# Том 57, номер 12, 2021

Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевин и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: XII. 1-(1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-*R* мочевины и тиомочевины

Кузнецов Я.П., Вернигора А.А., Дегтяренко Е.К., Аббас Саиф М.Х.,

Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.



Масс-спектры новых гетероциклов: XXIII. Исследование 5-[(цианометил- и

1,5-диоксалан-2-илметил)сульфанил]-1*Н*-пиррол-2-аминов методами электронной и химической ионизации *Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А.* 1669



Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевин и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: XIII. 1-[(3-Бромадамантан-1-ил)метил]-3-*R* мочевины и симметричные димочевины

Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Кузнецов Я.П., Дегтяренко Е.К.,

Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А.



Удобный метод получения симметричных полифторированных дифенилсульфанов Никульшин П.В., Бредихин Р.А., Максимов А.М., Платонов В.Е.



1694

1684

Синтез высокофункционализированных биологически активных тетрациклических дитерпеноидов из энт-каур-16-ен-19-овой кислоты в модифицированных условиях реакции Прево–Вудворда Морареску О., Гринько М., Кульчицкий В., Барба А., Гарбуз О., Гуля А., Унгур Н.



Синтез и физико-химические свойства новых халконов, содержащих 2-хлоримидазо[1,2-а]пиридиновый фрагмент Чухланцева А.Н., Ермолов Д.А., Лунегов И.В., Мокрушин И.Г., Шкляева Е.В., Абашев Г.Г. 1717



Многокомпонентный синтез 1,3-бис(алкилсульфанилметил)замещенных 1,3,5-триазинан-2-онов Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Нугуманов Т.Р., Фатыхов А.А.



Синтез, внутримолекулярная циклизация и антиноцицептивная активность замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот

Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А.



1706

1727

Синтез и спектрально-люминесцентные свойства новых цианозамещенных производных 2,2'-бипиридина Иевлев М.Ю., Майоров Н.С., Шишликова М.А., Беликов М.Ю., Бардасов И.Н., Ершов О.В.



Синтез 4,5-диалкил-2-перфторарил-1*H*-имидазол-1-олов и 4,5-диметил-2-перфторарил-1*H*-имидазолов Оськина И.А., Виноградов А.С., Селиванов Б.А., Савельев В.А., Платонов В.Е., Тихонов А.Я.

1752



Синтез и антибактериальная активность

*N*-замещенных 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов *Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Степанян Г.М.* 

1759



Синтез и свойства арилуретан- и арилтиоуретанпроизводных серо- и азотсодержащих аминоалканолов Искендерова К.О.



Синтез и некоторые свойства 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина Александров А.А., Ельчанинов М.М., Тараканова Ю.Е., Тишина Д.А., Шмановский М.Л., Байдин А.А. 1772



#### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Взаимодействие 4,5-диароил-1*Н*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом. Синтез 1*Н*-пиразол-5-карбоксамидов *Антонов Д.И., Дмитриев М.В., Коурова О.А., Масливец А.Н.* 1778



Синтез 2-[(пиррол-1-ил)тио]уксусных кислот реакцией пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинтрионов с меркаптоуксусной кислотой

Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.



 $Me + ArSCN \longrightarrow Ne$ 

1789

1784

Синтез спиро[пиррол-2,5'-оксадиазолопиразинов] реакцией с диаминофуразаном *Третьяков Н.А., Масливец А.Н.* 



Трехкомпонентная реакция 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом *Дмитриев М.В., Сабитов А.А., Масливец А.Н.* 





### АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абашев Г.Г.	1717	Ельчанинов М.М.	1772	Оськина И.А.	1752
Аббас Саиф М.Х.	1657	Ермолов Д.А.	1717	Пархома К.Ю.	1736
Александров А.А.	1772	Ершов О.В.	1744	Перетягин Д.А.	1789
Антонов Д.И.	1778	Игидов Н.М.	1736	Питушкин Д.А.	1657
Баева Л.А.	1727	Иевлев М.Ю.	1744	Платонов В.Е.	1694
Байдин А.А.	1772	Искендерова К.О.	1766	Платонов В.Е.	1752
Барба А.	1706	Карапетян Л.В.	1759	Сабитов А.А.	1797
Бардасов И.Н.	1744	Клыба Л.В.	1669	Савельев В.А.	1752
Беликов М.Ю.	1744	Коурова О.А.	1778	Санжеева Е.Р.	1669
Бикташева Л.Ф.	1727	Кузнецов Я.П.	1657	Селиванов Б.А.	1752
Бредихин Р.А.	1694	Кузнецов Я.П.	1684	Степанян Г.М.	1759
Бурмистров В.В.	1657	Кульчицкий В.	1706	Тараканова Ю.Е.	1772
Бурмистров В.В.	1684	Липин Д.В.	1736	Тарасова О А	1669
Бутов Г.М.	1657	Лунегов И.В.	1717	Тихонов А Я	1752
Бутов Г.М.	1684	Майоров Н.С.	1744	Тихонов А.Я.	1772
Вернигора А.А.	1657	Максимов А.М.	1694	Тишина Д.А.	1750
Виноградов А.С.	1752	Масливец А.Н.	1778	Токмаджян Г.Г.	1704
Гарбуз О.	1706	Масливец А.Н.	1784	Гретьяков н.А.	1/84
Гринько М.	1706	Масливец А.Н.	1793	Іретьяков Н.А.	1793
Гуля А.	1706	Масливец А.Н.	1797	Унгур Н.	1706
Данилов Д.В.	1684	Махмудов Р.Р.	1736	Фатыхов А.А.	1727
Дегтяренко Е.К.	1657	Михайловский А.Г.	1789	Чащина С.В.	1736
Дегтяренко Е.К.	1684	Мокрушин И.Г.	1717	Чухланцева А.Н.	1717
Денисова Е.И.	1736	Морареску О.	1706	Шипиловских Д.А.	1736
Дмитриев М.В.	1778	Недоля Н.А.	1669	Шипиловских С.А.	1736
Дмитриев М.В.	1784	Никульшин П.В.	1694	Шишликова М.А.	1744
Дмитриев М.В.	1797	Новаков И.А.	1684	Шкляева Е.В.	1717
Дьяченко В.С.	1684	Нугуманов Т.Р.	1727	Шмановский М.Л.	1772

УДК 547.239

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XII.<sup>1</sup> 1-(1,3,3-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ)-3-*R* МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Я. П. Кузнецов<sup>*a*</sup>, А. А. Вернигора<sup>*a*</sup>, Е. К. Дегтяренко<sup>*a*</sup>, М. Х. Аббас Саиф<sup>*a*</sup>, Д. А. Питушкин<sup>*b*</sup>, В. В. Бурмистров<sup>*a*</sup>, Г. М. Бутов<sup>*b*</sup>, \*

 <sup>a</sup> ΦΓБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28
 <sup>b</sup> ΦΓБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42a
 \*e-mail: butov@post.volpi.ru

> Поступила в редакцию 16.07.2021 г. После доработки 23.07.2021 г. Принята к публикации 26.07.2021 г.

Для оценки энантиомерной стереоспецифичности у растворимой эпоксидгидролазы человека (hsEH) синтезированы 1,3-дизамещенные мочевины и тиомочевины, содержащие в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции (*R* и *S*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (полученного из терпеноида фенхона) с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходами до 88 и 87% соответственно. Синтезированные соединения являются перспективными ингибиторами репликации РНК-вирусов и hsEH.

Ключевые слова: природные соединения, бицикло[2.2.1]гептан, изоцианат, изотиоцианат, мочевина, фенхон, растворимая эпоксидгидролаза, оптическая изомерия, рацемат

DOI: 10.31857/S0514749221120016

### ВВЕДЕНИЕ

Применение природных «строительных блоков» при создании лекарственных средств является перспективным научным направлением [2, 3]. Недостатком некоторых природных соединений (в контексте их применения в медицинской химии) является наличие у них оптических изомеров. *R*- и *S*-энантиомеры могут значительно отличаться по биологической активности, а применение рацематов в медицине ограничено [4].

Ранее нами был осуществлен синтез 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих борнильный (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ильный) фрагмент [5]. Данный фрагмент вводился в молекулу мочевины по реакции с участием соответствующего амина, получаемого из камфоры по известной методике [6]. Так как многие биологические мишени обладают в той или иной степени энантиомерной специфичностью [7], которая, например, ранее была обнаружена нами у растворимой эпоксидгидролазы человека (hsEH) [8], то, помимо рацемической смеси, были получены и энантиомерно чистые соединения. Оказалось, что *S*-энантиомер 1-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил) мочевины проявляет в 13.6 раз более высокую ингибирующую активность по сравнению с *R*-энантиомером.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Сообщение XI см. [1].



В этой связи, для расширения сведений о энантиомерной специфичности hsEH, представляет интерес биоизостерическая замена (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ильного) фрагмента на (1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ильный), получаемый из фенхона [9]. Фенхон является изомерным камфоре терпеноидом и в природе содержится в таких растениях как Foeniculum vulgare Mill. (фенхель), Pimpinella anisum L. (анис), Anethum graveolens L. (укроп) и других [10]. Кроме того, данный фрагмент содержит аналогичное количество атомов углерода, что и в борнильном или в адамантильном радикалах, что не сильно скажется на липофильности «левой части» ингибитора. Однако наличие двух метильных групп в положении 3 бициклического заместителя, в отличие от положения 7 в борнильном радикале, может оказать заметное влияние на связывание уреидной группы в активном домене hsEH из-за возникающих стерических затруднений, что может повлиять на их ингибирующую активность. Оценка влияния пространственных эффектов малых групп в липофильной части ингибитора на их активность ранее не исследовалась.

Несмотря на то, что первые публикации о синтезе 1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (фенхан-2-амин, 2) относятся к 1930-м годам, статьи о его применении в медицинской химии практически отсутствуют. Так известно применение N-(1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)адамантан-1-карбоксамида для борьбы с ортопоксвирусами [11] и ряда N-(1,3,3-триметилбицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)бензолсульфамидов для лечения болезни Альцгеймера [12]. Кроме того серия С-3 амидоиндолов полученных из фенхан-2-амина изучались в качестве модуляторов канабинойдного рецептора CB2 [13]. Непосредственно биологическая активность фенхона не изучалась, однако изучалось его влияние на аромат чая [14] и вин [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

(S)- и (R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амины (2) синтезированы из соответствующих энантиомерно чистых оксимов фенхона по реакции Швенка–Папа (схема 1).

Реакцию проводили в смеси ТГФ-вода (1:9.5) в присутствие 20-кратного избытка КОН и использованием никель-алюминиевого сплава Ренея в качестве катализатора. После отделения катализатора органическую фазу отделяли, сушили и упаривали, а затем свободный амин переводили в гидрохлорид (*S*-2) или гидросульфат (*R*-2) действием соответствующих кислот в безводном диэтиловом эфире с выходом 91 и 60% соответственно.

Далее на основе (S)- и (R)-1,3,3-триметил бицикло[2.2.1]гептан-2-амина (2), а также ароматических изоцианатов **3а–f** и изотиоцианатов **3g–i**, замещенных фтором и хлором по ароматическому кольцу, осуществлен синтез серии 1,3-дизамещенных мочевин **4а–f** и тиомочевин **4g–i** (схема 2).

Образование соединений 4а-і протекает с приемлемым выходом при проведении реакции в диэтиловом эфире. Исходные изоцианаты и изотиоцианаты хорошо растворимы в эфире, как и амин 2, поэтому применение ДМФА в качестве растворителя не требуется. S-Изомер амина 2 вводился в реакцию в виде гидрохлорида, а *R*-изомер в виде гидросульфата. Исходные гидрохлорид и гидросульфат амина 2 не растворимы в эфире, однако при добавлении триэтиламина происходит образование гомогенной системы. Следует отметить, что гидрохлорид амина 2 переходит в свободное основание практически мгновенно, в то время как гидросульфату амина 2 требуется на эту реакцию около 30 мин. После добавления в реакционную массу изоцианата или изотиоцианата, практически сразу наблюдается начало выпадения осадка целевой мочевины или тиомочевины без видимых различий в протекании реакции в зависимости от атома халькогена в уреидной группе.

Процесс выделения целевых соединений (*R*/*S*)-4а-і также был осложнен в случае использования





 $R^1 = R^2 = R^3 = H$ , X = O(4a),  $R^1 = F$ ,  $R^2 = R^3 = H$ , X = O(4b),  $R^2 = F$ ,  $R^1 = R^3 = H$ , X = O(4c),  $R^3 = F$ ,  $R^1 = R^3 = H$ , X = O(4d),  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = R^3 = H$ , X = O(4e),  $R^2 = Cl$ ,  $R^1 = R^3 = H$ , X = O(4f),  $R^2 = F$ ,  $R^1 = R^3 = H$ , X = S(4g),  $R^3 = F$ ,  $R^1 = R^2 = H$ , X = S(4h),  $R^2 = Cl$ ,  $R^1 = R^3 = H$ , X = S(4i).

гидросульфата 1,3,3-триметил бицикло[2.2.1]гептан-2-амина. Требовалось не менее 1 ч перемешивания реакционной массы с 1 н HCl для получения порошкообразного осадка (в противном случае осадок находился в консистенции «жевательной резинки»).

Для выделения мочевин и тиомочевин полученных из гидрохлоридов амина 2 требовалось не более 30 мин перемешивания с соляной кислотой, и в большинстве случае образование твердого осадка происходило практически мгновенно. Данные отличия находят отражение и в выходах целевых мочевин (см. таблицу). Так выходы соединений *S*-4a-f составляют 64–88%, в то время как для *R*-4a-f они находятся в пределах 42–56%. Интересно, что выходы тиомочевин практически не зависят от типа аниона в исходной соли амина и составляют 81–87% для *S*-4g-i и 71–85% для *R*-4g-i.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии <sup>1</sup>Н, а также масс-спектрометрией. *R*- и *S*-стереоизомеры всех приведенных в данной работе соединений в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н различаются в пределах погрешности эксперимента (±0.05 м.д.) и могут считаться спектрально идентичными. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений 4a-f присутствует характерный сигнал в области 4.81-5.28 м.д. соответствующий протону NH-мочевинной группы, связанной с бициклическим фрагментом и сигнал в области 6.66-6.80 м.д. соответствующий протону NH-мочевинной группы, связанной с ароматическим кольцом. В спектрах тиомочевин 4g-i аналогичные сигналы находятся в области 5.91-6.21 и 7.67-7.86 м.д. По сравнению с аналогичными соеди-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

нениями, содержащими борнильный фрагмент [5], сигналы протонов NH смещены в более сильное поле на 1.37-1.78 м.д. Такой сдвиг, вероятно, связан с расположением двух метильных групп в положении 3 фенхильного фрагмента, которые расположены ближе к уреидной группе, чем метильные группы борнильного фрагмента. Такое изменение в структуре оказывает также и стабилизирующее действие на молекулы соответствующих мочевин и тиомочевин. Так соединения 4а-і, в отличие от их борнильных аналогов, оказались устойчивы в условиях газовой хроматографии и дают единственный пик с соответствующим молекулярным ионом, в то время как их борнильные аналоги в данных условиях прописывались в виде двух пиков, соответствующих продуктам термического распада (соответствующего ароматического изоцианата и борнил-2-амина). Кроме того, тиомочевины 4g-і плавятся без разложения, в то время как их борнильный аналоги, разлагаются при температуре выше 100°С [5].

Коэффициент липофильности соединений, содержащих 1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептильный фрагмент на 1.13 единиц ниже, чем у соединений содержащих адамантильную и 4-трифторметоксифенильную липофильные группы и идентичен соединениям с 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептильным фрагментом [5]. При замене атома халькогена с кислорода на серу коэффициент липофильности снижается на 0.1 единиц (см. таблицу).

Различие в температуре плавления между Rи S-стереоизомерами мочевин **4а–f** составляет 1–25°С, при этом S-изомер имеет более высокую температуру плавления. Для тиомочевин **4g–i** на-

# КУЗНЕЦОВ и др.

Соединение	Структура	Mr	Log P <sup>a</sup>	<i>t</i> <sub>пл</sub> , °С	Выход, %
( <i>S</i> )-4a		272	4.11	176–177	64
( <i>R</i> )-4a	H H N O O	272	4.11	175–176	42
( <i>S</i> )-4b	H H F O V	290	4.23	181–182	81
( <i>R</i> )-4b	H H F O O	290	4.23	163–164	45
( <i>S</i> )-4c	F C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	290	4.25	175–176	79
( <i>R</i> )-4c	H H F O F	290	4.25	168–169	45
( <i>S</i> )-4d	H H H C F	290	4.27	176–177	88
( <i>R</i> )-4d	H H O F	290	4.27	169–170	51
( <i>S</i> )-4e	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} H \\ H \\ \end{array} \\ H \\ O \\ \end{array} \\ H \\ H$	306	4.74	202–203	86

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений 4а-і

Таблица. (продолжение).

Соединение	Структура	Mr	Log P <sup>a</sup>	<i>t</i> <sub>пл</sub> , °С	Выход, %
( <i>R</i> )-4e	H H Cl	306	4.74	177–178	50
( <i>S</i> )-4f	Cl O Cl	306	4.76	162–163	87
( <i>R</i> )-4f	H H Cl	306	4.76	150–151	56
( <i>S</i> )-4g	F S S F	306	4.15	160–161	87
( <i>R</i> )-4g	H H F S F	306	4.15	162–163	71
( <i>S</i> )-4h	H H H F	306	4.18	131–132	81
( <i>R</i> )-4h	H H N N S F	306	4.18	154–155	85
( <i>S</i> )-4i	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} H \\ H \\ H \\ S \end{array} \end{array} \begin{array}{c} H \\ H \\ S \end{array} \begin{array}{c} C \\ C $	322	4.67	153–154	84
( <i>R</i> )-4i	H H Cl	322	4.67	155–156	83

а Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics.

блюдается обратная закономерность и *S*-изомеры плавятся на 2–23°C ниже, чем аналогичные *R*-изомеры. В сравнении с борнильными аналогами мочевины **4a–f** имеют температуру плавления ниже на 11–67°C, а тиомочевины **4g–i** плавятся без разложения, в то время как их аналоги с борнильным заместителем разлагаются при температуре ~100°C [5].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные фенилизоцианат (≥98%, CAS 103-71-9), 3-хлорфенилизоцианат (99%, САЅ 2909-38-8), 3-фторфенилизотиоцианат (99%, CAS 404-72-8), 4-фторфенилизотиоцианат (98%, CAS 1544-68-9), 3-хлорфенилизотиоцианат (98%, CAS 2392-68-9), триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 2-фторфенилизоцианат (98%, CAS 16744-98-2), 3-фторфенилизоцианат (97+%, CAS 404-71-7), 4-фторфенилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5), 2-хлорфенилизоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы «Alfa Aesar»; L-фенхон (98+%, CAS 7787-20-4) и D-фенхон (97%, CAS 4695-62-9) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки. Исходные R- и S-оксимы фенхона получены по известной методике [16].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С и <sup>19</sup>F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С и <sup>19</sup>F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO- $d_6$ ; химические сдвиги <sup>1</sup>H приведены относительно SiMe<sub>4</sub>. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

Синтез всей серии соединений проводили одновременно на шейкере Heidolph Multi Reax (Heidolph, Германия), снабженном насадкой для установки 26 пробирок, в полипропиленовых пробирках объемом 10 мл.

(S)-Фенхан-2-амин гидрохлорид [(S)-2]. К раствору 10.2 г (0.061 моль) оксима L-фенхона в

100 мл ТГФ приливали раствор 50 г (1.25 моль) КОН в 950 мл воды и, при интенсивном перемешивании, в течении 140 мин, вносили 40 г никель-алюминиевого сплава Ренея, разделенного на 7 равных порций. Скорость прибавления сплава регулировали таким образом, что очередная его порция вносилась лишь после того, как стихало выделение Н<sub>2</sub>, вызванное прибавлением предыдущей порции. После прибавления всего сплава, реакционную смесь кипятили 2 ч с обратным холодильником при интенсивном перемешивании, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали от осадка скелетного никеля на воронке Бюхнера. Реакционную колбу и осадок на фильтре промывали ТГФ (2 раза по 50 мл), водой (100 мл) и немедленно сбрасывали осадок катализатора в воду. От фильтрата отделяли верхнюю органическую фазу и сушили ее КОН. Водную фазу извлекали МТБЭ (4 раза по 75 мл), объединенные эфирные вытяжки сушили КОН. Остаток от упаривания обеих органических экстрактов объединяли, а оставшийся в кубе продукт (содержащий > 99%) основного вещества по данным ГХ-МС анализа) растворяли в безводном Et<sub>2</sub>O и обрабатывали расчетным количеством раствора HCl в безводном Et<sub>2</sub>O. Растворитель удаляли при нормальном, а затем – пониженном давлении, получая в остатке гидрохлорид целевого продукта в виде смеси диастереомеров. Выход 10.57 г (91%). Для анализа структуры полученного соединения, его переводили из гидрохлорида в свободный амин общеизвестными методами. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 153 (80.0) [*M*]<sup>+</sup>, 136 (100) [*M* – NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 78.40; Н 12.48; N 9.13. С<sub>10</sub>Н<sub>19</sub>N. Вычислено, %: C 78.37; H 12.50; N 9.14. M 153.27.

(*R*)-Фенхан-2-амин гидросульфат [(*R*)-2]. Получен аналогично (*S*)-2, за исключением использования D-фенхона в качестве исходного вещества. Технический продукт, оставшийся от выпаривания растворов в ТГФ и МТБЭ, в данном случае, содержал не идентифицированную примесь (по данным ГХ-МС анализа), поэтому был очищен методом кислотно-щелочной экстракции с последующей перегонкой при пониженном давлении, с защитой от углекислого газа. Перегнанный продукт в виде раствора в безводном  $Et_2O$ , обрабатывали эквимолярным количеством  $H_2SO_4$  и отсасывали выпавшую в осадок смесь диастереомеров гидросульфа-

та амина. Выход 9.15 г (60%). Для анализа структуры полученного соединения, его переводили из гидрохлорида в свободный амин общеизвестными методами. Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 153 (80.0) [M]<sup>+</sup>, 136 (100) [M – NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 78.41; Н 12.46; N 9.12. С<sub>10</sub>Н<sub>19</sub>N. Вычислено, %: С 78.37; Н 12.50; N 9.14. M 153.27.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-фенил мочевина [(S)-4а].** К 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2] в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. После того как раствор становился прозрачным (~15 мин) добавляли 0.125 г (1.05 ммоль) фенил изоцианата (3а) и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 5 мл 1н HCl и перемешивали 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.182 г (64%), т.пл. 176–177°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-d<sub>6</sub>), б, м.д.: 0.81 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.19–1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.47 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.58–1.62 м (1H, CH<sub>2</sub> эндо), 1.62–1.70 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.74–1.76 м (1H, CH), 3.56 д (1H, C<u>H</u>NH, J<sub>HH</sub> 9.1 Гц), 5.01 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.5 Гц), 6.72 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 7.08-7.12 м (1H, 4-Н<sub>аром</sub>), 7.32-7.34 м (4Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, *m/z*  $(I_{\text{OTH}}, \%)$ : 272 (12.0)  $[M]^+$ , 228 (4.5)  $[M - 3CH_3]^+$ , 153 (12.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_2]^+$ , 119 (17.0)  $[Ph-NCO]^+$ , 93 (100) [Ph–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 74.95; Н 8.90; N 10.30. С<sub>17</sub>Н<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 74.96; Н 8.88; N 10.28. M 272.39.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил) мочевина [(S)-4b]. Получена аналогично соединению (S)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2], 0.14 г (1.05 ммоль) 2-фторфенил изоцианата (**3b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.246 г (81%), т.пл. 181–182°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.85 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.21–1.25 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.43–1.49 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.62–1.64 м (1H, CH<sub>2</sub> эндо), 1.64–1.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.78 м (1H, CH), 3.54 уш.с (1H, С<u>Н</u>NH), 4.96 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.4 Гц), 6.80 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 6.94-6.98 м (1Н, 4-Н<sub>аром</sub>), 7.03-7.11 м (2H<sub>аром</sub>), 8.04-8.09 м (1Н, 2-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

*m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 272 (12.0) [*M*]<sup>+</sup>, 228 (4.5) [*M* – 3CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 153 (12.0) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 119 (17.0) [Ph–NCO]<sup>+</sup>, 93 (100) [Ph–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 290 (13.0) [*M*]<sup>+</sup>, 247 (5.0) [*M* – 3CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 153 (13.0) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (19.0) [F–Ph–NCO]<sup>+</sup>, 111 (100) [F–Ph–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.29; Н 7.96; N 9.64; F 6.53. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочевина [(S)-4c]. Получена аналогично соединению (S)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2], 0.14 Г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (3с) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.240 г (79%), т.пл. 175–176°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 0.83 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.18–1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.47 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.57–1.60 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.59–1.62 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.74–1.77 м (1Н, СН), 3.54 д (1Н, С<u>Н</u>NH, J<sub>НН</sub> 9.4 Гц), 5.28 д (1Н, СНN<u>Н</u>, J<sub>НН</sub> 9.5 Гц), 6.70–6.75 м (1H, 4-H<sub>аром</sub>), 6.73 уш.с (1H, N<u>H</u>–Ph), 7.00–7.04 м (1H, 6-H<sub>аром</sub>), 7.17–7.21 м (2H<sub>аром</sub>). Масс-спектр,  $m/z (I_{0TH}, \%)$ : 290 (12.2)  $[M]^+, 247(3.5) [M - 3CH_3]^+,$ 153 (15.0) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (19.5) [F–Ph–NCO]<sup>+</sup>, 111 (100) [F-Ph-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.33; Н 8.00; N 9.62; F 6.55. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 70.32; H 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-(4-фторфенил) мочевина** [(S)-4d]. Получена аналогично соединению (S)-4a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2], 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**3d**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.267 г (88%), т.пл. 176–177°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.80 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.18–1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.41–1.47 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.57–1.61 м (1H, CH<sub>2</sub> эндо), 1.61–1.66 м (2H, СН<sub>2</sub>), 1.74–1.78 м (1Н, СН), 3.53 д (1Н, С<u>Н</u>NH, J<sub>НН</sub> 9.3 Гц), 4.89 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.4 Гц), 6.66 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 6.99-7.04 м (2H, 3,5-H<sub>аром</sub>), 7.30 д (2H, 2,6-Н<sub>аром</sub>, J<sub>НН</sub> 4.9 Гц). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 290 (12.0)  $[M]^+$ , 247 (4.0)  $[M - 3CH_3]^+$ , 153 (14.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_{2}]^{+}$ , 137 (19.0)  $[F-Ph-NCO]^{+}$ , 111 (100) [F–Ph–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.28; Н 7.99; N 9.68; F 6.51. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевина [(S)-4e]. Получена аналогично соединению (S)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2], 0.16 Г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**3e**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.276 г (86%), т.пл. 202–203°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.86 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.23–1.27 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.45–1.51 м (1Н, СН<sub>2</sub>) экзо), 1.64–1.66 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.66–1.70 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 1.77–1.80 м (1H, CH), 3.52 уш.с (1H, C<u>H</u>NH), 4.81 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.3 Гц), 6.78 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 6.98 т.д (1Н, 4-Н<sub>аром</sub>, J<sub>НН</sub> 7.7, 1.5 Гц), 7.24–7.27 м (1H, 5-H<sub>аром</sub>), 7.36 д.д (1H, 3-H<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 8.0, 1.5 Гц), 8.11-8.15 м (1Н, 6-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 306 (12.0) [*M*]<sup>+</sup>, 154 (20.0) [Cl–Ph–NCO]<sup>+</sup>, 153 (15.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_2]^+$ , 127 (100)  $[Cl-Ph-NH_2]^+$ . Найдено, %: С 66.52; Н 7.58; N 9.16. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. М 306.83.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевина [(S)-4f]. Получена аналогично соединению (S)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (3f) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.279 г (87%), т.пл. 162–163°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.83 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.19–1.24 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.48 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.58–1.60 м (1Н, CH<sub>2</sub> эндо), 1.60–1.65 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.74–1.78 м (1H, CH), 3.54 уш.с (1H, <u>СН</u>NH), 5.21 уш.с (1H, CHN<u>H</u>), 6.73 уш.с (1H, N<u>H</u>– Ph), 6.97-7.01 м (1Н, 4-Н<sub>аром</sub>), 7.15-7.24 м (2Н, 5,6-H<sub>аром</sub>), 7.39–7.44 м (1Н, 2-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 306 (13.0) [M]<sup>+</sup>, 154 (19.6) [Cl-Ph- $NCO]^+$ , 153 (14.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_2]^+$ , 127 (100) [Cl-Ph-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.56; Н 7.60; N 9.12. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина [(S)-4g]. Получена аналогично соединению (S)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (3g) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.279 г (87%), т.пл. 160–161°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO- $d_6$ ), δ, м.д.: 0.78 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15–1.21 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.42–1.49 м (1H, CH<sub>2</sub> *экзо*), 1.56–1.59 м (1H, CH<sub>2</sub> *эндо*), 1.59–1.64 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.77 м (1H, CH), 4.29 д (1H, C<u>H</u>NH, J<sub>HH</sub> 9.2 Гц), 6.21 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.4 Гц), 6.98 д (1H, 2-H<sub>аром</sub>), 7.04 т.д (2H, 4,6-H<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 8.4, 2.3 Гц), 7.45 к (1H, 5-H<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 7.8 Гц), 7.86 с (1H, N<u>H</u>–Ph, J<sub>HH</sub> 9.4 Гц). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{0TH}$ , %): 306 (29.0) [*M*]<sup>+</sup>, 291 (6.0) [*M* – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 273 (11.0) [*M* – S]<sup>+</sup>, 153 (15.0) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (18.0) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>]<sup>+</sup>, 111 (100) [NH<sub>2</sub>–Ph–F]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.66; H 7.55; N 9.12; F 6.18. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 66.63; H 7.57; N 9.14; F 6.20. *M* 306.44.

(S)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(S)-4h]. Получена аналогично соединению (S)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-амина [(S)-2], 0.16 Г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (3h) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.260 г (81%), т.пл. 131–132°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.73 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.12–1.16 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.27 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.46 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.52–1.56 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.70–1.73 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.74–1.76 м (1Н, СН), 4.27 д (1Н, С<u>Н</u>NH, J<sub>НН</sub> 9.4 Гц), 5.91 уш.с (1H, CHN<u>H</u>), 7.18 т (2H, 3,5-H<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.26 д.т (2H, 2,6-Н<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 9.2, 4.8 Гц), 7.67 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>0тн</sub>, %): 306  $(45.0) [M]^+, 291 (5.0) [M - CH_3]^+, 273 (12.0) [M - CH_3]^+$  $S^{+}_{1,153}$  (18.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_{2}]^{+}_{1,137}$  (24.0)  $[C_{10}H_{17}]^{+}_{1,17}$ 111 (100) [NH<sub>2</sub>-Ph-F]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.60; Н 7.58; N 9.10; F 6.16. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 66.63; H 7.57; N 9.14; F 6.20. M 306.44.

(*S*)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина [(*S*)-4i]. Получена аналогично соединению (*S*)-4а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*S*)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**3**i) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.269 г (84%), т.пл. 153–154°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.79 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.16–1.22 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.43–1.49 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.56–1.58 м (1H, CH<sub>2</sub> эндо), 1.59–1.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.77 м (1H, CH), 4.28 с (1H, C<u>H</u>NH), 6.17 д (1H, CHN<u>H</u>, *J*<sub>HH</sub> 9.3 Гц),

7.15 с (1H, 4-Н<sub>аром</sub>), 7.27 с (1H, 6-Н<sub>аром</sub>), 7.29–7.35 м (1H, 5-Н<sub>аром</sub>), 7.41 т (1H, 2-Н<sub>аром</sub>, *J*<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 7.77 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 322 (23.0) [*M*]<sup>+</sup>, 307 (5.0) [*M* – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 290 (11.0) [*M* – S]<sup>+</sup>, 153 (18.0) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (20.5) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>]<sup>+</sup>, 127 (100) [NH<sub>2</sub>–Ph–Cl]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.25; H 7.20; N 8.70. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 63.24; H 7.18; N 8.68. *M* 322.90.

(R)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-фенил мочевина [(***R***)-4а].** К 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (*R*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2] в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. После того как раствор становился прозрачным (~60 мин) добавляли 0.125 г (1.05 ммоль) фенил изоцианата (За) и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 5 мл 1н HCl и перемешивали 60 мин. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.119 г (42%), т.пл. 175-176°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.81 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.19–1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.47 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.58–1.62 м (1H, CH<sub>2</sub> эндо), 1.62–1.70 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.74–1.76 м (1H, СН), 3.56 д (1Н, С<u>Н</u>NH, J<sub>НН</sub> 9.1 Гц), 5.01 д (1Н, СНИ<u>Н</u>, J<sub>НН</sub> 9.5 Гц), 6.72 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 7.08-7.12 м (1H, 4-H<sub>аром</sub>), 7.32–7.34 м (4H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 74.94; Н 8.91; N 10.30. С<sub>17</sub>Н<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 74.96; H 8.88; N 10.28. M 272.39.

(R)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-(2-фторфенил) мочевина** [(R)-4b]. Получена аналогично соединению (R)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.14 г (1.05 ммоль) 2-фторфенил изоцианата (**3b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.137 г (45%), т.пл. 163–164°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.85 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.21–1.25 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.43–1.49 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.62–1.64 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.64–1.68 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.78 м (1H, CH), 3.54 уш.с (1H, C<u>H</u>NH), 4.96 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.4 Гц), 6.80 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 6.94–6.98 м (1H, 4-H<sub>аром</sub>), 7.03–7.11 м (2H<sub>аром</sub>), 8.04-8.09 м (1Н, 2-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, *m/z* (I<sub>отн</sub>, %): 290 (12.5)  $[M]^+$ , 247 (3.8)  $[M - 3CH_3]^+$ , 153  $(12.9) [C_{10}H_{17}-NH_2]^+, 137 (20.0) [F-Ph-NCO]^+, 111$ 

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

(100) [F–Ph–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.28; Н 7.95; N 9.66; F 6.50. С<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

(R)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-(3-фторфенил) мочевина** [(*R*)-4c]. Получена аналогично соединению (R)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (*R*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**3c**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.137 г (45%), т.пл. 168–169°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.83 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.18–1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.47 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.57–1.60 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.59–1.62 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.74–1.77 м (1Н, СН), 3.54 д (1Н, С<u>Н</u>NH, J<sub>НН</sub> 9.4 Гц), 5.28 д (1Н, СНN<u>Н</u>, J<sub>НН</sub> 9.5 Гц), 6.70–6.75 м (1H, 4-H<sub>аром</sub>), 6.73 уш.с (1H, N<u>H</u>–Ph), 7.00–7.04 м (1H, 6-H<sub>аром</sub>), 7.17–7.21 м (2H<sub>аром</sub>). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 290 (13.1) [M]<sup>+</sup>, 247 (3.6) [M – 3CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 153 (12.6) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (19.0) [F–Ph–NCO]<sup>+</sup>, 111 (100) [F-Ph-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.30; Н 8.00; N 9.63; F 6.55. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 70.32; H 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-(4-фторфенил) мочевина** [(*R*)-4d]. Получена аналогично соединению (R)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (*R*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (3d) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.155 г (51%), т.пл. 169–170°С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.80 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.18–1.23 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.41–1.47 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.57–1.61 м (1Н, CH<sub>2</sub> эндо), 1.61–1.66 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.74–1.78 м (1H, CH), 3.53 д (1H, C<u>H</u>NH, J<sub>HH</sub> 9.3 Гц), 4.89 д (1Н, СНN<u>Н</u>, J<sub>HH</sub> 9.4 Гц), 6.66 с (1H, N<u>H</u>-Ph), 6.99-7.04 м (2H, 3,5-H<sub>аром</sub>), 7.30 д (2H, 2,6-H<sub>аром</sub>,  $J_{\rm HH}$  4.9 Гц). Масс-спектр, m/z ( $I_{\rm отн}$ , %): 290 (12.0)  $[M]^+$ , 247 (4.0)  $[M - 3CH_3]^+$ , 153  $(14.0) [C_{10}H_{17}-NH_2]^+, 137 (19.0) [F-Ph-NCO]^+, 111$ (100) [F–Ph–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.35; Н 8.01; N 9.63; F 6.52. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 70.32; H 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(*R*)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевина [(*R*)-4е]. Получена аналогично соединению (*R*)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (*R*)-1,3,3-триметил-

бицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**3e**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.160 г (50%), т.пл. 177–178°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.86 с (3H, CH<sub>2</sub>), 1.13 с (3H, CH<sub>2</sub>), 1.17 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.23–1.27 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.45–1.51 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.64–1.66 м (1H, CH<sub>2</sub> эндо), 1.66–1.70 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.77–1.80 м (1H, CH), 3.52 уш.с (1H, C<u>H</u>NH), 4.81 д (1H, CHN<u>H</u>, J<sub>HH</sub> 9.3 Гц), 6.78 с (1H, N<u>H</u>–Ph), 6.98 т.д (1Н, 4-Н<sub>аром</sub>, J<sub>НН</sub> 7.7, 1.5 Гц), 7.24–7.27 м (1H, 5-H<sub>аром</sub>), 7.36 д.д (1H, 3-H<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 8.0, 1.5 Гц), 8.11-8.15 м (1Н, 6-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 306 (11.0) [*M*]<sup>+</sup>, 154 (18.0) [Cl–Ph–NCO]<sup>+</sup>, 153 (14.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_2]^+$ , 127 (100)  $[Cl-Ph-NH_2]^+$ . Найдено, %: С 66.58; Н 7.52; N 9.10. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. М 306.83.

(R)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевина** [(R)-4f]. Получена аналогично соединению (R)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (3f) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.175 г (56%), т.пл. 150–151°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.83 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.19–1.24 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.40–1.48 м (1H, CH<sub>2</sub> экзо), 1.58–1.60 м (1Н, CH<sub>2</sub> эндо), 1.60–1.65 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.74–1.78 м (1H, CH), 3.54 уш.с (1H, С<u>Н</u>NH), 5.21 уш.с (1H, CHN<u>H</u>), 6.73 уш.с (1H, N<u>H</u>– Ph), 6.97-7.01 м (1H, 4-H<sub>аром</sub>), 7.15-7.24 м (2H, 5,6-Н<sub>аром</sub>), 7.39–7.44 м (1Н, 2-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 306 (12.0) [M]<sup>+</sup>, 154 (19.0) [Cl-Ph- $NCO]^+$ , 153 (14.5)  $[C_{10}H_{17}-NH_2]^+$ , 127 (100) [Cl-Ph-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.54; Н 7.57; N 9.15. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(*R*)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина [(*R*)-4g]. Получена аналогично соединению (*R*)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (*R*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*R*)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (3g) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.228 г (71%), т.пл. 162–163°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.78 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15–1.21 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.42–1.49 м (1H, CH<sub>2</sub> *экзо*), 1.56–1.59 м (1H, CH<sub>2</sub> *эндо*), 1.59–1.64 м (2H, СН<sub>2</sub>), 1.75–1.77 м (1Н, СН), 4.29 д (1Н, С<u>Н</u>NH,  $J_{\text{HH}}$ 9.2 Гц), 6.21 д (1Н, СНN<u>H</u>,  $J_{\text{HH}}$  9.4 Гц), 6.98 д (1Н, N<u>H</u>–Ph,  $J_{\text{HH}}$  9.4 Гц), 7.04 т.д (2Н, 4,6-Н<sub>аром</sub>,  $J_{\text{HH}}$ 8.4, 2.3 Гц), 7.45 к (1Н, 5-Н<sub>аром</sub>,  $J_{\text{HH}}$  7.8 Гц), 7.86 с (1H, 2-Н<sub>аром</sub>). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 306 (37.0) [M]<sup>+</sup>, 291 (5.5) [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 273 (12.8) [M – S]<sup>+</sup>, 153 (19.0) [ $C_{10}$ H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (25.0) [ $C_{10}$ H<sub>17</sub>]<sup>+</sup>, 111 (100) [NH<sub>2</sub>–Ph–F]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.60; Н 7.59; N 9.15; F 6.23. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 66.63; H 7.57; N 9.14; F 6.20. M 306.44.

(R)-1-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(R)-4h]. Получена аналогично соединению (*R*)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (*R*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (3h) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.273 г (85%), т.пл. 154–155°С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.73 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.12–1.16 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.27 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.46 м (1H, CH<sub>2</sub>) экзо), 1.52–1.56 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.70–1.73 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.74–1.76 м (1Н, СН), 4.27 д (1Н, С<u>Н</u>NH, J<sub>НН</sub> 9.4 Гц), 5.91 уш.с (1H, CHN<u>H</u>), 7.18 т (2H, 3,5-H<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.26 д.т (2Н, 2,6-Н<sub>аром</sub>, J<sub>HH</sub> 9.2, 4.8 Гц), 7.67 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>0TH</sub>, %): 306  $(44.0) [M]^+, 291 (4.5) [M - CH_3]^+, 273 (12.5) [M - CH_3]^+$  $S^{+}_{1,153}$  (16.0)  $[C_{10}H_{17}-NH_{2}]^{+}_{1,137}$  (22.0)  $[C_{10}H_{17}]^{+}_{1,17}$ 111 (100) [NH<sub>2</sub>-Ph-F]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.61; Н 7.60; N 9.15; F 6.21. С<sub>17</sub>Н<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 66.63; H 7.57; N 9.14; F 6.20. M 306.44.

(R)-1-(1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-**2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина** [(*R*)-4i]. Получена аналогично соединению (R)-4а из 0.26 г (1.05 ммоль) гидросульфата (R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-2], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (3i) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.281 г (83%), т.пл. 155–156°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.79 с (3H, CH<sub>2</sub>), 1.11 с (3H, СН<sub>3</sub>), 1.16–1.22 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.43–1.49 м (1Н, СН<sub>2</sub> экзо), 1.56–1.58 м (1Н, СН<sub>2</sub> эндо), 1.59–1.62 м (2Н, СН<sub>2</sub>), 1.76–1.77 м (1Н, СН), 4.28 с (1H, C<u>H</u>NH), 6.17 д (1H, CHN<u>H</u>, *J*<sub>HH</sub> 9.3 Гц), 7.15 с (1Н, 4-Н<sub>аром</sub>), 7.27 с (1Н, 6-Н<sub>аром</sub>), 7.29–7.35 м (1H, 5-H<sub>аром</sub>), 7.41 т (1H, 2-H<sub>аром</sub>, J<sub>НН</sub> 8.0 Гц), 7.77 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 322  $(40.0) [M]^+, 307 (5.5) [M - CH_3]^+, 290 (10.5) [M - CH_3]^+$ 

S]<sup>+</sup>, 153 (16.5) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>–NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 137 (17.5) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>]<sup>+</sup>, 111 (100) [NH<sub>2</sub>–Ph–F]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.28; Н 7.20; N 8.71. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68. *М* 322.90.

#### выводы

Синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции энантиомерно чистых *S*- и *R*-изомеров 1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходом до 88%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Ярослав Петрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1933-2684

Вернигора Андрей Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6456-0910

Дегтяренко Егор Кириллович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7337-4885

Аббас Саиф Мохаммед Хасан, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-2050-9926

Питушкин Дмитрий Андреевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-5441-9291

Бурмистров Владимир Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8547-9166

Бутов Геннадий Михайлович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0839-4513

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузнецов Я.П., Рассказова Е.В., Питушкин Д.А., Ештуков А.В., Васипов В.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. 2021, 57, 929–941. [Kuznetsov Ya.P., Rasskazova E.V., Pitushkin D.A., Eshtukov A.V., Vasipov V.V., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 1036–1046.] doi: 10.1134/S1070428021070022
- Romashov L.V., Ananikov V.P. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 10593–10598. doi 10.1039/C6OB01731B
- Galkin K., Ananikov V.P. Chem. Sus. Chem. 2019, 12, 2976–2982. doi 10.1002/cssc.201900592
- Ameredes B.T., Calhoun W.J., Barnes P.J. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006, 174, 965–969. doi 10.1164/ rccm.2606001
- Кузнецов Я.П., Дегтяренко Е.К., Бурмистров В.В., Аббас Саиф М.Х., Питушкин Д.А., Вернигора А.А., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. 2021, *57*, 485–496. [Kuznetsov Ya.P., Degtyarenko E.K, Burmistrov V.V., Abbas Saeef M.H., Pitushkin D.A., Vernigora A.A., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, *57*, 515–523.] doi 10.1134/S1070428021040035
- Novakov I.A., Nawrozkij M.B., Mkrtchyan A.S., Voloboev S.N., Vostrikova O.V., Vernigora A.A., Brunilin R.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2019, 55, 1742– 1748. doi 10.1134/S1070428019110162
- Kuchel P.W., Pagès G., Naumann C. FEBS Lett. 2013, 587, 2790–2797. doi 10.1016/j.febslet.2013.05.025
- Burmistrov V., Morisseau C., Karlov D., Pitushkin D., Vernigora A., Rasskazova E., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127430. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127430
- Ingersoll A.W., DeWitt H.D. J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 3360–3362. doi 10.1021/ja01151a109
- Ravid U., Putievsky E., Katzir I., Ikan R. *Flavour Fragrance J.* 1992, 7, 169–172. doi 10.1002/ ffj.2730070314
- Suslov E.V., Mozhaytsev E.S., Korchagina D.V., Bormotov N.I., Yarovaya O.I., Volcho K.P., Serova O.A., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Shishkina L.N., Salakhutdinov N.F. *RSC Med. Chem.* 2020, *11*, 1185–1195. doi 10.1039/d0md00108b
- Rishton G.M., Retz D.M., Tempest P.A., Novotny J., Kahn S., Treanor J.J.S., Lile J.D., Citron M. J. Med. Chem. 2000, 43, 2297–2299. doi 10.1021/jm990622z
- Hynes J.Jr., Leftheris K., Wu H., Pandit C., Chen P., Norris D.J., Chen B.C., Zhao R., Kiener P.A., Chen X., Turk L.A., Patil-Koota V., Gillooly C.M., Shuster D.J.,

КУЗНЕЦОВ и др.

McIntyre K.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2399–2402. 10.1016/S0960-894X(02)00466-3

- Wang J., Zhu Y., Shi J., Yan H., Wang M., Ma W., Zhang Y., Peng Q., Chen Y., Lin Z. *Molecules*. 2020, 25, 4208. doi 10.3390/molecules25184208
- Pinar A.L., Ghadiriasli R., Darriet P., Buettner A. Food Chem. 2017, 220, 498–504. doi 10.1016/ j.foodchem.2016.10.021
- Buchbauer G., Spreitzer H., Kotlan U. Z. Naturforsch. B. 1991, 46, 1272–1274. doi 10.1515/znb-1991-0924

# Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XII. 1-(1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-*R* Ureas and Thioureas

Y. P. Kuznetsov<sup>*a*</sup>, A. A. Vernigora<sup>*a*</sup>, E. K. Degtyarenko<sup>*a*</sup>, M. H. Abbas Saeef<sup>*a*</sup>, D. A. Pitushkin<sup>*b*</sup>, V. V. Burmistrov<sup>*a*</sup>, and G. M. Butov<sup>*b*</sup>, \*

<sup>a</sup> Volgograd State Technical University (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia
 <sup>b</sup> Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia
 \*e-mail: butov@post.volpi.ru

Received July 16, 2021; revised July 23, 2021; accepted July 26, 2021

To assess the enantiomeric stereospecificity of human soluble epoxide hydrolase (hsEH), 1,3-disubstituted ureas and thioureas were synthesized, containing in their structure an optically active bicyclic lipophilic group of natural origin according to the reaction of (R and S)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane-2-amine (obtained from the fenchone) with aromatic isocyanates and isothiocyanates with yield up to 88%. The synthesized compounds are promising inhibitors of the replication of RNA viruses and hsEH.

**Keywords:** natural compounds, bicyclo[2.2.1]heptane, isocyanate, isothiocyanate, urea, fenchone, soluble epoxide hydrolase, optical isomerism, racemate

УДК 547.73 + 543.51

# МАСС-СПЕКТРЫ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: XXIII.<sup>1</sup> ИССЛЕДОВАНИЕ 5-[(ЦИАНОМЕТИЛ-И 1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛМЕТИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-1*Н*-ПИРРОЛ-2-АМИНОВ МЕТОДАМИ ЭЛЕКТРОННОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ИОНИЗАЦИИ

# © 2021 г. Л. В. Клыба\*, Н. А. Недоля, Е. Р. Санжеева, О. А. Тарасова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1 \*e-mail: klyba@irioch.irk.ru

> Поступила в редакцию 18.07.2021 г. После доработки 11.08. 2021 г. Принята к публикации 16.08.2021 г.

Впервые изучена фрагментация 5-[(цианометил- и 1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2аминов в условиях электронной (70 эВ) и химической (газ-реагент – метан) ионизации. При ионизации электронами 5-[(цианометил)сульфанил]замещенные пирролы образуют малоустойчивый молекулярный ион ( $M^{+\bullet}$ ,  $I_{oTH}$  4–22%), в отличие от 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]пирролов ( $I_{OTH}$  16–69%), первичная фрагментация которого связана с расщеплением связи С–S и выбросом радикала CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> из сульфанильного заместителя. Другие направления распада  $M^{+\bullet}$  представлены ионами [M – CHR<sup>4</sup>]<sup>+•</sup> и продуктами деградации заместителей. Для масс-спектров 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]пирролов характерно наличие иона [M – SCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+</sup>. При химической ионизации 5-[(цианометил)сульфанил]замещенных пирролов в масс-спектрах доминируют пики  $M^{+\bullet}$  ( $I_{oTH}$  18–69%) и протонированной молекулы [M + H]<sup>+</sup> ( $I_{OTH}$  34–100%). Основное направление фрагментации обеих структур связано с разрывом связей С<sub>Зам</sub>–S и С<sub>пирр</sub>–S и образованием устойчивых ионов [M – CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+</sup> ( $I_{OTH}$  92–100%), [(M + H) – CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+•</sup> ( $I_{OTH}$  6–25%).

Ключевые слова: 5-[(цианометил- и 1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-амины, электронная и химическая ионизация, масс-спектры, молекулярные ионы, фрагментация

DOI: 10.31857/S0514749221120028

#### ВВЕДЕНИЕ

Пирролы – один из наиболее востребованных классов пятичленных азотсодержащих гетероциклов, широко представленных в природе [2–4] и нашедших применение в фармакологии, медицине, материаловедении, синтезе [5–14], интерес к которым неуклонно растет, о чем свидетельствует огромное число публикаций. Одной из важнейших задач в химии пиррола является разработка простых и удобных методов синтеза новых семейств функционализированных пирролов [15–21], в том числе и за счет введения в пиррольное кольцо фармакофорных и высокореакционноспособных заместителей (включая аминные [22–24], сульфанильные [25–28], нитрильные [29], ацетальные [30] и другие [31, 32]), которые не только принципиально повышают синтетический потенциал пирролов и расширяют спектр их биологической активности, но и оказывают существенное влияние на практически важные свойства как самих пирролов, так и материалов на их основе. Однако селективная функционализация пиррольного ядра, особенно уже содержащего высокоактивные заместители, – непростая задача.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Сообщение XXII см. [1].

Нами предложен и успешно развивается концептуально новый общий подход к однореакторному конструированию функционализированного пиррольного ядра из доступных алленов или алкинов, изотиоцианатов и алкилирующих агентов, открывающий доступ к новым семействам и новым классам перспективных для практического применения пиррольных структур с редкими или трудно вводимыми гетероатомными и функциональными заместителями [33–39].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе в продолжение систематических исследований масс-спектров новых классов функционализированных пирролов [1, 40–43], получаемых из изотиоцианатов и ацетиленовых карбанионов, мы впервые изучили распал молекулярных ионов 2 групп сульфанилзамещенных 1Н-пиррол-2-аминов, а именно, 5-[(цианометил)сульфанил]-1*Н*-пиррол-2-аминов **1а-**а и 5-Г(1.3диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*Н*-пиррол-2аминов 2a, c-g, m, n, p-r в условиях электронной (70 эВ) и химической (газ-реагент – метан) ионизации. Соединения 1 и 2 синтезированы в 1 препаративную стадию из монолитиированных пропаргиламинов [N.N-диметил-, N.N-диэтил- и N.Nдипропилпроп-2-ин-1-аминов, 1-проп-2-ин-1-илпирролидина, 1-проп-2-ин-1-илпиперидина и 4проп-2-ин-1-илморфолина], изотиоцианатов [метил-, этил-, изопропил-, н-бутил, втор-бутил, циклопентил-, циклогексил-, 2-(метокси)этил- и 2-(винилокси)этил] и алкилирующих агентов [бромацетонитрила и 2-(бромметил)-1,3-диоксолана] по разработанной нами методике (схема 1) [35, 38, 39].

Очевидно, что имеющиеся в структуре соединений 1 и 2 многочисленные гетероатомы (4 – в структуре 1 и 5 – в структуре 2) и  $\pi$ -система – потенциальные центры локализации заряда и неспаренного электрона – могут оказывать существенное влияние на характер фрагментации молекулярного и осколочных ионов.

Как и в случае ранее изученных 5-сульфанил-1*Н*-пиррол-2-аминов [1, 40-43], при распаде молекулярного иона 1-метилзамещенных 5-[(цианометил)сульфанил]-1*Н*-пиррол-2-аминов 1а-е в условиях ионизации электронами доминирует разрыв связи С-S в сульфанильном заместителе с образованием основного иона  $[M - CH_2CN]^+$  (ион А), предположительно имеющего структуру иона 5-амино-2-тиоксо-2*H*-пирролия (ион A<sup>1</sup>) и/или изомерных ему ионов 5-тиоксо-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-иминия (ион  $A^2$ ), 5-амино-2-имино-2*H*-тиофения (ион  $A^3$ ) и 5-иминотиофен-2(5*H*)-иминия (ион А<sup>4</sup>), пик которого обладает максимальной интенсивностью (Іотн 100%) (схема 2, табл. 1). Минорный канал распада молекулярного иона пирролов **1а–е** связан с отрывом радикала R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NC и образованием иона 2-[(цианометил)сульфанил]-1-метилазетия [ион **B**, *m/z* 139 (*I*<sub>отн</sub> 6–28%)].

Дальнейшая фрагментация иона  $[M - CH_2CN]^+$ включает конкурентный выброс радикала  $R^1R^2N$ 



Схема 1

 $R^{1}-R^{2} = (CH_{2})_{4}$  (**p**), (CH\_{2})\_{5} (**q**), (CH\_{2})\_{2}O(CH\_{2})\_{2} (**r**).



и молекулы MeCN с образованием соответственно нечетно-электронного иона 2-метил-3-(проп-2инилиден)-1,2-тиазирана [ион C, m/z 111 ( $I_{\text{отн}}$ 5–20%)] и ионов 2-аминотиетия и/или 2*H*-тиет-2иминия [ионы D или D' ( $I_{\text{отн}}$  6–28%)]. Прекурсором иона D, наиболее вероятно, является не пиррольная (ион A<sup>1</sup> и/или A<sup>2</sup>), а тиофеновая форма иона A (ион A<sup>3</sup> и/или A<sup>4</sup>). Еще одно направление распада молекулярного иона пирролов **1а–е** связано с деструкцией пиррольного цикла, сопровождающейся миграцией атома водорода и приводящей к ионам **E** [m/z 96 ( $I_{\text{отн}}$  11–28%)] и **F** [m/z 112 ( $I_{\text{отн}}$  5–18%)].

Основное направление распада молекулярного иона *N*,*N*-диэтил-5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **1f–l** также связано с

**Таблица 1.** Основные характеристические ионы в масс-спектрах 1-метил-5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **1а**–е (ионизация электронами, 70 эВ)

Иони	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>0TH</sub> , %)							
ИОНЫ	1a	1b	1c	1d	1e			
$M^{+\bullet}$	195 (14)	223 (3)	221 (6)	235 (13)	237 (11)			
$[M - CH_2CN]^+$ , A	155 (100)	183 (100)	181 (100)	195 (100)	197 (100)			
$[M - R^1 R^2 NC]^+$ , <b>B</b> , $m/z$ 139	(7)	(6)	(13)	(28)	(13)			
$[A - R^1 R^2 N]^{+\bullet}$ , C, <i>m/z</i> 111	(9)	(5)	(7)	(20)	(11)			
$[A^3, A^4 - MeCN]^+, D, D'$	114 (28)	_	140 (6)	154 (8)	156 (11)			
$[C_4H_2NS]^+$ , <b>E</b> , <i>m/z</i> 96	(23)	(11)	(13)	(28)	(24)			
$[C_4H_4N_2S]^{+\bullet}$ , <b>F</b> , <i>m/z</i> 112	(5)	(-)	(6)	(9)	(18)			
<i>m/z</i> 71	(21)	(5)	(9)	(18)	(19)			
<i>m/z</i> 69	(25)	(5)	(7)	(31)	(15)			
[HCS] <sup>+</sup> , <i>m</i> / <i>z</i> 45	(13)	(5)	(4)	(9)	(10)			

образованием иона  $[M - CH_2CN]^+$ , последующая фрагментация которого характерна для всех ранее исследованных нами сульфанилзамещенных пирролов [40–45], включая 1*H*-пиррол-2-амины [1, 40–43], и осуществляется с миграцией заместителя от пиррольного атома азота в виде молекулы алкена (ионы **G** и/или **G'**, *m/z* 169) с последующим элиминированием частицы CS и радикала HS (ионы с *m/z* 125 и 136) (схема 3, табл. 2).

Диэтиламинный заместитель в соединениях **1f–l** стимулирует последовательное элиминирование молекулы этилена или этильного радикала (схема 3, ионы с *m/z* 141, 113 и *m/z* 140, 112). Основные характеристические ионы в масс-спектрах пирролов **1f–l** приведены в табл. 2.

Введение в молекулу 5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов 1 1-[2-(винилокси)этильного] заместителя не меняет основное направление распада молекулярного иона соединений 1m-q, приводящее к иону  $[M - CH_2CN]^+$ (схема 4).

В данном случае образующийся ион A<sup>1</sup> (кроме изомерных ионов  $A^2 - A^4$ ) дополнительно стабилизируется за счет изомеризации в бициклическую структуру A<sup>5</sup> (8-амино-2*H*,5*H*,6*H*-пирроло[2,1-*e*]-[1,4,6]оксатиазоцин-4-ий), которая легко элиминирует молекулу метантиона (CH<sub>2</sub>=S) с образованием устойчивого иона Н (6-амино-1*H*,4*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-2-ния), интенсивность пика которого максимальна или близка к максимальной (Іотн 81-100%) (табл. 3). Такой специфический процесс распада *N*-[2-(винилокси)этил]замещенных 1Н-пиррол-2-аминов рассмотрен нами подробно ранее [40]. Элиминирование из иона  $[M - CH_2CN]^+$  аминогруппы (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N) в виде радикала приводит к нечетно-электронному бициклическому иону C' {4,5-дигидропирроло[1,2-d][1,4]оксазепин-7(2H)-тиону и генерируемым из него осколочным ионам с *m/z* 79, 96, 112 и 125 (схема 4, табл. 3). Следует отметить, что ионы  $[A - R^1 R^2 N]^{+}$ имеют разную структуру [ион С (схема 2) и ион С' (схема 4)], которая зависит от строения заместителей в положениях 1 и 2. Другие процессы фрагментации иона  $[M - CH_2 CN]^+$  связаны в основном с деградацией N-[2-(винилокси)этильного] заместителя (схема 4).

При электронной ионизации 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **2** заряд и неспаренный электрон локализованы на атомах кислорода, что проявляется в резком увеличении интенсивности пиков их молекулярных ионов в масс-спектрах по сравнению с 5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминами **1**. В то же время замена нитрильной группы на 1,3-диоксолановую практически не повлияла на общий характер фрагментации молекулярных и осколочных ионов пирролов **2**. Основное направление распада  $M^{+*}$  пирролов **2** также связано с разрывом связи С<sub>зам</sub>–S с образованием иона  $[M - CH_2R^4]^+$  (схема 5).

Распад молекулярного иона *N*-[2-(винилокси)этил]замещенных 1*Н*-пиррол-2-аминов **2m**, **n**, **p**-**r**, в целом, аналогичен распаду  $M^{+\bullet}$  5-[(цианометил)сульфанильных] аналогов 1т-q (табл. 3, 4). И в этом случае ион  $[M - CH_2R^4]^+$  стабилизируется за счет изомеризации в бициклическую структуру А<sup>5</sup>, которая далее выбрасывает молекулу CH<sub>2</sub>=S с образованием устойчивого иона Н. Но, в отличие от пирролов 1m-q, ион Н отщепляет молекулу циклопропанона (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CO) с образованием иона I (2Н-пиррол-2-иминия) (схема 6, табл. 4), пик которого отсутствует в масс-спектрах N-[2-(винилокси)этил]-5-[(цианометил)сульфанил]-1Н-пирролов 1т-q (табл. 3). Вероятно, это связано с тем, что ион  $[A^5 - CH_2S]^+$  в соединениях 1 и 2 реализуется в различных изомерных формах, например, в виде ионов **H** и **H'** (6-амино-1*H*,3*H*-пирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин-5-ия] (схема 6).

В масс-спектрах 1-метилзамещенных пирролов **1с–е** и **2с**, **d**, содержащих в положении 2 пирролидиновый, пиперидиновый и морфолиновый заместитель, присутствуют пики ионов, обусловленные деградацией этих циклов в ионе  $[M - CH_2R^4]^+$ (схема 7).

Интересной особенностью распада молекулярных ионов пирролов 1 и 2, которая не наблюдалась нами ранее при изучении фрагментации 5-сульфанил-1*H*-пиррол-2-аминов с другими заместителями у атома серы ( $\mathbb{R}^4 = \mathbb{H}$ , Me, Ph, CH=CH<sub>2</sub>, C=CH, ROC=O) [1, 40–43], является элиминирование частицы CHR<sup>4</sup> (в виде молекулы 2,3-дидегидро-1*H*-азирена или 2,3-дигидро-1,4-диоксана для пирролов 1 и 2 соответственно) из сульфанильного



### КЛЫБА и др.

Иошт	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>отн</sub> , %)								
ИОНЫ	1f	1g	1h	1i	1j	1k	11		
$M^{+ ullet}$	237 (4)	251 (22)	265 (8)	265 (13)	277 (6)	291 (10)	267 (5)		
$[M - CH_2CN]^+$ , A	197 (100)	211 (83)	225 (100)	225 (76)	237 (48)	251 (77)	227 (100)		
$[\mathbf{A} - (\mathbf{R}^3 - \mathbf{H})]^+, \mathbf{G}, \mathbf{G}', m/z \ 169$	(23)	(100)	(65)	(100)	(100)	(100)	(30)		
$[\mathbf{G} - \mathbf{C}_2\mathbf{H}_4]^+, m/z \ 141$	(3)	(15)	(6)	(8)	(6)	(8)	(8)		
$[\mathbf{G} - C_2 H_5]^{+\bullet}, m/z \ 140$	(4)	(18)	(7)	(12)	(7)	(9)	(16)		
<b>[G</b> −HS] <sup>+•</sup> , <i>m/z</i> 136	(7)	(25)	(10)	(14)	(8)	(12)	(16)		
$[\mathbf{G} - \mathbf{CS}]^+, m/z \ 125$	(5)	(14)	(7)	(9)	(5)	(9)	(10)		
$[C_2H_5N_2S]^+, m/z \ 113$	(3)	(13)	(6)	(8)	(4)	(8)	(6)		
$[C_2H_4N_2S]^{+\bullet}$ , <i>m/z</i> 112	(4)	(12)	(7)	(8)	(4)	(6)	(9)		
$[C_5H_8N_2]^+$ , <i>m/z</i> 96	(12)	(35)	(17)	(22)	(13)	(18)	(20)		
$[C_4H_3N_2]^+$ , <i>m/z</i> 79	(10)	(31)	(10)	(17)	(12)	(19)	(13)		
[HCS] <sup>+</sup> , <i>m</i> / <i>z</i> 45	(-)	(5)	(-)	(5)	(-)	(-)	(18)		

**Таблица 2.** Основные характеристические ионы в масс-спектрах *N*,*N*-диэтил-5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **1f–l** (ионизация электронами, 70 эВ)

**Таблица 3.** Основные характеристические ионы в масс-спектрах 1-[2-(винилокси)этил]-5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **1m**–**q** (ионизация электронами, 70 эВ)

Иони	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>отн</sub> , %)							
ИОНЫ	1m	1n	10	1p	1q			
$M^{+ \bullet}$	251 (7)	279 (7)	307 (6)	277 (5)	291 (4)			
$[M - CH_2CN]^+$ , A	211 (100)	239 (89)	267 (100)	237 (100)	251 (86)			
$[\mathbf{A} - \mathbf{CH}_2\mathbf{S}]^+, \mathbf{H}$	165 (81)	193 (100)	221 (98)	191 (93)	205 (100)			
$[\mathbf{A} - \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_6 \mathbf{O}]^+$	141 (20)	169 (8)	197 (5)	167 (14)	181 (10)			
$[\mathbf{A} - \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_7 \mathbf{O}]^{+\bullet}$	140 (11)	168 (9)	196 (4)	166 (12)	180 (8)			
$[\mathbf{A} - \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_8 \mathbf{O}]^+$	139 (12)	167 (23)	195 (5)	165 (6)	179 (3)			
$[\mathbf{A} - \mathbf{R}^1 \mathbf{R}^2 \mathbf{N}]^+$ , <b>C'</b> , <i>m/z</i> 167	(4)	(23)	(5)	(14)	(-)			
<i>m/z</i> 149	(4)	(5)	(6)	(4)	(3)			
<i>m/z</i> 139	(12)	(8)	(19)	(4)	(5)			
<i>m/z</i> 138	(7)	(8)	(10)	(13)	(9)			
$[C' - C_2 H_2 O]^+, m/z \ 125$	(6)	(9)	(9)	(6)	(5)			
$[\mathbf{C'} - \mathbf{C}_3 \mathbf{H}_3 \mathbf{O}]^+, m/z \ 112$	(5)	(10)	(8)	(6)	(3)			
$[(\mathbf{C'} - \mathbf{C}_2\mathbf{H}_2\mathbf{O}) - \mathbf{C}_2\mathbf{H}_5]^+, m/z \ 96$	(14)	(18)	(20)	(14)	(15)			
$[(\mathbf{C'} - \mathbf{C}_3\mathbf{H}_3\mathbf{O}) - \mathbf{HS}]^{+\bullet}, m/z$ 79	(2)	(14)	(9)	(7)	(6)			
<i>m/z</i> 71	(8)	(14)	(8)	(7)	(7)			
<i>m/z</i> 69	(10)	(19)	(7)	(13)	(11)			
[HCS] <sup>+•</sup> , <i>m/z</i> 45	(15)	(21)	(25)	(16)	(18)			







**Таблица 4.** Основные характеристические ионы в масс-спектрах 1-[2-(винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **2m**, **n**, **p**-**r** (ионизация электронами, 70 эВ)

Иот	<i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>0TH</sub> , %)						
ИОНЫ	2m	2n	2p	2q	2r		
$M^{+\bullet}$	298 (52)	326 (59)	324 (57)	338 (69)	340 (65)		
$[M - CH_2 R^4]^+, A$	211 (48)	239 (57)	237 (78)	251 (84)	253 (61)		
$[\mathbf{A} - CH_2S]^+, \mathbf{H}, \mathbf{H'}$	165 (100)	193 (100)	191 (100)	205 (100)	207 (100)		
$[\mathbf{A} - \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_6 \mathbf{O}]^+$	141 (18)	169 (8)	167 (14)	181 (10)	183 (10)		
$[\mathbf{A} - \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_7 \mathbf{O}]^{+\bullet}$	140 (17)	168 (9)	166 (15)	180 (10)	182 (9)		
$[\mathbf{A} - \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_8 \mathbf{O}]^+$	139 (11)	167 (21)	165 (5)	179 (5)	181 (-)		
$[\mathbf{A} - \mathbf{R}^1 \mathbf{R}^2 \mathbf{N}]^{+\bullet}, \mathbf{C}^{\bullet}, m/z \ 167$	(6)	(21) <sup>a</sup>	(14) <sup>b</sup>	(-)	(-)		
<i>m/z</i> 139	(11)	(8)	(-)	(5)	(6)		
<i>m/z</i> 138	(9)	(11)	(13)	(9)	(12)		
$[\mathbf{C'} - \mathbf{C}_2\mathbf{H}_2\mathbf{O}]^+, m/z \ 125$	(7)	(5)	(6)	(5)	(5)		
$[\mathbf{C'} - \mathbf{C}_3 \mathbf{H}_3 \mathbf{O}]^+, m/z \ 112$	(-)	(7)	(5)	-	(6)		
$[(C' - C_2H_2O) - C_2H_5]^+, m/z 96$	(9)	(10)	(11)	(10)	(14)		
$[(C' - C_3H_3O) - HS]^{+\bullet}, m/z 79$	(-)	(13)	(7)	(6)	(6)		
<i>m/z</i> 73	(18)	(20)	(18)	(18)	(31)		
<i>m/z</i> 71	(5)	(5)	(-)	(-)	(7)		
$[\mathbf{H'} - C_2 H_4 CO]^+, \mathbf{I}$	109 (21)	137 (19)	135 (16)	149 (17)	151 (23)		
$[HCS]^+, m/z 45$	(31)	(33)	(33)	(31)	(51)		

 $\overline{{}^a$  По массе совпадает с ионом:  $[\mathbf{A}-C_4H_8O]^+$   ${}^b$  По массе совпадает с ионом:  $[\mathbf{A}-C_4H_6O]^+$ 



Cxema 7

заместителя с образованием нечетно-электронного иона J (5-амино-1*H*-пиррол-2-тиола) (схема 8, табл. 5).

Кроме того, обращает на себя внимание факт, что наличие в структуре исследуемых пирролов лабильных 5-[(цианометил)сульфанильных] и 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанильных] групп подавляет все другие каналы распада молекулярного иона, характерные для 5-(алкил-, аллил-, бензил- и пропаргилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-аминов [1, 42]. В частности, в масс-спектрах пирролов 1 и 2 отсутствуют пики ионов  $[M - R^3]^+$ ,  $[M - NR^3]^{+*}$ ,  $[M - (R^3 - H)]^{+*}$ , в образовании которых принимает участие заместитель у пиррольного атома азота. В отличие от (аллилсульфанил)замещенных пирролов [1], образование иона  $[M - H]^+$  также не наблюдается.

Следует отметить, что, кроме рассмотренных выше общих (с пирролами 1) каналов распада  $M^{++}$ , у молекулярного иона 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1H-пиррол-2-аминов 2 дополнительно наблюдаются и специфические особенности фрагментации, связанные с разрывом связи С–S между пиррольным циклом и сульфанильным заместителем, который не характерен для соединений 1, с образованием иона K, стабилизированного в виде спироциклического иона K' (1-азаспиро[2.2]пент-4-ен-2-иминия) (схема 9).

Для химической ионизации метаном 5-[(цианометил)сульфанил]-1*Н*-пиррол-2-аминов **1** характерны процессы протонирования и перезарядки. В масс-спектрах доминируют пики  $M^{+\bullet}$  ( $I_{\text{отн}}$  18–69%) и протонированной молекулы [M + H]<sup>+</sup> ( $I_{\text{отн}}$  34–100%). Основное направление фрагментации обеих структур связано с разрывом связей  $C_{\text{зам}}$ –S и  $C_{\text{пирр}}$ –S и образованием устойчивых ионов [M – CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+</sup> [ион **A** ( $I_{\text{отн}}$  92–100%)], [(M + H) – CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+•</sup> [ион **J** ( $I_{\text{отн}}$  6–25%)] и [(M + H) – SCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+•</sup> [ион **L** ( $I_{\text{отн}}$  6–25%)] (схемы 10 и 11, табл. 6).

Очевидно, что, как и при ионизации электронами, основной процесс распада 5-[(цианометил) сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов 1 связан с образованием иона  $A^1$  (и/или его изомеров  $A^2-A^5$ ). Образование иона J наблюдалось и при ионизации электронами, причем, как 5-[(цианометил)сульфа-



**Таблица 5.** Относительная интенсивность ( $I_{\text{отн}}$ , %) иона J в масс-спектрах исследуемых пирролов 1 и 2 (ионизация электронами, 70 эВ)

Соединение	Ион <b>J</b> <i>m/z</i> (I <sub>отн</sub> , %)	Соединение	Ион <b>J</b> <i>m/z</i> (I <sub>отн</sub> , %)	Соединение	Ион <b>J</b> <i>m/z</i> ( <i>I</i> <sub>отн</sub> , %)
1a	156 (16)	1k	252 (6)	2e	198 (11)
1b	184 (8)	11	228 (14)	2f	198 (5)
1c	182 (11)	1m	212 (4)	2g	212 (5)
1d	196 (35)	1n	240 (7)	2m	212 (8)
1e	198 (21)	10	268 (7)	2n	240 (6)
1 <b>f</b>	198 (5)	1p	238 (-)	2p	238 (9)
1g	212 (16)	1q	252 (-)	2q	252 (5)
1h	226 (20)	2a	156 (24)	2r	254 (9)
1i	226 (8)	2c	182 (5)		
1j	238 (-)	2d	196 (8)		

нил]-1*Н*-пиррол-2-аминов **1**, так и 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*Н*-пиррол-2-аминов **2**, но в результате другого процесса, а именно, выброса молекулярным ионом частицы CHR<sup>4</sup> (схема 8, табл. 5). Кроме того, протекают процессы элиминирования молекул HCN, характерные для изонитрилов [46], с образованием ионов  $[(M + H) - HCN]^+$  и  $[(M+H) - HCN - S]^+$ . В спектрах химической ионизации 5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-

Схема 9



Схема 10



аминов 1 присутствуют также пики кластерных ионов  $[M + C_2H_5]^+$ , образующихся по механизму электрофильного присоединения, и фрагментные ионы  $[(M + C_2H_5) - CH_2CN]^{+\bullet}$  (табл. 6).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения 1 и 2 (с чистотой > 98%) синтезированы по разработанной нами методике [35, 38, 39]. Масс-спектры положительных ионов электронной ионизации (70 эВ) исследуемых соединений зарегистрированы на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) с системой прямого ввода образца DI-50 (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34-650 Да). Температуру ионного источника и ввода образца подбирали так, чтобы обеспечить получение качественного масс-спектра, исключив при этом термическую деструкцию вещества. Масс-спектры химической ионизации положительных ионов зарегистрированы на приборе Agilent 5975С (США), газ-реагент – метан. Ввод образцов осуществляли через хроматограф Agilent 6890N (США). Разделение осуществляли на хроматографической колонке HP-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм) (США) при постоянной скорости потока, газ-носитель гелий, режим программирования: от 60 до 180°С со скоростью 5 град/мин.







#### КЛЫБА и др.

	Ионы, <i>m/z</i> (I <sub>отн</sub> , %)									
Соединение	$M^{+\bullet}$	$[M + H]^+$	$[M + C_2 H_5]^+$	$[M - CH_2CN]^+$	$[(M + H) - CH_2CN]^{+\bullet}$	$[(M + C_2H_5) - CH_2CN]^{+\bullet}$	$[(M + H) - SCH_2CN]^{+\bullet}$	$\begin{bmatrix} (M + H) - \\ HCN \end{bmatrix}^+$	$[(M + H) - HCN - S]^+$	
1a	195 (31)	196 (34)	224 (3)	155 (100)	156 (60)	184 (6)	124 (22)	169 (3)	137 (7)	
1b	223 (28)	224 (47)	252 (4)	183 (100)	184 (70)	212 (6)	152 (19)	197 (2)	165 (5)	
1d	235 (31)	236 (53)	264 (6)	195 (100)	196 (53)	224 (5)	164 (17)	209 (9)	177 (19)	
1e	237 (29)	238 (83)	266 (10)	197 (100)	196 (50)	226 (4)	166 (17)	211 (10)	179 (14)	
1 <b>f</b>	237 (22)	238 (40)	266 (4)	197 (100)	198 (49)	226 (4)	166 (11)	211 (4)	179 (5)	
1g	251 (26)	262 (53)	280 (5)	211 (100)	212 (45)	240 (4)	180 (8)	225 (3)	193 (3)	
1h	265 (33)	266 (57)	267 (6)	225 (100)	226 (75)	254 (6)	194 (10)	239 (3)	207 (2)	
1i	265 (39)	266 (73)	294 (8)	225 (100)	226 (63)	254 (7)	194 (9)	239 (5)	_	
1j	277 (27)	278 (53)	306 (6)	237 (100)	238 (46)	266 (4)	206 (8)	251 (6)	219 (4)	
1k	291 (22)	292 (35)	320 (4)	251 (100)	252 (42)	280 (3)	220 (6)	265 (3)	233 (3)	
11	267 (18)	268 (47)	296 (4)	227 (100)	228 (24)	256 (2)	196 (8)	241 (3)	209 (4)	
1m	251 (34)	252 (100)	280 (9)	211 (92)	212 (27)	240 (7)	180 (14)	224 (3)	193 (3)	
1n	279 (69)	280 (99)	308 (11)	239 (100)	240 (42)	268 (8)	208 (25)	253 (6)	_	
10	307 (35)	308 (90)	336 (6)	267 (100)	268 (23)	296 (3)	236 (9)	-	_	
1q	291 (29)	292 (68)	320 (3)	251 (100)	252 (22)	280 (22)	220 (8)	265 (2)	_	

**Таблица 6.** Основные характеристические ионы в масс-спектрах 5-[(цианометил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-аминов **1а**, **b**, **d**-**0**, **q** (химическая ионизация, газ-реагент – метан)

зацией заряда на пирролсодержащем фрагменте. Дополнительно, в масс-спектрах пирролов 1 и 2 присутствуют пики, обусловленные деструкцией заместителей. Химическая ионизация пирролов 1 характеризуется протеканием процессов образования ионов  $M^{+\bullet}$ ,  $[M + H]^+$  и  $[M + Et]^+$  и сопровождается элиминированием из них радикала  $CH_2CN$ . Кроме того, при химической ионизации пирролов **1** (как и при ионизации электронами пирролов **2**) наблюдается разрыв связи  $C_{nupp}$ -S, но не в молекулярном ионе, а в его протонированной форме с образованием нечетно-электронного иона [(M + H) – SCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+•</sup>.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клыба Людмила Васильевна, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-5521-3201

Недоля Нина Алексеевна, ORCID: http:// doi.org/0000-0003-2614-7265

Санжеева Елена Ринчиновна, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-9776-2794

Тарасова Ольга Анатольевна, ORCID: http:// doi.org/0000-0003-4895-3217

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. 2021, *57*, 363–372. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, *57*, 347–354.] doi 10.1134/ S1070428021030040
- Walsh C.T., Garneau-Tsodikova S., Howard-Jones A.R. Nat. Prod. Rep. 2006, 23, 517–531. doi 10.1039/ b605245m
- Forte B., Malgesini B., Piutti C., Quartieri F., Scolaro A., Papeo G. *Mar. Drugs.* 2009, 7, 705–753. doi 10.3390/md7040705
- Russel J.S., Pelkey E.T., Yoon-Miller S.J.P. Prog. Heterocycl. Chem. 2011, 22, 143–180. doi 10.1016/ S0959-6380(11)22006-3
- Bellina F., Rossi R. *Tetrahedron*. 2006, 62, 7213–7256. doi 10.1016/j.tet.2006.05.024
- Абель Е., Абель Р., Лукевиц Е. *ХГС*. 2004, 40, 3–19. [Abele E., Abele R., Lukevics E. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004, 40, 1–15.] doi 10.1023/ B:COHC.0000023761.76443.34
- Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S., Sharma P. *RSC Adv.* 2015, *5*, 15233–15266. doi 10.1039/ C4RA15710A
- Montalbano A., Parrino B., Diana P., Barraja P., Carbone A., Spanò V., Cirrincione G. *Tetrahedron*. 2013, 69, 2550–2554. doi 10.1016/j.tet.2013.01.076
- Joshi S.D., More U.A., Kulkarni V.H., Aminabhavi T.M. Curr. Org. Chem. 2013, 17, 2279–2304. doi 10.2174/13852728113179990040

- Khajuria R., Dham S., Kapoor K.K. *RSC Adv.* 2016, 6, 37039–37066. doi 10.1039/c6ra03411j
- Калинин А.А., Мамедов В.А. *ХГС*. 2010, 46, 1763– 1787. [Kalinin A.A., Mamedov V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011, 46, 1423–1442.] doi 10.1007/s10593-011-0688-1
- Носова Е.В., Потеева А.Д., Липунова Г.Н., Слепухин П.А., Чарушин В.Н. ЖОрХ. 2019, 55, 446–450. [Nosova E.V., Poteeva A.D., Lipunova G.N., Slepukhin P.A., Charushin V.N. Russ. J. Org. Chem. 2019, 55, 384–387.] doi 10.1134/S0514749219030200
- Хафизова Л.О., Шайбакова М.Г., Рихтер Н.А., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. 2020, 56, 210–217. [Khafizova L.O., Shaibakova M.G., Richter N.A., Dzhemilev U.M. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 218–224.] doi 10.31857/S051474922002007X
- Lion D.C., Baudry R., Hedayatullah M., Da Conceiçlato L., Genard S., Maignan J. J. Heterocycl. Chem. 2002, 39, 125–130. doi 10.1002/jhet.5570390118
- Ferreira V.F., de Souza M.C.B.V., Cunha A.C., Pereira L.O.R., Ferreira M.L.G. Org. Prep. Proced. Int. 2001, 33, 411–454. doi 10.1080/00304940109356613
- Estévez V., Villacampa M., Menéndez J.C. Chem. Soc. Rev. 2010, 39, 4402–4421. doi 10.1039/b917644f
- 17. Patil N.T., Yamamoto Y. *Arkivoc*. **2007**, *x*, 121–141. doi 10.3998/ark.5550190.0008.a11
- 18. Leeper F.J., Kelly J.M. Org. Prep. Proced. Int. 2013, 45, 171–210. doi 10.1080/00304948.2013.786590
- Misra N.C., Panda K., Ila H., Junjappa H. J. Org. Chem. 2007, 72, 1246–1251. doi 10.1021/j0062139j
- Muzalevskiy V.M., Shastin A.V., Balenkova E.S., Haufe G., Nenajdenko V.G. *Synthesis*. 2009, 3905– 3929. doi 10.1055/s-0029-1217080
- Saracoglu N. Top. Heterocycl. Chem. 2007, 11, 1–61. doi 10.1007/7081\_2007\_073
- Xiao X.-Y., Zhou A.-H., Shu C., Pan F., Li T., Ye L.-W. *Chem. Asian J.* 2015, *10*, 1854–1858. doi 10.1002/asia.201500447
- Zeng Z., Jin H., Rudolph M., Rominger F., Hashmi A.S.K. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 16549– 16553. doi 10.1002/anie.201810369
- Chen N., Lu Y., Gadamasetti K., Hurt C.R., Norman M.H., Fotsch C. J. Org. Chem. 2000, 65, 2603– 2605. doi 10.1021/jo9917902
- 25. Gillis H.M., Greene L., Thompson A. Synlett. 2009, 2009, 112–116. doi 10.1055/s-0028-1087486
- Domingo V.M., Brillas E., Torrelles X., Rius J., Julia L. J. Org. Chem. 2001, 66, 8236–8239.

- 27. Li H., Lambert C., Stahl R. *Macromolecules*. **2006**, *39*, 2049–2055.
- 28. Thamyongkit P., Bhise A.D., Taniguchi M., Lindsey J.S. J. Org. Chem. 2006, 71, 903–910.
- Liu X., Nie Z., Shao J., ChenW., Yu Y. New J. Chem. 2018, 42, 2368–2371. doi 10.1039/c7nj04584k
- Jasinski M., Watanabe T., Reissig H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 2013, 605–610.
- 31. Fürstner A. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3582– 3603.
- Bonauer C., Zabel M., König B. Org. Lett. 2004, 6, 1349–1352. doi 10.1021/ol049855x
- Nedolya N.A. PhD Thesis, Utrecht University, The Netherlands, 1999.
- Brandsma L., Nedolya N.A. Synthesis. 2004, 735–745. doi 10.1055/s-2004-816005
- Tarasova O.A., Nedolya N.A., Vvedensky V.Yu., Brandsma L., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7241–7242. doi 10.1016/S0040-4039(97)01680-8
- Brandsma L., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2663–2664. doi 10.1002/(SICI)1099-0690(199910)1999:10
- Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 5316–5318. doi 10.1016/j.tetlet.2010.07.179
- Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis*. 2019, *51*, 3697–3708. doi 10.1055/ s-0037-1611883
- Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *ChemistrySelect.* 2020, *5*, 5726–5731. doi 10.1002/slct.202000577

- Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Санжеева Е.Р. *ЖОрХ*. 2013, 49, 398–404. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Sanzheeva E.R. *Russ. J. Org. Chem.* 2013, 49, 384–390.] doi 10.1134/S1070428013030123
- Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Санжеева Е.Р. *ЖОрХ*. 2014, *50*, 43–51. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Sanzheeva E.R. *Russ. J. Org. Chem.* 2014, *50*, 35–44.] doi 10.1134/S1070428014010072
- Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А., Шагун В.А. *ЖОрХ*. 2019, *55*, 1857–1869.
  [Klyba L.V., Nedolya N.A. Sanzheeva E.R., Tarasova O.A., Shagun V.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2019, *55*, 1853–1863.] doi 10.1134/S1070428019120078
- Клыба Л.В., Недоля Н.А., Санжеева Е.Р., Тарасова О.А. *ЖОрХ*. 2020, 56, 711–718. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Sanzheeva E.R., Tarasova O.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, 56, 768–774.] doi 10.1134/ S1070428020050073
- Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Жанчипова Е.Р., Волостных О.Г. *ЖОрХ*. 2010, 46, 1039–1049. [Klyba L.V., Nedolya N.A., Tarasova O.A., Zhanchipova E.R., Volostnykh O.G. Russ. J. Org. Chem. 2010, 46, 1038–1048.] doi 10.1134/ S1070428010070134
- Клыба Л.В., Тарасова О.А., Недоля Н.А. *ЖОрХ*.
  2016, 52, 1782–1787. [Klyba L.V., Tarasova O.A., Nedolya N.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2016, 52, 1773– 1778.] doi 10.1134/S1070428016120101
- Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.

# Mass-Spectra of New Heterocycles: XXIII. Electron Impact and Chemical Ionization Study of 5-[(Cyanomethyl- and 1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amines

## L. V. Klyba\*, N. A. Nedolya, E. R. Sanzheeva, and O. A. Tarasova

Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia \*e-mail: klyba@irioch.irk.ru

Received July 18, 2021; revised August 11, 2021; accepted August 16, 2021

The fragmentation of 5-[(cyanomethyl- and 1,3-dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amines under conditions of electron (70 eV) and chemical (methane as reactant gas) ionization was studied for the first time. Under the electron impact, 5-[(cyanomethyl)sulfanyl]-substituted 1*H*-pyrrol-2-amines form a molecular ion of a low stability ( $M^{+*}$ ,  $I_{rel}$  4–22%), in contrast to 5-[1,3-dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amines ( $I_{rel}$  16–69%), the primary fragmentation of which is associated with the cleavage of the C–S bond and the elimination of the CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> radical from the sulfanyl substituent. Other directions of decay of  $M^{+*}$  are represented by ions [M-CHR<sup>4</sup>]<sup>+\*</sup> and products of the substituents degradation. For the mass-spectra of 5-[1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amines are characterized by the presence of the [M – SCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+</sup> ions. At the chemical ionization of 5-[(cyanomethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amines, the peaks of  $M^{+*}$  ( $I_{rel}$  18–69%) and the protonated molecule [M + H]<sup>+</sup> ( $I_{rel}$  34–100%) dominate in the mass-spectra. The main direction of fragmentation of both structures is associated with the rupture of the C<sub>subst</sub>–S and C<sub>pyrr</sub>–S bonds and the formation of stable ions [M-CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+</sup> ( $I_{rel}$  92–100%), [(M + H) – CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+\*</sup> ( $I_{rel}$  22–75%), and [(M + H) – SCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>]<sup>+\*</sup> ( $I_{rel}$  6–25%).

**Keywords:** 5-[(cyanomethyl- and 1,3-dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amines, electron and chemical ionization, mass spectra, molecular ions, fragmentation

УДК 547.239

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XIII.<sup>1</sup> 1-[(3-БРОМАДАМАНТАН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-3-*R* МОЧЕВИНЫ И СИММЕТРИЧНЫЕ ДИМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Д. В. Данилов<sup>*a*</sup>, В. С. Дьяченко<sup>*a*</sup>, Я. П. Кузнецов<sup>*a*</sup>, Е. К. Дегтяренко<sup>*a*</sup>, В. В. Бурмистров<sup>*a*</sup>, Г. М. Бутов<sup>*a*</sup>, <sup>*b*</sup>, \*, И. А. Новаков<sup>*a*</sup>

 <sup>a</sup> ΦΓБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28
 <sup>b</sup> ΦΓБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42a
 \*e-mail: butov@post.volpi.ru

> Поступила в редакцию 26.07.2021 г. После доработки 11.08.2021 г. Принята к публикации 13.08.2021 г.

Разработан одностадийный способ получения (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата из 3-бром-1адамантилуксусной кислоты и дифенилфосфорилазида с выходом 85%. Осуществлены реакции (3бромадамантан-1-ил)метилизоцианата с алифатическими диаминами и транс-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой и получена серия 1,3-дизамещенных мочевин и димочевин с выходами 52–85%. Гидролиз (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата в присутствии каталитических количеств DBU привел к симметричной мочевине с выходом 52%.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, бром, бромадамантан, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

**DOI:** 10.31857/S051474922112003X

#### введение

Ранее мы сообщали о синтезе и исследовании свойств адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевин, в которых адамантильный фрагмент замещен по узловому положению атомом фтора [2] или хлора [3]. В связи с этим актуальным является введение в узловое положение адамантильного фрагмента атома брома и тем самым получение зависимости влияния природы атома галогена на физико-химические свойства и ингибирующую активность 1,3-дизамещенных мочевин.

1-Бромадамантан является одним из первых синтезированных производных адамантана [4], который широко применяется для дальнейшей функционализации адамантильной группы. Известен синтез 3-бром(адамантан-1-ил)карбоновой и уксусной кислот, заключающийся в бромировании соответствующих адамантановых кислот элементарным бромом [5, 6], которые являются полупродуктами в синтезе лругих производных адамантана.

На основе 3-бром(адамантан-1-ил)карбоновой кислоты получают ингибиторы регулятора апоптоза Bcl-2 [7], или ингибиторы малат дегидрогеназы 2 [8]. Однако в целевом соединении, проявляющем высокую активность, бром замещают на гидроксильную группу. В другой работе, посвященной производным матриновой кислоты

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Сообщение XII см. [1].



(схема 1, А), напротив, именно наличие брома позволяет достичь наибольшей активности против вируса гриппа типа А (H3N2) [9].

Из 3-бром(адамантан-1-ил)уксусной кислоты синтезированы соединения обладающие одновременно антидепрессантной и антипаркинсонической активностью [10], а также соединения активные против вируса Эболы, обладающие набором свойств, необходимых для начала исследований in vivo [11]. Адамантилсодержащие гидроксаматы, получаемые из 3-бром(адамантан-1-ил)уксусной кислоты, изучались в качестве ингибиторов ботулотоксина. Однако в этом случае бром-производное использовалось только для дальнейшей функционализации адамантильного фрагмента [12]. N<sup>1</sup>-{5-[2-(3-Бромадамантан-1ил)ацетамидо]пентил}-N<sup>1</sup>-гидрокси-N<sup>4</sup>-[5-(N-гидрокси-4-{[5-(N-гидроксиацетамидо)пентил]амино}-4-оксобутанамидо)пентил]сукцинамид (схема 1, В) обладает хорошей способностью хелатировать ионы Fe<sup>3+</sup> и может быть использован при отравлении железом [13].

Однако, данные по синтезу новых функциональных произвольных 3-бромадамантанов, содержащих изоцианатную группу, в литературе отсутствуют.



### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В этой связи нами впервые осуществлен синтез (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (2) из (3-бромадамантан-1-ил)уксусной кислоты (1), действием эквимолярных количеств дифенилфосфорил азида (DPPA) и триэтиламина, с выходом 85% (схема 2), по методике описанной в наших предыдущих работах [14].

Реакционную смесь выдерживали 30 мин при температуре кипения растворителя. Толуол упаривали, а продукт извлекали из реакционной массы экстракцией безводным диэтиловым эфиром. Выход составил 85%.

На основе (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата 2 были впервые получены соответствующие мочевины и симметричные димочевины, содержащие 3-бромадамантильный фрагмент и метиленовый мостик, отделяющий его от уреидной группы.

Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин **6а**-i из изоцианата **2** были выбраны алифатические диамины **5а**-i, а также *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота **5**j, на основе которых были получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (sEH) [15, 16]. Также по разработанной нами ранее методике







n = 2 (4a), 3 (4b), 4 (4c), 5 (4d), 6 (4e), 7 (4f), 8 (4g), 9 (4h), 10 (4i).

была получена симметричная 1,3-дизамещенная мочевина **6k** взаимодействием 3-бром(адамантан-1-ил)метилизоцианата **2** и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (схема 3) [17].

Синтез дизамещенных димочевин 4a-i и мочевины 4j осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч, при комнатной температуре, в присутствие эквимолярного количества триэтиламина. Симметричную 1,3-дизамещенную мочевину 4k получали в среде влажного ТГФ в течение 6 ч, при комнатной температуре, в присутствии каталитических количеств DBU. Преимуществом такого способа является отсутствие второго реагента (амина), необходимого для получения симметричных мочевин традиционным способом. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин 4a-k представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С, а также масс-спектрометрией.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **4а**–і химический сдвиг протонов <sup>1</sup>NH, находится в области 5.84–5.99 м.д. Сигналы протонов <sup>3</sup>NH, связанных с метиленовыми мостиками (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, уходят в более сильное поле по мере увеличения числа *n* (с 5.83 для n = 2 до 5.75 для n = 10). Кроме того, начиная с n = 4, сдвиги протонов обеих групп NH не зави-

сят от длины мостика (5.85±0.01 и 5.74±0.01 м.д. соответственно).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **4j** присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевинной группы. Сигнал 7.25 м.д. соответствуют протону <sup>1</sup>NH-группы ближней к адамантильному фрагменту, а сигнал 7.14 м.д. протону <sup>3</sup>NHгруппы, связанного с *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой. Замена атома хлора на атом брома не привела к заметному сдвигу данных сигналов [3]. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **4k** присутствует один характерный сигнал протонов <sup>1,3</sup>NH мочевинной группы – 5.85 м.д., который приблизительно соответствует сигналу протона <sup>1</sup>NH в димочевинах.

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для соединений **6а–і** находится в пределах 5.54–8.75. По сравнению с аналогичными соединениями, полученными на основе (3-хлорадамантан-1-ил)метилизоцианата (5.28–8.62) [3], наблюдается рост данного коэффициента на 0.13– 0.26 единиц. Это может свидетельствовать о том, что при замене атома хлора на атом брома в узловом положении адамантана, водорастворимость мочевин может сохраниться на близком уровне.

Температуры плавления мочевин **4а–і** находятся в пределах 75–180°С с общей тенденцией к по-ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021


ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН ... : ХІШ.

1687

Таблица. (продолжение).



ДАНИЛОВ и др.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

1688

нижению температуры при увеличении метиленового мостика между уреидными группами (см. рисунок). Аномально низкая температура плавления соединения **4h** вероятно связана с низкой ассоциацией молекул, обладающих длинным нечетным метиленовым мостиком. Замена атома хлора на атом брома в аналогичных соединениях приводит к снижению температуры плавления на 25–40°C [3], а замена атома фтора не приводит к заметному изменению температуры плавления [2].

Для мочевины 4j, полученной на основе транс-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислоты 3ј, замена атома брома на атом хлора привела к снижению температуры плавления на 51°С. Обнаруженная ранее нами закономерность повышения температуры плавления для четных метиленовых мостиков, по сравнению с нечетными мостиками, для данной серии димочевин не соблюдается [3]. Однако интересной особенностью является соотношение температур плавления в парах димочевин с длиной метиленового мостика *n* = 2 и 3; 4 и 5; 6–7 (см. рисунок). Внутри каждой пары разница температур плавление составляет менее 10°С, в то время как разница между парами достигает 45°С. Кроме того, температура плавления димочевин 4а-і в среднем на 46°С ниже чем у аналогов, замещенных в адамантильном фрагменте атомом хлора и на 56°С чем у незамещенных аналогов (см. рисунок) [3].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан (≥99%, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан (≥99%, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан (≥97%, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (98%) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. Диэтиловый эфир и тетрагидрофуран очищались общеизвестными методами. 3-бром-1-адамантилуксусная кислота была получена по известной методике [6].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>19</sup>F спектроскопии,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO- $d_6$ ; химические сдвиги <sup>1</sup>Н приведены относительно SiMe<sub>4</sub>. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

(3-Бромадамантан-1-ил)метилизоцианат (2). К смеси 5.0 г (0.018 моль) 3-бром-1-адамантилуксусной кислоты (1) и 1.85 г (0.018 моль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 5.04 г (0.018 моль) дифенилфосфорилазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.2 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 44–45°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.51–1.56 м (6H, Ad), 2.22–2.29 м (6H, Ad), 2.34 уш.с (2H, Ad), 3.06 с (2H, C<u>H</u><sub>2</sub>–NCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 31.90 (2C, Ad), 32.17



Зависимость температуры плавления димочевин 4a-i от количества метиленовых групп между мочевинными группами. Для сравнения приведены данные для аналогов замещенных в адамантане атомом хлора и незамещенным адамантаном. Соединения с числом мостиков n = 9 для них неизвестны

(Ad), 34.72 (Ad), 37.96 (2C, Ad), 38.33 (Ad), 48.33 (2C, Ad), 48.65 (Ad), 51.15 (<u>C</u>H<sub>2</sub>-Ad), 53.94 (C-Br), 158.55 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>0TH</sub>, %): 270 (0.1) [*M*]<sup>+</sup>, 213 (20.0) [AdBr]<sup>+</sup>, 190 (100) [AdCH<sub>2</sub>NCO]<sup>+</sup>, 133 (62.0) [Ad]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 53.36; H 5.99; N 5.15. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO. Вычислено, %: C 53.35; H 5.97; N 5.18. *M* 270.17.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4а). К 314 мг (1.16 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата (2) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 35 мг (0.58 ммоль) 1,2-диаминоэтана (5а). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 287 мг (82%). т.пл. 179–180°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.36–1.47 м (8H, Ad), 1.53–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17-2.28 м (8H, Ad), 2.78 д (4H, 2CH<sub>2</sub>NH, J 5.6 Гц), 3.01 с (4H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 5.83 ym.c (2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 5.99 т (2H, 2NHCH<sub>2</sub>, J 6.1 Гц). Найдено, %: С 52.00; Н 6.75; N 9.32. С<sub>26</sub>Н<sub>40</sub>Вг<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 52.01; H 6.72; N 9.33. M 600.44.

**1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил] мочевина} (4b).** Получена аналогично соединению **4а** из 306 мг соединения **2** и 42 мг 1,3-диаминопропана (**5b**). Выход 274 мг (78%), т.пл. 172–173°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.33–1.6 м (8H, Ad), 1.42–1.45 м (2H, NHCH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.53–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.28 м (8H, Ad), 2.78 д (4H, 2C<u>H</u><sub>2</sub>NH, *J* 5.5 Гц), 3.00 т (4H, NHC<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>NH, *J* 6.6 Гц), 5.81 уш.с (2H, N<u>H</u>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<u>H</u>), 5.94 с (2H, 2N<u>H</u>CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 52.74; Н 6.92; N 9.15. С<sub>27</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.78; Н 6.89; N 9.12. *M* 614.47.

**1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4с).** Получена аналогично соединению **4а** из 200 мг соединения **2** и 33 мг 1,4-диаминобутана (**5с**). Выход 180 мг (77%), т.пл. 137–138С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.33–1.36 м (4H, NHCH<sub>2</sub>C<u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)</u>, 1.36– 1.46 м (8H, Ad), 1.54–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C<u>H</u><sub>2</sub>NH, *J* 5.0 Гц), 2.99 уш.с (4H, NHC<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>· CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>NH), 5.75 уш.с (2H, N<u>H</u>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>· N<u>H</u>), 5.84 уш.с (2H, 2N<u>H</u>CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 53.50; H 7.10; N 8.90. С<sub>28</sub>H<sub>44</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.51; H 7.06; N 8.91. *M* 628.49.

**1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4d).** Получена аналогично соединению **4a** из 210 мг соединения **2** и 40 мг 1,5-диаминопентана (**5d**). Выход 176 мг (70%), т.пл. 134–135°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21–1.27 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<u>H<sub>2</sub></u>). CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.33–1.37 м (4H, NHCH<sub>2</sub>C<u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></u>). C<u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH</u>), 1.36–1.46 м (8H, Ad), 1.53–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.18–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C<u>H<sub>2</sub>NH</u>, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NHC<u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, *J* 6.4 Гц), 5.74 т (2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MH, *J* 5.7 Гц), 5.84 т (2H, 2N<u>H</u>CH<sub>2</sub>, *J* 6.3 Гц). Найдено, %: С 54.23; H 7.19; N 8.70. С<sub>29</sub>H<sub>46</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.21; H 7.22; N 8.72. *M* 642.52.</u>

**1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4f).** Получена аналогично соединению **4a** из 249 мг соединения **2** и 60 мг 1,7-диаминогептана (**5f**). Выход 251 мг (81%), т.пл. 116–117°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.22–1.29 м (6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>C CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32–1.37 м (4H, NHCH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>· CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.36–1.46 м (8H, Ad), 1.54–1.67 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.28 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C<u>H</u><sub>2</sub>NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NHC<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>N<u>H</u>, *J* 5.7 Гц), 5.84 т (2H, 2N<u>H</u>· СН<sub>2</sub>, *J* 6.2 Гц). Найдено, %: С 55.50; Н 7.54; N 8.40. С<sub>31</sub>Н<sub>50</sub>Вг<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.53; Н 7.52; N 8.36. *M* 670.58.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4g). Получена аналогично соединению 4а из 200 мг соединения 2 и 53 мг 1,8-диаминооктана (5g). Выход 177 мг (70%), т.пл. 133–134°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.22–1.29 м (8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>· СH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32–1.37 м (4H, NHCH<sub>2</sub>· С<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.37–1.46 м (8H, Ad), 1.54–1.68 м (4H, Ad), 2.03 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2C<u>H</u><sub>2</sub>NH, J 5.8 Гц), 2.97 т (4H, NHC<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>· СH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, J 6.9 Гц), 5.73 уш.с (2H, NH· 2NHCH<sub>2</sub>, J 6.3 Гц). Найдено, %: С 56.15; Н 7.70; N 8.20. С<sub>32</sub>H<sub>52</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.14; Н 7.66; N 8.18. M 684.60.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис{3-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина} (4h). Получена аналогично соединению 4а из 200 мг соединения 2 и 59 мг 1,9-диаминононана (5h). Выход 167 мг (64%), т.пл. 75–76°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.22-1.29 м (10Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>· С<u>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32–1.37 м (4H, NHCH<sub>2</sub>C<u>H<sub>2</sub></u>·</u> СH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.37–1.46 м (8H, Ad), 1.53–1.68 м (4H, Ad), 2.02 с (4H, Ad), 2.11 с (4H, Ad), 2.17–2.29 м (8H, Ad), 2.77 д (4H, 2CH<sub>2</sub>· СH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, J 6.8 Гц), 5.75 уш.с (2H, N<u>H</u>C (2H, 2NHCH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 56.75; Н 7.75; N 8.00. С<sub>33</sub>Н<sub>54</sub>Вг<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.73; Н 7.79; N 8.02. M 698.63.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

4-[(4-{3-[(3-Бромадамантан-1-ил)метил]уреидо}циклогексил)окси] бензойная кислота (4ј). Получена аналогично соединению 4а из 250 мг соединения 2 и 218 мг транс-4-(циклогексилокси)бензойной кислоты (5). Выход 265 мг (56%), т.пл. 243–244°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), 1.40 т (2Н, СН<sub>2</sub> циклогекс, J 7.2 Гц), 1.43–1.57 м (6H, Ad), 1.48-1.52 м (2H, CH<sub>2</sub> циклогекс), 2.01-2.15 м (6H, Ad), 2.18 с (2H, Ad), 2.20-2.22 м (2H, CH<sub>2</sub> циклогекс), 2.25-2.29 м (2H, CH<sub>2</sub> циклогекс), 2.78 д (2H, С<u>Н</u><sub>2</sub>NH, J 6.1 Гц), 3.02-3.09 м (1H, C<u>H</u>NH), 4.37-4.42 м (1Н, СН-О), 7.03 д (2Н, 2СН<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц), 7.14 д (1Н, N<u>H</u>CH, J 8.4 Гц), 7.25 т (1Н, N<u>H</u>CH<sub>2</sub>, J 7.8 Гц), 7.86 д (2Н, 2СН<sub>аром</sub>, *J* 8.9 Гц), 12.57 уш.с (1Н, СООН). Найдено, %: С 59.40; Н 6.55; N 5.55. С<sub>25</sub>Н<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 59.41; Н 6.58; N 5.54. M 505.45.

1,3-Бис-[(3-бромадамантан-1-ил)метил]мочевина (4к). К 200 мг (1.16 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата (2) в 3 мл влажного ТГФ прибавляли 20 мкл DBU (5k). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После добавляли 5 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 100 мг (52%), т.пл. 187-188°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 1.37–1.48 м (12Н, Ad), 1.54–1.68 м (4Н, Ad), 2.04 с (4Н, Ad), 2.12 уш.с (4Н, Ad), 2.18–2.29 м (8H, Ad), 2.79 с (4H, 2CH<sub>2</sub>–NH), 5.85 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 53.69; Н 6.69; N 5.43. С<sub>23</sub>Н<sub>34</sub>Вr<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 53.71; Н 6.66; N 5.45. M 514.35.

#### выводы

Разработан одностадийный способ получения (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата по реакции 3-бром-1-адамантилуксусной кислоты с дифенилфосфорилазидом с выходом 85%. (3-Бромадамантан-1-ил)метилизоцианат был использован для синтеза серии 1,3-дизамещенных мочевин и димочевин в реакциях с *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойной кислотой и алифиатическими диаминами. Выходы целевых мочевин составили 52–85%. Гидролиз (3-бромадамантан-1-ил)метилизоцианата в присутствии каталитических количеств DBU привел к симметричной мочевине с выходом 52%. Установлено снижение температуры плавления мочевин на 46–56°С при введении атома брома в 3-е положение адамантильной группы, по сравнению с незамещенными аналогами или содержащими атом хлора.

Полученные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека hsEH.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Новые материалы и ресурсосберегающие технологии» НГУ им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород) при поддержке Российского научного фонда.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20123).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Дмитрий Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8734-2617

Дьяченко Владимир Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6209-7106

Кузнецов Ярослав Петрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-1933-2684

Дегтяренко Егор Кириллович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7337-4885

Бурмистров Владимир Владимирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8547-9166

Бутов Геннадий Михайлович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0839-4513

Новаков Иван Александрович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-0980-6591

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузнецов Я.П., Вернигора А.А., Дегтяренко Е.К., Аббас Саиф М.Х., Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. 2021, *57*, 1657–1668. [Kuznetsov Y.P., Vernigora А.А., Degtyarenko E.K., Abbas Saeef M.H., Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, *57*.] doi 10.1134/ S1070428021120010
- Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. сер. хим.* 2022, *71*, 107–113. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull.* 2022, *71*, 107–113.]
- Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. ЖОрХ.
   2021, 57, 339–351. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. Russ. J. Org. Chem. 2021, 57, 327–337.] doi 10.1134/S1070428021030027
- Stetter H., Schwarz M., Hirschhorn A. Chem. Ber. 1959, 92, 1629–1635. doi 10.1002/cber.19590920722
- Stetter H., Mayer J. Chem. Ber. 1962, 95, 667–672. doi 10.1002/cber.19620950314
- Bott K. Chem. Ber. 1968, 101, 564–573. doi 10.1002/ cber.19681010225
- Yusuff N., Doré M., Joud C., Visser M., Springer C., Xie X., Herlihy K., Porter D., Touré B.B. ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 579–583. doi 10.1021/ml300095a
- Naik R., Won M., Ban H.S., Bhattarai D., Xu X., Eo Y., Hong Y.S., Singh S., Choi Y., Ahn H.C., Lee K. J. Med. Chem. 2014, 57, 9522–9538. doi 10.1021/jm501241g
- Niu T., Zhao X., Jiang J., Yan H., Li Y., Tang S., Li Y., Song D. *Molecules*. 2019, 24, 921. doi 10.3390/ molecules24050921
- Chakrabarti J.K., Foulis M.J., Hotten T.M., Szinai S.S., Todd A. J. Med. Chem. 1974, 17, 602–609. doi 10.1021/jm00252a007
- Liu H., Tian Y., Lee K., Krishnan P., Wang M.K.M., Whelan S., Mevers E., Soloveva V., Dedic B., Liu X., Cunningham J.M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 6293–6307. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00704
- Šilhár P., Silvaggi N.R., Pellett S., Čapková K., Johnson E.A., Allen K.N., Janda K.D. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1344–1348. doi 10.1016/j.bmc.2012.12.001
- Telfer T.J., Liddell J.R., Duncan C., White A.R., Codd R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 1698– 1704. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.001
- 14. Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. ЖОрХ. 2020, 56, 672-

678. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 735–740.] doi 10.1134/S1070428020050024

- Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2193–2197. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
- 16. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med.*

*Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/ j.bmcl.2013.05.011

- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С. *ЖОрХ*.
   **2017**, *53*, 965–968. [Butov G.M., Burmistrov V.V., D'yachenko V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 977– 980.] doi 10.1134/S107042801707003X
- Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* 2018, *76*, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024

### Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XIII. 1-[(3-Bromoadamantan-1-yl)methyl]-3-R Ureas and Symmetric Diureas

D. V. Danilov<sup>a</sup>, V. S. D'yachenko<sup>a</sup>, Ya. P. Kuznetsov<sup>a</sup>, E. K. Degtyarenko<sup>a</sup>, V. V. Burmistrov<sup>a</sup>, G. M. Butov<sup>a, b, \*</sup>, and I. A. Novakov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Volgograd State Technical University (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia
 <sup>b</sup> Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia
 \*e-mail: butov@post.volpi.ru

Received July 26, 2021; revised August 11, 2021; accepted August 13, 2021

A method for the preparation of (3-bromoadamantan-1-yl) methyl isocyanate in 85% yield, which was used in the reaction with aliphatic diamines and *trans*-4-amino(cyclohexyloxy)benzoic acid was developed. Series of 1,3-disubstituted ureas and diureas were synthesized with yields of 52–85%. Hydrolysis of (3-bromoadamantan-1-yl) methyl isocyanate, with the catalytic amounts of DBU, led to symmetric urea in 52% yield. The influence of nature of halogen and bridging groups on the melting point of ureas has been investigated.

Keywords: adamantane, isocyanate, bromine, bromoadamantane, soluble epoxide hydrolase, hsEH

УДК 542.913-977:[547.569.3:546.16]

# УДОБНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ СИММЕТРИЧНЫХ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ДИФЕНИЛСУЛЬФАНОВ

© 2021 г. П. В. Никульшин, Р. А. Бредихин, А. М. Максимов\*, В. Е. Платонов

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9 \*e-mail: maksimov@nioch.nsc.ru

> Поступила в редакцию 08.07.2021 г. После доработки 28.07.2021 г. Принята к публикации 02.08.2021 г.

Исследованы термические свойства декафтордифенилдисульфана в индивидуальном виде, а также в присутствии металлов – меди и железа. В ряду полифторированных соединений предложен способ получения симметричных диарилсульфанов из диарилдисульфанов действием железа при высокой температуре. Данным способом с выходами до 84% получены декафтордифенилсульфан, 2,2',4,4'-тетра(трифторметил)-3,3',5,5',6,6'-гексафтордифенилсульфан и ряд других симметричных полифтордифенилсульфанов, содержащих в *пара*-положениях фенильных колец атомы водорода, хлора или трифторметильные группы.

Ключевые слова: полифторарены, сульфаны, дисульфаны, термические превращения, железо, медь

DOI: 10.31857/S0514749221120041

#### введение

Фторсодержащие органические соединения в настоящее время находят широкое практическое применение [1]. Среди этих соединений интерес представляют серосодержащие полифторированные соединения, в частности, с диарилсульфановым фрагментом. Отмечается, что такие соединения могут использоваться в медицине [2], являются перспективными при лечении шизофрении [3, 4]. Диарилсульфаны применяются также при синтезе растворимых полимерных материалов, обладающих пористой структурой [5].

В ряду полифторированных симметричных диарилсульфанов наиболее простым соединением является декафтордифенилсульфан (1). Из этого соединения в реакциях конденсации с бис(гидрокси)ароматическими соединениями были получены полимеры, обладающие различными оптическими свойствами [6–9].

Соединение 1 используется для получения <sup>18</sup>F-меток для позитронно-эмиссионной томографии [10], а также для обнаружения и лечения сосудистых тромбозов [11]. Это соединение применяется в анализе олигопептидов [12, 13], а также в синтезе циклических полипептидов [14, 15] – перспективных терапевтических препаратов нового поколения [16].

В литературе описано несколько методов синтеза арена 1. Это соединение может быть получено при нагревании пентафтортиофенолята меди(I) с бромпентафторбензолом в ДМФА (выход 82%) [17], либо прямым нагреванием иодпентафторбензола с серой (выход 60%) [18]. Известен ряд способов синтеза сульфана 1 с применением металлорганических реагентов, например: взаимодействие бис(пентафторфенил)ртути с элементной серой (90%) [19], реакция пентафторфениллития (выход 60%) [20] или пентафторфенилмагнийхлорида (75%) [21] с двухлористой серой. Описано получение соединения 1 взаимодействием элементной серы либо пентафторфенилсульфенилхлорида с пентафторбензолом в среде SbF<sub>5</sub> (выход 93%) [22].

Между тем для нефторированных соединений известен прямой метод получения симметричных

#### УДОБНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ

C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> SSC <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	310–320°C	$C_6F_5SC_6F_5$ +	$C_6F_5SSC_6F_5$ +	$C_6F_5S_3C_6F_5$ +	$C_{6}F_{5}S_{4}C_{6}F_{5}$	+ $C_6F_5S_nC_6F_5$
2		1	2	3	4	n > 4
	7ч	69	12	7	5	~7
	30 ч	71	13	6	4	5
		Соотн	ошение по данн	ым ЯМР <sup>19</sup> F		

Схема 1

диарилсульфанов из соответствующих диарилдисульфанов [23], при этом сведения о подобных превращениях полифторароматических соединений в литературе нами не найдены. Необходимо отметить, что полифторированные диарилдисульфаны, как исходные соединения, легко синтезируются с выходами 89–98% из полифторарентиолов [24], а последние, в свою очередь, получаются реакцией KSH с полифтораренами с выходами ~90% [25].

В свете вышесказанного целью настоящей работы является разработка метода получения декафтордифенилсульфана 1, а также других симметричных полифторированных диарилсульфанов на основе соответствующих диарилдисульфанов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованы термические свойства декафтордифенилдисульфана (2). Было обнаружено, что при нагревании этого соединения в запаянной ампуле при 310-320°С образуется смесь, основным компонентом которой, согласно данным ЯМР <sup>19</sup>F, является соединение 1. В смеси также содержится исходный дисульфан 2, декафтордифенилтрисульфан (3), декафтордифенилтетрасульфан (4) и, вероятно, декафтордифенилполисульфаны (схема 1). Наличие в реакционной смеси соединений 3 и 4 определяли методом добавок стандартных образцов. В реакционной смеси, согласно данным ГХ-МС, содержится также элементная сера. Увеличение времени процесса с 7 до 30 ч практически не оказывает влияния на состав продуктов реакции.

На основании полученных данных можно предположить, что введение в реакцию компонента, способного связываться с выделяющейся серой, будет облегчать процесс трансформации дисульфана 2 в целевое соединение 1. В качестве таких компонентов могут выступать, например, металлы.

С учетом этого были исследованы термические реакции дисульфана 2 в присутствии меди и железа. Реакции также проводились в запаянных ампулах.

Показано, что реакция соединения 2 с медью при 170–180°С в течение 66 ч дает в качестве основного продукта, согласно данным ЯМР <sup>19</sup>F, сульфан 1. Однако реакционная смесь содержит значительное количество пентафторбензола (5) (~ 40 мол %). Исходное соединение в реакционной массе практически отсутствует. Ввиду длительного времени протекания реакции казалось целесообразным провести процесс при более высокой температуре. Показано, что реакция соединения 2 с медью при 310–320°С протекает в течение 7 ч и также дает в качестве основного продукта сульфан 1. Помимо этого, в смеси содержатся значительные количества арена 5 и декафтордифенила 6 (схема 2).

Реакция дисульфана 2 с железом в аналогичных условиях дает смесь, содержащую соединение 1 в качестве основного продукта, а также арен 5 и пентафторбензолтиол (схема 3). Последний, очевидно, является продуктом восстановления исходного

250

$$\begin{array}{ccccccccc} C_{6}F_{5}SSC_{6}F_{5} & \xrightarrow{2.5Cu} & C_{6}F_{5}SC_{6}F_{5} + & C_{6}F_{5}C_{6}F_{5} + & C_{6}F_{5}H \\ \hline 2 & 1 & 6 & 5 \\ & & 7 & 76 & 10 & 14 \\ \hline & & & & & & & & \\ \end{array}$$

Соотношение по данным ЯМР <sup>19</sup>F

#### НИКУЛЬШИН и др.

#### Схема 3

$$C_{6}F_{5}SSC_{6}F_{5} \xrightarrow{2.8re} C_{6}F_{5}SC_{6}F_{5} + C_{6}F_{5}SSC_{6}F_{5} + C_{6}F_{5}H + C_{6}F_{5}SH$$

$$2 \qquad 1 \qquad 2 \qquad 5$$

$$7 \lor \qquad 73 \qquad 1.5 \qquad 15 \qquad 11$$

$$Coothomethie по данным ЯМР 19F$$

$$Cxema 4$$

$$C_{6}F_{5}SSC_{6}F_{5} \xrightarrow{2.5Cu^{*}} C_{6}F_{5}SC_{6}F_{5} + C_{6}F_{5}C_{6}F_{5} + C_{6}F_{5}H$$

$$2 \qquad 1 \qquad 6 \qquad 5$$

$$7 \lor \qquad 86 \qquad 12 \qquad 2.5$$

Соотношение по данным ЯМР <sup>19</sup>F

соединения 2, следовое количество которого также обнаружено в реакционной смеси.

• • • •

Наличие в реакционных смесях арена 5, а также пентафторбензолтиола, вероятно, можно объяснить присутствием сорбированной воды в используемых металлах. С целью удаления воды металлы непосредственно перед применением прокаливали при температуре реакции в течение 16 ч.

Реакция соединения 2 с прокаленной медью (Cu\*) в таких же условиях дала смесь с незначительным содержанием арена 5, при этом относительное количество соединения 6 осталось практически неизменным (схема 4).

Взаимодействие дисульфана 2 с прокаленным железом (Fe\*) приводит к смеси (схема 5, строка 1), близкой по составу к полученной при нагревании этого соединения в отсутствие металла. Увеличение относительного количества железа не вносит существенных изменений в состав смеси (схема 5, строка 2), в то же время увеличение времени реакции приводит к уменьшению содержания исходного соединения, а также полисульфанов в реакционной смеси (схема 5, строка 3). Одновременное увеличение количества железа до 5.7 моль и времени реакции до 30 ч приводит к образованию практически индивидуального сульфана 1 с содержанием примесных соединений не более 2%. Необходимо отметить, что арен 6 обнаруживается в смесях лишь в следовых количествах.

В найденных условиях (время реакции 30 ч, относительное количество железа 5.7 моль) на основе дисульфана 2, 2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилдисульфана (7), 4,4'-бис(трифторметил)-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилдисульфана (8а) и 2,2',4,4'-тетра(трифторметил)-3,3',5,5',6,6'-гексафтордифенилдисульфана (8b) был осуществлен препаративный синтез сульфана 1, 2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилсульфана (9), а также 4,4'бис(трифторметил)-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилсульфана (10а) и 2,2',4,4'-тетра(трифторметил)-3,3',5,5',6,6'-гексафтордифенилсульфана (10b). Целевые соединения выделены с высокими выходами (схема 6).

$C_6F_5SSC_6F_5$ –	$310-320^{\circ}C$	<sub>6</sub> F <sub>5</sub> SC <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	+ $C_6F_5SSC_6F_5$ +	$C_6F_5S_3C_6F_5$	+ $C_6F_5S_4C_6F_5$ +	+ $C_6F_5S_nC_6F_5$
2		1	2	3	4	n > 4
	2.8Fe* 7 ч	72	13	5	4.5	5
	5.7Fe* 7 ч	71	14	6	5	5
	2.8Fe*	87	8	3	2	< 1
	30 ч		0		<b>(D)</b> (D) 19E	

Схема 5

Соотношение по данным ЯМР <sup>19</sup>F



В то же время протекание аналогичной реак-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтор-4,4'-дихлордифешии нилдисульфана (11) в найденных условиях значительно осложнено, по-видимому, термической нестабильностью исходного соединения, в результате при 310-320°С наблюдается сильное осмоление. При снижении температуры процесса до ~ 210°С из реакционной массы удалось выделить 2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтор-4,4'-дихлордифенилсульфан (12) и 1,4-бис[(2,3,5,6-тетрафтор-4-хлорфенил)сульфанил]-2,3,5,6-тетрафторбензол (13), при этом выходы оказались невысокими (схема 7).

Превращения дисульфана 2 при нагревании, вероятно, можно объяснить следующей схемой (схема 8).

Схема 6



Дисульфан 2 вначале распадается на 2 тиильных радикала А (уравнение 1) [26]. Далее радикал А атакует молекулу соединения 2 с образованием промежуточного радикального σ-комплекса Б, который, распадаясь, дает продукт 1 и дитиильный радикал В (уравнение 2). Образовавшийся радикал В далее атакует молекулу соединения 2 по атому серы с образованием трисульфана 3 и радикала А (уравнение 3). Появившееся в системе соединение 3 также подвергается атаке радикалом В, давая тетрасульфан 4 и вновь радикал А (уравнение 4). Подобным образом соединение 4 может давать пентасульфан и т.д. Поскольку трисульфан 3 образуется при атаке радикалом В исходного соединения, его количество в реакционной массе должно быть наибольшим по сравнению с дру-





гими полисульфанами, что согласуется с экспериментальными данными. Радикал **B**, реагируя с введенным в реакционную среду металлом, может отдавать последнему атом серы, образуя радикал **A**. Данный процесс может препятствовать образованию высших сульфанов и способствует образованию сульфана **1**.

С целью подтверждения ключевой роли радикала **A** в рассматриваемом процессе была изучена реакция несимметричного (2,3,4,5,6-пентафторфенил)(2',3',5',6'-тетрафторфенил)дисульфана (14). Показано, что при взаимодействии данного дисульфана с прокаленным железом при 310– 320°С образуется смесь (2,3,4,5,6-пентафторфенил)(2',3',5',6'-тетрафторфенил)сульфана (15), и сульфанов 9, 1 в соотношении, близком к 2:1:1 (схема 9), что может свидетельствовать в пользу предложенной радикальной схемы превращений. Сульфан 15 синтезирован нами встречно из бромпентафторбензола и 2,3,5,6-тетрафторбензолтиолята меди(I) аналогично [17].

Дисульфан 14 получен реакцией пентафторбензолтиола с 2,3,5,6-тетрафторбензолсульфенилхлоридом (схема 10).

Отметим, что раствор дисульфана 14 в  $CCl_4$  при стоянии в течение 4 месяцев дает смесь дисульфанов 14, 2 и 7 в соотношении 2:1:1 соответственно.

Исходные дисульфаны 2, 7, 8а-b и 11 получены (схема 11) из соответствующих арентиолов дей-







ствием брома в AcOH при комнатной температуре аналогично [24].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР были записаны на приборах Bruker AV-300 (США) [300.13  $(^{1}H).$ 282.40 (<sup>19</sup>F) МГц], Bruker AV-400 (США) [400.13 (<sup>1</sup>H), 100.61 (<sup>13</sup>C) МГц] или Bruker DRX-500 (США) [125.76 (<sup>13</sup>С) МГц] для растворов образцов в CCl<sub>4</sub>-CDCl<sub>3</sub>, 4:1, v/v [для <sup>19</sup>F] или CDCl<sub>3</sub> [для <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>С]. Химические сдвиги измеряли относительно ТМС [для <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С] или С<sub>6</sub>F<sub>6</sub> [для <sup>19</sup>F]. Константы спин-спинового взаимодействия были измерены в Гц. ИК спектры были записаны на приборе Bruker Vector 22 IR (США) для жидких образцов – в плёнке, для твёрдых – в таблетках KBr. УФ-спектры были записаны на приборе Hewlett Packard 8453 UV (США) для растворов исследуемых образцов в гексане. Молекулярные массы и элементный состав определены методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Electron Corporation DFS (США) (номинальная энергия ионизации 70 эВ). Температуру плавления определяли на приборе Mettler Toledo Thermosystem FP-90 (Швейцария). Элементный анализ выполнен на СНN-анализаторе Carlo Erba (Италия) с модифицированной трубкой для сжигания образца [27]. содержание серы после сжигания образца определяли титрованием азотнокислым барием [28], содержание фтора – методом спектрофотометрии [29].

Использованные в работе реактивы и растворители имели квалификацию «ч».

Полисульфаны 3 и 4 получены по методу [30].

Исходные дисульфаны 2, 7, 11, 8а и 8b получены по следующей методике (аналогично [24]).

К раствору полифторарентиола в ледяной CH<sub>3</sub>COOH (~1.5 мл на 1 г тиола) добавляли при перемешивании по каплям 1.2–1.4 экв брома и далее оставляли на 1 сут. По окончании реакции к полученной массе добавляли воду (~ 6 мл воды на 1 г тиола). Избыток брома отмывали раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, образовавшийся продукт отделяли и сушили над CaCl<sub>2</sub>. Полученный дисульфан анализировали методами ГХ, ЯМР <sup>19</sup>F и <sup>1</sup>H, при необходимости очищали возгонкой.

а. В ампулу помещали полифтордиарилдисульфан, добавляли реагент, ампулу запаивали и помещали в металлический кожух, затем нагревали при 310–320°С. По окончании реакции ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое экстрагировали ~ 2 мл CHCl<sub>3</sub>, анализировали с помощью ЯМР <sup>19</sup>F.

Из 0.15 г (0.38 ммоль) соединения 2 при нагревании в течение 7 ч получали 0.12 г смеси, содержащей соединения 1, 2, 3, 4 и декафтордифенилполисульфиды в соотношении 69:12:7:5:~7 (по данным  $\text{ЯМР}^{19}$ F).

Аналогично, из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения 2 при нагревании в течение 30 ч получали 0.09 г смеси, содержащей соединения **1**, **2**, **3**, **4** и декафтордифенилполисульфиды в соотношении 71:13:6:4:5 (по данным ЯМР <sup>19</sup>F).

При нагревании 0.10 г (0.25 ммоль) соединения 2 и 0.04 г (0.63 ммоль) Си в течение 7 ч получена смесь (0.08 г) соединений **1**, **5** и **6** в соотношении 76:14:10 (по данным ЯМР <sup>19</sup>F).

Аналогично из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения 2 и 0.04 г (0.63 ммоль) Си\* при нагревании в течение 7 ч получена смесь (0.08 г) соединений **1**, **5** и **6** в соотношении 86:2.5:12 (по данным ЯМР <sup>19</sup>F).

При взаимодействии 0.11 г (0.26 ммоль) соединения 2 и 0.04 г (0.72 ммоль) Fe в течение 7 ч получено 0.10 г смеси, содержащей соединения 1, 2, 5 и пентафторбензолтиол в соотношении 73:1.5:15:11 (по данным ЯМР  $^{19}$ F).

Аналогично из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения 2 и 0.04 г (0.72 ммоль) Fe\* при нагревании в течение 7 ч получена смесь (0.08 г) соединений 1, 2, 3, 4 и декафтордифенилполисульфидов в соотношении 72:13:5:4.5:5 (по данным ЯМР <sup>19</sup>F).

При нагревании 0.10 г (0.25 ммоль) соединения 2 с 0.08 г (1.43 ммоль) Fe\* в течение 7 ч получено 0.08 г смеси соединений 1, 2, 3, 4 и декафтордифенилполисульфидов в соотношении 71:14:6:5:5 (по данным ЯМР<sup>19</sup>F).

Из 0.11 г (0.26 ммоль) соединения 2 и 0.04 г (0.72 ммоль) Fe\* при нагревании в течение 30 ч получено 0.09 г смеси соединений 1, 2, 3, 4 и декафтордифенилполисульфанов в соотношении 87:8:3:2:<1 (по данным ЯМР <sup>19</sup>F).

Из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения **2** и 0.08 г (1.43 ммоль) Fe\* при нагревании в течение 30 ч получено 0.08 г практически индивидуального сульфана **1** (по данным ЯМР <sup>19</sup>F содержание примесей не более 2%).

При нагревании 0.10 г (0.27 ммоль) соединения 14 с 0.08 г (1.43 ммоль) Fe\* в течение 30 ч получена смесь соединений 1, 9 и 15 в соотношении 25:24:51 (по данным ЯМР <sup>19</sup>F).

*b*. В ампулу помещали полифтордиарилдисульфан, добавляли прокаленное железо, ампулу запаивали и помещали в металлический кожух, затем нагревали при 310–320°С в течение 30 ч. По окончании реакции ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое экстрагировали  $CHCl_3$ ,  $3\times5$  мл. Экстракт упаривали, остаток перегоняли с паром и сушили над  $CaCl_2(a)$ , либо возгоняли в вакууме (*b*). Полученное вещество анализировали методами ГХ, ЯМР <sup>19</sup>F и <sup>1</sup>H.

Из 1.92 г (4.83 ммоль) соединения **2** и 1.58 г (28.89 ммоль) Fe\* (обрабатывали по методу *a*) получали 1.54 г соединения **1** (содержание по данным ГХ – 97.8%), выход 84%.

Аналогично из 1.93 г (5.32 ммоль) соединения 7 и 1.69 г (30.26 ммоль) Fe\* (обрабатывали по методу *a*) получали 1.48 г соединения **9** (содержание по данным  $\Gamma X - 98.4\%$ ), выход 83%.

Из 2.06 г (4.13 ммоль) соединения **8a** и 1.34 г (23.99 ммоль) Fe\* (обрабатывали по методу *a*) получали 1.54 г соединения **10a** (содержание по данным ГХ – 98.2%), выход 78%.

Аналогично из 1.93 г (3.23 ммоль) соединения **8b** и 1.05 г (18.80 ммоль) Fe\* (обрабатывали по методу *b*) получали 1.48 г соединения **10b** (содержание по данным ГХ – 98.8%), выход 71%.

В ампулу помещали 2.22 г (5.15 ммоль) дисульфана 11, добавляли 1.66 г (29.72 ммоль) прокаленного железа, ампулу запаивали и помещали в металлический кожух, затем нагревали при 200-210°С в течение 16 сут. По окончании реакции ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое экстрагировали этилацетатом 3×10 мл. Экстракт очищали фильтрованием через слой силикагеля, получали 1.77 г смеси. Возгонкой в вакууме (~ 2 мм рт.ст.) при 210-220°С получали 0.81 г смеси с содержанием соединений 11, 12 и 13 соответственно 23.3, 54.6 и 11.8% по ГХ. Данную смесь (0.79 г) промывали гексаном 2×4 мл, осадок (0.16 г) перекристаллизовывали из смеси CHCl<sub>3</sub>гексан (1:3), получали 0.06 г аналитически чистого соединения 13. Гексан отгоняли на ротационном испарителе, получали 0.63 г смеси с содержанием соединений 11, 12 и 13 соответственно 20.5, 64.0 и 5.8% по ГХ. 0.61 г данной смеси возгоняли в вакууме (~2 мм рт.ст.) при 155–160°С, получали 0.55 г смеси с содержанием соединений 11 и 12 соответственно 17.8 и 74.9% по ГХ. 0.50 г смеси перекристаллизовывали 2 раза из гексана (из расчета 2 мл гексана на 1 г вещества), получали 0.17 г аналитически чистого дисульфана 12.

**2,2',3,3',5,5',6,6'-Октафтордифенилдисульфан (7).** Т.пл. 41–43°С (38°С [24]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1631, 1608, 1493, 1437, 1429, 1377, 1261, 1232, 1178, 1130, 1117, 951, 918, 885, 858, 849, 714, 689. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgє): 239 (4.14), 288 (3.75). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 7.16 т.т (H<sup>4,4'</sup>,  $J_{\text{H}^4}$ - $_{\text{F}^3}$ ,5' 9.5,  $J_{\text{H}^4}$ - $_{\text{F}^2}$ ,6' 7.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 108.8 т.т (С<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  23.0,  $^3J_{\text{CF}} \sim 1.0$  Гц), 116.1 т (С<sup>1,1'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  21.0 Гц), 145.8 д.м ( $^1J_{\text{CF}}$  252.0 Гц), 146.8 д.д.д.д ( $^1J_{\text{CF}}$  250.0,  $^2J_{\text{CF}}$ 14.0,  $^3J_{\text{CF}}$  4.0,  $^4J_{\text{CF}} \sim 2.0$  Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м.д.: 25.0 м (F<sup>3,3',5,5'</sup>), 29.5 м (F<sup>2,2',6,6'</sup>). Найдено, %: С 39.83; H 0.81; F 41.68; S 17.35.  $M^+$  361.9466. С $_{12}H_2F_8S_2$ . Вычислено, %: С 39.79; H 0.56; F 41.56; S 17.70. M<sup>+</sup> 361.9465.

**4,4'-Бис(трифторметил)-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилдисульфан (8а).** Т.пл. 29–30°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1643, 1610, 1483, 1417, 1398, 1325, 1259, 1188, 1155, 984, 943, 825, 715, 665. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgє): 238 (4.23), 295 (3.93). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 112.2 к.т (С<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  35.0, ~12.5 Гц), 119.8 т (С<sup>1,1'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  20.5 Гц), 120.4 к.т.т (СF<sub>3</sub>, <sup>1</sup> $J_{\text{CF}} \sim 276.0$ , <sup>3</sup> $J_{\text{CF}}$  3.0, <sup>4</sup> $J_{\text{CF}}$  1.5 Гц), 144.1 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  252.0 Гц), 147.1 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  264.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 23.8 м (F<sup>3,3',5,5'</sup>), 32.2 м (F<sup>2,2',6,6'</sup>), 105.3 т (4,4'-СF<sub>3</sub>,  $J_{4-\text{CF}_3-\text{F}}$ <sup>3,5</sup> =  $J_{4'-\text{CF}_3-\text{F}}$ <sup>3',5'</sup> 22.0 Гц). Найдено, %: С 34.05; F 53.34; S 12.68.  $M^+$  497.9210. С<sub>14</sub>F<sub>14</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 34.05; F 53.38; S 12.87.  $M^+$  497.9212.

2,2',4,4'-Тетра(трифторметил)-3,3',5,5',6,6'гексафтордифенилдисульфан (8b). Т.пл. 44-45°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1632, 1589, 1483, 1468, 1454, 1439, 1367, 1331, 1236, 1200, 1159, 1144, 1076, 951, 879, 804, 735, 673, 650, 557, 536, 455, 440. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lge): 239 (4.18), 293 (3.79). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 112.5 к.д.д (С<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 35.0, 18.0, 10.5 Гц), 117.2 к.д.д (С<sup>2,2'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 32.5, 11.0, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> ~ 4.5 Гц), 120.1 к (СF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> 276.0 Гц), 121.1 к (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 276.0 Гц), 130.2 д (C<sup>1,1'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 18.0 Гц), 149.0 д.д.д (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 251.0, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> ~ 4.5 Гц), 150.4 д.д.д (<sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> 273.0, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 18.0, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> ~ 6.0 Гц), 153.7 д (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 273.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м.д.: 37.8 уш.к.д ( $F^{5,5'}$ ,  $J_F^{5}_{4-CF_3} = J_F^{5'}_{-4'-CF_3} \sim 24.0$ ,  $J_{\rm F}^{5}_{-{\rm F}}^{6} = J_{\rm F}^{5'}_{-{\rm F}}^{6'} \sim 23.0$  Гц), 38.6 д.д ( ${\rm F}^{6,6'}$ ,  $J_{\rm F}^{6}_{-{\rm F}}^{5} =$ J<sub>F</sub>6'<sub>-F</sub>5' = 23.0, J<sub>F</sub>6<sub>-F</sub>3 = J<sub>F</sub>6'<sub>-F</sub>3' 14.5 Гц), 49.2 к.к.д.д  $(F^{3,3'}, J_{F^{3}-2-CF_{3}} = J_{F^{3'}-2'-CF_{3}} = 34.0, J_{F^{3}-4-CF_{3}} =$  $J_{\rm F}^{3'}$ -4'-CF<sub>3</sub> 23.0,  $J_{\rm F}^{3}$ -F<sup>6</sup> =  $J_{\rm F}^{3'}$ -F<sup>6</sup> 14.5,  $J_{\rm F}^{3}$ -F<sup>5</sup> =  $J_{\rm F}^{3'}$ -F<sup>5</sup>

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

~ 2.5 Гц), 105.2 д.д (4,4'-CF<sub>3</sub>,  $J_{4-CF_3-F^3} = J_{4'-CF_3-F^3}$ ' 23.0,  $J_{4-CF_3-F^5} = J_{4'-CF_3-F^5}$ ' 24.0 Гц), 108.5 д (2,2'-CF<sub>3</sub>,  $J_{2-CF_3-F^3} = J_{2'-CF_3-F^3}$ ' 34.0 Гц). Найдено, %: С 32.08; F 56.74; S 10.70.  $M^+$  597.9153. C<sub>16</sub>F<sub>18</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 32.12; F 57.15; S 10.72.  $M^+$  597.9149.

**2,2',3,3',5,5',6,6'-Октафтордифенилсульфан** (9). Т.пл. 41.5–43°С (44–45°С [17]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1633, 1618, 1594, 1493, 1439, 1381, 1271, 1244, 1230, 1176, 1122, 912, 893, 856, 723, 713, 669. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgɛ): 249 (3.99), 269 (3.93). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н,  $\delta$ , м.д.: 7.10 т.т (H<sup>4,4'</sup>,  $J_{\text{H}^4\text{-F}}{}^{3,5} = J_{\text{H}^4}{}^{-}{}^{3',5'}$  9.5,  $J_{\text{H}^4\text{-F}}{}^{2,6} = J_{\text{H}^4}{}^{-}{}^{2',6'}$  7.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 107.5 т (С<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  23.0 Гц), 112.0 т (С<sup>1,1'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  20.0 Гц), 146.0 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$ 251.0 Гц), 146.7 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  250.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 24.6 м (F<sup>3,3',5,5'</sup>), 28.6 м (F<sup>2,2',6,6'</sup>). Найдено, %: С 43.56; Н 0.59; F 45.99; S 9.60.  $M^+$ 329.9741. С<sub>12</sub>Н<sub>2</sub>F<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 43.65; Н 0.61; F 46.03; S 9.71.  $M^+$  329.9744.

**4,4'-Бис(трифторметил)-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилсульфан (10а).** Т.пл. 64–66°С (68–69°С [21]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1647, 1619, 1593, 1483, 1404, 1331, 1186, 1157, 978, 949, 831, 715. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgɛ): 254 (3.97), 280 (4.09). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 112.3 к.т (C<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  35.0, ~ 12.5 Гц), 115.2 м (C<sup>1,1'</sup>), 120.4 к.м (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  276.0 Гц), 144.2 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  264.0 Гц), 146.7 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  252.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 23.6 м (F<sup>3,3',5,5'</sup>), 31.1 м (F<sup>2,2',6,6'</sup>), 105.3 т (4,4'-CF<sub>3</sub>,  $J_{4-\text{CF}_3-\text{F}}$ <sup>3,5</sup>= $J_{4'-\text{CF}_3-\text{F}}$ <sup>3',5'</sup>22.0 Гц). Найдено, %: С 36.42; F 57.07; S 6.88. *M*<sup>+</sup> 465.9489. С<sub>14</sub>F<sub>14</sub>S. Вычислено, %: С 36.07; F 57.05; S 6.88. *M*<sup>+</sup> 465.9492.

**2,2',4,4'-Тетра(трифторметил)-3,3',5,5',6,6'**гексафтордифенилсульфан (10b). Т.пл. 56–58°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1633, 1595, 1483, 1466, 1448, 1371, 1333, 1238, 1198, 1169, 1134, 1078, 953, 881, 806, 763, 735, 652, 563, 538, 461, 440. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgɛ): 306 (4.17), 282 (3.98), 260 (3.84). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 112.3 к.д.д (С<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{СF}}$  35.0, 18.0, 11.0 Гц), 116.6 к.д.д (С<sup>2,2'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{СF}}$  33.0, 13.0, <sup>3</sup> $J_{\text{СF}} \sim 5.0$  Гц), 120.2 к.м (СF<sub>3</sub>, <sup>1</sup> $J_{\text{СF}} \sim 275.5$  Гц), 121.4 к.м (СF<sub>3</sub>, <sup>1</sup> $J_{\text{CF}} \sim 275.0$  Гц), 127.7 д.м (С<sup>1,1'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{СF}} \sim 18.0$  Гц), 147.2 д.д.д (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  273.0, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  14.0, <sup>3</sup> $J_{\text{CF}} \sim 6.5$  Гц), 150.2 д.д.д (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  273.0, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  18.0, <sup>3</sup> $J_{\text{CF}} \sim 6.5$  Гц), 153.7 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  272.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 35.5 м (F<sup>6,6'</sup>), 37.6 уш.к.д (F<sup>5,5'</sup>,  $J_{\text{F}^3-4-\text{CF}_3} = J_{\text{F}^3'-4-\text{CF}_3} \sim 24.0, J_{\text{F}^5-\text{F}}^6 = J_{\text{F}^5-\text{F}}^6 \sim 23.0$  Гц), 49.9 к.к.д ( $F^{3,3'}$ ,  $J_{F^{3}-2-CF_{3}} = J_{F^{3'}-2'-CF_{3}}$  33.0,  $J_{F^{3}-4-CF_{3}} = J_{F^{3'}-4'-CF_{3}}$  22.5,  $J_{F^{3}-F^{6}} = J_{F^{3'}-F^{6'}} \sim 13.5$  Гц), 105.3 д.д (4,4'-CF<sub>3</sub>,  $J_{4-CF_{3}-F^{5}} = J_{4'-CF_{3}-F^{5'}}$  24.0,  $J_{4-CF_{3}-F^{3}} = J_{4'-CF_{3}-F^{3'}}$  22.5 Гц), 108.5 д.д (2,2'-CF<sub>3</sub>,  $J_{2-CF_{3}-F^{3}} = J_{2'-CF_{3}-F^{3'}}$  33.0,  $J_{2-CF_{3}-F^{6}} = J_{2'-CF_{3}-F^{6'}}$  4.5 Гц). Найдено, %: С 34.30; F 60.38; S 6.06.  $M^{+}$  565.9422. С<sub>16</sub>  $F_{18}$  S. Вычислено, %: С 33.94; F 60.40; S 5.66.  $M^{+}$  565.9428.

**2,2',3,3',5,5',6,6'-Октафтор-4,4'-дихлордифенилдисульфан (11).** ГХ 99.6%, т.пл. 60–62°С (57.5–58.5°С [31]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1622, 1485, 1446, 1389, 1375, 1335, 1254, 1007, 964, 955, 820, 611, 509. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgɛ): 234 (4.26), 250 (4.23), 289 (плечо, 3.86). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 113.9 т ( $C^{1,1'}$ , <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  21.0 Гц), 115.9 т.т ( $C^{4,4'}$ , <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  19.0, <sup>3</sup> $J_{\text{CF}}$  3.0 Гц), 144.2 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  254.0 Гц), 147.1 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  251.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м.д.: 23.3 м ( $F^{3,3',5,5'}$ ), 30.7 м ( $F^{2,2',6,6'}$ ). Найдено, %: С 33.53; Cl 16.56; F 34.76; S 14.87.  $M^+$  429.8679. C<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 33.43; Cl 16.45; F 35.25; S 14.87.  $M^+$  429.8685.

**2,2',3,3',5,5',6,6'-Октафтор-4,4'-дихлордифенилсульфан (12).** Т.пл. 87–89°С (92–93°С [31]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1473, 1452, 1390, 1377, 1257, 1030, 999, 958, 820, 739, 729, 633, 600, 517. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgє): 224 (4.41), 227 (4.42), 253 (4.27), 227 (4.24). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 109.6 т (С<sup>4,4'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  21.0 Гц), 114.7 т.т (С<sup>1,1'</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  19.0, <sup>3</sup> $J_{\text{CF}}$ 2.5 Гц), 144.3 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  253.0 Гц), 147.0 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$ 252.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 23.0 м (F<sup>3,3',5,5'</sup>), 29.9 м (F<sup>2,2',6,6'</sup>). Найдено, %: С 36.95; СІ 18.11; F 37.90; S 8.20. *M*<sup>+</sup> 397.8958. С<sub>12</sub>Сl<sub>2</sub>F<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 36.11; СІ 17.77; F 38.08; S 8.03. *M*<sup>+</sup> 397.8965.

**1,4-Бис[(2,3,5,6-тетрафтор-4-хлорфенил)**сульфанил]-2,3,5,6-тетрафторбензол (13). Т.пл. 159–160°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>:1476, 1466, 1406, 1396, 1379, 1257, 1246, 1012, 1003, 995, 822, 810, 737, 725, 644, 598, 519. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgɛ): 222 (4.12), 259 (3.96), 288 (4.13). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 109.1 т (C<sup>1',1"</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  20.0 Гц), 113.0 м (C<sup>1,4</sup>), 114.9 т (C<sup>4',4"</sup>, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  19.0 Гц), 144.3 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$ 253.0 Гц), 146.5 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  255.0 Гц), 147.0 д.м (<sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$ 252.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 23.1 м (F<sup>3'3",5',5"</sup>), 30.0 с (F<sup>2,3,5,6</sup>), 30.2 м (F<sup>2',2",6',6"</sup>). Найдено, %: С 36.96; Cl 11.90; F 38.88; S 11.09.  $M^+$  577.8631. C<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>12</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 37.33; Cl 12.24; F 38.36; S 11.07.  $M^+$  577.8621.

(2,3,4,5,6-Пентафторфенил)(2',3',5',6'-тетрафторфенил)дисульфан (14). К раствору 0.74 г (3.70 ммоль) пентафторбензолтиола в 20 мл СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> при −10÷−20°С при перемешивании добавляли по каплям 0.80 г (3.70 ммоль) 2,3,5,6-тетрафторбензолсульфенилхлорида [32] в 10 мл СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> отгоняли на ротационном испарителе. Выход 1.40 г (98%). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1637, 1610, 1514, 1491, 1433, 1400, 1379, 1234, 1178, 1149, 1143, 984, 951, 920, 887, 856, 714, 669, 636, 513, 407. УФ спектр (гексан), λ<sub>макс</sub>, нм (lgε): 241 (4.13), 282 (3.73). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 7.18 т.т (Н<sup>4</sup>', J<sub>H</sub><sup>4</sup>'<sub>-F</sub><sup>3</sup>',5' 9.5, J<sub>H</sub><sup>4</sup>'<sub>-F</sub><sup>2</sup>',6' 7.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 108.9 т.т (С<sup>4</sup>', <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 23.0, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> ~ 1.0 Гц), 110.4 т.д.т (С<sup>1</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 21.5, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> 4.5,  ${}^{3}J_{\rm CF} \sim 1.5$  Гц), 115.9 т (С<sup>1</sup>,  ${}^{2}J_{\rm CF}$  21.0 Гц), 137.7 д.м ( ${}^{1}J_{CF}$  256.0 Гц), 143.2 д.т.т ( $C^{4}$ ,  ${}^{1}J_{CF}$  260.0,  ${}^{2}J_{CF}$ 18.5, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> 5.0 Гц), 145.9 д.д.д.д (<sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> 252.0, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 14.5.0,  ${}^{3}J_{CF}$  10.0,  ${}^{4}J_{CF} \sim 5.0$  Гц), 146.7 д.д.д.д ( ${}^{1}J_{CF}$ 250.0, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 14.0, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> 4.0, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> 2.0 Гц), 147.4 д.д.т.д  $(C^{2,6}, {}^{1}J_{CF} 250.0, {}^{2}J_{CF} 10.0, {}^{3}J_{CF} \sim 4.0, {}^{4}J_{CF} \sim 4.0 \Gamma \text{L}).$ Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, б, м.д.: 2.3 м (F<sup>3,5</sup>), 13.8 т.т (F<sup>4</sup>, J<sub>F</sub>4<sub>-F</sub>3,5 21.0, J<sub>F</sub>4<sub>-F</sub>2,6 3.0 Гц), 25.2 м (F<sup>3',5'</sup>), 29.6 м (F<sup>2',6'</sup>), 30.6 м (F<sup>2,6</sup>). Найдено, %: С 38.18; Н 0.36; F 44.82; S 16.85. M<sup>+</sup> 379.9368. С<sub>12</sub>НF<sub>0</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 37.90; H 0.27; F 44.97; S 16.87. *M*<sup>+</sup> 379.9371.

(2,3,4,5,6-Пентафторфенил)(2',3',5',6'-тетрафторфенил)сульфан (15). Бромпентафторбензол (0.47 г, 1.90 ммоль) и 0.49 г (2 ммоль) 2,3,5,6-тетрафторбензолтиолята меди(I) нагревали при 95-105°С в 4 мл ДМФА в течение 12 ч при перемешивании. Реакционную массу охлаждали и выливали в 8 мл воды и 4 мл концентрированной соляной кислоты. Экстрагировали CHCl<sub>2</sub> (3×5 мл), сушили CaCl<sub>2</sub>. Выход 0.64 г (77%) вещества с содержанием сульфана 15 79.0%. Возгоняли 0.52 г полученного вещества в статическом вакууме при 85-90°С и ~12 мм рт.ст. Получали 0.36 г продукта с содержанием сульфана 15 91.5%. Перекристаллизацией из гексана получали 0.28 г аналитически чистого соединения 15. Т.пл. 53-55°С (52.5-53.5°С [17]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1641, 1620, 1518, 1491, 1439, 1408, 1290, 1261, 1236, 1176, 1128, 1119, 1090, 1026, 976, 916, 893, 856, 729, 714, 669, 638, 515, 434, 409. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgɛ): 229 (3.84), 248 (3.92), 266 (3.90). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.11 т.т (Н<sup>4</sup>', *J*<sub>H</sub>4'<sub>-F</sub>3',5' 9.5, *J*<sub>H</sub>4'<sub>-F</sub>2',6' 7.5 Гц).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 106.0 т.м (С<sup>1</sup>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> ~ 20.0 Гц), 107.8 т.т (С<sup>4'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> ~ 23.0, J<sub>CF</sub> ~ 1.0 Гц), 111.9 т.м (С<sup>1'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> ~ 19.0 Гц), 137.7 д.м (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 255.0 Гц), 142.5 д.т.т (С<sup>4</sup>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 258.0, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> ~ 13.5, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> 5.0 Гц), 145.9 д.д.д.д. (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 252.0, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 15.0, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> 10.0, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> ~ 4.5 Гц), 146.5 д.д.д.д. (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 249.5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 14.5, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> 4.0, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> 2.0 Гц), 147.3 д.д.т.д (С<sup>2,6</sup>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 250.0, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 11.0, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> ~ 4.0, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> ~ 4.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 1.9 м (F<sup>3,5</sup>), 19.9 т.т (F<sup>4</sup>, J<sub>F</sub>4<sub>-F</sub>3,5 21.0, J<sub>F</sub>4<sub>-F</sub>2,6 3.0 Гц), 24.9 м (F<sup>3',5'</sup>), 28.5 м (F<sup>2',6'</sup>), 30.1 м (F<sup>2,6</sup>). Найдено, %: С 41.08; Н 0.18; F 48.61; S 9.88. *M*<sup>+</sup> 347.9647. С<sub>12</sub>HF<sub>9</sub>S. Вычислено, %: С 41.39; Н 0.29; F 49.11; S 9.21. *M*<sup>+</sup> 347.9650.

#### выводы

При нагревании симметричных полифторированных дисульфанов с железом получаются соответствующие сульфаны. В отсутствие железа в реакционной смеси образуются как целевые сульфаны, так и полисульфаны. Несимметричные дисульфаны в этих же условиях дают смесь сульфанов симметричного и несимметричного строения, поскольку процесс носит радикальный характер.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические и спектральные исследования выполнены сотрудниками Химического исследовательского центра коллективного пользования научным оборудованием СО РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания 0238-2021-0002.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никульшин Павел Викторович, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-3597-437X

Бредихин Роман Андреевич, ORCID: http:// doi.org/0000-0003-0306-6067

Максимов Александр Михайлович, ORCID: http://doi.org/0000-0002-3666-1199

Платонов Вячеслав Евдокимович, ORCID: http://doi.org/0000-0003-4827-3254

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry. Synthesis, Reactivity, Applications. 2nd Completely Revised and Enlarged Edn. Weinheim: Wiley-VCH, 2013. doi 10.1002/9783527651351
- Andrews M.D., Hepworth D., Middleton D.S. Пат. 6800652B2 (2004). США. С.А. 2004, 140, 199209.
- Hashimoto K. Central Nervous System Agents Med. Chem. 2007, 7, 177–182. doi 10.2174/ 187152407781669161
- Smith G., Mikkelsen G., Eskildsena J., Bundgaard C. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3981–3984. doi 10.1016/j.bmcl.2006.05.017
- 5. Ranganathan K., Parthiban A. *Polymer.* **2018**, *135*, 295–304. doi 10.1016/j.polymer.2017.12.031
- Lee K.-S., Kim J.-P., Lee J.-S. *Polymer*. 2010, 51, 632– 638. doi 10.1016/j.polymer.2009.12.020
- Aljoumaa K., Qi Y., Ding J., Delaire J.A. Macromolecules. 2009, 42, 9275–928. doi 10.1021/ ma900930q
- Lee K.-S., Lee J.-S. Chem. Materials. 2006, 18, 4519– 4525. doi 10.1021/cm0610027
- Kim J.-P., Kang J.-W., Kim J.-J., Lee J.-S. J. Polymer Sci. Part A. 2003, 41, 1497–1503. doi 10.1002/ pola.10694
- Pagel M.D., Daryaei I., Shepard A. Междунар. заявка WO 2018169942 A1. *С.А.* 2018, *169*, 394259.
- Unger E.C., Meuillet E.J., Dayei I., Acosta M.F. Междунар. заявка WO 2020247315 A1. *С.А.* 2020, *174*, 149258.
- Evans E.D., Gates Z.P., Sun Z.-Y.J., Mijalis A.J., Pentelute B.L. *Biochemistry*. 2019, *58*, 1343–1353. doi 10.1021/acs.biochem.8b00940
- Evans E.D., Pentelute B.L. Org. Biomol. Chem. 2019, 17, 1862–1868. doi 10.1039/c8ob01678j
- Lautrette G., Touti F., Lee H.G., Dai P., Pentelute B.L. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 8340–8343. doi 10.1021/ jacs.6b03757
- Zhang C., Dai P., Spokoyny A.M., Pentelute B.L. Org. Lett. 2014, 16, 3652–3655. doi 10.1021/ol501609y
- Choi J.-S., Joo S.H. *Biomolec. Ther.* 2020, 28, 18–24. doi 10.4062/biomolther.2019.082
- Belf L.J., Buxton M. W., Fuller G. J. Chem. Soc. 1965, 3372–3379. doi 10.1039/JR9650003372
- Cohen S.C., Reddy M.L.N., Massey A.G. J. Organomet. Chem. 1968, 11, 563–566. doi 10.1016/0022-328X(68)80084-1
- Burdon J., Coe P.L., Fulton M. J. Chem. Soc. 1965, 2094–2096. doi 10.1039/JR9650002094

- Chambers R.D., Cunnigham J.A., Pyke D.A. *Tetrahedron*. **1968**, *24*, 2783–2787. doi 10.1016/ S0040-4020(01)82550-3
- Фурин Г.Г., Терентьева Т.В., Якобсон Г.Г. Изе. СОАН СССР. Сер. хим. наук. 1972, 6, 78–88. [Furin G.G., Terent'eva, T.V. Yakobson, G.G. Izv. Sib. Otdel. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk. 1972, 6, 78–88.]; С.А. 1973, 78, 83964.
- Якобсон Г.Г., Фурин Г.Г., Терентьева Т.В. ЖОрХ. 1974, 10, 799–804. [Yakobson, G.G., Furin G.G., Terent'eva T.V. J. Org. Chem. USSR. 1974, 10, 802– 806.]; C.A. 1974, 81, 25234.
- Hauptmann H., Wladislav B., Nazario L.L., Walter W.F. Lieb. Ann. 1952, 576, 45–60. doi 10.1002/ jlac.19525760106
- Robson P., Stacey M., Stephens R., Tatlow J.C. J. Chem. Soc. 1960, 4754–4760. doi 10.1039/ JR9600004754
- 25. Maksimov, A.M., Platonov, V.E. *Fluorine Notes*. **1999**, *4*, 5–6.
- Plusnin V.F., Ivanov Yu.V., Grivin V.P., Vorobjev D.Y., Larionov S.V., Maksimov A.M., Platonov V.E., Tkachenko N.V., Lemmftyinen H. *Chem. Phys. Lett.* 2000, 325, 153–162. doi 10.1016/S0009-2614(00)00700-4

- Фадеева В.П., Тихова В.Д., Никуличева О.Н. ЖАХ.
   2008, 63, 1197–1210. [Fadeeva V.P., Tikhova V.D., Nikulicheva O.N. J. Anal. Chem. 2008, 63, 1094– 1106.] doi 10.1134/S1061934808110142
- МИ НИОХ СО РАН № 02-2011 «Методика измерений массовой доли серы в органических веществах методом визуального титрования азотнокислым барием». ФР.1.31.2011.10437. https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16
- 29. МУ 08-47/259 Количественный химический анализ органических веществ. Методика выполнения измерений массовой доли фтора в органических веществах спектрофотометрическим методом (МИ НИОХ СО РАН № 05-10). ФР.1.31.2010.07509. https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/16
- Peach M.E. Int. J. Sulfur Chem. 1973, 8, 27–29; C.A. 1974, 80, 132948.
- Фурин Г.Г., Щеголева Л.Н., Якобсон Г.Г. ЖОрХ. 1975, 11, 1290–1297. [Furin G.G., Shchegoleva L.N., Yakobson G.G. J. Org. Chem. USSR. 1975, 11, 1275– 1297.]; C.A. 1975, 83, 78777.
- Butler P.F., Peach M.E. J. Fluor. Chem. 1987, 35, 489– 496. doi 10.1016/S0022-1139(00)81996-X

### Convenient Method for Synthesis of Symmetric Polyfluorinated Diphenyl Sulphanes

P. V. Nikul'shin, R. A. Bredikhin, A. M. Maksimov\*, and V. E. Platonov

N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Science, prosp. Akad. Lavrent'eva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia \*e-mail: maksimov@nioch.nsc.ru

Received July 8, 2021; revised July 28, 2021; accepted August 2, 2021

The thermal behavior of decafluorodiphenyldisulfane in its individual form, as well as in the presence of metals, copper and iron, has been investigated. In a series of polyfluorinated compounds, a method for synthesis of symmetric diarylsulfanes from diaryldisulfanes by the action of iron at high temperature has been suggested. Decafluorodiphenylsulfane, 2,2',4,4'-tetra(trifluoromethyl)-3,3',5,5',6,6'-hexafluorodiphenylsulfane and a number of other symmetric polyfluorodiphenylsulfanes containing hydrogen or chlorine atoms or trifluoromethyl groups in the para-positions of the phenyl rings were obtained by this method in the yields up to 84%.

Keywords: polyfluoroarenes, sulfanes, disulfanes, thermal transformations, iron, copper

УДК 547.057

## СИНТЕЗ ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ ДИТЕРПЕНОИДОВ ИЗ энт-КАУР-16-ЕН-19-ОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДИФИЦИРОВАННЫХ УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ПРЕВО–ВУДВОРДА

© 2021 г. О. Морареску<sup>*a*</sup>, М. Гринько<sup>*a*</sup>, В. Кульчицкий<sup>*a*</sup>, А. Барба<sup>*a*</sup>, О. Гарбуз<sup>*b*</sup>, А. Гуля<sup>*b*</sup>, Н. Унгур<sup>*a*</sup>, \*

<sup>а</sup> Институт химии, лаборатория химии природных и биологически активных соединений, Молдова, 2028 Кишинев, ул. Академическая, 3 <sup>b</sup> Государственный университет Молдовы, лаборатория передовых материалов в биофармацевтике и технике,

1 осубиретвенный университет моловы, мобритория персовых материалов в биофирмицевтике и технике, Молдова, 2009 Кишинев, ул. Алексея Матеевича, 60 \*e-mail: nicon.ungur@gmail.com

> Поступила в редакцию 15.07.2021 г. После доработки 27.07.2011 г. Принята к публикации 10.08.2021 г.

Впервые представлен метод синтеза высокофункционализированных тетрациклических дитерпеноидов из природной энт-каур-16-ен-19-овой кислоты в модифицированных условиях реакции Прево–Вудворда. Химический процесс протекает по необычному пути, приводя в основном к бромированным или перегруппированным производным. Трансформация энт-каур-16-ен-19-овой кислоты образует смесь, состоящую из 17-бром-энт-каур-16Z(16E)-ен-19-овой, 17-бром-15R-ацетокси-энт-каур-16E-ен-19-овой, 17-бром-16S-ацетокси-энт-каур-16-ен-19-овой кислот и 2 известных энт-каурановых производных: 15S-ацетокси-энт-каур-16-ен-19-овой и 15S-гидрокси-энт-каур-16-ен-19-овой кислот. Изучена цитотоксическая активность новых соединений на 2 линиях раковых клеток HeLa и BxPC-3.

Ключевые слова: энт-каур-16-ен-19-овая кислота, дитерпеноид, реакция Прево-Вудворда

DOI: 10.31857/S0514749221120053

#### ВВЕДЕНИЕ

Терпеноиды представляют собой самый разнообразный и обширный класс вторичных метаболитов, обнаруженных в живых организмах. Их роль в природных экосистемах до сих пор остается малоизученной. Сообщества ученых постоянно стремятся раскрыть функцию каждого индивидуального соединения в сложном механизме химических взаимодействий на различных уровнях, начиная от отдельных клеток и заканчивая живыми организмами. Конечная цель таких исследований вытекает из постоянно растущей потребности в новых продуктах и материалах, связанных со здоровьем, питанием, красотой или другими аспектами человеческого существования.

Многие терпеновые соединения уже нашли практическое применение, и все они являются распространенными химическими веществами. В этом контексте тетрациклические энт-каурановые дитерпеноиды – подходящие объекты для изучения, поскольку широко распространены в растениях, в том числе и культивируемых. Практический интерес к этим соединениям многогранен. Энткаураны играют решающую роль в биосинтезе гиббереллинов, важных регуляторов роста растений [1]. Кроме того, растущий интерес к энт-кауранам объясняется перспективностью их применения в фармакологии. Так, исследования растений, используемых в народной медицине, показали, что противомикробная, противовоспалительная, сердечно-сосудистая, мочегонная, цитотоксическая, анти-ВИЧ активность и другие виды их действия тесно связаны с содержанием в них энт-кауранов [2].

Типичными источниками энт-кауранов являются растения, произрастающие в дикой природе в Азии или Южной Америке. Другим значимым ресурсом этих соединений является подсолнечник (Helianthus annuus L.), который содержит большое количество дитерпеноидов во всех частях растения, включая листья, стебли и соцветия [3]. Это крайне доступный и дешевый источник дитерпеноидов, выращиваемый в промышленных масштабах по всему миру. Выделение этих соединений не оказывает отрицательного воздействия на производство подсолнечного масла и основывается на растительных отходах, оставшихся на полях [4]. Химическая модификация природной энткаур-16-ен-19-овой кислоты (1) является удобным подходом к доступным биологически активным дитерпеноидам, представляющим интерес для медицинской химии.

Цель исследования – изучение окислительной функционализации энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) в модифицированных условиях реакции Прево–Вудворда (Prevost–Woodward).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы представили [5] окислительный подход к функционализации двойной связи энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) методом перекисного эпоксидирования и дигидроксилирования тетраоксидом осмия. Поиск в литературе данных об альтернативных условиях дигидроксилирования олефинов привел к сообщению [6] о функционализации двойной связи в измененных условиях реакции Прево–Вудворда, включающей каталитический цикл на основе пары бис(ацетокси)йодбензола и бромида лития (BAIB/LiBr), а также периодата натрия–бромида лития (NaIO<sub>4</sub>/LiBr). Следует отметить, что подобный подход к терпеновым субстратам ранее не использовался.

Трансформация энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) в модифицированных условиях реакции Прево-Вудворда приведена на схеме 1.

энт-Каур-16-ен-19-овую кислоту (1) обрабатывали ВАІВ/LiBr в ледяной уксусной кислоте при 95°С. Сырой продукт реакции пред-





ставлял собой сложную смесь, которую хроматографически разделяли на колонке с силикагелем. Градиентное элюирование позволило выделить 5 функционализированных энт-кауранов, включая новые соединения 2–5 (схема 1). Общий выход продуктов составил 72%, и в порядке возрастания полярности были выделены следующие соединения: изомерные бромиды 2 и 3 (13%), 17-бром-15*R*-ацетокси-энт-каур-16*E*-ен-19-овая кислота (4) (40%), 17-бром-16*S*-ацетоксиэнт-каур-19-овая кислота (5) (17%) и известная [7] 15*S*-ацетокси-энт-каур-16-ен-19-овая кислота (6) (2%).

Смесь изомерных бромидов **2** и **3** была повторно разделена на индивидуальные 17-бром-энт-каур-16*Z*-ен-19-овую (**2**) и 17-бром-энт-каур-16*E*ен-19-овую (**3**) кислоты.

Строение кислоты 2 было установлено на основании данных ЯМР спектроскопии (табл. 1 и 2). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР основывалось на двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты (HSQC, HMBC, COSY, и NOESY). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н включает 2 синглета ангулярных метильных групп при  $\delta_{\rm H}$  1.24 и 0.95 м.д., соответствующих С<sup>18</sup> в экваториальной и С<sup>20</sup> в аксиальной конфигурациях, которые совпадают со структурой энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1), имеющей аксиальную С<sup>19</sup> карбоксильную группу. Другие специфические сигналы в протонном спектре включают сигнал протона, присоединенного к С<sup>13</sup> при  $\delta_{\rm H}$  3.02 м.д. и уширенный синглет при  $\delta_{\rm H}$  5.81 м.д., принадлежащий протону при С<sup>17</sup>.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>С свидетельствует о наличии в структуре метильных групп C<sup>18</sup> ( $\delta_{\rm C}$  28.9 м.д.) и C<sup>20</sup> ( $\delta_{\rm C}$  15.6 м.д.), наряду с 9 метиленовыми углеродами, в том числе и C<sup>15</sup> при  $\delta_{\rm C}$  48.9 м.д.. Также присутствуют сигналы четвертичных углеродов C<sup>4</sup> при  $\delta_{\rm C}$  43.6 м.д., C<sup>8</sup> при  $\delta_{\rm C}$  45.2 м.д., C<sup>10</sup> при  $\delta_{\rm C}$  39.7 м.д. и тетразамещенного олефинового углерода C<sup>16</sup> ( $\delta_{\rm C}$  151.0 м.д.). Сигнал карбоксильного атома C<sup>19</sup> обнаруживается при  $\delta_{\rm C}$ 183.1 м.д. Корреляции в спектре HMBC отражают взаимодействия 3H<sup>20</sup>  $\rightarrow$  C<sup>1</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>9</sup> и C<sup>10</sup>; 3H<sup>18</sup>  $\rightarrow$ C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup> и C<sup>19</sup>; H<sup>9</sup>  $\rightarrow$  C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>, C<sup>11</sup>, C<sup>15</sup>; H<sup>13</sup>  $\rightarrow$  C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>, C<sup>15</sup> и C<sup>16</sup>, подтверждая присвоенные значения (рис. 1). Конфигурация двойной связи (*Z*/*E*) соединения **2** была установлена на основании спектра NOESY. В частности, наблюдали корреляцию протонов  $H^{17} \leftrightarrow H^{15}$ , а также отсутствовало взаимодействие  $H^{17}$  с  $H^{14}$  (рис. 1). Химический сдвиг сигнала  $H^{17}$ находился в менее слабом поле по сравнению с тем же протоном в бромиде **3** ( $\delta_H$  5.81 м.д. в сравнении с  $\delta_H$  5.87 м.д.). В ИК спектре видны полосы поглощения, характерные для карбоксильной группы (1690 см<sup>-1</sup>), экзоциклической двойной связи (3040 см<sup>-1</sup>) и связи С–Вг (740 см<sup>-1</sup>).

17-бром-*энт*-каур-16*Е*-ен-19-овой Структура кислоты (3) была доказана на основании того же набора спектрометрических экспериментов. Так, в ИК спектре соединения 3 присутствуют характерные полосы поглощения карбоксильной группы (1695  $c M^{-1}$ ). лля экзоциклической двойной связи (3030 см<sup>-1</sup>) и связи С-Вг (733 см<sup>-1</sup>). В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н кислоты 3 объективны синглеты метильных групп: С<sup>18</sup> при  $\delta_{\rm H}$  1.25 м.д. и С<sup>20</sup> при  $\delta_{\rm H}$  0.94 м.д., уширенный синглет протона С<sup>13</sup> ( $\delta_{\rm H}$  2.76 м.д.) и триплет протона С<sup>17</sup> (б<sub>н</sub> 5.87 м.д., *J* 2.5 Гц). В спектре ЯМР <sup>13</sup>С имеются сигналы  $C^{18}$  ( $\delta_C$  28.9 м.д.),  $C^{20}$ (б<sub>с</sub> 15.6 м.д.) метильных групп и 9 метиленовых атомов углерода. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С подтверждает энт-каурановый скелет, включая сигналы тетразамещенных четвертичных углеродов С<sup>4</sup> (б<sub>С</sub> 43.6 м.д.), С<sup>8</sup> ( $\delta_{\rm C}$  43.7 м.д.), С<sup>10</sup> ( $\delta_{\rm C}$  39.7 м.д.) и олефинового углерода С<sup>16</sup> ( $\delta_{\rm C}$  152.5 м.д.), также присутствует карбоксильная группа С<sup>19</sup> ( $\delta_{C}$ 183.6 м.д.). Такое отнесение подтверждается НМВС спектром, включающим корреляции  $3H^{20} \rightarrow C^{1}, C^{5}, C^{9} \mu C^{10}; 3H^{18} \rightarrow C^{3}, C^{4}, C^{5} \mu$  $C^{19}$ ;  $H^9 \rightarrow C^8$ ,  $C^{10}$ ,  $C^{11}$ ,  $C^{15}$ ;  $H^{13} \rightarrow C^{12}$ ,  $C^{14}$ ,  $C^{15}$ и С<sup>16</sup>. Эти данные аналогичны спектральным характеристикам бромида 2, за исключением конфигурации двойной связи. Вывод был сделан на основании спектра NOESY, который показывает отчетливые взаимодействия протонов  $H^{11} \leftrightarrow H^{17} \leftrightarrow H^{13}$  (рис. 2), подтверждая Е-конфигурацию двойной связи соединения 3.

Кислота **4** включает ацетатную группу, наличие которой в ИК спектре наглядно демонстрируется характерной полосой поглощения при 1725 см<sup>-1</sup>, карбоксильную группу при 1690 см<sup>-1</sup>, а также экзоциклическую двойную связь при 3100 см<sup>-1</sup>

Положение атома	Соединение							
углерода	2	3	4	5	6			
1	1.89, м 0.80, м	1.87, м 0.81, м	1.87, м 0.81, м	1.83, м 0.79, м	1.88, м 0.82, м			
2	1.52, м 1.42, м	1.58, м 1.42, м	1.85, м 1.43, м	1.85, м 1.45, м	1.85, м 1.44, м			
3	2.17, м 1.0, м	2.16, м 1.02, м	2.16, м 1.02, м	2.15, м 1.00, м	2.14, м 1.00, м			
4	_	_	_	_	_			
5	1.04, м	1.09, м	1.09, м	1.05, м	1.08, м			
6	1.84, м	1.85, м 1.80, м	1.86, м 1.76, м	1.82, м 1.76, м	1.85, м 1.76, м			
7	1.51, м 1.42, м	1.54, м 1.50, м	1.69, м 1.22, м	1.55, м 1.42, м	1.64, м 1.23, м			
8	_	_	_	_	-			
9	1.06, м	1.09, м	1.09, м	1.01, м	1.09, м			
10	-	_	_	_	_			
11	1.61, м 1.45, м	1.85, м 1.42, м	1.66, м 1.43, м	1.65, м 1.42, м	1.60, м 1.53, м			
12	1.78, м 1.48, м	1.58, м 1.49, м	1.77, м 1.49, м	1.71, м 1.50, м	1.60, м 1.49, м			
13	3.02, уш.с	2.76, уш.с	3.12, уш.с	2.47, уш.с	2.78, уш.с			
14	2.03, м 1.18, м	2.08, м 1.21, м	1.99, м 1.51, м	1.97, м 1.48, м	1.96, м 1.44, м			
15	2.04, м	2.11, м 1.97, м	5.16, c	2.03, м 1.71, м	5.26, c			
16	_	_	_	_	_			
17	5.81, уш.с	5.87, т, 2.5	6.38, уш.с	4.35, д, 11.1 3.89, д, 11.1	5.09, уш.с			
18	1.24, c	1.25, c	1.23, c	1.23, c	1.23, c			
19	_	_	_	_	-			
20	0.95, c	0.94, c	0.96, c	0.954, c	0.95, c			
Me (OAc)			2.06, c	2.05, c	2.07, c			

Таблица 1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц,  $\delta_{\rm H}$ , *J*, Гц) соединений 2–6

и связь С–Вг при 730 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н присутствуют синглеты ангулярных С<sup>18</sup> экваториального и С<sup>20</sup> аксиального метилов при  $\delta_{\rm H}$  1.23 и 0.96 м.д., соответственно. Другими специфическими сигналами протонного спектра яв-

ляются сиглет ацетатной группы при  $\delta_{\rm H}$  2.06 м.д., уширенный синглет протона  $C^{13}$  при  $\delta_{\rm H}$  3.12 м.д., синглет протона  $C^{15}$  при  $\delta_{\rm H}$  5.16 м.д. и уширенный синглет протона  $C^{17}$  при  $\delta_{\rm H}$  6.38 м.д. Данные ЯМР  $^{13}$ С подтверждают наличие  $C^{18}$  ( $\delta_{\rm C}$  28.9 м.д.),  $C^{20}$ 

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

1709

п	Соединение							
Положение атома углерода	2	3	4	5	6			
1	40.7, т	40.6, т	40.6, т	40.5, т	40.6, т			
2	19.0, т	19.0, т	19.0, т	18.9, т	19.0, т			
3	37.8, т	37.7, т	37.6, т	37.7, т	37.7, т			
4	43.6, c	43.6, c	43.7, c	43.7, c	43.7, c			
5	56.9, д	56.9, д	56.6, д	56.6, д	56.7, д			
6	21.8, т	21.8, т	20.8, т	21.8, т	20.8, т			
7	41.1, т	40.9, т	34.7, т	41.8, т	34.7, т			
8	45.2, c	43.7, c	48.6, т	45.0, c	47.5, c			
9	54.9, д	54.6, д	52.4, д	52.7, д	53.0, д			
10	39.7, c	39.7, c	39.9, c	39.6, c	39.9, c			
11	18.9, т	18.4, т	19.0, т	18.6, т	18.4, т			
12	28.9, т	32.7, т	28.7, т	25.4, т	32.7, т			
13	43.1, д	44.0, д	41.9, д	44.0, д	42.6, д			
14	39.1, т	40.2, т	36.6, т	37.1, т	37.2, т			
15	48.9, т	49.4, т	82.8, д	52.7, т	83.0, д			
16	151.0, c	152.5, c	151.4, c	90.0, c	155.5, c			
17	94.6, д	95.3, д	104.6, д	34.7, т	109.0, т			
18	28.9, к	28.9, к	28.9, к	28.9, к	28.9, к			
19	183.1, c	183.6, c	183.6, c	183.9, c	183.9, c			
20	15.6, к	15.6, к	15.7, к	15.4, к	15.8, к			
CO (OAc)			170.9, c	170.9, c	171.1, c			
Me (OAc)			21.1, к	22.3, к	21.3, к			

**Таблица 2.** Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц,  $\delta_{C}$ , м, *J*, Гц) соединений **2–6** 



Рис. 1. Выбранные HMBC, COSY и NOESY корреляционные взаимодействия соединения 2



Рис. 2. Выбранные NOESY корреляционные взаимодействия соединений 3-5

( $\delta_{C}$  15.7 м.д.) и ОАс ( $\delta_{C}$  21.1 м.д.) метилов, наряду с 9 метиленовыми группами, принадлежащими С<sup>1</sup> ( $\delta_{\rm C}$  40.6 м.д.), C<sup>2</sup> ( $\delta_{\rm C}$  19.0 м.д.), C<sup>3</sup> ( $\delta_{\rm C}$  37.6 м.д.), C<sup>6</sup>  $(\delta_{C}$  20.8 м.д.),  $C^{7}$  ( $\delta_{C}$  34.7 м.д.),  $C^{11}$  ( $\delta_{C}$  19.0 м.д.),  $C^{12}$ ( $\delta_{\rm C}$  28.7 м.д) и C<sup>14</sup> ( $\delta_{\rm C}$  36.6 м.д.) атомам углерода. Присутствуют сигналы тетразамещенных углеродов С<sup>4</sup>, С<sup>8</sup> и С<sup>10</sup> при б<sub>С</sub> 43.7, 48.6 и 39.9 м.д., соответственно, наряду с олефиновым С<sup>16</sup> (б<sub>С</sub> 151.4 м.д.), карбонильным АсО-С<sup>15</sup> (б<sub>с</sub> 170.9 м.д.) и карбоксильным С<sup>19</sup> (б<sub>с</sub> 183.6 м.д.) фрагментами. Корреляции в спектре НМВС аналогичны таковым кислот 2 и 3, за исключением дополнительного взаимодействия  $H^{15}$  и ОАс ( $\delta_{C}$  170.9 м.д.) с  $C^{9}$ , С<sup>13</sup>, С<sup>14</sup> и С<sup>16</sup>. Конфигурация группы АсО-С<sup>15</sup> была установлена на основе спектра NOESY, показывающего взаимодействия  $H^9 \leftrightarrow H^{15} \leftrightarrow H^{17}$ и  $2H^{14} \leftrightarrow H^{13} \leftrightarrow 2H^{12}$  (рис. 2), что соответствует  $\alpha$ -ориентированному C<sup>15</sup> протону.

Согласно спектральным данным, соединение 5 является продуктом присоединения по двойной связи. В ИК спектре наблюдаются полосы поглощения, характерные для карбоксильной (1690 см<sup>-1</sup>), АсО– (1717 см<sup>-1</sup>) и С–Вг (720 см<sup>-1</sup>) функциональных групп. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н показывает синглеты С<sup>18</sup> ( $\delta_{\rm H}$  0.95 м.д.), С<sup>20</sup> ( $\delta_{\rm H}$  1.23 м.д.) и ацетокси- ( $\delta_{\rm H}$  2.05 м.д.) метилов, уширенный триплет протона С<sup>13</sup> ( $\delta_{\rm H}$  2.47 м.д.) и дублеты протонов С<sup>17</sup> ( $\delta_{\rm H}$  3.89 и 4.35 м.д., КССВ 11.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С подтверждает наличие энт-кауранового скелета, а также показывает

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

наличие дополнительных ацетатного фрагмента ( $\delta_{\rm C}$  22.3 м.д.) и C<sup>17</sup> метиленового углерода ( $\delta_{\rm C}$  34.7 м.д.). Два карбонила ацетатной и карбоксильной групп представлены сигналами при  $\delta_{\rm C}$  170.9 и 183.9 м.д. соответственно. Наиболее значимые корреляции в HMBC спектре, показанные в соединении **5**, включают 3H<sup>20</sup>  $\rightarrow$  C<sup>1</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>9</sup>, C<sup>10</sup>; 3H<sup>18</sup>  $\rightarrow$  C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>19</sup>; H<sup>9</sup>  $\rightarrow$  C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>, C<sup>11</sup>, C<sup>15</sup>; H<sup>13</sup>  $\rightarrow$  C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>, C<sup>15</sup>, C<sup>16</sup>; 2H<sup>17</sup>  $\rightarrow$  C<sup>13</sup>, C<sup>15</sup>, C<sup>16</sup> взаимодействия. На основе спектра NOESY была установлена  $\alpha$ -конфигурация ацетоксигруппы, показывающая специфическую корреляцию протонов 2H<sup>17</sup>  $\leftrightarrow$  2H<sup>15</sup> (рис. 2).

Ацетат **6** показал идентичные спектральные данные с описанной в литературе 15α-ацетоксиэнт-каур-16-ен-19-овой кислотой [7], известной также как ацетоксиграндифлоровая кислота. Доказав структуру всех продуктов, образующихся в ходе реакции, можно сделать важные выводы, связанные с действием модифицированных реагентов Прево–Вудворда на тетрациклическую энт-кауреновую кислоту **1**.

Прежде всего следует отметить, что бифункционализация двойной связи происходит совершенно по-другому, чем в случае более простых субстратов [6]. Фактически нам удалось выделить только одно бифункциональное соединение C<sup>16</sup>–C<sup>17</sup> – ацетоксибромид **5**. Это минорный продукт реакции, и ожидаемого диоксигенирования олефиновой связи в этом

случае не произошло, поскольку атом брома был прочно присоединен к тетрациклической основе. Другие продукты реакции, в том числе и основной ацетоксибромид 5, образуются в результате процессов перегруппировки. Это очень распространенный исход катион-индуцированных превращений энт-кауранов, предполагаемый механизм, приводящий к соединениям 2-6, представлен на схеме 2. Добавление на первом этапе иона бромония приводит к иону карбения А, который из-за стерических затруднений вогнутой тетрациклической структуры вряд ли может принять анти-атаку ацетата. Происходит вторичный процесс син-присоединения вследствие повышенной стабильности иона А, что позволяет минимизировать конформационную подвижность цепи CH2-Br для размещения ацетата с менее затрудненной α-стороны молекулы, приводящей к соединению 5. С другой стороны,

более предпочтительным процессом является элиминирование протона либо до бромидов 2 и 3, либо до гипотетического бромида i, который присоединяет ацетат и в результате аллильной перегруппировки приводит к продуктам 6 и 4.

Этот путь реакции был подтвержден при взаимодействии энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) с альтернативной системой реагентов NaIO<sub>4</sub>– LiBr [6]. Продукт реакции состоял из смеси изомерных бромидов 2 и 3 (10%), 17-бром-16*S*ацетокси-энт-каур-19-овой кислоты (5) (17%), 15*S*-ацетокси-энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (6) (32%) и 15*S*-гидрокси-энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (7) (19%). Последнее соединение является природным дитерпеноидом, часто встречающимся в растениях, его спектральные данные соответствуют описанным в литературе [8].

Антипролиферативное действие соединений 4, 5 и 6 на раковые клетки эпителия шейки



матки линии HeLa и эпителиальные клетки аденокарциномы поджелудочной железы человека линии BxPC-3 было определено при использовании цитотоксического теста резазурина, позволяющего измерить количество жизнеспособных клеток [9]. Чтобы оценить результаты цитостатического эффекта на клеточных линиях, тестируемые соединения сравнивали с доксорубицином (DOXO), антрациклиновым антибиотиком в качестве препарата сравнения, который используется в клинике при лечении широкого спектра онкологических заболеваний.

Изучение антипролиферативной активности показало, что существует концентрационная зависимость между ингибирующими эффектами исследуемых соединений в микромолярном диапазоне. Подавляющий эффект зависит от дозы. Сравнительный анализ антипролиферативной активности исследуемых соединений **4–6** и контрольного образца DOXO в концентрации 10 мкМ в отношении раковых клеток линий HeLa и BxPC-3 показан на рис. 3.

Согласно полученным данным, ингибирующие показатели исследуемых соединений на раковых клетках линий HeLa и BxPC-3 были ниже, чем DOXO. В результате соединения **4**, **5** и **6** проявили цитотоксическую активность в отношении тестируемых линий раковых клеток со значениями  $IC_{50} \ge 100$  мкМ. Значения  $IC_{50}$  линий HeLa и BxPC-3 для DOXO составляют  $2.8\pm0.7$  мкМ,  $4.0\pm0.9$  мкМ соответственно. Исследуемые соединения **4**, **5** и **6** в концентрации 10 мкМ подавляют пролиферацию раковых клеток в диапазоне 12.5–30.7, 2.9-26.4, 0.6-9.9 и 5.6-6.5% соответственно.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления измеряли на микронагревательном столике «Воеtius». Удельное вращение определяли на поляриметре Jasco-DIP-370 в CHCl<sub>3</sub>. ИК спектры регистрировали на спектрофотометре «Spectrum-100 FTIR» (Perkin Elmer, Beaconsfield, UK), снабженном универсальным устройством для отбора проб НПВО (v, см<sup>-1</sup>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С регистрировали на спектрометре Bruker (Rheinstetten, Germany) Avance-III (400.13 и 100.64 МГц) в растворе CDCl<sub>3</sub>. Химические сдвиги δ приведены в м.д. с использованием в качестве внутреннего стандарта

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

сигналов CDCl<sub>3</sub> (б<sub>Н</sub> 7.26 и б<sub>С</sub> 77.0 м.д.), КССВ (Л) указана в Гц. Аналитические измерения проводили методом ГХ-МС при помощи газового хроматографа Agilent 7890A (Wilmington, DE, USA) (капиллярная колонка HP-5ms, 30 м×0.25 мкм), снабженного масс-селективным детектором 5975С с квадрупольным масс-анализатором. Содержание углерода и водорода в соединениях определяли стандартным микроанализом на элементном анализаторе Vario-EL-III-CHNOS. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Merck 60 (70-230 меш ASTM). Для ТСХ применяли пластинки Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Хроматограммы опрыскивали 0.1% раствором сульфата церия(IV) в 2 н серной кислоте и нагревали 5 мин при 80°С для обнаружения пятен. Обработка реакционных смесей в органических растворителях включала экстракцию диэтиловым эфиром, промывание экстракта водой до нейтральной реакции, высушивание над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтрование и удаление растворителя в вакууме. В исследовании цитотоксических свойств использовали клеточные линии; культуральную среду; фактор роста при рутинном культивировании клеток; красители; буферный раствор. Измерения абсорбции проводили при помощи гибридного сканера для микропланшетов (Multi-detector microplate reader Synergy H1 Hybrid, BioTek). Коммерчески доступные реагенты и растворители марки Merck использовали без предварительной очистки.

Функционализация энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) посредством PhI(OAc)<sub>2</sub>/LiBr. К раствору энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1)



**Рис. 3.** Сравнительный анализ антипролиферативной активности контрольного образца DOXO и тестируемых соединений **4**, **5** и **6** в концентрации 10 мкМ

(106 мг, 0.35 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (113 мг, 0.35 ммоль) в ледяной AcOH (4 мл) добавляли LiBr (31 мг, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 18 ч при 95°С. Затем её охлаждали и добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл). После обычной обработки сырой продукт (113 мг) хроматографировали на колонке с силикагелем (22 г) (градиентное элюирование, петролейный эфир–этилацетат), получив в порядке увеличения полярности смесь соединений 2 и 3 (15 мг, 13%), соединения 4, 6 и 5. Смесь бромидов 2 и 3 (15 мг) повторно разделяли на колонке с SiO<sub>2</sub> (2.0 г) на индивидуальные 17-бромэнт-каур-16Z-ен-19-овую (2) и 17-бром-энт-каур-16E-ен-19-овую (3) кислоты.

17-Бром-энт-каур-16Z-ен-19-овая кислота (2). Выход 10 мг (9%). Аморфное соединение,  $[\alpha]_D^{20}$ -21.2 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3030, 2937, 1690, 1258, 874, 794, 740, 635. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С приведены в табл. 1 и 2. Найдено, %: С 63.00; Н 7.66. С<sub>20</sub>Н<sub>29</sub>ВгО<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62.99; Н 7.67.

17-Бром-энт-каур-16*E*-ен-19-овая кислота (3). Выход 4 мг (4%). Аморфное соединение,  $[\alpha]_D^{20}$ -11.2 (*с* 0.4, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3040, 2943, 1695, 1258, 874, 794, 733. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С приведены в табл. 1 и 2. Найдено, %: С 63.01; Н 7.65. С<sub>20</sub>Н<sub>29</sub>ВгО<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62.99; Н 7.67.

17-Бром-15*R*-ацетокси-*энт*-каур-16*E*-ен-19овая кислота (4). Выход 45 мг (40%). Аморфное соединение,  $[\alpha]_D^{20}$ -22.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3100, 2943, 1725, 1690, 1258, 874, 794, 730. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С приведены в табл. 1 и 2. Найдено, %: С 60.19; Н 7.09. С<sub>22</sub>Н<sub>31</sub>ВгО<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.14; Н 7.11.

17-Бром-16*S*-ацетокси-энт-каур-19-овая кислота (5). Выход 19 мг (17%). Аморфное соединение,  $[\alpha]_D^{20}$ -73.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2943, 1717, 1690, 1258, 874, 794, 720. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С приведены в табл. 1 и 2. Найдено, %: С 59.81; Н 7.53. С<sub>22</sub>Н<sub>33</sub>ВгО<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 59.86; Н 7.54.

15*S*-Ацетокси-энт-каур-16-ен-19-овая кислота (6). Выход 2.8 мг (2%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 172–174°С (из EtOH) (173–174°С [7]).  $[\alpha]_D^{20}$  –86.0 (*с* 0.2, CHCl<sub>3</sub>) { $[\alpha]_D^{20}$  –84.9 (*с* 0.15, CHCl<sub>3</sub>) [7]}. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3415–2725, 1730,

1690, 1620, 895. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С приведены в табл. 1 и 2.

Функционализация энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) посредством NaIO<sub>4</sub>/LiBr. К раствору энт-каур-16-ен-19-овой кислоты (1) (163 мг, 0.54 ммоль) и NaIO<sub>4</sub> (116 мг, 0.54 ммоль) в ледяной AcOH (5 мл) добавляли LiBr (28 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 18 ч при 95°С. Затем её охлаждали и добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл). После обычной обработки сырой продукт (201 мг) хроматографировали на колонке с силикагелем (18 г) (градиентное элюирование, петролейный эфир–этилацетат), получив в порядке увеличения полярности смесь соединений **2** и **3** (20 мг, 10%), соединение **6** (64 мг, 32%), соединение **5** (34 мг, 17%) и соединение **7** [8] (27 мг, 19%).

Цитотоксические свойства синтезированных энт-кауранов. Культивирование клеток. В исследовании использовали раковые клетки эпителия шейки матки человека линии HeLa (ATCC) и клетки эпителия аденокарциномы поджелудочной железы человека линии BxPC-3 (ATCC). HeLa культивировали в модифицированной питательной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) с фетальной бычьей сывороткой (Fetal Bovine Serum, FBS) (10%). Линию BxPC-3 культивировали в виде монослоя в среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute), дополненного FBS (10%). Клетки выдерживали при 37°C во влажной атмосфере с 3% CO<sub>2</sub> в инкубаторе в чашках для культивирования площадью 25 см<sup>2</sup>.

Анализ пролиферации клеток Резазурином. Резазурин – нефлуоресцентный индикаторный краситель, превращающийся в ярко флуоресцирующий розовый резоруфин в реакции восстановления метаболически активных клеток. Интенсивность производимой флуоресценции пропорциональна количеству живых клеток. Резазурин растворяли в физиологическом буфере: 0.9% водном растворе хлорида натрия (образовался раствор темно-синего цвета) и в гомогенном виде добавляли непосредственно к культуре клеток в присутствии НАДФН-дегидрогеназы или НАДН-дегидрогеназы как фермента. НАДФН или НАДН является восстановителем, который превращает резазурин в резоруфин [9].

Клетки трипсинизировали из субконфлюэнтных культур, добавляя трипсин-этилендиаминтетрауксусную кислоту (трипсин-ЭДТА) (0.05%, 3 мл) (Invitrogen) в пробирки для центрифугирования объемом 50 мл с конфлюэнтными клетками с последующей инкубацией в течение 5 мин при 37°С. Реакцию трипсина останавливали добавлением 10 мл соответствующей питательной среды, содержащей 10% FBS. Суспензию клеток центрифугировали при 750 об/мин в течение 10 мин. Остаток клеток суспендировали в 2 мл среды с 10% FBS и тщательно перемешивали. Клетки подсчитывали и доводили до концентрации 10<sup>10</sup> клеток/мл. Полученную суспензию переносили в дублированные 96-луночные микропланшеты (90 мкл/лунка) и инкубировали при 37°С с 3% СО2. После первоначального периода в течение 4 ч, позволяюшего клеткам прикрепиться, 10 мкл экспериментальных соединений добавляли непосредственно в полученную среду. Синтезированные соединения растворяли в ДМСО для приготовления 10 мкМ маточных растворов, которые использовали в качестве эталона для конечных концентраций в диапазоне 1-100 мкМ и далее инкубировали в течение 24 ч. После каждой обработки в каждую лунку добавляли 20 мкл индикаторного раствора резазурина и инкубировали при 37°С с 3% СО<sub>2</sub> в течение 4 ч. Далее абсорбцию считывали при 570 (Abs<sub>570</sub>) и 600 (Abs<sub>600</sub>) нм. Измерения проводили при помощи сканера для микропланшетов (BioTek). Процент ингибирования рассчитывали по формуле (1):

% интенсивность =  $100 - \frac{Abs_{570 \text{ HM}_{(проба)}} - Abs_{600 \text{ HM}_{(проба)}}}{Abs_{570 \text{ HM}_{(контроль)}} - Abs_{600 \text{ HM}_{(контроль)}} \times 100$  (1) ВЫВОДЫ

Установлено, что применение модифицированной реакции Прево–Вудворда к энт-кауреновой кислоте привело к расширенной одностадийной функционализации и, как следствие, получению ряда соединений, обладающих энт-каурановым скелетом. В отличие от предыдущих сообщений об использовании данной системы реагентов, исследуемый тетрациклический дитерпен показал совершенно иную реакционную способность, включающую присоединение брома

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

и скелетные перегруппировки. Такие свойства можно объяснить стерическими затруднениями конденсированных циклических систем субстрата, препятствующих *цис*-дигидроксилированию. В то же время энт-каурановый субстрат образует в рассматриваемых условиях реакции высокофункционализированные соединения без перегруппировки скелета. Изучение цитотоксичности основных продуктов реакции показало умеренную активность в отношении 2 линий раковых клеток.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального Агентства по Исследованиям и Развитию (ANCD) Республики Молдова проекты: код 20.80009.8007.03 (О.М., М.Г., В.К. и Н.У.); код 20.80009.5007.10 (О.Г. и А.Г.); код 20.80009.5007.27 (А.Б.).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Морареску Ольга, ORCID: http://doi.org/0000-0003-0715-8225

Гринько Марина, ORCID: http://doi.org/0000-0002-2264-2974

Кульчицкий Вячеслав, ORCID: http://doi.org/ 0000-0002-9363-1615

Барба Алик, ORCID: http://doi.org/0000-0002-5816-6252

Гарбуз Ольга, ORCID: http://doi.org/0000-0001-8783-892X

Гуля Аурелиан, ORCID: http://doi.org/0000-0003-2010-7959

Унгур Никон, ORCID: http://doi.org/0000-0002-7457-4520

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Tudzynski B., Hedden P., Carrera E., Gaskin P. Appl. Environ. Microbiol. 2001, 67, 3514–3522. doi 10.1128/ AEM.67.8.3514-3522.2001
- 2. Ghisalberti E.L. Fitoterapia. 1997, 68, 303-325.
- Pyrek J.St. *Tetrahedron*. **1970**, *26*, 5029–5032. doi 10.1016/S0040-4020(01)93154-0

- Ungur N., Grinco M., Kulcitki V., Barba A., Bizicci T., Vlad P.F. *Chem. J. Mold.* 2008, *3*, 105–108. doi 10.19261/cjm.2008.03(2).01
- Morarescu O., Grinco M., Kulcitki V., Barba A., Garbuz O., Gudumac V., Gulea A., Ungur N. Synth. Commun. 2021, 51, 123–133. doi 10.1080/ 00397911.2020.1821225
- Emmanuve L., Ali Shaikh T.M., Sudalai A. Org. Lett. 2005, 7, 5071–5074. doi 10.1021/ol052080n
- Brieskorn C.H., Poehlmann E. Chem. Ber. 1969, 102, 2621–2628. doi 10.1002/cber.19691020817
- Grinco M., Chetraru O., Kulcitki V., Barba A., Boico A., Vlad P.F., Ungur N. *Chem. J. Mold.* 2010, *5*, 106–108. doi 10.19261/cjm.2010.05(1).11
- Anoopkumar-Dukie S., Carey J.B., Conere T., O'Sullivan E., van Pelt F.N., Allshire A. *Brit. J. Radiol.* 2005, 78, 945–947. doi 10.1259/bjr/54004230

### Synthesis of Highly Functionalized Biologically Active Tetracyclic Diterpenoids from *ent*-Kaur-16-en-19-oic Acid under Modified Prevost-Woodward Reaction Conditions

O. Morarescu<sup>a</sup>, M. Grinco<sup>a</sup>, V. Kulciţki<sup>a</sup>, A. Barba<sup>a</sup>, O. Garbuz<sup>b</sup>, A. Gulea<sup>b</sup>, and N. Ungur<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Chemistry of Natural and Biologically Active Compounds, Institute of Chemistry, ul. Akademicheskaya, 3, Chişinău, MD 2028 Moldova

<sup>b</sup> Laboratory of Advanced Materials in Biopharmaceuticals and Technics, Moldova State University, ul. Alekseya Mateevicha, 60, MD-2009, Chişinău Moldova \*e-mail: nicon.ungur@gmail.com

Received July 15, 2021; revised July 27, 2021; accepted August 10, 2021

The paper presents for the first time the synthesis of highly functionalized tetracyclic diterpenoids from natural *ent*-kaur-16-en-19-oic acid under the condition of the modified Prevost-Woodward reaction. The reaction with both substrates follows an unusual pathway, leading mainly to brominated or rearranged derivatives. Transformation of *ent*-kaur-16-en-19-oic acid provided a mixture consisting of 17-bromo-16*Z*-*ent*-kaur-16-en-19-oic acid, 17-bromo-16*E*-*ent*-kaur-16-en-19-oic acid, 17-bromo-16*E*-*ent*-kaur-16-en-19-oic acid and the known 15*S*-acetoxy-*ent*-kaur-16-en-19-oic acid. The obtained new compounds have been submitted to a cytotoxicity assay on two HeLa and BxPC-3 cancer cell lines

Keywords: ent-kauran-19-oic acid, diterpenoid, Prevost-Woodward reaction

1716

УДК 547.781 + 547.828 + 543.421/.422

# СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ХАЛКОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 2-ХЛОРИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2021 г. А. Н. Чухланцева<sup>*a*, *b*</sup>, Д. А. Ермолов<sup>*b*</sup>, И.В. Лунегов<sup>*b*</sup>, И. Г. Мокрушин<sup>*b*</sup>, Е. В. Шкляева<sup>*b*</sup>, Г. Г. Абашев<sup>*a*, *b*, \*</sup>

<sup>а</sup> Институт технической химии – филиал ФГБУН «Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН», Россия, 614013 Пермь, ул. Академика Королева, 3

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614900 Пермь, ул. Букирева, 15 \*e-mail: gabashev@psu.ru

> Поступила в редакцию 04.06.2021 г. После доработки 16.06.2021 г. Принята к публикации 18.06.2021 г.

Получены новые халконы, включающие 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридиновый фрагмент; изучены их оптические свойства; на основе данных спектров поглощения и испускания определены сдвиги Стокса и ширина запрещенной зоны, рассчитаны коэффициенты молярного поглощения и квантовые выходы флуоресценции. Появление в структуре халкона дополнительного тиофенового фрагмента привело к уменьшению ширины запрещенной зоны, к увеличению сдвига Стокса, к красному сдвигу полосы испускания и к резкому росту квантового выхода до 22%. Полученные халконы термически устойчивы и обладают хорошими пленкообразующими свойствами, полученные пленки демонстрируют упорядоченную структуру.

**Ключевые слова:** 2-хлоримидазо[1,2-*а*]пиридин, 1-азаиндализин, карбазол, халкон, ширина запрещенной зоны, *π*-сопряженные соединения, хромофоры

DOI: 10.31857/S0514749221120065

#### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что замещенные имидазо[1,2-а]пиридины (1-азаиндолизины) являются важными гетероциклическими соединениями благодаря широкому спектру биологической и фармакологической активности [1–3]. В настоящее время замещенные 1-азаиндолизины изучаются с точки зрения их использования в области оптоэлектроники, например, для создания устройств, излучающих белый свет, и устройств для гибридной флуоресценции/ фосфоресценции (F/P-WOLED) [4, 5]. Такой интерес связан с тем, что соединениям, включающим 1-азаиндолиновый фрагмент, часто присуще голубое свечение с высоким квантовым выходом, хорошие электронные и транспортные свойства, достаточно высокие энергии триплетного состояния. Варьирование оптических и электрохимических свойств соединения может достигаться как введением различных функциональных групп в 1-азаиндолизиновом цикле [6], так и увеличением протяженности  $\pi$ -сопряженной системы хромофорной единицы [7]; такие изменения в структуре соединения сказываются на квантовом выходе и на области поглощения УФ-ВИД-спектров [8].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение наших работ, посвященных хромофорам, включающим 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридиновый фрагмент [9], нами выполнен синтез халконов, содержащих одновременно 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридиновый и карбазольный фрагменты. Для введения 1-азаиндолизинового гетероцикла в структуру целевых соединений использовали



методику, аналогичную [9–11], исходным соединением в которой служит доступный 2-аминопиридин (схема 1).

На схеме 2 показан синтез метилкетонов 5 и 7, которые далее были использованы как метиленовая компонента в конденсациях Кляйзена– Шмидта. Метилкетон 5 получен ацетилированием 9-гексадецил-9*H*-карбазола [12]. Для получения метилкетона 7, который можно рассматривать как «расширенный» тиофеновым фрагментом метилкетон 5, использована реакция Вильсмейера– Хаака–Арнольда (схема 2) [13].

Конденсация 2-хлоримидазо[1,2-*а*]пиридин-3карбальдегида с метилкетонами 5 и 7 привела к образованию соответствующих халконов 8 и 9 (схема 3).





Изучены оптические свойства растворов синтезированных соединений в  $CHCl_3$ . Исследование оптических характеристик полученных соединений 5–7 показало, что при переходе от метилкетона 5 к хлорпропеналю 6 происходит значительный сдвиг красной границы начала поглощения в длинноволновую область спектра ~ на 70 нм (рис. 1). Такое сильное батохромное смещение связано, во-первых, с удлинением цепи сопряжения, а во-вторых, с усилением электроноакцепторных свойств электронодефицитной части молекулы, за счет появления в ней альдегидной группы и атома хлора. Батохромное смещение наблюдается при переходе от хлорпропеналя **6** к соединению **7** (рис. 1), что можно объяснить расширением цепи сопряжения, а его небольшое значение (5 нм), скорее всего, связано с появлением в цепи сопряжения электронодонорного тиофенового фрагмента.

На основе данных УФ-спектров поглощения и спектров испускания были определены сдвиги Стокса ( $\Delta\lambda$ ), рассчитаны значения ширины оптической запрещенной зоны ( $E_{g}^{opt}$ ) по уравнению  $E_{g}^{opt} = 1240/\lambda_{onset}$  [14]. Характеристики всех исследуемых соединений приведены в таблице.



**Рис. 1.** УФ-спектры поглощения растворов соединений 5–7 в  $CHCl_3$  (*c* 5×10<sup>-5</sup> моль/л)



**Рис. 2.** УФ-спектры поглощения растворов халконов **8**, **9** в CHCl<sub>3</sub> (*с* 5×10<sup>-5</sup> моль/л)

Соединение	$\lambda_{max}^{abs}$ , нм (є, моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup> )	$\lambda_{onset}$ , нм	$\lambda_{\max}^{em}$ , нм	D	$E_{\rm g}^{\rm opt}$ , эВ	Φ, %
5	246, 274, 288, 321	367	390	69	3.38	
6	247, 267, 290, 365	437	451	86	2.83	
7	293, 373	442	458	85	2.81	
8	288(287114), 318(13581), 403(28700)	476	468	65	2.61	3.4
9	247(21116), 286(15948), 428(12240)	515	539	111	2.41	22

Оптические характеристики синтезированных соединений 5-9

Для халконов 8 и 9 определены коэффициенты молярного поглощения и квантовые выходы флуоресценции [15], которые измерены относительно спиртового раствора 3-аминофталимида, используемого в качестве стандарта (см. таблицу).

Установлено, что при появлении тиофенового фрагмента в структуре халкона (соединение 9) его квантовый выход флуоресценции увеличился больше чем в 6 раз. Такой результат является прямым следствием введения дополнительного тиофенового фрагмента в структуру хромофора, что было показано нами ранее на примерах других хромофоров [16, 17]. Если сравнивать положения максимумов поглощения в спектрах халконов 8 и 9, то очевиден батохромный сдвиг на 28 нм (рис. 2).

Для определения термических свойств халкона 8 был выполнен его синхронный термический анализ на приборе Netsch STA449 F1 Jupiter, совмещенном с масс-спектрометром QMS 443 Aeolos, на рис. 3 показаны его термогравиметрические (ТГ) кривые и кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Температура плавления вещества составляет 153°С, энтальпия плавления около 145 Дж/г. Ход термогравиметрической кривой свидетельствует о ненулевом давлении насыщенного пара расплава. Установлено, что халкон 8 устойчив в интервале температур до 230°С, такая термоустойчивость делает его перспективным для использования в материалах для органической электроники. Дальнейшее повышение температуры приводит к разложению халкона. Описание



Рис. 3. ТГ/ДСК кривые халкона 8

характера термической деструкции требует дополнительных исследований.

Тонкие пленки халкона 8 получены на стеклянной подложке методом центрифугирования из раствора хлорбензола. На рис. 4 показано изображение пленки, на котором четко видна упорядоченная структура, состоящая из дендритообразных сростков кристаллов; толщина полученной пленки составляет от 200 до 300 нм. На рис. 5, а изображена структура отдельного образования с ярко выраженным центром кристаллизации. Диаметр одиночных дендритообразных структур колеблется в интервале от 3.30 до 4.37 мкм с характерной толщиной одной ветви на периферии от 30 до 50 нм и до 500 нм ближе к центру (рис. 5, b). На каждой ветви выделяются отдельные фрагменты с характерным размером, соответствующим примерному размеру молекул ~40 Å. Можно предположить, что такие дендритообразные структуры образовались за счет взаимодействия между электроноакцепторной частью молекулы (1-азаиндолизина и пропенонового фрагмента) халкона и ее электронодонорной частью (*N*-алкилированного карбазольного фрагмента). Скорее всего, такие структуры имеют стопочный характер. Укладка стопок в линии обеспечивается наличием Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий между длинными гексадецильными заместителями.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 (Bruker, США) в CDCl<sub>3</sub> (вну-



**Рис. 4.** 2D-CM изображение поверхности пленки хал-кона **8** (размер 50×50 мкм)

тренний стандарт – ГМДС, 0.055 м.д.), масс-спектры – на приборе Agilent Technologies 6890N/5975В (Agilent Technologies, США) (энергия ионизации 70 эВ). ИК спектры соединений записаны для растворов в CHCl<sub>3</sub> на спектрометре Spectrum Two FTIR (PerkinElmer, Inc, США). Элементный анализ выполнен на приборе CHNS-932 LECO Corp (Elementar, Германия). Сигналы протонов тиофенового цикла обозначены как как «Th», сигналы протонов карбазольного цикла – как «Cz», сигналы протонов 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридинового цикла – как «IP». УФ-спектры растворов соединений получены на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Shimadzu Corp., Япония) в CHCl<sub>3</sub> (*c*  $10^{-5}$  моль/л), размер кюветы  $10 \times 10 \times 40$  мм. Спект-



**Рис. 5.** 2D-ACM изображение поверхности пленки халкона **8** (размер  $10 \times 10$  мкм) – *a*; распределение по толщине в выбранном участке пленки (размер 3.5 мкм×40 нм) – *b* 

ры флуоресценции растворов соединений записаны на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-5301 (Shimadzu Corp., Япония) в хлороформе CHCl<sub>2</sub> (с 10<sup>-5</sup> моль/л), размер кюветы 10×10×40 мм, растворитель - СНСІ<sub>2</sub>. Термогравиметрический анализ выполнен на приборе NETSCH STA 449F7 Jupiter (Германия), тигель -DSC/TG pan Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, диапазон – 35–7000°С, скорость изменения температуры ( $\Delta T$ ) 50°С/мин. Пленки получены методом вращающейся подложки из растворов соединений в PhCl на приборе Spin 12000 с применением линейного набора скоростей до значения в 1000 об/мин: время вращения составляло 20 с; концентрация вещества – 5 мг/мл. Структура поверхности пленок исследована на атомно-силовом микроскопе NTegro-Prima, полуконтактный режим сканирования 1 мкм зондом, кантиливер NSG 10, резонансная частота 170 кГц. Полученные данные обрабатывали в программе NOVA 1.0.26.1780: www.ntmdt.com, 2010 © NT-MDT; Used Packages: JEDI Libraries, Toolbar 2000 by J. Russell, TBX by A.A. Denisov. Нанесение пленок на подложку проводили в перчаточном герметичном боксе «Nitrogen Glove Box PlasLabs» (США), заполненном сухим аргоном. Температуру плавления определяли с помощью прибора Mettler Toledo MP 70 Melting Point System (Mettler Toledo, США). Ход реакций и индивидуальность полученных веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil (ImidLTD, Россия, Краснодар) в разных системах растворителей. Разделение смесей, очистка целевых продуктов выполнены на колонках, заполненных силикагелем (Lancaster, Silicagel 60, 0.060-0.2 мм). В работе использованы коммерчески доступные реагенты: 2-аминопиридин (Alfa Aesar), карбазол (Alfa Aesar), ацетилбромид (Sigma-Aldrich).

**2-(2-Имино-1,2-дигидропиридин-1-ил)уксусная кислота (1)** [11]. К раствору хлоруксусной кислоты (3.67 г, 0.039 моль) в 6 мл воды при комнатной температуре прикапывали Et<sub>3</sub>N (4.32 г, 6.1 мл, 0.046 моль), после чего перемешивали 10 мин и добавляли 2-аминопиридин (4.32 г, 0.046 моль). Полученную коричневую реакционную массу перемешивали в течение 5 ч при 90°С, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 4 мл этанола и дополнительно перемешивали еще 2 ч при 5°С. Выпавший осадок собирали фильтрованием, промывали на фильтре холодным этанолом (не более 20–30 мл), сушили на воздухе. Выход 4.4 г (75%), белый мелкокристаллический порошок, т.пл. 256°С (257–258°С [18]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1474 (C=N), 1669 (C=O), 3185 уш.с (N–H), 3379 уш.с (O–H). С<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**2-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин** (2) [11]. К кипящему раствору 2-(2-имино-1,2-дигидропиридин-1-ил) уксусной кислоты (1) (4.39 г, 0.029 моль) в 40 мл толуола прикапывали POCl<sub>3</sub> (8.2 мл, 0.09 моль), после чего кипятили 16 ч. охлаждали до комнатной температуры и добавляли 100 мл холодной воды, перемешивали 15 мин, образовавшиеся слои разделяли. Водный слой нейтрализовывали 10%-ным водным раствором NaOH при охлаждении в ледяной бане, выпавший серый осадок отфильтровывали, растворяли в дихлорметане (ДХМ), сушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×50 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток - порошок светло-желтого цвета очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – ДХМ). Выход 2.76 г (62%), мелкокристаллическое белое вещество, т.пл. 75°С (76-77°С [19]). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2853, 1653, 1462, 1377, 974. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>2</sub>), δ, м.д.: 6.83 т.д (1Н, IP, J 6.9, 1.2 Гц), 7.21 т.д (1H, IP, J 7.5, 1.5 Гц), 7.53 д (1H, IP, J 9.3 Гц), 8.04 д.т (1H, IP, J 6.9, 1.2 Гц); 7.49 c (1H, IP). C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>

2-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальде**гид (3)** [20]. К раствору 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридина (2) (2.55 г, 0.017 моль) и ДМФА (1.59 мл, 0.022 моль) в 50 мл предварительно высушенного и перегнанного хлорбензола при перемешивании прикапывали POCl<sub>3</sub> (3.06 мл, 0.033 моль). Затем реакционную массу перемешивали в течение 5 ч при 70°С. По завершении реакции смесь охлаждали, выливали в лед (рН 1.0), дважды экстрагировали дихлорметаном (ДХМ), избыток растворителя удаляли. Выход 4.87 г (90%), белые игольчатые кристаллы, т.пл. 130°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1708 (HC=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>2</sub>), δ, м.д.: 7.18 т.д. (1H, IP, *J* 6.9, 1.2 Гц), 7.61 т.д (1H, IP, *J* 6.9, 1.5 Гц), 7.71 д.т (1Н, IP, J 9.0, 1.2 Гц), 9.49 д.т (1Н, IP, J 7.2, 1.2 Гц), 9.98 с (1H, CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %):
182 (29)  $[M + 2H]^+$ , 181 (40)  $[M + H]^+$ , 180 (87), 179 (100), 99 (18), 90 (13.5), 78 (15), 63 (10), 51 (11). C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O.

**9-Гексадецил-9***H***-карбазол** (4) получен согласно методике [21]. К суспензии карбазола (8.35 г, 0.05 моль) в 160 мл ДМСО добавляли 1-бромгексадекан (15.26 г, 15.3 мл, 0.1 моль) и NaOH (50 г, 1.25 моль). Реакционную массу перемешивали 48 ч при комнатной температуре, после чего выливали в воду со льдом, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 14.3 г (73%), белое аморфное твердое вещество, т.п.т. 56–58°C (57°C [22]) Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.86 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.9 Гц), 1.23–1.40 м (26H, 13CH<sub>2</sub>), 1.85–1.90 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.32 т (2H, CH<sub>2</sub>N, *J* 6.9 Гц), 7.14 т (2H, Cz, *J* 7.8 Гц), 7.31 д (2H, Cz, *J* 8.1 Гц), 7.37 т (2H, Cz, *J* 6.9 Гц), 8.01 д (2H, Cz, *J* 8.1 Гц). С<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N.

3-Ацетил-9Н-9-гексадецил-9Н-карбазол (5). Получен по метолике [23]. К раствору N-гексадецилкарбазола (3.92 г, 0.01 моль) в абсолютном ДХМ (50 мл) приливали SnCl<sub>4</sub> (5.21 г, 2.34 мл, 0.02 моль) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин, затем при постоянном перемешивании прикапывали CH<sub>2</sub>COBr (1.23 г, 0.74 мл, 0.01 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и выливали в смесь льда и соляной кислоты. Продукт экстрагировали ДХМ, органические слои объединяли, промывали водой до рН 7.0, растворитель удаляли. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент ДМХгексан, 1:1). Выход 2.76 г (63%), светло-бежевое аморфное вещество, т.пл. 56°С (56-58°С [12]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>2</sub>), δ, м.д.: 0.85 т (3Н, CH<sub>2</sub>, J 6.8 Гц), 1.22–1.37 м (26Н, 13СН<sub>2</sub>), 1.83–1.89 м (2Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.71 c (3H, COCH<sub>2</sub>), 4.30 T (2H, NCH<sub>2</sub>, J 7.2 Гц), 7.28 т (1H, Cz, J 8.6 Гц), 7.39 д (2H, Cz, J 8.6 Гц), 7.42 д (1H, Cz, J 8.2 Гц), 8.10-8.15 м (2H, Сz), 8.73 с (1Н, Сz). Найдено, %: С 83.14; Н 10.05; N 3.15. С<sub>30</sub>Н<sub>43</sub>NO. Вычислено, %: С 83.09; Н 9.99; N 3.23 M 433.68.

**3-(9-Гексадецил-9Н-карбазол-3-ил)-3-хлор**пропеналь (6). Получен по методике, близкой [13]. РОСІ<sub>3</sub> (3.36 г, 2.05 мл, 22.21 ммоль) медленно добавляли к ДМФА (2.16 г, 2.29 мл, 29.62 ммоль) при 0°С, после чего смесь перемешивали при этой же температуре в течение 1 ч, а затем прикапы-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

вали раствор метилкетона 5 (2.67 г. 6.17 ммоль) в 10 мл ДМФА. По окончании смешивания реагентов реакционную массу нагревали в течение 3 ч при 60°С, охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в 10%-ный водный раствор ацетата натрия. Добавлением ацетата натрия добивались того, чтобы значение рН полученной массы составило 4.0. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и использовали для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Выход 2.85 г (96%), темно-оранжевое аморфное вещество, т.пл. 61°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0.87 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.22-1.37 м (26H, 13CH<sub>2</sub>), 1.83–1.89 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.23-4.32 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.78 д (1H, ClCH=CH, J 7.2 Гц), 7.29 т (1Н, Сz, J 8.0 Гц), 7.42 т (1Н, Сz, J 8.6 Гц), 7.50–7.60 м (2H, Cz), 7.85 д (1H, Cz, J 8.8 Гц), 8.13 д (1H, Cz, J 7.6 Гц), 8.55 с (1H, Cz), 10.25 д (1H, CHO, J 6.8 Гц). Найдено, %: С 77.67; Н 8.78; N 2.79. С<sub>31</sub>Н<sub>42</sub>СІNО. Вычислено, %: С 77.55; H 8.82; N 2.92. M 480.13.

2-Ацетил-5-(9-гексадецил-9Н-карбазол-3ил)тиофен (7). Получен по методике, аналогичной [13]. К раствору Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O (2.14 г, 8.91 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли пропеналь 6 (2.85 г, 5.94 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 60°С в течение 3 ч, затем при этой же температуре добавляли водный раствор К<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.82 г, 5.94 ммоль, в 1 мл воды), после чего перемешивание продолжали еще 10 мин при этой же температуре, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и очищали колоночной хроматографией (элюент – ДХМ). Выход 0.84 г (28%), желто-зеленое кристаллическое вещество, т.пл. 96-98°С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0.86 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.22–1.37 м (26H, 13CH<sub>2</sub>), 1.83–1.89 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 с (3H, COCH<sub>2</sub>), 4.26–4.31 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 7.26–7.28 м (1H, Cz), 7.35 д (1H, Th, J 4.0 Гц), 7.40 д (2H, Cz, J 8.4 Гц), 7.47 т (1H, Cz, J 8.4 Гц), 7.67 д (1H, Th, J 4.0 Гц), 7.75 д.д (1Н, Сz, J 8.4, 1.6 Гц), 8.11 д (1Н, Сz, J 7.6 Гц), 8.36 с (1Н, Сz). Найдено, %: С 79.29; Н 8.56; N 2.62; S 6.09. С<sub>34</sub>Н<sub>45</sub>NOS. Вычислено, %: C 79.17; H 8.79; N 2.72; S 6.22. M 515.80.

**1,3-Дизамещенные проп-2-ен-1-оны 8, 9** (общая методика) [24]. К раствору 2-хлорими-

дазо[1,2-*а*]пиридин-3-карбальдегида (3) (0.18 г, 0.001 моль) и 3-ацетил-9*H*-9-гексадецил-9*H*-карбазола (5) (0.43 г, 0.001 моль) или 2-ацетил-5-(9гексадецил-9*H*-карбазол-3-ил)тиофена (7) (0.52 г, 0.001 моль) в 25 мл  $C_2H_5OH$  приливали 25 мл 10%ного раствора КОН в  $C_2H_5OH$ , перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

**1-[9-(Гексадецил-9***Н***-карбазол-3-ил)]-3-(2хлоримидазо[1,2-***а***]пиридин-3-ил)проп-2-ен-<b>1-он (8).** Выход 0.37 г (40%), желтое кристаллическое вещество, т.пл. 153°С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.86 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.22– 1.37 м (26H, 13CH<sub>2</sub>), 1.87–1.92 м (2H, NCH<sub>2</sub>C<u>H<sub>2</sub>), 4.33 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.06 т (1H, IP, *J* 6.8 Гц), 7.30 т (1H, Cz, *J* 7.6 Гц), 7.38 т (1H, Cz, *J* 8.8 Гц), 7.42–7.52 м (2H, CH=CHCO, 1H, IP), 7.64 д (1H, Cz, *J* 8.8 Гц), 8.12 д (2H, Cz, *J* 6.8 Гц), 8.18 т (1H, IP, *J* 7.6 Гц), 8.24 д (1H, Cz, *J* 8.0 Гц), 8.40 д (1H, IP, *J* 6.8 Гц), 8.86 с (1H, Cz). Найдено, %: С 76.67; H 7.66; N 6.89. С<sub>38</sub>Н<sub>46</sub>СIN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 76.55; H 7.78; N 7.05. *M* 596.26.</u>

1-{5-[9-(Гексадецил-9Н-карбазол-3-ил)тиофен-2-ил]}-3-(2-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3ил)проп-2-ен-1-он (9). Выход 0.23 г (21%), оранжевое аморфное вещество, т.пл. 167°С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>2</sub>), б, м.д.: 0.86 т (3H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.22–1.36 м (26Н, 13СН<sub>2</sub>), 1.63–1.68 м (2Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.20 т (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 5.6 Гц), 7.06 т (1H, IP, J 6.8 Гц), 7.40–7.44 м (2H, IP), 7.44 д (1H, Th, J 4.4 Гц), 7.42–7.51 м (2H, Cz), 7.63 д (1H, Cz, J 8.8 Гц), 7.69–7.70 м (2H, Cz), 7.80 д.д (1H, Cz, J 8.8, 2.0 Гц), 7.82 д (1Н, СН=СНСО, Ј 14.4 Гц), 7.88 д (1H, Th, J4.0 Гц), 8.05 д (1H, CH=CHCO, J15.5 Гц), 8.40 д (1H, IP, J 6.8 Гц), 8.86 с (1H, Cz). Найдено, %: C 74.48; H 7.09; N 6.02; S 4.55. C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 74.36; Н 7.13; N 6.19; S 4.73. М 678.38.

### выводы

Получен ряд новых халконов, содержащих 2-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридиновый фрагмент. По данным спектров поглощения установлено, что синтезированные халконы обладают значениями  $E_{g}^{opt}$ , равными 2.61 и 2.41 эВ, что делает их пер-

спективными для исследования в качестве материалов для органической электроники. Введение дополнительного донорного тиофенового фрагмента в структуру халкона приводит к уменьшению ширины запрещенной зоны соединения и к значительному увеличению квантового выхода флуоресценции (от 3.4 до 22%).

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке правительства Пермского края.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чухланцева Анна Николаевна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9590-2650

Ермолов Денис Артемович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7344-1216

Лунегов Игорь Владимирович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8204-3084

Мокрушин Иван Геннадьевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4095-8366

Шкляева Елена Викторовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-3440-7402

Абашев Георгий Георгиевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-2910-8547

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moraski G.C., Markley L.D., Cramer J., Hipskind P.A., Boshoff H., Bailey M.A., Alling T., Ollinger J., Parish T., Miller M.J. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 7, 2214– 2220. doi 10.1021/ml400088y
- Cecile E., Gueiffier A. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2007, 7, 888–899. doi 10.2174/138955707781662645
- Trapani G. J. Med. Chem. 1999, 42, 3934–3941. doi 10.1021/jm991035g
- Firmansyah D., Banasiewicz M., Deperasinska I., Makarewicz A., Kozankiewicz B., Gruko D.T. *Chem. Asian J.* 2014, *9*, 2483–2493. doi 10.1002/ asia.201402201
- Wan J., Zheng C.-J., Fung M.-K, Liu X.-K., Lee C.-S, Zhang X.-H. J. Mater. Chem. 2012, 22, 4502–4510. doi 10.1039/c2jm14904d
- Tashrifi Z., Mohammadi-Khanaposhtani M., Larijani, B., Mahdavi M. *Eur. J. Org. Chem.* 2020, *3*, 269– 284. doi 10.1002/ejoc.201901491

- Yamaguchi Y., Matsubara Y., Ochi T., Wakamiya T., Yoshida Z.-I. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13867– 13869. doi 10.1021/ja8040493
- Pan Y.Y., Huang J., Wang Z.M., Yu D.W., Yang B., Ma Y.G. *RSC Adv.* 2017, *7*, 26697–26703. doi 10.1039/ c7ra02559a
- Антуфьева А.Д., Ахматзянова Д.Р., Дмитриев М.В., Шкляева Е.В., Абашев Г.Г. ЖОХ. 2018, 88, 922–926. [Antuf'eva A.D., Akhmatzyanova D.R., Dmitriev M.V., Shklyaeva E.V., Abashev G.G. Russ. J. Gen. Chem. 2018, 88, 1103–1107.] doi 10.1134/ s1070363218060099
- Ахматзянова Д.Р., Антуфьева А.Д., Шкляева Е.В., Абашев Г.Г. Вестн. перм. унив. хим. 2016, 4, 61–71. [Akhmatzyanova D.R., Antuf'eva A.D., Shklyaeva E.V., Abashev G.G. Vestn. Perm. Univ. Khim. 2016, 4, 61–71.] doi 10.17072/2223-1838-2016-61-71
- Maxwel B.D., Boye O.G., Ohta, K. J. Label. Compd. Radiopharm. 2005, 48, 397–406. doi 10.1002/jlcr.934
- Qian C., Cao K., Liu X., Zhang X., Xu D., Xue P., Lu R. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 4264–4271. doi 10.1007/s11434-012-5454-y
- Su W., Weng Y., Jiang L., Yang Y., Zhao L., Chen Z., Li Z., J. Li. *New J. Org. Synth.* **2010**, *42*, 503–555. doi 10.1080/00304948.2010.513911
- Meng H., Zheng J., Lovinger A. J., Wang B.-C., Van Patten P.G., Bao Z. *Chem. Mater.* 2003, *15*, 1778–1787. doi 10.1021/cm020866z
- Fery-Forgues S., Lavabre D. J. Chem. Educ. 1999, 76, 1260–1264. doi 10.1021/ed076p1260
- Bakiev A.N., Selivanova D.G., Lunegov I.V., Vasyanin A.N., Maiorova O.A., Gorbunov A.A., Aba-

shev G.G. Chem. Heterocycl. Compd. 2016, 52, 379–387. doi 10.1007/s10593-016-1899-2

- Selivanova D.G., Gorbunov A.A., Mayorova O.A., Vasyanin A.N., Lunegov I.V., Shklyaeva E.V., Abashev G.G. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 1583– 1595. doi 10.3762/bjoc.13.158
- Bazin M.-A., Marhadour S., Tonnerre A., Marchand P. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 5378–5382. doi 10.1016/ j.tetlet.2013.07.113
- Kumar S., Sharma N., Maurya I.K., Bhasin A.K.K., Wangoo N., Brandão P., Sharma R.K. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, *123*, 916–924.] doi 10.1016/ j.ejmech.2016.07.076
- Deane F.M., Miller C.M., Maguire A.R., McCarthy F.O. J. Heterocycl. Chem. 2011, 48, 814–823. doi 10.1002/jhet.598
- Бакиев А.Н., Шкляева Е.В., Лунегов И.В., Мокрушин И.Г., Абашев Г.Г. ЖОХ. 2014, 84, 1117–1123. [Bakiev A.N., Shklyaeva E.V., Lunegov I.V., Mokrushin I.G., Abashev G.G. Russ. J. Gen. Chem. 2014, 84, 1313–1319.] doi 10.1134/S1070363214070111
- 22. Przypis L., Walczak K.Z. J. Org. Chem. 2019, 84, 2287–2296. doi 10.1021/acs.joc.8b02821
- Решетова М.Д., Борисова Н.Е. Вестн. МГУ, сер. 2. Хим. 1999. 40, 43–46. [Reshetova M.D., Borisov N.E. Vestn. MGU, Ser. Khim. 1999, 40, 43–46.]
- Сюткин Р.В., Абашев Г.Г., Шкляева Е.В., Кудрявцев П.Г. *ЖОрХ*. 2011, 47, 532–538. [Syutkin R.V., Abashev G.G., Shklyaeva E.V., Kudryavtsev P.G. *Russ. J. Org. Chem.* 2011, 47, 530–536.] doi 10.1134/S1070428011040117

### Synthesis and Physiochemical Properties of New Chalcones Containing 2-Chlorimidazo[1,2-*a*]pyridine Fragment

A. N. Chukhlantseva<sup>*a*, *b*</sup>, D. A. Ermolov<sup>*b*</sup>, I. V. Lunegov<sup>*b*</sup>, I. G. Mokrushin<sup>*b*</sup>, E. V. Shklyaeva<sup>*b*</sup>, and G. G. Abashev<sup>*a*, *b*, \*</sup>

 <sup>a</sup> Department of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Koroleva, 3, Perm, 614013 Russia
 <sup>b</sup> Perm State National Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614900 Russia \*e-mail: gabashev@psu.ru

Received June 4, 2021; revised June 16, 2021; accepted June 18, 2021

New chalcones containing a 2-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine (1-azaindolizine) fragment were synthesized. Their optical properties were studied; the Stokes shifts and optical band gap values were calculated on the basis of the UV-vis absorption and emission spectral data; the molar absorption coefficients and fluorescence quantum yields were estimated. Incorporation of an additional thiophene fragment into the structure of a chalcone molecule has resulted in the reduction of a bandgap value, enlargement of a Stokes shift value, red shift of the emission band and in a sharp rise of the fluorescence quantum yield up to 22%. The obtained chalcones were found to be thermally stable and to have good film-forming properties. The well-ordered structure is inherent to the prepared films.

**Keywords:** 2-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridine, 1-azaindalizine, chalcone, carbazole, band gap,  $\pi$ -conjugated compounds, chromophores

УДК 547.495.2:547.874:547.436.2

# МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ 1,3-БИС(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛМЕТИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНАН-2-ОНОВ

© 2021 г. Л. А. Баева\*, Л. Ф. Бикташева, Т. Р. Нугуманов, А. А. Фатыхов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71 \*e-mail: sulfur@anrb.ru

> Поступила в редакцию 19.07.2021 г. После доработки 26.07.2021 г. Принята к публикации 28.07.2021 г.

Трехкомпонентной конденсацией доступных N,N-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин с формальдегидом и первичными аминами в этаноле в присутствии гидроксида натрия или триэтиламина получены ранее неизвестные 5-алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-оны. Предложен однореакторный четырехкомпонентный синтез этих соединений на основе последовательного тиометилирования мочевины смесью формальдегида и алкантиолов и циклоаминометилирования промежуточных N,N-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин с помощью формальдегида и алкиламинов.

**Ключевые слова:** аминометилирование, мочевина, многокомпонентная реакция, Манниха реакция, тиол, 1,3,5-триазинан-2-он, тиометилирование

DOI: 10.31857/S0514749221120077

### ВВЕДЕНИЕ

1,3-Замещенные мочевины входят в состав лекарственных препаратов с противоопухолевыми, противовирусными, противопаркинсоническими, нейролептическими и противодиабетическими свойствами [1, 2]. Среди циклических производных мочевины – 1,3,5-триазинан-2-онов – найдены соединения, проявляющие свойства ингибиторов протеинкиназ [3, 4], блокаторов рецепторов горечи [5], гербицидов [6, 7], бактерицидов [8, 9] и удобрений [10, 11]. 1,3,5-Триазинан-2-оны являются ценными промежуточными соединениями и используются в синтезе природных алкалоидов агеластатина А-F [12, 13], лапидилектина В [14]. акуамицина [15], стрихнина [16], тетрагидропсевдодистомина [17], аналогов крамбесцидина и батзелладина [18], а также биогенных полиаминов и аминокислот [19, 20]. В настоящее время с применением 1,3,5-триазинан-2-онов предлагается получать макроциклические соединения [21–23] и лиганды [24], визуализирующие агенты для позитронно-эмиссионной томографии [25, 26], высоко реакционноспособные циклические амино- и амидокарбены [27], имидазолоны [28, 29] и другие полезные вещества [30–32].

Гетероциклические соединения с алкил(арил)сульфанилметильными или алкил(арил)сульфонилметильными заместителями обладают широким спектром биологической активности [33–37] и экстракционными свойствами [38]. Введение арилсульфонилметильной группы в молекулы гетероциклов и последующие трансформации с участием этой группы используются для регио- и стереорегулируемого создания новых связей С–С и С=С [39–43].

Синтетические возможности 1,3,5-триазинан-2-онов и высокая реакционная способность алкил(арил)сульфанил(сульфонил)метильных групп определяют интерес к разработке удобных способов получения новых молекул, одновременно содержащих такие структурные единицы.

Известные методы синтеза 1,3,5-триазинан-2-онов основаны на взаимодействии диметилолмочевины с аминами [44, 45] или производных мочевины с *N*-метилен-*трет*-бутиламином [45, 46]. Другой метод синтеза этих соединений – конденсация мочевины с тетраалкилметилендиаминами и первичными аминами [45, 47] или *N*,*N*бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинами [48]. Однако чаще всего используют аминометилирование мочевины и ее производных действием альдегидов и первичных аминов (реакция Манниха) [3–6, 18– 20, 27, 28, 31, 32, 45].

Целью настоящей работы является синтез ранее неизвестных 1,3,5-триазинан-2-онов, содержащих алкилсульфанилметильные фрагменты, вовлечением в реакцию Манниха доступных  $N,N^{-}$ бис(алкилсульфанил)метилмочевин – продуктов трехкомпонентной конденсации мочевины с формальдегидом и тиолами [49]. Исследование возможности получения 1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-онов методом последовательного тиометилирования мочевины и аминометилирования образующихся производных мочевины в результате однореакторного двухэтапного смешения 4 компонентов: мочевины, формальдегида, алкантиолов и первичных аминов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Трехкомпонентная конденсация *N*,*N*'-бис[(пропилсульфанил)метил]-, *N*,*N*'-бис[(2-пропилсульфанил)метил]- или *N*,*N*'-бис[(бутилсульфанил)метил]мочевины **1а–с** с формальдегидом и метил-, изопропиламинами или гидрохлоридом этилового эфира аминоуксусной кислоты **2а–с** при мольном соотношении реагентов 1:3:1.5 в присутствии каталитических количеств NaOH в этаноле при 38–40°С в течение 1.5–4 ч приводит к соответствующим 5-алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-онам **3а–g** (схема 1).

Выходы 1,3,5-триазинан-2-онов **3a**, **d**, **f**, образующихся в реакции соответствующих дизамещенных мочевин 1а-с с формальдегидом и метиламином 2a в присутствии NaOH, не превышают 68% из-за неполного превращения исходных соединений. Выходы соединений 3b, е, g, полученных в реакциях с участием изопропиламина 2b в аналогичных условиях, составляют соответственно 64, 59, 38% из-за образования ряда побочных продуктов. Увеличение продолжительности и температуры реакции приводит лишь к накоплению побочных соединений (см. таблицу). В то же время при замене гидроксида натрия на Et<sub>3</sub>N в качестве основания выходы 1,3,5-триазинан-2-онов **За**, **b**, **d**–**g** возрастают до 80–90% (см. таблицу). Использование Et<sub>3</sub>N позволило также получить производное этилового эфира аминоуксусной кислоты 3с с выходом 95%.

Не менее удобным представляется иной вариант синтеза 1,3,5-триазинан-2-онов 3d-g, основанный на однореакторном смешивании 4 компонентов без выделения промежуточно образующихся N,N-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин **1a**, **c**.

Четырехкомпонентная однореакторная конденсация реализуется следующим образом: к алкантиолам **4b**, **c** в 10%-ном растворе NaOH последовательно прибавляют формальдегид и мочевину при мольном соотношении реагентов 2:2:1 соответственно. Через 3–4 ч образовавшийся осадок про-







### МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ

Мочевина	Мольное соотношение мочевина-СН <sub>2</sub> О-амин	Основание	Температура, °С	Время, ч	Выход триазинан-2-она <b>3f</b> , %	
1c	1:3:1.5	NaOH	80	4	24	
1c	1:3:1.5	NaOH	40	4	29	
1c	1:3:1.5	NaOH	40	2	38	
1a	1:3:1.5	NaOH	40	2	64	
1b	1:3:1.5	NaOH	40	1.5	59	
1c	1:3:1	Et <sub>3</sub> N (0.1 моль)	40	4	67	
1c	1:3:1	Et <sub>3</sub> N (1 моль)	40	4	83	
1a	1:3:1	Et <sub>3</sub> N (1 моль)	40	4	86	
1b	1:3:1	Еt <sub>3</sub> N (1 моль)	40	2	85	

Конденсация *N*,*N*-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин **1а-с** с формальдегидом и изопропиламином **2b** 

межуточных N,N-бис[(алкилсульфанил)метил]мочевин **1b**, **c** без выделения растворяют в этаноле и прибавляют 2.3 экв формальдегида, 1.3 экв первичного амина **2a**, **b** и триэтиламин. Реакционную смесь перемешивают в течение 3–4 ч при 40°C. Выходы 5-алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-онов **3d**–**g** составляют 73–89% (схема 2).

Строение 1,3,5-триазинан-2-онов подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С спектроскопии. В ИК спектрах всех 1,3,5-триазинан-2-онов **3а–f** имеется интенсивная полоса поглощения амидной карбонильной группы в области 1647–1645 см<sup>-1</sup> (амидная полоса I). В ИК спектре соединения **3с** наблюдается также полоса поглощения при 1749 см<sup>-1</sup>, отвечающая колебаниям сложноэфирной С=О группы. Характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **3а-f** является присутствие синглетных сигналов протонов метиленовых групп цикла С<sup>4,6</sup>H<sub>2</sub> и фрагментов N-С<sup>1</sup>'H<sub>2</sub>-S в области 4.26-4.40 и 4.48-4.56 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С углеродным атомам С<sup>4,6</sup> цикла соответствуют сигналы при 62.81-66.88 м.д., а атомам С<sup>1'</sup> – в области 46.12–47.15 м.д. Сигналы углеродных атомов C=O группы резонируют при 153.80-155.12 м.д. В масс-спектрах положительных ионов химической ионизации соединений 3b. с, е, д интенсивность пиков молекулярных протонированных ионов  $[M + H]^+$  не превышает 13%, однако наблюдаются пики ионов  $[(M + H) - RSH]^+$ с интенсивностью 100%.





**1**, **4**, R = i-Pr (**b**), Bu (**c**); **3**, R = i-Pr,  $R^1 = Me$  (**d**),  $R^1 = i$ -Pr (**e**), R = Bu,  $R^1 = Me$  (**f**),  $R^1 = i$ -Pr (**g**).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl<sub>2</sub>, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м.д. для ядер <sup>1</sup>Н, 77.1 м.д. для ядер <sup>13</sup>С). ГЖХ анализ продуктов и контроль протекания реакций проведен на хроматографе Хромос 1000 (РФ), колонка 1 м×3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50-300°С, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель - гелий. Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония) с одним квадруполем в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент МеСИ–Н<sub>2</sub>О (95:5). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro ЕА 3000 (Италия). Хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063-0.2 мкм). Растворители очищены и осушены по известным методикам [50], они имели константы, соответствующие литературным данным [50]. В работе использовали свежеперегнанные пропантиол, пропан-2-тиол и бутантиол (ч). Исходные формалин (31%-ный водный раствор, ГОСТ 1625-2016, Россия), метиламин (38%-ный раствор, САЅ 74-89-5, Россия), а также изопропиламин (99%, CAS 75-31-0) и триэтиламин (99.7%, CAS 121.44.8) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки. Гидрохлорид этилового эфира глицина получен из соответствующего спирта по методике [51]. Соединения 1а-с синтезированы по методике [49].

**5-Алкил-1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он За-g** (*общая методика*). *а*. К раствору 0.35 и 0.40 г (1.5 ммоль) соединения **1а**, **b** и **c** в 10 мл ЕtOH при перемешивании последовательно добавляли 0.40 мл (4.5 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида, 0.20 мл (2.3 ммоль) алкиламина **2а**, **b** или 0.32 г (2.3 ммоль) гидрохлорида этилового эфира аминоуксусной кислоты **2с** в 3 мл EtOH и 3–5 капель 10%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при 38–40°C в течение 1.5–4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой до соотношения 1:8 и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×20 мл). Экстракты промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл) и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент этилацетат–гексан, 1:4).

*b*. Получали аналогично методу *a* из 0.35 и 0.40 г (1.5 ммоль) соединения **1а**, **b** и **c**, 0.40 мл (4.5 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида, 0.13 мл (1.5 ммоль) алкиламина **2а**, **b** или 0.21 г (1.5 ммоль) гидрохлорида этилового эфира аминоуксусной кислоты **2с** в 3 мл EtOH и 0.21 мл (1.5 ммоль) триэтиламина в течение 2–4 ч.

с. К 3.3 мл (9 ммоль) 10%-ного водного раствора NaOH при охлаждении до 10-15°С и перемешивании добавляли 0.84. 0.96 мл (9 ммоль) алкантиола 4b, с. Через 10 мин последовательно прибавляли 0.80 мл (9 ммоль) 31%-ного раствора формальлегила и раствор 0.27 г (4.5 ммоль) мочевины в 1 мл волы. Через 15 мин охлаждение прекрашали и реакционную смесь перемешивали 3-4 ч при комнатной температуре до начала выпадения осадка соединения 1b, c. Через 15-30 мин образовавшийся осадок соединения 1b, с без выделения растворяли в 9 мл этанола и добавляли 2 мл воды до рН раствора 8.0. Затем в реакционную смесь прибавляли 0.92 мл (10.4 ммоль) 31%-ного раствора формальдегида, 0.52, 0.51 мл (5.9 ммоль) первичного амина 2а, b и 0.63 мл (4.5 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при 38-40°С в течение 2-3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой до соотношения 1:8 и экстрагировали CHCl<sub>2</sub> (3×20 мл). Экстракты промывали H<sub>2</sub>O (3×10 мл) и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем.

**5-Метил-1,3-бис[(пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (За).** Выход 0.27 г (62%, *а*), 0.39 г (89%, *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 2960, 2927, 2871, 1645 с (С=О), 1489, 1463, 1410, 1376, 1303, 1261, 1205, 1153, 1127, 1035, 788, 745. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.98 т (6H, С<sup>5′</sup>Н<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.2 Гц), 1.66 секстет (4H, C<sup>4′</sup>H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.2 Гц), 2.59 т (4H, C<sup>3′</sup>H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.2 Гц), 2.61 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 4.28 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.53 с (4H, C<sup>1′</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 13.46 (С<sup>5′</sup>), 23.10 (С<sup>4′</sup>),

33.01 (С<sup>3'</sup>), 39.48 (NCH<sub>3</sub>), 47.02 (С<sup>1'</sup>), 66.82 (С<sup>4,6</sup>), 153.85 (С<sup>1</sup>). Найдено, %: С 49.51; Н 8.67; N 14.47; S 22.12. С<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49.45; Н 8.65; N 14.42; S 22.00.

5-(2-Пропил)-1,3-бис[(пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3b). Выход 0.31 г (64%, *a*), 0.41 г (86%, *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 2960, 2928, 2872, 1647 c (C=O), 1489, 1413, 1383, 1370, 1298, 1253, 1182, 1168, 1139, 1117, 1014, 978, 805, 747. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0.97 т (6Н, С<sup>5</sup>'Н<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 1.20 д [6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6.3 Гц], 1.64 секстет (4H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 2.58 т (4H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 3.09 септет [1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6.3 Гц], 4.40 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.51 с (4H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 13.52 (С<sup>5</sup>), 21.49 [(<u>С</u>H<sub>3</sub>)СНN], 23.11  $(C^{4'})$ , 33.09  $(C^{3'})$ , 47.01  $(C^{1'})$ , 47.66  $[(CH_3)CHN]$ , 62.87 (С<sup>4,6</sup>), 155.12 (С<sup>1</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 320 (6)  $[M + H]^+$ , 244 (100)  $[(M + H) - C_3H_7SH]^+$ . Найдено, %: С 52.73; Н 9.17; N 13.22; S 20.15. С<sub>14</sub>Н<sub>20</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.62; Н 9.15; N 13.15; S 20.07.

Этил{4-оксо-3.5-бис[(пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-1-ил}ацетат (3с). Выход 0.08 г (15%, а), 0.52 г (95%, b), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 3364, 2960, 2927, 2872, 1749 c (C=O), 1647 c (C=O), 1489, 1456, 1412, 1376, 1302, 1264, 1232, 1200, 1145, 1045, 984, 801, 745. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0.96 т (6H, C<sup>5</sup>'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.3 Гц), 1.28 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J* 7.1 Гц), 1.64 секстет (4H, C<sup>4</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 2.57 т (4H, C<sup>3</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 3.57 с (2H, C<u>H</u><sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 4.23 к (2H, CH<sub>3</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>O, <sup>3</sup>*J* 7.1 Гц), 4.38 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.48 с (4H, C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 13.46  $(C^{5'})$ , 14.22 (<u>CH</u><sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 23.16 (C<sup>4'</sup>), 33.23 (C<sup>3'</sup>), 46.97 (C<sup>1</sup>), 52.25 [<u>C</u>H<sub>2</sub>C(O)], 61.14 (CH<sub>3</sub><u>C</u>H<sub>2</sub>O), 65.67 (C<sup>4,6</sup>), 154.20 (C<sup>1</sup>), 170.16 [CH<sub>2</sub>C(O)]. Maccспектр, m/z ( $I_{0TH}$ , %): 364 (4)  $[M + H]^+$ , 288 (100) [(*M* + H) – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>SH]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 49.61; Н 8.08; N 11.62; S 17.69. С<sub>15</sub>Н<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49.56; H 8.04; N 11.56; S 17.64.

**5-Метил-1,3-бис[(2-пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3d).** Выход 0.30 г (68%, *a*), 0.39 г (90%, *b*), 0.96 г (73%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 2957, 2925, 2865, 1646 с (С=О), 1489, 1461, 1409, 1382, 1365, 1303, 1260, 1206, 1154, 1127, 1032, 787,

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

745. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.30 д (12H, SCH(C<u>H<sub>3</sub>)</u><sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.8 Гц), 2.59 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.06 септет [2H, SC<u>H</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.8 Гц], 4.26 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.56 с (4H, CH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 23.74 [(<u>CH<sub>3</sub>)</u><sub>2</sub>CHS], 34.54 [(CH<sub>3</sub>)<u>2</u>CHS], 39.42 (NCH<sub>3</sub>), 46.20 (C<sup>1'</sup>), 66.86 (C<sup>4,6</sup>), 153.90 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 49.50; Н 8.62; N 14.48; S 22.11. C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49.45; Н 8.65; N 14.42; S 22.00.

5-(2-Пропил)-1,3-бис[(2-пропилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (Зе). Выход 0.28 г (59%, а), 0.41 г (85%, b), 1.1 г (75%, с), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 2959, 2925, 2866, 1645 c (C=O), 1489, 1412, 1383, 1366, 1302, 1248, 1183, 1167, 1139, 1117, 1014, 976, 805, 747. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.20 д [6Н, NCH(C<u>H</u><sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6.3 Гц], 1.30 д [12H, SCH(C<u>H</u><sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.8 Гц], 3.03 септет [2H, SC<u>H</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.8 Гц], 3.07 септет [1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.3 Гц], 4.40 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.55 с (4H, CH<sub>2</sub>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 21.49 [(CH<sub>3</sub>)CHN], 23.74 [(CH<sub>3</sub>)CHS], 34.58 [(CH<sub>3</sub>) <u>CHS</u>], 46.12 (<u>CH</u><sub>2</sub>S), 47.54 [(CH<sub>3</sub>)<u>C</u>H], 62.87 (C<sup>4,6</sup>), 154.82 (С<sup>1</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 320 (4)  $[M + H]^+$ , 244 (100)  $[(M + H) - C_3H_7SH]^+$ . Найдено, %: C 52.70; H 9.16; N 13.21; S 20.18. C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.62; Н 9.15; N 13.15; S 20.07.

**5-Метил-1,3-бис[(бутилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3f).** Выход 0.26 г (55%, *a*), 0.38 г (80%, *b*), 1.2 г (85%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 2957, 2929, 2872, 1645 с (С=О), 1489, 1464, 1410, 1378, 1303, 1258, 1208, 1153, 1138, 1034, 787, 745. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.91 т (6H, C<sup>6</sup>'H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 1.39 секстет (4H, C<sup>5</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 1.60 квинтет (4H, C<sup>4</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.2 Гц), 2.61с (3H, NCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J 6.8 Гц), 2.62 т (4H, C<sup>3</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.3 Гц), 4.27 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.53 с (4H, C<sup>1</sup>'H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 13.67 (C<sup>6</sup>), 22.00 (C<sup>5</sup>), 30.78, 31.89 (C<sup>3',4'</sup>), 39.51 (NCH<sub>3</sub>), 47.14 (C<sup>1'</sup>), 66.87 (C<sup>4,6</sup>), 153.90 (C<sup>1</sup>). Найдено, %: С 52.65; Н 9.12; N 13.17; S 20.09. C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.62; Н 9.15; N 13.15; S 20.07.

**5-(2-Пропил)-1,3-бис[(бутилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-он (3g).** Выход 0.20 г (38%, *a*), 0.43 г (83%, *b*), 1.4 г (89%, *c*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), v, см<sup>-1</sup>: 2957, 2930, 2873, 1645 с (С=О), 1489, 1414, 1383, 1370, 1298, 1251, 1183, 1168, 1139, 1117, 1014, 978, 807, 747. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.89 т (6H, С<sup>6</sup>'Н<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.4 Гц), 1.19 д [6H, NCH(С<u>Н</u><sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.4 Гц], 1.38 секстет (4H, С<sup>5</sup>'Н<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.4 Гц), 1.59 квинтет (4H, C<sup>4</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.4 Гц), 2.59 т (4H, С<sup>3</sup>'H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 7.3 Гц), 3.08 септет [1H, NC<u>H</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J* 6.4 Гц], 4.39 с (4H, H<sup>4,6</sup>), 4.50 с (4H, C<sup>1'</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 13.61 (С<sup>6'</sup>), 21.43 [(<u>C</u>H<sub>3</sub>)CHN], 21.90 (С<sup>5'</sup>), 30.76, 31.78 (C<sup>3',4'</sup>), 47.02 (С<sup>1'</sup>), 47.66 [(CH<sub>3</sub>)<u>C</u>HN], 62.81 (С<sup>4,6</sup>), 155.07 (С<sup>1</sup>). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 348 (13) [*M* + H]<sup>+</sup>, 258 (100) [(*M* + H) – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SH]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.31; Н 9.60; N 12.04; S 18.53. С<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.29; Н 9.57; N 12.09; S 18.45.

### выводы

Синтезированы новые 1,3,5-триазинан-2-оны, содержащие алкилсульфанилметильные фрагменты, представляющие интерес в качестве объектов лля дальнейших преврашений и биологически активных агентов. Показано, что 1,3-бис[(алкилсульфанил)метил]-1,3,5-триазинан-2-оны могут быть получены как вовлечением (алкилсульфанилметил)замещенных мочевин в реакцию Манниха, так и четырехкомпонентным однореакторным метолом с использованием мочевины, формальдегида. S-нуклеофилов (пропантиол, изопропантиол) и первичных аминов (метиламин, изопропиламин, гидрохлорид этилового эфира аминоуксусной кислоты). Синтезы с применением тиа-реакций Манниха перспективны для распространения их на выделяемые из сернистой нефти и газоконденсатов тиолы, которые в настоящее время практически не используются.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН и РЦКП «Агидель» УфИЦ РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (№ АААА-А119-119011790021-4).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-4475-8556

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1242-4858

Нугуманов Тимур Римович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-3355-7262 Фатыхов Ахнэф Амирович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7839-7402

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Ghosh A.K., Brindisi M. J. Med. Chem. 2020, 63, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
- Lalpara J.N., Vachhani M.D., Hadiyal S.D., Goswami S., Dubal G.G. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 241– 246. doi 10.1134/S1070428021020159
- Cusack K.P., Scott B., Arnold L.D., Ericsson A.M. Междунар. заявка WO 2001057008 (2001). С.А. 2001, 135, 152801.
- Boyer S., Dumas J., Phillips B., Scott W.J., Smith R.A., Chen J., James B., Wang G. Междунар. заявка WO 2004078746 (2004). *С.А.* 2004, *141*, 260780.
- Patron A., Tachdjian C., Servant G., Ditschun T. Пат. 20160376263 (2016). США. С.А. 2016, 166, 116759.
- Aoki K., Shida T., Kanda Y., Satake K., Yamazaki S., Chida T. Пат. 4624698 (1986). США. *С.А.* 1986, *104*, 186456.
- 7. Adams S.R., Fowles A.M. Междунар. заявка WO 2020254104 (2020). С.А. 2020, 174, 186995.
- 8. Laxminarayana E., Kumar M.R., Ramesh D., Chary M.T. Org. Chem. Indian J. 2010, 6, 296–298.
- 9. Yata M.R., Kunduru R.R., Boche S., Talagadadivi R.P. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* **2014**, *4*, 681–686.
- Guo Y., Zhang M., Liu Z., Zhao C., Lu H., Zheng L., Li Y.C. ACS Omega. 2020, 5, 11342–11351. doi 10.1021/acsomega.0c00303
- Zheng H., Wang G., Fu S., Wu L., Zhang X. Пат. 105541419 (2016). Китай. С.А. 2016, 164, 601609.
- Han S., Siegel D.S., Morrison K.C., Hergenrother P.J., Movassaghi M. J. Org. Chem. 2013, 78, 11970–11984. doi 10.1021/jo4020112
- 13. Movassaghi M., Hergenrother Р.J. Пат. 20150080405 (2015). США. С.А. 2015, 162, 438095.
- Pearson W.H., Lee I.Y., Mi Y., Stoy P. J. Org. Chem. 2004, 69, 9109–9122. doi 10.1021/jo048917u
- Angle S.R., Fevig J.M., Knight S.D., Marquis R.W., Jr., Overman L.E. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3966–3976. doi 10.1021/ja00063a016
- Knight S.D., Overman L.E., Pairaudeau G. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5776–5788. doi 10.1021/ ja00126a017
- 17. Knapp S., Hale J.J. J. Org. Chem. **1993**, 58, 2650–2651. doi 10.1021/jo00062a003

- Nilsson B.L., Overman L.E. J. Org. Chem. 2006, 71, 7706–7714. doi 10.1021/j0061199m
- Knapp S., Hale J.J., Bastos M., Gibson F.S. *Tetrahedron* Lett. **1990**, 31, 2109–2112. doi 10.1016/0040-4039(90)80084-Y
- Knapp S., Hale J.J., Bastos M., Molina A., Chen K.Y. J. Org. Chem. 1992, 57, 6239–6256. doi 10.1021/ jo00049a036
- 21. Shimizu L.S., Salpage S.R., Korous A.A. Acc. Chem. Res. 2014, 47, 2116–2127. doi 10.1021/ar500106f
- Dawn S., Dewal M.B., Sobransingh D., Paderes M.C., Wibowo A.C., Smith M.D., Krause J.A., Pellechia P.J., Shimizu L.S. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 7025–7032. doi 10.1021/ja110779h
- Roy K., Wang C., Smith M.D., Pellechia P.J., Shimizu L.S. J. Org. Chem. 2010, 75, 5453–5460. doi 10.1021/jo1009596
- Dawn S., Salpage S.R., Smith M.D., Sharma S.K., Shimizu L.S. *Inorg. Chem. Commun.* 2012, *15*, 88–92. doi 10.1016/j.inoche.2011.09.045
- Qin L., Hu B., Neumann K.D., Linstad E.J., McCauley K., Veness J., Kempinger J.J., DiMagno S.G. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, *27*, 5919–5924. doi 10.1002/ejoc.201500986
- Chen X., Fritz A., Werner R.A., Nose N., Yagi Y., Kimura H., Rowe S.P., Koshino K., Decker M., Higuchi T. *Mol. Imaging Biol.* 2020, *22*, 602–611. doi 10.1007/s11307-019-01407-5
- 27. Makhloufi A., Frank W., Ganter C. *Organometallics*. **2012**, *31*, 2001–2008. doi 10.1021/om201275z
- Han S., Siegel D.S., Movassaghi M. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3722–3726. doi 10.1016/j.tetlet.2012.04.121
- Антонова М.М., Баранов В.В., Кравченко А.Н. *XTC*.
  **2015**, *51*, 395–420. [Antonova M.M., Baranov V.V., Kravchenko A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 395–420.] doi 10.1007/s10593-015-1716-31016
- 30. Yao H., Lin G., Yin J., Wu H., Neisser M., Dammel R. Пат. 2010/0009297 (2010). США. *С.А.* 2010, *152*, 170086.
- Palmer J.T., Lunnis C.J., Offermann D.A., Axford L.C., Blair M., Mitchell D., Palmer N., Steele C., Atherall J., Watson D., Haydon D., Czaplewski L., Davies D., Collins I. Пат. 20120088750 (2012). CIIIA. *C.A.* 2012, *156*, 533871.
- 32. Palmer J.T., Pitt G.R.W., Axford L.C., Davies D. Междунар. заявка WO 2013138860 (2013). *С.А.* 2013, *159*, 546792.
- Jeyachandran M., Ramesh P., Sriram D., Senthilkumar P., Yogeeswari P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 4807–4809. doi 10.1016/j.bmcl.2012.05.054

- Xiong H., Kang J., Woods J.M., McCauley J.P., Jr., Koether G.M., Albert J.S., Hinkley L., Li Y., Gadient R.A., Simpson T.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 1896–1899. doi 10.1016/j.bmcl.2010.11.003
- Xiong H., Kang J., Woods J.M., McCauley J.P., Jr., Koether G.M., Albert J.S., Hinkley L., Li Y., Gadient R.A., Simpson T.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 1896–1899. doi 10.1016/j.bmcl.2010.11.003
- Ma H.-J., Li Y.-H., Zhao Q.-F., Zhang T., Xie R.-L., Mei X.-D., Ning J. J. Agric. Food Chem. 2010, 58, 4356–4360. doi 10.1021/jf9042166
- Якупова Л.Р., Баева Л.А., Сафиуллин Р.Л. Кинетика и катализ. 2021, 62, 21–28. [Yakupova L.R., Baeva L.A., Safiullin R.L. Kinet. Catal. 2021, 62, 888– 893.] doi 10.31857/S0453881121010160
- Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. ЖНХ. 2020, 65, 104–110. [Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. Russ. J. Inorg. Chem. 2020, 65, 106–112.] doi 10.1134/S0036023620010027
- Patil P.C., Luzzio F.A. J. Org. Chem. 2016, 81, 10521– 10526. doi 10.1021/acs.joc.6b01280
- Shen T., Yuan Y., Song S., Jiao N. Chem. Commun. 2014, 50, 4115–4118. doi 10.1039/c4cc00401a
- 41. Zhang J., Ciufolini M.A. Org. Lett. 2009, 11, 2389– 2392. doi 10.1021/ol900455m
- Zhang J., Polishchuk E.A., Chen J., Ciufolini M.A. J. Org. Chem. 2009, 74, 9140–9151. doi 10.1021/ jo9018705
- Matsuzaki K., Furukawa T., Tokunaga E., Matsumoto T., Shiro M., Shibata N. Org. Lett. 2013, 15, 3282– 3285. doi 10.1021/ol4013102
- McCormick L.J., McDonnell-Worth C., Platts J.A., Edwards A.J., Turner D.R. *Chem. Asian J.* 2013, *8*, 2642–2651. doi 10.1002/asia.201300530
- Рамш С.М., Хамуд Ф., Храброва Е.С. Изв. СПбГТИ(ТУ). 2019, 52, 72–84. [Ramsh S.M., Hamoud F., Khrabrova E.S. Izv. SPbGTI(TU). 2019, 52, 72–84.] doi 10.36807/1998-9849-2019-49-75-78-86
- Коваленко А.Л., Серов Ю.В., Целинский И.В., Никонов А.А. *ЖОрХ*. **1991**, *27*, 2388–2391. [Kovalenko A.L., Serov Yu.V., Tselinskij I.V., Nikonov A.A. *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27*, 2388–2391.]
- Хайруллина Р.Р., Гениятова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ*. 2013, 49, 918–922. [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* 2013, 49, 904– 908.] doi 10.1134/S1070428013060171
- Хайруллина Р.Р., Гениятова А.Р., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.

*KOpX* **2015**, *51*, 118–122. [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 49, 904–908.] doi 10.1134/S1070428013060171

- Баева Л.А., Анпилогова Г.Р., Парфенова М.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. ЖПХ.
   2014, 87, 215–220. [Baeva L.A., Anpilogova G.R., Parfenova M.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Appl. Chem.* 2014, 87, 194–199.] doi 10.1134/S1070427214020128
- 50. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. Лабораторная тех-

ника органической химии. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, 1966, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni Technika Organicke Chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelstvi Československe Academie Ved, 1963.]

51. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. М.: Мир, **1999**, 156. [Teitze L.F., Eicher T. Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschunglslaboratorium. Stuttgart-New York: Georg Thiem Verlag, **1991**.]

# Multicomponent Synthesis of 1,3-Bis(alkylsulfanylmethyl)substituted 1,3,5-Triazinan-2-ones

### L. A. Baeva\*, L. F. Biktasheva, T. R. Nugumanov, and A. A. Fatykhov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia \*e-mail: sulfur@anrb.ru

Received July 19, 2021; revised July 26, 2021; accepted July 28, 2021

Three-component condensation of accessible N,N'-bis[(alkylsulfanyl)methyl]ureas with formaldehyde and primary amines in ethanol in the presence of sodium hydroxide or triethylamine resulted in new 5-alkyl-1,3-bis[(alkylsulfanyl)methyl]-1,3,5-triazinan-2-ones. A one-pot four-component synthesis of these compounds based on thiomethylation of urea with a mixture of formaldehyde and alkanethiols and the subsequent cycloaminomethylation of the intermediate N,N'-bis[(alkylsulfanyl)methyl]urea with formaldehyde and alkylamines was proposed.

**Keywords:** aminomethylation, urea, multicomponent reaction, Mannich reaction, thiol, 1,3,5-triazinan-2-one, thiomethylation

УДК 547.724

# СИНТЕЗ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-[2-(4-НИТРОБЕНЗОИЛ)-ГИДРАЗОНО]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Е. И. Денисова<sup>*a*, *b*</sup>, Д. В. Липин<sup>*a*</sup>, К. Ю. Пархома<sup>*a*</sup>, И. О. Девяткин<sup>*b*</sup>, Д. А. Шипиловских<sup>*c*</sup>, С. В. Чащина<sup>*a*, *b*</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>*a*</sup>, Н. М. Игидов<sup>*b*</sup>, С. А. Шипиловских<sup>*a*, *d*, \*</sup>

 <sup>a</sup> ΦГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Poccuя, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15
 <sup>b</sup> ΦГБОУ ВО«Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России Poccuя, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2
 <sup>c</sup> ΦΓΛΟΥ BO «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Poccuя, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29
 <sup>d</sup> ΦΓΛΟΥ BO «Национальный исследовательский университет», Poccuя, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49
 \*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

> Поступила в редакцию 24.07.2021 г. После доработки 14.08.2021 г. Принята к публикации 16.08.2021 г.

Изучен метод синтеза и внутримолекулярная циклизация новых замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот, в присутствии пропионового ангидрида, которая протекает с образованием соответствующих замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов. Также изучена антиноцицептивная активность полученных соединений.

**Ключевые слова:** 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны, антиноцицептивная активность

DOI: 10.31857/S0514749221120089

### введение

Исследования в области разработки подходов к синтезу биологически активных веществ являются неотъемлемой частью общего направления рационального применения лекарств. Поэтому, в органической химии синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе в качестве лекарственных препаратов является важной задачей. Ключевым аспектом в которой является поиск универсальной базовой структуры для создания на ее основе таких веществ.

Такой структурой могут стать 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны, благодаря большому потенциалу возможных химических трансформаций вследствие наличия в их структуре нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки, которые могут протекать с образованием ациклических и гетероциклических структуры [1–7]. В основном все описанные реакции протекают с сохранением такого важного фармакофорного фрагмента как 2,4-диоксобутановая кислота, интерес к которой в настоящее время остается на высоком уровне в области медицинской химии [9–25].

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 2-[2-оксофуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (Z)-4-оксо-2-[3-(R)-4,5,6,7тетрагидробензо[b]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот под действием уксусного или пропионового ангидрида [26, 27], а также изучен ряд их химических свойств [28] и биологическая активность [29].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами продолжены исследования в данной области и изучен метод синтеза, внутримолекулярная циклизация и антиноцицептивная активность новых замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2еновых кислот, а также изучена возможность модификации структуры в 5 положении фуранового кольца.

Замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновые кислоты **За–е** были получены при взаимодействии 4-(гет)арил-2,4-диоксобут-2-еновых кислот **1а–е** с гидразидом *n*-нитробензойной кислоты в изопропиловом спирте при 85°С и интенсивном перемешивании в течение часа (схема 1).

Соединения **За–е** кристаллические вещества белого или желтого цвета, полученные с выходами 68–94%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **За–е** присутствует полоса поглощения в области 1743–1746 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы и полоса поглощения в области 3202–3296 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **За–е** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 10.32–11.57 м.д., синглетом протона CH<sub>2</sub>-группы при 3.76–3.87 м.д.

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2еновых кислот **За–е** протекает при медленном нагревании до 150°С в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 30 мин (схема 2).

Соединения **4а–е** кристаллические вещества от желтого до оранжевого цвета, полученные с выходами 63–74%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **4а–е** присутствует полоса поглощения в области 1792–1811 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла и полоса поглощения в области 3220–3300 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>Н в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> соединения **4а**–е существуют в двух формах. Форма А характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.47–12.52 м.д. Форма Б характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 11.99–12.22 м.д.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе  $\Phi$ CM-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны на приборе Bruker Avance III (рабо-







**1**, R = Ph (**a**), 4-H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 3,4-(H<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); **3**, R = Ph (**a**), 4-H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 3,4-(H<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**).

чая частота 400 и 100 МГц) в CDCl<sub>3</sub> и ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом TCX на пластинах Sorbfil в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Синтез замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот За-е. Раствор 0.01 моль соединений 1а-е и 0.01 моль соединения 2 в 20 мл изопропилового спирта интенсивно перемешивали при 85°С в течение часа. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутановая кислота (За).** Выход 3.27 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 112–113°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3202 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.87 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.43–7.50 м (3H<sub>аром</sub>), 7.67–7.69 м (2H<sub>аром</sub>), 7.82–7.84 м (2H<sub>аром</sub>), 8.20–8.22 м (2H<sub>аром</sub>), 10.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 42.6, 123.5, 127.2, 129.3, 130.7, 131.0, 131.2, 138.8, 149.0, 154.6, 165.6, 169.4. Найдено, %: С 57.45; Н 3.67; N 11.80. С<sub>17</sub>Н<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 57.47; Н 3.69; N 11.83. *М* 355.31.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3b). Выход 3.22 г (84%), белые кристаллы, т.пл. 148–149°С (ацетонитрил). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3296 (NH), 1746 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ), δ, м.д.: 1.18 г (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 2.63 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.7 Гц), 3.84 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.28–7.30 м (2H<sub>аром</sub>), 7.57–7.60 м (2H<sub>аром</sub>), 7.81–7.83 м (2H<sub>аром</sub>), 8.20–8.22 м (2H<sub>аром</sub>), 10.32 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.50; H 4.45; N 10.93. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 59.53; H 4.47; N 10.96. *М* 383.36.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-(3,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3с).** Выход 3.82 г (92%), желтые кристаллы, т.пл. 151–153°С (ацетонитрил). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3266 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.76 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.11–7.14 м (1H<sub>аром</sub>), 7.49–7.50 м (1H<sub>аром</sub>), 7.70–7.72 м (1H<sub>аром</sub>), 7.87–7.89 м (2H<sub>аром</sub>), 8.29–8.31 м (2H<sub>аром</sub>), 11.57 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.90; H 4.15; N 10.14. С<sub>19</sub>Н<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 59.94; H 4.13; N 10.12. *M* 415.36.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-**(**4-фторфенил)бутановая кислота (3d).** Выход 2.54 г (68%), белые кристаллы, т.пл. 145–146°С (изопропиловый спирт). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3218 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.85 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.66–7.74 м (2H<sub>аром</sub>), 7.81–7.97 м (2H<sub>аром</sub>), 8.20–8.24 м (2H<sub>аром</sub>), 8.29– 8.32 м (2H<sub>аром</sub>), 10.33 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.73; Н 3.22; N 11.21. С<sub>17</sub>Н<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 54.70; Н 3.24; N 11.26. *М* 373.30.

4-(4-Бромфенил)-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутановая кислота (3е). Выход

4.08 г (94%), желтые кристаллы, т.пл. 222–224°С (диоксан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3243 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.86 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.51–7.67 м (4H<sub>аром</sub>), 7.81–7.83 м (2H<sub>аром</sub>), 8.22–8.24 м (2H<sub>аром</sub>), 10.37 (1H, NH). Найдено, %: С 47.00; H 2.75; N 9.67. С<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 47.03; H 2.79; N 9.68. *M* 434.20.

Синтез замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов 4а-е. Раствор 0.01 моль кислот 3а-е в пропионовом ангидриде 8 мл медленно нагревали до 150°С и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром. Кристаллический осадок сушили в вакуумном сушильном шкафу 3 ч при температуре 90°С.

*N*-[2-Оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]-4нитробензогидразид (4а). Выход 2.49 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 223–234°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3276 (NH), 1811 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (57%): 7.28 с (1H<sub>аром</sub>), 7.56–7.62 м (3H<sub>аром</sub>), 7.87–7.90 м (2H<sub>аром</sub>), 8.12–8.16 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.51 с (1H, NH); форма Б (43%): 7.56–7.62 м (4H<sub>аром</sub>), 7.78–7.80 м (2H<sub>аром</sub>), 8.12–8.16 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37– 8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.22 с (1H, NH). Найдено, %: С 60.57; H 3.28; N 12.44. С<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 60.54; H 3.29; N 12.46. *M* 337.29.

**N-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2***H***)илиден]-4-нитробензогидразид (4b).** Выход 2.23 г (63%), желтые кристаллы, т.пл. 230–231°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3272 (NH), 1792 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: форма А (50%): 1.17–1.25 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.17–2.74 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.40–7.46 м (2H<sub>аром</sub>), 7.50 с (1H<sub>аром</sub>), 7.79–7.81 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.14 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 1.17–1.25 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.17–2.74 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.20 с (1H<sub>аром</sub>), 7.40– 7.46 м (2H<sub>аром</sub>), 7.70–7.72 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.14 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.09 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.45; Н 4.12; N 11.53. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.46; Н 4.14; N 11.50. *М* 365.34.

*N*-[2-Оксо-5-(3,4-диметоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4с). Выход 2.62 г (66%), желтые кристаллы, т.пл. 223– 224°С (толуол). ИК спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1808

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

(С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма A (83%): 3.87 с (6H, 2ОСН<sub>3</sub>), 7.13–7.15 м (1H<sub>аром</sub>), 7.17 с (1H<sub>аром</sub>), 7.41–7.48 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.47 с (1H, NH); форма Б (17%): 3.87 с (6H, 2ОСН<sub>3</sub>), 7.13–7.17 м (2H<sub>аром</sub>), 7.41–7.48 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 11.99 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.40; Н 3.84; N 10.55. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 57.43; Н 3.81; N 10.58. *М* 397.34.

*N*-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4d). Выход 2.52 г (71%), оранжевые кристаллы, т.пл. 233–235°С (толуол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3320 (NH), 1801 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: форма А (50%): 7.25–7.62 м (3H<sub>аром</sub>), 7.82–7.95 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.42–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 7.25–7.62 м (3H<sub>аром</sub>), 7.82–7.95 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37– 8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.16 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.49; Н 2.83; N 11.80. С<sub>17</sub>Н<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 57.47; Н 2.84; N 11.83. *М* 355.28.

**N-[5-(4-Бромфенил)-2-оксофуран-3(2***H***)илиден]-4-нитробензогидразид (4е).** Выход 2.78 г (67%), желтые кристаллы, т.пл. 260–261°С (диоксан). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1793 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: форма А (61%): 7.34 с (1H<sub>аром</sub>), 7.77–7.83 м (4H<sub>аром</sub>), 8.12– 8.14 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.52 с (1H, NH); форма Б (39%): 7.58 с (1H<sub>аром</sub>), 7.70–7.72 м (2H<sub>аром</sub>), 7.77–7.83 м (2H<sub>аром</sub>), 8.12–8.14 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.19 с (1H, NH). Найдено, %: С 49.03; Н 2.40; N 10.14. С<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 49.06; Н 2.42; N 10.10. *М* 416.19.

Испытания антиноцицептивной активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета» и на кафедре физиологии «Пермской государственной фармацевтической академии» Минздрава России. Антиноцицептивная активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18-22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [30]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°С металлическую пластинку [31]. Исследования проводили через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения.

Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента возникновения оборонительного болевого рефлекса – облизывания задних лапок или попытки оторвать все четыре лапы от поверхности пластинки. Время наступления этого рефлекса от начала помещения животного на пластинку измерялось в секундах (латентный период). Максимальной длительностью латентного периода (период cut off) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий.

В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединения испытывалось на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>), ибу-профен (ГК «ЭнСиФарм») в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия («AlfaAesar®») в дозе 10 мг/кг.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при *p* < 0.05 [32]. Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

### выводы

Ранее антиноцицептивная активность уже была обнаружена у ряда аналогичных соединений, поэтому представлял интерес изучить данный биологический эффект на схожих структурах. Из полученных данных следует, что все исследуемые соединения обладают выраженным обезболивающим эффектом. Наиболее активное соединение **3e** сопоставимо по действию с используемым в медицине препаратом диклофенаком натрия. Выявлено, что введение брома в четвертое положение ароматического заместителя значительно увеличивает

Антиноцицептивная активность исследованных соединений За-е, 4а-е

Соединение	Доза, мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса (120 мин), с		
3a	50	18.20±1.98		
3b	50	22.80±2.60		
3c	50	21.60±1.03		
3d	50	20.33±2.50		
3e	50	26.40±2.04		
4a	50	20.27±1.07		
4b	50	16.87±1.82		
4c	50	17.88±1.18		
4d	50	$15.00{\pm}1.04$		
<b>4</b> e	50	$14.90{\pm}1.02$		
Метамизол натрия	93(ЕД <sub>50</sub> )	$16.33 \pm 3.02$ p < 0.1		
Диклофенак натрия	10	26.20±0.96		
Контроль	_	10.30±0.60		

<sup>а</sup> Достоверность различий по сравнению с контролем *p* <0.05

биологический эффект как в случае замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2еновых кислот **За-е**, так и в случае замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов **4а-е**. Приведенные данные указывают на целесообразность дальнейшего исследования антиноцицептивной активности полученных соединений с целью поиска веществ, обладающих выраженным обезболивающим эффектом.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: http://doi.org/0000-0002-8917-2583

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. ЖОрХ. 2014, 50, 1869–1871. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Org. Chem. 2014, 50, 1853–1855.] doi 10.1134/ S1070428014120288
- Mayorova O.A., Yegorova A.Y. Magn. Reson. Chem. 2015, 53, 853–856. doi 10.1002/mrc.4270
- Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. 2017, 53, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 137–140.] doi 10.1134/ S1070428017010274
- Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю. Егорова А.Ю. ЖОрХ. 2012, 48, 1230–1233. [Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov М.Ү., Egorova A.Y. Russ. J. Org. Chem. 2012, 48, 1229–1232.] doi 10.1134/s107042801209014x
- Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. J. Org. Chem. 2019, 84, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
- Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. Arch. Pharm. 2007, 6, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. Изв. АН. Сер. хим. 2014, 63, 2205–2207. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. Chem. Bull. 2014, 63, 2205–2207.] doi 10.1007/s11172-014-0722-4

- Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature*. 2009, 458, 914–918. doi 10.1038/nature07745
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. ЖОрХ. 2014, 50, 305–307. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Org. Chem. 2014, 50, 298–300.] doi 10.1134/ S1070428014020286
- Baughman B.M., Jake Slavish P., DuBois R.M., Boyd V.A., White S.W., T.R. Webb. *ACS Chem. Biol.* 2012, 7, 526–534. doi 10.1021/cb200439z
- Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. 2018, 54, 581–586. [Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 582–587.] doi 10.1134/S1070428018040115
- Deore R.R., Chen G.S., Chen C.S., Chang P.T., Chuang M.H., Chern T.R., Wang H.C., Chern J.W. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 613–624. doi 10.2174/ 092986712798918833
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. ЖОХ. 2020, 90, 708–714. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Gen. Chem. 2020, 90, 809–814.] doi 10.1134/ S1070363220050084
- Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
- Bobrovskaya O.V., Russkih A.A., Yankin A.N., Dmitriev M.V., Bunev A.S., Gein V.L. Syn. Comm. 2021, 51, 1731–1741. doi 10.1080/00397911.2021.1903930
- Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 6146–6151. doi 10.1016/ j.bmcl.2013.09.009
- Собин Ф.В., Пулина Н.А., Липатников К.В., Старкова А.В., Юшкова Т.А., Наугольных Е.А. Хим. фарм. ж. 2020, 54, 21–25. [Sobin F.V., Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Starkova A.V., Yushkova T.A., Naugol'nykh E.A. Pharm. Chem. J. 2021, 54, 1003–1007.] doi 10.1007/s11094-021-02310-6
- Nair V., Okello M. *Molecules*. 2015, 20, 12623–12651. doi 10.3390/molecules200712623
- Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. *Bioorg. Chem.* 2020, 105, 104343. doi 10.1016/ j.bioorg.2020.104343
- Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. *Antivir. Res.* 2020, *183*, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
- Pescatori L., Mătifiot M., Chung S., Masoaka T., Cuzzucoli Crucitti G., Messore A., Pupo G., Noemi Madia V., Saccoliti F., Scipione L., Tortorella S., Di

Leva F.S., Cosconati S., Marinelli L., Novellino E., Le Grice F.J., Pommier Y., Marchand C., Costi R., Di Santo R. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4610–4623. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00159

- Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Краснова А.И., Новикова В.В. Хим. фарм. ж. 2019, 53, 30–34. [Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A.I., Novikova V.V. Pharm. Chem. J. 2019, 53, 220–224.] doi 10.1007/s11094-019-01983-4
- Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V. Chem. Heterocycl. Compd. 2020, 56, 339– 346. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
- Гейн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Дмитриев М.В. Хим. фарм. ж. 2018, 52, 26–28. [Gein V.L., Zamaraeva T.M., Buzmakova N.A., Rudakova I.P., Dmitriev M.V. Pharm. Chem. J. 2018, 52, 515–517.] doi 10.1007/s11094-018-1851-0
- Гейн О.Н., Замараева Т.М., Гейн В.Л. Хим. фарм. ж. 2019, 53, 41–43. [Gein O.N., Zamaraeva Т.М., Gein V.L. Pharm. Chem. J. 2019, 53, 40–42.] doi 10.1007/s11094-019-01952-x
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. *XTC*.
  2009, 45, 832–835. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009, 45, 658–661.] doi 10.1007/s10593-009-0334-3

- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. ЖОХ. 2020, 90, 837–842. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Gen. Chem. 2020, 90, 943–947.] doi 10.1134/ S1070363220060031
- Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. *ЖОХ*. 2020, 90, 513–521. [Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* 2020, 90, 583–589.] doi 10.1134/S1070363220040040
- Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лупач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. *Хим. фарм. ж.* **2013**, *47*, 26–30. [Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 366–370.] doi 10.1007/s11094-013-0960-z
- Eddy N.B., Leimbach D.J. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953, 107, 385.
- Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012, 1.
- Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз, 1963.

# Synthesis, Intramolecular Cyclization and Antinociceptive Activity of Substituted 2-[2-(4-Nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic Acids Nitrobenzoyl)

# E. I. Denisova<sup>*a*, *b*</sup>, D. V. Lipin<sup>*a*</sup>, K. Y. Parhoma<sup>*a*</sup>, I. O. Devyatkin, D. A. Shipilovskikh<sup>*c*</sup>, S. V. Chashchina<sup>*a*, *b*</sup>, R. R. Makhmudov<sup>*a*</sup>, N. M. Igidov<sup>*b*</sup>, and S.A. Shipilovskikh<sup>*a*, *d*, \*</sup>

<sup>a</sup> Perm State University, ul. Bukireva 15, Perm, 614990 Russia <sup>b</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia <sup>c</sup> Perm National Research Polytechnic University Komsomolsky prosp., 29, Perm, 614990 Russia <sup>d</sup> ITMO University, School of Physics and Engineering, Kronverksky prosp., 49, St. Petersburg, 197101 Russia \*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received July 24, 2021; revised August 14, 2021; accepted August 16, 2021

The method of synthesis and intramolecular cyclization of new substituted 2-[2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic acids with propionic anhydride, which proceeds with the formation of the correspondingsubstituted 3-hydrazono-3*H*-furan-2-ones. The antinociceptive activity of the obtained compounds was alsostudied.

Keywords: 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)furan-2(3H)-one, antinociceptive activity

УДК 547.828.1

## СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,2'-БИПИРИДИНА

© 2021 г. М. Ю. Иевлев\*, Н. С. Майоров, М. А. Шишликова, М. Ю. Беликов, И. Н. Бардасов, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15 \*e-mail: hiliam@bk.ru

> Поступила в редакцию 05.08.2021 г. После доработки 16.08.2021 г. Принята к публикации 18.08.2021 г.

На основе реакции 3-арил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-онов (азахалконов) с димером малононитрила синтезированы ранее не описанные 2-{4-арил-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1*H*)-илиден}малононитрилы. Растворы полученных соединений являются окрашенными и флуоресцируют в желто-оранжевой области спектра, их максимумы испускания варьируются от 565 нм до 582 нм в зависимости от заместителя, находящегося в четвертом положении цианосодержащего пиридинового цикла. Синтезированные продукты являются перспективными для дальнейшего исследования хемосенсорных свойств, ввиду уникального сочетания в структуре 2,2'-бипиридинового ядра и бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильного фрагмента.

Ключевые слова: 2,2'-бипиридины, цианозамещенные гетероциклы, димер малононитрила, азахалконы, флуоресценция

**DOI:** 10.31857/S0514749221120090

### ВВЕДЕНИЕ

Производные бипиридина находят широкое применение во многих отраслях науки и техники [1]. Благодаря своей способности образовывать устойчивые комплексы со многими металлами бипиридины часто используются в аналитических целях, в том числе при изучении различных природных объектов и экосистем [2]. Фрагменты несимметричных бипиридинов встречаются в структуре многих биологически активных молекул [3-8]. Так, 2,3'-бипиридиновое ядро – это основа ряда селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, обладающих противовоспалительным действием [3, 4], 2,4'-бипиридиновый фрагмент входит в состав противоопухолевого препарата LGK974, способного подавлять активность мембраносвязанной О-ацилтрансферазы [5, 6], а производные 3,4'-бипиридина, известные как как милринон и амринон, будучи ингибиторами фосфодиэстеразы, демонстрируют выраженную кардиотоническую и гипотензивную активность [7, 8].

Симметричные бипиридиновые системы играют большое значение для химии материалов [9–26]. Например, 4,4'-бипиридины, благодаря своей структурной жесткости, являются незаменимыми билдинг-блоками при создании многофункциональных координационных полимеров, восприимчивых к влиянию окружающей среды и проявляющих различные типы хромизма [9, 10]. 3,3'-Бипиридиновый фрагмент является основой производных индигоиндина – синих и фиолетовых водонерастворимых пигментов, выделяемых из микроорганизмов [11, 12]. Однако, наиболее значимыми и перспективными гетероциклическими системами бипиридинового ряда, несомненно, являются 2,2'-бипиридины. Именно они за свою более чем вековую историю стали одними из самых широко используемых органических лигандов в координационной и супрамолекулярной химии [13–15]. Фрагмент 2,2'-бипиридина может выступать в качестве ключевого структурного звена ротаксанов [16] и катенанов [17]. Металлокомплексы на основе производных 2,2'-бипиридина используются в гетерогенном катализе [18, 19], материалах для солнечных элементов [20, 21] и проточных аккумуляторов [22]. Красители, содержащие 2,2'-бипиридиновый фрагмент обладают высокими коэффициентами светопоглощения и интенсивной фотолюминесценцией, что позволяет использовать их в качестве фотосенсибилизаторов [23, 24] и флуоресцентных сенсоров на ионы металлов [25, 26].

Несмотря на это, цианозамещенные производные 2,2'-бипиридина и их спектрально-люминесцентные свойства являются недостаточно хорошо исследованной областью. Особенно актуальным является изучение возможности внедрения в 2,2'-бипиридиновый каркас фрагмента бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрила, который зарекомендовал себя как важнейшее структурное звено многих практически значимых гетероциклических хромофоров [27-29]. О синтезе единственного примера такого полицианозамещенного производного 2,2'-бипиридина имеется только одна публикация [30], а сведения о фотофизических свойствах молекул данного ряда совершенно отсутствуют в современной научной литературе. В связи с вышеизложенным, нами был разработан метод направленного синтеза ранее не описанных производных 2,2'-бипиридина, содержащих бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильный фрагмент, с целью изучения их спектрально-люминесцентных свойств и определения перспектив дальнейшего практического применения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лля построения цианозамешенного 2.2'-бипиридинового фрагмента нами была впервые использована реакция димера малононитрила с производными 3-арил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1она 1 (азахалконами) (схема 1). Промежуточные соединения 1 являются доступными и были получены путем конденсации 2-ацетилпиридина с соответствующими ароматическими альдегидами [31–36]. Синтезированные азахалконы – 1a–f – далее вовлекались в реакцию с димером малононитрила при нагревании в присутствии триэтиламина и последующем окислении полупродукта молекулярным иодом. В результате осуществленного взаимодействия нам удалось выделить с выходом 54-73% и охарактеризовать новые полицианозамещенные соединения 2,2'-бипиридинового ряда – 2-{4-арил-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1*H*)илиден } малононитрилы 2а-f.

Структура всех соединений 2a-f была подтверждена методами ИК-, <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С ЯМРспектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом. Особенностью ИК спектров является наличие трех выраженных полос поглощения в области 2220, 2200 и 2180 см<sup>-1</sup>, соответствующих колебаниям сопряженных цианогрупп. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н присутствуют характерные сигналы протонов незамещенного пиридинового цикла в интервале 7.7–8.8 м.д., синглет СН-фрагмента цианосодержащего пиридина в районе 7.5– 7.7 м.д., а также сигналы ароматического замести-



теля в четвертом положении. Подвижный атом водорода NH-фрагмента находится в обмене и проявляется спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н вместе с остаточным пиком воды в виде уширенного сигнала в широком диапазоне от 3.9 м.д. до 7.2 м.д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С для всех соединений **2а–f** характерным является наличие пика атома углерода дицианометилиденовой группы  $\underline{C}(CN)_2$  при 41.2–42.2 м.д., сигналов трех цианогрупп в интервале 115–120 м.д., две из которых эквивалентные, а также остальных пиков, соответствующих атомам углерода пиридиновых циклов и арильных заместителей.

Синтезированные производные 2,2'-бипиридина **2** являются кристаллическими веществами от оранжевого до темно-красного цвета. Они плохо растворимы в неполярных средах и хорошо растворимы в полярных ДМСО и ДМФА, а также в пиридине и муравьиной кислоте. Для изучения спектрально-люминесцентных свойств синтезированных продуктов **2** и определения перспектив их дальнейшего практического применения нами были приготовлены растворы соединений **2а–f** в ДМСО с концентрацией  $5 \times 10^{-5}$  М и зарегистрированы их спектры поглощения (рис. 1) и флуоресценции (рис. 2).

Установлено, что все соединения 2 имеют несколько выраженных полос поглощения (рис. 1, см. таблицу). Длинноволновый максимум, связанный, по-видимому, с возбуждением двойной связи илиденмалононитрильного фрагмента, обладает небольшим коэффициентом экстинкции ( $\varepsilon = 2820$ – 4800 M<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup>) и находится в видимой области в интервале 459–470 нм, обуславливая оранжевую окраску растворов. Коротковолновый максимум, отличающийся наибольшей интенсивностью ( $\varepsilon =$ 24080–31620 M<sup>-1</sup> см<sup>-1</sup>), лежит в УФ-области при 332–346 нм и отвечает за разрешенные  $\pi$ - $\pi$ \* электронные переходы в сопряженной системе. В спектре поглощения продукта **2f** также присутствуют дополнительные полосы с максимумами 369 нм и 389 нм, что является характерной особенностью многих соединений антраценового ряда.

Отмечено, что синтезированные производные 2,2'-бипиридина 2 обладают оранжевой фотолюминесценцией в растворе ДМСО с максимумом испускания в интервале 565-582 нм, причем ее интенсивность увеличивается при введении в четвертое положение цианозамещенного пиридинового цикла электронодонорных заместителей (рис. 2. см. таблицу). Так для соединения 2с. содержащего *п*-диметиламинофенильный фрагмент, квантовый выход флуоресценции составил 3.2%, что несколько выше, чем у остальных производных **2a**, **b**, **d**, **f** ( $\Phi = 1.3-2.0\%$ ). В свою очередь соединение 2е, содержащее нитрогруппу характеризуется практически полным тушением фотолюминесценции ( $\Phi = 0.1\%$ ), что, по-видимому, связано со стабилизацией возбужденного состояния электроноакцепторным действием заместите-



**Рис. 1.** Спектры поглощения растворов соединений **2a–f** в ДМСО ( $5 \times 10^{-5}$  М)



**Рис. 2.** Спектры флуоресценции растворов соединений **2а–f** в ДМСО (5×10<sup>-5</sup> М), для возбуждения использовались длинноволновые максимумы поглощения

Саатина	λ <sub>погл</sub> , нм	$\epsilon$ , $M^{-1}$ см $^{-1}$	λ <sub>фл</sub> , нм	Стоксов сдвиг		<u>т 0/а</u>
Соединение				НМ	см <sup>-1</sup>	$\Psi, \%^{u}$
20	343	26760	582	119	4415	1.3
28	463	3380				
<b>2</b> h	341	27580	574	113	4270	1.5
20	461	3380				
20	343	31620	565	107	4135	3.2
20	458	4800				
24	346	30320	577	121	4600	2.0
20	456	4320				
20	332	24080	573	103	3825	0.1
26	470	2820				
	339	24960	574	115	4365	1.9
26	369	11240				
21	389	9300				
	459	3160				

Спектрально-люминесцентные свойства соединений **2а–f** в ДМСО (5×10<sup>-5</sup> M)

<sup>а</sup> Относительный квантовый выход фотолюминесценции (Ф) был определен с использованием раствора родамина Б в этаноле в качестве стандарта, длина волны возбуждения 490 нм,  $\Phi_{\text{станд}} = 50\%$  [37]

ля. Кроме того, все соединения характеризуются достаточно большим значением стоксова сдвига 103–121 нм (3825–4600 см<sup>-1</sup>), свидетельствующем о значительных потерях энергии возбуждения и высокой вероятности безызлучательной релаксации возбуждённого состояния, что коррелирует с установленными значениями квантовых выходов фотолюминесценции.

Обнаруженные флуоресцентные свойства синтезированных цианозамещенных соединений 2,2'-бипиридинового ряда **2**, а также уникальное сочетание функциональных фрагментов в их структуре демонстрируют дальнейшие перспективы для исследования данных веществ в качестве новых флуоресцентных хемосенсоров для определения отдельных ионов металлов и аминов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом TCX на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. В качестве элюента использовался EtOAc и его смеси

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

с н-гексаном в объемном соотношении 1:1 и 2:3. Пластинки ТСХ проявляли УФ-облучением (254 и 365 нм) и термическим разложением. Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (США). ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-2201 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-500 (США), Bruker DRX-400 (США) и Varian 400 (США) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, в качестве стандарта использовались ТМС или остаточный пик растворителя. Масс-спектры записаны на приборах Finnigan MATINCOS-50 (США) и Shimadzu GCMS-QP2020 (Япония) (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNанализаторе FlashEA 1112 (Италия). Спектры поглощения зарегистрированы на приборе Cary 60 (США), а спектры флуоресценции на приборе Cary Eclipse (США). Относительный квантовый выход флуоресценции (Ф) был определен с использованием раствора Родамина Б в этаноле в качестве стандарта, квантовый выход эталона при длине волны возбуждения 490 нм - 50% [37].

Азахалконы **1а–f** были синтезированы из коммерчески доступных альдегидов и 2-ацетилпиридина (98%) по известным методикам: 1-(пиридин-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**1a**) [31], 3-(4-метоксифенил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он (**1b**) [32], 3-[4-(диметиламино)фенил]-1-(пиридин-2ил)проп-2-ен-1-он (**1c**) [33], 3-[4-(дифениламино)фенил]-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он (**1d**) [34], 3-(4-нитрофенил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1он (**1e**) [35], 3-(антрацен-9-ил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он (**1f**) [36]. Димер малононитрила был получен из малононитрила по известной методике [38]. Остальные используемые растворители и реагенты – коммерчески доступные соединения.

2-{4-Фенил-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1H)илиден}малононитрил (2а). Смесь 0.132 г (1 ммоль) димера малононитрила, 0.21 г (1 ммоль) 1-(пиридин-2-ил)-3-фенил-проп-2-ен-1-она (1a)и 0.133 г (1.33 ммоль) триэтиламина в 5 мл этанола нагревали при температуре 60-70°С и интенсивном перемешивании в течение 5 ч. После исчезновения в реакционной массе димера малононитрила (контроль с помощью ТСХ) реакционную массу охлаждали и подкисляли муравьиной кислотой до рН 3-4. Перемешивание продолжали при комнатной температуре еще в течение 1 ч, после чего добавляли 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, добавляли к нему 5 мл ацетонитрила и 0.34 г (1.33 ммоль) кристаллического иода. Полученную массу кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали охлажденным ацетонитрилом, а затем водой (10 мл) и этанолом (5 мл), перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Выход 0.221 г (68%), оранжевые кристаллы, т.пл. 308–310°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3135 (NH), 2220, 2208, 2190 (CN), 1599 (С=С), 1586 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400.13 МГц, ДМСО- $d_6$ , 297 К),  $\delta$ , м.д.: 7.06 уш.с (>1H, NH в обмене с водой), 7.48–7.68 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и CH<sub>пирид</sub>), 7.75 т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 6.3 Гц), 8.28 т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 7.8 Гц), 8.55 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 8.0 Гц), 8.80 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 5.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.62 МГц, ДМСО- $d_6$ , 298 К),  $\delta$ , м.д.: 41.19, 94.63, 110.57, 116.26, 121.20 (2CN), 123.10, 126.21, 128.59 (2C<sub>аром</sub>), 128.75 (2C<sub>аром</sub>), 129.81, 137.14, 140.83, 147.20, 150.93, 151.94, 156.76, 160.39. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 321 (100). Найдено, %: С 74.28; Н 3.51; N 21.65. С<sub>20</sub>Н<sub>11</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 74.76; Н 3.45; N 21.79. *М* 321.34.

Соединения 2b-f получали аналогично.

2-{4-(4-Метоксифенил)-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1*H*)-илиден}малононитрил (2b). Выход 0.210 г (60%), оранжевые кристаллы, т.пл. 295-297°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3195 (NH), 2223, 2210, 2189 (CN), 1582 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 299 К), δ, м.д.: 3.85 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 уш.с (>1H, NH в обмене с водой), 7.10 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 8.7 Гц), 7.56–7.65 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, СН<sub>пирил</sub>, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N), 8.15 т (1Н, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N, *J* 7.8 Гц), 8.49 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 7.9 Гц), 8.75 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 4.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 353 К), б, м.д.: 41.57, 55.58, 95.77, 110.49, 114.40 (2C<sub>apow</sub>), 115.62, 119.46 (2CN), 122.88, 126.14, 128.91, 130.27 (2С<sub>аром</sub>), 139.52, 148.12, 149.88, 150.19, 157.77, 158.48, 161.17. Масс-спектр, m/z (*I*<sub>отн</sub>, %): 351 (25), 78 (100). Найдено, %: С 71.96; Н 3.80; N 19.67. С<sub>21</sub>Н<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 71.79; H, 3.73; N, 19.93. M 351.11.

2-{4-[4-(Диметиламино)фенил]-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1*H*)-илиден}малононитрил **(2с).** Выход 0.233 г (64 %), оранжевые кристаллы, т.пл. 323-325°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3203 (NH), 2220, 2202, 2175 (CN), 1599 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400.17 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 296 К), б, м.д.: 3.05 с (6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.83 уш.с (>1H, NH в обмене с водой), 6.90 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 8.6 Гц), 7.51-7.82 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>пирил</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.17 т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 7.9 Гц), 8.54 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 8.1 Гц), 8.80 д (1H, С<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 4.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.62 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 353 К), δ, м.д.: 40.61 (2СН<sub>3</sub>), 41.94, 95.36, 110.67, 112.72 (2С<sub>аром</sub>), 116.49, 119.44 (2СN), 123.38, 123.65, 126.91, 130.97 (2C<sub>apon</sub>), 139.73, 149.10, 149.22, 150.48, 152.52, 157.95, 159.11. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 364 (100). Найдено, %: С 71.99; Н 4.50; N 23.23. С<sub>22</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 72.51; H, 4.43; N, 23.06. M 364.14.

**2-{4-[4-(Дифениламино)фенил]-5-циано-**[**2,2'-бипиридин]-6(1***H***)-илиден}малононитрил (<b>2d**). Выход 0.263 г (54%), темно-красные кристаллы, т.пл. 288–290°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3176 (NH), 2223, 2197, 2178 (CN), 1589 (С=С).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400.17 МГц, ДМСО- $d_6$ , 293 К),  $\delta$ , м.д.: 5.79 уш.с (>1H, NH в обмене с водой), 7.01 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 8.4 Гц), 7.11–7.20 м (6H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.34–7.42 м (4H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.59 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 8.4 Гц), 7.64 с (1H, CH<sub>пирид</sub>), 7.74 т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 6.4 Гц), 8.25 т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 7.8 Гц), 8.56 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 8.0 Гц), 8.56 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 5.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.63 МГц, ДМСО- $d_6$ , 293 К),  $\delta$ , м.д.: 41.79, 94.95, 110.94, 116.90, 123.64, 125.02, 125.98, 126.90, 129.61, 130.52, 130.74, 141.05, 147.06, 148.16, 149.82, 150.79, 151.46, 157.25, 160.15. Масс-спектр, *m/z* ( $I_{0TH}$ , %): 488 (100). Найдено, %: С 79.09; H 4.20; N 17.01. С<sub>32</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 78.67; H, 4.13; N, 17.20. *M* 488.17.

2-{4-(4-Нитрофенил)-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1Н)-илиден}малононитрил (2е). Выход 0.212 г (58%), темно-красные кристаллы, т.пл. 289–290°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3207 (NH), 2212, 2199, 2176 (CN), 1589 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 297 К), δ, м.д.: 7.15 уш.с (>1H, NH в обмене с водой), 7.55 с (1H, CH<sub>пирил</sub>), 7.70 т (1Н, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N, *J* 6.4 Гц), 7.89 д (2Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, *J* 8.2 Гц), 8.19–8.28 м (1Н, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N), 8.37 д (2Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>, J 8.1 Гц), 8.50 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, J 8.0 Гц), 8.77 д (1H, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N, J 4.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.62 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 299 К), б, м.д.: 41.50, 93.52, 110.11, 116.29, 121.58 (2СМ), 122.86, 123.88 (2Саром), 126.09, 130.25 (2C<sub>apon</sub>), 140.45, 143.88, 147.49, 148.14, 151.85, 153.59, 154.10, 161.17. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 366 (36), 341 (100). Найдено, %: С 65.41; H 2.80; N 22.75. С<sub>20</sub>Н<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 65.57; H, 2.75; N, 22.94. M 366.09.

**2-{4-(Антрацен-9-ил)-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1***H***)-илиден}малононитрил (2f). Выход 0.307 г (73%), оранжевые кристаллы, т.пл. 319– 320°С (разл.). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3220 (NH), 2217, 2205, 2179 (CN), 1578 (С=С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400.17 МГц, ДМСО-***d***<sub>6</sub>, 293 К), δ, м.д.: 7.50– 7.63 м (4H, 4CH<sub>антрацен</sub>), 7.64–7.72 м (3H, CH<sub>пирид</sub>, 2CH<sub>антрацен</sub>), 7.80 т (1H, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N,** *J* **5.6 Гц), 8.21 д (2H, 2CH<sub>антрацен</sub>,** *J* **8.3 Гц), 8.33 т (1H, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N,** *J* **7.9 Гц), 8.61 д (1H, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N,** *J* **8.1 Гц), 8.78–8.83 м (2H, С<sub>5</sub>Н<sub>4</sub>N, CH<sub>антрацен</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100.62 МГц, ДМСО-***d***<sub>6</sub>, 299 К), δ, м.д.: 42.16, 99.58, 113.38, 115.83, 121.26, 124.22, 125.75, 126.35, 127.27, 127.66, 129.01, 129.18, 129.38, 131.42, 131.60, 142.43, 147.33, 150.34, 151.63, 156.37,** 

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

160.21. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 421 (100). Найдено, %: С 79.95; Н 3.66; N 16.50. С<sub>28</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 79.80; Н, 3.59; N, 16.62. *M* 421.13.

#### выводы

Разработан простой способ синтеза ранее не описанных полицианозамещенных производных 2,2'-бипиридина – 2-{4-арил-5-циано-[2,2'-бипиридин]-6(1*H*)-илиден}малононитрилов, заключающийся в катализируемой триэтиламином реакции гетероциклизации с участием димера малононитрила и производных 3-арил-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (азахалконов). Оценено влияние заместителя в четвертом положении цианозамещенного пиридинового кольца на спектрально-люминесцентные свойства синтезированных веществ. Установлено, что полученные продукты обладают желто-оранжевой флуоресценцией в растворе ДМСО с максимумом в диапазоне от 565 до 582 нм, интенсивность которой несколько выше в присутствии электронодонорного заместителя в четвертом положении цианосодержащего пиридинового цикла. Синтезированные соединения являются перспективными объектами для дальнейшего исследования их хемосенсорных свойств, ввиду уникального сочетания в структуре 2,2'-бипиридинового ядра и бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрильного фрагмента.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых, проект МК-708.2021.1.3, соглашение № 075-15-2021-082.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иевлев Михаил Юрьевич, ORCID: https:// doi.org/0000-0003-0741-2254

Майоров Никита Сергеевич, ORCID: https:// doi.org/0000-0002-9782-8386

Шишликова Мария Александровна, ORCID: https://doi.org/0000-0002-7034-2888

Беликов Михаил Юрьевич, ORCID: https:// doi.org/0000-0001-6444-3810

Бардасов Иван Николаевич, ORCID: https:// doi.org/0000-0002-5843-3381 Ершов Олег Вячеславович, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-0938-4659

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Summers L.A. The Bipyridines. In Advances in Heterocyclic Chemistry. Ed. A.R. Katritzky. 1984, 35, 281–374. doi 10.1016/s0065-2725(08)60151-8
- Schilt A.A. Analytical Applications of 1,10-Phenanthroline and Related Compounds. Oxford: Pergamon Press. 1969. doi 10.1016/c2013-0-02135-4
- Javaloyes J.F.C., Warrellow G. Междунар. заявка. WO2004072037.
- Blobaum A.L., Marnett L.J. J. Med. Chem. 2007, 50, 1425–1441. doi 10.1021/jm0613166
- Bagheri M., Tabatabae Far M.A., Mirzaei H., Ghasemi F. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2019, *34*, 51–64. doi 10.1111/fcp.12492
- Jang J., Song J., Lee H., Sim I., Kwon Y.V., Jho E., Yoon Y. *Exp. Mol. Med.* 2021, 53, 407–421. doi 10.1038/s12276-021-00577-z
- Tang X., Liu P., Li R., Jing Q., Lv J., Liu L., Liu Y., Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2015, 117, 186–194. doi 10.1111/bcpt.12385
- Bottorff M.B., Rutledge D.R., Pieper J.A. *Pharmacotherapy*. **1985**, *5*, 227–237. doi 10.1002/ j.1875-9114.1985.tb03422.x
- Papadakis R. *Molecules*. 2019, 25, 1. doi 10.3390/ molecules25010001
- Adarsh N.N., Dastidar P. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 3039. doi 10.1039/C2CS15251G
- Kuhn R., Starr M.P., Kuhn D.A., Bauer H., Knackmuss H.-J. Archiv. Mikrobiol. 1965, 51, 71–84. doi 10.1007/BF00406851
- Kobayashi H., Nogi Y., Horikoshi K. *Extremophiles*. 2006, 11, 245–250. doi 10.1007/s00792-006-0032-3
- Constable E.C., Housecroft C.E. *Molecules*. 2019, 24, 3951. doi 10.3390/molecules24213951
- Kaes C., Katz A., Hosseini M.W. Chem. Rev. 2000, 100, 3553–3590. doi 10.1021/cr990376z
- Tu T.N., Nguyen M.V., Nguyen H.L., Yuliarto B., Cordova K.E., Demir S. *Coord. Chem. Rev.* 2018, 364, 33–50. doi 10.1016/j.ccr.2018.03.014
- Lewis J.E.M., Bordoli R.J., Denis M., Fletcher C.J., Galli M., Neal E.A., Rochette E.M., Goldup S.M. *Chem. Sci.* 2016, 7, 3154–3161. doi 10.1039/C6SC00011H

- Hu Y.-Z., Bossmann S.H., van Loyen D., Schwarz O., Dürr H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1267–1277. doi 10.1002/(SICI)1521-3765(19990401)5:4<1267::AID-CHEM1267>3.0.CO;2-T
- Chardon-Noblat S., Deronzier A., Ziessel R. Collect. Czech. Chem. Commun. 2001, 66, 207–227. doi 10.1135/cccc20010207
- Johnson S.I., Blakemore J.D., Brunschwig B.S., Lewis N.S., Gray H.B., Goddard W.A., Persson P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2021, 23, 9921–9929. doi 10.1039/ D1CP00545F
- Nguyen P.T., Phan T.A.P., Ngo N.H.T., Huynh T.V., Lund T. Solid State Ionics. 2018, 314, 98–102. doi 10.1016/j.ssi.2017.11.023
- 21. Aranyos V., Hjelm J., Hagfeldt A., Grennberg H. *Dalton Trans.* **2003**, 1280–1283. doi 10.1039/B208807J
- Sánchez-Castellanos M., Flores-Leonar M.M., Mata-Pinzón Z., Laguna H.G., García-Ruiz K.M., Rozenel S.S., Ugalde-Saldívar V.M., Moreno-Esparza R., Pijpers J.J.H., Amador-Bedolla C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 15823–15832. doi 10.1039/ C9CP03176F
- Jamshidvand A., Keshavarzi R., Mirkhani V., Moghadam M., Tangestaninejad S., Mohammadpoor-Baltork I., Afzali N., Nematollahi J., Amini M. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.* 2021, *32*, 9345–9356. doi 10.1007/s10854-021-05598-y
- Mills I.N., Kagalwala H.N., Chirdon D.N., Brooks A.C., Bernhard S. *Polyhedron* 2014, *82*, 104– 108. doi 10.1016/j.poly.2014.05.012
- Hagimori M., Mizuyama N., Tominaga Y., Mukai T., Saji H. Dyes Pigm. 2015, 113, 205–209. doi 10.1016/ j.dyepig.2014.07.032
- Hagimori M., Mizuyama N., Yamaguchi Y., Saji H., Tominaga Y. *Talanta*. 2011, *83*, 1730–1735. doi 10.1016/j.talanta.2010.12.003
- Belikov M.Yu., Fedoseev S.V., Ershov O.V., Ievlev M.Yu., Tafeenko V.A. *Tetrahedron Lett.* 2016, *57*, 4101–4104. doi 10.1016/j.tetlet.2016.07.095
- Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Fedoseev S.V., Ershov O.V. New J. Chem. 2019, 43, 8414–8417. doi 10.1039/C9NJ01648A
- Chunikhin S.S., Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. *Dyes Pigm.* 2018, *156*, 357– 368. doi 10.1016/j.dyepig.2018.04.024
- Arafa W.A.A., Hussein M.F. Chin. J. Chem. 2020, 38, 501–508. doi 10.1002/cjoc.201900494
- 31. Engler C., Engler A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 4061–4066. doi 10.1002/cber.19020350437

- 32. Li C.-W., Shen T.-H., Shih T.-L. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 4644–4652. doi 10.1016/j.tet.2017.06.033
- Niu C., Tuerxuntayi A., Li G., Kabas M., Dong C.-Z., Aisa H.A. *Chin. Chem.Lett.* 2017, 28, 1533–1538. doi 10.1016/j.cclet.2017.03.018
- Liang Z.-Q., Wang X.-M., Dai G.-L., Ye C.-Q., Zhou Y.-Y., Tao X.-T. *New J. Chem.* 2015, *39*, 8874– 8880. doi 10.1039/C5NJ01072A
- 35. Qi Q., Lv S., Hao M., Dong X., Gu Y., Wu P., Zhang W., Chen Y., Wang C. *Eur. J. Org.*

*Chem.* **2020**, *2020*, 4417–4424. doi 10.1002/ ejoc.202000652

- Song B., Wang G., Yuan J. Chem. Commun. 2005, 3553. doi 10.1039/B503980K
- Brouwer A.M. Pure Appl. Chem. 2011, 83, 2213–2228. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
- Mittelbach M. Monatsh. Chem. 1985, 116, 689–691. doi 10.1007/BF00798796

### Synthesis and Spectral-Luminescent Properties of Novel Cyano-Substituted 2,2'-Bipyridine Derivatives

M. Yu. Ievlev\*, N. S. Mayorov, M. A. Shishlikova, M. Yu. Belikov, I. N. Bardasov, and O. V. Ershov

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia \*e-mail: hiliam@bk.ru

Received August 5, 2021; revised August 16, 2021; accepted August 18, 2021

Previously undescribed 2- $\{4-aryl-5-cyano-[2,2'-bipyridine]-6(1H)-ylidene\}$ malononitriles were synthesized *via* the reaction of azachalcone derivatives with malononitrile dimer. Solutions of the obtained compounds are colored and possess photoluminescence in the yellow-orange region of the spectrum with emission maxima from 565 to 582 nm, depending on the substituent in the fourth position of the cyano-containing pyridine ring. The synthesized products are promising for further investigation of chemosensory properties, due to the unique combination of the 2,2'-bipyridine core and buta-1,3-diene-1,1,3-tricarbonitrile fragment in the structure.

Keywords: 2,2'-bipyridines, cyano-substituted heterocycles, malononitrile dimer, azachalcones, fluorescence

УДК 547.288.4 + 547.781 + 547.539.1

## СИНТЕЗ 4,5-ДИАЛКИЛ-2-ПЕРФТОРАРИЛ-1*Н*-ИМИДАЗОЛ-1-ОЛОВ И 4,5-ДИМЕТИЛ-2-ПЕРФТОРАРИЛ-1*Н*-ИМИДАЗОЛОВ

# © 2021 г. И. А. Оськина, А. С. Виноградов, Б. А. Селиванов, В. А. Савельев, В. Е. Платонов, А. Я. Тихонов\*

ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9 \*e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

> Поступила в редакцию 30.06.2021 г. После доработки 11.07.2021 г. Принята к публикации 14.07.2021 г.

Взаимодействием алифатических 1,2-гидроксиаминооксимов с перфторароматическими альдегидами получены α-перфторарилнитроны, претерпевающие циклизацию в уксусной кислоте с образованием 4,5-диалкил-2-перфторарил-1*H*-имидазол-1-олов, которые образуются при проведении реакции алифатических 1,2-гидроксиаминооксимов с перфторальдегидами в уксусной кислоте без выделения промежуточных нитронов. Реакцией 4,5-диметил-2-перфторарил-1*H*-имидазол-1-олов с хлорацетоном получены 4,5-диметил-2-перфторарил-1*H*-имидазолы.

**Ключевые слова:** алифатические 1,2-гидроксиаминооксимы, перфторароматические альдегиды, 1-гидрокси-1Н-имидазолы, 1*Н*-имидазолы, конденсация, хлорацетон

**DOI:** 10.31857/S0514749221120107

### ВВЕДЕНИЕ

Важность использования гетероциклов, в том числе производных имидазола с фторарильными заместителями, является стимулом для разработки новых методов синтеза этих соединений [1-5], а также производных 2*H*-имидазола с перфторированным бензольным кольцом [6]. *N*-Перфторарилимидазолы образуются при взаимодействии имидазола с перфторированными бензолами [7, 8], которые являются предшественниками *N*-гетероциклических карбенов [8]. Среди производных имидазола с фторарильными заместителями известны агрохимикаты и препараты для медицинской химии [9], обладающие противораковыми [10] и нейропротекторными свойствами [9], антигипертензивой активностью [11, 12]. 1-Гидрокси-1*Н*-имидазолы с 4-фторфенильной группой в положении 2 [13, 14] и в положении 5 имидазола [15-18] представляют интерес как исходные соединения в синтезе производных имидазола [18], так и потенциально биологически активных соединений [19].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение наших исследований по синтезу 1-гидрокси-5-арил(гетарил)-1*H*-имидазолов циклизацией α-арил(гетарил)нитронов [15, 16, 20] в настоящей работе с целью получения 1-гидрокси-2-перфторарил-1*H*-имидазолов осуществлен синтез α-перфторарилнитронов, их циклизация с образованием 1-гидрокси-2-перфторарил-1*H*имидазолов и получение на их основе 2-перфторарил-1*H*-имидазолов.

При взаимодействии уксуснокислой соли алифатического 1,2-гидроксиаминооксима 1a с пентафторбензальдегидом 2 и 4-трифторметилтетрафторбензальдегидом 3 в водном метаноле при комнатной температуре были синтезированы Схема 1



 $R^2 = F(2, 4, 6a, c, e, 7), R^2 = CF_3(3, 5, 6b, d, f, 8).$ 

а-перфторарилнитроны 4, 5, нагреванием которых в уксусной кислоте получены соответствующие 1-гидрокси-1*H*-имидазолы 6а, b (схема 1). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений 4, 5 не наблюдаются сигналы таутомерных 3-имидазолин-3-оксидов **A**.

Можно предположить с учетом электроноакцепторных свойств перфторированного бензольного кольца, что циклизация перфторарилнитронов с образованием 3-имидазолин-3-оксидов **A** и последующая их дегидратация с образованием 1-гидрокси-1*H*-имидазолов будет проходить значительно легче в сравнении с нефторированными нитронами [20]. Действительно, проведение реакции уксуснокислой соли гидроксиаминооксима **1a** с альдегидом **2** в уксусной кислоте при комнатной температуре привела к имидазолу **6a** с хорошим выходом (89%). Для получения конденсированных 1-гидрокси-1*H*-имидазолов **6с–f** потребовалось нагревание уксуснокислых солей алициклических гидроксиаминооксимов **1b**, **c** с перфторбензальде-гидами **2**, **3** в уксусной кислоте (схема 1).

Взаимодействие 1-гидрокси-1*H*-имидазолов **6а**, **b** с хлорацетоном в ДМФА в присутствии поташа привело к имидазолам **7**, **8** (ср. [18]) (схема 2).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические и спектральные измерения были выполнены в Химическом исследовательском центре коллективного пользования СО РАН. ИК спектры зарегистрированы в таблетках КВг на приборе Bruker Vector-22 (Германия), УФ спектры – в этаноле на спектрофотометре Hewlett Packard 8453 (США). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F зарегистрированы на приборах Bruker AV-300 (300, 76 и 282 МГц для ядер <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F соответствен-



но), Bruker AV-400 (400 и 100 МГц для ядер <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С) (Германия), внутренний стандарт – остаточные сигналы CDCl<sub>3</sub> (7.24 м.д. для <sup>1</sup>Н и 76.90 м.д. для <sup>13</sup>С) и ДМСО-*d*<sub>6</sub> (2.50 м.д. для <sup>1</sup>Н и 39.6 м.д. для <sup>13</sup>С). Химические сдвиги для <sup>19</sup>Г даны относительно внешнего стандарта – С<sub>6</sub>F<sub>6</sub>. Температуру плавления измеряли на приборе Mettler Toledo FD-900 (Швейцария). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro EA3000 (Италия). Масс-спектры высокого разрешения (EI, 70 эВ) зарегистрированы на приборе DFS Thermo Electron (США). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (Россия), элюент СНСl<sub>3</sub>. Пентафторбензальдегид (2) и 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафтобензальдегид (3) и 1,2-гидроксиаминооксимы 1а-с были синтезированы по известным методикам [21] и [22] соответственно.

Соединения 4, 5 (общая методика). К раствору 0.70 г (3.93 ммоль) ацетата гидроксиаминооксима 1а в 5 мл воды при перемешивании прибавляли по каплям раствор 3.57 ммоль перфторбензальдегида (0.70 г 2 или 0.88 г 3) в 7 мл метанола. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе.

N-Оксид N-пентафторбензилиден-N-(2-гидроксиимино-1-метилпропил)амина (4). Получен из 0.70 г перфторбензальдегида 2. Выход 0.75 г (71%), белые кристаллы, т.пл. 186°С (с разл.) (этанол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1524, 1497, 1179, 1146, 999, 980, 951. УФ спектр, λ<sub>max</sub>, нм (lg ε): 277 (4.03). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.48 д (3H, CH<sub>3</sub>, J 6.5 Гц), 1.75 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.15 к (1H, CH, J 6.5 Гц), 8.10 с (1H, =CH), 11.11 с (1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.0 м (2F, F<sub>3.5</sub>), 9.6 м (1F, F<sub>4</sub>), 28.4 м (2F, F<sub>2.6</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), *б*, м.д.: 10.9, 16.1, 74.0, 106.7 м (С-1, Аг<sub>Е</sub>), 121.1, 137.6 д.м (С-Аг<sub>Е</sub>, J 245.0 Гц), 141.7 д.м (С-Аг<sub>Е</sub>, *J* 285.0 Гц), 144.4 д.м (С-Аг<sub>Е</sub>, J 246.0 Гц), 152.4. Найдено, %: С 44.92, 45.38; H 3.15, 3.18; N 9.78, 9.79; F 32.12, 32.00. С<sub>11</sub>Н<sub>9</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 44.61, Н 3.06, N 9.46, F 32.07.

*N*-Оксид *N*-(2,3,5,6-тетрафтор-4-трифторме-

тилбензилиден-*N*-(2-гидроксиимино-1-метилпропил)амина (5). Получен из 0.88 г перфторбензальдегида 3. Выход 0.80 г (65%), т.пл. 142°С (разл.) (этанол). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1477, 1337, 1225, 1171, 991, 951, 918. УФ спектр, λ<sub>max</sub>, нм (lg ε): 292 (4.10). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 1.52 д (3Н, СН<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 1.79 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 5.24 к (1H, CH, J 6.7 Гц), 8.26 с (1H, =CH), 11.19 с (1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 21.3 м (2F), 31.5 м (2F), 108.0 т (3F, J 21.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 10.6, 15.7, 73.9, 108.2 м (С-1, Аг<sub>F</sub>), 115.5 т (С-4, Аг<sub>F</sub>, *J* 17.0 Гц), 120.8 к (СF<sub>3</sub>, *J* 272.0 Гц), 120.9, 143.6 д.м (С-Аг<sub>F</sub> *J* 262.0 Гц), 144.1 д.м (С-Аг<sub>Е</sub>, *J* 253.0 Гц), 151.9. Найдено, %: С 41.73; Н 2.50; N 7.62; F 38.11. С<sub>12</sub>Н<sub>9</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 41.63; Н 2.62; N 8.09; F 38.41.

4,5-Диметил-2-пентафторфенил-1Н-имидазол-1-ол (ба). а. Раствор 1.19 г (4 ммоль) соединения 4 в 10 мл уксусной кислоты кипятили 6 ч (контроль ТСХ). Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток смешивали с водой. К раствору при охлаждении ледяной водой добавляли водный аммиак (концентрация ~25%) до рН ~8.0. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром, сушили на воздухе до постоянной массы. Выход 0.70 г (63%), белые кристаллы, т.пл. 194-195°С (этанол). ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1541, 1506, 1094, 991, 873. УФ спектр, λ<sub>max</sub>, нм (lg ε): 276 (3.88). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 2.08 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 11.78 с (1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.4 м (2F, F<sub>3.5</sub>), 11.8 м (1F, F<sub>4</sub>), 25.2 м (2F, F<sub>2.6</sub>). Спектр ЯМР<sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 7.4, 12.8, 105.4 м (С-1, Ar<sub>F</sub>), 123.4, 124.9, 129.8, 137.3 д.м (С-Аг<sub>Е</sub>, *J* 250.0 Гц), 141.2 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 253.0 Гц), 144.5 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 248.0 Гц). Найдено, %: С 47.48; Н 2.64; N 9.68; F 34.19. С<sub>11</sub>Н<sub>7</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 47.49; Н 2.54; N 10.07; F 34.15.

*b*. К раствору 0.429 г (2.41 ммоль) ацетата гидроксиламинооксима **1а** в 10 мл АсОН прикапывали 0.476 г (2.43 ммоль) пентафторбензальдегида **2**. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке (SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>). Выход 0.60 г (89%).

4,5-Диметил-2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-трифторметилфенил)-1*Н*-имидазол-1-ол (6b). Раствор 0.38 г (1.10 ммоль) соединения 5 в 5 мл уксусной кислоты кипятили 6 ч. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса при перемешивании на магнитной мешалке. Остаток растворяли в 10 мл этанола, отфильтровывали, раствор упаривали в вакууме. Остаток растирали с 10 мл смеси хлороформа и четыреххлористого углерода (1:1), осадок отфильтровывали. Выход 0.35 г (97%), т.пл. 194-195°С (этанол). ИК спектр (КВг), v, cm<sup>-1</sup>: 1662, 1503, 1329, 1194, 1150, 991, 849, 714. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 291 (3.88), 312 (3.88). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.11 с (3Н, CH<sub>3</sub>), 2.16 с (3H, CH<sub>3</sub>), 11.71 с (1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 22.3–22.8 м (2F), 26.7 уш.с (2F), 108.8 т (2F, J 21.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 7.5, 12.9, 108.3 м (C-1, Ar<sub>F</sub>), 114.3 д.м (С-Аr<sub>F</sub>, J265.0 Гц), 120.8 к (СF<sub>3</sub>, J 275.0 Гц), 124,1, 124.9, 130.8, 143.9 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, J 254.0 Гц), 144.3 д.м (С-Аг<sub>Е</sub>, *J* 265.0 Гц). Найдено, %: C 44.55; H 2.46; N 8.60; F 41.35. C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 43.92; Н 2.15; N 8.54; F 40.52.

Получение имидазолов 6с, е взаимодействием гидроксиаминооксимов 1b, с с пентафторбензальдегидом 2 (общая методика). К раствору 1.00 ммоль (1.27 ммоль) ацетата гидроксиламинооксима 1b (1c) в 4 мл АсОН прикапывали 1.00 ммоль (1.28 ммоль) альдегида 2. Смесь реагентов перемешивали при 60°С в течение 6.5 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, часть реакционной смеси (0.05 г из 0.29 г и 0.04 г из 0.40 г, соответственно) хроматографировали на пластинке (SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>) и выделяли имидазолы 6с, е.

**2-(Пентафторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1***Н***бензо[***d***]имидазол-1-ол (6с). Выход 0.04 г (76%), белый порошок, т.пл. 167–168°С. ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1537, 1504, 1138, 1082, 991, 887. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (300 МГц, ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.67–1.77 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.37–2.48 м (4H, 2CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.9 м (2F, F<sub>3,5</sub>), 11.0 т (1F, F<sub>4</sub>,** *J* **22.0 Гц), 25.4 м (2F, F<sub>2,6</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-***d***<sub>6</sub>), δ, м.д.: 19.3, 22.0, 22.9, 24.0, 105.9 т.д (С-1, Аг<sub>F</sub>,** *J* **18.0, 3.0 Гц), 125.2, 125.6, 132.8, 137.1 д.м (С-Аг<sub>F</sub>,** *J* **256.0 Гц), 140.8 д.м (С-Аг<sub>F</sub>,** *J* **252.0 Гц), 144.3 д.м (С-Аг<sub>F</sub>,** *J* 

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

249.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 304.0630 [*M*]<sup>+</sup>. С<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O. *M* 304.0634.

**2-(Пентафторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроциклогепта**[*d*]имидазол-1(*4H*)-ол (6е). Выход 0.026 г (65%), белый порошок, т.пл. 182–183°С. ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1624, 1539, 1508, 1446, 1227, 1119, 1063, 991, 905. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.50–1.66 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.66–1.78 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.37–2.53 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 11.99 уш.с (1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.1 м (2F, F<sub>3,5</sub>), 13.7 т (1F, F<sub>4</sub>, *J* 21.0 Гц), 26.8 м (2F, F<sub>2,6</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.7, 26.6, 27.0, 27.9, 30.5, 102.7 т.д (C-1, Ar<sub>F</sub>, *J* 17.0, 4.0 Гц), 122.2, 130.5, 133.1, 137.3 д.м (C-Ar<sub>F</sub>, *J* 254.0 Гц), 141.9 д.м (C-Ar<sub>F</sub>, *J* 257.0 Гц), 144.7 д.м (C-Ar<sub>F</sub>, *J* 254.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>0тн</sub>, %): 318.0786 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O. *M* 318.0781.

Получение имидазолов 6d, f взаимодействием гидроксиаминооксимов 1b, с с 4-(трифторметил)тетрафторбензальдегидом 3 (общая методика). К раствору 0.406 ммоль (0.420 ммоль) уксуснокислой соли гидроксиаминооксима 1b (1c) в 4 мл AcOH прикапывали эквимольные количества 4-(трифторметил)тетрафторбензальдегида 3. Смесь реагентов перемешивали при 60°C в течение 6.5 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, к остатку прибавляли 10 мл диэтилового эфира, растирали, выпавший осадок имидазола 6d, f отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и водой (2×5 мл), сушили на воздухе.

2-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-трифторметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н*-бензо[*d*]имидазол-1-ол (6d). Выход 0.14 г (97%), бежевый порошок, т.пл. 231–232°С. ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1660, 1604, 1504, 1327, 1228, 1191, 1146, 992, 714. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.70-1.84 м (4Н, 2СН<sub>2</sub>), 2.49-2.65 м (4Н, 2СН<sub>2</sub>), 11.80 уш.с (1Н, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 20.9 м (2F, F<sub>3.5</sub>), 25.0 м (2F, F<sub>2 6</sub>), 107.9 т (3F, CF<sub>3</sub>, J 21.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 19.9, 22.4, 23.3, 24.9, 108.6 м (С-4, Аг<sub>F</sub>), 114.9 т (С-1, Аг<sub>F</sub>, *J* 17.0 Гц), 121.2 к (СF<sub>3</sub>, J 274 Гц), 125.8, 126.9, 134.5, 144.2 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 256.0 Гц), 144.6 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 252.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 354.0600  $[M]^+$ . C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>F<sub>7</sub>O. *M* 354.0597.

2-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-трифторметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидроциклогепта[d]имидазол-1(4H)-ол (6f). Выход 0.14 г (90%), белый порошок, т.пл. 230°С (с разл.). ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1660, 1503, 1448, 1327, 1191, 1149, 991, 715. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.56–1.70 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.70–1.81 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.57–2.68 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 11.77 уш.с (1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 20.8 м (2F, F<sub>3.5</sub>), 25.1 м (2F, F<sub>2.6</sub>), 107.2 т (3F, CF<sub>3</sub>, J 22.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 22.8, 26.8, 27.2, 30.3, 30.4, 107.8 м (С-4, Аг<sub>F</sub>), 114.5 т (С-1, Аг<sub>F</sub>, J 17.0 Гц), 120.7 к (СF<sub>3</sub>, J 274.0 Гц), 123.9, 129.3, 137.7, 143.8 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 255.0 Гц), 144.2 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 252.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 368.0754 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O. *M* 368.0756.

2-(Пентафторфенил)-4,5-диметил-1Нимидазол (7). К раствору 0.10 г (0.36 ммоль) имидазол-1-ола 6а в 4 мл сухого ДМФА прибавляли 0.11 г (0.79 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, перемешивали и добавляли 0.87 г (9.4 ммоль) хлорацетона. Смесь реагентов перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали при 45°С в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 5 мл H<sub>2</sub>O и 10% HCl доводили до pH 8.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали (пластины с SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>). Выход 0.070 г (74%), белый порошок, т.пл. 207-208°С. ИК спектр (KBr), v, cm<sup>-1</sup>: 1655, 1608, 1543, 1504, 1458, 1417, 1105, 1014, 984, 843. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 2.21 с (6H, 2CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0.1 м (2F, F<sub>3.5</sub>), 6.7 т (1F, F<sub>4</sub>, J 21 Гц), 19.7 м (2F, F<sub>2.6</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 9.6, 106.8 т.д (С-1, Аг<sub>F</sub>, J 16.0, 4.0 Гц), 129.30, 129.35, 129.37, 137.8 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 250.0 Гц), 140.7 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, *J* 253.0 Гц), 142.3 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, J 250.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*  $(I_{0TH}, \%)$ : 262.0524  $[M]^+$ . C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>. *M* 262.0523.

**2-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-трифторметилфенил)-4,5-диметил-1***Н***-имидазол (8). К раствору 0.10 г (0.305 ммоль) имидазол-1-ола <b>6b** в 4 мл сухого ДМФА прибавляли 0.20 г (1.45 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, перемешивали и добавляли 0.575 г (6.25 ммоль) хлорацетона. Смесь реагентов перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали при 45°С в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 5 мл H<sub>2</sub>O и доводили 10%-ной HCl до pH 8.0, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали (пластины с SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>). Выход 0.080 г (85%), белый порошок, т.пл. 225°С (с разл.) ИК спектр (КВг), v, см<sup>-1</sup>: 1659, 1603, 1500, 1336, 1298, 1248, 1180, 1147, 984, 825, 714. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.12 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 12.35 с (1H. NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 22.2 м (2F, F<sub>3.5</sub>), 24.4 м (2F, F<sub>2.6</sub>), 109.5 т (3F, CF<sub>3</sub>, J 21 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 9.2, 12.2, 105.6 м (С-4, Ar<sub>F</sub>), 115.5 т (С-1, Ar<sub>F</sub>, J 14 Гц), 120.8 к (CF<sub>3</sub>, J 273 Гц), 125.8, 129.1, 135.5, 143.2 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, J 252 Гц), 144.0 д.м (С-Аг<sub>F</sub>, J 255 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 312.0492 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>. *M* 312.0413.

### выводы

Показано, что взаимодействие алифатических уксуснокислых солей 1,2-гидроксиаминооксимов с пентафторбензальдегидом и 4-трифторметилтетрафторбензальдегидом приводит к соответствующим α-перфторарилнитронам, которые в уксусной кислоте претерпевают циклизацию с образованием 4,5-диалкил-2-перфторарил-1*H*-имидазол-1-олов, синтез которых может быть осуществлен и без выделения промежуточных нитронов. Показано превращение 4,5-диалкил-2-перфторарил-1*H*-имидазол-1-олов при их взаимодействии с хлорацетоном в ДМФА в присутствии поташа в 1*H*-имидазолы. 2-Перфторарил-1*H*-имидазолы представляют интерес для синтеза новых их производных.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет средств государственного задания НИОХ СО РАН.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оськина Ирина Александровна, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-5788-0182

Виноградов Андрей Сергеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-7910-9062

Селиванов Борис Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-9404-6274

Савельев Виктор Александрович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3636-9710

Платонов Вячеслав Евдокимович, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4827-3254

Тихонов Алексей Яковлевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6391-4366

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guo X.-X., Gu D.-W., Wu Z., Zhan W. Chem. Rev. 2015, 115, 1622–1651. doi 10.1021/cr500410y
- Pietrasiak E., Lee E. Synlett. 2020, 31, 1349–1360. doi 10.1055/s-0040-1707106
- Baykov S., Semenov A., Tarasenko M., Boyarskiy V.P. *Tetrahedron Lett.* 2020, *61*, 152403. doi 10.1016/ j.tetlet.2020.152403
- Zhang X., Ashraf M.A., Liu Z., Zhang D. Synth. Commun. 2020, 50, 2705–2734. doi 10.1080/ 00397911.2020.1785504
- Любчук Т.И., Гордиенко О.В. *ХГС*. **2020**, *56*, 1–29. [Lyubchuk T.V., Hordiyenko O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1–29.] doi 10.1007/s10593-020-02616-5
- Moseev T.D., Varaksin M.V., Gorlov D.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. J. Org. Chem. 2020, 85, 11124–11133. doi 10.1021/acs.joc.0c01042
- Fujii S., Maki Y., Kimoto H. J. Fluor. Chem. 1989, 43, 131–144. doi 10.1016/S0022-1139(00)81642-5
- Delgado-Rebollo M., Garsía-Morales C., Maya C., Prieto A., Echavarren A.M., Pérez P.J. J. Organomet. Chem. 2019, 898, 120856. doi 10.1016/ j.jorganchem.2019.07.007
- Zhou Y., Wang J., Gu Z., Wang S., Zhu W., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Izawa K., Liu H. *Chem. Rev.* 2016, *116*, 422–518. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00392
- Ali I., Lone M.N., Aboul-Enein H.Y. Med. Chem. Commun. 2017, 8, 1742–1773. doi 10.1039/ c7md00067g

- Cornec A.-S., Monti L., Kovalevich J., Makani V., James M.J., Vijayendran K.G., Oukoloff K., Yao Y., Lee V.M.-Y., Trojanowski J.Q., Smith A.B., III, Brunden K.R., Ballatore C. J. Med. Chem. 2017, 60, 5120–5145. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00475
- Baldwin J.J., Engelhardt E.L., Hirschmann R., Lundell G.F., Ponticello G.S., Ludden C.T., Sweet C.S., Scriabine A., Share N.N., Hall R. J. Med. Chem. 1979, 22, 687–694.
- Akagane K., Allan G.G., Chopra C.S., Friberg T., Mattila T., Omuircheartaigh S., Thomson J.B. Suomen Kemistilehti. 1972, 45B, 223. C.A. 1972, 77, 126496z.
- 14. Патент DE2254474 (1973). ФРГ. С.А. 79, 42507
- Оськина И.А., Тихонов А.Я. ЖОрХ. 2017, 53, 242– 245. [Os'kina I.A., Tikhonov A.Ya. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 236–239.] doi 10.1134/S1070428017020166
- Оськина И.А., Тихонов А.Я. ЖОрХ. 2017, 53, 1223–1226. [Os'kina I.A., Tikhonov A.Ya. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1239–1242.] doi 10.1134/ S1070428017080139
- Николаенкова Е.Б., Тихонов А.Я., Амитина С.А., Гатилов Ю.В. *XГС*. **2014**, *50*, 761–768. [Nikolaenkova E.B., Tikhonov A.Ya., Amitina S.A., Gatilov Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 699–706.] doi 10.1007/s10593-014-1523-2
- Николаенкова Е.Б., Тихонов А.Я., Грищенко С.Ю. *XГС.* 2019, 55, 142–146. [Nikolaenkova E.B., Tikhonov A.Ya., Grishchenko S.Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019, 55, 142–146.] doi 10.1007/s10593-019-02430-8
- Никитина П.А., Перевалов В.П. *ХГС*. 2017, *53*, 123– 149. [Nikitina P.A., Perevalov V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017, *53*, 123–149.] doi 10.1007/s10593-017-2030-z
- 20. Селиванов Б.А., Тихонов А.Я. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2013**, *62*, 1232–1237. [Selivanov B.A., Tikhonov A.Ya. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1232–1237.] doi 10.1007/ s11172-013-0169-z
- Виноградов А.С., Платонов В.Е. ЖОХ. 2020, 90, 1858–1866. [Vinogradov A.S., Platonov V.E. Russ. J. Gen. Chem. 2020, 90, 2264–2272.] doi 10.31857/ S0044460X2012008
- 22. Григорьева Л.Н., Володарский Л.Б., Тихонов А.Я. Изв. СО АН СССР, Сер. хим. **1989**, *3*, 125–126.

ОСЬКИНА и др.

### Synthesis of 4,5-Dialkyl-2-perfluoroaryl-1*H*-imidazol-1-oles and 4,5-Dimethyl-2-perfluoroaryl-1*H*-imidazoles

I. A. Os'kina, A. S. Vinogradov, B. A. Selivanov, V. A. Savel'ev, V. E. Platonov, and A. Ya. Tikhonov\*

Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, prosp. Akademika Lavryent'eva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia \*e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

Received June 30, 2021; revised July 11, 2021; accepted July 14, 2021

The reaction of aliphatic 1,2-hydroxyamino oximes with perfluoroaromatic aldehydes yielded  $\alpha$ -perfluoroarylnitrons, which undergo cyclization in acetic acid to form 4,5-dialkyl-2-perfluoroaryl-1*H*-imidazole-1-oles, which are formed during the reaction of aliphatic 1,2- hydroxyaminooximes with perfluoroaldehydes in acetic acid without isolation of intermediate nitrones. The reaction of 4,5-dimethyl-2-perfluoroaryl-1*H*-imidazol-1-oles with chloroacetone gave 4,5-dimethyl-2-perfluoroaryl-1*H*-imidazoles.

**Keywords:** aliphatic 1,2-hydroxyamino oximes, perfluoroaromatic aldehydes, 1-hydroxy-1*H*-imidazoles, 1*H*-imidazoles, condensation, chloroacetone
УДК 547.724

# СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-(БЕНЗИЛИМИНО)-4-СТИРИЛ-2,5-ДИГИДРОФУРАН-3-КАРБОКСАМИДОВ

# © 2021 г. Л. В. Карапетян<sup>*a*</sup>, \*, Г. Г. Токмаджян<sup>*a*</sup>, Г. М. Степанян<sup>*b*</sup>

<sup>а</sup> Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1 <sup>b</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтический химии НАН Армении, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26 \*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

> Поступила в редакцию 29.06.2021 г. После доработки 13.07.2021 г. Принята к публикации 26.07.2021 г.

Взаимодействием функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов с бензиламином в ледяной уксусной кислоте синтезированы ранее неизвестные *N*-замещенные 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды. Показано, что в условиях реакции часть бензиламина реагирует с иминогруппой как нуклеофил, а другая часть в ходе реакции окисляется и в результате последующей дегидратации превращается в бензилимин, который реагирует с метильной группой как альдегиды. Все синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР, ИК и элементного анализа, а также встречным синтезом, который включает взаимодействие ранее синтезированного 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-*N*,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида с бензиламином в ледяной уксусной кислоте.

Ключевые слова: функционально замещенные 2-имино-2,5-дигидрофураны, бензиламин, 2-бензилимино-4-стирил-2,5-дигидрофураны, ледяная уксусная кислота, встречный синтез

DOI: 10.31857/S0514749221120119

# ВВЕДЕНИЕ

Производные 2-оксо-2,5-дигидрофурана представляют собой важный класс гетероциклических соединений. Они обладают широким спектром биологической активности и используются в медицине, фармации, косметологии и сельском хозяйстве. Известно, что не менее ценные свойства часто проявляют *N*-содержащие аналоги различных *O*-содержащих биологически активных соединений. Таким образом, синтез новых производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов представляет большой интерес для разработки новых способов их получения и дальнейшего применения [1–8].

Ранее было показано, что как 2-оксо-2,5-дигидрофураны, так и 2-имино-2,5-дигидрофураны, содержащие активную метильную группу в положении 4 кольца, могут участвовать в реакциях конденсации с различными альдегидами при основном катализе [9–11, 1, 12–14].

Взаимодействие функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов 1 с многочисленными *N*-нуклеофилами привело к образованию большого ряда 2-*N*-замещенных иминодигидрофуранов 3 (схема 1) [2–8]. Был получен ряд 2-*N*-замещенных иминодигидрофуранов **3а**–**р** с использованием гидрохлоридных солей аминов, соли 2*H*-фурания в этаноле [2] с использованием ледяной уксусной кислоты для образования соответствующих гидроацетатных солей *in situ*, их взаимодействия и последующего удаления выделяющегося аммиака [3–8].





 $R^{1} = R^{2} = Me$  (a),  $R^{1} = Me$ ,  $R^{2} = Et$  (b),  $R^{1}$ ,  $R^{2} = (CH_{2})_{5}$  (c).

Было изучено также взаимодействие 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов 1 с другим *N*-нуклеофилом – бензиламином 2 – в ледяной уксусной кислоте, которое приводит к новым производным 2-имино-2,5-дигидрофуранов – 2-(бензилимино)-4-(2'-фенилвинил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидам 4 (схема 1) [15].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение проводимых исследований в данной работе осуществлен синтез новых, содержаших ароматические заместители производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов – 2-бензилимино-4стирил-2,5-дигидрофуранов **4d–i** взаимодействием легкодоступных функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **1d–i** с бензиламином **2** в ледяной уксусной кислоте.

Взаимодействие (*N*-метил, циклоалкил, *n*-толил, бензил)-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1а-i** (1 экв) с бензиламином **2** (3 экв) в ледяной уксусной кислоте в течение 7–8 ч при комнатной температуре [15] приводит к производным 2-имино-2,5-дигидрофуранов – 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидам **4а-i** – с высокими выходами (88–90%) (схема 2). Подобное протекание реакции было ожидаемым, так как в иминодигидрофурановом кольце есть 2 реакционных центра (активная метильная группа в положении 4 кольца, сопряженная с C=C двойной связью, и иминогруппа C=NH). Бензиламин 2 также имеет определенную особенность. Во время реакции часть бензиламина реагирует с иминогруппой как нуклеофил. Другая его часть в ходе реакции окисляется и в результате последующей дегидратации превращается в бензилимин, который реагирует с метильной группой подобно альдегидам, что становится возможным благодаря присутствию образующегося в ходе реакции ацетата аммония аналогично [14].

Строение синтезированных соединений **4d**–i доказано ИК, ЯМР (<sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С) спектральными методами и данными элементного анализа. В ИК спектрах соединений **4d**–i были обнаружены полосы при 1655–1660 (С=С-стирил) и 1640– 1648 (С=С-дигидрофуран) м.д. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н присутствуют 2 дублетных сигнала при δ 7.12 и 8.65 м.д., обусловленные 2 протонами винилового фрагмента, и мультиплетные сигналы 10 ароматических протонов при δ 7.16–7.42 м.д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С соединений **4d**–i обнаружены соответственно сигналы 22, 25, 29, 30 м.д.





2

Все синтезированные соединения охарактеризованы не только данными ЯМР, ИК спектров и элементного анализа, но также и встречным синтезом (схема 3). Первая стадия встречного синтеза - осуществленное нами ранее взаимодействие 2-имино-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида (1d) с бензальдегидом, приводящее к 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-*N*,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиду (5d) [1], который во второй стадии был введен во взаимодействие с бензиламином в среде ледяной уксусной кислоты. В результате проведенного 2 стадийного процесса получено соединение, которое по своим физико-химическим константам, данным спектрального анализа, а также отсутствию депрессии при определении температуры плавления смеси его с образцом вещества 2а, полученным одностадийным способом, полностью идентично ему (схема 3).

Me

Mé

5d

Чтобы обосновать приведенное объяснение указанного выше превращения, нами изучено взаимодействие бензиламина **2** с соответствующим ненасыщенным  $\gamma$ -лактоном – 2-оксо-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидом (**6d**) в среде ледяной уксусной кислоты. По нашему мнению, взаимодействие должно было происходить с метильной группой атома С<sup>4</sup>. Но наш прогноз не оправдался. Вероятно, СН-кислотность метильной группы при атоме С<sup>4</sup> в 2-оксо-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиде (**6a**) недостаточна для взаимодействия с образующимся в ходе реакции бензилимином (схема 4).

**4**d

Me Mé Me

ŃН

Далее мы изучили взаимодействие 2-имино-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида (**1d**) с бензиламином **2** в муравьиной кислоте (схема 5). В этом случае ожидаемый нами результат также не был достигнут. В условиях реакции произошел гидролиз иминогруппы, и 2-имино-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (**1d**) превратился в 2-оксо-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (**7d**). Видимо, замена ледяной уксусной кислоты муравьиной кислотой увеличивает кислотность реакционной среды, что и приводит к гидролизу иминогруппы.

Антибактериальную активность соединений 4а-і изучали методом «диффузии в агаре» [16] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacilus subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia Coli* 0-55), а в качестве положительного контроля – фуразолидон и фурадонин [17]. Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашки Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ по 0.1 мл. Учет







результатов проводили по диаметру (d, мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°С. Опыты повторяли не менее 3 раз. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента– Фишера. Исследования показали, что соединения 4d, e, g проявляют умеренную, а соединения 4a–c, f, h, i – выраженную антибактериальную активность, подавляя рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий в зоне диаметром 10–14 и 16–18 мм, соответственно. Все изученные соединения по активности уступают контрольным препаратам фуразолидону (d 24–25 мм) и фурадонину (d 23–26 мм).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты приобретены в фирме Sigma Aldrich и использовались без дальнейшей очистки. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1.5:2), проявление парами йода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **4d**-і синтезированы по методике [15].

2-(Бензилимино)-N,5,5-триметил-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4d). Выход 89%, R<sub>f</sub> 0.58, т.пл. 140-142°С (из метанола). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3220 (NH), 1724 (С=О), 1655 (C=C), 1640 (C=C), 1625 (C=N), 1541-1606 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-ССl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м.д.: 1.74 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.85 д (3H, NHC<u>H<sub>3</sub></u>, J 4.8 Гц), 4.56 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.12 д (1Н, <u>Н</u>С=СН, *J* 17.4 Гц), 7.16-7.42 м (8Н) и 7.60–7.65 м (2Н, 2С6Н5), 8.65 д (1Н, HC=CH, J 17.4 Гц), 9.76 уш.с (1H, NH, J 4.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 24.79, 26.94 (2СН<sub>3</sub>), 49.97 (CH<sub>2</sub>), 87.09 (C<sup>5</sup>), 118.04 (C<sup>3</sup>), 119.19 (C<sub>apow</sub>), 125.79 (С<sub>аром</sub>), 126.78 (2С<sub>аром</sub>), 127.17 (2С<sub>аром</sub>), 127.62  $(2\dot{C}_{apom}), 128.21 (2\dot{C}_{apom}), 128.81 (C_{apom}), 135.92$ (=CĤ), 137.94 (HC=), 139.91 (C<sub>apon</sub>), 160.25 (C<sup>4</sup>), 161.35 (C<sup>2</sup>), 162.55 (C=O). Найдено, %: С 76.94; Н 6.98; N 8.09. С<sub>23</sub>Н<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 76.65; H 6.71; N 7.77.

**2-(Бензилимино)**-*N*-циклогексил-5,5-диметил-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4е). Выход 89%, *R*<sub>f</sub> 0.56, т.пл. 103–105°С (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3222 (NH), 1726 (С=О), 1658 (С=С), 1644 (С=С), 1630 (С=N), 1545–1605 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>–ССl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м.д.: 1.23–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (1H), 1.60– 1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.75 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.75–3.87 м (1H, NHC<u>H</u>), 4.56 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.11 д (1H, <u>H</u>C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.15–7.42 м (8H) и 7.59–7.64 м (2H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.64 д (1H, HC=C<u>H</u>, *J* 17.3 Гц), 9.97 д (1H, NH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,

δ, м.д.: 26.96 (2CH<sub>3</sub>), 49.95 (CH<sub>2</sub>), 87.09 (C<sup>5</sup>), 118.19 (C<sup>3</sup>), 119.33 (С<sub>аром</sub>), 125.77 (С<sub>аром</sub>), 126.75 (2С<sub>аром</sub>), 127.08 (2С<sub>аром</sub>), 127.15 (2С<sub>аром</sub>), 128.20 (2С<sub>аром</sub>), 128.77 (С<sub>аром</sub>), 135.98 (=CH), 137.69 (HC=), 140.11 (С<sub>аром</sub>), 159.75 (C<sup>4</sup>), 160.09 (C<sup>2</sup>), 162.47 (C=O). Найдено, %: С 78.81; Н 7.85; N 6.86. С<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78.47; Н 7.53; N 6.54.

2-(Бензилимино)-5,5-диметил-4-стирил-*N*-(п-толил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4f). Выход 88%, R<sub>f</sub> 0.54, т.пл. 165–167°С (из гексана). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3222 (NH), 1730 (C=O), 1660 (C=C), 1648 (C=C), 1630 (C=N), 1544-1602 (С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-ССl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м.д.: 1.80 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.64 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.04–7.09 м (2H), 7.59–7.64 м (10H) и 7.65–7.70 м (2Н, 3С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>), 7.12 д (1Н, <u>Н</u>С=СН, J 17.3 Гц), 8.70 д (1Н, НС=С<u>Н</u>, *J* 17.3 Гц), 12.24 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 20.32, 27.00 (3CH<sub>3</sub>), 49.91 (CH<sub>2</sub>), 87.54 (C<sup>5</sup>), 117.65 (C<sup>3</sup>), 118.85 (С<sub>аром</sub>), 118.93 (С<sub>аром</sub>), 125.97 (С<sub>аром</sub>), 126.82 (С<sub>аром</sub>), 127.32  $(2C_{apom})$ , 127.68  $(2C_{apom})$ , 128.25  $(2C_{apom})$ , 128.66  $(2C_{apom})$ , 129.03  $(2C_{apom})$ , 132.04  $(2C_{apom})$ , 135.68 (Саром), 135.92 (=СН), 137.94 (НС=), 139.91  $(C_{apom})$ , 158.61 (C<sup>4</sup>), 160.17 (C<sup>2</sup>), 163.76 (C=O). Найдено, %: С 80.14; Н 6.77; N 6.78. С<sub>29</sub>Н<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.81; Н 6.44; N 6.42.

N-Бензил-2-(бензилимино)-5,5-диметил-4стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4g). Выход 90%, R<sub>f</sub> 0.54, т.пл.115–117°С (из бензола). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3220 (NH), 1732 (С=О), 1655 (C=C), 1645 (C=C), 1625 (C=N), 1540–1610 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>–ССl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м.д.: 1.77 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.50 д (2H, NHCH<sub>2</sub>, J 5.6 Гц), 4.54 с (2H, =NCH<sub>2</sub>), 7.12 д (1H, <u>H</u>C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.12-7.43 м (13H) и 7.62–7.67 м (2H, 3C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.64 д (1H, НС=CH, J 17.3 Гц), 10.37 уш.т (1Н, NH, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 26.96 (2СН<sub>3</sub>), 42.08, 49.84 (2CH<sub>2</sub>), 87.26 (C<sup>5</sup>), 117.682 (C<sup>3</sup>), 119.09 (C<sub>apon</sub>), 125.65 (C<sub>apom</sub>), 126.37 (C<sub>apom</sub>), 126.65 (C<sub>apom</sub>), 127.13 (2C<sub>apom</sub>), 127.21 (2C<sub>apom</sub>), 127.51 (2C<sub>apom</sub>), 127.54 (2С<sub>аром</sub>), 127.85 (2С<sub>аром</sub>), 128.23 (2С<sub>аром</sub>), 128.88 (C<sub>apom</sub>), 135.88 (=CH), 138.06 (HC=), 138.21 (C<sub>apom</sub>), 139.83 (C<sub>apom</sub>), 160.06 (C<sup>4</sup>), 160.67 (C<sup>2</sup>), 162.97 (C=O). Найдено, %: С 80.19; Н 6.79; N 6.75. С<sub>29</sub>Н<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.81; Н 6.44; N 6.42.

# 2-(Бензилимино)-*N*-циклогексил-4-стирил-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксамид (4h).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

Выход 89%, R<sub>f</sub> 0.54, т.пл. 161–162°С (из гексана). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3222 (NH), 1726 (C=O), 1658 (C=C), 1644 (C=C), 1630 (C=N), 1545-1605  $(C_6H_4)$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ -ССl<sub>4</sub>, 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.19–1.49 м (6Н, 2С6Н11) и 1.58–1.95 м (14Н, 2C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 3.75–3.87 м (1H, NHC<u>H</u>), 4.56 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.11 д (1Н, НС=СН, Ј 17.3 Гц), 7.15–7.42 м (8Н) и 7.59–7.64 м (2H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.64 д (1H, HC=C<u>H</u>, J 17.3 Гц), 9.97 д (1Н, NH, J7.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 23.60, 25.18, 26.96, 31.82, 46.24 [(СН<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 49.95 (CH<sub>2</sub>), 87.09 (C<sup>5</sup>), 118.19 (C<sup>3</sup>), 119.33 (C<sub>anow</sub>), 125.77 (C<sub>apom</sub>), 126.75 (2C<sub>apom</sub>), 127.08 (2C<sub>apom</sub>), 127.15  $(2C_{apom})$ , 128.20  $(2C_{apom})$ , 128.77  $(C_{apom})$ , 135.98 (=CH), 137.69 (HC=), 140.11 (C<sub>apow</sub>), 159.75 (C<sup>4</sup>), 160.09 (C<sup>2</sup>), 162.47 (C=O). Найдено, %: С 74.75; Н 7.63; N 5.99. С<sub>31</sub>Н<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 74.36; H 7.25; N 5.61.

N-Бензил-2-(бензилимино)-4-стирил-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксамид (4і). Выход 90%, Rf 0.54, т.пл. 120-122°С (из бензола). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3222 (NH), 1732 (С=О), 1656 (C=C), 1646 (C=C), 1624 (C=N), 1540-1612 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>–ССl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м.д.: 1.27 м (1Н), 1.47 м (2Н) и 1.58–1.82 м [7Н, (СН<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 4.50 д (2H, NHCH<sub>2</sub>, J 5.6 Гц), 4.54 с (2H, =NCH<sub>2</sub>), 7.12 д (1Н, <u>H</u>C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.12–7.43 м (13Н) и 7.62–7.67 м (2H, 3C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.64 д (1H, HC=C<u>H</u>, J 17.3 Гц), 10.37 уш.т (1Н, NH, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 21.4 (2СН<sub>2</sub>), 23.8 (СН<sub>2</sub>), 32.3 (2CH<sub>2</sub>), 42.08, 49.84 (2CH<sub>2</sub>), 87.26 (C<sup>5</sup>), 117.68 (C<sup>3</sup>), 119.09 (С<sub>аром</sub>), 125.65 (С<sub>аром</sub>), 126.37 (С<sub>аром</sub>), 126.65 (C<sub>apom</sub>), 127.13 (2C<sub>apom</sub>), 127.21 (2C<sub>apom</sub>), 127.506  $(2\dot{C}_{apom})$ , 127.54  $(2\dot{C}_{apom})$ , 127.85  $(2C_{apom})$ , 128.23  $(2C_{abom})$ , 128.88  $(C_{abom})$ , 135.88 (=CH), 138.06 (HC=), 138.21  $(C_{apom})$ , 139.83  $(C_{apom})$ , 160.06  $(C^4)$ , 160.67 (С<sup>2</sup>), 162.97 (С=О). Найдено, %: С 80.62; Н 6.77; N 5.90. С<sub>32</sub>Н<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 80.62; H 6.77; N 5.90.

Встречный синтез соединения 4d. К смеси соединения 5a (25 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли (1.05 мл, 50 ммоль) бензиламина 2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавший в процессе реакции продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали. Продукт был идентичен соединению 4d (синтезирован одностадийным способом) по температуре плавления.

Взаимодействие соединения 1d с соединением 2 в муравьиной кислоте. К хорошо перемешиваемому раствору соединения 1d (0.182 г, 10 ммоль) в 5 мл муравьиной кислоты добавляли (0.63 мл, 30 ммоль) бензиламина 2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Далее экстрагировали эфиром и сушили над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получен 2-оксо-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (7d) с выходом 83%, т.пл. 65–66°С {т.пл. 65–66°С (петролейный эфир) [18]}.

## выводы

Взаимодействием функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов с бензиламином 2 в ледяной уксусной кислоте получены 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды. Ключевым преимуществом нашего подхода является способность бензиламина к окислению в ходе реакции и при последующей дегидратации превращению в бензилимин, который далее реагирует с метильной группой как электрофил подобно альдегидам. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ЯМР, ИК и элементного анализа, а также встречным синтезом, который включает взаимодействие ранее синтезированного 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-*N*,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида **5***a*, **d** с бензиламином 2 в уксусной кислоте. Синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность от умеренной до выраженной в отношении грамположительных (Staphylococcus aureus 209p, Bacilus subtilis 6633) и грамотрицательных (Shigella Flexneri 6858, Esherichia coli 0-55) бактерий, уступая, однако, фуразолидону и фурадонину.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра исследования строения молекул (Ереван, Армения) за проведение спектральных исследований и элементного анализа синтезированных нами соединений.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карапетян Лусине Владимировна, ORCID: http://doi.org/0000-0002-9765-6131

Токмаджян Гаяне Геворковна, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-2561-8494

Степанян Грачья Мовсесович, ORCID: http:// doi.org/0000-0001-7236-5947

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *ЖОрХ.* 2009, 45, 1044–1048. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V., Tadevosyan M.D. *Russ. J. Org. Chem.* 2009, 45, 1031–1035.] doi 10.1134/ S1070428009070082
- Avetisyan A., Karapetyan L. *Heterocycl. Commun.* 2012, 18, 263–267. doi 10.1515/hc-2012-0113
- 3. Tokmajyan G., Karapetyan L. J. Braz. Chem. Soc. 2016, 27, 967.
- Tokmajyan G., Karapetyan L. J. Heterecycl. Chem. 2017, 54, 1630–1639. doi 10.1002/jhet.2713
- Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. ЖОрХ. 2020, 56, 1287–1291. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 1484–1487.] doi 10.1134/ S1070428020080217
- Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. ЖОрХ. 2020, 56, 1616–1619. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 1844–1846.] doi 10.1134/ S1070428020080217
- Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В. *ЖОрХ.* 2021, 57, 133–137. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2021, 57, 131–134] doi 10.1134/S1070428021010206
- Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. ЖОрХ. 2021, 57, 579–582. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. Russ. J. Org. Chem. 2021, 57, 661–663.] doi 10.1134/ S1070428021040230
- 9. Аветсян А.А., Ахназарян А.А., Меликян Г.С. *Арм. хим. ж.* **1988**, *41*, 756–757.
- Perlessy A., Avetisian A.A., Aknazarian A.A., Melikian G.S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1989, 54, 1666–1674. doi 10.1135/cccc19891666
- 11. Аветсян А.А., Каграманян А.А., Меликян Г.С. *Арм. хим. ж.* **1989**, *42*, 633–636.
- Аветсян А.А., Алванджян А.Г., Аветисян К.С. *ЖОрХ*. 2011, 47, 273–276. [Avetisyan A.A., Alvan- dzhyan A.G., Avetisyan K.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2011, 47, 265–268.] doi 10.1134/S1070428011020175
- 13. Аветсян А.А., Алванджян А.Г., Аветисян К.С. ЖОрХ. 2011, 47, 439–441. [Avetisyan А.А., Al-

vandzhyan A.G., Avetisyan K.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 433–436.] doi 10.1134/S1070428011030183

- Беликов М.Ю., Федосеев С.В., Иевелев М.Ю., Ершов О.В. *ЖОрХ*. 2019, 55, 1636–1639. [Belikova M.Yu., Fedoseev S.V., Ievlev М.Yu., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2019, 55, 1623–1625.] doi 10.1134/ S1070428019100270
- 15. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. ЖОрХ. 2019, 55, 801–804. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. Russ.

J. Org. Chem. 2019, 55, 727–729.] doi 10.1134/ S1070428019050257

- Руководство по проведению исследований доклинических лекарственных средств. Ред. А.Н. Миронов. М.: Медицина, 2012.
- 17. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2020**.
- Avetissyan A., Karapetyan L. Synth. Commun. 2009, 39, 7–19. doi 10.1080/00397910701739022

# Synthesis and Antibacterial Activity of *N*-substituted 2-(Benzylimino)-4-styryl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides

L. V. Karapetyan<sup>*a*, \*, G. G. Tokmajyan<sup>*a*</sup>, and H. M. Stepanyan<sup>*b*</sup></sup>

<sup>a</sup> Yerevan State University, ul. A. Manukyana, 1, Yerevan, 0025 Armenia <sup>b</sup> Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia \*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Received June 29, 2021; revised July 13, 2021; accepted July 26, 2021

Previously unknown *N*-substituted 2-(benzylimino)-4-styryl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides have been synthesized by the reaction of functionally substituted 2-imino-2,5-dihydrofurans with benzylamine in glacial acetic acid. It has been shown that, under the reaction conditions, part of the benzylamine reacts with the imino group as a nucleophile, while the other part the benzyl amine is oxidized during the reaction and, as a result of subsequent dehydration, is converted into benzyl imine, which reacts with the methyl group as aldehydes. All new compounds were characterized by NMR, IR and elemental analysis, as well as by alternative synthesis, which involves the reaction of the newly synthesized 2-imino-4-(2'-phenylvinyl)-*N*,5,5-trimethyl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide with benzylamine in acetic acid.

**Keywords:** functionally substituted 2-imino-2,5-dihydrofurans, benzylamine, 2-(benzylimino)-4-styryl-2,5-dihydrofurans, glacial acetic acid, alternative synthesis УДК 547.822. 7'551.547,7/8

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АРИЛУРЕТАН-И АРИЛТИОУРЕТАНПРОИЗВОДНЫХ СЕРО-И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ АМИНОАЛКАНОЛОВ

# © 2021 г. К. О. Искендерова\*

Азербайджанский государственный педагогический университет, Азербайджан, 1143 Баку, просп. Г. Джавида, 113 \*e-mail: iradam@rambler.ru

> Поступила в редакцию 16.04.2021 г. После доработки 25.04.2021 г. Принята к публикации 27.04.2021 г.

В результате систематических исследований впервые были синтезированы производные арилуренатов и арилтиоуретанов взаимодейтсивем морфолин- и пиперидинсодержащих алкилтиопропанолов, а также арилоксизамещенных пентилтиопропанолов. С использованием современных методов физико-химического анализа определены их структуры, состав и свойства. Синтезированные вещества могут использоваться в качестве антикоррозионной и антимикробной присадки для масла «M-11».

**Ключевые слова:** синтез, серо- и азотсодержащие аминоалканолы, морфолин, пиперидин, арилуретаны и арилтиоуретаны, антикоррозионные и антимикробные свойства

**DOI:** 10.31857/S0514749221120120

## ВВЕДЕНИЕ

Большинство органических соединений, нашедшее широкое применение в различных областях промышленности – серо- и азотсодержащие органические соединения. Спрос на серо- и азотсодержащие органические соединения, применяемые в различных отраслях экономики в последные годы, дал толчок к развитию нового направления в синтетической органичеслой химии, многофункциональных серо- и азотсодержащих соединений. Особое внимание было уделено приобретению новых представителей этих органических соединений, входящих в состав полусинтетических антибиотиков, антисептиков, противомикробных препаратов. Одной из наиболее важных проблем современной химмотологии является защита моторных масел, топлива и других нефтепродуктов от окисления и микробиологического разложения во время длительного хранения или эксплуатации, что осушествляется на высоком уровне с помощью серо- и азотсодержащими соединений [1, 2].

Одним из современных направлений органической химии является синтез разнообразных биологически активных соединений и расширение их спектра действия.

Основное количество этих органических соединений нашло широкое применение в промышленности в качестве ингибитиров коррозии металлов, присадок к минеральным маслам, лекарственных препаратов, пестицидов, пластических материалов. По мере того, как жизнь продолжается и ужасточаются трубования к охране окружающей среды потребность в синтезе новых соединений с новыми, более полезными свойствами возрастает и многие соединения, которые успешно применялись, снимаются с производства и заменяются новыми. Примерами органических соединений, содержащих атомы азота и серы, являются производные уретана и тиоуретана [3, 4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель настоящей работы – синтез сера- и азотсодержащих аминоалканолов и синтез на их основе



*n*-CH<sub>3</sub> (8, 13, 19, 23, 28), *n*-Cl (9, 14, 20, 24, 29).

новых функционально замещенных производных арилуретанов и арилтиоуретанов.

Для получения новых представителей этих соединений осушествлены реакции 1-(*N*-морфолино)-3-алкилтио-2-пропанола с ароматическими изоцианатами **5–9** и синтезированы производные 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арилуретаноилоксипропанов **10–29** (схема 1).

Взаимодействие 1-(*N*-морфолино)-3-алкилтио-2-пропанола 1-4 с арилизоцианатами 5-9 проводят в сухой бензольной среде при температуре 75-80°С в течение 8-10 ч при стехиометрическом соотношении компонентов. Можно предположить что, при взаимодействии изоцианатов со спиртами эти два процесса протекают одновременно. Таким образом, сначала свободные электроны кислорода в спирте направляются к углероду в изоцианате и в то же время электроны в атоме азота в молекуле изоцианата направляются к атому водорода в гидроксильной группе. Можно предположить, что механизм образования уретанов, основанный на взаимодействии изоцианатов и спиртов основан на разрыве двойной связи между атомами углерода и азота и образовании новых связей N-H и C-O.

Синтезированные 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арилуретаноилоксипропаны **10–29** белые, кристаллические соединения с характерным запахом, растворимые в ацетоне, хлороформе, бензоле, но не растворимые в воде.

Структура и состав синтезированных веществ **10–29** были установлены методами элементного анализа, ИК-, <sup>13</sup>С, <sup>1</sup>Н ЯМР спектроскопии, а их чистота контролировалась с помощью тонкослойной хроматаграфии (см. рисунок).

В ИК спектрах 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-арилуретаноилоксипропанов **10–29** полосы поглощения в области 3430–3470 см<sup>-1</sup>, характерные для гидроксильной группы ( $v_{OH}$ ) (первичные соединения **1–4**), не проявляется. В ИК спектре проявляются полосы интенсивного калебания в области 1710–1730 см<sup>-1</sup> характерные для групп карбонилуретана ( $v_{OCONH}$ ) и валентные колебания при 3270–3310 см<sup>-1</sup>, соответствующие колебаниям  $v_{NH}$ группы.

Строение синтезированных соединений **10–29** установлено данными спектров ЯМР <sup>1</sup>Н. Триплет в области 0.9 м.д. соответствует сигналам прото-









$$\begin{split} \mathbf{R} &= \mathbf{C}_{2}\mathbf{H}_{5} \; (\textbf{1}, \textbf{32}, \textbf{33}), \, \textit{H-C}_{3}\mathbf{H}_{7} \; (\textbf{2}, \textbf{34}, \textbf{35}), \, \textit{H-C}_{4}\mathbf{H}_{9} \; (\textbf{3}, \textbf{36}, \textbf{37}), \, \textit{H-C}_{5}\mathbf{H}_{11} \; (\textbf{4}, \textbf{38}, \textbf{39}); \\ \mathbf{R}' &= \mathbf{H} \; (\textbf{30}, \textbf{32}, \textbf{34}, \textbf{36}, \textbf{38}), \, \textit{o-CH}_{3} \; (\textbf{31}, \textbf{33}, \textbf{35}, \textbf{37}, \textbf{39}). \end{split}$$

нов CH<sub>3</sub> группы. Мультиплеты в областях 2.6– 2.8 м.д. соответствуют сигналам протонов групп SCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>. Пентет в области 3.7 м.д. соответствует сигналам протонов – OCH – группы. Неэквивалентные протоны ароматического кольца дают сигнал в виде двух синглетов в области 6.8–7.1 м.д.

Расположенные в ароматическом ядре *о*-, *м*-, *n*-CH<sub>3</sub>-группы дают сигналы в виде синглетов в области 2.2–2.4 м.д.

Структура синтезированных 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арилуретаноилокси-пропанов также подтверждена методом <sup>13</sup>С ЯМР.

В самом слабом поле по плотности атомы углерода метильной, метиленовой и метиновой группы проявляют сигналы в областях 14.7, 25.8, 39.1, 74.7 м.д.

Сигналы по плотности атомов углерода ароматического кольца в поле соответствуют 114.6 и 130.7 м.д.

Среди производных тиоуретанов много соединений, обладающих инсектицидными, фунгицидными, гербицидными свойствами. В некоторых классах соединений содержатся противомикробные и антисептические вещества.

Исходя из вышесказанного осуществлена реакция 1-(*N*-морфолино)-3-алкилтио-2-пропанола с арилизотиоцианатами и синтезированы производные 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арилтиоуретаноилоксипропанов (схема 2).

Установлено, что взаимодействие 1-(*N*-морфолино)-3-алкилтио-2-пропанола с арилизотиоцианатами происходит в присутствии триэтиламина в сухой бензольной среде.

Сравнительные исследования отдельных образцов синтезированных соединений с используемым в настоящее время на практике ИНХП-21 подтвердили их высокие антикоррозионные и антимикробные свойства. Установлено, что антикоррозионные свойства исследованных 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арилуретанов и арилтиоуретанов находятся приблизительно на одинаковом уровне с ИНХП-21.

В результате проведенных исследований установлено, что синтезированные и исследованные соединения могут быть использованы в качестве антикоррозионной и антимикробной присадки для масла «M-11».

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР полученных соединений регистрировали на спектрофотометре «Bruker-250», ИК спектры – на спектрометре «Nicolet IS-10». Элементный анализ проводился на анализаторе «Euro EA3028 HT».

Синтез 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*арилтиоуретаноилоксипропанов 10–29 проводят при 80–85°С в течение 8–10 ч в равных мольных соотношениях исходных компонентов. Синтезированные соединения представляют собой кристаллы желтовотого цвета, имеют специфический запах, хорошо растворимы в органических растворителях (ацетон, хлороформ, бензол и др.).

Строение синтезированных веществ изучены с использованием данных ИК и <sup>1</sup>Н ЯМР спектров.

В спектрах соединений отсутствует полосы поглащения в области 3500–3900 и 1990–2140 см<sup>-1</sup> характерные для гидроксильных групп и изоцианатной группы.

В ИК спектрах синтезированных фенилзамещенных тиоуретанов наблюдаются валентные колебания в области 3240–3290 см<sup>-1</sup>, характеризующие наличие N–H связи. Валентные колебания в области 1540–1560 см<sup>-1</sup> соответствуют фрагменту – NHCS, полосы поглощения при 730–735 и 1220–1240 см<sup>-1</sup> соотнесены валентным колебаниям С–S связи.

Строение синтезированных соединений **10–29** подтверждены спектрами ЯМР <sup>1</sup>Н. Триплет в области 0.9–1.25 м.д. соответствует сигналам СН<sub>3</sub>-группы. Мультиплеты в областях 2.56–2.81 м.д. соответствуют сигналам СН<sub>2</sub>-группы. Мультиплеты в области 7.0 м.д. соответствуют сигналам протонов, находящихся в *мета-* и *пара-*положениях ароматического кольца. Мультиплеты в области 7.34 м.д. соответствуют сигналам протонов ароматического кольца в *орто*-положении. Синглеты в области 2.12–2.40 м.д. соответствуют сигналам СН<sub>3</sub>-группы находящейся в *орто-*, *мета-* и *пара-*положениях бензольного кольца.

Синтез 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-пропан-2-олов 1-4. 1-Алкилтио-3-(*N*-морфолино)пропан-2-олы 1-4 синтезировали по следующей общей методике [5-11]. Для получения этих веществ были впервые синтезированы алкилтио-3-хлорпропан-2-олы известными методами. В реакционную колбу помещают 0.2 моль морфолина, 30 мл толуола и через капельную воронку добавляют 0.1 моль соответствующего 1-алкилтио-3-хлорпропан-2-ола при температуре 115-120°С. Затем смесь перемешивают при той же температуре в течение 5 ч. Реакционную колбу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 50-150 мл 5%-го раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В сепараторе органический слой отделяют от водного слоя и промывают водой в качестве нейтральной среды, сушат над безводным MgSO<sub>4</sub>. Остаток после удаления толуола перегоняется в вакууме.

**1-Этилтио-3-(***N***-морфолино)-пропан-2-ол (1)** получают при взаимодействии 17.4 г (0.2 моль) морфолина и 15.45 г (0.1 моль) 1-этилтио-3-хлорпропана-2. Выход 18 г (87.8%), т.кип. 105–106°С

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

(5 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4984,  $d_4^{20}$  0950. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2900 (CH<sub>3</sub>), 2860 (CH<sub>2</sub>), 3470, 1130 (OH), 735 (C–S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н,  $\delta$ , м.д.: 1.35 т (3H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 2.60–2.80 м (14H, 2SCH<sub>2</sub>, 3CH<sub>2</sub>N, 2CH<sub>2</sub>O), 3.20 т (1H, OCH, *J* 6.4 Гц), 4.85 с (1H, OH). Найдено,%: С 52.41; Н 9.10; N 6.65; S 15.37. С9H<sub>19</sub>NSO<sub>2</sub>. Вычислено. %: С 52.68; Н 9.27; N 6.83; S 15.61.

**1-Пропилтио-3-(***N***-морфолино)-пропан-2**ол (2). *а* Реакция взаимодействия 1-пропилтио-3-хлорпропан-2-ола и морфолина. 1-Пропилтио-3-(*N*-морфолино)-пропан-2-ол (2) получают при взаимодействии 17.4 г (0.2 моль) морфолина и 16.85 г (0.1 моль) 1-пропилтио-3-хлорпропана-2. Выход 19.7 г (90%), т.кип 113–114°С (1 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4943,  $d_4^{20}$  1.0439. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 2920 (CH<sub>3</sub>), 2880 (CH<sub>2</sub>), 3470, 1130 (OH), 730 (C–S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.92 т (3H, *J* 7.8 Гц), 1.40– 1.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.30–2.48 м (4H, H<sub>2</sub>C–S–CH<sub>2</sub>), 2.60–2.82 (10H, 3NCH<sub>2</sub>, 2OCH<sub>2</sub>), 3.72–3.98 м (1H, CH), 4.80 с (1H, OH). Найдено, %: C 54.53; H 9.14; N 6.07; S 14.42. C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 54.79; H 9.59; N 6.39; S 14.61.

б. Реакция взаимодействия морфолина с 3-пропилтиолом, 2-эпоксипропаном, 1-пропилтио-3-(Nморфолино)-пропан-2-олом (2). Помещают 13.2 г (0.1 моль) 3-пропилтио-1,2-эпоксипропана, 43 г (0.15 моль) морфолина и 50 мл воды в трехгорлую реакционную колбу и интенсивно перемешивают. В это время температура реакционной смеси повышается до 40°С. Затем смесь перемешивают при 65-70°С в течение 3 ч. Смесь охлаждают и экстрагируют при использовании 30 мл эфира. Органический слой отделяют и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления эфира остаток разделяют на фракции под вакуумом. Получают 18.6 г (85%) вещества при температуре кипения 113-114°С (1 мм рт.ст.). Все физико-химические параметры веществ полученные методами а и б совпадают с полученным методом а.

**1-Бутилтио-3-(***N***-морфолино)-пропан-2-ол** (**3**). Вводится 9.13 г (0.05 моль) 1-бутилтио-3хлор-2-пропанола по каплям в колбу, содержащую 8.7 г (0.1 моль) морфолина, при интенсивном перемешивании при 115–120°С. Затем смесь нагревают при той же температуре в течение 3– 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до

комнатной температуры. Хлороводородную соль морфолина отделяют от реакционной смеси фильтрованием и промывают осушенным эфиром. Непрореагировавший 1-бутилтио-3-хлор-2-пропанол сначала перегоняют в вакууме. Затем основной продукт реакции возгоняется в вакууме. Основная фракция кипит – 122–123°С (1 мм рт.ст.). Выход 19.2 г (82.4%),  $n_{\rm D}^{20}$  1.4912,  $d_4^{20}$  1.0238. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3450 (ОН), 2910 (СН<sub>3</sub>), 2850 (CH<sub>2</sub>), 1135 (OH), 1050 (С-N), 735 (С-S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 0.90 т (3Н, *J* 6.2 Гц), 1.46–1.50 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.53 д.д (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>, *J* 11.2 Гц), 3.73-3.78 м (1Н, СН), 3.58 с (1Н, ОН), 2.63, 2.38 д.д (2Н, СН<sub>2</sub>-N, J 7.2 Гц), 2.67, 2.67 д.д (4Н, СН<sub>2</sub>-N-СН<sub>2</sub>, J 7.4 Гц), 3.65, 3.65 д.д (4Н, СН<sub>2</sub>-О-СН<sub>2</sub>, J 7.6 Гц). Найдено, %: С 56.23; Н 9.65; N 5.87; S 13.52. С<sub>11</sub>Н<sub>23</sub>NSO<sub>2</sub>. Вычислено,%: С 56.65; Н 9.87; N 6.00; S 13.73.

#### выводы

Синтезированы серо- и азотсодержащие аминоалканы, которые были получены взаимодействием 1-хлор-3-алкилтио-2-пропанолов с вторичными гетероциклическими аминами: пиперидином и морфолином.

В результате систематических исследований впервые были синтезированы 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арил-уретаноилоксипропаны и 1-алкилтио-3-(*N*-морфолино)-2-*N*-арилтиоуретаноил-оксипропаны при взаимодействии 1-(*N*-морфолино)-3-алкилтио-2-пропанола **1**–**4** с арилизоцианатами и арилтиоизоцианатами в присутствии триэтиламина.

Изучены структуры, определены состав и свойства синтезированных соединений, которые могут быть использованы в качестве антикоррозионной и антимикробной присадки для масла «M-11».

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Искендерова Камала Осман Кызы, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9171-4444

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствиии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гасанов В.С., Курбанова В.А., Бабаева Г.В., Диярова М.Р., Рагимов Б.Б., Искендерова К.О. ЖОрХ.
  2000, 36, 1807–1809. [Gasanov V.S., Kurbanova V.A., Babayeva Q.V., Diyarova M.R., Ragimov B.B., Iskenderova K.O. Zh. Org. Khim. 2000, 36, 1807–1809.]
- Чумаков Ю.И., Медников А.И., Вирник Р.И. А.С. № 118584 СССР, 1959. [Chumakov Yu.I., Mednikov A.I., Virnik R.I. С.А. по. 118584, SSSR, 1959]
- Гасанов В.С., Махмудова А.А., Бабаева Г.В., Искендерова К.О., Кахраманова С.Н. Изв. Вузов, Сер. Хим. и хим. технол. 2014, 57, 32–35. [Gasanov V.S., Makhmudova A.A., Babaeva G.V., Iskenderova K.O., Kakhramanova S.N. Izv. Vuzov, Khim. Khim Tekhnol. 2014, 57, 32–35.]
- Мамедбейли Е.Н., Джафаров И.А., Казымова Т.Г., Мирзоева Т.Г., Искендерова К.О. ЖПХ. 2013, 86, 1208–1213. [Mamedbeyli E.G., Dzhafarov I.A., Kazimova T.G., Mirzoeva M.A., Iskenderova K.O. J. Appl. Chem. 2013, 86, 1184–1189.] doi 10.1134/ S1070427213080065
- 5. Виноградова И.Е. Противоизносрые присадки к маслам. М.: Химия. **1972**, 120. [Vinogradova İ.T. Antiwear Additives to Oils. M: Khimya, **1972**, 120 (in Russian).]
- 6. Kuliyev A.M. *Chemistry and Technology of Additivts to Oils and Fuels*. M.: Khimya **1985**, 45 (in Russian).
- 7. Гасанов В.С., Аллекперов Р.К. ЖОрХ. **1983**, *19*, 1203–1208. [Gasanov V.S., Alekperov R.K. Zh. Org. *Khim*. **1983**, *19*, 1203–1208.]
- Buckler J.N., Meek T., Banwell M.G., Carr P.D. Nat.Prod. 2017, 80, 2088–2094. doi 10.1021/ acs.jnatprod.7b00303
- Thongbai B., Surup F., Mohr K., Kuhnert E., Hyde K.D., Stadler M. J. Nat. Prod. 2013, 76, 2141– 2144. doi 10.1021/np400609f
- Поткин В.И., Петкевич С.К., Курман П.В., Левковская Г.Г., Ивашкевич Л.С., Ляхов А.С. *ХГС*. 2014, 50, 1624–1631. [Potkin V.I., Petkevich S.K., Kurman P.V., Levkovskaya G.G., Ivashkevich L.S., Lyakhov A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014, 50, 1495–1502.] doi 10.1007/s10593-014-1614-0
- Ma X., Yan Q., Banwell M.G., Ward J.S. Org. Lett. 2018, 20, 142–145. doi 10.1021/ acs.orglett.7b03495

# Synthesis and Properties of Arylurethane and Arylthiourethane Derivatives of Sulfurand Nitrogen-Containing Aminoalkanols

# K. O. Iskenderova\*

Azerbaijan State Pedagogical University, Baku, prosp. H. Javida, 113, Azerbaijan, 1143 Baku \*e-mail: iradam@rambler.ru

Received April 16, 2021; revised April 25, 2021; accepted April 27, 2021

As a result of systematic studies, derivatives of arylurenates and arylthiourethanes were synthesized for the first time with the interaction of morpholine- and piperidine-containing alkylthiopropanols, as well as aryloxy-substituted pentylthiopropanols. Using modern methods of physicochemical analysis, their structures, composition and properties have been determined. The synthesized substances can be used as anticorrosive and antimicrobial additives for the «M-11» oil.

**Keywords:** synthesis, sulfur- and nitrogen-containing aminoalkanols, morpholine, piperidine, arylurethanes and arylthiourethanes

УДК 547.748:785.5.07

# СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА 2-(ФУРАН-2-ИЛ)ТИАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИНА

# © 2021 г. А. А. Александров\*, М. М. Ельчанинов, Ю. Е. Тараканова, Д. А. Тишина, М. Л. Шмановский, А. А. Байдин

ФГБОУ ВО «Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И. Платова», Россия, 346428 Новочеркасск, ул. Просвещения, 132 \*e-mail: aaanet1@yandex.ru

> Поступила в редакцию 31.05.2021 г. После доработки 13.06.2021 г. Принята к публикации 18.06.2021 г.

Ацилированием 2-аминопиридина фуран-2-карбонилхлоридом в пропан-2-оле синтезирован N-(пиридин-2-ил)фуран-2-карбоксамид, обработка которого избытком  $P_2S_5$  в безводном толуоле приводит к соответствующему тиоамиду. При окислении его феррицианидом калия в щелочной среде получен 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин, который введен в реакции электрофильного замещения: нитрование, бромирование, гидроксиметилирование, формилирование, ацилирование. Заместитель вступает исключительно в положение 5 фуранового ядра. При взаимодействии с иодистым метилом образуется продукт кватернизации. Аминированию по Чичибабину соединение не подвергается.

Ключевые слова: 2-аминопиридин, *N*-(пиридин-2-ил)фуран-2-карбоксамид, карботиоамид, окисление, феррицианид калия, реакции электрофильного замещения

DOI: 10.31857/S0514749221120132

## ВВЕДЕНИЕ

Среди многообразия гетероциклических систем, интенсивно изучаемых в настоящее время, еще остается достаточно много интересных и малоизученных классов соединений, к числу которых можно отнести и бигетарилы. Взаимодействие различных по природе гетероциклических ядер, входящих в их состав, оказывает подчас весьма неожиданное влияние на реакционную способность таких соединений. Это относится и к 2-гетарилзамещенным тиазолам, среди которых найдено немало веществ, проявляющих биологическую активность [1, 2].

В литературе практически отсутствуют сведения о фурилпроизводном тиазоло[4,5-*b*]пиридина. В настоящей работе мы задались целью разработать или подобрать удобный способ синтеза этого соединения методом [3] замыкания тиазольного цикла в результате окисления соответствующего тиоамида феррицианидом калия в щелочном растворе. В этом случае он действует как комплексный ион, отщепляющий электрон [4] и образующий *S*-радикал, атакующий положение 3 пиридинового кольца.

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный *N*-(пиридин-2-ил)фуран-2-карбоксамид (1) получен нами с выходом 72% при кипячении в пропан-2-оле коммерческого пиридин-2амина с фуран-2-карбонилхлоридом. Нагревание соединения 1 с избытком пятисернистого фосфора в безводном толуоле позволяет обменять кислород карбонильной группы на серу с выходом 65% соединения 2 (схема 1).

Далее соединение **2** растворяли в водном пропан-2-оле, подщелачивали 5%-ным раствором КОН и окисляли реакционную массу 20%-ным водным раствором  $K_3$ [Fe(CN)<sub>6</sub>]. В результате образовался 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин (**3**) с выходом 42% (схема 2).



В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **3** содержится 3 сигнала фурановых протонов и столько же пиридинового кольца, причем дублет протона H<sup>4</sup> пиридина проявляется в более слабом поле (при 7.66 м.д.), чем в спектре незамещенного пиридина (7.18 м.д.), вследствие дезэкранирующего влияния пиррольного гетероатома тиазола.

Следующей целью нашей работы было изучение относительной реакционной способности 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина (**3**) и сравнение её с таковой бензотиазольного аналога **4** [5].

Для этого соединение **3** было подвергнуто действию электрофильных реагентов: азотной кислоты, брома в дихлорэтане, формалина в присутствии соляной кислоты, уротропина в полифосфорной кислоте (ПФК), уксусного ангидрида в присутствии хлорной кислоты и в ПФК, бензойной кислоты в ПФК (схема 3).

Из сравнения положения сигналов протонов H<sup>3</sup> фуранового ядра (7.42 и 7.20 м.д.) в спектрах соединений **3** и **4** наблюдается большее экранирование протона бензотиазолилфурана **4**. Это обусловлено, прежде всего, большим электроноакцепторным индуктивным эффектом пиридотиазольного заместителя по сравнению с бензотиазольным. Поэтому можно ожидать большей пассивации фуранового ядра в соединении **3**. Проведенные превращения подтверждают это предположение.



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

Так, нитрование вещества **3** кипячением в разбавленной азотной кислоте ( $d \, 1.32 \, \text{г/см}^3$ ), аналогично соединению **4**, приводит к образованию 5-нитропроизводного по фурановому кольцу с выходом 48%. При нитровании дымящей азотной кислотой ( $d \, 1.51 \, \text{г/см}^3$ ) в ПФК при 20°С также образуется соединение **5**, а при 95°С, в отличие от соединения **4**, дальнейшего замещения не происходит. Соединение **5**, кроме того, было получено встречным синтезом в результате *unco*-замещения брома на нитрогруппу в 2-(5-бромфуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридине (**6**).

При бромировании бромом в дихлорэтане также происходит замещение в положении 5 фуранового ядра с выходом 53% монобромпроизводного **6**. В отличие от соединения **4** [5], 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин (**3**) не вступает в реакцию гидроксиметилирования – кипячения в 40% растворе формальдегида в присутствии каталитических количеств соляной кислоты (*d* 1.19 г/см<sup>3</sup>), так как в результате реакции регенерируется исходное соединение **3**.

Описано [6] формилирование 2-(фуран-2-ил)бензотиазола (4) реактивом Вильсмайера с выходом 72%, но соединение **3** в таких условиях дает отрицательный результат, поэтому мы воспользовались другим способом, ранее применявшимся для формилирования ароматических соединений, а именно действием на вещество **3** уротропина в ПФК [7]. В результате с выходом не выше 32% получен соответствующий карбальдегид **7**. Бензотиазол **4** в таких условиях образует аналогичный альдегид практически с количественным выходом 95% [5].

#### АЛЕКСАНДРОВ и др.

Схема 3



Ацетилирование тиазолопиридина **3**, в отличие от вещества **4**, не удалось осуществить по методике Дорофеенко [8] кипячением в уксусном ангидриде в присутствии каталитических количеств хлорной кислоты. Ацетилпроизводное **8** по фурановому кольцу удалось получить по методу Гарднера [9] при нагревании соединения **3** в ПФК с 3 экв уксусного ангидрида при 110–120°С. Выход 1-(5-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил-фуран-2-ил)этанона (**8**) составил 26%, в то время как аналог **4** в этих условиях образует метилкетон с выходом 92%.

Бензоилирование соединения **3** бензойной кислотой в ПФК проводили при более высокой температуре 150–160°С. Выход 5-бензоилпроизводного **9** составил 23%. Аналогичный кетон из соединения **4** получен с выходом 47%.

В связи с присутствием в молекуле соединения 3 пиридинового кольца целесообразно провести характерные для него реакции нуклеофильного замещения, например, кватернизацию и аминирование по Чичибабину. Кватернизацию вещества 3 проводили в нейтральных условиях кипячением в бензоле с избытком MeI (схема 4). Как и следовало ожидать, объектом её оказалось пиридиновое кольцо, поскольку в данном случае его основность выше основности тиазола.

Попытку аминирования по Чичибабину соединения **3** осуществляли действием 6 экв амида натрия при кипячении в ксилоле в течение 6 ч. Однако зафиксировать образование продукта аминирования не удалось, из реакции возвращено



исходное соединение. Отрицательный результат аминирования, по-видимому, связан с перераспределением  $\pi$ -электронной плотности из  $\pi$ -избыточного фуранового и  $\pi$ -амфотерного тиазольного колец в сопряженное и конденсированное пиридиновое кольцо, в результате чего снижается эффективный положительный заряд на атомах углерода азинового фрагмента и его основность [11].

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord 75IR (Германия) в вазелиновом масле, спектры <sup>1</sup>Н ЯМР записаны на приборе Varian Unity 300 (США) (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ТМС). Ход реакции контролировали при помощи ТСХ на пластинах с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> II степени активности по Брокману, проявление парами иода (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>). Элементный анализ проводили на анализаторе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе ПТП (Россия). ДМСО- $d_6$ , CDCl<sub>3</sub>, химическая чистота: более 99.9% (Solvex-D. Deuterated compounds). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> химически чистый, AO «Вектон».

*N*-(Пиридин-2-ил)фуран-2-карбоксамид (1). Растворяли 9.41 г (0.1 моль) пиридин-2-амина в 50 мл пропан-2-ола, после чего к полученному раствору прибавляли 13.05 г (0.1 моль) фуран-2-карбонилхлорида. Смесь нагревали до кипения в течение 2 ч, затем выливали в 50 мл воды, нейтрализовали до слабощелочной реакции раствором аммиака и ставили в холодильник на 24 ч. Выделившийся осадок соединения 1 отфильтровывали и кристаллизовали из пропан-2-ола. Выход 12.98 г (69%), кремовые кристаллы, т.пл. 172–173°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3249 ср (NH), 1667 с (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.69– 6.70 м (1H, H<sup>4</sup><sub>фуран</sub>), 7.12 т (1H, H<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.5 Гц), 7.19 д (1H, H<sup>3</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.6 Гц), 7.32 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.3 Гц), 7.58 т (1H, H<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.86 д (1H,

Н<sup>5</sup><sub>фуран</sub>, *J* 0.9 Гц), 8.52 д (1Н, Н<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 4.8 Гц), 10.11 с (1Н, NН). Найдено, %: С 64.10; Н 4.12; N 15.07. С<sub>10</sub>Н<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.83; Н 4.28; N 14.89.

*N*-(Пиридин-2-ил)фуран-2-карботиоамид (2). К раствору 12.85 г (0.063 моль) соединения 1 в 50 мл безводного толуола прибавляли 6.66 г (0.03 моль) пятисернистого фосфора. Смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали и испаряли толуол, продукт кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 7.59 г (59%), желтые кристаллы, т.пл. 218–219°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3278 ш (NH), 1256 с (C=S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м.д.: 6.65– 6.67 м (1Н, Н<sup>4</sup><sub>фуран</sub>), 7.10 т (1Н, Н<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.4 Гц), 7.15 д (1Н, Н<sup>3111</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.6 Гц), 7.30 д (1Н, Н<sup>3</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.50 т (1Н, Н<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.68 д (1Н, Н<sup>5</sup><sub>фуран</sub>, J 0.9 Гц), 8.51 д (1Н, Н<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, J 4.5 Гц), 8.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.64; Н 4.03; N 13.56. С<sub>10</sub>Н<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 58.81; Н 3.95; N 13.72.

2-(Фуран-2-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин (3). Растворяли в 15 мл пропан-2-ола 7.59 Г (0.037 моль) соединения 2, после чего добавляли 25 мл 2%-ного гидроксида калия, в полученную массу постепенно приливали 50 мл теплого водного раствора K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], содержащего 36.52 г (0.111 моль) соли. Смесь тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на ночь, выпавший осадок вещества 3 отделяли и кристаллизовали из водного спирта. Выход 3.14 г (42%), кремовые кристаллы, т.пл. 202-203°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 6.61 д.д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.5, 3.3 Гц), 7.21 т (1Н, Н<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.5 Гц), 7.42 д (1Н, Н<sup>3</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.3 Гц), 7.66 д (1Н, Н<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, J 7.5 Гц), 7.72 д (1Н, Н<sup>5</sup><sub>фуран</sub>, J 1.5 Гц), 8.55 д (1Н, Н<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, J 4.8 Гц). Найдено, %: С 59.15; Н 3.12; N 13.69. С<sub>10</sub>Н<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 59.39; Н 2.99; N 13.85.

**2-(5-Нитрофуран-2-ил)тиазоло[4,5-b]пири**дин (5). К раствору 0.202 г (1 ммоль) соединения **3** в 5 г ПФК прибавляли 0.19 г (3 ммоль) азотной кислоты (*d* 1.51 г/см<sup>3</sup>) и перемешивали 2 ч при 90–95°С. Затем смесь выливали в 25 мл воды, нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака, осадок отделяли и кристаллизовали из этанола. Выход 1.186 г (48%), оранжевые кристаллы, т.пл. 217– 218°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1540 (v<sub>as</sub>NO<sub>2</sub>), 1380

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

( $v_sNO_2$ ). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 7.41 т (1H, H<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.5 Гц), 7.49 д (1H, H<sup>4</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.56 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.92 д (1H, H<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.5 Гц), 8.65 д (1H, H<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 4.8 Гц). Найдено, %: С 48.77; Н 1.89; N 17.15. С<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 48.58; Н 2.04; N 17.00.

**2-(5-Бромфуран-2-ил)тиазоло[4,5-***b***]пиридин (6).** К раствору 0.202 г (1 ммоль) соединения **3** в 10 мл дихлорэтана прибавляли 0.32 г (2 ммоль) брома и кипятили 2 ч. Затем смесь разбавляли водой, нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Нижний слой отделяли и хроматографировали на колонке с оксидом алюминия, элюируя метиленхлоридом. Выход 0.148 г (53%), оранжевые кристаллы, т.пл. 142–143°С (ЕtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 6.55 д (1H, H<sup>4</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.80 д (1H, H<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 8.0 Гц), 8.55 д (1H, H<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 4.8 Гц). Найдено, %: С 42.55; Н 2.05; Вг 28.75. С<sub>10</sub>Н<sub>5</sub>ВгN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 42.72; Н 1.79; Вг 28.42.

5-Тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илфуран-2-карбальдегид (7). Смесь 0.404 г (2 ммоль) соединения 3 и 0.84 г (6 ммоль) уротропина в 5 г ПФК перемешивали 4 ч при 110-120°С. Затем к реакционной массе прибавляли 10 мл воды и осторожно нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Выделившийся продукт реакции экстрагировали 10 мл хлороформа, экстракт упаривали, остаток хроматографировали на колонке (10×2.5 см) с оксидом алюминия, элюируя хлороформом, элюат упаривали. Выход 0.147 г (32%), желтые кристаллы, т.пл. 167-168°С (ЕtOH). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1647 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (СDСl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 7.35 т (1H,  $H_{пиридин}^5$ , J 6.5 Гц), 7.38 д (1H,  $H_{фуран}^3$ , J 3.9 Гц), 7.50 д (1H,  $H_{фуран}^4$ , J 3.9 Гц), 7.89 д (1H, Н<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.4 Гц), 8.62 д (1Н, Н<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 4.8 Гц), 9.82 c (1H, CHO). Найдено, %: С 57.15; Н 2.59; N 11.88. C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 57.38; Н 2.63; N 12.17.

**1-(5-Тиазоло[4,5-***b***]пиридин-2-ил-фуран-2ил)этанон (8).** Смесь 0.404 г (2 ммоль) соединения **3** и 0.62 г (6 ммоль) уксусного ангидрида в 10 г полифосфорной кислоты перемешивали 20 ч при 110–120°С, затем продукт реакции выделяли аналогично соединению **7**. Выход 0.127 г (26%), кремовые кристаллы, т.пл. 116–117°С (МеОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1668 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.66 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.32 т (1H, H<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.5 Гц), 7.40 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.46 д (1H, H<sup>4</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.87 д (1H, H<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.4 Гц), 8.59 д (1H, H<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 4.8 Гц). Найдено, %: С 58.93; H 3.11; N 11.29. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 59.01; H 3.30; N 11.47.

Фенил-(5-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил-фуран-2-ил)метанон (9). Смесь 0.404 г (2 ммоль) соединения **3** и 0.74 г (6 ммоль) бензойной кислоты в 10 г ПФК перемешивали 10 ч при 150–160°С, затем обрабатывали реакционную массу аналогично соединению 7. Выход 0.141 г (23%), кремовые кристаллы, т.пл. 138–139°С (МеОН). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1676 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 7.35 т (1H, H<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.5 Гц), 7.43 д (1H, H<sup>3</sup><sub>4</sub>) J 3.7 Гц), 7.46 д (1H, H<sup>4</sup><sub>4</sub>) д 3.7 Гц), 7.58 т (3H, H<sup>3-5</sup><sub>арил</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.88 д (1H, H<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.6 Гц), 8.12 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>арил</sub>, *J* 7.8 Гц), 8.57 д (1H, H<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 4.8 Гц). Найдено, %: С 66.83; Н 3.07; N 8.93. С<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 66.65; Н 3.29; N 9.14.

**4-Метил-2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-***b***]пиридин-4-ий иодид (10).** Смесь 0.404 г (2 ммоль) соединения **3** и 0.86 (6 ммоль) иодистого метила в 10 мл безводного бензола кипятили 6 ч. Осадок четвертичной соли отделяли и кристаллизовали из воды. Выход 0.323 г (47%), белые кристаллы, т.пл. 215–216°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 4.42 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 6.99 д (1H, H<sup>4</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.6 Гц), 7.92 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фуран</sub>, *J* 3.9 Гц), 8.02 т (1H, H<sup>5</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 6.3 Гц), 8.32 д (1H, H<sup>5</sup><sub>фуран</sub>, *J* 0.9 Гц), 8.55 д (1H, H<sup>6</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 5.4 Гц), 8.95 д (1H, H<sup>4</sup><sub>пиридин</sub>, *J* 7.8 Гц). Найдено, %: С 38.56; Н 2.39; N 7.81. С<sub>11</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 38.39; Н 2.64; N 8.14.

#### выводы

Впервые успешно осуществлен синтез 2-(фуран-2-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина. Изучена его относительная реакционная способность при действии электрофильных и некоторых нуклеофильных реагентов.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александров Андрей Анатольевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8874-0067

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sherman W.R., Dickson D.E. J. Org. Chem. 1962, 4, 1351–1355. doi 10.1021/jo01051a053
- Ельчанинов М.М., Стоянов В.М., Симонов А.М., Щербаков В.М., Боканева А.С., Золотов П.А., Москаленко Ю.А. А.С. 1072434 (1983). СССР. Б.И. 1984, 18.
- Александров А.А., Ельчанинов М.М., Тишина Д.А., Тараканова Ю.Е., Шмановский М.Л. ЖОХ. 2020, 90, 1501–1505. [Aleksandrov A.A., Elchaninov М.М., Tishina D.A., Tarakanova Yu.E., Shmanovsky M.L. Russ. J. Gen. Chem. 2020, 90, 1836–1839.] doi 10.1134/S1070363220100047
- 4. Thyagarajan B.S. Chem. Revs. 1958, 58, 439-452.
- Мельникова Е.Б., Ельчанинов М.М., Милов А.А., Лукьянов Б.С. *ХГС*. 2006, 44, 1331–1338. [Melnikova E.B., El'chaninov M.M., Milov A.A., Lukyanov B.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008, 44, 1070– 1076.] doi 10.1007/S10593-008-0156-8
- Корнилов М.Ю., Рубан Е.М., Федчук В.Н., Старинская Е.В., Бузник М.В. *ЖОрХ*. 1973, 9, 2577–2580.
- Denton D.A., Suschitzky H. J. Chem. Soc. 1963, 4741– 4743. doi 10.1039/JR9630004741
- 8. Дорофеенко Г.Н. ЖОХ. 1961, 31, 994-997.
- Gardner P.D. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4550–4552. doi 10.1021/ja01647a011
- Ельчанинов М.М., Александров А.А., Иллензеер Е.В. *ЖОрХ*. 2014, 50, 1844–1846. [Elchaninov М.М., Aleksandrov A.A., Illenzeer E.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2014, 50, 1826–1828.] doi 10.1134/ S1070428014120197
- Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, 1985, 137–138.

# Synthesis and Some Properties of 2-(Furan-2-yl)thiazolo[4,5-*b*]pyridine

# A. A. Aleksandrov\*, M. M. Elchaninov, Yu. E. Tarakanova, D. A. Tishina, M. L. Shmanovsky, and A. A. Baidin

South-Russian state polytechnic university (NPI) named after M.I. Platov, ul. Prosvescheniya, 132, Novocherkassk, 346428 Russia \*e-mail: aaanet1@yandex.ru

Received May 31, 2021; revised June 13, 2021; accepted June 18, 2021

N-(pyridin-2-yl)furan-2-carboxamide was synthesized by acylation of 2-aminopyridine with furan-2-carbonyl chloride in propan-2-ol, treatment of which with an excess of  $P_2S_5$  in anhydrous toluene leads to the corresponding thioamide. Its oxidation with potassium ferricyanide in an alkaline medium yielded 2-(furan-2-yl)-thiazolo[4,5-*b*]pyridine, which was introduced in electrophilic substitution reactions: nitration, bromination, hydroxymethylation, formylation, acylation. The substituent enters exclusively into position 5 of the furan nucleus. When interacting with methyl iodide, a quaternization product is formed. The compound is not subjected to Chichibabin amination.

**Keywords:** 2-aminopyridine, *N*-(pyridin-2-yl)furan-2-carboxamide, carbothioamide, oxidation, potassium ferricyanide, electrophilic substitution reactions

# — КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.745 + 547.771

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4,5-ДИАРОИЛ-1*Н*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗИДОМ. СИНТЕЗ 1*Н*-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДОВ

# © 2021 г. Д. И. Антонов, М. В. Дмитриев, О. А. Коурова, А. Н. Масливец\*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15 \*e-mail: koh2@psu.ru

> Поступила в редакцию 11.08.2021 г. После доработки 24.08.2021 г. Принята к публикации 28.08.2021 г.

Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом протекает с отщеплением тиокарбоксамидной или карбоксамидной группы и приводит к образованию замещенных 3,4-диароил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидов. Реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза 1*H*-пиразол-5-карбоксамидов, представляющих интерес для медицинской химии.

Ключевые слова: 4,5-диароил-1*Н*-пиррол-2,3-дионы, тиосемикарбазид, семикарбазид, гетероциклизация, пиразол-5-карбоксамиды

DOI: 10.31857/S0514749221120144

Соединения, содержащие в своей структуре пиразолин-1-(тио)карбоксамидный фрагмент, обладают противомикробной, противогрибковой [1–2], противораковой [3–4], ангиогенной активностью [4], а также являются ингибиторами катепсинов [5]. Широко известен способ получения таких соединений реакцией халконов (енонов) с семикарбазидом, тиосемикарбазидом и другими замещенными гидразинами (схема 1) [1–6].

Ранее нами исследованы реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих еноновые структурные фрагменты, с алкил- и арилзамещенными гидразинами, приводящие к образованию 1-алкил- или 1-арилпиразолов (схема 2) [7–8].

В связи с вышесказанным, можно предположить, что введение в реакцию с 1*H*-пиррол-2,3дионами тиосемикарбазида или семикарбазида вместо гидразинов приведет к образованию замещенных пиразол-1-(тио)карбоксамидов.

С целью подтверждения данной гипотезы нами исследовано взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-динов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом. Кипячение эквимолярной смеси





 $R^1 = Ar$ , 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонил;  $R^2 = Ar$ , COOH, COOR;  $R^3 = CONH_2$ , CSNH<sub>2</sub>, COAr.





1-арил-4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **1а–d** с тиосемикарбазидом **2а** в безводном 1,4-диоксане в течение 8–10 ч приводит к образованию замещенных 3,4-диароил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидов **3а–d** (схема 3), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **3с**. При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-диона **1b** с семикарбазидом в тех же условиях образуется соединение, идентичное соединению **3b**, что подтверждается сравнением их спектральных характеристик (ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

По данным PCA, соединение **3c** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (см. рисунок). Кратные связи в пиразольном цикле ожидаемо сильно делокализованы. Взаимное расположение арилкарбамоильного и соседнего толуоильного заместителей определяется наличием внутримолекулярной водородной связи  $N^3-H^3\cdots O^2$  (на рисунке изображена пунктирной линией). В кристалле молекулы образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей  $N^1-H^1\cdots O^1$  [2-x, -y, -z].

Образование соединений **3** происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения группы  $NH_2$  гидразинового фрагмента реагента к атому  $C^5$  пирролдиона, последующего раскрытия пирролдионового цикла по связи  $N^1-C^5$ и нуклеофильной атаки вторичной аминогруппой реагента атома углерода кетонной карбонильной группы 1,2-дикарбонильного фрагмента. Реакция сопровождается отщеплением карбоксамидной или тиокарбоксамидной группы, что характерно для реакций термического разложения мочевины и ее производных [9–10].



Схема 3

**1a-d**, **3a-d**,  $Ar^1 = Ph$ ,  $Ar^2 = Ph$  (**a**),  $Ar^1 = Ph$ ,  $Ar^2 = C_6H_4Cl-4$  (**b**),  $Ar^1 = C_6H_4Me-4$ ,  $Ar^2 = C_6H_4Me-4$  (**c**),  $Ar^1 = C_6H_4Me-4$ ,  $Ar^2 = C_6H_4OMe-4$  (**d**); **2**, X = S (**a**), O (**b**).



Общий вид молекулы соединения **3с** по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

3,4-Дибензоил-*N*-фенил-4,5-дигидро-1*H*пиразол-5-карбоксамид (За). Смесь 0.381 г (1 ммоль) пирролдиона 1а и 0.091 г (1 ммоль) тиосемикарбазида 2 кипятили в 15 мл безводного 1,4-диоксана в течение 8 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток дважды перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.111 г (28%), светло-серые кристаллы, т.пл. 226–228°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 7.18 т (1H<sub>аром</sub>, J 7.4 Гц), 7.23–7.31 м (2H<sub>аром</sub>), 7.33–7.43 м (4H<sub>аром</sub>), 7.45 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.5 Гц), 7.55 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.4 Гц), 7.63–7.70 м (2H<sub>аром</sub>), 7.77–7.84 м (2H<sub>аром</sub>), 7.85–7.92 м (2H<sub>аром</sub>), 11.00 с (1H, NH); сигнал группы NH пиразольного цикла (в каждом из соединений 3a-d) не виден, вероятно, вследствие реакций протонного обмена и быстрой таутомеризации, характерной для пиразолов. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 119.7, 120.8 (2С), 125.5, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 130.1 (2C), 133.6 (2C), 136.6, 137.3, 138.9, 140.4, 152.6, 156.1 (C=O), 187.5 (C=O), 193.9 (C=O). Найдено, %: С 73.55; H 4.56; N 10.41. С<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 72.90; H 4.33; N 10.63

**3,4-Дибензоил-***N***-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1***Н***-пиразол-5-карбоксамид (3b).** Синтезирован аналогично соединению **3а** из 0.415 г (1 ммоль) пирролдиона **1b**. Выход 0.099 г (23%), т.пл. 242– 244°С (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 7.28 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 9.3 Гц), 7.34 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.41 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.46 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.56 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.64 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.56 т (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 119.7, 121.9 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C), 130.1 (2C), 130.6, 133.7 (2C), 136.0, 136.6, 138.9, 140.2, 155.9 (C=O), 187.4 (C=O), 194.0 (C=O); сигнал одного из атомов углерода пиразольного цикла не виден, вероятно, вследствие быстрой таутомеризации, характерной для пиразолов. Найдено, %: С 67.30; Н 3.97; N 9.56. С<sub>24</sub>Н<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.06; Н 3.75; N 9.78

3,4-Ди(4-метилбензоил)-*N*-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоксамид (3c). Синтезирован аналогично соединению За из 0.423 г (1 ммоль) пирролдиона 1с. Выход 0.057 г (13%), т.пл. 224–227°С (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.07 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.0 Гц), 7.18 д.д (4H<sub>аром</sub>, *J* 13.3, 8.0 Гц), 7.59 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.0 Гц), 7.63–7.72 м (2Н<sub>аром</sub>), 7.82 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 8.0 Гц), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (2C, COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><u>C</u>H<sub>3</sub>), 119.8, 120.7 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.4 (2C), 134.2, 134.9, 135.1, 136.4, 140.2, 144.5, 144.6, 152.7, 156.0 (C=O), 187.2 (C=O), 193.5 (C=O). Найдено, %: С 74.41; Н 5.70; N 9.29. С<sub>27</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 74.13; Н 5.30; N 9.60.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с ССД-детектором по стандартной методике [МоК<sub>α</sub>-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [11]. Сингония кристалла (С<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, М 437.48) моноклинная, пространственная группа P2<sub>1</sub>/n, a 15.328(4) Å, b 6.0792(19) Å, c 24.814(7) Å, β 92.87(2)°, V 2309.3(11) Å<sup>3</sup>, Z 4, d<sub>выч</sub> 1.258 г/см<sup>3</sup>, µ 0.083 мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [12] и уточнена в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [13] с графическим интерфейсом OLEX2 [14]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0771 [для 2052 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2$  0.2359 (для всех 5433 независимых отражений), S 0.992. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2098996 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

N-(4-Метоксифенил)-3,4-ди(4-метилбензоил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-карбоксамид (3d). Синтезирован аналогично соединению 3а из 0.439 г (1 ммоль) пирролдиона 1d. Выход 0.073 г (16%), т.пл. 215–217°С (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.4 Гц), 7.07 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 7.20 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 7.5 Гц), 7.58 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 7.7 Гц), 7.72 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 8.4 Гц), 7.82 д (2H<sub>аром</sub>, J 7.6 Гц), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, CDCl<sub>3</sub>, б, м.д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.5 (2C), 119.7, 122.3 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 130.4 (2C), 130.6, 134.2, 136.4, 140.3, 144.5, 144.6, 152.8, 155.8, 157.2 (C=O), 187.2 (С=О), 193.5 (С=О). Найдено, %: С 71.82; Н 5.32; N 8.98. С<sub>27</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.51; H 5.11; N 9.27.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (<sup>1</sup>Н) и 100 (<sup>13</sup>С) МГц] (Швейцария) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Температуры плавления измеряли на приборе Mettler Toledo MP90 (Швейцария). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH С18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрилвода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA е Detector, масс-спектрометрический детектор Xevo TQD). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Германия), элюент – толуол-этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. 1,4-Диоксан сушили перегонкой над натрием. Исходные 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионы 1a-d синтезированы по известному методу [15]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

## выводы

Установлено, что при взаимодействии 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом, проводимом путем кипячения в течение 8–10 ч в безводном 1,4-диоксане, происходит образование замещенных 3,4-диаро-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

ил-1*Н*-пиразол-5-карбоксамидов. При этом карбоксамидный или тиокарбоксамидный заместитель в положении 1 пиразольного цикла не сохраняется, что опровергает гипотезу о возможности получения в данной реакции соединений, содержащих пиразол-1-(тио)карбоксамидный фрагмент.

# ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90264), Правительства Пермского края и Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008).

# ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Антонов Дмитрий Ильич, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-7101-1351

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-8817-0543

Коурова Олеся Александровна, ORCID: http:// doi.org/0000-0001-5164-7902

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http:// doi.org/0000-0001-7148-4450

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Khan S.S., Hasan A. *Heterocycl. Commun.* 2006, *12*, 377–382. doi 10.1515/HC.2006.12.5.377
- Khan S.S., Hasan A. *Heterocycl. Commun.* 2007, 13, 131–138. doi 10.1515/HC.2007.13.2-3.131
- Yang W., Hu Y., Yang Y.-S., Zhang F., Zhang Y.-B., Wang X.-L., Tang J.-F., Zhong W.-Q., Zhu H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1050–1063. doi 10.1016/ j.bmc.2013.01.013
- Kumar A.D., Vivek H.K., Srinivasan B., Naveen S., Kumara K., Lokanath N.K, Byrappa K., Kumar K.A. *J. Mol. Struct.* 2021, *1235*, 130271. doi 10.1016/ j.molstruc.2021.130271
- Kaur R., Raghav N. Bioorg. Chem. 2020, 104, 104174. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104174
- Salem M.A.I., Marzouk M. I., El-Kazak A.M. *Molecules*. 2016, 21, 249. doi 10.3390/molecules21020249
- Силайчев П.С., Чудинова М.А., Слепухин П.А., Масливец А.Н. ЖОрХ. 2012, 48, 114–117. [Silaichev P.S., Chudinova M.A., Slepukhin P.A., Masli-

vets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2012, 48, 109–112.] doi 10.1134/S1070428012010174

- Дубовцев А.Ю., Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. ЖОрХ. 2016, 52, 560–566. [Dubovtsev A.Y., Moroz A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2016, 52, 546–552.] doi 10.1134/ S1070428016040126
- Wang D., Dong N., Hui S., Niu Y. Fuel. 2019, 242, 62–67. doi 10.1016/j.fuel.2019.01.011
- Lewis Jr C.A., Wolfenden R. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 130–136. doi 10.1021/ja411927k
- 11. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).

- 12. Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. A. 2008, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. Acta Crystallogr., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. J. Appl. Crystallogr. 2009, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
- Силайчев П.С., Кудреватых Н.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* 2012, 48, 259–262. [Silaichev P.S., Kudrevatykh N.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2012, 48, 249–252.] doi 10.1134/S1070428012020145

# Reaction of 4,5-Diaroyl-1*H*-pyrrol-2,3-diones with Thiosemicarbazide. Synthesis of 1*H*-Pyrazol-5-carboxamides

D. I. Antonov, M. V. Dmitriev, O. A. Kourova, A. N. Maslivets\*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia \*e-mail: koh2@psu.ru

Received August 11, 2021; revised August 24, 2021; accepted August 28, 2021

4,5-Diaroyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones and thiosemicarbazide or semicarbazide react with the elimination of the thiocarboxamide or carboxamide group that leads to the formation of substituted 3,4-diaroyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamides. The reaction is a convenient preparative method for the synthesis of 1*H*-pyrazole-5-carboxamides of interest for medicinal chemistry.

**Keywords:** 4,5-diaroyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones, thiosemicarbazide, semicarbazide, heterocyclization, pyrazole-5-carboxamides

# — КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

#### УДК 547.478.94 + 547.745 + 547.867.8

# СИНТЕЗ 2-[(ПИРРОЛ-2-ИЛ)ТИО]УКСУСНЫХ КИСЛОТ РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛО[2,1-*c*][1,4]ОКСАЗИНТРИОНОВ С МЕРКАПТОУКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

© 2021 г. Н. А. Третьяков, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец\*

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15 \*e-mail: koh2@psu.ru

> Поступила в редакцию 13.07.2021 г. После доработки 18.07.2021 г. Принята к публикации 21.07.2021 г.

8-Ароил-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с меркаптоуксусной кислотой с образованием 2-{[3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]-тио}уксусных кислот, структура которых подтверждена РСА.

Ключевые слова: пирролдион, пирролооксазин, меркаптоуксусная кислота, тиоуксусная кислота, пиррол-2-илтиоуксусная кислота, рециклизация, РСА

DOI: 10.31857/S0514749221120156

Хорошо изучено взаимодействие моноциклических 1*Н*-пиррол-2,3-дионов, бензо[*b*]пирролдионов (изатинов) и гетарено[е]пирролдионов с 1,4-N,N- и -S,N-бинуклеофилами [1-21], однако практически отсутствуют сведения о реакциях с 1,4-S,О-бинуклеофилами. При кипячении изатина с меркаптоуксусной кислотой в 1,4-диоксане в течение 0.5-3 ч происходит образование продуктов присоединения по карбонильной группе в положении 3 – 2-[(2-оксоиндолин-3-ил)тио]уксусной кислоты и 2,2'-[(2-оксоиндолин-3,3-диил)бис(сульфандиил)]диуксусной кислоты [22], а при кипячении в толуоле с насадкой Дина-Старка в течение 4 ч в результате спиро-гетероциклизации образуются спиро(индолин-3,2'-[1,3]оксатиолан)-2,5'-дионы [23, 24]. Реакции гетарено[е]пирролдионов с меркаптоуксусной кислотой не изучены.

При взаимодействии 8-ароилпирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин-1,6,7-трионов **1а-d** с меркаптоуксусной кислотой в безводном 1,4-диоксане при комнатной температуре в течение 10–20 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролооксазинтрионов) получены 2-{[3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]тио} уксусные кислоты **2а-d** (схема 1), структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2с** (см. рисунок).

Соединения **2а–d** представляют собой светло-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ДМФА и других органических растворителях, труднорастворимые в алканах, нерастворимые в воде. Соединения **2а–d** дают положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl<sub>3</sub>.

В ИК спектрах соединений **2а–d** наблюдаются полосы валентных колебаний спиртовой группы ОН и енольной группы ОН (3382–3415 и 3095 см<sup>-1</sup>), лактамной карбонильной группы



1, 2, Ar = Ph (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d).

 $C^3=O$  и карбоксильной группы (1709–1715, 1674–1683 и 1660–1663 см<sup>-1</sup>), ароильной карбонильной группы (1617–1634 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н растворов соединений **2а–d** в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, кроме сигналов протонов 2 метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует дублет 2 протонов метиленовой группы остатка меркаптоуксусной кислоты в области 3.00–3.02 м.д., уширенный синглет протона спиртовой группы ОН в области 3.95–4.78 м.д., синглет протона группы С<sup>2</sup>Н в области 5.66–5.68 м.д. и уширенный синглет протона енольной группы ОН в области 12.24–12.55 м.д.

Соединение **2с** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 1:0.5 (см. рисунок). Молекула этилацетата (на рисунке не изображена) разупорядочена по 2 равнозаселенным позициям вследствие нахождения в частном положении рядом с центром симметрии. Пиррольный цикл – плоский в пределах 0.01 Å. Как и в большинстве подобных пирролонов, енолизации подвергается кетонная группа в цикле, непосредственно связанная с лактамной: атом водорода енольного гидроксила однозначно локализован на атоме O<sup>1</sup>. Все 3 гидроксильные группы участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей вида O–H…O, за счет ко-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

торых молекулы в кристалле связаны в двумерную сеть.

По-видимому, соединения **2** образуются вследствие нуклеофильного присоединения меркаптогруппы тиоуксусной кислоты к атому С<sup>8а</sup> пирролооксазинтрионов с последующим гидролизом и декарбоксилированием.

**2-{[3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1***Н***-пиррол-2-ил]тио}уксусная кислота (2а). К раствору 0.239 г (0.881 ммоль) пирролдиона <b>1а** в 10 мл безводного 1,4-диоксана добавляли 0.081 г (0.881 ммоль) меркаптоуксусной кислоты, перемешивали 10 мин,



Структура 2-{[3-(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]тио}уксусной кислоты (**2с**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности. Молекула этилацетата не изображена

осадок отфильтровывали. Выход 0.214 г (72%), т.пл. 156–158°С (этилацетат). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3382 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3095 (C<sup>4</sup>OH), 1711, 1683, 1663 (C<sup>5</sup>=O, COOH), 1628 (COPh). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.02 с (2H, C<u>H</u><sub>2</sub>COOH), 3.95 уш.с (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<u>H</u>), 3.30–3.41 м (1H, NC<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>OH), 3.54–3.66 м (2H, NC<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>OH), 3.70–3.80 м (1H, NC<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>OH), 5.68 с (1H, CH), 7.50 т (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 7.61 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.79 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 12.24 уш.с (1H, C<sup>4</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 28.8, 41.9, 58.4, 61.8, 116.1, 128.1, 128.9, 132.5, 137.7, 151.7, 164.1, 170.6, 188.1 (COPh). Найдено, %: C 53.60; H 4.31; N 4.01; S 9.62. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: C 53.41; H 4.48; N 4.15; S 9.50.

## Соединения 2b-d синтезировали аналогично.

2-{[4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-3-(4-хлорбензоил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-ил]тио}уксусная кислота (2b). Получена из 0.500 г (1.636 ммоль) соединения **1b**. Выход 0.571 г (94%), т.пл. 155–157°С (этилацетат). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3383 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1714, 1681, 1660 (C<sup>5</sup>=O, СООН), 1623 (СОАг). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 3.01 д (2H, CH<sub>2</sub>COOH, J 2.0 Гц), 3.30–3.39 м (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.54–3.65 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.71–3.79 м (1Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.12 уш.с (1Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<u>H</u>), 5.67 с (1H, CH), 7.56 д (2H<sub>апом</sub>, J 8.6 Гц), 7.80 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 8.6 Гц), 12.55 уш.с (1Н, С<sup>4</sup>ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 28.8, 42.0, 58.4, 61.7, 115.9, 128.2, 130.7, 136.5, 137.4, 152.3, 164.1, 170.7, 186.7 (СОАг). Найдено, %: С 48.63; Н 3.64; N 3.69; S 8.78. С<sub>15</sub>Н<sub>14</sub>СІNO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 48.46; H 3.80; N 3.77; S 8.62.

**2-{[3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1***Н***-пиррол-<b>2-ил]тио}уксусная кислота (2с).** Получена из 0.401 г (1.145 ммоль) соединения **1с**. Выход 0.328 г (70%), т.пл. 156–158°С (этилацетат). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3415 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1715, 1674 (С<sup>5</sup>=О, СООН), 1617 (СОАг). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 3.00 д (2H, C<u>H</u><sub>2</sub>COOH, *J* 2.0 Гц), 3.29– 3.38 м (1H, NC<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>OH), 3.54–3.64 м (2H, NC<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>OH), 3.67 уш.с (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<u>H</u>), 3.74 м (1H, NC<u>H</u><sub>2</sub>C<u>H</u><sub>2</sub>OH), 5.66 с (1H, CH), 7.71 с (4H<sub>аром</sub>), 12.55 уш.с (1H, С<sup>4</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 28.8, 42.0, 58.4, 61.7, 115.8, 128.2, 130.7, 136.5, 137.4, 152.3, 164.1, 170.7, 186.6 (СОАг). Найдено, % (после высушивания при 100°С в течение 1 ч): С 43.41; Н 3.25; N 3.18; S 7.63. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 43.28; Н 3.39; N 3.37; S 7.70.

РСА выполнен на монокристальном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent technologies, Великобритания) с ССД-детектором по стандартной методике [МоК<sub>а</sub>-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [25]. Сингония кристалла (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>6</sub>S·0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, *M* 460.29) моноклинная, пространственная группа  $P2_1/c$ , *a* 13.783(3), *b* 12.589(6), *c* 11.348(3) Å, β98.90(3)°, *V*1945.3(12) Å<sup>3</sup>, Z 4, *d*<sub>выч</sub> 1.572 г/см<sup>3</sup>, µ 2.259 мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [26] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F<sup>2</sup> в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [27] с графическим интерфейсом OLEX2 [28]. Атомы водорода групп ОН уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R<sub>1</sub> 0.0616 [для 2668 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2$  0.1726 (для всех 4567 независимых отражений), S 1.030. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером ССDС 2096001 и могут быть запрошены по адресу: www. ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

2-{[4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-метилбензоил)-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2ил]тио}уксусная кислота (2d). Получена из 0.500 г (1.741 ммоль) соединения 1d. Выход 0.369 г (60%), т.пл. 149-151°С (этилацетат). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3406 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1709, 1683, 1661 (С<sup>5</sup>=О, СООН), 1634 (СОАг). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.01 д (2H, C<u>H</u><sub>2</sub>COOH, J 1.7 Гц), 3.30–3.39 м (1Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.54–3.65 м (2Н, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.70–3.78 м (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.78 ym.c (1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O<u>H</u>), 5.68 c (1H, CH), 7.31 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.1 Гц), 7.72 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.1 Гц), 12.54 уш.с (2H, C<sup>4</sup>OH + COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 21.1, 28.9, 42.0, 58.5, 61.9, 116.4, 128.7, 129.1, 135.0, 143.0, 151.2, 164.2, 170.6, 187.7 (СОАг). Найдено, %: C 54.84; H 4.63; N 3.87; S 9.27. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 54.69; Н 4.88; N 3.99; S 9.12.

ИК спектры записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в вазелиновом ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021 масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>Н – на спектрометре Bruker Avance III HD 400, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Полноту протекания реакций определяли методом ультра ВЭЖХ-МС, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом TCX (пластины Silufol, элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявитель – пары йода).

## выводы

Описанная реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных (пиррол-2ил)тиоуксусных кислот.

# ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьяков Никита Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6375-9407

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-8817-0543

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7148-4450

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mikhailovskii A.G., Shklyaev V.S., Aleksandrov B.B. Chem. Heterocycl. Compd. 1990, 26, 674–676. doi 10.1007/BF00756422
- 2. Maslivets A.N., Smirnova L.I., Ivanenko O.I., Andreichikov Yu.S. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 707–710.
- Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Duvalov A.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2000, 36, 1118–1119. doi 10.1023/A:1002710721427
- Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N. Chem. Heterocycl. Compd. 2001, 37, 652–653. doi 10.1023/A:1011681211056

- Kollenz G., Theuer R., Peters K., Peters E.-M. J. Heterocycl. Chem. 2001, 38, 1055–1064. doi 10.1002/jhet.5570380508
- Allam Y.A., Nawwar G.A. M. *Heteroatom Chem.* 2002, 13, 207–210. doi 10.1002/hc.10020
- Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 1535–1536. doi 10.1023/ A:1022666116527
- Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 1535–1536. doi 10.1023/ A:1022666116527
- Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. Chem. Heterocycl. Compd. 2005, 41, 1178–1182. doi 10.1007/ s10593-005-0299-9
- Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. Russ. J. Org. Chem. 2006, 42, 463–464. doi 10.1134/S1070428006030249
- Mashevskaya I.V., Aliev Z.G., Mazhukin D.G., Popov S.A., Tikhonov A.Ya., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1189–1193. doi 10.1134/ S1070428008080149
- Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I. Chem. Heterocycl. Compd. 2009, 45, 1131–1136. doi 10.1007/s10593-009-0396-2
- 13. Jain R., Sharma K., Kumar D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6236–6240. doi 10.1016/j.tetlet.2012.09.013
- Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 223–227. doi 10.1134/ S1070428016020111
- Chervyakov A.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 610–611. doi 10.1134/S1070428016040291
- Maslivets A.A., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2016, 52, 914–915. doi 10.1134/S1070428016060282
- Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1222–1225. doi 10.1134/ S1070428017080103
- Chervyakov A.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 512–513. doi 10.1134/S1070428018030235
- Maslivets A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 1573–1575. doi 10.1134/ S1070428018100238
- Tretyakov N.A., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 332–334. doi 10.1134/S1070428020020256
- Tretyakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 935–938. doi 10.1134/ S1070428020050292
- 22. Bergman J., Romero I. J. Heterocycl. Chem. 2010, 47, 1215–1220. doi 10.1002/jhet.453
- Al-thebeiti M.S., El-zohry M.F. Phosphorus, Sulfur, Silicon. 1994, 88, 251–256. doi 10.1080/ 10426509408036929

# 1788

- Leañez J., Nuñez J., García-Marchan Y., Sojo F., Arvelo F., Rodriguez D., Buscema I., Alvarez-Aular A., Bello Forero J.S., Kouznetsov V.V., Serrano-Martín X. *Experim. Parasitol.* 2019, *198*, 31–38. doi 10.1016/j.exppara.2019.01.011
- 25. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
- Palatinus L., Chapuis G. J. Appl. Cryst. 2007, 40, 786– 790. doi 10.1107/S0021889807029238
- 27. Sheldrick G.M. Acta Cryst., Sect. C. 2015, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

# Synthesis of 2-[(Pyrrol-2-yl)thio]acetic Acids by the Reaction of Pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazinetriones with Thioglycolic Acid

# N. A. Tretyakov, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets\*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia \*e-mail: koh2@psu.ru

Received July 13, 2021; revised July 17, 2021; accepted July 21, 2021

8-Aroyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones react with thioglycolic acid to form 2-{[3-aroyl-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]thio}acetic acids, the structure of which was confirmed by X-Ray.

**Keywords:** pyrroldione, pyrrolooxazine, thioglycolic acid, thioacetic acid, pyrrol-2-ylthioacetic acid, recycling, X-ray structural analysis

# — КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.833.3:547-305

# СИНТЕЗ 4-(3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ИЛТИО)АНИЛИНОВ ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА

# © 2021 г. А. Г. Михайловский\*, Д. А. Перетягин

ФГБОУ МЗ РФ «Пермская государственная фармацевтическая академия», Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2 \*e-mail: neorghim@pfa.ru

> Поступила в редакцию 29.06.2021 г. После доработки 11.07.2021 г. Принята к публикации 15.07.2021 г.

Циклоконденсацией Риттера диметилбензилкарбинола с родананилинами синтезированы 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилины. В качестве родананилинов были использованы 4-родананилин, 2-метил-4-родананилин и 2-родано-4-амино-этилбензоат. Полученные тиоэфиры могут рассматриваться в качестве синтонов и потенциальных биологически активных соединений.

Ключевые слова: циклоконденсация Риттера, диметилбензилкарбинол, родананилины, 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилины, синтоны и потенциальные биологически активные соединения

DOI: 10.31857/S0514749221120168

Ранее по реакции Риттера были получены 3,3-диалкил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолины [1], исследованы их химические свойства [2-5]. Используемые в этой реакции роданиды могут потенциально быть очень разнообразны по своей структуре [6]. Учитывая этот факт, важным вопросом становится зависимость реакционной способности роданидов от строения. Известно, что серусодержащие изохинолины перспективны в качестве биологически активных соединений [7]. Надо также учитывать тот факт, что значительная часть алкалоидов и лекарственных веществ представлена 1-бензилизохинолинами [8, 9]. Фрагмент арилтиогруппы можно рассматривать как аналог бензильного остатка, в котором группа CH2 замещена на атом серы.

Целью данной работы является синтез 3,3-диметил-3.4-дигидроизохинолинов, содержащих в положении 1 арилтиогруппу, при этом ароматический остаток содержит первичную аминогруппу и другие функциональные группы.

Исследования показали, что карбинол 1 при реакции роданидов **2а-с** в гетерофазной системе толуол–серная кислота при температуре 60–70°С в течение 0.5 ч образует изохинолины **3а-с** (схема 1).

Полученные тиоэфиры представляют собой бесцветные кристаллические вещества, трудно растворимые в спиртах и хлороформе, легко растворимые в ДМСО.

ИК спектры полученных веществ содержат полосы поглощения групп C=N в области 1625–1630 см<sup>-1</sup> и первичной аминогруппы (3475–3370 см<sup>-1</sup>), что соответствует данным литературы [10].

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н содержатся сигналы двух метильных групп (1.00–1.13 м.д.), группы CH<sub>2</sub> в



положении 4 (2.81–2.97 м.д.), группы NH<sub>2</sub> (5.00– 5.81 м.д.), а также сигналы ароматических протонов и групп, имеющихся в анилиновом фрагменте.

Масс-спектры соединений **3а**, **b** включают пики молекулярных ионов, интенсивность которых равна соответственно 77 и 90%, спектр соединения **3с** пика молекулярного иона не содержит. Общим для спектров соединений **3а–с** является пик 190 ( $C_{11}H_{12}NS$ ), являющийся, вероятно, пиком частицы 1-тио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина, в спектрах соединений **3а**, **с** его интенсивнось достигает 100%. Общим для всех трех веществ является пик 158 ( $C_{11}H_{12}N$  – остаток 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина) интенсивностью 27–47%.

Исходные роданиды **2а–с** получены по методикам, описанным в [6].

4-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1илтио)анилин (За). К смеси 4.50 г (30 ммоль) карбинола 1 и 4.50 г (30 ммоль) роданида 2а в 150 мл толуола прибавляют по каплям 10 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь интенсивно перемешивают в течение 0.5 ч при температуре 60-70°С, далее выливают в 200 мл ледяной воды. Органический слой удаляют, водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Выход 5.34 г (63%), бесцветные кристаллы. т.пл. 128-130°С (ацетонитрил). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3470 и 3380 (NH<sub>2</sub>), 1625 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 1.0 c (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.97 c (2H, H<sup>4</sup>), 5.10 c (2H, NH<sub>2</sub>), 6.57 т (2H, o-NH<sub>2</sub>), 7.06-7.66 м (6H<sub>аром</sub>). Массспектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 282 (77) [*M*]<sup>+</sup>, 190 (100)  $[C_{11}H_{12}NS]^+$ , 158 (27)  $[C_{11}H_{12}N]^+$ , 124 (42) [M -С<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 72.17; Н 6.27; N 10.05; S 11.17. С<sub>17</sub>Н<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 72.30; Н 6.42; N 9.92; S 11.35. M 282.12.

**4-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1илтио)-2-метиланилин (3b)** получают аналогично методике получения соединения **3a** из 4.50 мл (30 ммоль) карбинола **1** и 4.92 г (30 ммоль) роданида **2b**. Выход 5.40 г (61%), бесцветные кристаллы. т.пл. 108–110°С (пропанол-2). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3460 и 3370 (NH<sub>2</sub>), 1630 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.03 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.10 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.97 с (2H, H<sup>4</sup>), 5.0 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.54 т (1H, *o*-NH<sub>2</sub>), 7.06– 7.62 м (6H<sub>аром</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 296 (90) [*M*]<sup>+</sup>, 190 (12) [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NS]<sup>+</sup>, 158 (32) [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>, 139 (100) [*M* – C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 72.75; H 6.69; N 9.55; S 10.71. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 72.93; H 6.80; N 9.45; S 10.82. *M* 296.43.

4-амино-3-(3,3-диметил-3,4-дигидро-Этил изохинолин-1-илтио)бензоат (3с) получают аналогично методике получения соединения За из 4.50 мл (30 ммоль) карбинола 1 и 6.66 г (30 ммоль) роданида 2с. Выход 7.65 г (72%), бесцветные кристаллы. т.пл. 173-175°С (ацетонитрил). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3475 и 3380 (NH<sub>2</sub>), 1725 (CO<sub>2</sub>Et), 1630 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д. (*J*, Гц): 1.13 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.22 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J7.3), 2.81 с (2H, H<sup>4</sup>), 4.28 к (2H, OC<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.3), 5.81 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.50 с (1H, o-NH<sub>2</sub>), 7.32-8.22 м (6H<sub>аром</sub>). Массспектр, m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 190 (100)  $[C_{11}H_{12}^{\dagger}NS]^{+}$ , 158 (47) [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.68; Н 6.08; N 8.03; S 8.83. С<sub>20</sub>Н<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 67.77; H 6.26; N 7.90; S 9.05. M 354.47.

ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний эталон ТМС. Масс-спектры сняты на приборе FINIGAN МАТ INCOS 50 (70 эВ, ЭУ). Элементный анализ проведён на приборе CHNS-932 Leco Corporation.

Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021 UV-254 в системе ацетон-этанол-хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

## выводы

Циклоконденсацией Риттера диметилбензилкарбинола с родананилинами получены 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-илтио)анилины. Полученные вещества, содержащие в остатке анилина функциональные группы, можно рассматривать в качестве синтонов и потенциальных биологически активных соединений.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловский Александр Георгиевич, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2143-0010

Перетягин Дмитрий Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0003-1925-162X

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров Б.Б., Дормидонтов М.Ю., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *ХГС*. **1990**, *26*, 995–996. [Aleksandrov B.B., Dormidontov M.Yu., Shklyaev V.S., Shklyaev Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 835.] doi 10.1007/BF00509725
- Александров Б.Б., Глушков В.А., Глушкова Е.Н., Горбунов А.А., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *XГС*. **1994**, *30*, 511–514. [Aleksandrov B.B., Glushkov V.A., Glushkova E.N., Gorbunov A.A., Shklyaev V.S., Shklyaev Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 449–452.] doi 10.1007/BF001169940

- Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Белогуб Н.Б., Мисюра И.Л. XTC. 1996, 32, 800–806. [Shklyaev Yu.V., Glushkov V.A., Belogub N.B., Misura I.L. Chem. Heterocycl. Compd. 1996, 32, 689–695.] doi 10.1007/ BF001164868
- Глушков В.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Фешина Е.В., Шкляев Ю.В. Хим.-фарм. ж. 2005, 39, 27–29. [Glushkov V.A., Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Feshina E.V., Shklyaev Yu.V. Pharm. Chem. J. 2005, 39, 533–536.] doi 10.1007/s11094-006-0015-9
- Глушков В.А., Бабенцев Д.Н., Дмитриев М.В., Степанова К.А., Харинцева А.Ю., Симахина А.Е. *XГС*.
  2021, 57, 63–68. [Glushkov V.A., Babentsev D.N., Dmitriev M.V., Stepanova K.A., Kharintseva A.Yu., Simakhina A.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021, 57, 63–68.] doi 10.1007/s10593-021-02868-9
- Мельников Н.Н., Сухарева Н.Д. Реакции и методы исследования органических соединений. Ред. В.М. Родионов. М.: Госхимиздат, 1959, 8, 1–184.
- Михайловский А.Г., Юсов А.С., Махмудов Р.Р., Старкова А.В., Рудакова И.П. Хим.-фарм. ж. 2018, 52, 36–40. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Mahmudov R.R., Starkova A.V., Rudakova I.P. Pharm. Chem. J. 2018, 52, 716–720.] doi 10.1007/s11094-018-1887-1
- Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Ред. В.Г. Карцев. М: ICPF, 2011, 8.
- 9. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2012**.
- Преч Э., Бюльман Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. [Pretsch E., Buhlmann P., Affolter C. Structure Determination of Organic Compounds. Berlin, Heideberg, Springer-Verlag, 2000.]

# Synthesis of 4-(3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-ylthio)anilines by Ritter Reaction

# A. G. Mikhailovskii\* and D. A. Peretyagin

FSEBI of the Ministry of Health of RF «Perm State Pharmaceutucal Academy», ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia \*e-mail: neorghim@pfa.ru

Received June 29, 2021; revised July 11, 2021; accepted July 15, 2021

By Ritter cyclocondensation of dimethylbenzylcarbinol with rodananilines 4-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-ylthio)anilines have been synthesized. As rodananilines were used 4-rodanoaniline, 2-methyl-4-rodanoaniline and 2-rodano-4-amino-ethylbenzoate. The thioethers obtained can be considered as synthones and potential biologically active compounds.

**Keywords:** Ritter cyclocondensation, dimethylbenzylcarbinol, rodananilines, 4-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1-ylthio)anilines, synthones and potential biologically active compounds ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1793–1796

# — КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.745 + 547.793.2 + 547.866.1 + 547.867.8

# СИНТЕЗ СПИРО[ПИРРОЛ-2,5'-ОКСАДИАЗОЛОПИРАЗИНОВ] РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛООКСАЗИНТРИОНОВ С ДИАМИНОФУРАЗАНОМ

# © 2021 г. Н. А. Третьяков, А. Н. Масливец\*

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15 \*e-mail: koh2@psu.ru

> Поступила в редакцию 08.07.2021 г. После доработки 20.07.2021 г. Принята к публикации 26.07.2021 г.

8-Ароил-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с 3,4-диаминофуразаном с образованием 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4'*H*-спиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]-пиразин]-5,6'(1*H*,7'*H*)-дионов.

Ключевые слова: пирролдион, пирролооксазин, 3,4-диаминофуразан, спиро(пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин), рециклизация

DOI: 10.31857/S051474922112017X

В литературе нами найдено 2 примера взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов (1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных гетероциклическими фрагментами по стороне [e]) с 3,4-диаминофуразаном [1, 2]. 8-Бензоил-2-фенилпирроло[1,2а]пиразин-1,6,7-трион взаимодействует с 3,4-диаминофуразаном с образованием (Е)-8а-[(4амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)амино]-8-[гидрокси-(фенил)метилен]-2-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-1,6,7-триона и 2,8-дифенил[1,2,5]оксадиазоло-[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепин-1,6,7-триона [1], а 3-ароилпирроло[2,1с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы – с образованиспиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]ем пиразин]-5,6'-дионов [2]. Нами синтезированы новые гетарено[е]пиррол-2,3-дионы – замещенные пирролооксазинтрионы [3, 4] – и изучено их взаимодействие с 3,4-диаминофуразаном.

При взаимодействии 8-ароилпирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин-1,6,7-трионов **1а–d** с диаминофуразаном в безводном этилацетате при кипячении в течение 40–60 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролооксазинтрионов) получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4'*H*-спиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин]-5,6'(1*H*,7'*H*)-дионы **2а–d** (схема 1).

Соединения **2а–d** представляют собой бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, легкорастворимые в ДМСО, ДМФА и других органических растворителях, труднорастворимые в алканах, нерастворимые в воде. Соединения **2а–d** дают положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl<sub>3</sub>.

В ИК спектрах соединений **2а-d** имеются полосы валентных колебаний спиртовой группы ОН



**1**, **2**, Ar = Ph (**a**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**).

при 3426–3446 см<sup>-1</sup> и енольной группы ОН при 3279–3355 см<sup>-1</sup>, групп NH при 3149–3161 и 3087–3096 см<sup>-1</sup>, лактамных С<sup>6</sup>=О (1717–1759 см<sup>-1</sup>), С<sup>5</sup>=О (1703–1707 см<sup>-1</sup>) и ароильной (1630–1650 см<sup>-1</sup>) карбонильных групп.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н растворов соединений **2а–d** в ДМСО- $d_6$ , кроме сигналов протонов 2 метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют синглеты протонов спиртовой и енольной групп ОН в виде широкого пика в области 3.82–6.33 м.д., синглеты протона группы N<sup>4</sup>'H в области 8.52–8.53 м.д. и группы N<sup>7</sup>'H в области 12.46–12.48 м.д.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С соединений **2а–d** присутствуют характерные сигналы атома углерода кетонной карбонильной группы ароильного фрагмента (187.5–188.4 м.д.), группы  $C^{6'}=O$ (165.1–165.3 м.д.), лактамной карбонильной группы  $C^{5}=O$  (163.3–163.5 м.д.), атома  $C^{4}OH$  (153.1– 154.4 м.д.), а также спиро-углеродного атома  $C^{2(5')}$ (76.5–76.7 м.д.).

По-видимому, соединения **2** образуются по схеме, близкой к [2], вследствие последовательной нуклеофильной атаки аминогруппами 3,4-диаминофуразана атомов С<sup>8а</sup> и С<sup>1</sup> пирролдионов **1** и раскрытия оксазинового цикла по связи С<sup>1</sup>–О<sup>2</sup>.

**3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4'***H***-спиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4***b***]пиразин]-5,6'(1***H***,7'***H***)-дион (2а). Раствор 0.301 г (1.11 ммоль) пирролдиона 1а и 0.111 г (1.11 ммоль) 3,4-диаминофуразана в 10 мл безводного этилацетата кипятили 50 мин, осадок отфильтровывали. Выход 0.293 г (71%), т.пл. 202–204°С (этилацетат). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3446 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3355, 3304, 3281 (С<sup>3'</sup>OH, NH), 1759, 1706, 1667 (С<sup>6'</sup>=O,**  С<sup>5</sup>=О), 1650 (СОРh). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 3.21– 3.32 м, 3.39–3.55 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.82 уш.с (2H, 2OH), 7.48 т (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.59 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.69 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.1 Гц), 8.53 с (1H, N<sup>4</sup>H), 12.47 с (1H, N<sup>7</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 42.3, 58.2, 66.3, 76.6 (С<sup>spiro</sup>), 118.9, 128.0, 128.6, 132.6, 137.6, 143.7, 145.9, 153.8 (С<sup>4</sup>OH), 163.5 (С<sup>5</sup>=О), 165.2 (С<sup>6</sup>=О), 188.7 (СОРh). Найдено, %: С 51.97; H 3.39; N 18.62. С<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 51.76; H 3.53; N 18.86.

Соединения 2b-d синтезировали аналогично.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-хлорбензоил)-4'Н-спиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиразин]-5,6'(1H,7'H)-дион (2b). Получен из 0.172 г (0.563 ммоль) соединения 1b. Выход 0.119 г (52%), т.пл. 200-202°С (этилацетат). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3438 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3282, 3156, 3092 (C<sup>3</sup>'OH, NH), 1740, 1705, 1688 (C<sup>6</sup>=O, С<sup>5</sup>=О), 1634 (СОАг). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 3.23– 3.32 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.40–3.59 м (3H, CH<sub>2</sub>), 6.24 уш.с (2H, OH), 7.56 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.8 Гц), 7.69 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.3 Гц), 8.52 с (1H, N<sup>4</sup>H), 12.48 с (1H, N<sup>7</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 42.3, 58.2, 76.5 (С<sup>spiro</sup>), 118.6, 128.2, 130.5, 136.3, 137.4, 143.7, 145.8, 154.4 (C<sup>4</sup>OH), 163.3 (C<sup>5</sup>=O), 165.1 (C<sup>6</sup>=O), 187.5 (COAr). Найдено, %: С 47.54; Н 2.83; N 17.08. С<sub>16</sub>Н<sub>12</sub>СlN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 47.36; Н 2.98; N 17.26.

**3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4'***H***-спиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-***b***]пиразин]-5,6'(1***H***,7'***H***)-дион (2с). Получен из 0.187 г (0.534 ммоль) соединения 1с. Выход 0.169 г (71%), т.пл. 202–204°С (ЕtOAc). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3446 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3279, 3149, 3087 (С<sup>3'</sup>OH, NH), 1717, 1703, 1688 (С<sup>6'</sup>=O, С<sup>5</sup>=O), 1634 (COAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 3.22–3.32**
м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.39–3.59 м (3H, CH<sub>2</sub>), 6.33 уш.с (2H, OH), 7.61 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.8 Гц), 7.71 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц), 8.52 с (1H, N<sup>4</sup>'H), 12.48 с (1H, N<sup>7</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 42.3, 58.2, 76.5 (С<sup>spiro</sup>), 118.6, 126.4, 130.6, 131.1, 136.7, 143.7, 145.8, 154.4 (C<sup>4</sup>OH), 163.3 (C<sup>5</sup>=O), 165.1 (C<sup>6</sup>=O), 187.7 (СОАг). Найдено, %: С 42.85; H 2.53; N 15.41. С<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 42.69; H 2.69; N 15.56.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-метилбензоил)-4'Н-спиро[пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-b]пиразин]-5,6'(1H,7'H)-дион (2d). Получен из 0.148 г (0.519 ммоль) соединения 1d. Выход 0.160 г (80%), т.пл. 193–195°С (EtOAc). ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3426 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3281, 3161, 3096 (C<sup>3</sup>'OH, NH), 1720, 1707, 1688 (C<sup>6</sup>'=O, C<sup>5</sup>=O), 1630 (COAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 2.37 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3.21–3.31 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.39–3.58 м (3H, CH<sub>2</sub>), 4.40 уш.с (2Н, ОН), 7.29 д (2Н<sub>аром</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.61 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.3 Гц), 8.53 с (1H, N<sup>4</sup>H), 12.46 с (1H, N<sup>7</sup>'H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 21.1, 42.3, 58.2, 76.7 (C<sup>spiro</sup>), 119.2, 128.5, 128.9, 135.0, 143.1, 143.7, 145.8, 153.1 (C<sup>4</sup>OH), 163.5 (C<sup>5</sup>=O), 165.3 (C<sup>6</sup>=O), 188.4 (COAr). Найдено, %: С 53.18; Н 3.76; N 18.01. С<sub>17</sub>Н<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 52.99; Н 3.92; N 18.18.

ИК спектры записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в виде пасты в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С – на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [400 и 100 МГц соответственно] (Швейцария), внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Полноту протекания реакций определяли методом ультра ВЭЖХ-МС, колонка Acquity UPLC BEH С18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрилвода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ (пластины Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Германия), элюен ты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявитель – пары йода и УФ излучение 254 нм).

#### ВЫВОДЫ

Описываемая реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных 1-(2-гидроксиэтил)спиро(пиррол-2,5'-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразинов).

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьяков Никита Алексеевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0002-6375-9407

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http:// orcid.org/0000-0001-7148-4450

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Червяков А.В., Масливец А.Н. ЖОрХ. 2018, 54, 505–506. [Chervyakov A.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 512–513.] doi 10.1134/ S1070428018030235
- Бабенышева А.В., Лисовская Н.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* 2007, 43, 634–635. [Babenysheva A.V., Lisovskaya N.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2007, 43, 633–634.] doi 10.1134/S1070428007040288
- Третьяков Н.А., Шаврина Т.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* 2019, 55, 791–793. [Tretyakov N.A., Shavrina T.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2019, 55, 719–720.] doi 10.1134/S1070428019050221
- Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* 2020, 56, 1203–1210. [Tret'yakov N.А., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, 56, 1367–1373.] doi 10.1134/ S1070428020080060

ТРЕТЬЯКОВ, МАСЛИВЕЦ

# Synthesis of Spiro[pyrrole-2,5'-oxadiazolopyrazines] by the Reaction of Pyrrolooxazinetriones with 3,4-Diaminofurazane

N. A. Tretyakov and A. N. Maslivets\*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia \*e-mail: koh2@psu.ru

Received July 8, 2021; revised July 20, 2021; accepted July 26, 2021

8-Aroyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones react with 3,4-diaminofurazan to form 3-aroyl-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-4'*H*-spiro[pyrrole-2,5'-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-*b*]pyrazine]-5,6'(1*H*,7'*H*)-diones.

**Keywords:** pyrrolediones, pyrrolooxazine, 3,4-diaminofurazane, spiro(pyrrole-2,5'-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-*b*]-pyrazines), ring opening, recycling

## — КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

*Удк 547.745* + *547.779* 

# ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ 1*Н*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С МАЛОНОНИТРИЛОМ И ФТАЛГИДРАЗИДОМ

© 2021 г. М. В. Дмитриев, А. А. Сабитов, А. Н. Масливец\*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15 \*e-mail: koh2@psu.ru

> Поступила в редакцию 05.08.2021 г. После доработки 14.08.2021 г. Принята к публикации 16.08.2021 г.

Катализируемая триэтиламином трехкомпонентная реакция 4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом приводит к образованию замещенных этил 3-амино-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2-циано-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилатов, представляющих интерес с точки зрения медицинской химии. Реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза ранее недоступной гетероциклической системы спиро(пиразоло[1,2-*b*]-фталазин-1,3'-пиррола).

Ключевые слова: 1*Н*-пиррол-2,3-дионы, малононитрил, трехкомпонентные реакции, фталгидразид, спиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пирролы)

DOI: 10.31857/S0514749221120181

Природные и синтетические соединения, содержащие пиррол-2-оновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1– 6]. Ранее нами предложены методы синтеза пиррол-2-онов, спироаннелированных в положении 3, на основе трехкомпонентных реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и енолами [7–10]. В продолжение этих исследований в настоящей работе мы сообщаем о ранее неизвестной реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом, позволяющей ожидать образования новых производных пиррол-2-онов.

При кипячении раствора пирролдиона **1a**, малононитрила и фталгидразида в безводном ацетонитриле в присутствии Et<sub>3</sub>N (20 мол %) в течение 24 ч получен этил 3-амино-1'-бензил-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2-циано-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилат **2а** с выходом 10% (схема 1). С целью выбора оптимальных условий синтеза соединений **2** нами протестированы различные растворители и катализаторы (см. таблицу). Наибольший выход соединения **2а** достигается при проведении реакции в безводном 1,4-диоксане при 80°С в присутствии Et<sub>3</sub>N (20 мол %). Взаимодействие пирролдионов **1а**, **b** с малононитрилом и фталгидразидом в данных условиях приводит к образованию замещенных спиро(пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пирролов) **2а**, **b** (схема 1).

Соединения **2a**, **b** образуются, по-видимому, вследствие последовательной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов **1a**, **b** с метиленовой группой малононитрила и присоединения групп NH фталгидразида к атому углерода в положении 3 и цианогруппе. Стоит отметить, что трехкомпонентные реакции других карбонильных

N₂	Катализатор (20 мол %)	Растворитель	Выход <b>2а</b> , % <sup>b</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	15
2	Et <sub>3</sub> N	ДМСО	Следы
3	Et <sub>3</sub> N	1,4-Диоксан	76
4	Et <sub>3</sub> N	Толуол	46
5	DMAP	1,4-Диоксан	55
6	DBU	1,4-Диоксан	33

Оптимизация условий синтеза соединения 2a<sup>a</sup>

<sup>а</sup> Реагенты и условия: пирролдион **1a** (0.1 ммоль), малононитрил (0.1 ммоль), фталгидразид (0.1 ммоль) в 1мл растворителя в виале с крышкой, перемешивание в течение 24 ч при 80°С

<sup>b</sup> Выходы по данным ВЭЖХ, внутренний стандарт – 1,4-диметоксибензол

соединений (альдегидов [11, 12] или изатинов [13]) с малононитрилом и фталгидразидом протекают по аналогичной схеме.

Этил З-амино-1'-бензил-2',5,10-триоксо-5'фенил-2-циано-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-b]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилат (2а). К 335 мг (1.0 ммоль) пирролдиона 1а, 66 мг (1.0 ммоль) малононитрила и 162 мг (1.0 ммоль) фталгидразида последовательно добавляли 10 мл безводного 1,4-диоксана и 28 мкл (20 мг, 0.2 ммоль) Еt<sub>3</sub>N. Реакционную массу перемешивали 24 ч при 80°С, охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 322 мг (59%), т.пл. 233–235°С (этанол), желтый порошок. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3402, 3309, 3281 (NH<sub>2</sub>), 2201 (CN), 1743, 1721, 1682, 1667, 1640 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.72 т (3H, CH<sub>2</sub>C<u>H</u><sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 3.71–3.83 м (2H, C<u>H</u><sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.60 д (1H, C<u>H</u><sub>2</sub>Ph, *J* 16.3 Гц), 4.71 д (1H, C<u>H</u><sub>2</sub>Ph, *J* 16.3 Гц), 7.05–7.10 м (2H<sub>аром</sub>), 7.14–7.18 м (2H<sub>аром</sub>), 7.21– 7.27 м (3H<sub>аром</sub>), 7.37–7.42 м (2H<sub>аром</sub>), 7.45–7.50 м (1H<sub>аром</sub>), 8.04–8.10 м (2H<sub>аром</sub>), 8.24–8.29 м (1H<sub>аром</sub>), 8.32–8.37 м (1H<sub>аром</sub>), 8.42 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.3, 44.2, 57.9, 59.3, 70.3, 104.3, 114.1, 126.3 (2C), 127.2, 127.3, 127.3,





ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

127.8, 128.0 (2С), 128.1, 128.2 (3С), 128.2 (2С), 130.0, 134.7, 135.4, 135.7, 152.2, 152.6, 155.9, 157.5, 160.4, 172.4. Найдено, %: С 68.04; Н 4.30; N 12.76. С<sub>31</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 68.25; Н 4.25; N 12.84.

Этил 3-амино-2',5,10-триоксо-5'-фенил-2циано-1'-циклогексил-1',2',5,10-тетрагидроспиро(пиразоло[1,2-b]фталазин-1,3'-пиррол)-4'-карбоксилат (2b). Синтезирован аналогично соединению 2а из 327 мг (1.0 ммоль) пирролдиона 1b. Очищен колоночной хроматографией на силикагеле, элюент толуол-этилацетат, 4:1. Выход 247 мг (46%), т.пл. 148-149°С (этанол), желтый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>2</sub>), δ, м.д.: 0.79 т (3Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 0.93–1.18 м (3Н, Су), 1.52 д (1Н, Су, J 12.7 Гц), 1.70–1.88 м (4Н, Су), 2.11–2.27 м (2H, Cy), 3.25 т.т (1H, Cy, J 12.2, 3.7 Гц), 3.78-3.86 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.81 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.37–7.55 м (5H<sub>аром</sub>), 7.82–7.91 м (2H<sub>аром</sub>), 8.27–8.37 м (2H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>2</sub>), δ, м.д.: 13.7, 25.1, 26.0, 26.0, 29.6, 29.8, 56.3, 59.8, 62.0, 71.3, 104.1, 113.4, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8 (2C), 128.9, 130.0, 130.1, 133.9, 134.9, 152.5, 153.3, 157.0, 160.1, 161.4, 172.3. Найдено, %: С 67.35; Н 5.19; N 13.05. С<sub>30</sub>Н<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.03; Н 5.06; N 13.03.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (<sup>1</sup>Н) и 100 (<sup>13</sup>С) МГц] (Швейцария), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей. ИК спектры записаны в вазелиновом масле на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two (США). Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Температуры плавления измеряли на приборе Mettler Toledo МР90 (Швейцария). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил-вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор PDA еλ Detector и масс-спектрометрический детектор Xevo TQD). Колоночную флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле Acros Organics (35-70 мкм, 60Å). ТСХ анализ проводили на пластинках Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Германия); проявление с помощью УФ-облучения (254 нм). 1,4-Диоксан

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

сушили перегонкой над натрием. 1*Н*-Пиррол-2,3-дионы **1a**, **b** синтезировали по методике [14]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Acros Organics).

#### выводы

Предложен метод синтеза ранее недоступных 1',2',5,10-тетрагидроспиро[пиразоло[1,2-*b*]фталазин-1,3'-пирролов], основанный на трехкомпонентной реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и фталгидразидом.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-8817-0543

Сабитов Андрей Александрович, ORCID: http:// doi.org/0000-0002-1378-3863

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http:// doi.org/0000-0001-7148-4450

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Borgelt L., Li F., Hommen P., Lampe P., Hwang J., Goebel G.L., Sievers S., Wu P. ACS Med. Chem. Lett. 2021, 12, 893–898. doi 10.1021/acsmedchemlett.0c00546
- Asami Y., Kakeya H., Komi Y., Kojima S., Nishikawa K., Beebe K., Neckers L., Osada H. *Cancer Sci.* 2008, 99, 1853–1858. doi 10.1111/j.1349-7006.2008.00890.x
- Nay B., Riache N., Evanno L. Nat. Prod. Rep. 2009, 26, 1044–1062. doi 10.1039/B903905H
- Kawasuji T., Fuji M., Yoshinaga T., Sato A., Fujiwara T., Kiyama R. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, *15*, 5487– 5492. doi 10.1016/j.bmc.2007.05.052
- Lu Q.-Q., Tian J.-M., Wei J., Gao J.-M. Nat. Prod. Res. 2014, 28, 1288–1292. doi 10.1080/ 14786419.2014.898145
- Tobinaga H., Kameyama T., Asahi K., Horiguchi T., Oohara M., Taoda Y., Hata K., Hasegawa T., Tada Y., Kurihara N., Kanda Y., Yagi S., Tomari M., Tanaka Y., Takahashi F., Taniguchi E., Takahara Y., Shimada S.,

Takeyama C., Yamamoto S., Shinohara S., Kai H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127636. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127636

- Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* 2015, *51*, 77–80. [Dmitriev M.V., Silaichev P.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2015, *51*, 74–77.] doi 10.1134/S1070428015010121
- Сабитов А.А., Дмитриев М.В., Белозерова А.И., Сальникова Т.В., Масливец А.Н. ЖОрХ. 2020, 56, 1109–1114. [Sabitov A.A., Dmitriev M.V., Belozerova A.I., Sal'nikova T.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. 2020, 56, 1217–1221.] doi 10.1134/ S1070428020070155
- Salnikova T.V., Sabitov A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N., Rubin M. *Tetrahedron*. 2021, *88*, 132129. doi 10.1016/j.tet.2021.132129
- 10. Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1147–1150. [Dmit-

riev M.V., Silaichev P.S., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1165–1168.] doi 10.1134/S1070428011080082

- Ebrahimiasl H., Azarifar D., Mohammadi M., Keypour H., Mahmood abadi M. *Res. Chem. Intermed.* 2021, 47, 683–707. doi 10.1007/s11164-020-04293-7
- Vafaee A., Davoodnia A., Nakhaei A., Yadegarian S., Nejatianfar M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 273–278. doi 10.1134/S1070363221020158
- Zhang X.-N., Li Y.-X., Zhang Z.-H. *Tetrahedron*. 2011, 67, 7426–7430. doi 10.1016/j.tet.2011.07.002
- Силайчев П.С., Дмитриев М.В., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. 2010, 46, 1173–1176. [Silaichev P.S., Dmitriev M.V., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2010, 46, 1173–1177.] doi 10.1134/S1070428010080105

## Three-Component Reaction of 1*H*-Pyrrole-2,3-diones with Malononitrile and Phthalhydrazide

### M. V. Dmitriev, A. A. Sabitov, A. N. Maslivets\*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia \*e-mail: koh2@psu.ru

Received August 5, 2021; revised August 14, 2021; accepted August 16, 2021

The triethylamine-catalyzed three-component reaction of 4-ethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with malononitrile and phthalhydrazide leads to the formation of substituted ethyl 3-amino-2-cyano-2',5,10-trioxo-5'-phenyl-1',2',5,10-tetrahydrospiro(pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,3'-pyrrole)-4'-carboxylates, which are of interest for medicinal chemistry. The reaction is a convenient preparative method for the synthesis of previously inaccessible heterocyclic system of spiro(pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,3'-pyrrole).

**Keywords:** 1*H*-pyrrole-2,3-diones, malononitrile, three-component reactions, phthalhydrazide, spiro(pyra-zolo[1,2-*b*]phthalazine-1,3'-pyrroles)