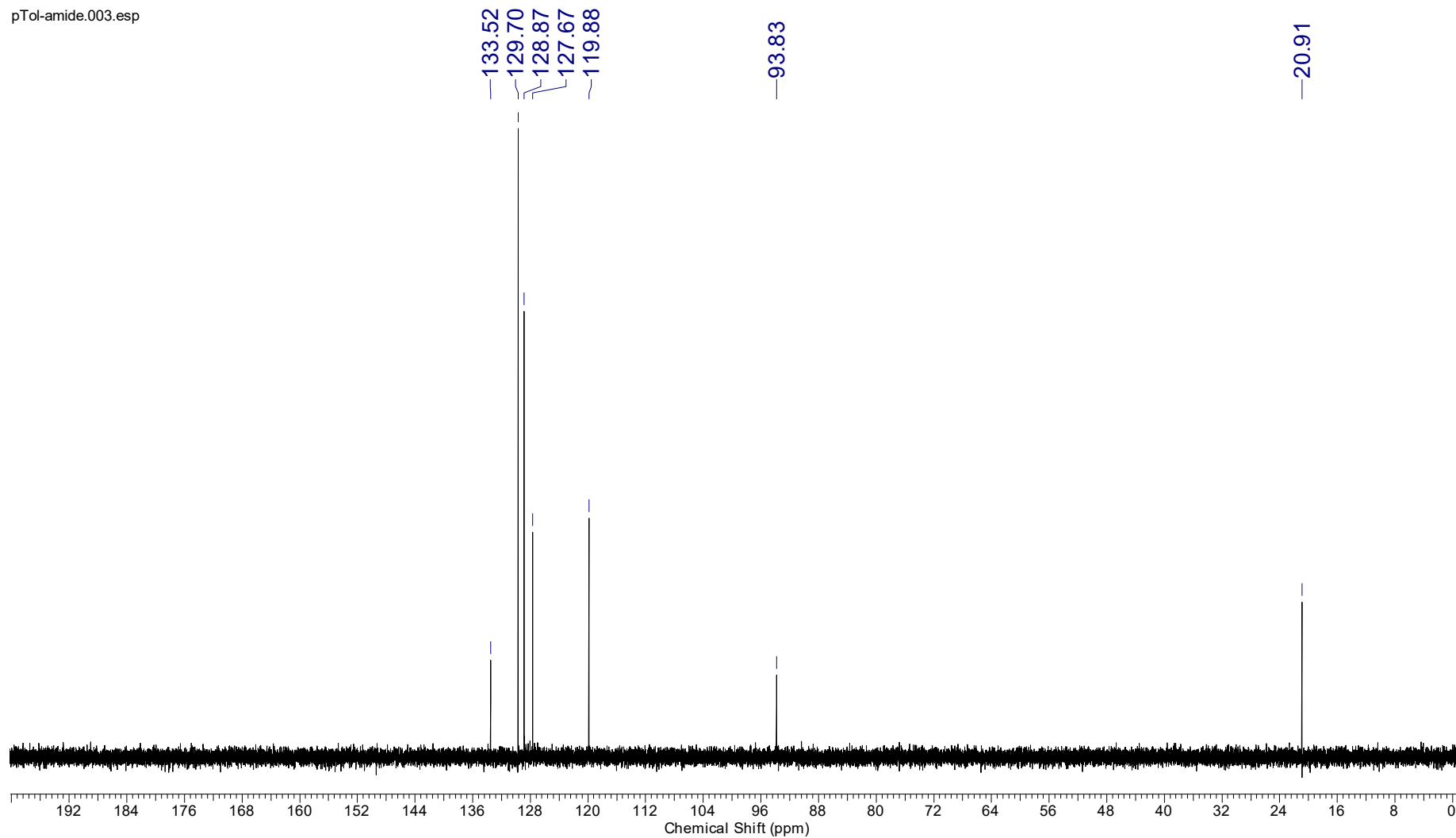


Рис. 141. DEPT135 спектр 2-гидрокси-*N*-(4-метилфенил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамида (CDCl<sub>3</sub>)



## 3.2. Способы получения амидов ацилпировиноградных кислот

Попытки получить амиды АПК действием аминосоединений на свободные АПК и их эфиры оказались безуспешными, так как вследствие повышенной активности  $C^2=O$  реакция протекает с образованием соответствующих енаминов (см. раздел 2.4.1.3).

Образование амидов АПК описано на схемах 42, 45, 46. Рассмотрим подробнее другие описанные на сегодняшний день подходы к синтезу амидов АПК.

### 3.2.1. Конденсация Кляйзена

Конденсацией Кляйзена ацетофенонов **1** с эфирами оксаниловых кислот **2** могут быть получены амиды АрПК **3** (схема 95) [Первалов, 2001].

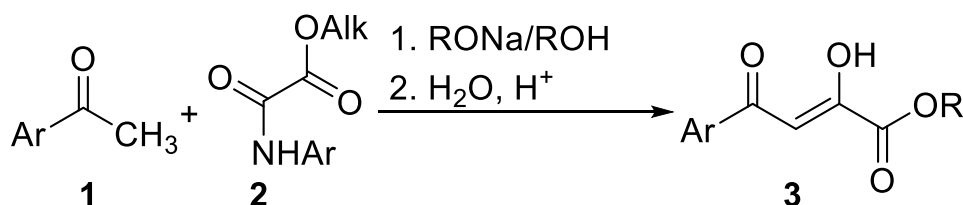


Схема 95

### 3.2.2. Синтез на основе (Z)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она

Метод синтеза амидов АПК **3** (схема 96) был разработан на основе превращений (Z)-2,2-диметил-5-карбоксиметил-1,3-диоксолан-4-она **1** (синтез соединения **1** см. схема 15) [Banville, 2010].

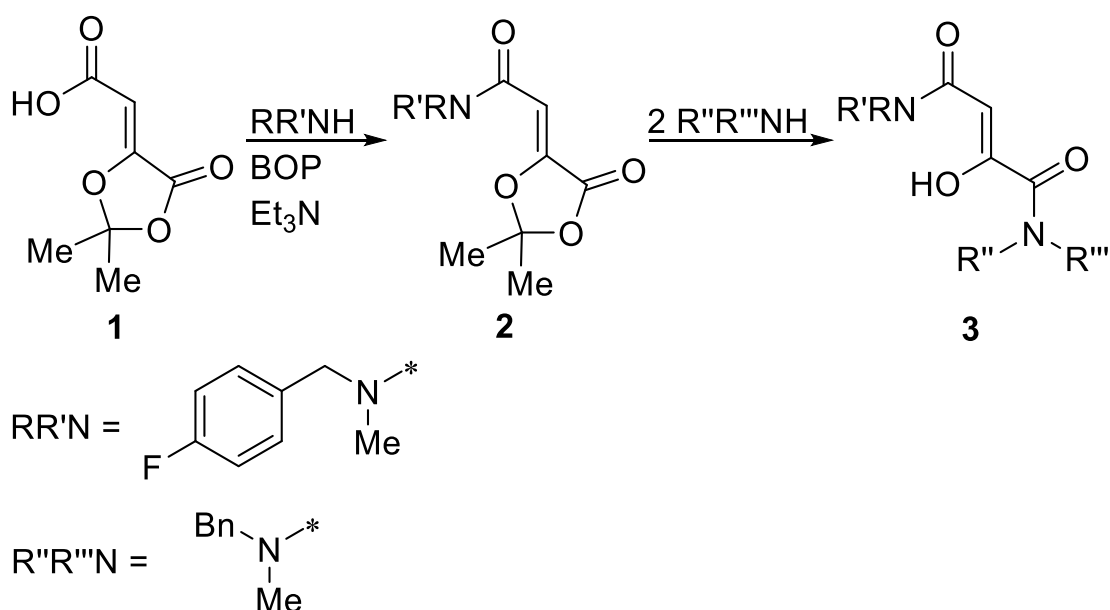


Схема 96

### 3.2.3. Нуклеофильные реакции 5-арилфуран-2,3-дионов

Взаимодействием 5-арилфуран-2,3-дионов **1** с аминами могут быть легко получены амиды АрПК **2** (схема 97) [Перевалов, 2001].

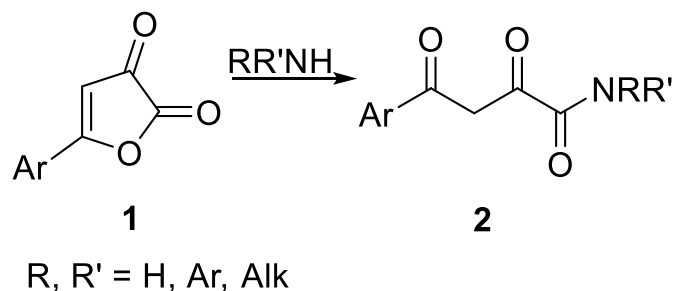


Схема 97

### 3.2.4. Гидролиз 5-арил-2-иминофуран-3-онов

Кислотным гидролизом 5-арил-2-иминофуран-3-онов **1** могут быть легко получены амиды АПК **2** (схема 98) [Перевалов, 2001].

Как синтезируют соединения **1**?

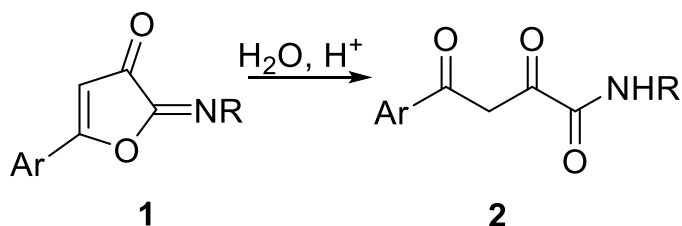
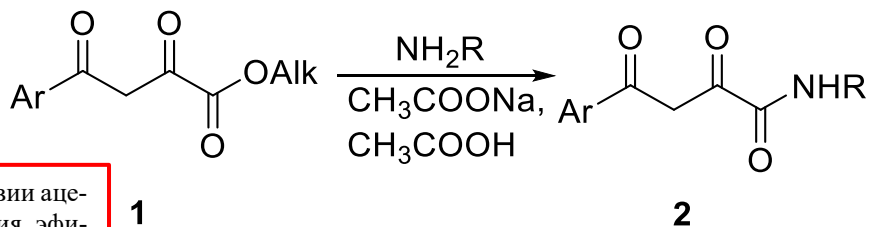


Схема 98

### 3.2.5. Реакция эфиров АрПК с аминами в присутствии ацетата натрия

Реакцией эфиров АрПК **1** с аминами в уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия могут быть получены амиды АрПК **2** (схема 99) [Замараева, 2020].



Почему в присутствии ацетата натрия реакция эфиров АрПК с аминами идет по  $C^1=O$ , а не по  $C^2=O$ ?

Схема 99

### 3.3. Химические превращения амидов ацилпировиноградных кислот

Реакции амидов АПК изучены в меньшей степени, чем такие реакции АПК и их эфиров.

Нуклеофильные реакции амидов АрПК с ариламинами, гидразином, арилгидразинами, гидросиламином, *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом протекают схожим образом с реакциями при участии АрПК и их эфиров (разделы 2.4.1, 2.4.2) [Перевалов, 2001].

Из электрофильных реакций амидов АрПК известна реакция галогенирования, протекающая схожим образом с реакциями при участии АрПК и их эфиров (раздел 2.6.2) [Перевалов, 2001].

Мультикомпонентные реакции амидов АПК также протекают аналогично реакциям АрПК и их эфиров. Известны трехкомпонентная реакция амидов АрПК с аминами и ацетоном, трехкомпонентная реакция амидов АрПК с ароматическими альдегидами и (тио)мочевинной, а также реакция амидов АрПК с основаниями Шиффа (разделы 2.7.1, 2.7.2, 2.7.4) [Перевалов, 2001; Замаараева, 2020; Galeev, 2019].

Комплексы амидов АПК с железом(III) имеют ярко-вишневую окраску. Такие комплексы также образуются при проведении пробы на енольный гидроксил со спиртовым раствором хлорида железа(III).

#### *Реакции термического разложения амидов АрПК*

При нагревании ариламиды АрПК **1** декарбонируют с образованием ацилкетенов **2**, которые реагируют с ариламинами, выделившимися на первой стадии, в результате чего образуются ариламиды ароилуксусных кислот **3** (схема 100). Кроме того, в этой реакции наблюдается образование ацетофенонов и диамидов щавелевой кислоты.

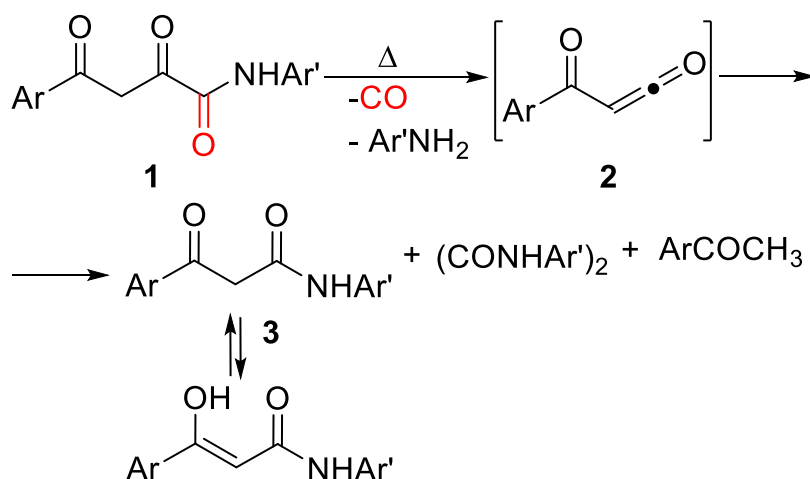


Схема 100

При нагревании в уксусной кислоте амиды АрПК **1** подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов **2**, которые при нагревании до температур >190 °С декарбонилируют с образованием имидоилкетенов **3**. В случае *N*-арилзамещенных, имеющих свободное *орто*-положение, протекает внутримолекулярная циклизация имидоилкетенов **3** с образованием 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов **4** (схема 101).

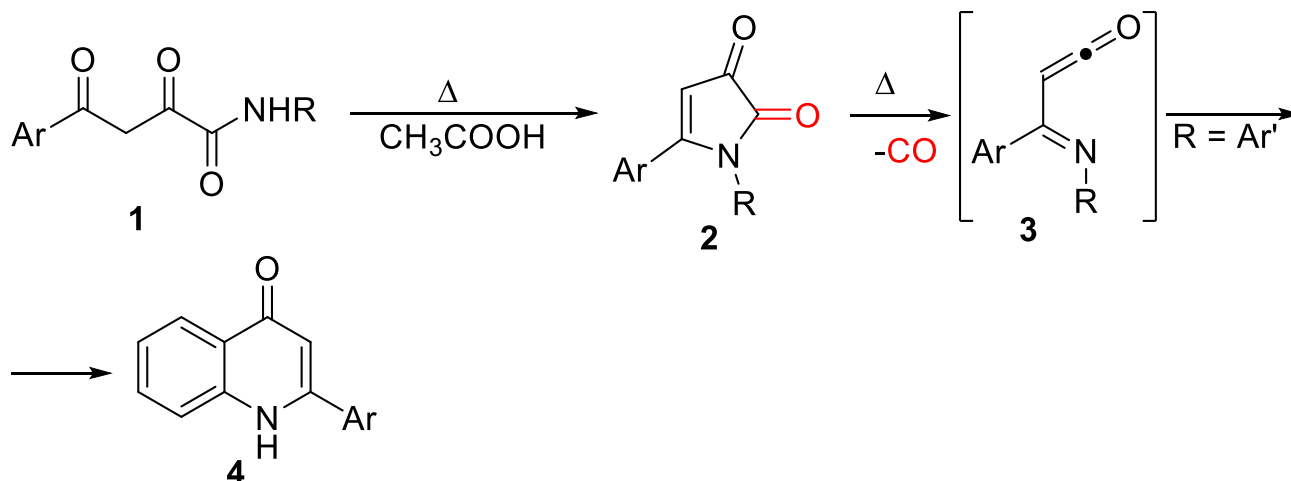


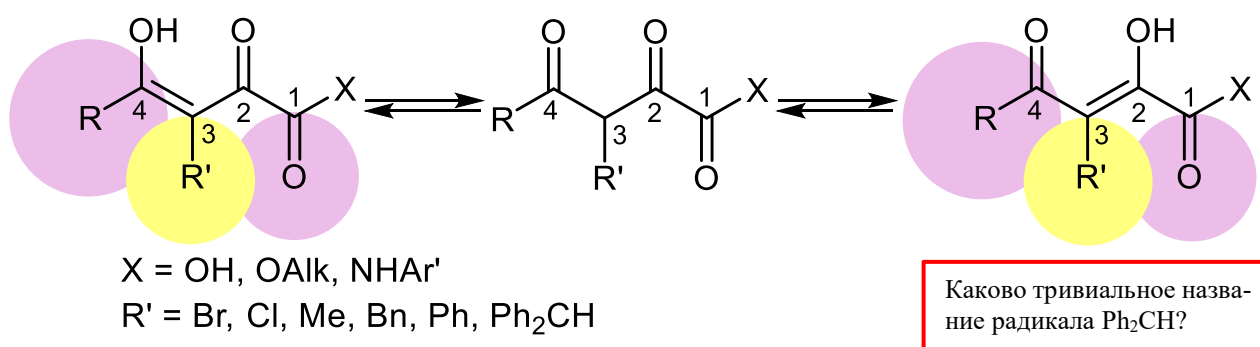
Схема 101

Задания:

1. Являются ли амиды АрПК винилогами?
2. Какие закономерности описаны для образования бензодиазепинов при реакции амидов АрПК с *o*-фенилендиамином? Доп. литература [Перевалов, 2001].
3. Предложите схему синтеза этил 2-оксо-2-(фениламино)ацетата.
4. Какие продукты будут образовываться при нагревании в уксусной кислоте *N*-фениламида мезитоилпировиноградной кислоты? Что будет образовываться при их термическом разложении?
5. В реакции ацетона, МЭ БПК и анилина выделен продукт с брутто-формулой C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O. Что это за вещество и как оно образовалось?

## 4. АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫЕ КИСЛОТЫ, ИМЕЮЩИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬ В ПОЛОЖЕНИИ 3, И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

*Предпочтительной* формой существования *3-замещенных АПК* и их производных является *дикетоформа* (рис. 142). Вероятно, это является следствием затрудненного образования и энергетической дестабилизации енольных форм из-за присутствия объёмного (в сравнении с атомом водорода Н) заместителя R' в положении 3 [Перевалов, 2001]. Для увеличения эффективности сопряжения в енольных формах требуется плоская геометрия, а наличие объёмного заместителя R' в положении 3 усиливает отталкивание заместителя R' и соседних групп (рис. 142), что способствует выведению этих заместителей из плоскости и принятию молекулой менее стерически затрудненной тетраэдрической геометрии.



**Рис. 142.** Таутомерия 3-замещенных АПК и их производных

### 4.1. Галоген в положении 3

В 3-галогензамещенных АПК и их производных появляется еще один электрофильный центр –  $\underline{C}^3\text{Hhal}$ .

3-Галогензамещенные эфиры и амиды АрПК получают галогенированием соответствующих эфиров и амидов АрПК, что обсуждалось ранее (схема 86). Кроме того, 3-галогензамещенные АрПК **1** и их амиды **2** можно получить из 5-арил-4-галоген-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** соответственно по реакции соединений **3** с водой или основаниями Шиффа **4** (схема 102) [Перевалов, 2001]. При этом стоит отметить, что 4-галогенфуран-2,3-дионы **3** в свою очередь получают галогенированием фурандионов Андрейчикова **5**, сформированных из незамещенных АрПК **6** (схема 102) [Андрейчиков, 1988].

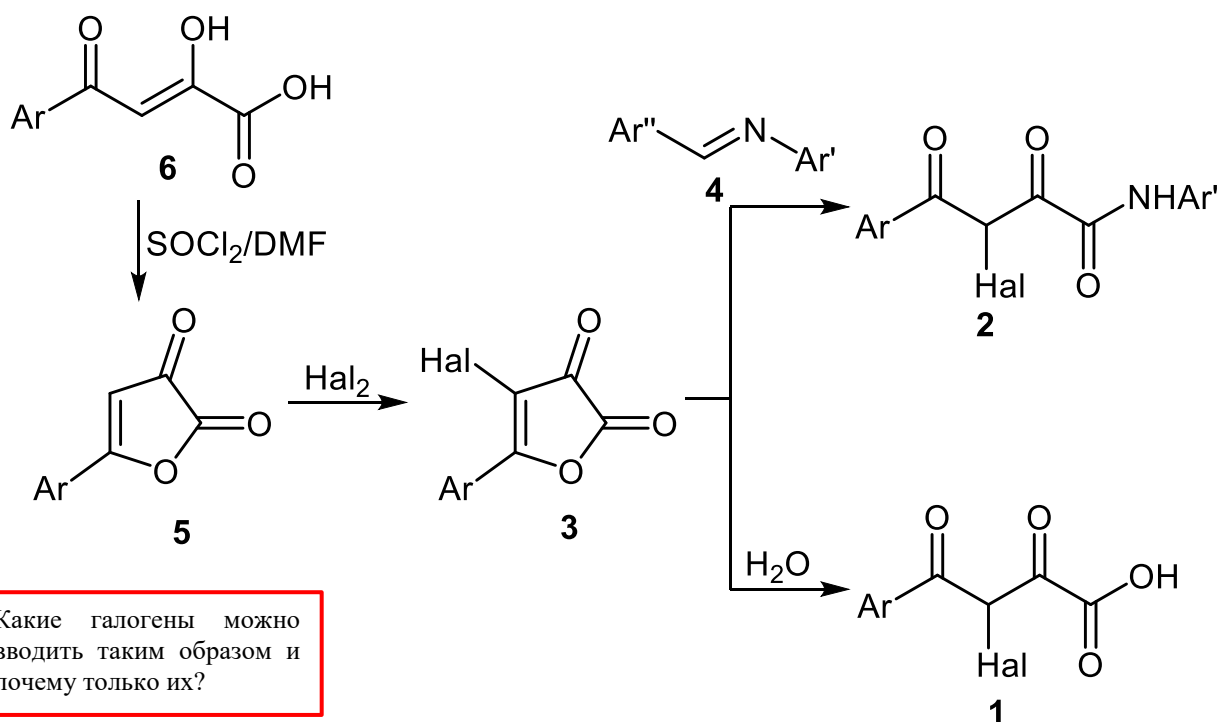


Схема 102

3-Галогензамещенные амиды АрПК **1** при кипячении в уксусной кислоте претерпевают изомеризацию в соответствующие *N*-галогензамещенные амиды **2** (схема 103).

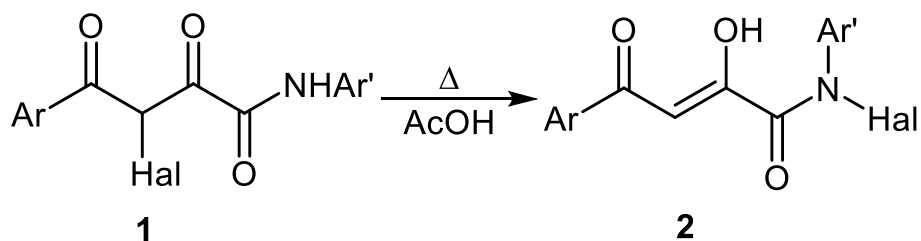


Схема 103

3-Галогензамещенные эфиры АрПК **1** реагируют с *o*-фенилендиаминном при комнатной температуре с образованием 3-(2-арил-1-галоген-2-оксоэтил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **2**, а при температуре 50 °С наблюдается или осмоление реакционной смеси, или образование 1,4-дигидрохиноксалин-2,3-диона **1** (схема 104) [Перевалов, 2001].

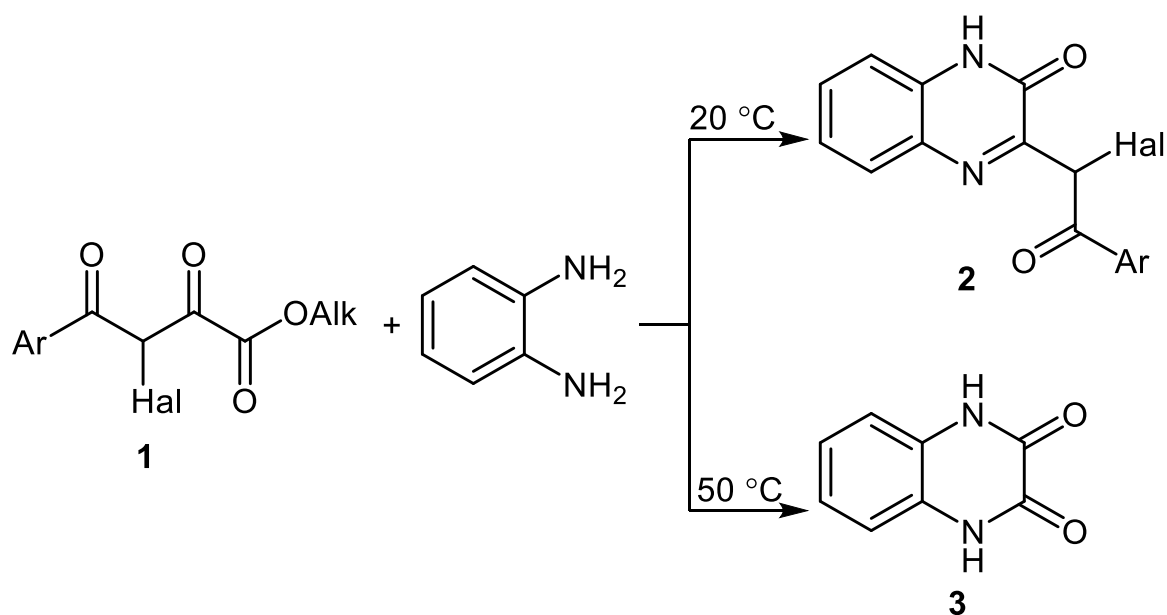
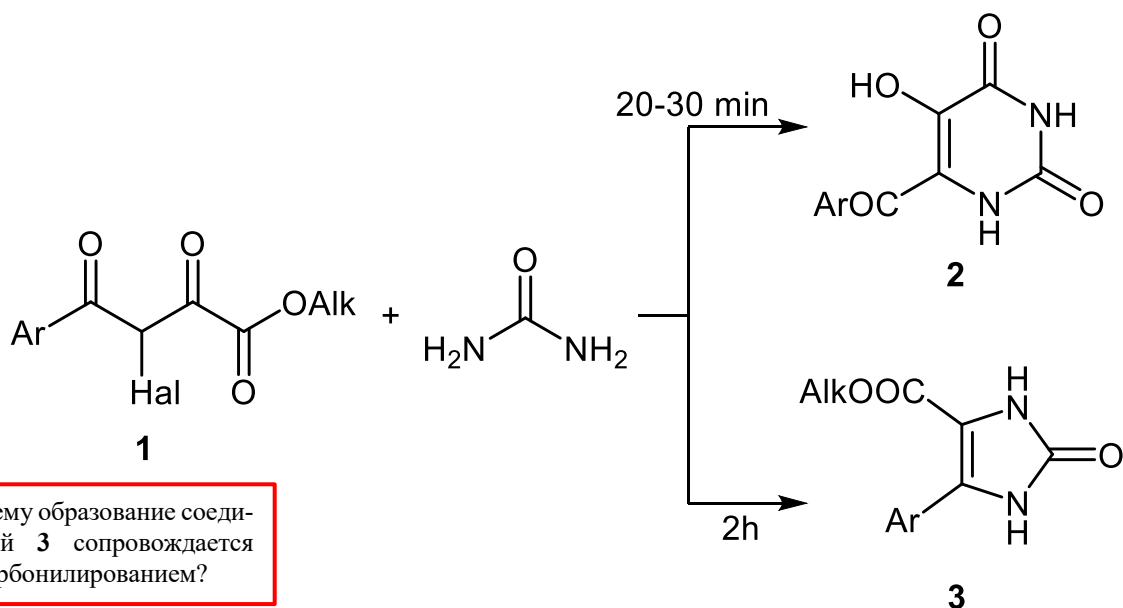


Схема 104

Направление реакции 3-галогензамещенных эфиров АрПК **1** с мочевиной зависит от условий проведения реакции. Сплавление при 105–120 °С эквимольных количеств реагентов в течение 20–30 мин приводит к образованию 6-арил-5-гидроксиимидазин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **2**, в то время как использование большого избытка мочевины и большая длительность реакции (2 ч) дает 5-арил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбоксилаты **3** (схема 105) [Перевалов, 2001]. В обоих случаях на первой стадии происходит нуклеофильное замещение галогена в соединении **1**.



Почему образование соединений **3** сопровождается декарбонилированием?

Схема 105

## 4.2. Алкил/арил в положении 3

3-Алкил/арилзамещенные АрПК и их эфиры **1** неустойчивы и легко подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующих фуран-2,3-дионов **2** (схема 106). Попытки их синтеза конденсацией Кляйзена или прямым алкилированием эфиров АрПК **3** алкилиодидами **4** также приводят к фуран-2,3-дионам **2** (схема 106). По этим причинам разнообразные производные 3-алкил/арилзамещенных АрПК **1** находят дециклизацией получаемых другими способами 4,5-дизамещенных фуран-2,3-дионов **2** под действием нуклеофилов (например, ариламинов схемы 107, 108) [Козьминых, 2007а]. Стоит отметить, что алкиламины **3** 3-алкилзамещенных АПК также не удается выделить в чистом виде, поскольку они легко подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 3,5-дигидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов **4** (схема 108).

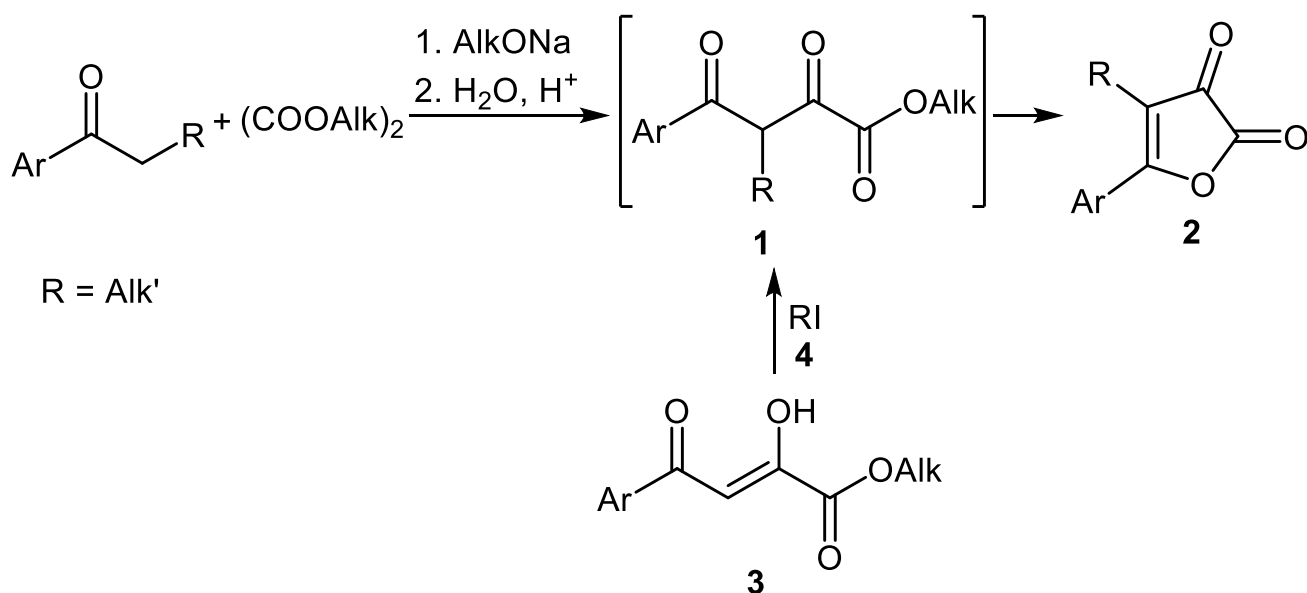


Схема 106

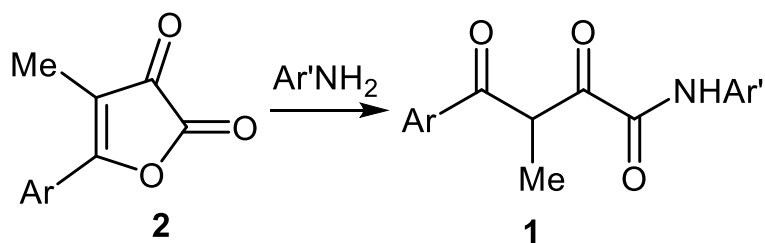


Схема 107



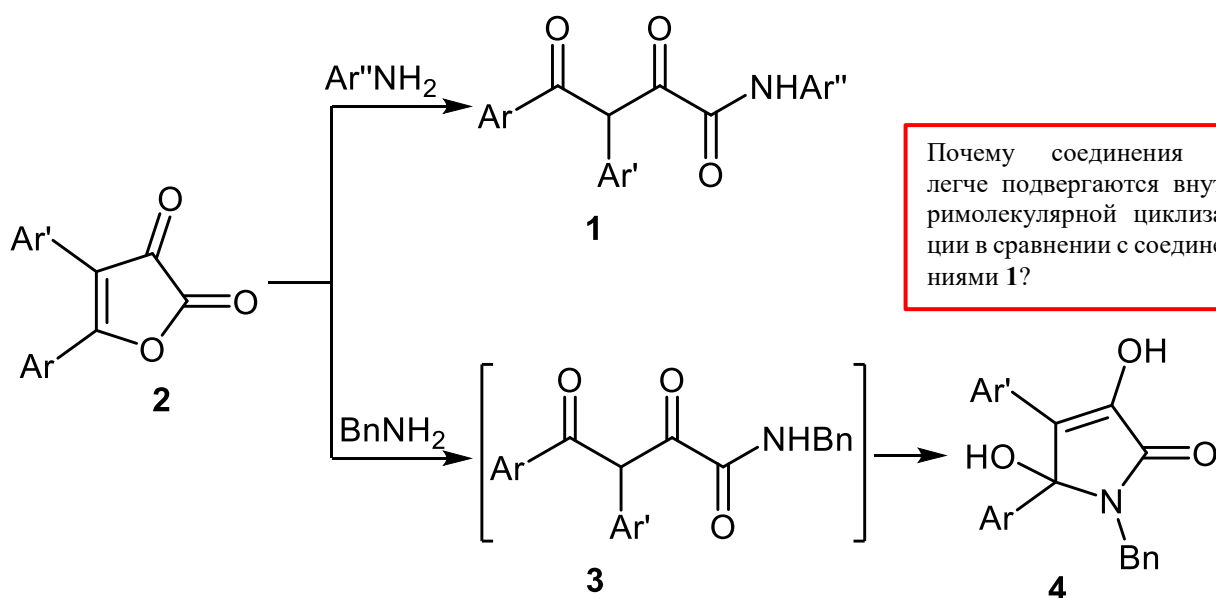


Схема 108

Некоторые производные 3-дифенилметилзамещенных АрПК **4** можно синтезировать взаимодействием 3-незамещенных производных АрПК **1** с дифенилдиазометаном **2** (схема 109) [Перевалов, 2001]. Следует отметить, что при использовании в этой реакции свободных АПК образуются соответствующие сложные эфиры, а не 3-дифенилметилзамещенные АПК [Перевалов, 2001].

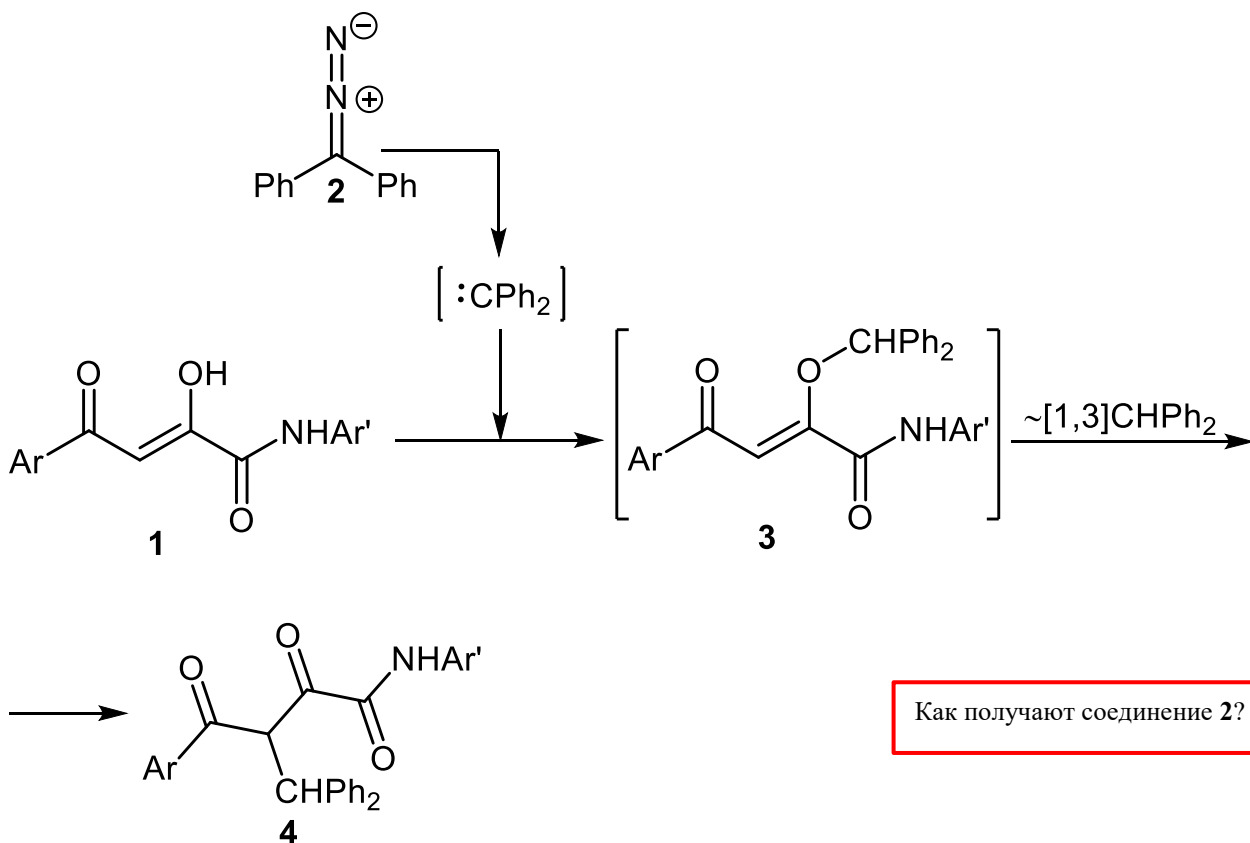


Схема 109

Ариламиды 3-замещенных АПК подвергаются термическим превращениям так же, как и 3-незамещенные (схемы 100, 101). 3-Алкил/арилзамещенные АПК и их эфиры реагируют с *o*-фенилендиамином аналогично 3-галогензамещенным АПК – с образованием 3-(2-арил-1-Х-2-оксоэтил)хиноксалин-2(1*H*)-онов (схема 104, верхняя).

Задания:

1. Можно ли получить амиды 3-галогензамещенных АрПК напрямую из свободных 3-галогензамещенных АрПК?

2. Какие продукты будут образовываться при галогенировании ацетоуксусного эфира? Напишите механизм этих превращений. Доп. литература [Puebla, 1999].

3. Найдите способы синтеза 4-метил-5-фенилфуран-2,3-диона и 4,5-дифенилфуран-2,3-диона.

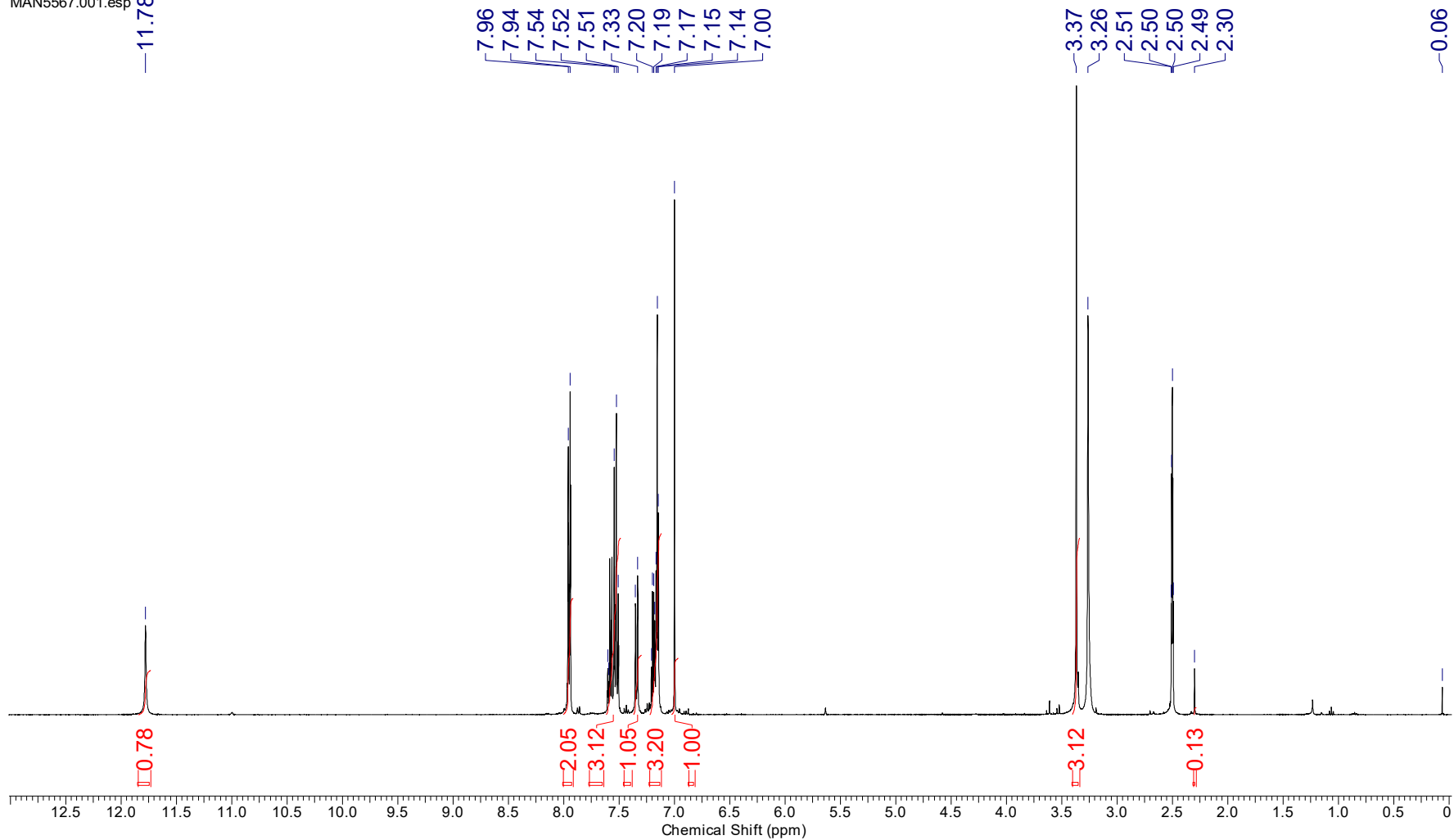
4. Какие продукты могут образовываться при взаимодействии эфиров АрПК с алкилиодидами?

5. Что образуется при кипячении *N*-фениламида 3-фенилзамещенной БПК в уксусной кислоте?

## Дополнительные спектры для обсуждений

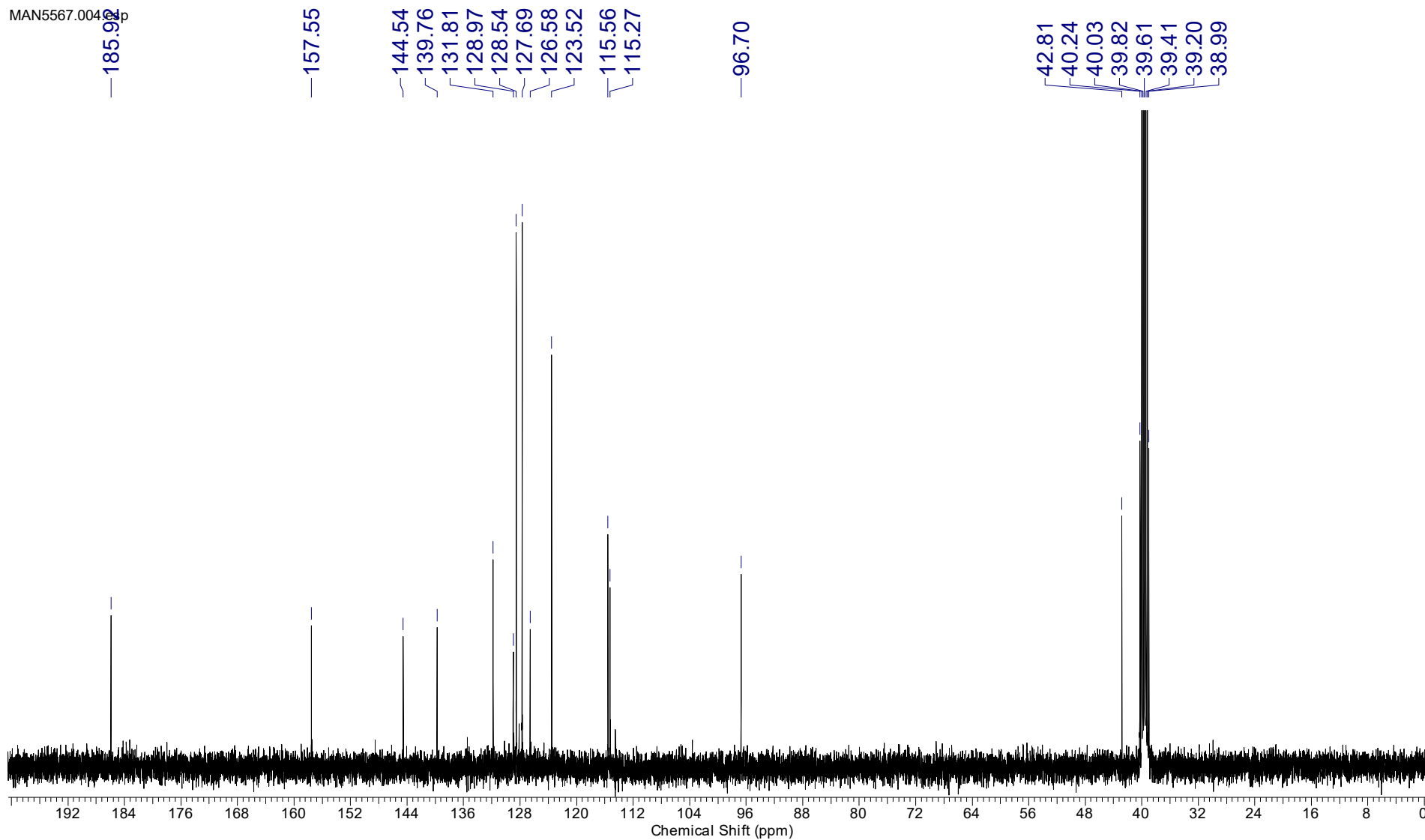
<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.9999	<b>Comment</b>	MAN5567 1H		<b>Date</b>	24 Dec 2018 11:06:56	
<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	87.04
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2467.9829	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.58
						<b>Temperature (degree C)</b>	40.002

MAN5567.001.esp



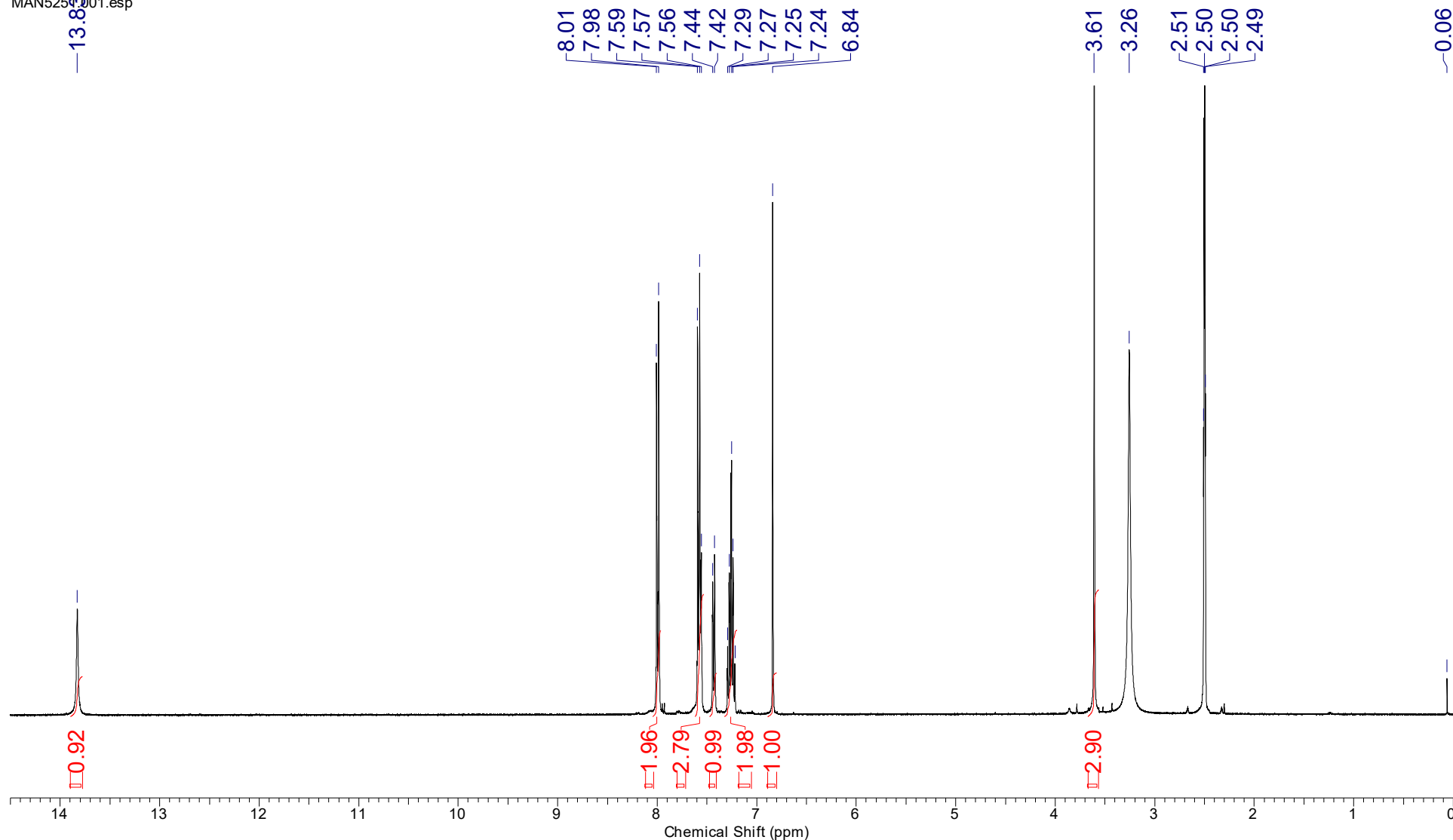
<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5999	<b>Comment</b>	MAN5567 13C		<b>Date</b>	24 Dec 2018 11:24:00			
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	261	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	15150
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11521.9199	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.001

MAN5567.0049.p

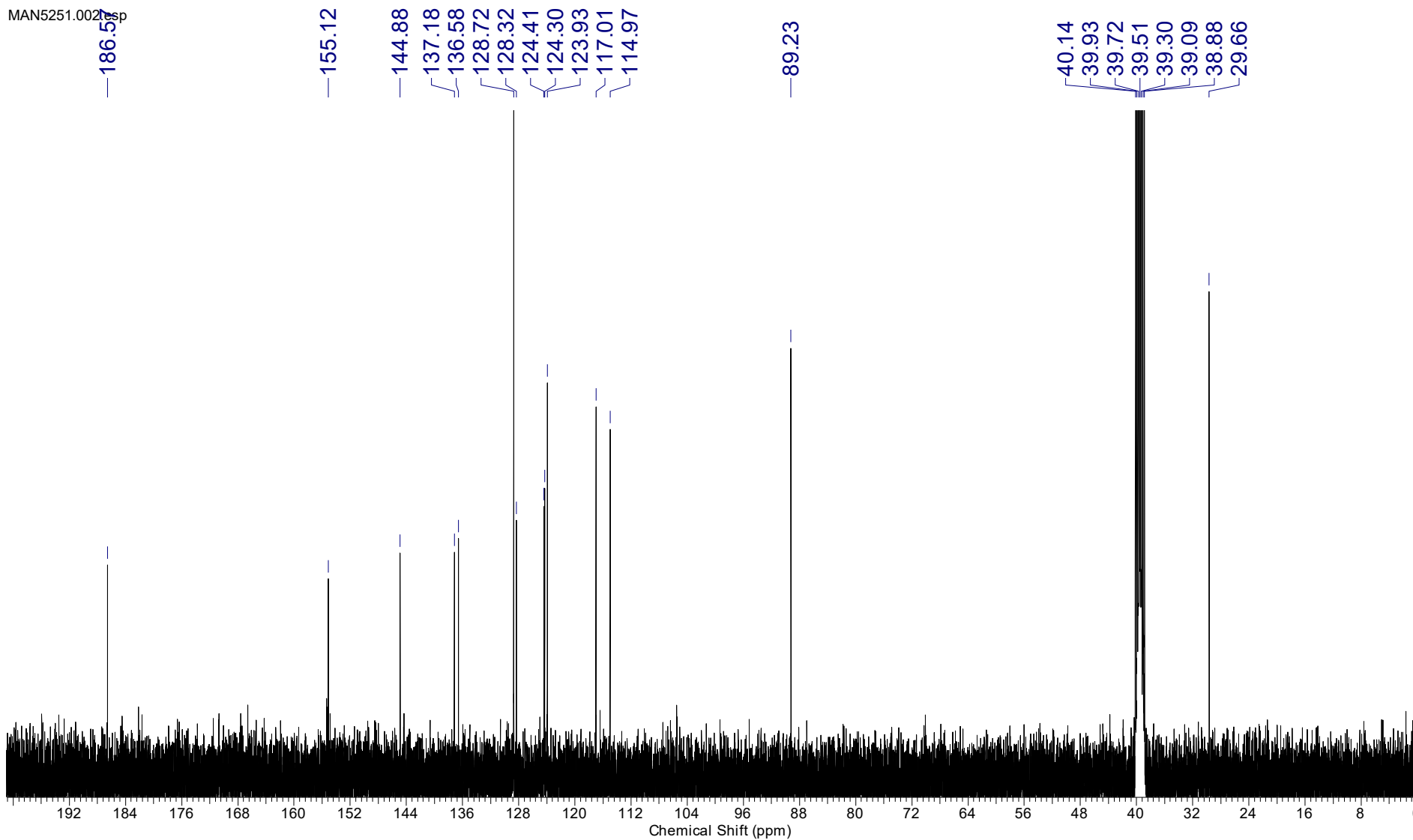


<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.9999	<b>Comment</b>	MAN5251 1H		<b>Date</b>	04 Jun 2018 12:42:56	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	24038
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	95.56	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2467.4939	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.58	<b>Temperature (degree C)</b>	39.970
						<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5251001.esp

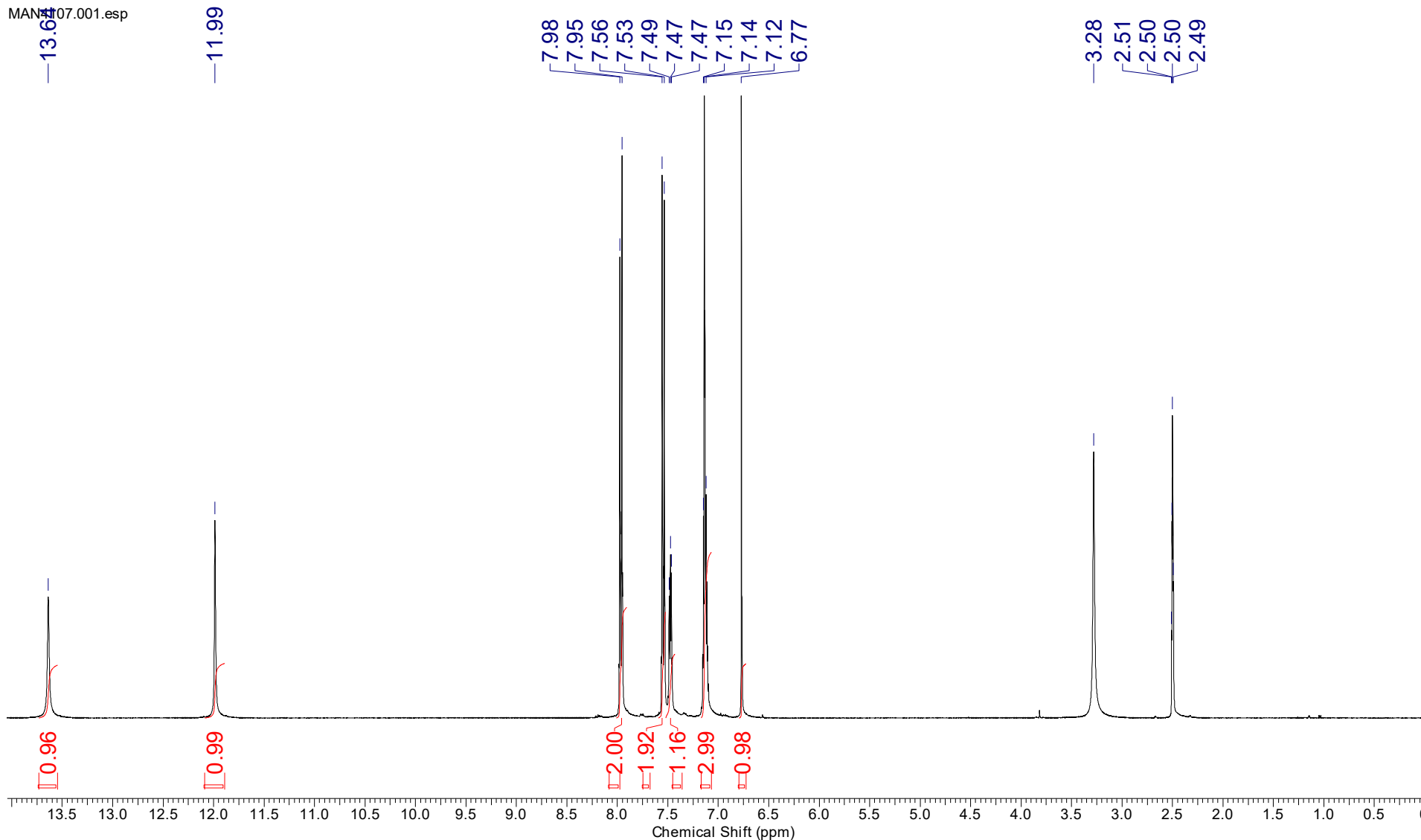


<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN5251 13C		<b>Date</b>	04 Jun 2018 13:29:52	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	640	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11510.6846	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6



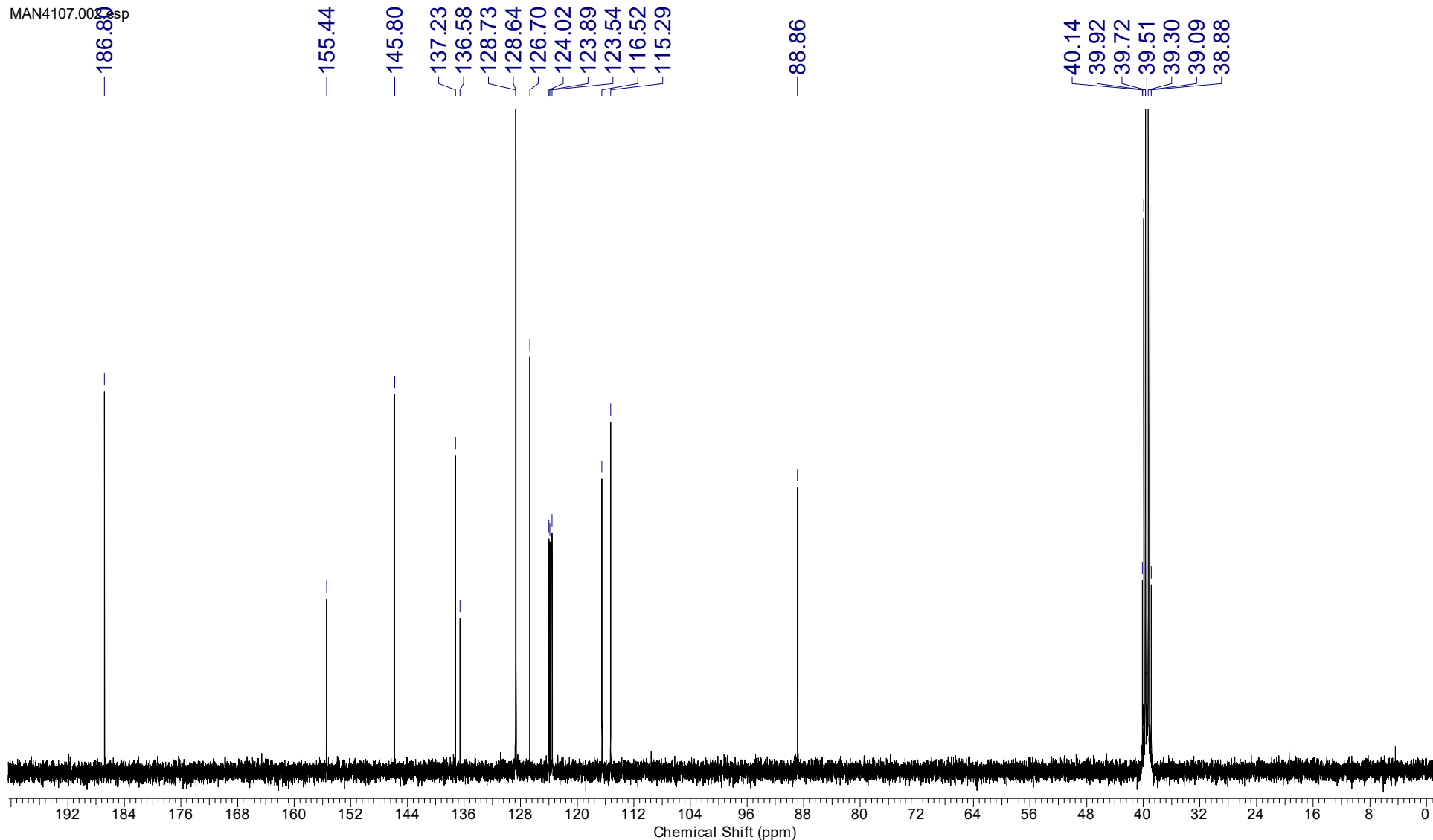
Acquisition Time (sec)	4.5438	Comment	MAN4107 1H		Date	26 Feb 2016 18:05:04	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	138.37	SW(cyclical) (Hz)	7211.54
Spectrum Offset (Hz)	2797.4775	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	7211.32	Temperature (degree C)	39.999
						Frequency (MHz)	400.17
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

MAN4107.001.esp



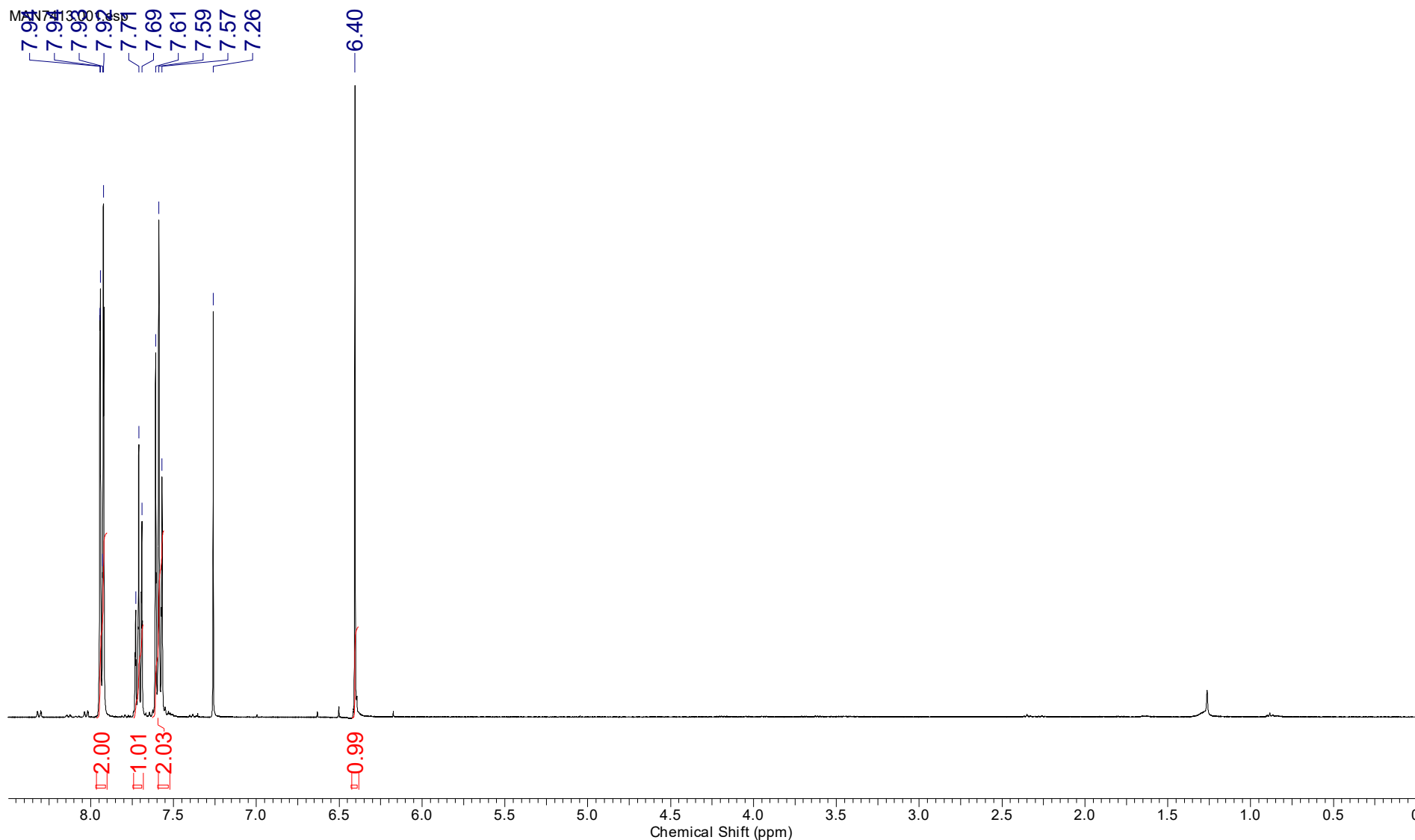
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN4107 13C		<b>Date</b>	26 Feb 2016 18:34:56			
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Owner</b>	nmr
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11512.1416	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25251.75	<b>Temperature (degree C)</b>	40.008	<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN4107.002.fsp

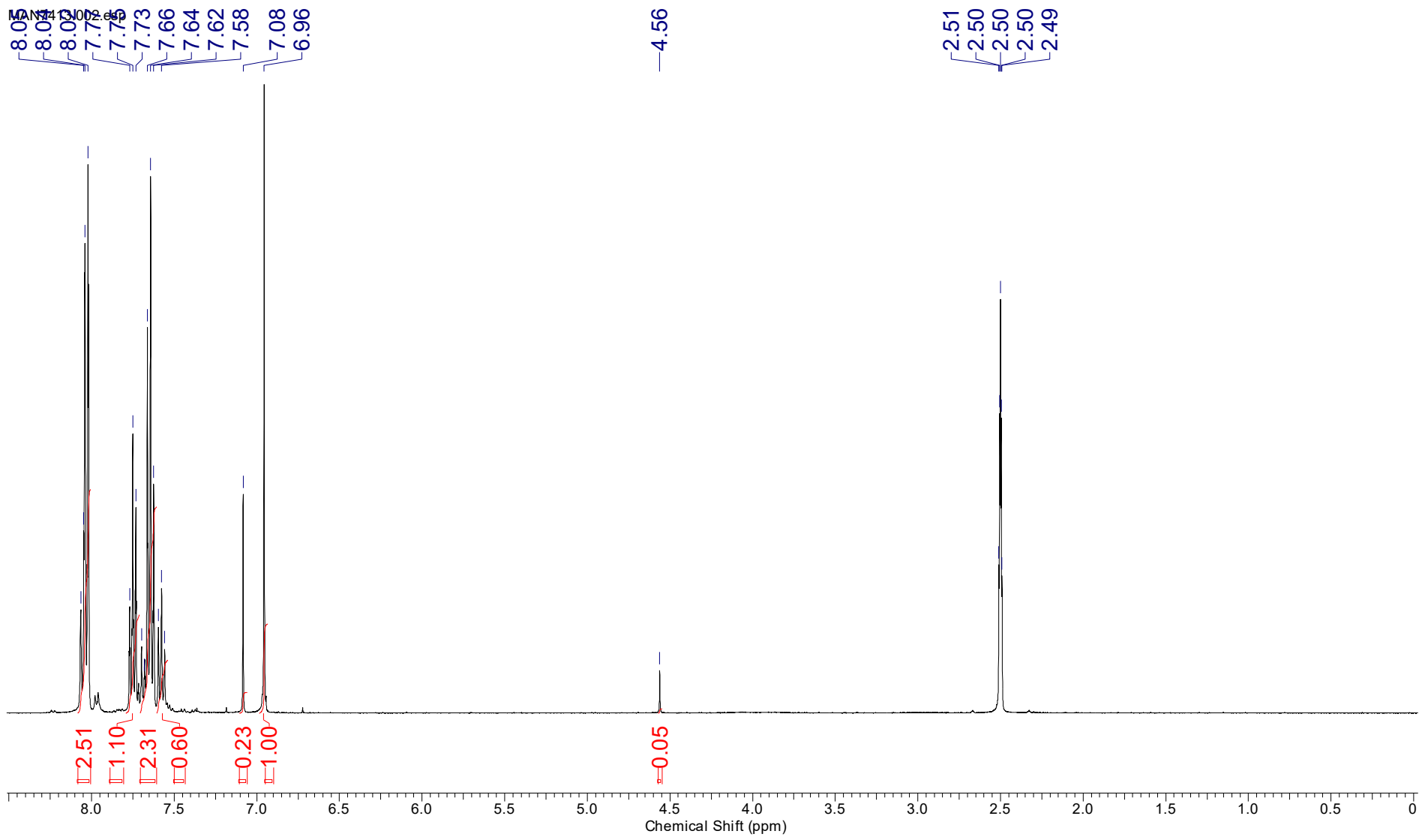




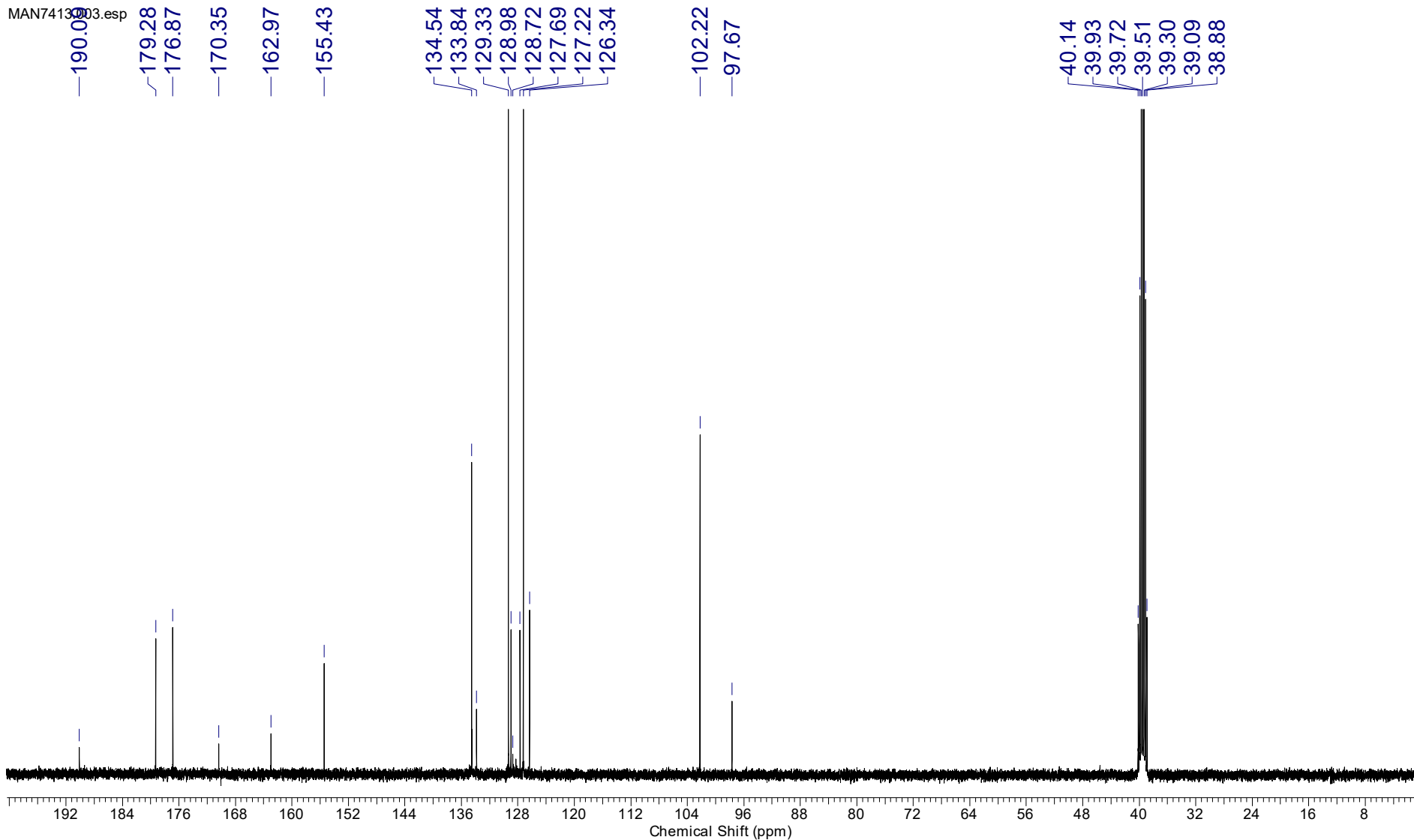
<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.5438			<b>Date Stamp</b>	25 Nov 2021 18:09:20		
			<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	
<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr	<b>Number of Transients</b>	32
<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	7211.54	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>Pulse Sequence</b>	zg30
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	7211.32	<b>Temperature (degree C)</b>	40.002	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2792.2239



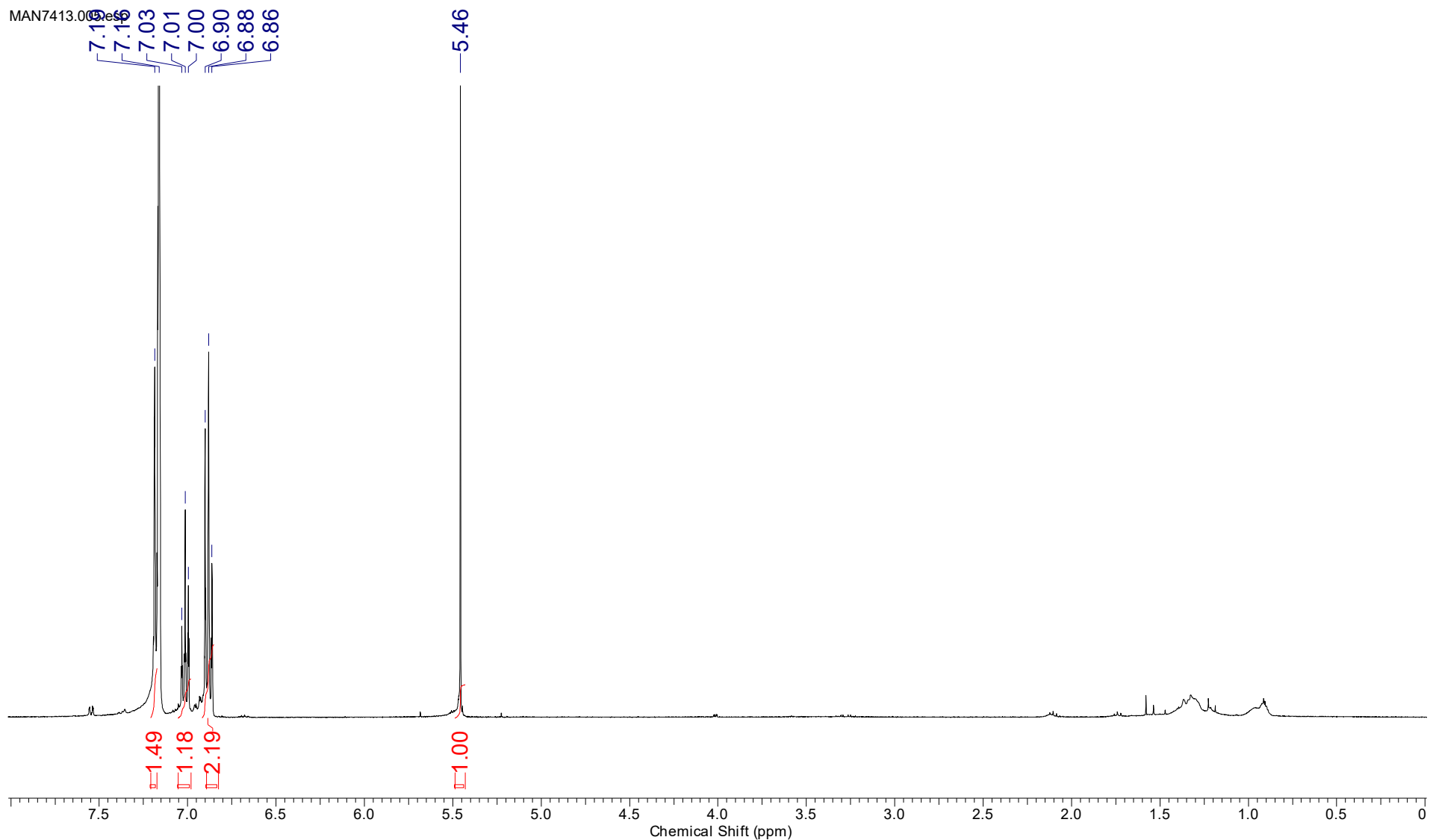
Acquisition Time (sec)	4.5438		Frequency (MHz)	400.17	Date Stamp	24 Feb 2022 11:51:44			
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmr	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	7211.54	Solvent	DMSO-d6	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Sweep Width (Hz)	7211.32	Temperature (degree C)	39.999	Spectrum Offset (Hz)	2798.1377	Spectrum Type	STANDARD		



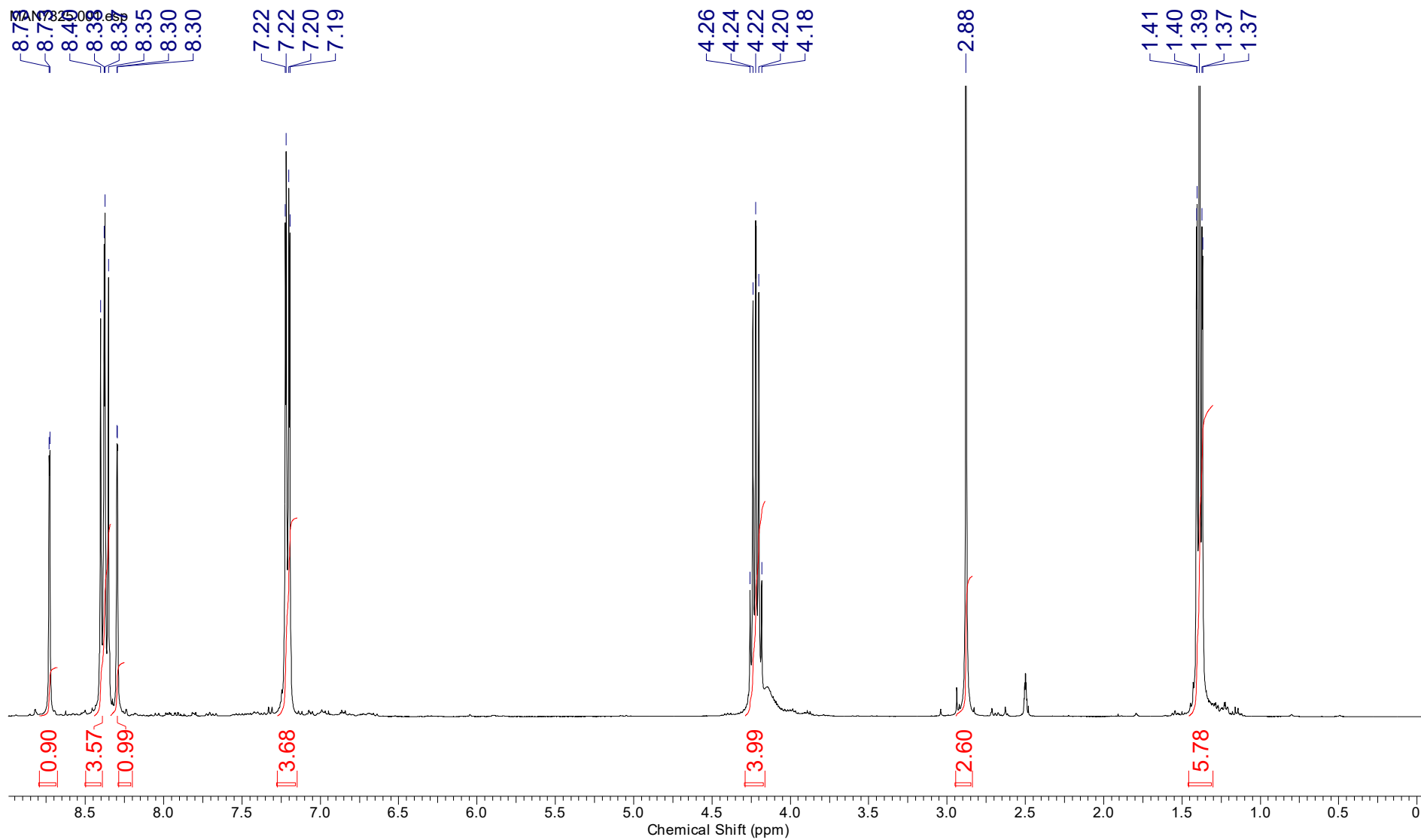
Acquisition Time (sec)	1.2976			Date Stamp	24 Feb 2022 12:21:36		
			Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmr	Number of Transients	512
Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	25252.53	Solvent	DMSO-d6	Points Count	1048576
Sweep Width (Hz)	25252.50	Temperature (degree C)	40.000	Spectrum Offset (Hz)	11511.6699	Pulse Sequence	zpgg30
				Spectrum Type	STANDARD		



<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Comment</b>	MAN7413 1H NS 8		<b>Date</b>	24 Nov 2023 14:19:12	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	95.56	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2474.7000	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33	<b>Temperature (degree C)</b>	39.998
						<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	BENZENE-d6

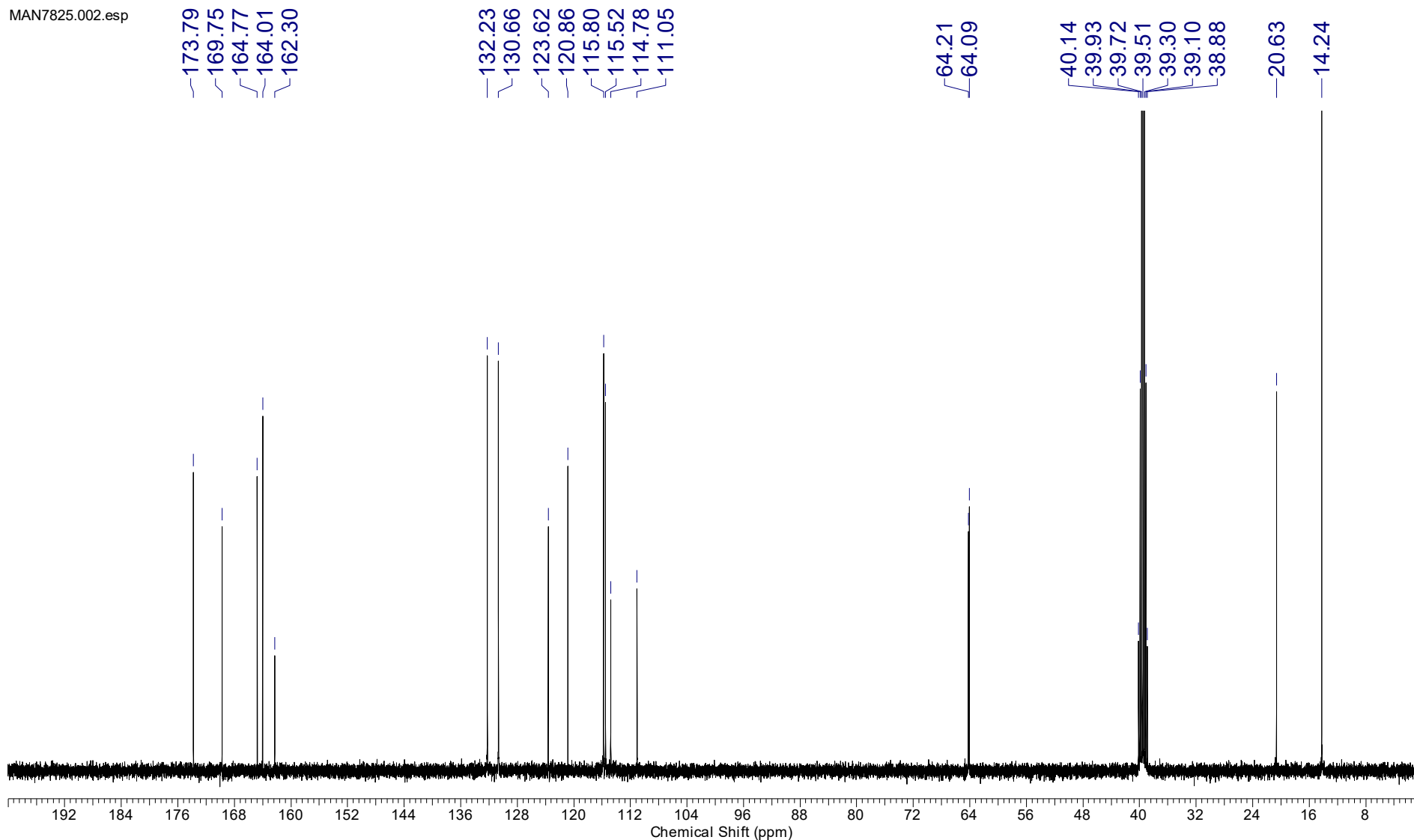


<b>Acquisition Time (sec)</b> 2.0447				<b>Date Stamp</b> 28 Nov 2022 13:28:00	
				<b>Frequency (MHz)</b> 400.17	<b>Nucleus</b> 1H
<b>Number of Transients</b> 8	<b>Origin</b> spect	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Owner</b> nmr		
<b>Pulse Sequence</b> zg	<b>Receiver Gain</b> 30.01	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 8012.82	<b>Solvent</b> DMSO-d6	<b>Points Count</b> 16384	
<b>Spectrum Type</b> STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8012.33	<b>Temperature (degree C)</b> 39.998	<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 2467.3718		



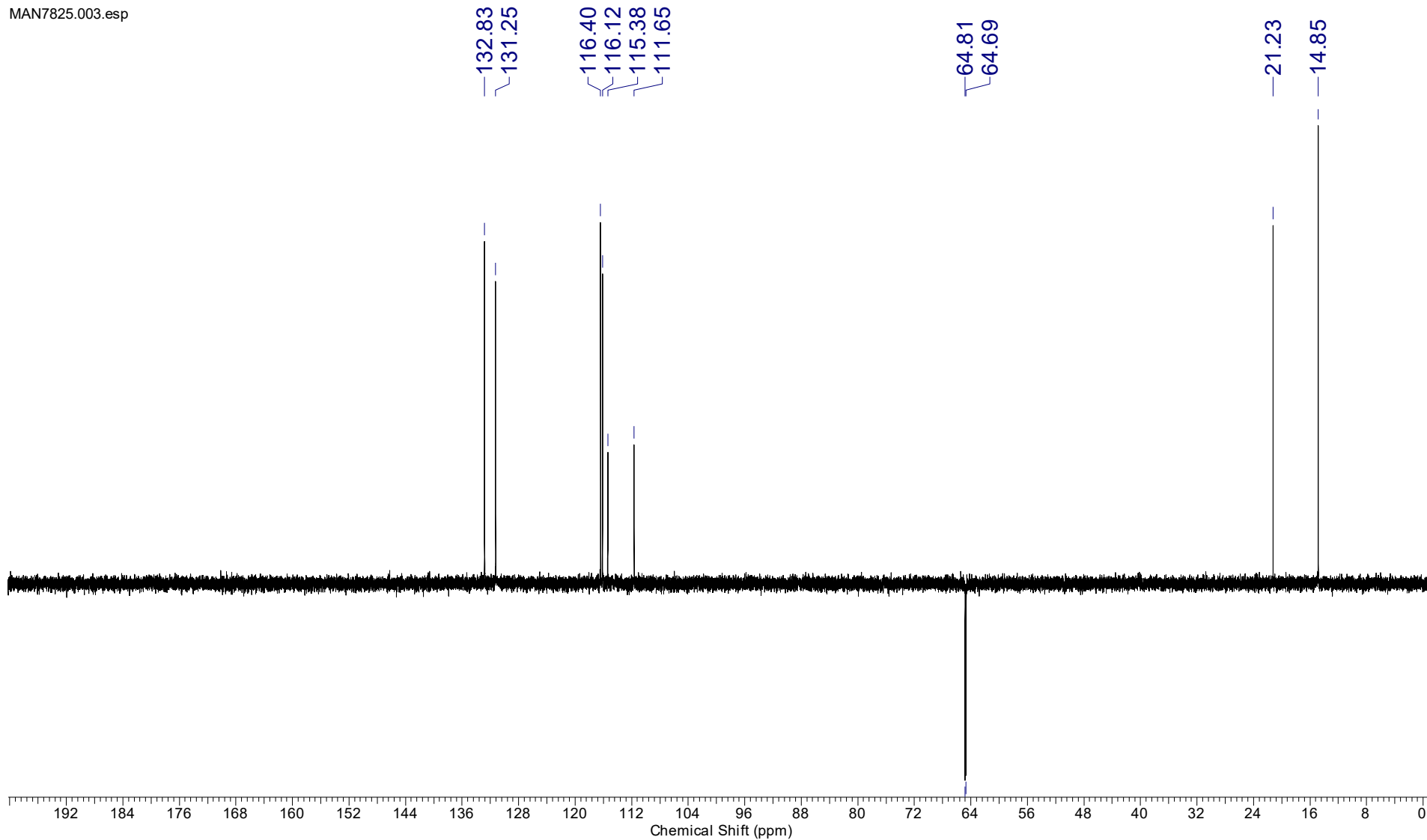
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976			<b>Date Stamp</b>	28 Nov 2022 13:57:52		
<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Nucleus</b>	13C
<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53	<b>Owner</b>	nmr
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25251.75	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000	<b>Points Count</b>	32768
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6
						<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.3682

MAN7825.002.esp



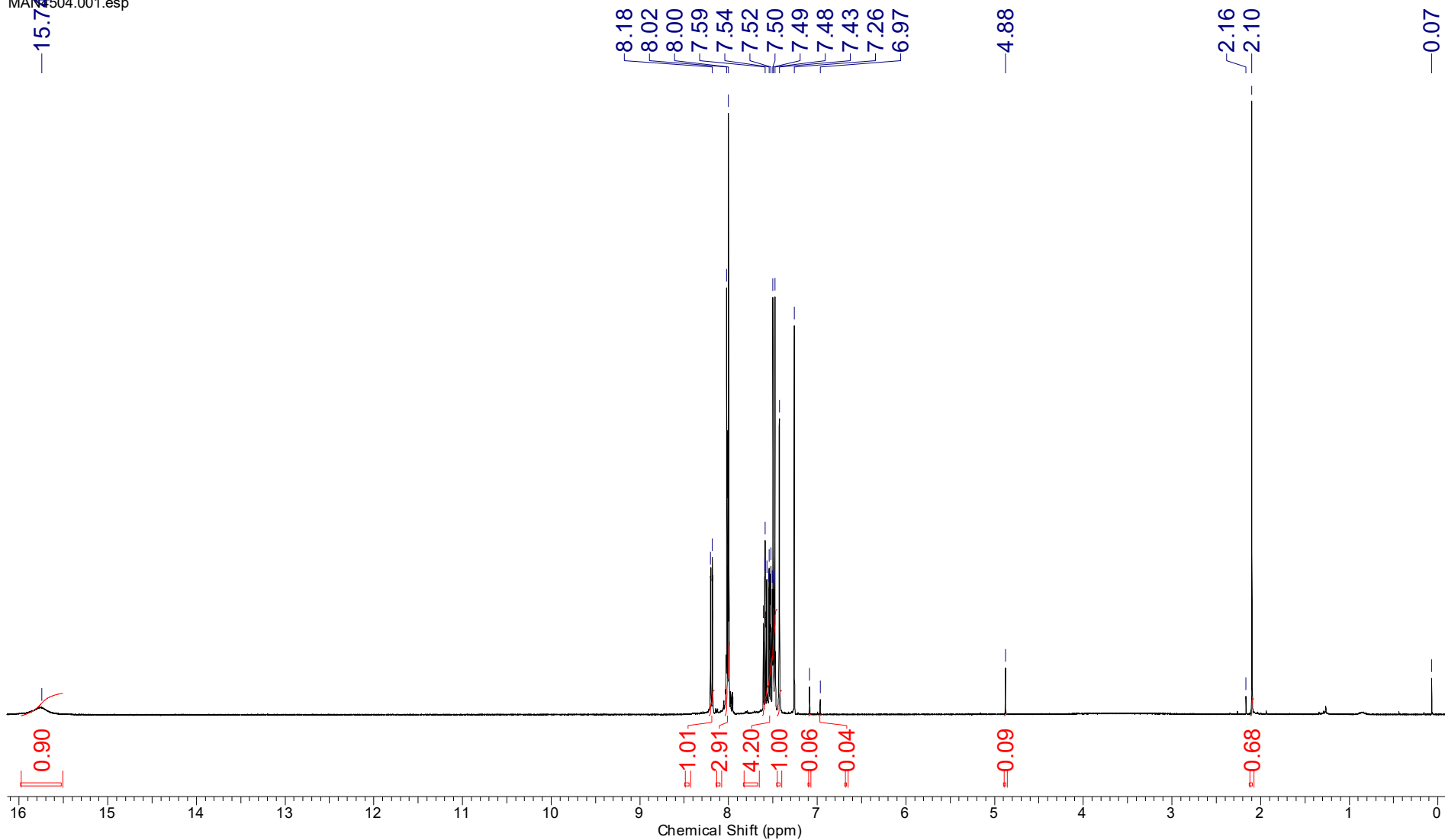
<b>Acquisition Time (sec)</b> 1.4855				<b>Date Stamp</b> 28 Nov 2022 14:02:08		
<b>Number of Transients</b> 64		<b>Origin</b> spect	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Frequency (MHz)</b> 100.62	<b>Nucleus</b> 13C	
<b>Pulse Sequence</b> deptsp135		<b>Receiver Gain</b> 196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b> 22058.82	<b>Owner</b> nmr	<b>Points Count</b> 32768	
<b>Spectrum Type</b> DEPT135		<b>Sweep Width (Hz)</b> 22058.15	<b>Temperature (degree C)</b> 39.999	<b>Solvent</b> DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b> 10161.9971	

MAN7825.003.esp



<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.9999	<b>Comment</b>	MAN4504 1H		<b>Date</b>	07 Dec 2016 19:30:24	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	24038
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	95.56	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2791.4048	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.58	<b>Temperature (degree C)</b>	39.998
						<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d

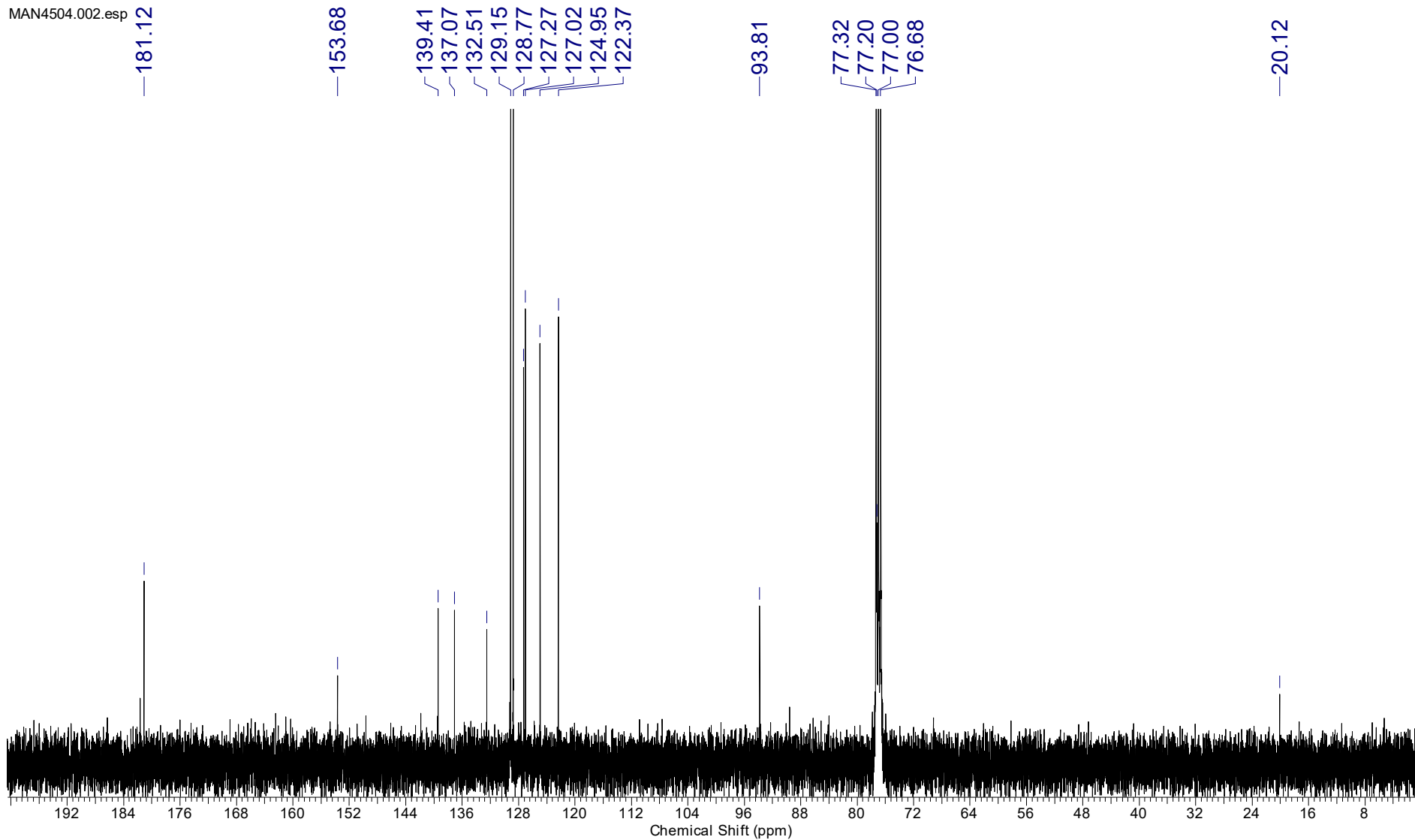
MAN4504.001.esp





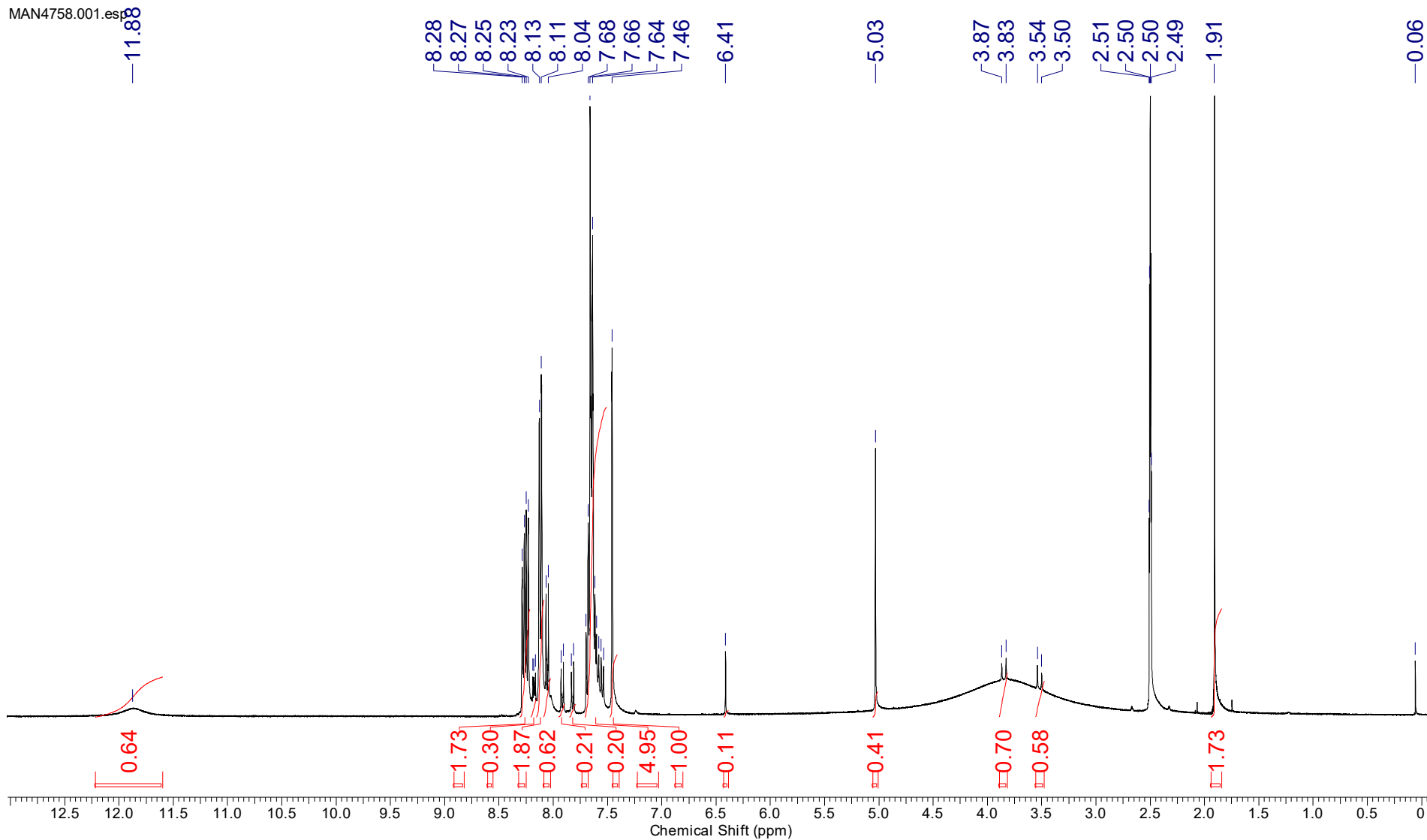
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN4504 13C		<b>Date</b>	07 Dec 2016 18:13:36	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	640	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11574.4717	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	39.998
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d

MAN4504.002.esp

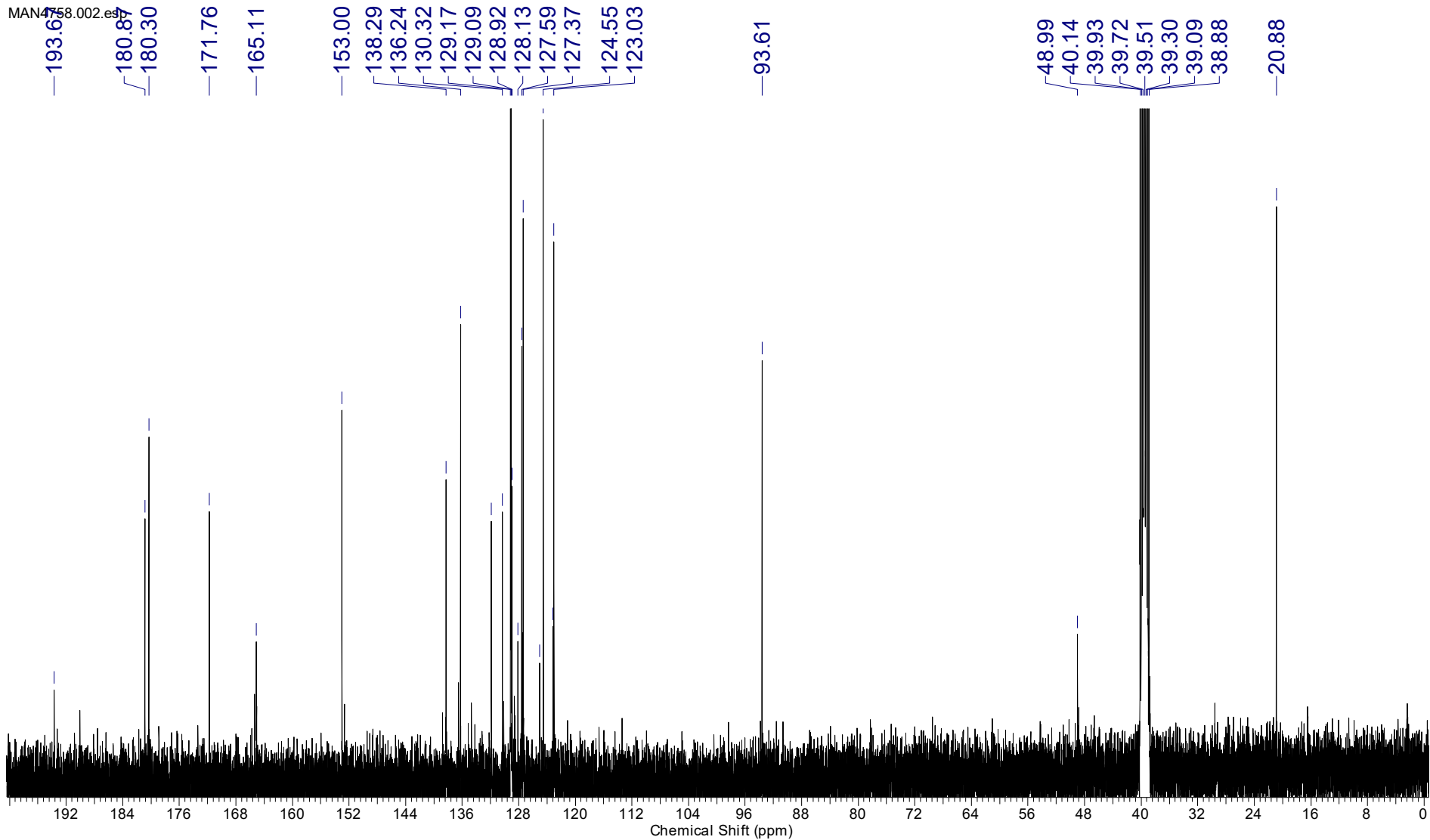


Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN4758 1H		Date	24 May 2017 19:30:24	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect	Original Points Count	24038
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	77.64	SW(cyclical) (Hz)	8012.82
Spectrum Offset (Hz)	2467.9829	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58	Temperature (degree C)	39.983
						Frequency (MHz)	400.17
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

MAN4758.001.esp

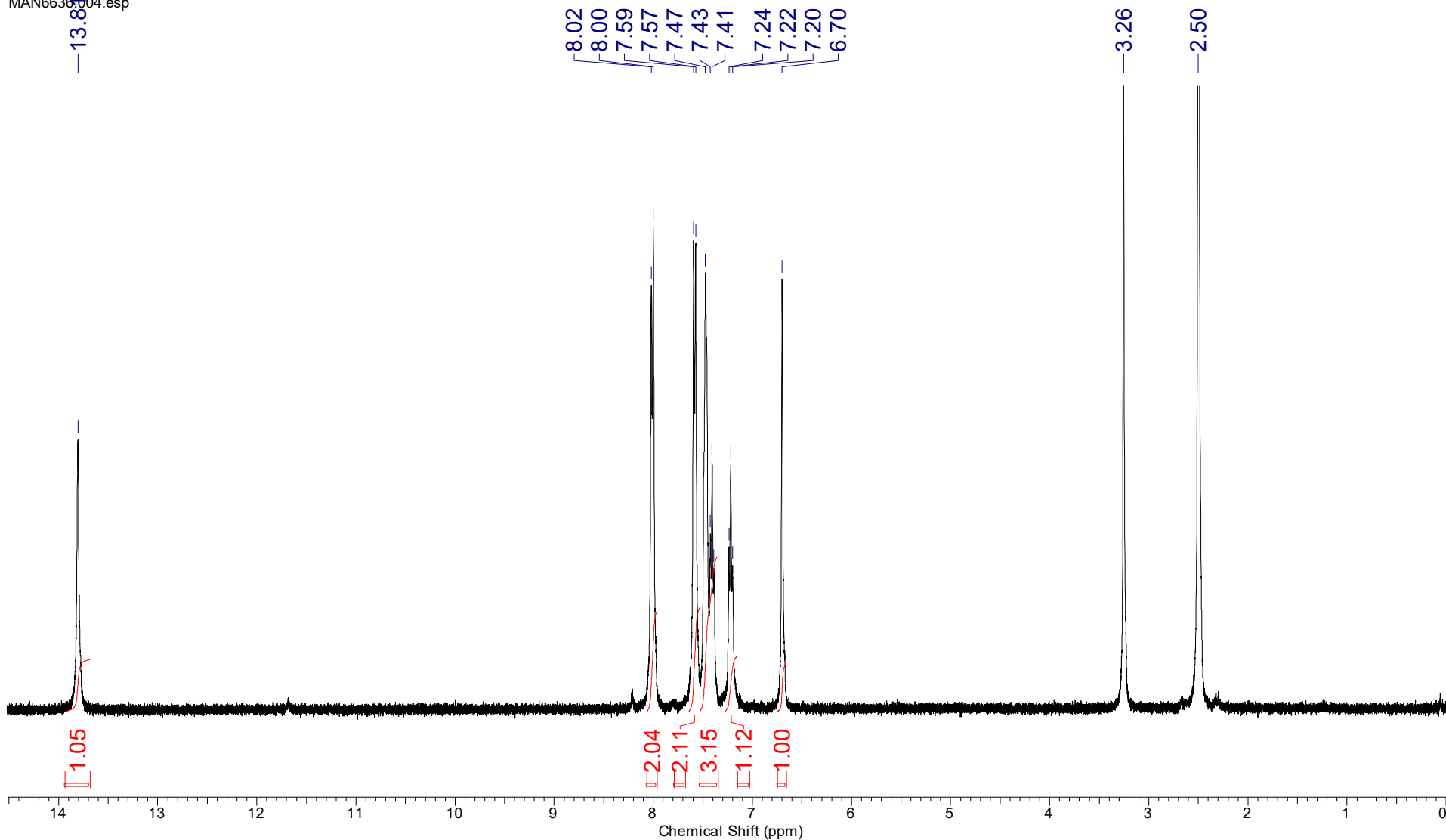


Acquisition Time (sec)	1.2976	Comment	MAN4758 13C		Date	24 May 2017 20:17:20	
Nucleus	13C	Number of Transients	804	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	1048576	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	196.95	SW(cyclical) (Hz)	25252.53
Spectrum Offset (Hz)	11512.4189	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	25252.50	Temperature (degree C)	40.003
						Frequency (MHz)	100.62
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6



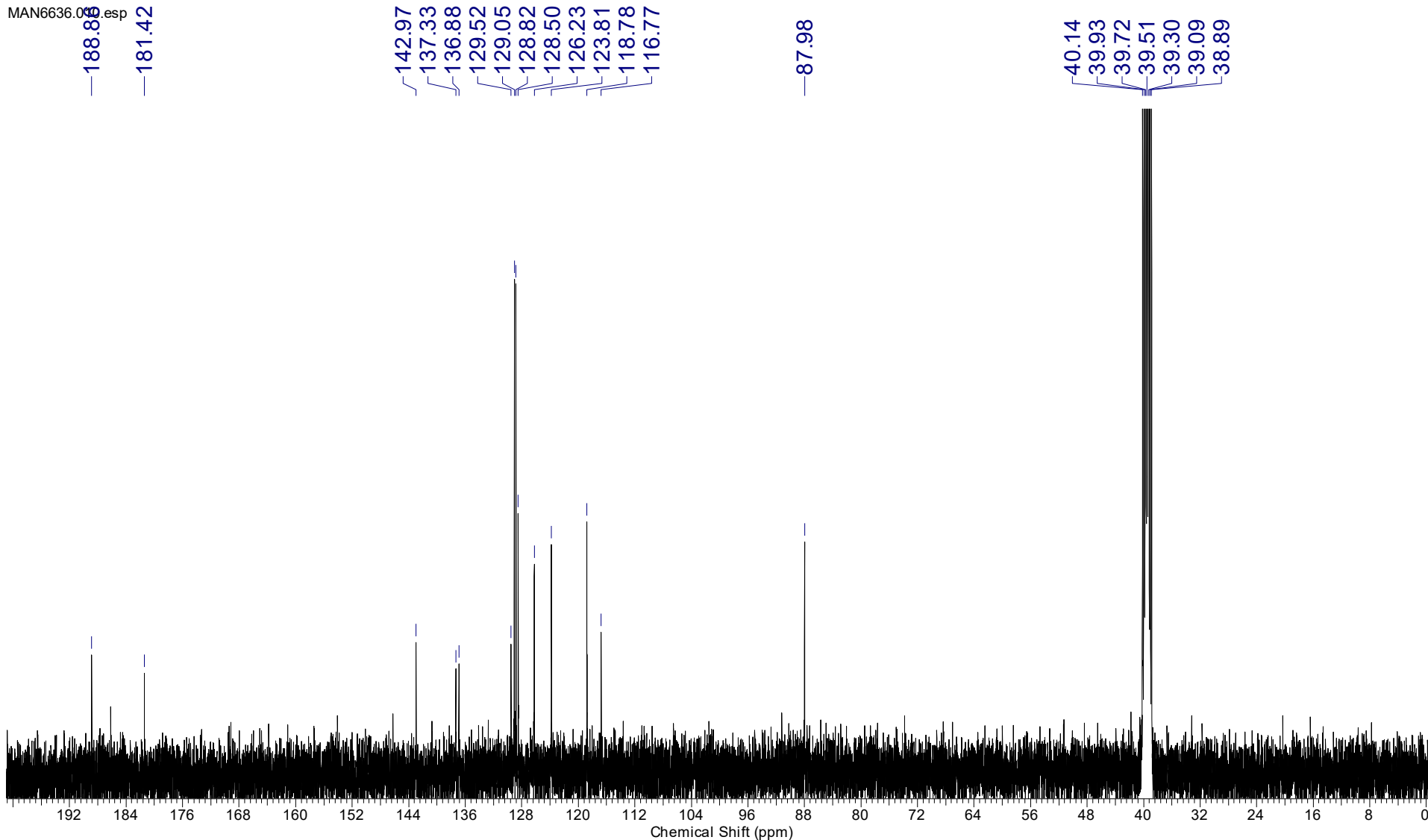
<b>Acquisition Time (sec)</b>	8.1789	<b>Comment</b>	MAN6636 1H		<b>Date</b>	14 Jul 2020 17:16:00			
<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	1	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	65536
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	65536	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	95.56	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2467.7996	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.70	<b>Temperature (degree C)</b>	40.001

MAN6636004.esp



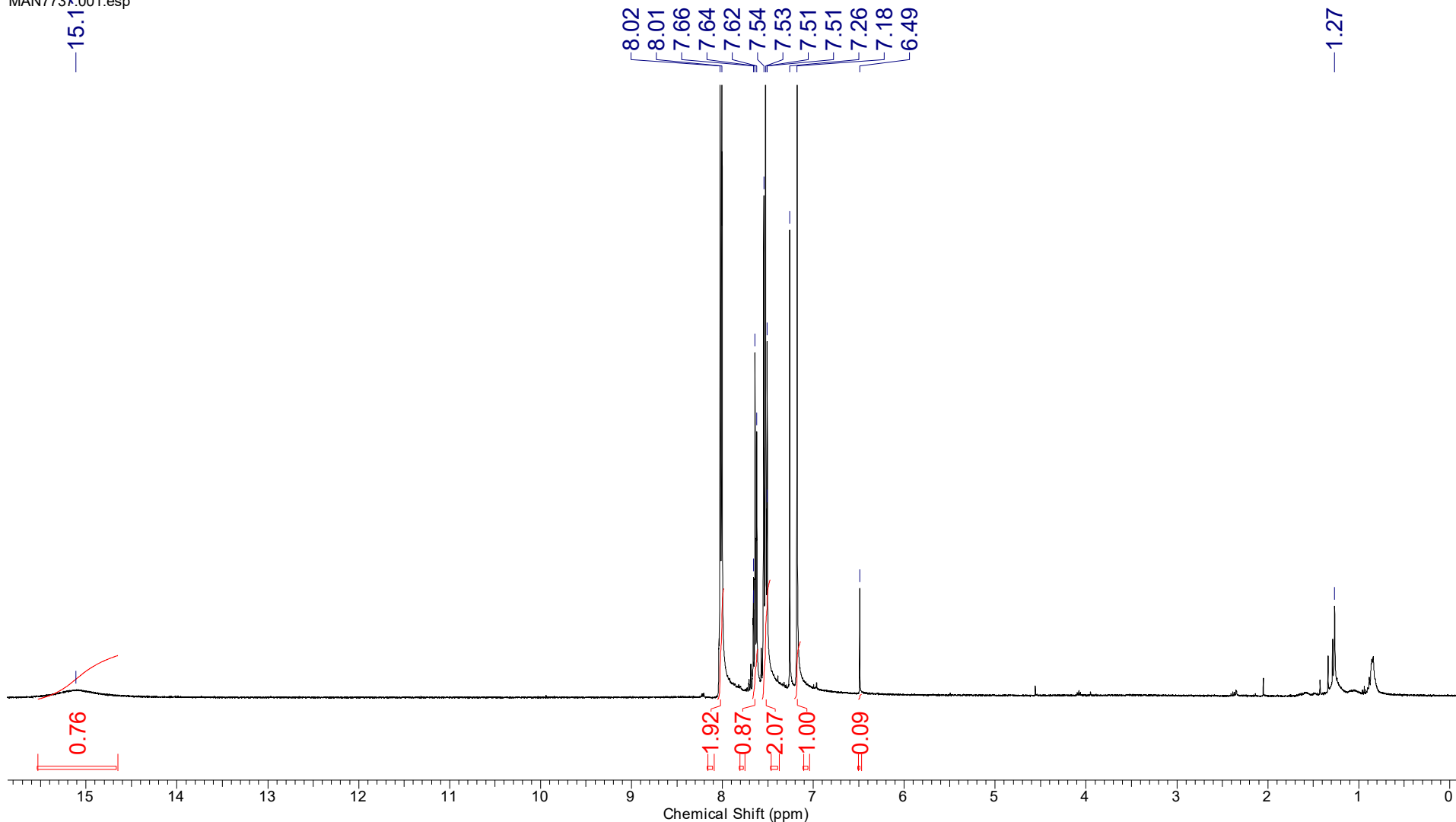
<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5999	<b>Comment</b>	MAN6636 13C		<b>Date</b>	14 Jul 2020 17:37:20			
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	15150
<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Solvent</b>	DMSO-d6	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.2383	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.002

MAN6636.000.esp



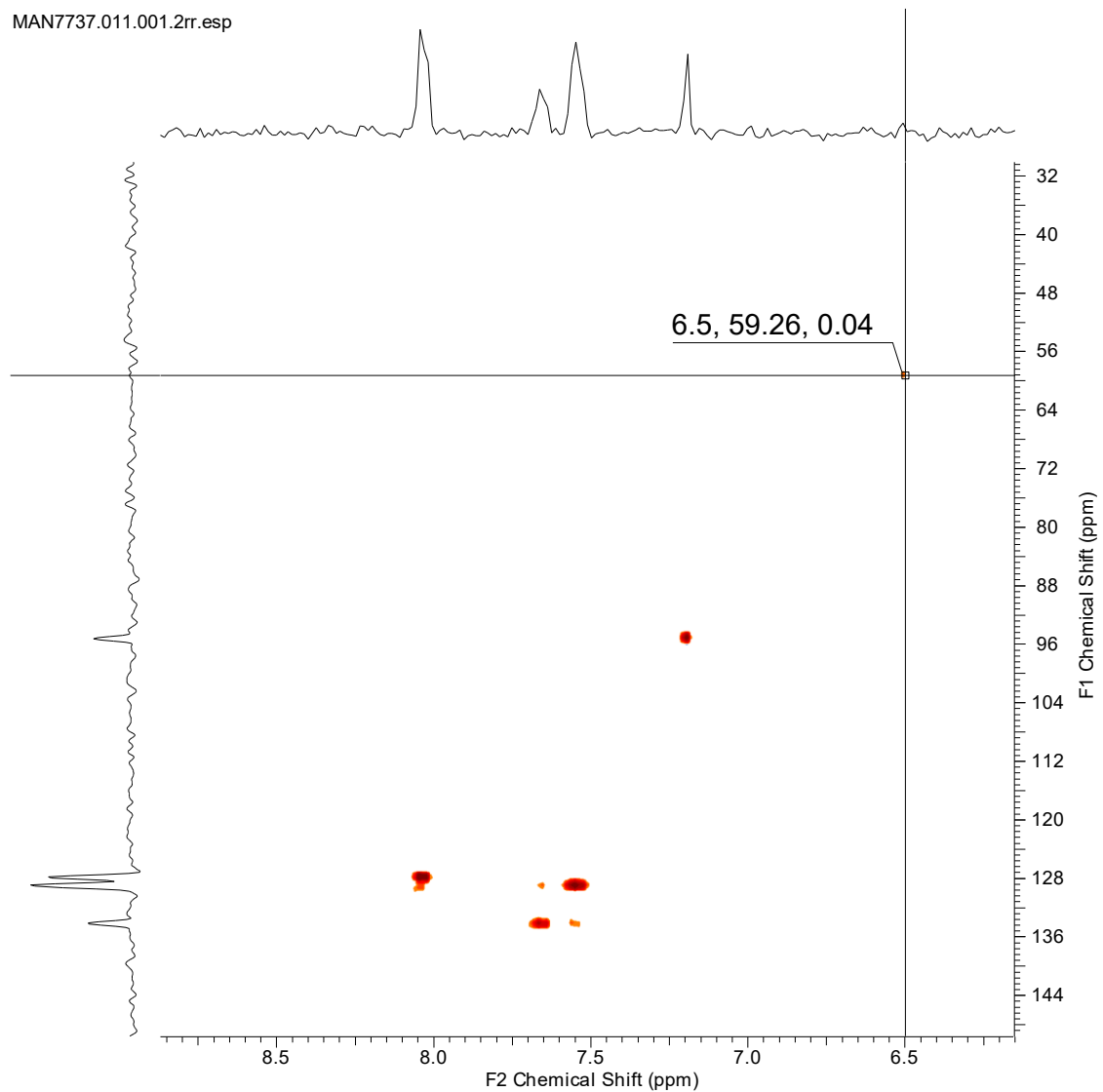
<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)		<b>Date</b>	20 Sep 2022 14:32:00	
<b>Frequency (MHz)</b>	400.17	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect
<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Owner</b>	nmr	<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zg
<b>Receiver Gain</b>	109.22	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d		
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2461.4268	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33	<b>Temperature (degree C)</b>	40.002

MAN7737001.esp



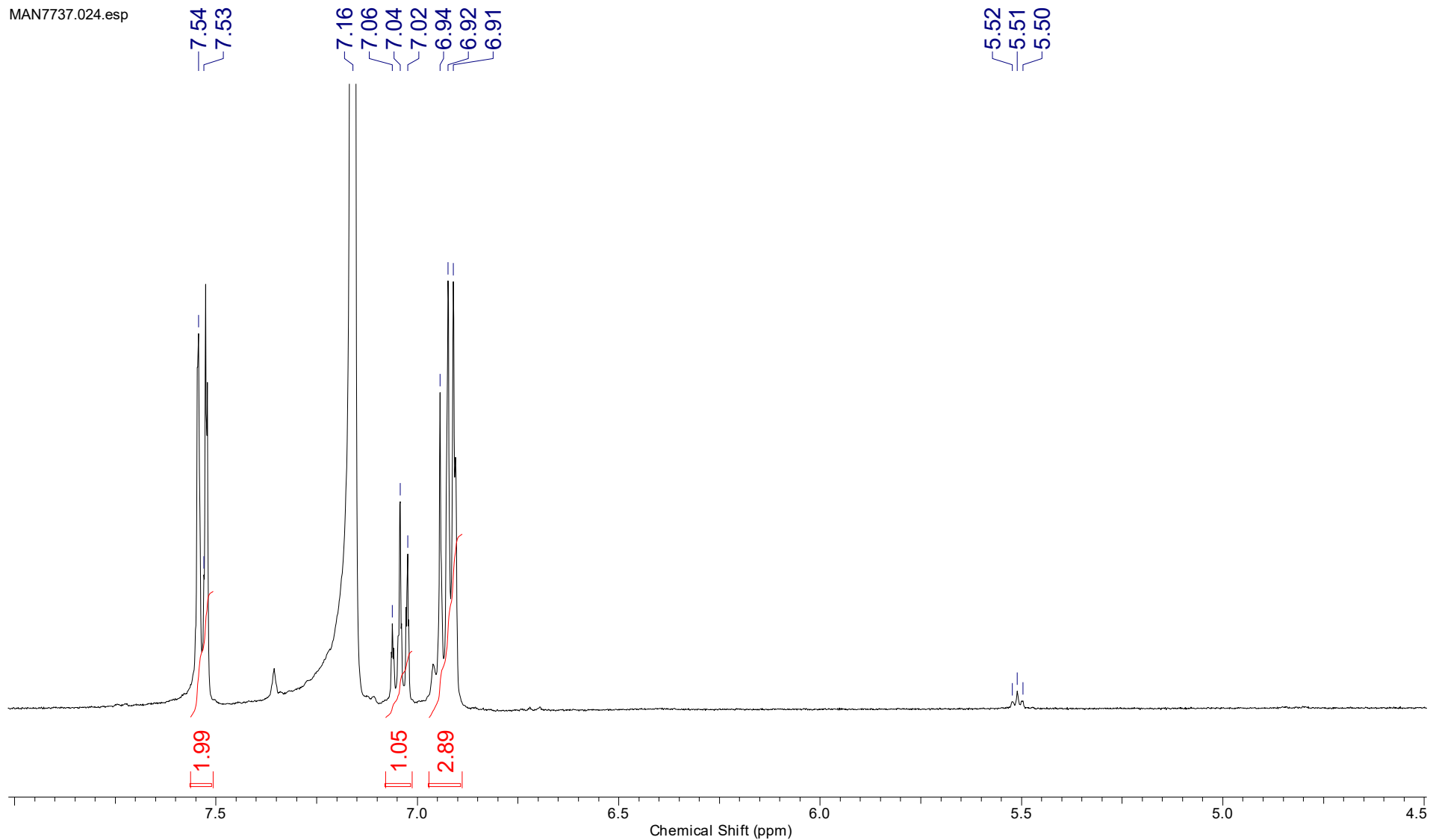
<b>Acquisition Time (sec)</b>	(0.1970, 0.0154)	<b>Comment</b>	Z116098_0257 (PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z SP)	<b>Date</b>	06 Jun 2024 23:43:00
<b>Number of Transients</b>	4	<b>Origin</b>	spect	<b>Frequency (MHz)</b>	(400.17, 100.63)
<b>Points Count</b>	(1024, 1024)	<b>Pulse Sequence</b>	hsqcedetgpsisp2.3	<b>Original Points Count</b>	(1024, 256)
<b>Sweep Width (Hz)</b>	(5192.43, 16595.07)	<b>Solvent</b>	CDCl3	<b>Temperature (degree C)</b>	40.038
				<b>Spectrum Type</b>	HSQC
				<b>Title</b>	

MAN7737.011.001.2rr.esp



<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.0447	<b>Comment</b>	MAN7737 1H NS32		<b>Date</b>	24 Nov 2023 14:32:00	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	32	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>Points Count</b>	16384	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	122.56	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2474.7000	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.33	<b>Temperature (degree C)</b>	40.003
						<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	BENZENE-d6

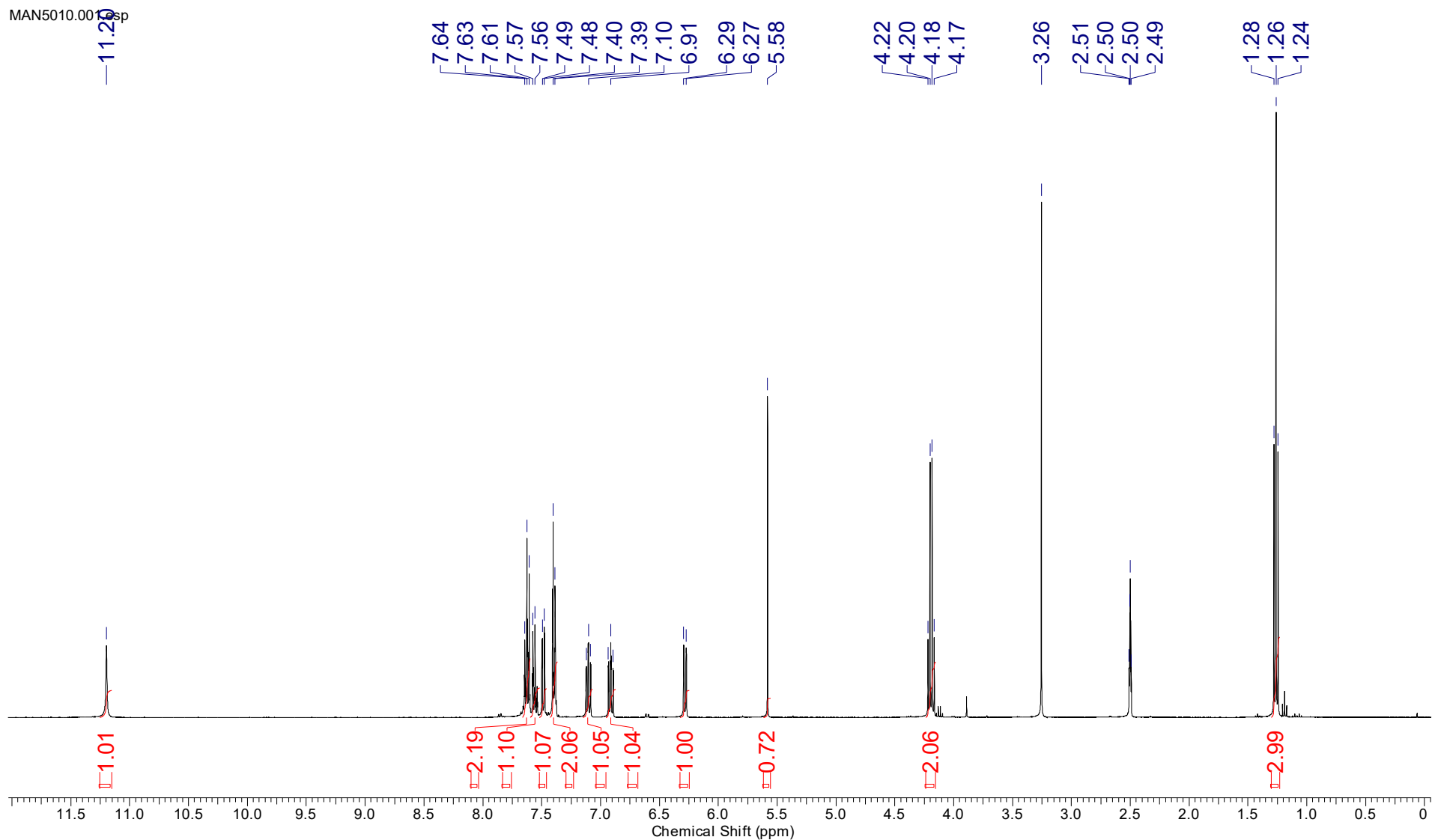
MAN7737.024.esp





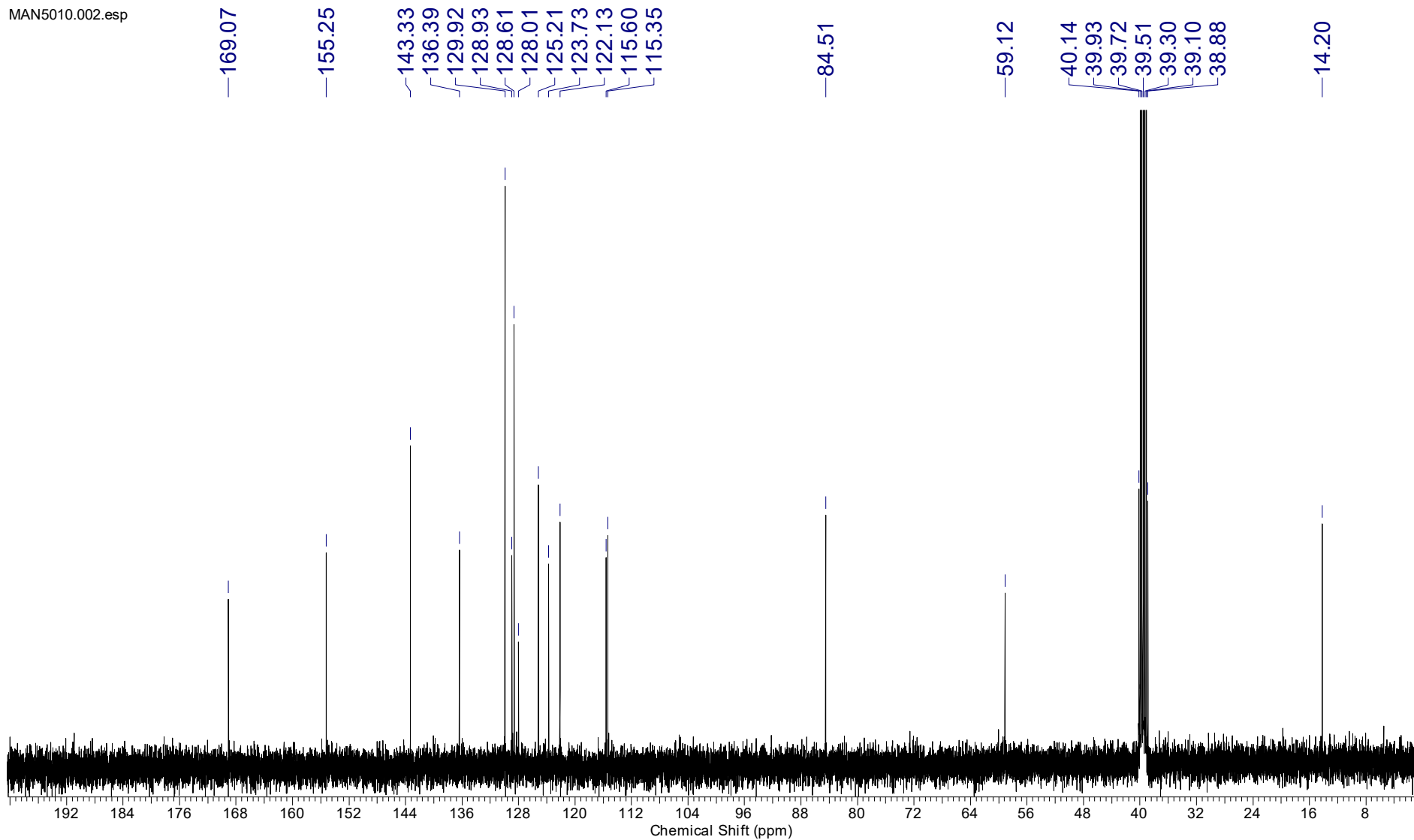
<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.9999	<b>Comment</b>	MAN5010 1H		<b>Date</b>	01 Feb 2018 16:52:32	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	8	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	24038
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zg	<b>Receiver Gain</b>	77.64	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	8012.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	2467.9829	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8012.58	<b>Temperature (degree C)</b>	40.004
						<b>Frequency (MHz)</b>	400.17
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5010.001.fsp



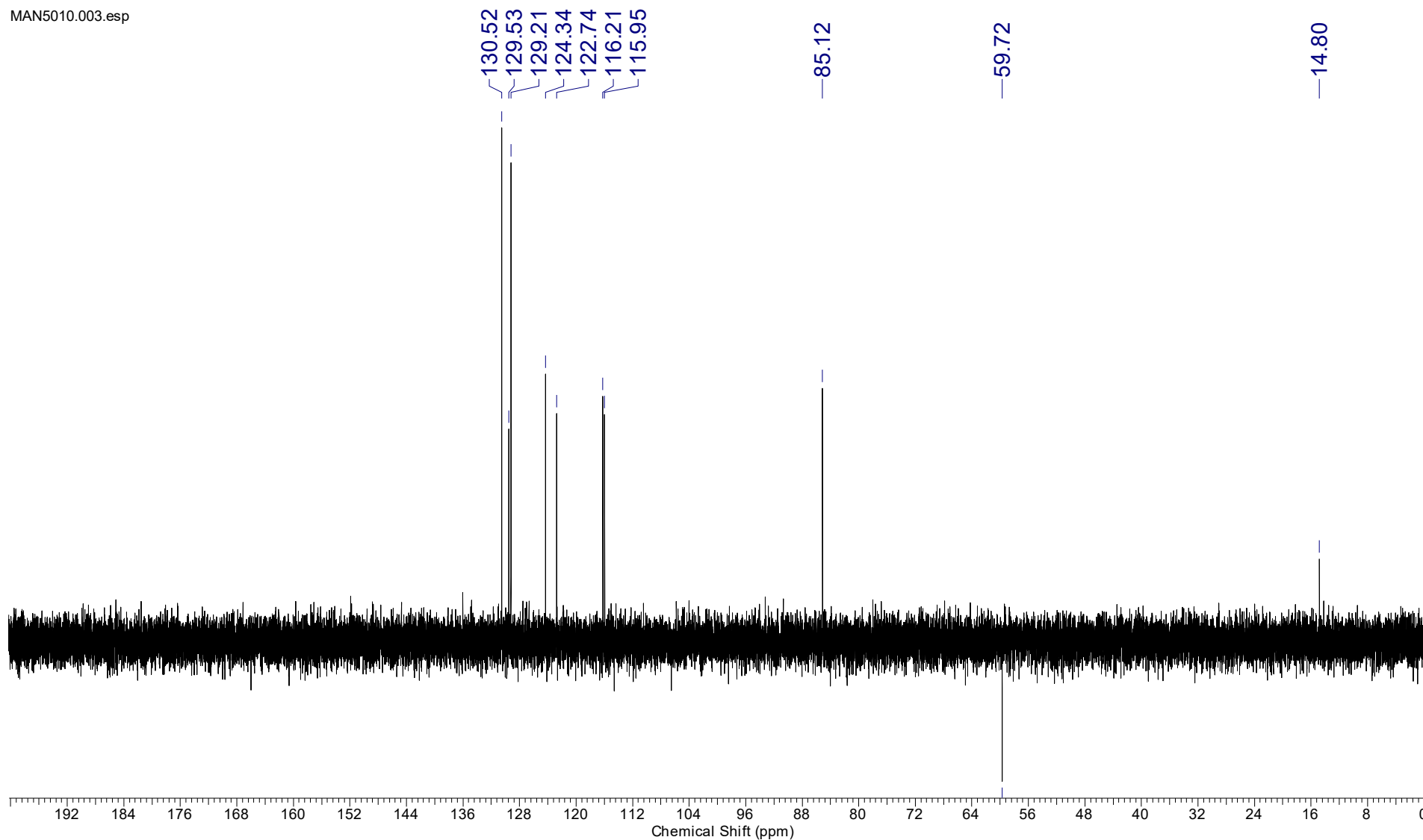
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN5010 13C		<b>Date</b>	01 Feb 2018 17:03:12	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	328	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11510.5996	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25251.75	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5010.002.esp



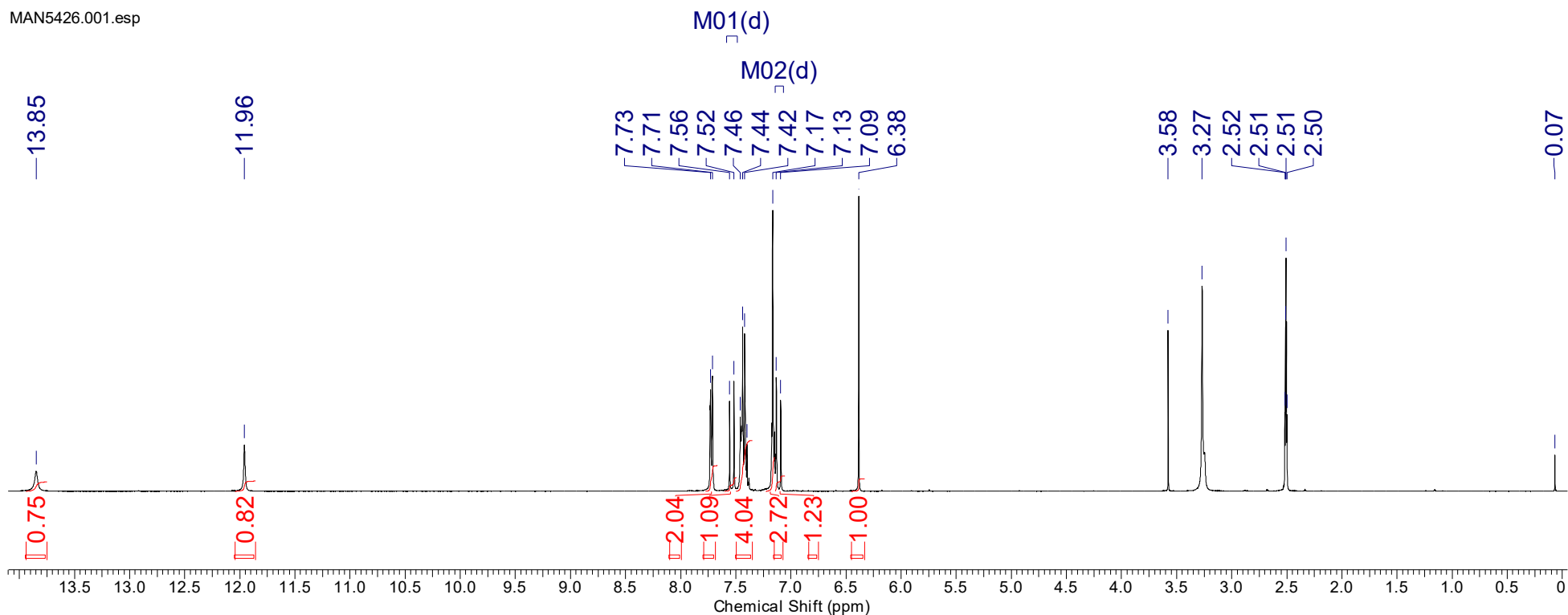
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN5010 13C-DEPT135		<b>Date</b>	01 Feb 2018 16:52:32	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	48	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	40.004
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5010.003.esp



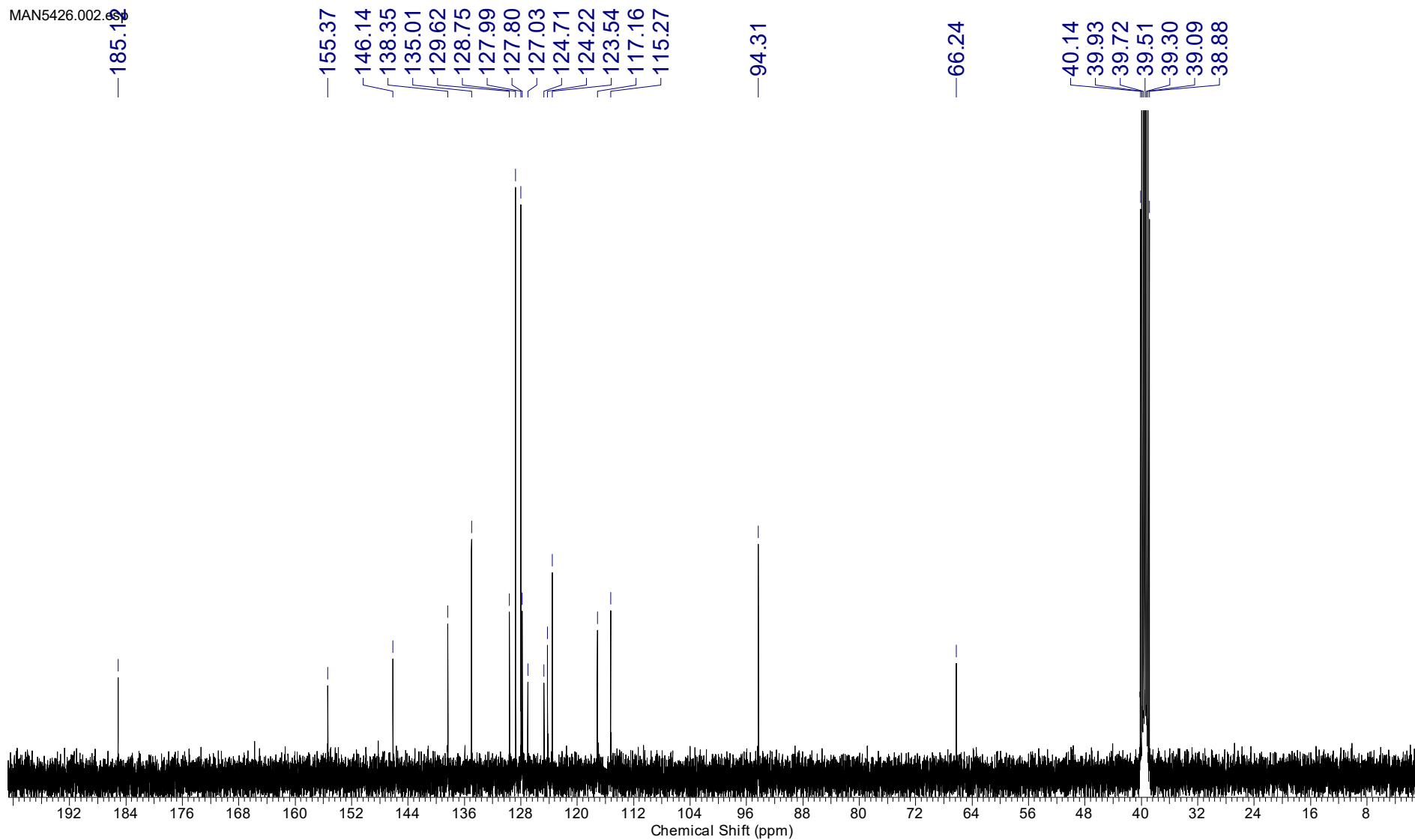
Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN5426 1H		Date	31 Oct 2018 16:31:12	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect	Original Points Count	24038
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	55.65	SW(cyclical) (Hz)	8012.82
Spectrum Offset (Hz)	2471.2136	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58	Temperature (degree C)	40.003
						Frequency (MHz)	400.17
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

MAN5426.001.esp



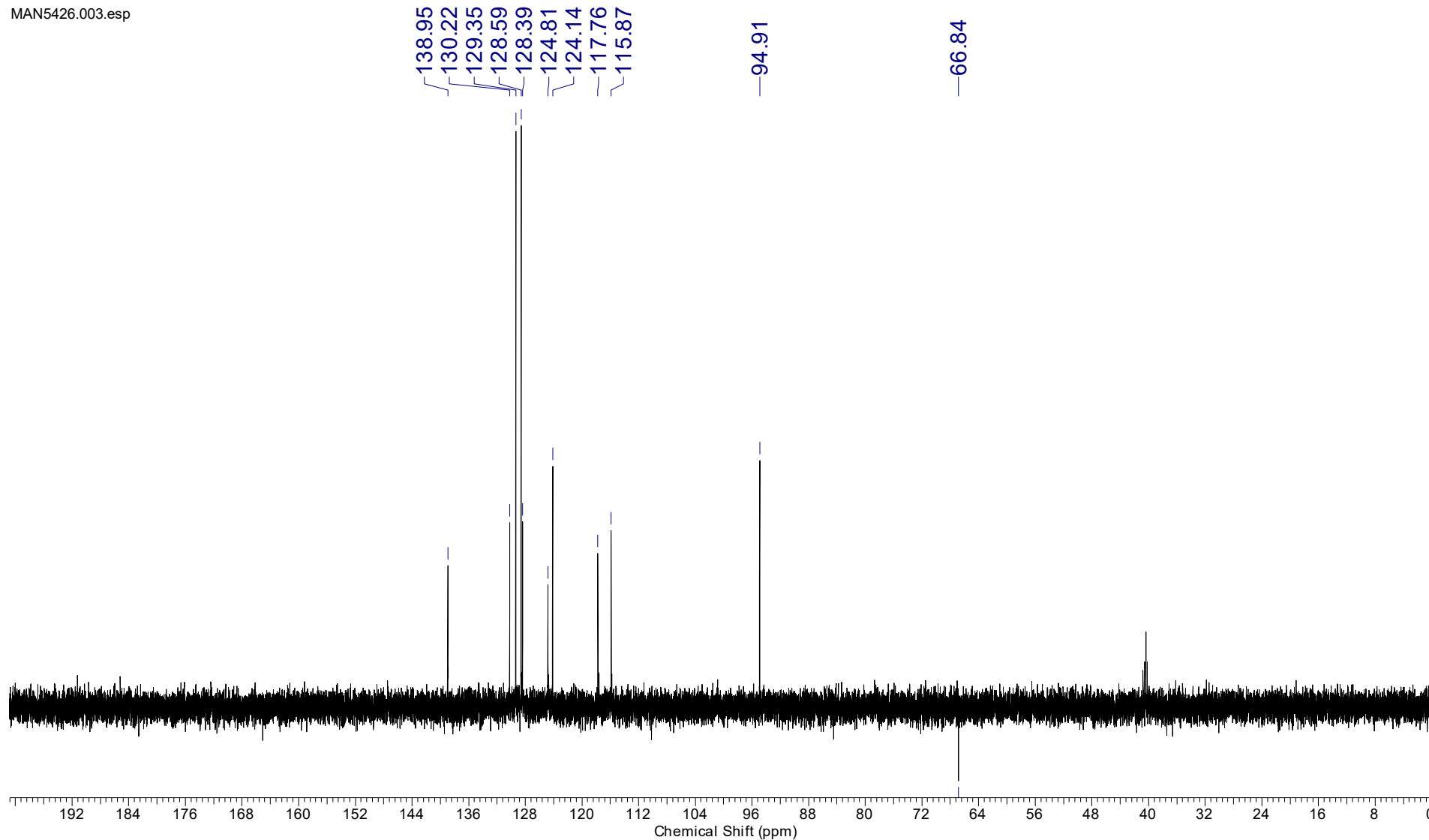
No.	Shift1 (ppm)	H's	Type	J (Hz)	Multiplet1	(ppm)
1	7.11	1	d	15.89	M02	[7.07 .. 7.14]
2	7.54	1	d	16.14	M01	[7.49 .. 7.58]

<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN5426 13C		<b>Date</b>	31 Oct 2018 16:16:16	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	384	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.3594	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	39.999
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6



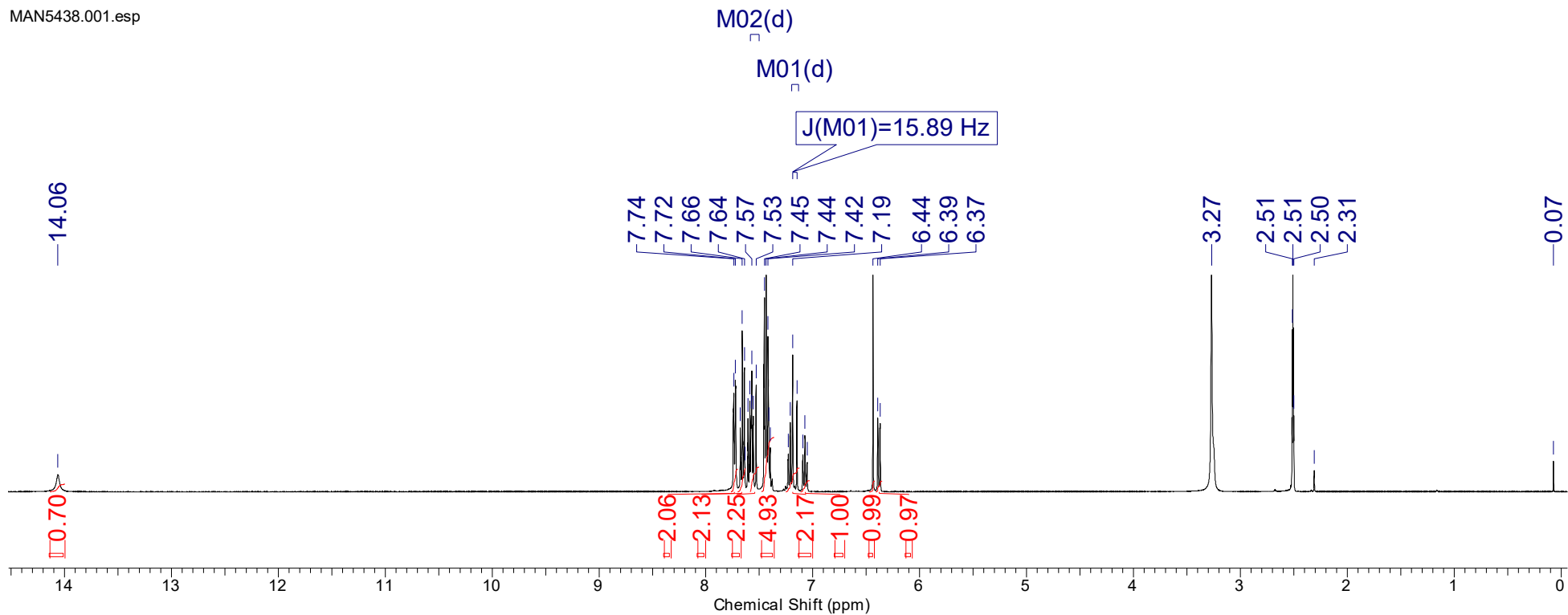
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN5426 13C-DEPT135		<b>Date</b>	31 Oct 2018 16:33:20	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	128	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.80	<b>Temperature (degree C)</b>	39.999
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5426.003.esp



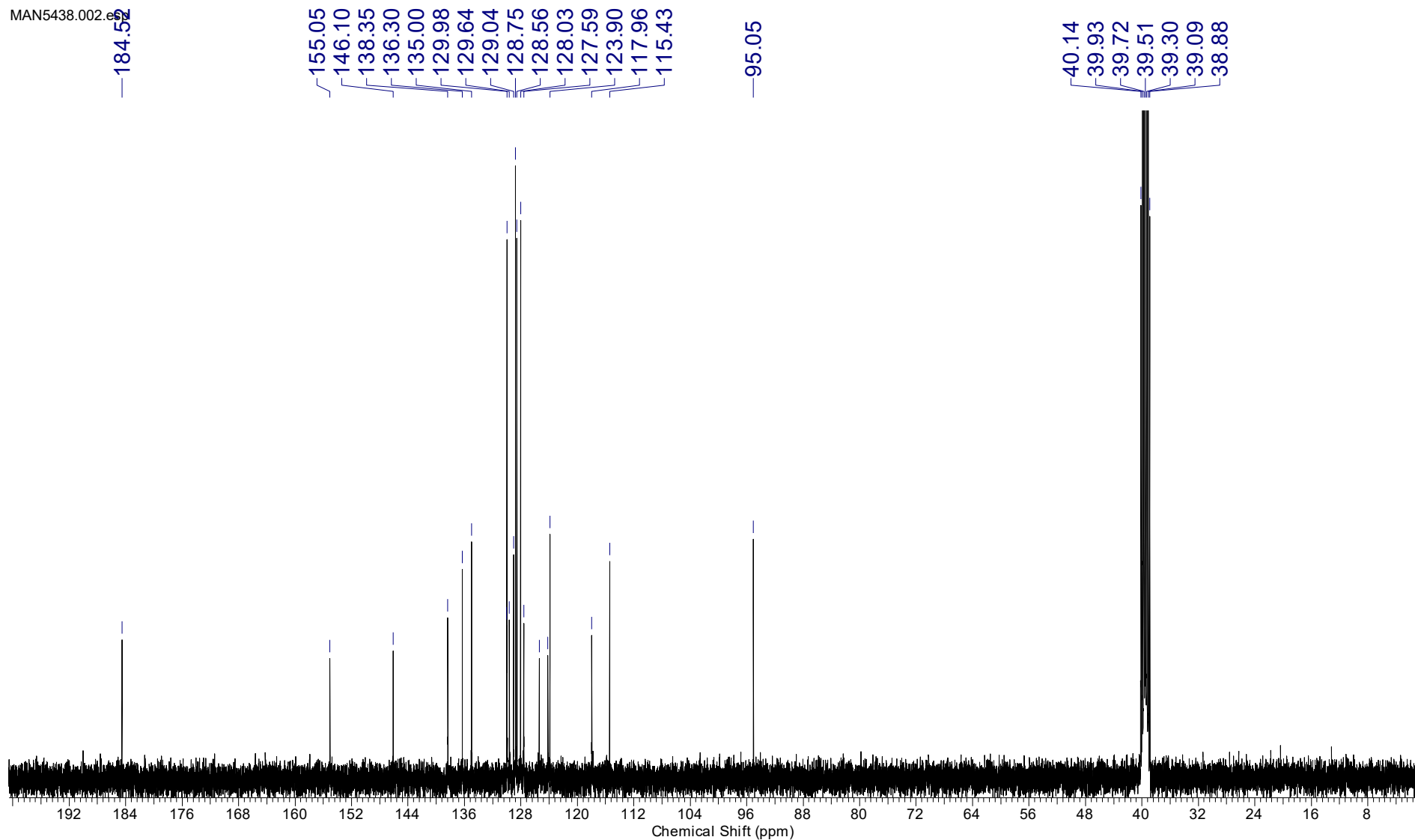
Acquisition Time (sec)	2.9999	Comment	MAN5438 1H		Date	30 Oct 2018 15:20:48	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect	Original Points Count	24038
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	47.43	SW(cyclical) (Hz)	8012.82
Spectrum Offset (Hz)	2471.2136	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58	Temperature (degree C)	39.999
						Frequency (MHz)	400.17
						Owner	nmr
						Solvent	DMSO-d6

MAN5438.001.esp



No.	Shift1 (ppm)	H's	Type	J (Hz)	Multiplet1	(ppm)
1	7.17	1	d	15.89	M01	[7.13 .. 7.20]
2	7.55	1	d	15.89	M02	[7.50 .. 7.58]

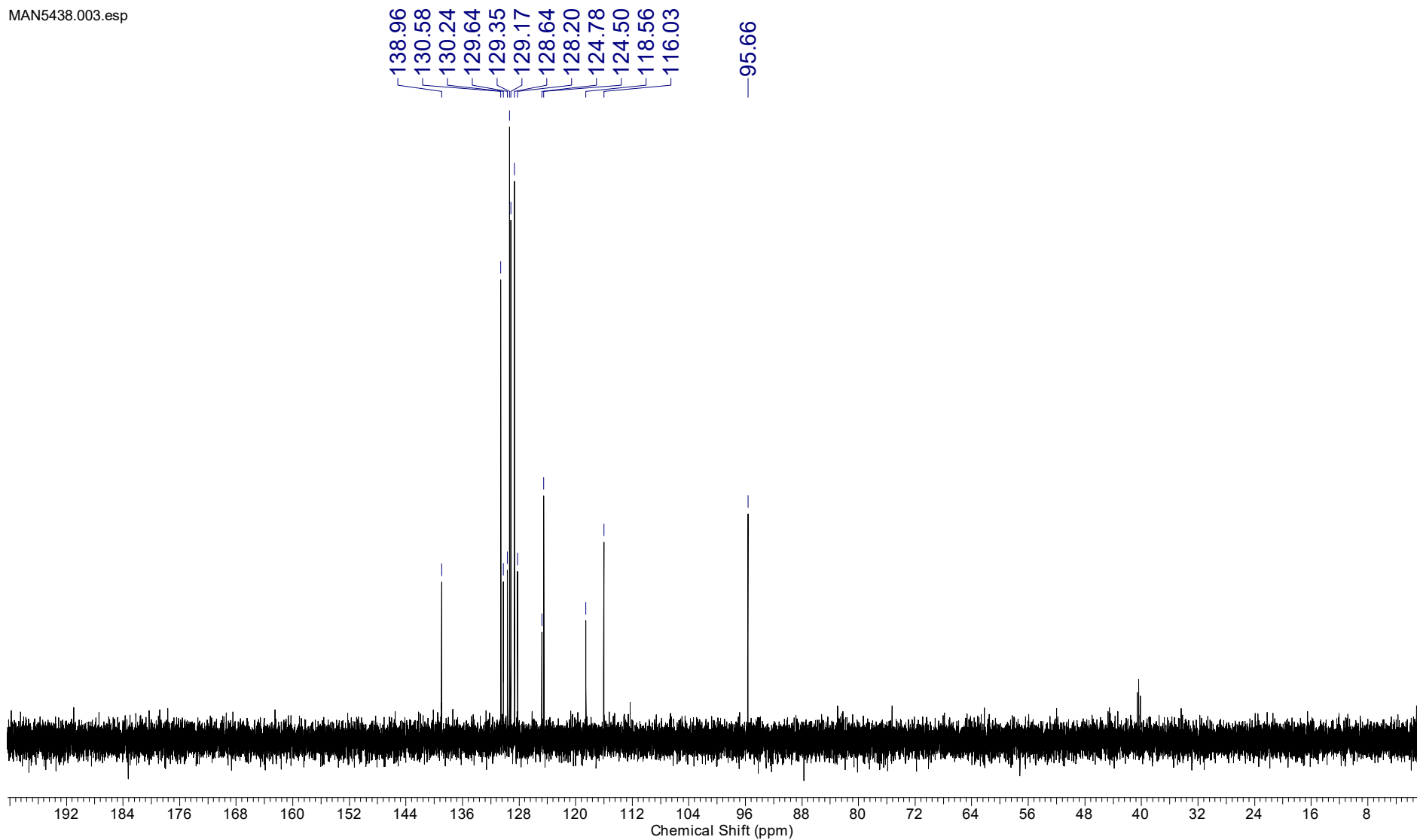
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.2976	<b>Comment</b>	MAN5438 13C		<b>Date</b>	30 Oct 2018 15:50:40	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	512	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	1048576	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	25252.53
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	11511.0947	<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Sweep Width (Hz)</b>	25252.50	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6



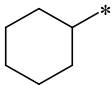
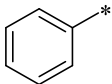
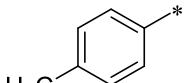
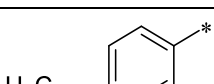
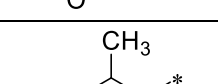
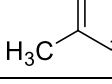
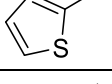
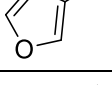
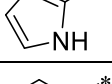
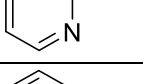
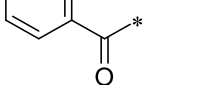
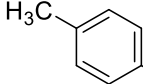
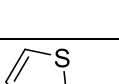
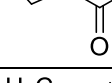
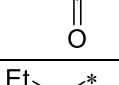



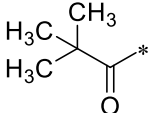


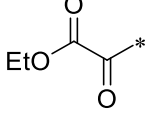
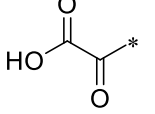

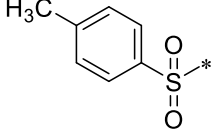
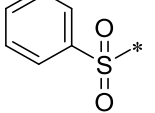
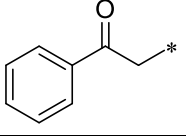
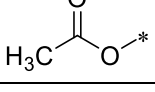
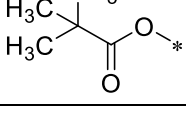
<b>Acquisition Time (sec)</b>	1.4855	<b>Comment</b>	MAN5438 13C-DEPT135		<b>Date</b>	30 Oct 2018 17:09:36	
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	144	<b>Origin</b>	spect	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Points Count</b>	32768	<b>Pulse Sequence</b>	deptsp135	<b>Receiver Gain</b>	196.95	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	22058.82
<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	10161.9971	<b>Spectrum Type</b>	DEPT135	<b>Sweep Width (Hz)</b>	22058.15	<b>Temperature (degree C)</b>	40.000
						<b>Frequency (MHz)</b>	100.62
						<b>Owner</b>	nmr
						<b>Solvent</b>	DMSO-d6

MAN5438.003.esp



## Сокращенные обозначения радикалов и групп

№	Формула	Обозначение	Название		
1		Cy	циклогексил		
2		Ph, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	фенил	Ar, арил	
3		<i>p</i> -Tol, 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>para</i> -толил		
4		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>para</i> -анизил		
5		Mes	мезитил		
6			2-тиенил		Het, Hc, Ht, Htr, гетарил, гетерил
7			3-фурил		
8			2-1 <i>H</i> -пиррил		
9			2-пиридил		
10		PhCO, Bz	бензоил	ArCO, ароил	
11		4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO, <i>p</i> -TolCO	<i>para</i> -толуоил/ 4-метилбензоил		
12			2-тиеноил/ 2-тиофенкабонил		HetCO, HcCO, HtCO, HtrCO, ге- тароил, гетероил
13		Ac	ацетил	алканоил, AlkCO	
14		EtCO	пропионил		
15		<i>n</i> -PrCO	бутироил		

16		CHO	формил
17		Piv	пивалоил
18		COOH	карбокиси
19		COOAlk	алкоксикарбонил
20		COCOOEt	этоксалил
21		COCOON	оксалил
22		Ms	метилсульфонил, мезил
23		Ts	тозил
24		PhSO <sub>2</sub>	фенилсульфонил
25		PhCOCH <sub>2</sub>	фенацил
26		AcO	ацетат
27		PivO	пивалат

## Сигналы функциональных групп в ИК спектрах [Беккер, 2008]

№	Волновое число (см <sup>-1</sup> ) и качественная оценка полосы поглощения	Тип колебаний и соответствующий структурный элемент	Соединения
1	2300–2100, ср.-с.	валентное, $-\text{C}\equiv\text{X}$ (X = C, N, O)	ацетилены, нитрилы, монооксид углерода
2	2270–2000, с.	валентное $-\text{Y}=\text{C}=\text{X}$ (Y = N, C; X = O, S); валентное $-\text{N}_3$	изоцианаты, изотиоцианаты, кетены, азиды
3	2260–2190, сл.	валентное, $-\text{C}\equiv\text{C}-$	1,2-дизамещенные производные ацетилена
4	2260, ср.	валентное, $-\text{N}^+\equiv\text{N}$	соли диазония
5	2260–2210, ср.	валентное, $-\text{C}\equiv\text{N}$	нитрилы
6	2185–2120, ср.	валентное, $-\text{N}=\text{C}$	изонитрилы
7	2140–2100, ср.	валентное, $-\text{C}\equiv\text{C}$	монозамещенные ацетилены
8	1850–1600, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	карбонильные соединения
9	1785–1700, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	ацилгалогениды
10	1840–1780, с. 1780–1720, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	ангидриды карбоновых кислот (две полосы)
11	1780–1750, с. 1760–1700, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	фениловые и виниловые эфиры насыщенных карбоновых кислот
12	1720–1690, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	$\alpha,\beta$ -ненасыщенные карбоновые кислоты ароматического ряда
13	1750–1730, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	алкиловые эфиры насыщенных карбоновых кислот
14	1730–1710, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	насыщенные альдегиды и кетоны, эфиры $\alpha,\beta$ -ненасыщенных и ароматических карбоновых кислот
15	1745, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	циклопентанон
16	1715, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	циклогексанон
17	1705, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	циклогептанон

18	1715–1680, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	$\alpha,\beta$ -ненасыщенные и ароматические альдегиды
19	1690–1630, с.	валентное, $-\text{C}=\text{N}$	азометины, оксимы и др.
20	1690–1660, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	$\alpha,\beta$ -ненасыщенные и ароматические кетоны
21	1690–1650, с.	валентное, $-\text{C}=\text{O}$	первичные, вторичные и третичные амиды карбоновых кислот (амид I)
22	1675–1630, ср.	валентное, $-\text{C}=\text{C}$	ароматические соединения, олефины
23	1650–1620, ср.	деформационное, $-\text{NH}_2$	первичные амиды карбоновых кислот (амид II)
24	1650–1550, ср.	деформационное, $-\text{N}-\text{H}$	первичные и вторичные амины
25	1630–1615, ср.	деформационное, $\text{H}-\text{O}-\text{H}$	кристаллизационная вода в гидратах
26	1610–1590, ср.	углерод-углеродные связи в ароматическом кольце	ароматические соединения
27	1610–1560, о.с.	валентное, $-\text{CO}$ в $\text{COO}^-$	соли карбоновых кислот
28	1600–1775, 1500	деформационное, $-\text{NH}_3^+$	соли аммония
29	1570–1510, ср.	деформационное, $-\text{N}-\text{H}$	вторичные амиды (амид II)

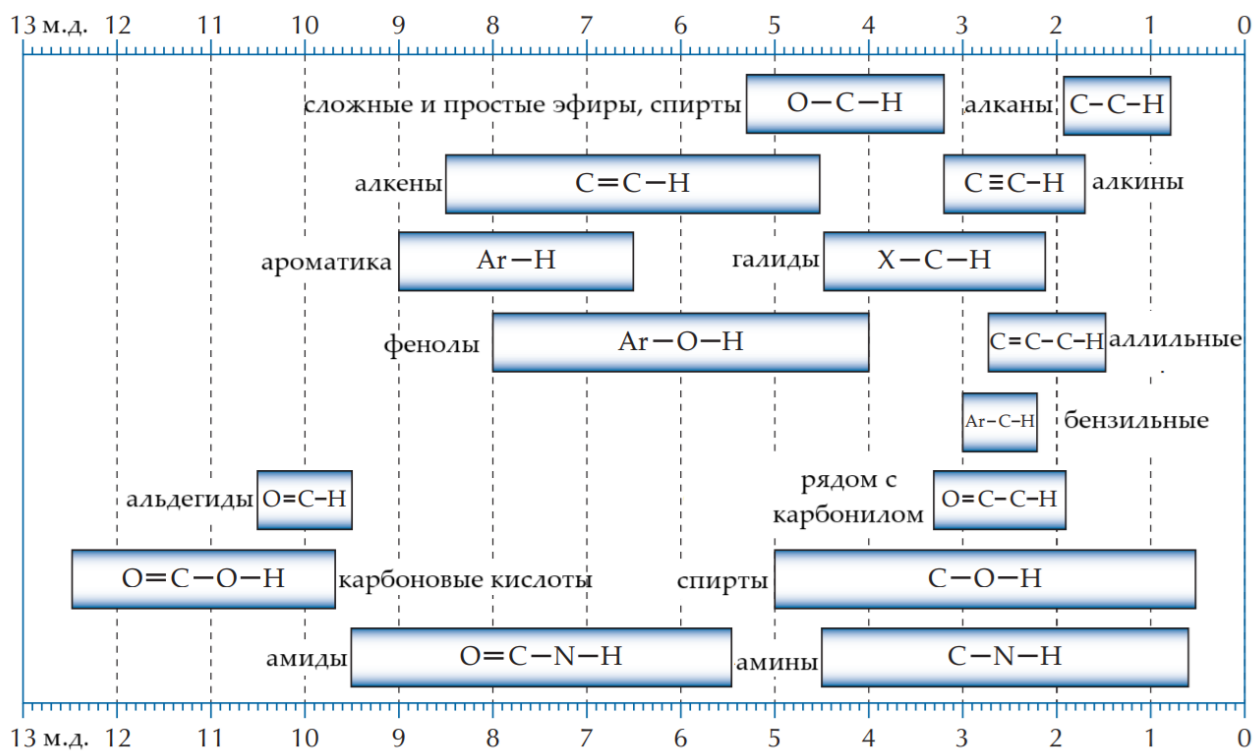
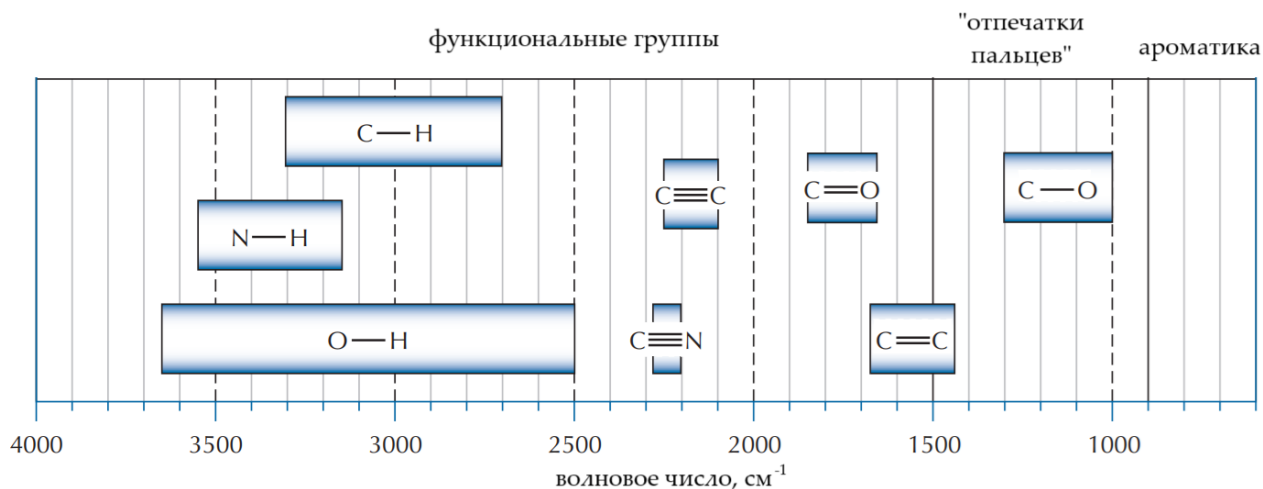
с. – сильная

сл. – слабая

ср. – средняя

о.с. – очень сильная

# Области сигналов в ИК и ЯМР $^1\text{H}$ спектрах [Mohrig, 2014]



## Библиографический список

1. Balaban T. S. 14.1 Product Class 1: Pyrylium Salts / T. S. Balaban, A. T. Balaban // Science of Synthesis. Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems. Six-Membered Hetarenes with One Chalcogen. Editor: Thomas E.J. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2003. P. 11–200. <https://doi.org/10.1055/sos-SD-014-00002>
2. Banville J. (Z)-2,2-Dimethyl-5-carboxymethylene-1,3-dioxolan-4-one: a new synthon for the synthesis of  $\alpha,\gamma$ -diketoacid derivatives / J. Banville, G. Bouthillier, S. Plamondon, R. Remillard, N. A. Meanwell, A. Martel, M. A. Walker // Tetrahedron Letters. 2010. V. 51, № 24. P. 3170–3173. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.04.032>
3. Beyer C. Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone / C. Beyer, L. Claisen // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1887. V. 20, № 2. P. 2178–2188. <https://doi.org/10.1002/cber.18870200214>
4. Bhatt A. Synthesis and SAR optimization of diketo acid pharmacophore for HCV NS5B polymerase inhibition / A. Bhatt, K. R. Gurukumar, A. Basu, M. R. Patel, N. Kaushik-Basu, T. T. Talele // European journal of medicinal chemistry. 2011. V. 46, № 10. P. 5138–5145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.028>
5. Chou K. C. C. Biosynthesis of Antroquinonol and 4-Acetylanthroquinonol B via a Polyketide Pathway Using Orsellinic Acid as a Ring Precursor in *Antrodia cinnamomea* / K. C. C. Chou, S. H. Yang, H. L. Wu, P. Y. Lin, T. L. Chang, F. Sheu, K. H. Chen, B. H. Chiang // Journal of agricultural and food chemistry. 2017. V. 65, № 1. P. 74–86. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04346>
6. Claisen L. Ueber den Benzoylaldehyd  $C_6H_5.CO.CH_2.CO.H$  / L. Claisen, L. Fischer // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1887. V. 20, № 2. P. 2191–2193. <https://doi.org/10.1002/cber.18870200216>
7. Clayden J., Greeves N., Warren S. Organic chemistry. USA: Oxford University Press, 2012. ISBN 978-0-19-927029-3
8. Cvijetić I. N. Tautomerism of 4-phenyl-2,4-dioxobutanoic acid. Insights from pH ramping NMR study and quantum chemical calculations / I. N. Cvijetić, M. P. Pešić, M. D. Todorov, B. J. Drakulić, I. O. Juranić, T. Ž. Verbić, M. Zloh // Structural Chemistry. 2018. V. 29. P. 423–434. <https://doi.org/10.1007/s11224-017-1039-3>
9. Dmitriev M. V. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of (Z)-4-(2-(3-Oxopiperazin-2-ylidene)acetyl)benzoic Acid / M. V. Dmitriev, E. E. Khramtsova, D. Y. Apuskin, A. I. Andreev, I. I. Kovalenko, I. V. Mashevskaya, A. N. Maslivets // Molbank. 2024. V. 2024, № M1772. <https://doi.org/10.3390/M1772>
10. Dobiaš J. Switchable highly regioselective synthesis of 3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)ones from *o*-phenylenediamines and aroylpyruvates / J. Dobiaš, M. Ondruš,

G. Addová, A. Boháč // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2017. V. 13. P. 1350–1360. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.132>

11. Galeev A.R. Synthesis of *meta*-substituted anilines *via* a three-component reaction of acetone, amines, and 1, 3-diketones / A. R. Galeev, M. V. Dmitriev, I. G. Mokrushin, I. V. Mashevskaya, A. N. Maslivets, M. Rubin // Organic & biomolecular chemistry. 2019. V. 17, № 47. P. 10030–10044. <https://doi.org/10.1039/c9ob02120e>

12. Glockler G. Carbon–Oxygen bond energies and bond distances / G. Glockler // The Journal of Physical Chemistry. 1958. V. 62, № 9. P. 1049–1054. <https://doi.org/10.1021/j150567a006>

13. Herczegh P. Synthesis of Sugar 2,4-Diketoesters / P. Herczegh, I. Kovács, Á. Kovács, L. Szilágyi, F. Sztaricskai // Synlett. 1991. V. 1991, № 10. P. 705–706. <https://doi.org/10.1055/s-1991-34765>

14. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997). Online corrected version: (2006–) "Polyketides". <https://doi:10.1351/goldbook.P04734>

15. Jiang X. H. Highly efficient preparation of aryl  $\beta$ -diketo acids with *tert*-butyl methyl oxalate / X. H. Jiang, L. D. Song, Y. Q. Long // The Journal of Organic Chemistry. 2003. V. 68, № 19. P. 7555–7558. <https://doi.org/10.1021/jo034903x>

16. Joksimović N. 2,4-Diketo esters: Crucial intermediates for drug discovery / N. Joksimović, N. Janković, G. Davidović, Z. Bugarčić // Bioorganic Chemistry. 2020. V. 105, № 104343. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104343>

17. Kaufmann W. E. Ethyl orthoformate / W. E. Kaufmann, E. E. Dreger // Organic Syntheses. 1925. V. 5. P. 55. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.005.0055>

18. Khramtsov P. Modified Desolvation Method Enables Simple One-Step Synthesis of Gelatin Nanoparticles from Different Gelatin Types with Any Bloom Values / P. Khramtsov, O. Burdina, S. Lazarev, A. Novokshonova, M. Bochkova, V. Timganova, D. Kiselkov, A. Minin, S. Zamorina, M. Rayev / Pharmaceutics. 2021. V. 13, № 1537. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101537>

19. Khramtsova E. E. Formation of 4-(het)aryl-3*H*-1,5-benzodiazepine-2-carboxylates in the reaction of (het)aroylpyruvic acid esters with *o*-phenylenediamine / E. E. Khramtsova, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2023. V. 59, № 8. P. 574–579. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03235-6>

20. Klingsberg E. The Chemistry of the Pechmann Dyes / E. Klingsberg // Chemical Reviews. 1954. V. 54, № 1. P. 59–77. <https://doi.org/10.1021/cr60167a002>

21. Lehninger A. L. The Preparation and Reactions of Acetopyruvic Acid ( $\alpha,\gamma$ -Diketo-*n*-valeric Acid) / A. L. Lehninger, E. J. Witzemann // Journal of the American Chemical Society. 1942. V. 64, № 4. P. 874–878. <https://doi.org/10.1021/ja01256a039>



22. Liu Y. Gold-catalyzed highly efficient access to 3 (2*H*)-furanones from 2-oxo-3-butynoates and related compounds / Y. Liu, M. Liu, S. Guo, H. Tu, Y. Zhou, H. Gao // *Organic Letters*. 2006. V. 8, № 16. P. 3445–3448. <https://doi.org/10.1021/ol061059z>
23. Maki A. G. Microwave spectra of carbonyl sulfide: Measurements of ground state and vibrationally excited  $^{16}\text{O}^{13}\text{C}^{32}\text{S}$ ,  $^{18}\text{O}^{12}\text{C}^{32}\text{S}$ , and other isotopic species / A. G. Maki, D. R. Johnson // *Journal of Molecular Spectroscopy*. 1973. V. 47, № 2. P. 226–233. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(73\)90006-4](https://doi.org/10.1016/0022-2852(73)90006-4)
24. Marchand C. Metal-dependent inhibition of HIV-1 integrase by  $\beta$ -diketo acids and resistance of the soluble double-mutant (F185K/C280S) / C. Marchand, A. A. Johnson, R. G. Karki, G. C. Pais, X. Zhang, K. Cowansage, T. A. Patel, M. C. Nicklaus, T. R. Jr Burke, Y. Pommier // *Molecular pharmacology*. 2003. V. 64, № 3. P. 600–609. <https://doi.org/10.1124/mol.64.3.600>
25. Marvel C. S. Ethyl acetoxyacetate / C. S. Marvel, E. E. Dreger // *Organic Syntheses*. 1926. V. 6. P. 40. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.006.0040>
26. Maslivets A. N. 2-(*o*-Ammoniophenylamino)-4-oxo-4-phenyl-2-butenolate – Intermediate in the synthesis of 3-phenacylidene-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxalone / A. N. Maslivets, L. I. Smirnova, O. I. Ivanenko, Yu. S. Andreichikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1991. V. 27. P. 558. <https://doi.org/10.1007/BF00474012>
27. Maurin C. Improved preparation and structural investigation of 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-butenic acids and methyl esters / C. Maurin, F. Bailly, P. Cotelle // *Tetrahedron*. 2004. V. 60, № 31. P. 6479–6486. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.06.030>
28. Mohrig J. R., Alberg D. G., Hofmeister G. E. Laboratory techniques in organic chemistry. WH Freeman and Company, 2014. ISBN 978-1-4641-3422-7.
29. Nakata M. Molecular structure of carbonyl bromide as studied by gas electron diffraction / M. Nakata, T. Fukuyama, C. J. Wilkins, K. Kuchitsu // *Journal of Molecular Structure*. 1981. V. 71. P. 195–202. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(81\)85116-2](https://doi.org/10.1016/0022-2860(81)85116-2)
30. Nakata M. Molecular structure of carbonyl fluoride as studied by gas electron diffraction and microwave data / M. Nakata, K. Kohata, T. Fukuyama, K. Kuchitsu, C. J. Wilkins // *Journal of Molecular Structure*. 1980b. V. 68. P. 271–280. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(80\)80278-X](https://doi.org/10.1016/0022-2860(80)80278-X)
31. Nakata M. Molecular structure of phosgene as studied by gas electron diffraction and microwave spectroscopy: The *rs*, *rm*, and *re* structures / M. Nakata, T. Fukuyama, K. Kuchitsu, H. Takeo, C. Matsumura // *Journal of Molecular Spectroscopy*. 1980a. V. 83, № 1. P. 118–129. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(80\)90315-X](https://doi.org/10.1016/0022-2852(80)90315-X)

32. Nolsöe J. M. J. Benzoylpyruvates in heterocyclic chemistry / J. M. J. Nolsöe, D. Weigelt // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2009. V. 46, № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1002/jhet.15>
33. Obydenov D. L. A chemo- and regiocontrolled approach to bipyrazoles and pyridones via the reaction of ethyl 5-acyl-4-pyrone-2-carboxylates with hydrazines / D. L. Obydenov, L. R. Khammatova, O. S. Eltsov, V. Y. Sosnovskikh // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018. V. 16, № 10. P. 1692–1707. <http://dx.doi.org/10.1039/c7ob02725g>
34. Obydenov D. L. An improved synthesis and some reactions of diethyl 4-oxo-4*H*-pyran-2,5-dicarboxylate / D. L. Obydenov, G. V. Rösenthaller, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. 2013. V. 54, № 48. P. 6545–6548. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.09.100>
35. Obydenov D. L. Synthesis of 6-aryl- and 5-aryloxycomanic acids from 5-aryloxy-2-carbomethoxy-4-pyrones via a deformylative rearrangement and ring-opening/ring-closure sequence / D. L. Obydenov, G. V. Rösenthaller, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. 2014. V. 55, № 2. P. 472–474. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.11.066>
36. Obydenov D. L. Synthesis of Diketohexenoic Acid Derivatives by Alkenylation of Indoles and Pyrroles with 4 Pyrones / D. L. Obydenov, E. O. Pan'kina, V. Y. Sosnovskikh // *The Journal of Organic Chemistry*. 2016. V. 81. P. 12532–12539. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.6b02364>
37. Obydenov D. L. Synthesis of ethyl 4-(isoxazol-4-yl)-2, 4-dioxobutanoates from ethyl 5-aryloxy-4-pyrone-2-carboxylates and hydroxylamine / D. L. Obydenov, L. R. Khammatova, V. Y. Sosnovskikh // *Mendeleev Communications*. 2017. V. 2, № 27. P. 172–174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mencom.2017.03.022>
38. Oka T. Microwave Spectrum of Formaldehyde II. Molecular Structure in the Ground State / T. Oka // *Journal of the Physical Society of Japan*. 1960. V. 15, № 12. P. 2274–2279. <https://doi.org/10.1143/JPSJ.15.2274>
39. Paz C. Synthesis and AChE inhibiting activity of 2,4 substituted 6-phenylpyrimidines / C. Paz, M. G. Peter, B. Schmidt, J. Becerra, M. Gutierrez, L. Astudillo, M. Silva // *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2012. V. 57, № 3. P. 1292–1294. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072012000300020>
40. Puebla P. A convenient method for the synthesis of six-membered heterocyclic enaminones / P. Puebla, Z. Honores, M. Medarde, E. Caballero, A. S. Feliciano, L. Morán // *Journal of heterocyclic chemistry*. 1999. V. 36, № 4. P. 1097–1099. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570360445>
41. Reddy T. R. K. Design, synthesis, and structure–activity relationship exploration of 1-substituted 4-aryloxy-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one analogues as inhibitors of the annexin A2–S100A10 protein interaction / T. R. K. Reddy, C. Li,

X. Guo, H. K. Myrvang, P. M. Fischer, L. V. Dekker // *Journal of medicinal chemistry*. 2011. V. 54, № 7. P. 2080–2094. <https://doi.org/10.1021/jm101212e>

42. Riegel E. R. Chelidonic acid ( $\gamma$ -pyrone-2,6-dicarboxylic acid) / E. R. Riegel, F. Zwiilmeyer // *Organic Syntheses*. 1937. № 17. P. 40–42. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.017.0040>

43. Rubin M. B. The Chemistry of Vicinal Polycarbonyl Compounds / M. B. Rubin, R. Gleiter // *Chemical Reviews*. 2000. V. 100, № 3. P. 1121–1164. <https://doi.org/10.1021/cr960079j>

44. Rüttinger H. H. Elektrochemische Carboxylierung substituierter Vinylketone / H. H. Rüttinger, H. Matschiner, W. D. Gollnow // *Journal für Praktische Chemie*. 1986. V. 328, № 4. P. 539–545.

45. Salnikova T. V. Substrate-dependent regiodivergent three-component condensation of 1*H*-pyrrole-2,3-diones, malononitrile and 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones / T. V. Salnikova, A. A. Sabitov, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets, M. Rubin // *Tetrahedron*. 2021. V. 88. 132129. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132129>.

46. Schönberg A. Die chemie des ninhydrins und anderer cyclischer 1,2,3-tricarbonylverbindungen / A. Schönberg, E. Singer // *Tetrahedron*. 1978. V. 34, № 9. P. 1285–1300. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)88321-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88321-5)

47. Seitz G. Oxocarbons and pseudooxocarbons / G. Seitz, P. Imming // *Chemical Reviews*. 1992. V. 92, № 6. P. 1227–1260. <https://doi.org/10.1021/cr00014a004>

48. Sharma A. K. Synthesis and bioactivity of sphingosine kinase inhibitors and their novel aspirinyl conjugated analogs / A. K. Sharma, U. H. Sk, M. A. Gimbor, J. A. Hengst, X. Wang, J. Yun, S. Amin // *European journal of medicinal chemistry*. 2010. V. 45, № 9. P. 4149–4156. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.005>

49. Stepanova E. E. Facile Synthesis of Regiomeric *N*-Alkyl Substituted 3-Methylene-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ones / E. E. Stepanova, D. N. Lukmanova, S. O. Kasatkina, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // *ChemistrySelect*. 2019. V. 4, № 43. P. 12774–12778. <https://doi.org/10.1002/slct.201902900>

50. Stepanova E. E. Synthesis of 1,4-benzothiazinones from acylpyruvic acids or furan-2,3-diones and *o*-aminothiophenol / E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2020. V. 16. P. 2322–2331. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.193>

51. Stiles M. 6-Phenyl-2,4,6-trioxohexanoic acid / M. Stiles, J. P. Selegue // *The Journal of Organic Chemistry*. 1991. V. 56, № 12. P. 4067–4070. <https://doi.org/10.1021/jo00012a054>

52. Sucrow W. A. Convenient Preparation of Dimethyl and Diethyl Oxaloacetate / W. Sucrow, K. P. Grosz // *Synthetic Communications*. 1979. V. 9, № 7. P. 603–607. <http://dx.doi.org/10.1080/00397917908066705>

53. Sun G. B. CCDC 220205 / G. B. Sun, W. P. Ye, X. L. Jin, W. W. Pei // Experimental Crystal Structure Determination. 2004. № 220205. <https://doi.org/10.5517/cc7d4d4>
54. Tapia I. Pyruvic Acid Dimethylhydrazone. A Synthetic Equivalent of the Pyruvic Acid Dianion / I. Tapia, V. Alcazar, J. R. Moran, C. Caballero, M. Grande // Chemistry Letters. 1990. V. 19, №. 5. P. 697–700. <https://doi.org/10.1246/cl.1990.697>
55. Uchil V. A Novel Strategy to Assemble the  $\alpha$ -Diketo Acid Pharmacophore of HIV Integrase Inhibitors on Purine Nucleobase Scaffolds / V. Uchil, B. Seo, V. Nair // The Journal of Organic Chemistry. 2007. V. 72. P. 8577–8579. <https://doi.org/10.1021/jo701336r>
56. Wang J. Ethyl 3-benzoyl-2-hydroxyprop-2-enoate / J. Wang, W. Zhou, W. G. Xu // Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. 2008. V. 64, № 1. P. o15. <https://doi.org/10.1107/S1600536807061223>
57. Wasserman H. H. Vinyl vicinal tricarbonyl esters as trielectrophiles. Reactions with diamines and related trinucleophiles / H. H. Wasserman, Y. O. Long, R. Zhang, A. J. Carr, J. Parr // Tetrahedron Letters. 2002. V. 43, № 18. P. 3347–3350. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00547-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00547-6)
58. Weinhold F. Discovering chemistry with natural bond orbitals. John Wiley & Sons, 2012. ISBN: 978-1-118-11996-9
59. Young S. LXXIII. The preparation of absolute alcohol from strong spirit / S. Young // Journal of the Chemical Society, Transactions. 1902. V. 81. P. 707–717.
60. Алиев З. Г. Характер енолизации  $\beta$ -дикарбонильного фрагмента в  $\alpha,\gamma$ -диоксокарбонновых кислотах. Кристаллическая и молекулярная структура бензоил- и циннамоилпировиноградных кислот / З. Г. Алиев, С. Н. Шуров, Д. Д. Некрасов, И. Б. Подвинцев, Л. О. Атовмян // Журнал структурной химии. 2000. Т. 41, № 6. С. 1255–1260.
61. Андрейчиков Ю. С. Методы синтеза биологически активных гетероциклических соединений: методические указания для НИРС / Ю. С. Андрейчиков. Пермь: Перм. ун-т, 1988. 24 с.
62. Андрейчиков Ю. С. Пятичленные 2,3-Диоксогетероциклы. Синтез 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонилпиррол-2,3-Дионов / Ю. С. Андрейчиков, А. Н. Масливец, Л. И. Смирнова, О. П. Красных, А. П. Козлов, Л. А. Перевозчиков // Журнал органической химии. 1987. Т. 23, № 7. С. 1534–1543.
63. Андрейчиков Ю. С. Раскрытие цикла 5-арил-2,3-фурандионов. Синтез эфиров ароилпировиноградных кислот / Ю. С. Андрейчиков, С. П. Тендрякова, Ю. А. Налимова, Г. Д. Плахина // Химия гетероциклических соединений. 1977. № 8. С. 1030–1031.

64. Андрейчиков Ю. С. Синтез 1,4-дизамещённых 5-арилтетрагидропиррол-2,3-дионов на основе взаимодействия диэтоксалилацетона с азометинами / Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина, Н. Н. Шапетько // Журнал органической химии. 1989. Т. 25, № 12. С. 2494–2500.

65. Андрейчиков Ю. С. Химия оксалильных производных метилкетонов. X. Кинетика взаимодействия метиловых эфиров бензоилпировиноградных кислот с анилином в присутствии карбоновых кислот / Ю. С. Андрейчиков, А. П. Козлов, Т. Н. Токмакова, С. П. Тендрякова // Журнал органической химии. 1978а. Т. 14, № 1. С. 163–169.

66. Андрейчиков Ю. С. Химия оксалильных производных метилкетонов. XI. Взаимодействие *o*-фенилендиамина с производными ароилпировиноградных кислот / Ю. С. Андрейчиков, С. Г. Питиримова, С. П. Тендрякова, Р. Ф. Сараева, Т. Н. Токмакова // Журнал органической химии. 1978б. Т. 14, № 1. С. 169–172.

67. Беккер Х. и др. Органикум: в 2 т. Пер. с нем. 4-е изд. 2008. ISBN 978-5-03-003806-3.

68. Березина Е. С. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. VIII. Синтез амидов пивалоилпировиноградной кислоты и их взаимодействие с бензиламином и ариламинами / Е. С. Березина, В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, С. С. Ширинкина, Е. Н. Козьминых, Р. Р. Махмудов, Е. В. Буканова // Журнал органической химии. 2001. Т. 37, № 4. С. 574–581. <https://doi.org/10.1023/A:1012486020067>

69. Замараева Т. М. Поликомпонентные реакции в синтезе гетероциклов на основе функциональных производных ацетоуксусной и замещенной пировиноградной кислот: дисс. д. х. н. Пермь, 2020. 441 с.

70. Игидов Н. М. Химия иминофуранов. IV. Синтез и строение 2-N-арилзамещенных производных 2-амино-4-арил-4-оксобут- и 2-амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот / Н. М. Игидов, А. Е. Рубцов, А. В. Тюнева, В. В. Залесов, А. Ю. Бородин, Е. В. Буканова // Журнал органической химии. 2009. Т. 45, № 5. С. 716–721. <https://doi.org/10.1134/S1070428009050091>

71. Козлов А. П. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. I. Особенности механизма и катализа присоединения ароматических аминов к енолизованной карбонильной группе эфиров ароилпировиноградных кислот / А. П. Козлов, Л. И. Варкентин, Ю. С. Андрейчиков // Журнал органической химии. 1984. Т. 20, № 10. С. 2198–2204.

72. Козлов А. П. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. II. Кинетика реакций эфиров ароилпировиноградных кислот с анилином в толуоле в присутствии карбоновых кислот. Влияние структуры субстрата и катализатора на механизм катализа / А. П. Козлов, Л. И. Варкентин, Ю. С. Андрейчиков // Журнал органической химии. 1986. Т. 22, № 2. С. 354–359.

73. Козлов А. П. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. XI. Влияние характера заместителей в нуклеофиле на кинетику реакции ароилпировиноградных кислот с анилином в толуоле / А. П. Козлов, В. В. Рябова, Г. А. Козлова, Ю. С. Андрейчиков // Журнал органической химии. 1997а. Т. 33, № 3. С. 406–412.
74. Козлов А. П. Исследование механизмов реакций 1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофильными реагентами. XII. Влияние растворителей на кинетику реакции ароилпировиноградных кислот с анилином / А. П. Козлов, В. В. Рябова, Г. А. Козлова, Ю. С. Андрейчиков // Журнал органической химии. 1997б. Т. 33, № 3. С. 413–417.
75. Козьминых В.О. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений / В. О. Козьминых, Е. Н. Козьминых // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. В. Г. Карцева. М.: IBS PRESS, 2003. Т. 1. С. 255–278. ISBN 5-93584-011-1
76. Козьминых В. О. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) / В. О. Козьминых, Е. Н. Козьминых // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38, № 2. С. 10–20. <https://doi.org/10.1023/B:PHAC.0000032482.69814.90>
77. Козьминых В. О. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 1) / В. О. Козьминых, В. И. Гончаров, Е. Н. Козьминых // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007а. № 1. С. 124–133.
78. Козьминых В. О. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 2) / В. О. Козьминых, В. И. Гончаров, Е. Н. Козьминых // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007б. № 4. С. 121–129.
79. Козьминых В. О. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 3) / В. О. Козьминых, В. И. Гончаров, Е. Н. Козьминых // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007с. № 5. С. 138–148.
80. Курковская Л. Н. Исследование внутримолекулярной водородной связи в карбалкоксипроизводных N<sup>15</sup>-β-енаминокетонов / Л. Н. Курковская, Н. Н. Шапетько, Ю. С. Андрейчиков, Р. Ф. Сараева // Журнал структурной химии. 1975. № 1. С. 139–141.
81. Махмудов Р. Р. (Z)-3-(2-Оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-он, обладающий противовоспалительной и/или антиноцицептивной активностью, способ его получения, фармацевтические композиции / Р. Р. Махмудов, В. П. Котегов, Ю. С. Андрейчиков, Е. Л. Пидэмский // Патент РФ 2602500, 20 ноября 2016.

82. Машевская И. В. Состав и способ получения твердой дозированной лекарственной формы, содержащей (*Z*)-3-(2-оксо-2-(4-толил) этилиден) пиперазин-2-он / И. В. Машевская, В. П. Котегов, Р. Р. Махмудов, А. С. Сульдин, С. В. Пучнина // Патент РФ 2657526, 14 июня 2018.
83. Муковоз П. П. Синтез и особенности строения метиловых эфиров 3,4,6-триоксоалкановых кислот / П. П. Муковоз, В. А. Тарасова, В. О. Козьминых // Журнал органической химии. 2014. Т. 50, № 11. С. 1698–1700. <https://doi.org/10.1134/S1070428014110244>
84. Перевалов С. Г. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные строительные блоки для органического синтеза / С. Г. Перевалов, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин // Успехи химии. 2001. Т. 70, № 11. С. 1039–1058. <https://doi.org/10.1070/RC2001v070n11ABEN000685>
85. Приказчикова Т. А. Ингибиторы интегразы ВИЧ-1 как новый компонент противовирусной терапии / Т. А. Приказчикова, А. М. Сычева, Ю. Ю. Агапкина, Д. А. Александров, М. Б. Готтих // Успехи химии. 2008. Т. 77, № 5. С. 445–459. <https://doi.org/10.1070/RC2008v077n05ABEN003779>
86. Прянишников Н. Д. Практикум по органической химии / под ред. А. Е. Успенского. М.: Госхимиздат, 1956.
87. Софьина О. А. Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их производных – 2,3-дигидро-2,3-фурандионов – с 2,3-диаминопиридином / О. А. Софьина, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, Н. Н. Трапезникова, Ю. С. Касаткина, В. О. Козьминых // Журнал органической химии. 2001. Т. 37. № 7. С. 1067–1075. <https://doi.org/10.1023/A:1012438902959>
88. Степанова Е. Е. Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их эфиров с *N*-(2-аминофенил)ацетамидом / Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. 2019. Т. 55, № 3. С. 469–473. <https://doi.org/10.1134/S1070428019030254>
89. Степанова Е. Е. Строение продуктов взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с *o*-аминотиофенолом. Синтез 3-арил-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-гидроксипроп-2-ен-1-онов / Е. Е. Степанова, М. О. Красоха, А. Р. Галеев, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. 2018. Т. 54, № 11. С. 1716–1719. <https://doi.org/10.1134/S1070428018110209>
90. Тендрякова С. П. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот и их амидов с аминосоединениями: дисс. ... канд. хим. наук. Пермь, 1981. 176 с.
91. Храмцова Е. Е. Способ получения координационных соединений европия(III) с 1,10-фенантролином и метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот, проявляющих флуоресцентные свойства / Е. Е. Храмцова, П. В. Храмцов // Патент РФ 2808446, 28 ноября 2023.

92. Шапетько Н. Н. Исследование структуры 2-фениламино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  / Н. Н. Шапетько, С. А. Хатипов, Ю. С. Андрейчиков, А. П. Козлов, В. В. Рябова // Журнал общей химии. 1985. Т. 55, № 3. С. 661–667.

93. Шуров С. Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XLIV. Синтез и нуклеофильные реакции 5-( $\beta$ -стирил)-2,3-дигидро-2,3-фурандиона / С. Н. Шуров, И. Б. Подвинцев, Л. С. Косвинцева, Ю. С. Андрейчиков // Журнал органической химии. 1997. Т. 33, № 8. С. 1192–1200.



*Учебное издание*

**Храмцова** Екатерина Евгеньевна  
**Лысцова** Екатерина Александровна  
**Дмитриев** Максим Викторович  
**Масливец** Андрей Николаевич

## **ХИМИЯ ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Учебное пособие

Редактор *А. С. Серебренников*  
Корректор *С. А. Вороненко*  
Компьютерная верстка: *Е. Е. Храмцова*

---

Объем данных 15,63 Мб  
Подписано к использованию 24.09.2024

---

Размещено в открытом доступе на сайте [www.psu.ru](http://www.psu.ru)  
в разделе НАУКА / Электронные публикации  
и в электронной мультимедийной библиотеке ELiS

Управление издательской деятельности  
Пермского государственного  
национального исследовательского университета  
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15