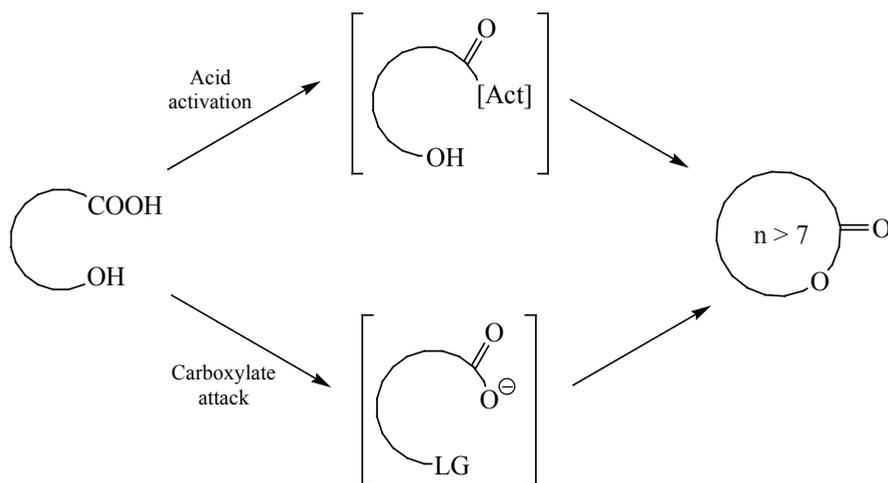


СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 5, 2021

Поздравление к 70-летию со дня рождения Валерия Николаевича Чарушина 605

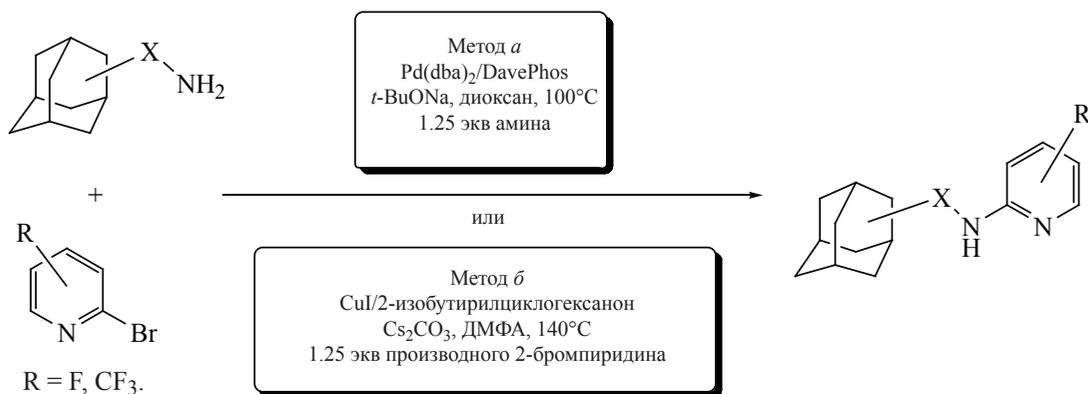
Методы макролактонизации секо-кислот в синтезе природных и биологически активных соединений
Яковлева М.П., Денисова К.С., Выдрына В.А., Толстиков А.Г., Ишмуратов Г.Ю. 607



Основные хемотипы ингибиторов репродукции SARS-CoV-2
Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н. 661

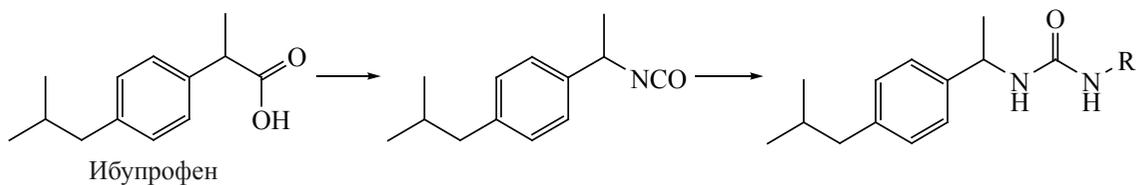
Пандемия COVID-19 заставила ученых всего мира направить свои усилия на поиск химиотерапевтических препаратов направленного действия, способных эффективно бороться с коронавирусами. В обзоре приведена попытка систематизации низкомолекулярных соединений, в том числе известных фармацевтических препаратов и природных веществ, обладающих высокой противовирусной активностью по отношению к коронавирусам, не с позиций действия на их мишени, а по принадлежности к тому или иному структурному типу.

Арилирование адамантанаминов: XI. Сравнение эффективности катализа комплексами палладия и меди в реакциях адамантанаминов с фторсодержащими производными 2-бромпиридина
Ляхович М.С., Мурашкина А.В., Панченко С.П., Аверин А.Д., Абель А.С., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Белецкая И.П. 700



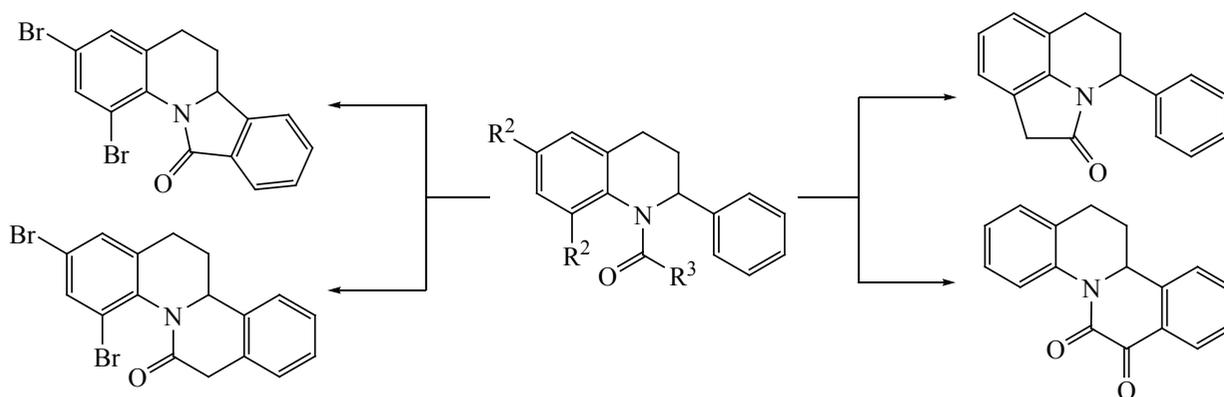
Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: X. 1-[1-(4-Изобутилфенил)этил]-3-R мочевины
Гладких Б.П., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.

718



Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов
Земцова М.Н., Головки Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н.

728



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

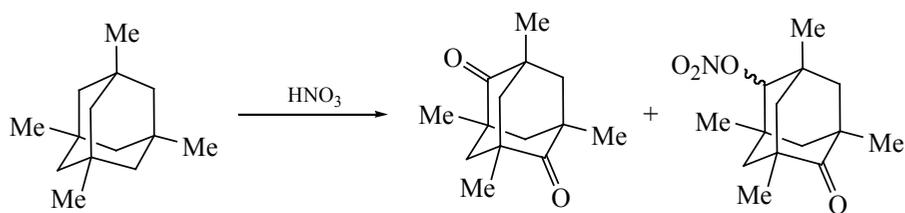
Получение продуктов конденсации, показывающих биологическую активность на основе фенилтиоизолидина и альдегидов
Дурускари Г.Ш., Магеррамов А.М.

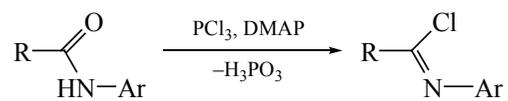
737



Взаимодействие 1,3,5,7-тетраметиладамантана с азотной кислотой
Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А.

742





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абель А.С.	700	Дьяченко В.С.	718	Нгуен Т.Л.	747
Аверин А.Д.	700	Земцова М.Н.	728	Орлинсон Б.С.	700
Баймуратов М.Р.	728	Зотов Ю.Л.	747	Панченко С.П.	700
Белецкая И.П.	700	Ивлева Е.А.	742	Попов Ю.В.	747
Бурмистров В.В.	718	Ишмуратов Г.Ю.	607	Савельев Е.Н.	700
Бутов Г.М.	718	Климочкин Ю.Н.	661	Толстикова А.Г.	607
Во Т.Л.К.	747	Климочкин Ю.Н.	728	Чарушин В.Н.	605
Выдрин В.А.	607	Климочкин Ю.Н.	742	Ширяев В.А.	661
Гладких Б.П.	718	Кулемина С.В.	728	Шишкин В.Е.	747
Головкин Ю.А.	728	Ляхович М.С.	700	Шишкин Е.В.	747
Грузд Ю.А.	728	Магеррамов А.М.	737	Яковлева М.П.	607
Денисова К.С.	607	Малошицкая О.А.	700		
Дурускари Г.Ш.	737	Мурашкина А.В.	700		

Валерий Николаевич Чарушин

(к 70-летию со дня рождения)



Вице-президент Российской академии наук, председатель Уральского отделения РАН, директор Института органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН академик РАН В.Н. Чарушин – ученый мирового уровня в области органической химии. Он внес существенный вклад в химию азагетероциклов, в том числе фторсодержащих, а также в развитие новых методологий органического синтеза. Им издан целый ряд монографий в авторитетных российских и издательствах «Academic Press», «Pergamon Press» и «Springer», опубликовано свыше 600 научных работ и более 60 патентов и изобретений. Работы В.Н. Чарушина широко цитируются в базе данных Web of Science (более 5800 цитирований, индекс Хирша – 30).

Значительная заслуга В.Н. Чарушина – участие в создании новых лекарственных препаратов. Совместно с академиками О.Н. Чупахиным, О.И. Киселевым и членом-корреспондентом В.Л. Русиновым создан оригинальный отечественный противовирусный препарат *триазавирин* широкого спектра действия, зарегистрированный МЗ РФ в качестве лекарственного средства в 2014 году. Работы по созданию новых противовирусных препаратов отмечены в 2016 году международной премией «Gallien Prix Russia».

За разработку новых методологий органического синтеза и технологий получения новых лекарственных препаратов и органических веществ, в том числе специального назначения, в 2012 году В.Н. Чарушин был удостоен Государственной премии Российской Федерации.

В последние годы под руководством академика РАН Валерия Николаевича Чарушина Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН выполнен ряд важных работ по синтезу высокоэнергетических соединений и созданию новых органических материалов. Совместно с Российским федеральным ядерным центром РФЯЦ-ВНИИТФ и Институтом проблем химико-энергетических технологий СО РАН разработана «бесхлорная» технология получения триаминотринитробензола (ТАТБ) – мощного взрывча-

того вещества с низкой чувствительностью к удару и высокой пожаростойкостью. Опытно-промышленные партии ТАТБ выпускаются Бийским олеумным заводом. По заданию компании «Транснефть» выполнен цикл работ по разработке отечественной технологии получения противотурбулентных полимерных присадок для транспортировки нефти (совместно с МГУ им. М.В. Ломоносова и Институтом нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН), которые выпускаются заводом «Транснефть-синтез» (Елабуга).

За годы пребывания В.Н. Чарушина в должности председателя Уральского отделения РАН учеными Отделения получены существенные научные результаты. Успешно реализуются соглашения с крупными корпорациями (Росатом, Роскосмос, РЖД и др.) и многими высокотехнологичными предприятиями Урала. Отделение значительно укрепило свою материальную базу, как за счет приобретения современного оборудования, так и за счет введения новых зданий и сооружений. Введены в строй современный комплекс зданий Института технической химии и Пермского научного центра, новый корпус Института математики и механики, Блок общего назначения Института электрофизики, новое здание Института геологии и геохимии. За счет реализации инвестиционных проектов построено новое современное здание Института теплофизики и более 300 служебных квартир для ученых УрО РАН, а в рамках ФЦП «Жилище» – 101 квартирный дом для молодых ученых в Екатеринбурге. Введен в строй современный лабораторный корпус ФИЦ комплексного исследования Арктики в Архангельске. Возрождены традиции Малой академии наук, которая активно работает в школах уральского региона.

В.Н. Чарушин ведет значительную научно-организационную и педагогическую работу. Он – член Президиума РАН (с 2002 г.), входит в состав редколлегий журналов «Журнал органической химии», «Успехи химии», «Mendeleev Communications», «Известия академии наук, серия химическая», и ряда научных советов. Им сделано более 50 научных докладов, в том числе пленарные лекции на многих международных конференциях, Менделеевских съездах (Москва-2007, Волгоград-2011, Екатеринбург-2016) и химических конгрессах, например, прочитана актовая лекция на 18 Азиатском конгрессе (Тайпей-2019). Валерий Николаевич подготовил 20 кандидатов и 3 докторов наук.

В.Н. Чарушин – почетный доктор Уральского федерального университета (2011) и Южного федерального университета (2020), а также почетный гражданин города Екатеринбурга (2012),

Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2012), орденом Почета (2008), медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2002). Его работы отмечены премией им. академика И.Я. Постовского (2005), премией группы издательств МАИК Наука/Интерпериодика, Pleiades Publishing Group (2002 и 2008), премией имени основателей Екатеринбурга В.Н. Татищева и Г.В. де Генина (2008), знаком отличия «За заслуги перед Свердловской областью III степени» (2011), Государственной премией РФ за 2011 год, премией «Признание» Ассоциации выпускников Уральского федерального университета (2013), золотым знаком Профсоюза РАН (2014) и золотым знаком Законодательного Собрания Свердловской области (2015), медалью имени академика И.Я. Постовского (2017), знаком признания Евразийского творческого союза (2017).

Международный редакционный совет, редакционная коллегия, и редакция журнала «Журнал органической химии» поздравляет В.Н. Чарушина с юбилеем, желает здоровья, счастья, новых достижений в науке!

УДК 547.47 + 547.89

МЕТОДЫ МАКРОЛАКТОНИЗАЦИИ СЕКО-КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2021 г. М. П. Яковлева*, К. С. Денисова, В. А. Выдрина,
А. Г. Толстикова, Г. Ю. Ишмуратов

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

Поступила в редакцию 26.01.2021 г.

После доработки 06.02.2021 г.

Принята к публикации 10.02.2021 г.

Описаны наиболее часто встречающиеся реакции макролактонизации, включающие активацию той и (или) иной концевой функциональной групп секо-кислоты в синтезе природных соединений и веществ с биологической активностью, а также проанализированы преимущества и недостатки вышеописанных методов макролактонизации.

Ключевые слова: секо-кислота, макролактонизация, макролактоны, природные соединения, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221050013

ВВЕДЕНИЕ

1. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИИ ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ КИСЛОТНОЙ ФУНКЦИИ
2. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ С АКТИВАЦИЕЙ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ
3. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ
4. ВЫВОДЫ

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Вос – *трет*-бутоксикарбонил; ВОР-Cl – бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфонийхлорид; ВQ – бензохинон; Cbz – карбобензилокси-; COD – циклооктадиен; CSA – камфорсульфоная кислота; DEAD – диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты; DIAD – диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты; DMAP – 4-(диметиламино)пиридин; DMAPO – окись 4-(диметиламино)пиридина; DTBAD – ди-*трет*-бутиловый эфир азодикарбоновой кислоты; EDC – 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимид; EOM – этоксиметил-; LA – кислота Льюиса; MEM – 2-метоксиэтоксиметил-; MOM – метоксиметил-; MPM – 4-метоксибензил-; MP – *n*-метоксибензилиден-; PSS – хлорхромат пиридиния; PMB – 4-метоксибензил-; PMP – 4-метоксифенил-; PyBOP – (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфоний гексафторфосфат; PyBOP – трис(пирролидино)бромфосфоний гексафторфосфонат; PPTS – *пара*-толуолсульфонат пиридиния; TBS – *трет*-бутилдиметилсилил-; TFA – трифторуксусная кислота; THP – тетрагидропиранил-; TIPS – триизопропилсилил-; TMS – триметилсилил-; Δ – нагревание при температуре кипения.

ВВЕДЕНИЕ

В 1927 г. впервые из эфирного масла корней дягиля лекарственного *Angelica archangelica* был выделен 15-пентадеканолд (экзальтолид) (**1**) (рис. 1) [1], являющийся ценным душистым веществом и широко используемый как компонент парфюмерных композиций, отдушек для мыла и косметических изделий [2, 3]. С тех пор интерес к макроциклическим лактонам только увеличился.

Действительно, природные макролактоны представлены широким спектром структур и большим набором интересных свойств: от парфюмерных, фитотоксичных, феромонных и инсектицидных до лекарственных (антибиотических, цитотоксических, противоопухолевых и др.). С момента синтеза первых макрогетероциклов в первой половине XX столетия [4] по настоящее время известно более 5 тысяч сообщений по их синтезу. Значительная их часть посвящена получению макролактонов, сложноэфирная функция в которые вводится либо до стадии циклизации, либо образуется в процессе замыкания цикла.

Несмотря на то, что на протяжении ряда лет были разработаны многие эффективные методы макроциклизации, такие как реакции метатезиса, Нозаки–Хияма–Киши (Nozaki–Hiyama–Kishi), Хорнера–Вудворда–Эммонса (Horner–Wadsworth–Emmons) и др., лактонизация секо-кислот по-прежнему является одним из наиболее часто используемых подходов для получения макроциклических лактонов. Из-за энтропийных и энтальпийных факторов прямая циклизация α,ω -гидроксикислоты **2** в лактон **3**, как правило, невозможна без активации либо концевой спиртовой группы через промежуточное соединение **4**, либо карбоксильной группы через интермедиат **5** (схема 1).

Цель данного обзора – описание наиболее часто встречающихся реакций макролактонизации, включающих активацию одной и(или) другой ко-

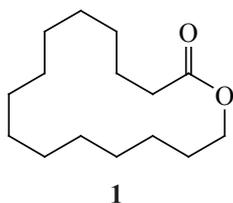


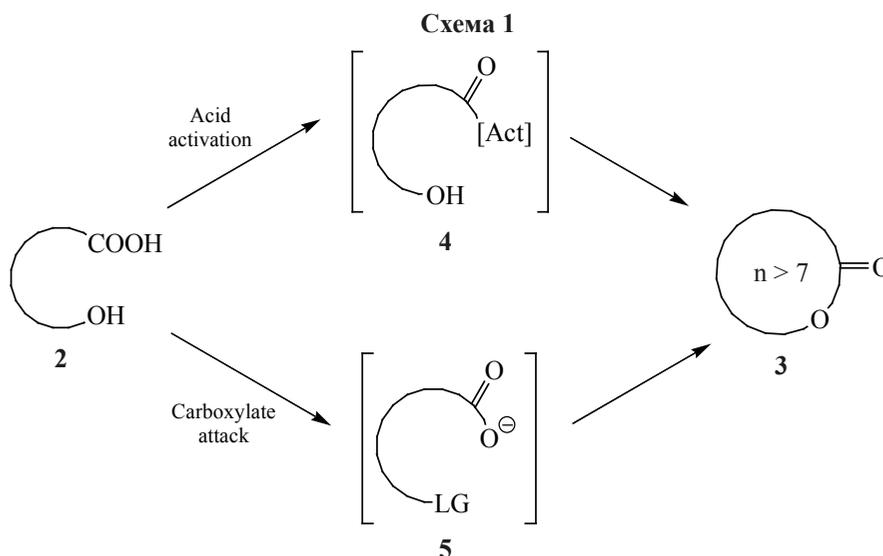
Рис. 1. Структура 15-пентадеканолида (экзальтолида)

нечной функции секо-кислоты **2**. Поскольку описать все известные схемы синтеза макроциклических лактонов с применением этого подхода в одном обзоре достаточно проблематично, приведенные схемы синтезов лишь иллюстрируют предлагаемые методы, на примерах получения природных и биологически активных соединений.

1. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИИ ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ КИСЛОТНОЙ ФУНКЦИИ

Циклизация через тиоэфир является одним из самых популярных химических способов получения макролактонов, а самая известная реакция с участием сложных тиоэфиров – метод «двойной активации» [5]. Механизм включает первоначальное образование 2-пиридинтиоэфира ω -гидроксикислоты **6** в результате окислительно-восстановительной конденсации Мукаймы с помощью дипиридилдисульфида (Py–S–S–Py) и PPh₃, внутримолекулярный перенос протона в котором формирует промежуточное соединение **7**, в котором активированы как карбоксильная, так и гидроксигруппы, что приводит к «электростатической» макролактонизации (схема 2).

«Классический» метод Кори–Николау был использован, например, для циклизации секо-кислоты **10** в эндиинное производное **11** – полупродукт в синтезе мощного противоопухолевого хромопротеинового антибиотика С-1027 **12** из культурального бульона почвенной грамположительной бактерии *Streptomyces globisporus* [6], а также для циклизации гидроксикислоты **13** в синтезе макролида аплиолида **А 14**, выделенного из кожи морского моллюска *Aplysia depilans* и токсичного для обитающих в воде живых организмов [7], когда другие методы были не эффективны. Следует отметить, что в синтезе аплиолида **А 14** добавление каталитического количества триэтиламина для уменьшения количества диолида и полимерных побочных продуктов было признано необходимым и привело к получению целевого соединения с выходом 78% (схема 3). Отмечаем, что для избежания образования димеров, реакцию обычно проводят в две стадии: сначала формируют тиоэфир при комнатной температуре, затем разбавляют и медленно добавляют в большое количество кипящего толуола.



Поскольку устранение побочных продуктов тиопиридона **9** и трифенилфосфинийоксида **8**, возникающих в результате активации системой $\text{Py-S-Py}/\text{PPh}_3$, в некоторых случаях может быть затруднено. Кори и Кларк разработали вариант этой реакции, в которой тиоэфир **15** сначала синтезируют взаимодействием кислоты **2** с 2-тиопиридилхлорформатом **16** (схема 4) [8, 9].

Этот метод был использован в синтезе лактона **17** из арахиновой кислоты **18**, играющей универсальную роль в процессах жизнедеятельности млекопитающих, в качестве составной части фосфолипидов в мембранах и предшественника в синтезе простаноидов, лейкотриенов и различных гидроксикислот (схема 5) [9].

После исследования в качестве реагента ряда различных сульфидов Кори и Брунелле [10] пред-

ложили использовать диимидазоилсульфид **19**, который позволяет получать макролактоны в более мягких условиях и с лучшими выходами: наличие *tert*-бутильной группы в 4-ом положении имеет важное значение для предотвращения образования нежелательного *N*-ацильного интермедиата.

Реакция Кори в условиях Брунелле нашла многочисленное синтетическое приложение, например, при циклизации гидроксикислот **20** и **21** в синтезе макролидных антибиотиков – эритромицинов А **22** и В **23**, продуцируемых бактериями *Streptomyces erythreus* (схема 6) [11].

Отмечено значительное увеличение скорости циклизации в присутствии ионов металлов (Ag и Cu) и предложено несколько объяснений для выяснения их роли в повышении электрофильности

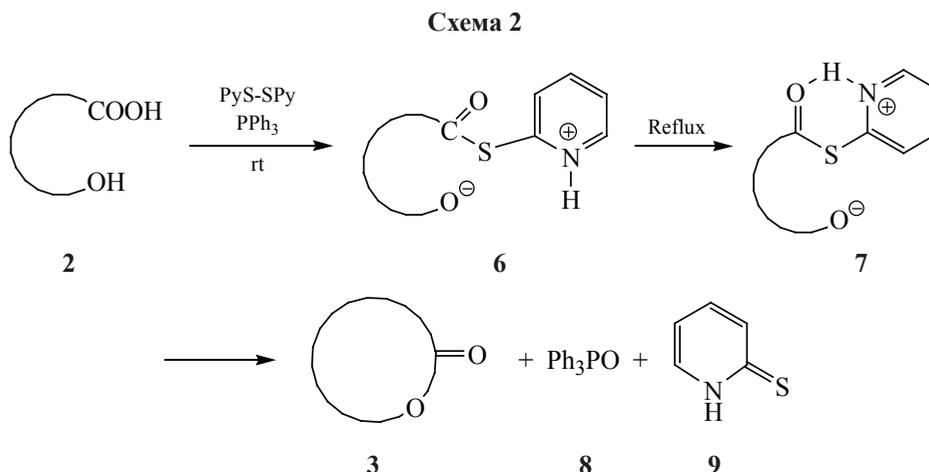
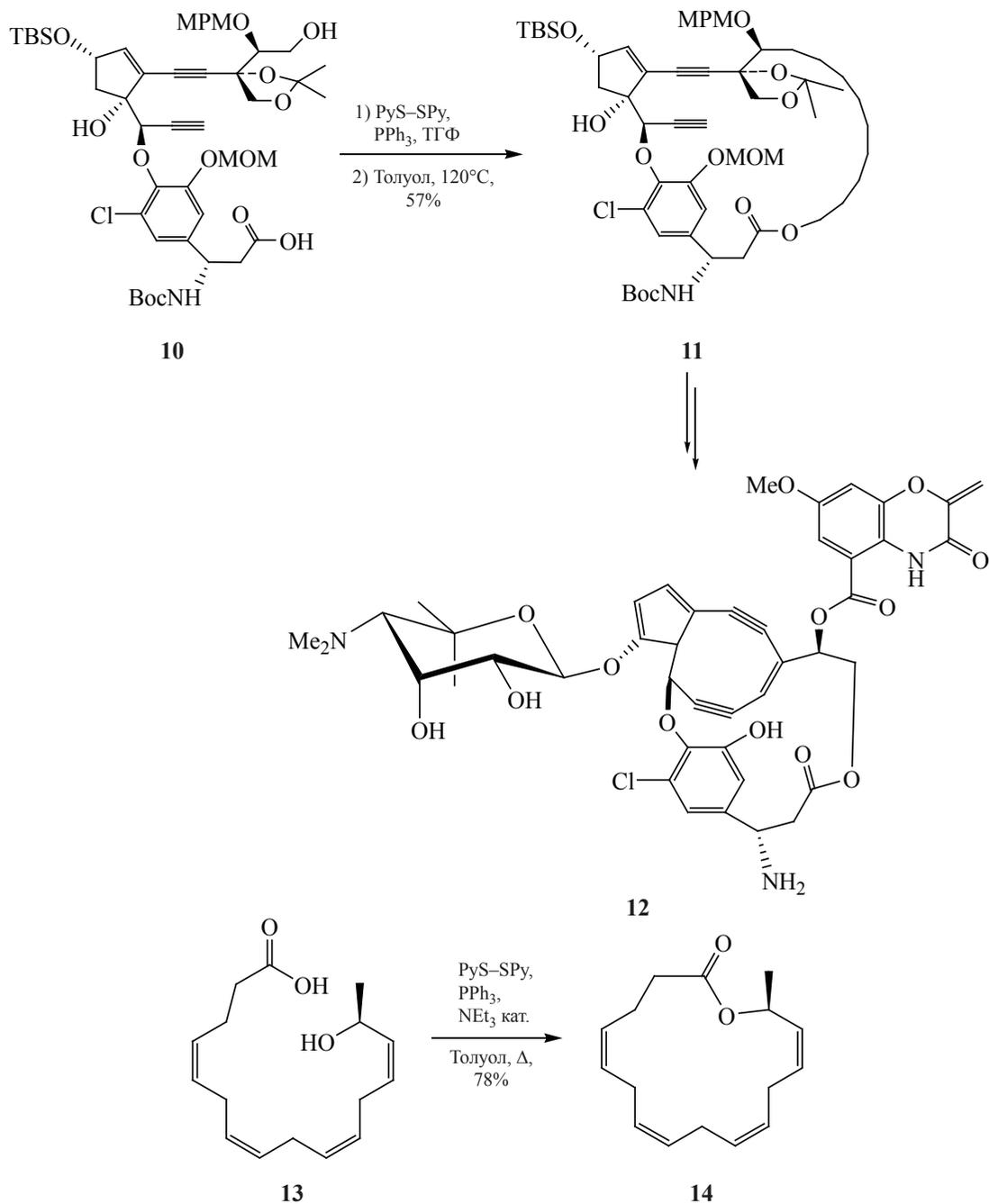


Схема 3



тиоэфира. Среди них комплексообразование металлов с пиридином (структура **24**), атомом серы (структура **25**) и, наконец, образование хелатных комплексов, содержащих шестичленные кольца (структура **26**) (рис. 2).

Наиболее распространенной является модификация Герлаха, использующая соли Ag (I) и

позволяющая проводить некоторые реакции при комнатной температуре. Так, в синтезе макрофелида **А 27** (ингибитора клеточной адгезии) [12] применение классических методов (реакции Ямагучи, Кека и Мицунобу) потерпело неудачу из-за β-элиминирования. При использовании метода Мукаяма-Кори для циклизации гидроксикислоты **28** макролактон **29** был получен с низким выходом

Схема 4

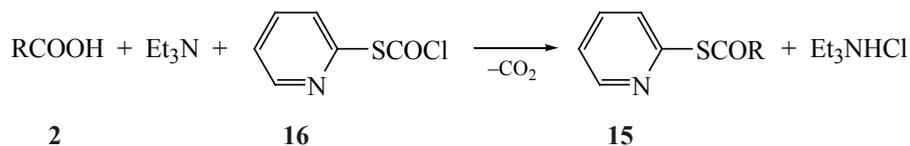
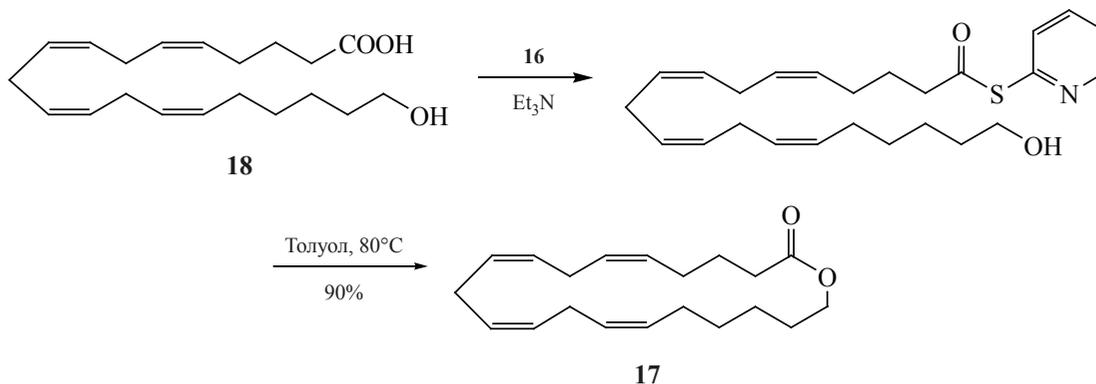


Схема 5

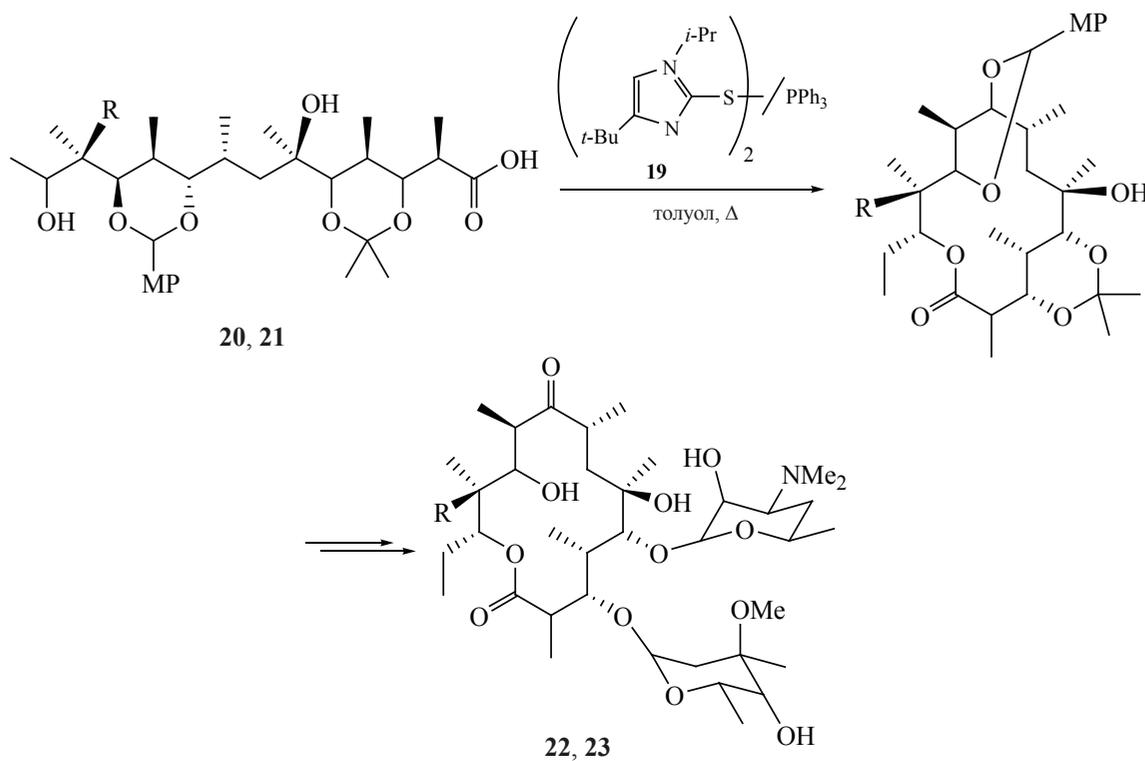


дом. Его удалось увеличить до 40% добавлением AgOTf при комнатной температуре (схема 7).

Цианурхлорид **30** впервые был введен в процесс макроциклизации Венкатараманом [13], причем

механизм этой реакции подобен макролактонизации по Кори–Николау и включает двойную активацию. Альтернативный путь через ацилхлорид **31** был исключен теми же авторами (схема 8) [14].

Схема 6



R = OH (**20, 22**), H (**21, 23**).

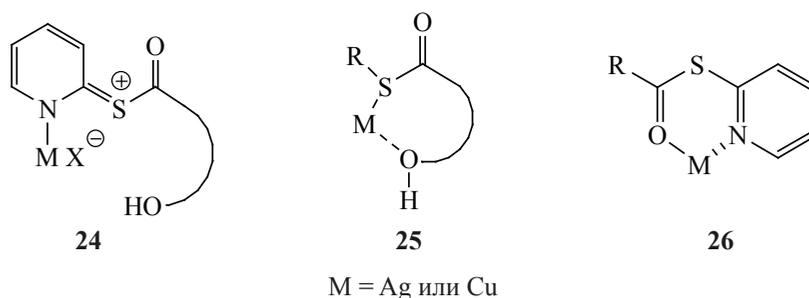


Рис. 2. Структуры возможных продуктов взаимодействия ионов металлов с тиоэфиром

Хотя цианурхлорид **30** – дешевый коммерчески доступный реагент, эта методика не нашла широкого синтетического применения. Она использована, например, при лактонизации *транс*-16-гидрокси-9-гексадеценовой кислоты (**32**) в синтезе изоамбреттолида **33** [13], используемого в качестве пищевого ароматизатора (схема 9).

Применение 1-метил-2-хлорпиридиний йодида (**34**) как эффективного агента для макролактонизации ω -гидроксикислот **2** было предложено Мукайма [15]. Механизм реакции включает замещение атома хлора на карбоксилат-ион с образованием сильно активированного ацилпиридиния **35**, далее участвующего в заключительной циклизации (схема 10).

В этом способе синтеза обработка неразветвленных гидроксикислот $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ [$n = 6$ (**36**), 7 (**37**), 10 (**38**), 11 (**39**) и 14 (**40**)] солью

Мукайма **34** и триэтиламино давала макроциклические лактоны **41–45** с разумными, но неудовлетворительными выходами. В качестве побочных продуктов получались дилактоны **46–50**, причем их доля уменьшалась с увеличением длины цепочки исходной кислоты (схема 11, табл. 1) [15].

В тоже время лактонизация разветвленной бициклической кислоты **51** до трициклического промежуточного соединения **52** в синтезе природного макролидного антибиотика (+)-тубелакомицина **53** протекает уже с выходом 96% (схема 12) [16].

Принимая во внимание приведенные выше факты, авторы [17] получили более стабильную пиридиновую соль, 2-хлор-6-метил-1,3-дифенилпиридинийтетрафторборат (**54**), и применили ее в реакции лактонизации (рис. 3).

В присутствии хлорида бензилтриэтиламония и стерически затрудненного основания, такого как

Схема 7

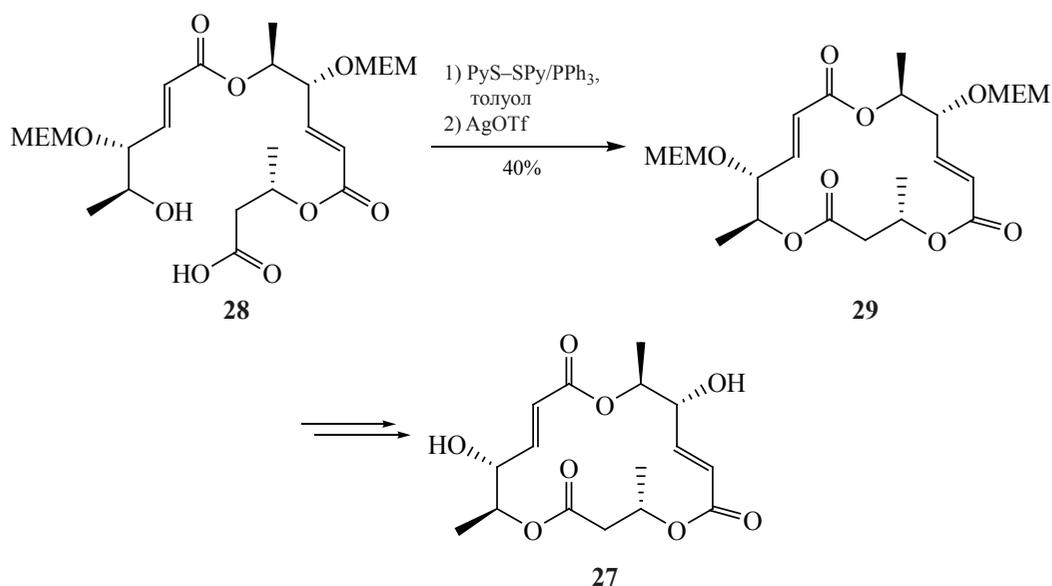
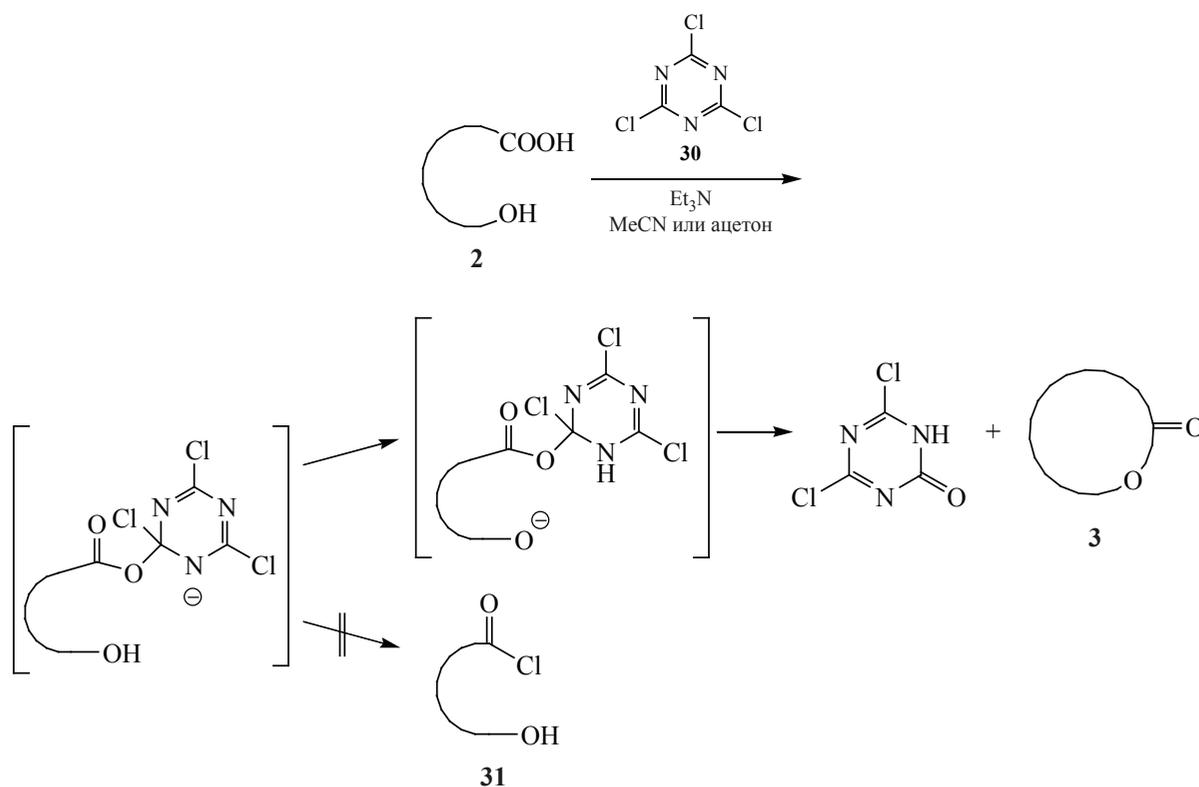


Схема 8



2,4,6-трифенилпиридин, этот реагент дал лучшие результаты в макролактонизации незамещенных-секо-кислот до монолактонов при более низком содержании соответствующих диолоидов. Так, 12- **44** и 14- **45** -членные лактоны были получены циклизацией гидроксикислот **39** и **40** с выходами 85 и 99% соответственно, в то время как реагент Мукаяма **34** дал эти же макролактоны с выходами 69 и 84% соответственно (схема 13) [17].

Реакции α,ω -хлорангидридов дикислот с α,ω -диолами для получения соответствующих дилактонов могут быть проведены несколькими способами.

Например, взаимодействие дихлорангидрида малоновой кислоты с оптически активными диолами **55** и **56** в CH_2Cl_2 в присутствии пиридина преимущественно протекает как [1+1]-конденсация с образованием дилактонов **57** и **58** с выходами до 30%, выходы соответствующих тетралактонов **59** и **60** не превышали 6% (схема 14) [18].

При взаимодействии диолов **61** и **62** с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты добавка поташа несколько повышает выходы краун-эфиров **63** и **64**, очевидно, за счет действия иона калия как темплатного агента (схема 15) [19].

Схема 9

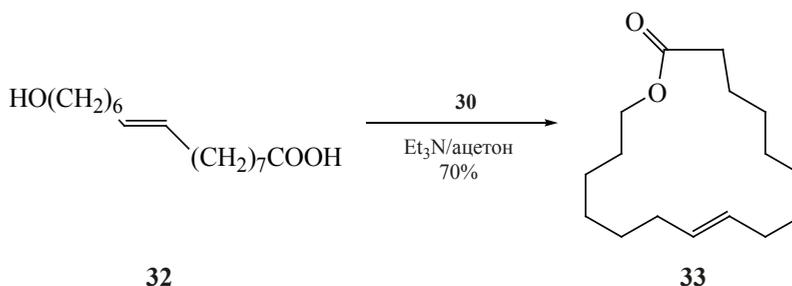


Схема 10

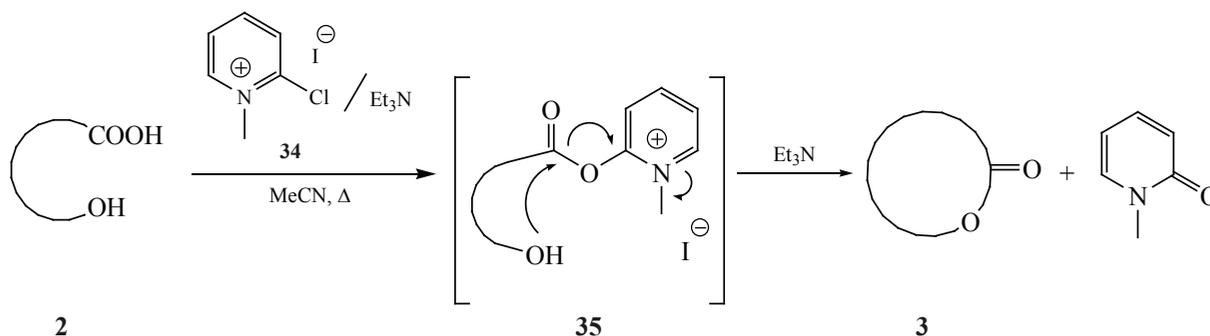
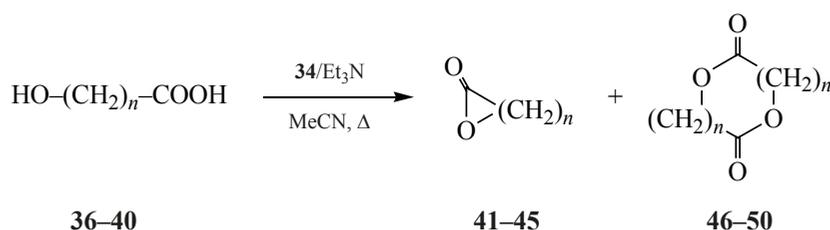


Схема 11



Чуть выше (48 и 52%) выходы макроциклов **66** и **67**, используемых для комплексообразования с ионами Cu (II), Co (II), Pb (II), Ag (I), Hg (II) и Ni (II), наблюдаются при проведении реакции [1+1]-конденсации диола **68** с дихлорангидридами 2,6-пиридиндикарбоновой и 3-оксаглутаровой кислот в ацетонитриле в присутствии триэтиламина с добавкой DMAP (схема 16) [20, 21].

Макролактонизация с использованием реагента Ямагучи – 2,4,6-трихлорбензоил хлорида (**69**) – остается наиболее популярным методом [22]. В классической процедуре смешанный ангидрид **70** предварительно формируют в ТГФ в присутствии триэтиламина. После фильтрования соли $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ и упаривания смешанный ангидрид **70** разбавляют толуолом и медленно добавляют в сильно разбавленный раствор DMAP (2–5 экв) при высокой температуре (80°C или кипячении) (схема 17).

Этим методом успешно проведена макролактонизация секо-кислоты **71** в синтезе выделенного из морских динофлагеллятов *Amphidinium* амфидинолида X **72** с потенциальной цитотоксической активностью против раковых клеток различных линий (схема 18) [23].

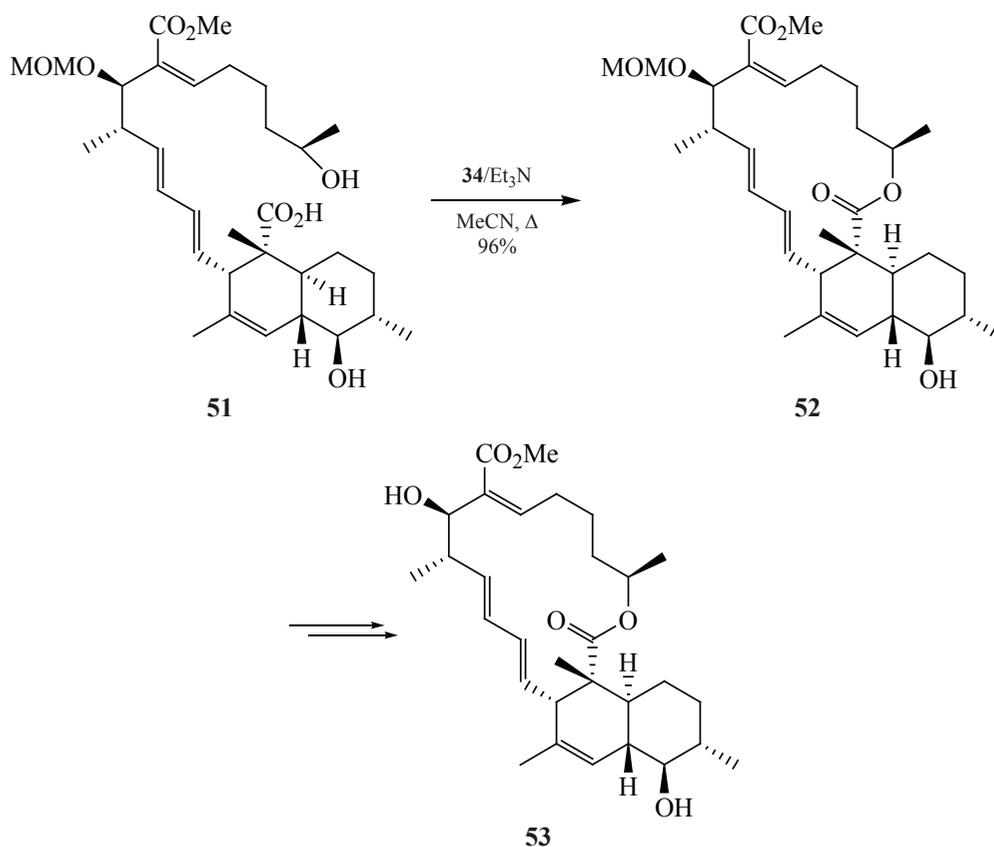
Увеличение количества DMAP (до 30 экв) приводит к росту доли дилактона в смеси, что удачно использовано при циклизации дигидроксикислоты **73** в синтезе вербалактона **74**, выделенного из корней коровяка волнистого *Verbascum undulatum* и проявляющего антибактериальную активность (схема 19) [24].

Существует много модификаций первоначальной процедуры Ямагучи, две основные из которых были разработаны Йонемцу [25].

Таблица 1. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот

№ соединения	n	№ соединения	Размер цикла	Выход, %	№ соединения	Размер цикла	Выход, %
36	6	41	8	0	46	16	93
37	7	42	9	13	47	18	34
38	10	43	12	61	48	24	24
39	11	44	13	69	49	26	14
40	14	45	16	84	50	32	3

Схема 12



В первой из этих двух модификаций, известной как «модифицированная Ямагучи», Йонемицу определил положительный эффект прямого добавления большого количества DMAP к предварительно приготовленному смешанному ангидриду при комнатной температуре без необходимости сильного разбавления. Это показано на примере синтеза стагнолида E **75** – вторичного метаболита фитопатогенного гриба *Stagonospora cirsi*, используемого для биологической борьбы с многолетним сорным растением бодяком полевым *Cirsium arvense* L. [26], когда молярное соотношение секо-кислота **76**–2,4,6-трихлорбензоилхлорид (**69**)–DMAP составляло 1:1.5:10 (схема 20).

Во второй, известной как «условия Йонемицу», смешанный ангидрид предварительно не формируется, и DMAP вводится в начале при комнатной температуре. Эти менее основные условия оказались весьма эффективными, например, в синтезе антибиотика рутамицина B **77** [27], когда при циклизации гидроксикислоты **78** методики Кека, Мукаяма и Кори давали несопряженный β/γ -лак-

тон **79** в качестве основного продукта, а классическая процедура Ямагучи – смесь 1:1 β/γ - **79** и β/γ - **80** лактонов (схема 21).

Несмотря на широкую распространенность этих методов циклизации, до сих пор нет общего правила о наилучших условиях для реализации макролактонизации Ямагучи на конкретном субстрате. Однако общая тенденция, по-видимому, заключается в использовании условий Йонемицу на относительно крупных макроциклах и классических условий на лактонах среднего кольца (для предотвращения образования диолидов и олигомеров).

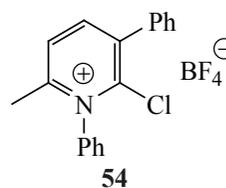
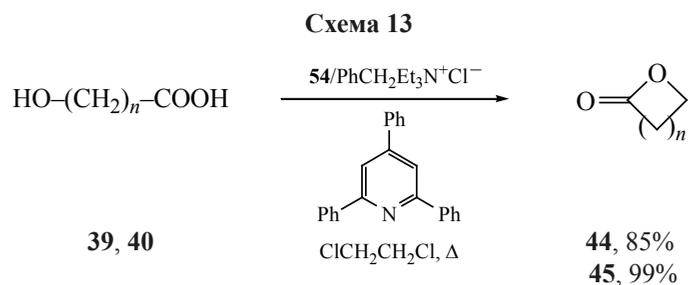


Рис. 3. Структура 2-хлор-6-метил-1,3-дифенилпиридинийтетрафторбората



Действительно, реагент Ямагучи также использовался при димеризации секокислот с образованием природных диолидов. Это проиллюстрировано на примере синтеза антибиотика (+)-карпина **81** из гидроксикислоты **82** (схема 22) [28].

Самым главным недостатком процедуры Ямагучи является применение высокоосновного DMAP и высокой температуры. Эти факторы иногда приводят к нежелательным побочным реакциям, таким как *Z/E*-изомеризация сопряженных

двойных связей, а также чувствительных асимметрических центров. Эти проблемы могут быть решены макролактонизацией ацетиленовых аналогов секо-кислот с последующим гидрированием или использованием более мягких реагентов, которые обладают ненуклеофильными противоионами, например, 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторбората (рис. 4).

Использование 2-метил-6-нитробензойного ангидрида (**83**) было впервые описано Шиина и

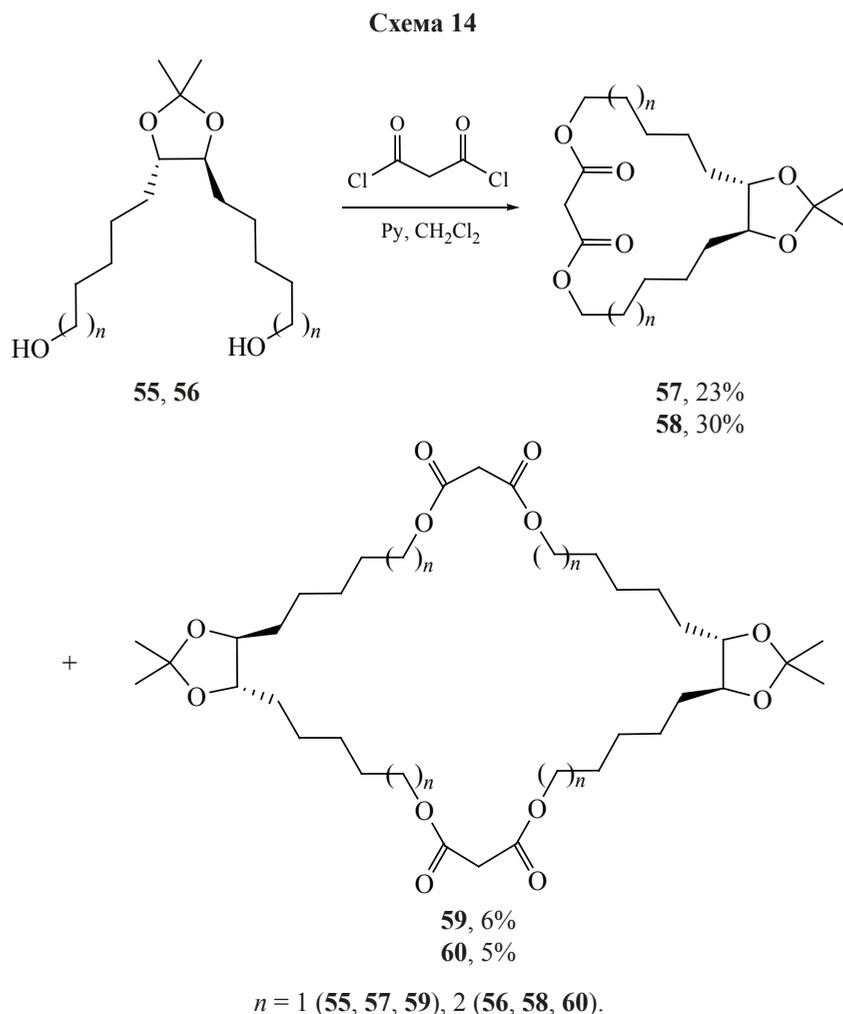
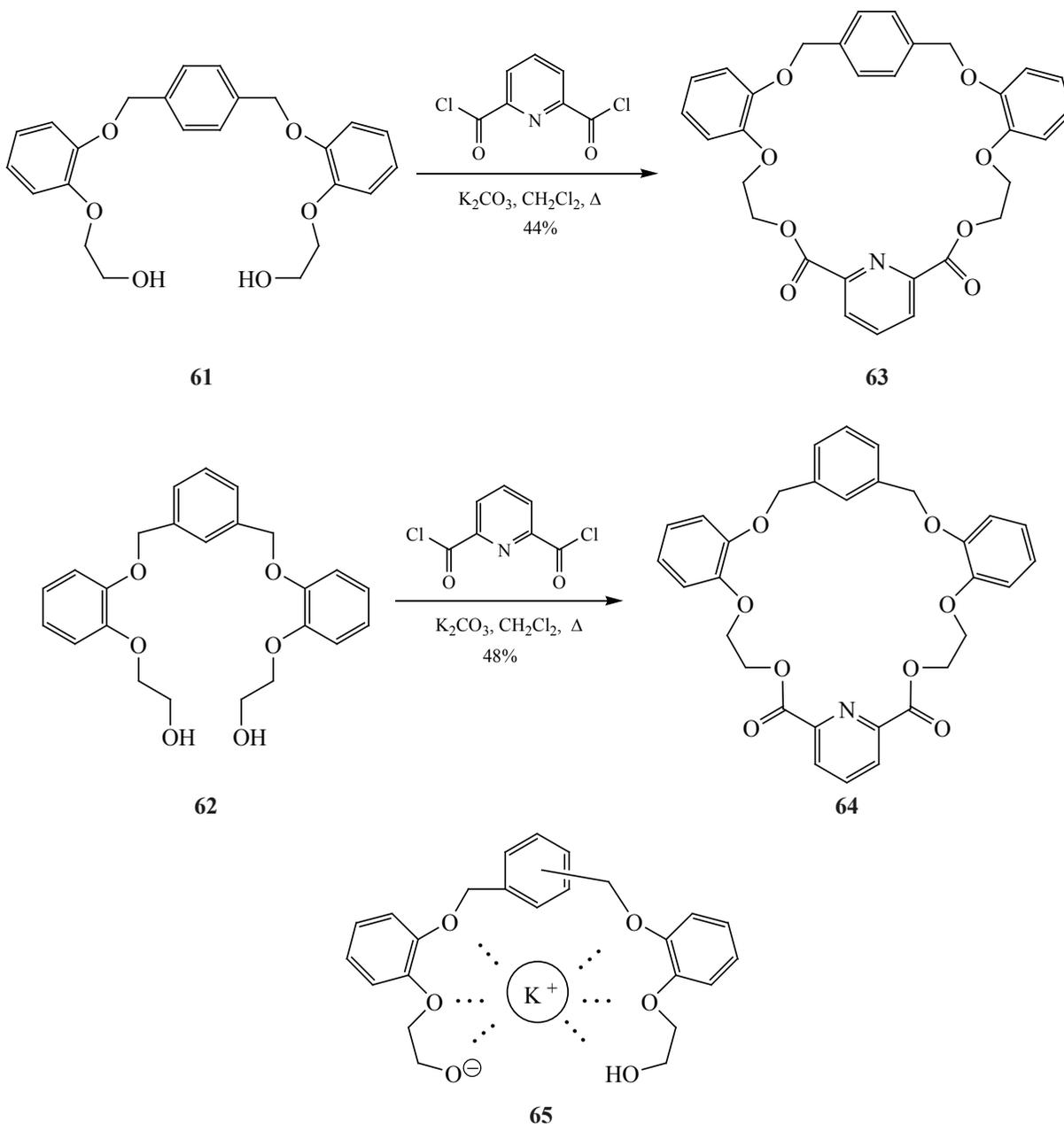


Схема 15



успешно применено к большому числу синтезов. Реакции макролактонизации секо-кислот проводят в CH_2Cl_2 при комнатной температуре с применением избытка DMAP для ограничения образования дилактонов.

Данный подход успешно применен при циклизации секо-кислоты **84** в синтезе выделенного из морских динофлагеллятов *Amphidinium* амфидинолида **85** с потенциальной цитотоксической

активностью против раковых клеток различных линий (схема 23) [29].

Проведение лактонизации в присутствии окиси диметиламинопиридина (DMAPO) дает возможность повысить выход монолактона. Это использовано при циклизации гидроксикислоты **86** для эффективного построения ядра 29-членного 2-гидрокси-24-оксооктакосанонида **87** – защитной слюнной секреции африканского тер-

Схема 16

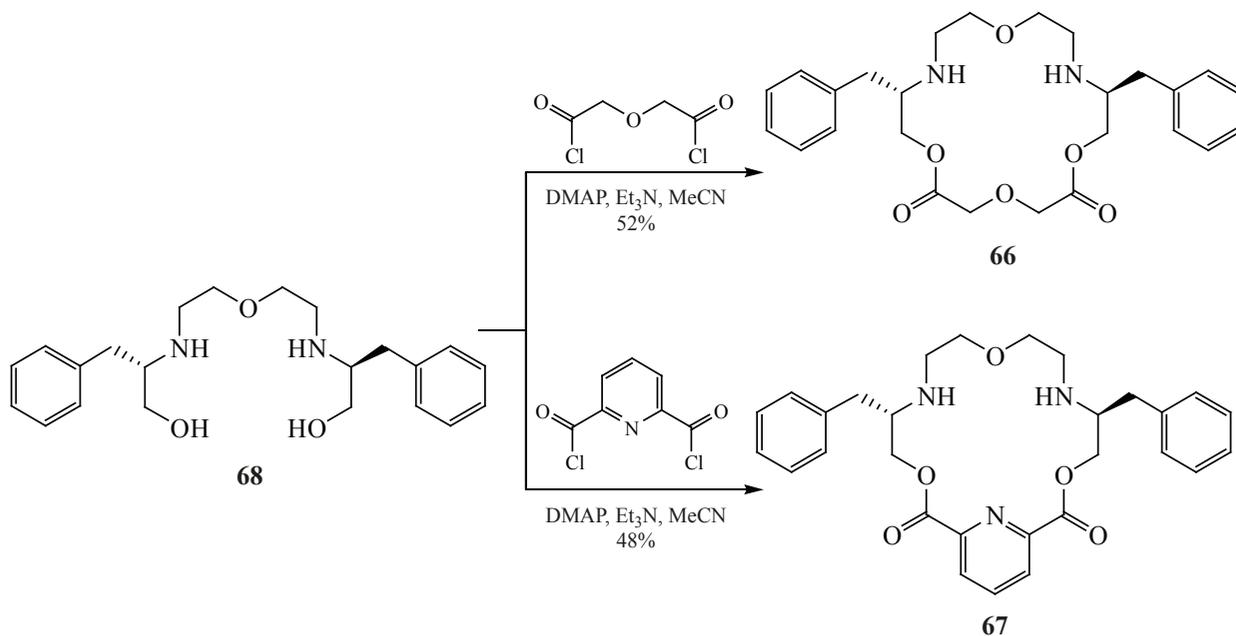


Схема 17

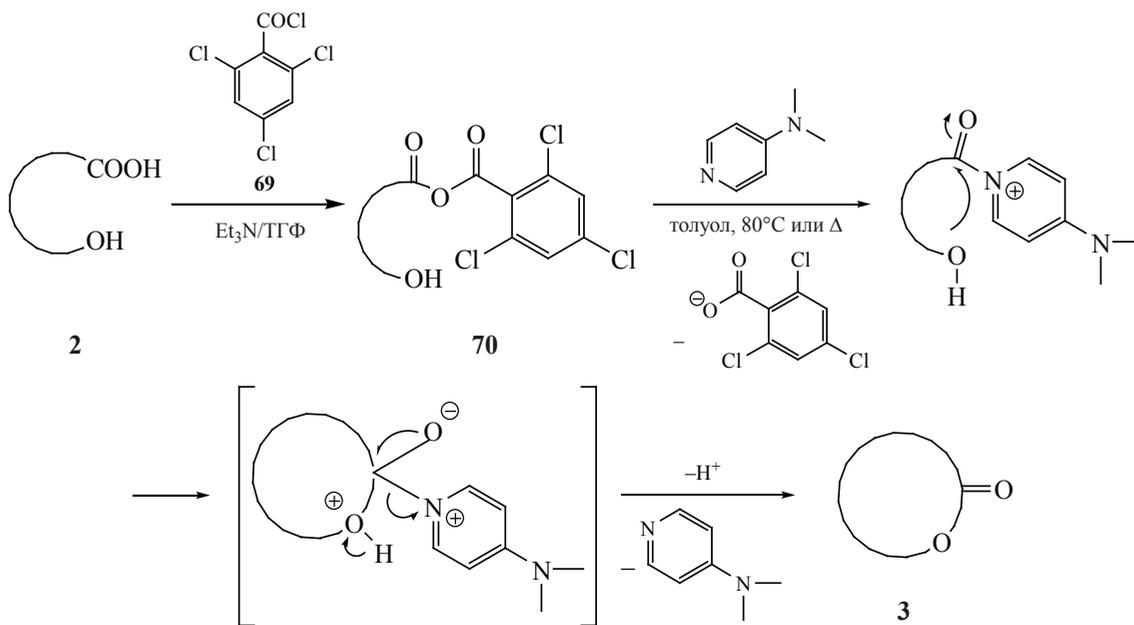


Схема 18

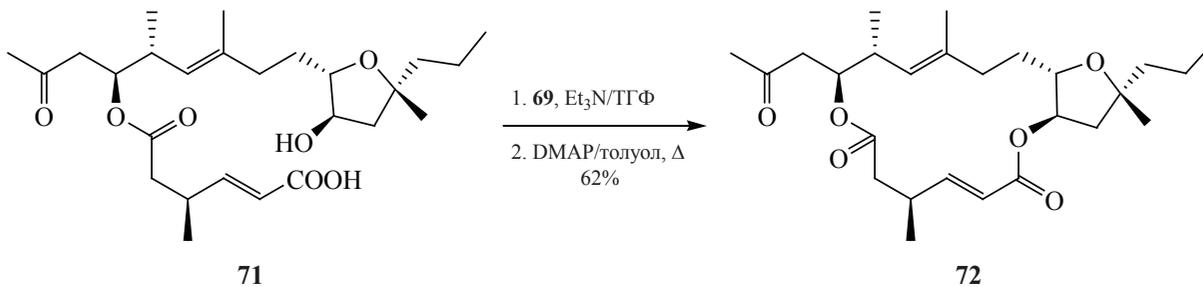


Схема 19

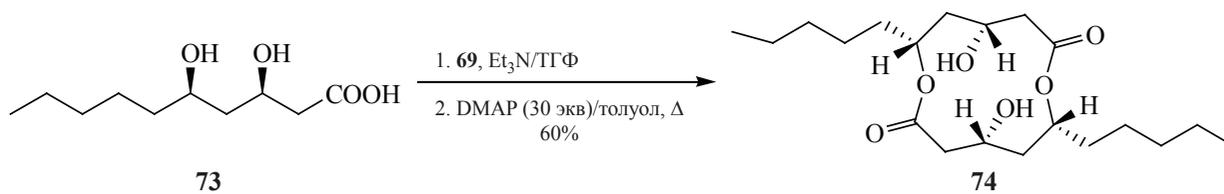


Схема 20

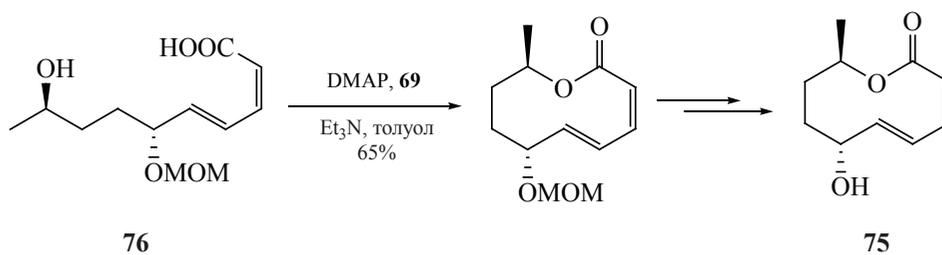


Схема 21

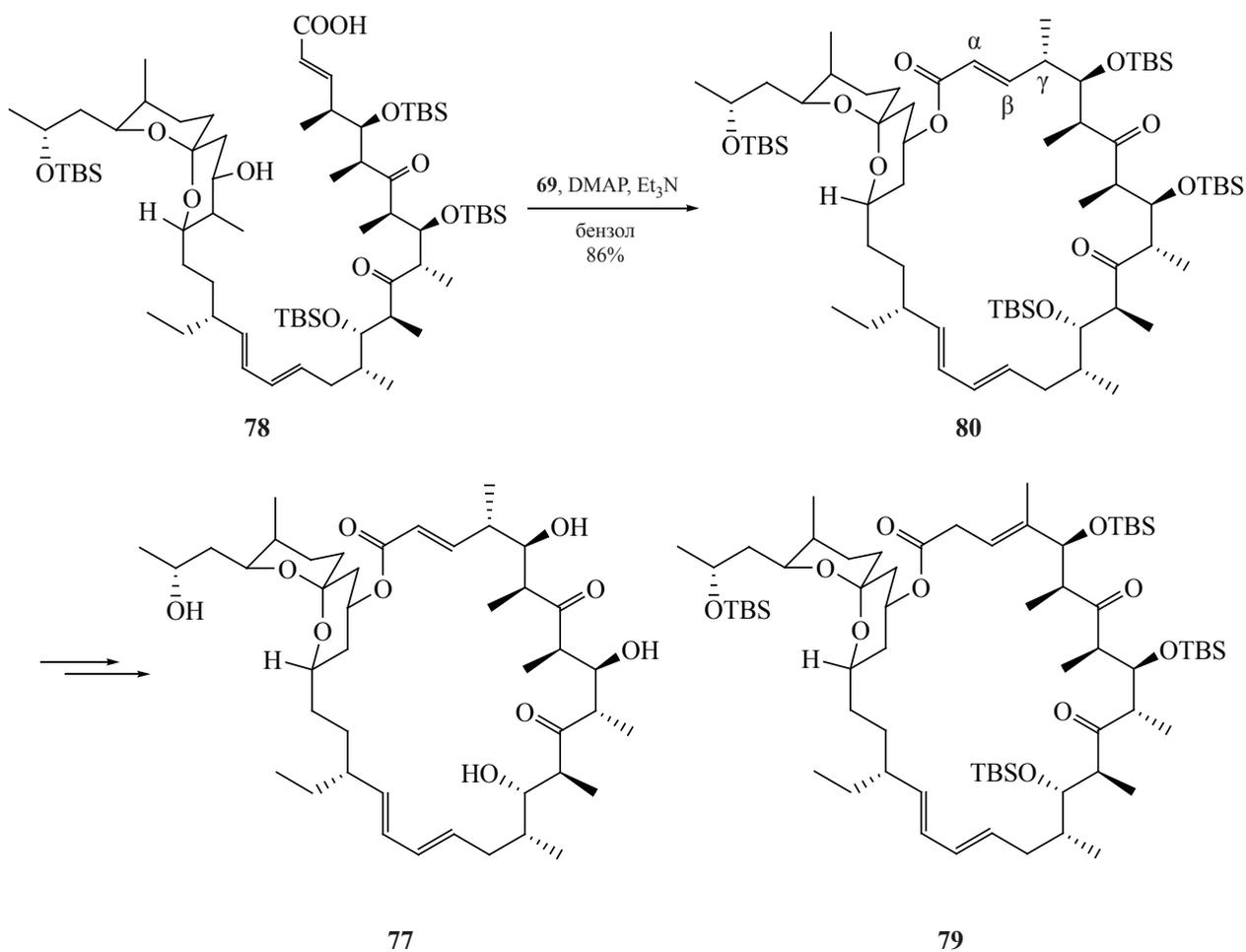


Схема 22

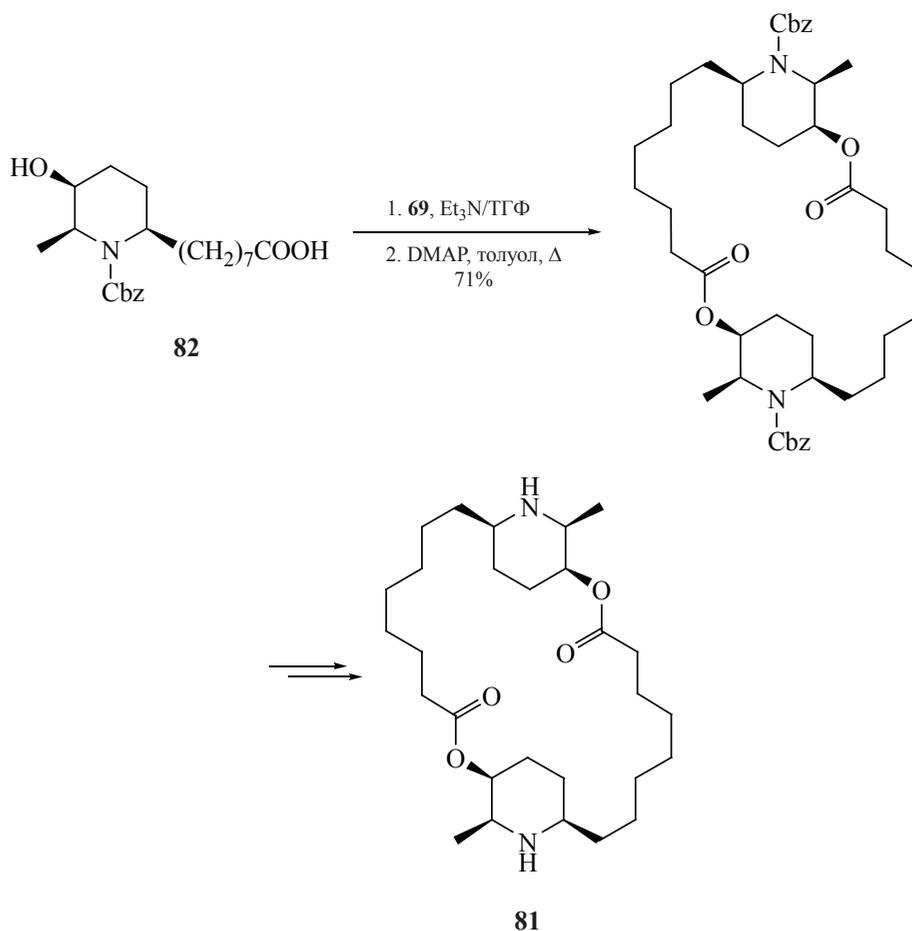


Схема 23

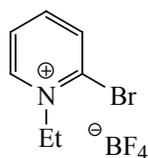
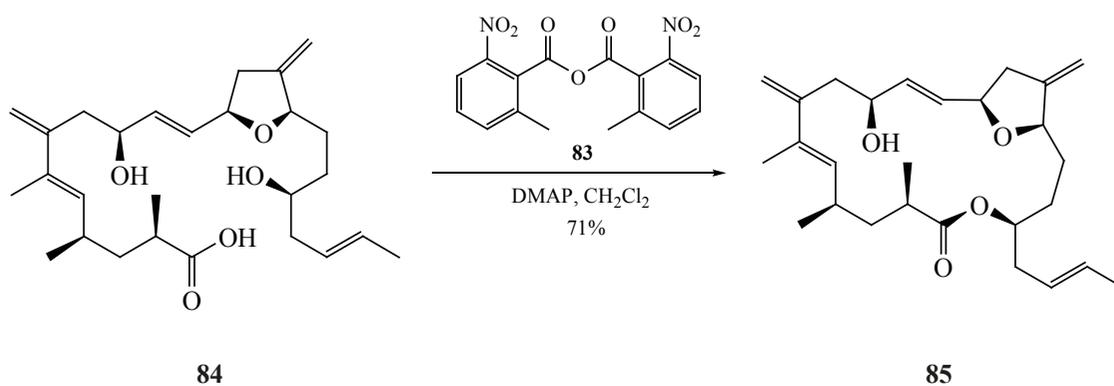


Рис. 4. Структура 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторбората

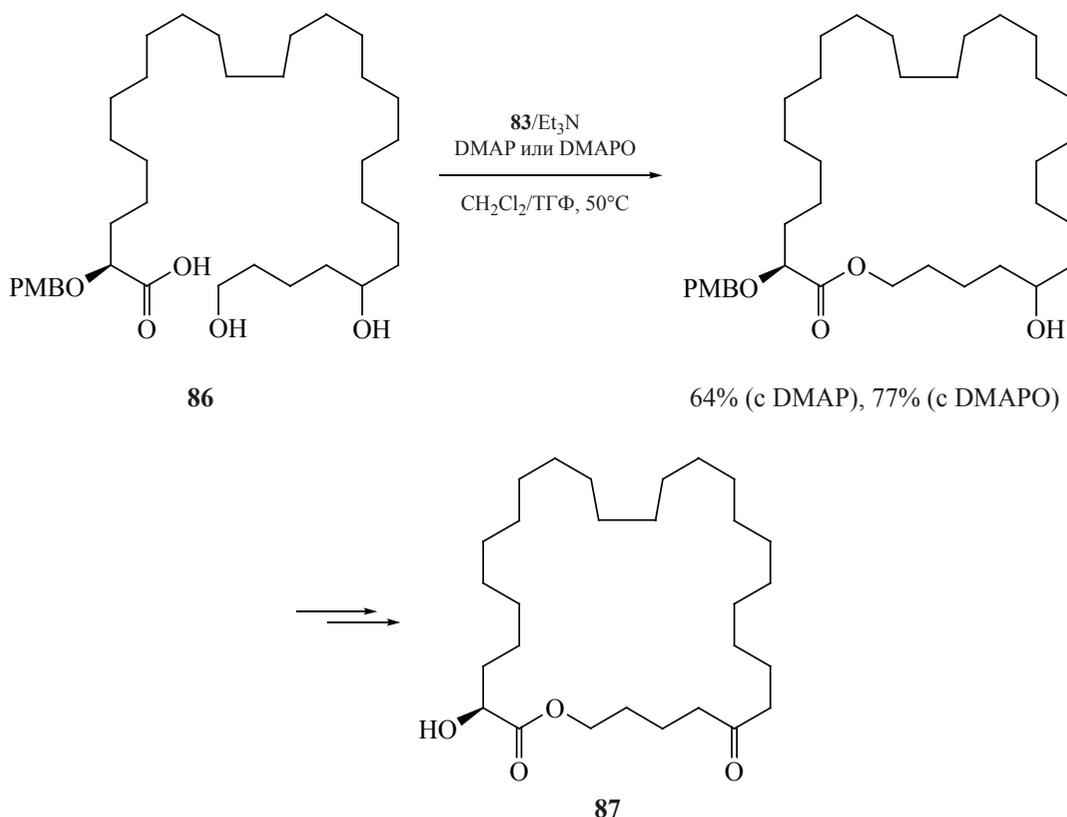
мита *Pseudacanthotermes spiniger* (схема 24) [30].

Описано также использование других смешанных ангидридов, но только с ограниченным синтетическим применением.

Так, промежуточный ангидрид **88**, полученный из пивалоилхлорида и секо-кислоты **89**, использо-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

Схема 24



ван в синтезе 3-изоверрукарин А **90**, как аналога веррукарин **91** – сесквитерпеноидного вторичного метаболита плесневых грибов различных видов *Fungi imperfecti*, обладающего высокой токсичностью (схема 25) [31].

Циклизация рицинолевой кислоты **92** протекает через образование смешанного ангидрида **93** с Woc_2O [32], что приводит к смеси моно- **94** и ди- **95** -олидов. Замена триэтиламина и DMAP на более основные диизопропилэтиламин и 4-пирролидинопиридин, соответственно, ведет к уменьшению доли диолида **95** в смеси (схема 26).

В 1993 году Шиина и Мукаяма описали макролактонизацию силил ω -силилкарбоксилатов **96** при комнатной температуре в присутствии *para*-трифторметилбензойного ангидрида (**97**) и Ti (IV) катализатора, полученного смешиванием $TiCl_4$ и $AgClO_4$ [33]. Применение силильных производных секо-кислоты **96** необходимо для предотвращения дезактивации катализаторов титана (схема 27).

В работе [33] продемонстрировано, что для гидроксикислот **98–103** с длиной углеродной цепи 7–9 основными продуктами являются диолиды **110–112**, с увеличением длины их цепочки доля диолидов **113–115** уменьшается (схема 28, табл. 2).

Возможно также проведение прямой макролактонизации секо-кислот в присутствии $TMSCl$ и $TiCl_2(OClO_4)_2$ в дихлорметане при комнатной температуре или кипячении с хорошими выходами. Эта методика применена для синтеза лактона **94** из (*R*)-рицинолевой кислоты **92** (схема 29) [34].

Так как выходы среднецепочных макроциклов в реакциях лактонизации обычно невысоки, была применена новая стратегия [35], основанная на Rh-катализированном образовании циклического интермедиата **116** и дающая моно-лактоны **3** с высокими выходами (схема 30).

Используя этот метод при циклизации секо-кислот **117–121**, удалось повысить выход моно-лактонов **104–108** до 90% (схема 31, табл. 3) [35].

Схема 25

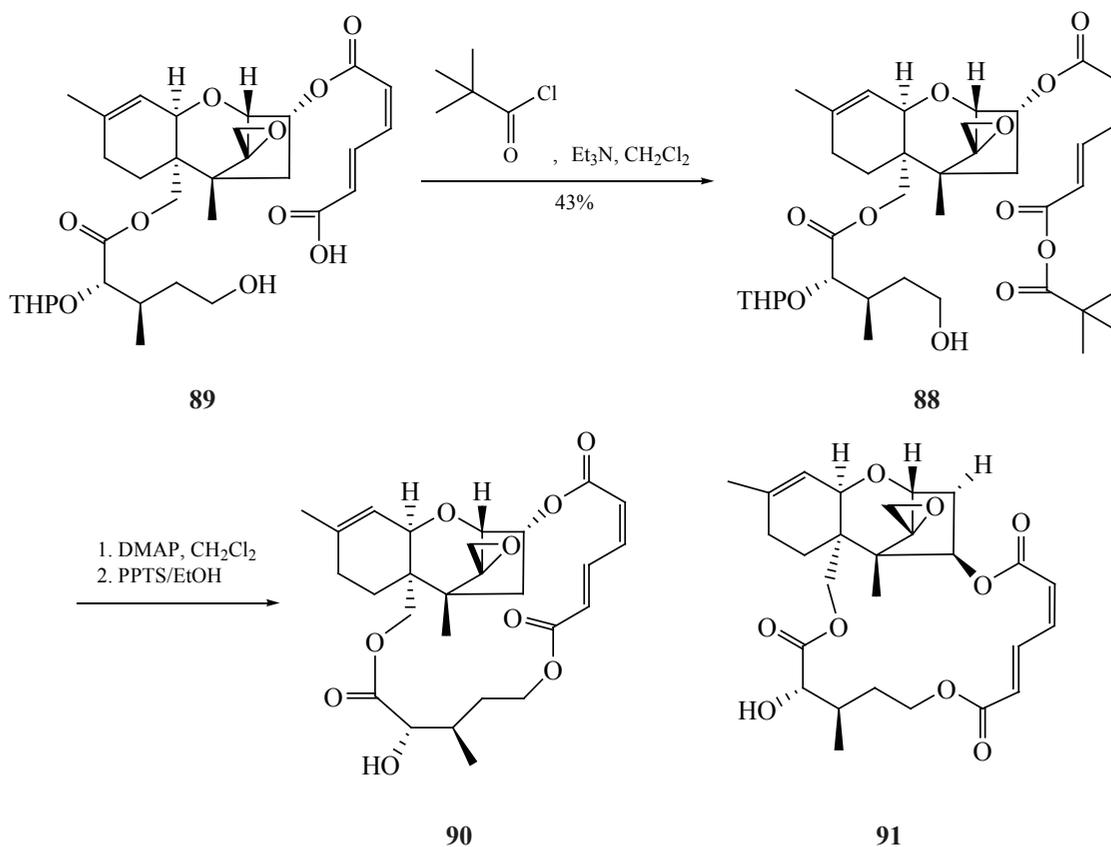
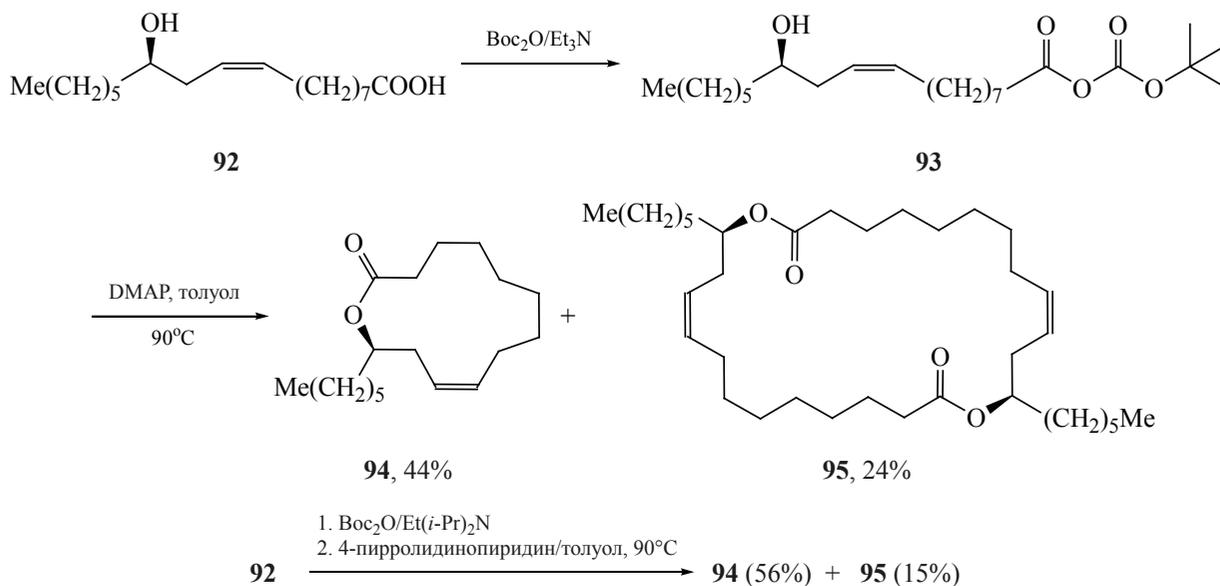


Схема 26



Применение кислот Льюиса в качестве катализаторов в макролактонизации смешанных ангидридов было исследовано Ямамото [36]. Используя каталитические количества (10–20%) Sc(OTf)_3 ,

ω -гидроксикарбоновые кислоты **2** лактонизируют в присутствии *para*-нитробензойного ангидрида (**122**), получая соответствующие лактоны **3** с высокими выходами (схема 32).

Схема 27

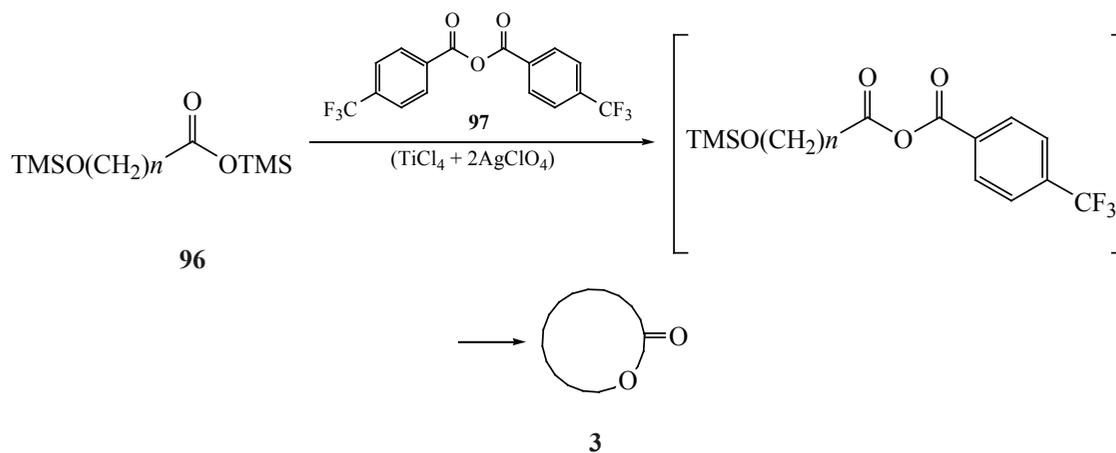


Схема 28

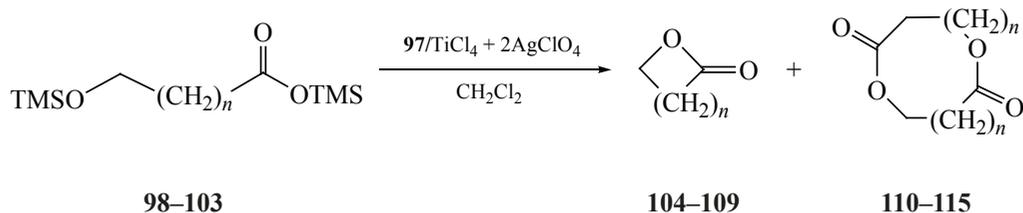
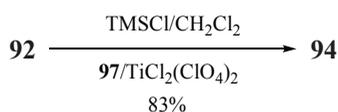


Схема 29



Результаты особенно впечатляющи для среднекольцевых лактонов **104–106**, **124**, при получении которых основными продуктами обычно являются диолиды **110–112**, **125** (схема 33, табл. 4).

Хотя эта перспективная методология пока не получила широкого применения в тотальном синтезе, неприродные ароматичные лактоны были синтезированы при использовании этой актива-

ции [37]. Высокие выходы реакций лактонизации наблюдаются как для неразветвленной **128**, так и α -метилзамещенных гидроксикислот **126**, **129–131**, а также для содержащей двойную связь Z-конфигурации **127** (схема 34, табл. 5).

В синтезе антибиотика цефалоспорилида D **138** Шиина [38] описал использование $Nf(OTf)_4$ для циклизации гидроксикислоты **139** при получе-

Таблица 2. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот

№ гидроксикислоты	<i>n</i>	№ монолактона	Число членов в цикле	Выход, %	№ дилактона	Число членов в цикле	Выход, %
98	5	104	8	0	110	16	50
99	6	105	9	0	111	18	40
100	7	106	10	33	112	20	47
101	8	107	11	70	113	22	23
102	10	108	13	75	114	26	7
103	13	109	16	89	115	32	4

Схема 30

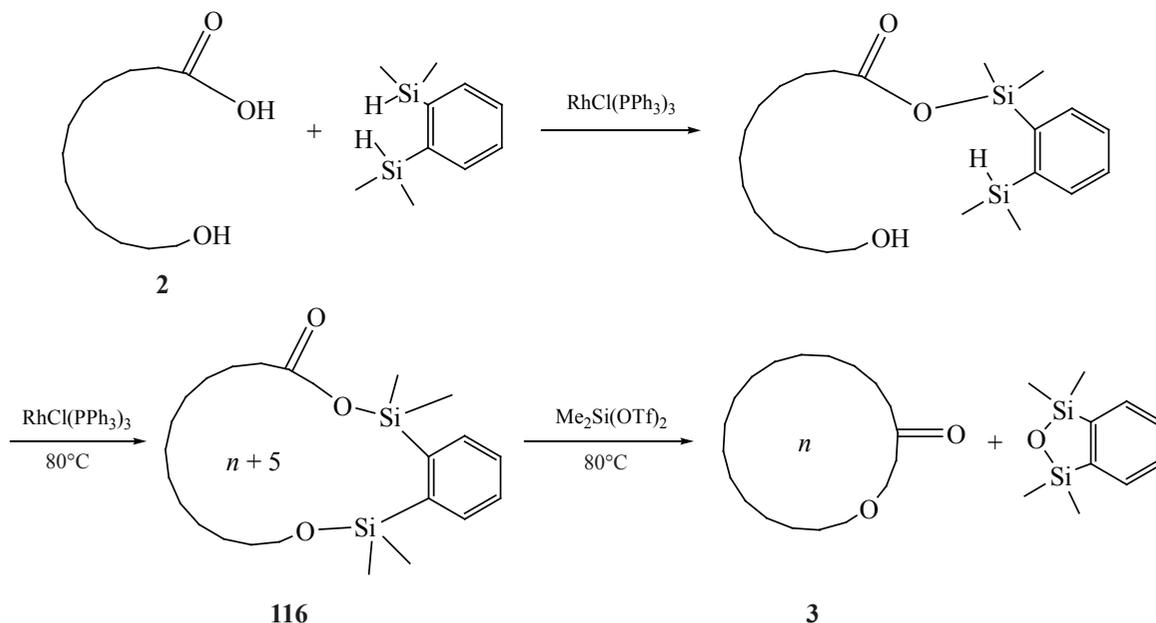
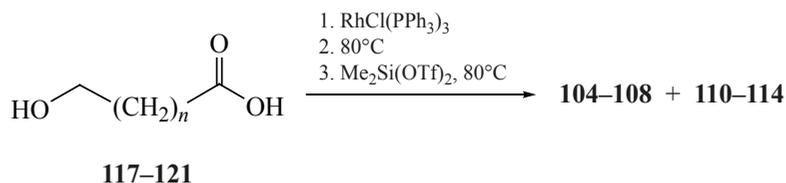


Схема 31



нии с выходом 67% восьмичленного лактона **140**. Выход в присутствии Sc(OTf)_3 составил 44%, а процедура с катализаторами TMSCl и Ti(IV) оказалась неудачной (схема 35, табл. 6).

Реагенты на основе фосфора, широко используемые в синтезе пептидов, циклодепептидов и пептидомиметиков, также нашли применение в реакциях макролактонизации. Масамунэ [39] первым выявил потенциал углерод-фосфор-смешанных ангидридов в синтезе макролактонов и описал

макроциклизацию секо-кислоты **141** в 14-тичленный лактон **142** в полном синтезе антибиотика нарбонолида **143** через образование смешанного ангидрида с использованием дифенилхлорфосфата **144** в качестве активирующего агента (схема 36).

Так как смешанные углерод-фосфорные ангидриды **144**, как правило, лабильны при нагревании и склонны к образованию симметричных ангидридов **145** [39], Масамунэ впервые показал, что

Таблица 3. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот

№ гидроксикислоты	n	№ монолактона	Число членов в цикле	Выход, %	№ дилактона	Число членов в цикле	Выход, %
117	5	104	8	85	110	16	4
118	6	105	9	87	111	18	8
119	7	106	10	88	112	20	8
120	8	107	11	83	113	22	10
121	10	108	13	87	114	26	10

Схема 32

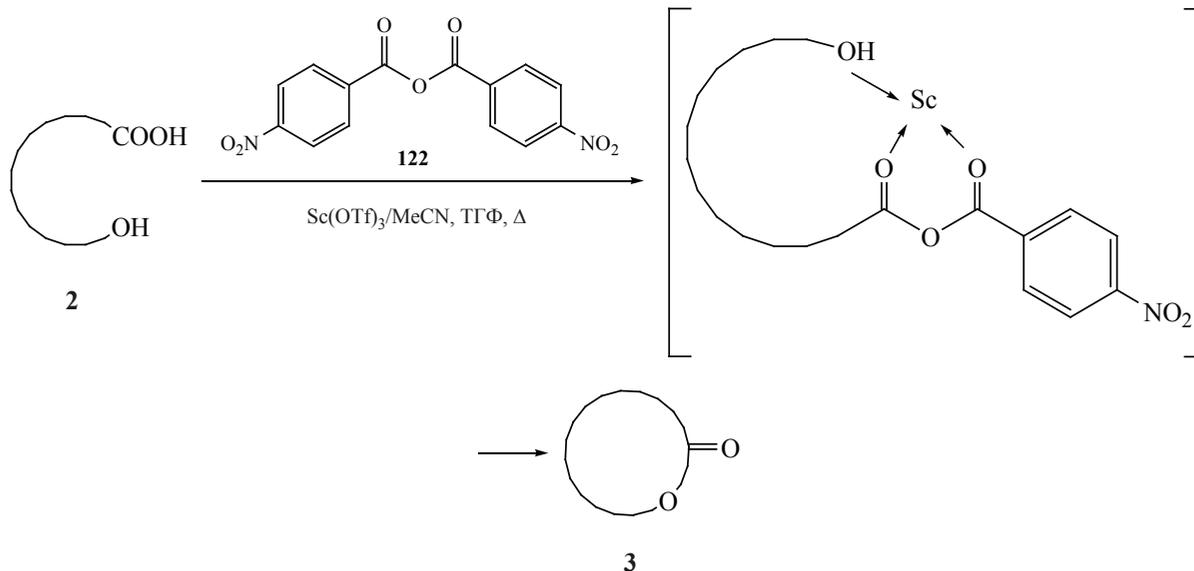
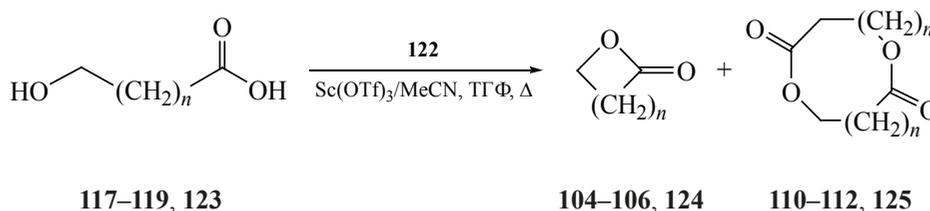


Схема 33



117–119, 123

104–106, 124

110–112, 125

проводить макролактонизацию необходимо при температурах ниже 80°C (схема 37).

Реагент Паломо ВОР-Сl **146** успешно использовался при циклизации гидроксикислоты **147** в синтезе хлоротриколида **148**, являющегося агликоном антибиотика хлоротрицина **149**, когда методики Ямагучи–Йонемицу и Боден–Кека давали очень низкие выходы (схема 38) [40].

Пептид-связывающие реагенты RuBOP **150** и RuBOP **151** также успешно применяются в синтезе макролактонов. Так, в синтезе антибиотика

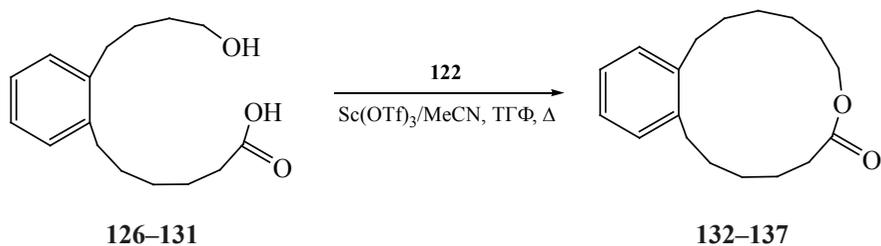
динемицина А **152** промежуточный эн-диинный трициклический макролактон **153** был получен из секо-кислоты **154** с выходом 51% с помощью RuBOP-опосредованной макролактонизации с последующей внутримолекулярной реакцией Дильса–Альдера при комнатной температуре (схема 39) [41].

RuBOP **151** был использован при циклизации гидроксикислоты **155** в синтезе (–)-спиносина А **156**, входящего в семейство инсектицидов с мощной активностью на широком спектре насекомых (схема 40) [42].

Таблица 4. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот

№ гидроксикислоты	<i>n</i>	№ монолактона	Число членов в цикле	Выход, %	№ дилактона	Число членов в цикле	Выход, %
117	5	104	8	71	110	16	<
118	6	105	9	52	111	18	3
119	7	106	10	87	112	20	1
123	13	124	16	99	125	32	1

Схема 34



Несмотря на то, что в этих исследованиях не приведены детали механизма реакции макролактонизации, очевидно, что она протекает через первоначальное образование ацил-оксифосфониевых интермедиатов [43].

Дициклогексилкарбодиимид (DCC, **157**) в присутствии пиридина давно известный эффективный этерифицирующий агент (рис. 5) [44]. В реакциях макроциклизации он используется обычно совместно с DMAP. Данная методика применяется

Таблица 5. Зависимость выходов макроциклов от длины углеродной цепи исходных гидроксикислот

№	Гидроксикислота	№	Бензолактон	Выход, %
126		132		53
127		133		66
128		134		66
129		135		74
130		136		65
131		137		60

Схема 35

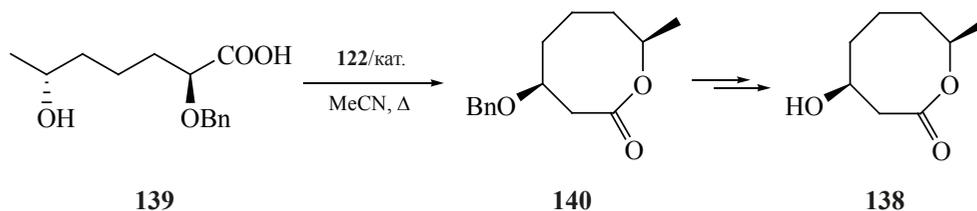


Таблица 6. Зависимость выходов макроциклов от используемого катализатора

Катализатор	Выход 140 , %
Hf(OTf) ₄	67
Sc(OTf) ₃	44
TMSCl и Ti (IV)	0

довольно редко, главным образом из-за образования нереакционноспособного побочного продукта *N*-ацилмочевины **158** (схема 41).

Действительно, основным продуктом макролактонизации 15-гидроксипентадекановой кислоты **123** является побочный продукт *N*-ацилмочевина

160, а гексадеканолд **124** выделяется с выходом лишь 4% (схема 42) [44].

В синтетических исследованиях по синтезу антибиотика кольлетодиола **161** Кек и Боден показали решающую роль стадии переноса протонов с использованием DMAP·HCl для предотвращения

Схема 36

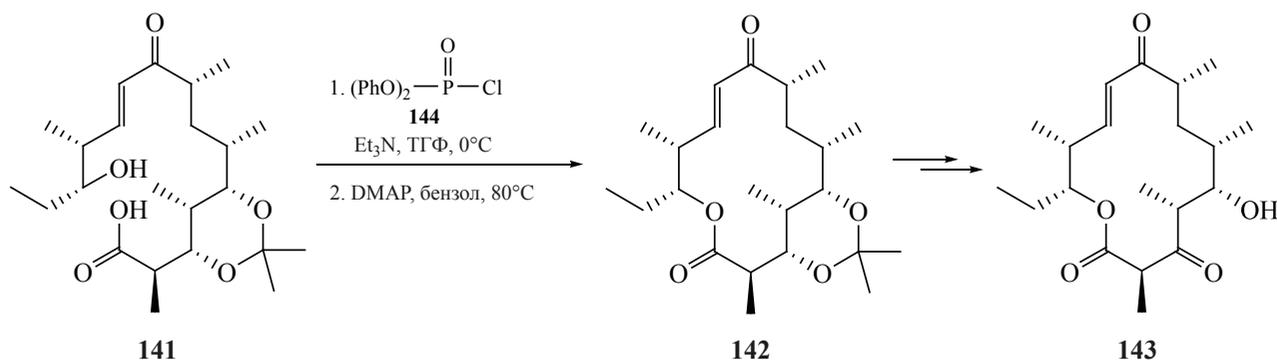


Схема 37

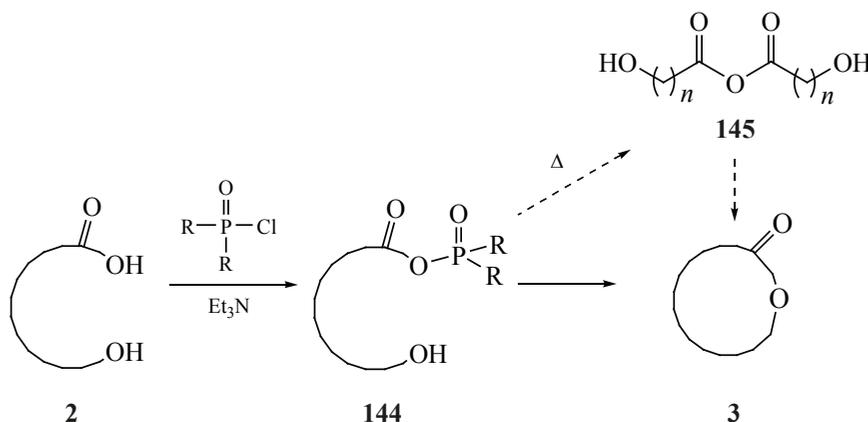
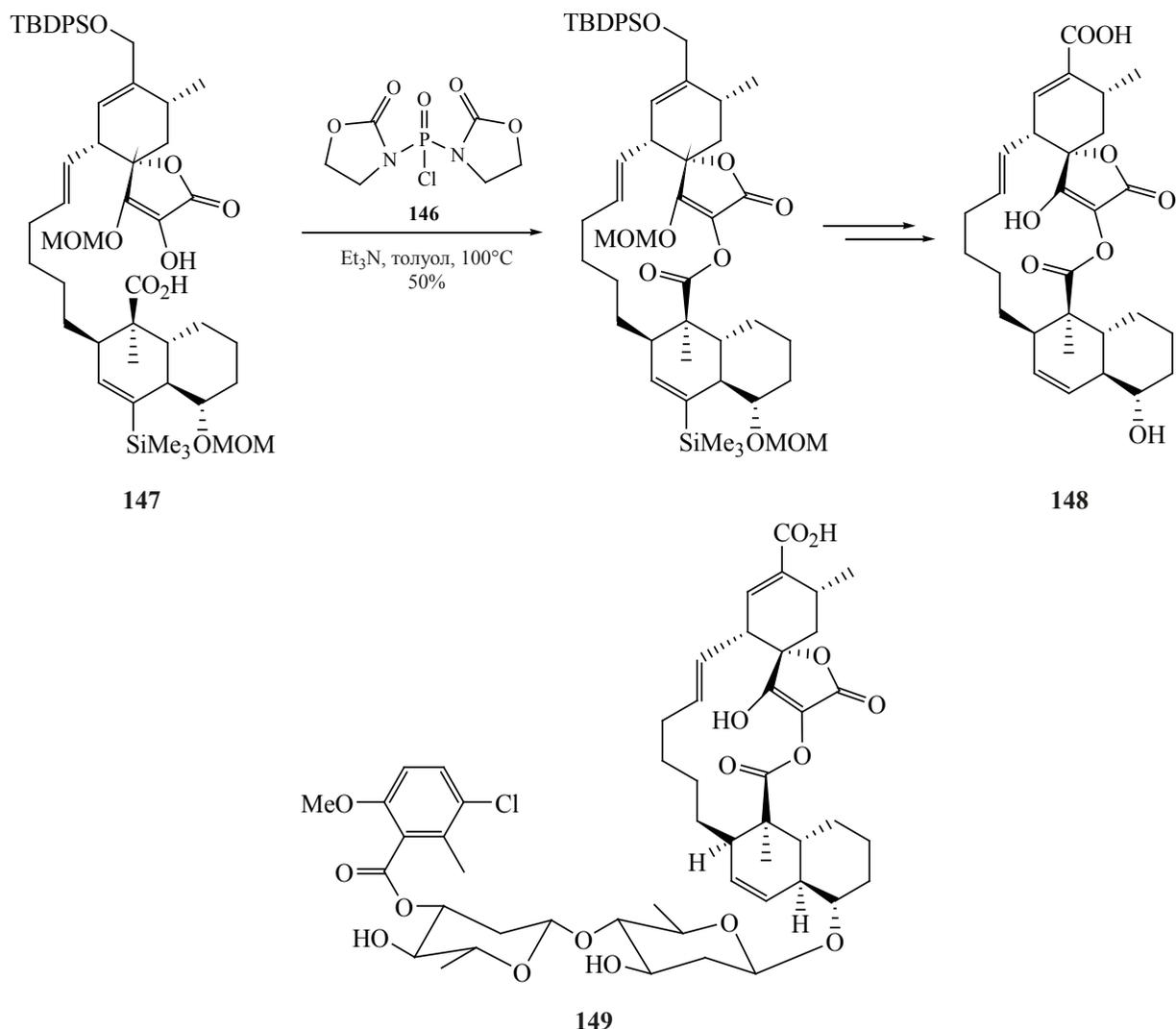


Схема 38



образования нежелательного побочного продукта при циклизации секо-кислоты **162** и получения дилактона **163** с выходом 82% [45] и гексадеканоида **124** – 95% (схема 43) [44].

Потенциал этой так называемой методики Боден–Кека был быстро выявлен и использовался в ряде синтезов биологически активных соединений [46].

Кроме того, несколько других источников протонов были использованы в макролактонизации типа Боден–Кека.

Так, система DMAP–трифторуксусная кислота была применена при циклизации секо-кислоты **164** в синтезе анса-гликозида **165** – циклофана, в котором *para*-положения бензольного кольца свя-

заны мостиками по меньшей мере из 10 атомов (схема 44) [47].

Другая система DMAP–TsOH использовалась для циклизации гидроксикислоты **166** при получении двух эпимерных депсипептидов турнагаинолидов А **167** и В **168**, выделенных из бактерий *Bacillus* (схема 45) [48].

Основным недостатком, реагента DCC, который обычно используется в избытке и «гасится» метанолом в уксусной кислоте, является сложное удаление флеш-хроматографией побочного продукта – мочевины **159**. Поэтому появилось несколько модификаций этерифицирующих реагентов, являющихся в основном водорастворимыми мочевинами.

Схема 39

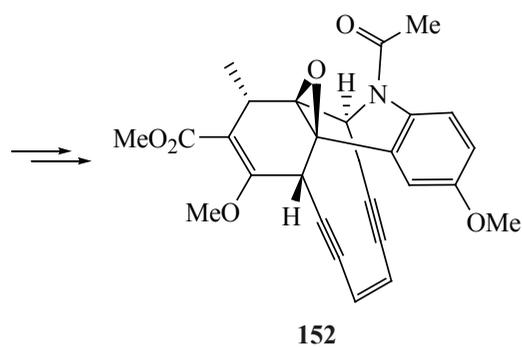
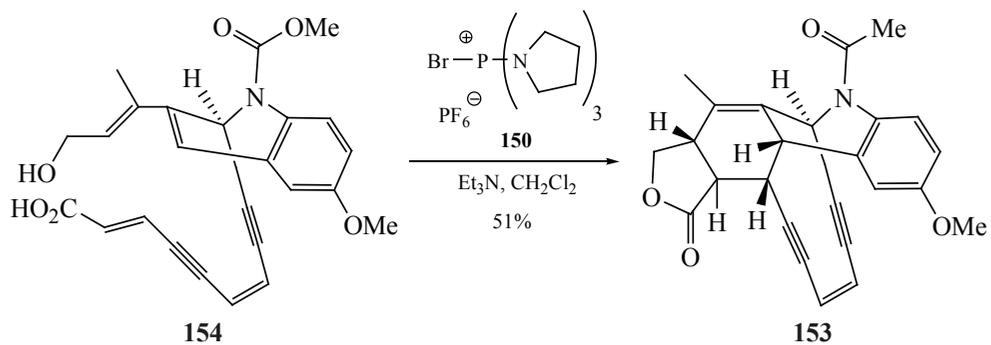
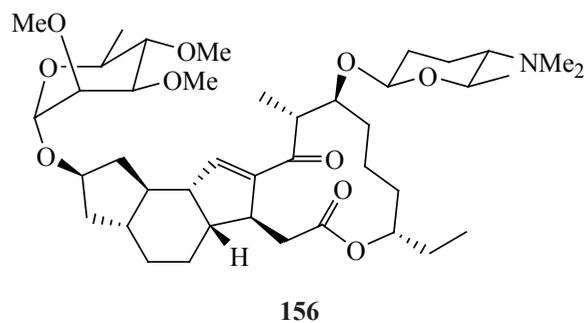
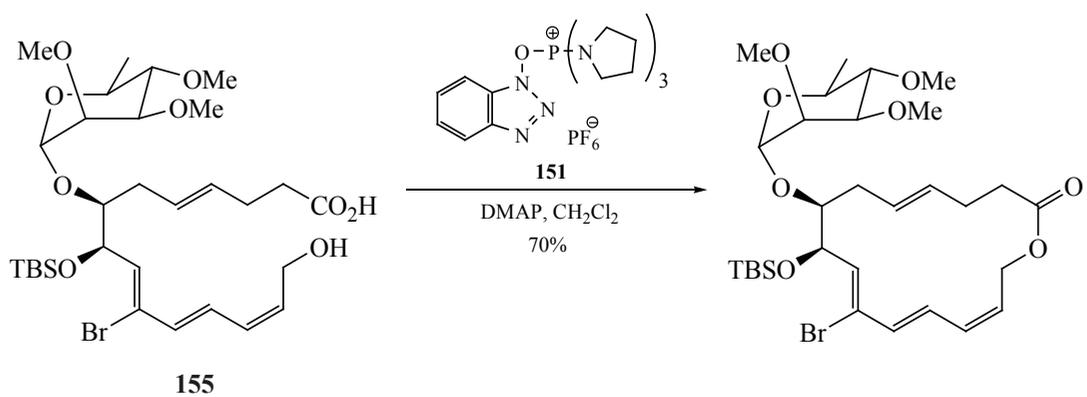


Схема 40



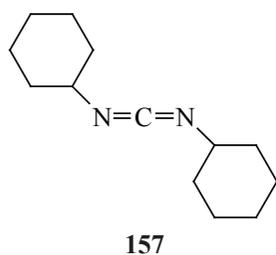


Рис. 5. Структура дициклогексилкарбодиимида

Так, Косиенски применял *N*-циклогексил-*N'*-(*b*-[*N*-метилморфолино]-этил)-карбодиимид *para*-толуолсульфонат (**169**) в присутствии DMAP-TFA при циклизации секо-кислоты **170** в общем синтезе морского циклодепсипептида джаспамида **171** (схема 46) [49].

1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (**172**), в виде его гидрохлорида используется более широко, например, при циклизации гидроксикислоты **173** в синтезе антибиотика бафиломицина **174** (схема 47) [50].

Высокоосновный DMAP иногда бывает вреден для процесса макролактонизации. Например, в синтезе антибиотика памамицина-607 **175**, выделенного из бактерий *Streptomyces alboniger* и *S. aurantiacus*, методики Кори–Николау–Герлаха, Мукаяма и Ямагучи–Йонемицу при циклизации секо-кислоты **176** не давали лактон **177**, тогда как «обычный» вариант Ямагучи приводил к полной эпимеризации C² центра. Система DCC–пиридин–PPTS была единственной, которая приводила к макродиолиду **177** с хорошим выходом (схема 48) [51].

В макролактонизации также применялись дегидратирующие реагенты: *N,N,N,N*-тетраметилхлорформомидиний хлорид (**178**) и 1,3-диметил-2-хлоримидазолий хлорид (**179**) (рис. 6) [52].

Эти реагенты обычно синтезируют *in situ* нагреванием растворов соответствующих мочевины **180** или **181** с оксалилхлоридом. После упарива-

Схема 41

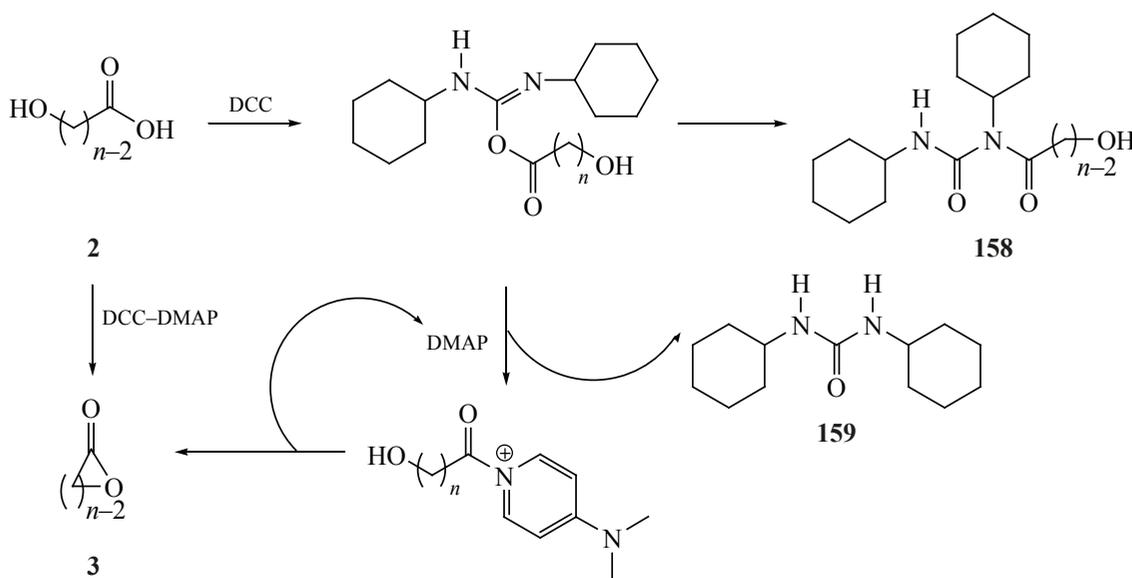


Схема 42

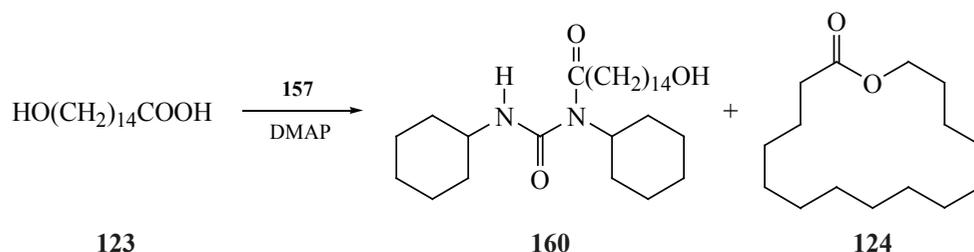


Схема 43

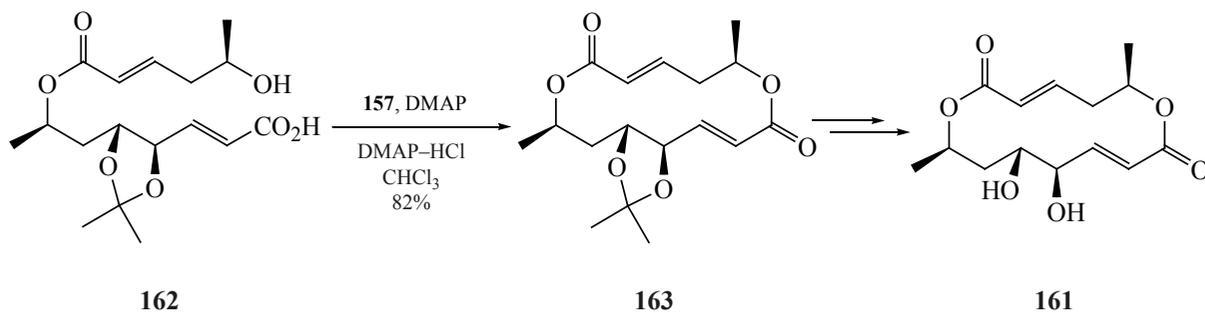


Схема 44

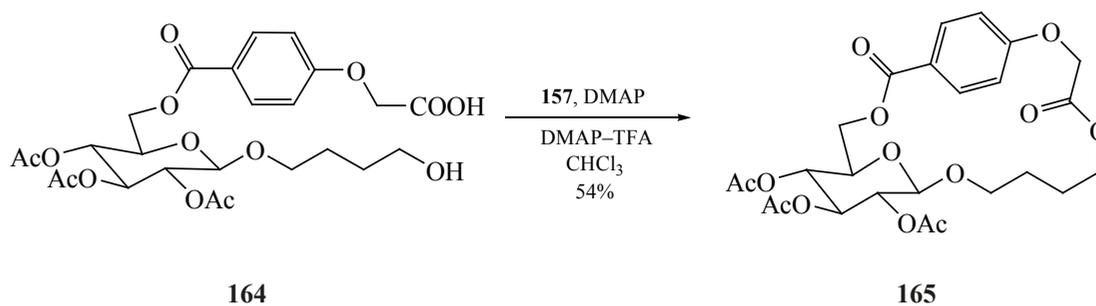


Схема 45

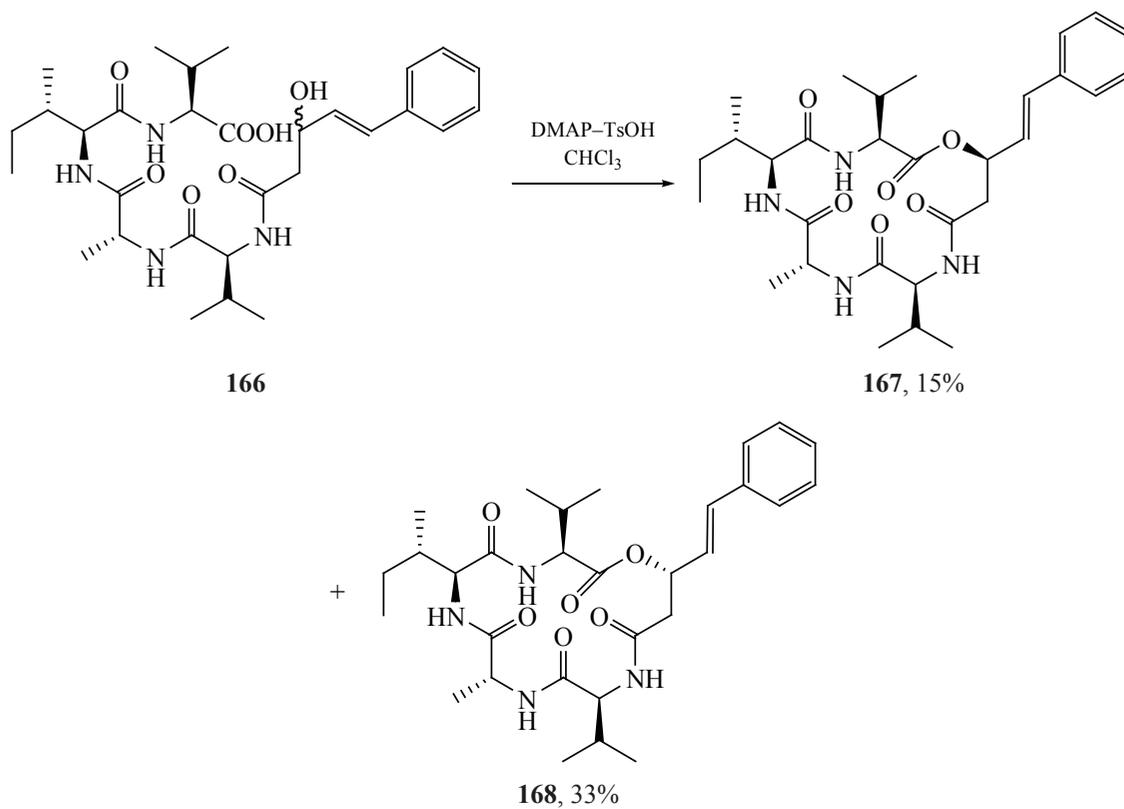


Схема 46

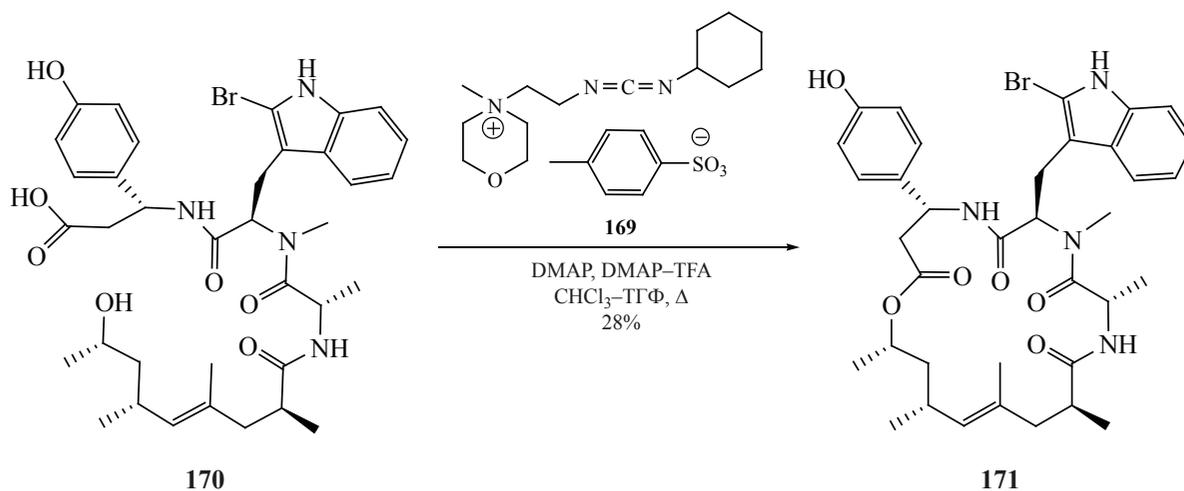
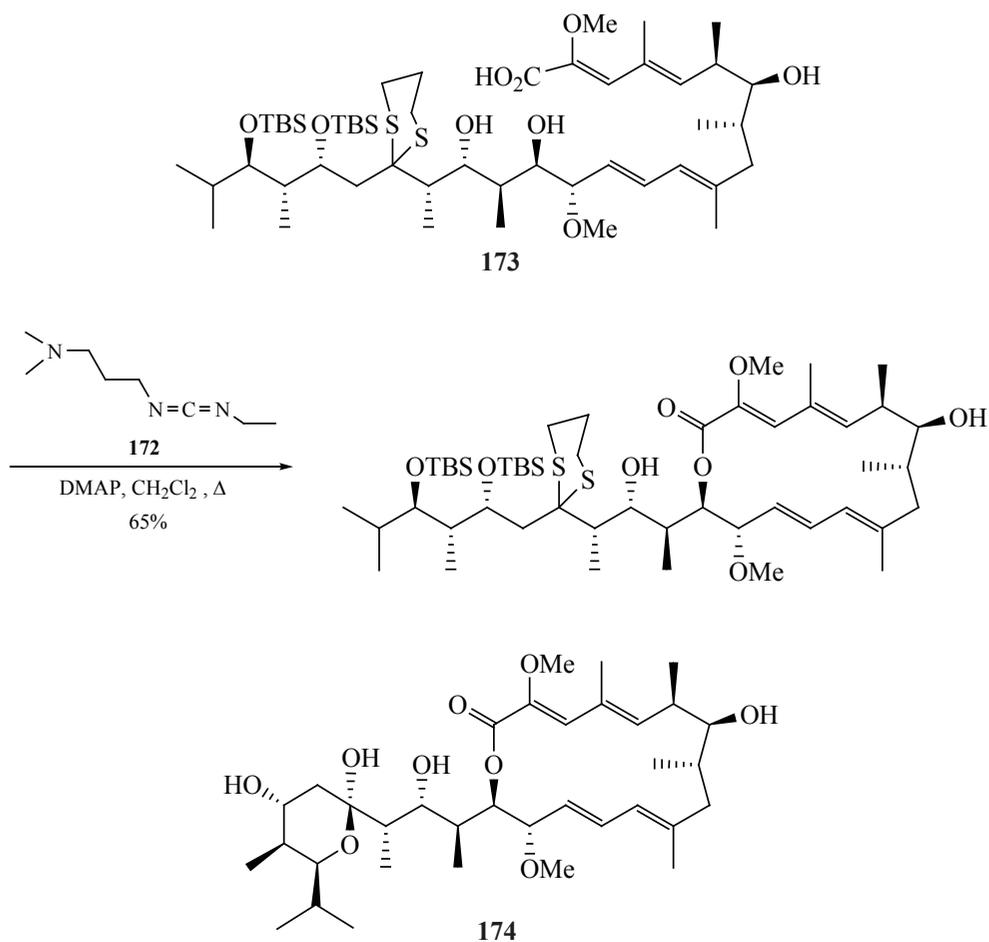


Схема 47

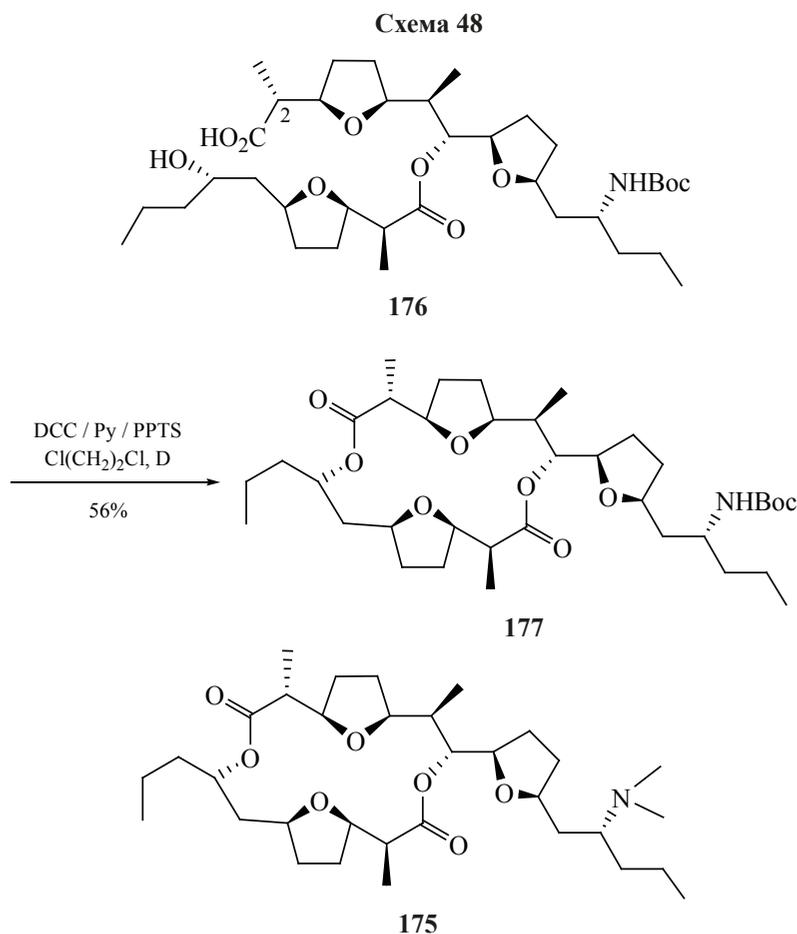


ния растворителя и избытка оксалилхлорида остаток растворяют в ацетонитриле и медленно добавляют раствор коллидина и секо-кислот **2** в смеси эфир-ацетонитрил при комнатной температуре с

получением соответствующих лактонов **3** с хорошими выходами (схема 49).

Так, при использовании *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформомидиний хлорида (**178**) для макро-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021



циклизации 12-гидроксидодекановой (**121**) и 15-гидроксипентадекановой (**123**) кислот выходы лактонов **108** и **124** составили 90 и 54% соответственно [53].

1,3-Диметил-2-хлоримидазолий хлорид (**179**) нашел применение в селективной димеризации секо-кислоты **182** в синтезе гликолипида цикловирацина В₁ **183**, обладающего высокой антивирусной активностью. В работе [54] показано, что добавление катиона калия имеет решающее значение для селективности: в этом случае макродилактонизация, как полагают, протекает за счет формирования вокруг него полости определенного размера (схема 50).

В 1980-х гг. был разработан протекающий с двойной активацией метод макролактонизации (и этерификации) с применением для дегидратации Вu₂SnO (схема 51) [55].

Этот метод, проводимый в кипящем мезитиле (165°C) с использованием аппарата Дина–

Старка, нашел применение в синтезе макролактона **184** из 12-гидрокси-9*E*-октадеценной кислоты (**185**) (схема 52) [55].

Применение дистанноксанов **186** (X = Cl) и **187** (X = NCS) (20%) описано в работе [56]. Интересно, что в отличие от реакций, катализируемых Вu₂SnO, процесс практически необратим, так что аппарат Дина–Старка не требуется, и реакция циклизации секо-кислот **123** и **188** в макролактоны **124** и **189** может быть проведена в условиях умеренного разбавления (схема 53).

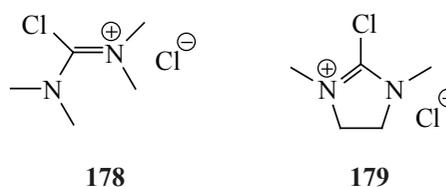
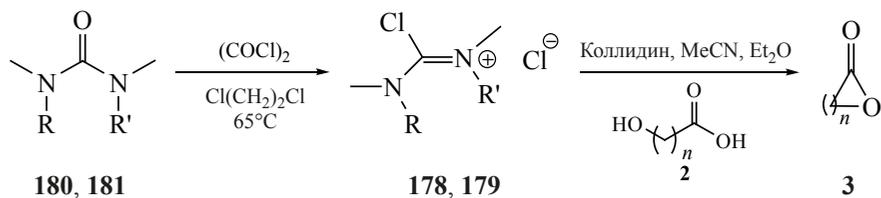


Рис. 6. Структуры *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформимидиний хлорида (**178**) и 1,3-диметил-2-хлоримидазолий хлорида (**179**)

Схема 49



R, R' = H (**180, 178**); R, R' = CH₂CH₂ (**181, 179**).

Термолиз диоксоленона **190** является известным процессом получения производных β-ацетилкетена **191** в относительно мягких условиях (при кипячении в толуоле). Промежуточный кетеновый продукт **191** может быть внутримолекулярно схвачен кислородным нуклеофилом с получением соответствующего макролактона **192** (схема 54) [57].

Эта методология нашла синтетическое применение в демонстрирующей впечатляющую региоселективность циклизации секо-кислоты **193**, содержащей несколько гидроксильных групп, в восьмичленный лактон **194** – полупродукт в синтезе пиран-полуацеталь содержащего цитотоксического макролида каллипелтозида А **195**, выделенного из морской губки *Callipelta* sp. (схема 55) [58].

Схема 50

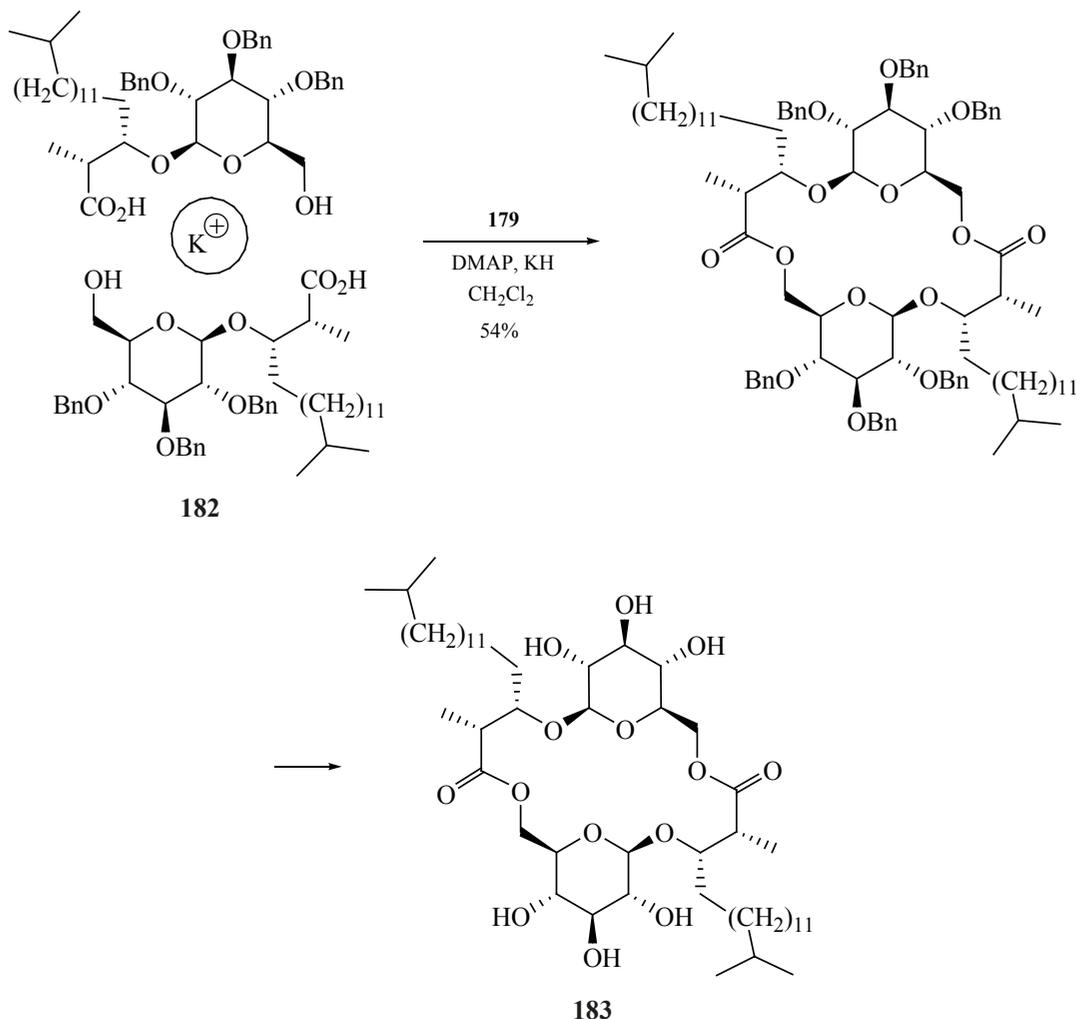


Схема 51

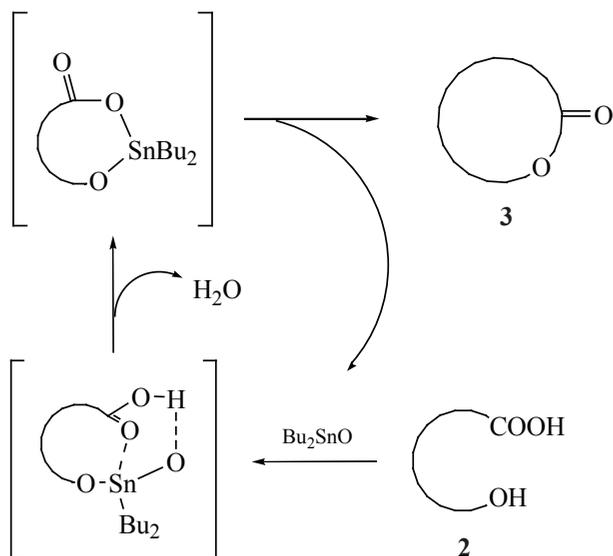


Схема 52

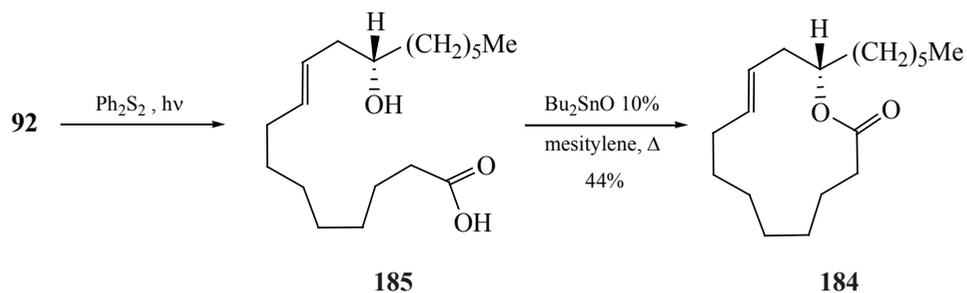
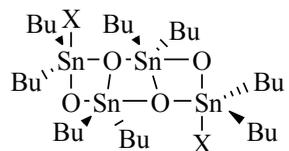
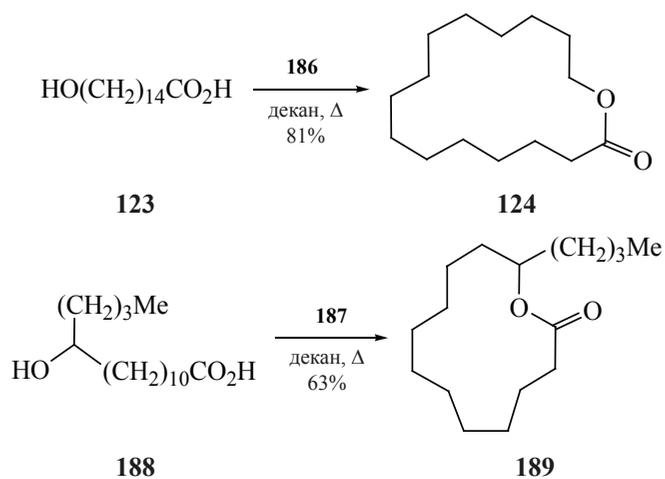
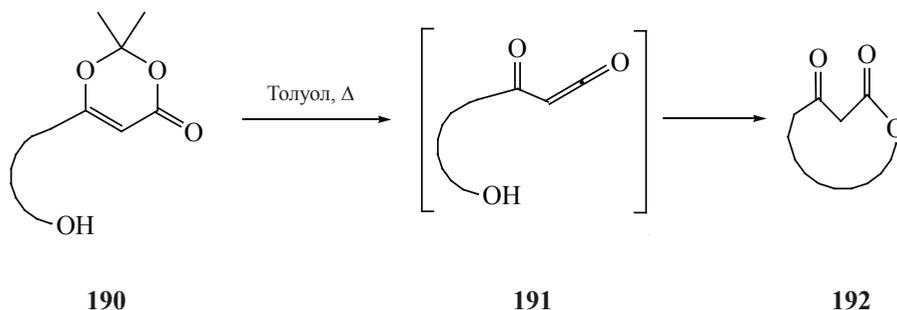


Схема 53



X = Cl (186), NCS (187).

Схема 54



Циклизацию ациклического предшественника **196** возможно провести в присутствии гидрида натрия в ТГФ даже при комнатной температуре, получая лактон **197** – полупродукт в синтезе салицилигаламида **198** – цитотоксического макролида, выделенного из морской губки *Haliclona* sp. (схема 56) [59].

Интермедиат алкилкетена также может быть получен из β -кетозфира **199** вместо диоксолено-

нов, что продемонстрировано циклизацией его в макролактон **200** в синтезе агликона каллипелтозида **201** (схема 57) [60].

Удивительная региоселективность образования восьми- **202**, а не 15-членного лактона наблюдается при макролактонизации по Бекману соединения **203** (схема 58) [61].

Кислотно-катализируемая термодинамически управляемая *транс*-лактонизация гидроксилакто-

Схема 55

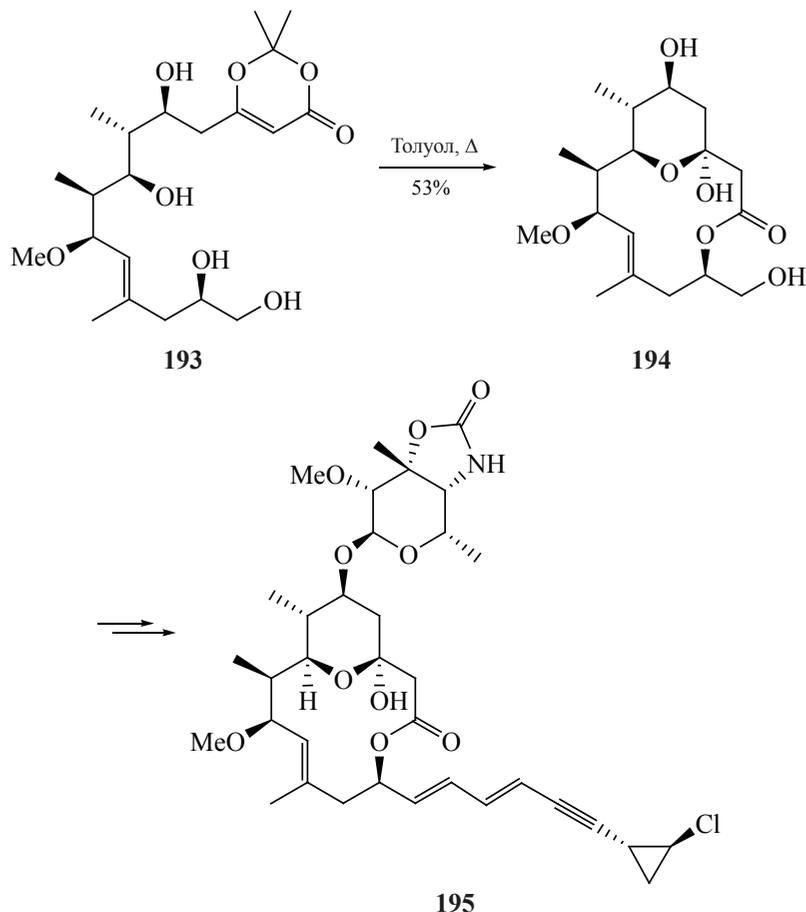


Схема 56

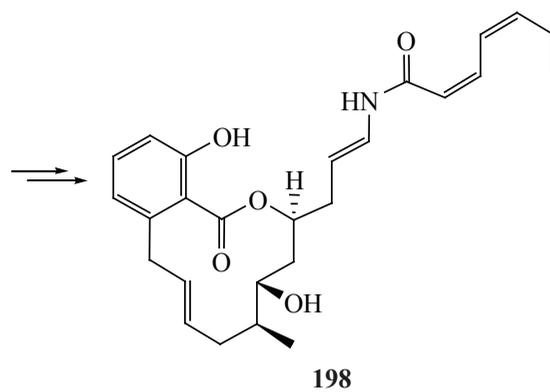
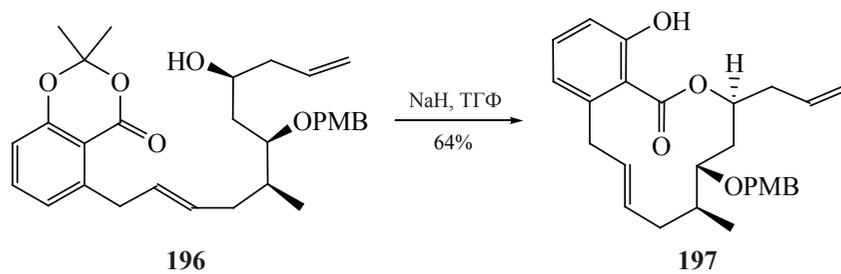


Схема 57

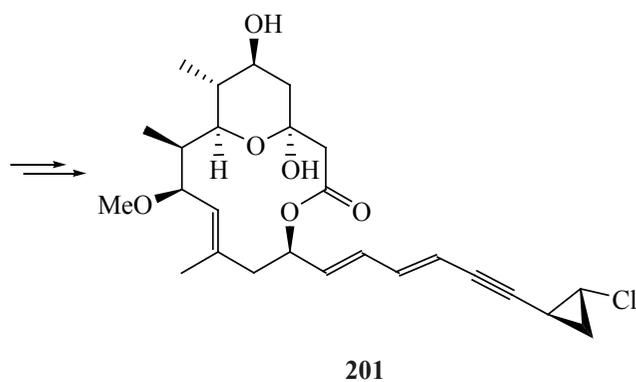
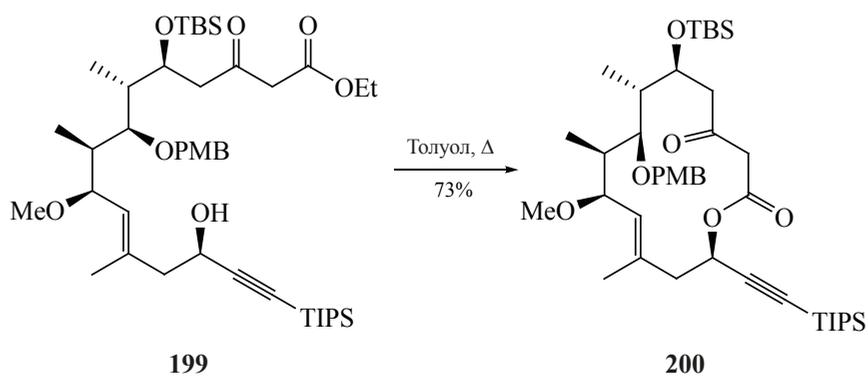


Схема 58

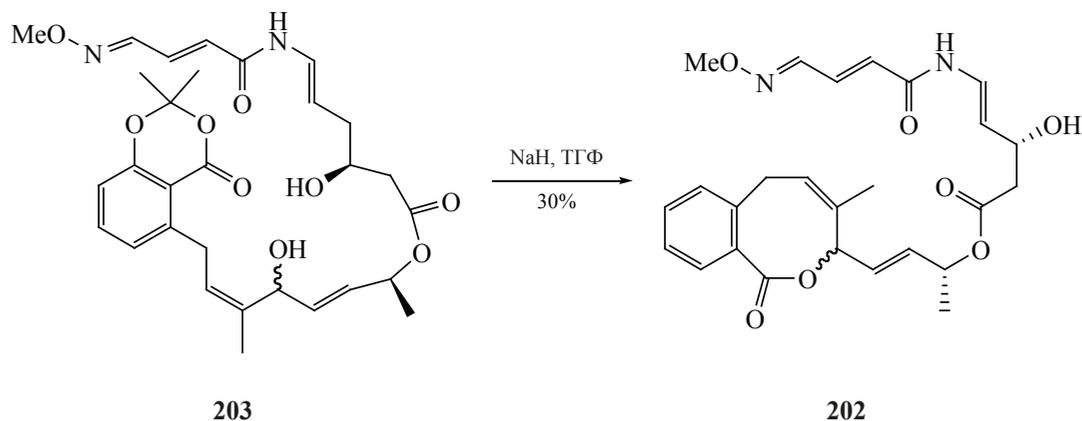
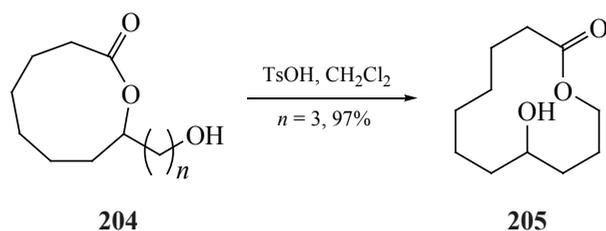


Схема 59



нов **204** была изучена Кори и Николау [62]. Она проходила с высокими выходами для $n = 1-3$, с увеличением n скорость взаимопревращений уменьшалась, так как все бóльшие размеры кольца формируются в переходном состоянии. Так, 9-тичленный лактон **204** превращается в 12-тичленный с выходом 97% (схема 59).

Аналогичный процесс при катализе камфорсульфокислотой, протекающий с 11-тичленным тилолактоном **206**, дает 12-тичленный **207** с хорошим выходом, что использовано в синтезе метинолида **208** – агликона антибиотика метимицина (схема 60) [63].

Описаны также основная и кислотная *транс*-лактонизации с сокращением цикла природных соединений. Эти подходы нашли применение для получения 12-тичленного макролида – антибиотика эритромицина А **209** [64] – из 14-тичленного предшественника **210** при дополнительном воздействии микроволнового облучения (схема 61, табл. 7).

Методология двухэтапного процесса Гауса и Кита–Троста основана на синтезе винилового эфира с последующей макролактонизацией, катализируемой кислотой.

В методике Гауса виниловый эфир **211**, полученный взаимодействием карбоновой кислоты **2** с

Схема 60

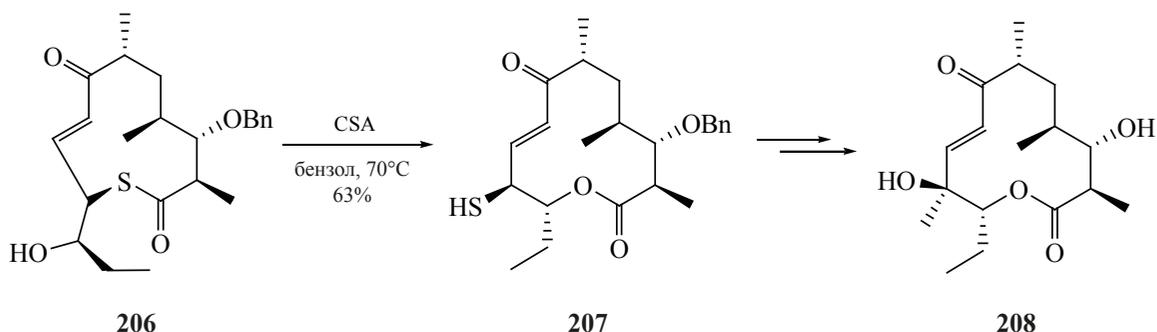


Схема 61

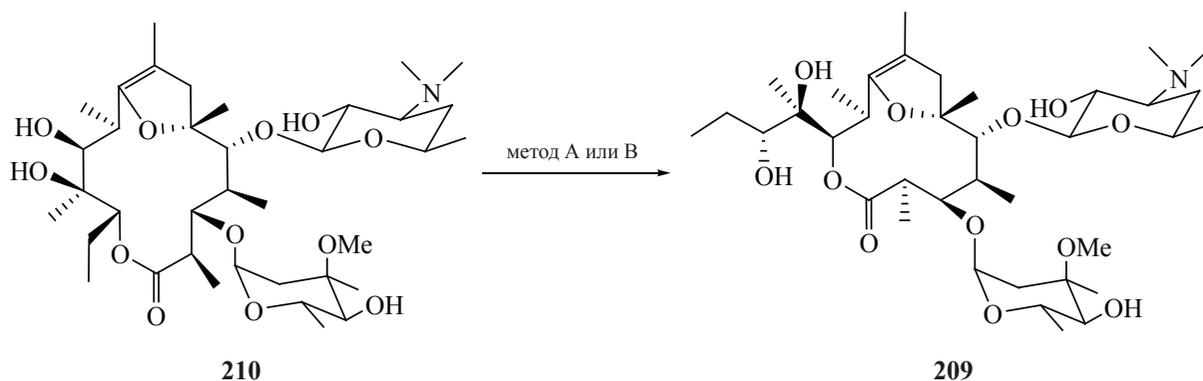


Таблица 7. Зависимость выхода макроцикла (209) от условий проведения реакции

Метод	Реагенты	Мощность микроволнового излучения, В	Температура, °С	Выход, %
А	K ₂ CO ₃ , Bu ₄ NBr, ДМФА	200	130	58
	Bu ₄ NBr, ДМФА	200	130	72
	Al ₂ O ₃ (рН 6.5–7.5)	400	180	63
В	SiO ₂	400	180	76

4-(диметиламино)бут-3-ин-2-оном **212**, обрабатывают камфорсульфокислотой (1–5%), получая соответствующий лактон **3** (схема 62) [65].

Эта методика использовалась для циклизации гидроксикислоты **213** до макролактона **214** в синтезе брефельдина А **215** – антибиотика, производимого грибами *Eupenicillium brefeldianum* (схема 63) [65].

В макролактонизации Кита–Троста виниловые эфиры **216** образуются через рутений-катализируемые реакции [66] карбоновых кислот **2** с коммерчески доступным этоксиацетиленом **217**. Выделенный хроматографически виниловый эфир **216** далее лактонизуется в кислой среде (CSA или TsOH, 10 мол %) (схема 64) [67].

Эта методика применялась в макролактонизации секо-кислоты **218** до макролактона **219** в раз-

Схема 62

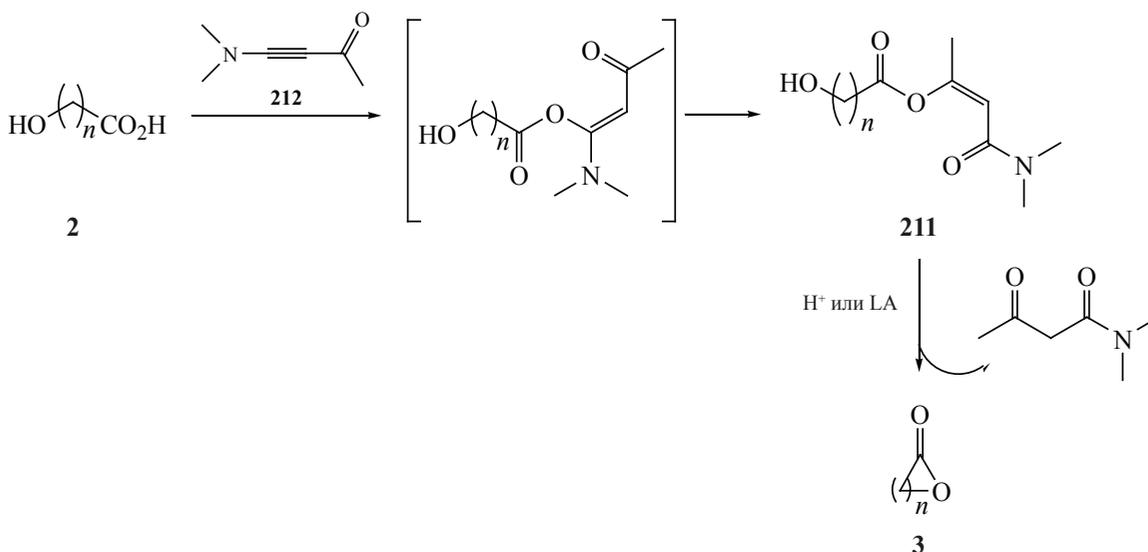


Схема 63

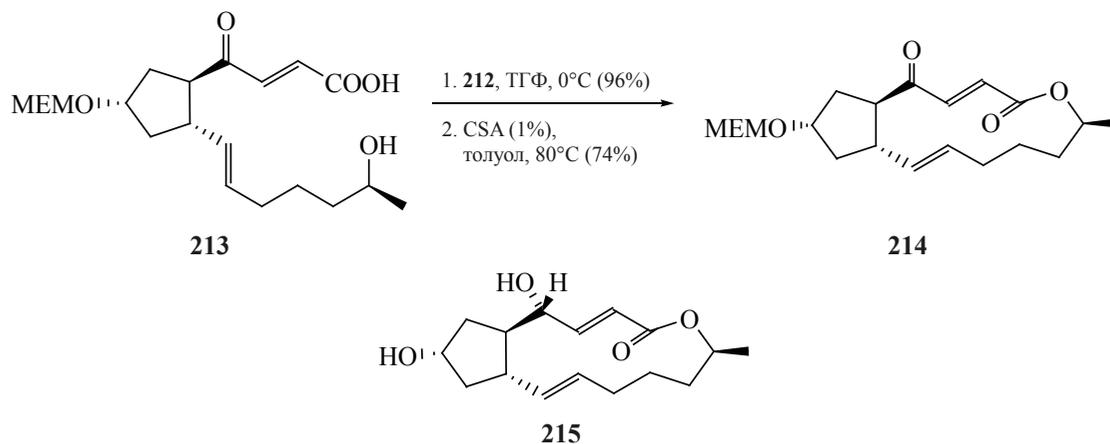


Схема 64

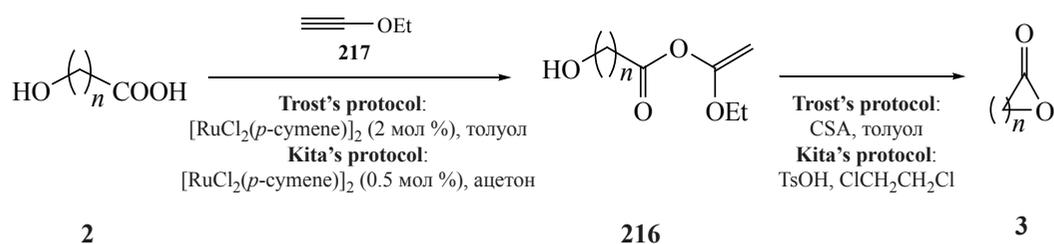
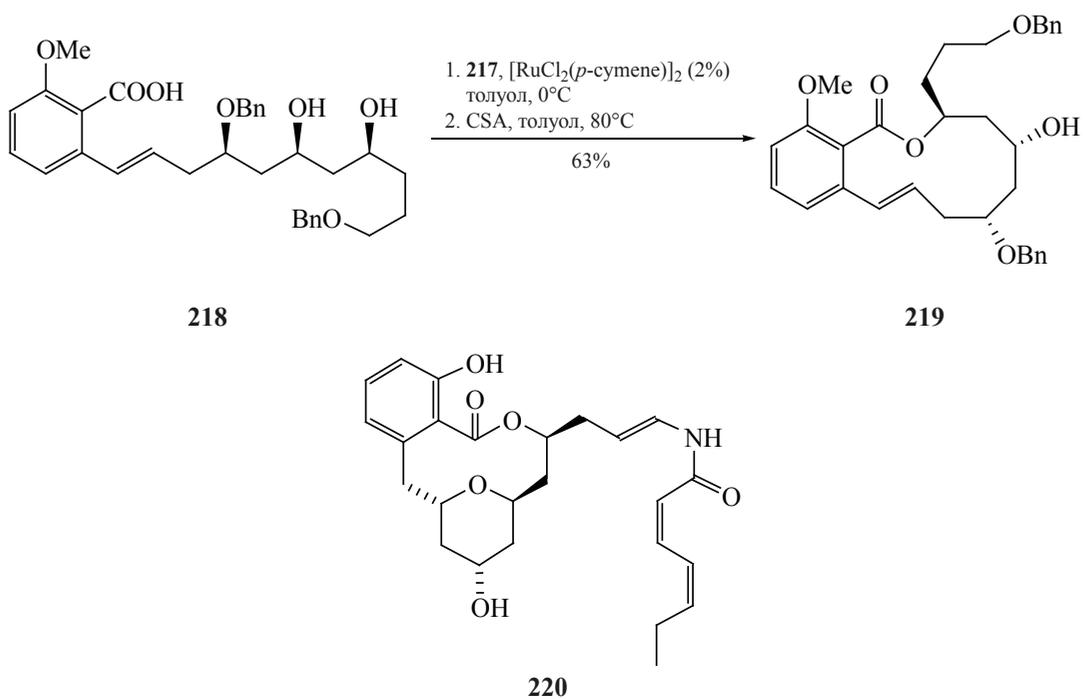
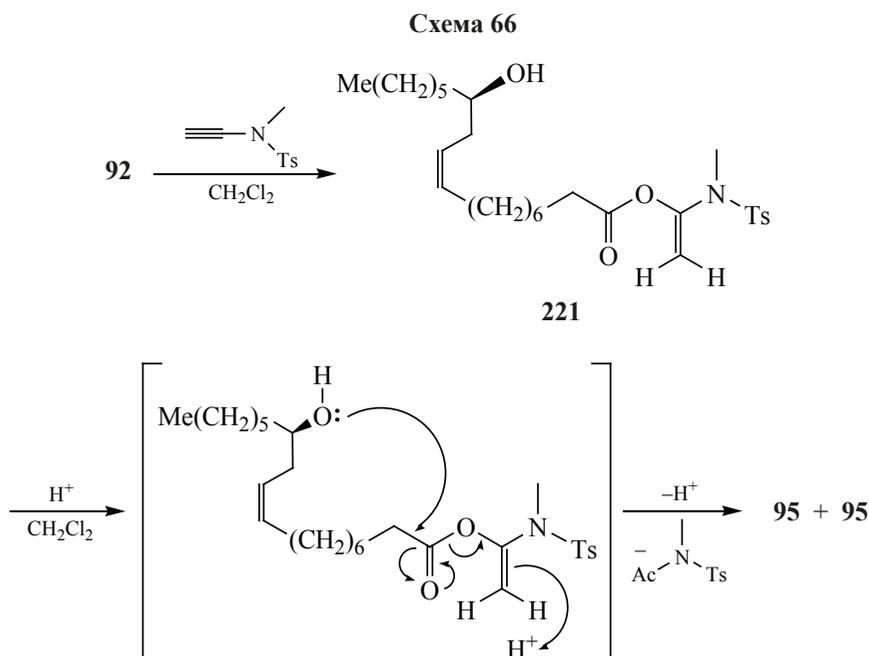


Схема 65





мер-селективном синтезе природного соединения апикуларена **A 220** [68] с цитотоксическими свойствами (схема 65).

Недавно сообщалось [69] о еще одном синтезе макролактонов через промежуточные виниловые эфиры. На примере рицинолевой кислоты **92** показано, что ее трансформация в эфир **221** с последующей кислотной обработкой, приводит преимущественно к образованию моно-лактона **94**. Показано, что в данной реакции эффективны кислоты Льюиса и Бренстеда, но наилучшие результаты достигнуты при использовании TsOH (схема 66, табл. 8).

Нарасака описал использование (метилтио)метилловых эфиров в макролактонизации. В синтезе пирролизидинового алкалоида интеггермина **222**, выделенного из *Crotalaria incana*, исходный эфир **223** «активируется» окислением, а затем спиртовая функция депротонируется с получением соответствующего макролактона **223** (схема 67) [70].

Берк разработал методику использования трихлорэтиловых эфиров в присутствии основания в синтезе дигидропиранильных макролактонов. Применение солей калия, в частности K_2CO_3 , необходимо для активации процесса макролактонизации секо-предшественника **225** до макролактона

Таблица 8. Зависимость выходов лактонов от используемого катализатора

Катализатор H^+	Выход моно-лактона 94 , %	Выход ди-лактона 95 , %
Sc(OTf) ₃	23	5
Yb(OTf) ₃	19	7
Cu(OTf) ₂	35	6
CuOTf	32	7
Zn(OTf) ₂	43	10
Bi(OTf) ₃	42	8
CSA	63	13
Fe(OTf) ₃	34	18
PTSA·H ₂ O	91	0

Схема 67

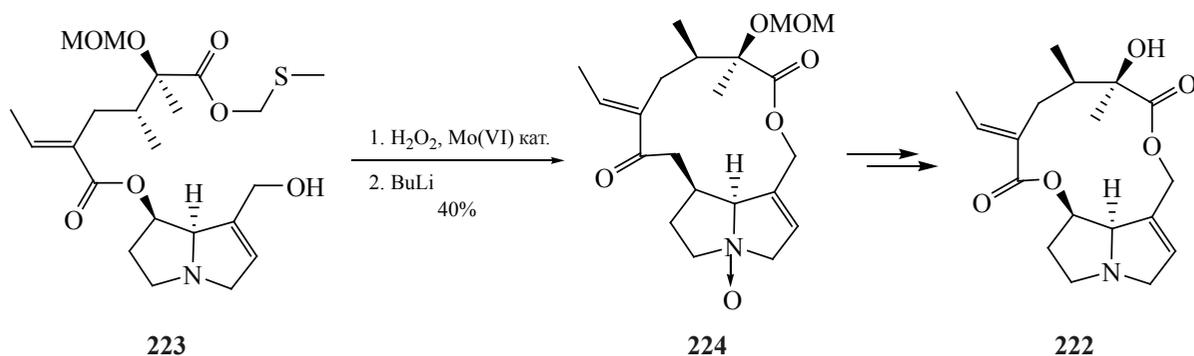
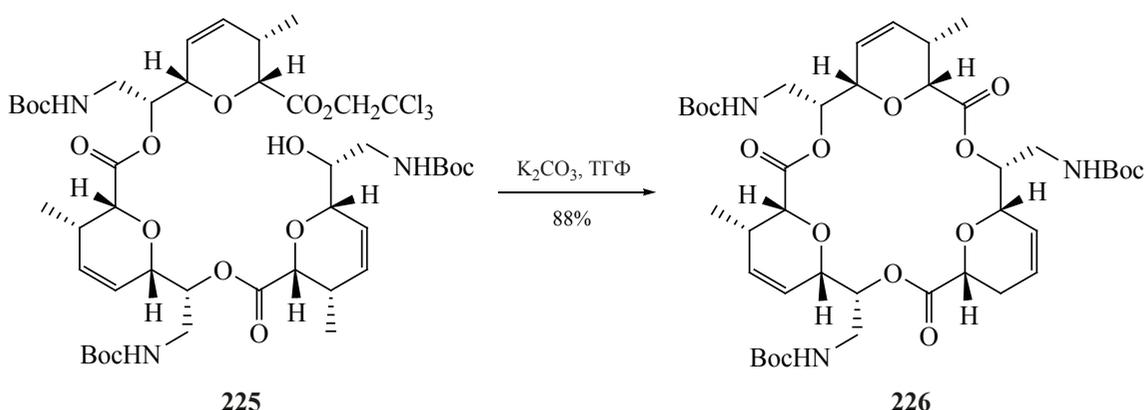


Схема 68



226 как представителя класса ионофоров. В присутствии карбонатов натрия или лития циклизация не происходит (схема 68) [71].

Цианометилловый эфир **227** был зациклизован Панеком в промежуточный лактон **228** в синтезе апикулярена А **220** (схема 69) [72].

В макроциклизации также широко используется реагент Паломо, представляющий собой оксим

бисдипиридилзамещенного кетона **229**. Несмотря на то, что полученный из него и гидроксикислоты **2** оксимозэфир **230** пространственно сближает гидрокси- и карбокси-функции, он является стабильным и без дополнительной активации не лактонируется. Лишь обработка промежуточного медьсодержащего комплекса **231** фторидом пиридиния приводит к макроциклу **3** (схема 70).

Схема 69

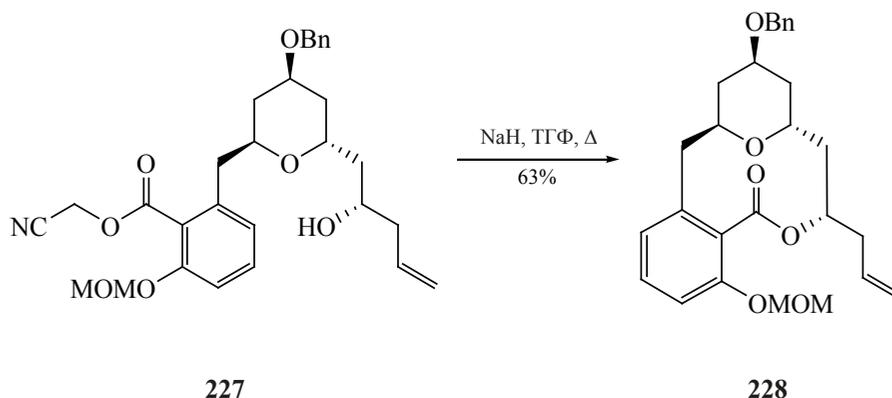
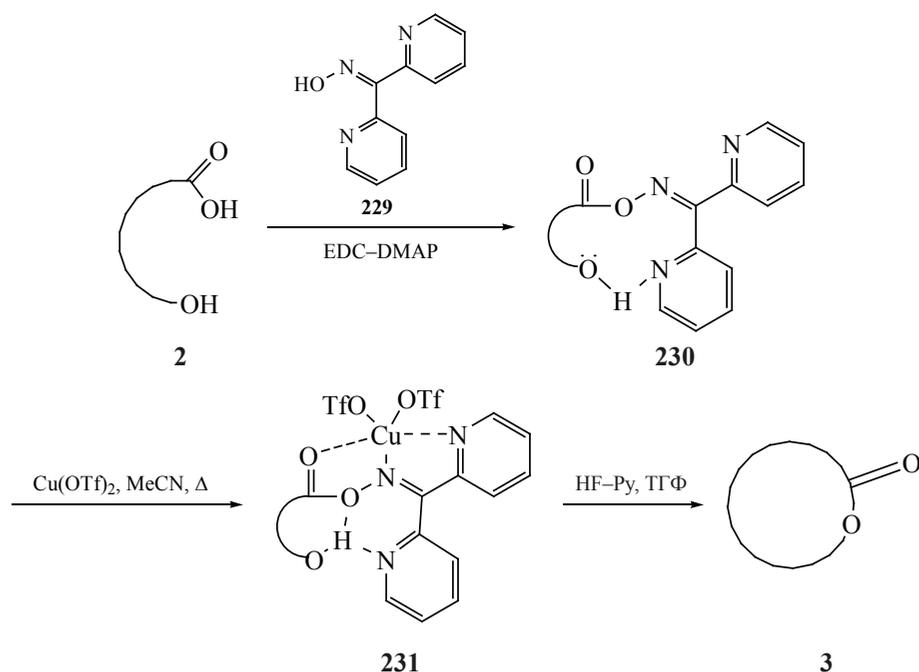


Схема 70



Этот подход был применен при циклизации секо-кислоты **232** в синтезе депсипептида гаполазина **233**, обладающего противоопухолевым действием (схема 71) [73].

Ранее описанный олово-содержащий реагент **187** являлся эффективным для переэтерификации метилового эфира гидроксикислоты **234** в её селективной циклодимеризации в соответствующий дилактон **235** (схема 72) [74].

Пептид-связывающий реагент VID-Npy **236** также использовался в макролактонизации различных ω -гидроксикислот **2** с хорошими выходами через образование активированного эфира **237** (схема 73) [75].

Стратегия, основанная на расщеплении лактамов спиртами до соответствующих β -амино-

эфиров, была использована внутримолекулярно в общем синтезе 25-членного мощного иммуносупрессивного (-)-патеамина А из морских губок *Mycale* sp. [76]. Исходные условия для алкохолиза (NaHMDS в ТГФ) лактама **238** были слишком основными и поэтому заменялись на более мягкие условия Паломо (CH_2Cl_2 с Et_4NCN) в качестве растворимого источника цианида, с получением соответствующего макролактона **239** с выходами 59–68% через промежуточный ацилцианид (схема 74).

Используя липазу *Pseudomonas* при 40°C в неполярных растворителях, была выполнена переэтерификация $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Me}$ для $n = 12, 13, 14$ и 15 с выходами 38, 64, 78 и 80% соответственно [77].

Схема 71

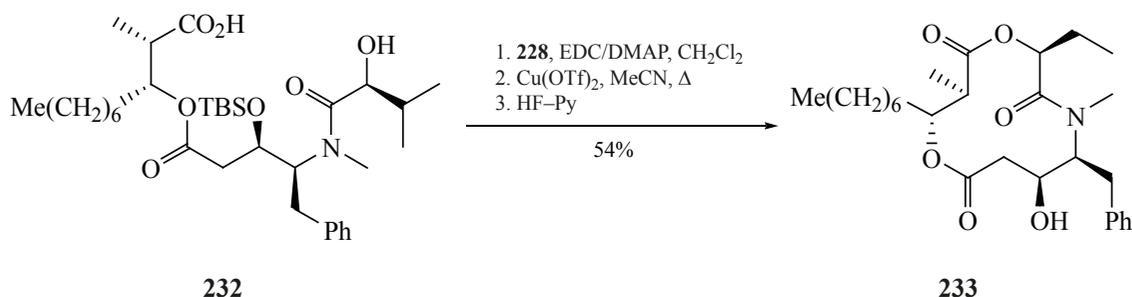


Схема 72

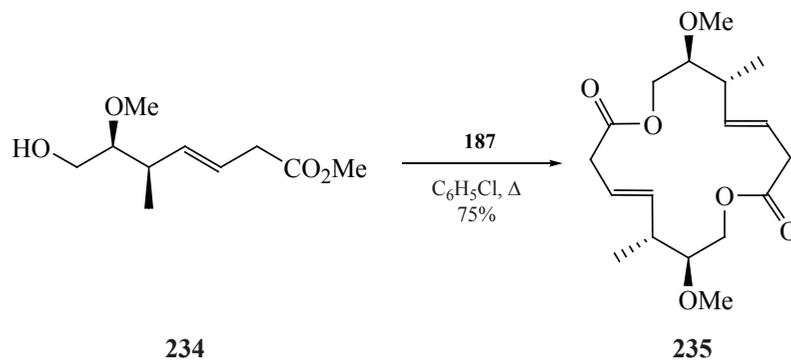
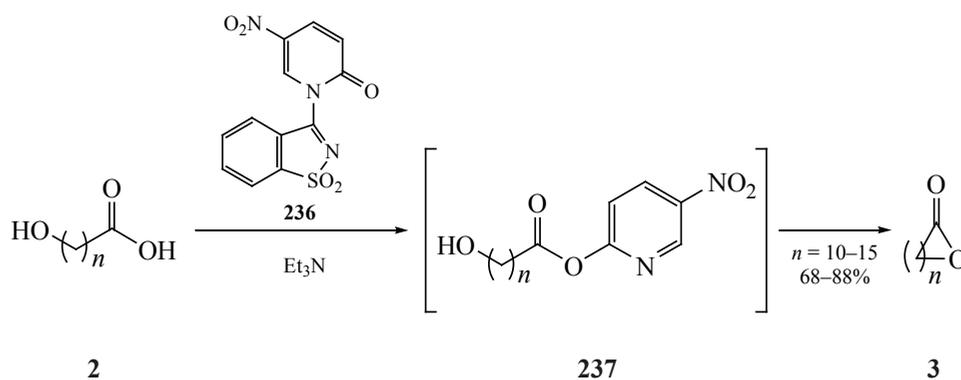


Схема 73



В статье [78] описан оригинальный способ получения макролактона **240** с хорошим выходом с помощью фотолактонизации ацетата *o*-хинона **241** через промежуточный диен-кетен **242** в синтезе метаболита лишайника (+)-аспицилина **243** (схема 75).

Позднее было установлено, что при декарбоксилировании карбоновых кислот в фотолитических условиях образуются концевые радикалы,

которые могут реагировать с электронодефицитными алкенами [79]. Внутримолекулярный вариант этой реакции позволил расширить макроцикл на два углеродных атома. Для этого исходный лактон **244** сначала преобразуется в моноакриловый эфир дикарбоновой кислоты **245**. Присутствие этих двух функций необходимо для заключительной макролактонизации в лактон **246**, который, в свою очередь, способен к тем же превращениям (схема 76).

Схема 74

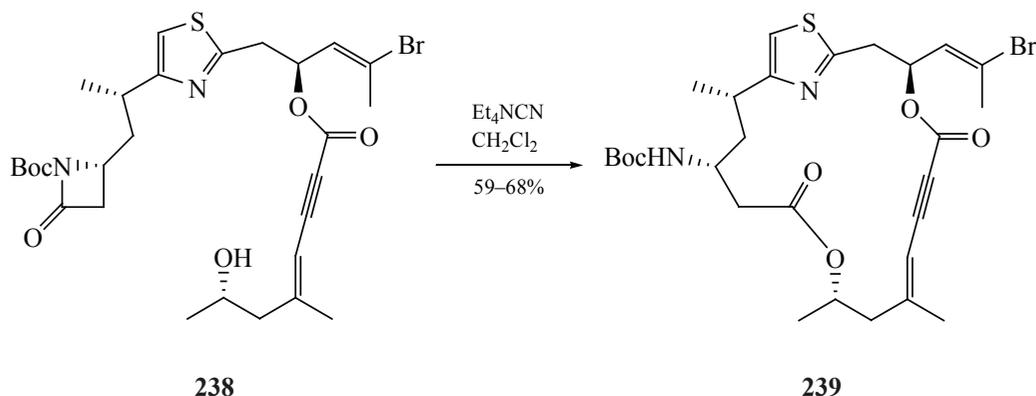
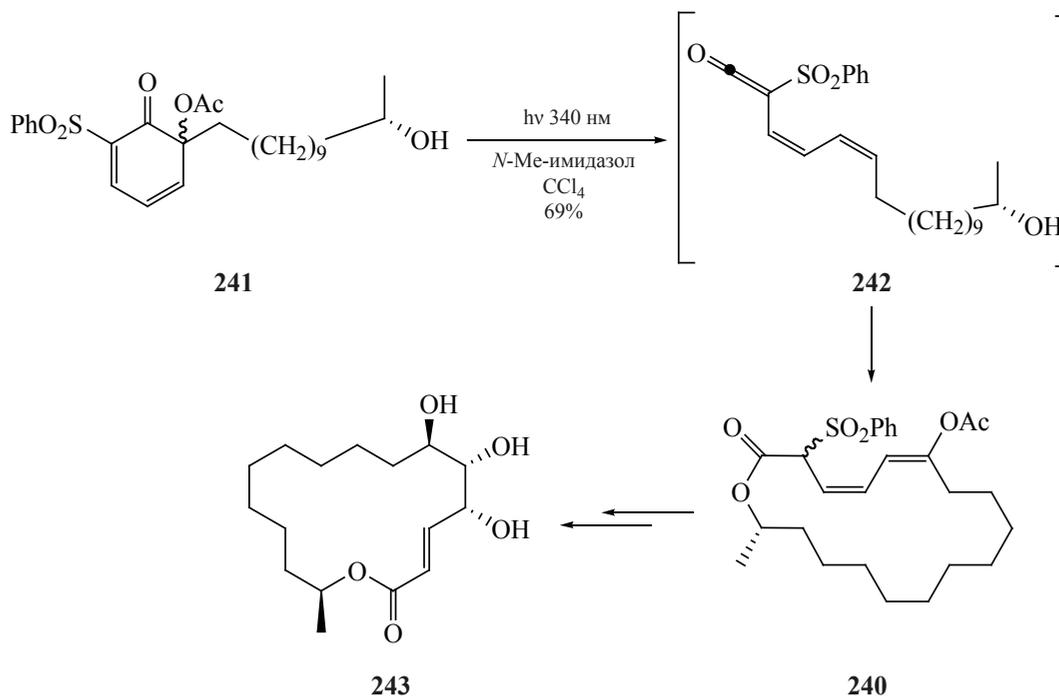


Схема 75



2. МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ С АКТИВАЦИЕЙ ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ

В 1976 году Мицунобу описал методику получения макролактонов **247**, основанную на активации спиртовой части секо-кислот **248** с использованием диэтилазодикарбоксилата (DEAD)

и трифенилфосфина [80]. В механизме реакции ключевым промежуточным звеном является получаемая *in situ* алкоксифосфониевая соль **249**, при этом макролактонизация протекает через внутримолекулярную S_N2 реакцию с инверсией конфигурации спирта (схема 77).

Схема 76

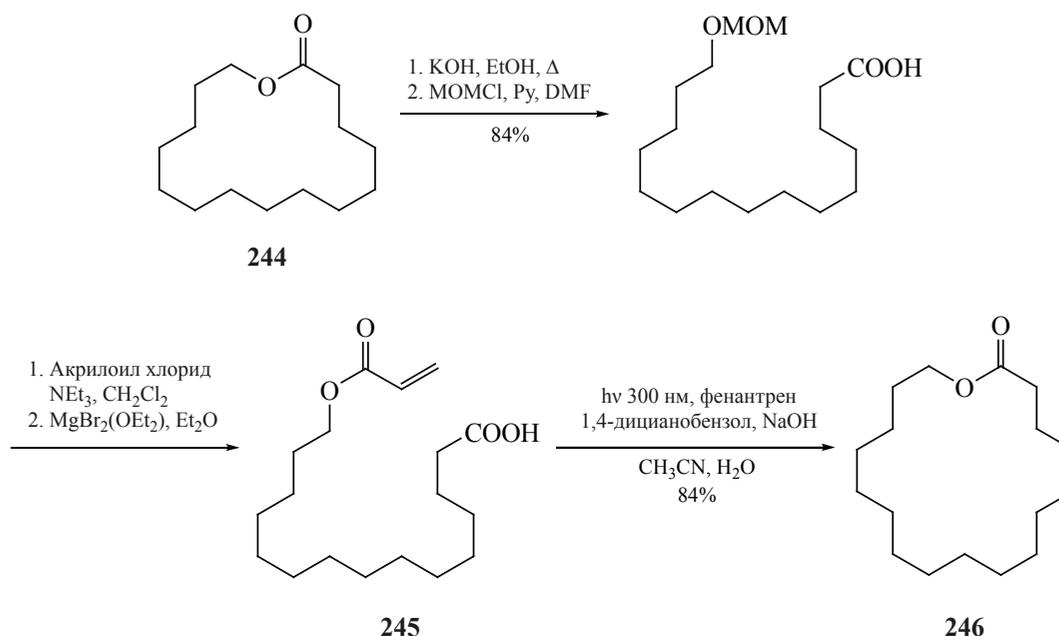
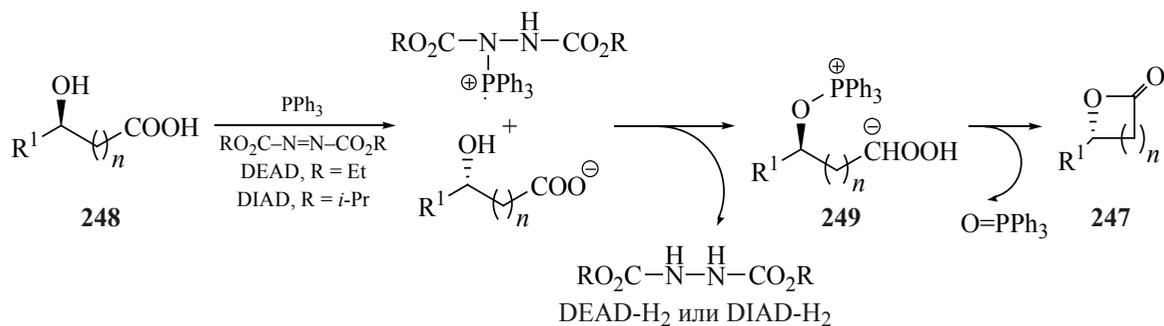


Схема 77



Изначально, как правило, диолды были основными продуктами для среднецепочечных лактонов [81], и реакция Мицунобу издавна рассматривалась как селективный метод их получения. Модификация была введена Стегличем в 1991 году при синтезе аналогов комбрестатина D-2 (**250**), относящихся к классу природных фенолов и присутствующих в коре южноафриканской кустарниковой ивы *Combretum caffrum* [82]. При исполь-

зовании классической методики Мицунобу для циклизации секо-кислоты **251** в качестве главного продукта был получен диолд **252** (40%), а желаемый макролактон **253** с выходом лишь 2%. В то же время при медленном добавлении секо-кислоты **251** к смеси DEAD- PPh_3 монолактон **253** стал основным (59%), а диолд **252** образовался в следовых количествах (< 1%) (схема 78).

Схема 78

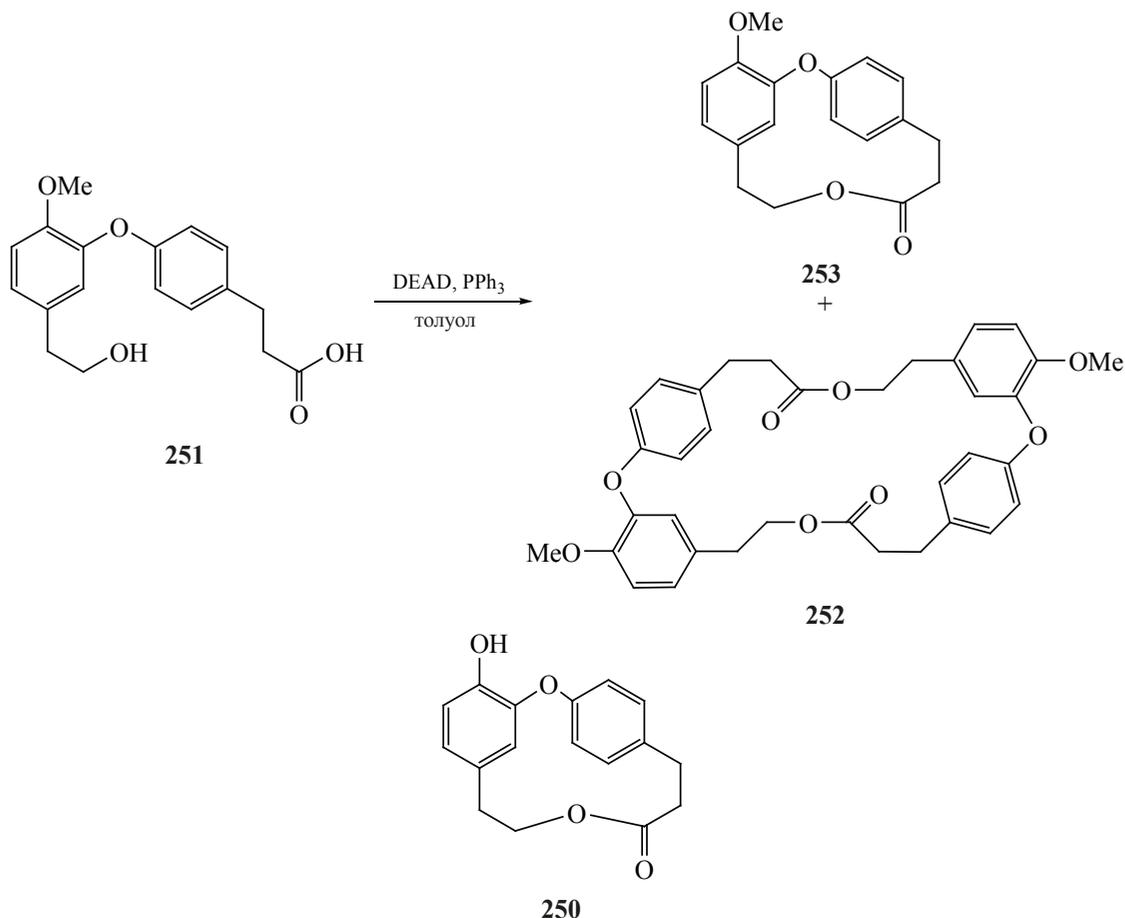
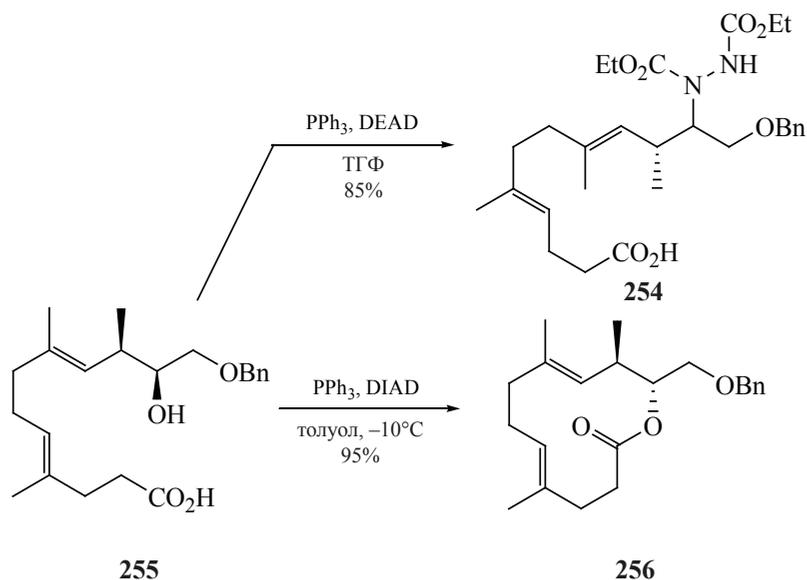


Схема 79



Реакция Мицунобу в классических условиях (PPh_3 -DEAD в бензоле, толуоле, или THF при комнатной температуре) имеет некоторые недостатки, например, такой как образование дигидразида **254**. Эванс столкнулся с этой проблемой в общем синтезе антибиотика лономицина А и решил ее, применяя для циклизации гидроксикислоты **255** в макролактон **256** более затрудненный диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) в неполярном растворителе (толуоле) (схема 79) [83].

Еще одним недостатком реакции Мицунобу является трудоемкое удаление DEAD-H_2 или DIAD-H_2 и побочного продукта Ph_3PO при

флэш-хроматографии. В синтезе девятичленного тиолактонового ядра соединения **257** – полупродукта в синтезе антибиотика гризевиридина – при циклизации секо-кислоты **258** использовались PPh_2Py и ди-*tert*-бутилдазодикарбоксилат (DTBAD), так как побочно образующийся $\text{Ph}_2(\text{Py})\text{PO}$ водорастворим и может быть удален кислотной обработкой, а DTBAD-H_2 спонтанно разлагается на изопрен и CO_2 (схема 80) [84].

Было также описано применение полимерных реагентов, которые обеспечивают псевдовысокое растворение и легкое удаление побочных продуктов при фильтрации. Сообщалось, что нанесенный

Схема 80

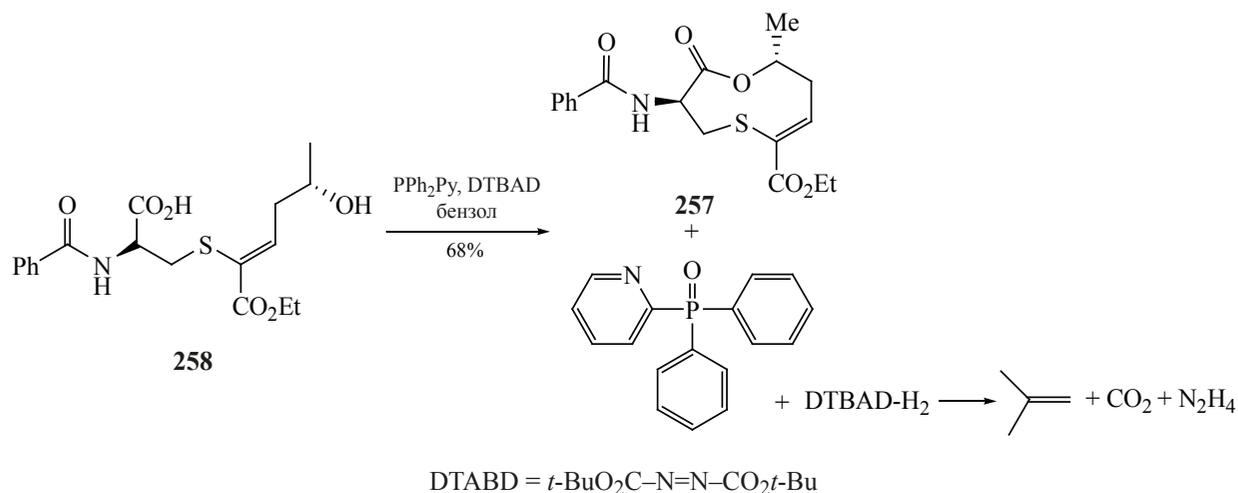
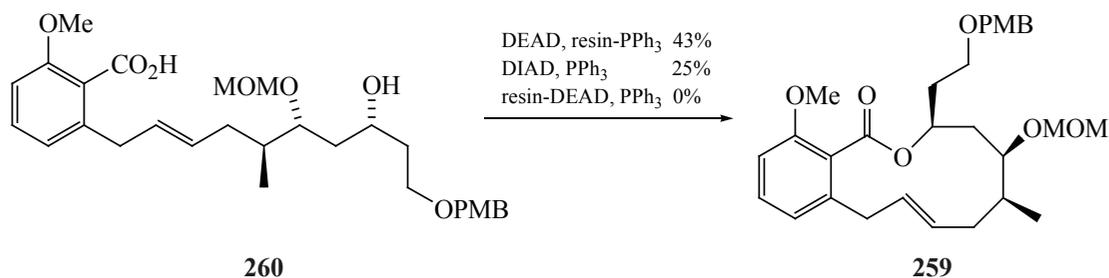


Схема 81



на полимер трифенилфосфин давал наибольший выход макролактона **259** при циклизации гидроксикислоты **260** в формальном синтезе цитотоксических макролидов салицилигаламидов А и В **198**, выделенных из морской губки *Haliclona* sp. (схема 81) [85].

Аналогичная циклизация секо-кислоты **261**, нанесенной на полимер, в макролид **262** была использована в синтезе лактона резорциловой кислоты **263** (схема 82) [86].

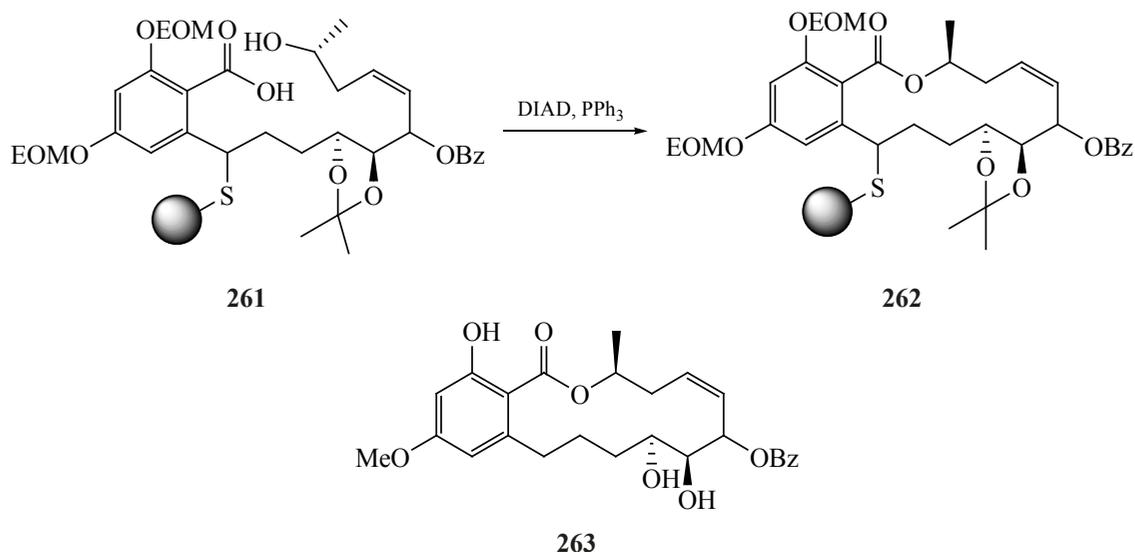
Применение аллиловых эфиров в макролактонизации Мицунобу является затрудненным, поскольку преимущественно протекает элиминирование активированного аллильного спирта. Первоначально предполагалось, что это связано с сильно напряженной структурой секо-кислот, но позднее [87] была предложена в качестве альтернативного объяснения возможность побочных $\text{S}_{\text{N}}1$ реакций. Для устранения этих проблем в синтезе

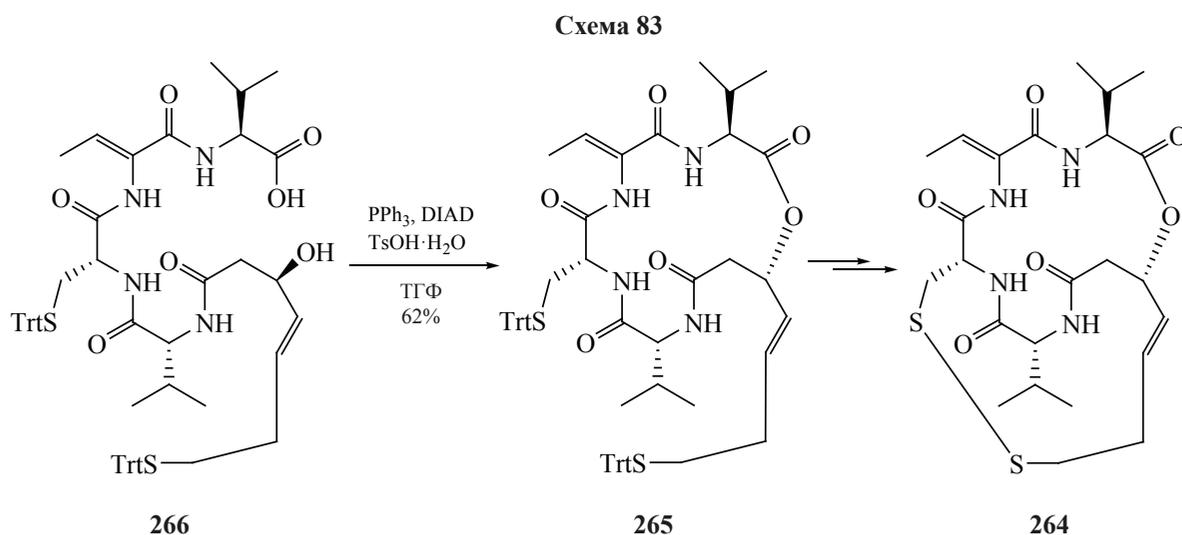
циклодепептида R-901375 **264** [88], решающее значение сыграло добавление TsOH, поднявшее выход целевого макролида **265** из гидроксикислоты **266** до 62%, в то время как методология Боден-Кека давала лишь 5%-ный выход (схема 83).

Использование реагента этерификации Эшенмузера **267** для макроциклизации ω -гидроксикислот позволяет получать лактоны с умеренным выходами (40–50%). Только этот синтетический подход к полному синтезу алкалоида декалина **268** из секо-кислоты **269** приводил к циклизации с низким (10%) выходом, тогда как реакции Келлога и Мицунобу не давали результата (схема 84) [89].

Макролактонизация ω -бромкарбоксильных кислот $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ в присутствии карбоната калия была впервые описана в 1947 году [90] и давала с хорошими выходами (56–96%) 9–17-членные лактоны. Эта методология затем была подробно изучена [91] и установлено, что наибольшие

Схема 82





выходы достигаются при использовании карбоната цезия в ДМФА или карбоната калия в ДМСО.

Четвертичные аммониевые соли **270a–c** из 2-пирролидона также эффективны в получении макролактонов, причем направление циклизации бромкислоты **271** (до моно- **43** или ди- **48** лактона) напрямую зависит от заместителя в аммонийной соли (схема 85, табл. 9) [92].

Активация спирта переводом в мезитат **272** и последующая макролактонизация в присутствии карбоната цезия была продемонстрирована в синтезе зеараленона **273**, являющегося мощным эстрогенным метаболитом, вырабатываемым некоторыми видами анаморфных аскомицетовых грибов *Fusarium*, с полной инверсией ассиметрического центра по S_N2 -механизму (схема 86) [93].

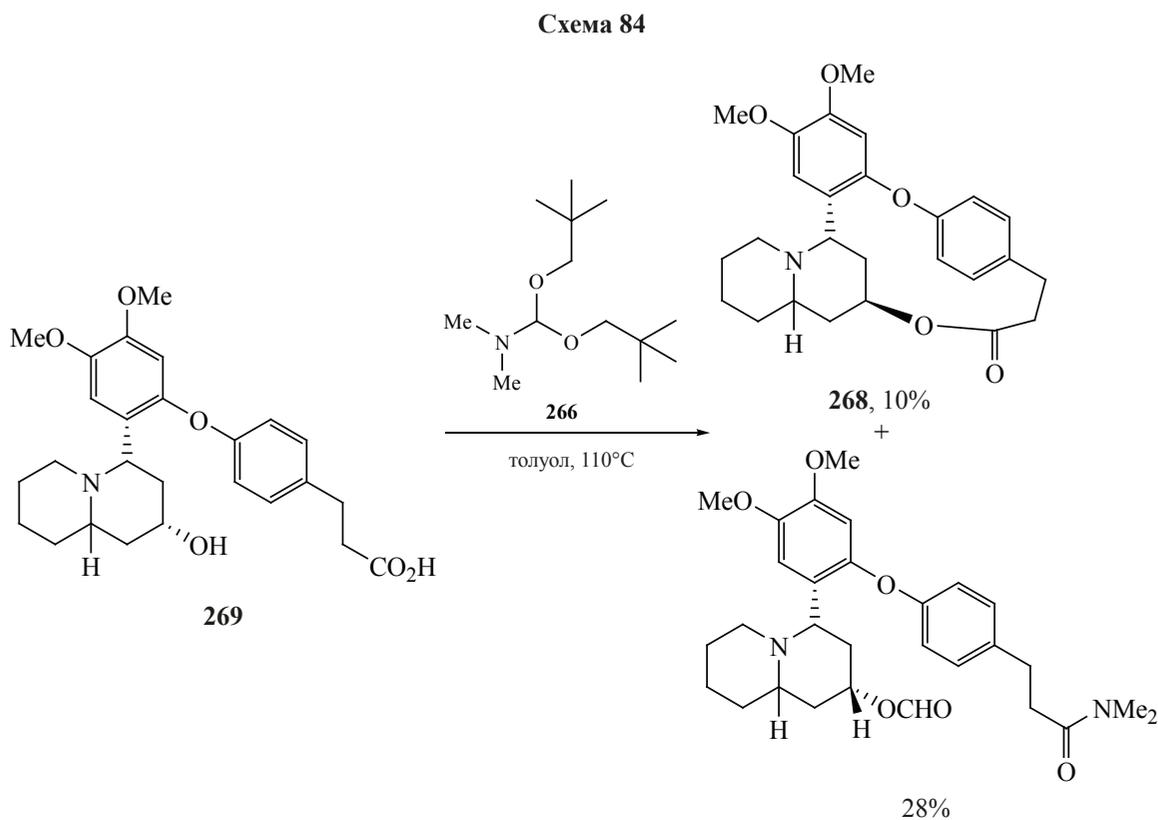
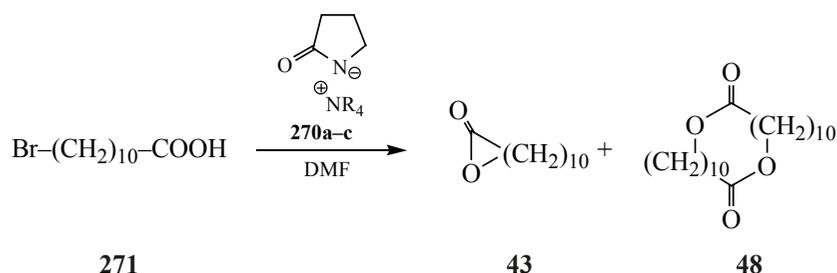


Схема 85

Таблица 9. Зависимость выходов лактонов от заместителя в аммонийной соли **270**

R	Выход 43 , %	Выход 48 , %
Et	25	64
Me(CH ₂) ₃	93	7
Me(CH ₂) ₇	0	66

Яркий пример макролактонизации с раскрытием эпоксидного кольца было описано в полном синтезе природного макролида с противоопухолевой активностью (–)-дактилолида **274** [94]. Межмолекулярная методика Шарплесса, заключающаяся в Ti(Oi-Pr)₄-опосредованном региоселективном открытии кольца эпоксида **275**, давала соответствующий макролактон **276** с выходом 40% (схема 87).

3. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МАКРОЛАКТОНИЗАЦИЯ

Окислительная лактонизация α,ω-диолов представляется привлекательной и прямой стратегией получения макролактонов, однако объем ограничен небольшими (< 8) лактонами или нефункционализированными крупными лактонами.

Недавно [95] была разработана каталитическая макролактонизация путем окислительной циклизации терминальных ω-ацетиленовых спиртов при синергетическом катализе переходными металлами и кислотами Льюиса. В присутствии родиевого катализатора и *N*-оксида пиридина окислительная

циклизация ацетиленового спирта **277** давала желаемый лактон **278** с выходом лишь 39%. Реакция протекала через образование промежуточного винилиденевого комплекса **279** и оксигенирование его в кетен **280**. Добавка каталитического количества трифлата иттербия для усиления электрофильности кетена позволяет повысить выход до 70%. В дополнение к эксплуатационной простоте, эта макролактонизация протекает при относительно высокой концентрации, исключая необходимость в высоком разбавлении или медленном приращении (схема 88).

В последнее время основное внимание уделяется последним достижениям в разработке нетрадиционных методов каталитической макролактонизации (без предварительной активации карбоксильной или спиртовой функций). Особое внимание уделяется каталитической C–H макролактонизации, энантиоселективной Rh-катализируемой окислительно-восстановительной макроциклизации алленовых кислот и каталитической карбонилированной макролактонизации.

Схема 86

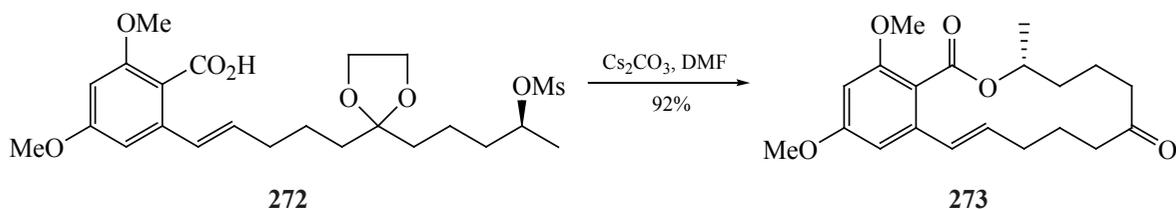
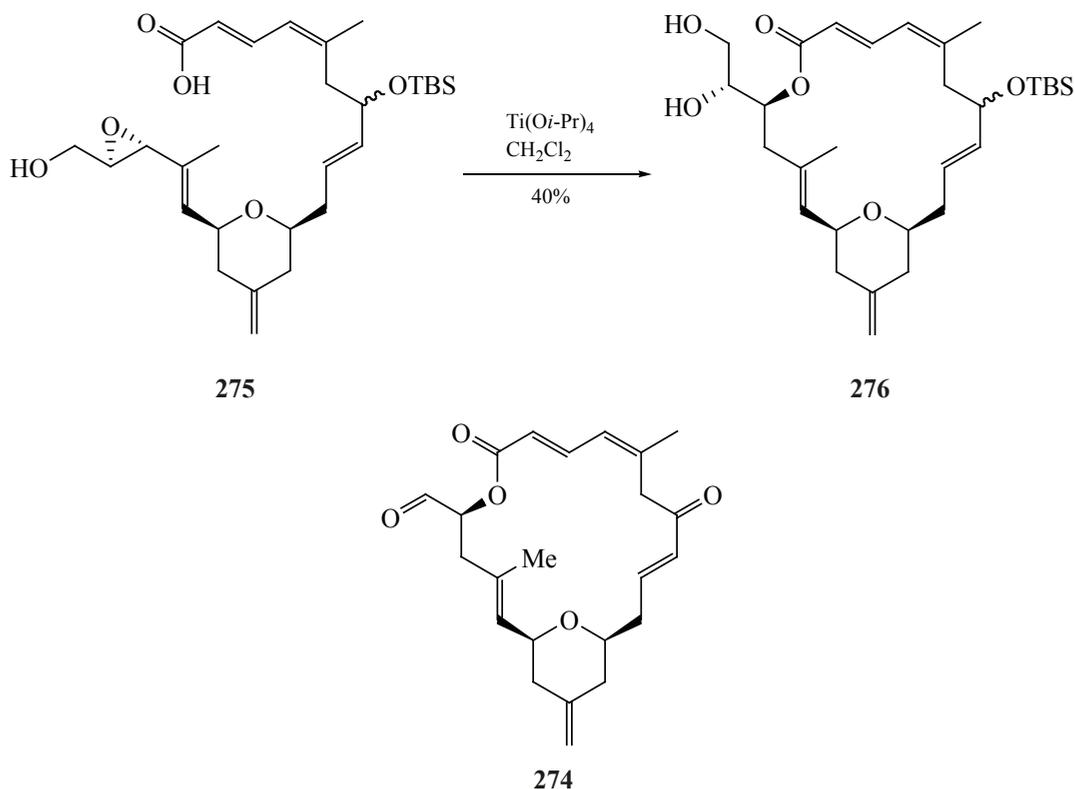


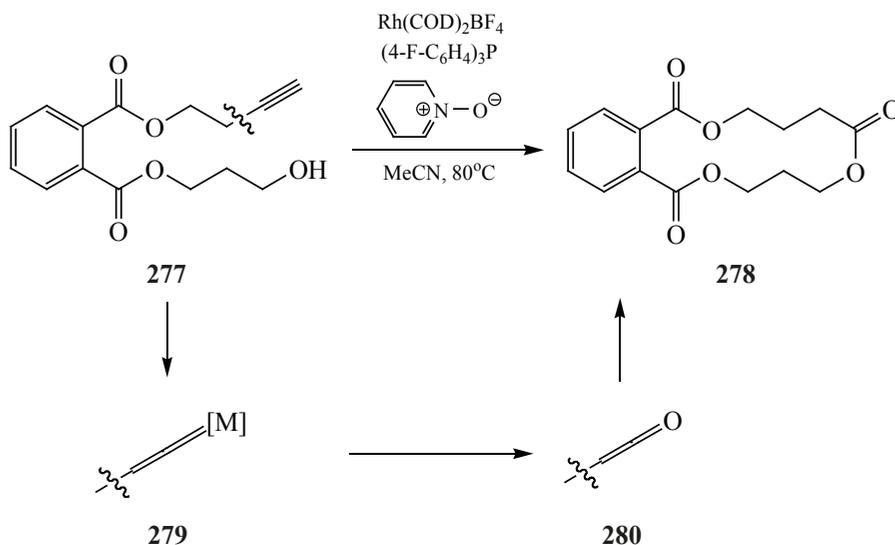
Схема 87

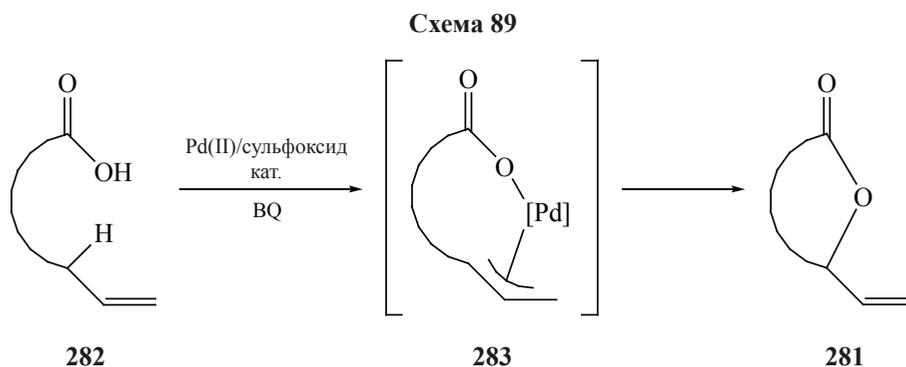


Значительный прогресс был достигнут в области прямой функционализации аллильных C–H связей прекурсоров без спиртовой части. Вместо использования секо-кислот в этой стратегии в качестве предшественников макролактона **281** выступали линейные ω -алкеновые кислоты **282**. Под

действием комплекса $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PhS}(\text{O})\text{--S}(\text{O})\text{Ph}$ проходила активация аллильного C–H фрагмента с образованием карбоксилата π -аллилпалладия **283**, последующая обработка которого бензохиноном (BQ) позволяла региоселективно формировать аллильные макроэфире **281**. Эта методика позволя-

Схема 88





ет получить 14–19-членные лактоны с хорошими (52–60%) выходами без необходимости высокого разбавления (схема 89) [96, 97].

Данная стратегия была использована для синтеза 6-дезоксиритронолида **В 284** – агликона эритромициновых антибиотиков – на стадии внутримолекулярного окисления непредельной кислоты **285**, приводящей к макролактону **286** с выходом 56% с высокой регио- и стереоселективностью (схема 90) [98, 99].

В работах [98, 99] сообщалось о еще одной окислительной С–Н макролактонизации с исполь-

зованием линейных ω -алкиновых кислот **287** в качестве предшественников. В реакции было использовано Rh-катализируемое окислительно-восстановительное окисление пропаргильной С–Н связи с целью изомеризации концевой алкиновой части субстрата **287** в аллен **288**, гидрометаллизация которого давала карбоксилат π -аллилродия **289**, который превращается в желаемый макролактон **281** через образование связи С–О внутри сферы. В целом терминальный алкин действует как внутренний окислитель и восстанавливается в терминальный олефин, а для протекания реакции не требуется внешний окислитель (схема 91).

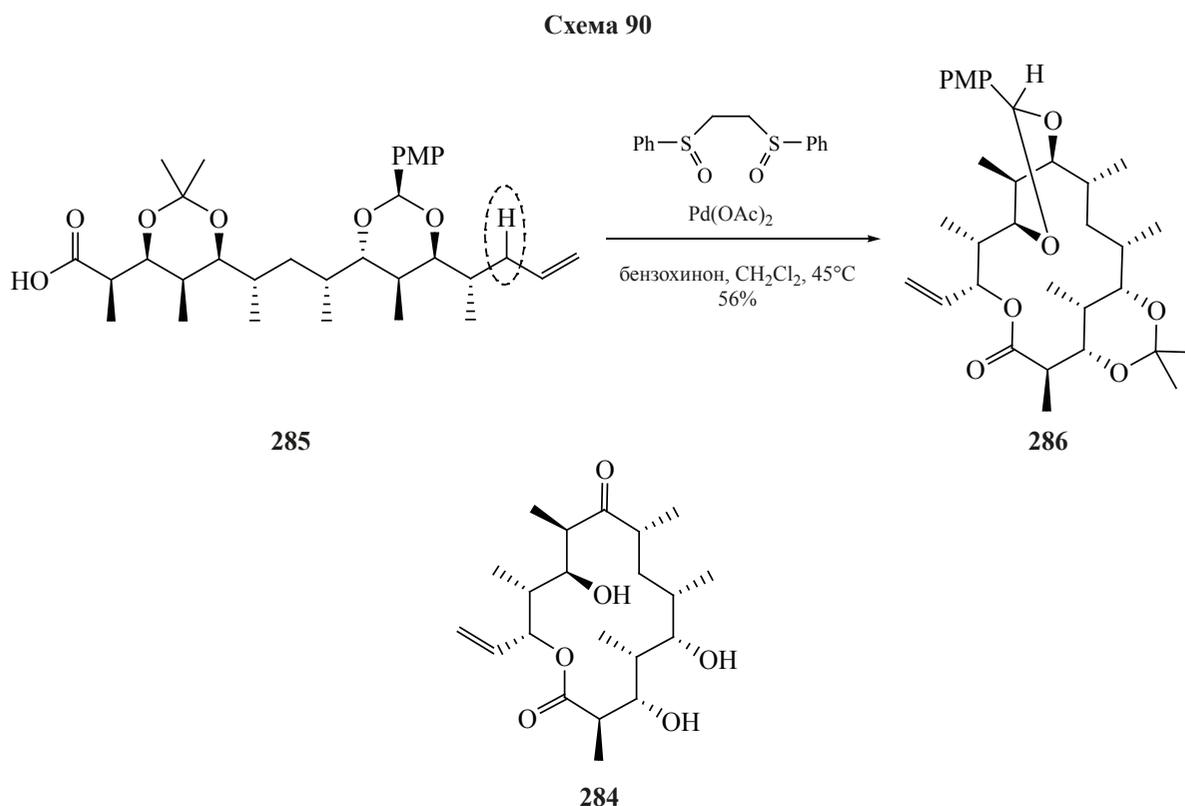
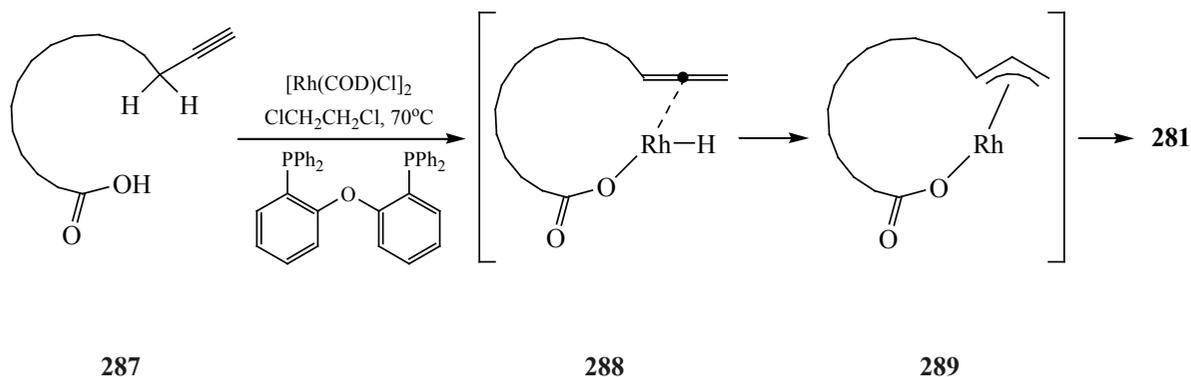


Схема 91



Применение этого метода может быть проиллюстрировано [98, 99] циклизацией ацетиленовой кислоты **290** в макролактон **291** в синтезе эпотилона **D 292** – соединения с мощной противораковой активностью. Диастереоселективность процесса образования нового асимметрического центра контролировалась субстратом и составила 4:1 (схема 92).

Для повышения диастереоселективности реакции макролактонизации в качестве субстрата была использована ω -алленовая кислота **293** с добавлением в реакцию смесь хирального лиганда **294**. (*R*)- или (*S*)-Конфигурацию вновь образующегося центра можно регулировать, используя различные диастереомеры хирального лиганда,

что показано при циклизации кислоты **293** в лактон **295** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (схема 93, табл. 10).

Основным побочным продуктом реакции оказался димерный макролидный продукт, что использовано в элегантном полном синтезе [98, 99] морского природного продукта клавозолида **A 296**. В этом случае ω -алленил-замещенная карбоновая кислота **297**, несущая желаемый углеводный фрагмент, подверглась димеризации в соединение **298** с выходом 72% и диастереоселективностью 92:8, демонстрируя эффективность хиральной добавки (схема 94).

Еще одна привлекательная стратегия для формирования макролидов предполагает использова-

Схема 92

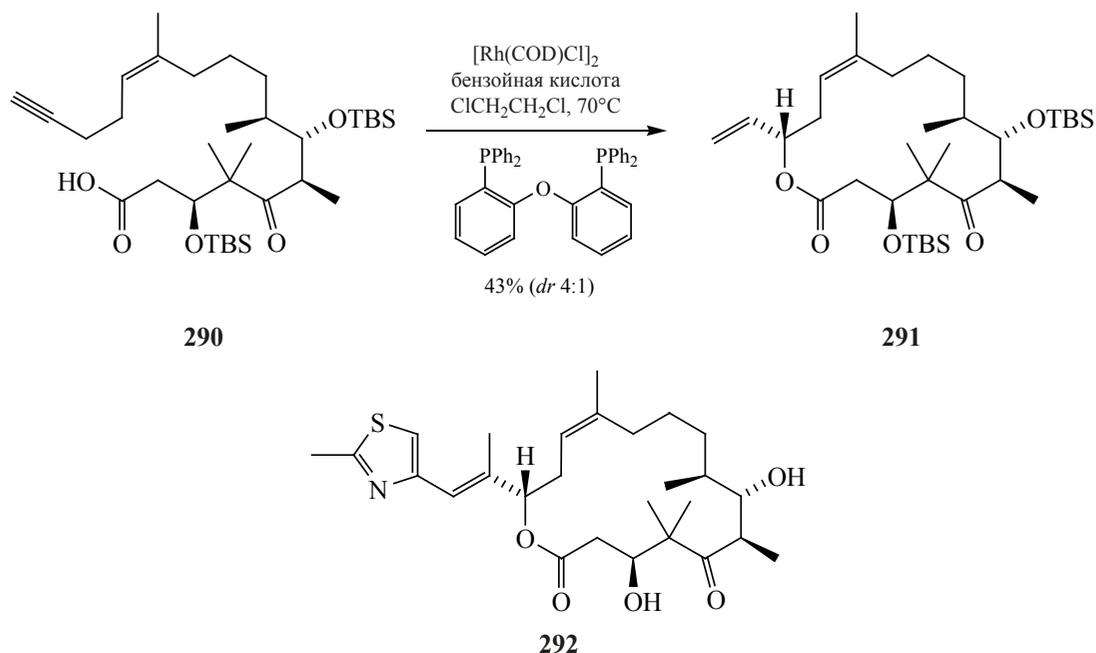
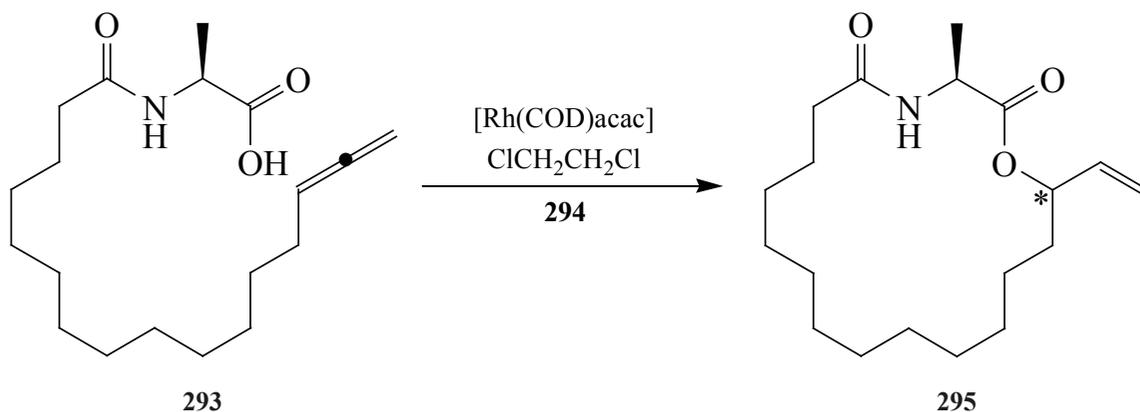


Схема 93

Таблица 10. Зависимость выходов макролида **295** и диастереоселективности реакции от конфигурации хирального лиганда **294**

Конфигурация хирального лиганда 294	Выход макролида 295 , %	Диастереоселективность реакции
	99	92:8
	56	0:100

ние прекурсоров, не содержащих карбоксилатные группы. В синтезе макролида 9-деметилнеопельтолида **299** с мощным противоопухолевым действием [98, 99] окисление непредельного диола **300**, активированного Pd (II), в присутствии окиси углерода протекало с образованием алкилпалладия **301**, перегруппировывающегося в его аналог **302**. Образующаяся реакционноспособная частица связывалась со спиртовой группой с образованием

макроцикла **303** в виде единственного *цис*-изомера с выходом 58% (схема 95).

Окислительное расщепление *цис*-конденсированных бициклических β-гидрокситетрагидрофуранов **304a–d** каталитическим количеством RuO₄ с использованием RuCl₃ в качестве его источника и NaIO₄ как стехиометрического соокислителя, является мягким и селективным методом получения 9-членных лактонов **305a–d**. Селективное

Схема 94

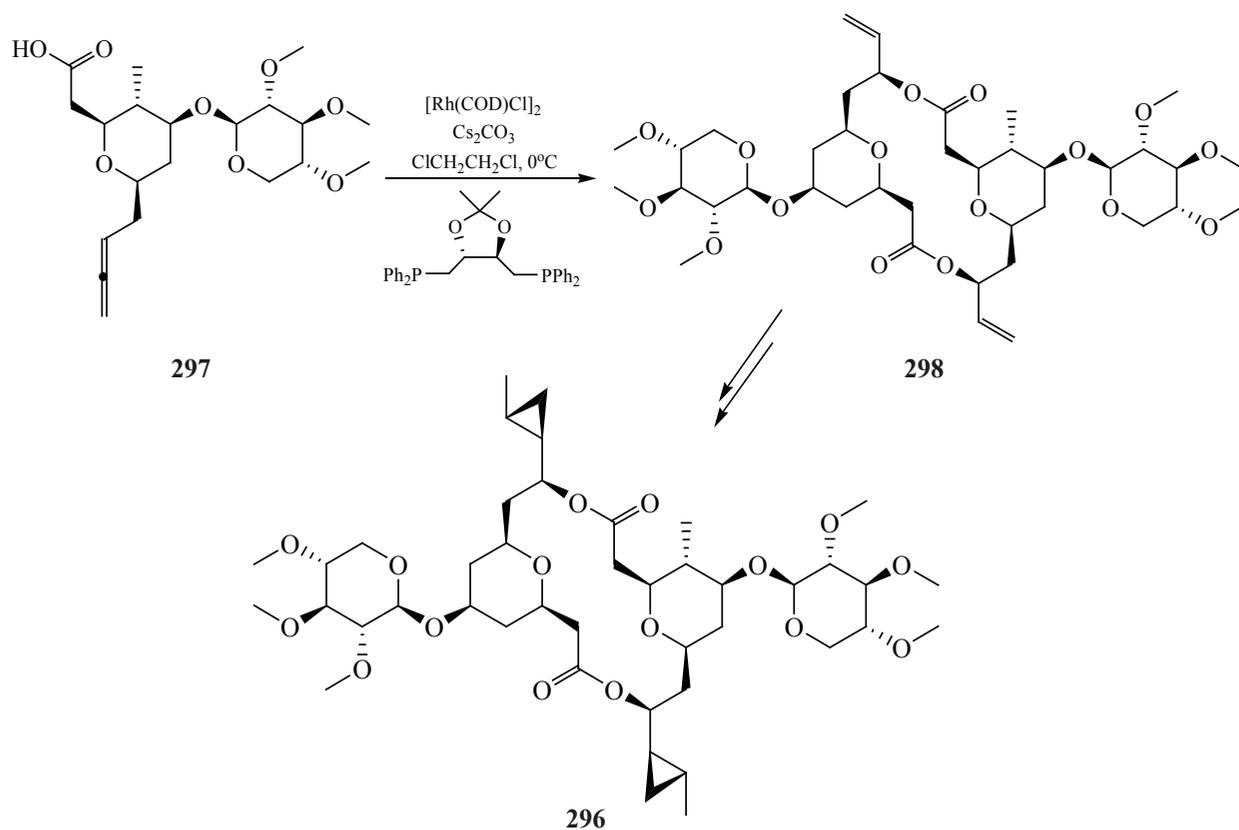
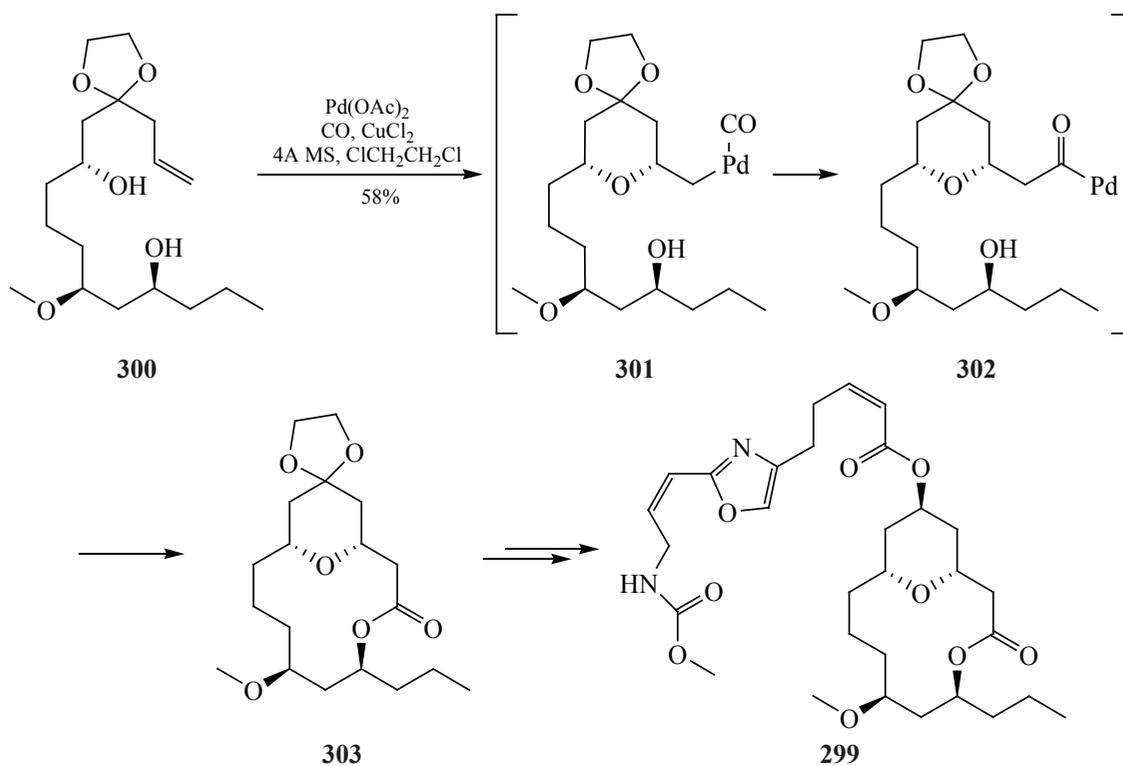


Схема 95



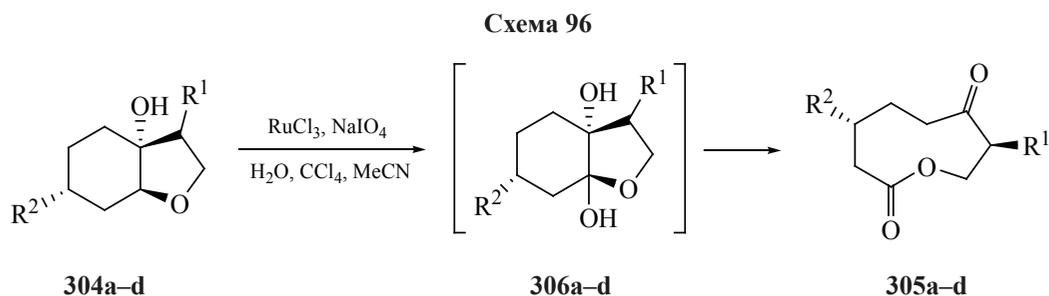
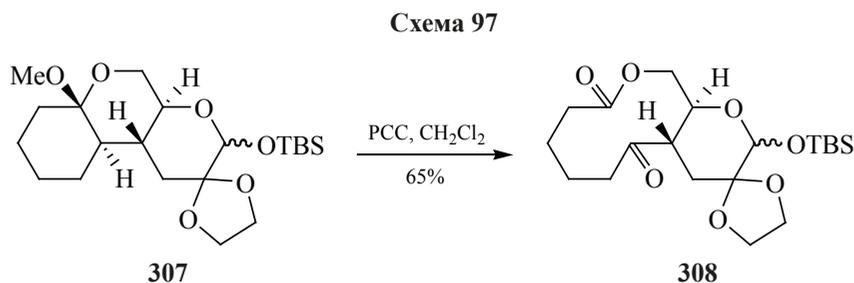


Таблица 11. Зависимость выходов макролактонов от строения исходных молекул

Опыт	R ₁	R ₂	Выход макролидов 305 , %
a	H	Me	55
b	Me	Me	81
c	H	<i>t</i> -Bu	69
d	Me	<i>t</i> -Bu	82



окисление соединений **304a–d** дает возможность получить лактолы **306a–d**, которые далее без выделения подвергаются расщеплению по третичной C–C связи, ведущему к расширению кольца и получению макролактонов **305a–d** с хорошими выходами (схема 96, табл. 11) [100].

Проведено окислительное расщепление под действием реагента Кори тетрациклического производного **307**, в котором конденсированы циклогексановое, тетрагидропирановое и лактольное кольца, с получением 10-тичленного лактона **308** с хорошим выходом (схема 97) [101].

4. ВЫВОДЫ

Представлены данные по методам макролактонизации секо-кислот в синтезе природных и биологически активных соединений. Рассмотрены стратегии, основанные на активации карбоксильной или/и гидроксильной групп, а также на окислительной лактонизации, проанализированы преимущества и недостатки вышеописанных методов макролактонизации.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации ААА-А-17-117011910023-2, 2017 г.)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kerschbaum M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series)*. **1927**, *60*, 902–909. doi 10.1002/cber.19270600411
- Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. *Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии*. М.: Химия, **1994**. [Xeifits L.A., Dashunin V.M. *Dushistye veshhestva i drugie produkty dlya parfumerii* (Fragrances and Other Products for Perfumery). М.: Khimiya, **1994**.]
- Войткевич С.А. *865 душистых веществ для парфюмерии и бытовой химии*. М.: Пищевая промышленность, **1994**.

- ленность, **1994**. [Vojtkovich S.A. *865 dushistykh veshchestv dlya parfyumerii i bytovoi khimii* (865 Fragrances for Perfumery and Household Chemicals). M.: Pishchevaya promyshlennost', **1994**.]
4. Шилл Г. *Катенаны, ротаксаны и узлы*. Ред. Р.Г. Костяновского. М.: Мир, **1973**. [Schill G. *Catenanes, Rotaxanes and Knots*. New York and London: Academic Press, **1971**.]
 5. Corey E.J., Nicolaou K.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616. doi 10.1021/ja00824a073
 6. Sasaki T., Inoue M., Hirama M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5299–5303. doi 10.1016/S0040-4039(01)00959-5
 7. Hansen T.V., Stenstrom Y. *Tetrahedron Asymmetry.* **2001**, *12*, 1407–1409. doi 10.1016/S0957-4166(01)00250-6
 8. Corey E.J., Clark D.A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2875–2878. doi 10.1016/S0040-4039(01)86439-X
 9. Corey E.J., Iguchi S., Albright J.O., De B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 37–40. doi 10.1016/S0040-4039(00)81320-9
 10. Corey E.J., Brunelle D.J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3409–3412. doi 10.1016/S0040-4039(00)93057-0
 11. Kochetkov N.K., Sviridov A.F., Ermolenko M.S., Yashunsky D.V., Borodkin V.S. *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 5109–5136. doi 10.1016/S0040-4020(01)81090-5
 12. Kusaka S.-I., Dohi S., Doi T., Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8857–8859. doi 10.1016/j.tetlet.2003.09.186
 13. Venkataraman K., Wagle D.R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1893–1896. doi 10.1016/S0040-4039(00)92809-0
 14. Venkataraman K., Wagle D.R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3037–3040. doi 10.1016/S0040-4039(00)71006-9
 15. Mukaiyama T., Usui M., Saigom K. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49–50. doi 10.1246/cl.1976.49
 16. Motozaki T., Sawamura K., Suzuki A., Yoshida K., Ueki T., Ohara A., Munakata R., Takao K., Tadano K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265–2267. doi 10.1021/ol050763x
 17. Narasaka K., Maruyama K., Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 885–888. doi 10.1246/cl.1978.885
 18. Riala M., Chronakis N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7701–7713. doi 10.1021/jo4013173
 19. Kowalska E., Phopase J., Gathergood N. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 1348–1357. Doi 10.1071/CH10112
 20. Gao M.Z., Reibenspies J.H., Wang B., Xu Z.L., Zingaro R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 899–908. doi 10.1002/jhet.5570410609
 21. Chen Y., Gao M., Tan S., Reibenspies J.H., Zingaro R.A. *Heterocycles.* **2009**, *78*, 891–897. doi 10.3987/COM-08-11583
 22. Inanaga J., Hirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993. doi 10.1246/bcsj.52.1989
 23. Fürstner A., Kattinig E., Lepage O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194–9204. doi 10.1021/ja061918e
 24. Salunke G.B., Shivakumar I., Gurjar M.K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2048–2049. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.062
 25. Hikota M., Tone H., Horita K., Yonemitsu O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7–9. doi 10.1021/jo00288a004
 26. Dey S., Sudalai A. *Tetrahedron Asymmetry.* **2015**, *26*, 344–349. doi 10.1016/j.tetasy.2015.03.001
 27. Evans D.A., Ng H.P., Rieger D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446–11459. doi 10.1021/ja00077a049
 28. Sato T., Aoyagi S., Kibayashi C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3839–3842. doi 10.1021/ol030088w
 29. Wehlan H., Dauber M., Mujica F.M.T., Schuppan J., Mahrwald R., Ziemer B., Juarez G.M.E., Koert U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4597–4601. doi 10.1021/ol802829n
 30. Shiina I., Kikuchi T., Sasaki A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4955–4968. doi 10.1021/ol062011o
 31. Jeker N., and Tamm C. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 1895–1903. doi 10.1002/hlca.19880710808
 32. Nagarajan M., Kumar V.S., Rao B.V. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 12349–12360. doi 10.1016/S0040-4020(99)00718-8
 33. Mukaiyama T., Izumi J., Miyashita M., Shiina I. *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 907–910. doi 10.1246/cl.1993.907
 34. Shiina I. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 1587–1599. doi 10.1016/j.tet.2003.12.013
 35. Mukaiyama T., Izumi J., Shiina I. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 187–188. doi 10.1246/cl.1997.187
 36. Ishihara K., Kubota M., Kurihara H., Yamamoto H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560–4567. doi 10.1021/jo952237x
 37. Métay E., Léonel E., Condon S., Nédélec J.-Y. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 8515–8524. doi 10.1016/j.tet.2006.06.071
 38. Shiina I., Fukuda Y., Ishii T., Fujisawa H., Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 831–832. doi 10.1246/cl.1998.831
 39. Kaiho T., Masamune S., Toyoda T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1612–1614. Doi 10.1021/jo00347a061
 40. Roush W.R., Sciotti R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419. doi 10.1021/ja980611f
 41. Wood J.L., Porco J.A., Taunton J., Lee A.Y., Clardy J., Schreiber S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5898–5900. doi 10.1021/ja00040a085

42. Frank S.A., Roush W.R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316–4324. doi 10.1021/jo025580s
43. Coste J., Frerot E., Jouin P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437–2446. doi 10.1021/jo00088a027
44. Boden E.P., Keck G.E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395. doi 10.1021/jo00213a044
45. Keck G.E., Boden E.P., Wiley M.R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 896–906. doi 10.1021/jo00265a033
46. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р., Толстиков А.Г. *Макрогетероциклы*. 2011, *4*, 270–310. [Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Mingaleeva G.R., Tolstikov A.G. *Macroheterocycles*. 2011, *4*, 270–310.] doi 10.6060/mhc2011.4.06
47. Schulz T., Eicher T. *Synthesis*. **2003**, *8*, 1253–1261. doi 10.1055/s-2003-39404
48. Li D., Carr G., Zhang Y., Williams D.E., Amlani A., Bottriell H., Mui A.L.-F., Andersen R.J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1093–1099. doi 10.1021/np200033y
49. Ashworth P., Broadbelt B., Jankowski P., Kocienski P., Pimm A., Bell R. *Synthesis*. **1995**, 199–206. doi 10.1055/s-1995-3870
50. Hanessian S., Ma J., Wang W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200–10206. doi 10.1021/ja025105b
51. Lee E., Jeong E.J., Kang E.J., Sung L.T., Hong S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10131–10132. doi 10.1021/ja016272z
52. Fujisawa T., Mori T., Fukumoto K., Sato T. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1891–1894. doi 10.1246/cl.1982.1891
53. Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Shutova M.A., Ishmuratova N.M., Tolstikov A.G. *Macroheterocycles*. 2017, *10*, 345–379. doi 10.6060/mhc161066i
54. Fürstner A., Ruiz-Caro J., Prinz H., Waldmann H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 459–467. doi 10.1021/jo035079f
55. Steliou K., Poupert M.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7130–7138. doi 10.1021/ja00362a018
56. Otera J., Yano T., Himeno Y., Nozaki H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4501–4504. doi 10.1016/S0040-4039(00)84989-8
57. Reber K.P., Tilley S.D., Sorensen E. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022–3034. doi 10.1039/B912599J
58. Hoye T.R., Danielson M.E., May A.E., Zhao H.J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052–7060. doi 10.1021/jo101598y
59. Holloway G.A., Ньгел H.M., Rizzacasa M.A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2200–2204. doi 10.1021/jo026798h
60. Marshall J.A., Eidam P.M. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 93–96. doi 10.1021/ol702024b
61. Shen R., Lin C.T., Bowman E.J., Bowman B.J., Porco J.A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889–7901. doi 10.1021/ja0352350
62. Corey E.J., Brunelle D.J., Nicolaou K.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7359–7360. doi 10.1021/ja00464a047
63. Vedejs E., Buchanan R.A., Watanabe Y.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8430–8438. doi 10.1021/ja00204a016
64. Bao K., Zhang W., Zhang C., Qu Y., Tian L., Wu L., Zhao X., Cheng M. *Molecules*. **2007**, *12*, 2123–2129. doi 10.3390/12092123
65. Gais H.J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 273–276. doi 10.1016/S0040-4039(00)99860-5
66. Kita Y., Maeda H., Omori K., Okuno T., Tamura Y. *Synlett*. **1993**, *1*, 273–274. doi 10.1055/s-1993-22428
67. Ohba Y., Takatsuji M., Nakahara K., Fujioka H., Kita Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3526–3537. doi 10.1002/chem.200801548
68. Petri A.F., Bayer A., Maier M.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5821–5823. doi 10.1002/anie.200460760
69. Yang M., Wang X., Zhao J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5230–5235. doi 10.1021/acscatal.0c00523
70. Narasaka K., Sakakura T., Uchamaru T., Guëdin-Vuong D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2954–2961. doi 10.1021/ja00322a036
71. Burke S.D., McDermott T.S., O'Donnell C.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2715–2718. doi 10.1021/jo970942v
72. Su Q., Panek J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425–2430. doi 10.1021/ja037957x
73. Palomo C., Oiarbide M., Garcia J.M., González A., Pazos R., Odriozola J.M., Bañuelos P., Tello M., Linden A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126–4134. doi 10.1021/jo0497499
74. Su Q., Beeler A.B., Lobkovsky E., Porco J.A., Panek J.S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2149–2152. doi 10.1021/ol034608z
75. Ahmed A., Taniguchi N., Fukuda H., Kinoshita H., Inomata K., Kotake H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 781–786. doi 10.1246/bcsj.57.781
76. Rzasa R.M., Shea H.A., Romo D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591–592. doi 10.1021/ja973549f
77. Yamada H., Ohsawa S., Sugai T., Ohta H., Yoshikawa S. *Chem. Lett.* 1989, *18*, 1775–1776. doi 10.1246/cl.1989.1775
78. Quinkert G., Küber F., Knauf W., Wacker M., Koch U., Becker H., Nestler H.P., Dürner G., Zimmermann G., Bats J.W., Egert E. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 1853–1923. doi 10.1002/hlca.19910740828
79. Yoshimi Y., Masuda M., Mizunashi T., Nishikawa K., Maeda K., Koshida N., Itou T., Morita T., Hatana-

- ka M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4652–4655. doi 10.1021/ol9019277
80. Swamy K.C.K., Kumar N.N.B., Balaraman E., Kumar K.V.P.P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651. doi 10.1021/cr800278z
81. Ohta K., Mitsunobu O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 517–520. doi 10.1016/S0040-4039(00)79484-6
82. Justus K., Steglich W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5781–5784. doi 10.1016/S0040-4039(00)93554-8
83. Evans D.A., Ratz A.M., Huff B.E., Sheppard G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448–3467. doi 10.1021/ja00117a014
84. Marcantoni E., Massaccesi M., Petrini M., Bartoli G., Bellucci M.C., Bosco M., Sambri L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553–4559. doi 10.1021/jo000116d
85. Herb C., Bayer A., Maier M.E. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5649–5660. doi 10.1002/chem.200400617
86. Dakas P.-Y., Jogireddy R., Valot G., Barluenga S., Winssinger N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11490–11497. doi 10.1002/chem.200901373
87. Rychnovsky S.D., Hwang K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5414–5418. doi 10.1021/jo00097a052
88. Chen Y., Gambs C., Abe Y., Wentworth P.Jr., Janda K.D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8902–8905. doi 10.1021/jo034765b
89. Shishido K., Tanaka K., Fukumoto K., Kametani T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 532–539. doi 10.1248/cpb.33.532
90. Hunsdiecker H., Erlbach H. *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 129–137. doi 10.1002/cber.19470800207
91. Talma A.G., Jouin P., De Vries J.G., Troostwijk C.B., Buning G.H.W., Waninge J.K., Visscher J., Kellogg R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3981–3997. doi 10.1021/ja00299a038
92. Shono T., Ishige O., Uyama H., Kashimura S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 546–549. doi 10.1021/jo00354a030
93. Kruizinga W.H., Kellogg R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183–5189. doi 10.1021/ja00407a039
94. Hoye T.R., Hu M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576–9577. doi 10.1021/ja035579q
95. Zhang W.-W., Gao T.-T., Xu L.-J., Li B.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6534–6538. doi 10.1021/acs.orglett.8b02858
96. Fraunhofer K.J., Prabakaran N., Sirois L.E., White M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032–9033. doi 10.1021/ja063096r
97. Li Y., Yin X., Dai M. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 1175–1246. doi 10.1039/c7np00038c
98. Stang E.M., White M.C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547–551. doi 10.1038/nchem.351
99. Sengupta S., Mehta G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 1–42. doi 10.1039/C9OB02765C
100. Ferraz H.M.C., Longo L.S. Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2945–2950. doi 10.1021/jo0626109
101. Файзуллина Л.Х., Тагиров А.Р., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1834–1842. [Faizullina L.K., Tagirov A.R., Salikhov S.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1832–1839.] doi 10.1134/S1070428019120042

Methods for Macrolactonization of Seco Acids in the Synthesis of Natural and Biologically Active Compounds

M. P. Yakovleva*, K. S. Denisova, V. A. Vydrina, A. G. Tolstikov, and G. Yu. Ishmuratov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: insect@anrb.ru

Received January 26, 2021; revised February 6, 2021; accepted February 10, 2021

The review describes the most common macrolactonization reactions, including the activation of one and (or) another terminal functional group of seco-acid in the synthesis of natural compounds and substances with biological activity, and also analyzes the advantages and disadvantages of the above-described macrolactonization methods.

Keywords: seco-acid, macrolactonization, macrolactones, natural compounds, biological activity

ОСНОВНЫЕ ХЕМОТИПЫ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ SARS-COV-2

© 2021 г. В. А. Ширяев*, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

Поступила в редакцию 05.03.2021 г.
После доработки 15.03.2021 г.
Принята к публикации 18.03.2021 г.

Пандемия COVID-19 заставила ученых всего мира направить свои усилия на поиск химиотерапевтических препаратов направленного действия, способных эффективно бороться с коронавирусами. В обзоре приведена попытка систематизации низкомолекулярных соединений, в том числе известных фармацевтических препаратов и природных веществ, обладающих высокой противовирусной активностью по отношению к коронавирусам, не с позиций действия на их мишени, а по принадлежности к тому или иному структурному типу.

Ключевые слова: коронавирус, противовирусные средства, COVID-19, SARS-CoV-2

DOI: 10.31857/S0514749221050025

Активное изучение коронавирусов было начато только в 2002 г. после вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) в 2002 г. в Китае. Следующий толчок к дальнейшему развитию данное направление исследований получило в 2012 г. после вспышки ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, MERS) в Саудовской Аравии. Появление высокопатогенного штамма вируса SARS-CoV2 в конце 2019 г. в Китае и его распространение, приведшее к текущей пандемии, явилось интеллектуальным вызовом для мирового научного сообщества, диктующим необходимость коллаборации исследователей из разных дисциплин для разрешения возникшего системного кризиса как в здравоохранении, так и в обществе в целом.

Несмотря на успехи в создании вакцин, их использование не является залогом полного блокирования пандемии. Существуют социальные

группы населения, среди которых их применение невозможно, во многих странах сформировалось стойкое неприятие вакцинации, из-за ограниченного времени иммунной защиты подразумевает повторное введение вакцины приблизительно через год, что в результате может привести к резкому снижению доли привитого населения, а для новых мРНК-вакцин этот вопрос вообще остается открытым. На момент написания обзора в Израиле было привито 60%, а в ОАЭ почти 50% населения, однако уровень заболеваемости все еще остается достаточно высоким. Следует учитывать постоянное появление мутантных штаммов коронавирусов, в том числе с более высокой патогенностью, против которых применение вакцин может оказаться неэффективным [1]. Все эти аспекты свидетельствуют о безусловной необходимости создания эффективного химиотерапевтического ответа, обеспечивающего борьбу с вызываемыми коронавирусами инфекциями применением линейки

препаратов, обладающих собственно вирусспецифическим действием. Проблема стимулирует возникновение инноваций и отчасти является движущей силой развития как медицинской химии, так и современного органического синтеза.

Для химического сообщества неотложность проблематики заставила методами *in silico* изучить аффинность существующих библиотек соединений к известным мишеням SARS-CoV2 [2–7] и срочно рассмотреть возможность перепрофилирования существующих лекарственных средств [3, 4, 8–17]. Ввиду резко выросшего глобального спроса остро встает необходимость новых методов синтеза, масштабирования и рентабельных технологических решений производства фармацевтических субстанций противовирусных препаратов [18–20]. Но главные усилия химиков-органиков должны быть направлены на создание новых молекул, главным образом новых структурных типов молекул, обеспечивающих потенциал будущей противовирусной терапии.

Геном коронавируса достаточно большой, свидетельствующий о множестве возможных точек вмешательства в репродуктивный цикл [21]. Большинство существующих лабораторных моделей оценки противовирусной активности все еще подразумевают работу с нативным вирусом [22, 23], что не раскрывает детали конкретного механизма противовирусного действия, и создаваемое интеллектуальным потенциалом химиков-органиков структурное многообразие активных молекул является стимулом и инструментом выявления новых мишеней для подавления вирусной репродукции.

Актуальность проблематики вызвала появление значительного количества обзорных статей [12, 14, 24–29], посвященных описанию существующих вирусных мишеней SARS-CoV-2 и органических молекул, взаимодействующих с сайтами связывания вирусных протеинов.

В настоящем обзоре приведена попытка анализа лавины публикаций, которые трудно полностью охватить, и классификации низкомолекулярных соединений, проявляющих доказанную *in vitro* или *in vivo* активность в отношении коронавирусов, не с позиций взаимодействия с той или иной

мишенью, а по типу молекулярной структуры (хемотипу) ингибитора вирусной репродукции. Последовательность изложения основана на частоте встречаемости структурных типов в литературе без разделения на синтетические, полусинтетические и природные соединения, причем в рассмотрение принимались только наиболее активные индивидуальные соединения каждого хемотипа. Учитывая, что на момент написания обзора была изучена противовирусная активность почти 2500 соединений в отношении коронавирусов, то представленная выборка наиболее активных соединений достаточно репрезентативна.

Первая группа соединений, имеющих значительное противовирусное действие – пептидомиметики **1–23** [30–48] (рис. 1 и 2). Единственной доказанной мишенью пептидомиметиков является вирусная химоотрипсин-подобная протеаза 3CLpro/Mpro. Среди представителей данного типа ингибиторов репродукции коронавирусов встречаются как уже применяемые в клинической практике препараты, такие как боцепревир **21** [36, 42] и лопинавир **23** [48] и, так и новые соединения. Соединения данной группы можно условно разделить на производные арил (гетарил)аминоуксусной кислоты **1** [30], **3** [32], **6** [33], **10** [36] и бензотриазолилуксусной кислоты **2** [31], **4** [32], **5** [32], производные серина и изосерина **7–9** [34, 35] (рис. 1) и соединения, содержащие несколько аминокислотных звеньев **11–23** [36–48] (рис. 2), среди которых часто встречаются фрагменты лейцина **11** [36, 37, 38], **12** [39], **14** [41], **15** [36, 42], **19** [45], **20** [42], **22** [47]. Общим для соединений группы пептидомиметиков является наличие липофильных заместителей как в аминокислотных остатках, так и на периферии (чаще всего *трет*-алкильных, ароматических или гетероароматических), что свидетельствует в пользу важности связывания с гидрофобными участками мишени.

Уровень противовирусной активности (IC_{50}) пептидомиметиков находится в широком диапазоне (0.051–74 мкмоль), наиболее активные – производные бензотриазолилуксусной кислоты **2** [31], **4** [32], **5** [32] и полизамещенный треонилфенилаланин **17** [44].

Пептидомиметики показали высокий потенциал для борьбы с SARS-CoV-2, поскольку протеаза

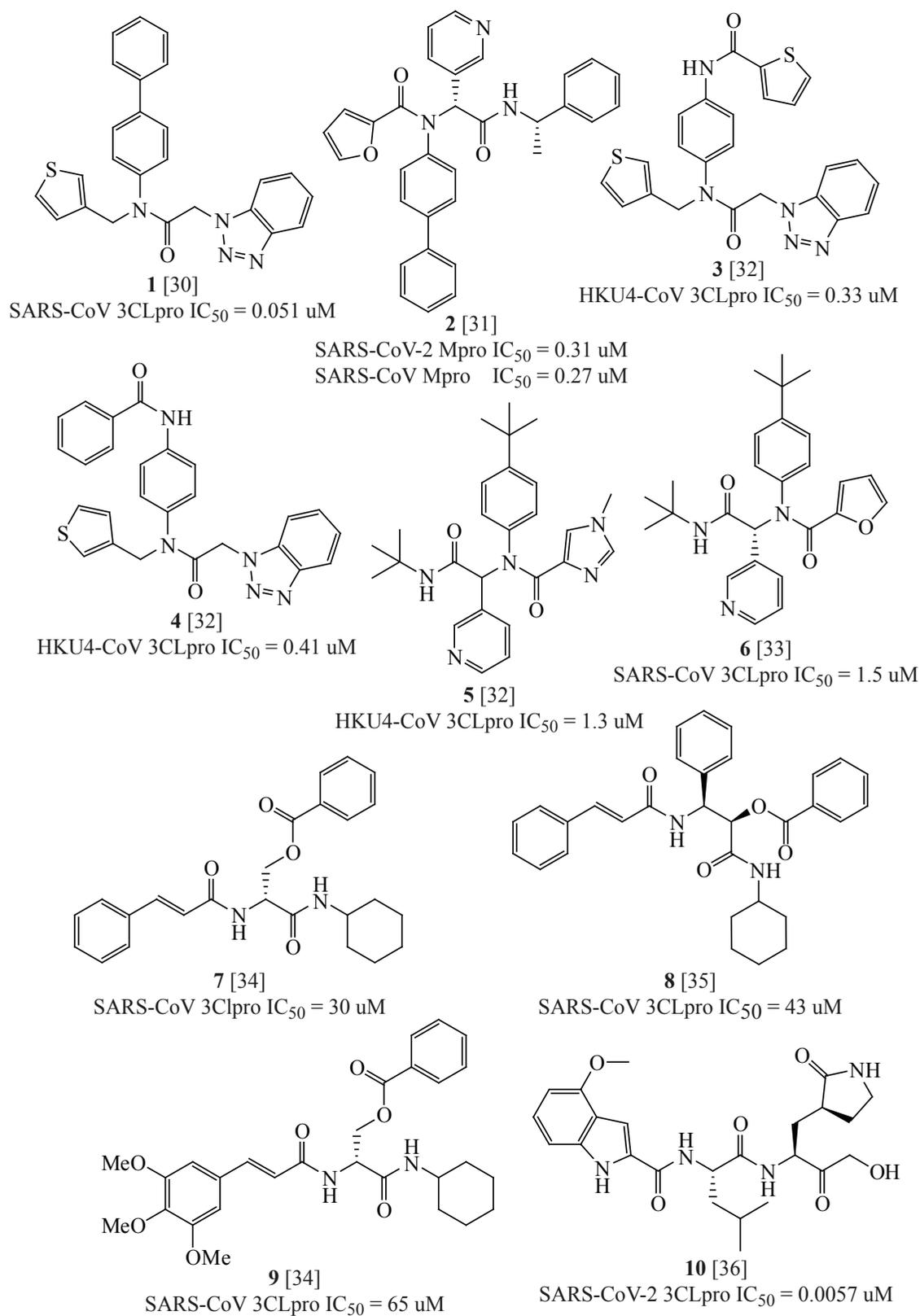
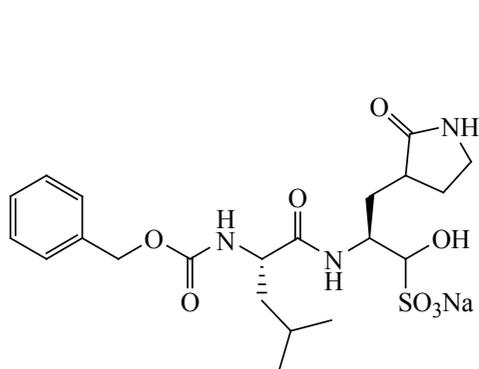
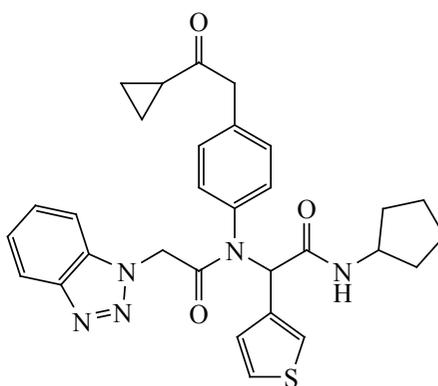


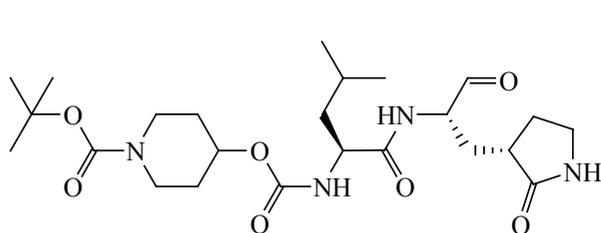
Рис. 1. Структуры пептидомиметиков 1–10



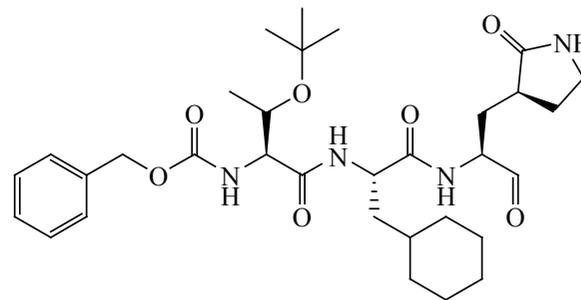
11 [36, 37, 38]
SARS-CoV-2 3CLpro IC₅₀ = 0.15 μM



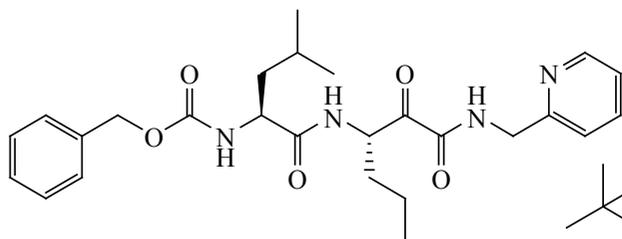
12 [39]
SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 0.5 μM



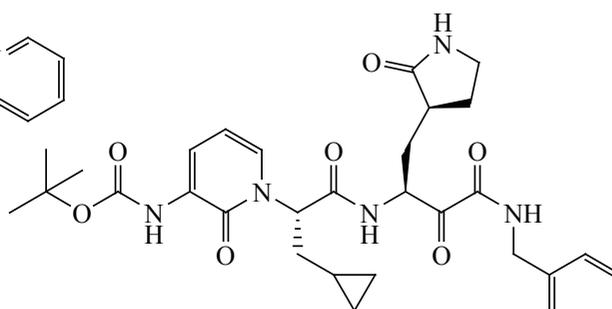
13 [40]
MERS-CoV-3CLpro IC₅₀ = 2.1 μM



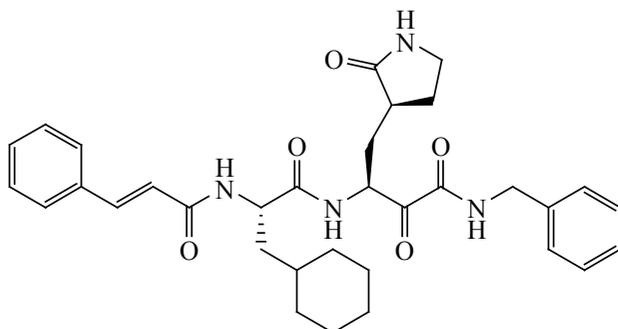
14 [41]
SARS-CoV 3CLpro K_i = 0.053 μM



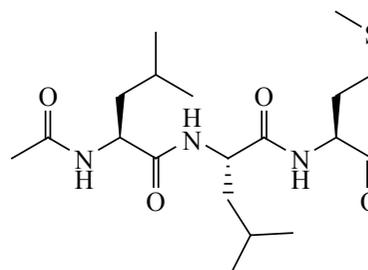
15 [36, 42]
SARS-CoV-2 Mpro IC₅₀ = 0.453 μM



16 [43]
SARS-CoV-2 Mpro IC₅₀ = 0.68 μM



17 [44]
SARS-CoV Mpro IC₅₀ = 0.71 μM
repl. EC₅₀ = 2.1 μM



18 [36, 42]
SARS-CoV-2 Mpro IC₅₀ = 0.97 μM

Рис. 2. Структуры пептидомиметиков 11–23

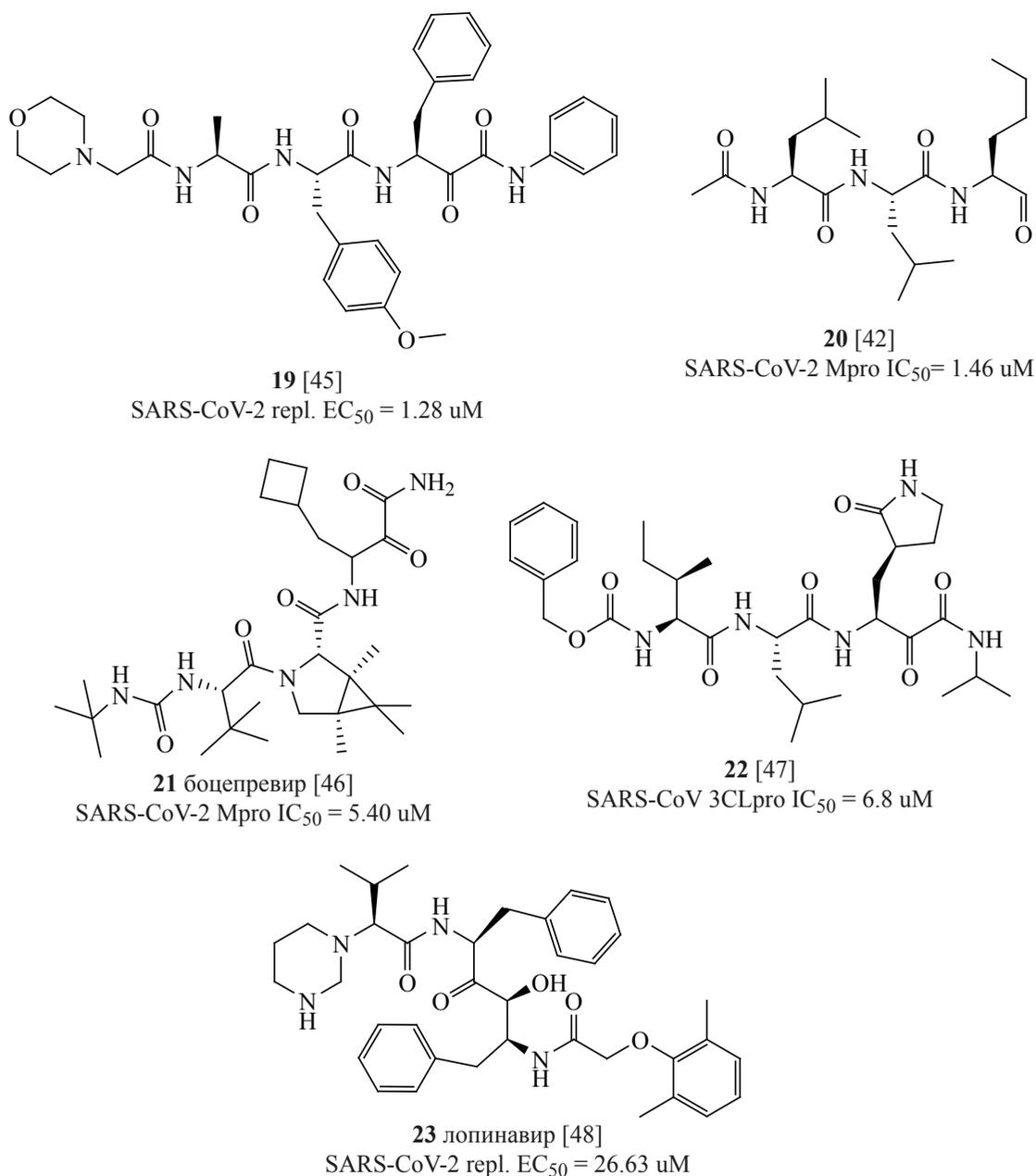


Рис. 2. (продолжение)

3CLpro/Mpro коронавирусов необходима для репликации коронавирусов, и ее активный сайт высоко консервативен. Так, например, значения IC_{50} дифенильного производного **6** [33] примерно одинаковы как в отношении протеазы SARS-CoV, так и SARS-CoV-2. Однако, для успешного использования пептидомиметиков следует решить ряд проблем, связанных с их биодоступностью и метаболической стабильностью, избирательностью в отношении целевой протеазы и способами доставки

к мишени. Для соединений данного класса характерно заметное преобладание в структуре акцепторов водородных связей над донорами.

Следующей по распространенности среди известных соединений с антикоронавирусной активностью является группа полифенолов, в том числе флавоноидов и халконоидов, а также замещенных хромонов и полициклических хинонов. Большинство из соединений этих структурных

типов ингибируют действие вирусных протеаз 3CL_{pro} и M_{pro}, однако также встречаются ингибиторы протеазы P_{pro}, NTP-геликазы и вирусного ионного канала E. Среди этих соединений представлены хромоны **24** [49], **25** [53], производные флавонола и изофлавонола **26–37** [50–52, 54–57] (рис. 3), катехина **38** [58], флаванона **39** [58], флавана **40** [52], кумарина **41** [59], нафтохиноны шиконин **42** [60] и плюмбагин **43** [61] и антрахинон **44** [62]. Также достаточно высокой активностью обладают траншиноны **45** [63], **46** [63] (рис. 4), халконоиды **47–49** [64–66], производные бензофенона **50** [61], **51** [62] и дибензодиоксина **52** [67] и **53** [67] (рис. 5).

Активность полифенолов лежит в пределах 1–50 мкМ, однако для большинства из них она установлена при помощи биохимических тестов в отношении протеаз 3CL_{pro}/M_{pro} и P_{pro}, а также геликазы и N-метилтрансферазы. Собственно вирусингибирующее действие установлено только для соединений **36** [57] и **37** [57] и находится на микромолярном уровне. В целом соединения, не содержащие углеводного остатка, обладают большей активностью, изофлаваноиды более активны, чем производные флавонола, а лучшие значения IC₅₀ отмечены у хинонов **42** [60] и **45** [63].

Достаточно активными в отношении коронавирусов, действующими в том числе *in vitro*, являются модифицированные аналоги нуклеозидов, причем среди них встречаются как производные пиримидина **54–58** [60, 68–71], так и производные пурина **60** [73], **61** [74], **63** [74], **64** [77] (рис. 6). Основной мишенью ингибиторов этого хемотипа является вирусная N-метилтрансфераза nsp14. Только кармофур **55** [60, 69] проявляет выраженную активность (IC₅₀ 0.2 мкМ) в отношении протеазы 3CL_{pro}/M_{pro} SARS-CoV-2. В целом пиримидиновые производные обладают большей активностью по сравнению с пуриновыми. В этой группе особняком стоит производное пирроло[2,1-*f*][1,2,4]-триазина **62** [75, 76] (ремдисивир), по сути являющееся пролекарством. Ремдисивир **62** доказал эффективность в клинических испытаниях и активно используется в текущей медицинской практике. Сюда же следует отнести и широко применяемый при лечении COVID-19 фавипиравир **59** [72], который также является пролекарством и является

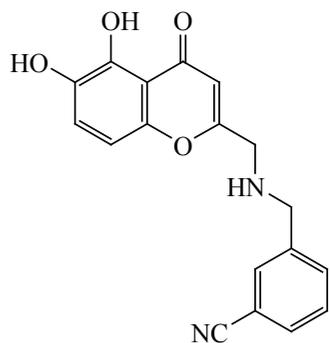
аналогом одновременно пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов.

Неожиданным является наличие достаточно высокой противовирусной активности у сульфидов **65–67** [78–82] и дисульфидов **68–74** [83–84], содержащих ароматические и азотистые гетероароматические заместители (рис. 7). В этой группе выделяется дисульфирам **68** [83], не содержащий циклических фрагментов, однако обладающий заметной активностью в отношении вируса MERS-CoV.

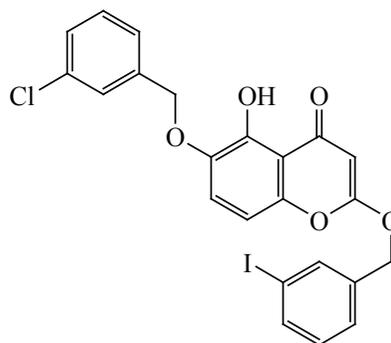
Среди рассмотренного массива активных в отношении коронавирусов соединений заметное место занимают представители шестичленных азотсодержащих гетероциклов. К ним относятся достаточно широко известные ингибиторы протеинкиназ («тинибы») **75–80** [57, 85, 86], среди которых следует отметить нилотиниб **75** [85] с IC₅₀ < 0.01 мкМ (рис. 8).

Из гетероциклических соединений, обладающих антикоронавирусной активностью, часто встречаются производные хинолина **81–91** [57, 86–95], к которым относятся известные противомаларийные средства, в том числе гидроксихлорхин **82** [87, 88, 89], который какое-то время использовался в клинической практике для лечения больных COVID-19 (рис. 9).

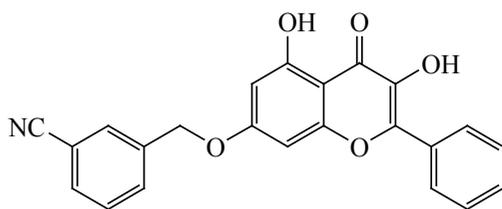
Антивирусной активностью различного уровня обладают производные пирана **92** [96], **93** [62], пиридина **94–101** [21, 57, 85, 90, 91, 97, 98], изохинолина **102** [99], тиазолопиридина **103** [100], оксазолопиридина **104** [101] (рис. 10), пиримидина **105–110** [90, 102–105], бензопиримидина **111–113** [93, 106, 107], имидазолопиридина **114** [96], **115** [109], пиразолопиридина **116** [96], пиразина **117** [110], бензпиразина **118** [90], **119** [85], бензотиазина **120** [111] (рис. 11) и насыщенных гетероциклических соединений **121–127** [21, 57, 61, 85, 90, 99] (рис. 12), среди которых заслуживают внимание популярные фармпрепараты гипотензивного действия амлодипин **99** [85] и папаверин **102** [99]. Для большинства соединений этой группы активность определялась на клеточных моделях, поэтому не ясно, на какую из мишеней коронавирусов действуют данные вещества. Однако соединения **93** [62], **95–98** [91, 97, 98], **103** [100], **104** [101], **106**



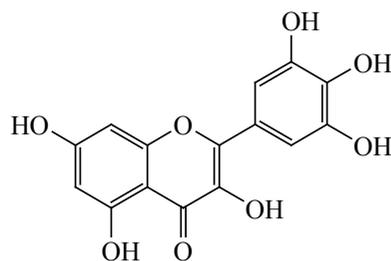
24 [49]
SARS-CoV NTPase/helicase $EC_{50} = 2.7 \mu\text{M}$



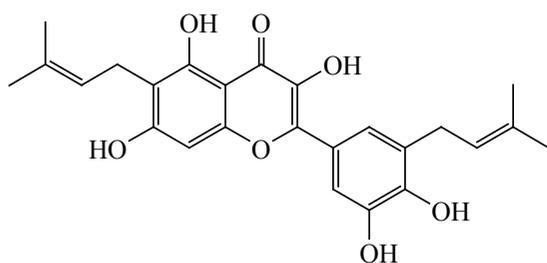
25 [53]
SARS-CoV NTPase $IC_{50} = 4 \mu\text{M}$
helicase $IC_{50} = 11 \mu\text{M}$



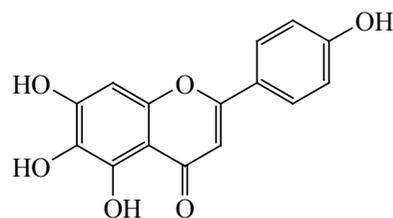
26 [50]
SARS-CoV helicase $IC_{50} = 2.7 \mu\text{M}$



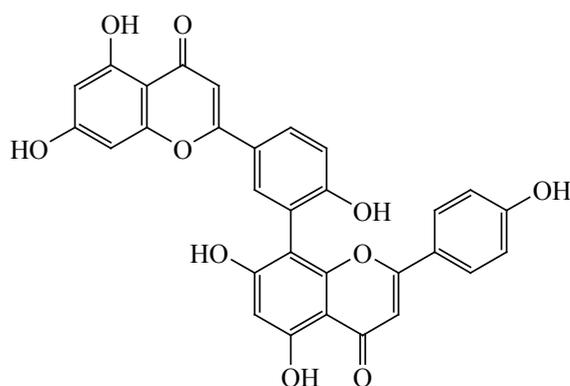
27 мирицетин [51]
SARS-CoV nsp13 $IC_{50} = 2.71 \mu\text{M}$



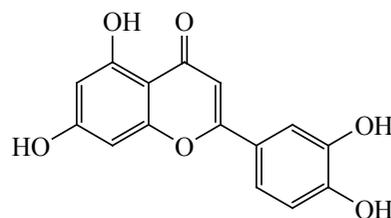
28 [52]
SARS-CoV PLpro $IC_{50} = 3.7 \mu\text{M}$



29 скутеллареин [51]
SARS-CoV nsp13 $IC_{50} = 0.86 \mu\text{M}$



30 [54]
SARS-CoV 3CLpro $IC_{50} = 8.3 \mu\text{M}$



31 лутеолин [54]
SARS-CoV 3CLpro $IC_{50} = 20.2 \mu\text{M}$

Рис. 3. Структуры полифенольных соединений **24–37**

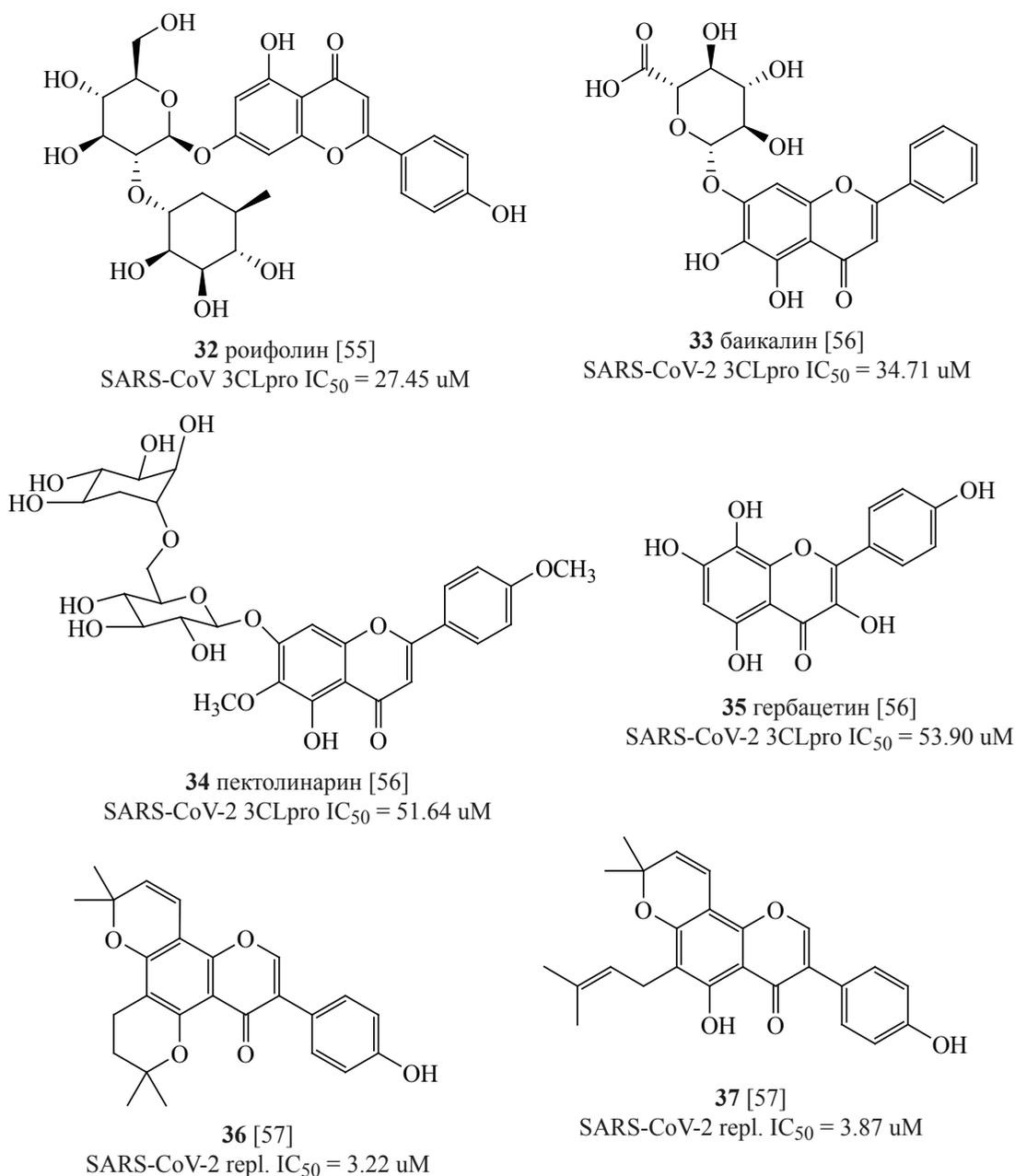


Рис. 3. (продолжение)

[103], **107** [104], **109** [105], **111** [93], **112** [106], **114** [96] и **127** [61] ингибируют работу основной протеазы 3CLpro/Mpro.

Среди производных тетра- **128–131** [48, 57, 99] и декагидроизохинолина **132–134** [112–115] и октагидробензопирана **135** [113, 114] встречается достаточно много соединений, ингибирующих репликацию коронавируса (рис. 13). Заслуживает внимания заметная активность в отношении SARS-CoV-2 изохинолиновых алкалоидов **128–131** [48,

57, 99] и ингибитора ВИЧ-протеаз – нелфинавира **132** [112]. В основном, активность соединений определялась исследователями на клеточных моделях, однако для соединений **133–135** [113–115] мишенью является химотрипсин-подобная протеаза 3CLpro/Mpro.

Поскольку пятичленные гетероциклические системы являются одними из наиболее часто встречающихся среди известных лекарственных препаратов [116], неудивительно, что из соедине-

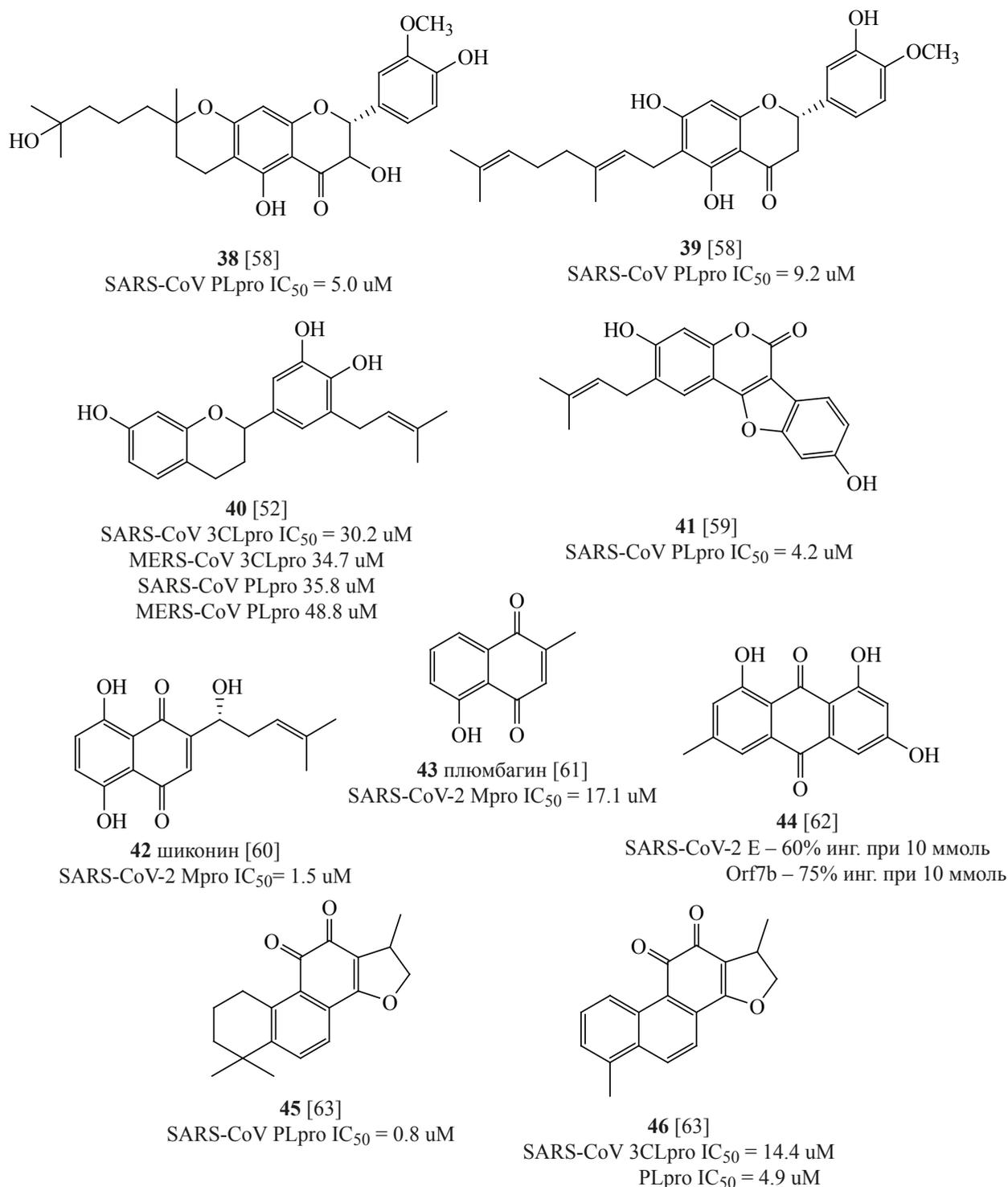
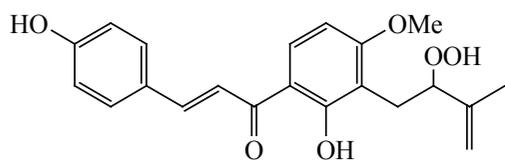


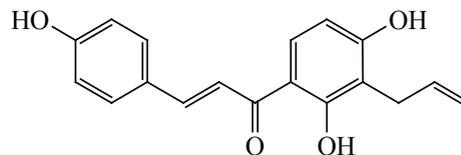
Рис. 4. Структуры полифенольных соединений 38–46

ний, активных по отношению к коронавирусам, этот структурный тип является одним из наиболее представительных. В этой группе представлены гетероциклы, содержащие один

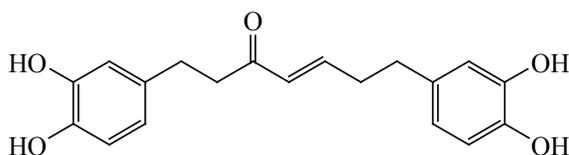
85, 90, 91, 100, 118–124] (рис. 14), два **149–160** [57, 85, 86, 89, 90, 100, 125, 127–129] (рис. 15) и три **161–165** [60, 86, 94, 130, 131] (рис. 16) гетероатома, в том числе бициклические конденсированные.



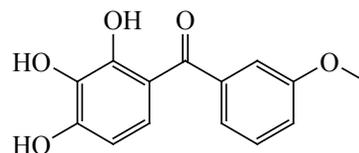
47 [64]

SARS-CoV IC₅₀ = 11.4 μM (3CLpro)
1.2 μM (PLpro)

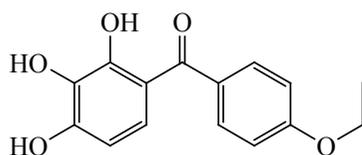
48 [65]

MERS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 38.85 μM

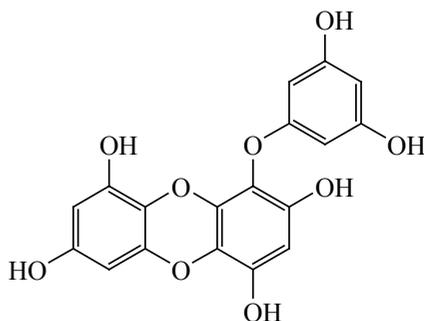
49 [66]

SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 36.2 μM

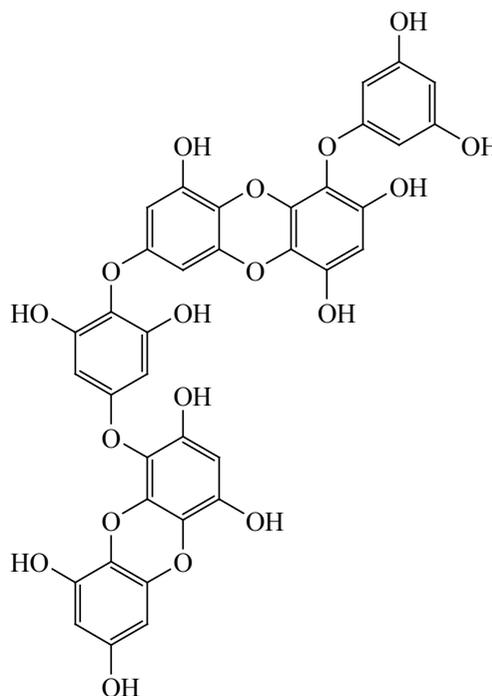
50 [61]

SARS-CoV-2 Mpro IC₅₀ = 10.6 μM

51 [62]

SARS-CoV-2 Mpro IC₅₀ = 10.6 μM

53 [67]

SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 8.8 μM

52 [67]

SARS-CoV 3CLpro IC₅₀ = 2.7 μM

Рис. 5. Структуры полифенольных соединений 47–53

Вирусингибирующим действием обладают порфирины **139–140** [61, 119], производные индола, в том числе **141** [120] с IC₅₀ 0.03 мкМ, и рекомендованный для лечения больных COVID-19 умефеновир («Арбидол») **145** [90, 123, 124]. Отметим заметную антивирусную активность селективно-

го ингибитора ЦОГ-2 целекоксиб **149** [85] (IC₅₀ 0.04 мкМ) и противоязвенного препарата омепразол **158** [90]. Наивысшей активностью в этой группе обладают ралоксифен **148** [85] (0.02 мкМ) (рис. 14) и димерное производное бензимидазола **157** [128] (0.003 мкМ!) (рис. 15).

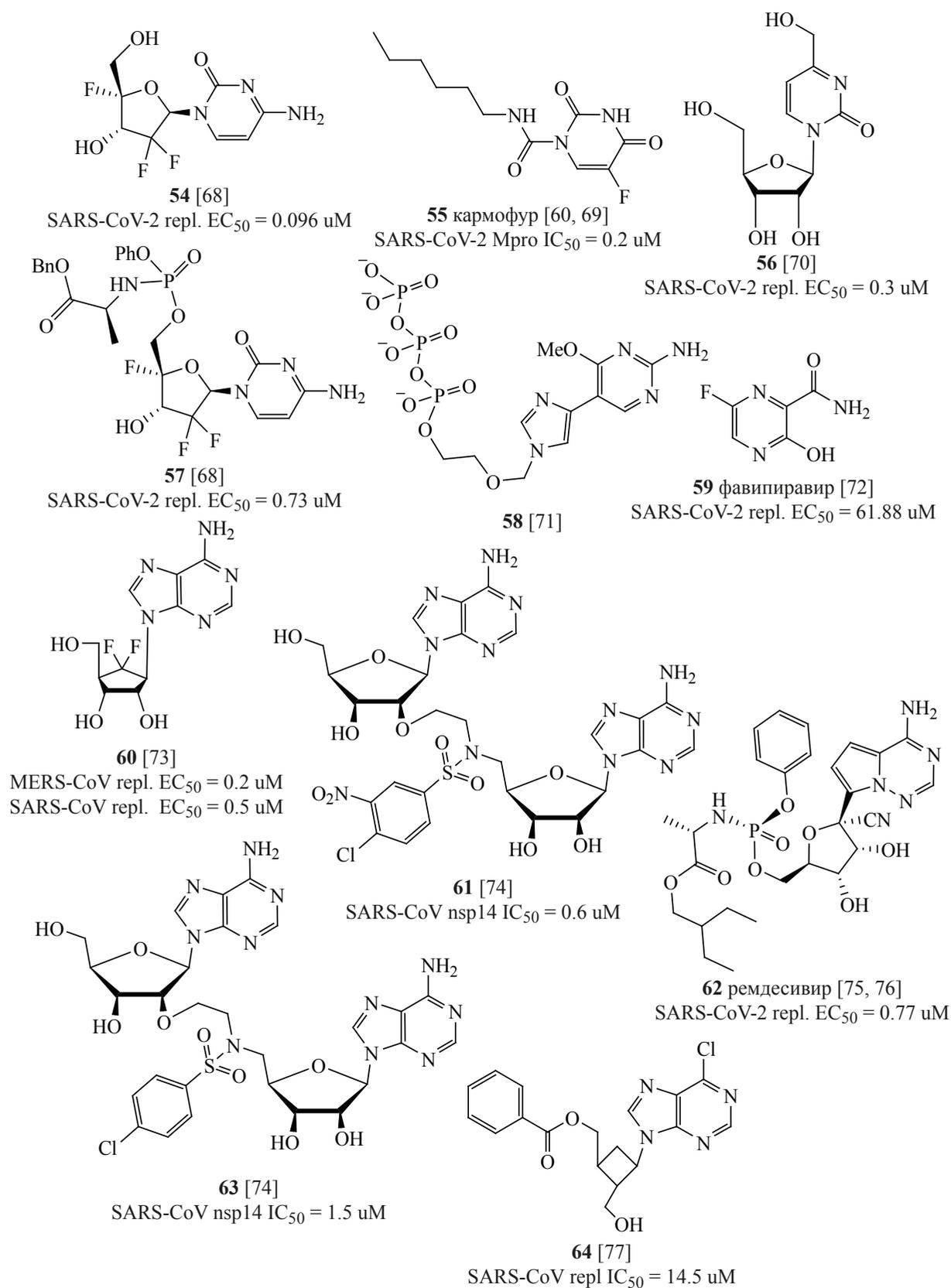


Рис. 6. Структуры аналогов нуклеозидов 54–64

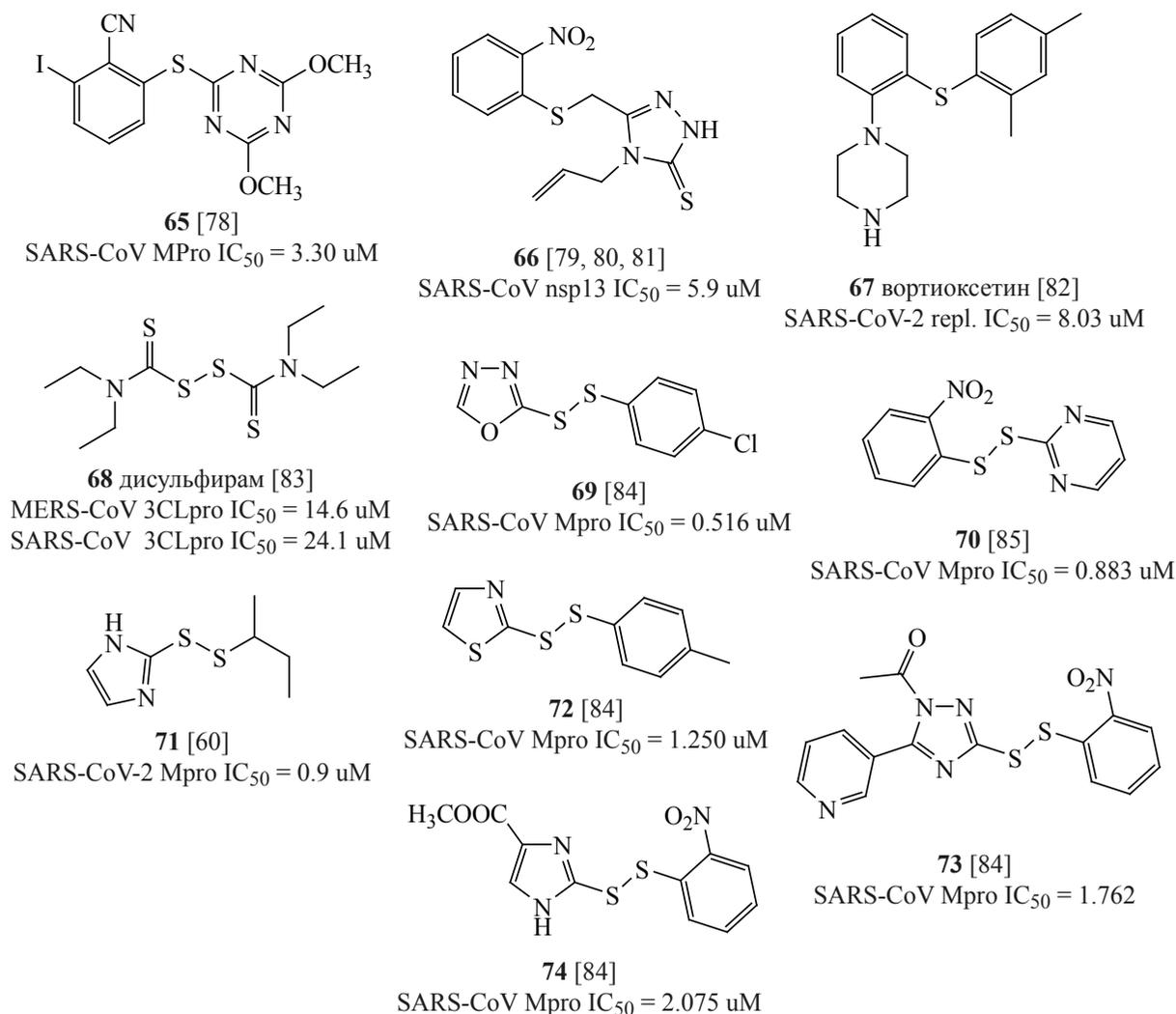


Рис. 7. Структуры сульфидов и дисульфидов 65–74

Соединения каркасной структуры **166** [134], **167** [62], антивирусная активность которых в отношении ионных каналов M2 вируса гриппа [132, 133] хорошо известна, оказались активными и в отношении SARS-CoV-2 (рис. 17). Обнаружено, что амантадин **166** и 3-фторамантадин **167** способны связываться с ионным каналом E. Однако, производные бананина **168–171** [135, 136], имеющие триоксаадамантановый каркас, ингибируют другую мишень коронавируса – геликазу nsp13.

Нейролептики фенотиазинового ряда **172–177** [57, 86, 137] ингибируют репликацию коронавируса в микромолярном диапазоне (рис. 18). Российскими учеными в условиях фотодинамической активации обнаружена высокая вирусин-

гибирующая активность метиленового синего **178** [137] (IC_{50} 0.22 мкМ).

Препараты, активные фармацевтические ингредиенты которых содержат в своей структуре ди- и трианнелированные семичленные гетероциклы: азепин **179** [90], ди- и тетрагидроазепины **180–182** [48, 85, 86] и дигидрооксепин **183** [82] подавляют репликацию SARS-CoV-2 в микромолярном диапазоне (рис. 19).

Ряд лекарственных препаратов, на основе соединений дифенилметильный фармакофор **184–189** [46, 57, 85, 86], проявляют выраженную активность в отношении коронавируса (рис. 20).

Достаточно подробно изучен ряд соединений, содержащих 1-(нафт-1-ил)этильный фрагмент

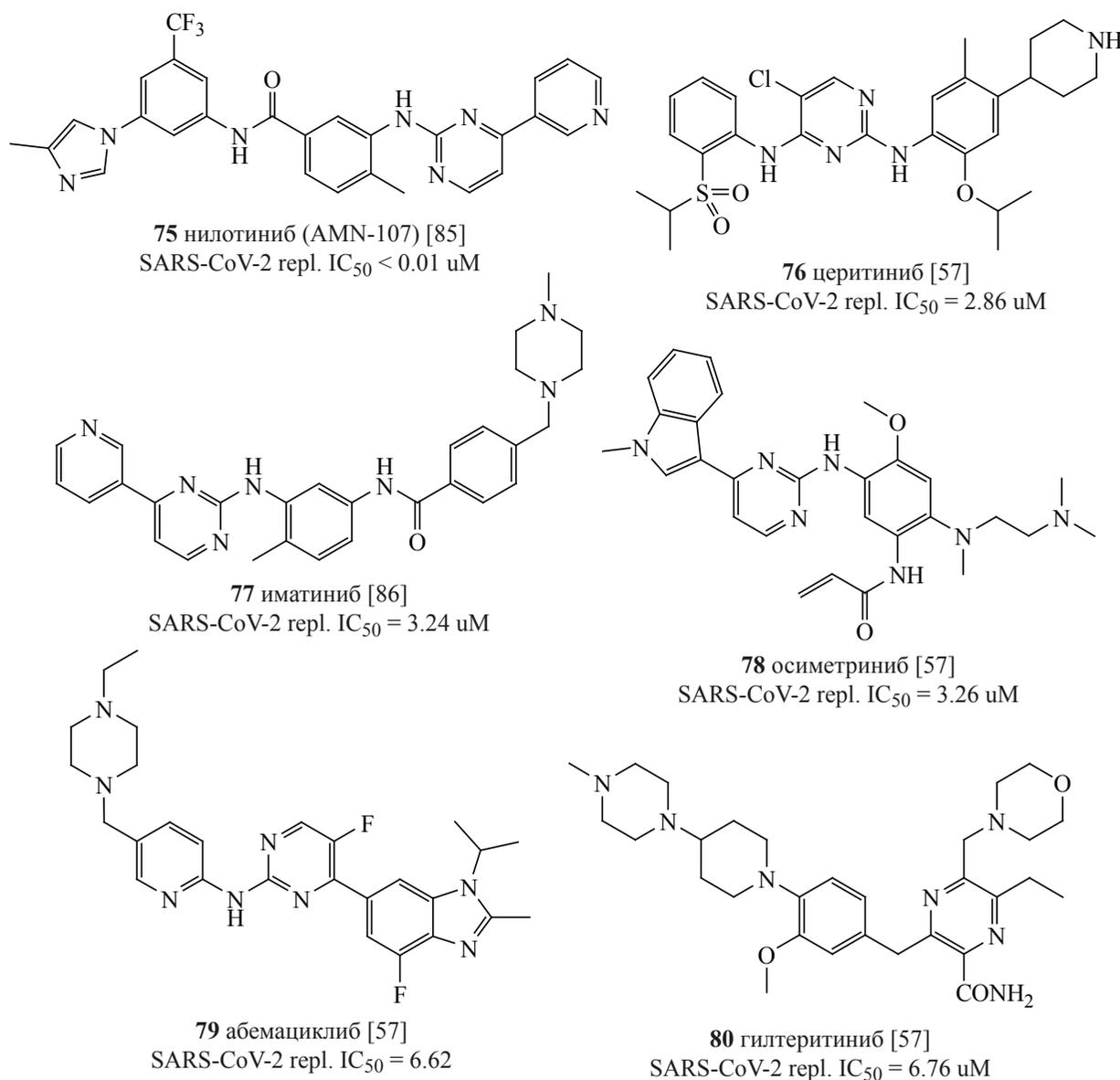


Рис. 8. Структуры ингибиторов протеинкиназ («тинибов») 75–80

190–196 [138–142] (рис. 21). Они показывают высокую активность *in vitro* как в отношении папаин-подобной протеазы PLpro SARS-CoV и SARS-CoV-2, так и вызывают угнетение репликации вирусных частиц на клеточных моделях в микро и субмикромольном диапазоне.

Значительное количество соединений ароматической природы **197–216** [57, 61, 85, 86, 90, 99, 143–147], в том числе некоторые антагонисты эстрогена **197–201** [57, 86], к которым принадлежит тамоксифен **200** [86], и противогельминтные препараты **202–204** [57–85] способны подавлять

репродукцию SARS-CoV-2 *in vitro* (рис. 22). Такие соединения, как нафамостат **206** [99, 144], голубой Эванса **207** [61], камостат **208** [99] и гексахлорофен **209** [57], обладают высокой активностью, находящейся в субмикромольном диапазоне (рис. 23).

Некоторые ртутьорганические соединения **217** [61, 148] и **218** [61], органические сульфиды и комплексы цинка **219–222** [148], висмута **223** [149, 150], а также бронопол **224** [148] эффективно ингибируют химотрипсин-подобную протеазу 3CLpro/Mpro SARS-CoV и SARS-CoV-2 (рис. 24).

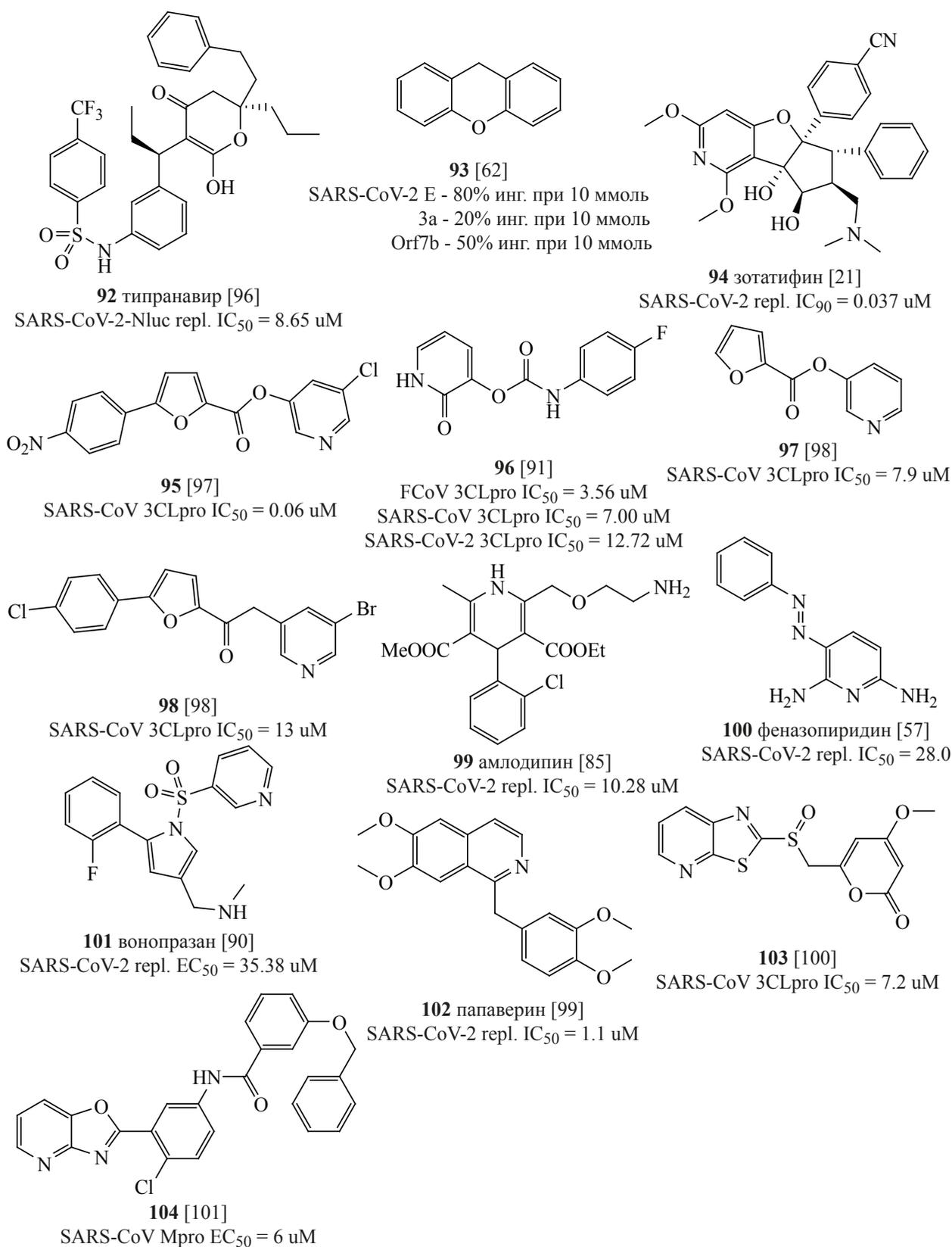


Рис. 10. Структуры шестичленных гетероциклических соединений 92–104

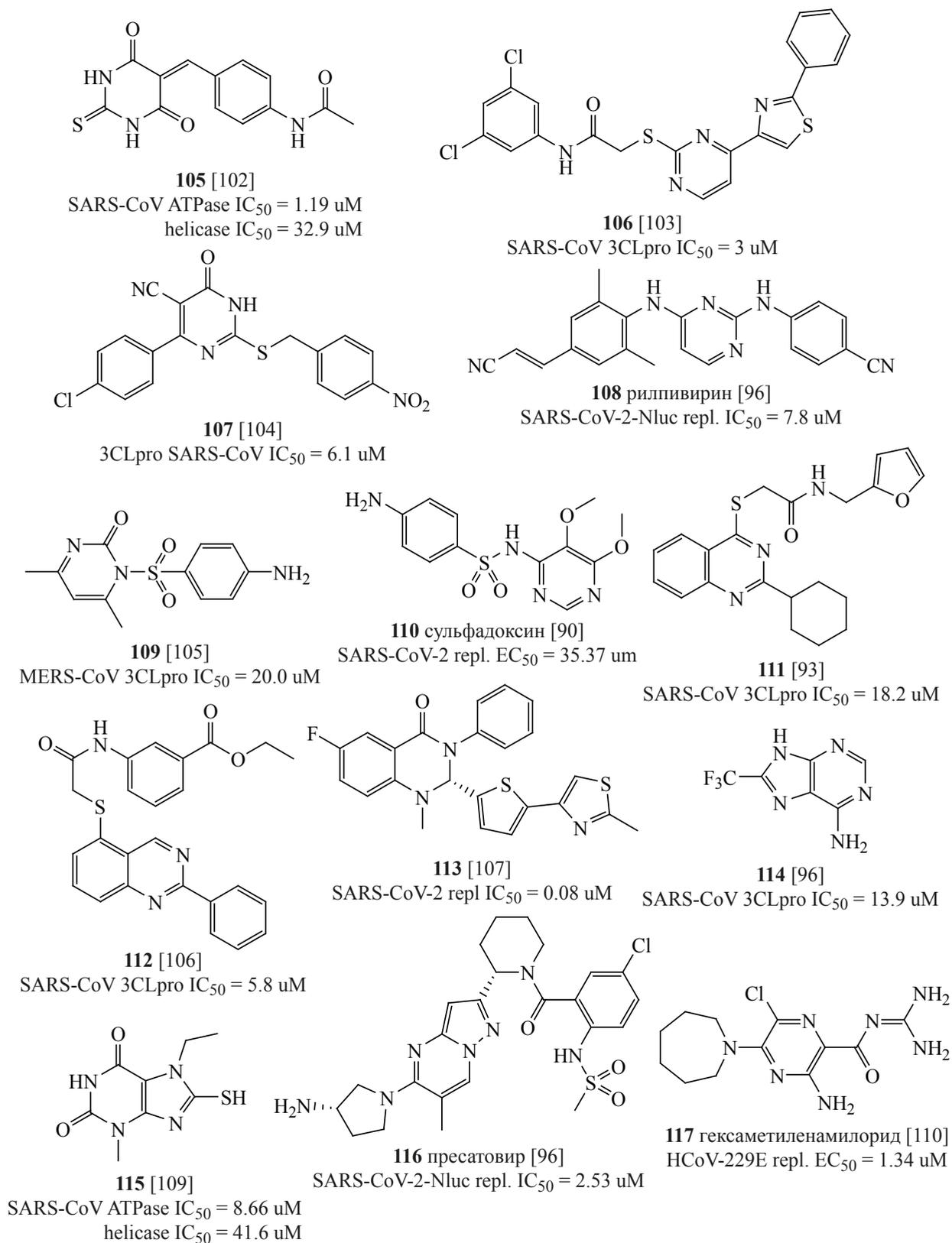
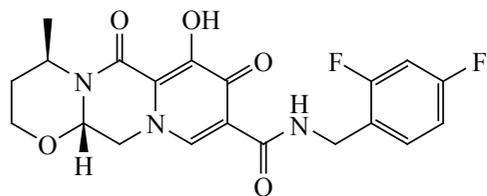
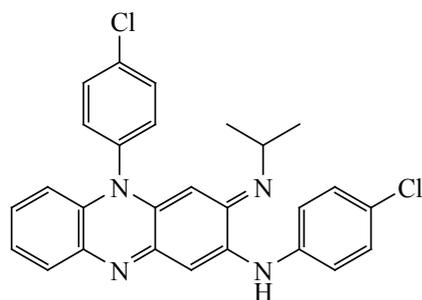


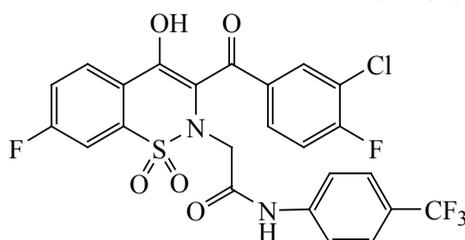
Рис. 11. Структуры шестичленных гетероциклических соединений 105–120



118 долутегравир [90]
SARS-CoV-2 repl. $EC_{50} = 22.04 \mu\text{M}$

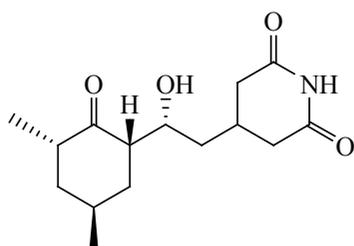


119 клофазимин [85]
SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 0.01 \mu\text{M}$

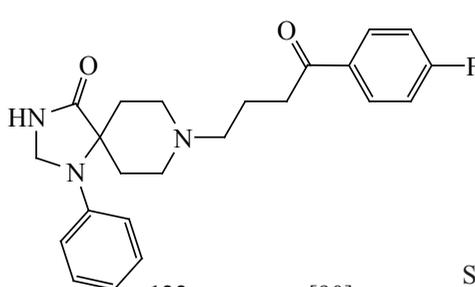


120 [111]
SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 0.88 \mu\text{M}$

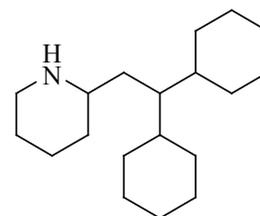
Рис. 11. (продолжение)



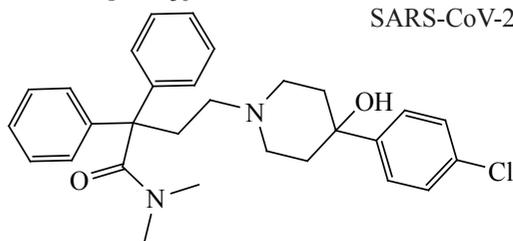
121 циклогексими́д [99]
SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 0.58 \mu\text{M}$



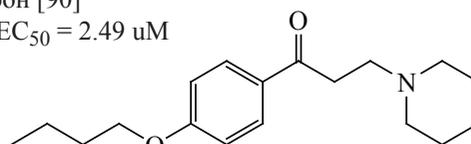
122 спиперон [90]
SARS-CoV-2 repl. $EC_{50} = 2.49 \mu\text{M}$



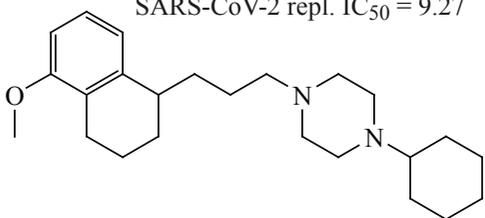
123 перексилин [57]
SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 6.38 \mu\text{M}$



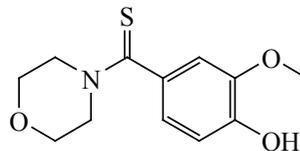
124 лоперамид [57]
SARS-CoV-2 repl. $IC_{50} = 9.27$



125 диклонин [90]
SARS-CoV-2 repl. $EC_{50} = 10.00 \mu\text{M}$



126 PB-28 [21, 85]
SARS-CoV-2 repl. $IC_{90} = 0.278 \mu\text{M}$



127 ванитиолид [61]
SARS-CoV-2 Mpro $IC_{50} = 4.6 \mu\text{M}$

Рис. 12. Структуры шестичленных гетероциклических соединений 121–127

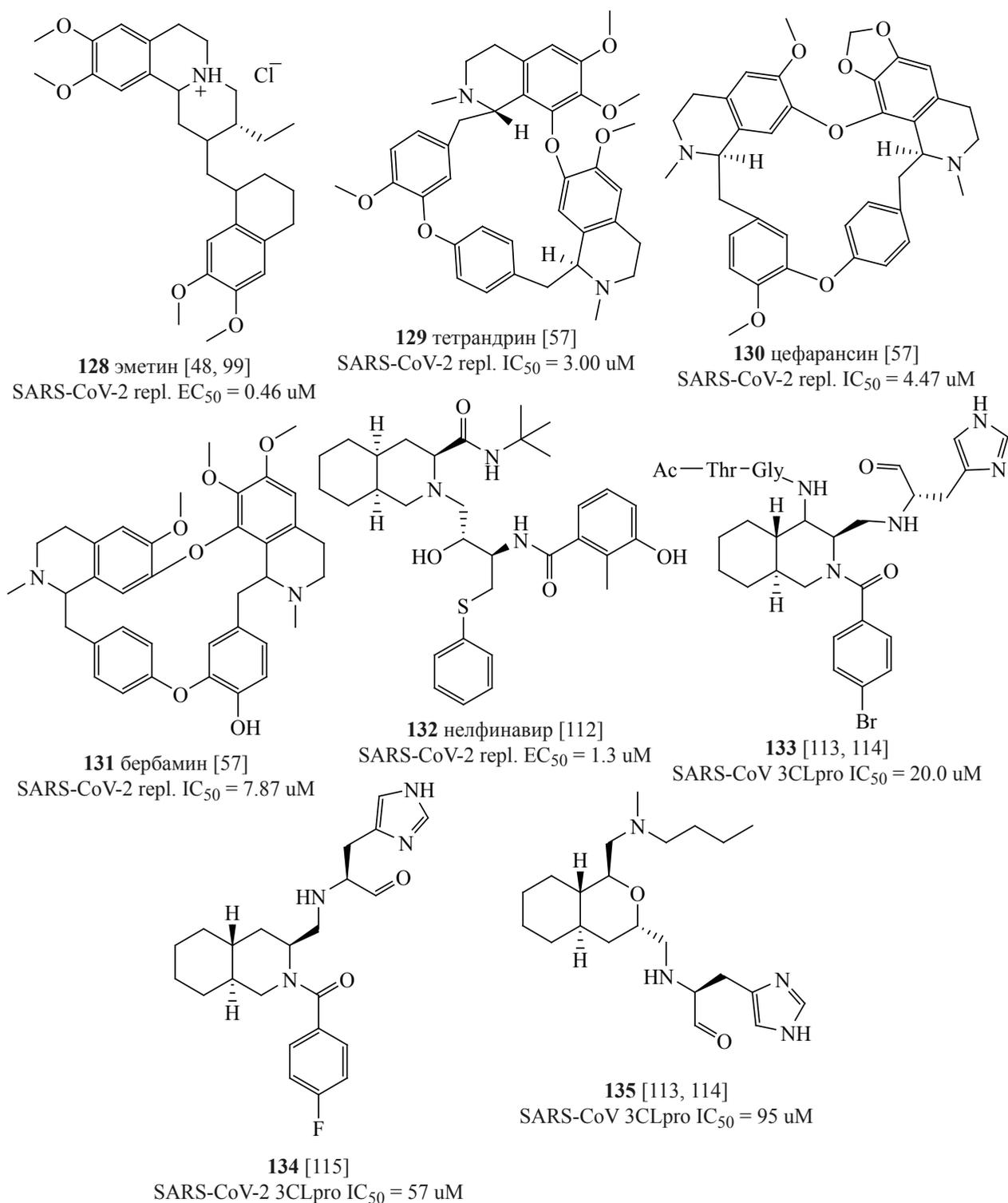


Рис. 13. Структуры гидрированных аналогов изохинолина **128–135**

Среди природных и полусинтетических тетра- и пентациклических тритерпеноидов были найдены вещества **225–234** [57, 90, 151–155] способные подавлять репликацию коронавирусов SARS-

CoV-2 (рис. 25). Сотрудниками ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ и Уфимского НЦ РАН изучалась активность производных глицирретовой и глицирризиновой кислот в отношении SARS-CoV. Наилучшую ак-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 5 2021

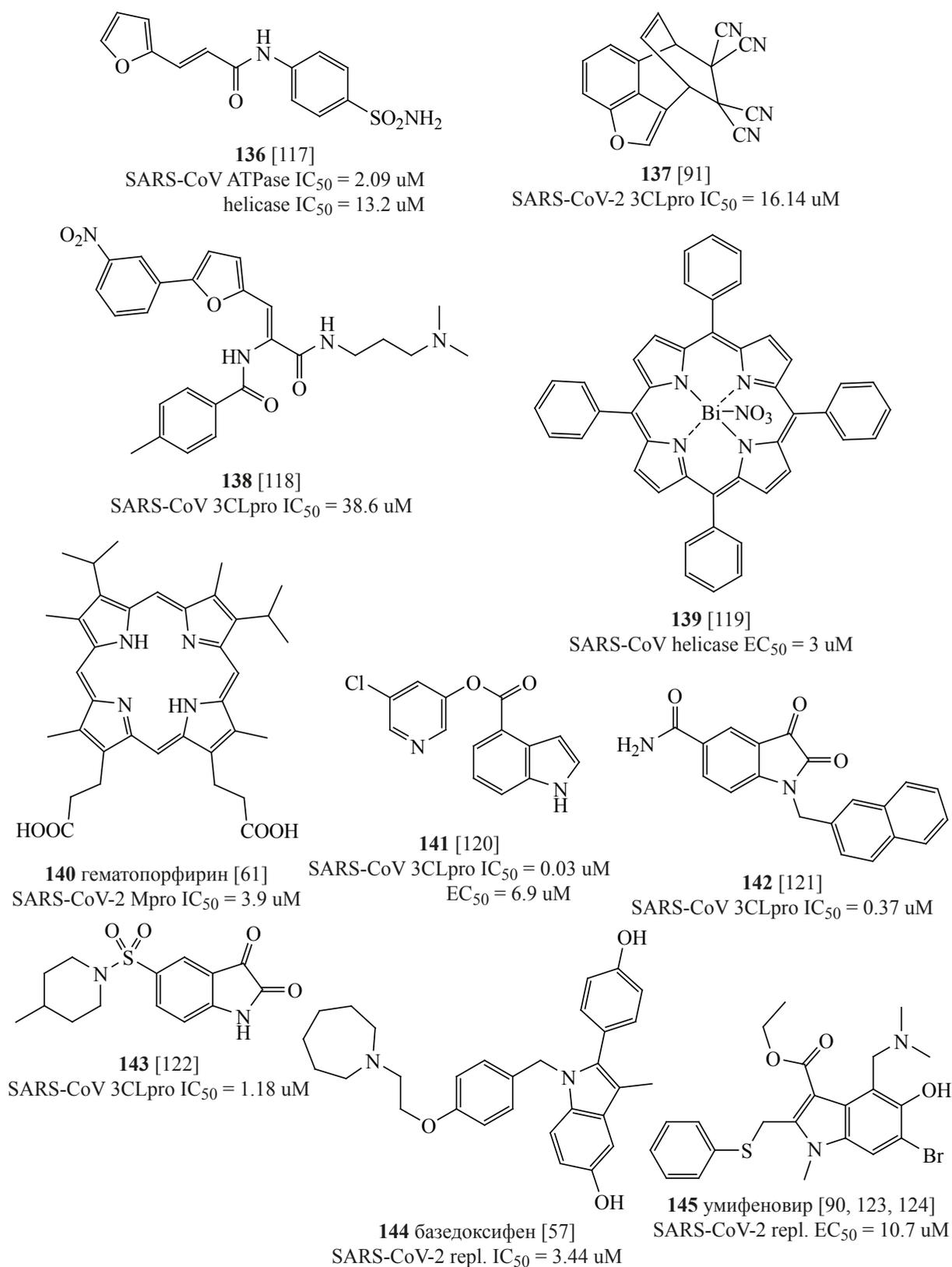


Рис. 14. Структуры производных пятичленных гетероциклических соединений 136–148

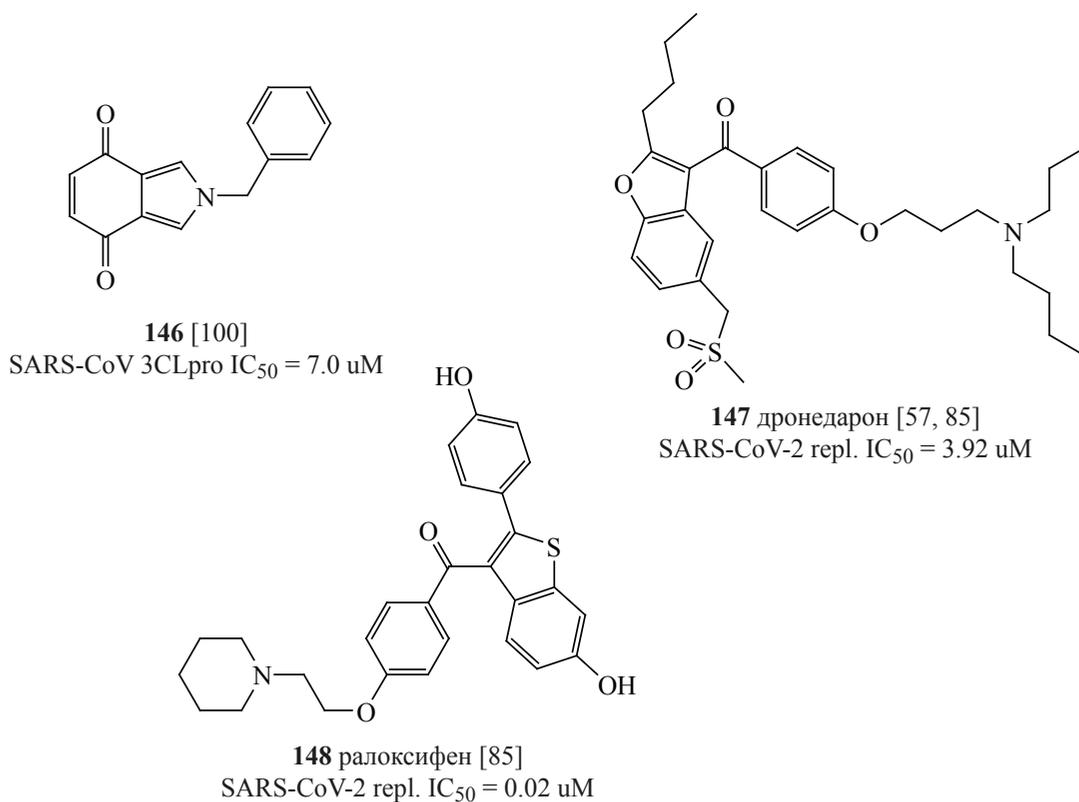


Рис. 14. (продолжение)

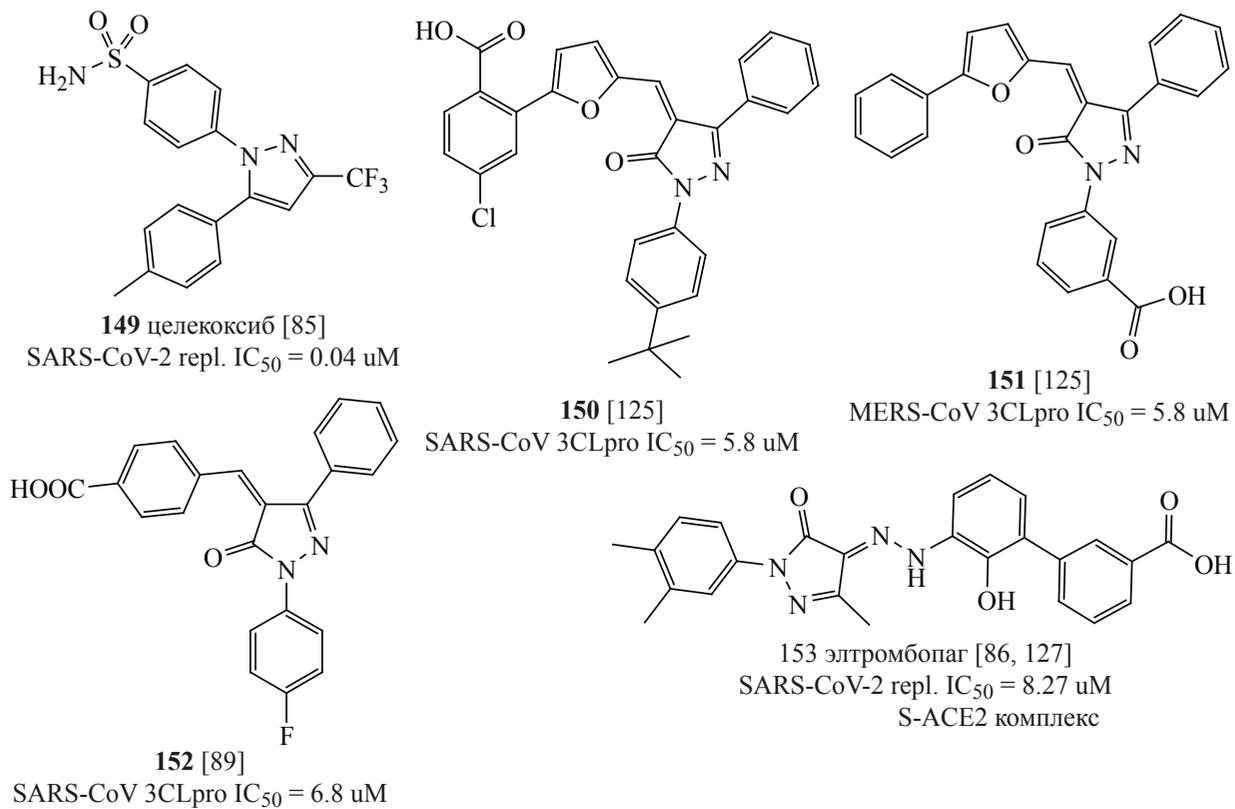


Рис. 15. Структуры производных пятичленных гетероциклических соединений 149–157

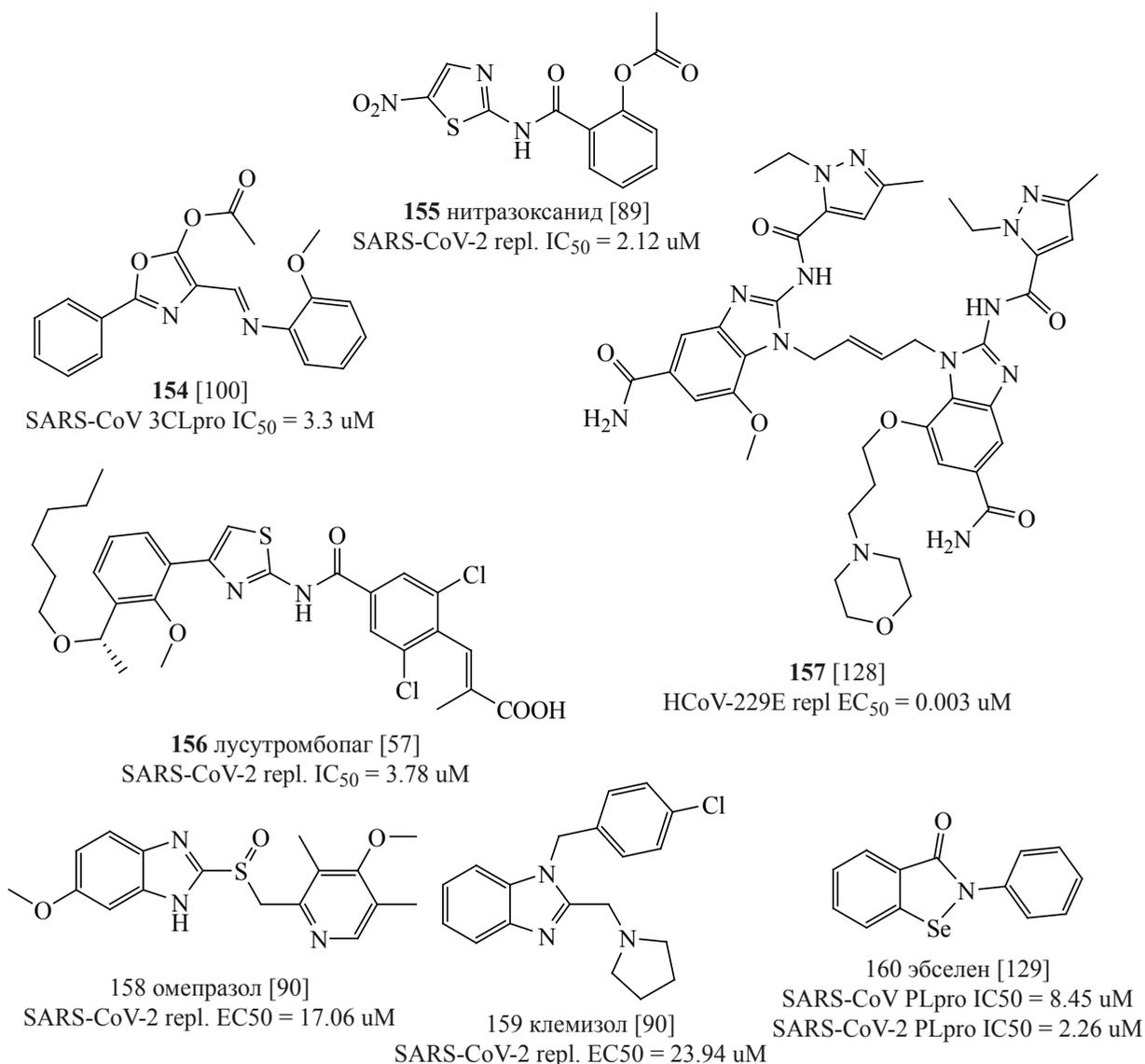


Рис. 15. (продолжение)

тивность показало соединение **231** (IC₅₀ 5 мкМ). Вирусные мишени данного класса соединений удалось выяснить только для производного бетулоновой кислоты **227** (эндорибонуклеаза nsp15) и для глицирризиновой кислоты **233** («шиповой» белок S).

Ряд природных и полусинтетических антибиотиков **235–240** [57, 85, 90, 156, 157] показали достаточно высокую эффективность против коронавируса *in vitro*. Также активными в лабораторных моделях оказались противогрибковый препарат анидулафунгин **241** [57], иммунодепрессант циклоспорин **242** [158] и ряд противопаразитарных

ивермектинов, среди которых наибольшей активностью обладает ивермектин B_{1a} **243** [158] (IC₅₀ 2 мкМ) (рис. 26).

ВЫВОДЫ

Накопленный объем данных по противовирусной активности низкомолекулярных соединений в отношении коронавируса в основном представлен с точки зрения мишени (главным образом 3CLpro/Mpro и PLpro протеаз), на которые действуют вещества. Такой подход несомненно очень удобен, в особенности учитывая недавнее получение экспериментальных трехмерных структур белков-мишеней коронавируса и их комплексов

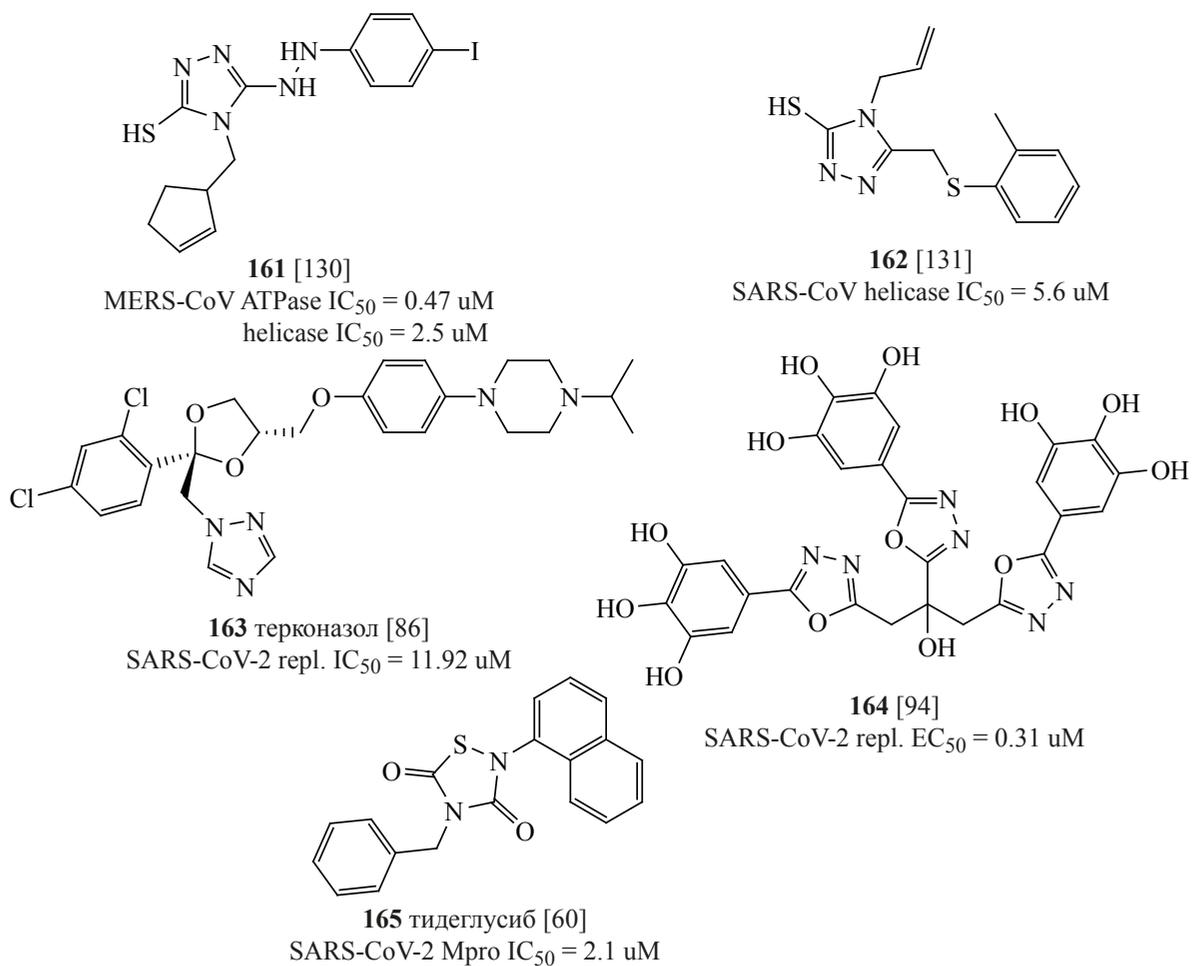


Рис. 16. Структуры производных пятичленных гетероциклических соединений 161–165

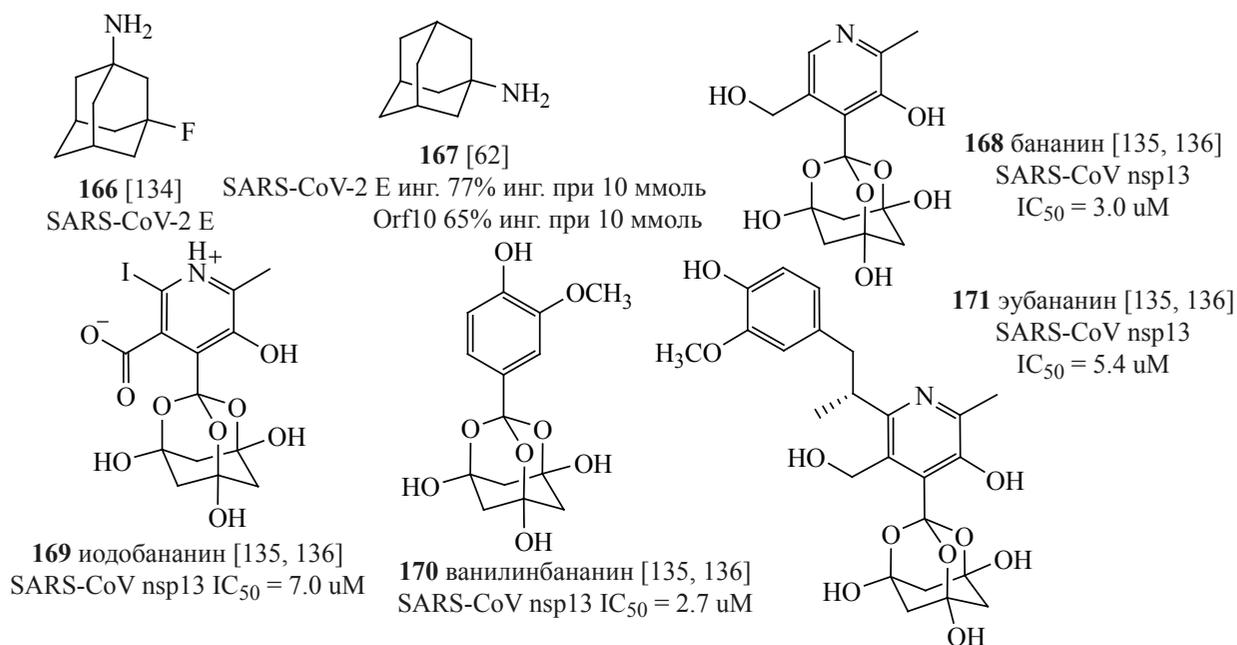


Рис. 17. Структуры каркасных соединений 166–171

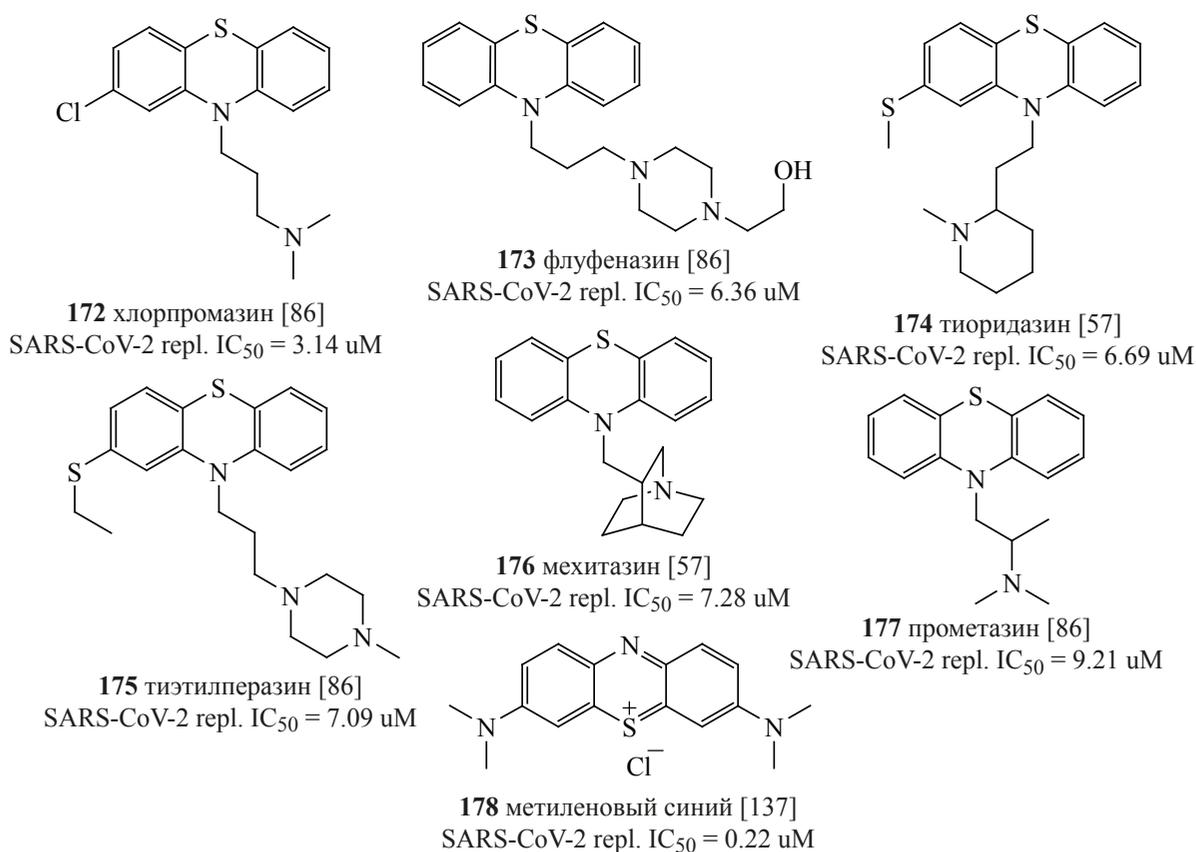


Рис. 18. Структуры нейролептиков фенотиазинового ряда 172–177 и метиленового синего 178

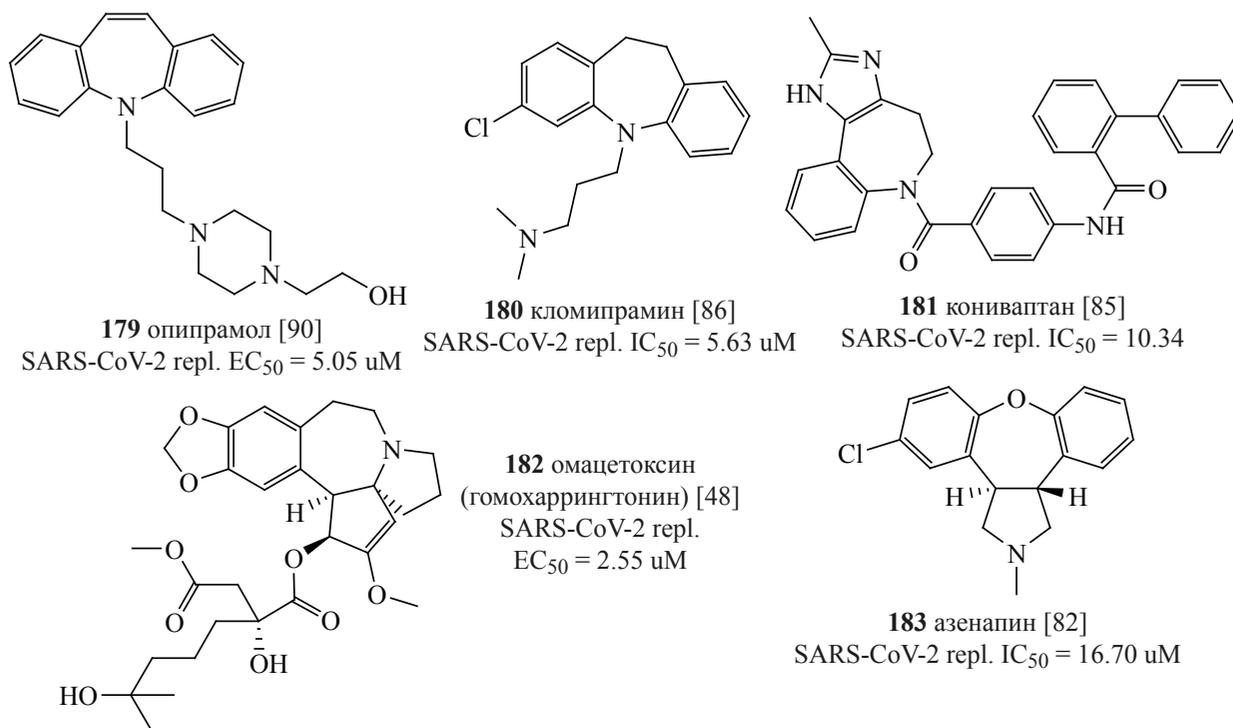
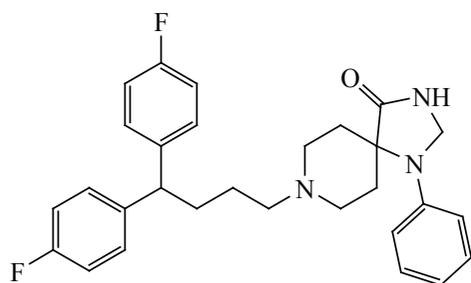
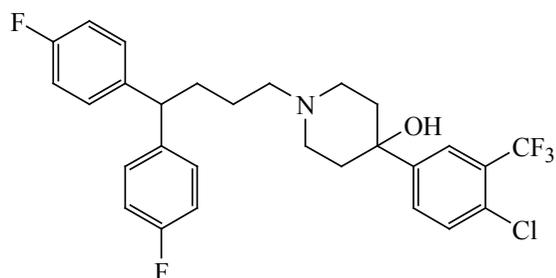


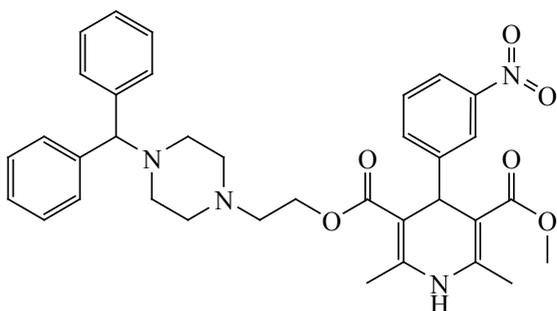
Рис. 19. Структуры ди- и трианнелированных семичленных гетероциклов 179–183



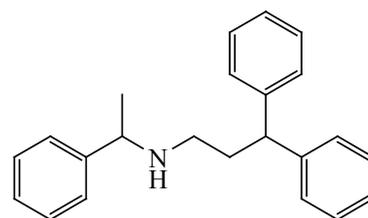
184 флуспирилен [86]
SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 3.16 μM



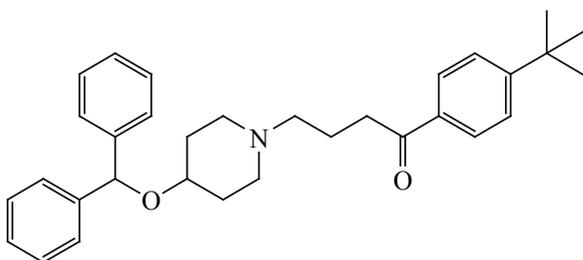
185 пенфлуридол [57]
SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 5.01 μM



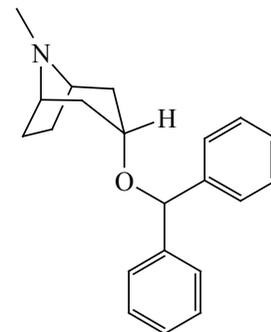
186 манидипин [46]
SARS-CoV-2 Mpro IC₅₀ = 4.81 μM



187 фендилил [85]
SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 10.23 μM

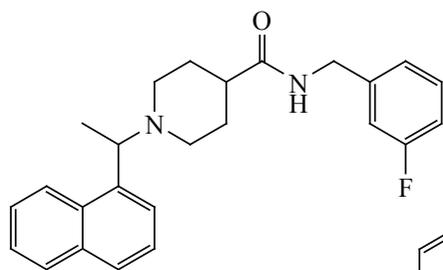


188 эбастин [57]
SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 6.92 μM

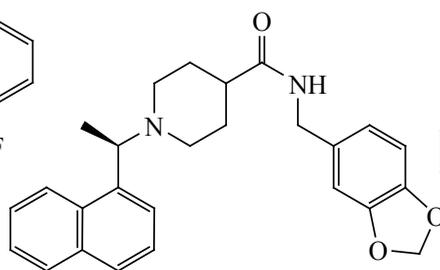


189 бензтропин [86]
SARS-CoV-2 repl. IC₅₀ = 13.8 μM

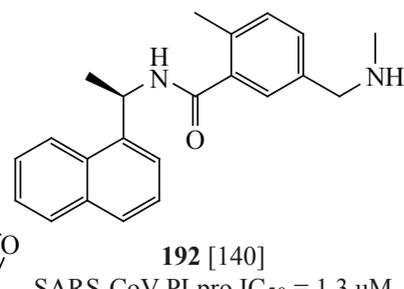
Рис. 20. Структуры соединений **184–189**, содержащих дифенилметильный фармакофор



190 [138]
SARS-CoV PLpro IC₅₀ = 0.15 μM



191 [139]
SARS-CoV PLpro IC₅₀ = 0.32 μM
repl. EC₅₀ = 9.1 μM



192 [140]
SARS-CoV PLpro IC₅₀ = 1.3 μM
repl. EC₅₀ = 2.5 μM

Рис. 21. Структуры соединений **190–196**, содержащих 1-(нафт-1-ил)этильный фрагмент

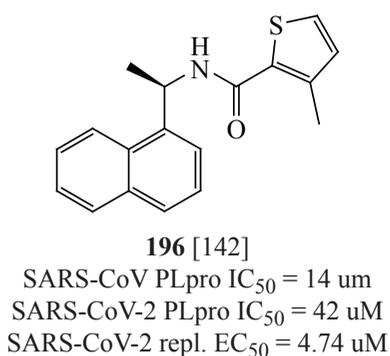
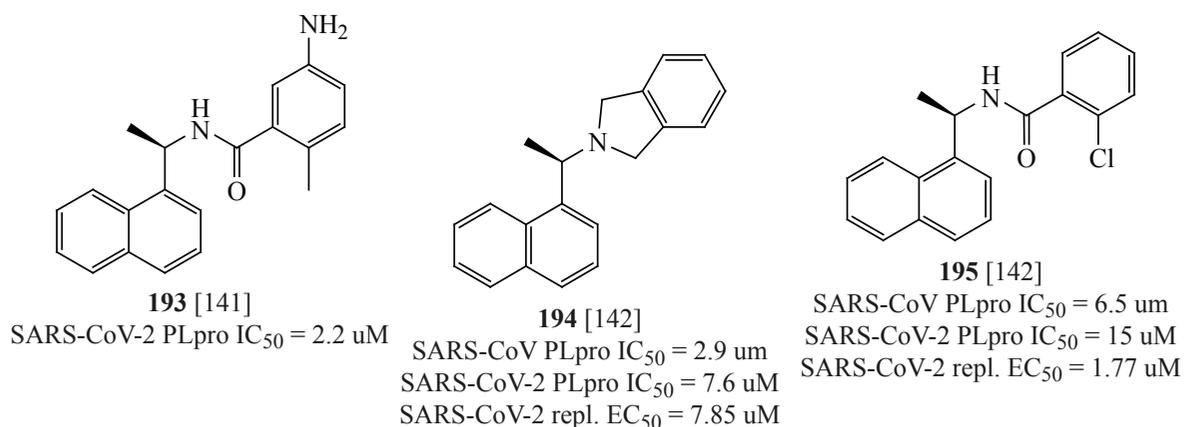


Рис. 21. (продолжение)

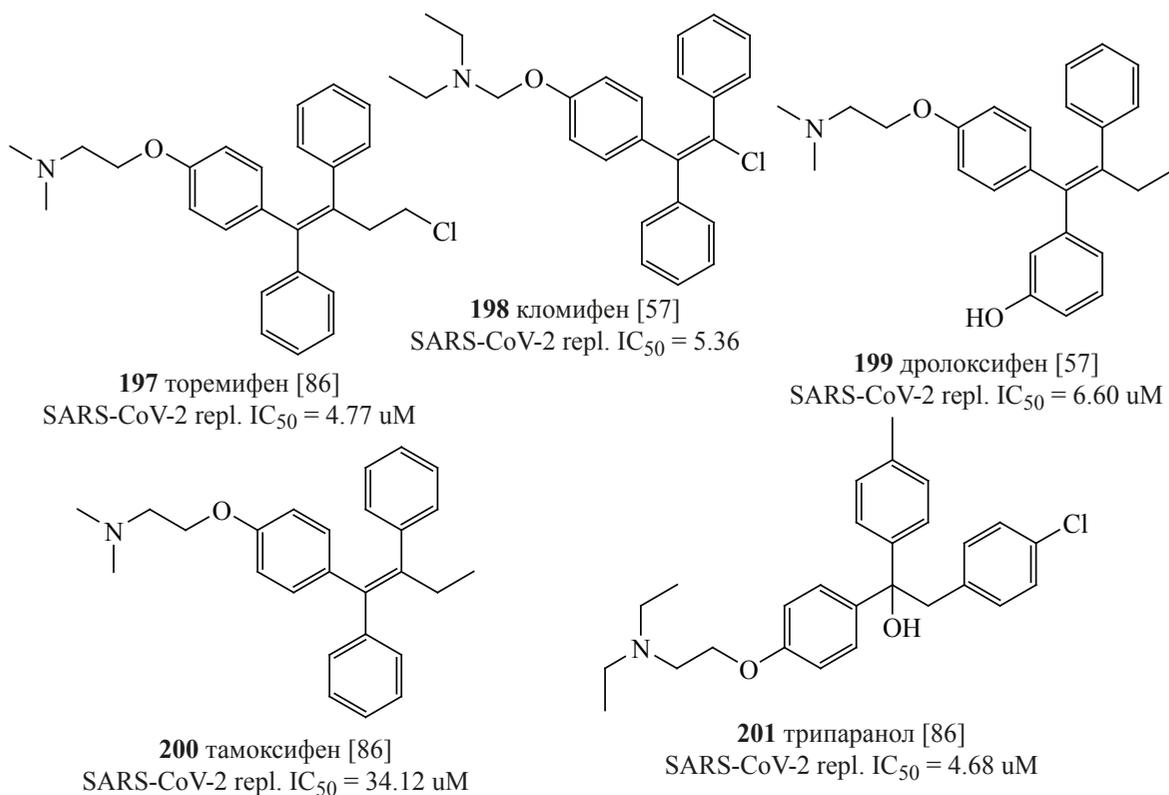


Рис. 22. Структуры соединений ароматической природы 197–204

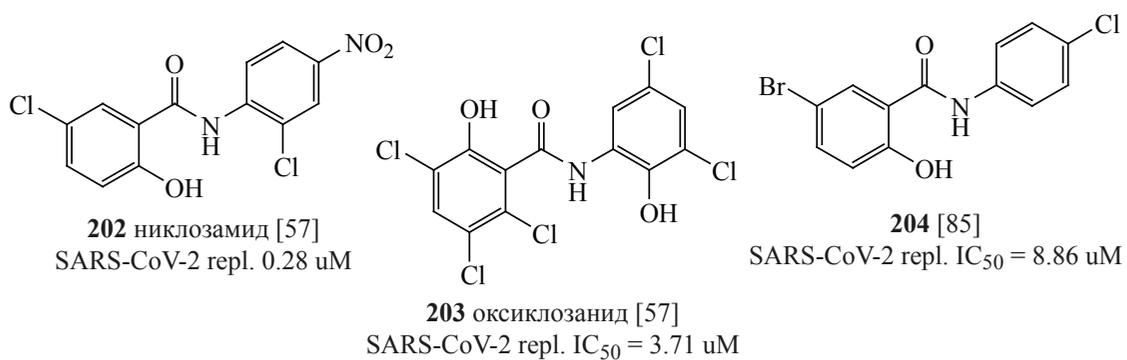


Рис. 22. (продолжение)

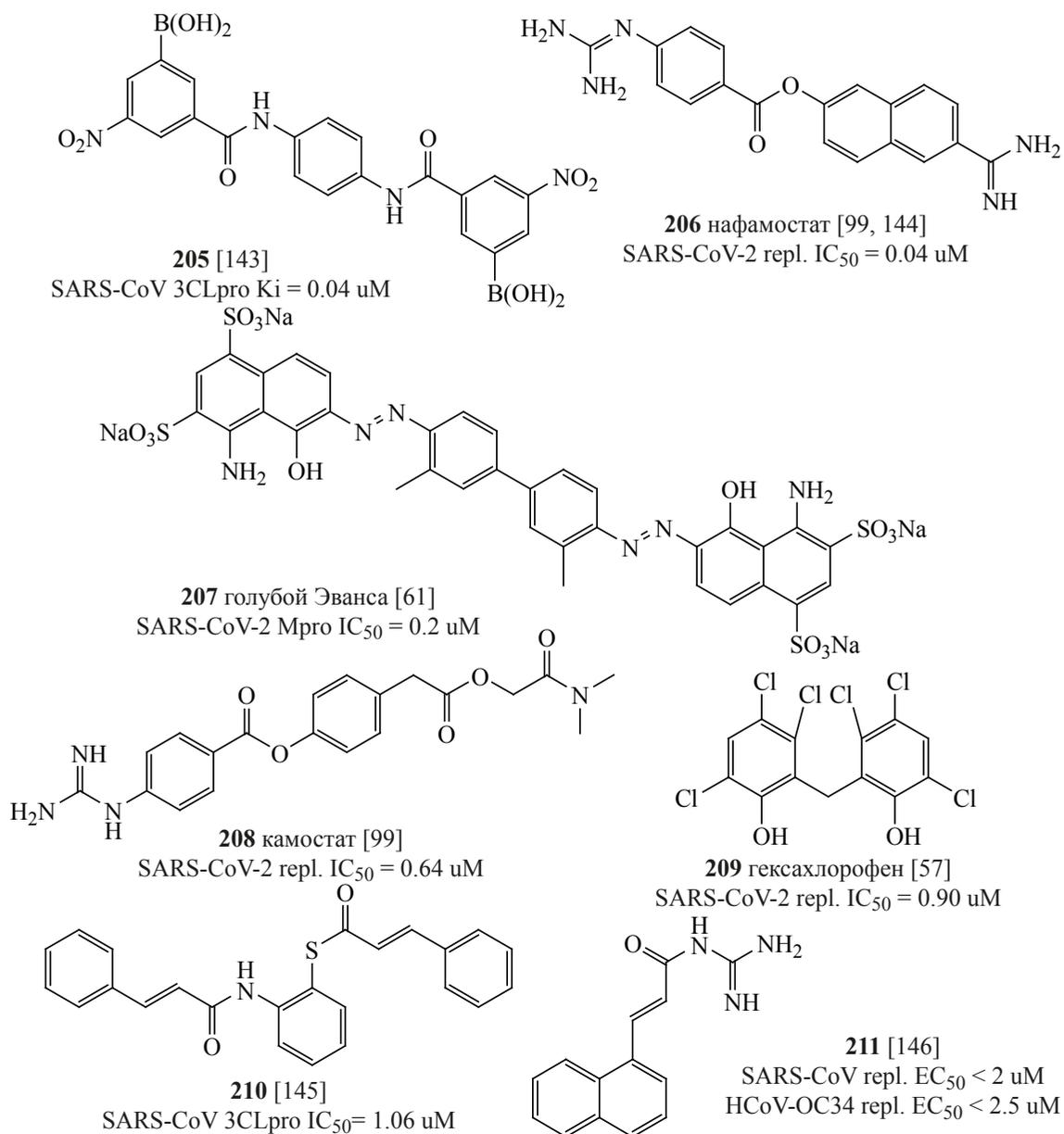


Рис. 23. Структуры соединений ароматической природы 204–215

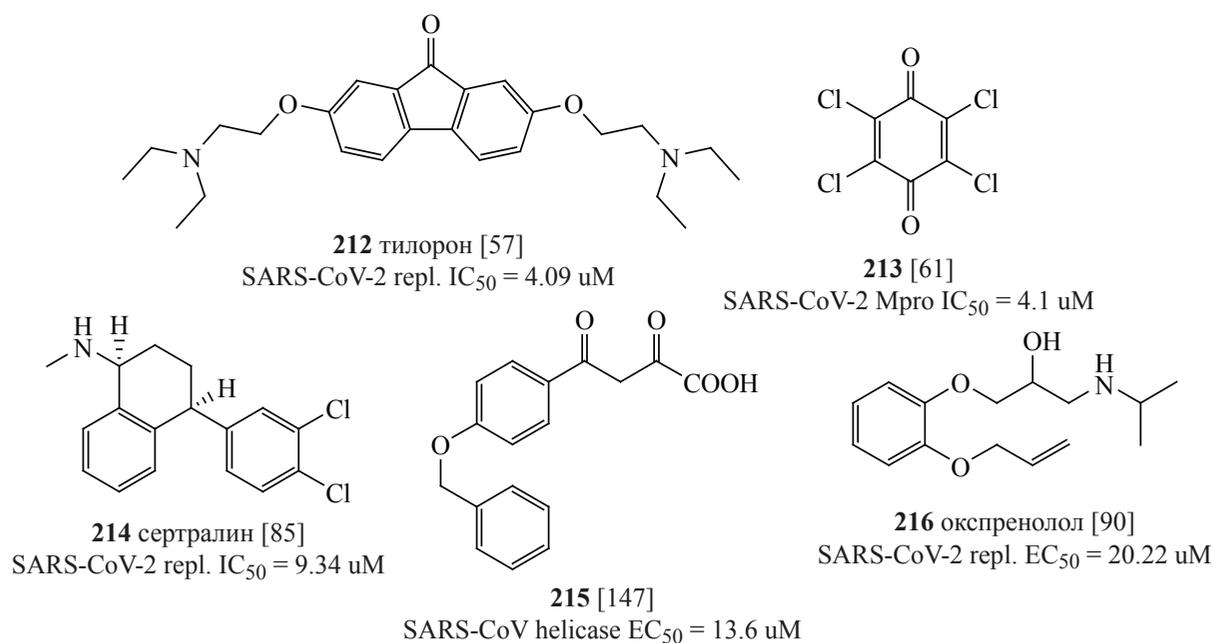


Рис. 23. (продолжение)

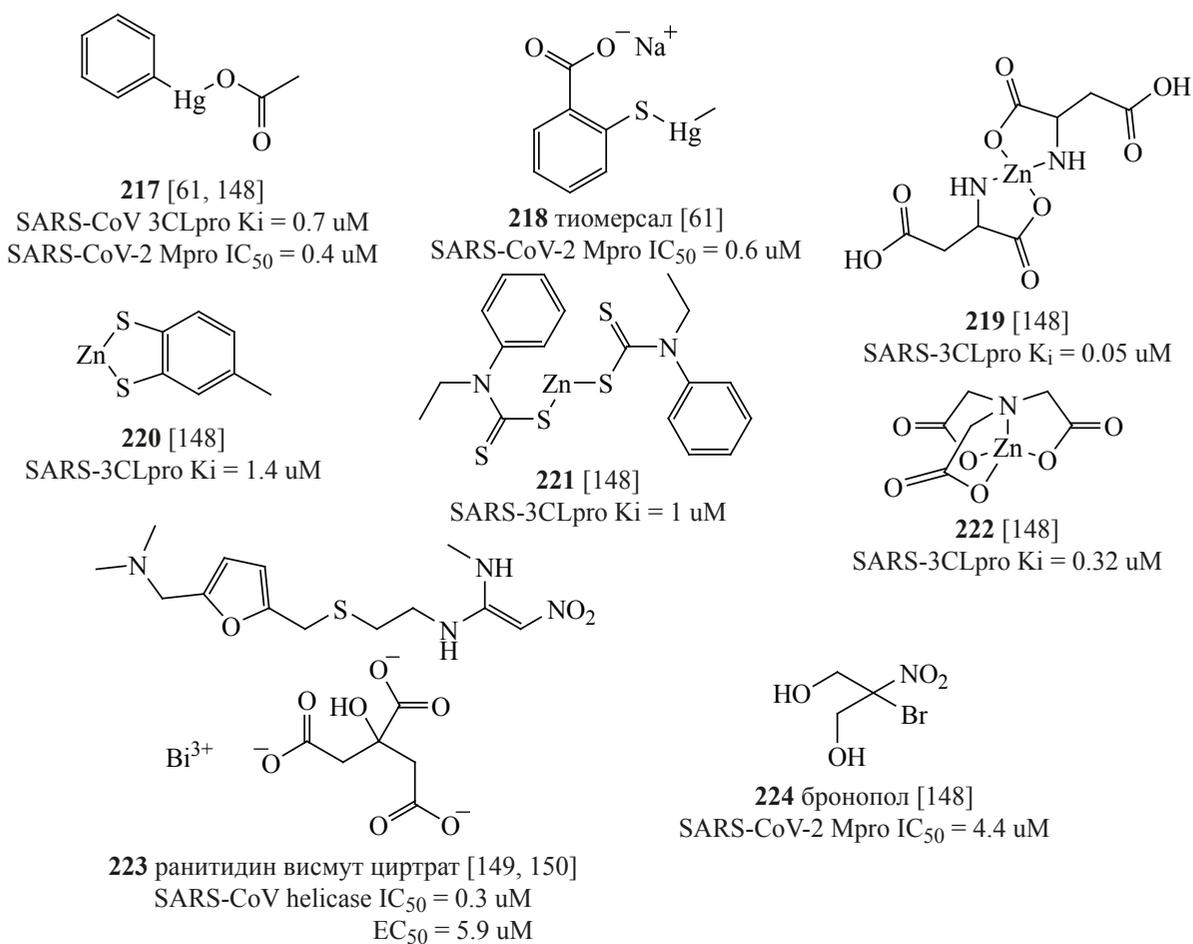


Рис. 24. Структуры солей и комплексов металлов 217–223 и бронопола 224

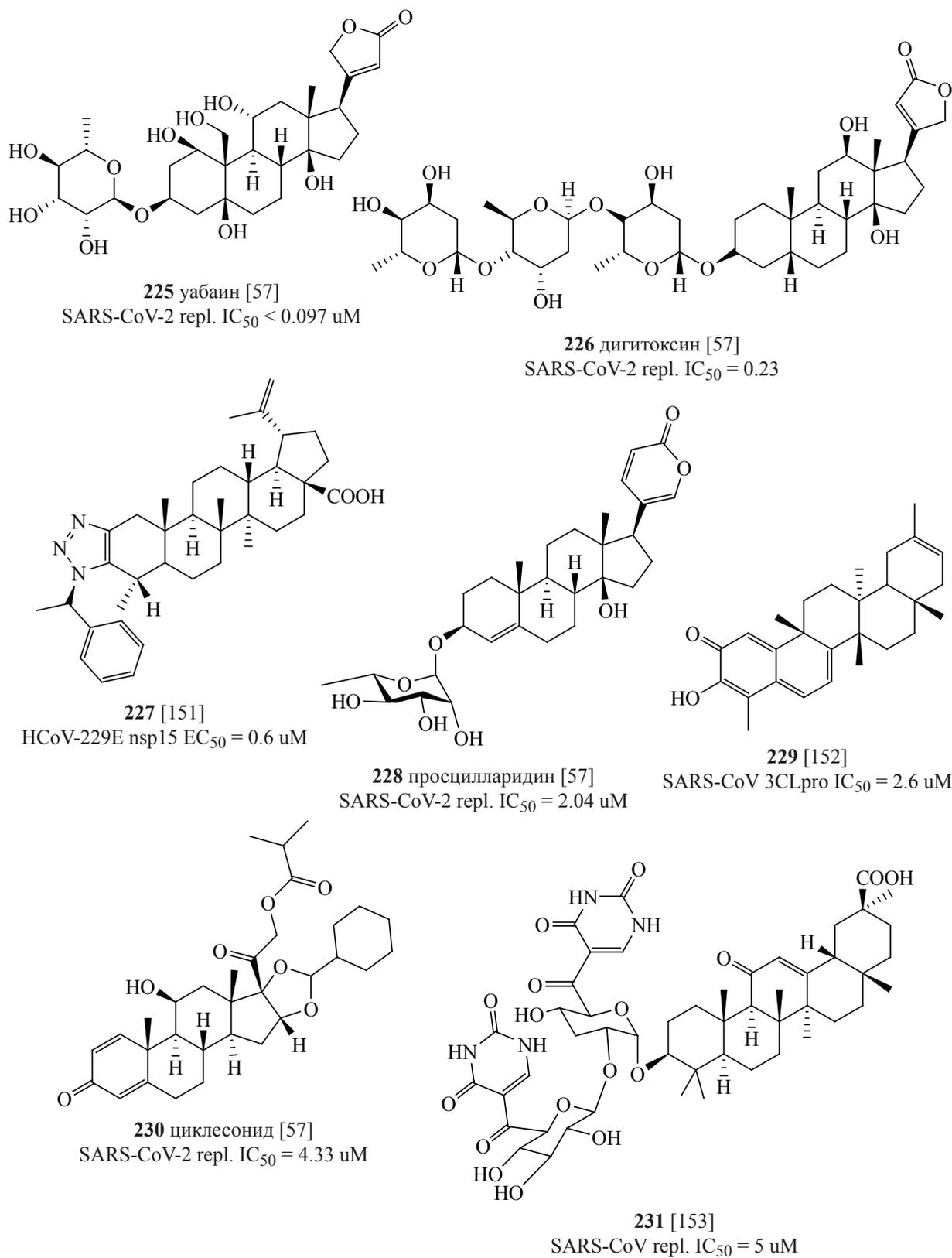


Рис. 25. Структуры тритерпеноидов 225–234

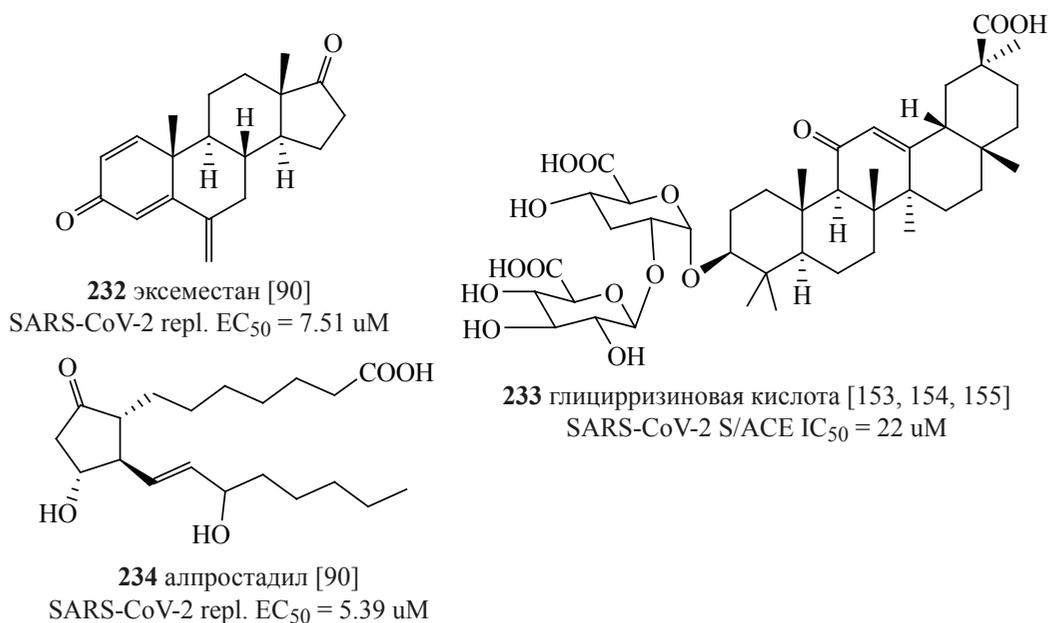
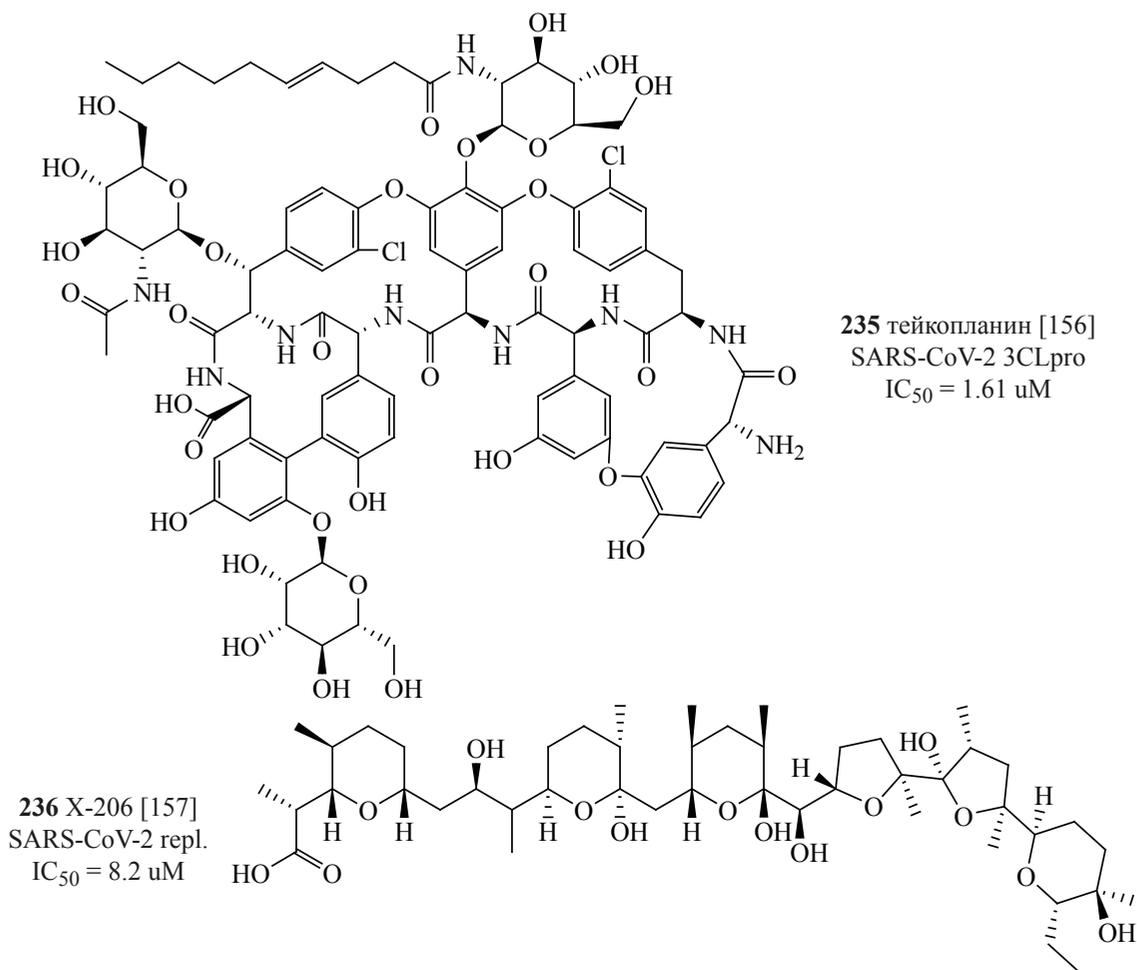


Рис. 25. (продолжение)

Рис. 26. Структуры антибиотиков 235–240, анидулафунгина 241, циклоспорина 242 и ивермектина В_{1а} 243

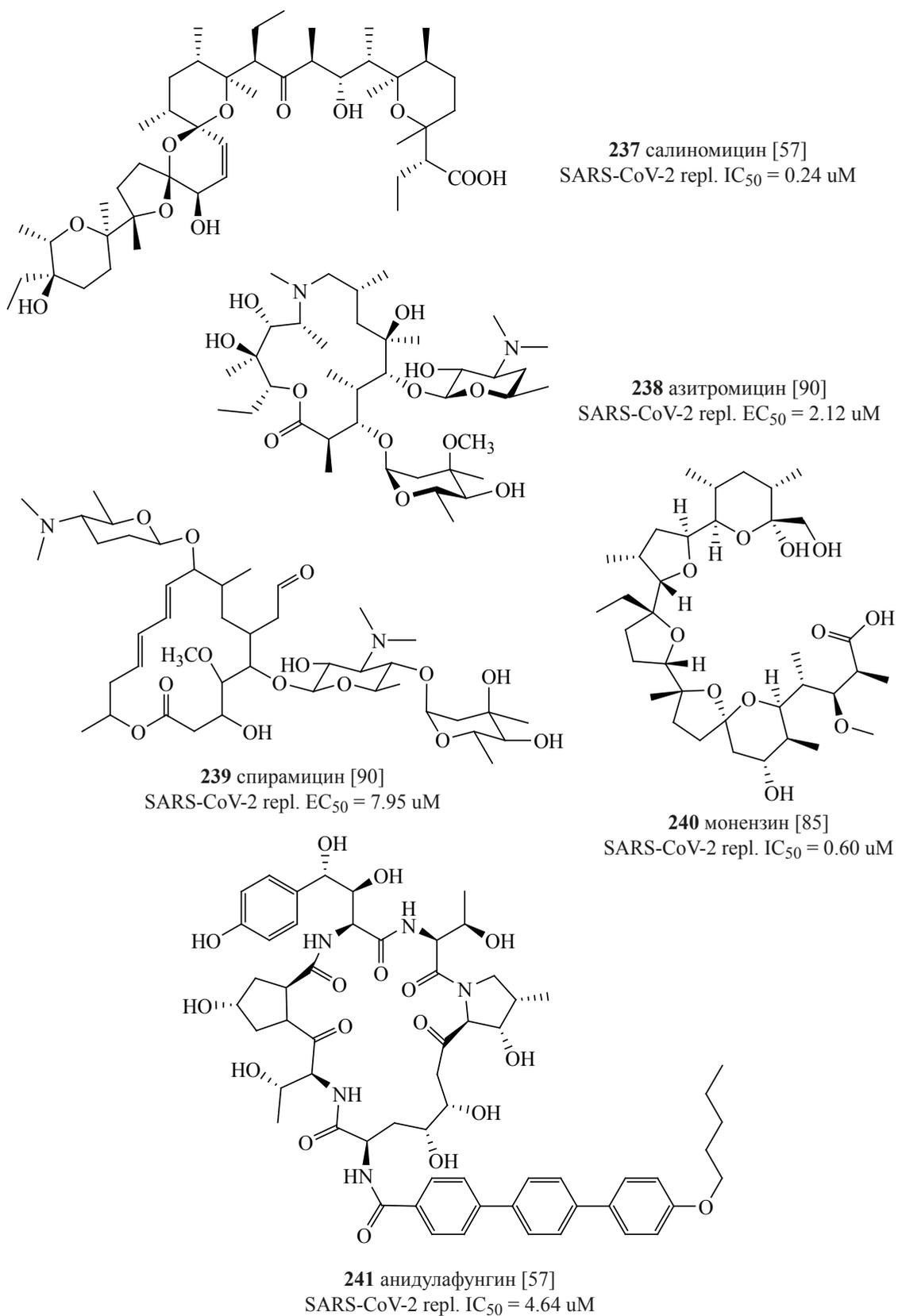


Рис. 26. (продолжение)

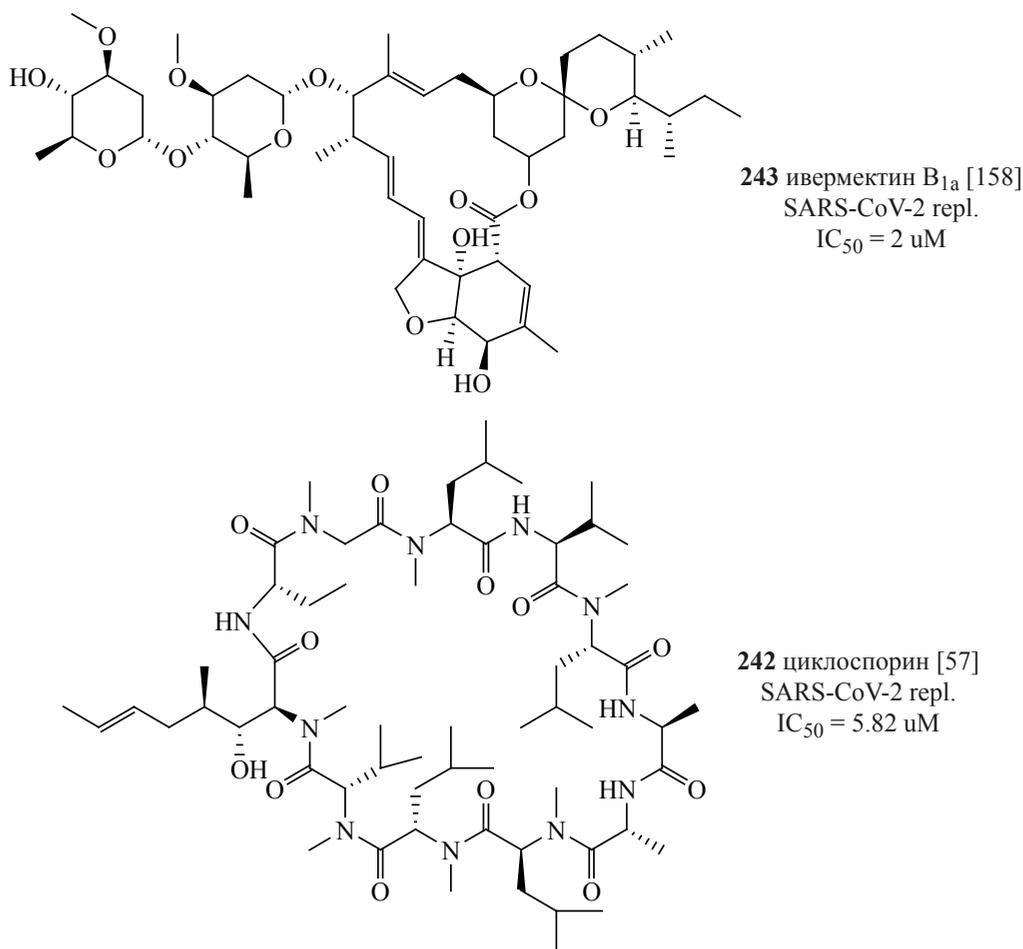


Рис. 26. (продолжение)

с лигандами [38, 69, 134, 141, 159, 160, 161], что позволяет достаточно легко проводить компьютерное моделирование взаимодействий виртуальных структур с мишенями. Однако при этом часто химик-синтетик попадает «ловушку» белка-мишени – ведет поиск соединений с активностью в отношении определенных белков, не рассматривая возможности вмешательства в другие стадии репродуктивного цикла вируса. При этом для исследования активности используются тесты, которые дают информацию только о непосредственном взаимодействии лиганд – мишень, но оказываются бесполезными для оценки влияния соединения на биохимические процессы инфицированной клетки. Напротив, обладание данными об особенностях химического строения активных соединений безотносительно к их «точкам приложения» дает общее направление поиска новых потенциальных лекарственных кандидатов.

Приведенный анализ литературных данных не претендует на полный охват всех соединений, протестированных на наличие активности в отношении вирусов SARS-CoV, MERS-CoV или SARS-CoV-2 (около 2500), но дает достаточное представление о хемотипах наиболее активных соединений, которые удалось найти. Несмотря на то, что уже обнаружено достаточно большое количество типов активных молекул, многие молекулы-«лидеры» все еще ждут своего открытия.

В прошлом сообщество химиков-органиков в общем успешно участвовало в отражении угроз, создаваемых здоровью человеческой популяции инфекционными заболеваниями. Создание сульфаниламидных препаратов, полусинтетических и синтетических антибиотиков, противомалярийных и противотуберкулезных средств, модифицированных нуклеозидов антивирусного действия,

спектра антиретровирусных препаратов, ингибиторов вирусных протеаз отражает только часть вклада специалистов в области органического синтеза в решение критических проблем мирового здравоохранения. На этом пути понадобились как разработка новых синтетических методов (например, использование дициклогексилкарбодиимида или защитных групп [162]), так и создание моделей взаимодействия исследователей фундаментальной науки со специалистами медицинской промышленности. Новые вызовы должны привести к переосмыслению взаимоотношений между химиками-синтетиками, специалистами в области медицинской химии, исследователями биомедицинской сферы и органиками, работающими в фарминдустрии.

Авторы надеются, что в свете нерешенных проблем совокупный гений этих людей позволит человечеству обрести уверенность в успешном преодолении текущего кризиса глобального здравоохранения путем создания в ближайшем времени целой линейки новых эффективных препаратов для борьбы с инфекциями, вызываемыми коронавирусами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзор выполнен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00254) и Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Planas D., Bruel T., Grzelak L., Guivel-Benhassine F., Staropoli I, Porrot F., Planchais C., Buchrieser J., Rajah M.M., Bishop E., Albert M, Donati F., Behillil S., Enouf V., Maquart M., Gonzalez M., De Sèze J., Péré H., Veyer D., Sève A., Simon-Lorière E., Fafi-Kremer S., Stefic K., Mouquet H., Hocqueloux L., van der Werf S., Prazuck T., Schwartz O. *bioRxiv*. **2021**. doi 10.1101/2021.02.12.430472
- Silva L.R., da Silva Santos-Júnior P.F., de Andrade Brandão J., Anderson L., Bassi E.J., de Araújo-Júnior J.X., Cardoso S.H., da Silva-Júnior E.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115745. doi 10.1016/j.bmc.2020.115745
- Naveja J.J., Madariaga-Mazón A., Flores-Murrieta F., Granados-Montiel J., Maradiaga-Ceceña M., Alaniz V.D., Maldonado-Rodriguez M., García-Morales J., Senosiain-Peláez J.P., Martínez-Mayorga K. *Drug Disc. Today*. **2021**, *26*, 229–239. doi 10.1016/j.drudis.2020.10.018
- Ojha P.K., Kar S., Krishna J.G., Roy K., Leszczynsk J. *Mol. Divers.* **2021**, *25*, 625–659. doi 10.1007/s11030-020-10134-x
- Chowdhury K.H., Chowdhury M.R., Mahmud S., Tareq A.M., Hanif N.B., Banu N., Reza A.S.M.A., Emran T.B., Simal-Gandara J. *Biol.* **2021**, *10*, 2. doi 10.3390/biology10010002
- Caruso F.P., Scala G., Cerulo L., Ceccarelli M. *Brief. Bioinform.* **2020**, *22*, 701–713. doi 10.1093/bib/bbaa328
- Santibanez-Moran M.G., Lopez-Lopez E., Prieto-Martinez F.D., Sanchez-Cruz N., Medina-Franco J.L. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 25089. doi 10.1039/d0ra04922k
- Ahamad S., Branch S., Harrelson S., Hussain M.K., Saquib M., Khan S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112862. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112862
- de Almeida S.M.V., Soares J.C.S., dos Santos K.L., Alves J.E.F., Ribeiro A.G., Jacob I.T.T., da Silva Ferreira C.J., dos Santos J.C., de Oliveira J.F., de Carvalho Junior L.B., de Lima M.C.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115757. doi 10.1016/j.bmc.2020.115757
- Butterworth R.F. *J. Pharmaceut. Pharmacol.* **2020**, *8*, 4. doi 10.13188/2327-204x.1000035
- Choudhry N., Zhao X., Xu D., Zanin M., Chen W., Yang Z., Chen J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13205–13227. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00626
- Hosseini-Zare M.S., Thilagavathi R., Selvam C. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 28287. doi 10.1039/d0ra04395h
- Li D., Hu J., Li D., Yang W., Yin S.-F., Qiu R. *Top. Curr. Chem.* **2021**, *379*, 4. doi 10.1007/s41061-020-00318-2
- Chakraborty C., Bhattacharya M., Mallick B., Sharma A.R., Lee S.-S., Agoramoorthy G. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* **2021**. doi 10.1080/17512433.2021.1874348
- Савосина, П.И., Дружиловский Д.С., Поройков В.В. *Хим. Фарм. ж.* **2020**, *54*, 7–14. [Savosina P.I., Druzhilovskii D.S., Poroikov V.V. *Pharm. Chem. J.* **2021**, *54*, 989–996.] doi 10.1007/s11094-021-02308-0
- Андреев С.М., Шершакова Н.Н., Кожихова К.В., Шатилов А.А., Тимофеева А.В., Турецкий Е.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. *Росс. Аллерг. ж.* **2020**, *17*, 18–32. doi 10.36691/RJA1362
- Sharma D., Sharma N., Sharma P., Subramaniam G. *J. Edu. Health Promot.* **2021**, *10*, 31. doi 10.4103/jehp.jehp_457_20

18. Hardy M.A., Wright B.A., Bachman J.L., Boit T.B., Haley H.M.S., Knapp R.R., Lusi R.F., Okada T., Tona V., Garg N.K., Sarpong R. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 1017–1030. doi 10.1021/acscentsci.0c00637
19. Liang C., Tian L., Liu Y., Hui N., Qiao G., Li H., Shi Z., Tang Y., Zhang D., Xie X., Zhao X. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112527. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112527
20. Bujuq N.A. *Synthesis.* **2020**, *52*, 3735–3750. doi 10.1055/s-0040-1707386
21. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. *Nature.* **2020**, *583*, 459–468. doi 10.1038/s41586-020-2286-9
22. Luo H., Zhao M., Tan D. *Chin. Med.* **2020**, *15*, 115. doi 10.1186/s13020-020-00393-z
23. Liu J., Li K., Cheng L., Shao J., Yang S., Zhang W., Zhou G., de Vries A.A.F., Yu Z. *Int. J. Infect. Dis.* **2021**, *103*, 300–304. doi 10.1016/j.ijid.2020.12.033
24. Faheem B.K.K., Sekhar K.V.G.C., Kunjiappan S., Jamalis J., Balaña-Fouce R., Tekwani B.L., Sankaranarayanan M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104269. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104269
25. Amin S.A., Jha T. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112559. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112559
26. Das G., Ghosh S., Garg S., Ghosh S., Jana A., Samat R., Mukherjee N., Roy R., Ghosh S. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 28243. doi 10.1039/d0ra05434h
27. Keum Y.-S., Jeong Y.-J. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84*, 1351–1358. doi 10.1016/j.bcp.2012.08.012.
28. Spratt A.N., Gallazzi F., Quinn T.P., Lorson C.L., Sönnnerborg A., Singh K. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2021**. doi 10.1080/13543776.2021.1884224
29. Пандемия COVID-19. Химия и экономика. Информационно-аналитический сборник: специальный выпуск. Ред. М.Ф. Мизинцева. М.: Издательство ВИНТИ РАН, **2020**.
30. Turlington M., Chun A., Tomar S., Eggler A., Grum-Tokars V., Jacobs J., Daniels J.S., Dawson E., Saldanha A., Chase P., Baez-Santos Y.M., Lindsley C.W., Hodder P., Mesecar A.D., Stauffer S.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6172–6177. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.112
31. Kitamura N., Sacco M.D., Ma C., Hu Y., Townsend J.A., Meng X., Zhang F., Zhang X., Kukuljac A., Marty M.T., Schultz D., Cherry S., Xiang Y., Chen Y., Wang J. *biorXiv.* **2020**. doi 10.1101/2020.12.19.423537
32. St. John S.E., Tomar S., Stauffer S.R., Mesecar A.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6036–6048. doi 10.1016/j.bmc.2015.06.039
33. Jacobs J., Grum-Tokars V., Zhou Y., Turlington M., Saldanha S.A., Chase P., Eggler A., Dawson E.S., Baez-Santos Y.M., Tomar S., Mielech A.M., Baker S.C., Lindsley C.W., Hodder P., Mesecar A., Stauffer S.R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 534–546. doi 10.1021/jm301580n
34. Konno H., Wakabayashi M., Takanuma D., Saito Y., Akaji K. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1241–1254. doi 10.1016/j.bmc.2016.01.052
35. Konno H., Onuma T., Nitana I., Wakabayashi M., Yano S., Teruya K., Akaji K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2746–2751. doi 10.1016/j.bmcl.2017.04.056
36. Liu C., Boland S., Scholle M.D., Bardiot D., Marchand A., Chaltin P., Blatt L.M., Beigelman L., Symons J.A., Raboisson P., Gurard-Levin Z.A., Vanduyck K., Deval J. *Antivir. Res.* **2021**, *187*, 105020. doi 10.1016/j.antiviral.2021.105020
37. Hung H.-C., Ke Y.-Y., Huang S.-Y., Huang P.-N., Kung Y.-A., Chang T.-Y., Yen K.-J., Peng T.-T., Chang S.-E., Huang C.-T., Tsai Y.-R., Wu S.-H., Lee S.-J., Lin J.-H., Liu B.-S., Sung W.-C., Shih S.-R., Chen C.-T., Hsu J.T.-A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64*, e00872–e008820. doi 10.1128/AAC.00872-20
38. Fu L., Ye F., Feng Y., Yu F., Wang O., Wu Y., Zhao C., Sun H., Huang B., Niu P., Song H., Shi Y., Li X., Tan W., Qi J., Gao G.F. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4417. doi 10.1038/s41467-020-18233-x
39. St. John S.E., Mesecar A.D. Амер. заявка US 9 975 885 B2.
40. Kankanamalage A.C.G., Kim Y., Damalanka V.C., Rathnayake A.D., Fehr A.R., Mehzabeen N., Battaille K.P., Lovell S., Lushington G.H., Perlman S., Chang K.-Y., Groutas W.C. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 334–346. doi 10.1016/j.ejmech.2018.03.004
41. Yang S., Chen S.-J., Hsu M.-F., Wu J.-D., Tseng C.-T.K., Liu Y.-F., Chen H.-C., Kuo C.-W., Wu C.-S., Chang L.-W., Chen W.-C., Liao S.-Y., Chang T.-Y., Hung H.-H., Shr H.-J., Liu C.-Y., Huang Y.-A., Chang L.-Y., Hsu J.-C., Peters C.J., Wang A.H.-J., Hsu M.-C. *Med. Chem.* **2006**, *49*, 4971–4980. doi 10.1021/jm0603926
42. Sacco M.D., Ma C., Lagarias P., Gao A., Townsend J.A., Meng X., Dube P., Zhang X., Hu Y., Kitamura N., Hurst B., Tarbet B., Marty M.T., Kolocouris A., Xiang Y., Chen Y., Wang J. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabe0751. doi 10.1126/sciadv.abe0751
43. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. *Science.* **2020**, *368*, 409–412. doi 10.1126/science.abb3405
44. Zhang L., Lin D., Kusov Y., Nian Y., Ma Q., Wang J., von Brunn A., Leyssen P., Lanko K., Neyts J.,

- de Wilde A., Snijder E.J., Liu H., Hilgenfeld R. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4562–4578. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01828
45. Wang J., Liang B., Chen Y., Chan J.F.-W., Yuan S., Ye H., Nie L., Zhou J., Wu Y., Wu M., Huang L.S., An J., Warshel A., Yuen K.-Y., Ciechanover A., Huang Z., Xu Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 113267. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113267
46. Ghahremanpour M.M., Tirado-Rives J., Deshmukh M., Ippolito J.A., Zhang C.-H., de Vaca I.C., Liosi M.-E., Anderson K.S., Jorgensen W.L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 2526–2533. doi 10.1021/acsmchemlett.0c00521
47. Botyanszki J., Catalano J.G., Chong P.Y., Dickson H., Jin Q., Leivers A., Maynard A., Liao X., Miller J., Shotwell J.B., Tai V.W.-F., Thalji R. Международ. заявка WO 2018/042343 A2.
48. Choy K.-T., Wong A.Y.-L., Kaewpreedee P., Sia S.F., Chen D., Hui K.P.Y., Chu D.K.W., Chan M.C.W., Cheung P.P.-H., Huang X., Peiris M., Yen H.-L. *Antivir. Res.* **2020**, *178*, 104786. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104786
49. Lee C., Lee J.M., Lee N.-R., Kim D.-R., Jeong Y.-L., Chong Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4538–4541. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.009
50. Chung Y.H., Jeong Y.J., Lee C.W. Южн. Корейск. заявка KR20110006083A.
51. Yu M.-S., Lee J., Lee J.M., Kim Y., Chin Y.-W., Jee J.-G., Keum Y.-S., Jeong Y.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4049–4054. doi 10.1016/j.bmcl.2012.04.081
52. Park J.-Y., Yuk H.J., Ryu H.W., Lim S.H., Kim K.S., Park K.H., Ryu Y.B., Lee W.S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 504–512. doi 10.1080/14756366.2016.1265519
53. Kim M.K., Yu M.-S., Park H.R., Kim K.B., Lee C., Cho S.Y., Kang J., Yoon H., Kim D.-E., Choo H., Jeong Y.-J., Chong Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5698–5704. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.005
54. Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H., Kim Y.M., Park J.-Y., Kim D., Nguyen T.T.H., Park S.-J., Chang J.S., Park K.H., Rho M.-C., Lee W.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7940–7947. doi 10.1016/j.bmc.2010.09.035
55. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 145–151. doi 10.1080/14756366.2019.1690480
56. Jo S., Kim S., Kim D.Y., Kim M.-S., Shin D.H. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 1539–1544. doi 10.1080/14756366.2020.1801672
57. Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S., Shum D., Kim S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64*, e00819–e00820. doi 10.1128/AAC.00819-20
58. Cho J.K., Curtis-Long M.J., Lee K.H., Kim D.W., Ryu H.W., Yuk H.J., Park K.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3051–3057. doi 10.1016/j.bmc.2013.03.027
59. Kim D.W., Seo K.H., Curtis-Long M.J., Oh K.Y., Oh J.W., Cho J.K., Lee K.H., Park K.H. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *29*, 59–63. doi 10.3109/14756366.2012.753591
60. Ma C., Hu Y., Townsend J.A., Lagarias P.I., Marty M.T., Kolocouris A., Wang J. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* **2020**, *3*, 1265–1277. doi 10.1021/acspsci.0c00130
61. Coelho C., Gallo G., Campos C.B., Hardy L., Würtele M. *Plos ONE.* **2020**, *15*, e0240079. doi 10.1371/journal.pone.0240079
62. Jeppesen M.G., Toft-Bertelsen T.L., Kledal T.N., Rosenkilde M.M. *Res. Square.* **2020**. doi 10.21203/rs.3.rs-121743/v1
63. Park J.-Y., Kim J.H., Kim Y.M., Jeong H.J., Kim D.W., Park K.H., Kwon H.-J., Park S.-J., Lee W.S., Ryu Y.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5928–5935. doi 10.1016/j.bmc.2012.07.038
64. Park J.-Y., Ko J.-A., Kim D.W., Kim Y.M., Kwon H.-J., Jeong H.J., Kim C.Y., Park K.H., Lee W.S., Ryu Y.B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 23–30. doi 10.3109/14756366.2014.1003215
65. Jo S., Kim H., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, *94*, 2023–2030. doi 10.1111/cbdd.13604
66. Park J.-Y., Jeong H.J., Kim J.H., Kim Y.M., Park S.-J., Kim D., Park K.H., Lee W.S., Ryu Y.B. *Biol. Pharm. Bull.* **2012**, *35*, 2036–2042. doi 10.1248/bpb.b12-00623
67. Park J.-Y., Kim J.H., Kwon J.M., Kwon H.-J., Jeong H.J., Kim Y.M., Kim D., Lee W.S., Ryu Y.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3730–3737. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.026
68. Zheng Z., Groaz E., Snoeck R., De Jonghe S., Herdewijn P., Andrei G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 88–92. doi 10.1021/acsmchemlett.0c00485
69. Jin Z., Zhao Y., Sun Y., Zhang B., Wang H., Wu Y., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Du X., Duan Y., Yu J., Yang X., Yang X., Yang K., Liu X., Guddat L.W., Xiao G., Zhang L., Yang H., Rao Z. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2020**, *27*, 529–532. doi 10.1038/s41594-020-0440-6
70. Zandi K., Amblard F., Musall K., Downs-Bowen J., Kleinbard R., Oo A., Cao D., Liang B., Russell O.O., McBrayer T., Bassit L., Kim B., Schinazi R.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2021**, *65*, e01652–e01620. doi 10.1128/AAC.01652-20

71. Radtke K.L. Междунар. заявка WO 2019/027501 A1, **2019**.
72. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. *Engineering (Beijing)*. **2020**, *6*, 1192–1198. doi 10.1016/j.eng.2020.03.007
73. Yoon J., Kim G., Jarhad D.B., Kim H.-R., Shin Y.-S., Qu S., Sahu P.K., Kim H.O., Lee H.W., Wang S.B., Kong Y.J., Chang T.-S., Ogando N.S., Kovacicova K., Snijder E.J., Posthuma C.C., van Hemert M.J., Jeong L.S. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6346–6362. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00781
74. Ahmed-Belkacem R., Sutto-Ortiz P., Guiraud M. Canard B., Vasseur J.-J., Decroly E. Debart F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112557. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112557
75. Wang Z., Yang L. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12417–12429. doi 10.1039/d0nj02656e
76. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., Graham R.L., Sheahan T.P., Lu X., Smith E.C., Case J.B., Feng J.Y., Jordan R., Ray A.S., Cihlar T., Siegel D., Mackman R.L., Clarke M.O., Baric R.S., Denison M.R. *mBio*. **2018**, *9*, e00221–e00218. doi 10.1128/mBio.00221-18
77. Ikejiri M., Saijo M., Morikawa S., Fukushi S., Mizutani T., Kurane I., Maruyama M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2470–2473. doi 10.1016/j.bmcl.2007.02.026
78. Wu R.-J., Zhou K.-X., Yang H., Song G.-Q., Li Y.-H., Fu J.-X., Zhang X., Yu S.-J., Wang L.-Z., Xiong L.-X., Niu C.-W., Song F.-H., Yang H., Wang J.-G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *167*, 472–484. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.002
79. Adedeji A.O., Singh K., Kassim A., Coleman C.M., Elliott R., Weiss S.R., Frieman M.B., Sarafianos S.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 4894–4898. doi 10.1128/AAC.02994-14
80. Sarafianos S.G., Adedeji A.O., Singh K. Амер. заявка US 20140005241 A1.
81. Adedeji A.O., Singh K., Calcaterra N.E., DeDiego M.L., Enjuanes L., Weiss S., Sarafianos S.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 4718–4728. doi 10.1128/aac.00957-12
82. Xiong H.-L., Cao J.-L., Shen C.-G., Ma J., Qiao X.-Y., Shi T.-S., Yang Y., Ge S.-X., Zhang J., Zhang T.-Y., Yuan Q., Xia N.-S. *bioRxiv*. **2020**. doi 10.1101/2020.06.05.135996
83. Lin M.H., Moses D.C., Hsieh C.H., Cheng S.-C., Chen Y.-H., Sun C.-Y., Chou C.-Y. *Antivir. Res.* **2018**, *150*, 155–163. doi 10.1016/j.antiviral.2017.12.015
84. Wang L., Bao B.-B., Song G.-Q., Chen C., Zhang X.-M., Lu W., Wang Z., Cai Y., Li S., Fu S., Song F.-H., Yang H., Wang J.-G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 450–461. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.045
85. Xiao X., Wang C., Chang D., Wang Y., Dong X., Jiao T., Zhao Z., Ren L., Dela Cruz C.S., Sharma L., Lei X., Wang J. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 586572. doi 10.3389/fimmu.2020.586572
86. Weston S., Coleman C.M., Haupt R., Logue J., Matthews K., Li Y., Reyes H.M., Weiss S.R., Frieman M.B. *J. Virol.* **2020**, *94*, e01218–e01220. doi 10.1128/JVI.01218-20
87. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. *Virol. J.* **2005**, *2*, 69. doi 10.1186/1743-422X-2-69
88. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 732–739. doi 10.1093/cid/ciaa237
89. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. *Cell. Res.* **2020**, *30*, 269–271. doi 10.1038/s41422-020-0282-0
90. Touret F., Gilles M., Barral K. Nougairède A., van Helden J., Decroly E., de Lamballerie X., Coutard B. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 13093. doi 10.1038/s41598-020-70143-6
91. Theerawatanasirikul S., Kuo C.J., Phecharat N., Choo-tip J., Lekcharoensuk C., Lekcharoensuk P. *Antivir. Res.* **2020**, *182*, 104927. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104927
92. Lo H.S., Hui K.P.Y., Lai H.-M., Khan K.S., Kaur S., Huang J., Li Z., Chan A.K.N., Cheung H.H.-Y., Ng K.-C., Ho J.C.W., Chen Y.W., Ma B., Cheung P.M.-H., Shin D., Wang K., Lee M.-H., Selisko B., Eydoux C., Guillemot J.-C., Canard B., Wu K.-P., Liang P.-H., Dikic I., Zuo Z., Chan F.K.L., Hui D.S.C., Mok V.C.T., Wong K.-B., Ko H., Aik W.S., Chan M.C.W., Ng W.-L. *BioRxiv*. **2020**. doi 10.1101/2020.05.26.116020
93. Mukherjee P., Desai P., Ross L., White E.L., Avery M.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4138–4149. doi 10.1016/j.bmc.2008.01.011
94. Rabie A.M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 761. doi 10.1039/d0nj03708g
95. Gan H.J., Harikishore A., Lee J., Jeon S., Rajan S., Chen M.W., Neo J.L., Kim S., Yoon H.S. *Antivir. Res.* **2021**, *185*, 104996. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104996
96. Xie X., Muruato A.E., Zhang X., Lokugamage K.G., Fontes-Garfias C.R., Zou J., Liu J., Ren P., Balakrishnan M., Cihlar T., Tseng C.-T.K., Makino S., Menachery V.D., Bilello J.P., Shi P.-Y. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5214. doi 10.1038/s41467-020-19055-7

97. Niu C., Yin J., Zhang J., Vederas J.C., James M.N.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 293–302. doi 10.1016/j.bmc.2007.09.034
98. Zhang J., Huitema C., Niu C., Yin J., James M.N.G., Eltis L.D., Vederas J.C. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 229–240. doi 10.1016/j.bioorg.2008.01.001
99. Ellinger D., Bojkova D., Zaliani A., Cinatl J., Clausen C., Westhaus S., Reinshagen J., Kuzikov M., Wolf M., Geisslinger G., Gribbon P., Ciesek S. *Res. Square.* **2020**. doi 10.21203/rs.3.rs-23951/v1
100. Kuo C.-J., Liu H.-G., Lo Y.-K., Seong C.M., Lee K.-I., Jung Y.-S., Liang P.-H. *FEBS Lett.* **2009**, *583*, 549–555. doi 10.1016/j.febslet.2008.12.059
101. Kao R.Y., Tsui W.H.W., Lee T.S.W., Tanner J.A., Watt R.M., Huang J.-D., Hu L., Chen G., Chen Z., Zhang L., He T., Chan K.-H., Tse H., To A.P.C., Ng L.W.Y., Wong B.C.W., Tsoi H.-W., Yang D., Ho D.D., Yuen K.-Y. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1293–1299. doi 10.1016/j.chembiol.2004.07.013
102. Lee J.-M., Cho J.-B., Ahn H.-C., Jeong Y.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2016**, *37*, 2066–2068. doi 10.1002/bkcs.11002
103. Tsai K.-C., Chen S.-Y., Liang P.-H., Lu I.-L., Mahindroo N., Hsieh H.-P., Chao Y.-S., Liu L., Liu D., Lien W., Lin T.-H., Wu S.-Y. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3485–3495. doi 10.1021/jm050852f
104. Ramajayam R., Tan K.-P., Liu H.-G., Liang P.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3569–3572. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.118
105. Lee H., Ren J., Pesavento R.P., Ojeda I., Rice A.J., Lv H., Kwon Y., Johnson M.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 1981–1989. doi 10.1016/j.bmc.2019.03.050
106. Mukherjee P., Shah F., Desai P., Avery M. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 1376–1392. doi 10.1021/ci1004916
107. Holwerda M., Vkovski P., Wider M., Thiel V., Dijkman R. *Microorganisms.* **2020**, *8*, 1872. doi 10.3390/microorganisms8121872
108. Lee H., Mittal A., Patel K., Gatuz J.L., Truong L., Torres J., Mulhearn D.C., Johnson M.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 167–177. doi 10.1016/j.bmc.2013.11.041
109. Cho J.B., Lee J.M., Ahn H.C., Jeong Y.J. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, *25*, 2007–2010. doi 10.4014/jmb.1507.07078
110. Wilson L., Gage P., Ewart G. *Virology.* **2006**, *353*, 294. doi 10.1016/j.virol.2006.05.028
111. Shin Y.S., Lee J.Y., Noh S., Kwak Y., Jeon S., Kwon S., Jin Y., Jang M.S., Kim S., Song J.H., Kim H.R., Park C.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *31*, 127667. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127667
112. Yamamoto N., Matsuyama S., Hoshino T., Yamamoto N. *bioRxiv.* **2020**. doi 10.1101/2020.04.06.026476
113. Ohnishi K., Hattori Y., Kobayashi K., Akaji K. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 425–435. doi 10.1016/j.bmc.2018.12.019
114. Yoshizawa S., Hattori Y., Kobayashi K., Akaji K. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115273. doi 10.1016/j.bmc.2019.115273
115. Shimamoto Y., Hattori Y., Kobayashi K., Teruya K., Sanjoh A., Nakagawa A., Yamashita E., Akaji E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 876–890. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.028
116. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859. doi 10.1021/jm4017625
117. Lee J.-M., Cho J.-B., Ahn H.-C., Jung W., Jeong Y.-J. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *27*, 2070–2073. doi 10.4014/jmb.1707.07073
118. Nguyen T.T.H., Ryu H.-J., Lee S.-H., Hwang S., Breton V., Rhee J.H., Kim D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3088–3091. doi 10.1016/j.bmcl.2011.03.034
119. Yang N., Tanner A., Wang Z., Huang J.-D., Zheng B.-J., Zhua N., Sun H. *Chem. Commun.* **2007**, 4413–4415. doi 10.1039/B709515E
120. Ghosh A.K., Gong G., Grum-Tokars V., Mulhearn D.C., Baker S.C., Coughlin M., Prabhakar B.S., Sleeman K., Johnson M.E., Mesecar A.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5684–5688. doi 10.1016/j.bmcl.2008.08.082
121. Zhou L., Liu Y., Zhang W., Wei P., Huang C., Pei J., Yuan Y., Lai L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3440–3443. doi 10.1021/jm0602357
122. Liu W., Zhu H.-M., Niu G.-J., Shi E.-Z., Chen J., Sun B., Chen W.-Q., Zhou H.-G., Yang C. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 292–302. doi 10.1016/j.bmc.2013.11.028
123. Wang X., Cao R., Zhang H., Liu J., Xu M., Hu H., Li Y., Zhao L., Li W., Sun X., Yang X., Shi Z., Deng F., Hu Z., Zhong W., Wang M. *Cell. Discov.* **2020**, *6*, 28. doi 10.1038/s41421-020-0169-8
124. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Щукина В.Н., Борисевич С.В., Максимов В.А., Шустер А.М. *Вопр. вирусол.* **2008**, *53*, 9–13.
125. Kumar V., Tan K.P., Wang Y.M., Lin S.W., Liang P.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3035–3042. doi 10.1016/j.bmc.2016.05.013
126. Ramajayam R., Tan K.-P., Liu H.-G., Liang P.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7849–7854. doi 10.1016/j.bmc.2010.09.050
127. Feng S., Luan X., Wang Y., Wang H., Zhang Z., Wang Y., Tian Z., Liu M., Xiao Y., Zhao Y., Zhou R.,

- Zhang S. *Infect. Gen. Evol.* **2020**, *85*, 104419. doi 10.1016/j.meegid.2020.104419
128. Zhu O., Zhang Y., Wang L., Yao X., Wu D., Cheng J., Pan X., Liu H., Yan Z., Gao L. *Antivir. Res.* **2021**, *187*, 105015. doi 10.1016/j.antiviral.2021.105015
129. Węglarz-Tomczak E., Tomczak J.M., Talma M., Brul S. *bioRxiv.* **2020**. doi 10.1101/2020.05.17.100768
130. Zaher N.H., Mostafa M.I., Altaher A.Y. *Acta Pharm.* **2020**, *70*, 145–159. doi 10.2478/acph-2020-0024
131. Sarafanios S.G., Adedeji A.O. Междунар. заявка WO 2013 188887 A1.
132. Konstantinidi A., Chountoulesi M., Naziris N., Sartori B., Amenitsch H., Mali G., Čendak T., Plakantonaki M., Triantafyllakou I., Tselios T., Demetzos C., Busath D.D., Mavromoustakos T., Kolocouris A. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **2019**, *1862*, 183156. doi 10.1016/j.bbmem.2019.183156
133. Eleftheratos S., Spearpoint P., Ortore G., Kolocouris A., Martinelli A., Martin S., Hay A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4182–4187. doi 10.1016/j.bmcl.2010.05.049
134. Mandala V.S., McKay M.J., Shcherbakov A.A., Dregni A.J., Kolocouris A., Hong M. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2020**, *27*, 1202–1208. doi 10.1038/s41594-020-00536-8
135. Kesel A.J. *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* **2006**, *5*, 161. doi 10.2174/187152106776359039
136. Tanner J.A., Zheng B.J., Zhou J., Watt R.M., Jiang J.Q., Wong K.L., Lin Y.P., Lu L.Y., He M.L., Kung H.F., Kesel A.J., Huang J.D. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 303–311. doi 10.1016/j.chembiol.2005.01.006
137. Svyatchenko V.A., Nikonov S.D., Mayorov A.P., Gelfond M.L., Loktev V.B. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2021**, *33*, 102112. doi 10.1016/j.pdpdt.2020.102112
138. Báez-Santos Y.M., Barraza S.J., Wilson M.W., Agius M.P., Mielech A.M., Davis N.M., Baker S.C., Larsen S.D., Mesecar A.D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2393–2412. doi 10.1021/jm401712t
139. Ghosh A.K., Takayama J., Rao K.V., Ratia K., Chaudhuri R., Mulhearn D.C., Lee H., Nichols D.B., Baliji S., Baker S.C., Johnson M.E., Mesecar A.D. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4968–4979. doi 10.1021/jm1004489
140. Ghosh A.K., Takayama J., Aubin Y., Ratia K., Chaudhuri R., Baez Y., Sleeman K., Coughlin M., Nichols D.B., Mulhearn D.C., Prabhakar B.S., Baker S.C., Johnson M.E., Mesecar A.D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5228–5240. doi 10.1021/jm900611t
141. Gao X., Qin B., Chen P., Zhu K., Hou P., Wojdyła J.A., Wang M., Cui S. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, *11*, 237–245. doi 10.1016/j.apsb.2020.08.014
142. Welker A., Kersten C., Müller C., Madhugiri R., Zimmer C., Müller P., Zimmermann R., Hammer-schmidt S., Maus H., Ziebuhr J., Sotriffer C., Schirmeister T. *ChemMedChem.* **2021**, *16*, 340–354. doi 10.1002/cmde.202000548
143. Bacha U., Barrila J., Velazquez-Campoy A., Leavitt S.A., Freire E. *Biochemistry.* **2004**, *43*, 4906–4912. doi 10.1021/bi0361766
144. Hoffmann M., Schroeder S., Kleine-Weber H., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64*, e00754–e00720. doi 10.1128/AAC.00754-20
145. Yang O., Chen L., He X., Gao Z., Shen X., Bai D. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1400–1405. doi 10.1248/cpb.56.1400
146. Gage P.W., Ewart G.D., Wilson L.E., Best W., Premkumar A. Амер. заявка US 20150313909.
147. Lee C., Lee J.M., Lee N.-R., Jin B.-S., Jang K.J., Kim D.-E., Jeong Y.-J., Chong Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1636–1638. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.010
148. Lee C.-C., Kuo C.-J., Hsu M.-F., Liang P.-H., Fang J.-M., Shie J.-J., Wang A.H.-J. *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 5454–5458. doi 10.1016/j.febslet.2007.10.048
149. Yang N., Tanner J., Zheng B.-J., Watt R., He M.-L., Lu L.-Y., Jiang J.-Q., Shum K.-T., Lin Y.-P., Wong K.-L., Lin M., Kung H.-F., Sun H., Huang J.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6464–6468. doi 10.1002/anie.200701021
150. Shu T., Huang M., Wu D., Ren Y., Zhang X., Han Y., Mu J., Wang R., Qiu Y., Zhang D.-Y., Zhou X. *Virol. Sin.* **2020**, *35*, 321–329. doi 10.1007/s12250-020-00242-1
151. Krasniqi B., Stevaert A., Loy B.V., Nguyen T., Thomas J., Vandeput J., Jochmans D., Thiel V., Dijkman R., Dehaen W., Voet A., Naesens L. *bioRxiv.* **2020**. doi 10.1101/2020.12.10.418996
152. Ryu Y.B., Park S.-J., Kim Y.M., Lee J.-Y., Seo W.D., Chang J.S., Park K.H., Rho M.-C., Lee W.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1873–1876. doi 10.1016/j.bmcl.2010.01.152
153. Hoever G., Baltina L., Michaelis M., Kondratenko R., Baltina L., Tolstikov G.A., Doerr H.W., Cinatl J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1256–1259. doi 10.1021/jm0493008
154. Yu S., Zhu Y., Xu J., Yao G., Zhang P., Wang M., Zhao Y., Lin G., Chen H., Chen L., Zhang J.

- Phytomedicine*. **2020**, 153364. doi 10.1016/j.phymed.2020.153364
155. Зарубаев В.В., Аникин В.Б., Смирнов В.С. *Инф. Иммунол.* **2016**, 6, 199–206. doi 10.15789/2220-7619-2016-3-199-206
156. Tripathi P.K., Upadhyay S., Singh M., Raghavendhar S., Bhardwaj M., Sharma P., Patel A.K. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, 164, 2622–2631. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.166
157. Svenningsen E.B., Thyrsted J., Blay-Cadanet J., Liu H., Lin S., Moyano-Villameriel J., Olganier D., Idorn M., Paludan S.R., Holm C.K., Poulsen T.B. *Antivir. Res.* **2021**, 185, 104988. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104988
158. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagsstaff K.M. *Antivir. Res.* **2020**, 178, 104787. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104787
159. Jin Z., Du X., Xu Y., Deng Y., Liu M., Zhao Y., Zhang B., Li X., Zhang L., Peng C., Duan Y., Yu J., Wang L., Yang K., Liu F., Jiang R., Yang X., You T., Liu X., Yang X., Bai F., Liu H., Liu X., Guddat L.W., Xu W., Xiao G., Qin C., Shi Z., Jiang H., Rao Z., Yang H. *Nature*. **2020**, 582, 289–293. doi 10.1038/s41586-020-2223-y
160. Lockbaum G.J., Reyes A.C., Lee J.M., Tilvawala R., Nalivaika E.A., Ali A., Kurt Yilmaz N., Thompson P.R., Schiffer C.A. *Viruses*. **2021**, 13, 174. doi 10.3390/v13020174
161. Yin W., Mao C., Luan X., Shen D.D., Shen Q., Su H., Wang X., Zhou F., Zhao W., Gao M., Chang S., Xie Y.C., Tian G., Jiang H.W., Tao S.C., Shen J., Jiang Y., Jiang H., Xu Y., Zhang S., Zhang Y., Xu H.E. *Science*. **2020**, 368, 1499–1504. doi 10.1126/science.abc1560
162. Sheehan J.C., Henery-Logan K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1262–1263. doi 10.1021/ja01562a063

The Main Chemotypes of SARS-CoV-2 Reproduction Inhibitors

V. A. Shiryayev* and Y. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru*

Received March 5, 2021; revised March 15, 2021; accepted March 18, 2021

The COVID-19 pandemic has forced scientists around the world to focus their efforts on finding targeted chemotherapy drugs that can effectively fight coronaviruses. The review presents an attempt to systematize low-molecular-weight compounds, including well-known pharmaceuticals and natural substances, that have high antiviral activity against coronaviruses, not from the standpoint of action on their targets, but according to their belonging to a particular structural type.

Keywords: coronavirus, antiviral drugs, COVID-19, SARS-CoV-2

АРИЛИРОВАНИЕ АДАМАНТАМИНОВ: XI.¹ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТАЛИЗА КОМПЛЕКСАМИ ПАЛЛАДИЯ И МЕДИ В РЕАКЦИЯХ АДАМАНТАМИНОВ С ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 2-БРОМПИРИДИНА

© 2021 г. М. С. Ляхович^a, А. В. Мурашкина^a, С. П. Панченко^a, А. Д. Аверин^{a, b, *},
А. С. Абель^a, О. А. Малошицкая^a, Е. Н. Савельев^c, Б. С. Орлинсон^c,
И. А. Новаков^c, И. П. Белецкая^{a, b}

^a ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы 1/3

*e-mail: alexaveron@yandex.ru

^b ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН»,
119071, Россия, Москва, Ленинский просп. 31/4

^c ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолГТУ,
400005, Россия, Волгоград, просп. Ленина 28

Поступила в редакцию 15.04.2021 г.

После доработки 17.04.2021 г.

Принята к публикации 17.04.2021 г.

Проведено сравнение эффективности катализа комплексами нульвалентного палладия и одновалентной меди в реакциях адамантансодержащих аминов с рядом фтор- и трифторметилзамещенных 2-бромпиридинов с использованием ранее оптимизированных каталитических систем. Показано, что при отсутствии пространственных препятствий в исходных соединениях результаты катализа комплексами Cu(I) сопоставимы с таковыми в случае катализа комплексами Pd(0), а в ряде случаев выходы целевых продуктов *N*-гетероарилрования оказываются выше, что связано с образованием побочных продуктов *N,N*-дигетероарилрования в условиях палладиевого катализа. С другой стороны, в случае 2-бромпиридинов, содержащих в *орто*-положении фтор или трифторметильную группу, следует применять исключительно катализ комплексами палладия.

Ключевые слова: адамантан, амины, пиридин, аминирование, гомогенный катализ, комплексы палладия и меди

DOI: 10.31857/S0514749221050037

ВВЕДЕНИЕ

Важность фторсодержащих органических соединений для фармакологии трудно переоценить: не менее 20% медицинских препаратов содержит в своем составе фтор или трифторметильный за-

меститель [2]. Спектр действия данных соединений чрезвычайно широк, среди фторсодержащих лекарств много противовоспалительных и противораковых препаратов, антибиотиков, они могут обладать антипсихотической, анксиолитической и нейротропной активностью [3–5]. В связи с этим постоянно совершенствуются методы синтеза фторсодержащих производных [6, 7], среди кото-

¹ Сообщение X см. [1].

рых значительный интерес представляют фтор- и трифторметилзамещенные пиридины с аминокильными заместителями [8, 9]. Молекулы, содержащие в своей структуре адамантовый и пиридиновый фрагмент, также представляют интерес с точки зрения биологической активности. 2-Аминоадамантанзамещенное производное пирролопиридина Reficitinib используется в качестве средства для лечения ревматоидного артрита [10]. Комплекс адамантансодержащих пиридиновых хелаторов с Cu(II) проявляют противоопухолевую активность [11]. 1-(Адамантан-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этан-1-он оксими обладают противогрибковыми свойствами по отношению к *S. Sclerotiorum* и *R. solani* [12]. Адамантансодержащие производные 2-аминопиридина способны ингибировать 11 β -гидроксистероид дегидрогеназу тип 1 (11 β -HSD1) [13–15], конъюгаты адамантана и 3-аминопиридина вызывают выработку антител к никотину [16].

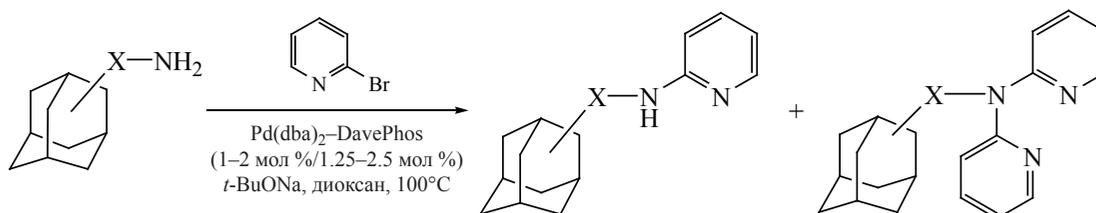
В настоящее время наблюдается широкое внедрение в практику органического синтеза реакций, катализируемых комплексами меди [17–21], что позволяет не только удешевить процессы путем замены дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов, но и осуществить ряд новых превращений. В связи с этим представляется актуальным проведение систематического сравнения возможностей катализа комплексами палладия и меди для образования связи углерод-азот. В рамках работ по изучению палладий- и медь-катализируемого гетероарилирования адамантансодержащих аминов [1, 22–24] нами оптимизированы каталитические системы для Pd(0)- и Cu(I)-катализируемого аминирования галогенпиридинов указанными аминами. В настоящей работе поставлена задача изучить образование 2-аминозамещенных фтор- и трифторметилпиридинов в реакциях соответствующих 2-бромпиридинов с рядом адамантансодержащих аминов и сравнить эффективность использования каталитических систем на основе нульвалентного палладия и одновалентной меди. Методологически вначале изучены реакции, катализируемые нульвалентным палладием, показаны возможности данного подхода, а на следующем этапе исследованы возможности использования в тех же превращениях катализатора с одновалентной медью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами установлено, что в большинстве случаев оптимальная каталитическая система на основе палладия в гетероарилировании адамантансодержащих аминов 2-бромпиридином и его производными – Pd(dba)₂/DavePhos (dba – дибензилиденацетон, DavePhos – 2-дициклогексилфосфино-2'-диметиламинобифенил), в некоторых случаях сходные результаты можно получить при использовании вместо DavePhos родственных бифенильных фосфиновых лигандов – JohnPhos (2-дипрет-бутилфосфинобифенил) или Cy-JohnPhos (2-дициклогексилфосфинобифенил) [25]. С другой стороны, только одна каталитическая система на основе меди оказалась эффективной для тех же целей – CuI–2-изобутирилциклогексанон. Опираясь на эти данные, мы исследовали каталитическое гетероарилирование ряда адамантансодержащих аминов **1–5**, отличающихся взаимным расположением адамантанового каркаса и аминокгруппы, с 2-бром-3-фтор- и 2-бром-5-фторпиридинами, а также с 2-бромпиридинами, содержащими трифторметильные группы в положениях 3, 4, 5 и 6 пиридинового цикла. Первоначально было проверено, что 2-бромпиридин действительно эффективно взаимодействует с данными аминами в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂–DavePhos (схема 1). Реакции проводили с использованием 1–2 мол % катализатора при мольном соотношении амин–2-бромпиридин 1.25:1 для подавления побочного процесса *N,N*-дигетероарилирования.

Обнаружено, что во всех случаях, кроме реакции с амином **1**, выходы целевых продуктов многетероарилирования **7–10** оказались высокими, причем в трех случаях (соединения **8–10**) они превысили 90%. Такой результат оказался возможным за счет подавления образования соответствующих *N,N*-дипиридилпроизводных. В случае амина **1** выход соединения **6** был умеренным (49%), а дипиридинильного производного **6a** получилось заметно больше, чем в других случаях (21%). При введении в реакцию наиболее пространственно затрудненного амина **4** использовали 2 мол % катализатора, при этом выход соединения **9** был близок к количественному. Можно сделать вывод о том, что за счет стерического фактора в определенной

Схема 1

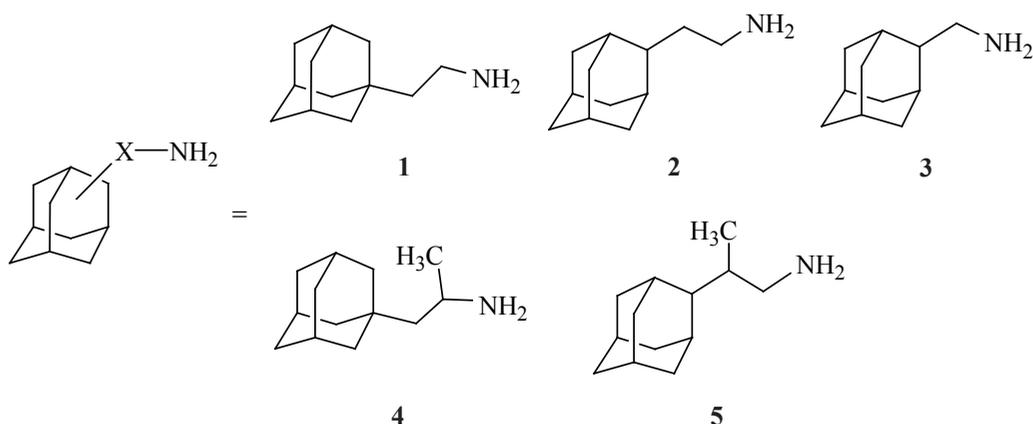
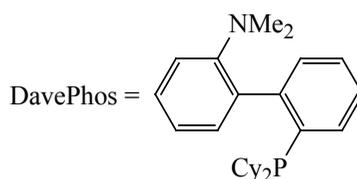


1-5
1.25 экв

6-10

6, X = 1-CH₂CH₂ (49%, 1/1.25 мол %)
7, X = 2-CH₂CH₂ (86%, 1/1.25 мол %)
8, X = 2-CH₂ (96%, 1/1.25 мол %)
9, X = 1-CH₂CH(CH₃) (97%, 2/2.5 мол %)
10, X = 2-CH(CH₃)CH₂ (93%/ 1/1.25 мол %)

6a, 21%
7a, 14%



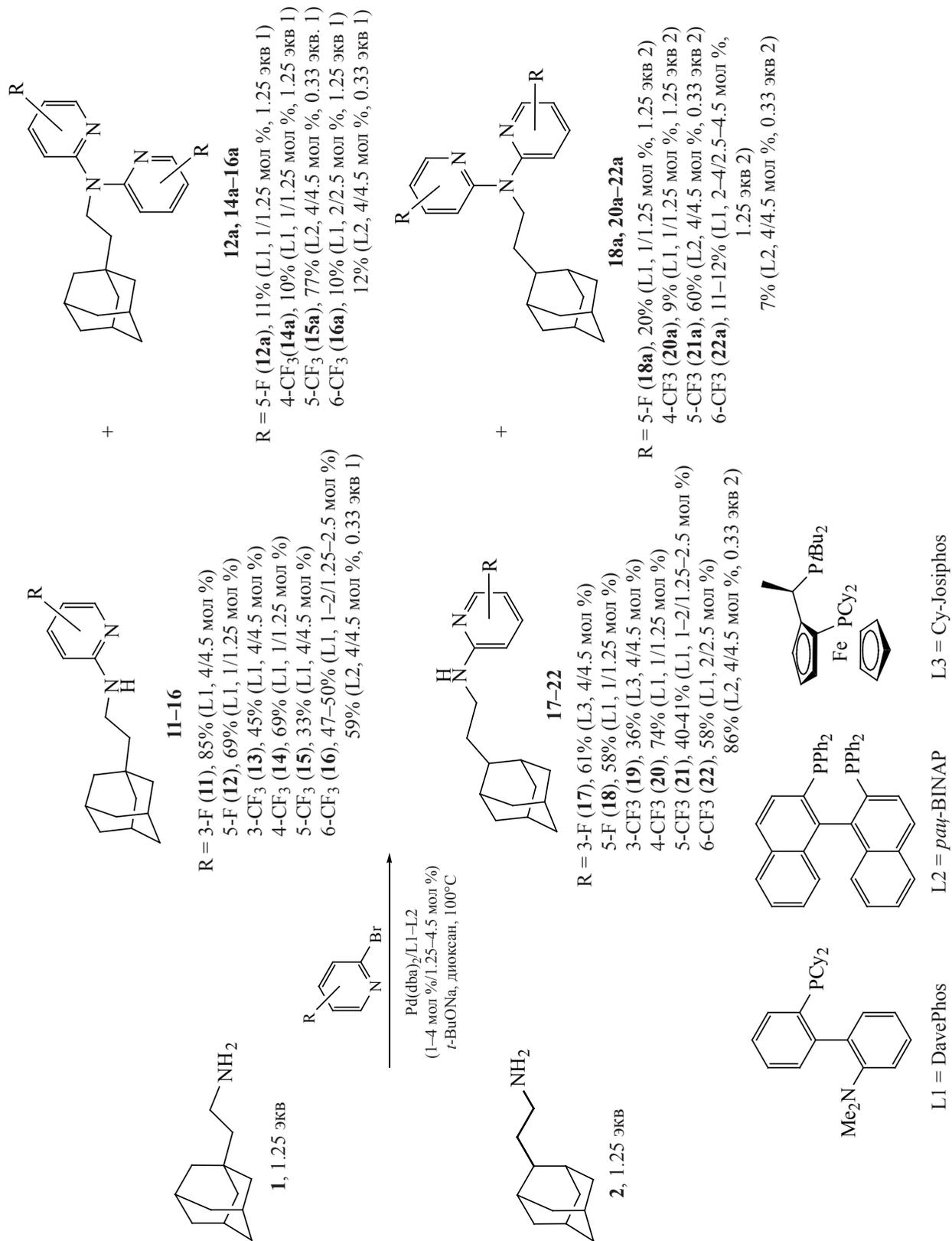
степени увеличивается селективность протекания моногетероарилрования.

В реакциях Pd(0)-катализируемого гетероарилрования с рядом фтор- и трифторметилзамещенных 2-бромпиридинов в первую очередь были детально исследованы пространственно наименее затрудненные амины **1** и **2** (схема 2).

Данные амины были введены в реакции с 2-бром-3-фтор- и 2-бром-5-фторпиридинами, а также с изомерными 2-бром(трифторметил)пиридинами, содержащими трифторметильную группу в положениях 3, 4, 5, 6. В качестве основной каталитической системы использовали Pd(dba)₂-DavePhos. Взаимодействие амина **1** с 2-бром-3-

фторпиридином в присутствии 4 мол % данной системы привело к 85% выходу целевого продукта **11**, при этом в реакции с более пространственно затрудненным 2-бром-3-(трифторметил)пиридином выход продукта гетероарилрования **13** упал до 45%, хотя было использовано 4 мол % катализатора. Образование побочных продуктов *N,N*-дигетероарилрования в данных случаях не наблюдалось из-за стерических факторов, обусловленных наличием *орто*-заместителей. Напротив, в реакциях амина **1** с пространственно незатрудненными 2-бром-5-фторпиридином и 2-бром-4-(трифторметил)пиридином даже при использовании 1 мол % катализатора образовалось практически одинаковое количество целевых продуктов **12** и **14**

Схема 2



(по 69%) и соответствующих побочных продуктов диарилрования **12a** и **14a** (10–11%). Иначе протекает реакция с изомерным 2-бром-5-(трифторметил)пиридином: в присутствии 1 мол % Pd(dba)₂–DavePhos выход целевого соединения **15** был невелик (33%), при этом образовалось заметное количество диарилрованного продукта **15a** (17%). Попытка проведения реакции при увеличении того же катализатора до 4 мол % привела к падению выхода целевого соединения до 14%, а выход побочного продукта диарилрования возрос до 28%. Не помогло и использования альтернативного донорного дифосфинового лиганда на основе ферроцена Cy-Josiphos (выход **15** составил 24%). Проведение реакции с 3 экв пиридина в присутствии каталитической системы с лигандом *rac*-BINAP (4 мол % катализатора) дало возможность провести процесс более селективно и получить соединение **15a** в качестве основного с 77% выходом.

Реакция амина **1** с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином продемонстрировала, что выход целевого соединения **16** примерно одинаков при использовании 1 или 2 мол % катализатора (47 и 50%, соответственно), только во втором случае увеличивается количество продукта диарилрования **16a** с 8 до 18%, в то время как при 4 мол % Pd(dba)₂–DavePhos заметно уменьшается выход обоих продуктов **16** и **16a** (33 и 8%, соответственно). Это, возможно, связано с более активным протеканием других побочных процессов, отличных от *N*-гетероарилрования амина. Интересно, что при проведении реакции с избытком пиридина и в присутствии лиганда BINAP при 4 мол % катализатора, тем не менее, с хорошим выходом образуется монопиридинилпроизводное **16** в качестве основного (59%), а выход дипиридинильного производного составляет всего 12%.

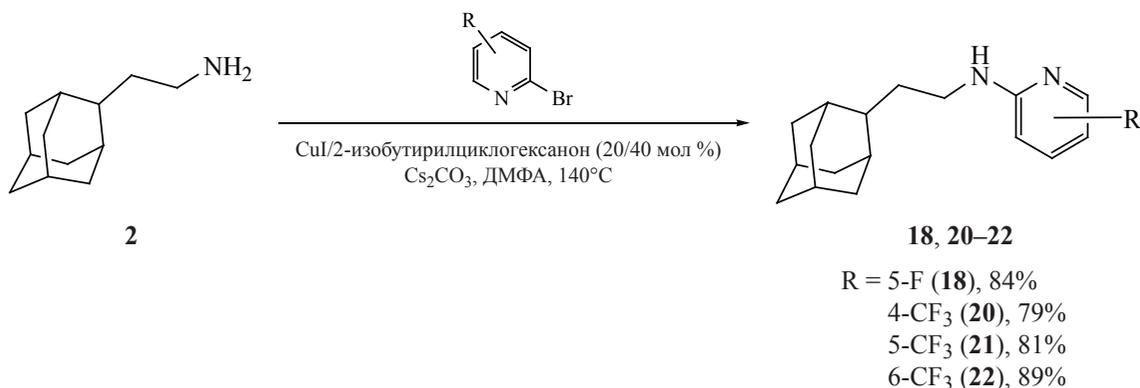
В двух реакциях изомерного амина **2** с пространственно затрудненными пиридинами был опробован Cy-Josiphos, но его эффективность оказалась хуже, выходы соответствующих продуктов **17** и **19** составили 61 и 36%, соответственно. Применение 1 мол % оптимальной каталитической системы Pd(dba)₂–DavePhos позволило синтезировать продукты моноарилрования **18** и **20** в реакции амина **2** с 2-бром-5-фторпиридином и 2-бром-4-(трифторметил)пиридином с выходами

58 и 74%. Оказалось, что при высокой конверсии амина в продукты арилирования, наблюдаемой в обоих случаях, в реакции с 2-бром-5-фторпиридином образовалось несколько больше продукта диарилрования **18a** (20%) по сравнению с соединением **20a** (9%).

Отмеченные выше проблемы при введении в реакцию изомерных трифторметил-замещенных 2-бромпиридинов характерны и для реакций с амином **2**. Так, в случае 2-бром-5-(трифторметил)пиридина как 1, так и 2 мол % катализатора дают возможность получить целевое соединение **21** лишь с умеренным выходом порядка 40%, в то время как использование 4 мол % катализатора снижает выход обоих продуктов, **21** и **21a**, до 32 и 11%, соответственно. Получение продукта диарилрования **21a** с неплохим выходом 60% возможно в случае применения лиганда BINAP и трехкратного избытка данного бромпиридина. Интересно, что в реакциях с изомерным 2-бром-6-(трифторметил)пиридином выход целевого соединения **22** в целом оказался выше и составил 58% при использовании 2 мол % катализатора, однако, наибольший выход (86%) достигнут в реакции, в которой ожидалось образование преимущественно дипиридинилпроизводного при использовании 3 экв бромпиридина. Такое поведение 2-бром-6-(трифторметил)пиридина, наблюдаемое в реакциях с адамантансодержащими аминами **1** и **2**, пока что не находит разумного объяснения.

В целях сравнения эффективности катализа комплексами нульвалентного палладия и одновалентной меди были проведены реакции амина **2** с 2-бром-5-фторпиридином и изомерными 2-бром(трифторметил)пиридинами (схема 3). В качестве каталитической системы использовали CuI–2-изобутирилциклогексанон (20:40 мол %), ранее хорошо зарекомендовавшую себя в реакциях с адамантансодержащими аминами. Взаимодействие проводили в ДМФА при 140°C в присутствии основания карбоната цезия. Было обнаружено, что во всех случаях выходы целевых продуктов **18**, **20–22** превышают таковые при использовании палладиевого катализа, причем для соединений **18** и **21** – значительно (58 и 84%, 41 и 81%, соответственно). Это может быть объяснено отсутствием протекания ряда побочных процессов

Схема 3



в присутствии комплекса меди, в первую очередь, *N,N*-диарилирования и, вероятно, иных каталитических реакций, отличных от аминирования, в которых могут участвовать активные 2-бромпиридины.

Более пространственно затрудненные амины **3–5** исследованы в реакциях с изомерными 2-бромфторпиридинами и 2-бром(трифторметил)пиридинами в условиях палладиевого и медного катализа (схема 3). Реакции с более стерически затрудненным 2-бром-3-фторпиридином проводили только в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂–DavePhos (4:4.5 мол %), поскольку реакционная способность галогенаренов, содержащих в *орто*-положении атом фтора, в условиях катализа одновалентной медью сильно снижена. Выходы соответствующих продуктов **23**, **28** и **33** составили 76, 47 и 63%, что в целом несколько ниже, чем в реакциях менее пространственно затрудненных аминов **1** и **2** с данным производным пиридина. Взаимодействие с изомерным 2-бром-5-фторпиридином проводили в условиях катализа комплексом меди, при этом выходы продуктов гетероарилирования **24**, **29** и **34** составили 65–75%. В случае реакции амина **4** с данным бромпиридином показано, что использование в качестве растворителя ДМСО вместо ДМФА позволяет снизить температуру реакции до 110°C при определенном росте выхода продукта **29** до 75%.

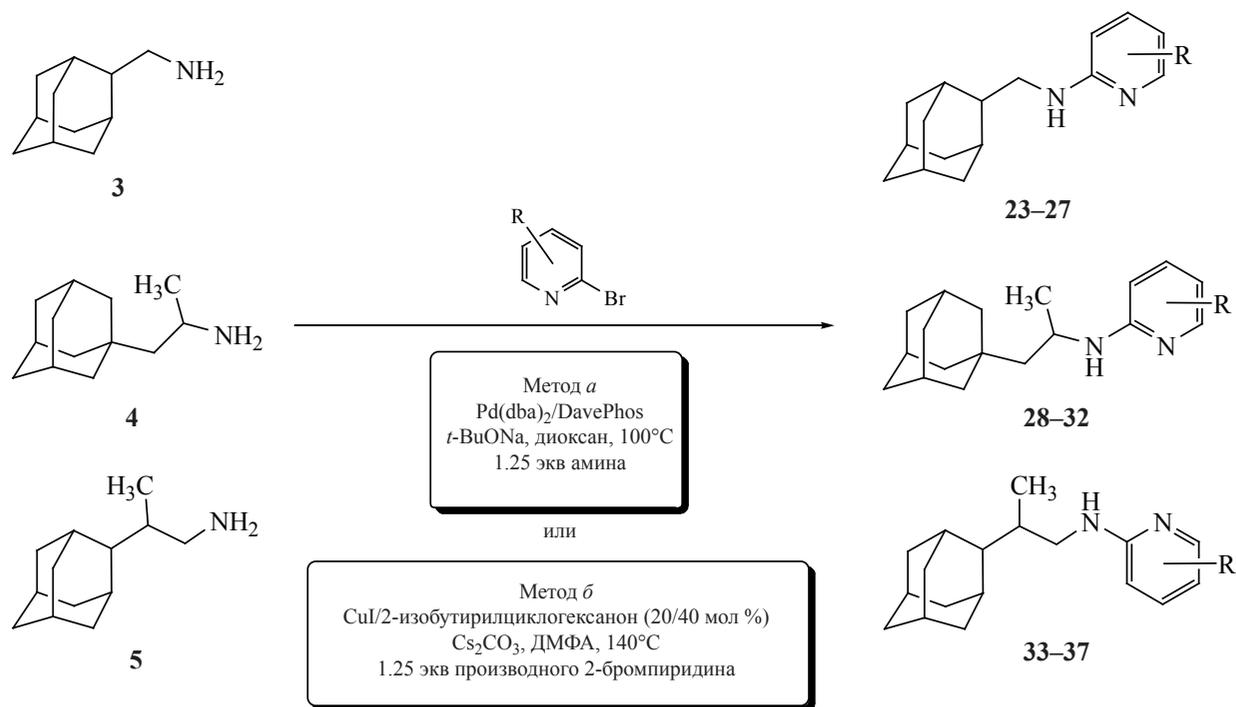
Можно отметить и другие закономерности исследованных реакций. Амин **3** обеспечил наилучшее образование продуктов гетероарилирования, при этом в реакции с 2-бром-6-(трифторметил)пиридин достигнуто рекордное значение выхода 97% для соединения **27**, использование наиболее

стерически затрудненного амина **4** закономерно привело к общему понижению выходов продуктов реакций **29–32** до 53–67%. В нескольких случаях проведено сравнение эффективности двух каталитических методов. Так, при взаимодействии амина **3** с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином использование Pd(dba)₂–DavePhos (2:2.5 мол %) позволило увеличить выход продукта **25** с 64 до 81%, увеличение выхода в условиях палладиевого катализа с 56 до 75% наблюдалось и для соединения **30**. С другой стороны, катализ комплексами Cu(I) и Pd(0) в реакции амина **4** с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином привел практически к одинаково умеренным выходам соединения **31** порядка 50%. Сравнение результатов, полученных в данной серии экспериментов, с таковыми, полученными при использовании палладиевого катализа, позволяет оценить общую закономерность: при гетероарилировании адамантанамин производными 2-бромпиридина катализ комплексами нульвалентного палладия предпочтителен при введении в реакцию более пространственно затрудненных 2-бром-3-фторпиридинов и в особенности 2-бром-3-(трифторметил)пиридина, а также изомерного 2-бром-4-(трифторметил)пиридина, в случае других изомеров – 5- и 6-(трифторметил)производных – лучшие результаты достигаются в условиях катализа одновалентной медью, а выходы продуктов гетероарилирования с 2-бром-5-фторпиридином сравнимы для обоих типов каталитических систем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (рабочие частоты 400,

Схема 4



R = 3-F (23), 76% (<i>a</i> , 4/4.5 мол %)	R = 3-F (28), 47% (<i>a</i> , 4/4.5 мол %)
5-F (24), 75% (<i>b</i>)	5-F (29), 67% (<i>b</i>)
4-CF ₃ (25), 81% (<i>a</i> , 2/2.5 мол %)	4-CF ₃ (30), 75% (<i>a</i> , 2/2.5 мол %)
64% (<i>b</i>)	56% (<i>b</i>)
5-CF ₃ (26), 69% (<i>b</i>)	5-CF ₃ (31) 51% (<i>a</i> , 2/2.5 мол %)
6-CF ₃ (27), 97% (<i>b</i>)	53% (<i>b</i>)
	6-CF ₃ (32), 67% (<i>b</i>)

R = 3-F (**33**), 63% (*a*, 4/4.5 мол %)
 5-F (**34**), 65% (*b*)
 4-CF₃ (**35**), 52% (*b*)
 5-CF₃ (**36**), 71% (*b*)
 6-CF₃ (**37**), 69% (*b*)

100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (δ_{H} 7.25, δ_{C} 77.00 м.д.), спектры регистрировали в CDCl₃. Спектры ¹⁹F регистрировали на приборе Agilent-400MR (рабочая частота 376.4 МГц, химические сдвиги приведены относительно стандарта CCl₃F), спектры регистрировали в CDCl₃. Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200, ПЭГ-300 и ПЭГ-400 в качестве внутренних стандартов. Для препаративной ко-

лоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» (40/60). Коммерчески доступные 2-бромпиридин, 2-бром-3-фторпиридин, 2-бром-5-фторпиридин, 2-бром-3-(трифторметил)пиридин, 2-бром-4-(трифторметил)пиридин, 2-бром-5-(трифторметил)пиридин, 2-бром-6-(трифторметил)пиридин, *трет*-бутилат натрия, карбонат цезия, иодид меди (I), фосфиновые лиганды, 2-изобутирилциклогексанон вводили в реакции без дополнительной очистки. Амины **1–5** получали по методам, описанным в работах [25–29], Pd(dba)₂ получали по описанной методике [30]. Диоксан абсолютировали перегонкой над на-

трием, ДМФА перегоняли над гидридом кальция. Синтезы целевых соединений проводили в сосудах Шленка с использованием прибора для параллельного синтеза Radleys Carousel 12 Plus.

N-пиридинилпроизводные адамантанаминов 6–33. а. В сосуд Шленка, входящего в состав прибора для параллельного синтеза, предварительно заполненный аргоном, снабженный магнитной мешалкой, помещают Pd(dba)₂ (1–4 мол %) и лиганд DavePhos (1.25–4.5 мол %), затем добавляют 0.2 ммоль соответствующего арилгалогенида и 2 мл абс. диоксана и перемешивают в течение 1–2 мин. Далее в токе аргона помещают в реактор 0.25 ммоль соответствующего амина и 0.3 ммоль (32 мг) *трет*-бутилата натрия. Реакционную смесь перемешивают при нагревании при температуре 110°C в течение 8 ч. По завершении реакций реакцию смесь отбирают из реактора, отделяя от неорганического осадка, осадок промывают дихлорметаном (5 мл), объединенные органические фазы упаривают в вакууме, остаток растворяют в дихлорметане (5 мл), экстрагируют водой (5 мл), органический слой сушат над молекулярными ситами 4Å и тщательно упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.).

б. В сосуд Шленка, входящего в состав прибора для параллельного синтеза, предварительно заполненный аргоном, снабженный магнитной мешалкой, помещают иодид меди (I) (20 мол %, 19 мг) и лиганд 2-изобутирилциклогексанон (40 мол %, 33 мкл), добавляют 0.625 ммоль соответствующего арилгалогенида и 1 мл ДМФА, 0.5 ммоль соответствующего амина, 0.63 ммоль (212 мг) карбоната цезия. Реакционную смесь нагревают при перемешивании при температуре 140°C в течение 24 ч. По завершении реакций реакцию смесь отбирают из реактора, отделяя от неорганического осадка, осадок промывают дихлорметаном (5–10 мл), объединенные органические фракции упаривают в вакууме, остаток растворяют в дихлорметане (5 мл), экстрагируют водой (5 мл), органический слой сушат над молекулярными ситами 4Å и тщательно упаривают в вакууме (1 мм рт.ст.). Дополнительная очистка осуществляется с помощью хроматографирования на силикагеле последовательностью элюентов петролейный эфир – CH₂Cl₂ 1:1, CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ – MeOH 200:1–100:1.

Спектральные данные соединений **6**, **6а**, **7**, **8**, **10** описаны в статье [31], соединения **9** – в сообщении [25].

N-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-N-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин (7а). Получен в качестве второго продукта при синтезе соединения **7** по общей методике *а* взаимодействием амина **2** (112 мг) с 2-бромпиридином (79 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (3.3 мг), DavePhos (2.5 мг). Выход 14%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.51–1.54 м [2H, H(Ad)], 1.70–1.79 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 4.15–4.18 м (2H, CH₂N), 6.82 д.д [2H, H⁴(Py), ³J_{HH} 7.0, ³J_{HH} 5.1 Гц], 7.08 д [2H, H⁶(Py), ³J_{HH} 8.5 Гц], 7.50 д.д.д [2H, H⁵(Py), ³J_{HH} 8.5, ³J_{HH} 7.0, ⁴J_{HH} 1.9 Гц], 8.32 д.д [2H, H³(Py), ³J_{HH} 5.1, ⁴J_{HH} 1.9 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 334.206 [M + H]⁺. C₂₂H₂₈N₃. M + H 334.228.

N-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-фторпиридин-2-амин (11). Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 115–117°C. Выход 85%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.40–1.44 м (2H, AdCH₂), 1.56–1.58 м [6H, CH₂ (Ad)], 1.61–1.72 м [6H, CH₂ (Ad)], 1.95 уш.с [3H, CH₂ (Ad)], 3.41–3.47 м (2H, CH₂N), 4.38 уш.с (1H, NH), 6.46 д.д.д [1H, H⁵(Py), ³J_{HF} 7.8, ³J_{HH} 5.1, ⁴J_{HF} 3.7 Гц], 7.08 д.д.д [1H, H⁴(Py), ³J_{HF} 7.8, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.3 Гц], 7.89 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.1 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH₂(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 36.0 (AdCH₂), 37.0 [3C, CH₂(Ad)], 42.5 [3C, CH₂(Ad)], 44.2 (CH₂N), 111.3 [C⁵(Py)], 119.6 д [C⁴(Py), ²J_{CF} 16.1 Гц], 142.7 д [C⁶(Py), ⁴J_{CF} 5.9 Гц], 147.1 д [C³(Py), ¹J_{CF} 252.1 Гц], 148.8 д [C¹(Py), ²J_{CF} 11.8 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.1895 [M + H]⁺. C₁₇H₂₄FN₂. M + H 275.1924.

N-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-фторпиридин-2-амин (12). Получен по общей методике *а* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.36–1.40 м (2H, AdCH₂), 1.56–1.58 м [6H, CH₂ (Ad)], 1.61–1.72 м [6H, CH₂ (Ad)], 1.95 уш.с [3H, CH₂ (Ad)], 3.18–3.23 м [2H, CH₂N], 4.53 уш.с (1H, NH), 6.34 д.д [1H, H³(Py), ³J_{HH} 9.1, ⁴J_{HF} 3.4 Гц], 7.22 д.д.д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 9.1, ³J_{HF} 8.0, ⁴J_{HH} 3.0 Гц], 7.92 д [1H, H⁶(Py), ⁴J_{HH} 3.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 31.9 [C(Ad)],

36.1 (AdCH₂), 37.0 [3C, CH₂(Ad)], 37.7 [3C, CH₂(Ad)], 42.5 [3C, CH₂(Ad)], 43.8 [CH₂N], 106.9 д [C³(Py)], ³J_{CF} 3.0 Гц], 125.9 д [C⁴(Py), ²J_{CF} 20.8 Гц], 133.6 д [C⁶(Py), ²J_{CF} 25.6 Гц], 152.9 д [C⁵(Py), ¹J_{CF} 249.0 Гц], 155.4 [C¹(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -143.90 д.д (³J_{HF} 8.0, ⁴J_{HF} 3.4 Гц). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.1950 [M + H]⁺. C₁₇H₂₄FN₂. M + H 275.1924.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-фтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)пиридин-2-амин (12а).** Получен в качестве второго продукта в синтезе соединения **12** по общей методике *a*. Выход 11%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.40–1.44 м (2H, AdCH₂), 1.51–1.53 м [6H, CH₂(Ad)], 1.62–1.72 м [6H, CH₂(Ad)], 1.95 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.09–4.13 м (2H, CH₂N), 7.01 д.д [2H, H³(Py), ³J_{HH} 9.0, ⁴J_{HF} 3.7 Гц], 7.27 д.д.д [2H, H⁴(Py), ³J_{HH} 9.0, ³J_{HF} 7.6, ⁴J_{HH} 3.0 Гц], 8.15 д [2H, H⁶(Py), ⁴J_{HH} 3.0 Гц].

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (13).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-3-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 104–105°C. Выход 45%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.41–1.45 м (2H, AdCH₂), 1.58 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.63–1.73 м [6H, CH₂(Ad)], 1.96 уш.с [3H, CH₂(Ad)], 3.51–3.56 м (2H, CH₂N), 4.80 уш.с (1H, NH), 6.63 д.д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 7.3, ³J_{HH} 4.8 Гц], 7.68 д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 7.3 Гц], 8.29 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 4.8 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH₂(Ad)], 32.1 [C(Ad)], 37.0 [3C, CH₂(Ad)], 37.2 к (AdCH₂, J_{CF} 4.6 Гц), 42.5 [3C, CH₂(Ad)], 43.8 (CH₂N), 110.9 [C⁵(Py)], 124.0 к (CF₃, ¹J_{CF} 271.5 Гц), 135.8 уш.с [C⁴(Py)], 150.3 уш.с [C⁶(Py)], 153.8 уш.с [C²(Py)]. Сигнал C³(Py) однозначно не отнесен. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -64.01. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.1863 [M + H]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. M + H 325.1892.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (14).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.40–1.44 м (2H, AdCH₂), 1.56 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.63–1.74 м [6H, CH₂(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH₂(Ad)], 3.26–3.31

м (2H, CH₂N), 5.08 уш.с (1H, NH), 6.56 уш.с [1H, H³(Py)], 6.73 д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 5.3 Гц], 8.17 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 31.9 [C(Ad)], 37.0 [3C, CH₂(Ad)], 37.3 (AdCH₂), 42.4 [3C, CH₂(Ad)], 43.4 (CH₂N), 103.0 [C⁵(Py)], 107.5 [C³(Py)], 122.6 к (CF₃, ¹J_{CF} 273.2 Гц), 140.7 к [C⁴(Py), ²J_{CF} 33.0 Гц], 147.1 [C⁶(Py)], 158.0 [C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -66.77. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.202 [M + H]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. M + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-4-(трифторметил)-*N*-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (14а).** Получен в качестве второго продукта в синтезе соединения **14** по общей методике *a*. Выход 10%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.44–1.48 м (2H, AdCH₂), 1.58–1.60 м [6H, CH₂(Ad)], 1.62–1.73 м [6H, CH₂(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.24–4.28 м (2H, CH₂N), 7.08 д [2H, H⁵(Py), ³J_{HH} 5.2 Гц], 7.38 уш.с [2H, H³(Py)], 8.47 д [2H, H₆(Py), ³J_{HH} 5.2 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 37.1 [3C, CH(Ad)], 41.4 (AdCH₂), 42.1 [3C, CH₂(Ad)], 43.9 (CH₂N), 110.2 [2C, C⁵(Py)], 112.6 [2C, C³(Py)], 120.3 к (2C, CF₃, ¹J_{CF} 273.8 Гц), 139.5 к [2C, C⁴(Py), ²J_{CF} 33.4 Гц], 149.3 [2C, C⁶(Py)], 157.0 [2C, C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.217 [M + H]⁺. C₂₄H₂₆F₆N₃. M + H 470.203.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (15).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 98–100°C. Выход 33%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.38–1.42 м (2H, AdCH₂), 1.55 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.62–1.73 м [6H, CH₂(Ad)], 1.96 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.26–3.32 м (2H, CH₂N), 5.00 уш.с (1H, NH), 6.39 д [1H, H³(Py), ³J_{HH} 8.8 Гц], 7.58 д.д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 8.3, ⁴J_{HH} 2.1 Гц], 8.29 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.5 [3C, CH(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 37.0 [3C, CH₂(Ad)], 37.1 (AdCH₂), 42.4 [3C, CH₂(Ad)], 43.6 (CH₂N), 105.9 [C³(Py)], 115.1 к [C⁵(Py), ²J_{CF} 33.7 Гц], 124.3 к (CF₃, ¹J_{CF} 270.6 Гц), 134.8 [C⁴(Py)], 145.1 [C⁶(Py)], 159.9 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.193 [M + H]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. M + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-5-(трифторметил)-*N*-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пири-**

дин-2-амин (15a). Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-5-(фторметил)пиридином (173 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 77%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.44–1.49 м (2H, AdCH₂), 1.59–1.61 м [6H, CH₂(Ad)], 1.65–1.75 м [6H, CH₂(Ad)], 1.98 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.27–4.31 м (2H, CH₂N), 7.27 д [2H, H³(Py)], ³J_{HH} 8.8 Гц], 7.76 д.д [2H, H⁴(Py)], ³J_{HH} 8.8, ⁴J_{HH} 2.4 Гц], 8.59 д.к [2H, H⁶(Py)], ⁴J_{HH} 2.4, ⁴J_{HF} 0.9 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH(Ad)], 32.1 [C(Ad)], 37.1 [3C, CH₂(Ad)], 41.3 (AdCH₂), 42.2 [3C, CH₂(Ad)], 44.0 (CH₂N), 113.9 [2C, C³(Py)], 119.9 к [2C, C⁴(Py)], ²J_{CF} 33.3 Гц], 123.8 к (2C, CF₃), ¹J_{CF} 270.6 Гц], 134.4 [2C, C⁴(Py)], 145.7 [2C, C⁶(Py)], 158.7 [2C, C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.194 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₆F₆N₃. *M* + H 470.203.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (16).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (173 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 59%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.38–1.42 м (2H, AdCH₂), 1.55–1.57 м [6H, CH₂(Ad)], 1.62–1.74 м [6H, CH₂(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.24–3.29 м (2H, CH₂N), 4.70 уш.с (1H, NH), 6.53 д [1H, H³(Py)], ³J_{HH} 8.6 Гц], 6.90 д [1H, H⁵(Py)], ³J_{HH} 7.3 Гц], 7.54 т [1H, H⁴(Py)], ³J_{HHнабл} 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH(Ad)], 31.9 [C(Ad)], 36.6 (AdCH₂), 37.0 [3C, CH₂(Ad)], 42.5 [3C, CH₂(Ad)], 43.7 (CH₂N), 108.6 [C³(Py)], 109.5 [C⁵(Py)], 121.4 к (CF₃), ¹J_{CF} 274.8 Гц], 138.3 [C⁴(Py)], 146.3 к [C⁶(Py)], ²J_{CF} 33.7 Гц], 158.6 [C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –61.27. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.195 [*M* + H]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. *M* + H 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-6-(трифторметил)-*N*-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (16a).** Получено в качестве второго продукта при синтезе соединения **16** по общей методике *a* взаимодействием амина **1** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (2.3 мг), DavePhos (2.0 мг). Светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 69–71°C. Выход 18%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.46–1.50 м (2H, AdCH₂), 1.59–1.61 м [6H, CH₂(Ad)], 1.64–1.74 м [6H, CH₂(Ad)], 1.97 уш.с [3H, CH(Ad)], 4.28–4.32 м (2H, CH₂N), 7.24 д [2H, H³(Py)], ³J_{HH}

7.5 Гц], 7.42 д [2H, H⁵(Py)], ³J_{HH} 8.5 Гц], 7.69 т [2H, H⁴(Py)], ³J_{HHнабл} 8.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.6 [3C, CH(Ad)], 32.0 [C(Ad)], 37.1 [3C, CH₂(Ad)], 41.1 (AdCH₂), 42.0 [3C, CH₂(Ad)], 43.7 (CH₂N), 113.0 [2C, C³(Py)], 116.8 [2C, C⁵(Py)], 121.3 к (2C, CF₃), ¹J_{CF} 274.0 Гц], 138.2 [2C, C⁴(Py)], 146.4 к (2C, C⁶(Py)], ²J_{CF} 34.8 Гц], 156.1 [2C, C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –61.81. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 470.212 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₆F₆N₃. *M* + H 470.203.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-3-фторпиридин-2-амин (17).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), Cy-JosiPhos (4.9 мг). Выход 61%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad)], *J*_{HH} 12.0 Гц], 1.68–1.91 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 3.42–3.47 м (2H, CH₂N), 4.54 уш.с (1H, NH), 6.46 д.д.д [1H, H⁴(Py)], ³J_{HH} 7.8, ³J_{HH} 5.1, ⁴J_{HF} 3.5 Гц], 7.08 д.д.д [1H, H⁵(Py)], ³J_{HF} 11.4, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.4 Гц], 7.87 д [1H, H⁶(Py)], ³J_{HH} 5.1 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.2 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.7 [CH₂(Ad)], 38.3 [CH₂(Ad)], 39.1 [2C, CH₂(Ad)], 39.6 (AdCH₂), 42.0 (CH₂N), 111.3 [C⁵(Py)], 119.6 д [C⁴(Py)], ²J_{CF} 16.0 Гц], 142.7 д [C⁶(Py)], ⁴J_{CF} 5.9 Гц], 147.1 д [C³(Py)], ¹J_{CF} 251.2 Гц], 148.8 д [C²(Py)], ²J_{CF} 11.8 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.207 [*M* + H]⁺. C₁₇H₂₄FN₂. *M* + H 275.192.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-фторпиридин-2-амин (18).** Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 64–66°C. Выход 58%. По методике *b* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 84%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad)], *J*_{HH} 12.0 Гц], 1.66–1.88 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 3.16–3.21 м (2H, CH₂N), 4.46 уш.с (1H, NH), 6.31 д.д [1H, H³(Py)], ³J_{HH} 9.0, ⁴J_{HF} 2.5 Гц], 7.12–7.20 м [1H, H⁴(Py)], 7.92 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.3 [CH₂(Ad)], 38.2 [CH₂(Ad)], 39.0 [2C, CH₂(Ad)], 41.2 (AdCH₂), 41.9 (CH₂N), 106.5 [C³(Py)], 125.1 д [C⁴(Py)], ²J_{CF} 20.6 Гц], 134.5 д [C⁶(Py)], ²J_{CF}

24.7 Гц], 153.1 д [C⁵(Py), ¹J_{CF} 240.7 Гц], 155.7 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 275.1948 [M + H]⁺. C₁₇H₂₄FN₂. M + H 275.1924.

N-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-фтор-N-(5-фторпиридин-2-ил)пиридин-2-амин (18a). Получен в качестве второго продукта при синтезе соединения **18** по общей методике *a*. Выход 20%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.64–1.89 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 4.03–4.07 м (2H, CH₂N), 7.00 д.д [2H, H³(Py), ³J_{HH} = ⁴J_{HF} 2.8 Гц], 7.22–7.29 м [2H, H⁴(Py)], 8.14 уш.с [2H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.8 [CH(Ad)], 28.0 [CH(Ad)], 30.7 [CH₂(Ad)], 31.5 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 38.1 [CH₂(Ad)], 38.7 [2C, CH₂(Ad)], 42.1 (AdCH₂), 47.8 (CH₂N), 114.9 [2C, C³(Py)], 124.6 д [2C, C⁴(Py), ²J_{CF} 20.3 Гц], 135.1 д [2C, C⁶(Py), ²J_{CF} 24.5 Гц], 153.7 [2C, C²(Py)], 154.9 д [2C, C⁵(Py), ¹J_{CF} 251.2 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 370.216 [M + H]⁺. C₂₂H₂₆F₂N₃. M + H 370.209.

N-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-3-(трифторметил)пиридин-2-амин (19). Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-3-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), Cy-JosiPhos (4.9 мг). Выход 36%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.4 Гц], 1.65–1.89 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 3.43–3.48 м (2H, CH₂N), 4.81 уш.с (1H, NH), 6.56 д.д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 7.6, ³J_{HH} 5.3 Гц], 7.60 д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 7.6 Гц], 8.24 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.3 [CH₂(Ad)], 38.3 [CH₂(Ad)], 39.1 [2C, CH₂(Ad)], 40.1 (AdCH₂), 42.1 (CH₂N), 108.3 к [C³(Py), ²J_{CF} 30.4 Гц], 110.8 [C⁵(Py)], 124.4 к (CF₃, ¹J_{CF} 271.5 Гц), 134.8 к [C⁴(Py), ³J_{CF} 5.3 Гц], 151.6 [C⁶(Py)], 154.7 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 305.1867 [M – F]⁺. C₁₈H₂₄F₂N₂. M – F 305.1829.

N-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (20). Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Светло-желтое кристаллическое вещество, т.пл. 76–79°C. Выход 74%. По методике *b* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-4-(три-

фторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 79%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.55 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.4 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–1.80 м [3H, H(Ad)], 1.80–1.89 м [8H, H(Ad), AdCH₂], 3.26–3.31 м (2H, CH₂N), 5.10 уш.с (1H, NH), 6.56 уш.с [1H, H³(Py)], 7.73 д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 5.3 Гц], 8.18 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.3 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.1 [CH₂(Ad)], 38.2 [CH₂(Ad)], 39.0 [2C, CH₂(Ad)], 40.9 (AdCH₂), 41.8 (CH₂N), 103.1 [C³(Py)], 107.5 [C⁴(Py)], 122.6 к (CF₃, ¹J_{CF} 274.0 Гц), 140.9 к [C⁴(Py), ²J_{CF} 33.4 Гц], 148.6 д [C⁶(Py)], 158.0 [C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –65.50. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 325.1914 [M + H]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. M + H 325.1892.

N-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-4-(трифторметил)-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (20a). Получен в качестве второго продукта при синтезе соединения **20**. Выход 9%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.54 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.71–1.90 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 4.19–4.23 м (2H, CH₂N), 7.09 д [2H, H⁵(Py), ³J_{HH} 5.1 Гц], 7.38 уш.с [2H, H³(Py)], 8.48 д [2H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.1 Гц].

N-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (21). Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (1.2 мг), DavePhos (1.0 мг). Выход 41%. По методике *b* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 81%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.55 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.1 Гц], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–1.79 м [3H, H(Ad)], 1.80–1.90 м [8H, H(Ad), AdCH₂], 3.27–3.32 м (2H, CH₂N), 5.13 уш.с (1H, NH), 6.41 уш.с [1H, H³(Py)], 7.59 д.д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 8.9, ⁴J_{HH} 2.3 Гц], 8.30 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.2 [CH₂(Ad)], 38.2 [CH₂(Ad)], 39.0 [2C, CH₂(Ad)], 40.6 (AdCH₂), 41.9 (CH₂N), 105.7 [C³(Py)], 115.2 к [C⁵(Py), ²J_{CF} 32.9 Гц], 124.4 к (CF₃, ¹J_{CF} 269.8 Гц), 134.7 [C⁴(Py)], 145.6 к [C⁶(Py), ³J_{CF} 4.2 Гц], 160.2 [C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –61.28. Масс-

спектр (MALDI-TOF), m/z : 325.198 [$M + H$]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. $M + H$ 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-5-(трифторметил)-*N*-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (21a)**. Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (172.5 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 60%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 13.8 Гц], 1.61–1.90 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 4.21–4.25 м (2H, CH₂N), 7.29 д [2H, H³(Py), $^3J_{HH}$ 8.8 Гц], 7.76 д.д [2H, H⁴(Py), $^3J_{HH}$ 8.8, $^4J_{HH}$ 2.5 Гц], 8.50 уш.с [2H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 30.6 [CH₂(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 38.2 [CH₂(Ad)], 39.0 [2C, CH₂(Ad)], 42.2 (AdCH₂), 47.6 (CH₂N), 113.8 [2C, C³(Py)], 120.0 к [2C, C⁵(Py), $^2J_{CF}$ 33.0 Гц], 121.7 к [2C, CF₃, $^1J_{CF}$ 271.1 Гц], 134.3 д [2C, C⁴(Py)], 145.6 [2C, C⁶(Py)], 158.7 [2C, C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –68.49. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 470.214 [$M + H$]⁺. C₂₄H₂₆F₆N₃. $M + H$ 470.203

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (22)**. Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (172.5 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.9 мг), BINAP (5.9 мг). Выход 86%. По методике *b* получали взаимодействием амина **2** (90 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 89%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.54 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.3 Гц], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–1.78 м [3H, H(Ad)], 1.79–1.89 м [8H, H(Ad), AdCH₂], 3.25–3.29 м (2H, CH₂N), 4.87 уш.с (1H, NH), 6.52 д [1H, H³(Py), $^3J_{HH}$ 8.5 Гц], 6.90 д [1H, H⁵(Py), $^3J_{HH}$ 7.3 Гц], 7.53 т [1H, H⁴(Py), $^3J_{HHнабл}$ 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 28.0 [CH(Ad)], 28.1 [CH(Ad)], 31.6 [2C, CH₂(Ad)], 31.8 [2C, CH(Ad)], 32.3 [CH₂(Ad)], 38.3 [CH₂(Ad)], 39.1 [2C, CH₂(Ad)], 40.6 (AdCH₂), 41.8 (CH₂N), 108.6 [C³(Py)], 109.2 [C⁵(Py)], 121.4 к (CF₃, $^1J_{CF}$ 274.8 Гц), 138.3 [C⁴(Py)], 146.3 к [C⁶(Py), $^2J_{CF}$ 34.0 Гц], 158.6 [C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –68.66. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 325.177 [$M + H$]⁺. C₁₈H₂₄F₃N₂. $M + H$ 325.189.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)этил]-6-(трифторметил)-*N*-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (22a)**. Получен в качестве второго

продукта при синтезе соединения **22** по общей методике *a* взаимодействием амина **2** (45 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (46 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 12%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.52 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.6 Гц], 1.67–1.92 м [15H, H(Ad), AdCH₂], 4.23–4.27 м (2H, CH₂N), 7.24 д [2H, H³(Py), $^3J_{HH}$ 7.5 Гц], 7.41 д [2H, H⁵(Py), $^3J_{HH}$ 8.5 Гц], 7.69 т [2H, H⁴(Py), $^3J_{HHнабл}$ 8.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.2 [CH(Ad)], 31.6 [3C, CH₂(Ad)], 31.8 [CH₂(Ad)], 32.3 [CH₂(Ad)], 38.3 [CH₂(Ad)], 39.1 [2C, CH₂(Ad)], 42.2 (AdCH₂), 47.3 (CH₂N), 113.4 [2C, C³(Py)], 116.9 [2C, C⁵(Py)], 121.1 к (CF₃, $^1J_{CF}$ 274.2 Гц), 138.2 [2C, C⁴(Py)], 146.4 к [2C, C⁶(Py), $^2J_{CF}$ 34.8 Гц], 156.3 [2C, C²(Py)]. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: –68.57. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 470.188 [$M + H$]⁺. C₂₄H₂₆F₆N₃. $M + H$ 470.203.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-3-фторпиридин-2-амин (23)**. Получен по общей методике *a* взаимодействием амина **3** (41 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 76%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.56 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.9 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.81–1.96 м [9H, H(Ad)], 3.58 д.д (2H, CH₂N, $^3J_{HH}$ 7.5, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц), 4.51 уш.с (1H, NH), 6.45 д.д.д [1H, H⁵(Py), $^3J_{HH}$ 7.8, $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HF}$ 3.5 Гц], 7.08 д.д.д [1H, H⁴(Py), $^3J_{HF}$ 11.5, $^3J_{HH}$ 7.8, $^4J_{HH}$ 1.5 Гц], 7.87 д.д.д [1H, H⁶(Py), $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HH}$ 1.4, $^5J_{HF}$ 1.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.9 [CH(Ad)], 28.3 [CH(Ad)], 30.2 [2C, CH(Ad)], 31.7 [2C, CH₂(Ad)], 38.2 [CH₂(Ad)], 38.9 [2C, CH₂(Ad)], 44.3 (CH₂N), 44.5 [CH₂(Ad)], 111.2 [C⁵(Py)], 119.6 д [C⁴(Py), $^2J_{CF}$ 15.2 Гц], 142.7 д [C⁶(Py), $^4J_{CF}$ 6.8 Гц], 147.1 д [C³(Py), $^1J_{CF}$ 252.1 Гц], 149.9 д [C²(Py), $^2J_{CF}$ 11.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 261.1793 [$M + H$]⁺. C₁₆H₂₂FN₂. $M + H$ 261.1767.

***N*-[(Адамантан-2-ил)метил]-5-фторпиридин-2-амин (24)**. Получен по общей методике *b* взаимодействием амина **3** (83 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 75%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.56 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.3 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.81–1.94 м [9H, H(Ad)], 3.33 д (2H, CH₂Ad, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 4.45 уш.с (1H, NH), 6.34 уш.с [1H, H³(Py)], 7.18 д.д. [1H, H⁴(Py), $^3J_{HH} = ^3J_{HF}$ 8.3 Гц], 7.94 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.9 (Ad), 28.2 (Ad),

30.2 (2C, Ad), 31.7 (2C, Ad), 38.1 (Ad), 38.9 (2C, Ad), 44.3 (Ad), 45.2 (CH₂N), 107.0 уш.с [C³(Py)], 125.6 д [C⁴(Py), ²J_{CF} 20.3 Гц], 134.5 уш.д [C⁶(Py), ²J_{CF} 27.5 Гц], 155.9 [C²(Py)], 156.5 д [C⁵(Py), ¹J_{CF} 262.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 261.1735 [M + H]⁺. C₁₆H₂₂FN₂. M + H 261.1767.

N-[(Адамантан-2-ил)метил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (25). Получен по общей методике б взаимодействием амина 3 (83 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 64%. По общей методике А взаимодействием амина 3 (41 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (45 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (2.3 мг), DavePhos (1.9 мг) получен с выходом 81%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.58 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.5 Гц], 1.72–1.77 м [4H, H(Ad)], 1.83–1.96 м [9H, H(Ad)], 3.40 д.д (2H, CH₂N, ³J_{HH} 7.5, ³J_{HH} 5.6 Гц), 4.80 уш.с (1H, NH), 6.54 с [1H, H³(Py)], 6.71 [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 5.2 Гц], 8.19 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.2 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.8 (Ad), 28.2 (Ad), 30.2 (2C, Ad), 31.7 (2C, Ad), 38.1 (Ad), 38.8 (2C, Ad), 44.2 (Ad), 44.5 (CH₂N), 101.9 уш.с [C³(Py)], 107.8 уш.с [C⁵(Py)], 123.1 к (CF₃, ¹J_{CF} 273.0 Гц), 139.5 к [C⁴(Py), ²J_{CF} 33.7 Гц], 149.3 уш.с [C⁶(Py)], 159.3 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 311.1689 [M + H]⁺. C₁₇H₂₂F₃N₂. M + H 311.1735.

N-[(Адамантан-2-ил)метил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (26). Получен по общей методике б взаимодействием амина 3 (83 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.57 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.4 Гц], 1.73 уш.с [4H, H(Ad)], 1.80–1.95 м [9H, H(Ad)], 3.42 уш.д (2H, CH₂N, ³J_{HHнабл} 6.7 Гц), 5.02 уш.с (1H, NH), 6.43 уш.с [1H, H³(Py)], 7.55 д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 8.7 Гц], 8.36 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.5 (Ad), 28.5(Ad), 29.8 (2C, Ad), 31.3 (2C, Ad), 37.7 (Ad), 38.4 (2C, Ad), 43.8 (Ad), 44.1 [CH₂N], 105.4 уш.с [C³(Py)], 124.3 к (CF₃, ¹J_{CF} 268.9 Гц), 133.9 [C⁴(Py)], 145.6 уш.с [C⁶(Py)], 160.2 [C²(Py)], сигнал C⁵(Py) однозначно не отнесен из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 311.1702 [M + H]⁺. C₁₇H₂₂F₃N₂. M + H 311.1735.

N-[(Адамантан-2-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (27). Получен по общей методике б взаимодействием амина 3 (83 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 97%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.58 д [2H, H(Ad), J_{HH} 12.0 Гц], 1.74 уш.с [4H, H(Ad)], 1.82–1.95 м [9H, H(Ad)], 3.39 д.д (2H, CH₂N, ³J_{HH} 7.0, ³J_{HH} 5.9 Гц), 4.76 уш.с (1H, NH), 6.51 д [1H, H³(Py), ³J_{HH} 8.4 Гц], 6.89 д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 7.3 Гц], 7.52 т [1H, H⁴(Py), ³J_{HHнабл} 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.8 (Ad), 28.1 (Ad), 30.1 (2C, Ad), 31.7 (2C, Ad), 38.0 (Ad), 38.8 (2C, Ad), 44.4 (Ad), 44.5 (CH₂N), 108.3 [C³(Py)], 109.0 [C⁵(Py)], 121.6 к (CF₃, ¹J_{CF} 274.2 Гц), 138.1 [C⁴(Py)], 146.4 к [C⁶(Py), ²J_{CF} 33.7 Гц], 158.8 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 311.1793 [M + H]⁺. C₁₇H₂₂F₃N₂. M + H 311.1735.

N-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-3-фторпиридин-2-амин (28). Получен по общей методике а взаимодействием амина 4 (48 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 47%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.09 д.д (1H, AdCH₂, ²J_{HH} 14.2, ³J_{HH} 6.3 Гц), 1.17 д.д (1H, AdCH₂, ²J_{HH} 14.2, ³J_{HH} 4.2 Гц), 1.17 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.1 Гц), 1.54 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.57–1.67 м [6H, CH₂(Ad)], 1.81–1.96 м [3H, CH(Ad)], 3.02–3.10 м (1H, CHN), 4.30 уш.с (1H, NH), 6.42 д.д.д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 7.9, ³J_{HH} 4.9, ⁴J_{HF} 4.5 Гц], 7.06 д.д.д [1H, H⁴(Py), ³J_{HF} 11.4, ³J_{HH} 7.9, ⁴J_{HH} 1.4 Гц], 7.87 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 4.9 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.8 (CH₃), 28.6 [3C, CH(Ad)], 32.5 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH₂(Ad)], 41.9 (AdCH₂), 42.8 [3C, CH₂(Ad)], 52.7 (CHN), 110.8 [C⁵(Py)], 119.5 д [C⁴(Py), ²J_{CF} 15.2 Гц], 142.8 д [C⁶(Py), ⁴J_{CF} 5.9 Гц], 146.9 д [C³(Py), ¹J_{CF} 252.1 Гц], 147.9 д [C²(Py), ²J_{CF} 11.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.2058 [M + H]⁺. C₁₈H₂₆FN₂. M + H 289.2080.

N-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-5-фторпиридин-2-амин (29). Получен по общей методике б взаимодействием амина 4 (97 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 67%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.14 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.1 Гц), 1.24–1.29 м (2H, AdCH₂), 1.52 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.57–1.67 м [6H, CH₂(Ad)],

1.90 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.81 уш.с (1H, CHN), 4.22 уш.с (1H, NH), 6.28 уш.с [1H, H³(Py)], 7.16 д.д. [1H, H⁴(Py)], ³J_{HH} = ³J_{HF} 7.8 Гц], 7.94 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.4 (CH₃), 28.8 [2C, CH(Ad)], 32.4 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH₂(Ad)], 42.9 [3C, CH₂(Ad)], 43.4 (AdCH₂), 52.6 (CHN), 106.7 уш.с [C³(Py)], 125.1 д [C⁴(Py), ²J_{CF} 20.5 Гц], 134.7 д [C⁶(Py), ²J_{CF} 22.1 Гц], 153.0 уш.д [C⁵(Py), ¹J_{CF} 236.6 Гц], 154.6 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.213 [*M* + H]⁺. C₁₈H₂₆FN₂. *M* + H 289.208.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (30).** Получен по общей методике б взаимодействием амина 4 (97 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 56%. По общей методике а взаимодействием амина 4 (48 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (45 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (2.3 мг), DavePhos (1.9 мг) получен с выходом 75%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.18 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.3 Гц), 1.31 д (2H, AdCH₂, ³J_{HH} 5.9 Гц), 1.54 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.59–1.69 м [6H, CH₂(Ad)], 1.93 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.95 септ. (1H, CHN, ³J_{HHнабл} 6.6 Гц), 4.51 уш.д (1H, NH, ³J_{HHнабл} 7.8 Гц), 6.48 с [1H, H³(Py)], 6.69 [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 5.2 Гц], 8.20 д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 5.2 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.3 (CH₃), 28.6 [2C, CH(Ad)], 32.5 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH₂(Ad)], 42.9 [3C, CH₂(Ad)], 43.1 (AdCH₂), 52.6 (CHN), 102.3 [C³(Py)], 107.4 [C⁵(Py)], 123.2 к (CF₃, ¹J_{CF} 272.8 Гц), 139.5 к [C⁴(Py), ²J_{CF} 33.2 Гц], 149.7 [C⁶(Py)], 157.9 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.191 [*M* + H]⁺. C₁₉H₂₆F₃N₂. *M* + H 339.205.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (31).** Получен по общей методике б взаимодействием амина 4 (97 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 53%. По общей методике а взаимодействием амина 4 (48 мг) с 2-бром-5-(трифторметил)пиридином (45 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (2.3 мг), DavePhos (1.9 мг) получен с выходом 51%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.20 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.3 Гц), 1.30–1.36 м (2H, AdCH₂), 1.53 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.58–1.69 м [6H,

CH₂(Ad)], 1.93 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.95 уш.с (1H, CHN), 5.07 уш.с (1H, NH), 6.41 д [1H, H³(Py), ³J_{HH} 8.3 Гц], 7.59 д [1H, H⁴(Py), ³J_{HH} 8.3 Гц], 8.28 с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.1 (CH₃), 28.4 [2C, CH(Ad)], 32.3 [C(Ad)], 36.7 [3C, CH₂(Ad)], 42.5 [3C, CH₂(Ad)], 42.7 (AdCH₂), 52.2 (CHN), 106.0 уш.с [C³(Py)], 124.8 к (CF₃, ¹J_{CF} 269.1 Гц), 133.9 [C⁴(Py)], 146.0 [C⁶(Py)], 159.2 [C²(Py)], сигнал C⁵(Py) однозначно не отнесен из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.188 [*M* + H]⁺. C₁₉H₂₆F₃N₂. *M* + H 339.205.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (32).** Получен по общей методике б взаимодействием амина 4 (97 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 67%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.17 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 1.26 д.д (1H, AdCH₂, ²J_{HH} 14.4, ³J_{HH} 4.3 Гц), 1.32 д.д (1H, AdCH₂, ²J_{HH} 14.4, ³J_{HH} 7.2 Гц), 1.53 уш.с [6H, CH₂(Ad)], 1.58–1.68 м [6H, CH₂(Ad)], 1.92 уш.с [3H, CH(Ad)], 3.86–3.97 м (1H, CHN), 4.57 д (1H, NH, ³J_{HH} 7.6 Гц), 6.47 д [1H, H³(Py), ³J_{HH} 8.4 Гц], 6.85 д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 7.3 Гц], 7.49 т [1H, H⁴(Py), ³J_{HHнабл} 7.9 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 23.2 (CH₃), 28.5 [2C, CH(Ad)], 32.4 [C(Ad)], 36.9 [3C, CH₂(Ad)], 42.8 [3C, CH₂(Ad)], 42.9 (AdCH₂), 52.5 (CHN), 108.1 [C³(Py)], 109.3 [C⁵(Py)], 121.7 к (CF₃, ¹J_{CF} 274.0 Гц), 137.8 [C⁴(Py)], 146.6 к [C⁶(Py), ²J_{CF} 33.0 Гц], 157.5 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.214 [*M* + H]⁺. C₁₉H₂₆F₃N₂. *M* + H 339.205.

***N*-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-3-фторпиридин-2-амин (33).** Получен по общей методике а взаимодействием амина 5 (48 мг) с 2-бром-3-фторпиридином (35 мг) в присутствии Pd(dba)₂ (4.6 мг), DavePhos (3.5 мг). Выход 63%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.97 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.7 Гц), 1.40 д [1H, H(Ad), ³J_{HH} 10.7 Гц], 1.47–1.57 м [2H, H(Ad)], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.76–1.95 м [7H, H(Ad)], 2.01–2.05 м [1H, H(Ad)], 2.05–2.12 м (1H, AdCH), 3.18 д.д.д (1H, CH₂N, ²J_{HH} 12.8, ³J_{HH} 8.0, ³J_{HH} 5.8 Гц), 4.56 уш.с (1H, NH), 6.45 д.д.д [1H, H⁵(Py), ³J_{HH} 7.7, ³J_{HH} 4.9, ⁴J_{HF} 3.4 Гц], 7.09 д.д.д [1H, H⁴(Py), ³J_{HF} 11.5, ³J_{HH} 7.7, ⁴J_{HH} 1.4 Гц], 7.86 д.д.д [1H, H⁶(Py), ³J_{HH} 4.9, ⁴J_{HH} 1.4, ⁵J_{HF} 1.0 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.0 (CH₃), 27.7 (Ad), 27.9

(Ad), 29.1 (Ad), 29.2 (Ad), 31.7 (Ad), 32.1 (Ad), 32.5 (Ad), 38.2 (Ad), 39.1 (Ad), 39.3 (Ad), 44.8 (CH₂N), 47.4 (Ad), 111.2 [C⁵(Py)], 119.5 д [C⁴(Py)], ²J_{CF} 15.2 Гц], 142.7 д [C⁶(Py)], ⁴J_{CF} 5.9 Гц], 147.4 д [C³(Py)], ¹J_{CF} 251.2 Гц], 149.1 д [C²(Py)], ²J_{CF} 11.0 Гц]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.215 [M + H]⁺. C₁₈H₂₆FN₂. M + H 289.208.

N-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-5-фторпиридин-2-амин (34). Получен по общей методике б взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-5-фторпиридином (110 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 65%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.94 уш.с (3H, CH₃), 1.38 д [1H, H(Ad)], ³J_{HH} 9.4 Гц], 1.48–1.56 м [2H, H(Ad)], 1.71 уш.с [4H, H(Ad)], 1.75–2.03 м [9H, H(Ad), AdCH], 2.95 уш.с (1H, CH₂N), 3.32 уш.с (1H, CH₂N), 4.65 уш.с (1H, NH), 6.42 уш.с [1H, H³(Py)], 7.18 уш.с [1H, H⁴(Py)], 8.00 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.6 (CH₃), 27.3, 27.5, 28.7, 28.9, 31.3, 31.7, 31.8, 37.8, 38.7, 38.9, 46.4, 46.9, 106.5 уш.с [C³(Py)], 124.6 уш.с [C⁴(Py)], 133.8 уш.с [C⁶(Py)], 155.8 [C²(Py)], сигнал C⁵(Py) однозначно не отнесен из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 289.221 [M + H]⁺. C₁₈H₂₆FN₂. M + H 289.208.

N-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (35). Получен по общей методике б взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-4-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 75%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.97 д (3H, CH₃), ³J_{HH} 6.5 Гц], 1.39 д [1H, H(Ad)], ³J_{HH} 10.8 Гц], 1.49–1.57 м [2H, H(Ad)], 1.72 уш.с [4H, H(Ad)], 1.74–2.07 м [9H, H(Ad), AdCH], 2.96–3.04 м (1H, CH₂N), 3.42 д (1H, CH₂N), ²J_{HH} 12.2 Гц], 4.94 уш.с (1H, NH), 6.54 уш.с [1H, H³(Py)], 6.70 уш.с [1H, H⁵(Py)], 8.19 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.0 (CH₃), 27.6, 27.8, 29.0, 29.3, 31.6, 32.0, 32.1, 38.1, 39.0, 39.2, 46.1, 47.1, 101.9 уш.с [C³(Py)], 107.6 уш.с [C⁵(Py)], 123.0 к (CF₃), ¹J_{CF} 272.9 Гц], 139.5 к [C⁴(Py)], ²J_{CF} 32.9 Гц], 149.4 [C⁶(Py)], 159.4 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.187 [M + H]⁺. C₁₉H₂₆F₃N₂. M + H 339.205.

N-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (36). Получен по общей методике б взаимодействием амина **5** (97 мг) с

2-бром-5-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 71%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.95 уш.с (3H, CH₃), 1.34–2.05 м [16H, H(Ad), AdCH], 2.99 уш.с (1H, CH₂N), 3.41 уш.с (1H, CH₂N), 5.20 уш.с (1H, NH), 6.52 уш.с [1H, H³(Py)], 7.58 уш.с [1H, H⁴(Py)], 8.01 уш.с [1H, H⁶(Py)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.0 (CH₃), 27.6, 27.8, 29.0, 29.3, 31.6, 32.1, 32.2, 38.1, 39.0, 39.2, 46.0, 47.2, 134.3 [C⁴(Py)], 145.7 [C⁶(Py)], 160.7 [C²(Py)], сигналы C³(Py), C⁵(Py) и CF₃ однозначно не отнесены из-за уширения сигнала. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.195 [M + H]⁺. C₁₉H₂₆F₃N₂. M + H 339.205.

N-[2-(Адамантан-2-ил)пропил]-6-(трифторметил)пиридин-2-амин (37). Получен по общей методике б взаимодействием амина **5** (97 мг) с 2-бром-6-(трифторметил)пиридином (141 мг) в присутствии CuI (19 мг), 2-изобутирилциклогексанона (34 мг). Выход 69%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.94 д (3H, CH₃), ³J_{HH} 6.5 Гц], 1.37 д [1H, H(Ad)], ³J_{HH} 10.5 Гц], 1.48–1.56 м [2H, H(Ad)], 1.71 уш.с [4H, H(Ad)], 1.73–2.08 м [9H, H(Ad), AdCH], 2.93 уш.с (1H, CH₂N), 3.46 уш.с (1H, CH₂N), ²J_{HHнабл} 11.7 Гц], 4.89 уш.с (1H, NH), 6.50 д (1H, H³(Py)), ³J_{HH} 8.4 Гц], 6.86 д (1H, H⁵(Py)), ³J_{HH} 7.2 Гц], 7.48 т [1H, H⁴(Py)], ³J_{HHнабл} 7.8 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.9 (CH₃), 27.6, 27.9, 29.0, 29.2, 31.6, 32.0, 32.1, 38.1, 39.0, 39.2, 46.0, 47.1, 108.4 [C³(Py)], 109.2 [C⁵(Py)], 121.7 к (CF₃), ¹J_{CF} 273.7 Гц], 138.0 [C⁴(Py)], 146.4 к [C⁶(Py)], ²J_{CF} 33.5 Гц], 158.9 [C²(Py)]. Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 339.216 [M + H]⁺. C₁₉H₂₆F₃N₂. M + H 339.205.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования показано, что оптимальная каталитическая система для гетероарилрования адамантансодержащих аминов замещенными 2-бромпиридинами – Pd(dba)₂–DavePhos, причем в случае отсутствия пространственных препятствий в реагентах предпочтительно использовать 1 мол % катализатора для минимизации процесса образования *N,N*-дипиридинилпроизводных, а при увеличении стерических затруднений в реагентах следует увеличить количество катализатора до 2–4 мол %. Максимальные выходы по данному способу в наиболее благоприятных ситуациях достигают 90 и более процентов. В случае небольших

стерических препятствий конкурентоспособно медь-катализируемое гетероарилирование при использовании каталитической системы CuI–2-изобутирилциклогексанон, однако для достижения хороших выходов требуется использование 20:40 мол %. При этом в лучших случаях выходы могут превышать 80%, а реакции с участием пространственно незатрудненного амина **2** привели к продуктам гетероарилирования с выходами 79–89%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-03-00888.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ляхович М.С., Мурашкина А.В., Аверин А.Д., Абель А.С., Малошицкая О.А., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 829–840. [Lyakhovich M.S., Murashkina A.V., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 737–747.] doi 10.1134/S1070428019060010
2. Gillis E.P., Eastman K.J., Hill M.D., Donnelly J.D., Meanwell N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
3. Swallow S. *Prog. Med. Chem.* **2015**, *54*, 65–133. doi 10.1016/bs.pmch.2014.11.001
4. Knight D. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2004**, *5*, 557–562.
5. Kang S., Min H.-J., Kang M.-S., Jung M.-G., Kim S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1748–1751. doi 10.1016/j.bmcl.2013.01.055
6. Nenajdenko V.G., Muzalevskiy V.M., Shastin A.V. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 973–1050. doi 10.1021/cr500465n
7. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьякова Е.В., Платонова, П.В. Никульшина, А.С. Виноградова Я.В. Зонова В.М. Карпова Т.В. Меженкова В.Е., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарева А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. *Усп. хим.* **2019**, *88*, 425–569. [Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov, V.E., Nikul'shin, P.V., Vinogradov A.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dil'man A.D., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D.V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Ya., Obydennov D.L., Usachev S.A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 425–569] doi 10.1070/RCR4871
8. Hutchinson J. H., Rowbottom M.W., Lonergan D., Darlington J., Prodanovich P., King C.D., Evans J.F., Bain G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 423–427. doi 10.1021/acsmedchemlett.7b00014
9. Evecen M., Kara M., Idil O., Tanak H. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1137*, 206–215. doi 10.1016/j.molstruc.2017.02.060
10. Kivitz A.J., Gutierrez-Ureña S.R., Poiley J., Genovese M.C., Kristy R., Shay K., Wang X., Garg J.P., Zubrzycka-Sienkiewicz A. *Arthritis Rheumatol.* **2017**, *69*, 709–719. doi 10.1002/art.39955
11. Leovac V.M., Rodić M.V., Jovanović L.S., Joksović M.D., Stanojković T., Vujčić M., Sladić D., Marković V., Vojinović-Ješić L.S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 882–895. doi 10.1002/ejic.201403050
12. Liu S., Qian P., Wan F.-X., Shi Y.-H., Jiang L. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 330–334. doi 10.1002/jccs.201800259
13. Ryu J.H., Kim S., Han H.Y., Son H.J., Lee H.J., Shin Y.A., Kim J.-S., Park H.-g. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 695–700. doi 10.1016/j.bmcl.2014.11.074
14. Rohde J.J., Pliushchev M.A., Sorensen B.K., Wodka D., Shuai Q., Wang J., Fung S., Monzon K.M., Chiou W.J., Pan L., Deng X., Chovan L.E., Ramaiya A., Mullally M., Henry R.F., Stolarik D.F., Imade H.M., Marsh K.C., Beno D.W.A., Fey T.A., Droz B.A.,

- Brune M.E., Camp H.S., Sham H.L., Frevert E.U., Jacobson P.B., Link J.T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149–164. doi 10.1021/jm0609364
15. Sorensen B., Rohde J., Wang J., Fung S., Monzon K., Chiou W., Pan L., Deng X., Stolarik D., Frevert E.U., Jacobson P., Link J.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5958–5962. doi 10.1016/j.bmcl.2006.08.129
16. Collins K.C., Janda K.D. *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 593–600. doi 10.1021/bc500016k
17. Sambiaro C., Marsden S.P., Blacker A.J., McGowan P.C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550. doi 10.1039/C3CS60289C
18. Okano K., Tokuyama H., Fukuyama T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13650–13663. doi 10.1039/C4CC03895A
19. Junge K., Wienhöfer G., Beller M., Tlili A., Evano G., Taillefer M., Kempe R., Malbertz C., Klankermayer J. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Three Volumes*. 3rd Edn. Eds. B. Cornils, W.A. Herrmann, M. Beller, R. Paciello. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. **2017**, 691–808. doi 10.1002/9783527651733.ch10
20. Shaughnessy K.H., Ciganek E., De Vasher R.B., Denmark S.E. *Copper-Catalyzed Amination of Aryl and Alkenyl Electrophiles*. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. **2017**.
21. Neetha M., Saranya S., Ann Harry N., Anilkumar G. *ChemistrySelect*. 2020, *5*, 736–753. doi 10.1002/slct.201904436
22. Abel A.S., Averin A.D., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2017**, *49*, 5067–5080. doi 10.1055/s-0036-1590860
23. Abel A.S., Kotovshchikov Y.N., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Heterocycles*. **2019**, *99*, 1342–1354. doi 10.3987/COM-18-S(F)64
24. Lyakhovich M.S., Averin A.D., Grigorova O.K., Roznyatovsky V.A., Maloshitskaya O.A., Beletskaya I.P. *Molecules*. **2020**, *25*, 1084–1103. doi 10.3390/molecules25051084
25. Averin A.D., Ranyuk E.R., Golub S.L., Buryak A.K., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2007**, *2007*, 2215–2221. doi 10.1055/s-2007-983760
26. Новиков С.С., Хардин А.П., Радченко С.С., Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Блинов В.Ф., Горелов В.И., Замах В.П. Пат. СССР 682507 (**1978**). С.А. **1979**, *91*, P193887e.
27. Новаков И.А., Радченко С.С., Бирзниецс К.А., Бореко Е.И., Владыко Г.В., Коробченко Л.В. *Хим.-фарм. ж.* **1987**, *21*, 454–458. [Novakov I.A., Kulev I.A., Radchenko S.S., Birznieks K.A., Boreko E.I., Vladyko G.V., Korobchenko L.V. *Pharm. Chem. J.* **1987**, *21*, 287–291.] doi 10.1007/BF00767400
28. Попов Ю.В., Мохов В.М., Танкабекян Н.А. *ЖПХ*. **2013**, *86*, 435–440.
29. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Савельев Е.Н., Потаенкова Е.А., Шилин А.К. Пат. RU 2495020 С1 (**2013**). РФ.
30. Ukaï T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253–266. doi 10.1016/S0022-328X(00)91277-4
31. Абель А.С., Аверин А.Д., Анохин М.В., Малошицкая О.А., Бутов Г.М., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 319–326. [Abel A.S., Averin A.D., Anokhin M.V., Maloshitskaya O.A., Butov G.M., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 301–308.] doi 10.1134/S1070428015030021

Arylation of Adamantaneamines: XI. Comparison of the Efficiency of the Catalysis by Palladium and Copper Complexes in the Reactions of Adamantaneamines with Fluorine-containing Derivatives of 2-Bromopyridine

M. S. Lyakhovich^a, A. V. Murashkina^a, S. P. Panchenko^a, A. D. Averin^{a, b, *}, A. S. Abel^a,
O. A. Maloshitskaya^a, E. N. Savelyev^c, B. S. Orlinson^c, I. A. Novakov^c, and I. P. Beletskaya^{a, b}

^a Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory, 1/3, Moscow 119991 Russia

*e-mail: alexaveron@yandex.ru

^b A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS,
Leninskii prosp., 31/4, Moscow, 119991 Russia

^c Volgograd State Technical University, prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia

Received April 15, 2021; revised April 17, 2021; accepted April 17, 2021

Using previously optimized catalytic systems the comparison of the efficiency of the catalysis by Pd(0) and Cu(I) in the reactions of adamantaneamines with fluoro- and trifluoromethyl-substituted 2-bromopyridines was carried out. The reactions revealed that in the case of the absence of the steric hindrances in the starting compounds the results of the copper-catalyzed reactions are comparable with that of the palladium-catalyzed processes. In some cases the yields of the target *N*-heteroarylated compounds in copper-catalyzed reactions were found to be even higher what can be explained by the formation of side *N,N*-diheteroarylated products under palladium-catalyzed conditions. Alternatively, in the case of 2-bromopyridines with *ortho*-substituents like fluorine or trifluoromethyl group only palladium catalyzed reactions are efficient.

Keywords: adamantane, amines, pyridine, amination, homogeneous catalysis, palladium and copper complexes

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: Х.¹ 1-[1-(4-ИЗОБУТИЛФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3-*R* МОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Б. П. Гладких^a, В. С. Дьяченко^a, В. В. Бурмистров^a, Г. М. Бутов^{b, *}

^a ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

^b ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

*e-mail: butov@volpi.ru

Поступила в редакцию 12.02. 2021 г.

После доработки 27.02.2021 г.

Принята к публикации 28.02.2021 г.

Реакцией 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензола с различными аминами, а также, 1-(4-изобутилфенил)этанамин с галогенсодержащими ароматическими изоцианатами синтезирована серия мочевины, содержащих в своей структуре ибупрофеновый фрагмент. Выходы целевых продуктов составили до 95%. Синтезированные мочевины являются потенциальными мультитаргетными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

Ключевые слова: ибупрофен, мочевина, галогенсодержащие фенилизоцианаты, растворимая эпоксидгидролаза, циклооксигеназа

DOI: 10.31857/S0514749221050049

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы перспективной мишенью для лечения невропатической боли у человека и млекопитающих служит растворимая эпоксидгидролаза (sEH, К.Ф. 3.3.2.10) [2, 3]. sEH участвует в метаболизме эпоксиэйкозатриеновых кислот до соответствующих вичинальных диолов в результате реакции с молекулой воды [4]. Эти эйкозаноиды, как правило, недолговечны, они быстро превращаются из эпоксидов в менее активные или неактивные дигидроксиэйкозатриеновые кислоты. Следовательно, они действуют как гормоны короткого действия, то есть работают локально, чтобы регулировать функцию клеток, которые их производят (аутокринные агенты) или соседних клеток (паракринные агенты). Соединения, проявляющие

наилучшую ингибирующую активность в отношении sEH, представляют собой молекулы, в структуре которых содержится уреидный фрагмент.

Эйкозаноиды наиболее изучены на животных, где они демонстрируют способность снижать артериальное давление, возможно, за счет стимуляции артериальной вазорелаксации и ингибирования задержки солей и воды почками, для уменьшения внутрисосудистого объема крови. В этих моделях эйкозаноиды предотвращают артериальные окклюзионные заболевания, такие, как сердечные приступы и мозговые инсульты, не только за счет своего антигипертензивного действия, но, возможно, также, за счет их противовоспалительного воздействия на кровеносные сосуды, ингибирование активации тромбоцитов и, следовательно, свертывания крови, и содействия профибринолитическому удалению сгустков крови [5–8].

¹ Сообщение IX см. [1].

Однако не все эйкозаноиды – хорошие субстраты для sEH. Например, 5,6-ЕЕТ (5,6-эпоксиэйкозатриеновая кислота) в клетках быстрее метаболизируется циклооксигеназой-2 с образованием 5,6-эпоксипростагландина F_{1a} [9]. Циклооксигеназа (COX) – фермент участвующий в превращении арахидоновой кислоты в простагландин H₂, важный предшественник простаглицлина, главным образом образующийся при воспалении [10]. Одним из наиболее известных ингибиторов циклооксигеназы выступает 2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота **1** (ибупрофен).

Ибупрофен – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), использующийся для лечения боли, лихорадки и воспаления. Действие ибупрофена в основном проявляется в ингибировании COX, что приводит к снижению синтеза простагландинов, участвующих в опосредовании воспаления [11]. Также, ибупрофен используется при таких воспалительных заболеваниях как, ювенильный идиопатический артрит и ревматоидный артрит [12, 13] и перикардит [14, 15]. Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь (*R,S*)-энантиомеров. *R*-энантиомер подвергается превращению в *S*-энантиомер *in vivo*. Считается, что *S*-энантиомер – более фармакологически активен [16].

Известна работа [17], авторы которой предлагают синтез ингибиторов 5-липоксигеназы, путем модификации уже известных лекарственных препаратов, таких как напроксен, ибупрофен и индометацин. Все соединения относятся к классу НПВП.

Синтез биологически активных соединений на основе известных лекарственных препаратов, где они используются как полупродукты, – перспективное направление в медицинской химии. Создание таких молекул позволяет также предположить, что при их метаболизме могут получаться соединения с проверенными фармакологическими

и токсикологическими свойствами. Повышается и технологичность синтеза, так как полупродукты уже получают в промышленных масштабах.

В этой связи, нами был осуществлен синтез мочевины, содержащих в своей структуре фрагмент молекулы ибупрофена, а также парацетамола, целекоксиба, амантадин и римантадина. Вполне вероятно, что синтезированные соединения могут служить мультитаргетными препаратами, то есть проявлять ингибирующую активность не только в отношении растворимой эпоксидгидролазы sEH, но и влиять на синтез простагландинов, путем подавления двух изоформ фермента циклооксигеназы. Мультитаргетность – актуальное направление современной медицинской химии, привлекающее внимание все большего числа ученых [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя синтез из ибупрофена **1** соответствующего изоцианата уже был описан ранее [17], в указанной работе, образующийся 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензол **2** использовали для дальнейших превращений без выделения и изучения физико-химических свойств и спектров. Нами изоцианат **2** был впервые выделен в чистом виде и охарактеризован методами ЯМР-спектроскопии ¹H и ¹³C и хромато-масс спектрометрии. Кроме того при синтезе осуществлена замена растворителя с бензола на менее токсичный и не канцерогенный толуол. Синтез изоцианата **2** был проведен по одностадийному методу из ибупрофена **1** и дифенилфосфорил азиды (ДФФА), как источника азидной группы (схема 1). Продукт очищали экстракцией безводным диэтиловым эфиром. Выход составил 88%. В спектрах ЯМР ¹³C химический сдвиг углерода изоцианатной группы составляет 120.34 м.д.

Изоцианат **2** далее использовали для синтеза 1,3-дизамещенных мочевины **4a–d** с участием 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)пирозол-1-ил]бензолсульфонамида **3a** (целекоксиб),

Схема 1

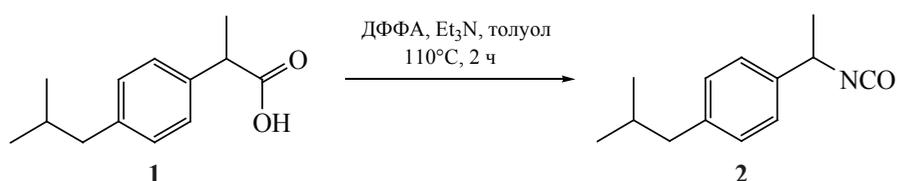
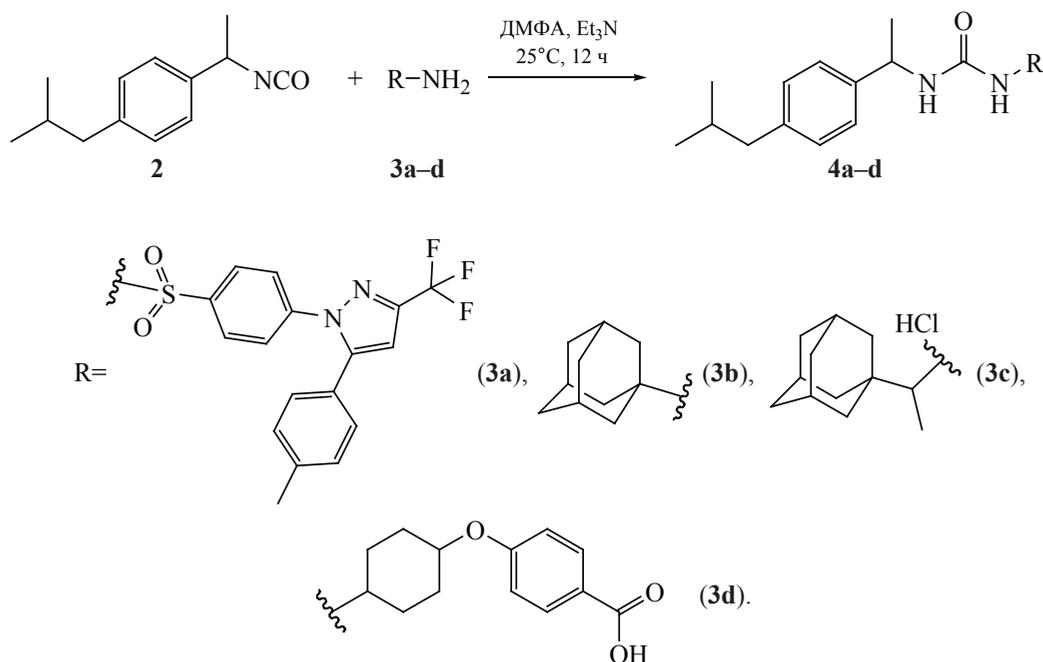


Схема 2



1-аминоадамантаном **3b** (амантадин), гидрохлоридом 1-(адамтан-1-ил)этан-1-амина **3c** (римантадин, схема 2), а также с *N*-(4-гидроксифенил)ацетамидом **3e** (парацетамол, схема 3), – известными лекарственными препаратами. Кроме того, применяли *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойную кислоту **3d**, мочевины на основе которой проявляют высокую ингибирующую активность в отношении sEH [19].

Из изоцианата **2** была получена симметричная мочевина **4f** взаимодействием с диазобициклоундеценом (DBU) при комнатной температуре в течение 12 ч с выходом 92% (схема 4).

Изоцианат **2** был использован для получения соответствующего 1-(4-изобутилфенил)этан-1-амина гидрохлорида **5** (схема 5). Синтез проводили путем перемешивания изоцианата **2** в смеси толуола и концентрированной HCl (20:1) при комнатной

Схема 3

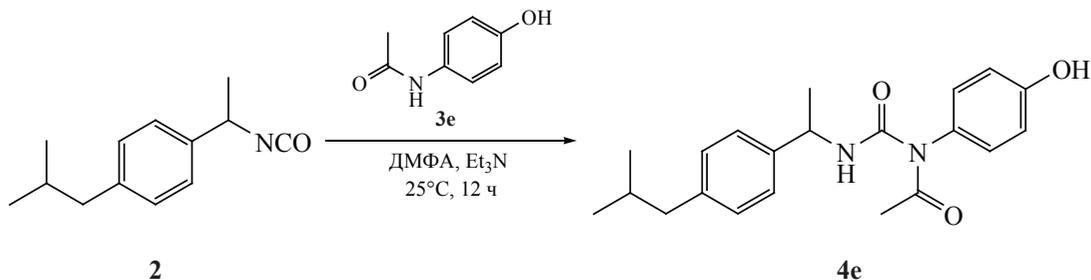


Схема 4

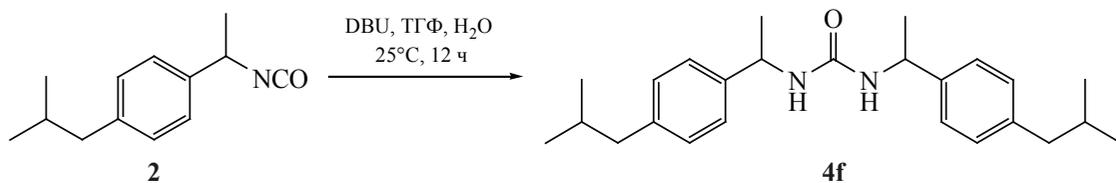


Схема 5

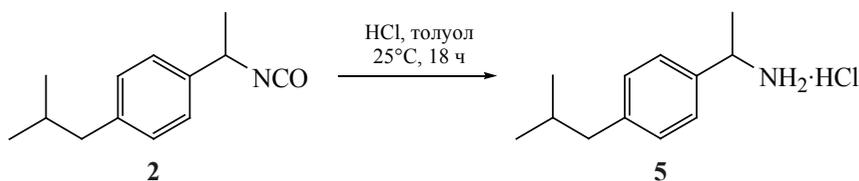
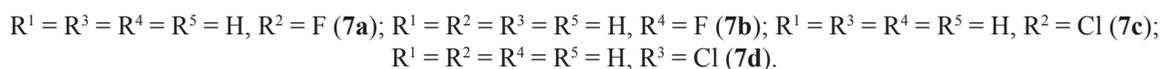
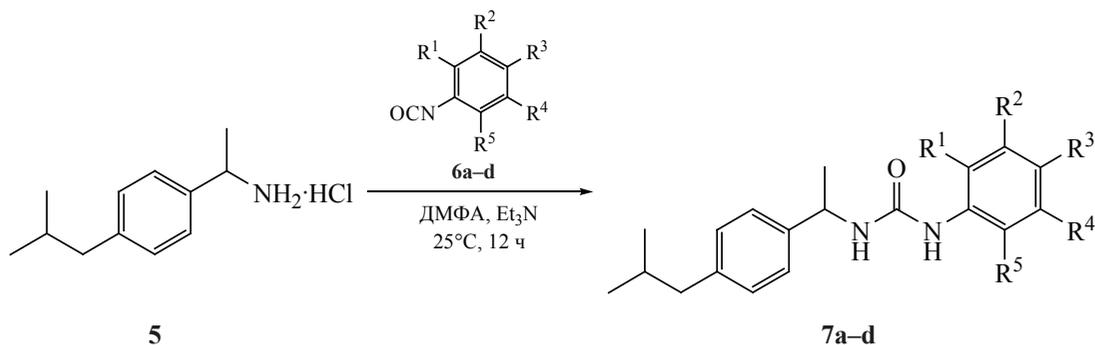


Схема 6



температуре в течение 18 ч. Выход составил 98%, свойства амина **5** совпадают с литературными данными [17].

Из амина **5** были синтезированы 1,3-дизамещенные мочевины **7a-d** по реакции с галогензамещенными ароматическими изоцианатами **6a-d** (схема 6).

Синтез осуществляли в среде безводного ДМФА в течение 12 ч при комнатной температу-

ре. Выходы составили 39–92%. Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ¹H, ¹³C, а также масс-спектрометрией. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **4a-g** и **7a-d** представлены в таблице.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a-f** и **7a-d** присутствует характерный сигнал в области 5.72–7.43 м.д. соответствующий протону NH мочевиной группы связанной с фрагментом молекулы

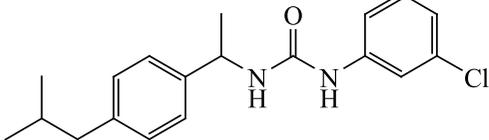
Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **4a-g** и **7a-d**

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
4a		584	6.89	65–67	39
4b		382	6.27	207–209	42

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
4c		354	5.93	200–201	83
4d		438	5.52	192–193	69
		412	5.18	250–255 [19]	–
		438	4.92	244–273 [19]	–
4e		354	3.83	165–167	83
4f		380	6.27	85–87	92
7a		314	4.82	100–102	53
7b		314	4.87	130–132	81
7c		330	5.33	119–121	47

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
7d		330	5.36	120–121	75

^a Рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics

ибупрофена. В спектрах соединений **7a–d** присутствует также характерный сигнал в области 7.99–8.69 м.д. соответствующий протону NH мочевиной группы связанной с ароматическим кольцом. В соединениях **4b–c** сигнал в области 5.50 м.д. соответствует протону NH мочевиной группы, связанной с молекулой адамантана.

Рассчитанный коэффициент липофильности log P для соединений **4a–f** и **7a–d** находится в пределах 3.83–6.89. Коэффициент липофильности мочевины **4d** на 0.34 единиц выше чем у аналогичной мочевины, содержащей вместо фрагмента молекулы ибупрофена, – адамантан и на 0.6 выше чем у аналогичной мочевины, полученной из 4-(трифторметокси)фенилизоцианата.

Температуры плавления мочевины **7a–d** находятся в пределах 100–132°C. При наличии в кольце атомов хлора температура плавления практически не зависит от его положения, а от положения атома фтора возрастает в ряду *орто*- < *мета*- < *пара*-. Температура плавления мочевины **7a–b** на 94–97°C ниже, чем у аналогичных соединений, но полученных на основе 1-аминоадамантана и на ~90°C ниже чем у аналогичных мочевины полученных из 1-аминометиладамантана [20].

Температура плавления мочевины **4d** на 62°C ниже, чем у аналогичной мочевины, полученной на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана и почти на 80°C ниже, чем у аналогичной мочевины, полученной на основе 4-(трифторметокси)фенилизоцианата [19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), 3-хлорфенилизоцианат (99%, CAS 2909-38-8), 1-аминоадамантан (97%, CAS 768-94-5), 1-(ада-

мантан-1-ил)этан-1-амин гидрохлорид (99%, CAS 1501-84-4), 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота **1** (ибупрофен, 99%, CAS 15687-27-1), с *N*-(4-гидроксифенил)-ацетамид **3e** (парацетамол, 98%, CAS 103-90-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 4-фторфенилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5), 2-хлорфенилизоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы Alfa Aesar использовали без очистки.

транс-4-Амино-(циклогексилокси)бензойная кислота получена по известной методике [19]. 4-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]-бензолсульфонамид **3a** (целекоксиб, CAS 169590-42-5) был выделен из соответствующего аптечного препарата в соответствии с Государственной Фармакопией Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания. Свойства соединения **3a** соответствовали литературным данным [21].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-*d*₆; химические сдвиги ¹H приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA 100 (Stanford Research Systems, США).

1-Изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензол (2). К смеси 3.0 г (14.0 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (**1**) и 1.47 г (14.0 ммоль) триэтиламина в 30 мл безводного толуола прика-

пывали в течение 10 мин 4.2 г (14.0 ммоль) дифенилфосфорилиазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 минут до полного прекращения выделения азота. Тoluол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 2.65 г (88%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.62 д (3H, CH_3CHN , J 6.7 Гц), 1.84–1.94 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.50 д (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 4.75 к (1H, CH_3CHN , J 6.7 Гц), 7.17 д (2H, 2,6-С аром., J 6.6 Гц), 7.26 д (2H, 3,5-С аром., J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 22.33 (2C, CH_3CHCH_3), 25.93 (CH_3CHN), 30.16 (CH_3CHCH_3), 45.01 (CH_2), 54.41 (CH_3CHN), 120.34 (NCO), 125.08 (2C, 2,6-С Ph), 129.44 (2C, 3,5-С Ph), 139.78 (4-С Ph), 141.35 (1-С Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 203 (50.0) $[M]^+$, 188 (100) $[M - \text{CH}_3]^+$, 160 (85.0) $[M - i\text{-Pr}]^+$, 146 (100) $[M - i\text{-Bu}]^+$, 132 (15.0) $[M - \text{Et-NCO}]^+$. Найдено, %: С 76.78; Н 8.40; N 6.93. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 76.81; Н 8.43; N 6.89. M 203.29.

***N*-{[1-(4-Изобутилфенил)этил]карбамоил}-4-[5-(*n*-толил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (4a).** К 0.2 г (0.52 ммоль) 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензолсульфон-амида (3a) в 5 мл диметилформамида прибавляли 0.1 г (0.52 ммоль) 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензола (2) и 0.2 мл триэтиламина. 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 0.117 г (39%), т.пл. 65–67°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.84 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.32 д (3H, CH_3CHN , J 6.7 Гц), 1.76–1.83 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.32 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.40 д (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 4.62–4.68 м (1H, CH_3CHN), 6.95 д (1H, NHCH , J 7.9 Гц), 7.05–7.13 м (4H_{аром}), 7.14–7.22 м (4H_{аром}), 7.20 с (1H, пиразол), 7.43 с (1H, NH-S), 7.53–7.59 м (4H_{аром}). Найдено, %: С 61.65; Н 5.35; N 9.55. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.63; Н 5.34; N 9.58. M 584.66.

1-[(Адамантан-1-ил)этил]-3-[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (4b). Получена аналогично соединению 4a из 0.2 г (0.98 ммоль) соедине-

ния 2 и 0.17 г (0.95 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-этан-1-амина (3b). Выход 0.155 г (42%), т.пл. 207–209°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 0.91 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.31 д (3H, CH_3CHN , J 7.0 Гц), 1.39–1.52 м (6H, Ad), 1.55–1.70 м (6H, Ad), 1.80–1.86 м (1H, CH_3CHCH_3), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.43 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.28 т (1H, CH-Ad , J 7.9 Гц), 4.71 т (1H, CH_3CHN , J 7.4 Гц), 5.50 д (1H, NHCH-Ad , J 9.4 Гц), 6.06 д (1H, NHCH-Ph , J 8.1 Гц), 7.07–7.12 м (2H_{аром}), 7.17–7.22 м (2H_{аром}). Найдено, %: С 78.45; Н 10.04; N 7.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.48; Н 10.01; N 7.32. M 382.59.

1-(Адамантан-1-ил)-3-[1-(4-изобутилфенил)-этил]мочевина (4c). Получена аналогично соединению 4a из 0.2 г (0.98 ммоль) соединения 2 и 0.15 г (0.99 ммоль) адамантан-1-амина (3c). Выход 0.29 г (83%), т.пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.31 д (3H, CH_3CHN , J 7.0 Гц), 1.39–1.52 м (6H, Ad), 1.55–1.70 м (6H, Ad), 1.80–1.86 м (1H, CH_3CHCH_3), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.43 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.71 т (1H, CH_3CHN , J 7.4 Гц), 5.50 д (1H, NH-Ad , J 9.4 Гц), 6.06 д (1H, NHCH-Ph , J 8.1 Гц), 7.07–7.12 м (2H_{аром}), 7.17–7.22 м (2H_{аром}). Найдено, %: С 77.89; Н 9.70; N 7.88. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 77.92; Н 9.67; N 7.90. M 354.54.

***транс*-4-[(4-{3-[1-(4-Изобутилфенил)этил]-уреидо}циклогексил)окси]бензойная кислота (4d).** Получена аналогично соединению 4a из 0.2 г (0.98 ммоль) соединения 2 и 0.23 г (0.98 ммоль) *транс*-4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойная кислоты (3e). Выход 0.297 г (69%), т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.25–1.30 м (4H, циклогекс.), 1.32 д (3H, CH_3CHN , J 6.9 Гц), 1.42–1.49 м (2H, циклогекс.), 1.80–1.88 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.00–2.06 м (2H, циклогекс.), 2.43 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.44 уш.с (1H, циклогекс.), 4.39–4.45 м (1H, циклогекс.), 4.70–4.75 м (1H, CH_3CHN), 5.72 уш.с (1H, NH), 6.08 д (1H, NH, J 7.5 Гц), 6.99–7.02 м (2H_{аром}), 7.08–7.11 м (2H_{аром}), 7.18–7.21 м (2H_{аром}), 7.85–7.88 м (2H_{аром}), 12.38 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: С 71.23; Н 7.85; N 6.36. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.21; Н 7.81; N 6.39. M 438.57.

***N*-(4-Гидроксифенил)-*N*-{[1-(4-изобутилфенил)этил]карбамоил}ацетамид (4e).** Получен

аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.49 ммоль) соединения **2** и 0.074 г (0.49 ммоль) с *N*-(4-гидроксифенил)ацетамидом (**3d**). Выход 0.14 г (83%), т.пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.42 д (3H, CH_3CHN , J 6.7 Гц), 1.80–1.88 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.02 с (3H, CH_3C), 2.32 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.44 д (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 4.68–4.74 м (1H, CH_3CHN), 7.00 уш.с (2H_{аром}), 7.13 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.28 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.53 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.06 уш.с (1H, NH), 9.85 с (1H, OH). Найдено, %: C 71.20; H 7.42; N 7.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.16; H 7.39; N 7.90. *M* 354.45.

1,3-Бис[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (4f). К смеси 0.2 г (0.98 ммоль) соединения (**2**) растворенного в 5 мл ТГФ добавляли 0.1 мл диазобисциклоундецена (DBU) и 2 мл H_2O . 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 0.184 г (92%), т.пл. 85–87°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 0.88 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.29 д (3H, CH_3CHN , J 6.7 Гц), 1.31 д (3H, CH_3CHN , J 6.7 Гц), 1.78–1.87 м (2H, $2\text{CH}_3\text{CHCH}_3$), 2.41 д (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 2.43 д (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 4.69–4.74 м (2H, $2\text{CH}_3\text{CHN}$), 6.19 д (2H, 2NH , J 8.2 Гц), 7.06 д (2H, 2,6-С аром., J 6.6 Гц), 7.09 д (2H, 2,6-С аром., J 6.6 Гц), 7.17 д (2H, 3,5-С аром., J 6.7 Гц), 7.19 д (2H, 3,5-С аром., J 6.7 Гц). Найдено, %: C 78.87; H 9.56; N 7.40. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.90; H 9.54; N 7.36. *M* 380.58.

1-(2-Фторфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (7a). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.064 г (0.46 ммоль) 2-фторфенилизоцианата (**6a**). Выход 0.087 г (53%), т.пл. 100–102°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.40 д (3H, CH_3CHN , J 6.9 Гц), 1.80–1.88 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.44 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.78–4.85 м (1H, CH_3CHN), 6.89–6.93 (1H_{аром}), 7.01 д (1H, NH, J 7.8 Гц), 7.06 т (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.12–7.17 м (3H_{аром}), 7.25 д (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 8.12 т.д (1H_{аром}, J 8.3, 1.7 Гц), 8.18 с (1H, NH). Найдено, %:

C 72.60; H 7.40; N 8.88. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.58; H 7.37; N 8.91. *M* 314.40.

1-(4-Фторфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (7b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.064 г (0.46 ммоль) 4-фторфенилизоцианата (**6b**). Выход 0.132 г (81%), т.пл. 130–132°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.38 д (3H, CH_3CHN , J 6.9 Гц), 1.80–1.88 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.43 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.78–4.85 м (1H, CH_3CHN), 6.72 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.00–7.04 м (2H_{аром}), 7.11 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.25 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.36–7.40 м (2H_{аром}), 8.69 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.61; H 7.39; N 8.90. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 72.58; H 7.37; N 8.91. *M* 314.40.

1-(2-Хлорфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (7c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.072 г (0.47 ммоль) 2-хлорфенилизоцианата (**6c**). Выход 0.08 г (47%), т.пл. 119–121°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.41 д (3H, CH_3CHN , J 6.9 Гц), 1.80–1.88 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.44 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.79–4.85 м (1H, CH_3CHN), 6.93 т.д (1H_{аром}, J 7.6, 1.6 Гц), 7.14 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.19–7.23 м (1H_{аром}), 7.26 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.38 д.д (1H_{аром}, J 8.0, 1.5 Гц), 7.43 д (1H, NH, J 7.7 Гц), 7.99 с (1H, NH), 8.16 д.д (1H_{аром}, J 8.4, 1.6 Гц). Найдено, %: C 67.00; H 7.00; N 8.50. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 68.98; H 7.01; N 8.47. *M* 330.86.

1-(3-Хлорфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (7d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.072 г (0.47 ммоль) 3-хлорфенилизоцианата (**6d**). Выход 0.13 г (75%), т.пл. 120–121°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 д (6H, CH_3CHCH_3 , J 6.6 Гц), 1.40 д (3H, CH_3CHN , J 6.9 Гц), 1.80–1.87 м (1H, CH_3CHCH_3), 2.44 д (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.78–4.85 м (1H, CH_3CHN), 6.66 д (1H, NH, J 7.9 Гц), 6.92 д.д.д (1H_{аром}, J 7.9, 2.1, 1.1 Гц), 7.12 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.17 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 2.1, 1.1 Гц), 7.21 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.25 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.64 т (1H_{аром}, J 2.1 Гц), 8.64 с (1H, NH). Найдено, %: C 67.01; H 6.98; N 8.45. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 68.98; H 7.01; N 8.47. *M* 330.86.

ВЫВОДЫ

По реакции 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)-бензола с различными аминами, а также, 1-(4-изобутилфенил)этанамин с галогенсодержащими ароматическими изоцианатами синтезирована серия мочевины, содержащих в своей структуре ибупрофеновый фрагмент. Выходы целевых продуктов составили до 95%. Синтезированные мочевины – потенциальные мультитаргетные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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 Y.P., Degtyarenko E.K., Burmistrov V.V., Abbas Saef M.H., Pitushkin D.A., Vernigora A.A., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021040035
- Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *180*, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
- Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
- Spector A.A., Kim H.Y. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* **2015**, *1851*, 356–365. doi 10.1016/j.bbalip.2014.07.020
- Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L. *Prog. Lipid Res.* **2004**, *43*, 55–90. doi 10.1016/S0163-7827(03)00049-3
- Oni-Orisan A., Alsaleh N., Lee C.R., Seubert J.M. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2014**, *74*, 199–208. doi 10.1016/j.yjmcc.2014.05.016
- Tacconelli S., Patrignani P. *Front. Pharmacol.* **2014**, *5*, 239. doi 10.3389/fphar.2014.00239
- Huang H., Al-Shabrawey M., Wang M.H. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2016**, *122*, 45–53. doi 10.1016/j.prostaglandins.2015.12.007
- Frömel T., Fleming I. *Antioxid. Redox Signal.* **2015**, *22*, 1273–1292. doi 10.1089/ars.2014.6150
- O'Banion M.K. *Crit. Rev. Neurobiol.* **1999**, *13*, 45–82. doi 10.1615/critrevneurobiol.v13.i1.30
- Rao P., Knaus E.E. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2008**, *11*, 81s–110s. doi 10.18433/J3T886
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.А., Чеме-рис Н.А. *Клин. Фармакол. терапия*. **2005**, *12*, 72–75.
- Кузьмина Н.Н., Никишина Н.П., Салугина С.О. *РМЖ*. **2003**, *7*, 419–424.
- Alabed S., Cabello J.B., Irving G.J., Qintar M., Burls A. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *8*. doi 10.1002/14651858.CD010652
- Rostas S.E., McPherson C.C. *Curr. Pediatr. Rev.* **2016**, *12*, 110–119. doi 10.2174/157339631202160506002028
- Bonabello A., Galmozzi M.R., Canaparo R., Isaia G.C., Serpe L., Muntoni E., Zara G.P. *Anesth. Analg.* **2003**, *97*, 402–408. doi 10.1213/01.ANE.0000073349.04610.42
- Kolasa T., Brooks C.D.W., Rodrigues K.E., Summers J.B., Dellaria J.F., Hulkower K.I., Bouska J., Bell R.L., Carter G.W. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 819–824. doi 10.1021/jm9606150
- Keiser M.J., Setola V., Irwin J.J., Laggner C., Abbas A.I., Hufeisen S.J., Jensen N.H., Kuijter M.B., Matos R.C., Tran T.B., Whaley R., Glennon R.A., Hert J., Thomas K.L.H., Edwards D.D., Shoichet B.K., Roth B.L. *Nature*. **2009**, *462*, 175–181. doi 10.1038/nature08506
- Hwang S.H., Tsai H.J., Liu J.Y., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3825–3840. doi 10.1021/jm070270t
- Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
- Wang H., Ning Y., Sun Y., Sivaguru P., Bi X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2012–2016. doi 10.1021/acs.orglett.0c00395

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: X¹. 1-[1-(4-Isobutylphenyl)ethyl]-3-R Ureas

B. P. Gladkikh^a, V. S. D'yachenko^a, V. V. Burmistrov^a, and G. M. Butov^{b, *}

^a Volgograd state technical university (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia

^b Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Received February 12, 2021; revised February 27, 2021; accepted February 28, 2021

The reaction of 1-isobutyl-4-(1-isocyanatoethyl)benzene with various amines, as well as, 1-(4-isobutylphenyl)ethanamine with halogenated aromatic isocyanates, led to a series of ureas containing an ibuprofen fragment in their structure. Target product yields were up to 95%. The synthesized ureas are potential multitarget inhibitors of soluble epoxide hydrolase (sEH) and cyclooxygenase (COX).

Keywords: ibuprofen, urea, halogenated aromatic isocyanates, soluble epoxide hydrolase, cyclooxygenase

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 2-АРИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ

© 2021 г. М. Н. Земцова, Ю. А. Головки, Ю. А. Грузд, С. В. Кулемина,
М. Р. Баймуратов*, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: baymuratovmr@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.02.2021 г.
После доработки 13.02.2021 г.
Принята к публикации 15.02.2021 г.

Разработан удобный метод синтеза конденсированных гетероциклических систем, основанный на циклизации продуктов взаимодействия 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с трифосгеном, хлорацетилхлоридом и оксалилхлоридом в присутствии безводного $AlCl_3$ в сероуглероде или дихлорэтане.

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидрохинолины, циклизация, тетрациклические системы, *N*-ацилирование, хинолины, восстановление

DOI: 10.31857/S0514749221050050

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения являются перспективными объектами исследования в различных областях химии. Большой интерес представляют конденсированные полициклические системы на основе замещенных хинолинов и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Они являются близкими по строению и свойствам к природным соединениям, многие из которых применяются в качестве лекарственных препаратов [1, 2], обладающих, в частности, противовоспалительным действием [3] и противораковой активностью [4]. Некоторые из них являются транквилизаторами и антидепрессантами [5].

Ранее нами с целью синтеза соединений, близких по строению к природным алкалоидам, было проведено восстановление 6-*R*-2-метил-4-хинолинкарбоновых кислот сплавом Ренея в водно-щелочном растворе и получены 6-*R*-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты [6]. Последующей циклизацией продуктов ацилирования хлорацетилхлоридом и оксалилхло-

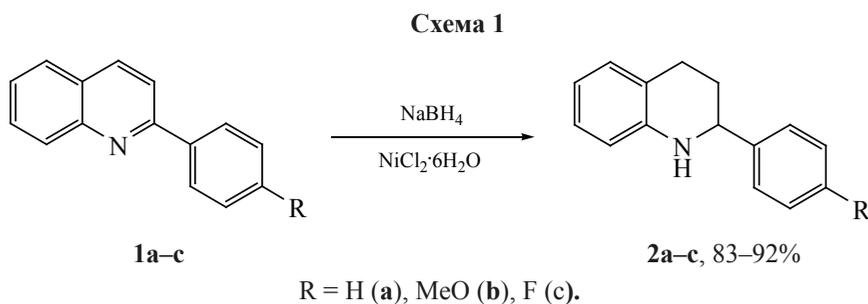
ридом метиловых эфиров 6-*R*-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот синтезированы тетрациклические соединения метил-4-метил-2-оксо-1,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксилат и метил-3-метил-9-*R*-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-1-карбоксилаты [7].

В продолжение исследований по синтезу новых конденсированных гетероциклических систем нами получены тетрациклические соединения на основе 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений использовали 2-арилхинолины **1a–c**, которые синтезированы *one pot* восстановлением *o*-нитробензальдегида порошкообразным железом в присутствии соляной кислоты с последующей конденсацией образующегося *o*-аминобензальдегида с соответствующими кетонами в среде КОН [8].

Восстановление 2-арилхинолинов $NaBH_4$ в среде метанола с использованием $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ при



–10°C [9] дает соответствующие 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **2a–c** (схема 1) [10–12].

В результате реакций тетрагидрохинолинов **2a–c** с трифосгеном были выделены 2-(4-*R*-фенил-3,4-дигидрохинолин)-1(2*H*)-карбонилхлориды **3a–c** с выходом 57–66%. Циклизацией карбамоилхлоридов **3a–c** в сероуглероде в присутствии AlCl₃ при перемешивании и нагревании в течение 7 ч выделены 9-*R*-6,6а-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11(5*H*-оны) **4a–c** (схема 2).

Реакциями соединения **2a** с хлорацетилхлоридом и оксалилхлоридом получены *N*-замещенные производные **5**, **6**, которые введены в реакцию циклизации. *N*-Хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**6**) получен ацилированием 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина при нагревании в течение 3 ч в избытке хлорацетилхлорида. Циклизация карбамоилхлорида **6** проведена в 1,2-дихлорбензоле в присутствии безводного AlCl₃ при температуре 120–125°C в течение 5 ч и выделен 4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (**7**) с выходом 60% (схема 3).

N-Ацилирование тетрагидрохинолина **2a** оксалилхлоридом приводит к продукту **5**, который без выделения и очистки введен в циклизацию в сероуглероде в присутствии безводного AlCl₃. В результате был получен продукт **8** с выходом 50%.

Для изучения возможности распространения данного метода для циклизации дизамещенных 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов проведено *N*-ацилирование 6,8-дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9**) с последующей циклизацией в указанных выше условиях. 6,8-Дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**9**) получен бромированием 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (схема 4) бромом (2 моль) в уксусной кислоте при 50°C [13].

Ацилирование тетрагидрохинолина **9** проведено трифосгеном в дихлорметане в присутствии бикарбоната натрия и выделен 6,8-дибром-2-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорид (**10**). Взаимодействие соединения **9** с избытком хлорацетилхлорида приводит к образованию 6,8-дибром-1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**12**). Циклизация карбамоилхлорида **10** проведена в сероуглероде в присутствии безводного AlCl₃ и выделен 1,3-дибром-5,6,6а-тригидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-(5*H*)11-он (**11**). Соединение **12** вступает в реакцию циклизации в 1,2-дихлорбензоле в присутствии безводного AlCl₃ при 140°C с образованием 2,4-дибром-7,11*b*,12,13-тетрагидроизохинолино[2,1-*a*]хинолин-6(6*H*)-она (**13**), выход которого составил 31% (схема 5).

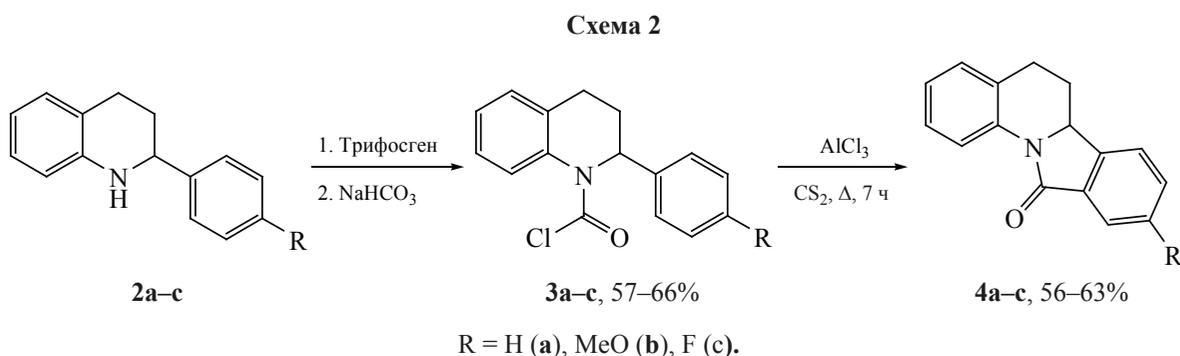
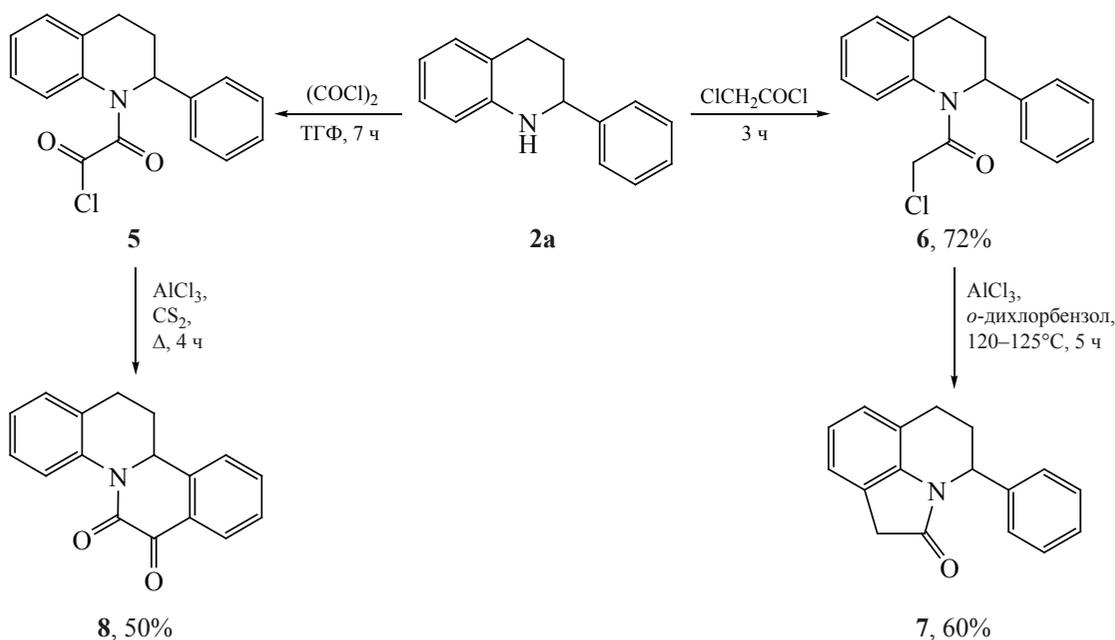


Схема 3



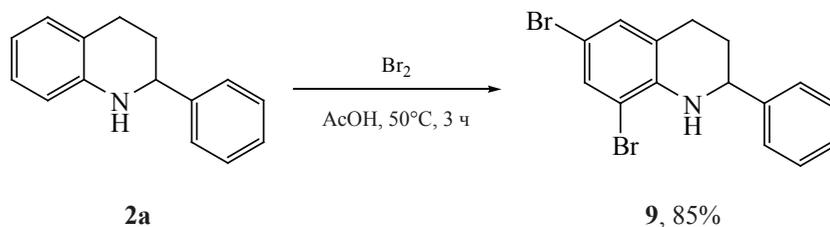
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

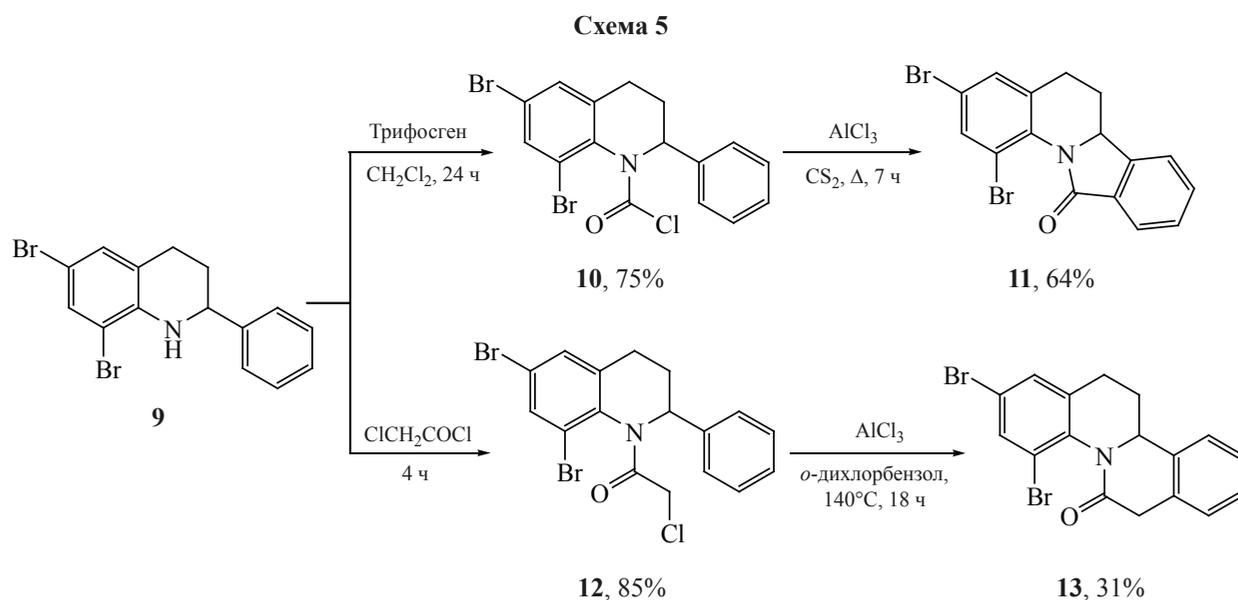
ИК спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония), оснащенный приставкой НПВО Specac Quest (Великобритания). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Jeol JNM ECX-400 (Япония) в $\text{DMCO-}d_6$ (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 2.50 м.д. для ядер ^1H и 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) и в CDCl_3 (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 7.26 м.д. для ядер ^1H и 77.2 м.д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ (США) с масс-селективным детектором в режиме электронной ионизации (70 эВ), кварцевая колонка DB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS элемент-

ном анализаторе EuroVector EA-3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Температуру плавления определяли на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silicagel 60, проявление в парах иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck M-60. Все растворители предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. В работе использовали коммерчески доступные *o*-нитробензальдегид «х.ч.» (Acros Organics), бис(трихлорметил)карбонат «ч.» хлорэтилхлорид «ч.» и оксалилхлорид «ч.» (Merck).

2-Арил(гетерил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины 2a–c (общая методика). К раствору 2-арилхинолинов 2a–c в 50 мл метанола прибавляли $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, раствор охлаждали до -10°C . Далее в реакционную смесь добавляли порциями NaBH_4 в течение 3 ч. Полученную смесь выдерживали в те-

Схема 4





чение 1 сут при комнатной температуре [9]. Смесь отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме, остаток разбавляли водой и экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Затем экстракт сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме.

2-Фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2a) получали из 2 г (0.01 моль) 2-фенилхинолина. Выход 1.88 г (92%), маслообразное вещество желтого цвета [14].

2-(4-Метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2b) получали из 2.3 г (0.01 моль) 2-(4-метоксифенил)хинолина. Выход 2 г (86%), бесцветные кристаллы, т.пл. 68–71°C (69–70°C [15]).

2-(4-Фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2c) получали из 2.2 г (0.01 моль) 2-(4-фторфенил)хинолина. Выход 1.86 г (83%), бесцветные кристаллы, т.пл. 43–46°C (42–45°C [16]).

Ацилирование 2-арил(гетерил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов 2a–c (общая методика). Раствор 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **2a–c** в CH_2Cl_2 при перемешивании прикапывали к суспензии NaHCO_3 и трифосгена в 10 мл CH_2Cl_2 при температуре -10°C . Затем реакционную смесь охлаждали и выдерживали при комнатной температуре 6–8 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана.

2-Фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлорид (3a) получали из 2 г (0.01 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**). Выход 1.72 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 75–77°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3075, 3039 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2970, 2943 ($\text{CH}_{\text{алк}}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.84–1.93 м (1H, H^3), 2.60–2.66 м (1H, H^3), 2.68–2.77 м (2H, H^4), 5.63 т (1H, H^2 , 3J 8.0 Гц), 7.16–7.65 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.4 (CH_2), 34.1 (CH_2), 62.1 (CHN), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (2 CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 135.0, 137.2, 141.5 ($\text{C}-\text{N}$), 149.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 70.68; Н 5.17; N 5.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 70.72; Н 5.19; N 5.15.

2-(4-Метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлорид (3b) получали из 2.4 г (0.01 моль) 2-(4-метоксифенил)хинолина (**2b**). Выход 1.73 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 88–91°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3072, 3031 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2960, 2900 ($\text{CH}_{\text{алк}}$), 1724 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.82–1.92 м (1H, H^3), 2.58–2.66 м (1H, H^3), 2.68–2.75 м (2H, H^4), 3.75 с (3H, CH_3), 5.57 т (1H, H^2 , 3J 8.0 Гц), 6.80 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 9.0 Гц), 7.08 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 9.0 Гц), 7.16–7.21 (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.28 т.д (1H, H^7 , 3J 7.4, 4J 2.8 Гц), 7.58 д (1H, H^8 , 3J 7.4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 55.3 (CH_3), 61.5 (CHN), 114.1 (2 CH), 126.6 (CH), 126.7, 126.8 (2 CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 133.4, 137.1 ($\text{C}-\text{N}$),

149.4 (C=O), 158.9 (C–O). Найдено, %: C 67.48; H 5.30; N 4.70. C₁₇H₁₆ClNO₂. Вычислено, %: C 67.66; H 5.34; N 4.64.

2-(4-Фторфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлорид (3с) получали из 2.2 г (0.01 моль) 2-(4-фторфенил)хинолина (**2с**). Выход 1.74 г (62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 107–109°C (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3069, 3040 (CH_{аром}), 2960, 2894 (CH_{алк}), 1730 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.79–1.89 м (1H, H³), 2.59–2.66 м (1H, H³), 2.68–2.76 м (2H, H⁴), 5.59 т (1H, H², ³J 8.0 Гц), 6.96 т (2H_{аром}, ³J_{HH} = ³J_{HF} 8.7 Гц), 6.96 д.д (2H_{аром}, ³J 8.7, ⁴J_{HF} 5.3 Гц), 7.17–7.23 (2H_{аром}), 7.29 т.д (1H, H⁷, ³J 7.6, ⁴J 2.5 Гц), 7.58 д (1H, H⁸, ³J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 26.4 (CH₂), 34.2 (CH₂), 61.4 (CHN), 115.7 д (2CH, ²J_{CF} 21.0 Гц), 126.7 (CH), 126.8, 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.1 д (2CH, ³J_{CF} 7.6 Гц), 136.9, 137.2 д (⁴J_{CF} 3.8 Гц), 149.4 (C=O), 162.1 д (¹J_{CF} 245.0 Гц). Найдено, %: C 66.25; H 4.41; N 4.78. C₁₆H₁₃ClFNO. Вычислено, %: C 66.33; H 4.52; N 4.83.

Циклизация 2-арил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлоридов 4а–с (общая методика). К раствору 2-арил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлоридов **3а–с** в 8 мл сероуглерода порциями добавляли 0.8 г (0.006 моль) безводного AlCl₃. Реакционную массу кипятили 7 ч при постоянном перемешивании и оставляли на ночь. Сероуглерод отделяли декантацией, продукт циклизации экстрагировали CH₂Cl₂, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира.

6,6а-Дигидроизоиндоло[2,1-а]хинолин-11(5H)-он (4а) получали из 1.4 г (0.005 моль) 2-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлорида (**3а**). Выход 0.76 г (63%), кристаллическое вещество желтого цвета, т.пл. 131–133°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3073, 3036 (CH_{аром}), 2879, 2839 (CH_{алк}), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.64 к.д (1H, H⁶, J 12.4, 5.7 Гц), 2.58–2.63 м (1H, H⁶), 3.01–3.20 м (2H, H⁵), 4.68 д.д (1H, H^{6а}, ³J 12.4, 2.8 Гц), 7.08 т.д (1H, H², ³J 7.6, ⁴J 1.2 Гц), 7.20 д.д (1H, H⁴, ³J 7.6, ⁴J 1.2 Гц), 7.29 т.д (1H, H³, ³J 7.6, ⁴J 1.0 Гц), 7.48–7.53 м (2H, H⁷ и H⁹), 7.60 т.д (1H, H⁸, ³J 8.7, ⁴J 1.1 Гц), 7.93 д.д (1H, H¹, ³J 7.6, ⁴J 1.0 Гц), 8.60 д.д (1H, H¹⁰, ³J 8.2, ⁴J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.7 (CH₂), 28.1

(CH₂), 59.1 (CHN), 120.4 (CH), 121.9 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (CH), 125.7, 127.0 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 132.1 (CH), 132.7 (C–N), 136.4, 144.4, 166.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 (42) [M]⁺, 207 (100), 130 (49), 102 (60), 77 (74). Найдено, %: C 81.62; H 5.48; N 5.92. C₁₆H₁₃NO. Вычислено, %: C 81.68; H 5.57; N 5.95.

9-Метокси-6,6а-дигидроизоиндоло[2,1-а]-хинолин-11(5H)-он (4б) получали из 1.5 г (0.005 моль) 2-(4-метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлорида (**3б**). Выход 0.76 г (58%), бесцветные кристаллы, т.пл. 136–138°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080, 3039 (CH_{аром}), 2950, 2864 (CH_{алк}), 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.61 д.к (1H, H⁶, ²J 12.6, ³J 5.7 Гц), 2.54–2.61 м (1H, H⁶), 3.00–3.18 м (2H, H⁵), 4.63 д.д (1H, H^{6а}, ³J 12.6, 2.7 Гц), 7.07 т.д (1H, H², ³J 7.6, ⁴J 1.4 Гц), 7.15 д.д (1H, H⁸, ³J 8.5, ⁴J 2.5 Гц), 7.20 д.д (1H, H⁴, ³J 7.6, ⁴J 1.4 Гц), 7.29 т.д (1H, H³, ³J 7.6, ⁴J 1.1 Гц), 7.38 д (1H, H⁷, ³J 8.5 Гц), 7.41 д (1H, H¹⁰, ⁴J 2.5 Гц), 8.57 д.д (1H, H¹, ³J 7.6, ⁴J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 55.8 (CH₃), 58.8 (CHN), 106.7 (CH), 120.3 (CH), 120.6 (CH), 122.8 (CH), 123.9 (CH), 125.7, 127.0 (CH), 129.2 (CH), 134.0, 136.5, 136.8 (C–N), 160.5 (C–O), 166.3 (C=O). Найдено, %: C 76.89; H 5.65; N 5.37. C₁₇H₁₅NO₂. Вычислено, %: C 76.96; H 5.70; N 5.28.

9-Фтор-6,6а-дигидроизоиндоло[2,1-а]хинолин-11(5H)-он (4с) получали из 1.4 г (0.005 моль) 2-(4-фторфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбонилхлорида (**3с**). Выход 0.69 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 161–163°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3083, 3046 (CH_{аром}), 2980, 2875 (CH_{алк}), 1689 (C=O), 1108 (CF). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.64 д.к (1H, H⁶, ²J 12.6, ³J 5.7 Гц), 2.55–2.64 м (1H, H⁶), 3.02–3.21 м (2H, H⁵), 4.67 д.д (1H, H^{6а}, ³J 12.6, 2.7 Гц), 7.09 т.д (1H, H², ³J 7.6, ⁴J 1.4 Гц), 7.20 д.д (1H, H⁴, ³J 7.8, ⁴J 1.4 Гц), 7.27–7.33 м (2H, H³ и H¹⁰), 7.47 д.д (1H, H⁸, ³J 8.5, 4.6 Гц), 7.58 д.д (1H, H¹, ³J 7.6, ⁴J 2.3 Гц), 8.55 д (1H, H⁷, ³J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 27.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 58.8 (CHN), 110.9 д (CH, ²J_{CF} 23.8 Гц), 119.7 д (CH, ²J_{CF} 23.8 Гц), 120.3 (CH), 123.5 д (CH, ³J_{CF} 8.6 Гц), 124.2 (CH), 125.6, 127.1 (CH), 129.2 (CH), 134.8 д (³J_{CF} 8.6 Гц), 136.2, 139.9, 163.2 д (¹J_{CF} 248.3 Гц), 165.1 (C=O).

Найдено, %: С 75.73; Н 4.84; N 5.49. $C_{16}H_{12}FNO$.
Вычислено, %: С 75.88; Н 4.78; N 5.53.

1-Хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (6). Смесь 3 г (0.014 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**) и 41.3 г (29 мл, 0.36 моль) хлорацетилхлорида нагревали на водяной бане в течение 3 ч. Избыток хлорацетилхлорида отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.95 г (72%), кристаллическое вещество желтого цвета, т.пл. 76–78°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3084, 3055, 3020 ($CH_{аром}$), 2951, 2926, 2895 ($CH_{алк}$), 1658 (C=O), 765 (C–N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.53–1.58 м (1H, H^3), 2.24–2.31 м (1H, H^3), 2.51–2.65 м (2H, H^4), 4.18 с (2H, CH_2Cl), 5.67 т (1H, H^2 , 3J 7.9 Гц), 7.15–7.50 м (9 $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 27.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 45.1 (CH_2Cl), 58.2 (CHN), 123.5 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (2CH), 128.4, 128.9 (CH), 130.6 (2CH), 135.4 140.3 (C–N), 168.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 287 (8) $[M + 2]^+$, 285 (24) $[M]^+$, 250 $[M - Cl]^+$ (74), 208 (38), 132 (78), 103 (50), 91 (88), 77 (100), 51 (39). Найдено, %: С 71.52; Н 5.71; N 4.85. $C_{17}H_{16}ClNO$. Вычислено, %: С 71.45; Н 5.64; N 4.90.

4-Фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,2,1-ij]-хинолин-2(1H)-он (7). К горячему раствору 2 г (0.007 моль) 1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6**) в 31 мл 1,2-дихлорбензола при перемешивании порциями прибавляли 2.66 г (0.02 моль) безводного $AlCl_3$. Смесь перемешивали при 120–125°C в течение 5 ч (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу выливали на лед, подщелачивали раствором карбоната натрия до pH 10.0 и экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным $CaCl_2$ и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюент CCl_4 . Выход 1.05 г (60%), маслообразное вещество желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3077, 3031 ($CH_{аром}$), 2962, 2891 ($CH_{алк}$), 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.14–2.23 м (2H, H^5), 2.49–2.60 м (2H, H^6), 3.58 д (1H, H^1 , 2J 22.0 Гц), 3.67 д (1H, H^1 , 2J 22.0 Гц), 5.47–5.49 м (1H, H^4), 6.99 т (1H, H^8 , 3J 7.8 Гц), 7.08 д.д (1H, H^7 , 3J 7.8, 4J 1.4 Гц), 7.19 д.д (1H, H^9 , 3J 7.8, 4J 1.4 Гц), 7.21–7.36 м (5 $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ ,

м.д.: 27.2 (CH_2), 30.2 (CH_2), 35.6 (CH_2), 59.2 (CHN), 121.3 (CH), 122.0, 123.7 (CH), 124.4, 125.6 (CH), 126.5 (CH), 128.4 (2CH), 130.1 (2CH), 138.7, 150.6 (C–N), 170.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 249 (100) $[M]^+$, 220 (36), 172 (40), 145 (64), 130 (24). Найдено, %: С 81.86; Н 5.99; N 5.54. $C_{17}H_{15}NO$. Вычислено, %: С 81.90; Н 6.06; N 5.62.

12,13-Дигидро-6H-изохинолино[2,1-a]хинолин-6,7(11bH)-дион (8). К горячему раствору 2.2 г (0.01 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**) в 20 мл ТГФ добавляли раствор 2 мл (0.024 моль) оксалилхлорида в 10 мл ТГФ. Смесь кипятили 4 ч при перемешивании, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл сероуглерода и порциями добавляли 3 г (0.02 моль) безводного $AlCl_3$. Смесь кипятили 4 ч и оставляли на ночь при 25°C. Затем растворитель удаляли декантацией и к остатку добавляли 30 мл ледяной воды. Продукт экстрагировали хлороформом (5×20 мл), органический слой отделяли, промывали водой (3×50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.38 г (50%), кристаллическое вещество красного цвета, т.пл. 88–90°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3069, 3025 ($CH_{аром}$), 2965, 2880 ($CH_{алк}$), 1600 (C=O), 1625 (C=O). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.08–2.19 м (2H, H^{12}), 2.59–2.65 м (2H, H^{13}), 5.32–5.36 м (1H, H^{11b}), 7.03 т.д (1H, H^2 , 3J 7.3, 4J 1.2 Гц), 7.25–7.31 м (5 $H_{аром}$), 7.41 д.д (1H, H^{11} , 3J 7.8, 4J 1.6 Гц), 7.78 д.д (1H, H^8 , 3J 7.6, 4J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 28.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 55.3 (CHN), 119.1 (CH), 121.7 (CH), 122.1 (CH), 123.4 (CH), 124.9 (CH), 127.5, 128.0 (CH), 128.7, 131.0 (CH), 131.5 (CH), 134.3, 143.2 (C–N), 162.3 (C=O), 178.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 (58) $[M]^+$, 235 (18), 206 (100), 159 (22), 130 (30), 103 (52). Найдено, %: С 77.49; Н 4.91; N 5.45. $C_{17}H_{13}NO_2$. Вычислено, %: С 77.55; Н 4.98; N 5.32.

6,8-Дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (9). К раствору 1 г (0.0048 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**) в 10 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании прикапывали раствор 0.5 мл (0.01 моль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты в течение 3 ч при 50°C. Реакционную массу охлаждали, выливали в

воду, подщелачивали 10%-ным водным раствором гидроксида натрия до pH 10.0 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.49 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 81–82°C (EtOH) (78–80°C [13]).

6,8-Дибром-2-фенил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбонилхлорид (10). Раствор 1 г (0.0027 моль) 6,8-дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (9) в 10 мл CH_2Cl_2 прикапывали в течение 30 мин при перемешивании к смеси бикарбоната натрия 0.454 г (0.0054 моль) и трифосгена 0.535 г (0.0018 моль) в 5 мл CH_2Cl_2 при –10°C. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 25°C. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.87 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–120°C (гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3081, 3033 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2980, 2879 ($\text{CH}_{\text{алк}}$), 1728 (C=O), 673 (CBr). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.76–1.79 м (1H, H³), 2.57–2.62 м (1H, H³), 2.67–2.78 м (2H, H⁴), 5.65 д.д (1H, H², ³J 8.2, 3.5 Гц), 7.18–7.35 м (5H_{аром}), 7.40 с (1H, H⁵), 7.70 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 62.6 (CHN), 121.6 (CBr), 123.9 (CBr), 127.0 (CH), 128.0 (2CH), 128.4 (CH), 128.8 (2CH), 134.3 (CH), 136.1, 140.3, 142.1 (C–N), 149.9 (C=O). Найдено, %: C 44.80; H 2.88; N 3.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 44.74; H 2.82; N 3.26.

1,3-Дибром-6,6a-дигидроиндоло[2,1-a]хиолин-11(5H)-он (11). К раствору 0.73 г (0.0017 моль) карбамоилхлорида 10 в 10 мл сероуглерода порциями добавляли 0.51 г (0.0034 моль) безводного AlCl_3 . Реакционную массу нагревали при постоянном перемешивании 7 ч и оставляли на ночь. Сероуглерод отделяли декантацией, к остатку добавляли мелко измельченный лёд. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл) и упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.43 г (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 180–182°C (гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3074, 3041 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2981, 2882 ($\text{CH}_{\text{алк}}$), 1705 (C=O), 671 (CBr). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.82–1.91 м (1H, H⁶), 2.42–2.50 м (1H, H⁶), 2.75 д.т (1H, H⁵, ²J 15.2, ³J 6.3 Гц), 2.84–2.92 м (1H, H⁵), 4.76 д.д (1H, H^{6a}, ³J 7.6, 4.0 Гц), 7.29 д (1H, H⁴, ⁴J 2.0 Гц), 7.47–7.51 м (2H, H⁷ и H⁸), 7.60 т.д (1H, H⁹, ³J 7.6, ⁴J

2.3 Гц), 7.68 д (1H, H², ⁴J 2.0 Гц), 7.91 д (1H, H¹⁰, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.6 (CH_2), 30.6 (CH_2), 58.0 (CHN), 119.4 (CBr), 119.7 (CBr), 122.4 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 130.2 (CH), 131.5 (CH), 132.6 (CH), 134.3, 135.1, 135.6, 146.5 (C–N), 165.4 (C=O). Найдено, %: C 48.83; H 2.77; N 3.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 48.89; H 2.82; N 3.56.

6,8-Дибром-1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (12). Раствор 1 г (0.0027 моль) 6,8-дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (9) в 6 мл (0.086 моль) хлорацетилхлорида нагревали при кипении в течение 4 ч. Избыток ацилирующего агента отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.95 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 102–104°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3082, 3050 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2964, 2891 ($\text{CH}_{\text{алк}}$), 1670 (C=O), 762 (CCl), 668 (CBr). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.79–1.85 м (1H, H³), 2.21–2.26 м (1H, H³), 2.79–2.86 м (2H, H⁴), 3.98 с (2H, CH_2Cl), 5.58 т (1H, H², ³J 7.8 Гц), 7.21–7.48 м (5H_{аром}), 7.51 д (1H, H⁵, ⁴J 2.0 Гц), 7.68 д (1H, H⁷, ⁴J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 43.4 (CH_2Cl), 55.9 (CHN), 119.1 (CBr), 124.1 (CBr), 125.4 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (2CH), 127.9 (2CH), 131.2 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (2CH), 135.5, 136.1, 139.6 (C–N), 167.8 (C=O). Найдено, %: C 45.94; H 3.23; N 3.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 46.03; H 3.18; N 3.16.

2,4-Дибром-7,11b,12,13-тетрагидро-6H-изохиолино[2,1-a]хиолин-6-он (13). К раствору 0.72 г (0.0016 моль) 6,8-дибром-1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (12) в 25 мл *o*-дихлорбензола при постоянном перемешивании добавляли 2.16 г (0.0162 моль) безводного AlCl_3 . Реакционную массу нагревали при постоянном перемешивании при 140°C в течение 18 ч. Затем массу выливали на измельченный лёд, подщелачивали 10%-ным раствором карбоната натрия до pH 10.0 и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукт очищали колонной хроматографией, элюент бензол. Выход 0.2 г (31%), бесцветные кристаллы, т.пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3052 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2970, 2890 ($\text{CH}_{\text{алк}}$), 1670 (C=O), 663 (CBr). Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.05–2.17 м (1H, H^{12}), 2.33–2.38 м (1H, H^{12}), 2.97–3.13 м (2H, H^{13}), 3.78 д (1H, H^7 , 2J 21.5 Гц), 3.93 д (1H, H^7 , 2J 21.5 Гц), 4.62 д.д (1H, H^{11b} , 3J 11.8, 3.6 Гц), 7.18–7.32 м (4H_{аром}), 7.35 д (1H, H^1 , 4J 1.6 Гц), 7.64 д (1H, H^3 , 4J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.1 (CH_2), 30.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 58.8 (CHN), 119.9 (CBr), 124.5 (CBr), 125.7 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 130.1 (CH), 131.7 (CH), 133.6, 135.3, 136.7, 138.9 (C-N), 167.3 (C=O). Найдено, %: С 50.08; Н 3.17; N 3.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С 50.16; Н 3.22; N 3.44.

ВЫВОДЫ

Разработан метод синтеза тетрациклических систем на основе 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и их замещенных, содержащих различные заместители. Данный метод позволяет синтезировать новые тетрациклические системы, содержащие 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновый фрагмент. Полученные соединения могут быть интересны в плане изучения их биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259. doi 10.1021/cr100307m
- Goli N., Mainkar P.S., Kotapalli S.S., Tejaswini K., Ummanni R., Chandrasekhar S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1714–1720. doi 10.1016/j.bmcl.2017.02.077
- Kumar A., Srivastava S., Gupta G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 517–520. doi 10.1016/j.tetlet.2009.11.057
- Kumar K.S., Siddaiah V., Lilakar J.D., Sunanda K., Ganesh A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2014–2021. doi 10.1134/S1070428020110160
- Vejdelek Z., Protiva M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 1290–1296. doi 10.1135/cccc19901290
- Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 622–625. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 609–612.] doi 10.1134/S1070428009040228
- Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 610–611. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 617–618.] doi 10.1134/S1070428011040270
- Ma W., Zhang J., Xu C., Chen F., He Y.M., Fan Q.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12891–12894. doi 10.1002/anie.201608181
- Melzig L., Dennenwaldt T., Gavryushin A., Knochel P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8891–8906. doi 10.1021/jo201630e
- Jo H., Choi M., Kumar A. S., Jung Y., Kim S., Yun, J., Cho J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 385–390. doi 10.1021/acsmchemlett.6b00004
- Sridharan V., Avendano C., Menendez J.C. *Synthesis.* **2008**, *2008*, 1039–1044. doi 10.1055/s-2008-1032126
- Ueda M., Kawai S., Hayashi M., Naito T., Miyata O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 914–921. doi 10.1021/jo902540x
- Земцова М.Н., Кулемина С.В., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 656–659. [Zemtsova M.N., Kulemina S.V., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 636–639.] doi 10.1134/S1070428015050085
- Lackner A. D., Samant A. V., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14090–14093. doi 10.1021/ja4082827
- Felicetti T., Cannalire, R., Burali M. S., Massari S., Manfroni G., Barreca M. L., Cecchetti V. *Chem. Med. Chem.* **2017**, *12*, 1293–1302. doi 10.1002/cmcd.201700286
- Zhao X., Xiao J., Tang W. *Synthesis.* **2017**, *49*, 3157–3164. doi 10.1055/s-0036-1589012

Synthesis of Condensed Heterocyclic Systems Based on 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines

M. N. Zemtsova, Yu. A. Golovko, Yu. A. Gruzd, S. V. Kulemina,
M. R. Baimuratov*, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: baymuratovmr@yandex.ru*

Received February 3, 2021; revised February 13, 2021; accepted February 15, 2021

A convenient method has been developed for the synthesis of condensed heterocyclic systems based on the cyclizations of the reaction products of 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines with triphosgene, chloroacetyl chloride, and oxalyl chloride in the presence of anhydrous AlCl_3 in carbon disulfide or dichloroethane.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, cyclization, tetracyclic systems, *N*-acylation, quinolines, reduction

УДК 547.022 + 661.7 + 615.28

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ, ПОКАЗЫВАЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НА ОСНОВЕ ФЕНИЛТИОЗОЛИДИНА И АЛЬДЕГИДОВ

© 2021 г. Г. Ш. Дурускари*, А. М. Магеррамов

Бакинский государственный университет, Азербайджан, 1148 Баку, ул. 3. Халилова, 23

*e-mail: gduruskari@mail.ru

Поступила в редакцию 14.01.2021 г.

После доработки 21.01.2021 г.

Принята к публикации 22.01.2021 г.

На основе 3-амино-5-фенилтиозолидин-2-иминий бромида были синтезированы биологически активные вещества и изучена их биологическая активность. Структуры полученных соединений подтверждены методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопий и методом РСА.

Ключевые слова: альдегид, Шиффовы основания, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0514749221050062

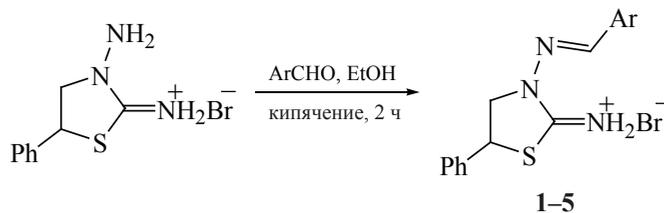
Соединения, содержащие тиазолидиновый фрагмент, проявляют антимикробную и антиокислительную активность [1, 2]. Метод синтеза соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности, достаточно сложен и получается на основе недоступных исходных веществ. В связи с этим данные методы практически невыгодны, но расширение исследований в этой области целенаправленно. Изучение биологических активностей данных соединений значимо для медицины.

На основе проведенных нами работ [3] были получены продукты конденсации – Шиффовы основания по реакции 3-амино-5-фенил-тиазолидин-2-иминий-бромида с другими различными альдегидами. Продукты реакции были осаждены в виде монокристалла. Был изучен эффект уничтожения продуктов-паразитов воспалительных процессов, таких как *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, пигментобразующий грамотрицательные палочки *Pseudomonas aeruginosa*, дрожжевые бактерии *Candida albicans*.

Синтез соответствующих Шиффовых оснований на основе 3-амино-5-фенил-тиазолидин-2-иминий-бромида с различными альдегидами показан на схеме 1.

3-[(4-Хлорбензилиден)амино]-5-фенилтиазолидин-2-иминий бромид (1). К 0.4 г (0.001 моль) 3-амино-5-фенилтиазолидин-2-иминий-бромида добавляли этиловый спирт, а затем 0.27 г (0.001 моль) 4-хлорбензальдегида. Смесь перемешивали при кипении в течение 2 ч. Полученные белые кристаллы отфильтровывали и промывали ацетоном. Выход 0.5 г (78%), т.пл. 258–259°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 4.56 к (1H, CH₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 4.89 т (1H, CH₂, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 5.61 т (1H_{аром}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.36–8.04 м (9H_{аром}), 8.47 с (1H, CH=), 10.46 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 45.40, 55.95, 125.13, 127.77, 128.85, 129.06, 130.49, 131.84, 132.15, 137.40, 149.94, 167.96. Масс-спектр (ESI), m/z : 316.82 [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{S}$]⁺ и 79.88 Br⁻. Найдено, %: С 60.00; Н 4.69; N 13.20. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60.66; Н 4.74; N 13.27.

Схема 1

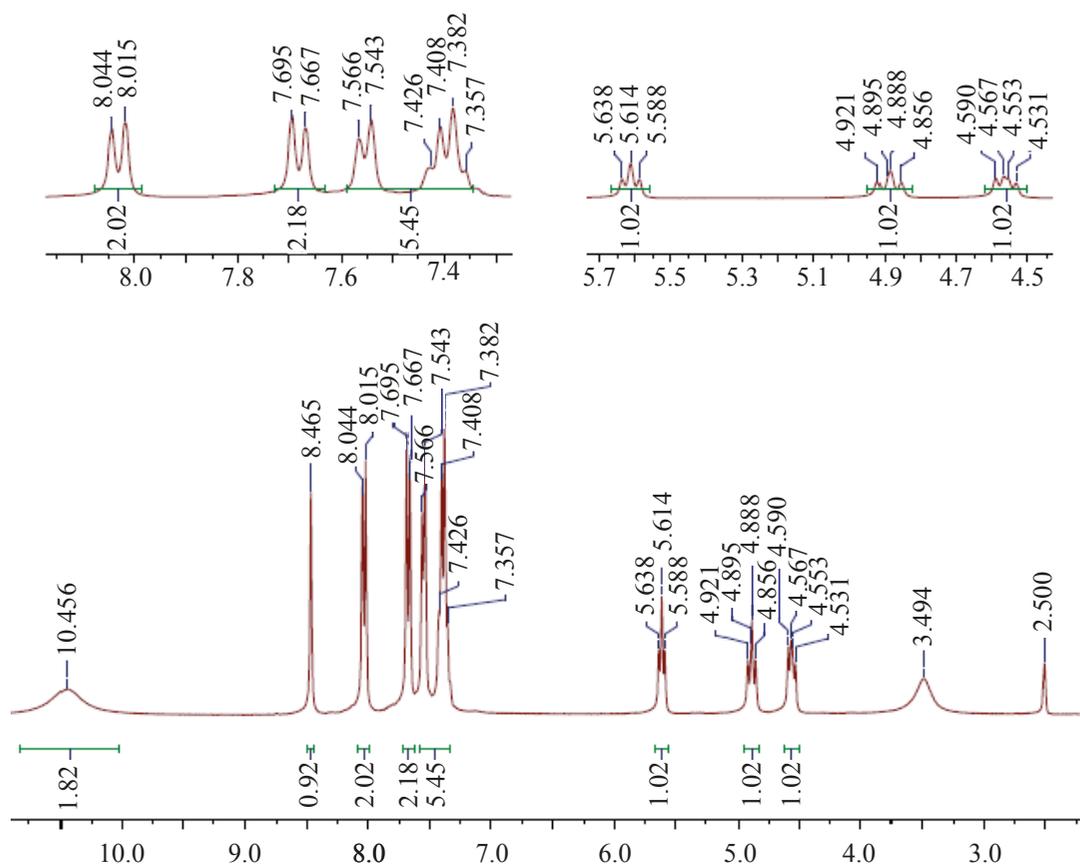


Ar = 4-Cl-C₆H₄ (1), C₆H₅ (2), 4-CH₃-C₆H₄ (3),
4-F-C₆H₄ (4), 4-CF₃-C₆H₄ (5).

3-[(Бензилиден)амино]-5-фенилтиазолидин-2-иминий бромид (2). Методика синтеза аналогична методике синтеза для соединения (1). Выход 0.2 г (76%), светло желтые кристаллы, т.пл. 246°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 4.58 к (1H, CH₂, ³J_{HH} 6.9 Гц), 4.89 т (1H, CH₂, ³J_{HH} 8.1 Гц), 5.60 т (1H_{аром}, ³J_{HH} 7.5 Гц), 7.37–8.07 м (10H_{аром}), 8.44 с (1H, CH=), 10.35 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 45.36, 55.91, 127.76, 128.65, 128.82, 128.86, 129.09, 131.54, 132.85, 137.48, 151.11, 167.84. Масс-спектр (ESI),

m/z: 282.30 [C₁₆H₁₆N₃S]⁺ и 79.88 Br⁻. Найдено, %: С 53.00; Н 4.40; N 11.53. C₁₆H₁₅BrN₃S. Вычислено, %: С 53.04; Н 4.41; N 11.60.

3-[(4-Метилбензилиден)амино]-5-фенилтиазолидин-2-иминий бромид (3). Методика синтеза аналогична методике синтеза для соединения (1). Выход 0.3 г (54%), белые кристаллы, т.пл. 228°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.33 с (3H, CH₃), 4.55 к (1H, CH₂, ³J_{HH} 6.6 Гц), 4.88 т (1H, CH₂, ³J_{HH} 8.1 Гц), 5.60 т (1H_{аром}, ³J_{HH}

Спектр ЯМР ¹H соединения 1

Антимикробная активность соединений 1–5

Тест-культура	Срок экспозиции, мин	Исследуемое вещество				
		1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	–	–	–	–	–
	20	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	–
<i>Esherichia coli</i>	10	–	–	–	–	–
	20	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginoza</i>	10	–	–	–	–	–
	20	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	–
<i>Candida albicans</i>	10	–	–	–	–	–
	20	–	–	–	–	–
	40	–	–	–	–	–
	60	–	–	–	–	–

7.5 Гц), 7.28–7.98 м ($9H_{\text{аром}}$), 8.41 с (1H, CH=), 10.33 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 21.27, 45.36, 55.90, 127.79, 128.69, 129.09, 129.46, 130.21, 137.50, 141.68, 151.04, 167.50. Масс-спектр (ESI), m/z : 296.40 $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}]^+$ и 79.88 Br^- . Найдено, %: С 54.19; Н 4.73; N 11.00. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.26; Н 4.79; N 11.17.

3-[(4-Фторбензилиден)амино]-5-фенилтиа-золидин-2-иминий бромид (4). Методика синтеза аналогична методике синтеза для соединения (1). Выход 0.35 г (64%), белые кристаллы, т.пл. 271–272°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 4.56 к (1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 4.87 т (1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 5.60 т ($1H_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.32–8.16 м ($9H_{\text{аром}}$), 8.45 с (1H, CH=), 10.37 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 45.39, 55.97, 116.05, 127.81, 128.91, 129.13, 129.60, 131.05, 131.17, 137.55, 150.00, 167.89. Масс-спектр (ESI), m/z : 300.36 $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{S}]^+$ и 79.88 Br^- . Найдено, %: С 50.50; Н 3.89; N 11.00. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 50.52; Н 3.95; N 11.05.

3-[(4-Трифторметил)бензилиден]амино-5-фенилтиазолидин-2-иминий бромид (5). Методика синтеза аналогична методике синтеза для

соединения (1). Выход 0.4 г (73%), белые кристаллы, т.пл. 230–232°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 4.58 к (1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 4.89 т (1H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 5.60 т ($1H_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.39–8.29 м ($9H_{\text{аром}}$), 8.51 с (1H, CH=), 10.51 с (1H, NH=). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 45.45, 56.03, 125.74, 125.80, 127.86, 128.95, 129.15, 129.22, 130.72, 131.14, 136.85, 137.50, 149.54, 168.62. Масс-спектр (ESI), m/z : 350.38 $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}]^+$ и 79.88 Br^- . Найдено, %: С 47.41; Н 3.42; N 9.74. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 47.44; Н 3.49; N 9.76.

Данные соединения были синтезированы более удобным методом, что показывает достаточно хорошие антимикробные свойства. Для изучения этих свойств проведены анализы с методами тест-культуры и разбавления по сериям. Полученные результаты представлены в таблице.

В результате можно утверждать, что синтезированные вещества более эффективны, чем этиловый спирт, взятый в качестве контроля. Данные вещества как в концентрированной, так и в разбавленных формах (1:100, 1:200, 1:400, 1:800) подавляют развитие вредных микроорганизмов, даже штамм *Pseudomonas aeruginosa*, считаемый самым сильным.

Все реагенты закуплены от фирм Merck и Fluka и использовались без дальнейшей очистки. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance 300 МГц (на частотах 300 и 75 МГц соответственно). Кристаллическое строение синтезированных соединений было снято методом (РСА) при помощи аппарата X-REY SMART APEX II. Температуры плавления измеряли на аппарате Stuart 30. Ход реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на алюминиевых пластинках с силикагелем 60 F₂₅₄.

ВЫВОДЫ

Синтезированные вещества более эффективные, чем этиловый спирт, взятый в качестве контроля. Данные вещества как в концентрированной, так и в разбавленных формах (1:100, 1:200, 1:400, 1:800) подавляют развитие вредных микроорга-

низмов, даже считаемый самым сильным штамм *Pseudomonas aeruginosa*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katayama H., Morisue S. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 3541–3546. doi 10.1016/j.tet.2017.05.04
2. Veale E., O'Brien J., McCabe T., Gunnlaugsson T. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 6794–6800. doi 10.1016/j.tet.2008.04.097
3. Дурускари Г.С., Аскерова А.Р., Алыева Х.Н., Мусаяева С.А., Магеррамов А.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 636–640. [Duruskari G.S., Asgarova A.R., Aliyeva K.N., Musayeva S.A., Maharramov A.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 712–715.] doi 10.1134/S1070428020040223

Obtaining of Condensation Products Showing Biological Activity Based on Phenylthiazolidine and Aldehydes

G. Sh. Duruskari* and A. M. Maharramov

Baku State University, ul. Z. Khalilova, 23, Baku, 1148 Azerbaijan

**e-mail: gduruskari@mail.ru*

Received January 14, 2021; revised January 21, 2021; accepted January 22, 2021

On the base of 3-amino-5-phenylthiazolidine-2-iminium bromide was synthesized the biological activity substances and studied them biological activity. Structures of synthesized compounds confirmed by ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy and method X-RAY structural analysis.

Keywords: aldehyde, Schiff bases, biological activity

УДК 547-315

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,3,5,7-ТЕТРАМЕТИЛАДАМАНТАНА С АЗОТНОЙ КИСЛОТОЙ

© 2021 г. Ю. Н. Климочкин, Е. А. Ивлева*

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru

Поступила в редакцию 02.02.2021 г.
После доработки 16.02.2021 г.
Принята к публикации 18.02.2021 г.

Изучена реакция 1,3,5,7-тетраметиладамантана с дымящей азотной кислотой, приводящая к смеси 1,3,5,7-тетраметил-2,6-адамантандиона и *син/анти*-6-нитрокси-1,3,5,7-тетраметил-2-адамантанона. Из-за наличия метильных групп в узловых положениях каркаса 1,3,5,7-тетраметиладамантан обладает аномально низкой реакционной способностью.

Ключевые слова: 1,3,5,7-тетраметиладамантан, дымящая азотная кислота, реакционная способность, окисление

DOI: 10.31857/S0514749221050074

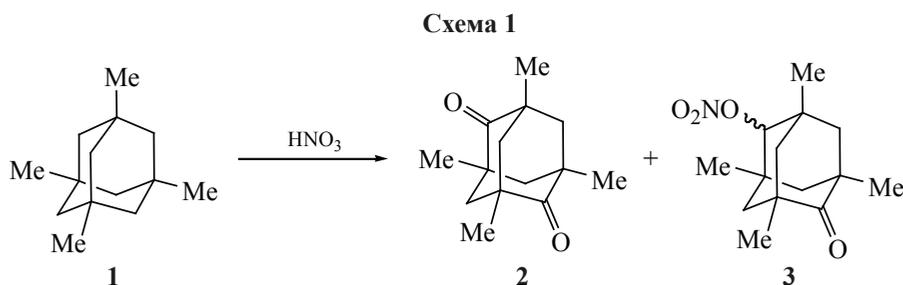
На сегодняшний день всесторонне изучены реакции каркасных углеводородов с дымящей азотной кислотой и ее смесями [1–15]. На этой основе разработан ряд оригинальных подходов к получению функциональных производных каркасного строения [16–21]. Известно, что нитроксилирование адамантана, его гомологов и родственных полициклических структур протекает только за счет расщепления связи C–H при узловых атомах углерода каркаса. В этой связи возникает вопрос о том, как будет протекать реакция при отсутствии свободных узловых положений в каркасе и будет ли такой субстрат вообще реагировать с дымящей азотной кислотой.

Примером углеводорода, не содержащего третичных связей C–H, является 1,3,5,7-тетраметиладамантан. В литературе имеются весьма ограниченные сведения о способах получения 1,3,5,7-тетраметиладамантана (**1**) [22–26] и возможности

его применения в синтезе новых соединений. Он не реагирует с серной кислотой и вступает лишь в реакции фотохлорирования и окисления оксидом хрома (VI) [27].

Как оказалось, 1,3,5,7-тетраметиладамантан (**1**), хотя и очень медленно, реагирует со 100%-ной азотной кислотой в среде хлористого метилена с образованием симметричного дикетона **2** и мостикового кетонитрата **3**, разделенных колоночной хроматографией на силикагеле (схема 1). При отсутствии третичных связей C–H в каркасе реакция идет по мостиковым атомам углерода. Отметим, что образование до 3% 2,6-адамантандиона в реакции 2-адамантанона с азотной кислотой отмечалось и ранее [28] и связано с сильной дезактивацией узловых положений в протонированной форме адамантанона.

Выходы продуктов **2** и **3** составляют 56 и 6% соответственно. Превалирование дикетона **2** в



смеси объясняется большей скоростью окисления промежуточно образующегося нитрата по сравнению со скоростью нитроксилирования исходного 1,3,5,7-тетраметиладамантана (**1**). Такая закономерность характерна для реакций 2-замещенных адамантанов с 100%-ной азотной кислотой [12].

Спектр ЯМР ^1H симметричного дикетона **2** содержит только два синглета, отвечающих поглощению метильных групп (0.92 м.д.) и метиленовых протонов (1.48 м.д.) каркаса. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал карбонильных атомов углерода проявляется при 216.2 м.д. Кетонитрат **3** образуется в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров в соотношении 1:1, о чем свидетельствуют данные спектров ЯМР. В спектре ЯМР ^1H нитрокисетона **3** наблюдаются два синглета в области 5 м.д., соответствующие поглощению метинового протона в *син*- и *анти*-изомерах. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы третичного атома углерода *син*- и *анти*-изомеров проявляются при 87.1 и 87.3 м.д.

Скорость реакции 1,3,5,7-тетраметиладамантана (**1**) почти в 17000 раз ниже, чем 1,3,5-триметиладамантана [29, 30]. С учетом числа реагирующих связей C–H разница в реакционной способности этих субстратов достигает 5 порядков. Для примера, отношение скоростей сольволиза 2-бром-1,3,5,7-тетраметиладамантана и 1-бром-3,5,7-триметиладамантана (около 2000:1) оценено нами на основании литературных данных [31–33]. Углеводород **1**, реагирующий только по мостиковым положениям, обладает аномально низкой реакционной способностью. Это может быть следствием значительных пространственных затруднений, которые создают метильные группы в соседних узловых положениях каркаса при атаке мостиковых связей C–H.

1,3,5,7-Тетраметиладамантан (1). К реактиву Гриньяра, полученному из 2.4 г (0.1 моль) магни-

вой стружки и 6.3 мл (0.1 моль) иодистого метила в 10 мл абсолютного эфира, по каплям добавляли раствор 10 г (0.04 моль) 1-бром-3,5,7-триметиладамантана в 30 мл абсолютного эфира. Затем эфир отгоняли до тех пор, пока температура в парах не достигла 100°C. После этого реакцию смесь нагревали при 90–100°C в течение 1 ч, охлаждали и нейтрализовали 10%-ным раствором HCl. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали эфиром (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором сульфита натрия, затем водой и сушили. После упаривания растворителя остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 5.9 г (79%), т.пл. 66–67°C [34].

Реакция 1,3,5,7-тетраметиладамантана (1) с азотной кислотой. К раствору 0.65 г (0.0034 моль) 1,3,5,7-тетраметиладамантана (**1**) в 5 мл хлористого метилена добавляли 20 мл (0.48 моль) 100%-ной азотной кислоты. Полученный раствор выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и сушили. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси пентан–диэтиловый эфир (20:1). Получили:

I фракция – 0.05 г (8%) исходного углеводорода **1**, R_f 0.89 (хлороформ), т.пл. 65–67°C (этанол) [34];

II фракция – 0.42 г (56%) **1,3,5,7-тетраметил-2,6-адамантандиона (2)**, т.пл. 109–110°C, R_f 0.68 (хлороформ). ИК спектр, cm^{-1} : 1712. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92 с (12H, CH_3), 1.48 с (8H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.5 (CH_3), 32.3, 39.6 (CH_2), 216.2. Найдено, %: C 76.88; H 8.99. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.76; H 9.09;

III фракция – 0.05 г (6%) *син/анти*-6-нитрокс-1,3,5,7-тетраметил-2-адамантана (**3**), т.пл.

122–125°C, R_f 0.59 (хлороформ). ИК спектр, cm^{-1} : 1707, 1625, 1270. Соотношение *син*- и *анти*-изомеров 1:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.95 с (3H, CH_3), 0.99 с (6H, CH_3), 1.01 с (3H, CH_3), 1.55–1.97 м (8H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 5.12 с (1H, CH_{Ad}), 5.14 с (1H, CH_{Ad}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.7 (CH_3), 28.8 (CH_3), 29.0 (CH_3), 29.2 (CH_3), 29.4 (CH_3), 29.6 (CH_3), 32.2, 32.3, 32.5, 32.7, 33.4, 33.5, 38.4 (CH_2), 38.6 (CH_2), 40.6 (CH_2), 40.7 (CH_2), 87.1 (CH), 87.3 (CH), 213.2, 213.5. Найдено, %: С 63.06; Н 7.79; N 5.12. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 62.92; Н 7.87; N 5.24.

ИК спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ЕСХ400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены по шкале δ , м.д. Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировали. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Разделение смеси проводили с использованием силикагеля Merck Kieselgel 0.040–0.063 мм. ТСХ проводили с использованием пластин «Сорбфил ПТСХ-АФ А» (5–17 мкм).

ВЫВОДЫ

Реакция 1,3,5,7-тетраметиладамантана с дымящей азотной кислотой протекает по мостиковым положениям с образованием 1,3,5,7-тетраметил-2,6-адамантидиона и 6-нитрокси-1,3,5,7-тетраметил-2-адамантидиона. Низкая реакционная способность 1,3,5,7-тетраметиладамантана обусловлена значительными пространственными затруднениями, которые создают метильные группы в соседних узловых положениях каркаса при атаке мостиковых связей С-Н.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Моисеев И.К., Беляев Н.Г., Барабанова Н.В., Бардюг О.П., Вишневецкий Е.Н., Голод Е.Л., Гидаспов Б.В. *ЖОрХ*. **1975**, *11*, 214–215.
2. Моисеев И.К., Климошкин Ю.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *ЖОрХ*. **1984**, *20*, 1435–1438.
3. Моисеев И.К., Багрий Е.И., Климошкин Ю.Н., Долгополова Т.Н., Трахтенберг П.Л., Земцова М.Н. *Изв. АН. СССР. Сер. хим.* **1985**, *9*, 2141–2143. [Moiseev I.K., Bagrii E.I., Klimochkin Yu.N., Dolgoplova T.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *Russ. Chem. Bull.* 1985, *9*, 1980–1982.] doi 10.1007/BF00953950
4. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1353–1362. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1532–1539.] doi 10.1134/S1070428020090055
5. Ивлева Е.А., Казакова А.И., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1392–1400. [Ivleva E.A., Kazakova A.I., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1562–1569.] doi 10.1134/S1070428020090109
6. Gunchenko P.A., Li J., Liu B., Chen H., Pashenko A.E., Bakhonsky V.V., Zhuk T.S., Fokin A.A. *Mol. Catal.* **2018**, *447*, 72–79. doi 10.1016/j.mcat.2017.12.017
7. Fokin A.A., Tkachenko V.A., Gunchenko P.A., Gusev D.V., Schreiner P.R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7091–7101. doi 10.1002/chem.200500031
8. Fokina N.A., Tkachenko V.A., Merz A., Serafin M., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Fokin A.A., Schreiner P.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4738–4745. doi 10.1002/ejoc.200700378
9. Gunawan M.A., Moncea O., Poinot D., Keskes M., Domenichini B., Heintz O., Chassagnon R., Herbst F., Carlson R.M.K., Dahl J.E.P., Fokin A.A., Schreiner P.R., Hierso J.-C. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, 1705786. doi 10.1002/adfm.201705786
10. Moncea O., Casanova-Chafer J., Poinot D., Ochmann L., Mboiy C.D., Nasrallah H.O., Llobet E., Makni I., El Atrous M., Brandes S., Rousselin Y., Domenichini B., Nuns N., Fokin A.A., Schreiner P.R., Hierso J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9933–9938. doi 10.1002/anie.201903089

11. Гаврилова В.С., Ивлева Е.А., Гнусарев Д.И., Осянин В.А., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1413–1418. [Gavrilova V.S., Ivleva E.A., Gnusarev D.I., Osyenin V.A., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1382–1387.] doi 10.1134/S1070428015100048
12. Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Моисеев И.К., Александров А.М. *ЖОрХ*. **1997**, *33*, 387–392.
13. Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **1998**, *34*, 494–498.
14. Fokin A.A., Gunchenko P.A., Kulik N.I., Iksanova S.V., Krasutsky P.A., Gogoman I.V., Yurchenko A.G. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 5857–5866. doi 10.1016/0040-4020(96)00215-3
15. Климошкин Ю.Н., Жилкина Е.О., Абрамов А.В., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **1993**, *29*, 1358–1363.
16. Климошкин Ю.Н., Леонова М.В., Ивлева Е.А., Казакова А.И., Заборская М.С. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 7–20. [Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Ivleva E.A., Kazakova A.I., Zaborская M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1–12.] doi 10.1134/S1070428021010012
17. Климошкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 971–976.] doi 10.1134/S1070428017070028
18. Леонова М.В., Скоморохов М.Ю., Моисеев И.К., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1737–1743. [Leonova M.V., Skomorokhov M.Yu., Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1703–1709.] doi 10.1134/S1070428015120064
19. Ivleva E.A., Klimochkin Yu.N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49*, 155–162. doi 10.1080/00304948.2017.1291004
20. Климошкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Сержантова А.С., Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1156–1161. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Serzhantova A.S., Shiryaev A.K., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1170–1175.] doi 10.1134/S1070428017080024
21. Vu B.D., Ho Ba N.M., Pham V.H., Phan D.C. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 16085–16088. doi 10.1021/acsomega.0c01589
22. Болестова Г.И., Парнес З.Н., Курсанов Д.Н. *ЖОрХ*. **1983**, *19*, 297–300.
23. Болестова Г.И., Парнес З.Н., Курсанов Д.Н. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1981**, *30*, 2839. [Bolestova G.I., Parnes Z.N., Kursanov D.N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1981**, *30*, 2370.] doi 10.1007/BF00963720
24. Molle G., Dubois J. E., Bauer P. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2428–2433. doi 10.1139/v87-405
25. Altman J., Cohen E., Maymon T., Petersen J.B., Reshef N., Ginsburg D. *Tetrahedron*. **1969**, *25*, 5115–5126. doi 10.1016/S0040-4020(01)83257-9
26. Landa S., Kamýček Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 4004–4008. doi 10.1135/cccc19594004
27. Lenoir D., Mison P., Hyson E., Schleyer P.V.R., Saunders M., Vogel P., Telkowski L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2157–2164. doi 10.1021/ja00814a027
28. Geluk H.W. *Synthesis*. **1972**, *4*, 374–375. doi 10.1055/s-1972-21884
29. Климошкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **1988**, *24*, 557–560.
30. Климошкин Ю.Н., Абрамов О.В., Моисеев И.К., Вологин М.Ф., Леонова М.В., Багрий Е.И. *Нефтехимия*. **2000**, *40*, 454–457.
31. Fort R.C. *Adamantane. The Chemistry of Diamond Molecules*. New York: Marcel Dekker. **1976**.
32. Grob C.A., Schwarz W., Fischer H.P. *Helv. Chim. Acta*. **1964**, *47*, 1385–1401. doi 10.1002/hlca.19640470602
33. Vincent F., Tardivel R., Mison P. *Tetrahedron*. **1976**, *32*, 1681–1688. doi 10.1016/0040-4020(76)85158-7
34. Schneider A., Warren R.W., Janoski E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5365–5367. doi 10.1021/ja01077a087

Reaction of 1,3,5,7-Tetramethyladamantane with Nitric Acid

Yu. N. Klimochkin and E. A. Ivleva*

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

**e-mail: ivleva.ea@samgtu.ru*

Received February 2, 2021; revised February 16, 2021; accepted February 18, 2021

The reaction of 1,3,5,7-tetramethyladamantane with fuming nitric acid leads to a mixture of 1,3,5,7-tetramethyl-2,6-adamantanedione and *syn/anti*-6-nitroso-1,3,5,7-tetramethyl-2-adamantanone. 1,3,5,7-Tetramethyladamantane has an abnormally low reactivity due to the presence of methyl groups in the bridgehead positions of the cage.

Keywords: 1,3,5,7-tetramethyladamantane, fuming nitric acid, reactivity, oxidation

УДК 547.298.5.057

СИНТЕЗ ИМИДОИЛХЛОРИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИХЛОРИДА ФОСФОРА

© 2021 г. Е. В. Шишкин, Т. Л. К. Во*, Ю. В. Попов, Ю. Л. Зотов,
Т. Л. Нгуен, В. Е. Шишкин

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28
*e-mail: voquyen249@gmail.com

Поступила в редакцию 09.12.2020 г.
После доработки 20.12.2020 г.
Принята к публикации 29.12.2020 г.

Синтез имидоилхлоридов осуществляли взаимодействием амидов карбоновых кислот с трихлоридом фосфора при 75–80°C в течение 1 ч в присутствии катализатора 4-диметиламинопиридина. Имидоилхлориды образуются с выходом 63–99%.

Ключевые слова: имидоилхлориды, адамантан, трихлорид фосфора, амиды, 4-диметиламинопиридин

DOI: 10.31857/S0514749221050086

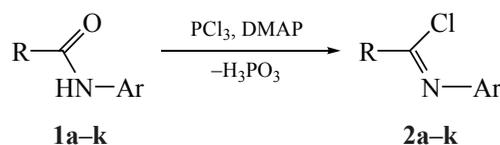
Имидоилхлориды представляют собой важные полупродукты в синтезе некоторых биологически активных веществ [1–3]. Наиболее распространенный метод синтеза имидоилхлоридов состоит в нагревании вторичных амидов карбоновых кислот с хлорирующими агентами (PCl₅, SOCl₂, COCl₂) [4, 5]. Во всех случаях образуются побочные хлорсодержащие продукты, в том числе хлористый водород.

В настоящей работе предлагается синтез имидоилхлоридов, заключающийся во взаимодействии амидов карбоновых кислот с трихлоридом фосфора (схема 1) в присутствии катализатора 4-диметиламинопиридина (DMAP).

Реакцию проводили при мольном соотношении *N*-ариламида и DMAP, равном 1:1, в среде трихлорида фосфора при 75–80°C в течение 1 ч. Выходы имидоилхлоридов составили 63–99%.

Также в качестве катализатора использовали пиридин и *N*-метилимидазол. В присутствии пиридина реакция протекает несколько быстрее и при более низкой температуре, однако продукт получается ненадлежащей чистоты, а DMAP представляет собой твердое вещество, которое, в отличие от пиридина и *N*-метилимидазола, не растворяется в трихлориде фосфора даже при нагревании и не загрязняет получаемый продукт. Таким образом, предпочтительным катализатором для

Схема 1



R = Ph, Ar = Ph (a), 3-MePh (b), 4-MePh (c), 4-MeOPh (d), 4-ClPh (e);
R = Ad, Ar = Ph (f), 4-MePh (g), 4-MeOPh (h), 4-BuPh (i), 4-BrPh (k).

хлорирования вторичных амидов трихлоридом фосфора является DMAP.

Выход имидоилхлоридов существенно зависит от строения исходного вторичного амида. Электронодонорные заместители в *N*-фенильном кольце увеличивают выход имидоилхлоридов, а электроноакцепторные – выход уменьшают.

Исходные амиды **1a–k** получены по методике [6] с чистотой 95–99%.

Имидоилхлориды 2a–k (общая методика). К смеси 17.5 ммоль амидов карбоновых кислот **1a–k** и 12.03 г (87.5 ммоль) трихлорида фосфора добавляли 17.5 ммоль катализатора и перемешивали в течение 1 ч при температуре 75–80°C. После охлаждения реакционной массы отделяли жидкую фазу, отгоняли избыток трихлорида фосфора. Продукт очищали вакуумной перегонкой.

***N*-Фенилбензимидаоилхлорид (2a).** а. Получен из 3.45 г (17.5 ммоль) *N*-фенилбензамида (**1a**) и 2.14 г (17.5 ммоль) DMAP. Выход 2.7 г (72%), т.пл. 40–41°C, т.кип. 151–153°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 40–41°C, т.кип. 175–176°C (12 мм рт.ст.) [7]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [8].

б. Получен из 3.45 г (17.5 ммоль) *N*-фенилбензамида (**1a**) и 1.38 г (17.5 ммоль) пиридина. Выход 2.63 г (70%), т.пл. 40–41°C, т.кип. 151–153°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 40–41°C, т.кип. 175–176°C (12 мм рт.ст.) [7]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [8].

в. Получен из 3.45 г (17.5 ммоль) *N*-фенилбензамида (**1a**) и 1.44 г (17.5 ммоль) *N*-метилимидазола. Выход 2.79 г (74%), т.пл. 40–41°C, т.кип. 151–153°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 40–41°C, т.кип. 175–176°C (12 мм рт.ст.) [7]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [8].

***N*-(3-Метилфенил)бензимидаоилхлорид (2b).** Получен из 3.69 г (17.5 ммоль) *N*-(3-метилфенил)бензамида (**1b**) и 1.38 г (17.5 ммоль) пиридина. Выход 3.53 г (88%), т.кип. 146–148°C (2–3 мм рт.ст.) {т.кип. 148–149°C (2–3 мм рт.ст.) [9]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [10].

***N*-(4-Метилфенил)бензимидаоилхлорид (2c).** а. Получен из 3.69 г (17.5 ммоль) *N*-(4-метилфенил)-

бензамида (**1c**) и 2.14 г (17.5 ммоль) DMAP. Выход 3.53 г (88%), т.пл. 52–53°C, т.кип. 161–163°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 52–53°C, т.кип. 161–163°C (4–5 мм рт.ст.) [9]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [10].

б. Получен из 3.69 г (17.5 ммоль) *N*-(4-метилфенил)бензамида (**1c**) и 1.38 г (17.5 ммоль) пиридина. Выход 3.53 г (88%), т.пл. 52–53°C, т.кип. 161–163°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 52–53°C, т.кип. 161–163°C (4–5 мм рт.ст.) [9]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [10].

в. Получен из 3.69 г (17.5 ммоль) *N*-(4-метилфенил)бензамида (**1c**) и 1.44 г (17.5 ммоль) *N*-метилимидазола. Выход 3.53 г (88%), т.пл. 52–53°C, т.кип. 161–163°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 52–53°C, т.кип. 161–163°C (4–5 мм рт.ст.) [9]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [10].

***N*-(4-Метоксифенил)бензимидаоилхлорид (2d).** Получен из 3.97 г (17.5 ммоль) *N*-(4-метоксифенил)бензамида (**1d**) и 2.14 г (17.5 ммоль) DMAP. Выход 4.25 г (99%), т.пл. 61–63°C, т.кип. 198–200°C (20 мм рт.ст.) {т.пл. 61–63°C, т.кип. 198–200°C (20 мм рт.ст.) [4]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [10].

***N*-(4-Хлорфенил)бензимидаоилхлорид (2e).** Получен из 4.05 г (17.5 ммоль) *N*-(4-хлорфенил)бензамида (**1e**) и 1.38 г (17.5 ммоль) пиридина. Выход 3.94 г (90%), т.пл. 61–62°C, т.кип. 205–207°C (4–5 мм рт.ст.) {т.пл. 62°C, т.кип. 205–207°C (4–5 мм рт.ст.) [9]}. Спектральные данные соответствуют описанным в литературе [10].

***N*-Фенил-1-адамантанкарбоксимидоилхлорид (2f).** Получен из 4.46 г (17.5 ммоль) *N*-фенил-1-адамантанкарбоксамиды (**1f**) и 2.14 г (17.5 ммоль) DMAP. Выход 3.02 г (63%), т.пл. 59–61°C, т.кип. 153–155°C (4–5 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=N), 1600, 1540 (C=C, Ar), 1340, 1132, 984, 835 (C-Cl), 764 (Ad). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.68 с (6H, Ad), 1.70–1.75 м (6H, Ad), 1.94–2.06 м (3H, Ad), 6.62–7.10 м (3H_{аром}), 7.45 т (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц). Найдено, %: C 74.83; H 7.78; N 5.06. C₁₇H₂₀ClN. Вычислено, %: C 74.59; H 7.31; N 5.12.

***N*-(4-Метилфенил)-1-адамантанкарбоксимидоилхлорид (2g).** Получен из 4.7 г (17.5 ммоль)

N-(4-метилфенил)-1-адамантанкарбоксамида (**1g**) и 2.14 г (17.5 ммоль) ДМАР. Выход 4.28 г (85%), т.пл. 95–97°C, т.кип. 250–252°C (3–4 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1684 (C=N), 1604, 1508 (C=C, Ar), 1340, 1108, 988, 820 (C–Cl), 761 (Ad). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69 с (6H, Ad), 1.71–1.78 м (6H, Ad), 1.93–2.02 м (3H, Ad), 2.32 с (3H, CH_3), 7.24–7.59 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 75.51; H 7.73; N 4.94. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}$. Вычислено, %: C 75.13; H 7.65; N 4.87.

N-(4-Метоксифенил)-1-адамантанкарбокси-мидоилхлорид (**2h**). Получен из 5 г (17.5 ммоль) *N*-(4-метоксифенил)-1-адамантанкарбоксамида (**1h**) и 2.14 г (17.5 ммоль) ДМАР. Выход 5.16 г (97%), т.пл. 58–60°C, т.кип. 228–230°C (4–5 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1708 (C=N), 1594 (C=C, Ar), 1546, 1330, 1138, 1096, 1066 (COC), 982, 916, 838 (C–Cl), 760 (Ad). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69 с (6H, Ad), 1.73–1.81 м (6H, Ad), 1.98–2.05 м (3H, Ad), 3.71 с (3H, OCH_3), 6.74–6.81 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 (30) $[M]^+$, 268 (100) $[M - \text{Cl}]^+$, 135 (35) $[\text{Ad}]^+$, 107 (2.5) $[M - \text{Ad}(\text{Cl})\text{N}]^+$. Найдено, %: C 71.35; H 7.37; N 4.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 71.17; H 7.25; N 4.61.

N-(4-Бутилфенил)-1-адамантанкарбокси-мидоилхлорид (**2i**). Получен из 5.44 г (17.5 ммоль) *N*-(4-бутилфенил)-1-адамантанкарбоксамида (**1i**) и 2.14 г (17.5 ммоль) ДМАР. Выход 5.47 г (95%), т.кип. 218–220°C (4–5 мм рт.ст.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1682 (C=N), 1607 (C=C, Ar), 1504, 1343, 1133, 1096, 985, 925, 847 (C–Cl), 805 (Ad). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 8.7 Гц), 1.19–1.34 м (2H, CH_2), 1.47–1.57 м (2H, CH_2), 2.52 т (2H, CH_2 , J 7.6 Гц), 1.67 с (6H, Ad), 1.97 с (6H, Ad), 1.94–2.06 м (3H, Ad), 6.69 с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.06 с ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 (5) $[M]^+$, 294 (100) $[M - \text{Cl}]^+$, 238 (1) $[M - \text{Cl} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 135 (50) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 77.02; H 8.65; N 4.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}$. Вычислено, %: C 76.48; H 8.49; N 4.25.

N-(4-Бромфенил)-1-адамантанкарбокси-мидоилхлорид (**2k**). Получен из 5.85 г (17.5 ммоль) *N*-(4-бромфенил)-1-адамантанкарбоксамида (**1k**) и 2.14 г (17.5 ммоль) ДМАР. Выход 4.5 г (73%), т.пл. 118–120°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 (C=N), 1584 (C=C, Ar), 1327, 1136, 1096, 987, 924, 842 (C–Cl), 805 (Ad), 706 (C–Br). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ,

м.д.: 1.68 с (6H, Ad), 1.95 с (6H, Ad), 1.91–2.04 м (3H, Ad), 6.65 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.38 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352.5 (10) $[M]^+$, 317 (100) $[M - \text{Cl}]^+$, 237 (2.5) $[M - \text{Br} - \text{Cl}]^+$, 218 (2.5) $[M - \text{Ad}]^+$, 135 (90) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 57.93; H 5.39; N 3.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrClN}$. Вычислено, %: C 57.87; H 5.39; N 3.97.

Масс-спектры записывали на хроматомасс-спектрометре Saturn 2100 T/GC3900 (ЭУ, 70ЭВ) (Varian, США). ИК спектры снимали на приборе SPECORD M82 (VEB Carl Zeiss Jena, Германия), в вазелиновом масле, призмы из NaCl или KBr. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Mercury 300 plus (300 МГц) (Varian, США), внутренний стандарт – ГМДС. Растворитель – дейтерированный хлороформ. Элементный анализ выполняли на приборе Vario EL Cube (Netzsch, Германия).

ВЫВОДЫ

Разработанный метод синтеза имидоилхлоридов с использованием трихлорида фосфора в качестве хлорирующего агента имеет явные преимущества по сравнению с ранее известными методами, поскольку в ходе реакции хлор не расходуется на образование побочных хлорсодержащих продуктов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Onys'ko P.P., Zamulko K.A., Kyselyova O.I., Syzonenko Y.A. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 421–428. doi 10.1515/hc-2017-0102
- Бурдуковский В.Ф., Могнонов Д.М. *Высокомолекуляр. Сер. Б.* **2011**, *53*, 977–980. [Burdukovskii V.F., Mogonov D.M. *Polymer Sci. Ser. B.* **2011**, *53*, 341–344.] doi 10.1134/S1560090411060029
- Zheng Z., Alper H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 829–832. doi 10.1021/ol7029454
- Ulrich H. *The Chemistry of Imidoyl Halides*. New York: Plenum Press, **1968**, 57–78. doi 10.1007/978-1-4684-8947-7
- Но Б.И., Шишкин Е.В., Пенская Т.В., Шишкин В.Е. *ЖОХ.* **1996**, *32*, 1110–1110. [No B.I., Shishkin E.V., Penskaya T.V., Shishkin V.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **1996**, *32*, 1072–1072.]

6. Шишкин Е.В., Во Т.Л.К., Попов Ю.В., Зотов Ю.Л., Нгуен Т.Л., Шишкин В.Е., Соколов Н.К. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1953–1956. [Shishkin E.V., Vo T.L.Q., Popov Yu.V., Zotov Yu.L., Nguyen T. L., Shishkin V.E., Sokolov N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2251–2253.] doi 10.31857/S0514749220120198
7. Vaughan W.R., Carlson R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 769–774. doi 10.1021/ja00864a019
8. Cunico R.F., Pandey R.K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5344–5346. doi 10.1021/jo050545h
9. Ta-Shma R., Rappoport Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1845–1858. doi 10.1021/ja00448a028
10. Van den Nieuwendijk A.M., Pietra D., Heitman L., Göblyös A., IJzerman A.P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 663–672. doi 10.1021/jm030863d

Synthesis of Imidoyl Chlorides Using Phosphorus Trichloride

E. V. Shishkin, T. L. Q. Vo*, Yu. V. Popov, Yu. L. Zotov, T. L. Nguyen, and V. E. Shishkin

Volgograd State Technical University, prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia
*e-mail: voquyen249@gmail.com

Received December 9, 2020; revised December 20, 2020; accepted December 29, 2020

Synthesis of imidoyl chlorides was performed by interaction of carboxamides with phosphorus trichloride at 75–80°C for 1 h in the presence of 4-dimethylaminopyridine catalyist. Imidoyl chlorides are formed with a yield of 63–99%.

Keywords: imidoyl chlorides, adamantane, phosphorus trichloride, amides, 4-dimethylaminopyridine