

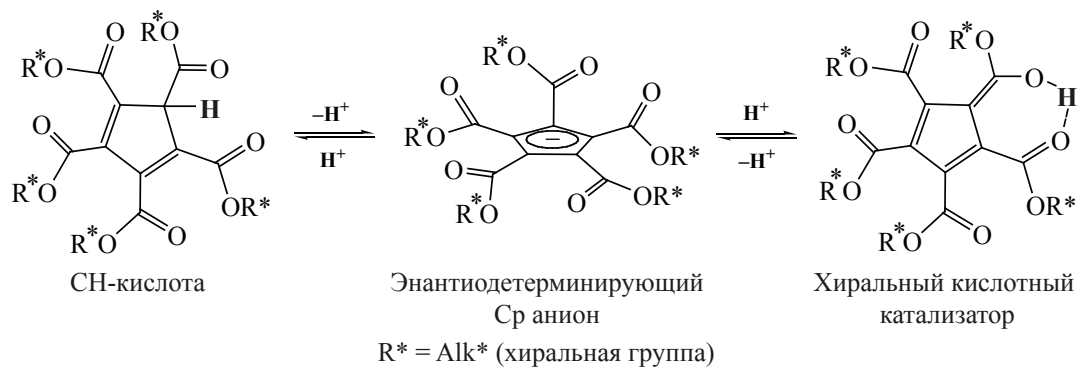
# СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 11, 2021

Пентакарбоксихлопентадиены в органическом синтезе

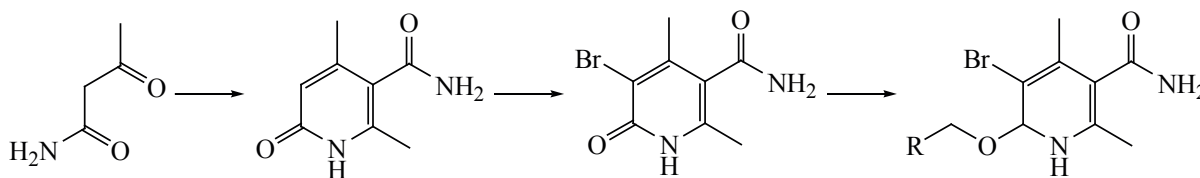
Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И.

1505



Новые варианты многокомпонентных конденсаций, приводящие к функциональным производным 2-пиридонов  
Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г.

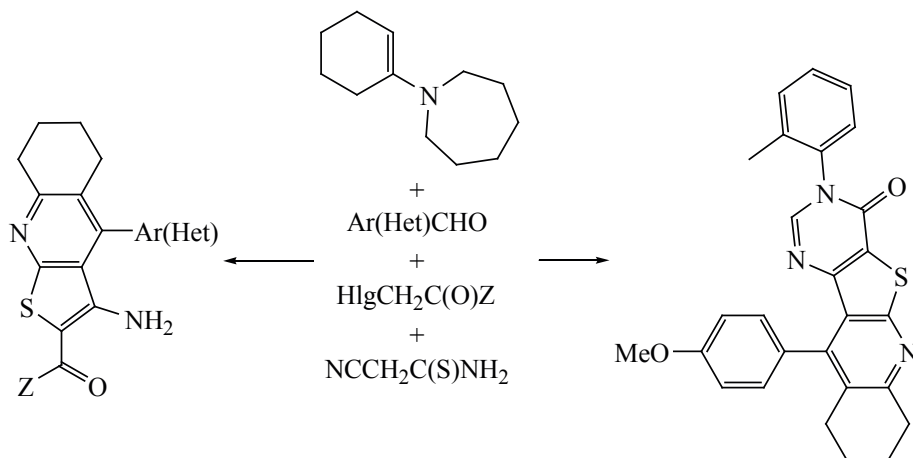
1560

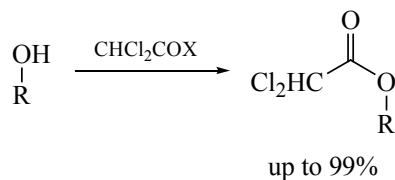


Многокомпонентный синтез, молекулярная и кристаллическая структура новых производных частично гидрированных хинолинов

Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г.

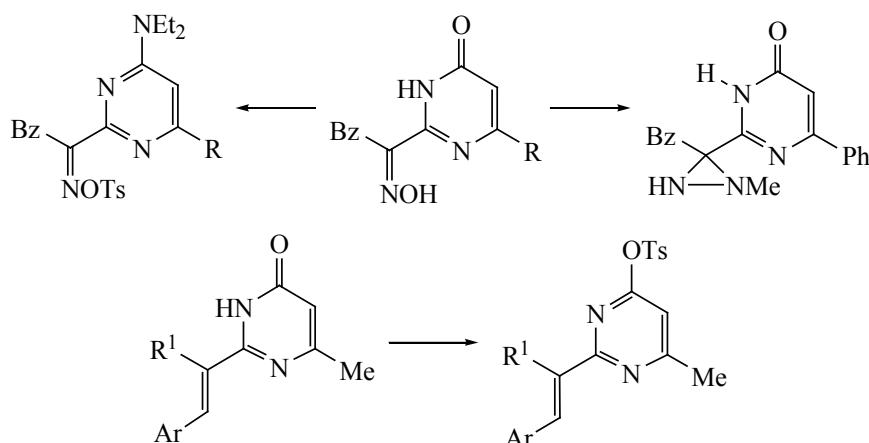
1577





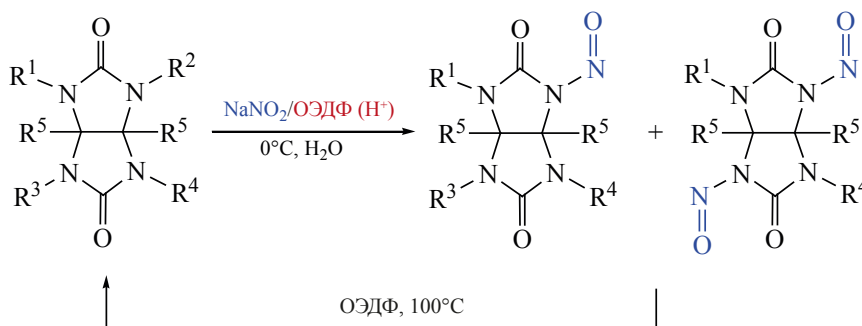
Особенности тозилрования 2-замещенных пиримидин-4(3H)-онов, содержащих двойную связь в  $\alpha$ -положении боковой цепи

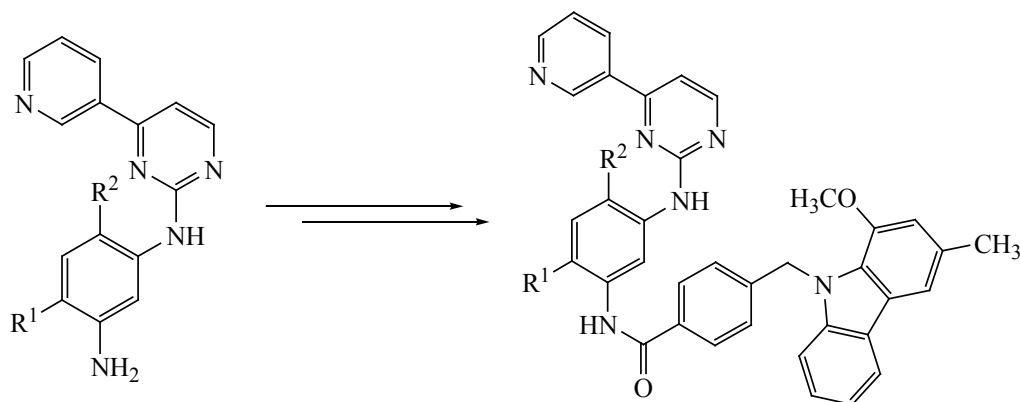
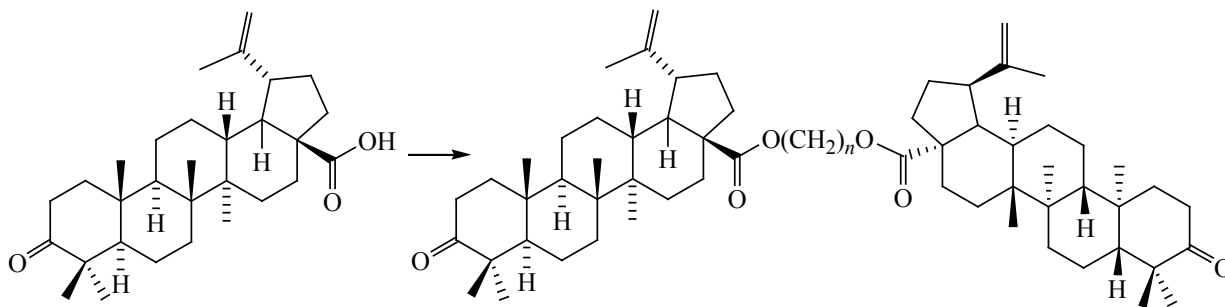
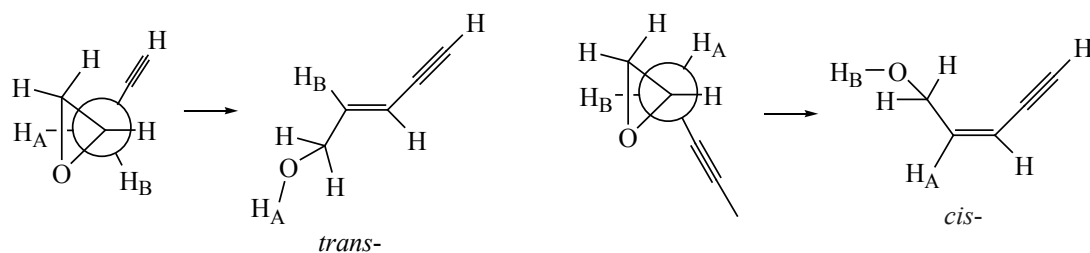
Явловский А.А., Степанов Д.Е., Грищук Л.В., Плужник-Гладырь С.М., Ракипов И.М., Иванов Ю.Э., Камалов Г.Л.



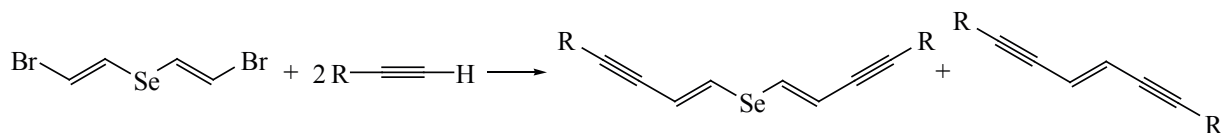
*N*-Нитрозирование гликольбурилов с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора

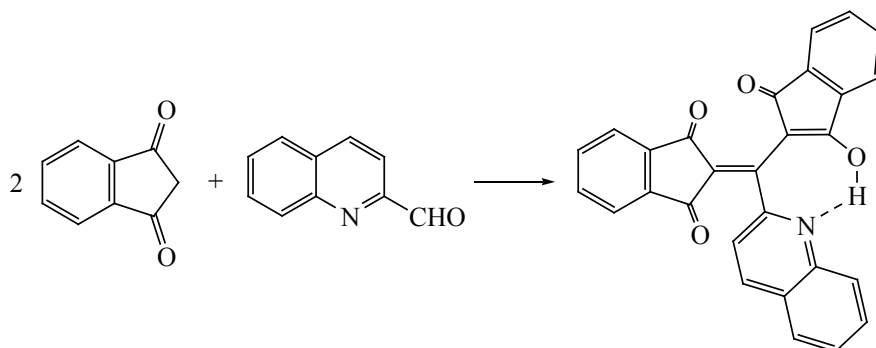
Паньшина С.Ю., Бакибаев А.А., Бородаенко А.А., Мальков В.С.





### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ





---

---

### АВТОРЫ ВЫПУСКА

Абдуллаев Т.Х.	1614	Иванов Ю.Э.	1599	Паньшина С.Ю.	1606
Амосова С.В.	1641	Игнатович Ж.В.	1633	Плужник-Гладырь С.М.	1599
Базанов Д.Р.	1590	Исобаев М.Д.	1614	Ракипов И.М.	1599
Бакибаев А.А.	1606	Ишмурагов Г.Ю.	1624	Саяхов Р.Р.	1624
Бородаенко А.А.	1606	Ишмуратова Н.М.	1624	Селиверстов М.Ю.	1590
Выдрин В.А.	1624	Камалов Г.Л.	1599	Сигалов М.В.	1647
Грищук Л.В.	1599	Королева Е.В.	1633	Синютин Ю.В.	1633
Джумаева М.И.	1614	Лозинская Н.А.	1590	Сосонюк С.Е.	1590
Дороватовский П.В.	1560	Максимова Н.А.	1590	Степанов Д.Е.	1599
Дороватовский П.В.	1577	Мальков В.С.	1606	Тран К. Тоанф	1633
Душенко Г.А.	1505	Мартынов А.В.	1641	Файзилов И.У.	1614
Дяченко В.Д.	1560	Махаева Н.А.	1641	Хрусталева В.Н.	1560
Дяченко В.Д.	1577	Минкин В.И.	1505	Хрусталева В.Н.	1577
Дяченко И.В.	1560	Михайлов И.Е.	1505	Шаинян Б.А.	1647
Дяченко И.В.	1577	Мусалов М.В.	1641	Явовольский А.А.	1599
Ермолинская А.Л.	1633	Ненайденко В.Г.	1560	Яковлева М.П.	1624
Зефириев Н.А.	1590	Ненайденко В.Г.	1577		



УДК 547.514.72

## ПЕНТАКАРБОКСИЦИКЛОПЕНТАДИЕНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

© 2021 г. И. Е. Михайлов\*, Г. А. Душенко, В. И. Минкин

*НИИ физической и органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,  
Россия, 344090 Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2  
\*e-mail: mie@sfedu.ru*

Поступила в редакцию 14.07.2021 г.

После доработки 28.07.2021 г.

Принята к публикации 10.08.2021 г.

Обобщены литературные данные по синтезу, строению, реакционной способности и перегруппировкам пентакарбоксициклопентадиенов и их производных. Описан их потенциал для создания новых хиральных органических катализаторов энантиоселективных реакций Дильса–Альдера, катионной полимеризации виниловых эфиров, энантиоселективного протонирования силиленольных эфиров, аминометилирования и других процессов, а также рассмотрены аспекты их применения в качестве эффективных переносчиков функциональных групп, новых лигандных систем для синтеза металлокомплексов и донор-π-акцепторных хромофоров для органической фотовольтаики.

**Ключевые слова:** пентакарбоксициклопентадиены, энантиоселективные органокатализаторы Бренстеда, перегруппировка, переносчики функциональных групп, хиральные амидинилциклопентадиеновые лиганды, донор-π-акцепторные хромофоры

**DOI:** 10.31857/S051474922111001X

ВВЕДЕНИЕ	1506
1. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ РССР	1506
2. ХИРАЛЬНЫЕ КИСЛОТНЫЕ РССР КАТАЛИЗАТОРЫ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫХ РЕАКЦИЙ	1511
3. КАТАЛИЗИРУЕМАЯ РССР КОНТРОЛИРУЕМАЯ КАТИОННАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ	1532
4. ПЕРЕГРУППИРОВКА ОРГАНИЧЕСКИХ, ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ ГРУПП И ГАЛОГЕНОВ В СИСТЕМЕ РССР	1538
5. ЭФФЕКТИВНЫЕ ПЕРЕНОСЧИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА ОСНОВЕ ФЛУКТУИРУЮЩИХ РССР	1545
6. ТЕТРАКАРБОМЕТОКСИЦИКЛОПЕНТАДИЕНИЛЬНЫЕ ЛИГАНДНЫЕ СИСТЕМЫ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ	1546
7. «ПУШ-ПУЛЛЬНЫЕ» ХРОМОФОРЫ С ГИДРАЗОНОВЫМИ РССР ФРАГМЕНТАМИ ДЛЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ ФОТОВОЛЬТАИКИ	1549
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1553
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1554

## ВВЕДЕНИЕ

Пентазамещенные циклопентадиены (Ср) с алкильными, арильными, бензильными, галоген-, циан- и другими заместителями в пятичленном кольце являются популярными органическими лигандами, образующими с металлами многообразные комплексы, которые широко используются в качестве катализаторов функционализации различных С–Н связей [1–3], реакций циклоприсоединения [4, 5], полимеризации олефинов [6, 7] и других процессов [8], а также применяются при создании материалов для хемосенсорики [9], молекулярной электроники [10–12] и спинтроники [13, 14]. Такие соединения обладают повышенной устойчивостью по сравнению с производными незамещенного Ср и широким спектром полезных свойств [15–25].

Пентакарбометоксициклопентадиен (**1**) привлекает к себе пристальное внимание с 1942 г., когда он был впервые синтезирован, и уже в 60-е годы прошлого века были получены его основные производные [26]. За счет стабилизации ароматического Ср-аниона 5 заместителями  $\text{CO}_2\text{Me}$  соединение **1** является сильной органической кислотой, сопоставимой с  $\text{HCl}$ , а его стабильный анион образует устойчивые на воздухе и растворимые в воде соли, что делает его привлекательным с точки зрения медицины и зеленой химии. На его основе были получены комплексы с *s*-, *p*-, *d*- и *f*-металлами, координированными в основном по карбонильным кислородам, а с «мягкими» металлами (Re, Ru, Rh и Au) – по углеродным центрам Ср-кольца. Однако в литературе по синтезу и структуре циклопентадиена **1** и его металлокомплексов нами найдена только одна обзорная статья [27]. В исследованиях по Ср-лигандам и их металлокомплексам, в том числе и хиральным, нет данных по производным циклопентадиена **1** [28, 29].

В настоящее время интерес к производным пентакарбометоксициклопентадиена (РССР) значительно возрос, что связано с обнаружением их новых свойств и возможности их применения в качестве энантиоселективных кислотных органокализаторов Бренстеда [30]. Кроме того, был получен широкий ряд флукутуирующих производных РССР **1** и показано, что арилазо- и тиопроизводные РССР **1** могут использоваться в качестве эффективных

переносчиков функциональных групп [31]. Были синтезированы хиральные амидинил-Ср-лигандные системы и их металлокомплексы [32–34], а также получен широкий ряд «пуш-пулльных» хромофоров с акцепторным гидразонным Ср-фрагментом, которые могут применяться в органической фотовольтаике [35]. Показана возможность использования аниона РССР в синтезе комплексов с переносом заряда с органическими катионами и катион-радикалами для нужд молекулярной электроники и для создания полимерных ионных жидкостей с высокой ионной проводимостью [36–38]. Обнаружен потенциал рутениевых комплексов РССР **1** в создании антиканцерогенных препаратов [39].

Привлекательной особенностью РССР **1** является то, что его  $\text{CO}_2\text{Me}$  заместители легко функционализируются, образуя широкий ряд аналогов. Это направление активно развивается, что привело к получению новых производных РССР и созданию эффективных органокализаторов энантиоселективных реакций Дильса–Альдера, стереоселективного аминометилирования, катионной полимеризации, энантиоселективного синтеза циклических аминов и многих других процессов [40, 41].

## 1. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ РССР

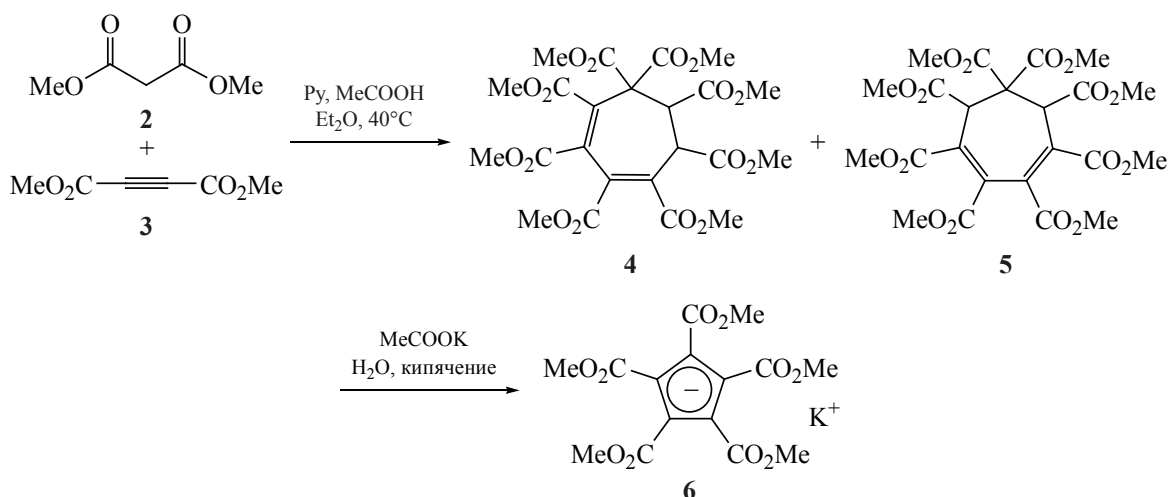
При конденсации малонового эфира **2** с 3 эквивалентами диметилацетилендикарбоксилата **3** в присутствии уксусной кислоты и пиридина образуются 2 изомерных циклогептадиена **4** и **5**, которые под действием ацетата калия переходят в соль **6** (схема 1) [26].

При подкислении водного раствора соли **6**  $\text{HCl}$  выделяется РССР **1**.

Недавно этот синтез был проведен в одну стадию, что позволило получить РССР **1** с выходом 48% при комнатной температуре с использованием в качестве катализатора хлорида бензилтриметиламмония (ВТМАС) (схема 2) [42].

Согласно данным рентгеноструктурного анализа (РСА) в кристаллическом состоянии РССР **1** существует в виде 1,2,3,4-тетракарбометокси-6-метокси-6-гидроксифульвена [27], так же как и другие поликарбометоксициклопентадиены [43]. В растворе  $\text{Cl}_2\text{CDCDCl}_2$  по данным ЯМР  $^1\text{H}$  РССР **1** также находится в фульвеновой форме **1**, в

Схема 1



которой в интервале от  $+60^\circ\text{C}$  до  $+90^\circ\text{C}$  регистрируется внутримолекулярный процесс прототропной таутомерии с активационным барьером  $\sim 18$ – $19$  ккал/моль. При концентрации растворов РССР **1** от  $0.51$  моль/л и выше наблюдается зависимость динамики его спектров ЯМР  $^1\text{H}$  от концентрации, что обусловлено межмолекулярными переносами протона с  $\Delta G_{298}^\ddagger(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$   $14.5$  ккал/моль, а в высокополярном ДМСО он полностью диссоциирует с образованием аниона [44].

Квантово-химическими расчетами DFT B3LYP/6-311++G\*\* показано, что фульвеновая форма РССР **1** в газовой фазе энергетически предпочтительнее Ср формы **1A** на величину  $\Delta E_{\text{ZPE}}$   $7.8$  ккал/моль [45]. Вычисленный энергетический барьер термически запрещенных 1,7-О,С-сдвигов **1**  $\rightarrow$  ПС(переходное состояние) **7**  $\rightarrow$  **1A** (схема 3) довольно высок ( $\Delta E_{\text{ZPE}}^\ddagger$   $42.1$  ккал/моль), а вырожденные 1,5-сдвиги водорода по периметру Ср-кольца **1A**  $\rightleftharpoons$  ПС **8**  $\rightleftharpoons$  **1A'**  $\rightleftharpoons$  ... должны происходить с барьером  $\Delta E_{\text{ZPE}}^\ddagger$   $26.3$  ккал/моль, типичным для замещенных циклопентадиенов [46].

Напротив, 1,9-О,О'-сдвиги водорода в фульвене **1**  $\rightleftharpoons$  ПС **9**  $\rightleftharpoons$  **1'** происходят крайне быстро с  $\Delta G_{298}^\ddagger$   $1.2$  ккал/моль, а последующее вращение вокруг сопряженной связи  $\text{C}^7=\text{C}^8$  **1'**  $\rightleftharpoons$  ПС **10**  $\rightleftharpoons$  **1''**, приводящее к изомерному фульвену **1''**, должно осуществляться с барьером  $\Delta E_{\text{ZPE}}^\ddagger$   $23.5$  ккал/моль (газ),  $20.9$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ккал/моль (схема 4).

Таким образом, путь круговых миграций водорода в фульвене **1** по схеме 4 (**1**  $\rightleftharpoons$  ПС **9**  $\rightleftharpoons$  **1'**  $\rightleftharpoons$  ПС **10**  $\rightleftharpoons$  **1''**...) энергетически выгоднее на  $18.6$  ккал/моль, чем путь по схеме 3, и рассчитанное и экспериментальное значения его барьера хорошо согласуются [45].

Недавно были разработаны методы синтеза пентакарбоксициклопентадиенов, исходя из соединения **1** [30, 40]. Переэтерификацией в одну стадию были функционализированы  $\text{CO}_2\text{Me}$  группы и получены разнообразные алифатические производные сложных эфиров, а обработка РССР **1** аминами дала соответствующие амиды или диамиды.

Схема 2

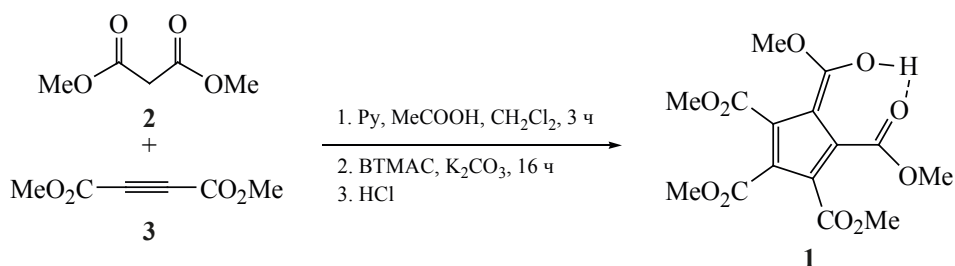
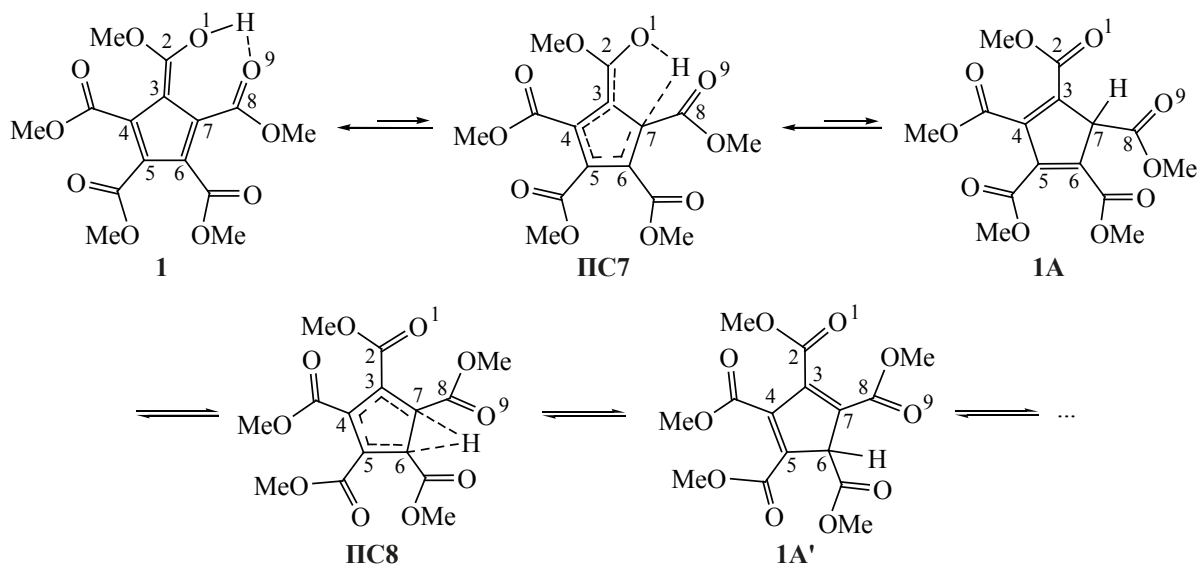


Схема 3



Так, при кипячении *l*-ментола **11** с РССР **1** в присутствии *N*-метилимидазола (NMI) было получено пентаментильное производное **12** с выходом 96% (схема 5).

По этой методике были получены с высокими выходами РССР на основе линейных, первичных алкильных **13**, алкенильных **14** и алкинильных **15** спиртов (схема 6).

Так, хиральное производное терпенол-(1*S*,2*S*,5*S*)(-)-миртанола **16** было получено с выхо-

дом 97%. С хорошими выходами были получены производные циклических спиртов: **17** – из *CyOH*, **18** – из дициклогексилметанола и **19**, **20** – из хиральных вторичных спиртов. Даже такой большой спирт, как холестерин **21**, удалось внедрить в РССР с выходом 47%.

Оказалось, что РССР **1** превращается в промежуточный пентахлорангидрид **22** при его обработке  $SOCl_2$  и каталитическим количеством ДМФА (схема 7).

Схема 4

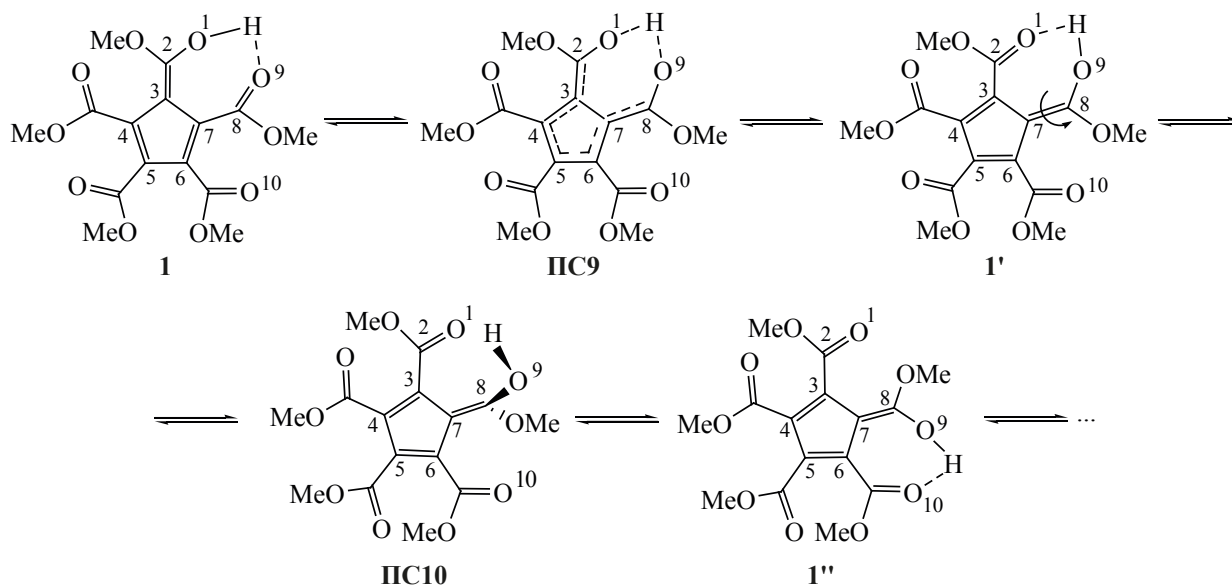
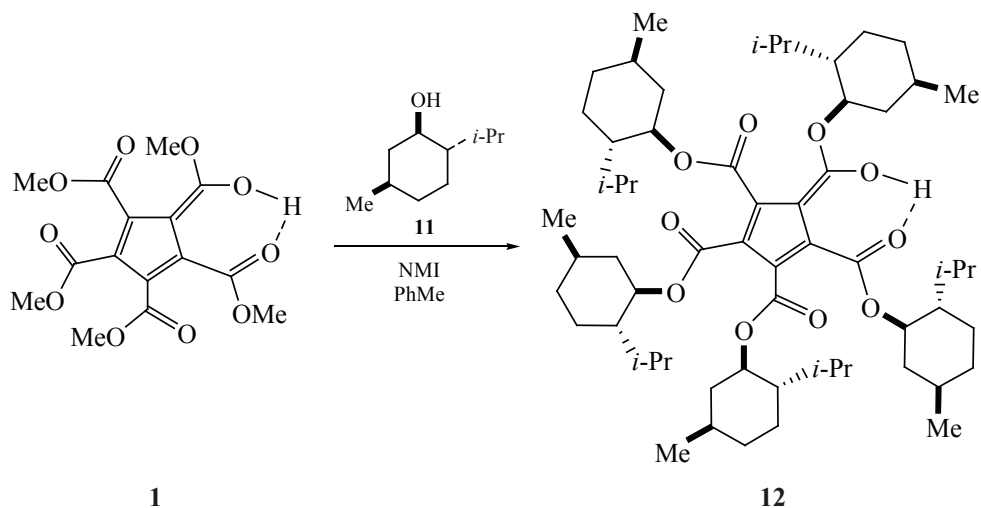


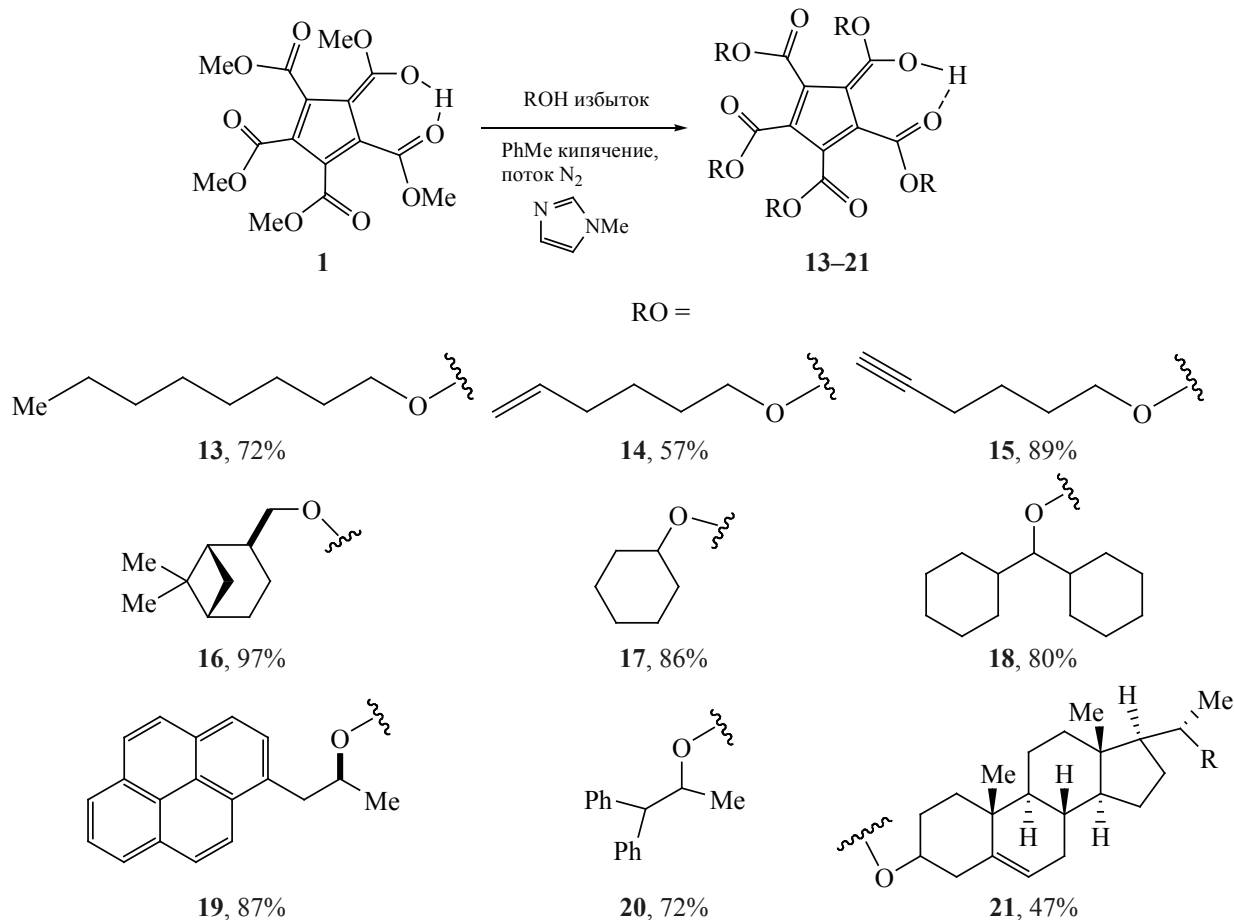
Схема 5

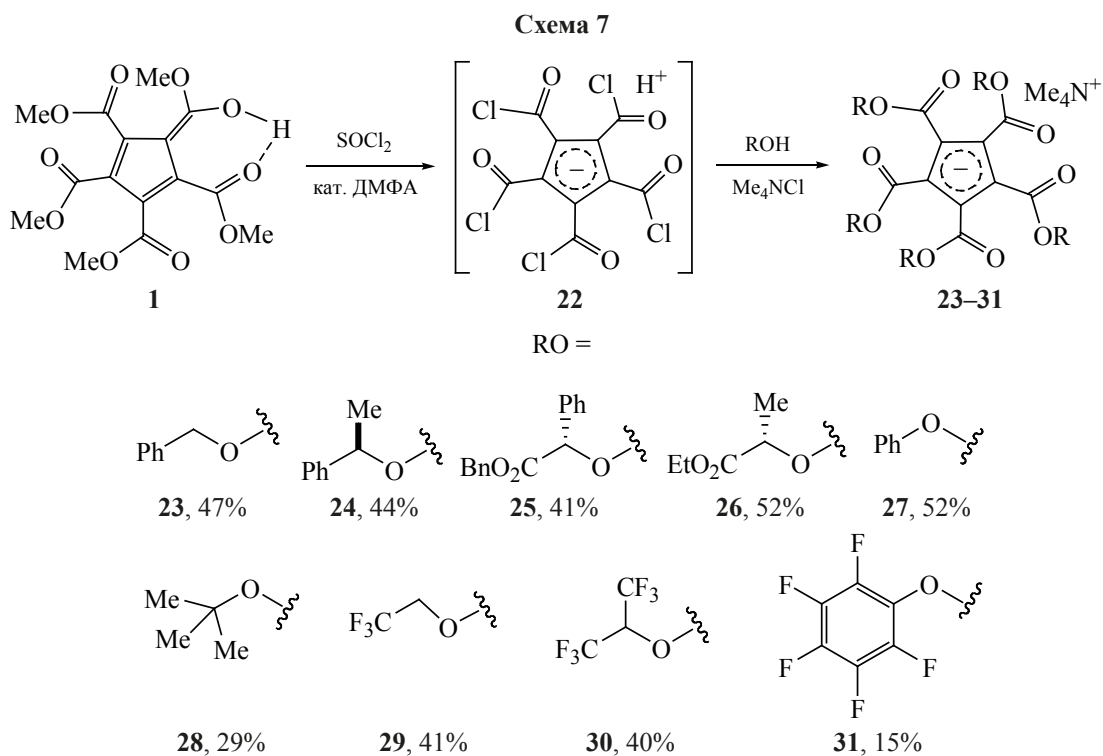


Добавление избытка спирта к хлорангидриду **22** приводило к соответствующему РССР с умеренным выходом. По этой методике были успешно получены другие РССР со спиртами, неактивны-

ми в реакции переэтерификации. Реакции с ВпОН, (*R*)-1-фенилэтанолом и (*S*)-бензилманделатом привели к РССР **23–25**. Фенол и этил-*L*-лактат вступали в эту реакцию с получением соединений **27**

Схема 6





и **28**. С низкими выходами в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  для предотвращения разложения чувствительных к кислоте сложных эфиров были получены РССР **29–31** при использовании *t*-BuOH, трифторэтанола, гексафторизопропанола и пентафторфенола.

С учетом широкой доступности аминов, особенно в энантиобогащенной форме, были синтезированы амидные производные РССР. Так, при кипячении РССР **1** с первичными аминами получали моноамиды с хорошими выходами (схема 8).

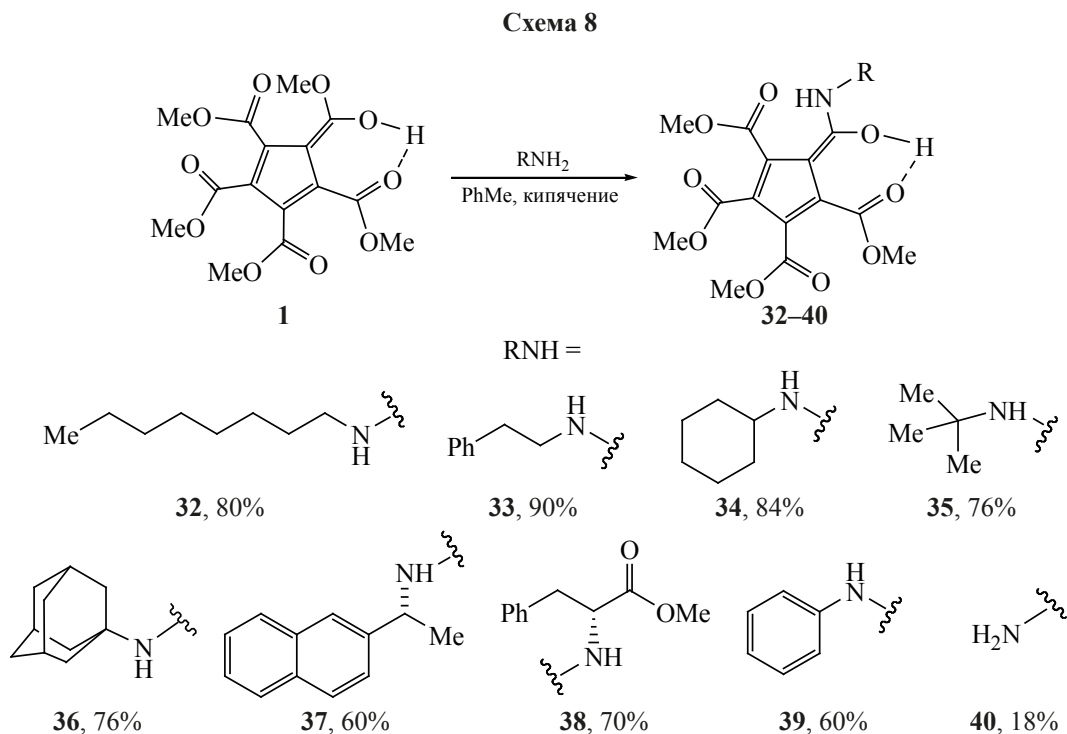
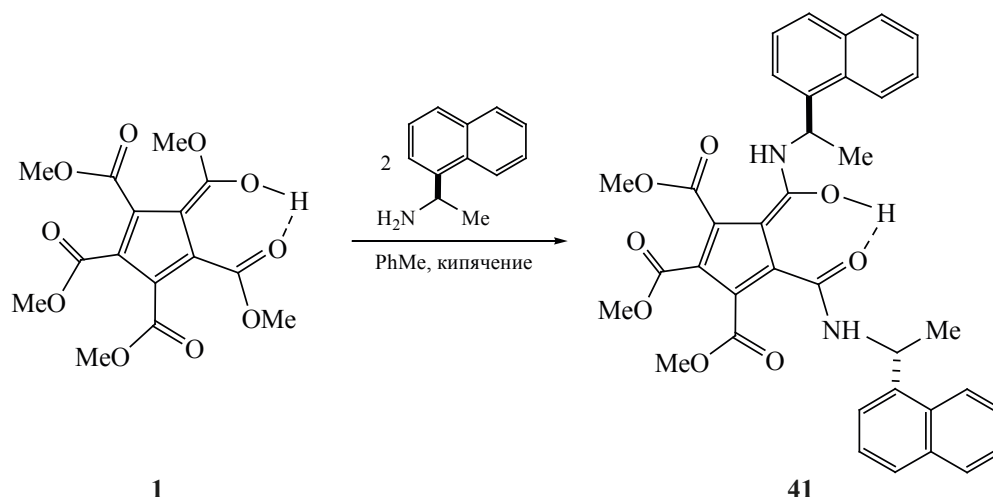


Схема 9



Были получены производные **32–34** на основе алифатических аминов, РССР **35** и **36** с использованием более объемных аминов (*t*-BuNH<sub>2</sub> и 1-AdNH<sub>2</sub>), хиральные производные **37** и **38** из (*R*)-(+)-1-(1-нафтил)этиламина и метилового эфира *L*-фенилаланина. Оказалось, что даже слабонуклеофильный анилин реагировал, давая моноамид РССР **39** с выходом 60%, а выход реакции с амиаком составлял только 18%. Вторичные амины не реагировали по этой методике, а использование 2 экв (*R*)-(+)-1-(1-нафтил)этиламина привело к 1,2-диамидному производному **41** с выходом 30% (схема 9).

Молекулярные структуры моноамида **37** и диамида **41** были установлены методом РСА, согласно данным которого они находятся в форме гидроксифульвенов, при этом каждая из амидных групп *N*-H связана Н-связью с соседней карбонильной группой.

## 2. ХИРАЛЬНЫЕ КИСЛОТНЫЕ РССР КАТАЛИЗАТОРЫ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

Хиральные кислотные катализаторы Бренстеда активно используются для получения ценных химических веществ в энантиобогащенной форме [47]. Обычно в качестве таких катализаторов широко применяются BINOL ([1,1'-бинафталин]-2,2'-дио)л)фосфорные кислоты [48], реакционная активность и селективность которых регулируется варьированием 3,3'-заместителей или кислотной составляющей, а также фосфорные

кислоты с другими хиральными каркасами, такими как VAPOL [49] и SPINOL [50]. Однако искусственно созданная хиральность этих структур, достижение которой требует трудоемкого разделения в процессе их синтеза на энантиомерно чистые соединения, усложняет их структурную оптимизацию и ограничивает их широкое применение из-за высокой цены.

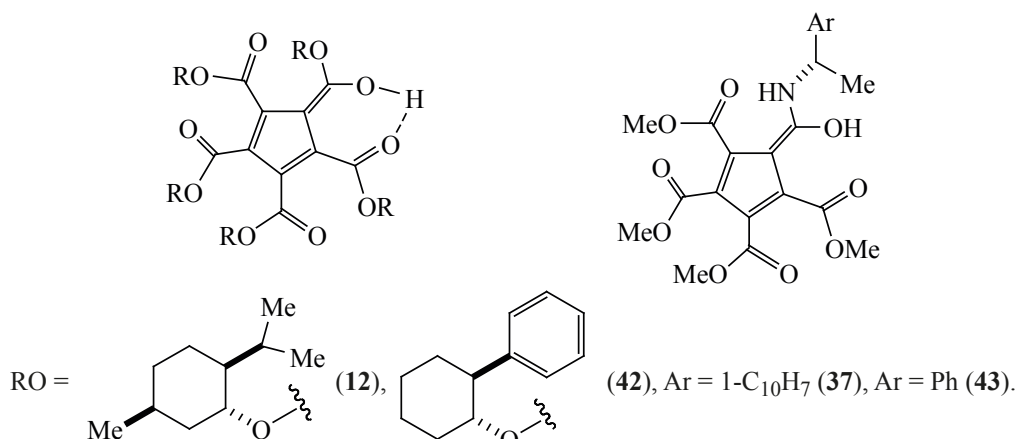
К другому классу эффективных хиральных кислотных катализаторов Бренстеда, лишенных вышеупомянутых недостатков, относятся РССР **12**, **42**, недавно полученные дериватизацией хиральными спиртами РССР **1**, а также его амидные производные **37** и **43**, синтезированные с использованием простых хиральных аминов (схема 10) [30].

РССР **1**, **12** и **42** относятся к сильным СН-кислотам, существующим в основном в виде фульвенов [27, 43, 44], при депротонировании которых образуются высокостабильные Ср-анионы. Ароматическая стабилизация этих анионов, а также наличие в них 5 электроноакцепторных карбоалкоксигрупп значительно повышают их кислотность, делая ее соизмеримой с кислотностью сильных минеральных кислот, что увеличивает эффективность этих катализаторов, энантиоселективность которых обусловлена хиральными алкоксизаместителями, входящими в их состав (схема 11) [30, 51–53].

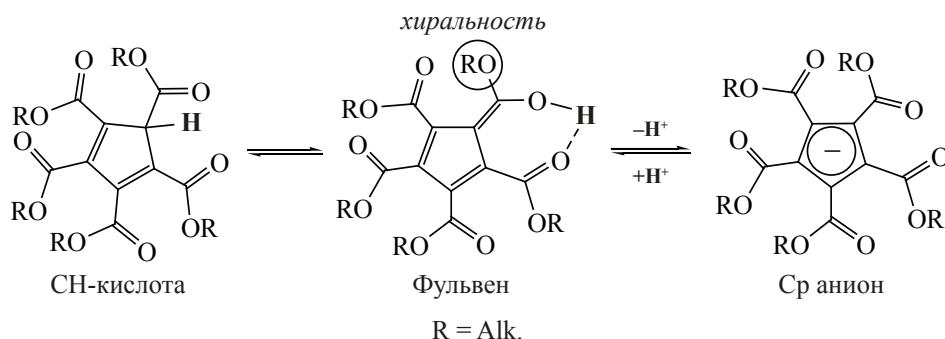
Хиральные РССР **12**, **37**, **42**, **43** применяли для катализа реакции Мукаямы–Манниха [30, 54] при



## Схема 10



## Схема 11



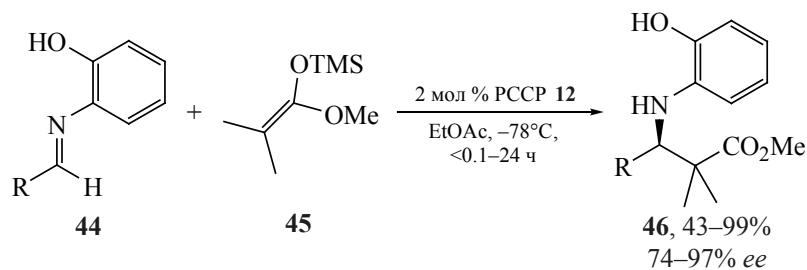
энантиоселективном присоединении к имидам **44** кетенацетала **45** (схема 12).

Оказалось, что РССР **12** не только превосходит обычно используемую в этой реакции в виде катализатора BINOL ([1,1'-бинафталин-3,3'-*n*-нитрофенил]-2,2'-диола) фосфорную кислоту по энантиоселективности (*ee*) (97% против 89%), но и проявляет высокую активность, позволяющую снизить его содержание до 0.01 мол % без ухудшения энантиоселективности аддуктов **46**, а моноамиды **37** и

**43** также можно использовать в этой реакции в качестве энантиоселективных катализаторов, хотя и с меньшей эффективностью.

Кроме того, РССР **12** был использован для энантиоселективного присоединения силилкетенацетала **45** к ионам оксокарбения **47** (оксокарбениевым альдолям Мукаямы [55]), полученным *in situ* из ацеталей **48**, что позволило получить с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью  $\beta$ -алкоксисложные эфиры **49** (схема 13).

## Схема 12

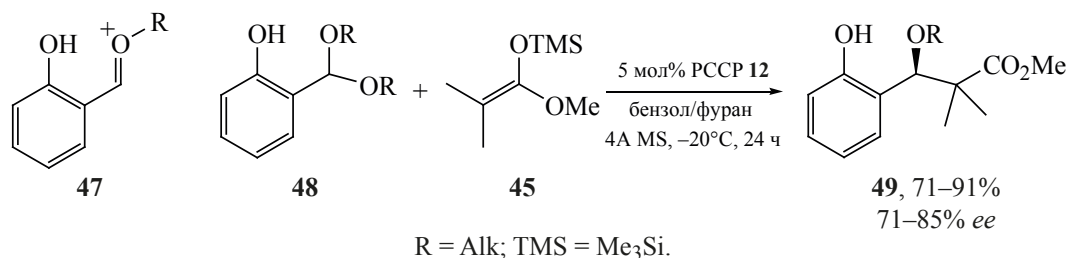


R = Alk, Ar, Ht; TMS = Me<sub>3</sub>Si.

(0.01 мол % РССР **12**, 48 ч – выход 90% и 97% *ee*)



Схема 13



Показано, что при катализе этих реакций PCCP **12** ароматический Sr-анион, стабилизированный 5 группами CO<sub>2</sub>R, повышающими кислотность катализатора, играет центральную роль. Согласно данным PCA Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup> соли PCCP **12** [30], её сложноэфирные группы имеют пропеллерную ориентацию относительно плоского Sr-кольца. При этом хиральные ментильные заместители, обеспечивающие энантиоселективность протекания реакции, направлены в одну сторону, образуя гидрофобный карман, а C=O группы ориентированы в противоположном направлении. Стереохимическая нежесткость PCCP **12** позволяет реализовать вместе с субстратами реакции подходящие переходные состояния для протекания каталитического процесса в нужном направлении.

Стереохимическое обоснование катализа реакции Манниха включает ассоциацию протонированного имина с одним из карбониллов катализатора **12** через 2 Н-связи с образованием структуры **50** (схема 14, *a*).

При реализации такого взаимодействия происходит вовлечение карбонильной группы в данный процесс, приводящее к размещению иминия

в непосредственной близости от соседней карбоксиментильной группы. Возникающее при этом блокирование лицевой стороны (репрохиральной поверхности) иминия объясняет наблюдаемую стереохимию.

Аналогичная модель была предложена и для присоединения иона оксокарбения к PCCP **12**, однако в этом случае связывание реализуется только через одну Н-связь, возникающую между *o*-фенольной группой оксокарбения и карбониллом Sr (схема 14, *b*). В структуре **51** осуществляются дополнительные стабилизирующие взаимодействия, возникающие между связями С–Н, примыкающими к кислороду иона оксокарбения, и ближайшим к субстрату карбониллом PCCP **12** и (или) Sr-кольцом. В этом случае блокирование  $\pi$ -лицевой стороны субстрата приводит к реакции через *si* прохиральную поверхность, что соответствует наблюдаемой стереоселективности для *R*-энантиомера.

Согласно механизму катализа оксокарбениевой альдольной реакции PCCP **12**, начальное протонирование ацетала **48** кислотой **12** дает промежуточную соль **52** (схема 15).

Схема 14

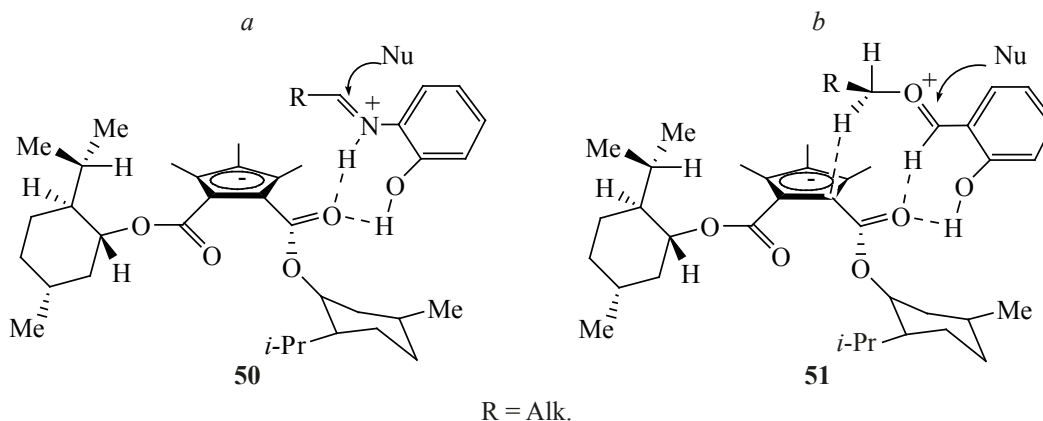
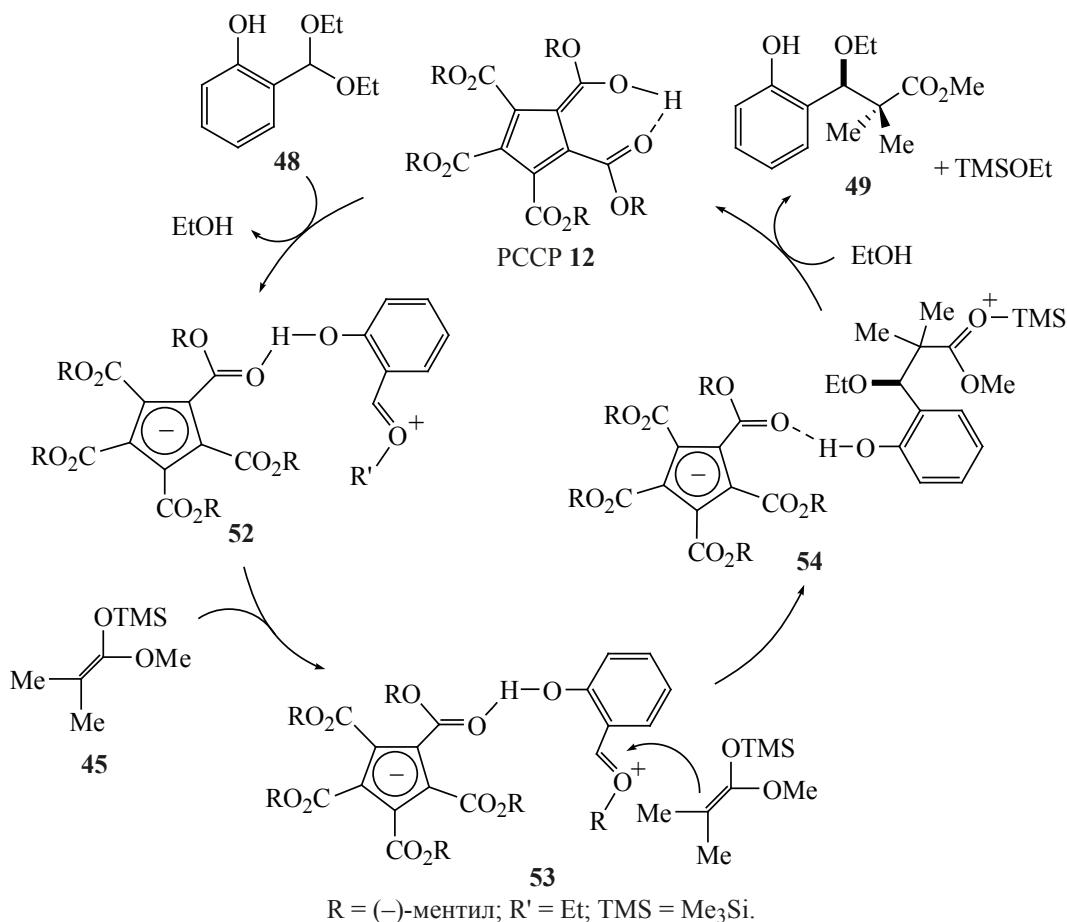


Схема 15



Добавление силилкетенацетала **45** к высокоэлектрофильному иону оксокарбения в соли **52** вначале приводит к структуре **53**, а затем к интермедиату **54**. Последующее взаимодействие силсила (TMS) со спиртом, полученным на начальной стадии ионизации дает продукт **49** и возвращает кислоту **12** в каталитический цикл.

Тетрагидрохинолиновый фрагмент входит в состав многих биологически активных природных соединений, а также в широкий ряд лекарственных препаратов [56], что стимулирует разработку методов синтеза этих соединений. Для их получения обычно используется региоселективное каталитическое восстановление производных хинолина водородом или его источниками [57]. Известно, что хиральные фосфорные кислоты на основе BINOL катализируют гидрирование хинолинов с асимметричным переносом при использовании в качестве источника водорода сложного эфира Ганча (НЕН) **55** [58].

Кислоты PCCP **1** и **12** были использованы в качестве эффективных катализаторов гидрирования 2-арил(алкил)хинолинов **56** в результате активирующего протонирования ими субстрата и последующего переноса гидрода из эфира Ганча на него (схема 16) [59].

На примере восстановления 2-фенилхинолина **56a** было изучено влияние среды на выходы продукта **57a**, которые варьировались от умеренных (33–46%; MeOH, ДМФА) до высоких (86–92%; толуол, CHCl<sub>3</sub>). В полярных средах выход реакции понижался, вероятно, из-за эффекта конкурентного взаимодействия Н-связей между растворителем и катализатором.

С учетом того, что в CHCl<sub>3</sub> были получены самые высокие выходы продукта **57a**, то в нем было изучено влияние загрузки PCCP **1** на выход реакции. Так, снижение загрузки PCCP **1** с 5 до 1 мол % не понижало выход, а снижение до 0.1–

Схема 16

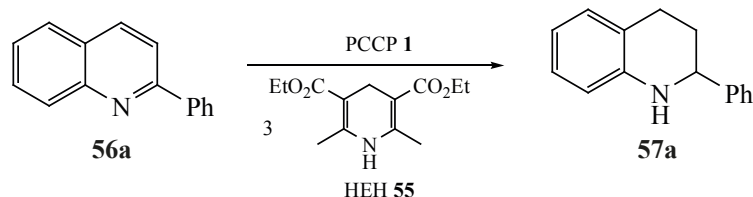
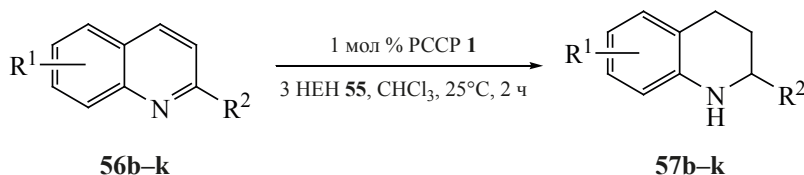


Схема 17



**57b** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , выход 77%)  
**57c** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ , выход 92%)  
**57d** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4$ , выход 97%)  
**57e** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , выход 93%)  
**57f** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$ , выход 84%)

**57g** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , выход 87%)  
**57h** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , выход 89%)  
**57i** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , выход 91%)  
**57j** ( $\text{R}^1 = 6\text{-F}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , выход 98%)  
**57k** ( $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , выход 94%)

0.001 мол % приводило только к следам продукта **57a**. Однако после повышения температуры до  $60^\circ\text{C}$  продукт **57a** выделялся с хорошим выходом даже при 0.001 мол % загрузки РССР **1**, в то время как без катализатора данная реакция не протекала. При проведении этой реакции в тех же условиях в присутствии дифенилфосфата продукт **57a** был получен с выходом только 61%, что указывает на более высокую активность РССР **1** по сравнению с другими катализаторами.

При оптимальных условиях были определены границы применения катализируемого РССР **1** гидрирования с переносом 2-замещенных хинолинов **56b-k** (схема 17).

Оказалось, что все хинолины **56b-k** восстанавливались с выходами от хороших до отличных.

Асимметричный вариант этой реакции был разработан с использованием хирального катализатора РССР **12** (1 мол %), в присутствии которого хинолины **56a, i** давали продукты их восстановле-

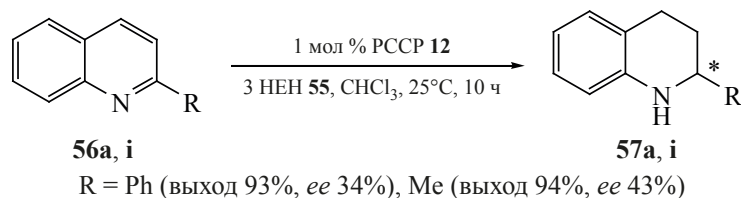
ния с энантиомерным избытком 34 и 43%, соответственно (схема 18).

Асимметричное восстановление [60] 3-замещенных хинолинов осуществляли с помощью хиральных РССР **12**, **58** и различных эфиров Ганча (НЕН). Поскольку хиральные 3-замещенные тетрагидрохинолины входят в виде структурных фрагментов в широкий ряд биологически активных соединений, а также в лекарственные препараты, то разработка их методов синтеза является актуальной задачей [61].

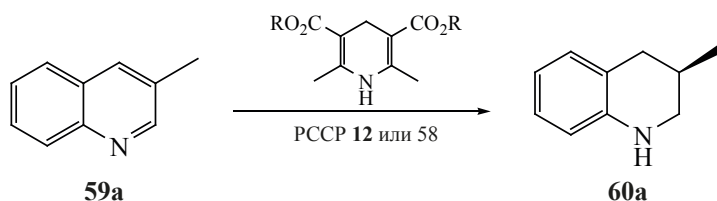
Было обнаружено, что реакция гидрирования с переносом 3-метилхинолина **59a** протекала с лучшей энантиоселективностью и выходом с РССР **12**, а кислота **58** давала рацемическую смесь продуктов и была исключена из дальнейших исследований (схема 19).

Наилучшие параметры реакции были получены с диэтиловым эфиром Ганча при  $25^\circ\text{C}$  в толуоле. Уменьшение загрузки РССР **12** приводило к сни-

Схема 18

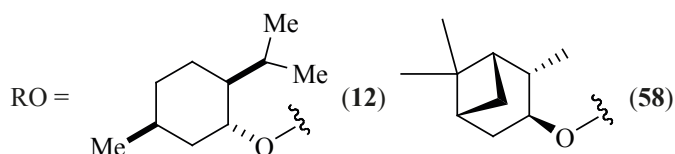
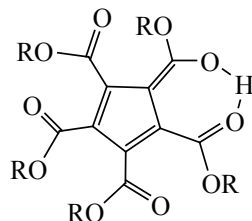


## Схема 19



R = Me, Et, *t*-Bu, Bn, allyl.

Растворители: Et<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, ТГФ, диоксан, MeCN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



жению конверсии и энантиоселективности, а её увеличение (до 10 мол %) – к повышению выхода и небольшому улучшению энантиоселективности.

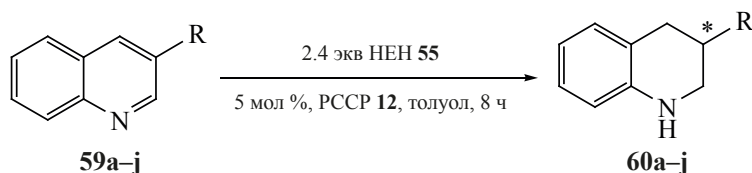
При оптимальных условиях были определены границы применения этой катализируемой PCSP 12 реакции для хинолинов **59a–j** (схема 20).

Оказалось, что все субстраты **59a–j** хорошо восстанавливались с выходами продуктов **60a–j** от умеренных до хороших. Для хинолинов **59a–f** с алкильными группами в положении 3 было обнаружено влияние стерических параметров заместителей. Так, наличие в соединении **59e** объемной циклогексильной группы привело к повышению

энантиоселективности, но к снижению выхода реакции по сравнению с хинолинами **59a–d, f**.

Каталитическая энантиоселективная десимметризация мезоэпоксидов относится к привлекательным методам получения хиральных спиртов [62], поскольку мезоэпоксидные субстраты являются легко доступными соединениями, а 1,2-дифункциональные продукты с двумя соседними хиральными центрами относятся к полезным химическим структурным блокам [63]. Различные нуклеофилы используются в этих реакциях, включая амины, азиды, спирты, тиолы, галогениды и, как правило, они катализируются кислотами Льюиса [62]. Эта реакция была успешно осуществлена с помощью 2-меркаптобензотиазолов и хираль-

## Схема 20



**60a** (R = Me, выход 77%, ee 46%)

**60b** (R = Et, выход 74%, ee 55%)

**60c** (R = Pr, выход 97%, ee 52%)

**60d** (R = *n*-Bu, выход 93%, ee 51%)

**60e** (R = Cy, выход 65%, ee 60%)

**60f** (R = Bn, выход 81%, ee 41%)

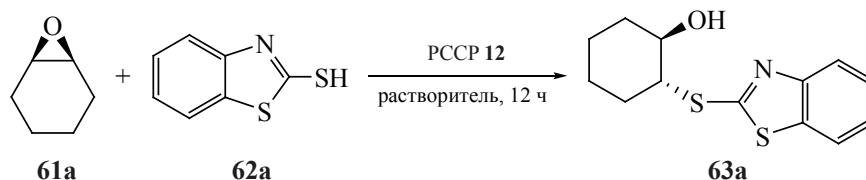
**60g** (R = 3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, выход 72%, ee 53%)

**60h** (R = 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, выход 64%, ee 52%)

**60i** (R = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, выход 70%, ee 60%)

**60j** (R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, выход 88%, ee 75%)

Схема 21



ной BINOL-фосфорной кислоты [64]. Поскольку хиральные РССР кислоты по доступности и эффективности оказались хорошей альтернативой BINOL-фосфорным кислотам, то они были использованы для энантиоселективной десимметризации мезоэпоксидов 2-меркаптобензотиазолами [65]. Реакцию раскрытия цикла оксида циклогексена **61a** бензотиазолом **62a** в присутствии РССР **12** использовали в качестве модельной для оптимизации условий её проведения (схема 21).

При проведении реакции ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $10^\circ\text{C}$ , 12 ч) без РССР **12** была получена рацемическая смесь продукта **63a** с выходом 18%, а добавление 2.5 мол % РССР **12** повысило выход до 93% и привело к соотношению энантиомеров (*er*) 57:43. Наилучший результат (выход 99%, 72:28 *er*) был получен в  $\text{CHCl}_3$  при  $22^\circ\text{C}$ . Использование других нуклеофилов серы и азота в этой реакции не оказалось результативным, однако добавление каталитического количества аминных оснований вместе с РССР **12**, приводящее к образованию аддуктов с Н-связями или солей аммония, оказывало влияние на энантиоселективность и выходы реакции. Так,  $\text{Et}_3\text{N}$  и *i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$  снижали выходы и энантиоселективность, а производные анилина (*i*- $\text{PrNHPh}$ ,  $\text{Ph}_2\text{NH}$ ), пиридина (2,6-*t*- $\text{Bu}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$ , 2,6- $\text{Ph}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$ ) и сам пиридин давали хорошие выходы и повышали энантиоселективность реакции по сравнению с использованием в ней только РССР **12**. Вероятно, при использовании анилиновых или пиридиновых оснований они взаимодействовали с РССР **12**, образуя за счет  $\pi$ - $\pi$ -стэкинг взаимодействий более прочные аддукты, чем аддукты РССР **12** с  $\text{Et}_3\text{N}$  и *i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$ , поскольку для алифатических аминов такие взаимодействия невозможны, что и приводило к повышению энантиоселективности. Дальнейшее повышение энантиоселективности было достигнуто с использованием хирального катализатора РССР **64**, с помощью которого продукт **63a** был получен с выходом 99% и энантиоселективностью 89.5:10.5 *er*. Высокая стерическая затрудненность

РССР **64** способствовала улучшению его характеристик по сравнению с РССР **12**.

При варьировании заместителей в арильном кольце бензотиазолов **62a–j** продукты **63a–j** были получены с выходами и энантиоселективностью от умеренной до хорошей (схема 22).

При использовании бензотиазола **62c** продукт **63c** был получен с выходом 99% и энантиоселективностью 90.5:9.5 *er*. Бензотиазолы с электронодонорными или электрононейтральными заместителями дали более высокие выходы и энантиоселективность, чем субстраты с электроноакцепторными группами.

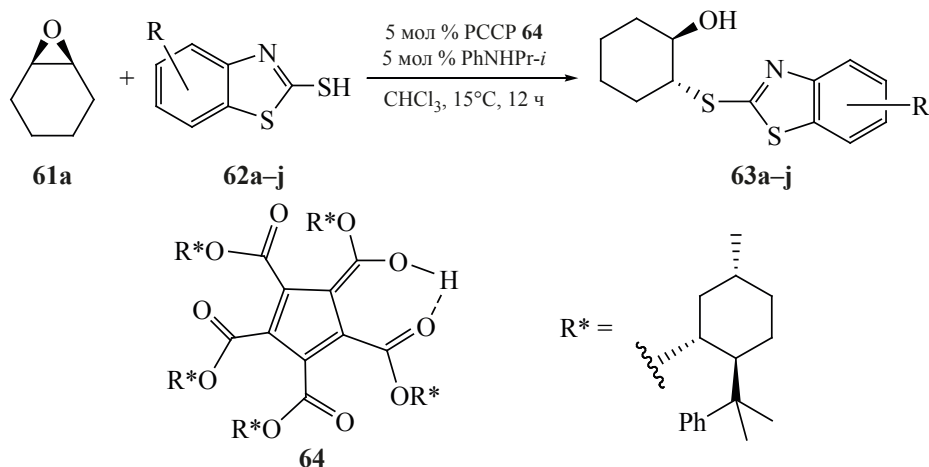
Исследование влияния строения мезоэпоксидов **61a–h** на их десимметризацию бензотиазолом **62a** было проведено с использованием РССР **64** (схема 23, табл. 1).

Наилучшая энантиоселективность для эпоксидов **61a–h** была получена при  $15\text{--}30^\circ\text{C}$ , а при повышении температуры она снижалась. Продукты раскрытия эпоксидного цикла **63a, c, d, h** были получены с лучшей энантиоселективностью, тогда как результаты для **63b, e, f, g** были умеренными.

Циклические аминалы часто входят в виде структурных фрагментов в различные лекарственные средства, например, в такие диуретики, как аквамокс, тиабутаид и бендрофлуметиазид, широко используемые для лечения гипертонии [66]. Однако их энантиомеры обладают разной биологической активностью [67], а лекарственные препараты, применяющиеся в медицинской практике, по-прежнему поставляются в виде рацемической смеси из-за отсутствия эффективных асимметричных методов их синтеза.

Для оптимизации условий энантиоселективного синтеза циклических аминалов в качестве модельной была выбрана реакция сульфонида **65**

Схема 22



**63a** (R = H, выход 99%, *er* 89.5:10.5)  
**63b** (R = 5-OMe, выход 86%, *er* 86:14)  
**63c** (R = 5-OCF<sub>3</sub>, выход 99%, *er* 90.5:9.5)  
**63d** (R = 5-Me, выход 96%, *er* 88.5:11.5)  
**63e** (R = 6-Me, выход 99%, *er* 89.5:10.5)

**63f** (R = 5-Cl, выход 61%, *er* 90.5:9.5)  
**63g** (R = 6-Cl, выход 19%, *er* 82.5:17.5)  
**63h** (R = 5-F, выход 92%, *er* 89.5:10.5)  
**63i** (R = 5-CN, выход 51%, *er* 87:13)  
**63j** (R = 5-NO<sub>2</sub>, выход 32%, *er* 81:19)

с альдегидом **66a** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C, 24 ч) в присутствии 2 мол % PCCP **12** (схема 24, табл. 2) [68].

Хиральная кислота PCCP **12** показала лучшие результаты по энантиоселективности и выходу реакции, чем хиральные фосфорные кислоты на основе BINOL (*S*)-PA1 и (*S*)-PA2. Оказалось, что толуол давал наиболее высокий выход и лучшую энантиоселективность, а в других растворителях продукт **67a** образовывался с хорошими выходами, но с более низкой энантиоселективностью. Снижение загрузки PCCP **12** с 2 до 1 мол % понижало выход до 73%. Повышение температуры снижало энантиоселективность, а при -45°C её значение достигало 98%. Для оптимальных условий были выбраны следующие параметры: 2 мол % PCCP **12**, -45°C, 70 мг молекулярных сит 4Å.

С использованием оптимальных условий широкий ряд альдегидов **66a–j** был введен в данную

реакцию для выяснения возможности их использования (схема 25).

Так, алифатические альдегиды **66a–f** давали амины **67a–f** с выходом 91–95% и энантиоселективностью 90–98%, а из ацетальдегида **66g** был получен амин **67g** с энантиоселективностью только 85%. Показано, что размер кольца циклоалкилальдегидов оказывает заметное влияние на энантиоселективность реакции. Так, с высокой энантиоселективностью был получен амин **67i** (93%) из циклопентилальдегида **66i**, тогда как этот показатель снизился у полученных из циклоальдегидов **66j** и **66h** аминов **67j** (*ee* 88%) и **67h** (*ee* 72%).

На схеме 26 представлен возможный путь реакции 2-аминобензолсульфонамида **65** с альдегидами **66**, катализируемой хиральной кислотой PCCP **12**.

Схема 23

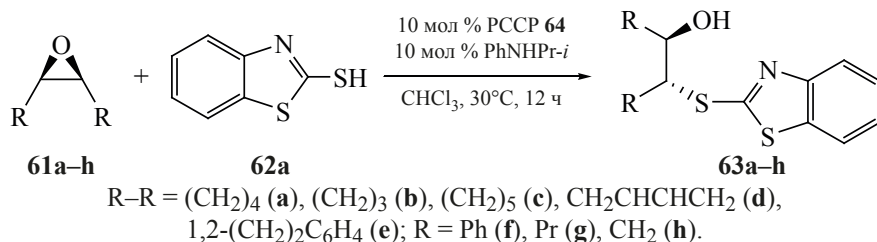
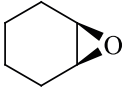


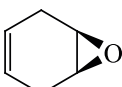
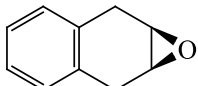
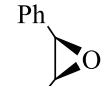
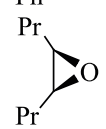
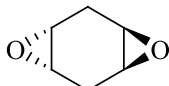




Таблица 1. Границы варьирования строения мезоэпоксидов **61a–h** и **63a–h**

Соединение		Выход, %	Энантиоселективность, <i>er</i>
структурная формула	номер		
	<b>61a</b> <b>63a</b>	93	90:10
	<b>61b</b> <b>63b</b>	73	81.5:18.5
	<b>61c</b> <b>63c</b>	74	87:13
	<b>61d</b> <b>63d</b>	80	86.5:13.5
	<b>61e</b> <b>63e</b>	93	81.5:18.5
	<b>61f</b> <b>63f</b>	62	68:32
	<b>61g</b> <b>63g</b>	90	85:15
	<b>61h</b> <b>63h</b>	49	89:11

Протонирование альдегида **66** кислотой РССР **12** давало соединение **68**, затем происходила конденсация альдегида с сульфонамидом **65** и образованием определяющей энантиоселективностью реакции структуры **69**, в которой хиральный катализатор РССР **12** объединял сульфонамидную и иминную группы посредством Н-связей. Из-за чего сульфонамид атаковал имин преимущественно с менее стерически загруженной *Re* поверхности, обеспечивая продукту **67** *R* конфигурацию и регенерируя РССР **12** для следующего каталитического цикла.

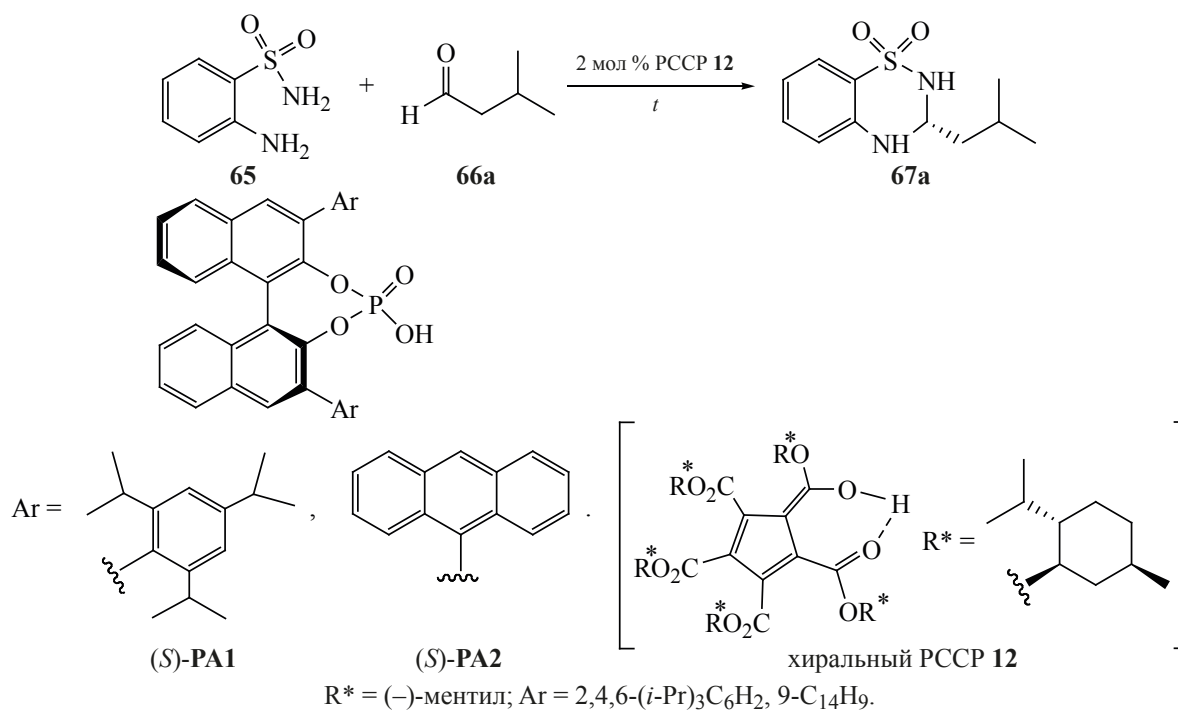
Кетоны с  $\alpha$ -гетероатомными заместителями представляют значительный интерес из-за широкого использования их в виде строительных блоков при синтезе более сложных структур. Кроме того, они

содержатся в качестве ключевых субструктур во многих биологически активных соединениях и в лекарственных препаратах, например, в терапии психических расстройств в бупропионе [69] и брефедроне [70].

Одностадийный асимметрический синтез  $\alpha$ -гетерозамещенных кетонов через опосредованную серой бифункционализацию внутренних алкинов приведен на схеме 27 [71].

Согласно этой схеме атака алкина **70**  $\text{Tf}_2\text{O}$ , активированным  $\text{Ph}_2\text{SO}$ , приводила к промежуточному винилсульфонию **71**, при гидролизе которого происходило образование  $\alpha$ -сульфониевого кетона **72**. На последнем этапе реакции, определяющим её энантиоселективность, добавлялся хиральный катализатор РССР **12**, что приводило к образова-

Схема 24



нию соединения **73**, прибавление к которому при  $-20^\circ\text{C}$  в качестве нуклеофила анилина позволило получить  $\alpha$ -аминокетон **74** с выходом 67% и энантиоселективностью 75:25 *er*. Все это указывает на возможность получения энантиобогащенных  $\alpha$ -аминокетонов непосредственно из алкинов с использованием хиральных катализаторов на основе PCCP.

Асимметрическое протонирование прохиральных енолятов является простым и надежным

способом получения оптически активных  $\alpha$ -замещенных карбонильных соединений [72]. Для этого часто используются стабильные прохиральные силиленольные эфиры, протонирование которых осуществляется с помощью избытка ахирального источника протонов в присутствии хиральных кислот Льюиса или Бренстеда [73].

Существуют данные по асимметрической реакции протонирования силиленольных эфиров с использованием хиральных катализаторов PCCP

Таблица 2. Оптимизация условий протекания реакции аминотриазолизации

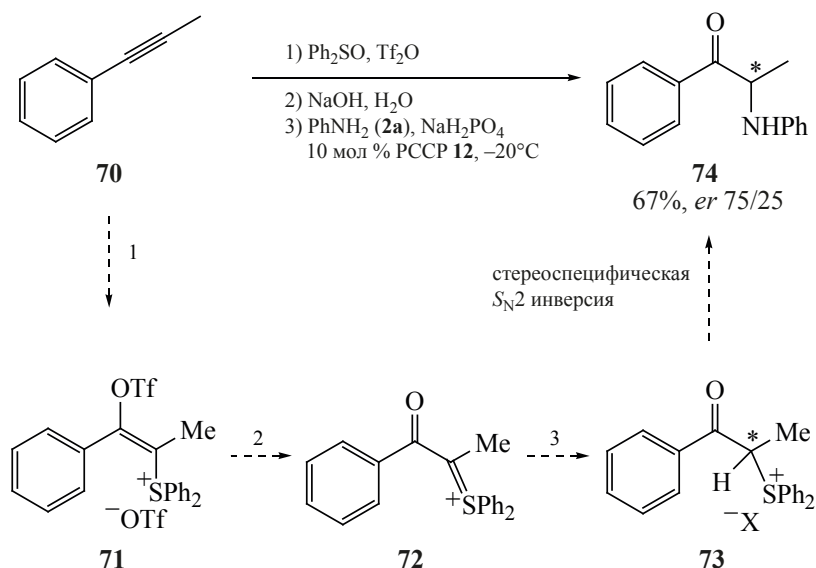
Катализатор	Растворитель	$T, ^\circ\text{C}$	Выход, %	Энантиоселективность <i>ee</i> , %
(S)-PA1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-20	83	43
(S)-PA2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-20	82	38
PCCP 12	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-20	96	64
PCCP 12	ТГФ	-20	73	49
PCCP 12	EtOAc	-20	81	53
PCCP 12	толуол	-20	98	96
PCCP 12 <sup>a</sup>	толуол	-20	73	93
PCCP 12	толуол	-45	97	98

<sup>a</sup> Концентрация PCCP 12 – 1 мол %





Схема 27



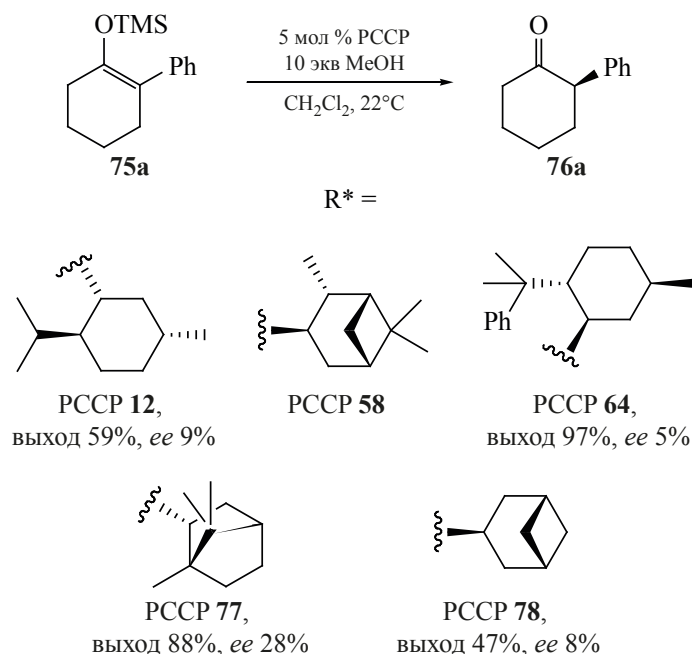
ные, но H<sub>2</sub>O показала лучший результат (ксилол, -10°C, выход 99% и энантиоселективность 74%). Снижение температуры не привело к повышению селективности реакции.

Аза-реакция Пианкателли является одним из популярных методов синтеза полифункционализированных циклопентенов с азотными заместителями **85** из легко доступных 2-фурилкарбинолов **79** (схема 29) [75].

Показано, что продукты этой реакции имеют *транс*-связь между заместителями C<sup>4</sup> и C<sup>5</sup> [76], а стадия 4π-вращательной электроциклизации, которая превращает образующийся в ходе этой реакции катион **83** в продукт **85**, отвечает за регулирование относительной диастереоселективности в этой каскадной перегруппировке (схема 30).

Для контроля абсолютной стереохимии этой реакции использовали хиральные фосфорные кис-

Схема 28



**Таблица 3.** Оптимизация условий асимметрической реакции протонирования силиленольного эфира **75a** с использованием катализатора РССР **77**

Источник протонов, экв	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход, %	Энантиоселективность ee, %
2,6-Диметилфенол (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	24	следы	–
Фенол (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	24	51	0
EtOH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	12	74	16
MeOH (1.1)	толуол	–20	8	91	62
H <sub>2</sub> O (1.1)	толуол	–20	8	94	67
H <sub>2</sub> O (1.1)	ксилол	–10	8	99	74
H <sub>2</sub> O (1.1)	ксилол	–30	8	99	74

лоты [77], способные в качестве индуцирующего энантиоселективность элемента контролировать вращение по часовой стрелке или против неё в ключевой стадии 4π-электроциклизации.

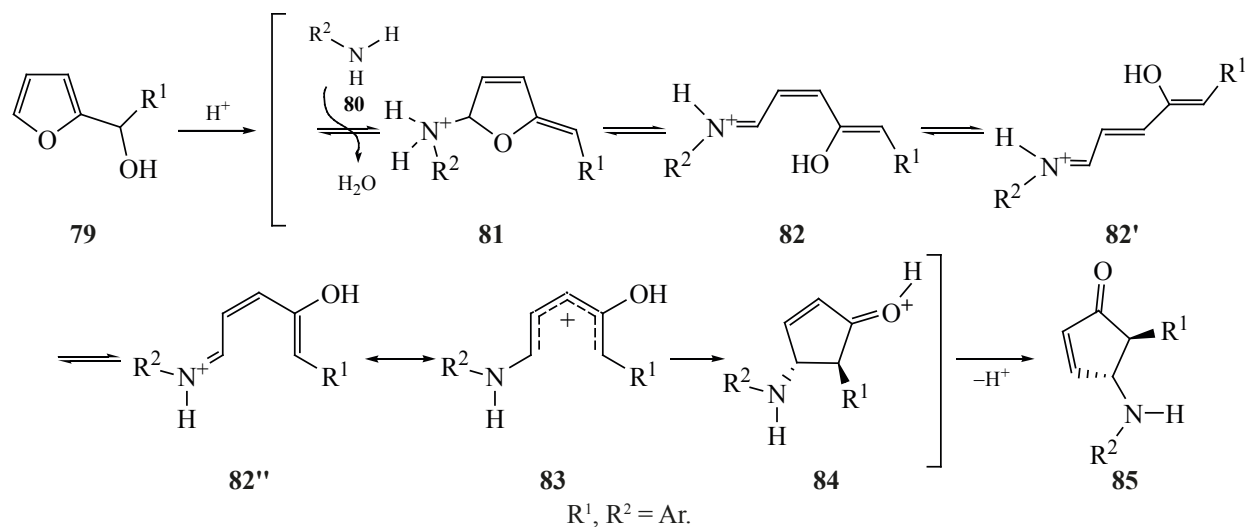
Для расширения круга катализаторов этой реакции была использована хиральная кислота РССР **12**, в присутствии которой взаимодействие фурилкарбинола **79a** с анилином **80a** привело к 4-аминоциклопентенону **85a** с выходом 78% и энантиоселективностью 65% (схема 31) [78].

При температурах 30°C (*ee* 73%) и 22°C (*ee* 78%) селективность увеличивалась, однако падал выход реакции, который повышался при увеличении времени её протекания от 48 до 120 ч. Из растворителей наиболее подходящим оказался CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Для дальнейших исследований были вы-

браны оптимальные условия: 5 мол % РССР **12**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 48 ч (схема 32).

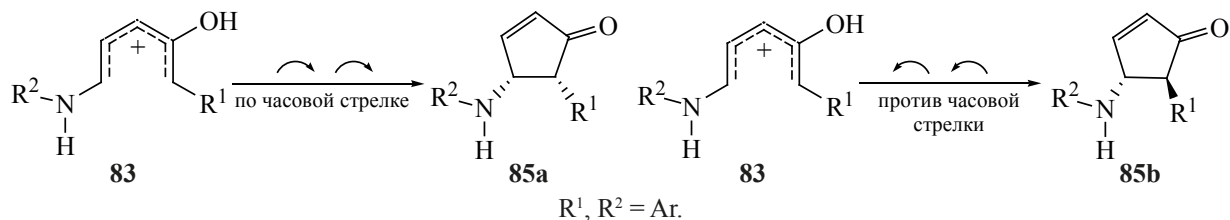
Было найдено, что анилины с электрооакцепторными группами в *n*-положении создают баланс при получении продуктов **85a–e** между их выходом и энантиоселективностью. При этом *o*-аминобензойная кислота с дополнительной группой Н-связей давала лучшую селективность (**85h**, *ee* 84%). Небольшое падение селективности наблюдалось при использовании *m*-аминобензойной кислоты (**85f**, *ee* 74%) и метилового эфира *o*-аминобензойной кислоты (**85g**, *ee* 80%).

Для определения границ использования аза-реакции Пианкателли было изучено влияние на её выход и энантиоселективность характера замещений в фурилкарбинолах **79b–e** (схема 33).

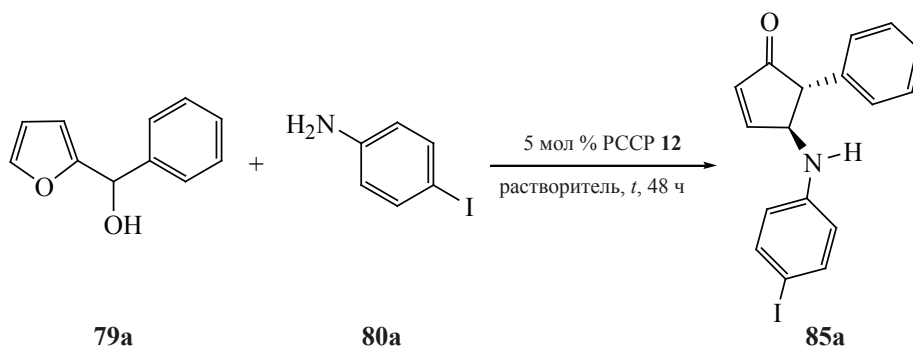
**Схема 29**

## Схема 30

энантиоопределяющая стадия 4π электроциклизации



## Схема 31

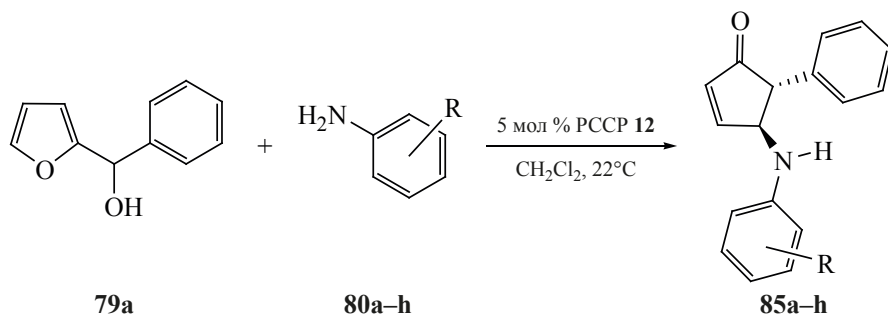


Растворитель	<i>t</i> , °C	Выход, %	<i>ee</i> , %
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	78	65
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	46	73
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	26	78
1,2-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	23	68
FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	22	20	76
MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	22	12	75

Во всех случаях *o*-аминобензойная кислота **80h** давала более высокую энантиоселективность по сравнению с *n*-иоданилином **80a**, что подтверждает важность дополнительной способности CO<sub>2</sub>H группы связывать водород. Напротив, за исклю-

чением соединений **85p, q**, более низкий выход реакции был получен с кислотой **80h**, вероятно, из-за увеличения стерического объема анилина, замедляющего начальную нуклеофильную атаку на фурановое кольцо, необходимую для инициа-

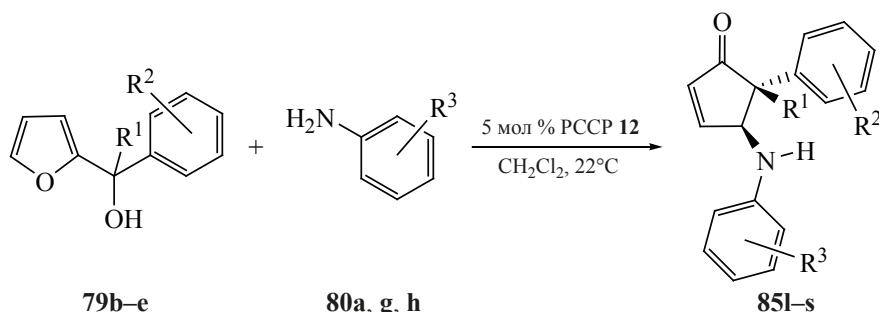
## Схема 32



**85a** (R = 4-I, выход 70%, *ee* 75%)  
**85b** (R = 4-CN, выход 50%, *ee* 71%)  
**85c** (R = 4-CF<sub>3</sub>, выход 64%, *ee* 76%)  
**85d** (R = 4-CO<sub>2</sub>Me, выход 71%, *ee* 73%)

**85e** (R = 4-COMe, выход 65%, *ee* 76%)  
**85f** (R = 3-CO<sub>2</sub>H, выход 19%, *ee* 74%)  
**85g** (R = 2-CO<sub>2</sub>Me, выход 44%, *ee* 80%)  
**85h** (R = 2-CO<sub>2</sub>H, выход 59%, *ee* 84%)

Схема 33



**79b–c**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2,4,6-(Me)<sub>3</sub> (**b**), R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-OMe (**c**), R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-OMe (**d**), R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ph (**e**);  
**80a, g, h**, R<sup>3</sup> = I (**a**), 2-CO<sub>2</sub>Me (**g**), 2-CO<sub>2</sub>H (**h**).

**85l** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = I, выход 65%, *ee* 17%)

**85m** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2,4,6-(Me)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = 2-CO<sub>2</sub>H, выход 28%, *ee* 28%)

**85n** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-OMe, R<sup>3</sup> = I, выход 50%, *ee* 76%)

**85o** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-OMe, R<sup>3</sup> = 2-CO<sub>2</sub>H, выход 36%, *ee* 87%)

**85p** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-OMe, R<sup>3</sup> = I, выход 17%, *ee* 75%)

**85q** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-OMe, R<sup>3</sup> = 2-CO<sub>2</sub>H, выход 52%, *ee* 86%)

**85r** (R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = I, выход 77%, *ee* 41%)

**85s** (R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 2-CO<sub>2</sub>Me, выход 26%, *ee* 72%)

ции каскадной последовательности. Для третичного фурилкарбинола **79e** наблюдалось заметное различие в селективности продуктов **85r** и **85s**. В этом случае метилбензоат **80g** приводил к продукту с хорошей энантиоселективностью (72%), а анилин **80a** дал лишь энантиоселективность 41% у соединения **85r**.

Кремниевые кислоты Льюиса широко используются в различных каталитических процессах [79]. Одним из способов их активации является связывание кремниевого центра со стабилизированным сопряженным основанием, в качестве которого могут выступать электронно-дефицитные пентациано-Ср-анионы, силильные комплексы которых показали хорошие результаты [80]. Однако попытки их модификации для повышения каталитической активности не были предприняты. Получены [81] кремниевые кислоты Льюиса на основе циклопентадиенов со сложноэфирными группами, наличие которых позволило модифицировать эти кислоты с целью повышения их каталитической активности.

Обработкой серебряных солей **86a, b** и **87a–c** Ph<sub>3</sub>CCl с последующим взаимодействием с *i*-Pr<sub>3</sub>SiH получены силилированные производные **88a, b** и **89a–c** (схема 34).

Для сравнения каталитической активности кремниевых кислот Льюиса **88a, b** и **89a–c** было исследовано аллилирование 4-трифторметилбензальдегида **90** с их участием (схема 35).

Катализатор **88a** не проявил активности, напротив, кислота Льюиса **88b** с электроноакцепторными CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> группами катализировала аллилирование с 90% конверсией менее чем за 6 ч, а наибольшую активность показали кремниевые комплексы **89a–c**. Самый активный из них **89a** катализировал полное превращение соединений **90** в **91** менее чем за 5 мин.

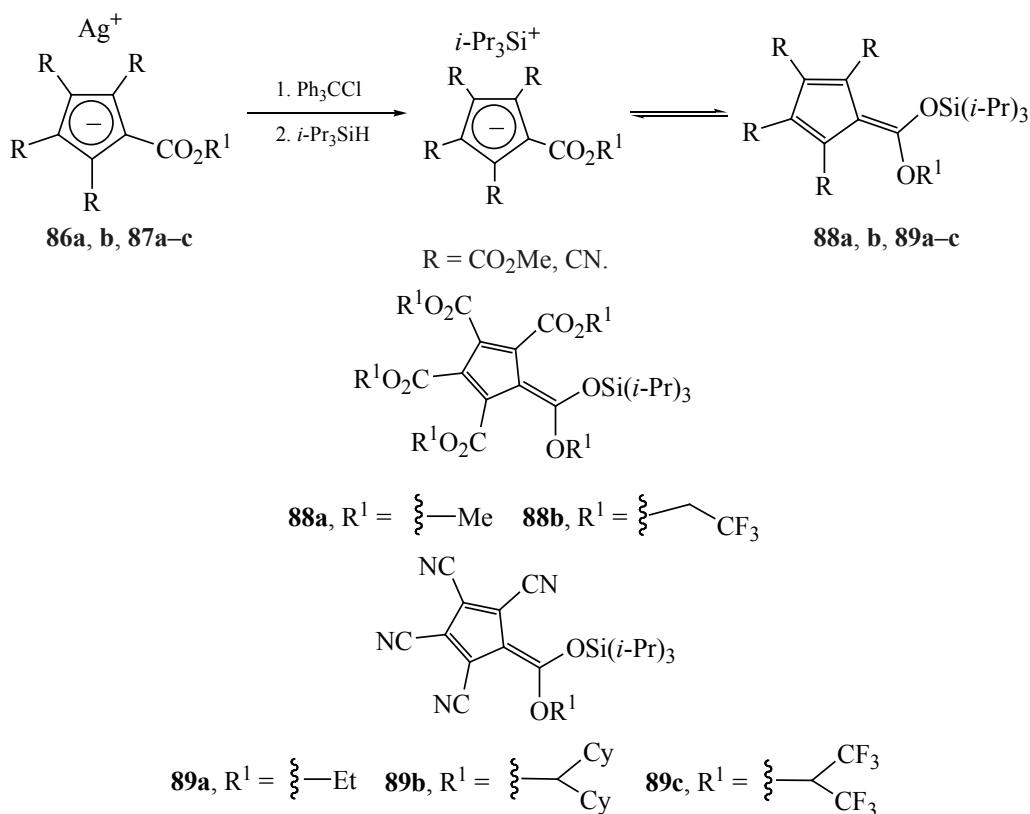
С учетом высокой электрофильности комплекса **89a** была изучена его способность отщеплять галогениды с образованием фенилэтильных катионов, улавливаемых силаном (схема 36).

Наиболее активными субстратами оказались эфир **92a** и фторид **92b**, что согласуется с ожиданиями индуцированной силилом их нуклеофугтивности. Бромид **92d** показал умеренную активность, в то время как и хлорид **92c** и иодид **92e** давали низкие выходы.

Механизм реакции каталитического аллилирования показан на схеме 37.

Взаимодействие катализатора PCCP **89a** с бромидом **92d** приводило к ионизации за счет

Схема 34



отщепления галогенида, вызванного силилом. Образовавшаяся при этом карбений-Ср соль **94** затем подвергалась воздействию аллилсилана с образованием промежуточного соединения **95**, десилилирование которого давало аллилированный аддукт **93** и регенерировало силильный катализатор **89a**, завершая каталитический цикл.

Сильная электрофильность образующихся карбокатионных соединений позволила использовать эту реакцию и для других замещений нуклеофилами (схема 38).

Показано [81], что *N*-бензил- и *N*-аллилиндол реагировали с высоким выходом, а сам индол с более скромным выходом. Алкилирование 1,3-диметоксибензола приводило к продукту **97f** с вы-

ходом 80%. Хотя фуран не вступал в реакцию, 2-метилфуран давал продукт **97g** с выходом 97%. *N*-Фенилпиррол участвовал в реакции, давая **97h** с хорошим выходом в виде смеси 2- и 3-замещенных пирролов в соотношении 4:1. Оказалось, что субстраты с электроноакцепторными заместителями (Ac, Ts) на азоте не вступали в эту реакцию.

Введение аминотильной группы в органические соединения является актуальной задачей в связи с широким присутствием этого фрагмента в природных продуктах и в лекарственных препаратах [82], а также из-за использования аминотильированных продуктов в качестве универсальных строительных блоков для получения биологически активных веществ. Хотя разработано много мето-

Схема 35

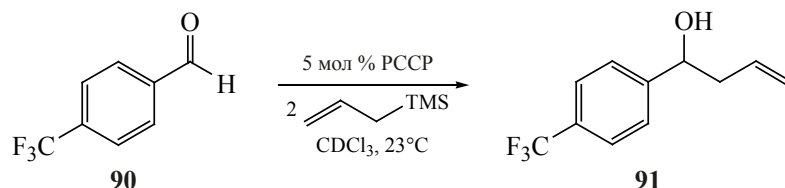
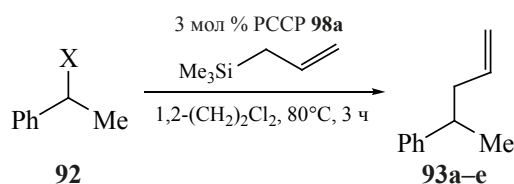


Схема 36



<b>93</b>	X	конверсия, %
<b>93a</b>	MeO	>95%
<b>93b</b>	F	>95%
<b>93c</b>	Cl	15%
<b>93d</b>	Br	67%
<b>93e</b>	I	20%

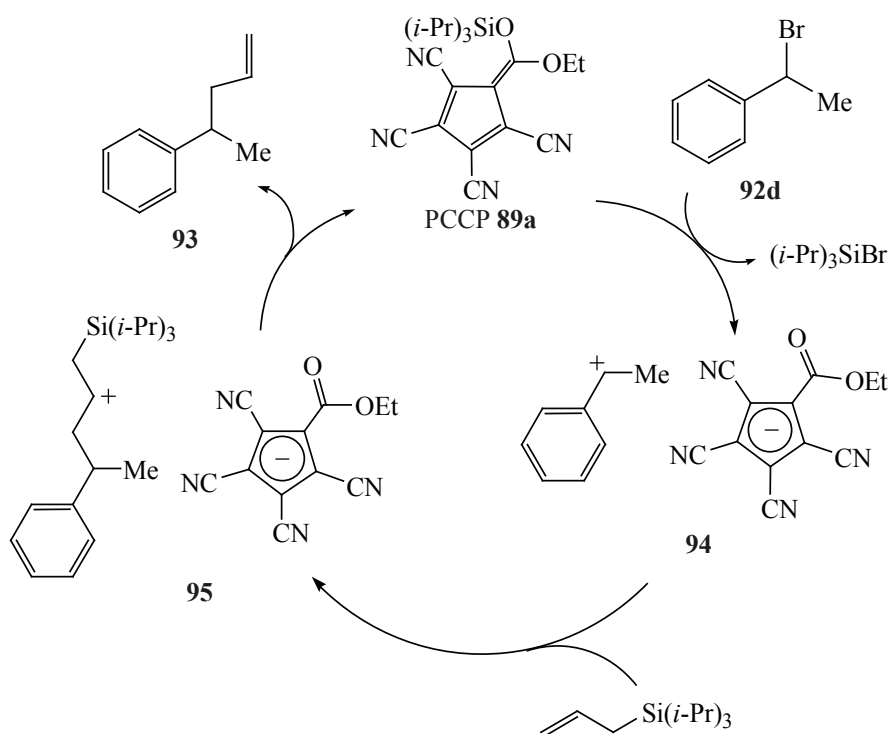
дов аминотилирования [83], однако большинство из них представляют собой рацемические версии и в настоящее время описано всего лишь несколько реакций асимметричного аминотилирования [84].

Разработана [85] новая трехкомпонентная реакция стереоселективного аминотилирования диазосоединения, спирта и  $\alpha$ -аминометилового эфира, инициируемая асимметричным противоионно-направленным катализом (ACDC), что открыло удобный путь к получению оптически активных  $\alpha$ -гидроксил- $\beta$ -аминокислот (схема 39).

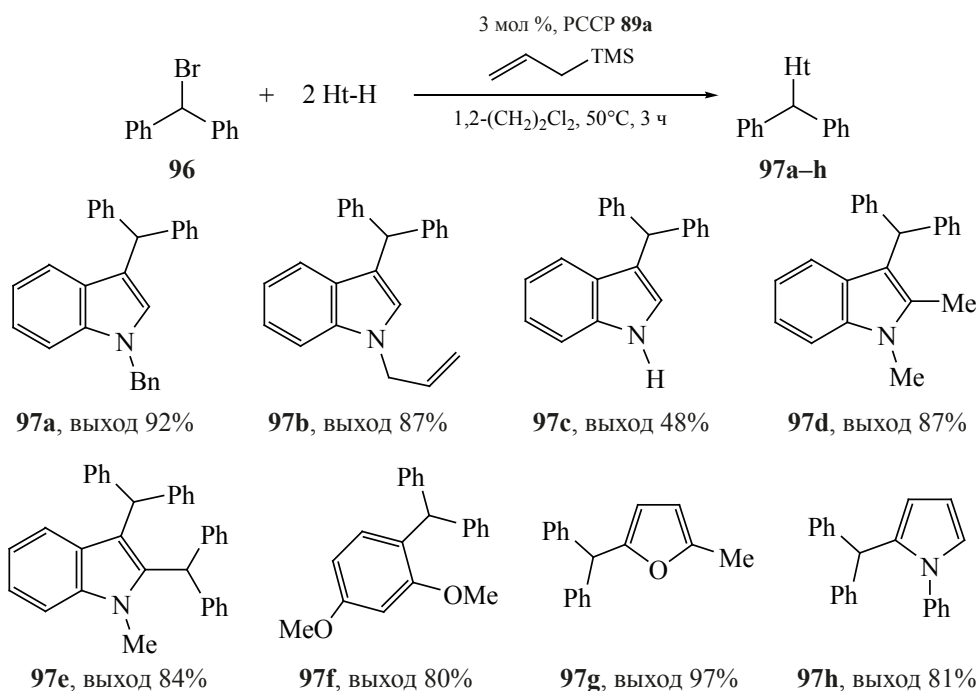
В этой реакции енолят **102a**, образованный *in situ* из  $\alpha$ -дiazоэфира **98a** и спирта **99a** под действием Pd-катализатора, вступал в стереоселективное присоединение с генерируемой *in situ* из  $\alpha$ -аминометилового эфира **100a** тесной ионной парой катиона метиленимина **103a** с хиральным противоионом PCCP **12**, что обеспечивало улавливание промежуточного соединения **102a** и приводило к энантиоселективному аминотилированию [86].

Хиральные PCCP **12** и **77** давали с хорошим выходом (88–92%) и высокой энантиоселективностью (84–96%) продукт **101a**, в отличие от BINOL

Схема 37



## Схема 38



фосфорных кислот, которые при хороших выходах давали умеренную энантиоселективность. Контрольные эксперименты и DFT расчеты показали, что хиральный Cr-анион ответственен за асимметрическую индукцию из-за его электроста-

тического взаимодействия с промежуточными соединениями и образования с ними H-связей.

Хиральные ПССР катализаторы были использованы в энантиоселективной реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требова-

## Схема 39

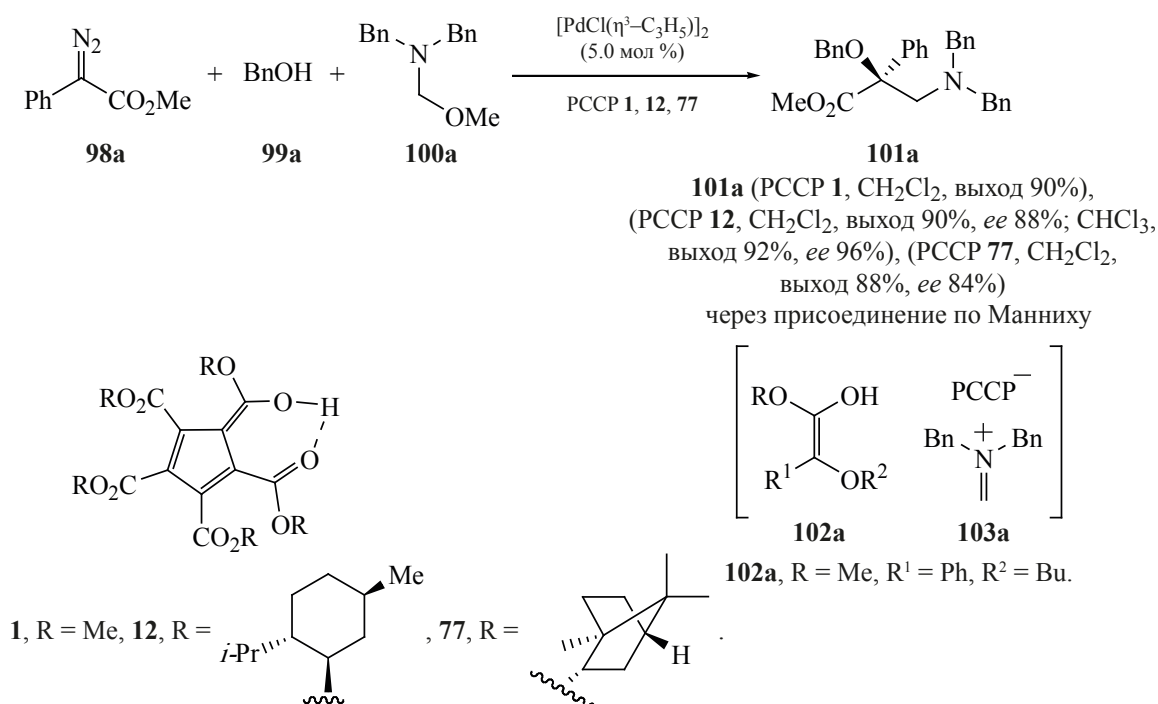
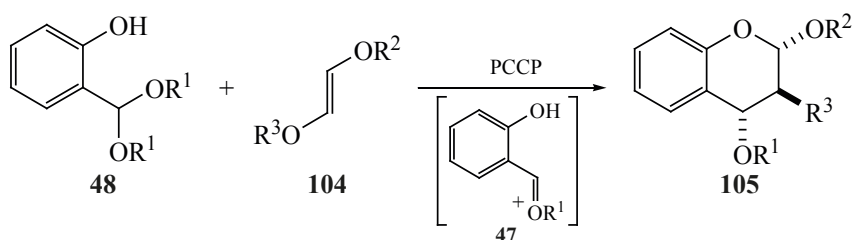




Схема 40



ниями при присоединении к ионам оксокарбения **47** виниловых эфиров **104** (схема 40) [41].

Важность этой реакции с практической точки зрения состоит в том, что она приводит к получению 2,4-диоксихроманов **105**, входящих в виде структурных единиц в биологически активные природные вещества, включая противоопухолевое средство беркелевую кислоту [87], антибиотик пэцилоспирон [88] и средство против ВИЧ инфекции каланолд А [89].

Для выбора оптимального катализатора реакции диэтилацетала **48a** с этилвиниловым эфиром **104a** было изучено влияние на её параметры хиральных РССР **12**, **20**, **24**, **42** и **106-116** с различными алкоксизаместителями (табл. 4).

При проведении реакции (5 мол % РССР,  $C_6H_6$ ,  $22^\circ C$ ) было обнаружено, что диастереоселективность циклоаддукта **105a** во всех случаях составляла более чем 20:1, а катализаторы **114** и **115** с  $n\text{-}CH_3O$  и  $n\text{-}CH_3S$  группами в бензольном кольце как по выходу, так и по энантиоселективности продуктов реакции оказались, наиболее эффективными. Исходя из активности и доступности, РССР **114** был выбран в качестве катализатора для дальнейших работ.

С помощью РССР **114** было изучено влияние структурных изменений в исходных соединениях на продукты реакции (схема 41).

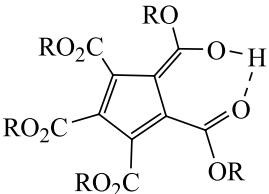
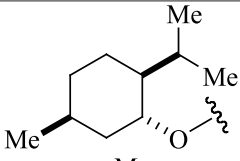
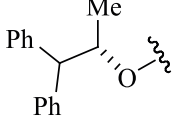
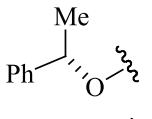
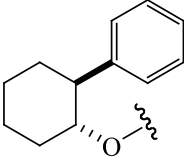
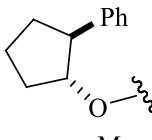
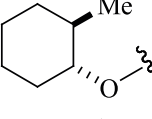
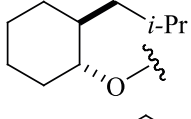
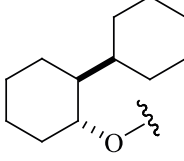
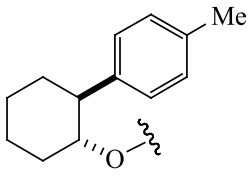
Оказалось, что замена в ацетальной части Et на  $i\text{-Pr}$  приводила к продуктам **105a**, **b** с почти равной энантиоселективностью. Метильное замещение в ариле не понижало энантиоселективность, если оно не являлось ортогональным по отношению к фенольной группе (**105d-f**). Существенное влияние на энантиоселективность реакции оказывало введение в арильное кольцо галогена. Так, диэтил-

ацеталь с фторным заместителем **105g** и без него **105a** показали одинаковую энантиоселективность, а переход к хлору **105h** и особенно к бромю **105i** привел к её резкому снижению. В случае варьирования структуры винилового эфира было показано, что его  $\beta$ -замещение приводит к соединениям **105j**, **k** с 3 стереогенными центрами в каждом, а  $\beta$ -замещение снижает выход и энантиоселективность продукта **105j**.

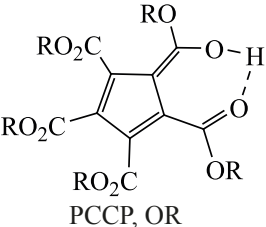
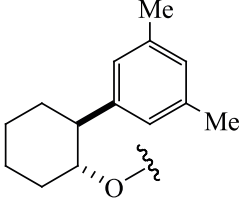
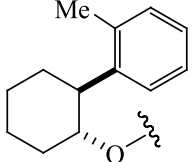
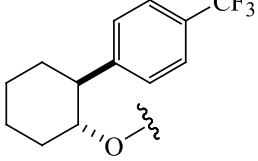
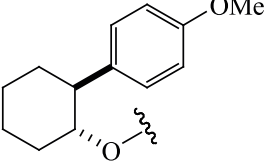
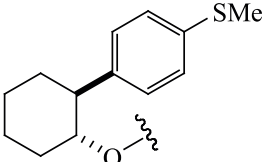
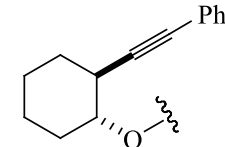
Для установления структуры и механизма действия РССР **114** было проведено РСА исследование его  $NMe_4^+$  соли, согласно которому все 5 групп  $CO_2R^*$  сильно связаны друг с другом в образованной ими (M) спирально хиральной расстановке. Каждый карбоксил направлен под углом от  $28^\circ$  до  $57^\circ$  по отношению к плоскости Cr-кольца с расположением C=O атомов на одной стороне и 2-арилциклогексильных групп на другой, что не связано с упаковкой кристаллов, поскольку B3LYP/6-31G\* расчеты переходных структур с наименьшей энергией соединений **117** и **118** реакции между комплексом оксакарбениевый катион-РССР анион и виниловым эфиром имели точно такую же спиральную конформацию C=O групп (схема 42).

В отсутствие различия в стерическом взаимодействии в соединениях **117** и **118**, энергетическое предпочтение структуры ПС  $TS_{(S,S)}$  перед  $TS_{(R,R)}$  обусловлено более высокой стабилизацией ПС нековалентными взаимодействиями в  $TS_{(S,S)}$  по сравнению с  $TS_{(R,R)}$ . Из этого следует, что спиральная конформация аниона РССР **114** способствует снижению его энергии, минимизируя конформационные взаимодействия между хиральными  $CO_2R^*$  группами. При этом точечная хиральность  $CO_2R^*$  заместителей индуцирует спиральную хиральность аниона РССР в целом, что приводит к понижению энергии энантиодетерминирующего ПС.

**Таблица 4.** Оптимизация структуры РССР катализатора в реакции присоединения к диэтилацеталю салицилальдегида **48a** этилвинилового эфира **104a**

Соединение  PCCP, OR	номер	Выход, %	Энантиоселективность, <i>er</i>
	PCCP <b>12</b>	69	85:15
	PCCP <b>20</b>	58	89:11
	PCCP <b>24</b>	79	67:33
	PCCP <b>42</b>	63	92:8
	PCCP <b>106</b>	69	59:41
	PCCP <b>107</b>	60	91:9
	PCCP <b>108</b>	65	82:18
	PCCP <b>109</b>	69	85:15
	PCCP <b>110</b>	11	93:7

**Таблица 4.** Оптимизация структуры РССР катализатора в реакции присоединения к диэтилацеталю салицилальдегида **48a** этилвинилового эфира **104a**

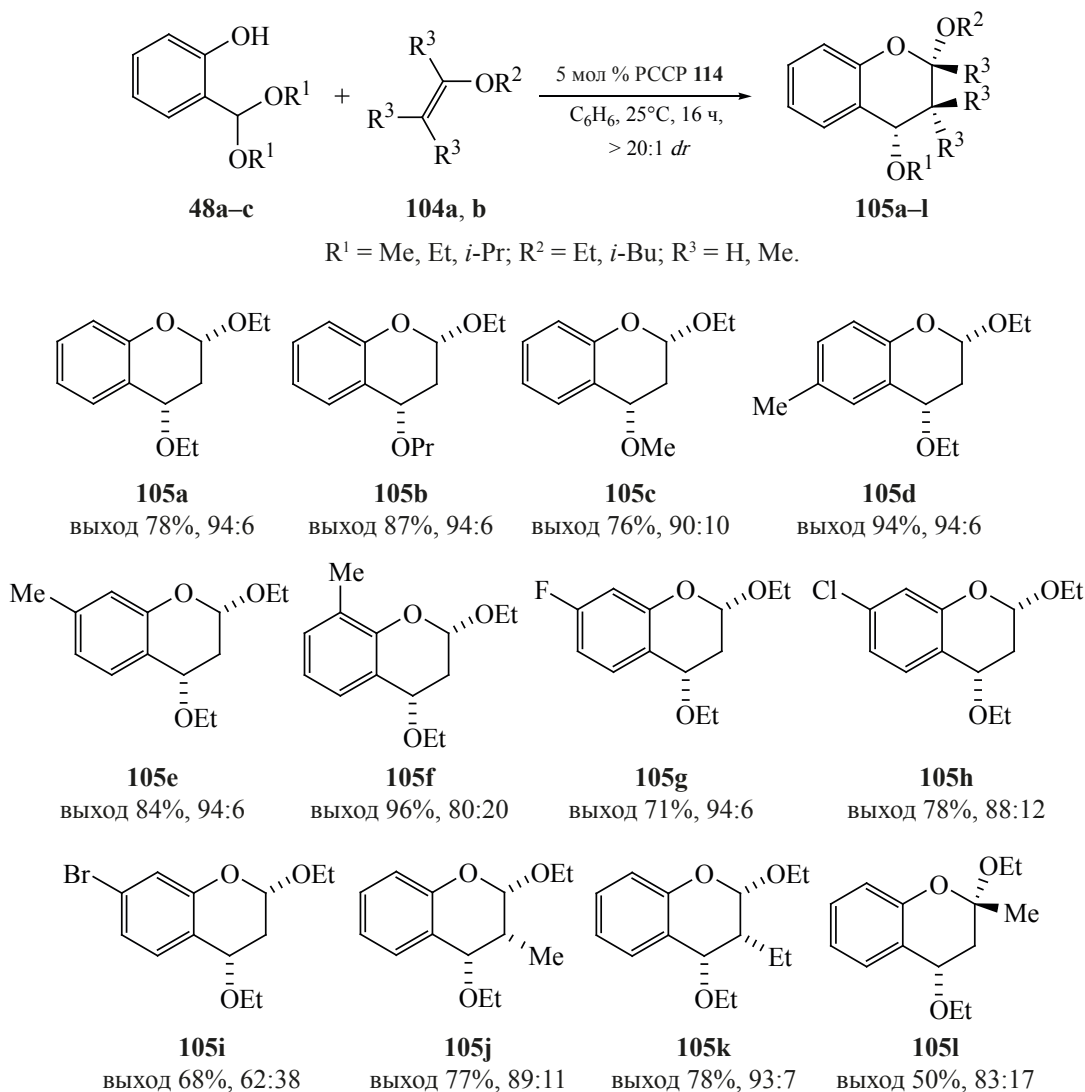
Соединение  PCCP, OR	номер	Выход, %	Энантиоселективность, <i>er</i>
	PCCP <b>111</b>	10	84:16
	PCCP <b>112</b>	реакция не идет	
	PCCP <b>113</b>	78	83:17
	PCCP <b>114</b>	78	94:6
	PCCP <b>115</b>	78	94:6
	PCCP <b>116</b>	90	50:50

Данное заключение позволило объяснить выявленную взаимосвязь структура–активность (SAR) для РССР **12**, **20**, **24**, **42** и **106–116** (табл. 4). Так, хиральные группы, которые усиливают спиральную организацию, приводят к высокой энантиоселективности (в РССР **114**), а дестабилизирующие

спираль заместители либо из-за стерического объема (в РССР **109**, **111** и **112**) или длины (в РССР **116**) менее эффективны.

Механизм энантиоселективной реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями присоединения к иону оксокарбе-

Схема 41



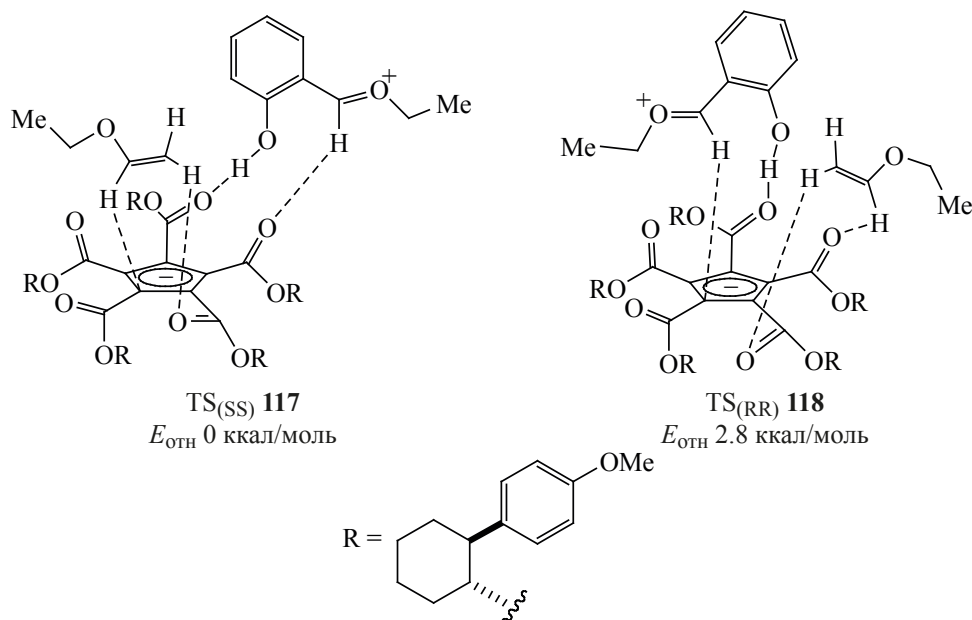
ния **47a** этилвинилового эфира **104a** в присутствии хирального РССР **114** представлен на схеме 43.

Согласно схеме 43, РССР **114** индуцирует ионизацию ацетала **48a** с образованием соли **119** (оксокарбения и аниона РССР), последующее циклоприсоединение к которой эфира **104a** протекает через ПС **117**, в котором абсолютная стереохимия продукта диктуется спиральной хиральностью Ср-аниона, передаваемой через совокупность Н-связей, взаимодействий С–Н···О и взаимодействий СН-арильной группы. Затем депротонирование полученного промежуточного соединения **120** анионом РССР дает конечный хромановый продукт **105a** и регенерирует катализатор **114**.

### 3. КАТАЛИЗИРУЕМАЯ РССР КОНТРОЛИРУЕМАЯ КАТИОННАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ

«Живые» ионные полимеризации представляют собой мощный класс реакций, позволяющих осуществлять синтез макромолекул с высоким уровнем контроля [90]. Однако область использования этих процессов ограничена из-за их чувствительности к примесям и жестких условий проведения. Так, контролируемая катионная полимеризация должна проводиться при низких температурах в инертной атмосфере с использованием тщательно очищенных мономеров и катализаторов [91], что ограничивает её широкое применение [92].

Схема 42



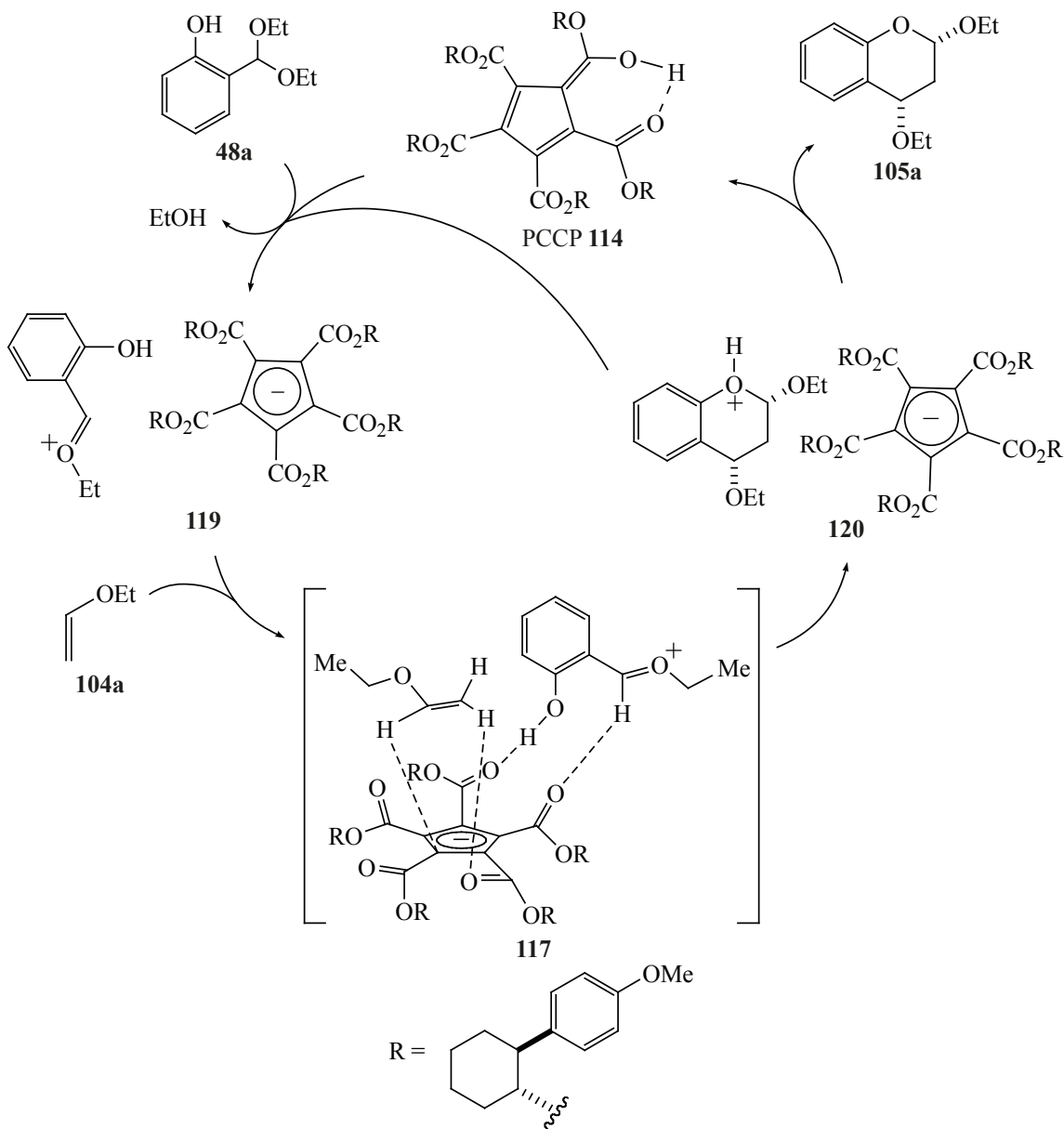
Осуществлен [93] поиск катализаторов, позволяющих проводить катионную полимеризацию в более мягких условиях. Тесное взаимодействие конца катионной цепи с хорошо подобранным противоанионом предположительно позволит проводить её при комнатной температуре и селективно добавлять в реакцию смесь мономер, даже с присутствующими в нем нуклеофильными примесями, не вызывая обрыва или передачи цепи. Выбор РССР **1** в качестве катализатора этой реакции был сделан с учетом того, что он образует при диссоциации стабильный анион [30], а его комплексы с оксокарбением реагируют с виниловыми эфирами через ПС, в котором возникают нековалентные взаимодействия между ключевыми реагирующими С–Н связями, как с Sr-кольцом, так и с карбонилами аниона [41]. В этом случае механизм катализа катионной полимеризации РССР **1** включал бы в себя взаимодействие винилового эфира **121** с катализатором, приводившее к ковалентному соединению **122**, существующему в равновесии с солью **123**, содержащей в своем составе соединение **122** и конец растущей цепи (схема 44).

При этом добавление мономеров к соли **123** происходило бы через ПС **124**. Из-за высокой реакционной способности иона оксокарбения конец цепи находился бы в основном в ковалентной форме **122**, что и обеспечило бы контролируруемую

полимеризацию при температуре окружающей среды. Данный механизм устранил бы необходимость в применении высокоочищенных реагентов, инертной атмосферы и низких температур. Для проверки этого механизма была исследована полимеризация изобутилвинилового эфира (IBVE) с РССР **1** при 22°C в отсутствие инертной атмосферы, растворителя и дополнительной очистки IBVE, которая с 50 экв IBVE привела к полному расходованию мономера через 16 ч с получением полимера с  $M_n^{exp}$  5.1 кг/моль и  $D$  1.1 (табл. 5, опыт 1).

При этом экспериментально полученная молярная масса ( $M_n^{exp}$ ) хорошо соответствовала теоретическому значению ( $M_n^{theo}$ ), что указывало на иницирование полимерной цепи каждой молекулой РССР **1**, а узкое значение  $D$  показало эффективное протонирование IBVE посредством РССР **1**. Из этого следовало, что события обрыва и передачи цепи не играли важной роли в этой реакции. Более того, наблюдаемую при этом относительно низкую скорость полимеризации связывали с сильным взаимодействием между Sr-анионом и концом цепи оксокарбениевого иона, возникающим в результате образования между ними прочной ионной пары, или из-за наличия между этими фрагментами динамической ковалентной связи. При варьировании соотношения РССР **1** к IBVE

Схема 43



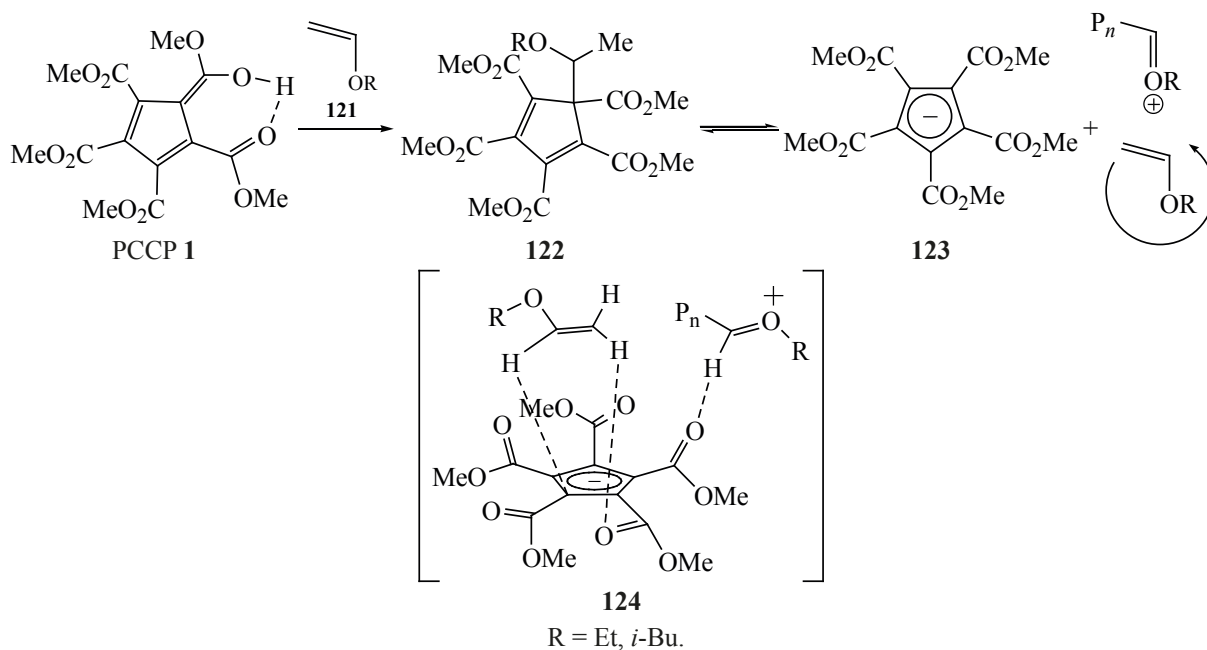
и целевым полимерам с более высокой молярной массой (табл. 5, опыты 2, 3) во всех случаях были получены полимеры с узкими значениями  $D$ , а  $M_n^{exp}$  были немного ниже значений  $M_n^{theo}$ , но всё же хорошо согласовывались. Это указывало на минимальное влияние передачи цепи на процесс полимеризации, если передача происходила. При проведении этих реакций в инертной атмосфере с хорошо очищенным IBVE были получены почти такие же результаты, что позволило проводить реакции при катализе РССР **1** без тщательной очистки и обезвоживания реагентов. Мономер дигидро-

фурана **121d**, из которого получали *поли*(DHF) с высокой температурой стеклования ( $126^\circ C$ ), полимеризовался при стандартных условиях, однако  $M_n^{exp}$  образовавшегося полимера была ниже, чем ожидалось, а значение  $D$  было широким (опыт 6).

Активность и лояльность концов цепи этой реакции были исследованы при синтезе диблок-сополимеров (схема 45).

Для первого блока из очищенных мономеров в атмосфере  $N_2$  был получен *поли*(EVE) с  $M_n^{exp}$  4.0 кг/моль, а затем к нему после 95%-ной конвер-

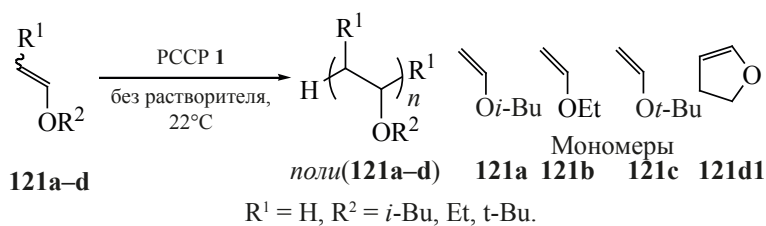
Схема 44



сии был добавлен IBVE для получения диблок-полимера *поли*(EVE-*b*-IBVE) с  $M_n^{\text{exp}}$  8.2 кг/моль. График эксклюзионной хроматографии полимера после удлинения цепи показал сдвиг в сторону более высоких  $M_n$  при сохранении узкой дисперсности ( $D = 1.2$ ), что указывало на образование диблок-полимера. Когда же реакция протекала до полной конверсии перед добавлением второго мо-

номера, то происходил обрыв цепи нуклеофильными примесями, который становился конкурентным при высокой степени конверсии мономеров.

Для расширения круга использования разработанных способов полимеризации была осуществлена функционализация полимеров на конце цепи методом гашения распространяющегося оксокарбениевого иона спиртами после полного

**Таблица 5.** Катионная полимеризация виниловых эфиров **121a-d**, активированных ПССР 1


Опыт	Мономер	Время, ч	$M_n^{\text{теор}}$ , кг/моль	$M_n^{\text{эксп}}$ , кг/моль	$D$
1	IBVE	16	5.0	5.1	1.11
2	IBVE	16	9.3	7.2	1.27
3	IBVE	16	23.0	18.1	1.15
4	EVE	3	3.4	2.5	1.06
5	TBVE	0.1	8.1	6.2	1.25
6	DHF	5	33.6	34.1	1.20

Схема 45

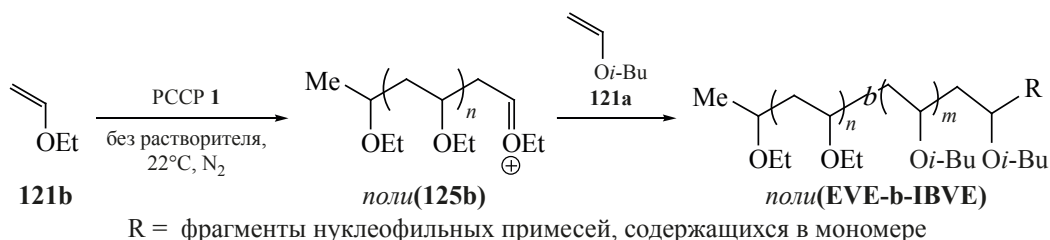
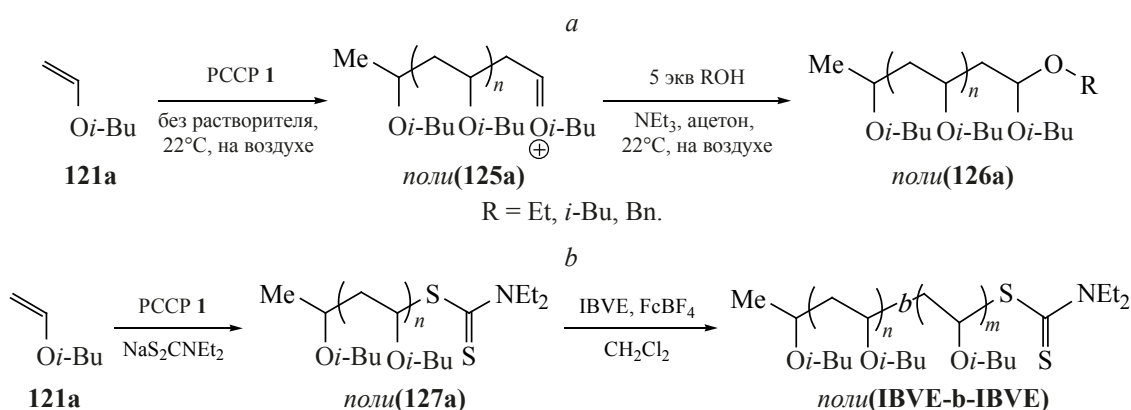


Схема 46



превращения мономера. Так, добавление 5 экв различных спиртов и Et<sub>3</sub>N к *поли(125a)* давало полимеры с нужной ацетальной группой на конце цепи с выходом больше чем 95% (схема 46, а).

Кроме того, концы оксокарбониевых цепей эффективно улавливались дитиокарбаматной солью с образованием макроинициатора *поли(127a)*, открывающего доступ к многоблочному материалу через удлинение цепи (схема 46, б). Использование FcBF<sub>4</sub> в виде химического посредника *поли(127a)*

эффективно удлиняло цепь в результате катионной полимеризации с обратимым присоединением-фрагментацией с переносом цепи (RAFT) с получением *поли(126a)*, что указывает на возможность эффективного управления концами цепи после полимеризации, а также расширения цепи с помощью других методов.

Попытки получения полимеров со степенью полимеризации большей чем 100 из мономеров **121** с использованием PCCP **1** давали продукты с

Схема 47

Передача полимерной цепи в результате внутримолекулярного депротонирования

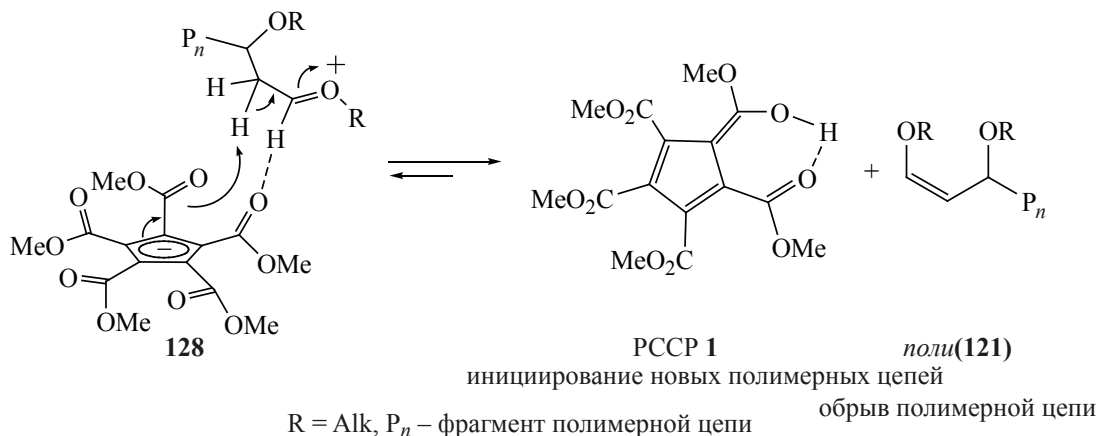
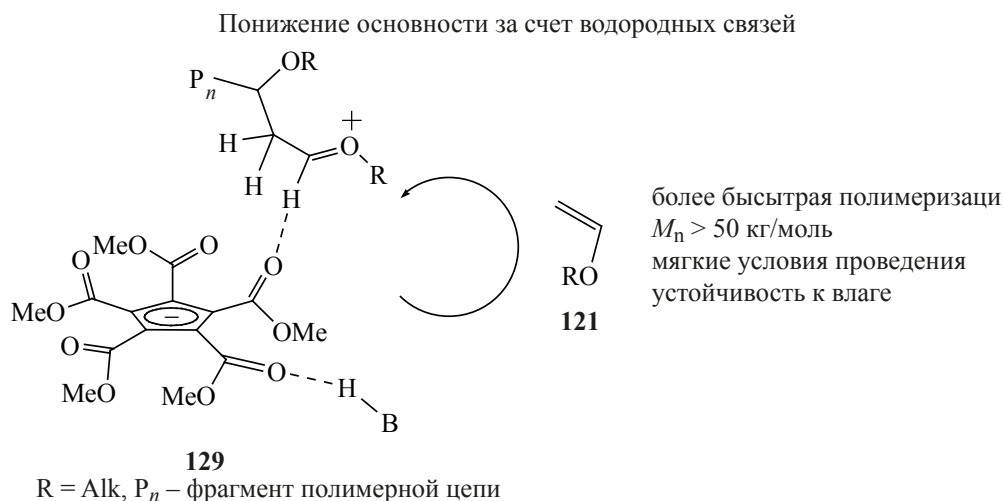




Схема 48



более низкими значениями  $M_n$  и с расширенной  $D$ . Потерю контроля над данным процессом связывали с высоким уровнем элиминации на конце цепи и последующей её передачей через анион РССР (схема 47) [94].

Близкое расположение аниона РССР **1** к предпоследней от конца цепи С–Н связи в соединении **128** способствовало внутримолекулярному депротонированию с образованием сильной кислоты РССР **1**, протонирование которой дополнительного мономера инициировало рост новой цепи *поли*(**121**), передача которой приводила к низким значениям  $M_n$  и широким  $D$  (схема 47).

Для решения этой проблемы была понижена основность аниона РССР **1** добавлением к нему доноров Н-связей (НВД), ингибирующих передачу цепи через взаимодействие с одной или не-

сколькими карбонильными группами Ср-аниона (схема 48).

При использовании в качестве эффективных сокатализаторов полимеризации НВД должны прочно связываться с анионом РССР **1**, уменьшая его основность, и в течение всей реакции оставаться рядом с концом полимерной цепи для предотвращения её обрыва нуклеофилами. С учетом этих требований был выбран ряд различных НВД **130–135** и изучено их влияние на полимеризацию ИВВЕ (схема 49).

Среди доноров Н-связей (НВД **130–135**) наилучшим при полимеризации ИВВЕ оказался тиофосфорамид **133**. При его использовании в катализируемой РССР **1** катионной полимеризации виниловых эфиров удалось получить поливиниловые эфиры с молярной массой до 60 кг/моль даже

Схема 49

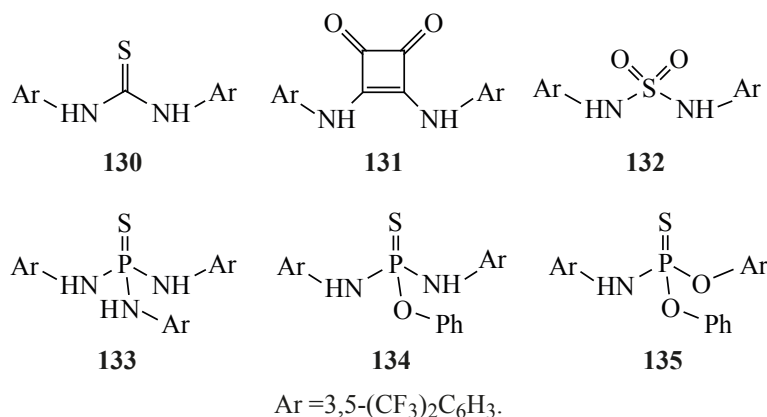
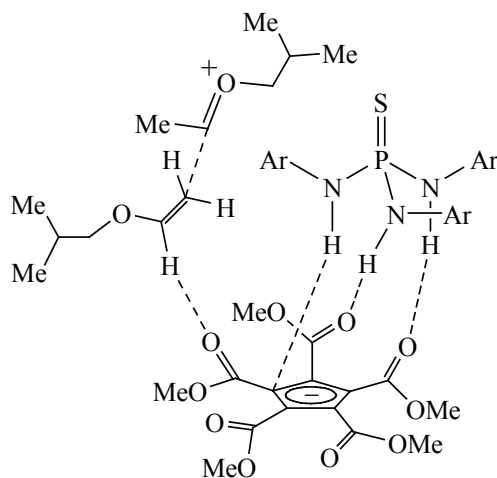


Схема 50



136

Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

в окружающей атмосфере с сохранением контроля над  $M_n$  и узкими значениями  $D$ , что свидетельствует об улучшении ранее описанного метода [93].

С помощью DFT-расчетов было проведено моделирование взаимодействий между НВД **133**, анионом РССР **1** и концом цепи оксокарбениевого иона (схема 50).

Найденная при этом переходная структура **136** с оптимизированной геометрией выявила несколько важных взаимодействий, облегчающих полимеризацию. В структуре **136** расположенный над анионом РССР **1** донор водородных связей НВД-**133** немного смещен относительно центра и образует 2 Н-связи с соседними карбонилами аниона, а третья N–H связь координируется с  $\pi$ -системой этого аниона. Растущая полимерная цепь располагается в кармане между НВД **133** и анионом РССР **1**, выступая из него, в то время как мономер перемещается внутрь, образуя ключевое взаимодействие C–H $\cdots$ O между  $\alpha$ -C–H винила и еще одним карбониллом РССР **1**. Эта модель также определяет устойчивость полимеризации к внешним нуклеофилам потому, что щель между НВД **133** и анионом может защищать конец цепи от внешних нуклеофилов, сводя к минимуму передачу цепи.

#### 4. ПЕРЕГРУППИРОВКА ОРГАНИЧЕСКИХ, ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ ГРУПП И ГАЛОГЕНОВ В СИСТЕМЕ РССР

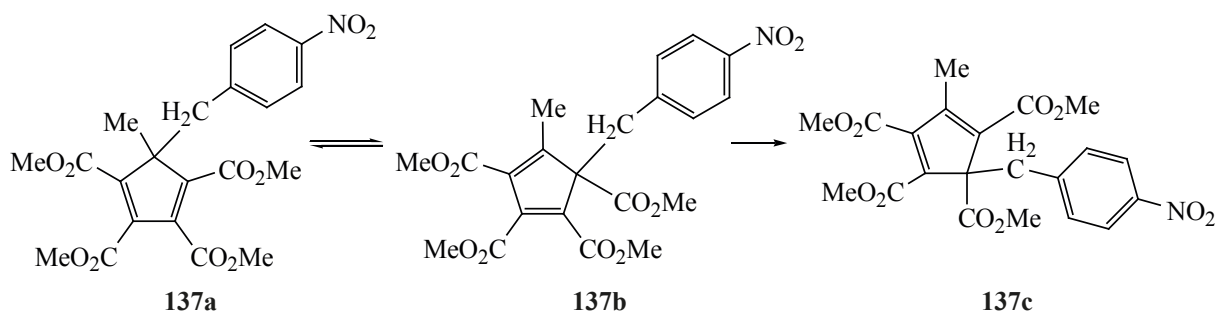
Впервые в 1956 г. [95] сообщили о чрезвычайно быстрой миграции групп M = Fe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)

(CO)<sub>2</sub> и Hg( $\eta^1$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>) по Sr-кольцу в незамещенном Sr. К настоящему времени быстрые круговые миграции по периметру Sr-кольца обнаружены для множества металл-центрированных групп, образуемых переходными и непереходными металлами [96, 97], а также для  $\sigma$ -производных Sr с мигрантами, связанными через элементы 13–17 групп Периодической системы с Sr-кольцом [31, 98–100]. Поскольку для металлоорганических производных и комплексов РССР **1** в основном характерна координация металлов по карбонильным группам, то в них зафиксированы лишь круговые миграции элемент-центрированных заместителей, которые в основном осуществляются как 1,5-сигматропные сдвиги. Однако особенностью данной системы из-за стабильности её Sr-аниона являются миграции, протекающие в результате диссоциации-рекомбинации через образование тесных ионных пар для ряда алкильных и арилазопроизводных.

Смещение алкильных групп в незамещенном или перметилированном Sr-кольце протекает при  $t > 300^\circ\text{C}$  [31]. Введение в Sr-кольцо электроноакцепторных CO<sub>2</sub>Me групп снизило энергетический барьер сдвига алкильных заместителей в Sr-кольце и существенно ускорило сдвиги 4-нитробензильной группы в соединениях **137a–c** (схема 51) [101].

Изомеры **137a–c** были препаративно выделены и по динамике их спектров ЯМР <sup>1</sup>H были установ-

Схема 51



лены внутримолекулярные 1,5-сдвиги 4-нитробензильной группы по  $\text{Cr}$ -кольцу, протекающие с  $\Delta G_{120\text{C}}^\ddagger$ : **137a**  $\rightarrow$  **137b** 29.5 ккал/моль, **137b**  $\rightarrow$  **137a** 30.0 ккал/моль, **137b**  $\rightarrow$  **137c** 33.6 ккал/моль.

Миграции аллильной группы по  $\text{Cr}$ -кольцу были изучены в аллилпроизводных **138a–c**. Для препаративно выделенных изомеров **138a–c** анализ временной зависимости их спектров ЯМР  $^1\text{H}$  при 80–130°C показал, что они взаимопревращаются в результате 3,3-сигматропных сдвигов аллильной группы по периметру  $\text{Cr}$ -кольца с  $\Delta G_{25\text{C}}^\ddagger$ : **138a**  $\rightarrow$  **138b** 28.5 ккал/моль, **138b**  $\rightarrow$  **138a** 29.7 ккал/моль, **138b**  $\rightarrow$  **138c** 30.2 ккал/моль, **138c**  $\rightarrow$  **138b** 30.3 ккал/моль (схема 52) [102].

Механизм 3,3-сигматропных сдвигов был подтвержден методом DFT B3LYP/6-311++G(d,p) на примере аллильного производного **139**, в котором вырожденные миграции аллильной группы по периметру  $\text{Cr}$ -кольца также протекали по пути перегруппировок Коупа через переходные состояния с конформацией шестичленного кольца *кресло* ПС **140** или *ванна* ПС **141** с близкими барьерами ( $\Delta G_{25\text{C}}^\ddagger$  27.4 или 27.7 ккал/моль) (схема 53).

В то время как альтернативные 1,5-сдвиги аллильной группы в кольце РССР **139** долж-

ны протекать с более высоким барьером ( $\Delta G_{25\text{C}}^\ddagger$  30.8 ккал/моль).

Показано [103], что в полярных средах перегруппировка алкильных производных **142** протекала по механизму ионизации-рекомбинации через гетеролиз связи  $\text{R-Cr}$  (схема 54).

Так, в метанольном растворе соединение **142** диссоциирует, образуя ионные пары **143**, коллапс которых в ковалентные изомеры **142** представляет собой вырожденную круговую перегруппировку, конкурирующую с необратимой реакцией с растворителем.

В циклопентадиенах **144–146** 1,5-сигматропные сдвиги карбометоксигруппы протекали с энергетическим барьером  $\Delta G_{100\text{C}}^\ddagger$  24.1–29.9 ккал/моль (схема 55) [104].

Заместители в  $\text{Cr}$ -кольце существенно влияли на скорость сдвига карбометоксигруппы. Перегруппировка **144** $\rightarrow$ **145** протекала при комнатной температуре при  $\text{R} = \text{NMe}_2$  ( $\Delta G^\ddagger$  24.1 ккал/моль), а при  $\text{R} = \text{Cl}$  миграция происходила только при 150–190°C ( $\Delta G^\ddagger$  25.7 ккал/моль).

Динамика спектров ЯМР (–30÷30°C) арилазопроизводных **147a–l** указывала на протекание в них миграций арилазогрупп по  $\text{Cr}$ -кольцу за счет

Схема 52

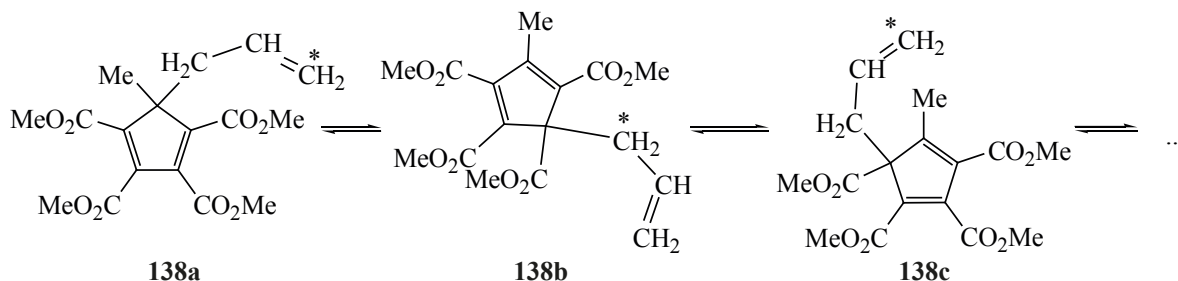


Схема 53

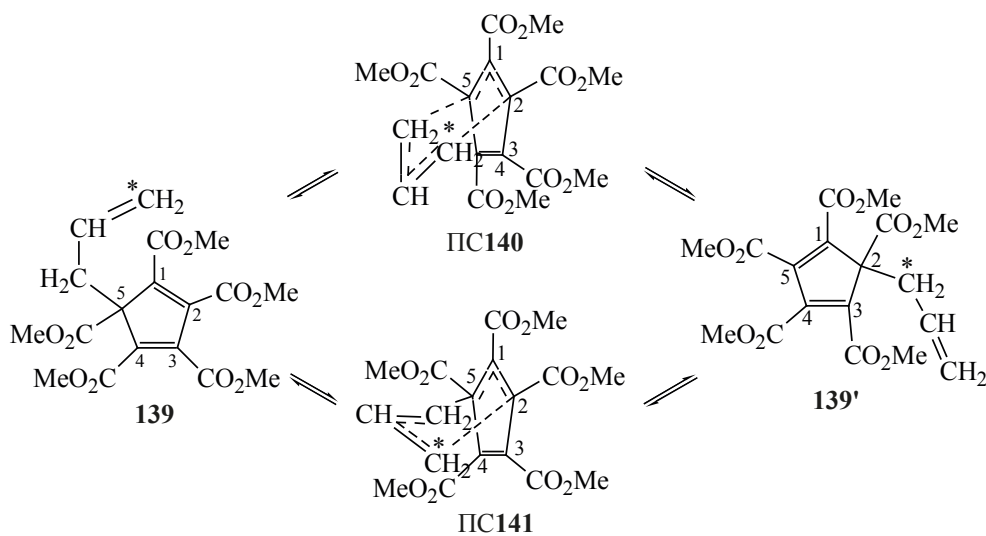
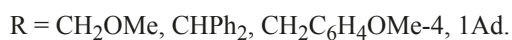
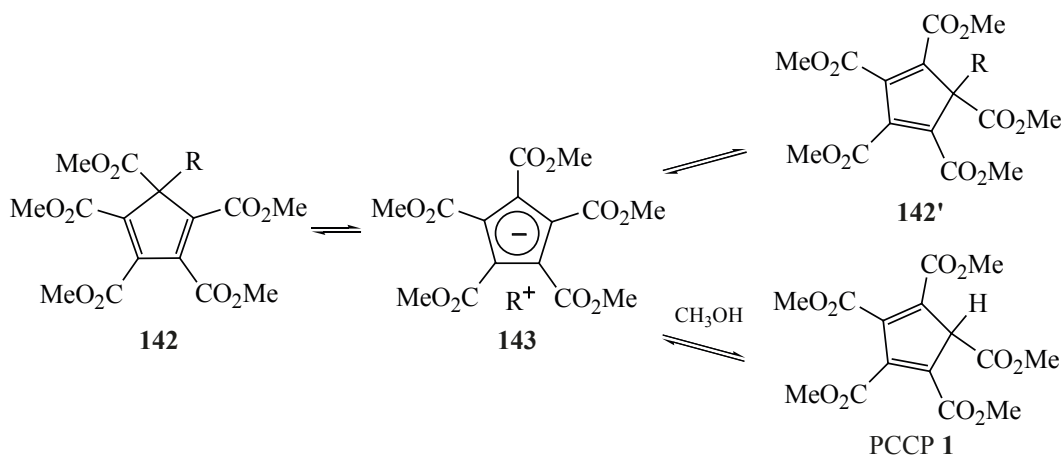


Схема 54



рандомизации с образованием тесной ионной пары **148** с  $\Delta G_{25\text{C}}^\ddagger$  12.9–16.0 ккал/моль (схема 56) [31, 105].

Электроноакцепторные заместители в арильном кольце уменьшали скорость миграций из-за

дестабилизации катионов **148a–l**, а электронодонорные – увеличивали. Так, при переходе от соединения **148d** с одной группой NO<sub>2</sub> в арильном кольце к соединению **147j** с 3 группами NO<sub>2</sub> в арильном фрагменте значение  $\Delta G_{25\text{C}}^\ddagger$  миграции повышалось на 2.6 ккал/моль.

Схема 55

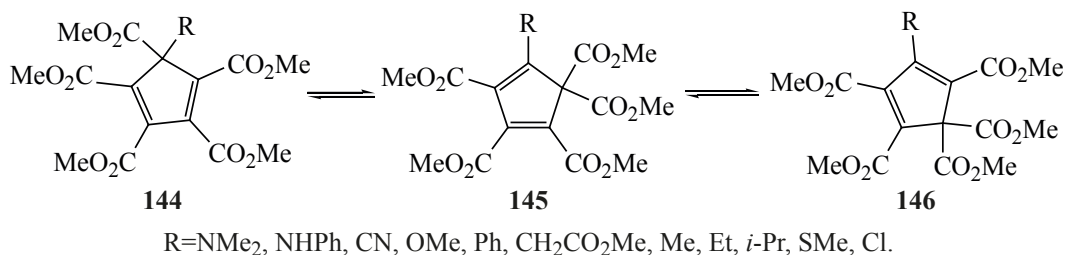
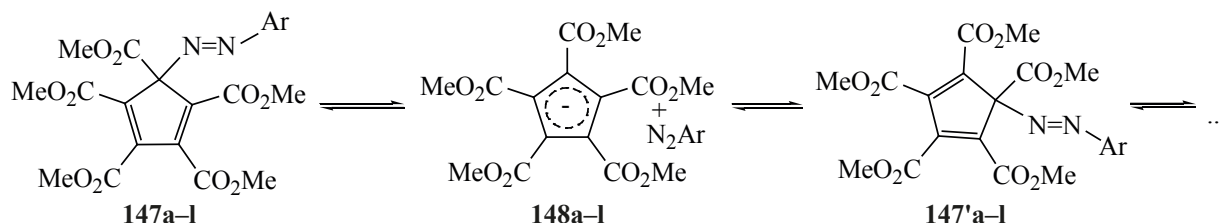


Схема 56



Ar = 2-MeO,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (a); 2-Me,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b); 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c); 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d); 2-I,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e); 2-Br,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (f); 2-Cl,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g); 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (h); 2,6-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (i); 2,4,6-(O<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (j); 2-CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k); 2,4-(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (l).

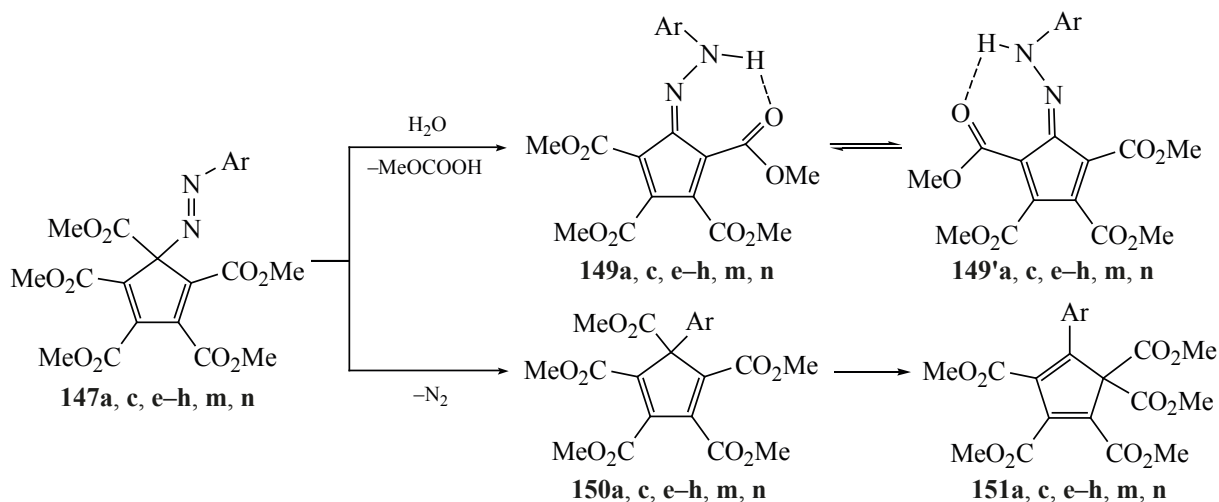
В кристаллическом состоянии методами ИК спектроскопии и РСА установлено, что соединения с 1 группой NO<sub>2</sub> или CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> в арильном кольце существуют только в виде солей арилдиазония **148a–g, k**, а соединения с 2 нитрозаместителями в арильном ядре в твердом состоянии существуют в 2 формах: ковалентных азосоединений **147h, i** и солей арилдиазония **148h, i**, в то время как соединения с 3 группами NO<sub>2</sub> (**147j**) или 2 группами CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> (**147l**) устойчивы лишь в форме азосоединений. Методом РСА определены молекулярные и кристаллические структуры соединений **148c** и **147h** [105]. Кристаллы соединения **148c** построены из ионных пар, лежащих почти в параллельных плоскостях, а молекулярная структура **147h** указывает на ковалентное строение 2,4-динитрофенилазопроизводного.

При нагревании соединений **147** происходит их разложение (схема 57) [106].

Реакция идет по 2 каналам: с отщеплением CO<sub>2</sub>Me группы и образованием гидразонов **149** и с элиминированием азота и получением арилциклопентадиенов **150**, в которых затем происходит 1,5-сдвиг CO<sub>2</sub>Me группы с образованием продуктов **151**. В арилгидразонах **149** водород связан с азотом гидразонного фрагмента и координирован с карбонилем соседней CO<sub>2</sub>Me группы. Методами динамического ЯМР (ДЯМР) <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C в гидразонах **149** изучена *син-анти* изомеризация относительно двойной C=N связи, протекающая с  $\Delta G_{25^\circ\text{C}}^\ddagger$  20.7–25.1 ккал/моль [106].

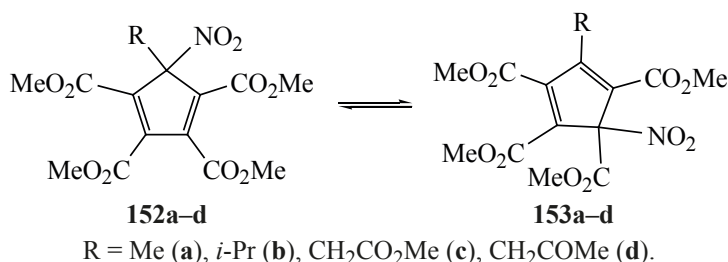
В нитроциклопентадиенах **152a–d** были обнаружены и исследованы невырожденные 1,5-сиг-

Схема 57



Ar = 2-MeO,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (a); 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c); 2-I,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e); 2-Br,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (f); 2-Cl,4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g); 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (h); Ph (m); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (n).

Схема 58



матропные сдвиги нитрогруппы по периметру Ср-кольца (схема 58) [31, 107].

Изомеры **152a-d** и **153a-d** были получены в виде равновесной смеси и препаративно выделены. Строение нитропроизводных **152a** и **153a** было доказано методом РСА. По данным ЯМР <sup>1</sup>H изомеры **152a-d** и **153a-d** взаимопревращаются с  $\Delta G_{25C}^\ddagger$  23.9–26.0 ккал/моль.

Квантово-химическими расчетами B3LYP/6-311++G\*\* было изучено взаимопревращение изомеров **152a** и **153a** (схема 59) [108].

Показано, что они взаимопревращаются не по фиксируемой методом ЯМР схеме 1,3-сдвига нитрогруппы по периметру Ср-кольца, а в соответствии с правилами сохранения орбитальной симметрии за счет последовательных 1,5-сигматропных сдвигов нитрогруппы через образование нестабильного изомера **154a**. Согласно расчетам в газовой фазе изомер **154a** менее устойчив, чем **152a** на  $\Delta E_{ZPE}$  3.6 ккал/моль, а барьер ступенчатого процесса **152a**→**153a** составляет 24.5 ккал/моль, что согласуется с данными ЯМР спектров [107].

В арилтиоциклопентадиенах **157a-g** методом ДЯМР <sup>1</sup>H были изучены быстрые, обратимые миграции арилтиогрупп по периметру Ср-кольца (схема 60) [31, 109, 110].

По данным РСА соединение **157d** находится в конформации, в которой арильное кольцо располагается над Ср-фрагментом, образуя с ним двугранный угол 50.0°. Динамика спектров ЯМР соединений **157a-g** в интервале 30–100°C указывает на протекание в них внутримолекулярных 1,5-сигматропных сдвигов арилтиогрупп по периметру Ср-кольца с  $\Delta G_{25C}^\ddagger$  16.0–20.9 ккал/моль. При переходе от соединения **157a** с электронодонорной группой в арильном ядре к соединениям **157c-g** с электроноакцепторными группами барьер миграции арилтиогруппы значительно возрастал, что указывало на образование бетаиновой структуры **158a-g** с локализацией положительного заряда на атоме серы, а отрицательного – в Ср-кольце.

Реакцией циклопентадиенидов калия **159a, b** с селенилхлоридами получены селенопроизводные **160a-c** (схема 61) [31, 110].

Схема 59

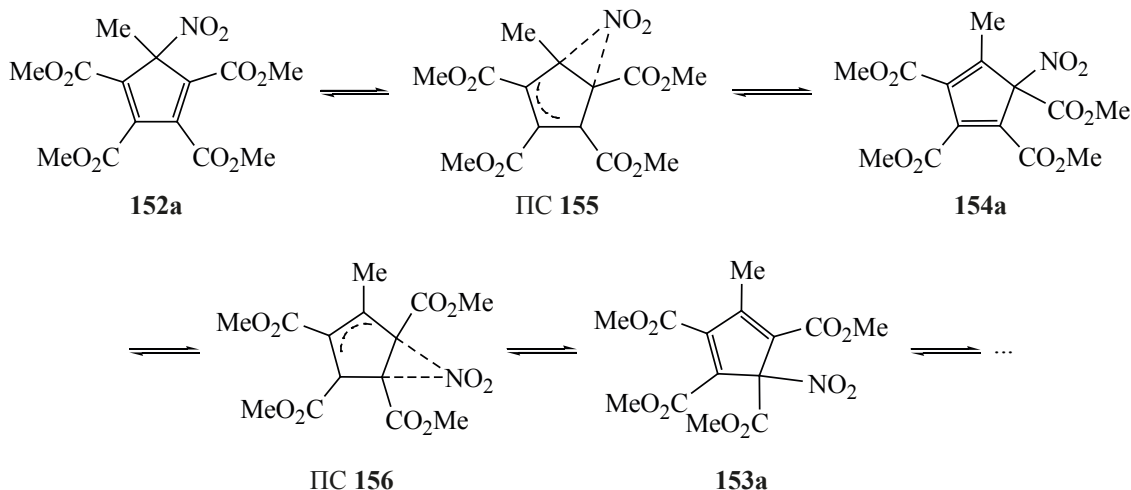




Схема 60

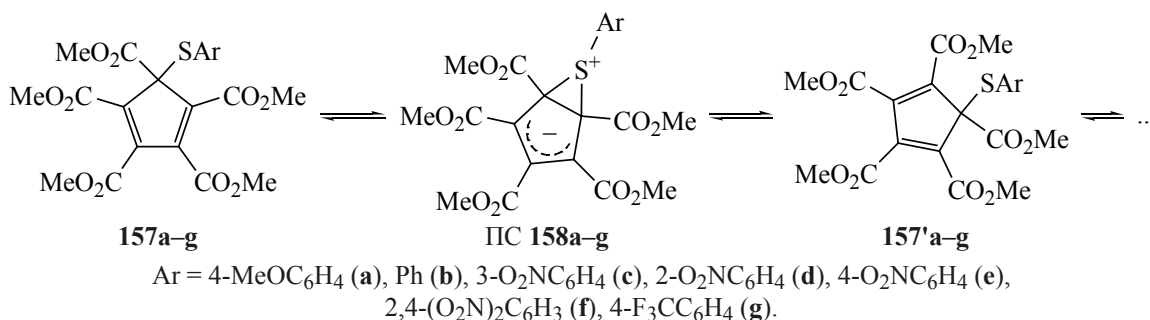
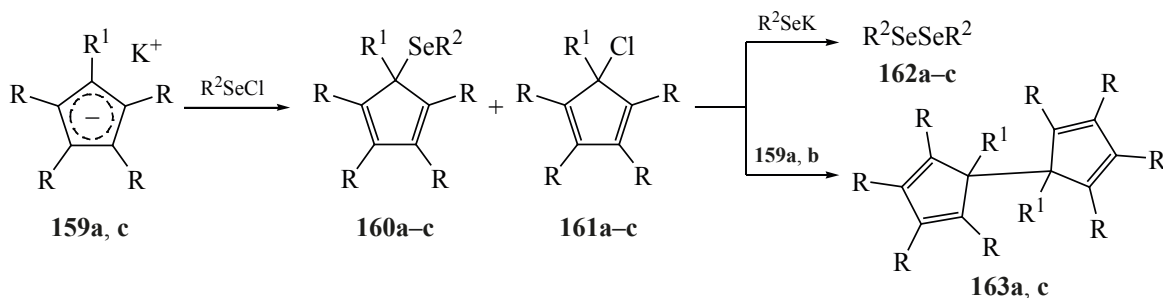


Схема 61



**159**, R = R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me (a); R = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>1</sup> = Me (b);

**160**, R = R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (a), CF<sub>3</sub> (b); R = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c).

Поскольку селенилхлориды являются ещё и галогенирующими агентами, то также были выделены хлорпроизводные **161a-c**, диселениды **162** и димеры **163**. В соединениях **160a-c** методом ДЯМР <sup>1</sup>H были обнаружены быстрые внутримолекулярные вырожденные и невырожденные 1,5-сигматропные сдвиги селеногрупп по Ср-кольцу, протекающие с  $\Delta G_{25C}^\ddagger$  16.3–17.1 ккал/моль, что на 3–5 ккал/моль ниже, чем у соответствующих тио групп (схема 62).

Реакцией РССР<sup>+</sup>Ag<sup>+</sup> с арилтеллуренилбромидами были получены стабильные на воздухе арилтеллуренилциклопентадиены **164a-c**, η<sup>1</sup>-строение которых в кристаллическом состоянии и в растворах, а также наличие в них внутримолекуляр-

ной координации Те···О и Те···N было доказано при помощи методов ИК и ЯМР спектроскопии (схема 63) [111, 112].

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C соединения **164a** (Y=O) при низких температурах наблюдается диастереотопное расщепление сигналов sp<sup>2</sup>-гибридизованных углеродов Ср-кольца и заместителей при них вследствие асимметричного расположения теллуренильного заместителя относительно этого кольца. Динамика спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **164a** в интервале температур 25÷–65°C указывает на быстрые внутримолекулярные 1,5-сигматропные сдвиги арилтеллуренильной группы по Ср-кольцу с  $\Delta G_{25C}^\ddagger$  13.4 ккал/моль. В азотиновых производных **164b, c** (Y=NAr) скорость миграций

Схема 62

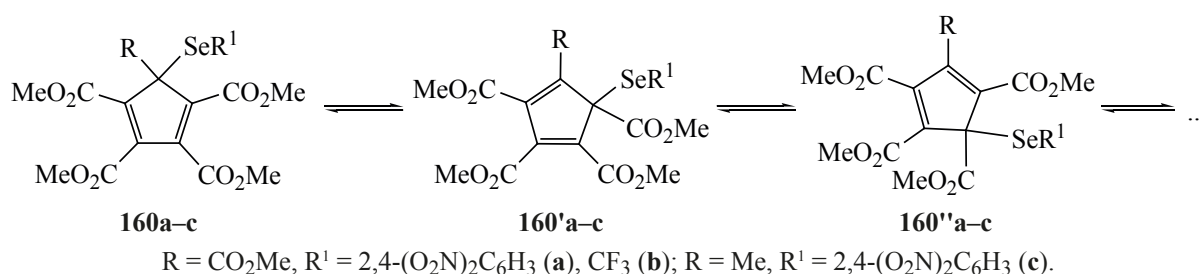
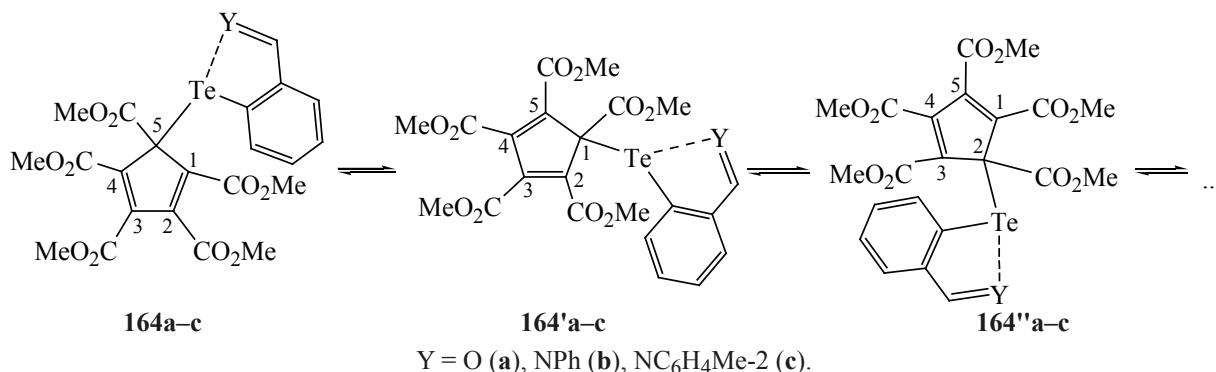


Схема 63



теллурильной группы существенно возрастает, и они протекают быстро в шкале времени ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C даже при –90°С с энергетическим барьером в 6.0±2.0 ккал/моль. Таким образом, миграционная способность тиио, селено и теллурильных групп в системе РССР **1** возрастает в порядке S < Se < Te, что связано с уменьшением энергии связи C<sup>5</sup>–халькоген с увеличением атомного номера центрального атома мигранта.

Галогенциклопентадиены являются важным классом прекурсоров Sr-соединений и их металлокомплексов [15, 16, 113–116]. Согласно DFT расчетам, молекула иодциклопентадиена во вращающемся электрическом поле является прототипом молекулярного роторного мотора с быстрым ( $k_{25C}$  630 с<sup>–1</sup>) однонаправленным движением иода по Sr-кольцу [117].

Методом ДЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C обнаружены обратимые, внутримолекулярные 1,5-сдвиги Cl и Br по периметру колец пента(алкилтетра)карбоме-

токсидициклопентадиенов (Alk = Me, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), протекающие с  $\Delta G_{25C}^\ddagger$  25.7–27.3 (Cl) и 16.2–22.9 (Br) ккал/моль [118, 119]. Хлорциклопентадиены **165a–c–167a–c** были получены реакцией соответствующих циклопентадиенов с *N*-хлорсукцинимидом в виде смеси изомеров (схема 64).

При выдерживании *o*-дихлорбензольных растворов препаративно выделенных изомеров **165a–c** при 70–100°С через 0.5–2.5 ч устанавливалось равновесие (**165a:166a** = 0.11:0.89, **165b:166b** = 0.35:0.65, **165c:166c** = 0.25:0.75).

Подобная реакция с NBS приводила к равновесной смеси бромциклопентадиенов **168–170a–c**, динамика спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C которых при 25–140°С указывала на 1,5-сдвиги брома по Sr-кольцу с  $\Delta G_{25C}^\ddagger$  16.2–22.9 ккал/моль (схема 65) [120].

При помощи квантово-химических расчетов (B3LYP/6-311++G(d,p) и B3LYP/Gen,

Схема 64

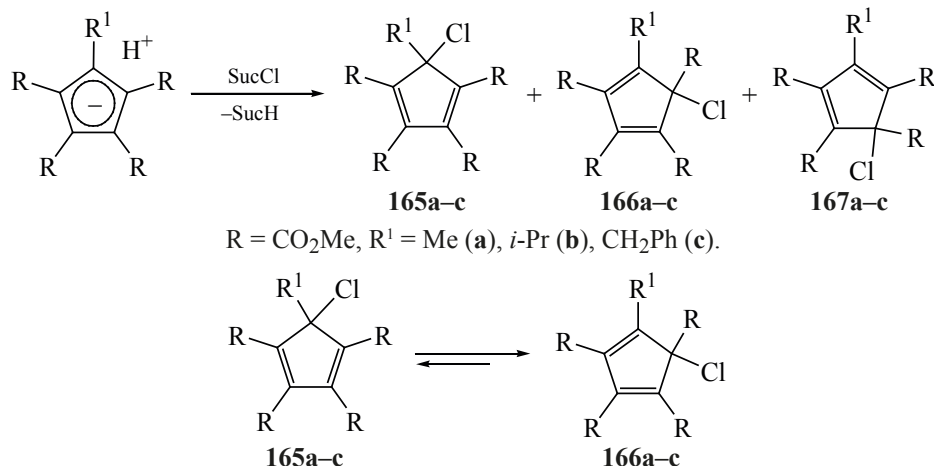
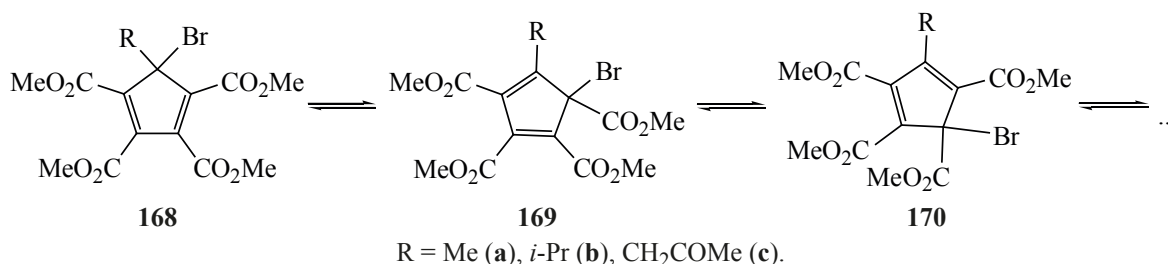




Схема 65



6-311++G(d,p)/SDD) в соединениях **171a–d** выявлены предпочтительность 1,5-сигматропных сдвигов галогенов по периметру Cr-кольца по сравнению с 1,3-сдвигами и влияние природы всего ряда галогенов на активационные барьеры их миграций (схема 66) [119].

Рассчитанные барьеры разрешенных по симметрии 1,5-сдвигов галогенов через ПС **172** составляют  $\Delta E_{\text{ЗРЕ}}^{\ddagger}$  42.9(F), 26.9(Cl), 19.8(Br) и 15.4(I) ккал/моль (схема 66, a) и значительно ниже таковых для 1,3-сдвигов через ПС **173** ( $\Delta E_{\text{ЗРЕ}}^{\ddagger}$  65.4(F), 47.6(Cl), 38.1(Br) и 34.2(I) ккал/моль) (схема 66, b). Величины экспериментальных и рассчитанных барьеров хорошо согласуются. Миграционная способность галогенов в соответствующих производных РССР **1** существенно возрастает в ряду F < Cl < Br < I по мере увеличения их атомного радиуса.

### 5. ЭФФЕКТИВНЫЕ ПЕРЕНОСЧИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА ОСНОВЕ ФЛУКТУИРУЮЩИХ РССР

Показано, что арилазопроизводные **147** являются удобными реагентами для введения арилазогрупп в соединения с N- и C-нуклеофильными центрами, поскольку они легко вступают в реакцию азосочетания с ними в органических средах при 22°C (схема 67).

Так, эти реагенты взаимодействуют с *N,N'*-диарилбензамидами, образуя *N*-арилазо-*N,N'*-диарилбензамидины **174a, b** [121], реагируют с 2-метилиндолом, *N,N*-диэтиланилином и малондинитрилом, а также с анилином и вторичными аминами с образованием продуктов C-азосочетания (**176, 178, 179**) и триазенов (**175, 177**) [122, 123].

Реакция соединения **147a** с одной нитрогруппой в ариле с Cr\* проводит к изомеру **180** с ари-

Схема 66

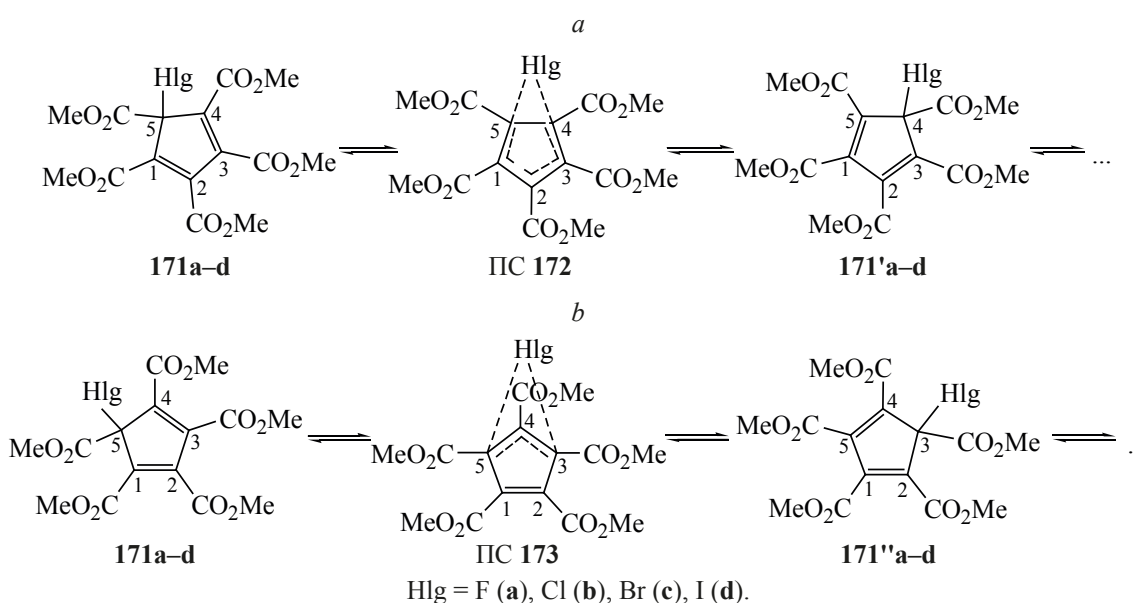
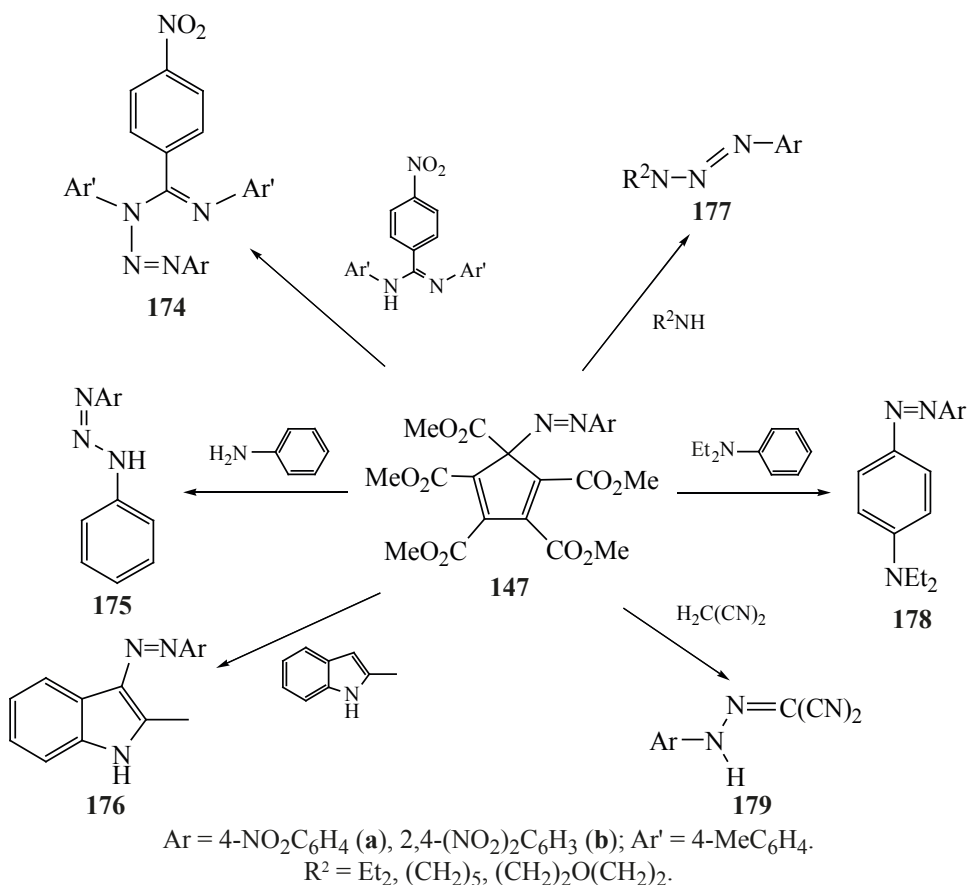


Схема 67



лазогруппой в Cr\*-кольце, а в случае 2,4-динитрофенилазопроизводного **147b** диазониевый катион атакует как метильный заместитель, так и Cr\*-кольцо (схема 68) [124].

Арилазоциклопентадиен **147a** взаимодействует с соединением **183**, давая продукт азосочетания по углероду Cr-кольца с замещением CO<sub>2</sub>Me группы (схема 69) [125].

В данной каскадной реакции CO<sub>2</sub>Me группа претерпевает 1,5-сдвиг к азоту амидиновой триады с последующим гидролизом имидогруппы с образованием продукта **184**.

Устойчивые к кислороду воздуха и влаге арилтиоциклопентадиены **157a, b** являются удобными сульфенилирующими реагентами, давая арилтиопроизводные в реакциях (22°C, 2–48 ч) с амидинами (**185**), первичными, вторичными аминами (**186, 187**) и с соединениями с активированными углеродными центрами (**188, 189**) (схема 70) [124, 126, 127].

## 6. ТЕТРАКАРБОМЕТОКСИЦИКЛОПЕНТАДИЕНИЛЬНЫЕ ЛИГАНДНЫЕ СИСТЕМЫ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ

Реакцией нуклеофильного замещения нитрогруппы в нитроциклопентадиене **191** аминным атомом азота амидинов **190** был получен широкий ряд хиральных бидентатных амидинилциклопентадиенильных лигандов **194a–f** (схема 71) [32–34, 128–131].

В ходе данной реакции происходил 1,4-сигма-тропный сдвиг CO<sub>2</sub>Me группы к иминному азоту амидина с образованием Cr-илидов **193a–f**, а выделяющаяся в ходе реакции HNO<sub>2</sub> нитрозировала используемый в двойном избытке амидин **191**, давая N-нитрозоамидин **192**. При обработке илидов **193a–f** в метаноле NaOH происходило элиминирование N–CO<sub>2</sub>Me группы, а последующее подкисление HCl приводило к лигандам **194a–f**.

Комплексы калия **195a–f** и Tl(I) **196a–c** были получены обработкой илидов **193** KOH и TlOH,

Схема 68

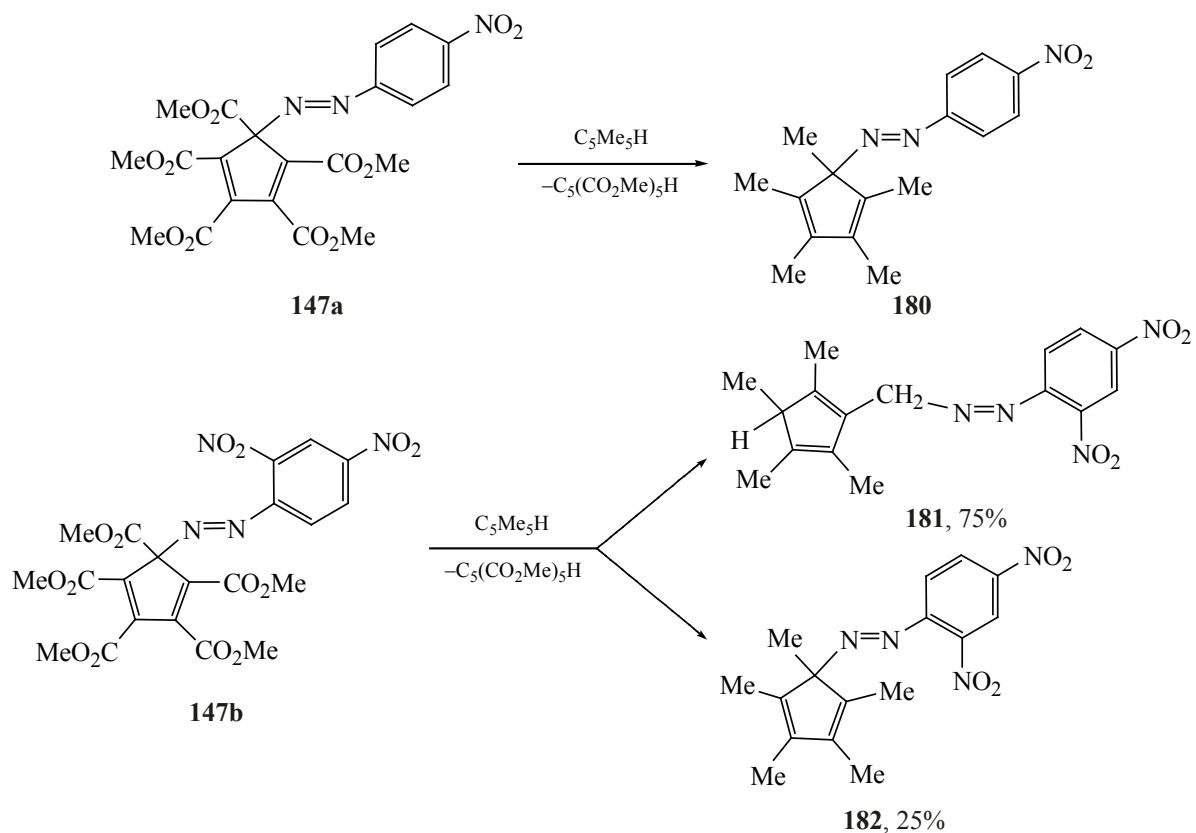


Схема 69

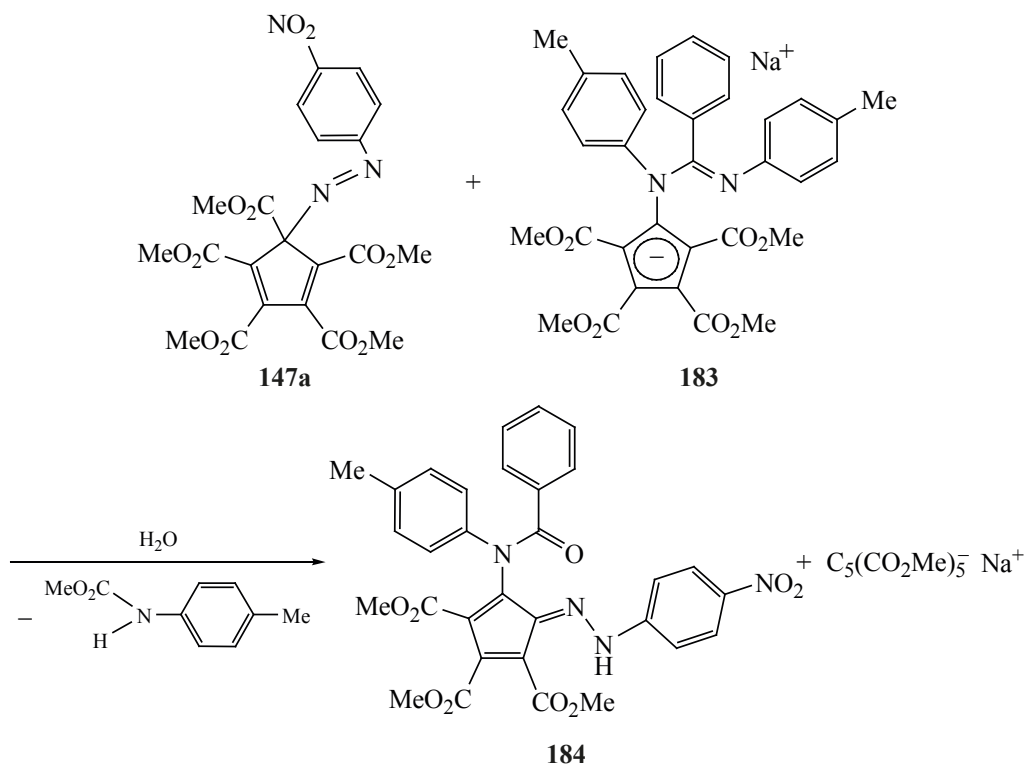
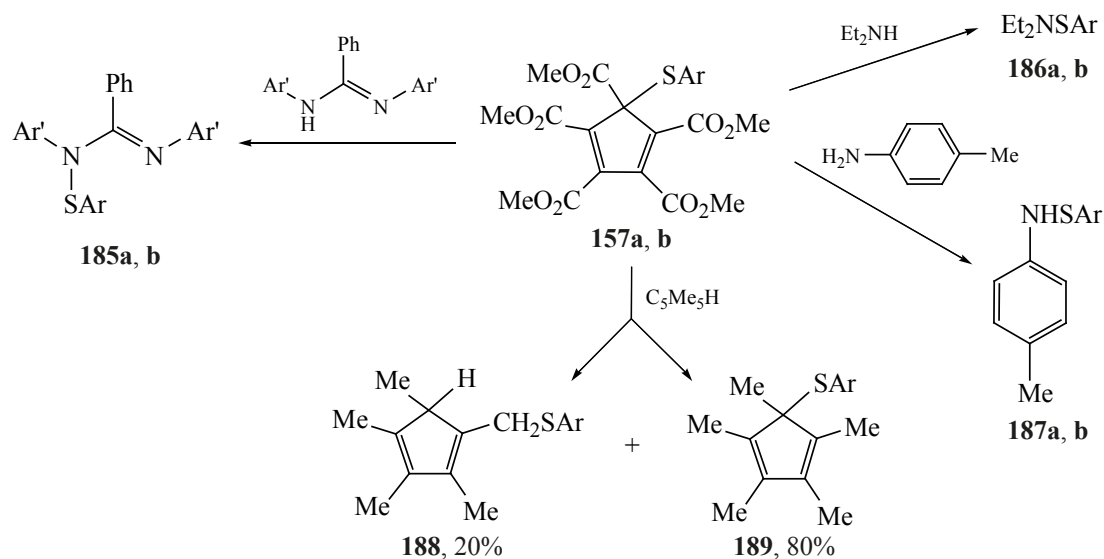


Схема 70



Ar = 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b); Ar' = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

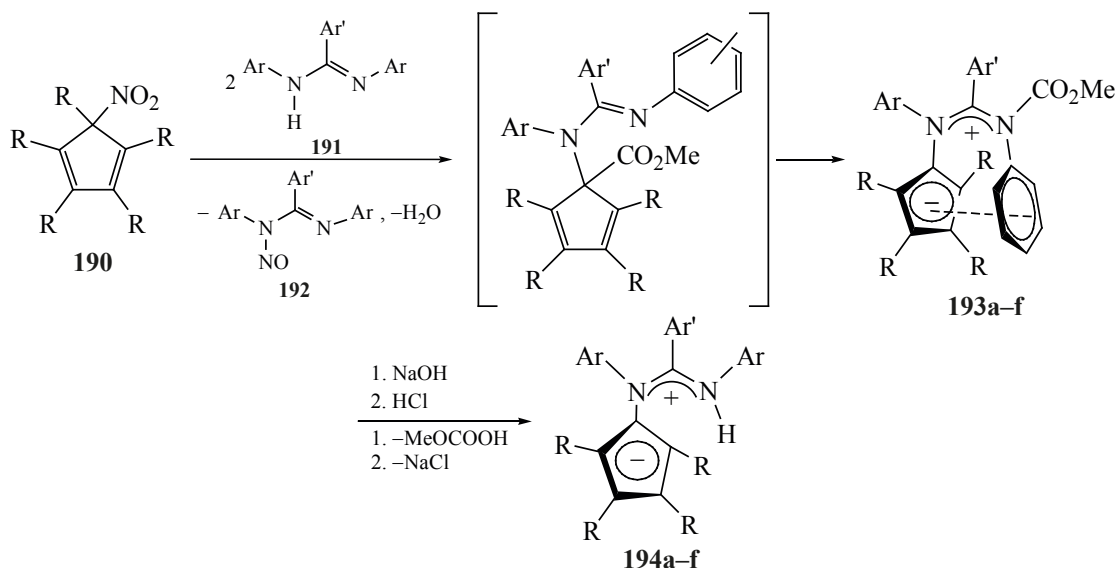
соответственно, в метаноле (схема 72) [33, 34, 132].

При взаимодействии соединений **195a, b, f** с (Ph<sub>3</sub>P)AuCl в MeCN были получены комплексы Au(I) **197a, b, f** (схема 73) [31, 32].

Реакцией лигандов **194a, b** с 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·HgOCOMe в метаноле были синтезированы арил-ртутные комплексы **198a, b** (схема 74) [32].

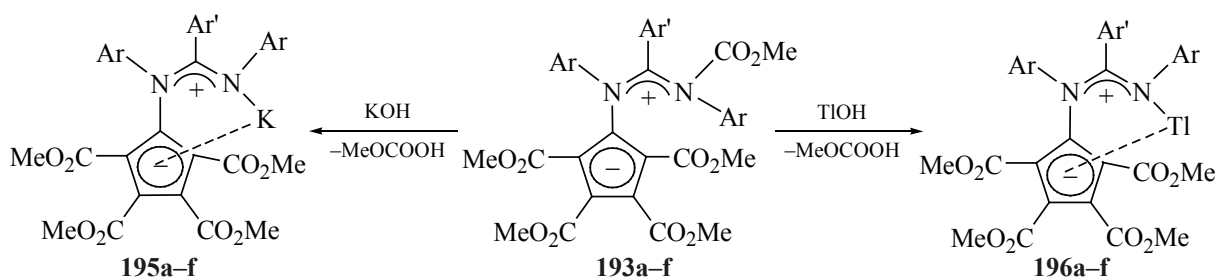
Показано, что лиганды **194** и металлокомплексы **195–198** имеют цвиттерионное строение с делокализацией положительного заряда в амидиновой триаде, а отрицательного – в Cp-кольце. В комплексах **195–198** металлы связаны с терминальным азотом и дополнительно координируют с π-системой Cp-кольца. Для лигандов и комплексов K, Tl(I), Au(I) и Hg(II) с аксиально асимметричными α-нафтильным или *o*-замещенными Ar' групп-

Схема 71



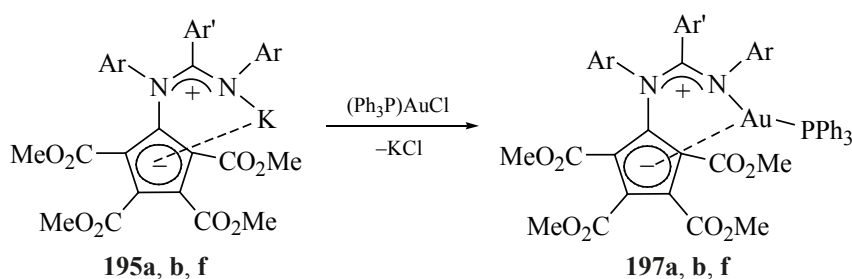
R = CO<sub>2</sub>Me, Ar' = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b);  
R = CO<sub>2</sub>Me, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (c), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f).

Схема 72



**195**, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**a**), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**b**), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); Ar = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**f**); **196**, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**a**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 2-Cl,6-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**).

Схема 73



Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (**a**); Ar' = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**b**); Ar = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**f**).

пами в амидиновой триаде характерна хиральная структура, которая определяется высокими барьерами вращения арильных групп вокруг связи C–C и амидиниевого фрагмента вокруг связи C<sub>sp</sub>–N.

Каскадной реакцией циклогептатриенил калия **199** с органическими азидами были получены подобные β-аминовинильные Sr-анионы **200** (схема 75) [133].

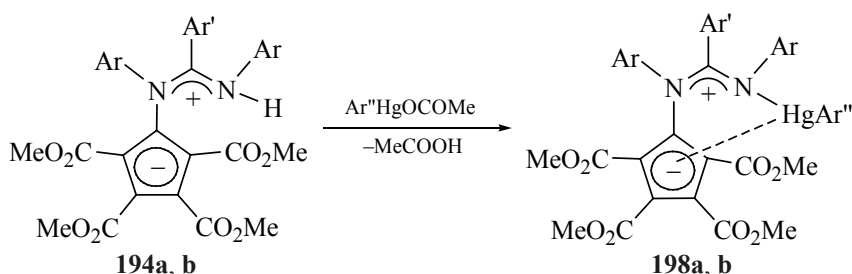
При этом образование Sr-фрагмента включало разрыв связи C–C и миграцию CO<sub>2</sub>Me группы. Структура N–Ms комплекса **200** была подтверждена РСА, согласно которому ионы K или Na координированы по карбонилам 2 групп CO<sub>2</sub>Me при

Sr-кольце и винильном фрагменте. Комплекс **200** давал с органическими катионами стабильные соли [134].

#### 7. «ПУШ-ПУЛЛЬНЫЕ» ХРОМОФОРЫ С ГИДРАЗОНОВЫМИ РССР ФРАГМЕНТАМИ ДЛЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ ФОТОВОЛЬТАИКИ

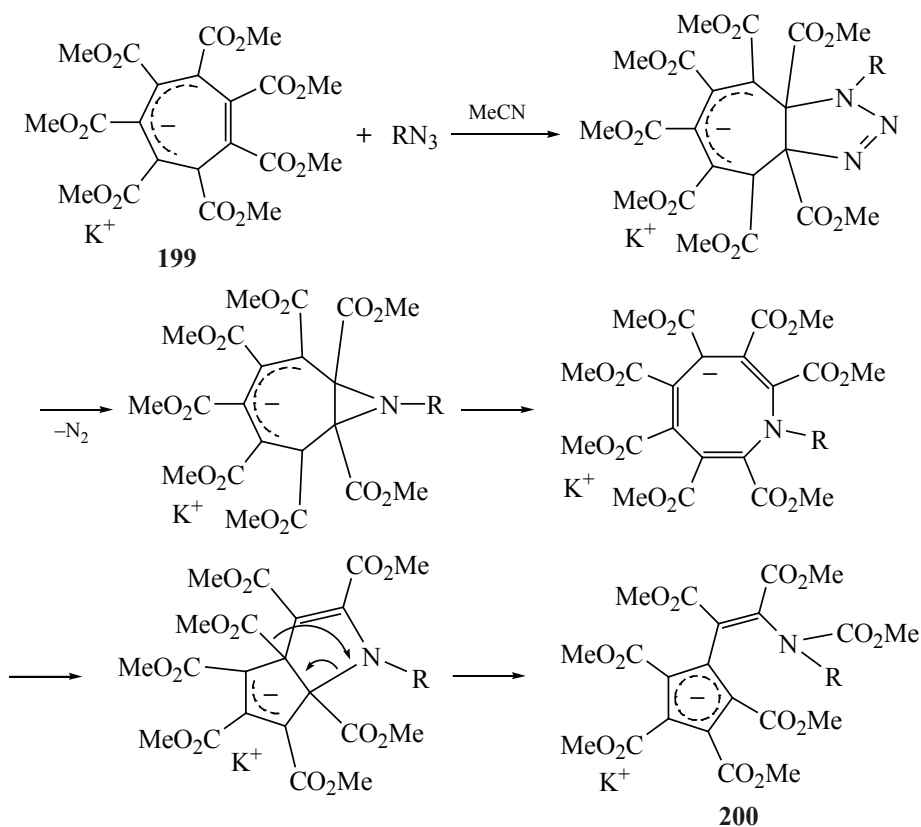
Показано, что реакции между *N*-мезильным комплексом **200** и солями арилдiazония с последующим гидролизом и декарбоксилированием 1 группы CO<sub>2</sub>Me приводят к изомерным 3- и 4-аминовинил-5-гидразоноциклопентадиенам **201** и **202**, которые подвергаются циклизации на силикагеле с образованием пиридазина **203** (схема 76) [135].

Схема 74



R = CO<sub>2</sub>Me, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar'' = 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar' = Ph (**a**), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**b**).

Схема 75



Гидразоны **201**, **202** интенсивно поглощают в районе 400–600 нм и представляют интерес для сенсibilизированных красителями солнечных батарей. РСА гидразона **201c** выявил в нем короткую длину связи N–N, что указывает на сильное сопряжение между донорной и акцепторной частями молекул. Поляризованный Sr-гидразоновый фрагмент представляет интерес как акцепторный заместитель для хромофоров типа D-π-A. Характерная для данных структур короткая N–N связь, длина которой в большей степени соответствует длине связи в азосоединениях, чем в гидразонах, указывает на поляризацию гидразонов **201** и **202**, аналогичную фульвенам. Разработанный подход к синтезу азафульвенового фрагмента может быть востребован при получении D-π-A хромофоров для фотовольтаики, нелинейной оптики и для создания органических светодиодов и полевых транзисторов.

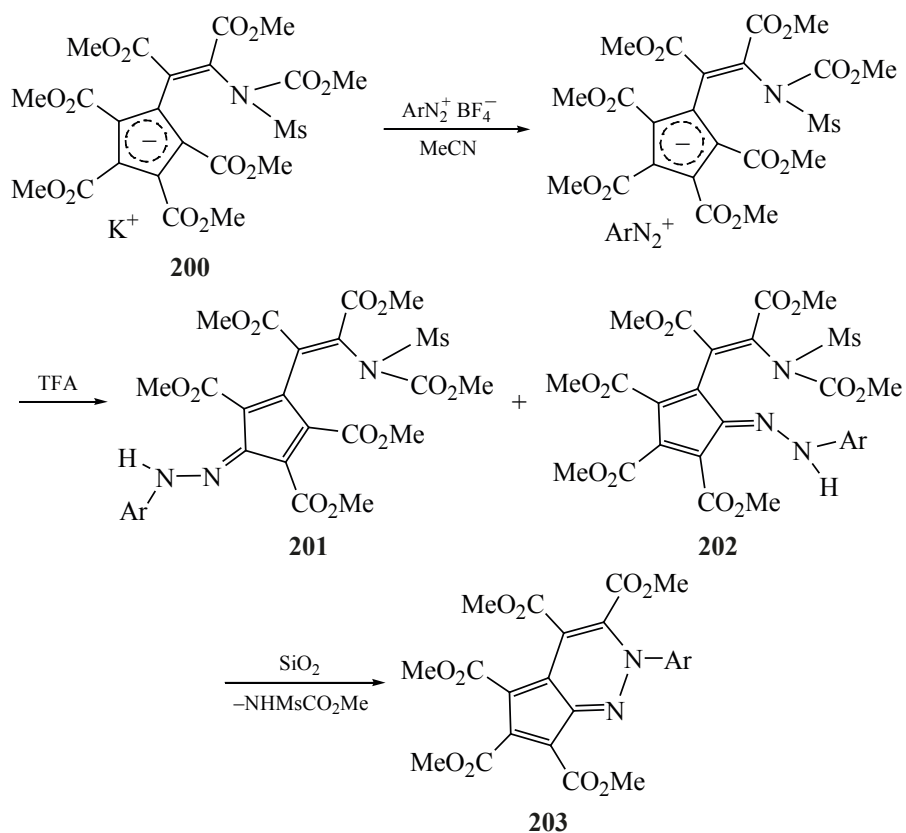
Реакцией циклопентадиенона **204** с гидрохлоридами арилгидразинов были получены стабильные арилгидразоны **205** (схема 77) [35].

Круг D-A хромофоров с гидразинилиденовыми акцепторами **205** был расширен действием литий-органических реагентов на циклические диазосоединения **206**, что позволило вводить фрагменты тиофена в хромофор для создания планарных молекул (схема 78) [136].

Арилгидразоны **205** интенсивно поглощали видимый свет в диапазоне 373–562 нм с коэффициентами экстинкции ( $\epsilon$ ) до  $36500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , при этом наиболее длинноволновым поглощением по сравнению с остальными гидразонами обладали тиофеновые производные.

Также были получены соединения с акцепторным гидразоновым Sr-фрагментом, π-конъюгированным фениленовым спейсером и электронодонорным трифениламинным заместителем **207a**, **b**, проявляющие оптические, электрохимические и фотоэлектрические свойства, благодаря которым эти соединения обладают высоким потенциалом для применения в органической фотовольтаике (схема 79) [137].

Схема 76



Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 2,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (f).

Схема 77

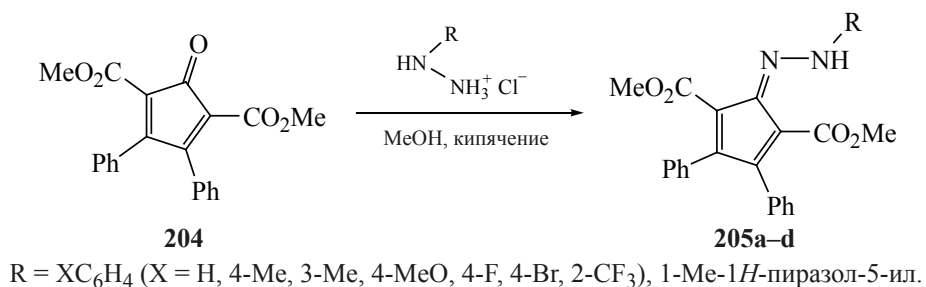
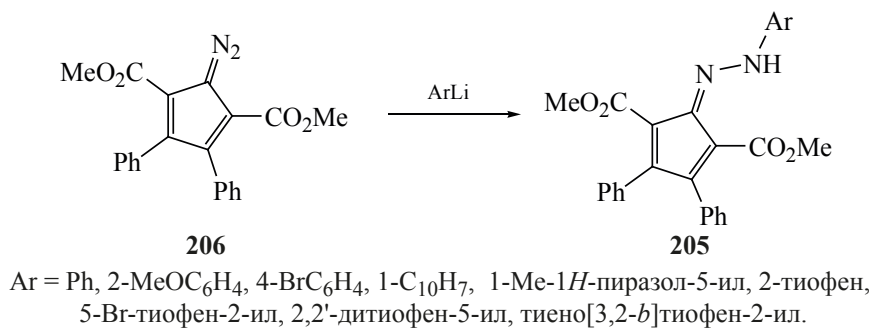
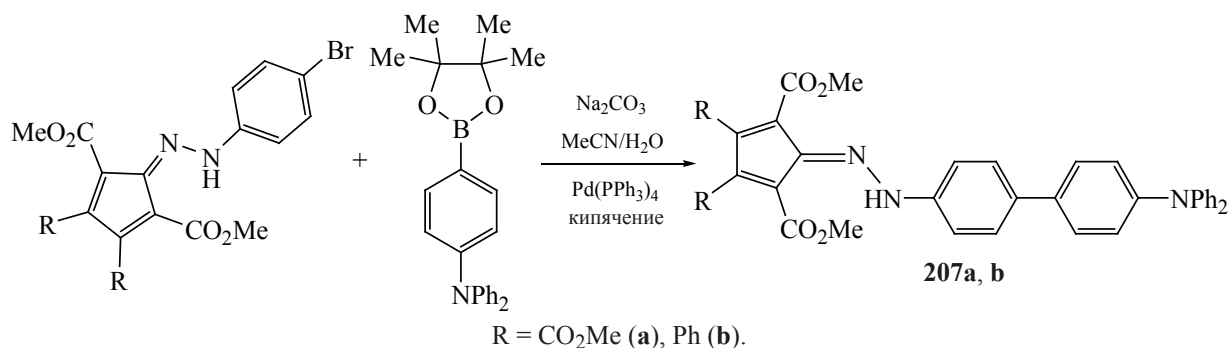


Схема 78



## Схема 79



Несмотря на некопланарную структуру гидразонов **207a, b**, они обладали полупроводниковыми свойствами и были способны к внутримолекулярному разделению зарядов. При их использовании в фотовольтаических ячейках в виде донорных компонентов фотовольтаических слоев органических солнечных батарей наибольшую эффективность (до 1.85%) показал гидразон **207a**, что открыва-

ет перспективу использования гидразонных Ср-фрагментов при создании поляризованных хромофоров для фотовольтаики.

Новый А-D-A хромофор **209** с индаценодитиеновым ядром, связанным с 2 концевыми акцепторными гидразоновыми Ср-группами, был получен реакцией дилитий индаценодитиенофена **208** с диазопроизводным **206** (схема 80) [138].

## Схема 80

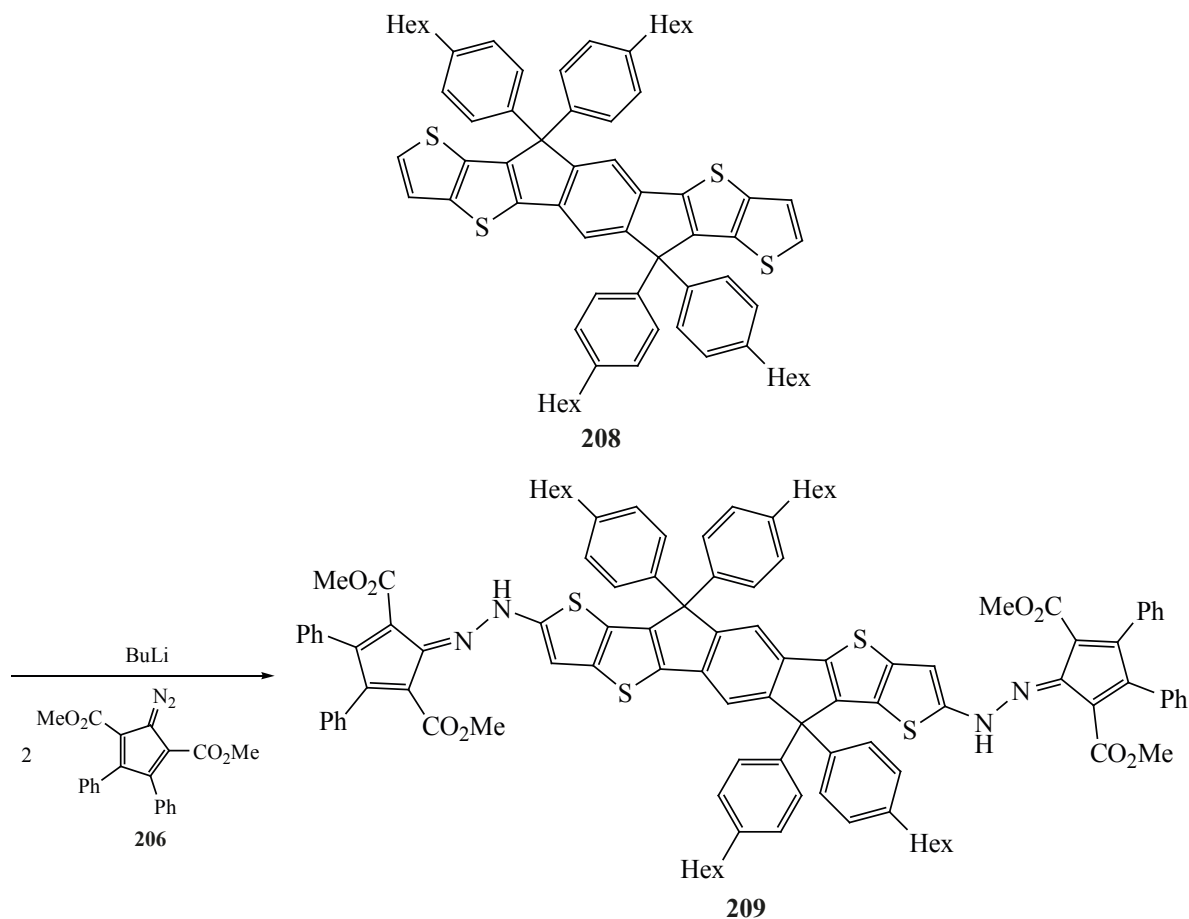
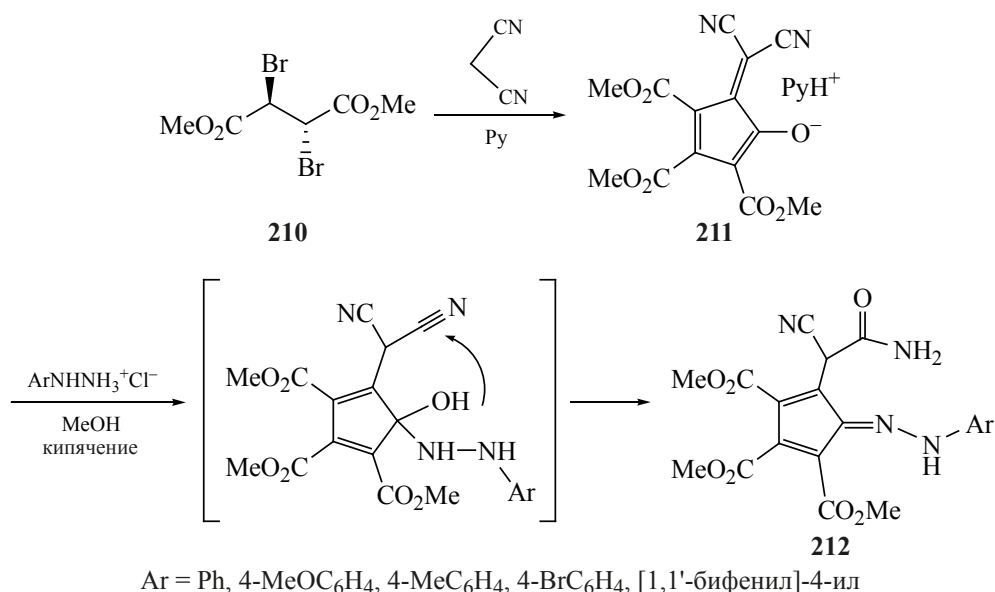




Схема 81



Хромофор **209** обладал интенсивным поглощением в области 500–800 нм с максимальным значением  $\epsilon$  86700 М<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup> при 669 нм. Его спектр поглощения в пленке имел аналогичный максимум, что свидетельствовало об отсутствии в ней значимой молекулярной организации и аморфной структуре. Оптическая ширина запрещенной зоны для хромофора **209** в пленке была оценена по краю поглощения (800 нм) как 1.55 эВ. Уровни граничных орбиталей были оценены как –5.42 (HOMO) и –3.80 эВ (LUMO). Эти данные позволили сделать вывод о том, что соединение **209** подходит для использования в качестве акцепторного материала в органических солнечных батареях (OSC).

Исходя из синтетически доступного диметилдибромсукцината **210**, был разработан новый метод синтеза циклопентадиенолята пиридиния **211** (схема 81) [139].

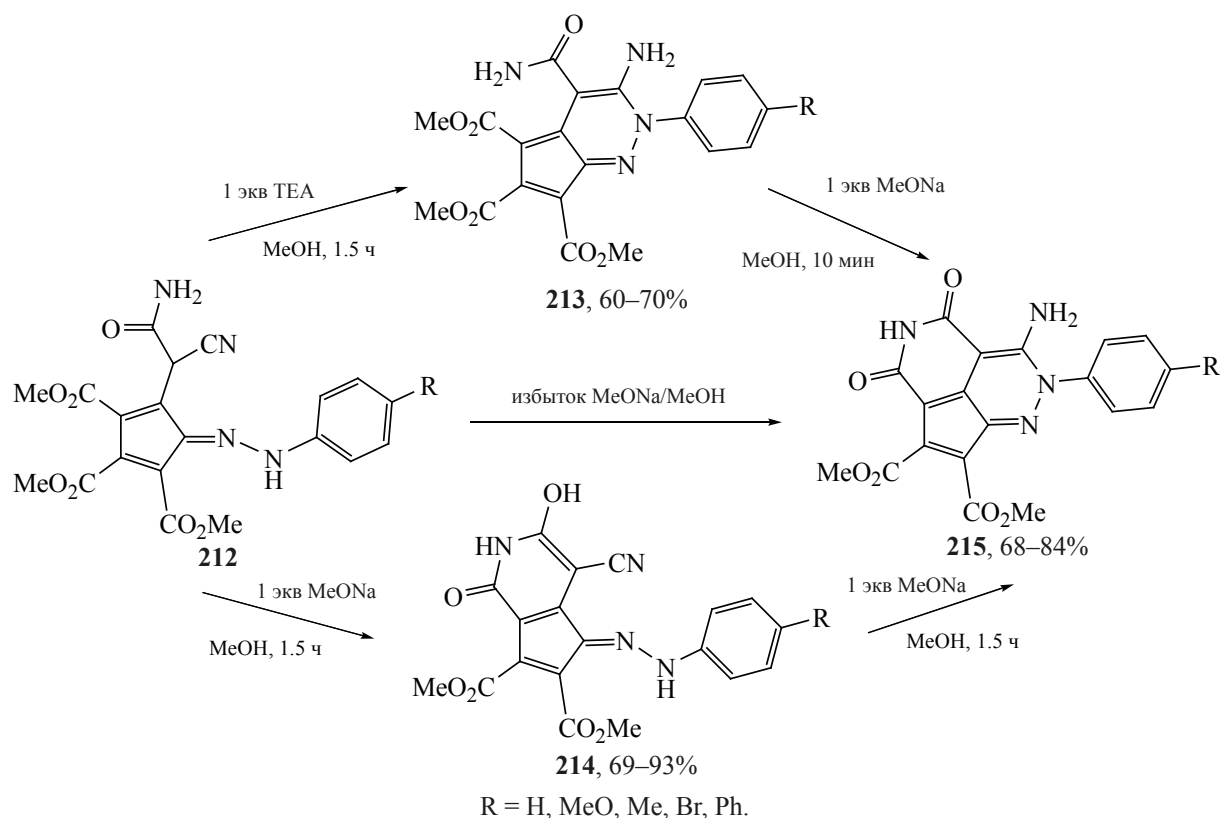
Показано, что соль **211** обладает такой же реакционной способностью по отношению к арилгидразинам, что и циклопентадиеноны, давая арилгидразоциклопентадиены **212**. Так, соединения **212** были введены в реакции внутримолекулярной циклизации, что позволило получить хромофоры **213–215** (схема 82).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что пентакарбометоксициклопентадиен (**1**) и ряд его производных были полу-

чены еще в середине прошлого века, химия этих соединений в настоящее время продолжает активно развиваться, что обусловлено синтетической доступностью и уникальными свойствами этих соединений. В частности, чрезвычайно высокой кислотностью РССР, позволяющей использовать эти соединения в качестве высокоэффективных энантиоселективных катализаторов Бренстеда, их фульвеновой структурой, способствующей образованию широкого ряда металлокомплексов, наличием в их составе сложноэфирных групп, функционализация которых приводит к широкому ряду производных. Особо следует отметить необычную пропеллерную ориентацию хиральных сложноэфирных групп в этих соединениях относительно Cr-кольца, позволяющую осуществлять энантиоселективный контроль реакций с их участием. Способность этих групп выступать в качестве акцепторов Н-связей, а Cr-аниона участвовать в межмолекулярных взаимодействиях с субстратами в совокупности благоприятствует формированию подходящих переходных состояний для протекания химических реакций в нужном направлении. Выявлен высокий потенциал производных РССР при их использовании в качестве энантиоселективных катализаторов широкого круга реакций и эффективных переносчиков арилазо и арилтио групп, при получении «пуш-пулльных» хромофоров для органической фотовольтаики, а также при

Схема 82



создании новых фармацевтических препаратов, в том числе и антиканцерогенных. Данный обзор нацелен на дальнейшее привлечение внимания к этому интересному и перспективному классу соединений.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание в сфере научной деятельности, проект № 0852-2020-0031).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Игорь Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1820-4012>

Душенко Галина Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5455-8419>

Минкин Владимир Исаакович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6096-503X>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sk M.R., Bera S.S., Basuli S., Metya A., Maji M.S. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1701–1717. doi 10.1002/ajoc.202000367
- Wang S., Chen S.Y., Yu X.Q. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3165–3180. doi 10.1039/c6cc09651d
- Ye B., Cramer N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308–1318. doi 10.1021/acs.accounts.5b00092
- Doerksen R.S., Hodik T., Hu G.Y., Huynh N.O., Shuler W.G., Krische M.J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4045–4083. doi 10.1021/acs.chemrev.0c01133
- Yamamoto Y., *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3787–3794. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.040
- Ehm C., Vittoria A., Goryunov G.P., Izmer V.V., Kononovich D.S., Samsonov O.V., Di Girolamo R., Budzelaar P.H.M., Voskoboynikov A.Z., Busico V., Uborsky D.V., Cipullo R. *Polymers.* **2020**, *12*, 1005. doi 10.3390/polym12051005
- Zaccaria F., Cipullo R., Budzelaar P.H.M., Busico V., Ehm Ch. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 2807–2814. doi 10.1002/pola.28685
- Greene D.L., Chau A., Monreal M., Mendez C., Cruz I., Wenj T., Tikkanen W., Schick B., Kantard-

- jeff K. *J. Organometal. Chem.* **2003**, *682*, 8–13. doi 10.1016/S0022-328X(03)00637-5
9. Dewangan S., Barik T., Parida R., Mawatwal S., Dhiman R., Giri S., Chatterjee S. *J. Organometal. Chem.* **2019**, *904*, 120999. doi 10.1016/j.jorganchem.2019.120999
10. Kelbysheva E.S., Telegina L.N., Strelkova T.V., Ezernitskaya M.G., Smol'yakov A.F., Borisov Yu.A., Lokshin B.V., Konstantinova E.A., Gromov O.I., Kokorin A.I., Loim N.M. *Organometallics*. **2019**, *38*, 2288–2297. doi 10.1021/acs.organomet.9b00165
11. Sturla J., Etherington M.K., Bismillah A.N., Higginbotham H.F., Trewby W., Aguilar J.A., Bromley E.H.C., Avestro A.-J., Monkman A.P., McGonigal P.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17882–17889. doi 10.1021/jacs.7b08570
12. Suta M., Kuehling M., Liebing P., Edelmann F.T., Wickleder C. *J. Luminescence*. **2017**, *187*, 62–68. doi 10.1016/j.jlumin.2017.02.054
13. Long J., Tolpygin A.O., Cherkasov A.V., Lyssenko K.A., Guari Y., Larionova J., Trifonov A.A. *Organometallics*. **2019**, *38*, 748–752. doi 10.1021/acs.organomet.8b00901
14. Guo F.S., Day B.M., Chen Y.C., Tong M.L., Mansikkamaki A., Layfield R.A. *Science*. **2018**, *362*, 1400–1403. doi 10.1126/science.aav0652
15. Field L.D., Lindall C.M., Masters A.F., Clent-smith G.K.B. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1733–1790. doi 10.1016/j.ccr.2011.02.001
16. Stefak R., Sirven A.M., Fukumoto S., Nakagawa H., Rapenne G. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *287*, 79–88. doi 10.1016/j.ccr.2014.11.014
17. Muller C., Vos D., Jutzi P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 127–143. doi 10.1016/S0022-328X(00)00060-7
18. Jutzi P., Burford N. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 969–990. doi 10.1021/CR941099T
19. Siemeling U. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1495–1526. doi 10.1021/cr990287m
20. Frei A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7074–7090. doi 10.1002/CHEM.201900276
21. Deck P.A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1032–1055. doi 10.1016/j.ccr.2005.11.001
22. Yoshino T., Satake S., Matsunaga S. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7346–7357. doi 10.1002/chem.201905417
23. Sünkel K., Nimax P.R. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 409–417. doi 10.1039/c7dt03862c
24. Day B.M., Guo F.-S., Layfield R.A. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1880–1889. doi 10.1021/acs.accounts.8b00270
25. Loginov D.A., Shul'pina L.S., Muratov D.V., Shul'pin G.B. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *387*, 1–31. doi 10.1016/j.ccr.2019.01.022
26. Cookson R.C., Henstock J.B., Hudec J., Whittier B.R.D. *J. Chem. Soc. C.* **1967**, 1986–1993. doi 10.1039/J39670001986
27. Bruce M.I., White A.H. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 949–995. doi 10.1071/CH9900949
28. Cramer N., Mas-Roselló J., Herraiz A.G., Audic B., Laverny A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13198–13224. doi 10.1002/anie.202008166
29. Shaaban S., Davies C., Waldmann H. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *42*, 6512–6524. doi 10.1002/ejoc.202000752
30. Gheewala C.D., Collins B.E., Lambert T.H. *Science*. **2016**, *351*, 961–965. doi 10.1126/science.aad0591
31. Минкин В.И., Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Жунке А. *Усп. хим.* **2003**, *72*, 978–1010. [Minkin V.I., Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Zschunke A. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 867–897.] doi 10.1070/RC2003v072n10ABEH000848
32. Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Zschunke A., Reck G., Schulz B., Mugge C., Minkin V.I. *Mendeleev Commun.* **1999**, 67–70. doi 10.1070/mc1999v009n02abeh001064
33. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Reck G., Schulz B., Zschunke A., Минкин В.И. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2001**, *50*, 852–856. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Reck G., Schulz B., Zschunke A., Minkin V.I. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 890–894.] doi 10.1023/A:1011323629390
34. Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И. *Докл. АН.* **2007**, *412*, 645–650. [Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Reck G., Schulz B., Zschunke A., Minkin V.I. *Dokl. Chem.* **2007**, *412*, 49–54.] doi 10.1134/S0012500807020073
35. Salikov R.F., Trainov K.P., Platonov D.N., Davydov D.A., Lee S., Gerasimov I.S., Medvedev M.G., Levina A.A., Belyy A.Yu., Tomilov Yu.V. *Dyes Pigments*. **2019**, *161*, 500–509. doi 10.1016/j.dyepig.2018.09.040
36. Jayanty S., Kumar D.B.K., Radhakrishnan T.P. *Synthetic Metals*. **2000**, *114*, 37–48. doi 10.1016/S0379-6779(00)00204-6
37. Griffin P.J., Freyer J.L., Han N., Geller N., Yin X., Gheewala C.D., Lambert T.H., Campos L.M., Winney K.I. *Macromolecules*. **2018**, *51*, 1681–1687. doi 10.1021/acs.macromol.7b02546
38. Jayanty S., Radhakrishnan T.P. *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 1707–1711. doi 10.1039/a901661i
39. Micallef L.S., Loughrey B.T., Healy P.C., Parsons P.G., Williams M.L. *Organometallics*. **2010**, *29*, 6237–6244. doi 10.1021/om100645y

40. Gheewala C.D., Radtke M.A., Hui J., Hon A.B., Lambert T.H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4227–4230. doi 10.1021/acs.orglett.7b01867
41. Gheewala C.D., Hirschi J.S., Lee W.-H., Paley D.W., Veticatt M.J., Lambert T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3523–3527. doi 10.1021/jacs.8b00260
42. Radtke M.A., Dudley C.C., O'Leary J.M., Lambert T.H. *Synthesis*. **2019**, *51*, 1135–1138. doi 10.1055/s-0037-1611650
43. Lei Y.X., Cerioni G., Rappoport Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4028–4038. doi 10.1021/jo000046a
44. Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И., Олехнович Л.П. *ЖОрХ.* **1984**, *20*, 1657–1663.
45. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *Докл. АН.* **2017**, *476*, 648–652. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Dokl. Chem.* **2017**, *476*, 230–234.] doi 10.1134/S0012500817100020
46. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *Докл. АН.* **2016**, *471*, 433–438. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Dokl. Chem.* **2016**, *471*, 350–355.] doi 10.1134/S0012500816120028
47. Parmar D., Sugiono E., Raja S., Rueping M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153. doi 10.1021/cr5001496
48. Akiyama T., Mori K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00041
49. Rowland G.B., Zhang H., Rowland E.B., Chenamadhavuni S., Wang Y., Antilla J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696–15697. doi 10.1021/ja0533085
50. Xu F., Huang D., Han C., Shen W., Lin X., Wang Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680. doi 10.1021/jo101640z
51. Fleischer I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7582–7584. doi 10.1002/anie.201603672
52. Lyons D.J.M., Crocker R.D., Blümel M., Nguyen T.V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1466–1484. doi 10.1002/anie.201605979
53. Preethalayam P., Krishnan K.S., Thulasi S., Chand S.S., Joseph J., Nair V., Jaroschik F., Radhakrishnan K.V. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3930–3989. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00210
54. Akiyama T., Itoh J., Yokota K., Fuchibe K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568. doi 10.1002/anie.200353240
55. Ratjen L., García-García P., Lay F., Beck M.E., List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758. doi 10.1002/anie.201005954
56. Katritzky A.R., Rachwal S., Rachwal B. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 15031–15070. doi 10.1016/S0040-4020(96)00911-8
57. Bartoszewicz A., Ahlsten N., Martín-Matute B. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 7274–7302. doi 10.1002/chem.201202836
58. Rueping M., Sugiono E., Steck A., Theissmann T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 281–287. doi 10.1002/adsc.200900746
59. Qiao X., El-Shahat M., Ullah B., Bao Z.B., Xing H.B., Xiao L., Ren Q.L., Zhang Z.G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2050–2053. doi 10.1016/j.tetlet.2017.04.038
60. Zhao X.F., Xiao J.L., Tang W.J. *Synthesis*. **2017**, *49*, 3157–3164. doi 10.1055/s-0036-1589012
61. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259. doi 10.1021/cr100307m
62. Meninno S., Lattanzi A. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 3632–3642. doi 10.1002/chem.201504226
63. Zhu Y., Wang Q., Cornwall R.G., Shi Y. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8199–8256. doi 10.1021/cr500064w
64. Wang Z., Law W.K., Sun J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5964–5966. doi 10.1021/ol402797v
65. Yuan C., Li J., Li P.F. *ACS Omega.* **2018**, *3*, 6820–6826. doi 10.1021/acsomega.8b01207
66. Verdel B.M., Souverein P.C., Egberts A.C.G., Leufkens H.G.M. *Ann. Pharm.* **2006**, *40*, 10401046. doi 10.1345/aph.1G642
67. Chinigo G.M., Paige M., Grindrod S., Hamel E., Dakshanamurthy S., Chruszcz M., Minor W., Brown M.L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4620–4631. doi 10.1021/jm800271c
68. Sui Y.B., Cui P., Liu S.S., Zhou Y.M., Du P., Zhou H.F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 215–218. doi 10.1002/ejoc.201701561
69. Perrine D.M., Ross J.T., Nervi S.J., Zimmerman R.H. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 1479–1480. doi 10.1021/ed077p1479
70. Foley K.F., Cozzi N.V. *Drug Dev. Res.* **2003**, *60*, 252–260. doi 10.1002/ddr.10297
71. Zhang Z., Luo Y.Z., Du H.G., Xu J.X., Li P.F. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5156–5161. doi 10.1039/C9SC00568D
72. Cheon C.H., Yamamoto H., Toste F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13248–13251. doi 10.1021/ja204331w
73. Das A., Ayad S., Hanson K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5416–5419. doi 10.1021/acs.orglett.6b02820
74. Li J., An S.Y., Yuan C., Li P.F. *Synlett.* **2019**, *30*, 1317–1320. doi 10.1055/s-0037-1611849
75. Wenz D.R., Read de Alaniz J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *23–37*. doi 10.1002/ejoc.201402825
76. Gomes R.F.A., Coelho J.A.S., Afonso C.A.M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9170–9186. doi 10.1002/chem.201705851



77. Cai Y., Tang Y., Atodiressei I., Rueping M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14126–14130. doi 10.1002/anie.201608023
78. Hammersley G.R., Nichol M.F., Steffens H.C., Delgado J.M., Veits G.K., de Alaniz J.R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1569–1574. doi 10.3762/bjoc.15.160
79. Kim K.-C., Reed C.A., Elliott D.W., Mueller L.J., Tham F., Lin L., Lambert J.B. *Science.* **2002**, *297*, 825–827. doi 10.1126/science.1073540
80. Richardson C., Reed C.A. *Chem. Commun.* **2004**, *5*, 706–707. doi 10.1039/b316122f
81. Radtke M.A., Lambert T.H. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6406–6410. doi 10.1039/c8sc02279h
82. Hoang T., Huynh T., Do T., Nguyen T. *Chem. Pap.* **2018**, *72*, 1399–1406. doi 10.1007/s11696-018-0402-1
83. Mondal S., Samanta S., Singsardar M., Hajra A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3751–3754. doi 10.1021/acs.orglett.7b01594
84. Lian X., Lin L., Fu K., Ma B., Liu X., Feng X. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1238–1242. doi 10.1039/c6sc03902b
85. Kang Z., Wang Y., Zhang D., Wu R., Xu X., Hu W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1473–1478. doi 10.1021/jacs.8b12832
86. Noda H., Shibasaki M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2350–2361. doi 10.1002/ejoc.201901596
87. Razzak M., De Brabander J.K. *Nature Chem. Biol.* **2011**, *7*, 865–875. doi 10.1038/NCHEMBIO.709
88. Yuen T.Y., Yang S.H., Brimble M.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8350–8353. doi 10.1002/anie.201103117
89. Flavin M.T., Rizzo J.D., Khilevich A., Kucherenko A., Sheinkman A.K., Vilaychack V., Lin L., Chen W., Greendwood E.M., Pengsuparp T., Pezzuto J.M., Hughes S.H., Flavin T.M., Cibulski M., Boulanger W.A., Shone R.L., Xu Z.Q. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1303–1313. doi 10.1021/jm950797i
90. Grubbs R.B. *Macromolecules.* **2017**, *50*, 6979–6997. doi 10.1021/acs.macromol.7b01440
91. Treator A.J., Leibfarth F.A. *Science.* **2019**, *363*, 1439–1443. doi 10.1126/science.aaw1703
92. Song J., Xu J., Tang D. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2016**, *54*, 1373–1377. doi 10.1002/pola.27986
93. Kottisch V., O’Leary J., Michaudel Q., Stache E.E., Lambert T.H., Fors B.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10605–10609. doi 10.1021/jacs.9b04961
94. Kottisch V., Jermaks J., Mak J.Y., Woltornist R.A., Lambert T.H., Fors B.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4535–4539. doi 10.1002/anie.202013419
95. Wilkinson G., Piper T.S. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1956**, *2*, 32–37. doi 10.1016/0022-1902(56)80101-2
96. Mann B.E. *Comprehensive Organometallic Chemistry.* Eds. G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel. New York: Pergamon Press. **1982**, *3*, 89–171.
97. Gridnev I.D. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1798–1818. doi 10.1016/j.ccr.2007.10.021
98. Spangler Ch.W. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187–217. doi 10.1021/cr60300a002
99. Childs R.F. *Tetrahedron.* **1982**, *38*, 567–608. doi 10.1016/0040-4020(82)80199-3
100. Jutzi P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 983–996. doi 10.1021/cr00076a002
101. Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Кисин А.В., Никишина И.С., Михайлова О.И., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 1502–1508. [Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Nikishina I.S., Kisin A.V., Mikhailova O.I., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1449–1455.] doi 10.1023/A:1022592018924
102. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 167–172. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 161–165.] doi 10.1134/S1070363220020012
103. Jefferson E.A., Warkentin J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 463–467. doi 10.1021/jo00081a029
104. Hoffmann R.W., Backes J. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1928–1941. doi 10.1002/cber.19761090534
105. Компан О.Е., Антипин М.Ю., Стручков Ю.Т., Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И., Олехнович Л.П. *ЖОрХ.* **1985**, *21*, 2032–2041.
106. Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Минкин В.И. *ЖОрХ.* **1987**, *23*, 2522–2530.
107. Михайлов И.Е., Компан О.Е., Стручков Ю.Т., Минкин В.И., Душенко Г.А., Кленкин А.А., Олехнович Л.П. *ЖОрХ.* **1987**, *23*, 1029–1038.
108. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *Докл. АН.* **2018**, *479*, 634–638. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Dokl. Chem.* **2018**, *479*, 53–57.] doi 10.1134/S0012500818040067
109. Михайлов И.Е., Минкин В.И., Кленкин А.А., Душенко Г.А., Компан О.Е., Яновский А.И., Стручков Ю.Т. *ЖОрХ.* **1990**, *26*, 28–40.
110. Михайлов И.Е., Минкин В.И., Кленкин А.А., Душенко Г.А., Компан О.Е., Стручков Ю.Т., Яновский А.И., Олехнович Л.П., Борисенко Н.И. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 2301–2309.
111. Минкин В.И., Михайлов И.Е., Душенко Г.А., Садеков И.Д., Максименко А.А., Черныш Ю.Е. *Докл. АН СССР.* **1992**, *322*, 706–711.

112. Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Sadekov I.D., Zschunke A., Minkin V.I. *Phosphorus, Sulfur, Silicon (PSSi)*. **1998**, *136*, 541–544. doi 10.1080/10426509808545991
113. Erbland G., Abid S., Gisbert Y., Saffon-Merceron N., Hashimoto Y., Andreoni L., Gurin T., Kammerer C., Rapenne G. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16328–16339. doi 10.1002/chem.201903615
114. Kelch A.S., Jones P.G., Dix I., Hopf H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1705–1712. doi 10.3762/bjoc.9.195
115. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1572–1582. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1744–1752.] doi 10.1134/S1070428020100127
116. Gisbert Y., Abid S., Bertrand G., Saffon-Merceron N., Kammerer C., Rapenne G. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14689–14692. doi 10.1039/c9cc08384g
117. Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 21–23. doi 10.1016/j.mencom.2015.01.007
118. Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Kisin A.V., Mugge C., Zschunke A., Minkin V.I. *Mendeleev Commun.* **1994**, *4*, 85–88. doi 10.1070/MC1994v004n03ABEH000358
119. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Михайлова О.И., Миняев Р.М., Минкин В.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, *64*, 2043–2049. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Mikhailova O.I., Minyaev R.M., Minkin V.I. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 2043–2049.] doi 10.1007/s11172-015-1115-z
120. Minkin V.I., Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Yudilevich I.A., Minyaev R.M., Zschunke A., Mugge K. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 31–47. doi 10.1002/proc.610040107
121. Михайлов И.Е., Минкин В.И., Душенко Г.А. *ЖОрХ*. **1987**, *23*, 2028–2030.
122. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Скачков Р.В., Кленкин А.А., Диваева Л.Н., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1994**, *30*, 790–791.
123. Душенко Г.А., Скачков Р.В., Михайлов И.Е., Диваева Л.Н., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1994**, *30*, 1076–1077.
124. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Скачков Р.В., Жунке А., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1996**, *32*, 1003–1006.
125. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Жунке А., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1998**, *34*, 1176–1180. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Zhunke A., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 1122–1126.]
126. Душенко Г.А., Скачков Р.В., Михайлов И.Е., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1997**, *33*, 465–466. [Dushenko G.A., Skachkov R.V., Mikhailov I.E., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 414.]
127. Михайлов И.Е., Кленкин А.А., Душенко Г.А., Скачков Р.В., Жунке А., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **1994**, *30*, 1074–1075.
128. Mikhailov I.E., Kompan O.E., Dushenko G.A., Minkin V.I. *Mendeleev Commun.* **1991**, *1*, 121–122. doi 10.1070/MC1991v001n04ABEH000074
129. Душенко Г.А., Михайлов И.Е., Reck G., Schulz B., Zschunke A., Харабаев Н.Н., Минкин В.И. *ЖОрХ*. **2002**, *38*, 1024–1036. [Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Reck G., Schulz B., Zschunke A., Khara-baev N.N., Minkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 982–994.] doi 10.1023/A:1020897411534
130. Dushenko G.A., Mikhailov I.E., Kompan O.E., Zschunke A., Reck G., Schulz B., Mugge C., Minkin V.I. *Mendeleev Commun.* **1997**, *7*, 127–129. doi 10.1070/MC1997v007n04ABEH000761
131. Minkin V.I., Mikhailov I.E., Dushenko G.A. *Chem. Commun.* **1988**, 1181–1182. doi 10.1039/C39880001181
132. Бумбер А.А., Профатилова И.А., Душенко Г.А., Михайлов И.Е. *Электрохимия*. **2003**, *39*, 774–778. [Bumber A.A., Profatilova I.A., Dushenko G.A., Mikhailov I.E. *Russ. J. Electrochem.* **2003**, *39*, 699–702.] doi 10.1023/A:1024125916241
133. Platonov D.N., Okonnishnikova G.P., Novikov R.A., Suponitsky K.Yu., Tomilov Yu.V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2381–2384. doi 10.1016/j.tetlet.2014.02.117
134. Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Shulishov E.V., Okonnishnikova G.P., Levina A.A. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 1403–1408. doi 10.1016/j.tet.2015.01.024
135. Platonov D.N., Okonnishnikova G.P., Salikov R.F., Tomilov Yu.V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4311–4313. doi 10.1016/j.tetlet.2016.08.043
136. Trainov K.P., Litvinenko V.V., Salikov R.F., Platonov D.N., Tomilov Yu.V. *Dyes Pigments*. **2019**, *170*, 107589. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107589
137. Trainov K.P., Salikov R.F., Luponosov Y.N., Savchenko P.S., Mannanov A.L., Ponomarenko S.A., Platonov D.N., Tomilov Yu.V. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 304–306. doi 10.1016/j.mencom.2019.05.021
138. Trainov K.P., Salikov R.F., Platonov D.N., Tomilov Yu.V. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 647–649. doi 10.1016/j.mencom.2020.09.032
139. Trainov K.P., Chechekina O.G., Salikov R.F., Platonov D.N., Tomilov Yu.V. *Dyes Pigments*. **2021**, *187*, 109132. doi 10.1016/j.dyepig.2020.109132

# Pentacarboxyclopentadienes in Organic Synthesis

I. E. Mikhailov\*, G. A. Dushenko, and V. I. Minkin

*Research Institute of Physical and Organic Chemistry SFU, prosp. Stachki, 194/2, Rostov-on-Don, 344090 Russia*

*\*e-mail: mie@sfnu.ru*

Received July 14, 2021; revised July 28, 2021; accepted August 10, 2021

The review summarizes the literature data on the synthesis, structure, reactivity, and rearrangements of pentacarboxyclopentadienes and their derivatives. Their potential for creating new chiral organic catalysts for enantioselective Diels-Alder reactions, cationic polymerization of vinyl ethers, enantioselective protonation of silylenol ethers, aminomethylation, and other processes is described, and aspects of their use as effective carriers of functional groups, new ligand systems for the synthesis of metal complexes and donor- $\pi$ -acceptor chromophores for organic photovoltaics are considered.

**Keywords:** pentacarboxyclopentadienes, enantioselective Bronsted organocatalysts, rearrangements, carriers of functional groups, chiral amidinylclopentadiene ligands, donor- $\pi$ -acceptor chromophores

# НОВЫЕ ВАРИАНТЫ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КОНДЕНСАЦИЙ, ПРИВОДЯЩИЕ К ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 2-ПИРИДОНОВ

© 2021 г. И. В. Дяченко<sup>a</sup>, В. Д. Дяченко<sup>a</sup>, П. В. Дороватовский<sup>b</sup>,  
В. Н. Хрусталева<sup>c, d</sup>, В. Г. Ненайденко<sup>e, \*</sup>

<sup>a</sup> Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

<sup>b</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

<sup>c</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>d</sup> ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

<sup>e</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

\*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 11.07.2021 г.

После доработки 23.07.2021 г.

Принята к публикации 26.07.2021 г.

Изучены многокомпонентные конденсации активированных олефинов, функционализированных СН-кислот и алкилирующих реагентов, открывающие возможность получения производных замещенных 2-пиридонов. Структура ряда соединений изучена методом РСА.

**Ключевые слова:** многокомпонентная реакция, цианотиоацетамид, 2-пиридон, никотинамид, алкилирование, рентгеноструктурный анализ

**DOI:** 10.31857/S0514749221110021

## ВВЕДЕНИЕ

Среди производных функционализированных 2-пиридонов обнаружены красители [1–3], вещества с противомикробным [4], противовоспалительным [5–7] действием, а также препараты для лечения болезни Паркинсона [8], диабета [9] и атеросклероза [10]. В продолжение исследований по химии 2-пиридонов [11–14] нами разработаны новые варианты получения представителей указанного выше типа органических соединений, основанные на современном подходе – многокомпонентных реакциях [15, 16]. Данная статья посвящена изучению новых вариантов синтеза 2-пиридонов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

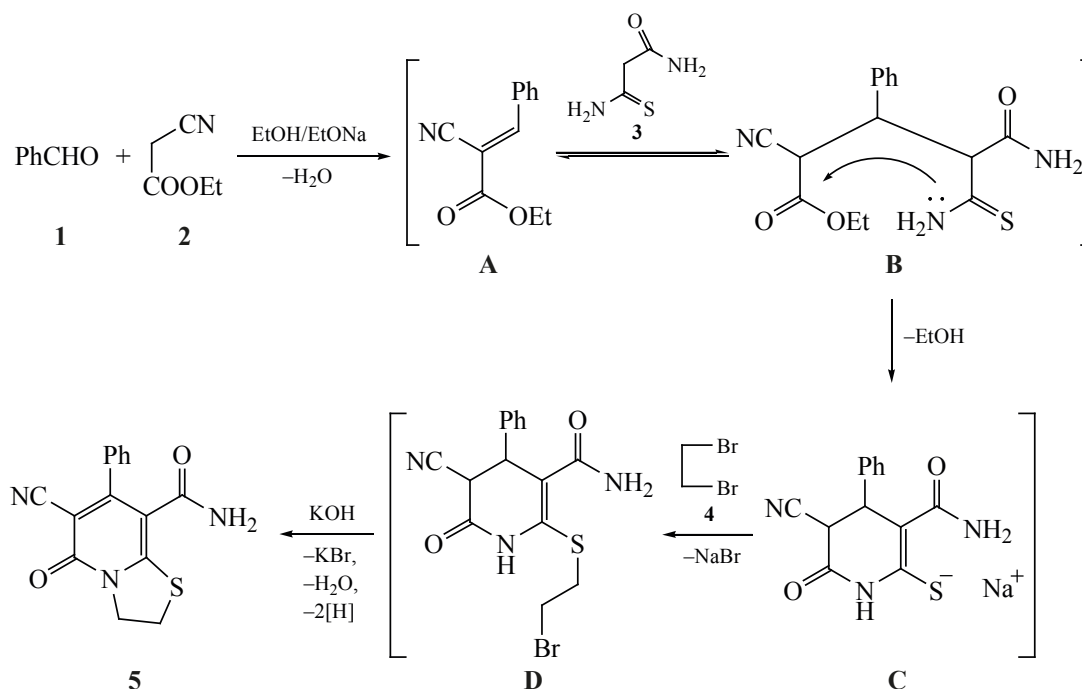
Мы нашли, что конденсация бензальдегида **1**, цианоуксусного эфира **2**, монотиомалондиамида **3**

и 1,2-дибромэтана **4**, протекает при 20°C в этаноле с использованием в качестве катализаторов этилата натрия и гидроксида калия. Реакция приводит с выходом 82% к образованию 5-оксо-7-фенил-5-циано-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбоксамиды **5**. Возможная схема конденсации включает образование в качестве интермедиатов алкена Кнёвенагеля **A** и аддукта Михаэля **B**. Последний претерпевает в условиях реакции внутримолекулярный аммонолиз с образованием соли **C**, алкилирующейся 1,2-дибромэтаном **4** с образованием сульфида **D**. Дальнейшее внутримолекулярное алкилирование заканчивается образованием конечной структуры **5** (схема 1).

Введение в реакцию с ацетоуксусным эфиром **6** цианотиоацетамида **7** привело к образованию



Схема 1

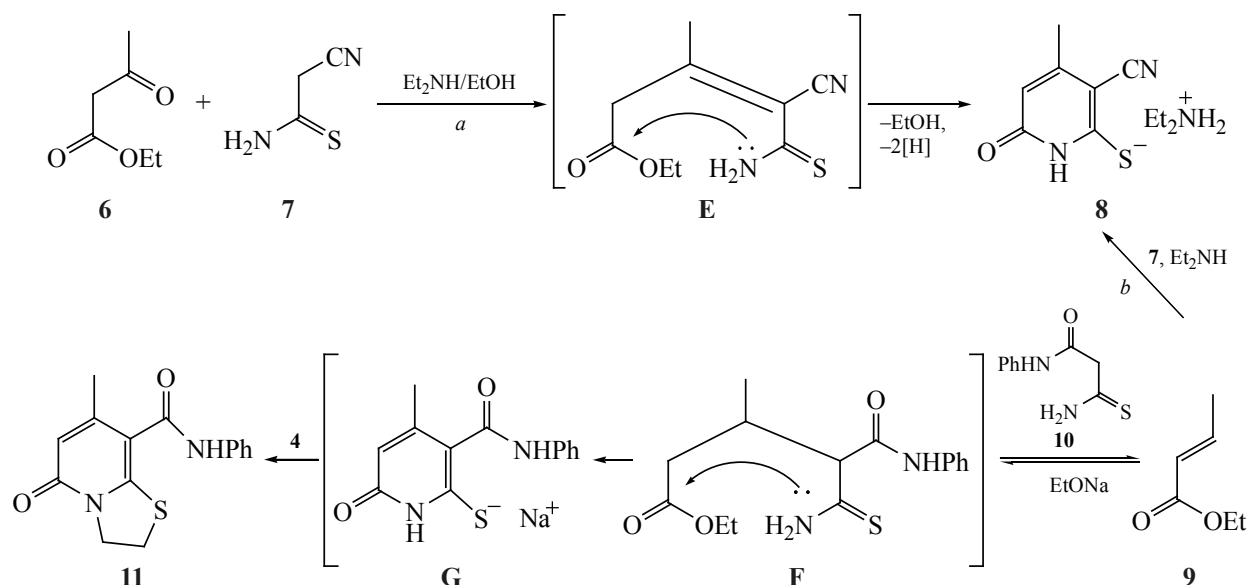


соединения **8**. В данном случае реакция включает, по-видимому, образование алкена Кнёвенагеля **E**, из которого в результате внутримолекулярного аммонолиза получается соль **8** (схема 2, метод *a*). Этот же продукт был получен взаимодействием этилкротоната **9** с цианотиоацетамидом **2** и диэтиламином (схема 2, метод *b*). Трехкомпонентная конденсация этилкротоната **9**, 3-амино-3-тиоксо-

*N*-фенилпропанамида **10** и 1,2-дибромэтана **4** протекает при 20°C в присутствии этилата натрия в этаноле. Данное превращение приводит к образованию соединения **11**. Вероятные интермедиаты данного процесса – аддукт Михаэля **F** и соль **G** (схема 2).

Взаимодействие этоксиметилденмалонового эфира **12** с цианотиоацетамидом **7** в этаноле при

Схема 2



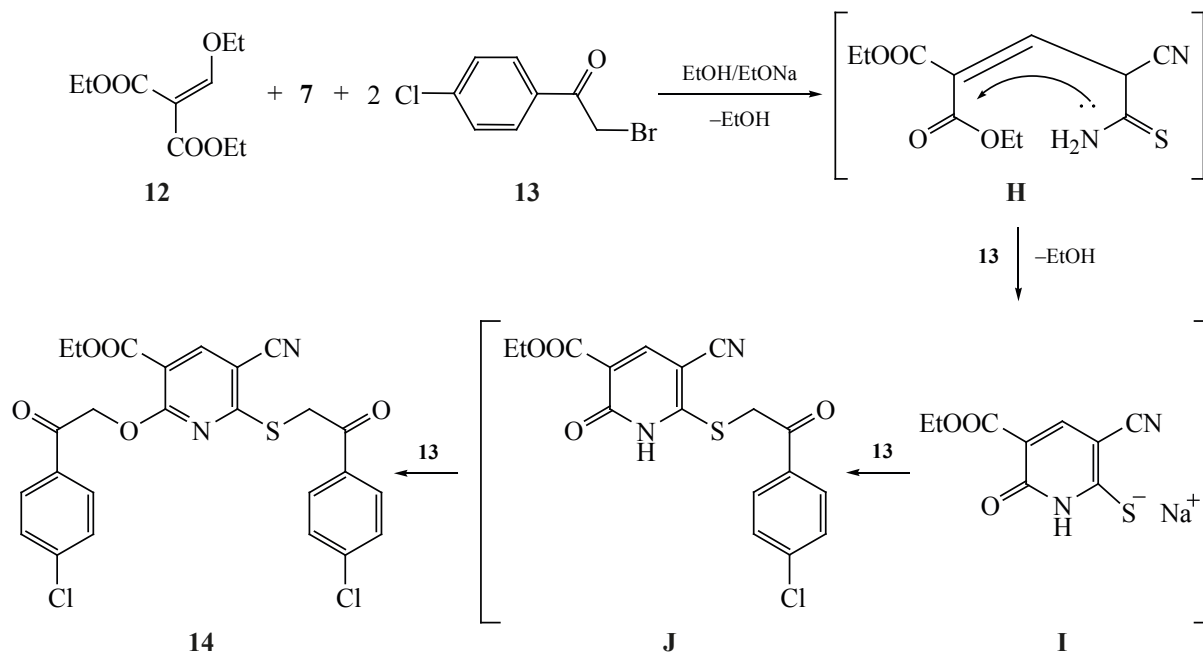
20°C катализируется этилатом натрия. Реакция инициируется протеканием нуклеофильного винильного замещения ( $S_NVin$ ) [17, 18] с образованием интермедиата **H**. Затем следует внутримолекулярный аммонолиз и формирование соли **I**, которая первоначально алкилируется 4-хлорфенацетилбромидом **13** по атому S до тиоэфира **J**, а затем по атому O, что приводит к конечной структуре данной трехкомпонентной конденсации – соединению **14** (схема 3).

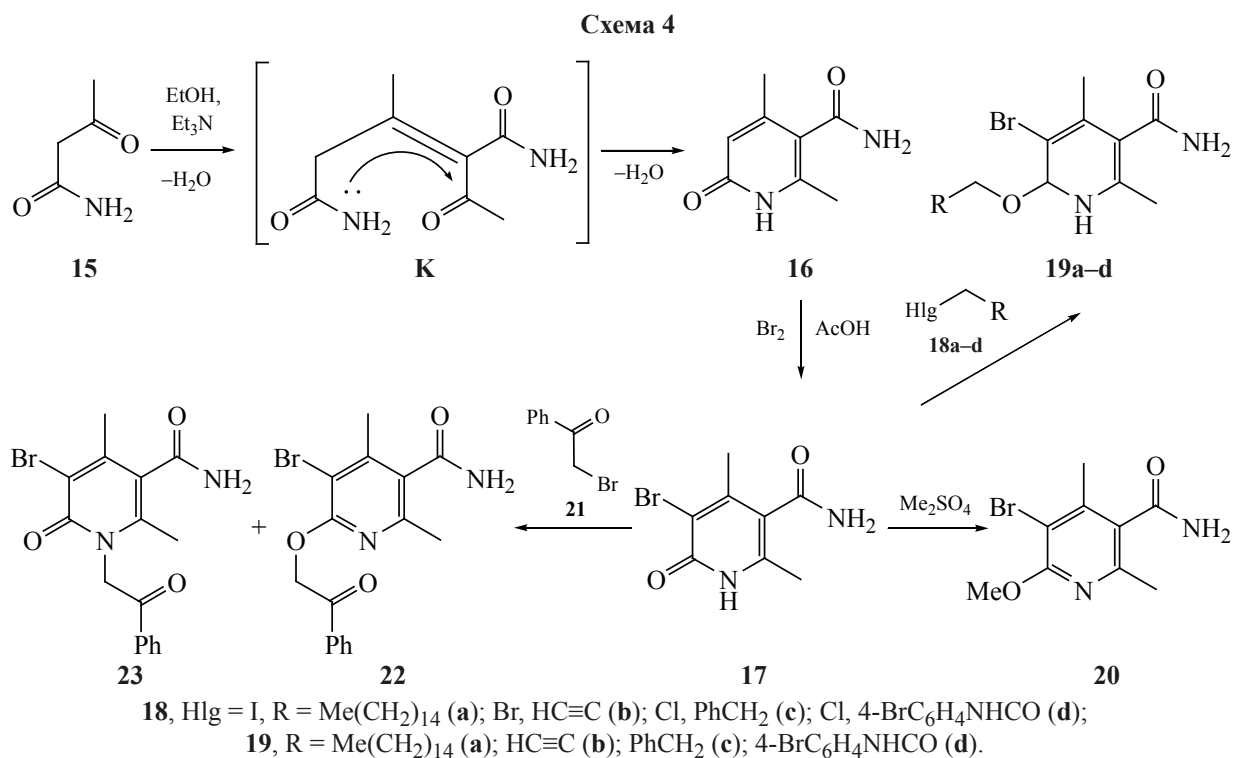
Ацетоацетамид **15** под действием триэтиламина в этаноле при 20°C димеризуется с образованием алкена **K**, неустойчивого в условиях реакции. Этот интермедиат циклизуется с образованием 2,6-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридина **16**. Его реакция с бромом в ледяной уксусной кислоте при облучении лампой мощностью 500 Вт протекает региоселективно по положению 5 пиридинового цикла с образованием 5-бром-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид **17**. Алкилирование замещенного никотинамида **17** в ДМСО при 20°C в присутствии водного раствора KOH соединениями **18a–d** и  $Me_2SO_4$  протекает региоселективно по атому O с образованием соответствующих эфиров **19a–d** и **20**. В то же время, использование в качестве алкилирующего агента фенацетилбромид **21** приводит в аналогичных ука-

занным выше условиям к образованию по данным ЯМР  $^1H$  смеси изомерных продуктов **22** и **23** в соотношении 6:4 [19] (схема 4, экспериментальная часть).

Спирозамещенные производные 2-пиридонов привлекательны своей биологической активностью [20, 21]. Нами исследовано взаимодействие циклогексилиденцианоуксусного эфира **24** с цианоацетамидом **25**, протекающее в этаноле при 20°C в присутствии каталитического количества триэтиламина. Результатом этой реакции явилось образование циклогексилиденацетамида **26** вместо ожидаемого спирозамещенного 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-она. Соединение **26** образовалось в результате протекания реакции Михаэля по типу обмена метиленовыми компонентами [22–24]. Отметим, что циклогексилиденцианоацетамид **26** был получен ранее путем гидролиза одной из нитрильных групп при обработке циклогексилиденмалонитрила диацетатом меди в уксусной кислоте [25]. Вовлечение соединения **26** в реакцию Михаэля с бензоилацетонитрилом **27** в этаноле при 20°C при катализе пиперидином привело к образованию продукта **28**. По-видимому, аддукт Михаэля **L** циклизуется в иминопиран **M**, который в условиях реакции претерпевает рециклизацию Димрота [26, 27] в конечную структуру **28**

Схема 3





(схема 5). Трехкомпонентная реакция **24**, этил-3-амино-3-тиоксопропаноата **29** и аллилбромида **30**, протекающая в этаноле при 20°C в присутствии этилата натрия приводит к образованию спироциклического производного **31**. В качестве интермедиатов в данной схеме реакции логично предположить участие аддукта Михаэля **N**, тетрагидропиридин-2-она **O** и соли **P** (схема 5).

Взаимодействие **24** с пропанбис(тиоамидом) **32** и метилиодидом **33** протекает в приведенных выше условиях реакции Михаэля – этанол, 20°C, этилат натрия. Вероятно, соответствующий аддукт **Q** претерпевает внутримолекулярный аммонолиз, образуя соль **R**, которая в дальнейшем региоселективно метилируется метилиодидом по атому S, что приводит к образованию **34** (схема 6). Отметим, что соединение **34** получено нами ранее одностадийно путем алкилирования *N*-метилморфолиниевой соли типа **R** метилиодидом [28].

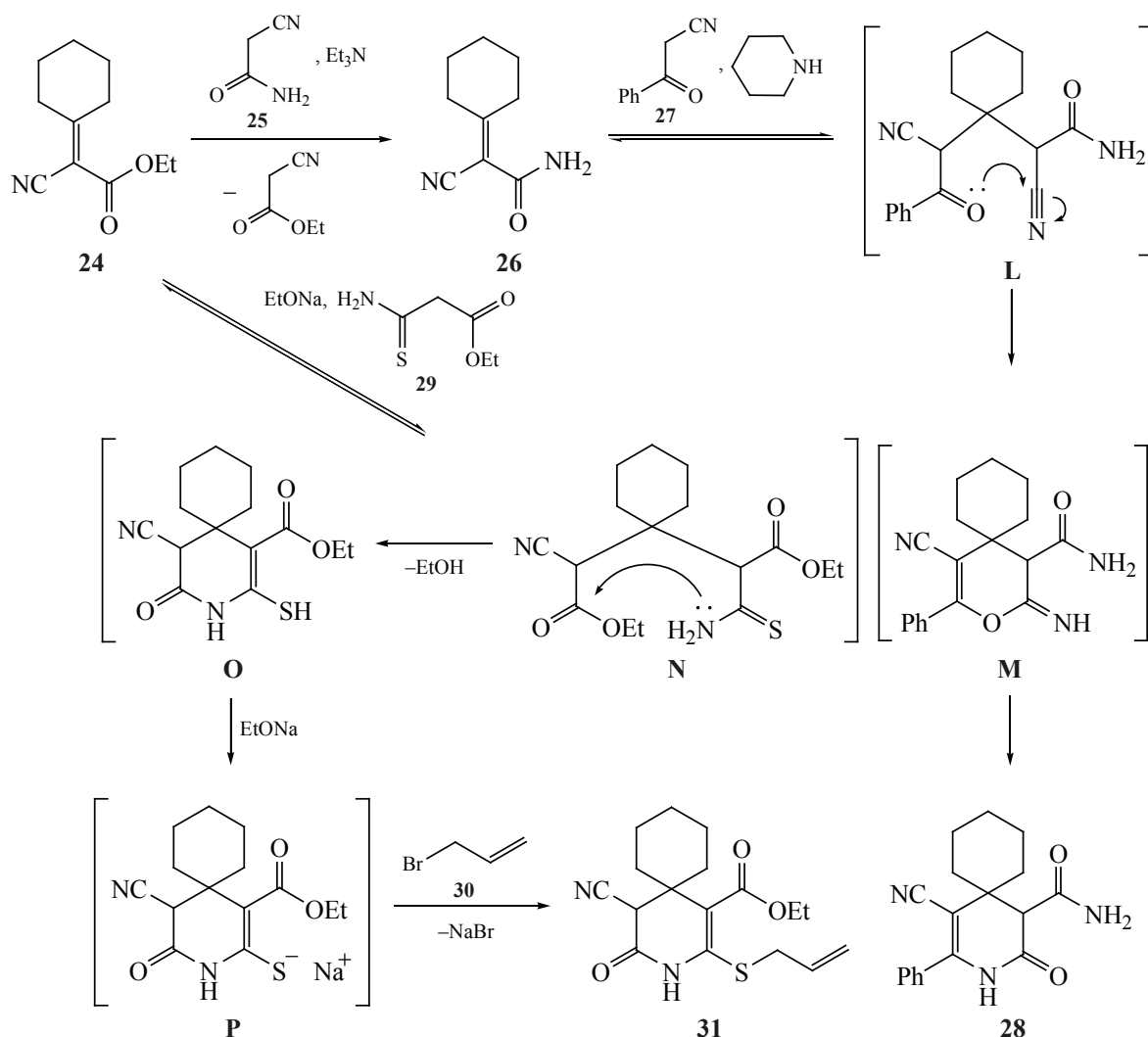
Реакция циклогексилиденцианоуксусного эфира **24** с 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамидом **35** протекает при 20°C в этаноле и катализируется этилатом натрия. Продуктом этого взаимодействия является 2,6-диоксо-5-(4-фенилтиазол-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1-карбонитрил **36** – потен-

циальный полупродукт при создании веществ с противосудорожным и обезболивающим эффектами [29]. Исходя из строения соединения **36** логично предположить, что его образованию предшествовала стадия образования соответствующего аддукта Михаэля **S**, хемоселективно циклизующегося с образованием пиперидин-2,6-дионового (глутаримидного) кольца.

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными спектральных исследований. Так, ИК спектры их содержат характеристические полосы поглощения валентных колебаний функциональных групп – карбонильной, сопряженной и несопряженной нитрильной, сложноэфирной и амидной. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C наблюдаются сигналы всех атомов водорода и углерода в соответствующих областях δ (экспериментальная часть).

С целью однозначного установления направления протекания изученных многокомпонентных конденсаций и выяснения их механизма строение соединений **11**, **17**, **26** и **34** изучено методом РСА. Строение соединения **11** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1. Тиазолидиновый цикл имеет типичную конфор-

Схема 5



мацию *конверта*. Карбоксамидный фрагмент скручен относительно пиридинового цикла на  $65.01(9)^\circ$ . В кристалле, молекулы соединения **11** образуют centrosимметричные димеры за счет прочных межмолекулярных водородных связей  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  (табл. 1, рис. 2). Димеры далее связаны в слои, параллельные плоскости (100), за счет слабых межмолекулярных водородных связей  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  (табл. 1, рис. 3).

Строение молекулы **17** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 4. В кристалле, молекулы **17** связаны в трехмерный каркас за счет прочных межмолекулярных водородных связей  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  (табл. 1, рис. 5).

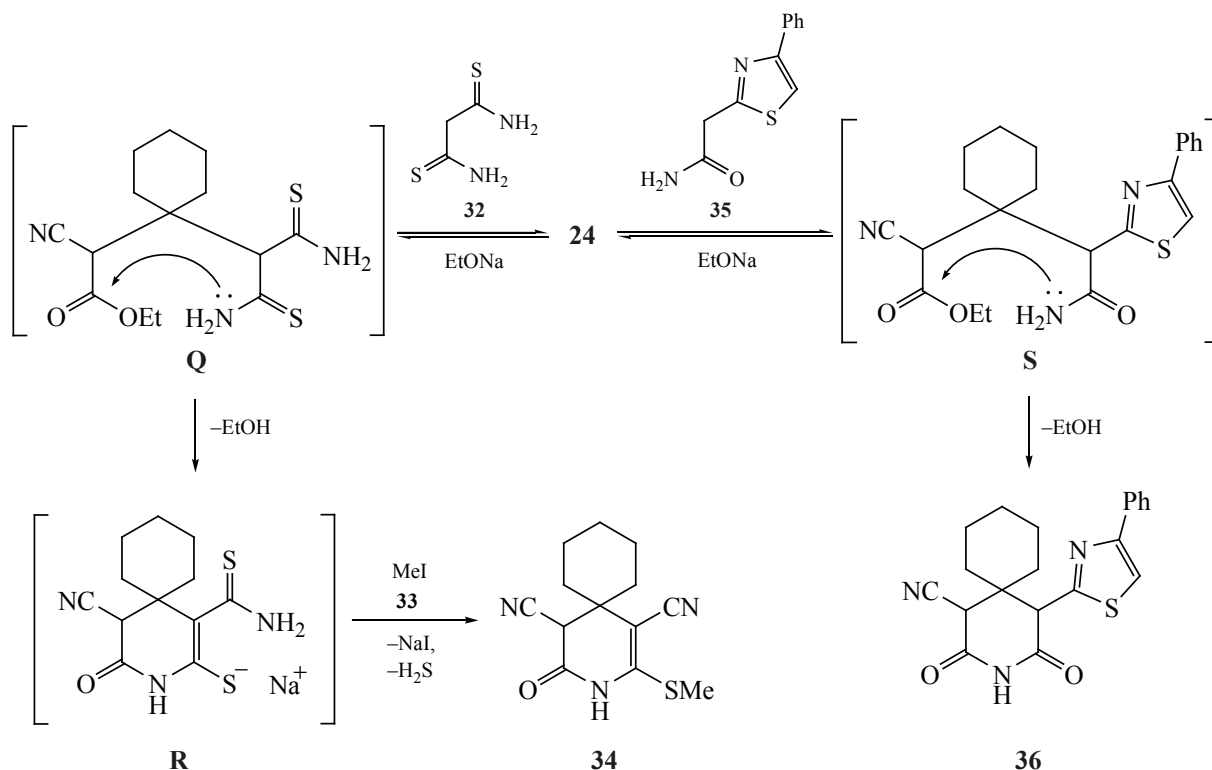
Строение соединения **26** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 6. Атом

азота  $\text{N}^1$  в молекуле соединения **26** принимает слегка пирамидализованную конфигурацию, которая определяется наличием в кристалле прочных межмолекулярных водородных связей  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  (табл. 1).

В кристалле, молекулы **26** образуют centrosимметричные димеры за счет прочных межмолекулярных водородных связей  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  (табл. 1, рис. 7). Димеры далее связаны в ленты вдоль кристаллографической оси *a* за счет межмолекулярных водородных связей  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  (табл. 1, рис. 8).

Строение соединения **34** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 9. Центральный тетрагидропиридиновый цикл в молекуле соединения **34** принимает конформацию

Схема 6



несимметричной ванны. Атом азота  $N^1$  имеет слегка пирамидализованную конфигурацию, которая определяется наличием в кристалле прочных межмолекулярных водородных связей  $N-H \cdots O$  (табл. 1).

Молекула **34** включает асимметрический центр при атоме углерода  $C^5$ . Кристалл соединения **34** является рацемическим и состоит из энантиомерной пары изомеров. В кристалле, молекулы соединения **34** образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных

связей  $N-H \cdots O$  и  $C-H \cdots O$  (табл. 1, рис. 10). Далее димеры связаны в ленты за счет невалентных взаимодействий  $S^1 \cdots N^2$  [ $2-x, 1-y, 1-z$ ] [3.1650(12) Å] (рис. 11). Ленты расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 12).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристаллов соединений **11**, **26** и **34** измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (φ-сканирование с шагом  $1.0^\circ$ ). Обработка эксперименталь-

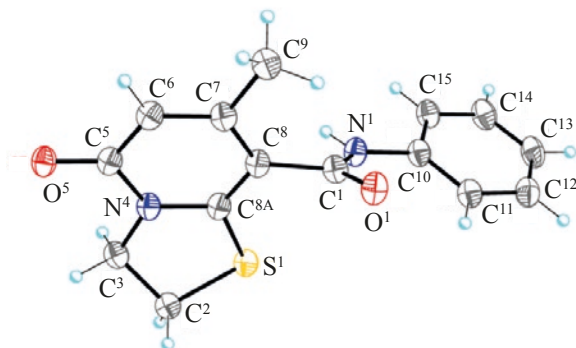


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **11** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью

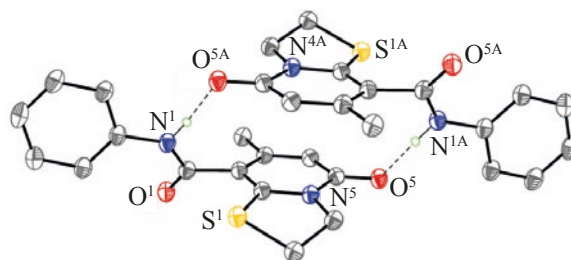


Рис. 2. Н-связанные димеры соединения **11**. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

**Таблица 1.** Водородные связи в структурах **11**, **17**, **26** и **34** (Å и град)

D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол (DHA)
<b>Соединение 11</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1</sup> ...O <sup>5a</sup>	0.92(3)	1.94(3)	2.831(3)	164(3)
C <sup>2</sup> –H <sup>2A</sup> ...O <sup>1b</sup>	0.99	2.39	3.362(3)	167
<b>Соединение 17</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1</sup> ...O <sup>2c</sup>	0.81(2)	2.03(3)	2.826(2)	166(2)
N <sup>2</sup> –H <sup>2A</sup> ...O <sup>1d</sup>	0.87(3)	2.00(3)	2.808(2)	154(3)
N <sup>2</sup> –H <sup>2B</sup> ...O <sup>1e</sup>	0.70(3)	2.32(3)	2.929(2)	147(3)
<b>Соединение 26</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1A</sup> ...O <sup>1f</sup>	0.892(16)	2.037(17)	2.9251(13)	173.1(14)
N <sup>1</sup> –H <sup>1B</sup> ...O <sup>1g</sup>	0.890(16)	2.222(16)	3.0339(14)	151.5(13)
<b>Соединение 34</b>				
N <sup>1</sup> –H <sup>1</sup> ...O <sup>1h</sup>	0.877(17)	1.991(17)	2.8647(14)	174.3(15)
C <sup>1</sup> –H <sup>1A</sup> ...O <sup>1h</sup>	0.98	2.44	3.3261(16)	150.2

<sup>a</sup> Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:  $-x+1, -y+1, -z+1$

<sup>b</sup>  $-x+1, y-1/2, -z+3/2$

<sup>c</sup>  $-x+1/2, y-1/2, -z+3/2$

<sup>d</sup>  $x-1/2, y+1/2, z$

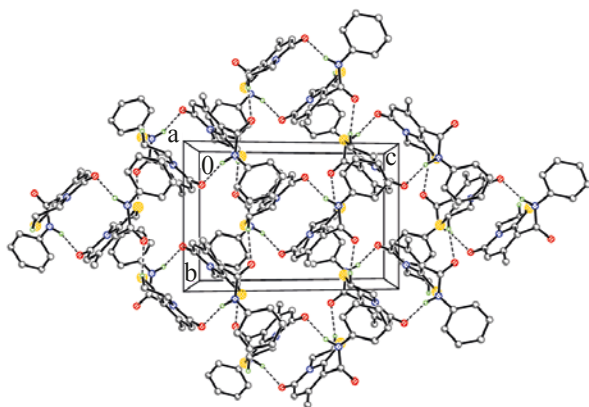
<sup>e</sup>  $-x+1/2, -y+1/2, -z+1$

<sup>f</sup>  $-x+1, -y+1, -z$

<sup>g</sup>  $x-1, y, z$

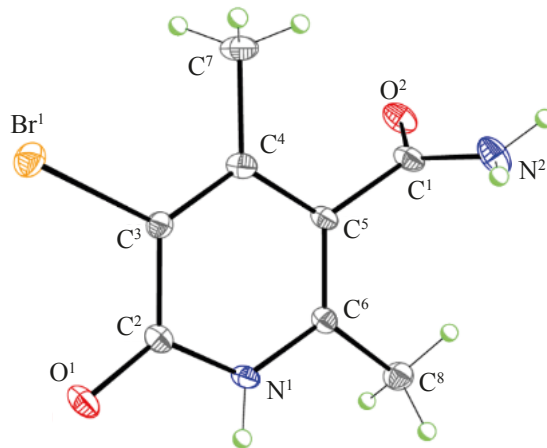
<sup>h</sup>  $-x+2, -y+1, -z$

ных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [30]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [31]. Параметры элементарной ячейки и ин-



**Рис. 3.** Кристаллическая структура соединения **11**, демонстрирующая H-связанный слой, параллельный (100). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

тенсивности отражений для кристалла соединения **17** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD (графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы



**Рис. 4.** Молекулярная структура соединения **17** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью



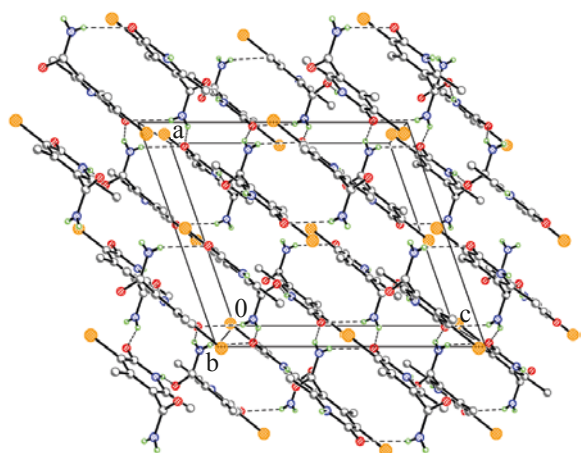


Рис. 5. Кристаллическая структура соединения 17 вдоль кристаллографической оси *a*. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

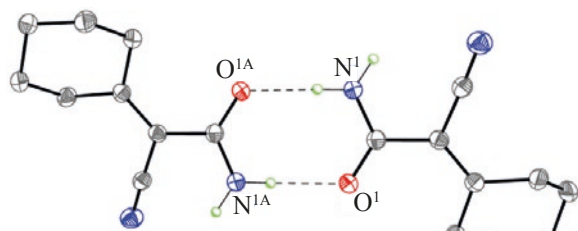


Рис. 7. Н-связанные димеры соединения 26. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

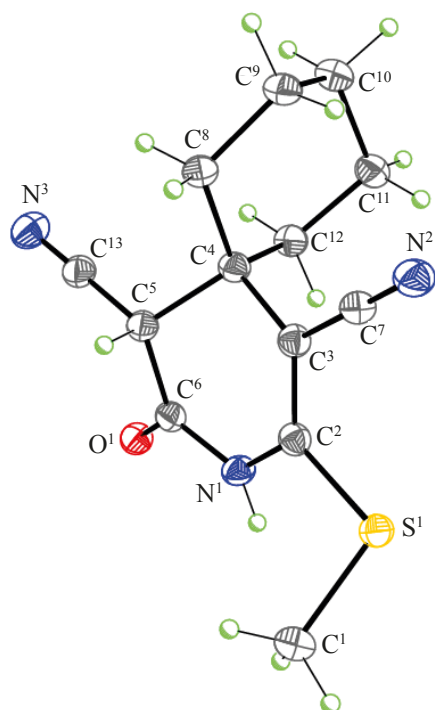


Рис. 9. Молекулярная структура соединения 34 в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью

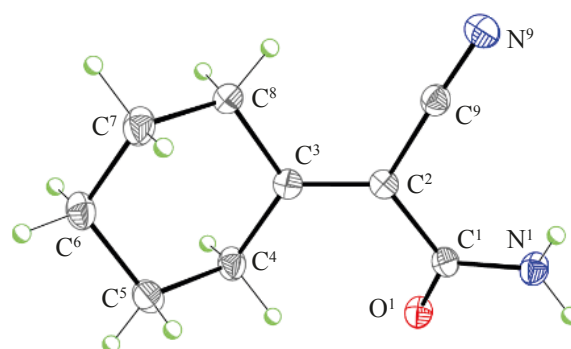


Рис. 6. Молекулярная структура соединения 26 в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью

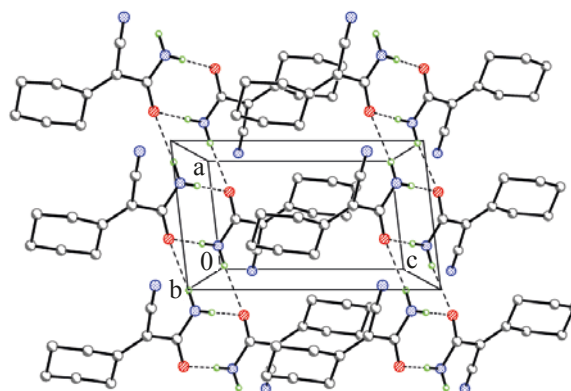


Рис. 8. Кристаллическая структура соединения 26, демонстрирующая Н-связанные ленты вдоль кристаллографической оси *a*. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

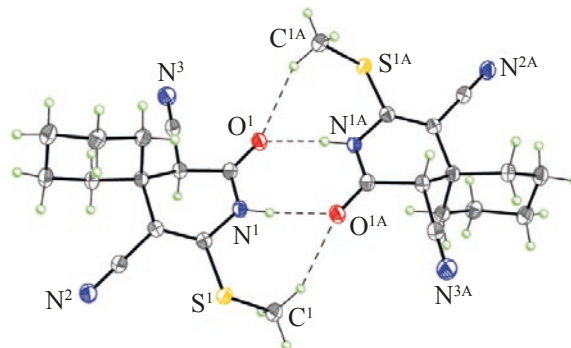
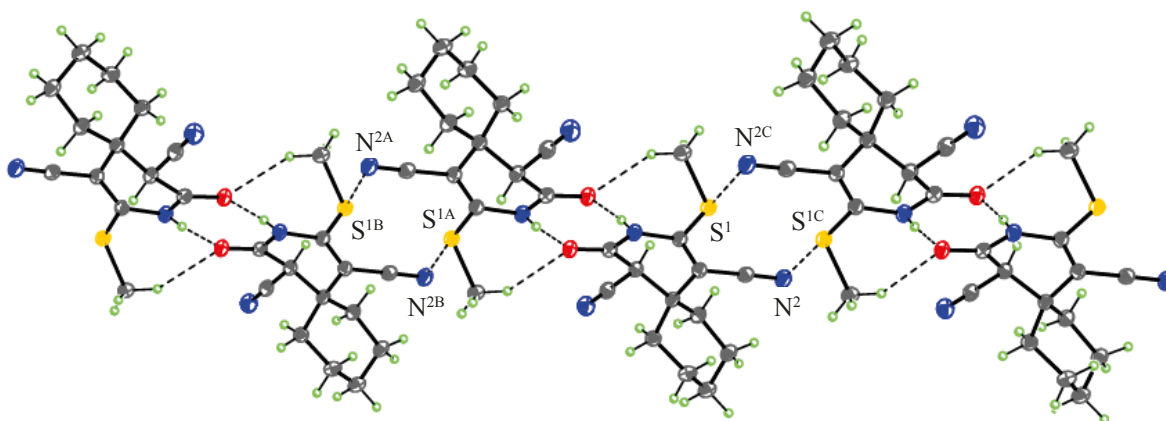


Рис. 10. Н-связанные димеры соединения 34. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

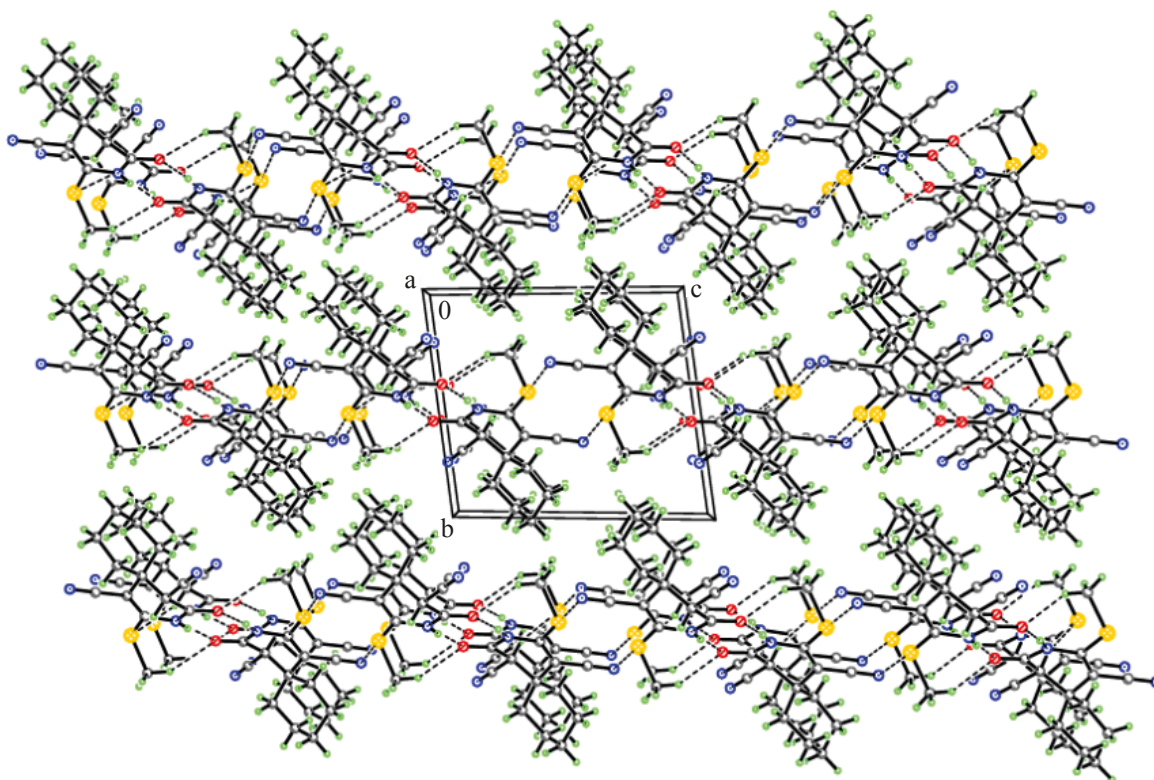
SAINT [32]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [33]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы



**Рис. 11.** Ленты из димеров соединения **34**, образованные за счет невалентных взаимодействий S $\cdots$ N. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи и невалентные взаимодействия S $\cdots$ N

водорода amino-групп в соединениях **11**, **17**, **26** и **34** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [ $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эquiv}}(\text{N})$ ]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [ $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{эquiv}}(\text{C})$  для

CH<sub>3</sub>-групп и  $1.2U_{\text{эquiv}}(\text{C})$  для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [34]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **11**, **17**, **26** и **34** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2095499 (**11**), CCDC 2095500 (**17**), CCDC 2095501 (**26**) и CCDC 2095502 (**34**).



**Рис. 12.** Кристаллическая структура соединения **34** вдоль кристаллографической оси *a*. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи и невалентные взаимодействия S $\cdots$ N



**Таблица 2.** Кристаллоструктурные данные для соединений **11**, **17**, **26** и **34**

Соединение	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>34</b>
Элементный состав	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS
Молекулярная масса	286.34	490.16	164.21	261.34
$\lambda$ , Å	0.78790	0.71073	0.79475	0.79373
$T$ , К	100(2)	200(2)	100(2)	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.03×0.20×0.20	0.10×0.10×0.15	0.10×0.10×0.20	0.10×0.12×0.21
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> -1
$a$ , Å	12.522(3)	11.0859(3)	5.0780(8)	5.9620(7)
$b$ , Å	8.4998(17)	13.7598(4)	20.229(3)	9.8601(10)
$c$ , Å	12.764(3)	12.6062(3)	8.5641(10)	11.4112(12)
$\alpha$ , град	90	90	90	82.045(15)
$\beta$ , град	102.97(3)	109.311(1)	96.68(3)	76.931(17)
$\gamma$ , град	90	90	90	87.973(10)
$V$ , Å <sup>3</sup>	1323.9(5)	1814.76(8)	873.8(2)	647.15(13)
$Z$	4	4	4	2
$d_c$ , г·см <sup>-3</sup>	1.437	1.794	1.248	1.341
$F(000)$	600	976	352	276
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.321	4.497	0.106	0.321
$2\theta_{\text{макс}}$ , град	3.22–30.77	2.45–32.63	2.25–30.98	2.07–30.97
Измеренных отражений	18070	16478	13628	10554
Независимых отражений, $R_{\text{int}}$	3024, 0.077	3314, 0.054	1998, 0.059	2877, 0.062
Наблюдённых отражений [ $I > 2\sigma(I)$ ]	2024	2692	1710	2787
Уточняемых параметров	186	129	116	168
$R_1$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0.049	0.031	0.039	0.037
$wR_2$ (все данные)	0.135	0.071	0.104	0.100
GOF по $F^2$	1.016	1.053	1.072	1.071
$T_{\text{мин}}$ ; $T_{\text{макс}}$	0.930; 0.980	0.514; 0.630	0.970; 0.980	0.930; 0.960
Коэффициент экстинкции	0.010(1)	–	0.033(3)	0.08(1)
$\Delta\rho_{\text{макс}}$ ; $\Delta\rho_{\text{мин}}$ , еÅ <sup>-3</sup>	0.280; –0.439	0.548; –0.795	0.252; –0.192	0.292; –0.312

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах  $\text{DMSO}-d_6$  (для соединений **19a-d** – в растворах  $\text{CDCl}_3$ ), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образцы для HRMS растворяли в 1 мл  $\text{DMSO}$ , разбавляли в 100 раз 1%-ной  $\text{HCOOH}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион  $2\text{DMSO} + \text{H}^+$  ( $m/z$  157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион ( $m/z$  265.14789) в отрицательных ионах. Для остальных соединений (**16**, **25**, **30**, **35**) масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

**5-Оксо-7-фенил-5-циано-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбоксамид (5).** К перемешиваемой смеси 1.0 г (10 ммоль) бензальдегида **1** и 1.1 мл (10 ммоль) цианоксусного эфира **2** в 30 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю раствора, приготовленного из 0.23 г (10 ммоль)  $\text{Na}$  и 40 мл этанола, перемешивали 20 мин и прибавляли 1.2 г (10 ммоль) мономиомалондиамида **3** и остаток ранее приготовленного раствора этилата натрия, перемешивали 2 ч и оставляли на 24 ч. Затем к перемешиваемой смеси прибавляли 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана **4**, перемешивали 4 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора  $\text{KOH}$  и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.4 г

(82%), желтый мелкокристаллический порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 314–316°C ( $\text{AcOH}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 3315, 3412 ( $\text{NH}_2$ ), 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1668 ( $\text{CONH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.49 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  7.8), 4.47 т (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  7.8), 6.99 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.31–7.39 м (3H,  $\text{NH}_2 + 2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.41–7.49 м (3H $_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.8, 52.2, 97.2, 112.6, 116.5, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 130.2, 135.3, 157.8, 158.2, 158.4, 166.2. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 298.0653 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ .  $M + \text{H}$  298.0572.

**Диэтиламмоний 4-метил-6-оксо-3-циано-1,6-дигидропиридин-2-тиолат (8).** а. К перемешиваемому раствору 1.3 мл (10 ммоль) ацетоксусного эфира **6** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 1.0 мл (10 ммоль) диэтиламина, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.8 г (77%), рубиновые кристаллы, т.пл. 200–202°C ( $\text{EtOH}$ ), при 180°C сублимируются. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956 ( $\text{NH}$ ), 2206 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1632 ( $\text{CONH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.16 т (6H,  $2\text{MeCH}_2$ ,  $J$  6.3), 2.01 с (3H, Me), 2.96 к (4H,  $2\text{MeCH}_2$ ,  $J$  6.3), 4.43 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 8.21 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 10.64 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 54.96; H 7.08; N 17.40.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 55.20; H 7.16; N 17.56.  $M$  239.3.

б. К перемешиваемой суспензии 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли 1.0 мл (10 ммоль) диэтиламина, перемешивали 15 мин до наступления гомогенной фазы раствора, охлаждали до 0°C и прикапывали в течение 5 мин 1.14 мл (10 ммоль) этилкротоната **9** и оставляли при комнатной температуре. Через 48 ч осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.6 г (68%).

**7-Метил-5-оксо-N-фенил-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиридин-8-карбоксамид (11).** Перемешиваемую суспензию 1.94 г (10 ммоль) 3-амино-3-тиоксо-N-фенилпропанамида **10** в 30 мл этанола охлаждали до 0°C, прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль)  $\text{Na}$  и 30 мл этанола, перемешивали 15 мин до полного растворения  $\text{SH}$ -кислоты **10** и прикапывали в течение 5 мин 1.14 мл (10 ммоль) этилкротоната **9**. Затем смесь оставляли на 24 ч, после чего при

перемешивании прибавляли 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана **4**, перемешивали 4 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 20 г (70%), желтые кристаллы, т.пл. 267–269°C (AcOH) ([11] – 268–270°C).

**Этил-2-[2-(2-оксоэтокси)-2-(4-хлорфенил)]-6-[2-(2-оксоэтилтио)-2-(4-хлорфенил)]-5-цианоникотинат (14)**. К перемешиваемой суспензии 2.0 мл (10 ммоль) диэтилэтоксиметилиденмалоната **12** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **7** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) Na и 20 мл этанола, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 2.3 г (10 ммоль) 4-хлорфенацилбромид **13**, перемешивали 4 ч и вновь прибавляли такое же количество указанного выше раствора этилата натрия и алкилирующего реагента **13**, после чего оставляли. Через 48 ч смесь разбавляли равным количеством воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 4.1 г (78%), бесцветный порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 202–204°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2218 (C≡N), 1712 (C=O), 1690 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.27 т (3H,  $\text{MeCH}_2$ ,  $J$  7.1), 4.24 к (2H,  $\text{MeSCH}_2$ ,  $J$  7.1), 4.76 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 5.81 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.36 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.6), 7.39 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.7), 7.61 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.6), 7.65 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.7), 8.52 с (1H,  $\text{H}_{\text{py}}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.4, 38.9, 61.6, 69.6, 99.0, 110.0, 115.4, 129.1 (2C), 129.2 (2C), 129.7 (2C), 130.2 (2C), 132.3, 133.7, 139.1, 139.3, 146.3, 161.6, 162.6, 164.9, 191.1, 191.7. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 527.0239 [ $M - \text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ .  $M - \text{H}$  527.0313.

**2,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (16)**. К перемешиваемому раствору 2.0 г (20 ммоль) ацетоацетамида **15** в 30 мл этанола прибавляли 3 капли  $\text{Et}_3\text{N}$ , перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.4 г (86%), бесцветный порошок, т.пл. 323–325°C (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3244, 3346, 3410 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 1672 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.10 с (3H, Me), 2.18 с (3H, Me),

5.94 с (1H,  $\text{H}_{\text{py}}^5$ ), 7.33 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.61 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 11.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.4, 19.9, 116.3, 117.6, 142.2, 149.7, 162.6, 168.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 167.2 (100) [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 57.75; H 5.97; N 16.77.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 57.82; H 6.07; N 16.86.  $M$  166.2.

**5-Бром-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (17)**. Перемешиваемую суспензию 1.7 г (10 ммоль) замещенного 2-пиридона **16** в 20 мл ледяной уксусной кислоты облучали лампой мощностью 500 Вт и прикапывали 0.51 мл (10 ммоль) брома со скоростью исчезновения малиновой окраски раствора, перемешивали 2 ч, разбавляли равным объемом воды и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и гексаном. Выход 2.0 г (81%), бесцветные игольчатые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 285–287°C (*i*-PrOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3180, 3300, 3415 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 1665 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.14 с (3H, Me), 2.22 с (3H, Me), 7.62 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.79 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 12.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.7, 21.0, 113.6, 117.7, 140.3, 147.8, 158.2, 167.9. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 244.9921 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ .  $M + \text{H}$  244.9847.

**6-Алкилокси-5-бром-2,4-диметилникотинамиды 19a–d (общая методика)**. К перемешиваемому раствору 2.44 г (10 ммоль) 2-пиридона **17** в 20 мл ДМСО при 20°C последовательно прибавляли 5.6 мл 10%-ного водного раствора КОН и 10 ммоль соответствующего алкилирующего реагента **18a–d**, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном.

**5-Бром-6-гексадецилокси-2,4-диметилникотинамид (19a)**. Выход 3.2 г (68%), желтый порошок, т.пл. 30–32°C (MeOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3190, 3306, 3404 ( $\text{NH}_2$ ), 1666 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.81 т (3H, Me,  $J$  6.4), 1.18–1.42 м [ $24\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)_{12}$ ], 1.56–1.72м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.98–2.23 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 с (3H, Me), 2.30 с (3H, Me), 4.27 т (2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  6.6), 7.79 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.91 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.0, 14.2, 14.4, 18.3, 20.0, 21.4, 22.1, 22.5, 22.8, 25.9, 26.8, 27.1, 28.7 (3H), 29.1, 31.3, 66.2, 89.9, 115.1, 128.7, 156.5,

168.4, 173.2. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 469.2438 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.  $M + H$  469.2351.

**5-Бром-2,4-диметил-6-(проп-2-ин-1-илокси)-никотинамид (19b).** Выход 2.0 г (69%), бесцветный порошок, т.пл. 235–237°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3195, 3311, 3405 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.23 с (3H, Me), 2.42 с (3H, Me), 3.36 с (1H, ≡CH), 4.92 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.70 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.95 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.5, 21.4, 34.9, 75.3, 78.9, 114.9, 119.7, 141.5, 147.0, 157.6, 168.4. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 283.0077 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.  $M + H$  283.0004.

**1-Бензилокси-5-бром-2,4-диметилникотинамид (19c).** Выход 2.8 г (84%), бесцветные кристаллы, т.пл. 252–254°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3202, 3309, 3404 (NH<sub>2</sub>), 1668 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.14 с (3H, Me), 2.23 с (3H, Me), 5.36 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.3), 7.22–7.48 м (4H<sub>аром</sub>), 7.66 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.90 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.8, 21.5, 48.5, 68.1, 126.8 (2C), 127.7, 128.1, 129.2 (2C), 136.8, 142.0, 146.8, 184.2, 168.6. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 335.0391 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.  $M + H$  335.0317.

**5-Бром-6-[2-(4-бромфениламино)-2-оксоэтокси]-2,4-диметилникотинамид (19d).** Выход 3.7 г (80%), бесцветный порошок, т.пл. 282–284°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3199, 3308, 3400 (NH, NH<sub>2</sub>), 1667 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.61 с (3H, Me), 2.69 с (3H, Me), 4.91 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.49 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.9), 7.54 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.9), 7.69 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.93 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 10.58 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 18.1, 21.5, 49.1, 113.5, 115.5, 119.2, 121.4 (2C), 132.1 (2C), 138.5, 142.5, 146.9, 158.2, 165.9, 168.6. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 455.9508 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено 455.9480.

**5-Бром-2,4-диметил-6-метоксиникотинамид (20)** получали аналогично соединениям **19a–d**, используя соответственно 0.95 мл (10 ммоль) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Выход 2.0 г (77%), бесцветный порошок, т.пл. 268–270°C (BuOH), при 180°C сублимируется. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3187, 3301, 3413 (NH<sub>2</sub>), 1670 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.22 с (3H, Me), 2.30 с (3H, Me), 3.50 с (3H, MeO), 7.65 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.82 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 18.3, 21.3, 32.8, 114.5, 119.0, 142.4, 146.0,

158.3, 168.8. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 259.0081 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.  $M + H$  259.0004.

**5-Бром-2,6-диметил-6-(2-оксо-2-фенилэтокси)никотинамид (22)** и **5-бром-2,4-диметил-6-оксо-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (23)** получали аналогично соединениям **19a–d**, используя соответственно 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромида **21**. Выход 2.6 г (73%), бесцветный порошок, т.пл. 275–278°C (BuOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3197, 3308, 3401 (NH<sub>2</sub>), 1712 (OC=O), 1662 (CONH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.14 с, maj и 2.17 с, min (3H, Me), 2.29 с, min и 2.32 с, maj (3H, Me), 5.71 с, min и 5.76 с, maj (2H, CH<sub>2</sub>), 7.52–7.74 м (4H, H<sub>аром</sub> + NH<sub>2</sub>), 7.90 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.93–8.01 м (1H<sub>аром</sub>), 8.10 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.6, 19.9, 21.1, 21.5, 52.3, 68.4, 105.1, 113.2, 118.4, 127.7 (2C), 128.2 (2C), 129.0 (3C), 129.5 (2C), 133.8, 134.2, 134.5 (2C), 141.8, 146.0, 146.6, 149.1, 156.7, 157.6, 168.2, 168.9, 193.0, 194.0. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 363.0344 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.  $M + H$  363.0266.

**2-Циано-2-циклогексиденацетамид (26).** К перемешиваемой смеси 1.93 г (10 ммоль) циклогексиденцианоуксусного эфира **24** и 0.84 г (10 ммоль) цианоацетамида **25** в 25 мл этанола при 20°C прибавляли 1.4 мл (10 ммоль) Et<sub>3</sub>N, перемешивали 4 ч и оставляли. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.3 г (78%), бесцветные кристаллы, т.пл. 96–98°C (EtOH) ([25] – 100–102°C). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2902, 3214, 3376 (NH<sub>2</sub>), 2188 (C≡N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.56–1.72 м [6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2.40 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  6.4), 2.56 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  6.2), 7.47 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.64 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 165.2 (100) [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 65.70; H 7.28; N 16.97. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 65.83; H 7.37; N 17.06.  $M$  164.2.

**2-Оксо-4-фенил-5-циано-3-азаспиро[5.5]-ундец-4-ен-1-карбоксамид (28).** Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексиденцианоацетамида **26**, 1.5 г (10 ммоль) бензоилацетонитрила **27** и 1.03 мл (10 ммоль) Et<sub>3</sub>N в 40 мл этанола перемешивали 5 ч и оставляли. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 2.3 г (74%), желтый порошок, т.пл. 237–239°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,



см<sup>-1</sup>: 2842, 2914, 3178, 3363 (NH, NH<sub>2</sub>), 2186 (C≡N), 1670 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.19–1.76 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 3.61 с (1H, H<sub>py</sub><sup>3</sup>), 7.21 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.49 уш.с (5H, Ph), 7.77 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 10.47 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 21.0, 21.3, 25.6, 32.1, 34.6, 38.0, 53.6, 94.8, 119.5, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 130.8, 133.4, 150.5, 168.0, 168.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 310.2 (100) [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 69.77; H 6.15; N 13.45. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 69.88; H 6.19; N 13.58. *M* 309.4.

**Этил-2-аллилтио-4-оксо-5-циано-3-азаспиро[5.5]ундец-1-ен-1-карбоксилат (31).** К перемешиваемой смеси 1.93 г (10 ммоль) циклогексиденцианоуксусного эфира **24** и 1.5 г (10 ммоль) этил-3-амино-3-тиоксопропаноата **29** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) Na и 30 мл этанола, перемешивали 4 ч, прибавляли 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид **30**, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.6 г (79%), бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 161–163°C (BuOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2937 (NH), 2250 (C≡N), 1701 (OC=O), 1621 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.31 т (3H, Me, *J* 7.0), 1.42–1.78 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 3.44 к (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 7.0), 4.03 с (1H, H<sub>py</sub><sup>5</sup>), 4.18 д (2H, SCH<sub>2</sub>, *J* 6.8), 5.05 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J*<sub>цис</sub> 9.9), 5.10 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J*<sub>транс</sub> 16.9), 5.68–5.81 м (1H, CH=), 10.39 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 335.2 (100) [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 60.96; H 6.50; N 8.29. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 61.05; H 6.63; N 8.38. *M* 334.4.

**2-Метилтио-3,5-дициано-4,5-дигидро-спиро[циклогексан-1',4-пиридин]-6(1H)-он (34).** К перемешиваемой смеси 1.93 г (10 ммоль) циклогексиденцианоуксусного эфира **24** и 1.34 г (10 ммоль) пропанбис(тиоамида) **32** в 20 мл этанола при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) Na и 30 мл этанола, перемешивали 4 ч, прибавляли 0.63 мл (10 ммоль) этилиодида **33**, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным количеством воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Получили соединение **34**,

идентичное по спектральным данным синтезированному нами ранее [28]. Выход 1.8 г (79%), т.пл. 180–182°C (AcOH) ([28] – 180–182°C).

**2,6-Диоксо-5-(4-фенилтиазол-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-1-карбонитрил (36).** К перемешиваемой суспензии 1.93 г (10 ммоль) циклогексиденцианоуксусного эфира **24** и 2.2 г (10 ммоль) 2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамида **35** в этаноле при 20°C прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) Na и 30 мл этанола, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным количеством воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 2.5 г (68%), бесцветный порошок, т.пл. 237–239°C (AcOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 2248 (C≡N), 1665 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.16–1.83 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 4.56 с (1H, H<sub>py</sub><sup>5</sup>), 4.87 с (1H, H<sub>py</sub><sup>1</sup>), 7.27–7.49 м (4H<sub>аром</sub>), 7.87 д (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.02), 8.04 с (1H, H<sub>тиазола</sub><sup>5</sup>), 8.37 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 366.2 (100) [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 65.61; H 5.16; N 11.42. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 65.73; H 5.24; N 11.50. *M* 365.4.

## ВЫВОДЫ

Многокомпонентные конденсации, инициируемые последовательно протекаемыми реакциями Кнёвенагеля, Михаэля или нуклеофильного винильного замещения, расширяют границы применения этого синтетического подхода для получения практически важных органических веществ, основным структурным фрагментом которых является 2-пиридон [35–37].

## БЛАГОДАРНОСТИ

Публикация подготовлена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталева Виктор Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID:  
<http://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Würthner F., Yao Sh. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8943–8949. doi 10.1021/jo0351670
2. Lee K.T., Son Y.S., Han W.S., Joo B.J., Eom S.Y. Пат. 5929218 (1999). США. *РЖХим.* **2000**, 00.05-19Н.160П.
3. Carlini R., Mayo J.D., Duff J.M., Banning J.H., Smith P.F., Liebermann G., Gaynor R.F. Пат. 6576748 (2003). США. *РЖХим.* **2004**, 04.02-19Н.143П.
4. Mohamed S.F., Youssef M.M., Amr A.E.-G., Kotb E.R. *Sci. Pharm.* **2008**, *76*, 279–304. doi 10.3797/scipharm.0804-09
5. Kaplan G.L., Sidduri A., Tilley J.W. Пат. 6388084 (2002). США. *РЖХим.* **2003**, 03.06-19О.171П.
6. Masatoshi K., Hiroyuki K., Satoshi Y., Hidenori A., Yuji T. Заявка 1897870 (2006). ЕПВ. *РЖХим.* **2008**, 09.23-19О.68П.
7. Удодов В.В., Михалев А.И., Коньшин М.Е., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. Пат. 2315040 (2006). Россия. *РЖХим.* **2008**, 08.10-19О.71П.
8. Mizuta E., Kuno S., Hanada T., Ueno M. Заявка 1875912 (2006). ЕПВ. *РЖХим.* **2008**, 09.14-19О.220П.
9. Peukert S., Guessregen S., Hofmeister A., Schreuder H., Schwahn U. Заявка 102004050196 (2004). Германия. *РЖХим.* **2004**, 07.06-19О.97П.
10. Murooka M., Morishita K., Aida N., Tanaka M., Yuri M., Ohashi N. Пат. 6452008 (2001). США. *РЖХим.* **2002**, 03.09-19О.95П.
11. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ХГС.* **2020**, *56*, 1579–1585. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1579–1585.] doi 10.1007/s10593-020-02852-9
12. Никишин А.А., Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1544–1545. [Nikishin A.A., Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Organic Chem.* **2009**, *45*, 1528.] doi 10.1134/S1070428009100182
13. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1101–1102. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1085–1086.] doi 10.1134/S1070428006070281
14. Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 791–792. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1877–1879.] doi 10.1134/S1070428006120256
15. Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 1274–1336. [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010
16. Титце Л., Браше Г., Герике К. *Домино-реакции в органическом синтезе*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, **2010**.
17. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ.* **2003**, *39*, 807–842. [Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 757–793.] doi 10.1023/B:RUJO.0000003153.20325.22
18. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 167–188. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 149–171.] doi 10.1134/S1070428002120011
19. Калита Е.В., Ким Д.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1552–1554. [Kalita E.V., Kim D.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1565–1568.] doi 10.1134/S1070428018100214
20. Montanary S.M.P. Пат. 6613904 (2003). США. *РЖХим.* **2004**, 04.10-19О.94П.
21. Montanary S.M.P. Пат. 6881843 (2005). США. *РЖХим.* **2006**, 06.01-19О.74П.
22. Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. *Mend. Commun.* **1998**, *1*, 23–24. doi 10.1070/MC1998v008n01ABEN000816
23. Дяченко В.Д., Дяченко А.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ.* **2004**, *40*, 424–433. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D., Chernega A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 397–406.] doi 10.1023/B:RUJO.0000034978.81993.bd
24. Дяченко И.В., Рамазанова Е.Ю., Дяченко В.Д. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1839–1843. [Dyachenko I.V., Ramazanova E.Yu., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1821–1825.] doi 10.1134/S1070428014120185
25. Xin X., Xiang D., Yang J., Zhang Q., Zhou F., Dong D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11956–11961. doi 10.1021/jo401997v
26. Dimrot K., Wolf K., Kroke H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *678*, 183–201. doi 10.1002/jlac.19646780119
27. Subbotina J.O., Fabian W.M.F., Tarasov E.V., Volkova N.N., Bakulev V. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2914–2923. doi 10.1002/ejoc.200400875
28. Дяченко В.Д., Митрошин А.Е., Литвинов В.П. *ХГС.* **1996**, *9*, 1235–1242. [Dyachenko V.D., Mitroshin A.E., Litvinov V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 1058–1065.] doi 10.1007/BF01164713
29. Batran S.A., Osman A.E.N., Ismail M.M., El Saed A.M. *Inflammopharmacology.* **2006**, *14*, 62–71. doi 10.1007/s10787-006-1498-4
30. Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675

31. Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
32. Bruker, *S/AINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
33. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
34. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
35. Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуруп С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гушчин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Климошкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Akse-nov A.V., Akse-nov N.A., Akse-nova I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1275–1434.] doi 10.1134/S1070428017090019
36. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленикова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeykin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyenin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Akse-nov A.V., Akse-nov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
37. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 1–27.] doi 10.1070/RCR4760



## New Variants of Multicomponent Condensations Leading to Functional Derivatives of 2-Pyridons

I. V. Dyachenko<sup>a</sup>, V. D. Dyachenko<sup>a</sup>, P. V. Dorovatovsky<sup>b</sup>,  
V. N. Khrustalev<sup>c, d</sup>, and V. G. Nenajdenko<sup>e, \*</sup>

<sup>a</sup> Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

<sup>b</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akademika Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

<sup>c</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

<sup>d</sup> Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

<sup>e</sup> Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

\*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received July 11, 2021; revised July 23, 2021; accepted July 26, 2021

Multicomponent condensations of activated olefins, functionalized CH-acids and alkylating reagents, which open up the possibility of obtaining derivatives of substituted 2-pyridones, have been studied. The structure of a number of compounds was studied by X-ray.

**Keywords:** multicomponent reaction, cyanothioacetamide, 2-pyridone, nicotinamide, alkylation, X-ray structural analysis

# МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ХИНОЛИНОВ

© 2021 г. И. В. Дяченко<sup>a</sup>, В. Д. Дяченко<sup>a</sup>, П. В. Дороватовский<sup>b</sup>,  
В. Н. Хрусталева<sup>c, d</sup>, В. Г. Ненайденко<sup>e, \*</sup>

<sup>a</sup> Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

<sup>b</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

<sup>c</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>d</sup> ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

<sup>e</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

\*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 18.06.2021 г.

После доработки 10.07.2021 г.

Принята к публикации 12.07.2021 г.

Изучена многокомпонентная конденсация ароматических альдегидов, цианотиоацетамида, 1-(циклогекс-1-ен-1-ил)азепана и  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений, в результате которой синтезированы новые производные частично гидрированных хинолинов. Молекулярная и кристаллическая структура ряда полученных гетероциклов изучены методом РСА.

**Ключевые слова:** многокомпонентный синтез, частично гидрированные хинолины, реакция Кнёвенагеля, рентгеноструктурный анализ

**DOI:** 10.31857/S0514749221110033

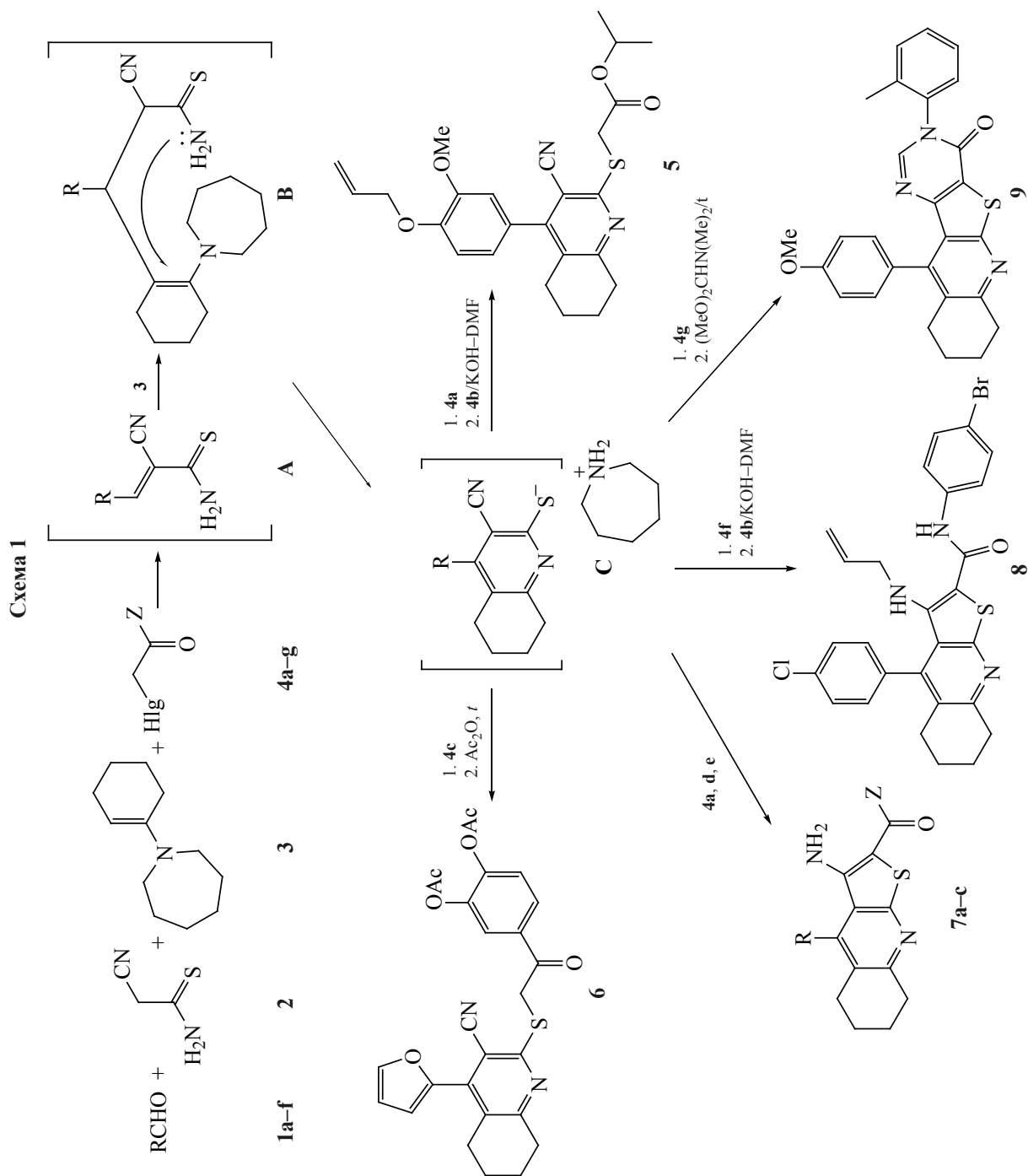
## ВВЕДЕНИЕ

Производные частично гидрированных хинолинов являются весьма привлекательны из-за их высокой физиологической активности. Они пригодны для лечения болезни Альцгеймера [1], артериосклероза [2], астмы [3], опухолей [4] и воспалений [5]. Основным методом синтеза этого класса соединений основан на «достройке» пиридинового цикла к циклогексаноновому [6–9]. Продолжая исследования по данному научному направлению [10–13], нами разработан новый метод синтеза этого типа соединений, состоящий в тандеме реакций «конденсация Кнёвенагеля – реакция Сторка – внутримолекулярное переаминирование – алкилирование».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что взаимодействие ароматических альдегидов **1a–f** с цианотиоацетамидом **2**, 1-(циклогекс-1-ен-1-ил)азепаном **3** и алкилирующими реагентами **4a–g** протекает при 20°C в этаноле и приводит к образованию производных частично гидрированных хинолинов **5–8** (схема 1).

Процесс инициируется реакцией Кнёвенагеля, результатом которой является образование соответствующего алкена **A**, к которому присоединяется енамин **3**. Возникший таким путем аддукт **B** подвергается внутримолекулярному переаминированию в соль **C**. Ее последовательное двойное алкилирование в щелочной среде изопропиловым



эфиром монохлоруксусной кислоты **4a** и аллилбромидом **4b** (при R = 4-НО-3-МеОС<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) заканчивается образованием изопропил-2-[4-(4-аллилокси-3-метоксифенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-илтио)]ацетата **5**. Таким образом, на последней стадии процесса реализовалась реакция Вильямсона. При конденсации фурфурола **1a**, цианотиоацетамида **2**, енамина **3** и 3,4-дигидроксифенацилбромидом **4b** в этаноле при 20°C и кипячении ее продукта в уксусном ангидриде образуется 4-(2-{[4-(фуран-2-ил)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]тио}ацетил)-1,2-фенилендиацетат **6** как результат ацилирования на последней стадии реакции обеих гидроксигрупп.

Повышение основности среды в ходе данной конденсации способствует внутримолекулярной циклизации интермедиатов типа **5**, **6** в производные 3-амино-4-арил(гетарил)-2-ацил-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*]хинолинов **7a-c**. Исходя из 4-хлорбензальдегида **1f**, цианотиоацетамида **2**, енамина **3** и алкилирующих реагентов **4b**, **f** в однотипных указанным выше условиях конденсации синтезирован 3-аллиламино-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид **8**. Отметим, что алкилирование аминогруппы замещенных тиено[2,3-*b*]пиридинов осуществлено впервые [14].

Вовлечение в данную многокомпонентную конденсацию в качестве карбонильной составляющей 4-метоксибензальдегида **1d**, а в качестве алкилирующего средства  $\alpha$ -хлор-*N*-(*o*-толил)ацетамида **4g** с дальнейшим формилированием полученного продукта диметилацеталем *N,N*-диметилформамида позволяет получить потенциально биологически активную систему – 11-(4-метоксифенил)-3-(*o*-толил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*b*]хинолин-4-(3*H*)-он **9**, изоструктурные аналоги которого ингибируют киназу фактора-2 (eEF<sub>2</sub>-K) [15].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **5-9**. Так, в ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний функциональных групп их молекул. Характерным для спектров ЯМР <sup>1</sup>H является наличие сигналов протонов заместителей и циклогексанового фраг-

мента в характерных областях  $\delta$ . В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C наблюдаются все сигналы атомов углерода в соответствующих областях  $\delta$  (экспериментальная часть).

С целью выяснения механизма реализованной выше многокомпонентной конденсации и однозначного установления строения ее продуктов синтезированные вещества **5**, **7c**, **8** и **9** изучены методом РСА.

Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1. Циклогексеновый цикл соединения **5** при-

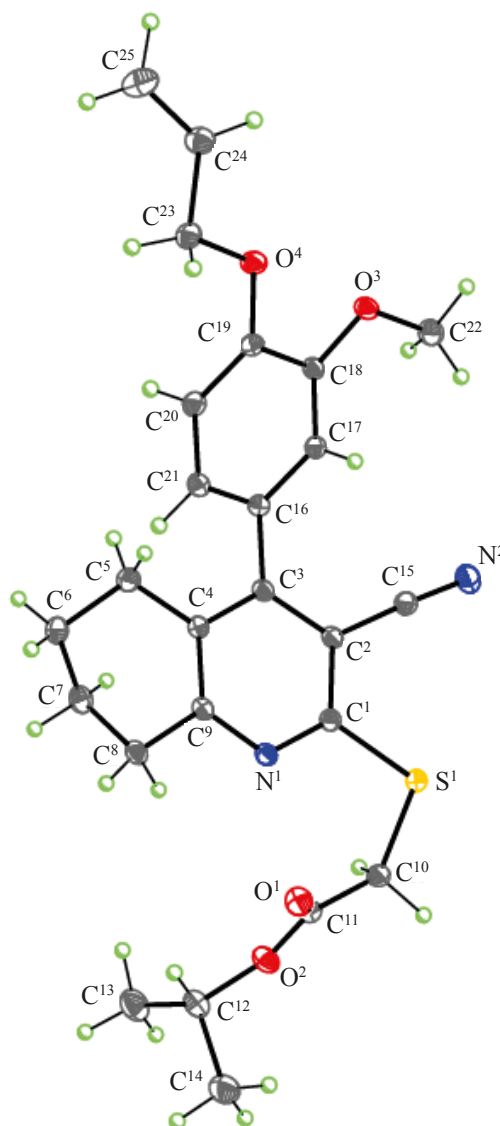
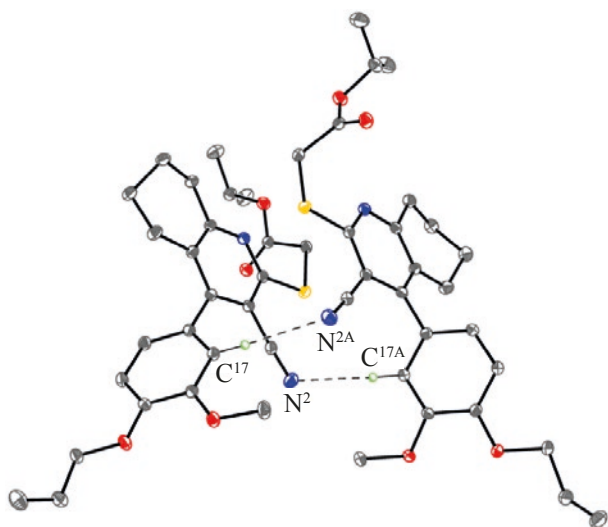


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью



**Рис. 2.** Н-связанные димеры соединения **5**. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

нимает конформацию несимметричного кресла. Арильный заместитель в тетрагидрохинолине развернут на угол  $61.98(3)^\circ$  относительно пиридинового цикла; метокси-заместитель и  $-O-CH_2-$ -фрагмент аллилокси-заместителя (исключая атомы водорода) копланарны бензольному циклу [торсионные углы  $C^{22}-O^3-C^{18}-C^{17}$  и  $C^{23}-O^4-C^{19}-C^{20}$  равны  $-5.47(16)$  и  $0.40(15)^\circ$ , соответственно].  $-S-CH_2-$ -фрагмент тиацетатного заместителя (исключая атомы водорода) копланарен пиридиново-

му циклу [торсионный угол  $C^{10}-S^1-C^1-N^1$  равен  $0.74(10)^\circ$ ].

В кристалле, молекулы соединения **5** образуют симметричные относительно поворотной оси второго порядка димеры за счет водородных связей  $C-H\cdots N$  (табл. 1, рис. 2). Димеры образуют стопки вдоль кристаллографической оси  $b$ , расположенные на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 3).

Строение молекул соединений **7c** и **8** и их соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 4 и 5. Общее строение молекул **7c** и **8** в значительной степени определяется наличием достаточно прочных внутримолекулярных  $N-H\cdots O$ ,  $N-H\cdots N$  и  $N-H\cdots \pi(C=C)$  водородных связей. Вследствие этого карбоксильная и амидная группы почти копланарны тиено[2,3- $b$ ]пиридиновому бициклу с  $-C=O$  и  $-C-NH-$  фрагментами в *транс*-положении к связи  $C-S$ , а атом азота  $N^2$  в соединении **8** принимает тригонально-пирамидальную конформацию. Циклогексеновый цикл в обоих соединениях принимает конформацию несимметричного кресла, а метокси- и хлор-фенильный заместители практически перпендикулярны пиридинового циклу.

В кристалле соединения **7c**, молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет би-

**Таблица 1.** Водородные связи в структурах **5**, **7c** и **8** (Å и град)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол (DHA)
<b>Соединение 5</b>				
$C^{17}-H^{17}\cdots N^{2a}$	0.95	2.55	3.4965(15)	178
<b>Соединение 7c</b>				
$N^3-H^{3A}\cdots O^1$	0.88	2.18	2.793(3)	127
$N^3-H^{3A}\cdots O^{1b}$	0.88	2.31	3.066(3)	144
$N^{22}-H^{22A}\cdots O^4$	0.88	2.19	2.809(3)	127
$N^{22}-H^{22A}\cdots O^{4c}$	0.88	2.36	3.083(3)	140
<b>Соединение 8</b>				
$N^1-H^1\cdots N^2$	0.80(3)	2.10(3)	2.777(3)	142(3)
$C^{15}-H^{15}\cdots O^1$	0.95	2.40	2.927(3)	114

<sup>a</sup> Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов:  $-x+1, y, -z+1/2$

<sup>b</sup>  $-x+2, -y+2, -z$

<sup>c</sup>  $-x, -y+1, -z+1$

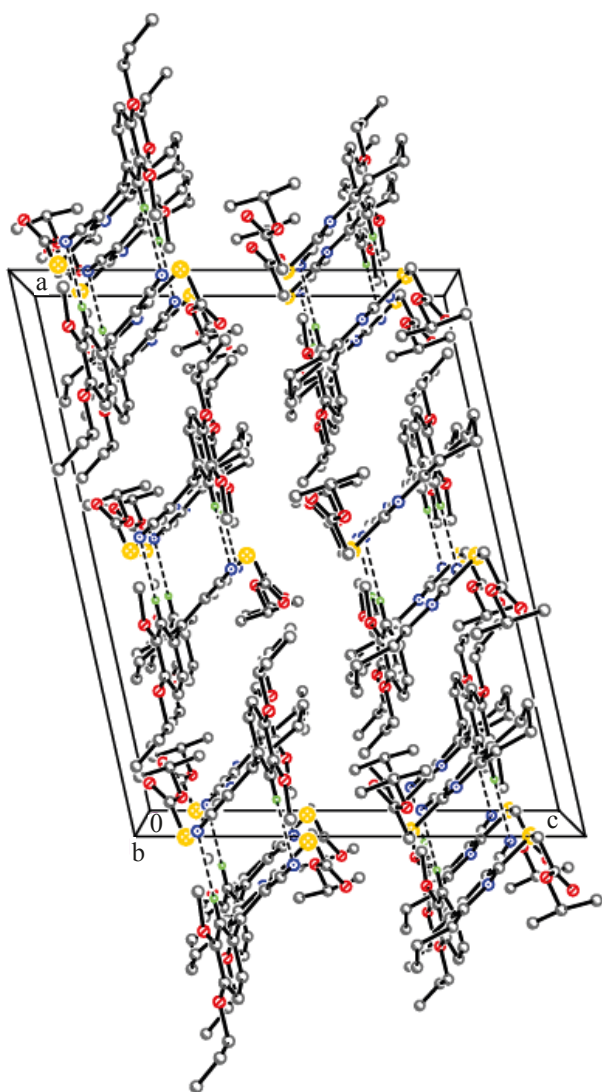


Рис. 3. Кристаллическая структура соединения 5. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

фуркатных водородных связей N–H···O (табл. 1, рис. 6). Димеры образуют стопки вдоль кристаллографической оси *a*, расположенные на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 7).

В кристалле соединения 8, молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет невалентных аттрактивных взаимодействий C1<sup>1</sup>···Br<sup>1</sup> [1–*x*, –*y*, 1–*z*] 3.4745(7) Å (рис. 8). Димеры расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 9).

Строение соединения 9 и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 10. Трициклический гетероциклический фрагмент соединения 9 фактически плоский (среднеквадра-

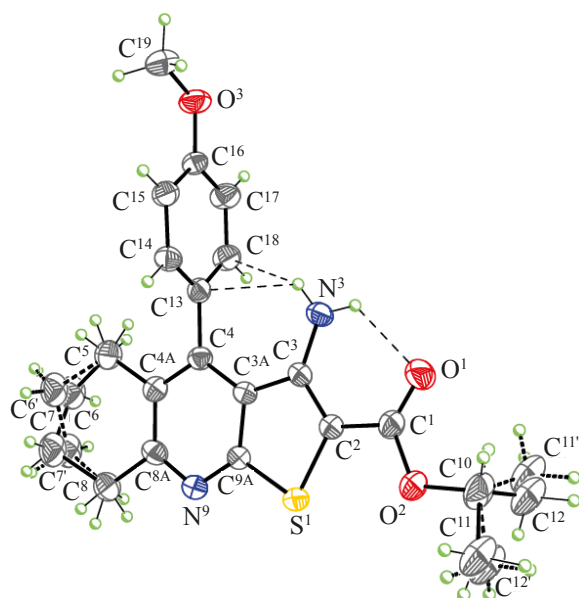


Рис. 4. Молекулярная структура соединения 7с (одна из двух кристаллографически независимых молекул представлена) в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40% вероятностью. Толстыми штриховыми линиями показаны альтернативные позиции разупорядоченных циклогексенового и изопропильного заместителей. Тонкими штриховыми линиями показаны водородные связи N–H···O и N–H···π(C=C)

точное отклонение атомов равно 0.029 Å). Так же, как и в молекулах соединений 5, 7с и 8, циклогексеновый цикл соединения 9 принимает конформацию несимметричного кресла, а метокси-заместитель практически перпендикулярен пиридиновому циклу.

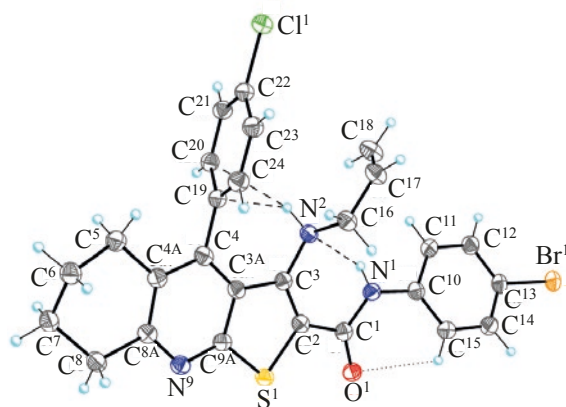


Рис. 5. Молекулярная структура соединения 8 в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Тонкими штриховыми линиями показаны водородные связи N–H···O и N–H···π(C=C), пунктирной линией – водородная связь C–H···O



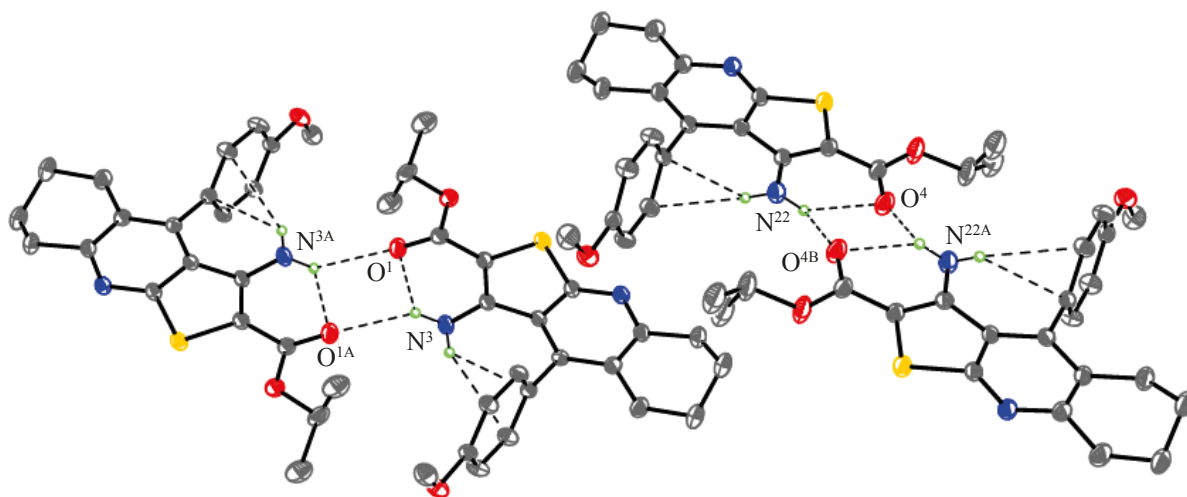


Рис. 6. Н-связанные димеры соединения 7с. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

В кристалле, молекулы соединения 9 образуют стопки вдоль кристаллографической оси *a*, расположенные на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 11).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристаллов соединений 5, 7с и 9 измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD (графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT

[16]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [17]. Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристалла соединения 8 измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD ( $\varphi$ -сканирование с шагом  $1.0^\circ$ ). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [18]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [19]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2. Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  в анизотропном приближе-

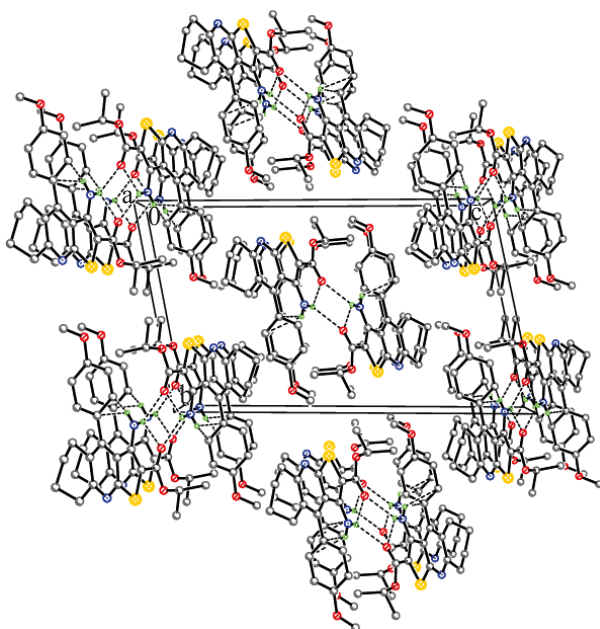


Рис. 7. Кристаллическая структура соединения 7с. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

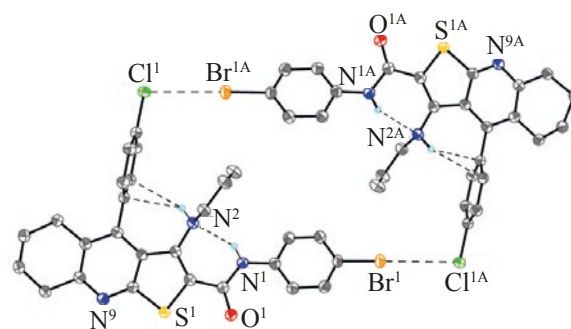


Рис. 8. Димеры соединения 8. Штриховыми линиями показаны внутримолекулярные водородные связи и межмолекулярные невалентные взаимодействия Cl $\cdots$ Br



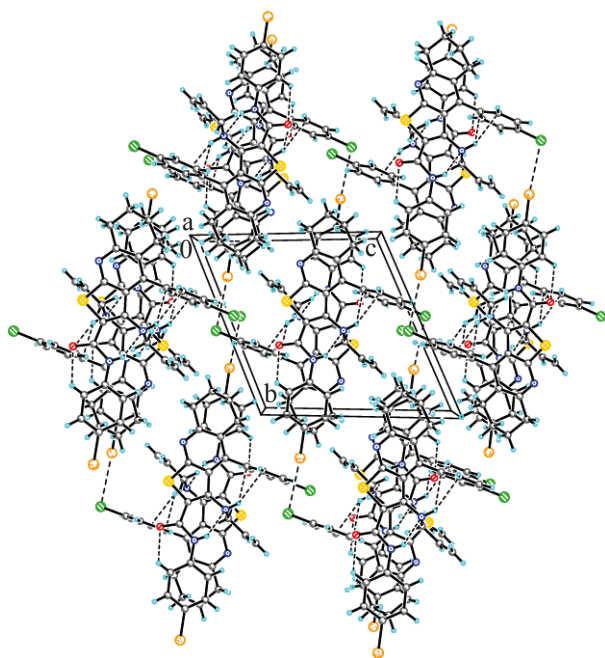


Рис. 9. Кристаллическая структура соединения 8. Штриховыми линиями показаны внутримолекулярные водородные связи и межмолекулярные невалентные взаимодействия Cl...Br

нии для неводородных атомов. Циклогексеновый цикл и изопропильный заместитель в обеих кристаллографически независимых молекулах соединения 7с и толильный заместитель в соединении 9 разупорядочены по двум положениям каждый. Атом водорода амино-группы в соединении 8 выявлен объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнен изотропно с фиксированными параметрами смещения [ $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эkv}}(\text{N})$ ]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [ $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эkv}}(\text{N}), 1.5U_{\text{эkv}}(\text{C})$  для  $\text{CH}_3$ -групп и  $1.2U_{\text{эkv}}(\text{C})$  для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [20]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений 5, 7с, 8 и 9 депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2090839 (5), CCDC 2090840 (7с), CCDC 2090841 (8) и CCDC 2090842 (9).

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  реги-

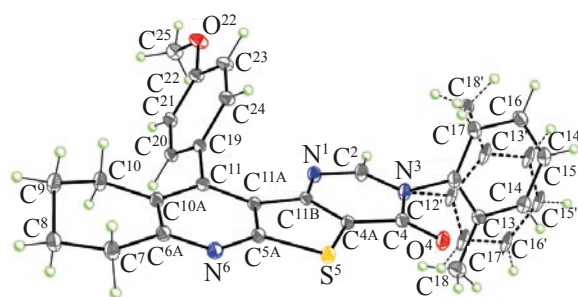


Рис. 10. Молекулярная структура соединения 9 в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Толстыми штриховыми линиями показана альтернативная позиция разупорядоченного *o*-толильного заместителя

стрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образцы для HRMS растворяли в 1 мл  $\text{DMSO}$ , разбавляли в 100 раз 1%-ной  $\text{HCOOH}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра  $275^\circ\text{C}$ . Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион  $2\text{DMSO} + \text{H}^+$  ( $m/z$  157.03515) в положительных

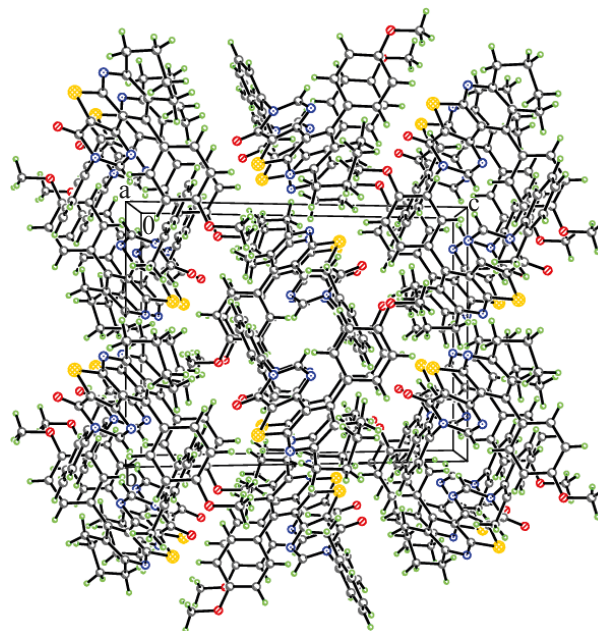


Рис. 11. Кристаллическая структура соединения 9

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные для соединений **5**, **7с**, **8** и **9**

Соединение	<b>5</b>	<b>7с</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
Элементный состав	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> BrClN <sub>3</sub> OS	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Молекулярная масса	452.55	396.49	552.89	453.54
$\lambda$ , Å	0.71073	0.71073	0.78790	0.71073
$T$ , К	100(2)	200(2)	100(2)	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.15×0.15×0.20	0.15×0.15×0.20	0.05×0.10×0.15	0.18×0.22×0.25
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C2/c</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
$a$ , Å	22.2888(4)	8.0501(2)	8.8380(10)	10.0598(2)
$b$ , Å	11.9518(2)	12.5819(4)	12.5880(12)	12.8076(3)
$c$ , Å	17.3193(3)	20.8924(6)	12.6091(9)	17.5609(4)
$\alpha$ , град	90	78.106(1)	63.561(3)	90
$\beta$ , град	102.598(1)	84.086(1)	70.894(12)	106.101(1)
$\gamma$ , град	90	83.862(1)	72.382(12)	90
$V$ , Å <sup>3</sup>	4502.63(14)	2051.65(10)	1166.3(2)	2173.83(8)
$Z$	8	4	2	4
$d_c$ , г·см <sup>-3</sup>	1.335	1.284	1.574	1.386
$F(000)$	1920	840	564	952
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.179	0.183	2.571	0.180
$2\theta_{\text{макс}}$ , град	2.39–32.61	2.33–30.55	2.04–30.72	2.11–32.59
Измеренных отражений	38896	32474	29478	38417
Независимых отражений, $R_{\text{int}}$	8181, 0.056	12471, 0.074	5307, 0.042	7850, 0.049
Наблюдённых отражений [с $I > 2\sigma(I)$ ]	6432	6409	4950	6206
Уточняемых параметров	292	515	314	335
$R_1$ [ $I > 2\sigma(I)$ ]	0.040	0.076	0.040	0.049
$wR_2$ (все данные)	0.103	0.221	0.112	0.120
GOF по $F^2$	1.039	1.018	1.068	1.047
$T_{\text{мин}}$ ; $T_{\text{макс}}$	0.959; 0.968	0.954; 0.963	0.696; 0.878	0.949; 0.959
Коэффициент экстинкции	–	–	0.0068(7)	–
$\Delta\rho_{\text{макс}}$ ; $\Delta\rho_{\text{мин}}$ , eÅ <sup>-3</sup>	0.456; –0.234	1.174; –0.779	1.303; –1.171	0.828; –0.392

ионах и додецилсульфат-анион ( $m/z$  265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке

Кюфлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление параами йода и УФ-облучением.

**Изопропил-2-[4-(4-аллилокси-3-метоксифенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)тио]ацетат (5).** К перемешиваемой смеси 1.5 г (10 ммоль) 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида **1e** и 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2** в 30 мл этанола при 20°C прибавляли 1 каплю азепана и перемешивали 10–15 мин до начала кристаллизации алкена **A**, прибавляли 1.8 г (10 ммоль) енамина **3**, перемешивали 1 ч и прибавляли 1.3 мл (10 ммоль) изопропилхлорацетата **1a**, после чего оставляли на 24 ч. Затем к перемешиваемой смеси последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромиды **4b**, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.8 г (84%), желтые кристаллы, при УФ-облучении флуоресцируют, т.пл. 112–114°C (*i*-PrOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1713 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.16 д [6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ,  $J$  8.2], 1.54–1.63 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.73 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.2), 2.81 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.4), 3.73 с (3H, MeO), 4.02 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.58 д (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  5.1), 4.77–4.82 м (1H, OCH), 5.24 д (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{цис}}$  9.7), 5.42 д (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{транс}}$  17.3), 5.96–6.18 м (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.82 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  8.2), 6.95 с (1H<sub>аром</sub>), 7.05 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  8.2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22.0 (2C), 22.1, 22.4, 26.6, 32.9, 33.4, 56.2, 69.0, 69.3, 104.5, 112.6, 113.5, 115.8, 118.3, 121.1, 127.6, 127.7, 134.1, 148.5, 149.2, 154.0, 157.0, 161.5, 168.4. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 453.1843 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .  $M + \text{H}$  453.1770.

**4-(2-{[4-(Фуран-2-ил)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]тио}ацетил)-1,2-фенилендиацетат (6)** получали аналогично соединению **5**, исходя из 0.83 мл (10 ммоль) альдегида **1a** соответственно до стадии прибавления алкилгалогенидов, после чего прибавляли 2.3 г (10 ммоль) 3,4-дигидроксифенацилбромиды **4c**, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом, гексаном и кипятили с обратным холодильником 1 ч в 20 мл уксусного ангидрида. После остывания образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 3.5 г (72%), желтые кристаллы, т.пл. 148–150°C (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2218 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ),

1722 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1696 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.52–1.74 м [4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 2.28 с (3H, Me), 2.29 с (3H, Me), 3.46 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.5), 3.59 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.8), 4.74 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 6.72 д (1H,  $\text{H}_{\text{фурил}}^3$ ,  $J$  1.8), 7.03 д.д. (1H,  $\text{H}_{\text{фурил}}^4$ ,  $J$  4.2 и 2.3), 7.46 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  8.4), 7.95 д (1H,  $\text{H}_{\text{фурил}}^5$ ,  $J$  1.2), 7.97 с (1H<sub>аром</sub>), 8.03 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  8.4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.8, 21.5, 21.8, 22.2, 26.9, 33.0, 37.2, 101.5, 112.5, 115.8, 116.0, 124.1, 124.5, 126.5, 127.4, 135.4, 141.1, 142.6, 145.8, 146.3, 158.1, 162.1, 168.3, 168.6, 172.4, 192.8. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 491.1296 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ .  $M + \text{H}$  491.1199.

**3-Амино-4-арил(гетарил)-2-ацил-5,6,7,8-тетрагидроотиено[2,3-*b*]хинолины 7a–c** получали аналогично соединению **5**, исходя соответственно из альдегидов **1b–d**, до стадии прибавления алкилгалогенидов, после чего при перемешивании прибавляли 10 ммоль  $\alpha$ -галогенкетона **4a**, **d**, **e**, перемешивали 4 ч и прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и оставляли на 24 ч. Затем смесь разбавляли равным объемом воды, отфильтровывали образовавшийся осадок и промывали водой, этанолом и гексаном.

**Этил-3-амино-4-(2,5-диметоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроотиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксилат (7a).** Выход 3.2 г (77%), желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 148–150°C (диоксан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3288, 3331, 3402 ( $\text{NH}_2$ ), 1695 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1645 ( $\delta\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.23 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0), 1.52–1.73 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75–1.84 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20–2.48 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86–2.97 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 м (3H, MeO), 3.71 с (3H, MeO), 4.19 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0), 5.58 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.81 с (1H<sub>аром</sub>), 7.08 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  9.0), 7.16 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  9.0). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.6, 27.0, 27.3, 30.8, 38.2, 60.8, 61.2, 65.1, 73.2, 118.5, 119.7, 120.9, 125.8, 128.6, 132.4, 141.1, 152.0, 154.7, 158.6, 162.5, 164.4, 169.6. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 413.1537 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ .  $M + \text{H}$  413.1457.

**(3-Амино-4-(тиофен-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроотиено[2,3-*b*]хинолин-2-ил)-(4-хлорфенил)метанон (7b).** Выход 3.2 г (75%), желтый порошок т.пл. 191–193°C (AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3285, 3315, 3390 ( $\text{NH}_2$ ), 1695 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.11–1.22 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.25–1.34 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.48 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.96 т

(2H, CH<sub>2</sub>, *J* 5.8), 6.78 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.23 д (1H, H<sup>3</sup><sub>тиофенил</sub>, *J* 2.4), 7.31 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>тиофенил</sub>, *J* 3.5 и 5.0), 7.56 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.4), 7.72 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.4), 7.94 д (1H, H<sup>5</sup><sub>тиофенил</sub>, *J* 4.1). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 22.4, 22.5, 25.6, 30.3, 128.1, 129.0 (2C), 129.7 (2C), 131.0, 131.5, 133.2, 135.6, 138.7, 139.0, 140.2, 152.4, 155.5, 158.5, 162.2, 169.1, 172.3. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 425.0548 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. *M* + H 425.0471.

**Изопропил-3-амино-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридино[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксилат (7с).** Выход 3.3 г (83%), желтый порошок, при УФ-облучении флуоресцирует, т.пл. 241–243°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3290, 3305, 3386 (NH<sub>2</sub>), 1702 (C=O), 1648 (δNH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.21 д (6H, 2Me, *J* 6.2), 1.55–1.72 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.74–1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.31 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 2.94 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 3.81 с (3H, MeO), 4.86–5.12 м (1H, OCH), 5.52 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.10 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 6.7), 7.23 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 6.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 22.2 (2C), 22.5, 22.6, 26.6, 33.5, 55.7, 67.9, 115.1 (2C), 121.1, 126.9, 127.5, 127.7, 129.8 (2C), 146.3, 147.1, 157.8, 159.7, 159.8, 164.5. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 397.1571 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. *M* + H 397.1508.

**3-Аллиламино-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридино[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид (8)** получали аналогично соединениям **7** используя 1.4 г (10 ммоль) 4-хлорбензальдегида **1f** и 2.5 г (10 ммоль) *N*-(4-бромфенил)-2-хлорацетамида **4f** соответственно. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромид **4b**, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 4.4 г (80%), желтый порошок т.пл. 257–259°C (AcOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3285–3496 (NH, NH<sub>2</sub>), 1668 (CONH), 1644 (δNH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.53–1.72 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2.26–2.44 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.99 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 3.13 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.2), 3.71 т (1H, NHCH<sub>2</sub>, *J* 6.7), 4.80 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J*<sub>транс</sub> 18.5), 4.88 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J*<sub>цис</sub> 10.2), 5.34–5.49 м (1H, CH=), 7.45 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.5), 7.49 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.5), 7.55 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.5), 7.61 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.4),

10.73 уш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 12.4, 17.8, 21.3, 24.7, 37.9, 91.1, 109.0, 115.9, 116.6, 129.4 (2C), 131.8 (2C), 134.6, 135.3, 137.9, 146.0, 148.1, 150.5, 158.3, 159.5, 166.4, 169.5 (2C), 170.9, 182.6 (2C). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 553.0543 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>OS. *M* + H 553.0434.

**11-(4-Метоксифенил)-3-(*o*-толил)-7,8,9,10-тетрагидропиридино[4',5':4,5]тиено[2,3-*b*]хинолин-4(3*H*)-он (9)** получали аналогично соединениям **7** соответственно используя 1.4 мл (10 ммоль) 4-метоксибензальдегида **1d** и 1.8 г (10 ммоль) *N*-(*o*-толил)-2-хлорацетамида **4g**. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном. Затем кипятили в колбе с обратным холодильником 1 ч в 20 мл 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамина. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 3.1 г (68%), желтые кристаллы т.пл. 203–205°C (*t*-BuOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1664 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.24–1.51 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.53–1.74 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.04 с (3H, Me), 2.48 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.3), 3.07 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 3.79 с (3H, MeO), 7.01 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 9.3), 7.16–7.24 м (2H<sub>аром</sub>), 7.26–7.41 м (4H<sub>аром</sub>), 8.12 с (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 22.4, 27.2, 27.5, 32.0, 38.4, 60.2, 118.7 (2C), 127.1, 129.0, 132.2, 132.7, 133.4, 134.2, 134.8, 135.1, 135.2, 135.9, 140.6, 141.2, 152.7, 153.1, 154.0, 161.5, 163.9, 164.4, 165.0. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 454.1596 [*M* + H]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. *M* + H 454.1511.

## ВЫВОДЫ

Исследованная многокомпонентная конденсация ароматических и гетероциклических альдегидов, цианоацетамида, енамина циклогексана и алкилирующих реагентов позволяет получать би-, три- и тетрациклические гетероциклические системы, содержащие в качестве фрагмента частично гидрированное хинолиновое ядро. В целом такие системы могут быть перспективными в качестве полупродуктов при поиске новых органических молекул с прогнозируемыми свойствами [21–24].

## БЛАГОДАРНОСТИ

Публикация подготовлена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталеv Виктор Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Björk A., Jönsson S., Fex T., Hedlung G. Пат. 6133285 (2000). США. *РЖХим.* **2001**, 01.15-190.117П.
- Stoltefu B.J., Löger S.M., Schmidt G., Brandes A., Schmeck C., Bremm K.-D., Bischoff H., Schmidx D. Заявка 19741051 A1 (1999). Германия. *РЖХим.* **2000**, 00.04-190.73П.
- Mori T., Tominaga M., Ono Y. Пат. 5886010 (1999). США. *РЖХим.* **2000**, 00.03-190.342П.
- Joseph B., Darro F., Guillaumet G., Kiss K., Frydman A. Заявка 2781218 (2000). Франция. *РЖХим.* **2000**, 00.22-190.63П.
- Смирнова Т.А., Гаврилов М.Ю., Василюк М.В., Закс А.С., Коньшин М.Е. Пат. 2154061 (1999). Россия. *РЖХим.* **2000**, 00.22-190.63П.
- Elgemeie G.H., Hussein M.M., Al-Khursani S.A. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, 23, 465–481. doi 10.1081/CAR-200045262
- Кухарев Б.Ф., Станкевич В.К., Клименко Г.Р., Баяндин В.В., Кухарева В.А. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 477. [Kukharev B.F., Stankevich V.K., Klimenko G.R., Bayandin V.V., Kukhareva V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 477.] doi 10.1134/S1070428008030305
- Hung J.M., Arabshani H.J., Leung E., Reynisson J., Barker D. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 420–437. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.001
- Thirumalai D., Murugan P., Ramakrishnan V.T. *Ind. J. Chem.* **2006**, 45B, 335–338.
- Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ХГС.* **2019**, 55, 839–843. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 839–843.] doi 10.1007/s10593-019-02546-x
- Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ.* **2006**, 42, 585–593. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 567–576.] doi 10.1134/S1070428006040142
- Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 415–422. [Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 412–420.] doi 10.1134/S1070428008030172
- Дяченко И.В., Калашник И.Н., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1273–1286. [Dyachenko I.V., Kalashnik I.N., Dyachenko V.D., Dorovatovsky P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1177–1188.] doi 10.1134/S1070428019080177
- Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем.* М.: Наука, **2006**.
- Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostanin K., Hoff R., Bhoite L., Austin H., Baichavall V., Willardsen A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2283–2286. doi 10.1016/j.bmcl.2010.02.005
- Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
- Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
- Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2011**, 67, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
- Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2006**, 62, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Ненайденко В.Г. *Усп. Хим.* **2020**, 89, 1274–1336. [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010
- Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2018**, 87, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 1–27.] doi 10.1070/RCR4760
- Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожни-

- ков С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гуштин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Климошкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaïdenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustyniuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1275–1434.] doi 10.1134/S1070428017090019
24. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Бузов О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaïdenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeykin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyenin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X

# Multicomponent Synthesis, Molecular and Crystalline Structure of New Derivatives of Partially Hydrated Quinolines

I. V. Dyachenko<sup>a</sup>, V. D. Dyachenko<sup>a</sup>, P. V. Dorovatovsky<sup>b</sup>,  
V. N. Khrustalev<sup>c, d</sup>, and V. G. Nenajdenko<sup>e, \*</sup>

<sup>a</sup> Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

<sup>b</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akademika Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

<sup>c</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

<sup>d</sup> Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

<sup>e</sup> Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

\*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received June 18, 2021; revised July 10, 2021; accepted July 12, 2021

The multicomponent condensation of aromatic aldehydes, cyanothioacetamide, 1-(cyclohex-1-en-1-yl)azepane and  $\alpha$ -halogencarbonyl compounds was studied, as a result of which new derivatives of partially hydrogenated quinolines were synthesized. The molecular and crystal structures of a number of the obtained heterocycles were studied X-ray analysis.

**Keywords:** multicomponent synthesis, partially hydrogenated quinolines, Knoevenagel reaction, X-ray structural analysis



# ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА КОВАЛЕНТНЫХ КОНЬЮГАТОВ ДИХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2021 г. Д. Р. Базанов, Н. А. Максимова, М. Ю. Селиверстов, Н. А. Зефиоров,  
С. Е. Сосонюк, Н. А. Лозинская\*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3  
\*e-mail: natalylozinskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.  
После доработки 14.07.2021 г.  
Принята к публикации 18.07.2021 г.

Создание про-лекарств со сложноэфирной связью является классическим приемом повышения биодоступности лекарственных соединений для легко ионизируемых молекул, например кислот или фенолов. В данной работе изучено введение в молекулу фрагмента дихлоруксусной кислоты как подход к созданию противоопухолевых пролекарств. Метаболитически высвобождающийся дихлорацетат будет оказывать дополнительный полезный эффект, изменяя дыхательный цикл раковых клеток и способствуя запуску в них апоптоза. Были получены производные часто используемых в сопутствующей терапии рака: витаминов В1 и С, парацетамола и салициловой кислоты, а также изучена возможность селективной модификации других полифункциональных соединений. Впервые показано, что в случае трис(гидроксифенил)-замещенных *цис*-имидазолинов возможна избирательная модификация гидроксигрупп.

**Ключевые слова:** дихлорацетат, сложные эфиры фенолов, имидазолины, про-лекарство

**DOI:** 10.31857/S0514749221110045

## ВВЕДЕНИЕ

Дихлорацетат натрия (DCA) стал объектом пристального изучения после того, как было показано, что этот препарат, известный как средство для лечения некоторых митохондриальных заболеваний и их симптомов, проявляет и противоопухолевую активность [1]. Механизм действия этой соли основан на связывании с пируватдегидрогеназой, что блокирует цикл питания клетки в условиях гипоксии и приводит к клеточной гибели. Среди основных достоинств DCA следует отметить его дешевизну, селективность по отношению к раковым тканям, доказанную в экспериментах *in vitro* [1–4], и отсутствие обычных для цитотоксических препаратов побочных эффектов в клинических испытаниях [5, 6]. Высокие значения действующих концентраций для DCA *in*

*vitro* (IC<sub>50</sub> от 1 до 50 мМ в зависимости от штамма опухолевых клеток), возможно, обуславливаются ограниченной способностью дихлорацетат-аниона проникать через клеточную мембрану, а также сравнительно низкой константой связывания с пируватдегидрогеназкиназой. К сожалению, высокие дозы, которые вынужденно принимают пациенты из-за низкой оральной биодоступности DCA (от 5 до 50 мг/кг/24 ч), вызывают обратимую периферическую нейропатию [7].

Для решения вышеупомянутых проблем используется подход, позволяющий перейти от солевой структуры DCA к ковалентным производным дихлоруксусной кислоты, которые в ходе метаболизма способны высвободить дихлорацетат-анион, например, к сложным эфирам [8]. Таким образом, оптимизация условий синтеза полифункциона-

нальных производных дихлоруксусной кислоты является важной задачей при синтезе пролекарств на основе дихлорацетата.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

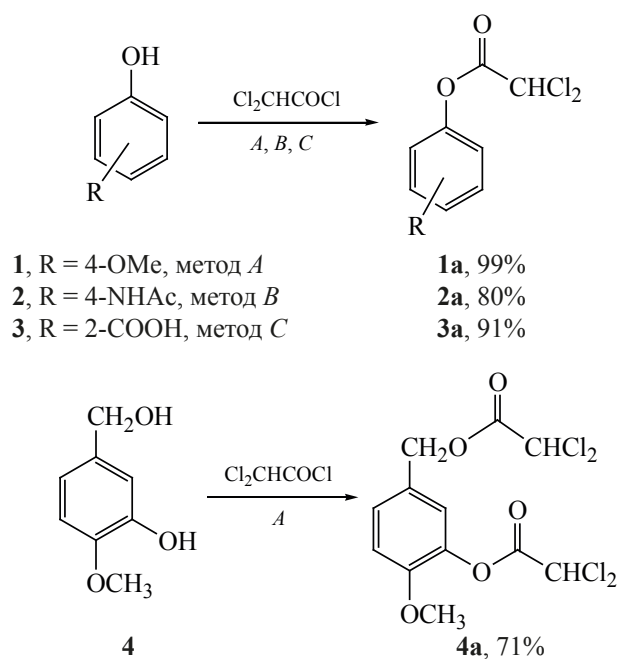
В настоящей работе нами осуществлен синтез новых эфиров дихлоруксусной кислоты с разнообразными полифункциональными спиртами, в том числе с производными фенольного ряда. Производные фенола, в том числе и гетероциклические, будучи легко ионизирующимися веществами, являются очень гидрофильными и, как правило, из организма выводятся быстрее, чем соединения со сбалансированным соотношением липофильность-гидрофильность. Для оптимизации условий синтеза в качестве модельных соединений нами были выбраны пара-метоксифенол и изованилиновый спирт, полифенолсодержащие *цис*-имидазолины с выраженной антиоксидантной активностью, а также соединения, которые используются при вспомогательной и поддерживающей терапии рака: салициловая кислота и парацетамол, обладающие противовоспалительной активностью, и витамины – тиамин (витамин В1) и аскорбиновая кислота (витамин С). В качестве ацилирующих агентов использовали дихлоруксусную кислоту [как с активацией дициклогексилкарбодиимидом

(ДЦК), так и без него] и дихлорацетил хлорид в присутствии оснований: 4-(диметиламино)пиридина (ДМАП) или триэтиламина (схемы 1–3).

Было найдено, что для большинства производных фенолов оптимальным является использование дихлорацетил хлорида, который берется в избытке 1.5–2 экв на каждую из гидроксигрупп (табл. 1, методы А–С, схема 1). Были предложены 3 варианта условий ацилирования, из которых наиболее универсальным является проведение реакции в присутствии ДМАП при комнатной температуре в подходящем растворителе – хлороформе или ДМФА (табл. 1, метод А, схемы 1, 2). На примере парацетамола, содержащего ацетамидную группу, показано, что при наличии донорных заместителей реакция требует более мягких условий и дополнительного охлаждения, аналогично методике, описанной в работе [9] для монохлорацетил хлорида (метод В), а в случае салициловой кислоты, содержащей акцепторную группу, лучшие выходы были достигнуты, наоборот, при нагревании реакционной смеси (метод С).

Полифенолзамещенные *цис*-имидазолины также были изучены нами как перспективные нейтральные молекулы-носители, обладающие низкой токсичностью [10]. Впервые показано, что из-

Схема 1



**Таблица 1.** Условия ацилирования производных фенолов с помощью дихлорацетил хлорида

Метод <i>A</i>	$\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$	0.2 экв ДМАП, $\text{CHCl}_3$ , $20^\circ\text{C}$ , 12 ч
Метод <i>B</i>	$\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$	$\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, $-10^\circ\text{C}$ , 2 ч
Метод <i>C</i>	$\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$	ДМАП, бензол, $80^\circ\text{C}$ , 12 ч

за различной реакционной способностью фенольных колец для 4-гидроксипроизводного **5** возможна селективная модификация бензольных колец, находящихся в положениях 4 и 5 имидазолина, т.к. реакционная способность гидрокси-группы в бензольном кольце в положении 2 имидазолина ослаблена из-за акцепторных свойств имидазолинового заместителя (схема 2). В то же время в случае мета-замещенного соединения **6** было проведено исчерпывающее ацилирование всех ОН-групп (схема 2).

Основной сложностью при работе с производными дихлоруксусной кислоты являются их выделение и очистка, поскольку традиционные мето-

ды обработки, такие как промывка слабощелочными растворами и колоночная хроматография приводят к их гидролизу. Однако, в некоторых случаях возможно применение колоночной хроматографии с обязательным добавлением в элюирующую систему основания, например, триэтиламина.

После оптимизации условий синтеза и выделения на модельных соединениях, нами было изучено введение дихлорацетильного фрагмента в более сложные и лабильные структуры – витамины В1 и С, поскольку сопутствующая витаминная терапия на их основе является обязательной составляющей при лечении рака. Наличие большого количества гидрокси-групп позволяет исполь-

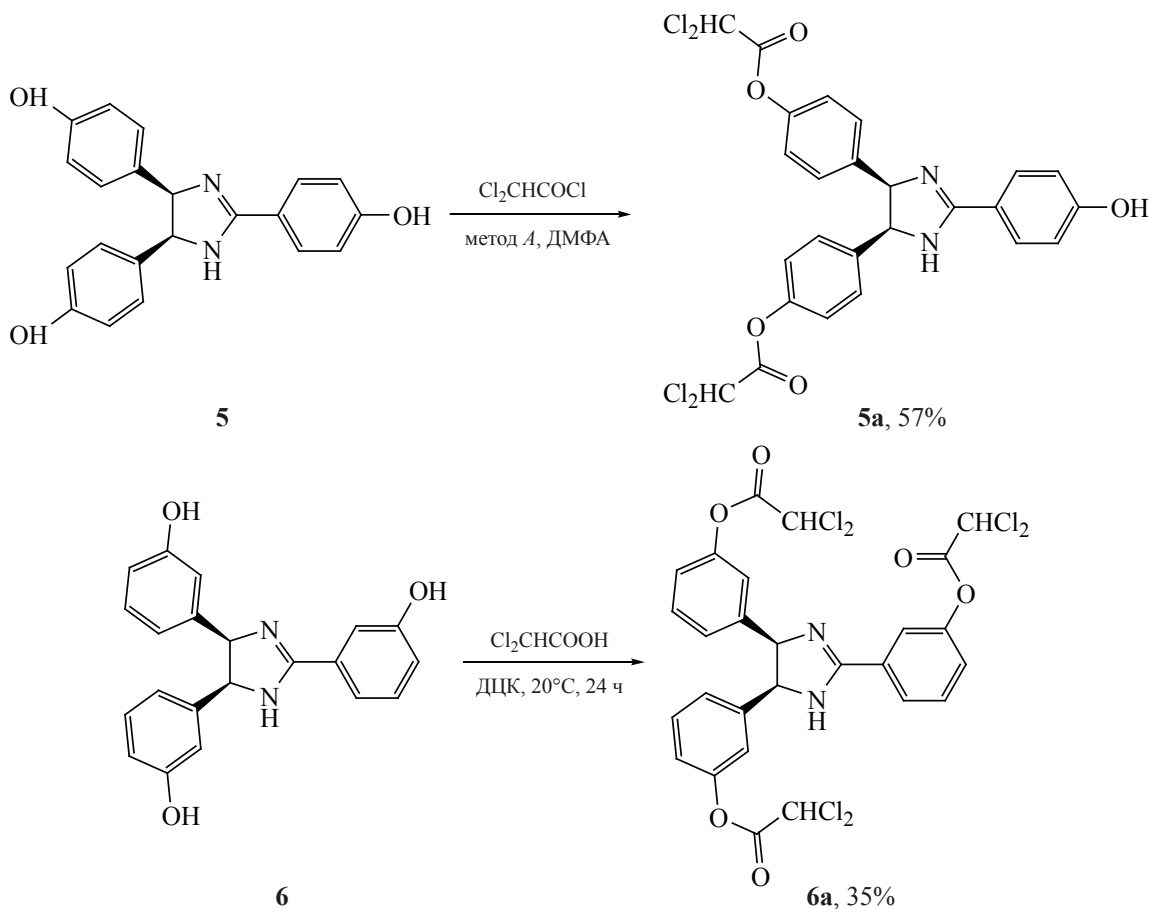
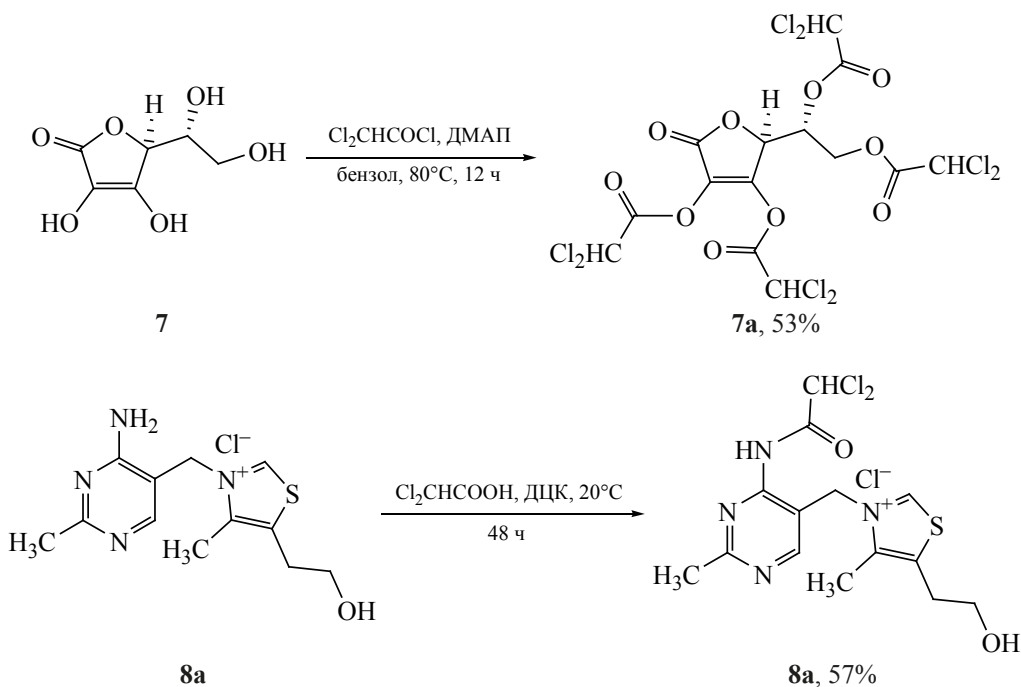
**Схема 2**

Схема 3



зовать аскорбиновую кислоту в качестве молекулы-носителя для доставки дихлорацетата в организм [11]. Витамины группы В часто применяют в медицинской практике при симптомах обратимой периферической нейропатии, вызванных приемом дихлорацетата натрия [12], поэтому целесообразным являлось создание препарата, представляющего собой ковалентное соединение витамина В1 и дихлорацетата в одной молекуле. Это позволило бы не только решить проблему проникновения дихлорацетат-аниона в клетку, но и снизить вероятность возникновения побочных эффектов при противоопухолевой терапии.

Получение ацилированного производного аскорбиновой кислоты **7** по четырем гидроксильным группам осложняется образованием продуктов разной степени ацилирования. При использовании метода *C* при кипячении с дихлорацетилхлоридом в бензоле с каталитическими количе-

ствами ДМАП получен не требующий очистки продукт с выходом 53% (схема 3). Применение же дихлоруксусной кислоты в присутствии ДЦК и ДМАП приводило к целевому продукту лишь с выходом 29%.

Модификация же тиамин **8** потребовала очередного подбора условий реакции, и в результате для получения искомого продукта использована реакция с использованием дихлоруксусной кислоты в большом избытке и без дополнительной активации (схема 3).

Пилотный эксперимент *in vitro* на клетках рака молочной железы MCF-7 не продемонстрировал значительного увеличения цитотоксической активности для полученных ковалентных соединений в сравнении с дихлорацетатом натрия (DCA), за исключением **6a**. Результаты представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Данные по цитотоксичности полученных соединений по отношению к клеткам аденокарциномы протоков молочной железы MCF-7

IC <sub>50</sub> , мкМ								
DCA	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a
> 1000	538	> 1000	> 1000	436	779	195	> 1000	> 1000

**Таблица 3.** Рассчитанные значения  $\log P$  для синтезированных соединений

Соединение	$\log P$	Соединение	$\log P$	Соединение	$\log P$
<b>1a</b>	2.52	<b>5a</b>	4.54	DCA	-1.97
<b>2a</b>	1.68	<b>6a</b>	5.48		
<b>3a</b>	2.41	<b>7a</b>	5.32		
<b>4a</b>	3.07	<b>8a</b>	-1.77		

В случае дихлорацетата из-за специфичности механизма его действия более показательными являются данные *in vivo* на опухолевых моделях. Поэтому для полученных соединений был произведен расчет липофильности ( $\log P$ ) в программе расчета свойств молекул Molinspiration. Показано, что значения липофильности для большинства структур лежат в фармакологически приемлемой области.

Как видно из табл. 3, расчетное значение липофильности для DCA представляет собой отрицательное число, что характерно для гидрофильных ионизирующихся соединений. Для соединений, в которых дихлорацетатный фрагмент связан ковалентно через сложноэфирную связь с молекулой-носителем, значения липофильности во всех случаях увеличиваются. Незначительное увеличение наблюдается только для соединения **8a**, представляющего собой производное витамина B<sub>1</sub>, что может быть объяснено тем, что в структуре тиамина есть фрагмент катиона триазолия.

В соответствии с одним из правил Липински, которое относится к допустимым значениям липофильности соединений, рассматриваемых на предмет доведения его до лекарства (drug-likeness), значения  $\log P$  должны находиться в интервале от 2 до 5. Под этот критерий попадают дихлорацетат-замещенные *para*-метоксифенол **1a**, изованилин **4a**, трис(4-гидроксифенил)имидазолин **5a**, салициловая кислота **3a**. Для продуктов полного ацилирования трис(3-гидроксифенил)имидазолина (**6a**), аскорбиновой кислоты **7a** значения липофильности несколько превышают заданный порог. На практике это коррелирует с тем, что растворимость в воде у этих соединений несколько хуже, чем у соединений с рассчитанными значениями  $\log P < 5$ .

В целом, можно сказать, что при синтезе дихлорацетил-содержащих про-лекарств из соединений,

имеющих более одной гидроксильной группы, лучшей стратегией с точки зрения фармакокинетических свойств является неполное ацилирование. Таким образом, целесообразным выглядит использование гидрокси-имидазолинов, позволяющих подобные селективные модификации.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль над ходом реакции и чистотой веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на закрепленном слое силикагеля пластинки «Silufol». Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AC-400 и Agilent 400-MR. Химические сдвиги приведены в шкале  $\delta$  (м.д.) относительно ТМС как внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) приведены в Гц. Спектры HRMS регистрировали на масс-спектрометре марки microTOF методом ESI.

**4-Метоксифенил дихлорацетат (1a).** К раствору 100 мг (0.806 ммоль) 4-метоксифенола и 20 мг (0.163 ммоль) ДМАП в хлороформе прибавляли по каплям 0.12 мл (1.25 ммоль) дихлорацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме роторного испарителя, сухой остаток экстрагировали диэтиловым эфиром. Не растворившийся остаток (ДМАП) отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали петролейным эфиром. Выход 187 мг (99%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 53.8°C (лит. 53.5–54.5°C [13]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.83 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.16 с (1H, CHCl<sub>2</sub>), 6.94 д (2H, CH<sub>фенил</sub>,  $J$  9.1 Гц), 7.11 д (2H, CH<sub>фенил</sub>,  $J$  9.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 55.87, 64.21, 114.68, 121.59, 143.66, 157.89, 163.49.

**4-Ацетамино-фенил-2,2-дихлорацетат (2a).** Раствор 1.96 г (13 ммоль) *N*-(4-гидроксифенил)-ацетамида в 45 мл ТГФ охлаждали до -10°C, до-



бавляли 2.74 мл Et<sub>3</sub>N (19.8 ммоль). К раствору по каплям добавляли 1.91 мл (19.8 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали при –10°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно водой и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Выход 2.69 г (79%), т.пл. 147.1°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.93 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.11 с (1H, CHCl<sub>2</sub>), 6.87 д (2H, CH<sub>фенил</sub>, J 8.7 Гц), 7.46 д (2H, CH<sub>фенил</sub>, J 7.2 Гц), 9.32 с (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 24.08, 64.23, 120.53, 120.70, 137.54, 145.35, 163.16, 168.97. Масс-спектр (ESI), m/z: 262.0028 [M + nH]. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. M 262.0032.

**2-[(Дихлорацетил)окси]бензойная кислота (3а).** При нагревании в 25 мл бензола растворяли 500 мг (3.62 ммоль) салициловой кислоты. К раствору добавляли 100 мг ДМАП, 0.42 мл (4.35 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь кипятили в течение 12 ч. Растворитель удаляли, остаток промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат упаривали. Выход 818 мг (91%), т.пл. 129.4°C (лит. 126–127°C [14]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 6.26 с (1H, CHCl<sub>2</sub>), 7.24 д.д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 0.9, 8.1 Гц), 7.46 т.д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 1.0, 7.7 Гц), 7.71 т.д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 1.6, 7.8 Гц), 8.19 д.д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 1.8, 7.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 64.05, 121.45, 123.31, 127.32, 132.91, 135.57, 150.37, 163.07, 169.97.

**3-[(Дихлорацетил)окси]-4-метоксибензил дихлорацетат (4а).** В хлороформе растворяли 100 мг (0.65 ммоль) 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенола (4) и 15 мг (0.13 ммоль) 4-диметиламинопиридина. К раствору по каплям добавляли 0.38 мл (3.9 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, растворитель удаляли. К остатку добавляли диэтиловый эфир, выпавший белый осадок (ДМАП гидрохлорид) отфильтровывали. Фильтрат упаривали, промывали гексаном. Выход 173 мг (71%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.87 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.23 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.01 с (1H, CHCl<sub>2</sub>), 6.21 с (1H, CHCl<sub>2</sub>), 7.01 д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 8.4 Гц), 7.19 д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 2.1 Гц), 7.19 д.д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 2.1, 8.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 54.99, 64.17,

64.76, 66.56, 113.39, 127.37, 127.75, 131.99, 140.61, 149.86, 183.52, 184.83. Масс-спектр (ESI), m/z: 373.9285 [M + nH]. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. M 373.9282.

**цис-4,5-Бис[4-(дихлорметилкарбонилокси)-фенил]-2-(4-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (5а).** В 2 мл (24.2 ммоль) дихлоруксусной кислоты растворяли 100 мг (0.289 ммоль) цис-2,4,5-трис(4-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола (5). Добавляли 176 мг ДЦК (0.867 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, после чего выливали в 5% водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Выпавший осадок дициклогексилмочевины (ДЦМ) отфильтровывали. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 раза по 15 мл), органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, оставляли на несколько часов при температуре 4°C, осадок (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и ДЦМ) отфильтровывали. Фильтрат упаривали. Выход 94 мг (57%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.83 уш.с (2H, 2CH), 5.89 с (2H, 2CHCl<sub>2</sub>), 6.52 д (4H, CH<sub>фенил</sub>, J 8.3 Гц), 6.77 д (4H, CH<sub>фенил</sub>, J 8.3 Гц), 7.03 д (2H, CH<sub>фенил</sub>, J 8.4 Гц), 8.04 д (2H, CH<sub>фенил</sub>, J 8.4 Гц), 9.57 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 60.22, 69.15, 115.24, 116.75, 125.67, 129.17, 131.72, 139.17, 148.10, 157.41, 164.58, 165.86. Масс-спектр (ESI), m/z: 567.0021 [M + nH]. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. M 567.0043.

**цис-2,4,5-Трис[3-(дихлорметилкарбонилокси)фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол (6а).** В 7 мл ДМФА растворяли 50 мг (0.145 ммоль) цис-2,4,5-трис(3-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола (6) и 10 мг (0.082 ммоль) 4-диметиламинопиридина. К раствору по каплям прибавляли 0.08 мл (0.85 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, растворитель удаляли в вакууме. К маслообразному остатку приливали 10 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом (3 раза по 10 мл). Органическую вытяжку сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Выход 34 мг (35%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.78 с (2H, 2CH), 6.35 с (3H, 3CHCl<sub>2</sub>), 6.48–6.47 м (3H, 3CH<sub>фенил</sub>), 6.50–6.53 м (3H, 3CH<sub>фенил</sub>), 6.94 т (2H, 2CH<sub>фенил</sub>, J 7.9 Гц), 7.25 д (1H, CH<sub>фенил</sub>, J 7.8 Гц), 7.47–7.57 м (4H, 4CH<sub>фенил</sub>). Масс-спектр (ESI), m/z: 676.9285 [M + nH]. C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. M 676.9296.

**(2S)-2-[(1R)-1,2-Бис[(дихлорацетил)окси]этил]-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3,4-диил]бис(дихлорацетат) (7a).** При нагревании в 30 мл бензола растворяли 0.5 г (2.84 ммоль) L-аскорбиновой кислоты. К раствору добавляли 70 мг (0.568 ммоль) ДМАП и 1.09 мл (11.36 ммоль) дихлорацетил хлорида, кипятили в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, к остатку добавляли диэтиловый эфир, ДМАП отделяли фильтрованием. Фильтрат упаривали. Выход 928 мг (53%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.62–4.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.17 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  2.0 Гц), 5.72–5.75 м (1H,  $\text{CH}$ ), 6.00 с (1H,  $\text{CHCl}_2$ ), 6.01 с (1H,  $\text{CHCl}_2$ ), 6.03 с (1H,  $\text{CHCl}_2$ ), 6.23 с (1H,  $\text{CHCl}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 63.80, 64.22, 64.63, 65.13, 66.30, 67.73, 73.11, 119.52, 150.69, 163.45, 163.94, 164.30, 166.25, 170.53. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 616.7629 [ $M + n\text{H}$ ].  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_8\text{O}_{10}$ .  $M$  616.7626.

**3-[(4-Дихлорацетиламино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-[2-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ил] гидроклорид (8a).** При нагревании до 50°C 0.5 г (3 ммоль) гидроклорида тиамин растворяли в 0.86 мл дихлоруксусной кислоты, перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли 10 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали хлористым метилом. Остаток перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 640 мг (57%), белый порошок, т.пл. 154.2°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.00 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.9 Гц), 3.69 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.9 Гц), 5.37 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.91 с (1H,  $\text{CHCl}_2$ ), 7.82 с (1H,  $\text{CH}$ ), 8.36 уш.с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.47 уш.с (1H,  $\text{CH}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 375.0434 [ $M$ ].  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ .  $M$  375.0444.

**Измерение цитотоксичности *in vitro* на культуре клеток MCF-7.** Культуры клеток рака молочной железы MCF-7 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамин и 1% гентамицин в качестве антибиотика при 37°C и 5%  $\text{CO}_2$  во влажной атмосфере.

Цитотоксичность синтезированных соединений была определена с использованием МТТ. Клетки были посеяны в концентрации 60000 клеток/мл в 96-луночный планшет и культивировались при 37°C во влажной атмосфере с 5%  $\text{CO}_2$ . После 24 ч инкубации к культурам кле-

ток были добавлены различные концентрации тестируемых соединений (от 100 до 0.195 мкМ для дихлорацетата натрия (DCA), от 500 до 0.977 мкМ для соединений **1a**, **3a**, **7a**; от 1000 до 1.953 мкМ для соединений **2a**, **5a**, **6b**, **8a**) и далее клетки культивировались в тех же условиях 72 ч. Каждая концентрация была выполнена в четырех повторностях. Испытуемые вещества были исходно растворены в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0.1% и не была токсична для клеток. Контрольными лунками выступали лунки, в которые добавляли растворитель в конечной концентрации 0.1%. После инкубации в каждую лунку было добавлено 100 мкл раствора МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид), который готовили 10-кратным разведением 5 мг/мл раствора МТТ в DMEM, и планшеты инкубировались еще 50 мин. Далее из планшетов была удалена среда и в каждую лунку добавлено 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного анализатора (Zenyth 200rt) определяли оптическую плотность при 570 нм. Значение концентрации, вызывающее 50% ингибирование роста популяции клеток ( $\text{IC}_{50}$ ), было определено на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

## ВЫВОДЫ

Выявлены особенности синтеза сложных эфиров дихлоруксусной кислоты для полифункциональных молекул. Впервые получены эфиры дихлоруксусной кислоты для ряда нетоксичных молекул-носителей, содержащих несколько гидроксигрупп. Для цис-2,4,5-три(гидрокси-арил)имидазолинов впервые показана возможность селективного ацилирования гидроксигрупп. Изучена цитотоксичность полученных ковалентных соединений в сравнении с ионным дихлорацетатом на 2-х штаммах раковых клеток. Были синтезированы дихлорацетат-содержащие производные витаминов С и В1, которые потенциально могут быть использованы при сопутствующей терапии рака. Для полученных соединений был произведен расчет липофильности ( $\log P$ ) в программе расчета свойств молекул Molinspiration. Показано, что значения липофильности для большинства структур лежат в фармакологически приемлемой области.



## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в исследовании цитотоксичности полученных соединений Е.В. Харитонашвили.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания тема №121021000105-7 и при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований проект 20-03-00915 А.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Базанов Даниил Романович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9525-3275>

Максимова Наталья Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4736-5632>

Селиверстов Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1388-5592>

Зефилов Николай Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4915-2529>

Сосонюк Сергей Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9930-5944>

Лозинская Наталья Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2518-3694>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bonnet S., Archer S.L., Allalunis-Turner J., Haromy A., Beaulieu C., Thompson R., Lee C.T., Lopaschuk G.D., Puttagunta L., Bonnet S., Harry G., Hashimoto K., Porter C.J., Andrade M.A., Thebaud B., Michelakis E.D. *Cancer Cell*. **2007**, *11*, 37–51. doi 10.1016/j.ccr.2006.10.020
- Sutendra G., Dromparis P., Kinnaird A., Stenson T.H., Haromy A., Parker J. M.R., McMurtry M.S., Michelakis E.D. *Oncogene*. **2013**, *32*, 1638–1650. doi 10.1038/onc.2012.198
- Sun R.C., Fadia M., Dahlstrom J.E., Parish C.R., Board P.G., Blackburn A.C. *Breast Cancer Res. Treat.* **2010**. doi 10.1007/s10549-009-0435-9
- Madhok B.M., Yeluri S., Perry S.L., Hughes T.A., Jayne D.G. *Br. J. Cancer*. **2010**, *102*, 1746–1752. doi 10.1038/sj.bjc.6605701
- Michelakis E.D., Sutendra G., Dromparis P., Webster L., Haromy A., Niven E., Maguire C., Gammer T.L., Mackey J.R., Fulton D., Abdulkarim B., McMurtury M.S., Petruk K.C. *Sci. Transl. Med.* **2010**, *2*. doi 10.1126/scitranslmed.3000677
- Dunbar E.M., Coats B.S., Shroads A.L., Langae T., Lew A., Forder J.R., Shuster J. J., Wagner D.A., Stacpoole P. W. *Invest. New Drugs*. **2014**. doi 10.1007/s10637-013-0047-4
- Saghir S.A., Schultz I.R. *Environ. Health Perspect.* **2002**, *110*, 757–763. doi 10.1289/ehp.02110757
- Lozinskaya N.A., Maximova N.A., Bazanov D.R., Sosonyuk S.E., Wobith B., Zefirov N.A., Kharitonashvili E.V., Zefirova O.N., Kuznetsov S.A. Proskurnina M.V. *Mendeleev. Commun.* **2020**, *30*, 7–9. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.002
- Murie V.E., Marques L.M.M., Souza G.E.P., Oliveira A.R.M., Lopes N.P., Clososkic G.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1121–1128. doi 10.5935/0103-5053.20160005
- Bazanov D.R., Pervushin N.V., Savitskaya V.Y., Anikina, L.V., Proskurnina M.V., Lozinskaya N.A., Kopeina G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2364–2368. doi 10.1016/j.bmcl.2019.06.007
- Chen Q., Espey M.G., Krishna M.C., Mitchell J.B., Corpe C.P., Buettner G.R., Shaded E., Levine M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2005**, *102*, 13604–13609. doi 10.1073/pnas.0506390102
- Шавловская О.А. *Медицинский совет*. **2013**, *12*, 38–42.
- Neuvone H., Neuvonen K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1999**, *7*, 1497–1502. doi 10.1007/s11771-011-0699-1
- Bergmann F., Haskelberg L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1437–1439. doi: 10.1021/ja01850a084

# Synthesis of Covalent Conjugates of Dichloroacetic Acid with Polyfunctional Compounds

**D. R. Bazanov, N. A. Maximova, M. Yu. Seliverstov, N. A. Zefirov,  
S. E. Sosonyuk, and N. A. Lozinskaya\***

*Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1/3, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: natalylozinskaya@mail.ru*

Received July 1, 2021; revised July 14, 2021; accepted July 18, 2021

The interaction of dichloroacetyl chloride or dichloroacetic acid with the corresponding alcohols and phenols produced a number of dichloroacetate esters with cytotoxicity in the millimolar range. The dependence of the reaction conditions on the nature of the reagents is shown.

**Keywords:** dichloroacetate, phenol esters, imidazolines, prodrugs

# ОСОБЕННОСТИ ТОЗИЛИРОВАНИЯ 2-ЗАМЕЩЁННЫХ ПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДВОЙНУЮ СВЯЗЬ В $\alpha$ -ПОЛОЖЕНИИ БОКОВОЙ ЦЕПИ

© 2021 г. А. А. Яволовский, Д. Е. Степанов, Л. В. Грищук, С. М. Плужник-Гладырь\*, И. М. Ракипов, Ю. Э. Иванов, Г. Л. Камалов

Физико-химический институт им. А.В. Богатского Национальной Академии Наук Украины,  
Украина, 65080 Одесса, Люстдорфская дорога, 86  
\*e-mail: sergey\_pluzhnik@ukr.net

Поступила в редакцию 14.05.2021 г.

После доработки 28.05.2021 г.

Принята к публикации 05.06.2021 г.

Реакция 2-(1-гидроксиимино-2-оксо-2-фенилэтил)-6-*R*-пиримидин-4(3*H*)-онов с избытком *n*-толуолсульфохлорида осуществляется в две стадии – на первой тозилируется атом кислорода гидроксиминогруппы, а на второй – атом кислорода амидного фрагмента пиримидинового цикла. При взаимодействии полученных дитозилатов с этилендиамином замещается сульфонильная группа, находящаяся в положении 4 пиримидинового цикла. На примерах 2-[1-бензоил-2-(2-фурил)винил]-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она, 2-[2-(4-нитрофенил)винил]-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она и 6-метил-2-(2-оксо-2-фенилэтилтио)пиримидин-4(3*H*)-она обсуждается зависимость между строением субстрата и направлением реакции тозилирования.

**Ключевые слова:** пиримидин-4(3*H*)-оны, тозилирование, пиримидин-4-ил 4-метилбензосульфونات, диазиридины

**DOI:** 10.31857/S0514749221110057

## ВВЕДЕНИЕ

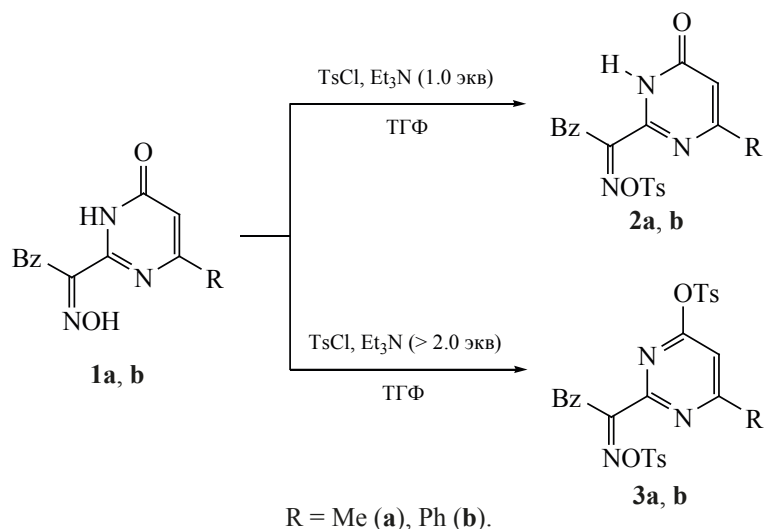
Как известно, сульфонат-анионы являются хорошими уходящими группами в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования, а образование исходных сульфонов, как правило, не требует жёстких условий и осуществляется с высокими выходами (см., например, [1]). В частности, ранее нами было показано [2], что тозилирование 2-(1-гидроксиимино-2-оксо-2-фенилэтил)-6-метилпиримидин-4(3*H*)-онов **1a**, **b** эквимолярным количеством *n*-толуолсульфохлорида (TsCl) в тетрагидрофуране (ТГФ), в присутствии триэтиламина и при комнатной температуре приводит к образованию тозилоксииминопроизводных **2a**, **b**.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как оказалось в дальнейшем, при использовании в этих же условиях более двух эквивалентов TsCl (схема 1), с высокими выходами образуются соединения, спектральные характеристики и химические превращения которых, описанные ниже, позволили приписать им строение дитозилатов **3a**, **b**.

Интересно, что при обработке соединений **3a**, **b** избытком диэтиламина при комнатной температуре (схема 2), происходит замещение только одной толуолсульфогруппы, находящейся в четвёртом положении пиримидинового цикла **4a**, **b**. С целью однозначного доказательства строения продуктов замещения, соединение **4a** было получено встреч-

Схема 1



ным синтезом из 4-бензолсульфоната **5**, как это показано на схеме 2.

В отличие от диэтиламина, метиламин легко вступает в реакцию с тозилоксииминопроизводным **2b**, ожидаемо образуя диазиридин **6** (схема 3) [3–5].

Необходимо также отметить, что образование сульфонов, подобных соединениям **3** и **5** [6] не является общим свойством пиридинонов и пиридиндионов. Так, например, согласно авторам работы [7], при действии TsCl на урацил в пиридине, или на его Na-, Ag-, Hg- соли образу-

ются исключительно 1-тозилурацилы с выходами соответственно 3, 4, 5 и 9%. Подобные результаты были получены и в работах [8, 9]. Несмотря на то, что способность амбидентных соединений реагировать с переносом реакционного центра зависит от многих факторов, в нашем случае можно предположить, что реакция по связи C=O связана с характером заместителя в положении 2 цикла. Для проверки справедливости такого предположения мы провели взаимодействие TsCl с соединениями имеющими двойную связь в  $\alpha$ -положении боковой цепи – производными 2-винил-6-метилпиридин-4(3*H*)-онов **7** и **8**, а также способным

Схема 2

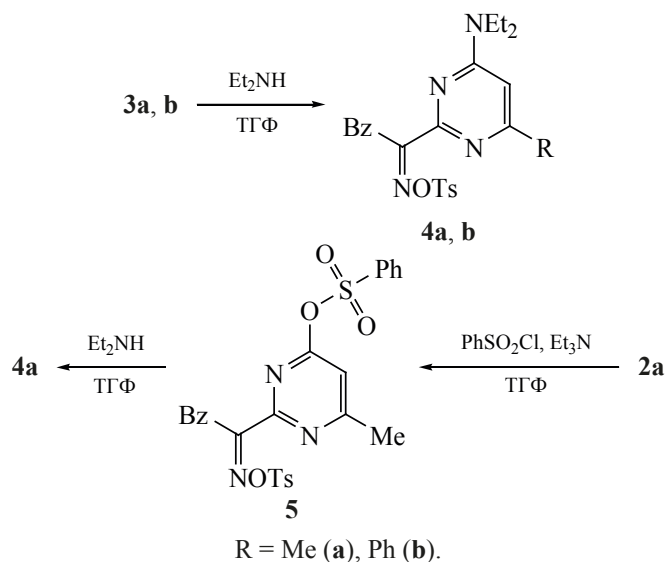
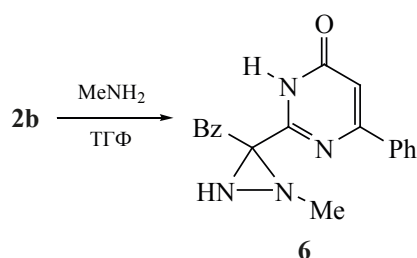


Схема 3



к р-π сопряжению производным 2-тиоурацила **9** (схема 4).

В результате, во всех случаях получены соответствующие 4-толуолсульфонаты **10–12** (схема 4), а приведенные превращения отличаются лишь длительностью реакций.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры (FAB) получены на масс-спектрометре VG Analytical 7070 ED. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на спектрометре Varian WXP-500 (рабочая частота 499.77 и 125.67 МГц соответственно), внутренний стандарт –  $\text{SiMe}_4$ .

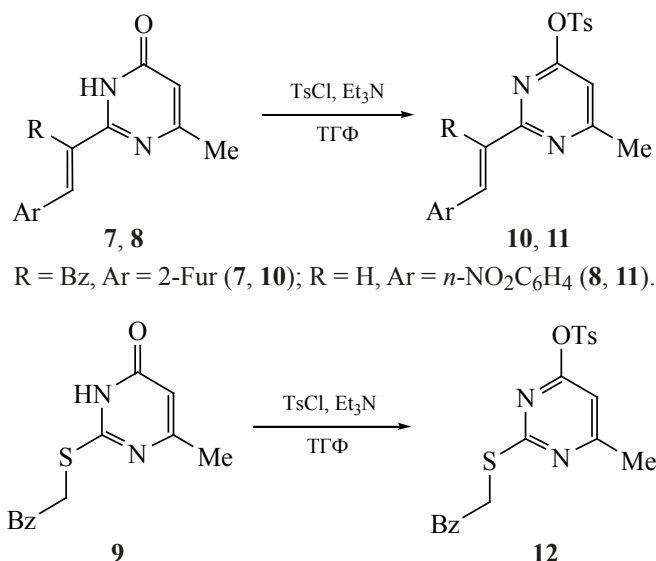
Контроль хода реакции и чистоты синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254-VIS, элюент – хлороформ–гексан, 5:1 (вещества **3a, b, 4a, b, 5, 10, 12**); метанол–ацетонитрил–хлороформ, 1:2:5 (соединения **6a, b, 11**). Методики получения исход-

ных соединений приведены в работах – **1** [10], **2** [2], **7, 8** [11], **9** [12].

**Соединения 3a, b (общая методика).** К насыщенному раствору 10 ммоль соединения **1** в безводном ТГФ, добавляли 6 мл свежеперегнанного триэтиламина и 30 ммоль *n*-толуолсульфохлорида и оставляли на 4 суток в закрытом сосуде при комнатной температуре. Выделившийся из реакционной смеси гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали. Фильтрат нейтрализовывали уксусной кислотой и упаривали на роторном испарителе. К остатку добавляли воду и перемешивали до затвердения осадка. Продукт отфильтровывали через фильтр Шотта, промывали на фильтре водой и после высушивания в вакууме водоструйного насоса промывали от избытка  $\text{TsCl}$  горячим гептаном.

**2-{2-Оксо-2-фенил-1-[(тозилокси)имино]-этил}-6-метилпиримидин-4-ил-4-метилбензолсульфонат (3a)** кристаллизовали из смеси бензола с гептаном (1:1). Выход 55%, бесцветные кристаллы, т.пл. 142–145°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.75 с (1H<sub>пиримидин</sub>), 7.29–7.37 м (6H<sub>аром</sub>), 7.57 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.6 Гц), 7.65 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.6 Гц), 7.84 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц) 8.09 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.72, 21.79, 23.96, 110.37, 128.30, 129.05, 129.14, 129.81, 129.97, 130.02, 131.71, 132.60, 133.91, 134.84, 145.97, 146.27, 157.27, 160.96, 164.49, 171.64,

Схема 4



187.97. Масс-спектр: 566  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 57.19; Н 4.14; N 7.38.  $C_{27}H_{23}N_3O_7S_2$ . Вычислено, %: С 57.34; Н 4.10; N 7.43.

**2-{2-Оксо-2-фенил-1-[(тозилокси)имино]-этил}-6-фенилпиримидин-4-ил-4-метилбензосульфат (3b)** кристаллизовали из смеси бензола с гептаном (1:1). Выход 82%, бесцветные кристаллы, т.пл. 154–155°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.44 с (3H,  $CH_3$ ), 2.46 с (3H,  $CH_3$ ), 7.32 т ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.38–7.46 м ( $7H_{аром}$ ,  $1H_{пиримидин}$ ), 7.63 т ( $1H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.72 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.77 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.98 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.1 Гц), 8.22 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.75, 21.83, 105.96, 127.15, 129.03, 129.09, 129.12, 129.15, 129.87, 130.00, 130.21, 131.75, 132.12, 132.63, 134.06, 134.28, 134.87, 146.04, 146.37, 157.66, 160.94, 165.48, 167.59, 188.13. Масс-спектр: 628  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 61.16; Н 4.06; N 6.61.  $C_{32}H_{25}N_3O_7S_2$ . Вычислено, %: С 61.23; Н 4.01; N 6.69.

**Соединения 4a, b (общая методика).** К насыщенному раствору 1 ммоль соединений **3** и **5** в безводном ТГФ, добавляли 0.5 мл диэтиламина и оставляли на сутки в закрытом сосуде при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали, а фильтрат упаривали на роторном испарителе при температуре бани 30°C. Остаток разбавляли водой, нейтрализовали уксусной кислотой и перемешивали. Выделившееся вещество отфильтровывали через фильтр Шотта, промывали на фильтре водой и сушили в вакууме водоструйного насоса.

**2-[4-(Диэтиламино)-6-метилпиримидин-2-ил]-1-фенил-2-[(тозилокси)имино]этан-1-он (4a)** кристаллизовали из смеси бензола с гептаном (1:1). Выход 91% из **3a** и 98% из **5**, бесцветные кристаллы, т.пл. 131–132°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (6H,  $2CH_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.34 с (3H,  $CH_3$ ), 2.40 с (3H,  $CH_3$ ), 3.21 к (4H,  $2CH_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.19 с ( $1H_{пиримидин}$ ), 7.29 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.40 т ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.56 т ( $1H_{аром}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.79 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.82 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.25, 21.68, 23.69, 42.70, 101.72, 126.13, 128.81, 129.02, 129.04, 132.01, 134.25, 134.38, 145.44, 156.56, 160.21, 162.72, 164.70, 189.02. Масс-спектр: 467  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 61.69; Н 5.56; N 13.97.

$C_{24}H_{26}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 61.79; Н 5.62; N 14.01.

**2-[4-(Диэтиламино)-6-фенилпиримидин-2-ил]-1-фенил-2-[(тозилокси)имино]этан-1-он (4b)** кристаллизовали из смеси бензола с гептаном (1:1). Выход 77%, бесцветные кристаллы, т.пл. 140–142°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23 т (6H,  $2CH_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.44 с (3H,  $CH_3$ ), 3.38 к (4H,  $2CH_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.68 с ( $1H_{пиримидин}$ ), 7.33 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.37–7.47 м ( $5H_{аром}$ ), 7.59 т ( $1H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.85–7.89 м ( $4H_{аром}$ ), 7.92 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.43, 21.72, 42.87, 98.35, 127.02, 128.60, 128.83, 129.11, 129.29, 129.58, 130.37, 132.11, 134.21, 134.57, 136.81, 145.39, 157.49, 160.95, 162.43, 162.66, 189.26. Масс-спектр: 529  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 68.82; Н 5.38; N 10.55.  $C_{29}H_{28}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 68.89; Н 5.34; N 10.60.

**2-{2-Оксо-2-фенил-1-[(тозилокси)имино]-этил}-6-метилпиримидин-4-ил-бензосульфат (5).** К насыщенному раствору 0.4 г (1 ммоль) соединения **2a** в безводном ТГФ, добавляли 0.1 мл свежеперегнанного триэтиламина и 0.15 мл (1.1 ммоль) бензолсульфохлорида и оставляли на сутки в закрытом сосуде при комнатной температуре. Выделившийся гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из смеси бензола с гептаном (1:1). Выход 0.53 г (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150–153°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.35 с (3H,  $CH_3$ ), 2.41 с (3H,  $CH_3$ ), 6.80 с ( $1H_{пиримидин}$ ), 7.34 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.41 т ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.57–7.61 м ( $3H_{аром}$ ), 7.65–7.68 м ( $3H_{аром}$ ), 7.86 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  8.0 Гц) 8.22 д ( $2H_{аром}$ ,  $J$  7.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.35, 23.33, 110.02, 128.00, 128.65, 128.72, 128.75, 129.46, 129.52, 129.67, 131.24, 133.43, 134.42, 145.53, 153.23, 156.84, 160.49, 163.98, 171.35, 187.47. Масс-спектр: 539  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 65.68; Н 3.79; N 7.72.  $C_{25}H_{20}N_3O_7S_2$ . Вычислено, %: С 55.75; Н 3.74; N 7.80.

**2-(3-Бензоил-1-метилдiazеридин-3-ил)-6-фенилпиримидин-4(3H)-он (6).** К насыщенному раствору 0.5 г (1 ммоль) соединения **2b** в ТГФ, добавляли 0.5 мл 33% водного раствора метиламина и оставляли на сутки в закрытом сосуде при температуре 2°C. Реакционную смесь упаривали



на роторном испарителе при температуре бани 30°C. Остаток разбавляли водой, нейтрализовали уксусной кислотой и перемешивали до образования твёрдого осадка. Выделившееся вещество отфильтровывали через фильтр Шотта, промывали на фильтре водой и сушили в вакууме водоструйного насоса. Кристаллизовали из этанола. Выход 0.2 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 188–190°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.68 уш.с (1H, NH<sub>диазирин</sub>), 6.94 с (1H<sub>пиримидин</sub>), 7.34–7.43 м (3H<sub>аром</sub>), 7.53 т (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц), 7.63 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц), 7.78 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц), 8.04 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц), 11.99 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>): 46.64, 64.14, 107.45, 126.67, 128.46, 128.84, 129.04, 129.65, 130.73, 133.86, 134.30, 135.77, 160.54, 191.83. Масс-спектр: 333 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 68.61; Н 4.92; N 16.79. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.66; Н 4.85; N 16.86.

**2-[1-(Фуран-2-ил)-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-2-ил]-6-фенилпиримидин-4-ил 4-метилбензосульфонат (10).** К раствору 0.3 г (1 ммоль) соединения **7** в 50 мл ТГФ и 0.1 мл триэтиламина прибавляли 0.2 г (1 ммоль) тозилхлорида, перемешивали до растворения и оставляли на 25 сут при комнатной температуре, добавляя на пятые и десятые сутки по 0.1 г тозилхлорида и 0.05 мл триэтиламина. Затем реакционную смесь отфильтровывали и промывали небольшим количеством тетрагидрофурана. Фильтраты нейтрализовали уксусной кислотой и отгоняли растворитель на роторном испарителе. К остатку добавляли воду, перемешивали и декантировали. Остаток растворяли в бензоле, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали от осушителя и отгоняли растворитель на роторном испарителе. Продукт кристаллизовали из смеси бензола с гексаном (1:2). Выход 0.3 г (66%), бесцветный порошок, т.пл. 141–142°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.31 д.д (1H<sub>фуран</sub>,  $J$  3.1, 1.5 Гц), 6.51 д (1H<sub>фуран</sub>,  $J$  3.1 Гц), 6.65 с (1H<sub>пиримидин</sub>), 7.24 д (1H<sub>фуран</sub>,  $J$  1.5 Гц), 7.30 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц), 7.37 т (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц), 7.49 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц), 7.78 с (1H<sub>олефин</sub>), 7.82 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.1 Гц), 7.92 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.29, 23.71, 107.36, 111.88, 115.21, 122.95, 128.07, 128.21, 128.66, 129.32, 132.78, 133.27, 133.66, 136.54, 144.71, 145.10, 149.77, 163.08, 163.58, 170.59,

196.13. Масс-спектр: 461 [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 60.91; Н 4.12; N 5.61. C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 65.21; Н 4.38; N 6.08.

**6-Метил-2-(4-нитростирил)пиримидин-4-ил 4-метилбензосульфонат (11).** К смеси 0.26 г (1 ммоль) соединения **1** и 0.2 г (1 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида в 20 мл безводного ТГФ, добавляли 0.1 мл свежеперегнанного триэтиламина и оставляли на 30 сут в закрытом сосуде при комнатной температуре. Выделившийся из реакционной смеси гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали. Фильтрат упаривали на роторном испарителе. Остаток промывали водой и фильтровали через фильтр Шотта, высушивали в вакууме водоструйного насоса. Экстрагировали продукт горячим гептаном. Выделившийся при охлаждении из раствора осадок отфильтровывали. Выход 0.15 г (37%), бесцветные кристаллы, т.пл. 182–185°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.46 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.80 с (1H<sub>пиримидин</sub>), 7.16 д (1H<sub>олефин</sub>,  $J$  16.0 Гц), 7.39 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.0 Гц), 7.66 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.5 Гц), 7.76 д (1H<sub>олефин</sub>,  $J$  16.0 Гц), 7.97 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.0 Гц), 8.23 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.40, 23.76, 107.88, 123.71, 127.66, 128.30, 129.34, 130.04, 133.37, 136.13, 141.49, 145.38, 147.43, 163.26, 163.72, 170.62. Масс-спектр: 412 [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 60.91; Н 4.12; N 5.61. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 58.39; Н 4.16; N 10.21.

**6-Метил-2-[(2-оксо-2-фенилэтил)тио]пиримидин-4-ил 4-метилбензосульфонат (12).** К раствору 0.8 г (3 ммоль) соединения **9** в 60 мл ТГФ и 3.5 мл триэтиламина прибавляли 0.7 г (3.6 ммоль) тозилхлорида, перемешивали до растворения и оставляли на сутки при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывали и промывали небольшим количеством ТГФ. Фильтрат нейтрализовали уксусной кислотой и отгоняли растворитель на роторном испарителе. К остатку добавляли 100 мл воды, оставляли на ночь, фильтровали через фильтр Шотта, промывали небольшим количеством воды. Остаток растворяли в бензоле, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали от осушителя и отгоняли растворитель на роторном испарителе. Остаток растирали с гексаном, отфильтровывали и кристаллизовали из смеси бензола с гексаном

(1:2). Выход 0.73 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 80°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.52 с ( $1\text{H}_{\text{пиримидин}}$ ), 7.23 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.44 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.55 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.80 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.96 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.22, 23.24, 38.02, 105.20, 127.97, 128.17, 128.25, 129.33, 132.83, 133.08, 135.71, 145.71, 163.29, 170.07, 171.08, 193.08. Масс-спектр: 415  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 57.89; Н 4.42; N 6.71.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 57.96; Н 4.38; N 6.76.

### ВЫВОДЫ

Рассмотренные примеры образования в мягких условиях сульфонов пиридинового ряда и возможность использования последних как полупродуктов аминирования амидного фрагмента пиридинового свидетельствуют, на наш взгляд, о целесообразности дальнейшего исследования структурных особенностей производных пиридин-4(3H)-онов, определяющих результаты реакции электрофильного замещения с участием арилсульфохлоридов.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яволовский Аркадий Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1655-170X>

Степанов Дмитрий Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1044-6754>

Гришук Лидия Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7118-0358>

Плужник-Гладырь Сергей Михайлович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2131-0003>

Ракипов Ильдар Марсович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3177-0724>

Иванов Юрий Эдуардович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9274-6333>

Камалов Герберт Леонович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3959-5000>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов Э.И., Яволовский А.А., Кукленко Е.А., Тимофеев О.С. *ХГС*. **1991**, *2*, 272–274. [Ivanov E.I., Yavolovskii A.A., Kuklenko E.A., Timofeev O.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 225–227.] doi 10.1007/BF00476763
2. Яволовский А.А., Иванов Ю.Э., Гришук Л.В., Кравцов В.Х., Фонарь М.С., Камалов Г.Л. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1202–1207. [Yavolovskii A.A., Ivanov Yu.E., Grishchuk L.V., Kravtsov V.Kh., Fonari M.S., Kamalov G.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1213–1217.] doi 10.1134/S1070428018080158
3. Зейфман Ю.В., Абдуганиев Ё.Г., Рохлин Е.М., Кнунянц И.Л. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1972**, *12*, 2737–2741. [Zeifman Yu.V., Abduganiev E.G., Rokhlin E.M., Knunaynz I.L. *Russ Chem Bull.* **1972**, *12*, 2667–2671.] doi 10.1007/BF00849836
4. Костяновский Р.Г., Шустов Г.В., Марков В.И. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1974**, *12*, 2823–2827. [Kostyanovsky R.G., Shustov G.V., Markov V.I. *Russ Chem Bull.* **1974**, *23*, 2725–2728.] doi 10.1007/BF00923717
5. Петухова В.Ю., Стреленко Ю.А., Лысенко К.А., Махова Н.Н. *Изв. РАН, сер. хим.* **2007**, *8*, 1491–1495. [Petukhova V.Yu., Strelenko Yu.A., Lyssenko K.A., Makhova N.N. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 1550–1554.] doi 10.1007/s11172-007-0241-7
6. Vedres A., Szantay Cs., Balogh Gy., Horvath J., Messter T. Заявка FI793307 (A) (**1980**). Финляндия.
7. Мартиросян З.А., Гунар В.И., Завьялов С.И. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1970**, *8*, 1841–1844. [Martirosyan Z.A., Gunar V.I., Zav'yalov S.I. *Russ. Chem. Bull.* **1970**, *19*, 1732–1735.] doi 10.1007/BF00996514
8. Kaznar B., Krizmanic I., Zinic M. *Nucleosides Nucleotides*. **1997**, *16*, 1067–1071. doi 10.1080/07328319708006134
9. Janeba Z., Balzarini J., Graciela A., Snoeck R., De Clercq E., Robins M.J. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 580–586. doi 10.1139/V06-041
10. Яволовский А.А., Гришук Л.В., Ракипов И.М., Степанов Д.Е., Иванов Ю.Э., Камалов Г.Л. *ХГС*. **2012**, *10*, 1598–1602. [Yavolovskii A.A., Grishchuk L.V., Rakipov I.M., Stepanov D.E., Ivanov Yu.E., Kamalov G.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *10*, 1487–1491.] doi 10.1007/s10593-013-1162-z
11. Яволовский А.А., Гришук Л.В., Бевзюк Е.И., Иванов Ю.Э., Степанов Д.Е., Плужник-Гладырь С.М., Камалов Г.Л. *ЖОХ*. **2014**, *84*, 777–781. [Yavolovskii A.A., Grishchuk L.V., Bevzyuk E.I., Pluzhnik-Gladyr S.M., Kamalov G.L. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 869–874.] doi 10.1134/S1070363214050156
12. Hurst D.T., Beautont C., Jones D.T.E., Kingsley D.A., Partridge J.D., Rutherford T.J. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1209–1219. doi 10.1071/CH9881209

## Specific Features of Tosylating the 2-Substituted Pyrimidine-4(3H)-ones Containing a Double Bond in the $\alpha$ -Position of the Side Chain

A. A. Yavolovskii, D. E. Stepanov, L. V. Grishchuk, S. M. Pluzhnik-Gladyr\*, I. M. Rakipov, Yu. E. Ivanov, and G. L. Kamalov

*A.V. Bogatskii Physicochemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine,  
Lustdorfskaya doroga, 86, Odessa, 65080 Ukraine  
\*e-mail: sergey\_pluzhnik@ukr.net*

Received May 14, 2021; revised May 28, 2021; accepted June 5, 2021

The reaction of 2-(1-hydroxyimino-2-oxo-2-phenylethyl)-6-R-pyrimidin-4(3H)-ones with an excess of *p*-toluenesulfochloride is carried out in two stages – at the first one the oxygen atom of the hydroxyimino group is tosylated and the second one is the oxygen atom of the amide fragment of the pyrimidine ring. The interaction of the obtained ditosylates with ethylenediamine replaces the sulfonyl group, located at position 2 of the pyrimidine ring. In the examples of 2-[1-benzoyl-2-(2-furyl)vinyl]-6-methylpyrimidin-4(3H)-one, 2-[2-(4-nitrophenyl)vinyl]-6-methylpyrimidin-4(3H)-one and 6-methyl-2-(2-oxo-2-phenylethylthio)pyrimidin-4(3H)-one the relationship between the structure of the substrate and the direction of the tosylation reaction is discussed.

**Keywords:** pyrimidine-4(3H)-ons, tosylation, pyrimidine-4-yl 4-methylbenzosulfonates, diaziridines

# N-НИТРОЗИРОВАНИЕ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 1-ОКСИЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРА

© 2021 г. С. Ю. Паньшина<sup>a, b, \*</sup>, А. А. Бакибаев<sup>a</sup>, А. А. Бородаенко<sup>a</sup>, В. С. Мальков<sup>a</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,  
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 36  
\*e-mail: janim\_svetatusik@mail.ru

<sup>b</sup> НАО «Карагандинский университет им. Академика Е.А. Букетова»,  
Казахстан, 100028 Караганда, ул. Университетская, 28

Поступила в редакцию 22.06.2021 г.

После доработки 10.07.2021 г.

Принята к публикации 14.07.2021 г.

Впервые получен ряд *N*-нитрозопроизводных гликольурилов с использованием нитрита натрия и 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) в качестве «зеленого» катализатора. Процедура *N*-нитрозирования достаточно проста в исполнении, проходит в водной гетерофазной среде без использования агрессивных кислот.

**Ключевые слова:** гликольурил, *N*-нитрозогликольурил, 1-оксиэтилидендифосфоновая кислота, катализатор, *N*-нитрозирование, гидантоин

**DOI:** 10.31857/S0514749221110069

## ВВЕДЕНИЕ

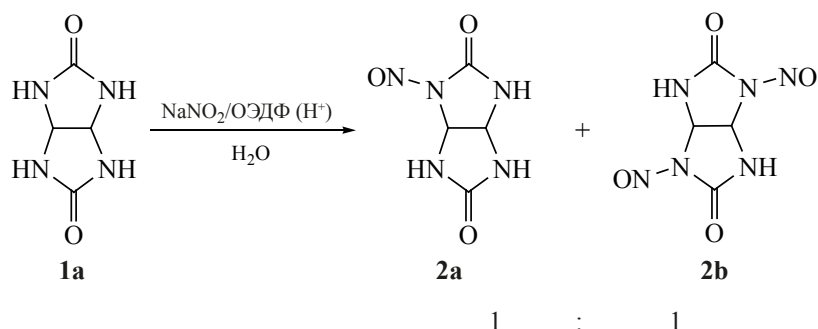
Реакции *N*-нитрозирования представляют особый интерес в органическом синтезе и биохимии [1]. Так *N*-нитрозосоединения используются в качестве лекарственных средств – «транснаитрозирующих агентов» [2], кроме того, *N*-нитрозосоединения используются в качестве промежуточных продуктов для синтеза различных органических соединений, содержащих N–N-фрагмент [2–5].

Ряд известных *N*-нитрозопроизводных гликольурила ограничивается лишь моно- (**2a**) и динитрозированными (**2b**) соединениями – обладающими вспенивающими свойствами и используемыми в производстве термопластичных полимеров [6]. Основным способом получения *N*-нитрозопроизводных соединений **2a**, **b** заключается во взаимодействии субстрата **1a** с нитритом

натрия в водном растворе с концентрированной минеральной кислотой при пониженной температуре [6, 7]. Известно [6], что при использовании азотной кислоты достигаются большие выходы **2a**, а другие кислоты, такие как серная, соляная или ледяная уксусная, резко понижают выход целевого продукта **2a**. Вышеперечисленные условия *N*-нитрозирования характеризуются высокой коррозионной активностью [2, 8].

1-Оксиэтилидендифосфоновая кислота (ОЭДФ) известна своими антикоррозийными свойствами и используется в качестве ингибитора солеотложений в водооборотных системах охлаждения промышленных предприятий и тепловых электростанций [9]. Нами ранее показано, что ОЭДФ продемонстрировала себя эффективным катализатором в реакциях конденсации [10, 11] и *N*-ацетилирования гликольурила **1a** [12]. В связи с вышесказанным целью данной работы было изуче-

Схема 1



ние потенциала применения ОЭДФ в качестве катализатора в синтезе ряда *N*-нитрозопроизводных гликольурилов (схема 1).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*N*-Нитрозирование гликольурила **1a** проводили аналогично методу [7], но вместо минеральной кислоты использовали ОЭДФ в двукратном избытке относительно субстрата **1a** (схема 1). По результатам данных ЯМР выделенных веществ обнаружено, что в этих условиях образуется смесь продуктов *N*-нитрозирования **2a**, **b**: *N*-мононитрозогликольурил **2a** и *N*-динитрозогликольурил **2b** в соотношении 1:1 в соответствии с их интегральной интенсивностью. Известно [13], что соотношение активных частиц в реакциях нитрозирования зависит от кислотности среды и природы применяемой минеральной кислоты. При проведении реакции в более мягкой кислоте (как в нашем случае – ОЭДФ), вероятно, основной диазотирующей частицей является нитрозацидий-катион  $\text{H}_2\text{NO}_2^+$ . Предполагаемый механизм реакции *N*-нитрозирования гликольурила **1a** представлен на схеме 2.

При классическом *N*-нитрозировании избыток минеральной кислоты необходим для растворения гликольурила **1a**, так как низкая растворимость последнего затрудняет эффективное проведение реакции. Одним из преимуществ использованного нами катализатора ОЭДФ является способность повышать растворимость гликольурила **1a** [12] за счет эффективной деструкции кристаллической упаковки, делая тем самым субстрат **1a** легкодоступным для реакции по атомам азота. Однако избыток ОЭДФ вызывает побочный процесс образования гидантоина **3** (схема 3) [10–12], что послужило основанием использования всего 2 экв ОЭДФ.

Реакцию *N*-нитрозирования гликольурила **1a** проводили при температуре от 0 до 5°C и при добавлении нитрита натрия в присутствии ОЭДФ разогревания смеси не наблюдали, а наоборот, после растворения  $\text{NaNO}_2$  в воде температура реакционной массы понижалась в среднем на 2°C.

Основным преимуществом предложенного метода является синтез целевого продукта в более мягкой и контролируемой реакционной среде, так

Схема 2

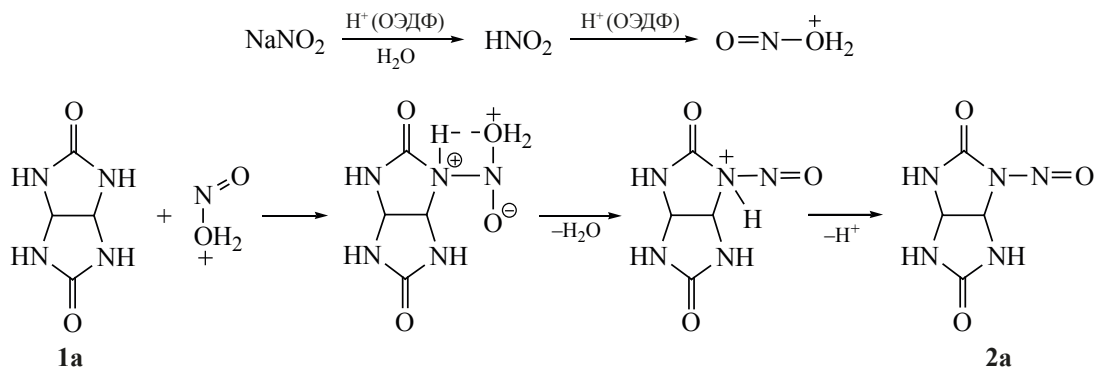
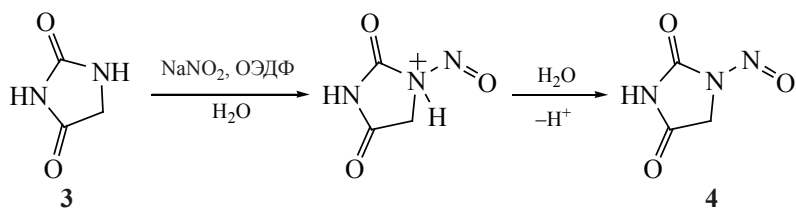




Схема 3



как не используются агрессивные кислоты и органические растворители, несмотря на сопоставимое время проведения реакции и сравнительно низкий выход дизамещенного *N*-нитрозогликольурида **2b** (на 14% меньше, чем в традиционных условиях (64%) [7]).

При анализе реакционного фильтрата (схема 1) методами ЯМР (дополнительные материалы) было найдено, что в реакционной массе, кроме ОЭДФ, присутствует гидантоин **3** [10–12] и *N*-нитрозогидантоин **4** (схема 3).

Примеров *N*-нитрозирования гидантоинов практически нет, несмотря на то, что нитрозогидантоины являются циклическими аналогами *N*-нитрозомочевин и представляют значительный интерес благодаря своей биологической активности [8].

Для расширения круга *N*-нитрозованных производных гликольурида **1a** нами осуществлено *N*-нитрозирование ряда гликольуридов **1b–f** в при-

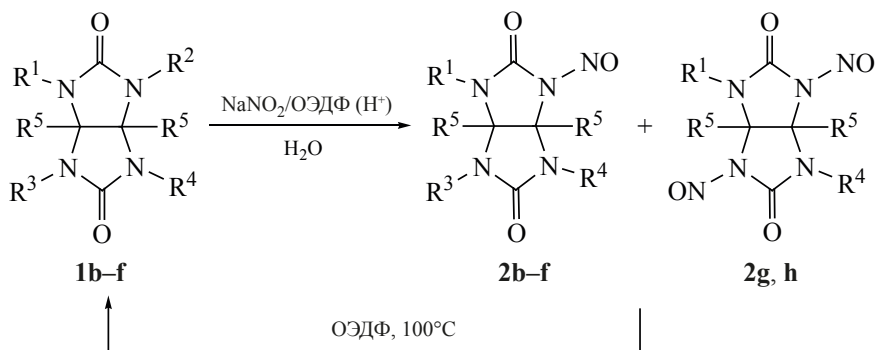
сутствие ОЭДФ в качестве кислотного катализатора (схема 4).

При *N*-нитрозировании 2,6-диметилгликольурида **1d** были выделены моно- (**2e**) (60%) и динитрозо- (**2h**) (31%) продукты светло-желтого цвета. При действии нитрита натрия в присутствии ОЭДФ на 2,8-диметилгликольурил **1f** динитрозопроизводный продукт не был получен, а выход моонитрозованного 2,8-диметилгликольурида **2f** составил 69%.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что *N*-моонитрозованные диметилгликольуриды **2e, f** растворимы в реакционной воде, что позволило проанализировать данные соединения методом масс-спектрометрии (дополнительные материалы), а *N*-динитрозопроизводный диметилгликольурил **2h** выпадает в осадок сразу после окончания реакции.

Найдено, что величины *m/z* фрагментарных ионов веществ **2e** и **2f** абсолютно совпадают, а отсут-

Схема 4



**1b**,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = CH_3$

**1c**,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Ph$

**1d**,  $R^1 = R^4 = H$ ,  $R^2 = R^3 = CH_3$ ,  $R^5 = H$

**1f**,  $R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = R^4 = CH_3$ ,  $R^5 = H$

**2c**,  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = CH_3$

**2d**,  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,  $R^5 = Ph$

**2e**,  $R^1 = R^4 = CH_3$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^5 = H$

**2f**,  $R^1 = R^3 = CH_3$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = H$

**2g**,  $R^1 = R^4 = H$ ,  $R^5 = CH_3$

**2h**,  $R^1 = R^4 = CH_3$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^5 = H$



стве различий для соединений **2e** и **2f**, вероятно, обусловлено сходством путей фрагментации исходных диметилгликольурилов **1d, f** [14].

Примечательно, что у продуктов **2e, f, h** температуры разложения достаточно близки и находятся в температурном интервале 191–193°C. Так, при достижении температуры 191°C вещества **2e, f, h** начинают разлагаться с выделением газообразных соединений, что, очевидно, обусловлено гетеролитическим разрывом N–N связи в соединениях **2e, f, h**.

1,5-Диметилгликольурил **1b** из-за развитой сети водородных связей [15] плохо растворим в водной среде и для перевода вещества **1b** в раствор необходимо его нагревать до температуры кипения вместе с ОЭДФ в течение 30 мин. После растворения вещества **1b** данный раствор резко охлаждают до 0°C и далее прибавляют нитрит натрия. В результате реакции образуются мононитрозированный **2c** (63%) и динитрозированный **2g** (36%) 1,5-диметилгликольурилы.

1,5-Дифенилгликольурил **1c** не вступает в реакцию N-нитрозирования в водной среде, что прежде всего обусловлено его низкой растворимостью, так как вещество **1c** находится на поверхности жидкости из-за его повышенной липофильности. Для увеличения смачиваемости соединения **1c** в реакционную смесь добавлена одна часть этанола. Этот прием позволил преодолеть данное препятствие и получить N-монозамещенный продукт **2d** (порошок зеленоватого оттенка) с выходом 10%. Следует отметить, что при использовании минеральной кислоты (HCl) N-нитрозированный 1,5-дифенилгликольурил **2d** не был нами получен.

В большинстве случаев N-нитрозопроизводные соединения неустойчивы [16] и при повышенных температурах (100°C) скорость их разложения возрастает (особенно в присутствии кислоты). Нами установлено, что при нагревании нитрозогликольурилов **2a–h** с 1 экв ОЭДФ вещества гидролизуются до исходных гликольурилов **1a–f** с разрывом N–N связи.

Отсутствие гидантоинов в реакционной массе гликольурилов **1b–f**, очевидно, связано с тем, что N- и C-замещение в веществах **1b–f** делает их менее склонными к деструкции [10].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **2a–h** сняты на ИК спектрометре Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific. Исследования образцов проводили методом нарушенного полного внутреннего отражения в области спектра от 400 до 4000 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР записывали на спектрометре «Bruker AVANCE III HD» (Bruker Corporation, Германия) с рабочей частотой 400 и 100 МГц для ядер <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соответственно. Для веществ **2a–h** использовали растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>, а для соединений **3, 4** (дополнительные материалы) – из реакционной массы растворитель Н<sub>2</sub>O–D<sub>2</sub>O. Внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Идентификацию веществ **2e, f** проводили методом газовой хромато-масс-спектрометрии на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS QP2020 (Shimadzu). Испытуемый раствор: ввод 1,5 мг образца в 1.5 мл смеси вода–ацетонитрил (2:1). Условия анализа: колонка капиллярная 5% фенил-, 95% диметилполисилоксан (HP-5MS), 30.0 м×0.25 мм, толщина пленки стационарной фазы 0.25 мкм. Температурный режим: 150.0°C – 1 мин; нагрев 10.0°C/мин до 290°C. Температура испарителя 290.0°C. Газ-носитель гелий, скорость потока 1.44 мл/мин, деление потока 1:5. Масс-спектрометрический детектор, электронная ионизация при атмосферном давлении (APCI). Режим регистрации положительных ионов. Состав подвижной фазы вода–ацетонитрил (1:1). Температура источника ионизации 200°C. Температура детектора 300°C. Напряжение на детекторе 0.2 кВ. Сканирующий режим в диапазоне *m/z* 68–328 а.е.м. Время детектирования 1.6–2 мин. Элементный анализ для веществ **2d, h** выполнен на элементном анализаторе CHNS-O Euro EA3000 (EuroVector, S.p.A.). Температуру плавления определяли в открытых капиллярах на приборе Buchi M560 (Büchi, Швейцария) для визуального определения точек плавления и кипения.

**2-Нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2a) и 2,6-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2b).** В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой, помещали 5.8 г (0.028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2.0 г (0.014 моль) гликольурила **1a**, смесь охлаждали до –5°C, затем

частями вносили 5.0 г (0.07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, далее нагревали до комнатной температуры и реакционную массу выдерживали при перемешивании 50 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ДМФА. Полученный порошок светло-желтого цвета представлял смесь *N*-мононитрозогликольурила **2a** и *N*-динитрозогликольурила **2b** в соотношении 1:1.

***N*-Мононитрозогликольурил (2a).** Выход 0.5 г (43%), т.разл. 198–200°C (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3245 ш (NH), 2994 с (CH), 1703 с (C=O), 1676 с (C=O), 1337–1452 ш (N=O), 1084–1144 ш (N–N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 5.34 д (1H, CHCH, *J* 8.0 Гц), 5.64 д (1H, CHCH, *J* 6.2 Гц), 7.76 с (1H, NH), 7.96 с (1H, NH), 9.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 62.1 (CHCH), 63.5 (CHCH), 152.3 (C=O), 160.6 (C=O). Найдено, %: C 28.01; H 2.90; N 40.73; O 28.31. C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 28.08; H 2.95; N 40.93; O 28.05. *M* 171.12.

***N*-Динитрозогликольурил (2b).** Выход 0.7 г (50%), т.разл. 198–200°C (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3351 ш (NH), 2927 с (CH), 1745 с (C=O), 1337–1494 ш (N=O), 1084–1144 ш (N–N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 5.63 с (2H, CHCH), 9.95 с (4H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 60.2 (CHCH), 152.0 (C=O). Найдено, %: C 24.01; H 2.00; N 42.03; O 31.96. C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 24.01; H 2.01; N 42.00; O 31.98. *M* 200.11.

**2,6-Диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2e) и 2,6-диметил-4,8-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2h).** В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой, помещали 5.8 г (0.028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2.4 г (0.014 моль) 2,6-диметилгликольурила **1d**, смесь охлаждали до –5°C, затем частями вносили 5.0 г (0.07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали 50 мин. Выпавшие кристаллы *N*-динитрозодиметилгликольурила **2h** отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили. Оставшуюся реакционную массу оставляли на

1 сут в холодильнике, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой, получали *N*-мононитрозодиметилгликольурил **2e**.

***N*-Динитрозодиметилгликольурил (2h).** Выход 0.33 г (31%), кристаллы светло-желтого цвета, т.разл. 191–193°C (H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2992 с (CH), 2925 с (CH<sub>3</sub>), 1713 с (C=O), 1450 ш (N=O), 1037–1111 ш (N–N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.89 с (6H, CH<sub>3</sub>), 5.65 с (2H, CHCH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 30.9 (CH<sub>3</sub>), 65.4 (CHCH), 152.1 (C=O). Найдено, %: C 31.31; H 3.59; N 36.93; O 28.17. C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 31.58; H 3.53; N 36.83; O 28.05. *M* 228.17.

***N*-Мононитрозодиметилгликольурил (2e).** Выход 1.1 г (60%), порошок светло-желтого цвета, т.разл. 191–193°C (H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3354 ш (NH), 2992 с (CH), 2925 с (CH<sub>3</sub>), 1713 с (C=O), 1675 с (C=O), 1344–1428 ш (N=O), 1037–1111 ш (N–N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.67 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.90 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.20 д.д (1H, CHCH, *J* 7.9, 2.2 Гц), 5.75 д (1H, CHCH, *J* 7.8 Гц), 8.10 д (1H, NH, *J* 2.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 28.2 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 63.8 (CHCH), 66.6 (CHCH), 151.5 (C=O), 159.3 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 200.1 (3.6) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 36.01; H 4.59; N 35.23; O 24.17. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 36.18; H 4.55; N 35.16; O 24.10. *M* 199.17.

**2,8-Диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2f).** В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой, помещали 5.8 г (0.028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2.4 г (0.014 моль) 2,8-диметилгликольурила **1f**, смесь охлаждали до –5°C, затем частями вносили 5.0 г (0.07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Реакционную массу оставляли на 1 сутки в холодном месте, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Выход 0.8 г (69%), порошок светло-желтого цвета, т.разл. 195°C (H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3243 ш (NH), 2992 с (CH), 2925 с (CH<sub>3</sub>), 1713 с (C=O), 1675 с (C=O), 1329–1450 ш (N=O), 1037–1111 ш (N–N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.12 с (6H, CH<sub>3</sub>), 5.25 д (1H, CHCH, *J* 4.4 Гц), 6.05 д (1H, CHCH, *J*

7.5 Гц), 8.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 30.9 (CH<sub>3</sub>), 57.3 (CHCH), 71.1 (CHCH), 152.3 (C=O), 159.4 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 200.1 (3.6) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 36.44; Н 4.37; N 35.04; O 24.15. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 36.18; Н 4.55; N 35.16; O 24.10.  $M$  199.17.

**1,5-Диметил-2-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2с) и 1,5-диметил-2,6-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2g).** В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой, помещали 5.8 г (0.028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2.4 г (0.014 моль) 1,5-диметилгликольурилы **1d**, смесь нагревали до полного растворения, затем охлаждали до  $-5^\circ\text{C}$  и частями вносили 5.0 г (0.07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ДМФА, получали смесь *N*-моонитрозо- (**2с**) и *N*-динитрозодиметилгликольурилы **2g** в соотношении 7:3 соответственно.

***N*-Моонитрозодиметилгликольурил (2с).** Выход 1.23 г (63%), порошок светло-желтого цвета, т.разл.  $250^\circ\text{C}$  (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3226 ш (NH), 2933 с (CH<sub>3</sub>), 1701 с (C=O), 1661 с (C=O), 1314–1425 ш (N=O), 1079–1142 ш (N–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.80 с (1H, NH), 8.14 с (1H, NH), 9.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 74.0 (CHCH), 78.1 (CHCH), 151.5 (C=O), 158.8 (C=O). Найдено, %: С 36.41; Н 4.30; N 34.90; O 24.39. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 36.18; Н 4.55; N 35.16; O 24.10.  $M$  199.17.

***N*-Динитрозодиметилгликольурил (2g).** Выход 0.35 г (36%), порошок светло-желтого цвета, т.разл.  $250^\circ\text{C}$  (ДМФА). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3225 ш (NH), 2933 с (CH<sub>3</sub>), 1701 с (C=O), 1314–1451 ш (N=O), 1079–1143 ш (N–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.61 с (6H, CH<sub>3</sub>), 10.20 с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>), 75.4 (CHCH), 150.5 (C=O). Найдено, %: С 31.61; Н 4.10; N 36.40; O 27.89. C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 31.58; Н 3.53; N 36.83; O 28.05.  $M$  228.17.

**1,5-Дифенил-2-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2d).** В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой, помещали 5.8 г (0.028 моль) ОЭДФ, 6 мл этанола и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 4.1 г (0.014 моль) 1,5-дифенилгликольурилы **1b**. Смесь нагревали до образования стойкой суспензии, затем охлаждали до  $-5^\circ\text{C}$  и частями вносили 5.0 г (0.07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и ацетоном. Выход 0.45 г (10%), порошок светло-зеленого цвета, т.разл.  $287\text{--}290^\circ\text{C}$  (H<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3232 ш (NH), 3064 с (CH), 2923 с (CH), 1818–2000 об (Ph), 1710 с (C=O), 1670 с (C=O), 1226–1446 ш (N=O), 1209 ш (N–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.08–7.11 м (10H, Ph), 8.57 с (1H, NH), 8.74 с (1H, NH), 10.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 80.1 (C–Ph), 83.5 (C–Ph), 127.0, 127.6, 127.9, 128.2, 128.5, 135.9, 136.3 (Ph), 157.3 (C=O), 159.8 (C=O). Найдено, %: С 59.61; Н 4.10; N 21.40; O 14.89. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.44; Н 4.05; N 21.66; O 14.85.  $M$  323.31.

## ВЫВОДЫ

Впервые с использованием ОЭДФ был получен ряд *N*-нитрозопроизводных гликольурилов **2a–h** – монозамещенных **2a–f** и дизамещенных **2b, g, h** продуктов – с использованием коммерчески легкодоступной кислоты (ОЭДФ) в качестве катализатора. Установлено, что при соотношении субстрата к ОЭДФ 1:2 получают преимущественно *N*-моонитрозозамещенные гликольурилы **2a–f**. *N*-Нитрозогликольурилы **2a–h** были выделены с выходами 10–70%, а сравнительно низкий выход *N*-нитрозодифенилгликольурилы **2d** обусловлен низкой растворимостью исходного субстрата **1c** в воде. Процедура синтеза достаточно проста в исполнении, проходит в водной гетерофазной среде, что свойственно для процессов *N*-нитрозирования [4, 6], без использования агрессивных кислот.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Паньшина Светлана Юрьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6824-2645>

Бакибаев Абдигали Абдиманатович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3335-3166>

Бородаенко Ангелина Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7940-8778>

Мальков Виктор Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4532-2882>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mao Zh., Jiang H., Li Z., Zhong C., Zhang W., Liu Z. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4533–4538. doi 10.1039/C7SC00416H
- Borikar S.P., Paul V. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 654–660. doi 10.1080/00397910903009448
- Zolfigol M.A., Arash M.B., Choghamarani G., Keypour H., Salehzadeh S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1161–1166. doi 10.1081/SCC-100103999
- Choghamarani A.Gh., Goudarziafshar H., Rezaee S. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 415–419. doi 10.1016/j.ccllet.2008.12.044
- Nakajima, M., Warner J.C., Anselme J.P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2619–2622. doi 10.1016/S0040-4039(01)81245-4
- Horst P.W. Пат. US3121066A (1964), США. *С.А.* **1960**, *60*, 12021a.
- Бакибаев А.А., Мамаева Е.А., Яновский В.А., Быстрицкий Е.Л., Яговкин А.Ю. *Препаративные методы синтеза азотсодержащих соединений на основе мочевины*. Томск: Аграф-Пресс, **2007**, 135–136.
- Klimavichyus K.A.V., Lutsenko V.V., Paulauskaiyte G.V., Mikul'skis P.P., Bal'chitis G.A., Ionushauskas S.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *20*, 1160–1162. doi 10.1007/BF00503612
- Кабачник М.И., Медведь Т.Я., Дятлова Н.М., Рудомино М.В. *Усп. хим.* **1974**, *43*, 1554–1574. [Kabachnik M.I., Medved' T.Ya., Dyatlova N.M., Rudomino M.V. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 733–744.] doi 10.1070/RC1974v043n09ABEH001851
- Bakibaev A., Uhov A., Malkov V., Panshina S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 1–9. doi 10.1002/jhet.4132
- Паньшина С.Ю., Пономаренко О.В., Бакибаев А.А., Мальков В.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1836–1844. [Panshina, S.Yu., Ponomarenko O.V., Bakibaev A.A., Malkov V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2067–2073.] doi 10.1134/S1070428020120039
- Бакибаев А.А., Паньшина С.Ю., Хоанг Н.Ф., Кургачев Д.А., Ухов А.Э., Мальков В.С., Жуманов К.Б. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 74–82. [Bakibaev A.A., Panshina S.Yu., Hoang N.F., Kurgachev D.A., Ukhov A.E., Malkov V.S., Zhumanov K.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 58–63.] doi 10.1134/S10704280201010085
- Turney T.A., Wright G.A. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 497–513. doi 10.1021/cr50027a004
- Kurgachev D.A., Kotelnikov O.A., Novikov D.V., Kusherbaeva V.R., Gorbin S.I., Tomilova E.V., Zhaksynbaeva A., Dementeva N.B., Malkov V.S., Bakibaev A.A. *Chromatographia.* **2018**, *81*, 1431–1437. doi 10.1007/s10337-018-3599-9
- Паньшина С.Ю., Пономаренко О.В., Бакибаев А.А., Мальков В.С. *ЖСХ.* **2020**, *61*, 1389–1432. [Panshina S.Yu., Bakibaev A.A., Ponomarenko O.V., Malkov V.S. *J. Struct. Chem.* **2020**, *61*, 1315–1355.] doi 10.1134/S0022476620090012
- Brienza M., Manasfi R., Sauvetre A., Chiron S. *Water Res.* **2020**, *185*, 116293. doi 10.1016/j.watres.2020.116293



# ***N*-Nitrosation of Glycolurils in the Presence of 1-Oxyethylidenedephosphonic Acid as a Catalyst**

**S. Yu. Panshina<sup>a, b, \*</sup>, A. A. Bakibaev<sup>a</sup>, A. A. Borodaenko<sup>a</sup>, and V. S. Malkov<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> National Research Tomsk State University, prosp. Lenina, 36, Tomsk, 634050 Russia

\*e-mail: janim\_svetatusik@mail.ru

<sup>b</sup> NAO Karaganda University named after Academician E.A. Buketova,  
ul. Universitetskaya, 28, Karaganda, 100028 Kazakhstan

Received June 22, 2021; revised July 10, 2021; accepted July 14, 2021

In this work, for the first time, a number of *N*-nitrosoderivatives of glycolurils were obtained using sodium nitrite and 1-hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP) as a “green” catalyst. The procedure was carried out in an aqueous heterophase medium without the use of aggressive acids.

**Keywords:** glycoluril, *N*-nitrosoglycoluril, 1-hydroxyethylidene diphosphonic acid, catalyst, *N*-nitrosation, hydantoin

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ПРОПИНИЛОКСИРАНА

© 2021 г. М. Д. Исобаев<sup>a, \*</sup>, И. У. Файзилов<sup>a</sup>, Т. Х. Абдуллаев<sup>b</sup>, М. И. Джумаева<sup>b</sup>

<sup>a</sup> ГОУ Таджикиский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино,  
Таджикистан, 734003 Душанбе, просп. Рудаки, 139

\*e-mail: [coordin@yandex.ru](mailto:coordin@yandex.ru)

<sup>b</sup> ГНУ Институт химии им. В.И. Никитина Национальной АН Таджикистана,  
Таджикистан, 734063 Душанбе, ул. Айни, 299/2

Поступила в редакцию 24.05.2021 г.

После доработки 14.06.2021 г.

Принята к публикации 18.06.2021 г.

Представлен наиболее вероятный механизм раскрытия оксиранового цикла пропинилоксирана (3-этинил-1,2-эпоксипропана). В результате перегруппировки образуется смесь *Z*- и *E*-изомеров ениновых спиртов. На основе данных ПМР и квантовохимических расчетов показано наличие в *Z*-изомере внутримолекулярных взаимодействий между  $\pi$ -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном ОН-группы в шестичленном цикле.

**Ключевые слова:** пропинилоксиран, ениновый спирт, ПМР, внутримолекулярная водородная связь (ВВС), квантовохимические расчеты

**DOI:** 10.31857/S0514749221110070

### ВВЕДЕНИЕ

Ацетиленсодержащие соединения обладают уникальными химическими свойствами, что в значительной мере обусловлено строением тройной связи. В пространстве, ограниченном ацетиленовой связью, создается избыток электронной плотности  $\pi$ -электронов, вследствие чего ацетиленовая связь может выступать в качестве донора при образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС) [1–4]. Так, при анализе продуктов метаболизма лекарственного средства «Карбатин» было выявлено, что в стабилизации промежуточного комплекса существенную роль играет внутримолекулярная водородная связь, включающая протон ОН-группы и ацетиленовую связь [5].

В реакции Фаворского ацетиленовая связь активируется за счет образования промежуточных  $\pi$ -комплексов с щелочными металлами [6].

Таким образом, круг меж- и внутримолекулярных взаимодействий, в которых ацетиленовая

связь играет важную роль, довольно широк, а исследование прочности различных типов внутримолекулярных взаимодействий с участием ацетиленовой связи, влияние ВВС на конформационную стабильность и биологическую активность непредельных соединений представляет определенный интерес для стереохимии непредельных соединений.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты исследований по стереохимии ениновых производных, т.е. соединений, в которых ацетиленовая и этиленовая связи сопряжены. В этом контексте проведен анализ конформационных равновесий, характер и тип внутримолекулярных взаимодействий с участием ацетиленовой связи с применением метода ПМР и квантовохимических расчетов.

Исходное соединение этого класса образуется в результате внутримолекулярной перегруппировки



пропинилоксирана (3-этинил-1,2-эпоксипропана) – продукта взаимодействия 2-хлорметилоксирана с ацетиленидом лития, в результате перегруппировки которого образуются *Z*- и *E*-изомеры енинового спирта.

Так как прямых указаний на механизм данной перегруппировки в литературе отсутствует, проведен детальный анализ конформационного состояния 3-этинил-1,2-эпоксипропана, соединения, участвующего в образовании енинового спирта.

На примере 3-этинил-1,2-эпоксипропана мы имеем случай, когда две электронно-избыточные группировки – оксирановый цикл и ацетиленовая группа находятся вблизи друг к другу и могут оказывать влияние на стереохимию и направление структурной перестройки молекулы.

В работе [7] сообщалось, что при взаимодействии 2-хлорметилоксирана с ацетиленидом лития в жидком аммиаке, образующийся ацетиленсодержащий оксиран спонтанно трансформируется в смесь *Z*- и *E*-изомеров енинового спирта (2-пентен-4-ин-1-ола). Авторами данной работы высказано предположение, что после замещения атома хлора на ацетиленовый радикал спонтанно происходит внутримолекулярная перегруппировка, приводящая к раскрытию цикла. Однако, авторами не установлен механизм данной перегруппировки и не определены факторы, способствующие раскрытию эпоксидного цикла.

Процентное соотношение *Z*- и *E*-изомеров, образующихся в результате молекулярной перегруппировки в нашем случае, которое рассчитано по интегральной интенсивности сигналов спектров ПМР составляет 47%:53%, с преобладанием *E*-изомера. Общая схема образования *Z*- и *E*-изомеров енинового спирта может быть представлена схемой 1.

Распределение электронной плотности можно отнести к определяющим факторам, которые вносят вклад в структурную перестройку молекулы. В связи с этим нами проведен квантовохимический расчет распределения электронной плотности в молекуле интермедиата – 3-этинил-1,2-эпоксипропана, с целью определения направления и возможных путей молекулярной перегруппировки [8].

Получены данные по индексу электронной плотности на атомах углерода, кислорода и водорода, которые представлены в табл. 1. Для удобства сквозная нумерация атомом начинается от атомов составляющих трехчленный цикл и далее к атомам, составляющих открытую углеродную цепь.

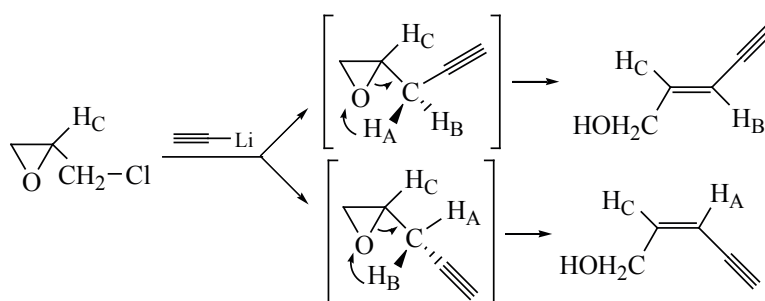
Анализ данных, представленных в табл. 1, показывает, что среди углеродных атомов наибольшей электронной плотностью обладает углеродный атом, обозначенный как C<sup>7</sup>.

Заряд этого атома составляет –0.539029 и даже несколько превышает заряд атома кислорода –0.413732.

Связанные с углеродным атомом C<sup>7</sup> атомы водорода H<sup>8</sup> и H<sup>9</sup> имеющие положительный заряд +0.234169 и +0.247336 соответственно, который заметно превышает заряд протонов оксиранового цикла: +0.214935, +0.204107, +0.209380 и близки по этому показателю к терминальному ацетиленовому атому водорода H<sup>12</sup> имеющему заряд +0.243102 и обладающему, как известно, кислотными свойствами.

Хорошо известно, что терминальный ацетиленовый протон способен замещаться щелочными металлами и образовывать соответствующие соли. Близость величин положительного заряда у

Схема 1



**Таблица 1.** Расчетная электронная плотность атомов, составляющих 2-(пропинил-2)оксирана в единицах а.е.з.

Атомы и их нумерация на молекулярной модели	Малликовны заряды атомов (а.е.з.)	Молекулярная модель 3-этинил-1,2-эпоксипропана
C (1)	-0.191753	
C (2)	0.000215	
C (7)	<b>-0.539029</b>	
C (10)	0.150901	
C (11)	-0.359631	
O (3)	<b>-0.413732</b>	
H (4)	0.204107	
H (5)	0.209380	
H (6)	0.214935	
H (8)	<b>0.234169</b>	
H (9)	<b>0.247336</b>	
H (12)	0.243102	

метиленовых протонов Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup>), связанных с углеродным атомом С<sup>7</sup> и заряда терминального атома водорода, позволяет сделать вывод, что в молекуле 3-этинил-1,2-эпоксипропана у протонов Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup> имеются кислотные свойства и высокая подвижность.

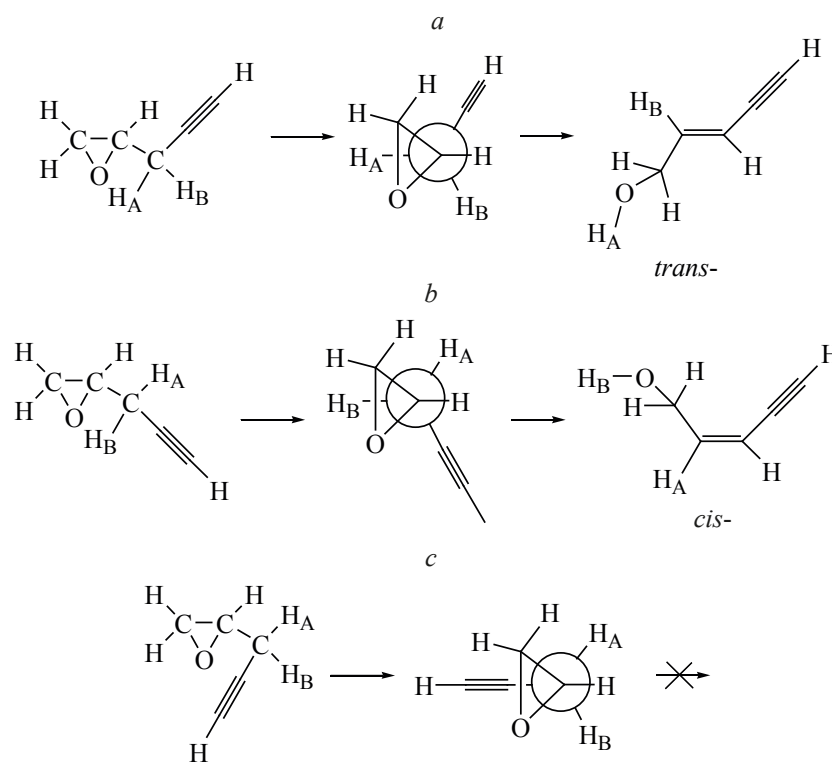
В связи с этим, в случае 3-этинил-1,2-эпоксипропана можно допустить возможность миграции протонов Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup> в сторону атома кислорода при

**Таблица 2.** Молекулярные модели и расчетные минимумы энергии для 2-(пропинил-2)оксирана и *Z*- и *E*-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ола

Структурная формула	$E_{\min}$ , кДж/моль	Молекулярная модель
	$-702.7847 \times 10^3$	
	$-702.8311 \times 10^3$	
	$-702.8359 \times 10^3$	

молекулярной перегруппировке. Инициировать этот процесс может электростатическое взаимодействие, возникающее между атомом кислорода (О<sup>3</sup>, заряд  $-0.413732$ ) и протонами Н<sup>8</sup> заряд  $+0.234169$  и Н<sup>9</sup> заряд  $+0.247336$ .

Молекулярные модели, расчетные минимумы энергии изомеров и рассчитанный минимум энергии для трех молекулярных структур, представленных в табл. 2 показывают, что молекула



**Рис. 1.** Ньюменовские проекции наиболее вероятных конформаций 2-(пропинил-2)оксирана с расположением метиленовых протонов относительно атома кислорода

3-этинил-1,2-эпоксипропана обладает меньшей стабильностью, вследствие избытка энергии, по сравнению с изомерными структурами, и имеет возможность трансформироваться в изомерные ениновые спирты.

Наиболее вероятные конформации, в которых протоны Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup> сближены с атомом кислорода, представлены в Ньюменовских проекциях на рис. 1.

Из представленных возможных конформаций, молекулярная перегруппировка может иметь место лишь в конформациях *a* и *b*, где атом кислорода сближен с протоном Н<sub>А</sub> или Н<sub>В</sub> (рис. 1). Ацетиленовая группа в конформации *c* участия в молекулярной перегруппировке принимать не может, т.к. не является донором протона.

Вероятность образования каждого из изомеров определяется, по-видимому, величиной положительного заряда на протонах Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup>. Используя данные, представленные в табл. 1, определено, что отношение величин единиц зарядов протонов Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup> коррелирует с выходом *Z*- и *E*-изомеров,

рассчитанного по спектрам ПМР. Если принять сумму единиц зарядов протонов Н<sup>8</sup> и Н<sup>9</sup> за 100%, то на долю протона Н<sup>9</sup> выпадает 51.4%, а на долю Н<sup>8</sup> 48.6%. Таким образом, можно с определенной долей вероятности утверждать, что при молекулярной перегруппировке вероятность образования *Z*- и *E*-изомеров будет следовать указанному выше соотношению. На практике, определенное по спектрах ПМР соотношение изомеров близко к расчетному и составляет 53%:47%.

Важным показателем, определяющим взаимное расположение атомов и групп в конформациях, является диэдральный угол. В конформации *a* данный угол составляет  $\varphi$  84°, что обеспечивает максимальное сближение атома кислорода и протона Н<sup>9</sup>, а расстояние между атомами кислорода О<sup>3</sup> и водорода Н<sup>9</sup> составляет 2.62 Å.

В конформации *b*, при величине угла  $\varphi$  –85° максимально приближенным к кислороду оказывается Н<sup>8</sup>, а расстояние между атомами кислорода О<sup>3</sup> и водорода Н<sup>8</sup> составляет 2.64 Å. В комплексе данные по диэдральному углу и расстоянию меж-

ду протонами метиленовой группы и атомом кислорода так же указывают на большую вероятность образования *E*-изомера.

Исходя из полученных для конформаций *a* и *b* расчетных данных по взаимной удаленности атома кислорода  $O^3$  и протонов метиленовой группы можно полагать, что они находятся на расстоянии соизмеримым с расстоянием необходимым для образования водородной связи, а образование внутримолекулярной водородной связи является инициатором внутримолекулярной перегруппировки.

Из двух изомеров ениновых спиртов *Z*-изомер обладает большей энергетической стабильностью т.к. его минимум энергии меньше, чем у *E*-изомера.

В спектрах ПМР *Z*- и *E*-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ола сигналы ацетиленовых протонов различаются на 0.33 м.д. Магнитная анизотропия ацетиленовой связи является основным фактором, ответственным за аномальный химический сдвиг в спектрах ПМР протонов и групп в зависимости от их расположения в пространстве относительно ацетиленовой группы [9–11].

Различие в химических сдвигах сигналов ацетиленовых протонов в случае *Z*- и *E*-изомеров 2-пентен-4-ин-1-ола является следствием образования внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между  $\pi$ -электронным облаком ацетиленовой связи и протоном ОН-группы в ненапряженном шестичленном цикле.

Квантовохимический расчет и молекулярные модели свидетельствуют о том, что в структуре *Z*-изомера взаимное расположение протона гидроксильной группы и ацетиленовой связи находится на расстоянии в пределах 2.09 Å, достаточном для образования ВВС.

При возникновении внутримолекулярной водородной связи часть электронной плотности ацетиленовой связи переносится на протон гидроксильной группы, вследствие чего магнитноанізотропные свойства ацетиленовой связи в *Z*-изомере уменьшаются.

Полагая, что магнитная анизотропия ацетиленовой связи в *E*-изомере не подвержена внешним воздействиям, можно принять химический сдвиг ацетиленового протона в *E*-изомере ( $\delta$  2.65 м.д.)

как соответствующий истинному значению химического сдвига, не подтвержденного внешним воздействием.

Исходя из такого постулата, удается рассчитать какая часть электронной плотности ацетиленовой связи, передается на образование ВВС и обуславливает сдвиг в слабое поле сигнала от аналогичного протона в *Z*-изомере.

Расчет показывает, что разница в величине химического сдвига в 0.33 м.д. соответствует снижению до 14% электронной плотности ацетиленовой связи.

Образование ВВС в *Z*-изомере так же прослеживается по протонам оксиметиленовой группы. При отсутствии ВВС константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов оксиметиленовой группы ( $OCH_2$ ) с протонами  $H_A$  и  $H_B$  этиленовой связи в обоих изомерах следует ожидать эквивалентными или близкими по значениям. Однако, в спектрах ПМР наблюдается существенное различие КССВ ( $OCH_2$ ) с протонами  $H_A$  и  $H_B$  этиленовой связи в обоих изомерах.

Как следует из спектра ПМР, близлежащий к оксиметиленовой группе протон  $H_B$  *Z*-изомера имеет КССВ с  $OCH_2$  группой  $J_{CH_2-H_B}$  6.0 Гц, а *E*-изомере  $J_{CH_2-H_B}$  4.0 Гц.

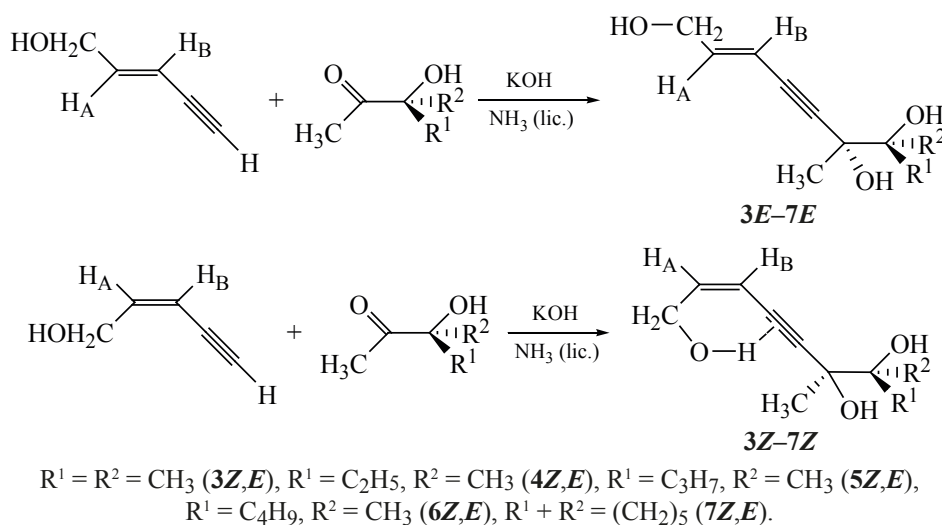
Такое различие в значениях КССВ указывает на то, что ориентация протонов оксиметильной группы относительно протона  $H_B$  в обоих изомерах различна как следствие наличия ВВС в *Z*-изомере.

Отнесение сигналов от протонов  $H_A$  и  $H_B$  проведено на основе их КССВ с протонами оксиметиленовой группы ( $OCH_2$ ). В данном случае только протон, обозначенный как  $H_B$  слабopольной части *a* и *b* – системы имеет характерную триплетную структуру.

В *Z*-изомере енинового спирта при частичном переносе электронной плотности ацетиленовой связи на протон гидроксильной группы при образовании ВВС следует ожидать изменение кислотности терминального протона.

Найдено, что в условиях реакции Фаворского т.е. взаимодействия ацетиленовых производных с кетоспиртами выход ениновых триолов *Z*-изомера несколько меньше по сравнению с выходом триолов *E*-изомера [6].

Схема 2



Ениновые триолы **3Z,E-7Z,E** являются геометрическими изомерами и представляют интерес в качестве биологически активных соединений. Синтез ениновых триолов **3Z,E-7Z,E** осуществлен путем конденсации соответствующих оксикетонов с *Z*- и *E*-изомерами 2-пентен-4-ин-1-ола в соответствии со схемой 2.

Реакцию проводили в среде жидкого аммиака в пределах температуры от  $-30$  до  $-35^\circ\text{C}$ , в присутствии порошкообразного едкого кали, количество которого брали из расчета 2 моля на моль исходного енинового спирта.

В ИК спектрах синтезированных соединений имеются полосы поглощения в области  $3350\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ , характерные для валентного колебания группы OH, полосы поглощения в областях  $1050\text{--}1090$  и  $1125\text{--}1180\text{ см}^{-1}$ , соответствующие колебаниям C–O первичных и третичных гидроксильных групп. Полосы поглощения в области  $2100\text{--}2250\text{ см}^{-1}$  в спектрах характеризуют колебания ацетиленовой связи, поглощения в области  $1620\text{--}1640\text{ см}^{-1}$  относятся к валентным C=C колебаниям.

Наличие трех гидроксильных групп предполагает возможность внутримолекулярных взаимодействий по типу водородных связей. Возможные варианты таких взаимодействий показаны на структурных формулах, представленных в табл. 3.

Соединения **3Z,E-7Z,E** исследованы на желчегонную активность на наркотизированных кошках

(этаминал натрия 50 мг/кг) по известной методике [12, 13].

Результаты исследований, представленные в виде диаграмм на рис. 2 свидетельствуют, что активность *E*-изомеров ениновых производных до 10% выше по сравнению с активностью *Z*-изомера (в процентном соотношении 56%:44% в случае соединений **4Z,E** и 54.5%:45.5% в случае соединений **6Z,E**).

Указанное различие в активности *Z*-, *E*-изомеров следует отнести к различию в характере внутримолекулярных взаимодействий в молекулах. Как показали эксперименты, ениновые триолы по своей желчегонной активности превосходят дегидрохолевую кислоту на 60–90%, а по широте фармакологического действия – более чем в 2.5 раза.

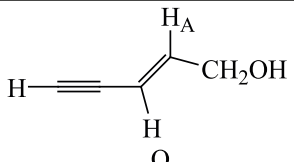
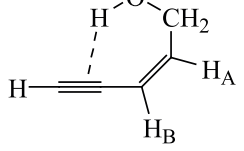
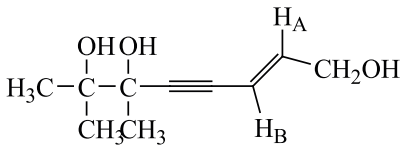
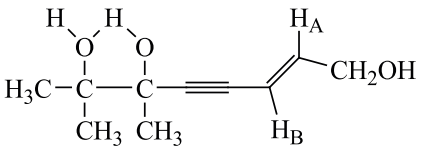
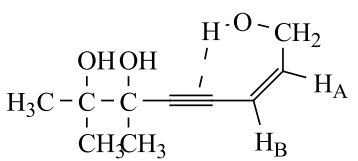
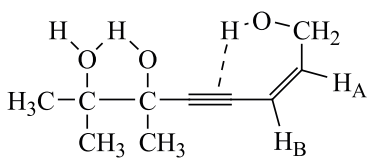
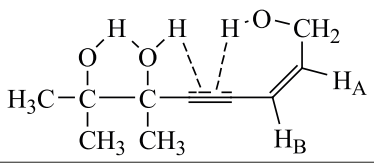
Вместе с тем, другим положительным моментом является то, что в отличие от дегидрохолевой кислоты ениновые триолы хорошо растворимы в воде и практически нетоксичны.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записывали на спектрометре «Bruker AM-300» в растворе  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – TMS. ИК спектры записывали на спектрофотометре «Perkin-Elmer Spectrum-65» в интервале  $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ . Элементный анализ выполняли на анализаторе «Perkin-Elmer-2400».

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на стандарт-

**Таблица 3.** Структурная формула, расчетная минимальная энергия соединений и соотношение *Z*- и *E*-изомеров (%)

Соединение	Структурная формула	$E_{\min}$ , кДж/моль	$\Delta E_{\min}$ , кДж/моль	Соотношение <i>Z</i> - и <i>E</i> -изомеров, %
<b>1E</b>		$-702.7862 \times 10^3$	18.93389	53
<b>1Z</b>		$-702.8359 \times 10^3$		
<b>3E</b>		$-160.8650 \times 10^4$	16.00	63
		$-160.8666 \times 10^4$		
<b>3Z</b>		$-160.8688 \times 10^4$	–	37
		$-160.8680 \times 10^4$	8.00	
		$-160.8674 \times 10^4$	14.00	

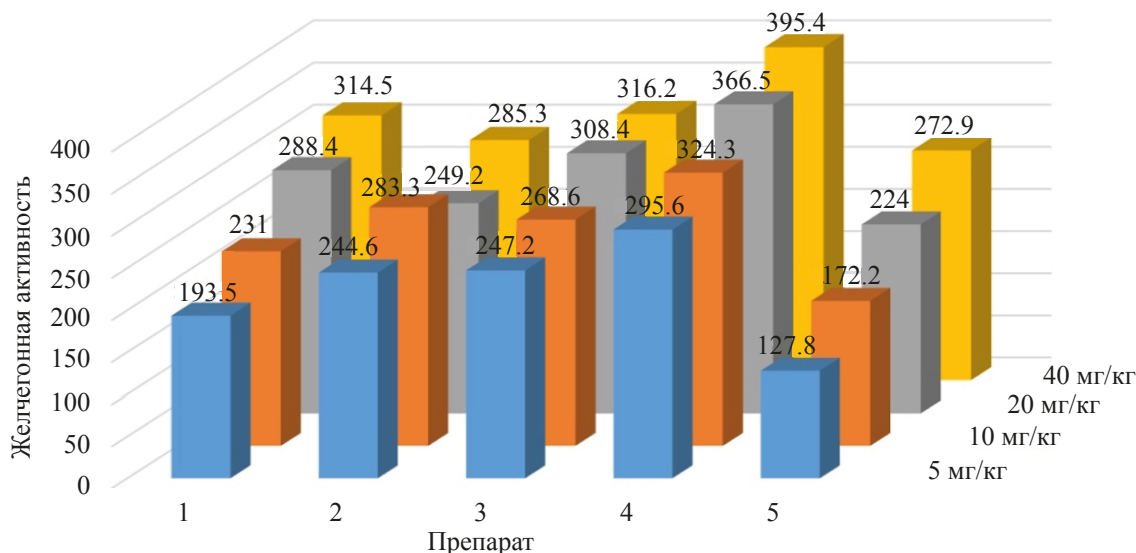
ных пластинок «Silofol UV–254» элюенты – бензол–спирт, 2:1, спирт–хлороформ, 3:1, проявляли парами йода.

**Ениновый спирт (1*Z,E*).** *Z*- и *E*-2-Пентен-4-ин-1-ол, т.кип. 71–73°C (19 мм. рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4930. Получен конденсацией эпихлоргидрина с ацетиленом лития в среде жидкого аммиака по методике, описанной Джонсом [7]. По данным анализа спектров ПМР соотношение *Z*- и *E*-изомеров, составляло соответственно 47%:53%.

**Кетоспирты (2–5).** Получены гидратацией соответствующих ацетиленовых спиртов по Кучерову [4].

**Ениновые триолы 3*Z,E*–7*Z,E*** (общая методика). В 20 мл безводного эфира добавляли 0.15 моль енинового спирта по каплям в течение 1 ч при сильном перемешивании к эмульсии 14 г порошкообразного едкого кали в 200 мл жидкого аммиака. Перемешивали 1–2 ч, затем в реакционную смесь в течение 3 ч по каплям прибавляли 0.15 моля соответствующего оксикетона, раство-





**Рис. 2.** Диаграмма по желчонной активности (%) геометрических изомеров ениновых триолов и дегидрохолевой кислоты от их дозы (мг/кг) при внутривенном пути введения препарата на кошках в остром опыте

ренного в 30 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 10–12 ч и оставляли до полного испарения аммиака. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от водно-щелочного, который экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализацию реакционной смеси проводили углекислотой, сушили сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали соответствующие смеси геометрических изомеров, колоночным хроматографированием которых на силикагеле получали индивидуальные *Z*- и *E*-изомеры.

Индивидуальность ениновых триолов подтверждали тонкослойной хроматографией в соответствующих системах на пластинках «Silufol».

**Пример:** синтез *Z*- и *E*-6,7-диметил-2-октен-4-ин-1,6,7-триолов. В 20 мл безводного эфира прибавляли 12.3 г (0.15 моль) енинового спирта по каплям в течение 1 ч при сильном перемешивании к эмульсии 14 г порошкообразного едкого кали в 200 мл жидкого аммиака. Перемешивали в течение 1–2 ч, затем в реакционную смесь в течение 3 ч по каплям прибавляли 15.3 г (0.15 моль) 3-метил-3-окси-2-бутанона в 30 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивали еще 10–12 ч и оставляли до полного испарения аммиака, после чего к полученной массе добавили

100 мл эфира. Образовавшийся комплекс разлагали водой, эфирный слой отделяли от водно-щелочного. Экстрагирование водно-щелочного раствора эфиром продолжали несколько раз. Эфирные вытяжки объединяли, нейтрализовали углекислотой и сушили прокаленным сернокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме и получали:

первая фракция – исходные вещества 5.2 г;

вторая фракция – 18.5 г (67%) с т.кип. 154–158°C (1 мм. рт.ст.) оказалась смесью геометрических изомеров с соотношением *Z*:*E* = 26%:74% (по данным спектров ПМР).

Для получения индивидуальных геометрических изомеров 6 г смеси изомеров разделяли в хроматографической колонке с силикагелем, который брали из расчета 100 г на 1 г вещества. Элюировали *Z*- и *E*-изомеры с использованием элюента хлороформ–эфир, 3:2.

## ВЫВОДЫ

Механизм раскрытия эпоксидного цикла и направление внутримолекулярной перегруппировки 3-этинил-1,2-эпоксипропана, а также соотношение *Z*- и *E*-изомеров енинового спирта – продукта молекулярной перегруппировки определяется характером распределения электронной плотности,

внутримолекулярных взаимодействий по типу водородных связей гидроксильных групп, относительного расположения метиленовых протонов в открытой цепи и кислорода цикла.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минэкономики и торговли Республики Таджикистан (проект ГР № 0116 ЕО 00547).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исобаев Музафар Джумаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5664-1956>

Файзилов Икром Усманович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6087-1735>

Абдуллаев Тохир Хасанбаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2630-8540>

Джумаева Мичгона Исломидиновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1066-8728>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nemes C.T., Laconsay C.J., Galbraith J.M.. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, *20*, 20963–20969. doi 10.1039/c8cp03920h
2. Вийе Г.Г. *Химия ацетиленовых соединений*. М.: Химия. **1973**, 58–60.
3. Москва В.А. *Соросовский образовательный ж.* **1999**, *2*, 58–64.
4. Файзилов И.У., Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х., Хайдаров К.Х. *Изв. Акад. наук Р. Таджикистан*. **2014**, *155*, 26–29.
5. Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х., Абдуллаев Т.Х., Турдалиев М.З., Мавлонов Б.Г., Джумаева М.И. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 391–399. [Isobaev M.D., Pulatov E.Kh., Abdullaev T.Kh., Turdaliyev M.Z., Mavlonov B.G., Ju-maeva M.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 369–375.] doi 10.31857/S0514749221030071
6. Темкин О.Н. *Соросовский образовательный ж.* **2001**, *6*, 32–41.
7. Haynes L.J., Hilbron J., Jones E.R.H., Sondheimer F. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1583–1593.
8. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A. Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cos-si M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsu-ji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Ki-tao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Mar-tin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A., *Gaussian 03*, Revision A.1, Gaussian Inc., Pittsburgh, **2003**.
9. Исобаев М.Д. Дисс. ... докт. хим. наук. Душанбе. **1997**.
10. Исобаев М.Д., Венгер Э.Ф., Абдуллаев Т.Х., Глазунова Е.М. *Докл. АН Респ. Тадж.* **1994**, *37*, 35–41.
11. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Мавлонов Б.Г., Абдуллаев Т.Х. *Изв. АН. Сер. хим.* **2018**, *67*, 1106–1109. [Pulatov E.Kh., Isobaev M.J., Mavlonov B.G., Abdullaev T.Kh. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 1106–1109.] doi 10.1007/s11172-018-2188-2
12. Сабиров С.С., Файзилов И.У., Хайдаров К.Х., Алиджонов У. А.С. 1072409 (**1983**). СССР.
13. Сабиров С.С., Файзилов И.У., Хайдаров К.Х., Алиджонов У. А.С. 1128548 (**1984**). СССР.

# On the Problem of the Propynyloxirane Reloading Mechanism

M. D. Isobaev<sup>a, \*</sup>, I. U. Fayziilov<sup>a</sup>, T. Kh. Abdullaev<sup>b</sup>, and M. I. Jumaeva<sup>b</sup>

<sup>a</sup> State Educational Institution Tajik State Medical University named by after Abuali ibni Sino, prosp. Rudaki, 139, Dushanbe, 734003 Tajikistan

\*e-mail: [coordin@yandex.ru](mailto:coordin@yandex.ru)

<sup>b</sup> State Scientific Institution Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin of the National Academy of Sciences of Tajikistan, ul. Ayni, 299/2, Dushanbe, 734063 Tajikistan

Received May 24, 2021; revised June 14, 2021; accepted June 18, 2021

The most probable mechanism for the opening of the oxirane ring of propynyloxirane (3-ethynyl-1,2-epoxypropane) are presented. Because of rearrangement, a mixture of *Z*- and *E*-isomers of enine alcohols is formed. Based on the PMR data and quantum chemical calculations, the presence in the *Z*-isomer of intramolecular interactions between the  $\pi$ -electron cloud of the acetylene bond and the proton of the OH group in the six-membered ring is shown.

**Keywords:** propynyloxirane, enine alcohol, PMR, intramolecular hydrogen bond (IHB), quantum chemical calculations

# СИНТЕЗ [2+1]-КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ С $\alpha,\omega$ -ДИОЛАМИ

© 2021 г. М. П. Яковлева\*, В. А. Выдрина, Р. Р. Саяхов,  
Н. М. Ишмуратова, 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 04.06.2021 г.  
После доработки 24.06.2021 г.  
Принята к публикации 28.06.2021 г.

Для синтеза [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -диолами испытаны 3 подхода, лучшим из которых является взаимодействие бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -дибромидами в присутствии поташа в диметилформамиде.

**Ключевые слова:** бетулоновая кислота,  $\alpha,\omega$ -диола, [2+1]-конъюгаты, методы синтеза

**DOI:** 10.31857/S0514749221110082

## ВВЕДЕНИЕ

Синтетическая модификация биологически активных соединений, выделенных из природных объектов, является в настоящее время одним из основных развивающихся направлений тонкого органического синтеза. Особая роль при этом отводится природным соединениям, биологическая активность которых достоверно установлена. Бетулоновая [3-оксолуп-20(29)-ен-28-оевая] кислота является природным оксигенированным тритерпеновым соединением лупанового ряда. Она проявляет разнообразные виды биологической активности, в частности противомикробную [1], противовирусную [2], противовоспалительную [3], антиангиогенную активность [4] и обладает высокой цитотоксичностью в отношении клеток рака предстательной железы человека PC3 и злокачественной меланомы кожи человека SK-MEL-2 [5]. Бетулоновая кислота и ее пептиды проявляют антиоксидантные свойства *in vitro* на моделях иницированного окисления метилолеата и *in vivo* на модели токсического гепатита [6] и обладают высокой анти-ВИЧ-1 активностью [7]. Противовирусная и антибактериальная активность

бетулоновой кислоты и ее пептидов сочетается с выраженным иммуностимулирующим действием [8]. Сложноэфирные производные бетулоновой кислоты также проявляют биологическую активность. Так, антираковыми свойствами обладают её пропаргильный, 2- и 3-бутилиловые [9], ацетоксиметильный [10], 2-нитроксиэтиловый и 4-нитроксибутиловый [11] эфиры, а также эфир, содержащий в спиртовой части 1,2,3-триазольный и арилзамещенный 1,3,4-оксадиазольный фрагменты [12]. Фарнезилый и  $\alpha$ -холестерилловые эфиры, наряду с противораковой, проявляют и противовирусную активность [13], а сложные эфиры, содержащие в спиртовой части арилзамещенные 1,3,4-оксадиазолы, обладают противовоспалительным действием на модели, вызванной гистамином [14]. Бетулонат поливинилового спирта является водорастворимой формой бетулоновой кислоты, позволяющей снять ограничения ее применения из-за сложности введения в организм, особенно инъекционным путем [15]. Исследования показали, что в ряде случаев бетулоновая кислота и её производные превосходят по эффективности действия известные лекарственные препараты [6, 16,

17]. Интерес к бетулоновой кислоте и ее производным, в том числе и сложнэфирным, вызван биологическими свойствами этих соединений. Такой широкий спектр действия позволяет вводить препараты на ее основе в терапию ряда социально значимых заболеваний, а синтез ее новых производных остается актуальной задачей органической химии.

Целью данного исследования является синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолами, доступными из природных дикарбоновых кислот: адипиновой, входящей в состав сахарного тростника и сока сахарной свеклы, субериновой (пробковой), содержащейся в коре пробкового дерева, и себаценовой, входящей в состав масла клещевины обыкновенной. Мы предположили, что сложные эфиры бетулоновой кислоты с рядом  $\alpha,\omega$ -диолов могут усилить уже имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности. Таких производных бетулоновой кислоты ранее не получали.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бетулоновая кислота (**1**) найдена в нативных экстрактах продолговатой дорстении *Dorstenia conyxa* (семейство Moraceae) (~0.5%) [1] и коре берез *Betula* (до 15%) [18], однако она наиболее доступна синтетически с использованием методов окисления бетулина, выделяемого из коры берез *Betula*. Наиболее распространенной группой препаративных методов получения бетулоновой кислоты является окисление бетулина с использованием соединений шестивалентного хрома. Ранее нами [19] был предложен новый экологичный подход к синтезу бетулоновой кислоты (**1**), заключающийся в последовательном окислении бетулина по Сверну, а затем – системой  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в смеси *t*-BuOH– $\text{H}_2\text{O}$ .

В литературе описано несколько методов синтеза сложных эфиров бетулоновой кислоты.

Первый из них заключается в получении хлорангидрида бетулоновой кислоты (**2**) (при действии на кислоту (**1**) оксалилхлорида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и последующем его взаимодействии с метиловыми эфирами гидроксикислот [20], с неразветвленными алкильными и ацетиленовыми спиртами в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

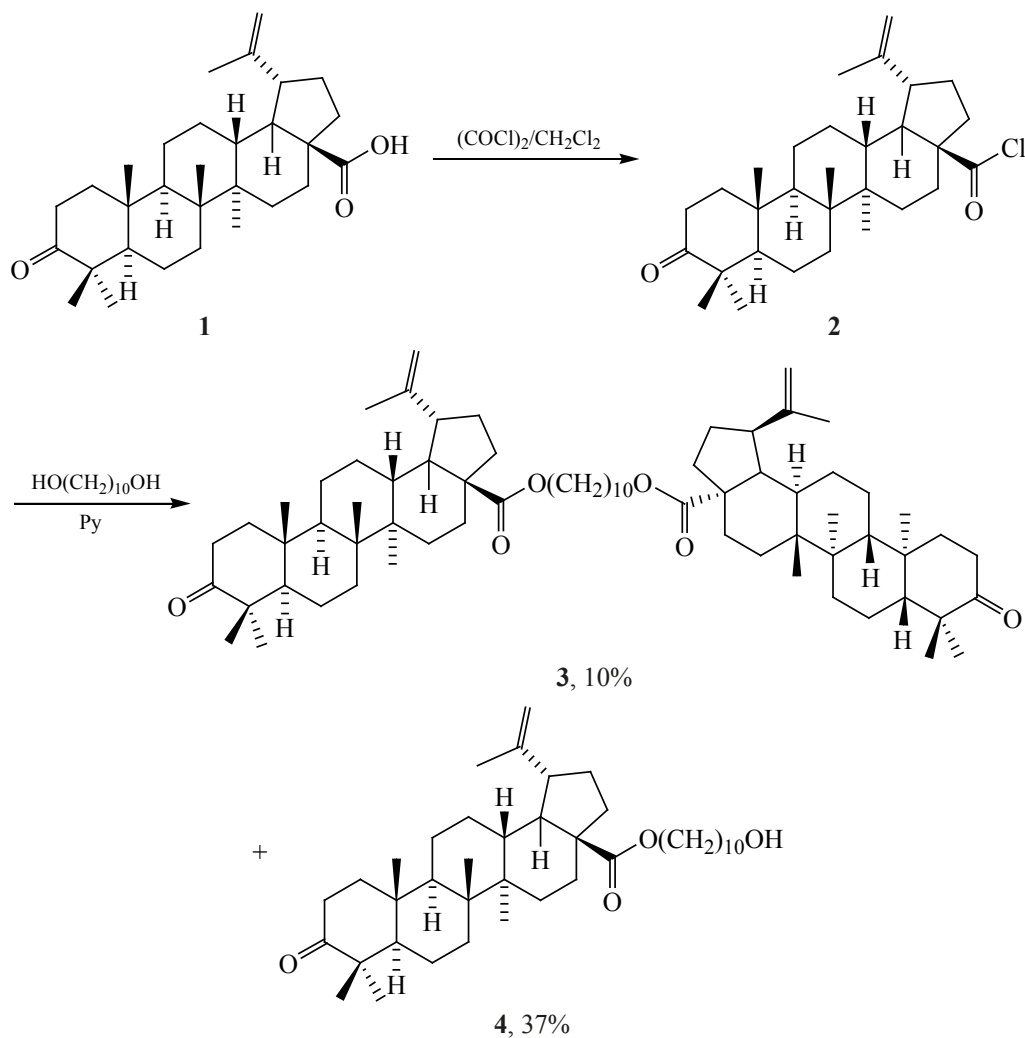
[12], с арильными и циклопропил- и арилзамещенными алкильными спиртами в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  [21]. Также в литературе [22] описано [2+1]-взаимодействие бетулоновой кислоты с этилен- и диэтиленгликолями с получением соответствующих диэфиров с выходами 84 и 73% соответственно

Хотя в литературе представлены достаточно высокие (70–90%) выходы продуктов реакций хлорангидрида бетулоновой кислоты (**2**) со спиртами, в нашем случае реакция этого хлорангидрида с 1,10-декандиолом в пиридине привела с конверсией 55% к образованию смеси 10% диэфира (**3**) и 37% моноэфира (**4**), разделенной хроматографически (схема 1).

Так как выход целевого дикетодиэфира **3** был невысок, нами использована еще одна известная из литературы [23, 24] методика *O*-ацилирования спиртов кислотами с использованием дициклогексилкарбодиимида (DCC),  $\text{Py}$  (или  $\text{Et}_3\text{N}$ ) и 4-диметиламинопиридина (4-DMAP) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Нами была выполнена реакция бетулоновой кислоты (**1**) с 1,10-декандиолом в присутствии DCC и  $\text{Py}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Она также оказалась неэффективной: выход целевого диэфира **3** составлял лишь 10%, моноэфира **4** – 35%, в качестве основного продукта образовалась нереакционноспособная *N*-ацилмочевина **5** (50%). И это несмотря на то, что известно, что добавка 3–10 мол % DMAP к  $\text{Py}$  ускоряет активированную DCC этерификацию карбоновых кислот спиртами до такой степени, что подавляется образование побочных продуктов [25]. По-видимому, бетулоновая кислота (**1**) является значительно стерически затрудненной и слабо взаимодействует с DMAP, что делает побочный продукт **5** основным (схема 2).

Чтобы повысить выход целевого диэфира **3**, в реакционную массу был добавлен DMAP·HCl, поскольку известно, что в его присутствии *N*-ацилмочевины образуются только в незначительных количествах [26]. При использовании эквимолярного (по отношению к кислоте) количества DCC и 10 мол % DMAP и DMAP·HCl выход диэфира **3** возрос до 35%, однако в реакционной смеси присутствовали как моноэфир **4** (32%), так и ацилмочевина **5** (26%). Наилучший результат выхода диэфира **3** – 64%, моноэфира **4** – 29% и 5%

Схема 1



для ацилмочевины **5**, достигнут при использовании эквимольного (по отношению к кислоте) количества DCC и 20 мол % DMAP и DMAP·HCl.

Еще один известный подход к синтезу сложных эфиров заключается во взаимодействии бетулоно-

вой кислоты (**1**) с алкильными, арильными и ацетиленовыми бромидами в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [9, 21, 27], с бромметилацетатом с участием 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и MeCN [10], с холестерином и фарнезолом

Схема 2

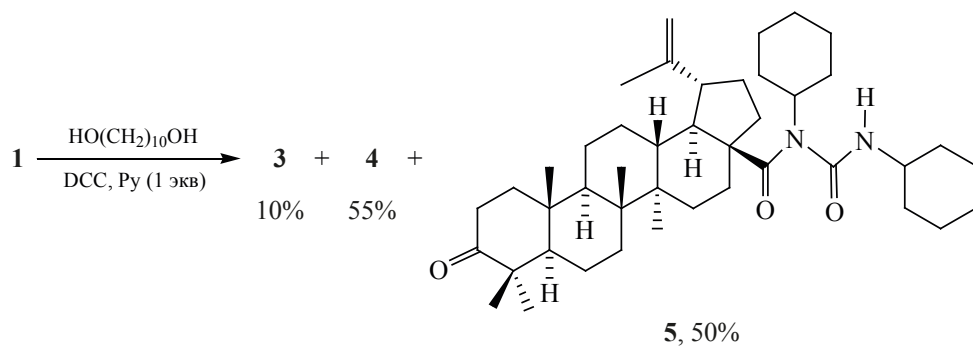
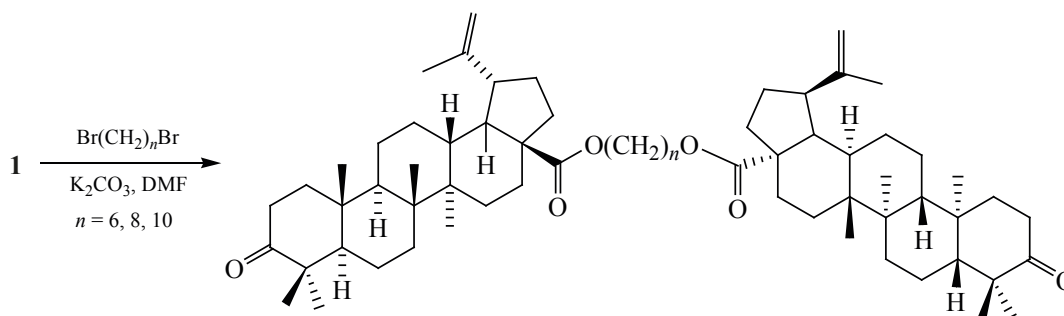




Схема 3



**6** ( $n = 6$ ), 77%

**7** ( $n = 8$ ), 79%

**3** ( $n = 10$ ), 80%

в присутствии  $\text{PPh}_3$  и диэтилазидкарбоксилата (DEAD) в ТГФ [13], либо с (5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метилхлоридом в ацетоне при участии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{KI}$  [14]. Реакции betulоновой кислоты (**1**) с дибромалканами  $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$  ( $n = 3, 4, 5, 6$ ) в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  обычно проводились в большом (1:4) избытке бромидов и приводили в основном (до 70%) к продуктам [1+1]-взаимодействия [28], [2+1]-коньюгаты не выделяли.

Нами установлено, что [2+1]-конденсация betulоновой кислоты (**1**) с 1,10-дибромдеканом в ДМФА при использовании избытка (2.2 ммоль) кислоты **2** на 1 ммоль  $\alpha,\omega$ -дибромидов и эквимолярного количеству поташа ведет к образованию только продукта [2+1]-конденсации – дикетодиэфира **3** – с выходом 80%. Эта методика была распространена на 1,6-гександиол и 1,8-октандиол с получением коньюгатов **6** и **7**, выходы которых после колоночной хроматографии составили 77 и 79% соответственно (схема 3).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Германия) (рабочая частота 500.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 125.76 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в растворах  $\text{CDCl}_3$ . За внутренний стандарт принимали значение сигналов хлороформа: в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  – примесь протонов в дейтерированном растворителе ( $\delta$  7.27 м.д.), в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – средний сигнал  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.00 м.д.). Контроль ТСХ осуществляли на  $\text{SiO}_2$  марки Sorbfil (Россия). Анализ масс-спектров проведен на приборе LCMS 2010 EV фирмы «Shimadzu» (Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в ацетонитриле при расхо-

де 100 мкл/мин) в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов методом АРСІ. Температура интерфейса 250°C, CDL 230°C, нагревателя 200°C, поток газа-небулайзера (осушенный азот) 1.5 л/мин. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера (Германия). Оптическое вращение измерено на поляриметре Perkin Elmer-141-МС (Германия). ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия). Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе Euro EA-3000 (Италия), основной стандарт ацетанилид. Для проведения реакций, выделения и очистки полученных соединений нами использованы дициклогексилкарбодиимид (DCC) (Sigma-Aldrich, 99%, CAS № 538-75-0), 4-диметиламинопиридин (DMAP) (Sigma-Aldrich, 98%, CAS № 1122-58-3), пиридин (Py) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 110-86-1), петролейный эфир 40–70°C (ПЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 8032-32-4), *трет*-бутилметиловый эфир (МТБЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 1634-04-4), хлористый метилен ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 75-09-2), диметилформамид (ДМФА) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 68-12-2) и хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ) (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 67-66-3), очищенные и высушенные согласно стандартным методикам [29].

**Взаимодействие хлорангидрида betulоновой кислоты (2) с 1,10-декандиолом.** К 2.08 г (4.4 ммоль) свежеприготовленного по методике [30] хлорангидрида betulоновой кислоты **2** в 40 мл

сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Ar,  $0^\circ\text{C}$ ) прибавляли раствор 0.38 г (2.2 ммоль) 1,10-декандиола и 0.40 г (5.1 ммоль) Ру в 20 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивали 10 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали 5% HCl ( $3 \times 30$ ), насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , ПЭ–МТБЭ, 5:1) и выделяли 0.23 г (10%) диэфира **3**, 1.00 г (37%) моноэфира **4** и 0.90 г (45%) непрореагировавшей бетулоновой кислоты (**1**).

**Взаимодействие бетулоновой кислоты (1) с 1,10-декандиолом.** К 2.00 г (4.4 ммоль) бетулоновой кислоты (**1**) в 30 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Ar,  $0^\circ\text{C}$ ) прибавляли 0.91 г (4.4 ммоль) DCC, затем при перемешивании добавляли:

0.35 г (4.4 ммоль) Ру;

или 0.05 г (0.44 ммоль) DMAP;

или 0.05 г (0.44 ммоль) DMAP и 0.07 г (0.44 ммоль) DMAP·HCl;

или 0.10 г (0.88 ммоль) DMAP с 0.14 г (0.88 ммоль) DMAP·HCl.

После этого в реакционную массу прикапывали 0.38 г (2.2 ммоль) 1,10-декандиола в 20 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивали в течение 24 ч, затем смесь упаривали, остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , ПЭ–МТБЭ, 5:1). Получали по вышеназванным вариантам:

0.23 г (10%) диэфира **3**, 1.45 г (50%) мочевины **5**, 0.95 г (35%) моноэфира **4**;

или 0.51 г (22%) диэфира **3**, 1.10 г (38%) мочевины **5**, 0.72 г (27%) моноэфира **4**;

или 0.80 г (35%) диэфира **3**, 0.75 г (26%) мочевины **5**, 0.85 г (32%) моноэфира **4**;

или 1.50 г (64%) диэфира **3**, 0.15 г (5%) мочевины **5**, 0.78 г (29%) моноэфира **4**.

**Взаимодействие бетулоновой кислоты (1) с  $\alpha,\omega$ -дибромидами.** К перемешиваемой в токе Ar суспензии 2.00 г (4.4 ммоль) бетулоновой кислоты (**1**) и 0.61 г (4.4 ммоль) прокаленного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 30 мл сухого ДМФА при комнатной температуре добавляли 0.60 г (2.0 ммоль) 1,10-дибромдекана или 0.55 г (2.0 ммоль) 1,8-дибромоктана или 0.49 г (2.0 ммоль) 1,6-дибромгексана, реакционную мас-

су нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и выдерживали 6 ч. Затем реакционную массу выливали в 100 мл холодной воды и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 60$  мл), объединенный экстракт промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , ПЭ–МТБЭ, 10:1).

**Бис[3-оксо-20(29)-лупен-28-оат]декандиола (3).** Выход 1.60 г (76%),  $R_f$  0.9 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), белый порошок, т.пл.  $167\text{--}168^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{21} +121.0^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все с ( $30\text{H}$ ,  $\text{H}^{23}\text{--H}^{27}$ ), 1.11–2.50 м ( $64\text{H}$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  в пентациклическом скелете,  $\text{H}^2\text{--H}^9$ ), 1.65 с ( $6\text{H}$ ,  $\text{H}^{30}$ ), 2.99 д.т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{19}$ ,  $J$  10.6, 6.2 Гц), 4.04 т ( $4\text{H}$ ,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^{10}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.51 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{29a}$ ), 4.70 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{29b}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.60 ( $\text{CH}_3^{27}$ ), 15.79 ( $\text{CH}_3^{26}$ ), 15.92 ( $\text{CH}_3^{25}$ ), 19.36 ( $\text{CH}_3^{30}$ ), 19.62 ( $\text{CH}_2^6$ ), 21.01 ( $\text{CH}_3^{24}$ ), 21.42 ( $\text{CH}_2^{11}$ ), 25.51 ( $\text{CH}_2^{12}$ ), 26.09 ( $\text{CH}_2^3$ ,  $\text{CH}_2^8$ ), 26.60 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^{23}$ ), 28.73 ( $\text{CH}_2^2$ ,  $\text{CH}_2^9$ ), 29.14 ( $\text{CH}_2^5$ ,  $\text{CH}_2^6$ ), 29.44 ( $\text{CH}_2^4$ ,  $\text{CH}_2^7$ ), 29.58 ( $\text{CH}_2^{15}$ ), 30.59 ( $\text{CH}_2^{16}$ ), 32.12 ( $\text{CH}_2^{21}$ ), 33.59 ( $\text{CH}_2^7$ ), 34.11 ( $\text{CH}_2^2$ ), 36.87 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.02 ( $\text{CH}_2^{22}$ ), 38.32 ( $\text{CH}^{13}$ ), 39.60 ( $\text{CH}_2^1$ ), 40.61 ( $\text{C}^8$ ), 42.43 ( $\text{C}^{14}$ ), 46.98 ( $\text{CH}^{18}$ ), 47.29 ( $\text{C}^4$ ), 49.28 ( $\text{CH}^{19}$ ), 49.87 ( $\text{CH}^9$ ), 54.90 ( $\text{CH}^5$ ), 56.46 ( $\text{C}^{17}$ ), 63.94 ( $\text{CH}_2^1$ ,  $\text{CH}_2^{10}$ ), 109.62 ( $\text{CH}_2^{29}$ ), 150.50 ( $\text{C}^{20}$ ), 176.13 ( $\text{C}^{28}$ ), 218.08 ( $\text{C}^3$ ). Масс-спектр (APCI, 20 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %), найдено: 1047.8 (50) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1065.6 (100) [ $M + \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 80.30; H 10.51; O 9.19.  $\text{C}_{70}\text{H}_{110}\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 80.25; H 10.58; O 9.16.  $M$  1046.83.

**3-Оксо-20(29)-лупен-28-оат 10'-гидроксидеканола (4).** Белый порошок, т.пл.  $168\text{--}170^\circ\text{C}$ ,  $R_f$  0.50 (ПЭ–МТБЭ, 2:1),  $[\alpha]_D^{21} +146.3^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все с ( $15\text{H}$ ,  $\text{H}^{23}\text{--H}^{27}$ ), 1.17–2.50 м ( $41\text{H}$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  в пентациклическом скелете,  $\text{H}^2\text{--H}^9$ ), 1.65 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{H}^{30}$ ), 2.99 д.т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{19}$ , 10.6, 6.2 Гц), 3.54 т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{10}$ ,  $J$  6.0 Гц), 4.07 т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^1$ ,  $J$  6.0 Гц), 4.51 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^{29a}$ ), 4.70 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^{29b}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.59 ( $\text{CH}_3^{27}$ ), 15.78 ( $\text{CH}_3^{26}$ ), 15.93 ( $\text{CH}_3^{25}$ ), 19.37 ( $\text{CH}_3^{30}$ ), 19.60 ( $\text{CH}_2^6$ ), 21.00 ( $\text{CH}_3^{24}$ ), 21.40 ( $\text{CH}_2^{11}$ ), 25.51 ( $\text{CH}_2^{12}$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2^3$ ,  $\text{CH}_2^8$ ), 26.59 ( $\text{CH}_3^{23}$ ), 28.72 ( $\text{CH}_2^2$ ), 29.13 и 29.43 ( $\text{CH}_2^4$ ,  $\text{CH}_2^7$ ), 29.57 ( $\text{CH}_2^{15}$ ), 30.58 ( $\text{CH}_2^{16}$ ), 32.11 ( $\text{CH}_2^{21}$ ), 32.25 ( $\text{CH}_2^9$ ), 33.57 ( $\text{CH}_2^7$ ), 34.10 ( $\text{CH}_2^2$ ), 36.85 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.01 ( $\text{CH}_2^{22}$ ), 38.30 ( $\text{CH}^{13}$ ), 39.59 ( $\text{CH}_2^1$ ), 40.60 ( $\text{C}^8$ ), 42.42 ( $\text{C}^{14}$ ), 46.99 ( $\text{CH}^{18}$ ), 47.28 ( $\text{C}^4$ ), 49.27 ( $\text{CH}^{19}$ ),

49.88 (CH<sup>9</sup>), 54.89 (CH<sup>5</sup>), 56.44 (C<sup>17</sup>), 63.10 (CH<sub>2</sub><sup>10'</sup>) 63.90 (CH<sub>2</sub><sup>1'</sup>), 109.60 (CH<sub>2</sub><sup>29</sup>), 150.49 (C<sup>20</sup>), 176.00 (C<sup>28</sup>), 218.08 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 78.56; Н 10.80; О 10.64. С<sub>40</sub>Н<sub>66</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 78.64; Н, 10.89; О, 10.48. *M* 610.95.

**28-N-Циклогексил-N-[(циклогексиламино)-карбонил]-3-оксо-20(29)-лупен-28-овая кислота (5).** Белый порошок, т.пл. 152–153°C,  $[\alpha]_D^{21} +200.5^\circ$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.84, 0.87, 0.90, 0.94, 0.98 все с (15H, H<sup>23</sup>–H<sup>27</sup>), 1.02–1.42 м (23H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете), 1.52–1.96 м (15H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете), 1.61 с (3H, H<sup>30</sup>), 2.08–2.18 м (3H, H<sup>13</sup>, H<sup>2''</sup>, H<sup>6''</sup>), 2.28–2.45 м (3H, H<sup>2</sup>, H<sup>16</sup>), 3.00 т.д (1H, H<sup>19</sup>, *J* 11.3, 3.7 Гц), 3.55–3.63 м (1H, H<sup>1''</sup>), 3.93–4.01 м (1H, H<sup>1'''</sup>), 4.51 с (1H, H<sup>29a</sup>), 4.64 с (1H, H<sup>29b</sup>), 6.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.88 (CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 15.78 (CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 15.97 (CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 19.56 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 19.72 (CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 20.95 (CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 21.47 (CH<sub>2</sub><sup>11</sup>), 24.76 (CH<sub>2</sub><sup>4'''</sup>), 25.45 (CH<sub>2</sub><sup>4''</sup>, CH<sub>2</sub><sup>3'''</sup>, CH<sub>2</sub><sup>5'''</sup>), 25.63 (CH<sub>2</sub><sup>12</sup>), 26.35 и 26.39 (CH<sub>2</sub><sup>2''</sup> и CH<sub>2</sub><sup>5''</sup>), 26.57 (C<sup>23</sup>), 30.22 (CH<sub>2</sub>, C<sup>15</sup>), 30.31 (CH<sub>2</sub>, C<sup>21</sup>), 31.35 и 31.72 (CH<sub>2</sub><sup>2''</sup> и CH<sub>2</sub><sup>6''</sup>), 31.97 (C<sup>16</sup>), 32.75 и 32.82 (CH<sub>2</sub><sup>2'''</sup> и CH<sub>2</sub><sup>6'''</sup>), 33.49 (C<sup>7</sup>), 34.08 (C<sup>2</sup>), 36.70 (C<sup>22</sup>), 36.85 (C<sup>10</sup>), 37.65 (C<sup>13</sup>), 39.56 (C<sup>1</sup>), 40.61 (C<sup>8</sup>), 42.13 (C<sup>14</sup>), 46.38 (CH<sup>18</sup>), 47.27 (C<sup>4</sup>), 49.74 (CH<sup>9</sup>), 49.80 (CH<sup>1''</sup>), 49.97 (CH<sup>19</sup>), 53.66 (CH<sup>1'''</sup>), 54.91 (CH<sup>5</sup>), 58.11 (C<sup>17</sup>), 109.07 (CH<sub>2</sub><sup>30</sup>), 151.17 (C<sup>20</sup>), 154.84 (C<sup>1</sup>), 176.20 (C<sup>28</sup>), 218.11 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %), найдено: Scan (+): 662.21 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 78.06; Н 10.28; N 4.24; О 7.26. С<sub>43</sub>Н<sub>68</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 78.13; Н 10.37; N 4.24; О 7.26. *M* 661.01.

**Бис[3-оксо-20(29)-лупен-28-оат]гександиола (7).** Получили 1.40 г (70%), белое вещество, *R*<sub>f</sub> 0.46 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 153–155°C,  $[\alpha]_D^{20} +141.7^\circ$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90, 0.93, 0.95, 1.00, 1.05 все с (30H, H<sup>23</sup>–H<sup>27</sup>), 1.12–2.50 м (56H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете, H<sup>2'</sup>–H<sup>5'</sup>), 1.66 с (6H, H<sup>30</sup>), 2.99 д.т (2H, H<sup>19</sup>, *J* 10.6, 6.2 Гц), 4.05 т (4H, H<sup>1'</sup>, H<sup>6'</sup>, 6.8 Гц), 4.58 с (2H, H<sup>29a</sup>), 4.71 с (2H, H<sup>29b</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.56 (CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 15.75 (CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 15.93 (CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 19.30 (CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 19.58 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 20.98 (CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 21.38 (CH<sub>2</sub><sup>11</sup>), 25.46 (CH<sub>2</sub><sup>12</sup>), 25.72 (CH<sub>2</sub><sup>3'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>4'</sup>), 26.57 (CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 28.64 (CH<sub>2</sub><sup>2'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>5'</sup>), 30.47 (CH<sub>2</sub><sup>15</sup>), 30.54 (CH<sub>2</sub><sup>6'</sup>), 32.06 (CH<sub>2</sub><sup>21</sup>), 33.56 (CH<sub>2</sub><sup>7</sup>), 34.08 (CH<sub>2</sub><sup>2</sup>), 36.84 (C<sup>10</sup>),

36.99 (CH<sub>2</sub><sup>22</sup>), 38.28 (CH<sup>13</sup>), 39.55 (CH<sub>2</sub><sup>1</sup>), 40.58 (C<sup>8</sup>), 42.40 (C<sup>14</sup>), 46.81 (CH, C<sup>18</sup>), 47.29 (C<sup>4</sup>), 49.23 (CH<sup>19</sup>), 49.83 (CH<sup>9</sup>), 54.86 (CH<sup>5</sup>), 56.44 (C<sup>17</sup>), 63.74 (CH<sub>2</sub><sup>1'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>6'</sup>), 109.71 (CH<sub>2</sub><sup>29</sup>), 150.30 (C<sup>20</sup>), 176.10 (C<sup>28</sup>), 218.38 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %), найдено: Scan (+): 992.1 (48) [*M* + H]<sup>+</sup>, 1010.7 (100) [*M* + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 79.95; Н 10.37; О 9.68. С<sub>66</sub>Н<sub>102</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 79.87; Н 10.28; О 9.85. *M* 991.51.

**Бис[3-оксо-20(29)-лупен-28-оат]октандиола (8).** Выход 1.50 г (74%), белое вещество, *R*<sub>f</sub> 0.46 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 159–161°C,  $[\alpha]_D^{20} +157.9^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90, 0.93, 0.95, 1.00, 1.04 все с (30H, H<sup>23</sup>–H<sup>27</sup>), 1.12–2.50 м (60H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете, H<sup>2'</sup>–H<sup>7'</sup>), 1.66 с (6H, H<sup>30</sup>), 3.00 д.т (2H, H<sup>19</sup>, *J* 10.5, 6.0 Гц), 4.07 т (4H, H<sup>1'</sup>, H<sup>8'</sup>, *J* 6.8 Гц), 4.59 с (2H, H<sup>29a</sup>), 4.72 с (2H, H<sup>29b</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.58 (CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 15.77 (CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 15.93 (CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 19.33 (CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 19.60 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 20.99 (CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 21.40 (CH<sub>2</sub><sup>11</sup>), 25.49 (CH<sub>2</sub><sup>12</sup>), 25.95 (CH<sub>2</sub><sup>3'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>6'</sup>), 26.58 (CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 28.70 (CH<sub>2</sub><sup>2'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>7'</sup>), 29.14 (CH<sub>2</sub><sup>4'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>5'</sup>), 30.00 (CH<sub>2</sub><sup>15</sup>), 30.56 (CH<sub>2</sub><sup>6'</sup>), 32.09 (CH<sub>2</sub><sup>21</sup>), 33.57 (CH<sub>2</sub><sup>7</sup>), 34.09 (CH<sub>2</sub><sup>2</sup>), 36.85 (C<sup>10</sup>), 37.00 (CH<sub>2</sub><sup>22</sup>), 38.30 (CH<sup>13</sup>), 39.57 (CH<sub>2</sub><sup>1</sup>), 40.59 (C<sup>8</sup>), 42.41 (C<sup>14</sup>), 46.88 (CH<sup>18</sup>), 47.29 (C<sup>4</sup>), 49.25 (CH<sup>19</sup>), 49.85 (CH<sup>9</sup>), 54.88 (CH<sup>5</sup>), 56.45 (C<sup>17</sup>), 63.84 (CH<sub>2</sub><sup>1'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>8'</sup>), 109.67 (CH<sub>2</sub><sup>29</sup>), 150.40 (C<sup>20</sup>), 176.11 (C<sup>28</sup>), 218.23 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %), найдено: Scan (+): 1020.2 (51) [*M* + H]<sup>+</sup>, 1038.6 (100) [*M* + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 80.00; Н 10.39; О 9.61. С<sub>68</sub>Н<sub>106</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 80.11; Н 10.48; О 9.42. *M* 1019.57.

## ВЫВОДЫ

Из 3-х рассмотренных методик получения [2+1]-коньюгатов наилучшим оказалось взаимодействие бетулоновой кислоты с соответствующими  $\alpha,\omega$ -дигбромидами в ДМФА в присутствии поташа.

## 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

АААА-А17-117011910023-2, 2017 г.) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яковлева Марина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2932-7483>

Выдрин Валентина Афанасиевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0359-7853>

Саяхов Расуль Рустэмович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1391-0348>

Ишмуратова Наиля Мавлетзяновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9114-1284>

Ишмуратов Гумер Юсупович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Poumale H.M.P., Amadou D., Shiono Y., Deccaux G., Karche W.F., Ngadjui B.T. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 525–527.
- Ryu S.Y., Lee C.K., Ahn J.W., Lee S.H., Zee O.P. *Arch. Pharm. Res.* **1993**, *16*, 339–342. doi 10.1007/BF02977528
- Флехтер О.Б., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Карачурина Л.Т., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстикова Г.А., Бореко Е.И., Павлова Н.И., Николаева С.Н., Савинова О.В. *Хим.-фарм. ж.* **2002**, *36*, 26–28. [Flekhter O.B., Nigmatullina L.R., Baltina L.A., Karachurina L.T., Galin F.Z., Zarudii F.S., Tolstikov G.A., Boreko E.I., Pavlova N.I., Nikolaeva S.N., Savinova O.V. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 484–489.] doi 10.1023/A:1021844705853
- Mukherjee R., Jaggi M., Rajendran P., Siddiqui M.J.A., Srivastava S.K., Vardhan A., Burman A.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2181–2184. doi 10.1016/j.bmcl.2004.02.044
- Kim J.Y., Коо Н.-М., Kim D.S.H.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2405–2408. doi 10.1016/S0960-894X(01)00460-7
- Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. *Хим. в интересах устойчив. развития.* **2005**, *13*, 1–30. [Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shultz E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G. *Chem. Sustainable Develop.* **2005**, *13*, 1–29.]
- Xiong J., Kashiwada Y., Chen C.-H., Qian K., Morris-Natschke S.L., Lee K.-H., Takaishi Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6451–6469. doi 10.1016/j.bmc.2010.06.092
- Покровский А.Г., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Федюк Н.В., Петренко Н.И., Петухова В.З., Шульц Э.Э., Толстикова Г.А. *Хим. в интересах устойчив. развития.* **2001**, *9*, 485–491. [Pokrovsky A.G., Plyasunova O.A., Ilyicheva T.N., Borisova O.A., Fedyuk N.V., Petrenko N.I., Petukhova V.Z., Shultz E.E., Tolstikov G.A. *Chem. Sustainable Develop.* **2001**, *9*, 485–491.]
- Bębenek E., Chrobak E., Wietrzyk J., Kadela M., Chrobak A., Kusz J., Książek M., Jastrzębska M., Boryczka S. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1106*, 210–219. doi 10.1016/j.molstruc.2015.10.102
- Urban M., Sarek J., Tislerova I., Dzubak P., Hajdуч M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5527–5535. doi 10.1016/j.bmc.2005.07.011
- JieY. Пат. CN 101519423B (2011). Китай.
- Sczepek R., Nitsche C., Heller L., Siewert B., Schäfer R., Flemming F., Otgonbayar C., Csuk R. *Mediterranean J. Chem.* **2015**, *4*, 126–137. doi 10.13171/mjc.4.3.2015.05.26.14.18/csuk
- Leunis J.-C., Couche E. Междунар. Заявка WO2007101873 A3 (2006).
- Popov S.A., Semenova M.D., Baev D.S., Sorokina I.V., Zhukova N.A., Frolova T.S., Tolstikova T.G., Shults E.E., Turks M. *Steroids.* **2019**, *150*, 108443. doi 10.1016/j.steroids.2019.108443
- Когай Т.И., Свирская Н.М., Иванченко Н.М., Кузнецова Б.Н. *ЖСФУ (Журнал сибирского федерального университета). Химия.* **2014**, *7*, 79–86. [Kogay T.I., Svirskaya N.M., Ivanchenko N.M., Kuznetsova B.N. *Zh. Sibir. Fed. Univer. Khim.* **2014**, *7*, 79–86.]
- Lee K.-H., Morris-Natschke S.L., *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1045–1051. doi 10.1351/pac199971061045
- Каледин В.И., Жукова Н.А., Грек О.Р., Толстикова Т.Г., Попова Н.А., Николин В.П., Сорокина И.В., Позднякова С.В. *Ж. клин. и эксперим. мед.* **2005**, 53–59. [Kaledin V.I., Zhukova N.A., Grek O.R., Tolstikova T.G., Popova N.A., Nikolin V.P., Sorokina I.V., Pozdnyakova S.V. *J. Clin. Experim. Med.* **2005**, 53–59.]
- Ведерников Д.Н., Рощин В.И. *Хим. растит. сырья.* **2011**, 95–102. [Vedernikov D.N., Roshchin V.I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, *38*, 762–768.] doi 10.1134/S1068162012070229



19. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. *XPC*. **2018**, *54*, 672. [Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Sayakhov R.R., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54*, 795.] doi 10.1007/s10600-018-2479-8
20. Barycza B. Пат. PL 232662 (2019), Польша.
21. Li J., Chang L.-C., Hsieh K.-Y., Hsu P.-L., Capuzzi S.J., Zhang Y.-C., Li K.-Po, Morris-Natschke S.L., Goto M., Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *27*, 2871–2882. doi 10.1016/j.bmc.2019.05.016
22. Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Толстиков Г.А., Катаев В.Е., Мусин Р.З. *Биоорг. хим.* **2009**, *35*, 714–720. [Kazakova O.B., Giniyatullina G.V., Tolstikov G.A., Kataev V.E., Musin R.Z. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 645–650.] doi 10.1134/S1068162009050173
23. Nader N.P., Marziyeh B., Ertan Ş., Tuncay T. *J. Iran. Chem. Soc.* **2014**. doi 10.1007/s13738-014-0415-9
24. Callies O., Sánchez-Cañete M.P., Gamarro F., Jiménez I.A., Castanys S., Bazzocchi I. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1880–1890. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01429
25. Neises B., Steglich W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524. doi 10.1002/anie.197805221
26. Boden E.P., Keck G.E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395. doi 10.1021/jo00213a044
27. Popov S. *Steroids.* **2020**, *162*, 108698. doi 10.1016/j.steroids.2020.108698
28. Liu J.-H., Zhu Zi-F., Tang J., Jiang Ai-Q., Hua L.-F., Chen Li. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 759–762. doi 10.1016/j.ccllet.2015.04.002
29. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир. **1976**. [Gordon A., Ford R. *Sputnik khimika*. М.: Mir. **1976**.]
30. Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Петухова В.З., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. *XPC*. **2002**, *38*, 276–283. [Petrenko N.I., Elantseva N.V., Petukhova V.Z., Shakirov M.M., Shul'ts E.E., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 331–339.] doi 10.1023/A:1021621907515

## Synthesis of [2+1]-Conjugates of Betulic Acid with $\alpha,\omega$ -Diols

M. P. Yakovleva\*, V. A. Vydrina, R. R. Sayakhov, N. M. Ishmuratova, and G. Yu. Ishmuratov

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,  
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

*\*e-mail: insect@anrb.ru*

Received June 4, 2021; revised June 24, 2021; accepted June 28, 2021

For the synthesis of [2+1]-conjugates of betulonic acid with  $\alpha,\omega$ -diols, three approaches have been tested, the best of which is the interaction of betulonic acid with  $\alpha,\omega$ -dibromides in the presence of potassium carbonate in dimethylformamide.

**Keywords:** betulonic acid,  $\alpha,\omega$ -diols, [2+1]-conjugates, synthetic approaches



# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-МЕТОКСИ-3-МЕТИЛКАРБАЗОЛА – АЛКАЛОИДА МУРАЙЯФОЛИНА-А

© 2021г. Е. В. Королева<sup>а, \*</sup>, Ж. В. Игнатович<sup>а</sup>, А. Л. Ермолинская<sup>а</sup>,  
Ю. В. Синютнич<sup>а</sup>, Тран К. Тоан<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси  
Беларусь, 220141 Минск, ул. Ф. Скорины, 36  
\*e-mail: evk@ichnm.by

<sup>б</sup> Институт химии природных соединений Вьетнамской академии наук и технологий,  
Вьетнам, 010000 Ханой, Hoang Quoc Viet St., 18

Поступила в редакцию 25.06.2021 г.

После доработки 17.07.2021 г.

Принята к публикации 19.07.2021 г.

Представлены результаты исследования по синтезу новых производных алкалоида Мурайяфолина – потенциальных ингибиторов опухолевых процессов, в структуре которых сочетаются два фармакофора – 2-аминопиримидин и мурайяфолин. Ключевые интермедиаты синтеза – пиримидинзамещенные амиды хлорметилфенилкарбоновой кислоты **5–7** – получают ацилированием 2-ариламинопириимидина 4-хлорметилбензоилхлоридом. Последующим алкилированием 1-метокси-3-метилкарбазола **1** пиримидинзамещенным амидом хлорметилфенилкарбоновой кислоты в присутствии метилата натрия получены новые производные мурайяфолина с выходами 60-80%. В результате побочно протекающей нуклеофильной реакции с метилатом натрия ключевые интермедиаты частично превращаются в метиловые эфиры.

**Ключевые слова:** мурайяфолин, производные пиримидина, карбазола, синтез, ингибиторы ферментов

**DOI:** 10.31857/S0514749221110094

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи последних десятилетий в лечении онкологических заболеваний связаны с созданием ингибиторов ферментов, катализирующих опухолевые процессы – низкомолекулярных органических соединений (small molecule) направленного патогенетического действия [1].

Практика терапии онкологических заболеваний показала, что лекарственные препараты с воздействием на более, чем одно звено мишени цепи опухолевого процесса могут обеспечить большую эффективность лечения, чем моноцелевые лекарства, поэтому вырос интерес к созданию противоопухолевых препаратов с мультикиназным профилем активности MTDD (*multitarget drug discovery*) [1, 2].

Стратегией направленного органического синтеза соединений с необходимым профилем терапевтического действия является конструирование химерных молекул, дизайн которых заключается в комбинировании фармакофорных фрагментов соединений с разными видами фармакологической активности.

Пиримидиновый гетероцикл является ключевым фармакофорным фрагментом фармацевтических препаратов различного терапевтического назначения, таких как иматиниб, нилотиниб, веронал, сульфадiazин, фторурацил, розувастатин. Способность соединений пиримидинового ряда блокировать процесс канцерогенеза путем ингибирования протеинкиназ обусловила постоянный интерес к развитию методов синтеза соединений

данного класса и определяет практическую важность этого направления исследований [3].

Ингибиторы протеасом благодаря проапоптотическому действию на раковые клетки являются перспективными противоопухолевыми агентами, – некоторые ингибиторы 26S-протеасомы прошли успешные клинические испытания на животных [4]. Метанольный экстракт листьев *Murraya koenigii* является природным источником ингибиторов протеасом, селективно действующих на опухолевые клетки и повышающих их чувствительность к химиотерапевтическим агентам. Основным компонентом экстракта из *Murraya koenigii*, а также из корней *Glycosmis stenocarpa* является карбазольный алкалоид 1-метокси-3-метилкарбазол **1**, названный Мурайяфолином-А [5].

В статье представлены результаты исследований по синтезу новых производных карбазольного алкалоида Мурайяфолина **1**, потенциальных противоопухолевых соединений, в структуре которых сочетаются два фармакофора – 2-аминопиримидин и мурайяфолин.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 2-ариламинопиримидины **2–4** получали из нитроанилинов по ранее разработанным нами методикам [6]. Алкалоид Мурайяфолин был выделен учеными Института химии природных соединений Вьетнамской академии наук и технологий из корней *Glycosmis stenocarpa* [7].

Ацилированием аминопиримидинов **2–4** 4-хлорметилбензоилхлоридом в тетрагидрофуране в присутствии 1.3 экв  $K_3PO_4$  были получены с выходами 90–95% ключевые интермедиаты – пиримидинзамещенные амиды хлорметилфенилкарбонической кислоты **5–7**. Для последующего алкилирования мурайяфолина было опробовано несколько методик, однако, *N*-пиримидинзамещенные карбазолы **8–10** удалось получить алкилированием 1-метокси-3-метилкарбазола **1** бензамидами **5–7** в диметилсульфоксиде в присутствии метилата натрия (схема 1). Однако, в этих условиях алкилирующий агент **5–7** подвергался нуклеофильной реакции с метилатом натрия с образованием эфира **11–13**, затрудняющего выделение целевого продукта, причем выход побочно образующегося эфира мог достигать более 30%. Для достижения

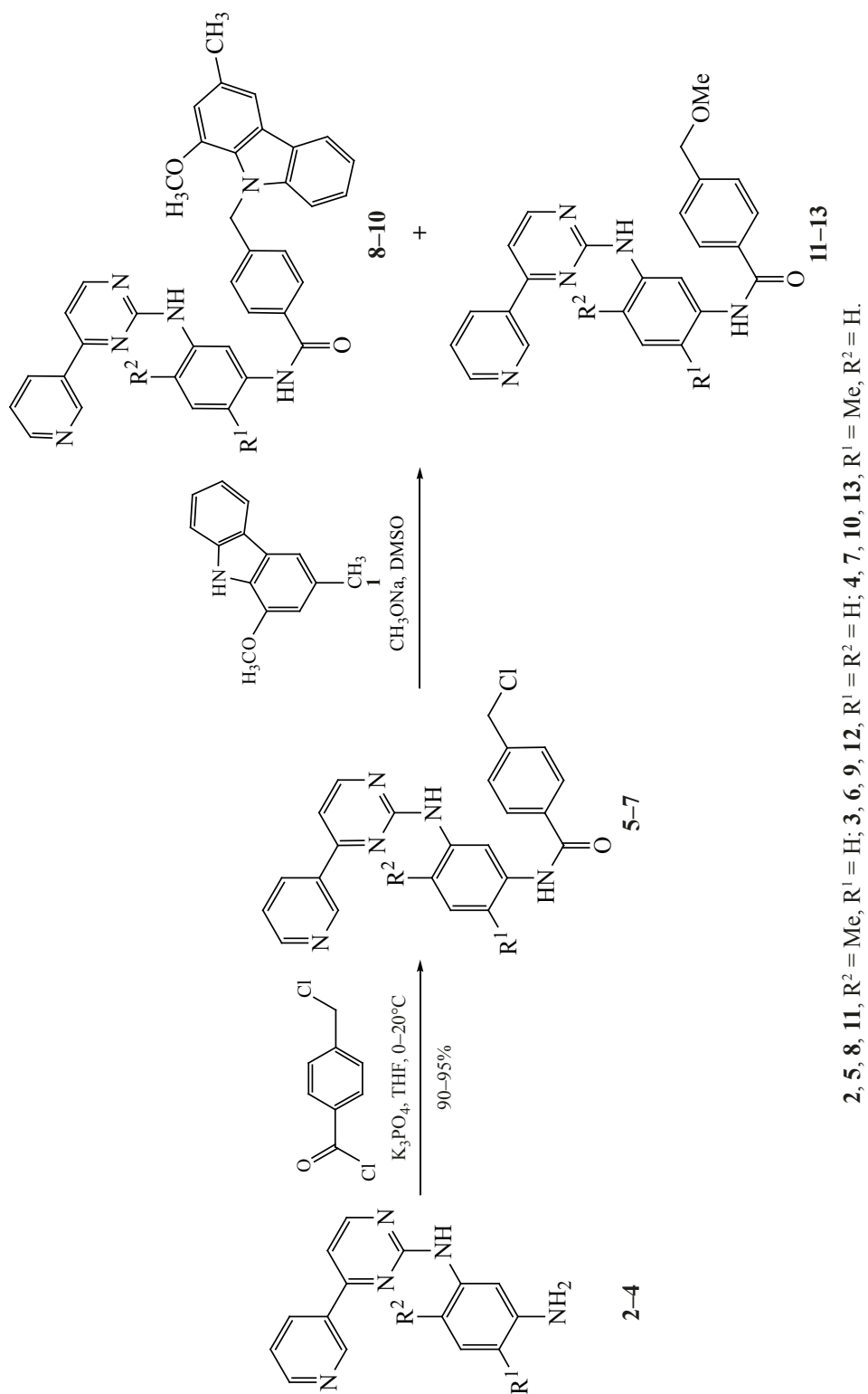
препаративного выхода соединений **8–10** применяли тщательный ТСХ мониторинг реакционной смеси.

Строение синтезированных бензамидов **5–7** и целевых соединений **8–10** подтверждено совокупностью данных физико-химического анализа. Так, в ИК спектрах амидов **5–7** в сравнении с исходными аминами **2–4** присутствуют полосы валентных колебаний амидной группы C=O в области 1670–1680  $cm^{-1}$  и полосы деформационных колебаний связанной с ней группы NH при 1589–1592  $cm^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **5–7** имеются сигналы атомов водорода группы HN-C=O при 9.96–10.20 м.д., а также двухпротонный синглет группы  $CH_2$  бензильного фрагмента при  $\delta$  4.78–4.85 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}C$  соединений **5–7** сигнал в области 164.69–164.80 м.д., отсутствующий в депт-спектре, подтверждает наличие карбонильной группы амидного фрагмента. Сигналы метиленового фрагмента соединений **5–7** находятся в области 45–46 м.д. и дифференцируются депт-спектром.

Спектры ЯМР побочно образующихся в реакции эфиров **11–13** и соединений **5–7** очень схожи и отличаются только наличием дополнительного синглета протонов  $H^{OMe}$  при 3.3–3.4 м.д. в спектре ЯМР  $^1H$  и сигнала  $C^{OMe}$  при 56–58 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}C$  в эфирах **11–13**. Также существенно отличаются по величине химический сдвиг  $H^{CH_2}$  в спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **11–13** и **5–7** (4.50 и 4.8 м.д., соответственно) и  $C^{CH_2}$  в спектрах ЯМР  $^{13}C$  соединений **11–13** и **5–7** (72–75 и 45–46 м.д., соответственно). В экспериментальной части приведены спектральные характеристики эфира **12**, который для идентификации был выделен из реакционной смеси.

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **8–10** имеется синглет протонов метоксигруппы в области  $\delta$  3.89–3.90 м.д., а также один (соединение **9**) или два (соединения **8**, **10**) синглета протонов метильных групп в области  $\delta$  2.10–2.52 м.д. Атомы водорода арильного, пиримидинового, пиридинового и карбазольного циклов дают сигналы в области  $\delta$  6.8–10.5 м.д. Протоны группы  $CH_2$  бензильного фрагмента проявляются при  $\delta$  5.85–5.95 м.д. Атомы водорода аминогрупп проявляются в виде уширенных синглетов при  $\delta$  9.40–10.10 м.д. и от-

Схема 1



личаются от других сигналов пониженной величины интегральной интенсивности, обусловленной дейтерообменом.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  амидов **8–10** сигналы метиленовых фрагментов находятся в области 47.0–48.0 м.д., метокси заместителя – в области 55.0–57.0 м.д. и дифференцируются депт-спектром. В области 18.0–21.0 м.д. находятся сигналы атомов С метильных заместителей, а в области 105–170 м.д. – сигналы атомов углерода ароматических циклов и карбонильной группы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Chromatofolios AL TLC, 20×20 см Silica gel 60 F<sub>254</sub>, элюент хлороформ–метанол 9:1, проявление УФ светом. Препаративная тонкослойная хроматография применялась для выделения целевых соединений **8–10** и осуществлялась на стеклянных пластинах 20×20 см с окисью алюминия, элюент хлороформ–метанол 9:1. Температуру плавления измеряли на блоке Кофлера с электронным термометром Hanna HI 93530. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе «Vario Micro». Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в DMSO-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, рабочая частота 500 МГц для  $^1\text{H}$  и 125 МГц для  $^{13}\text{C}$ . Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц), значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале  $\delta$  от ТМС (0 м.д.), DMSO (2.50 м.д.), CDCl<sub>3</sub> (7.26 м.д.) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и от DMSO (39.43 м.д.) CDCl<sub>3</sub> (77.76 м.д.) – в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Запись масс-спектров соединений производилась на приборах Accela-LCQ Fleet (в режиме ионизации АРСІ или ESI) и Hewlett-Packard HP 6850/5973. ИК спектры получены на ИК Фурье-спектрометре фирмы «Bruker Tensor 27» (в таблетках KBr) в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup>.

Амины **1–3** получены по методикам, описанным нами в работе [6].

Мурайяфолин был выделен из корней *Glycosmis stenocarpa* экстракцией метанолом. Из упаренного метанольного экстракта делали гексановую вытяжку, которую подвергали колоночной хрома-

тографии на силикагеле, используя смесь *n*-гексан–этилацетат [10:1, (v/v)] в качестве элюента. Фракции элюата, содержащие мурайяфолин, дополнительно очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии. Мурайяфолин кристаллизовали из смеси *n*-гексан–этилацетат [100:1, (v/v)], получая путем двухкратной кристаллизации бесцветные кристаллы, которые хранили при 4°C. Подробный протокол выделения мурайяфолина описан в работе [7].

**1-Метокси-3-метилкарбазол, Мурайяфолин (1).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.59 с (3H, Me), 4.03 с (3H, OMe), 6.79 с (1H, HC<sup>2</sup>), 7.27 д.д (1H, *J* 14.4, 5.1 Гц), 7.45 д.д (1H, *J* 14.4, 8.0 Гц), 7.46 с (1H), 7.54 с (1H, HC<sup>4</sup>), 8.07 д (1H, *J* 7.8 Гц), 8.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.64 (Me), 56.16 (OMe), 108.38 (CH), 111.61 (CH), 113.23 (CH), 119.85 (CH), 121.15 (CH), 124.23, 125.03, 126.19 (CH), 128.69, 130.15, 140.16, 146.03.

**Общая методика получения соединений 5–7.** в 25 мл сухого ТГФ перемешивали 0.014 моль амина **1–3**, 7.5 г (0.035 моль) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> при охлаждении до 0–5°C в течение 20 мин. Затем медленно прикапывали 2.6 г (0.014 моль) 4-(хлорметил)бензоил хлорида в 10 мл сухого ТГФ и перемешивали 1 ч при охлаждении и 12–16 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали льдом и прибавляли по каплям 60 мл H<sub>2</sub>O. Образовавшийся осадок бензамида **5–7** отфильтровывали, промывали 1 раз водой, высушивали в сушильном шкафу при температуре 100°C. Выход 90–95%.

**4-(Хлорметил)-N-({4-метил}-[3-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид (5).** Выход 95%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. > 200°C (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3433, 3330, 1670, 1592. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.16 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.78 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.14 д (1H, *J* 8.2 Гц), 7.37 д (1H, *J* 5.2 Гц), 7.43 м (2H), 7.52 д (2H, *J* 8.1 Гц), 7.89 д (2H, *J* 8.1 Гц), 8.03 с (1H), 8.41 д (1H, *J* 7.0 Гц), 8.45 (1H, *J* 5.1 Гц), 8.62 к (1H, *J* 1.3 Гц), 8.95 с (1H), 9.21 д (1H, NH, *J* 1.5 Гц), 10.20 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.44 (CH<sub>3</sub>), 45.21 (CH<sub>2</sub>), 107.30 (CH), 116.49 (CH), 116.95 (CH), 123.55 (CH), 127.46 (CH), 127.78 (CH), 128.53 (CH), 129.82 (CH), 131.96,

134.19 (CH), 134.69, 136.85, 137.58, 140.69, 147.96 (CH), 151.15(CH), 159.24(CH), 160.93, 161.36, 164.69 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 429.1  $[M]^+$ . Найдено, %: С 67.13; Н 4.67; Cl 8.45; N 16.59.  $C_{24}H_{20}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 67.05; Н 4.69; Cl 8.25; N 16.29.

**4-(Хлорметил)-*N*-(3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид (6).** Выход 90%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. > 210°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3430, 3350, 1676, 1590. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.85 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32–7.26 м (2H), 7.51–7.48 м (2H), 7.55 д.д (1H,  $J$  7.9, 4.8 Гц), 7.59 д (2H,  $J$  8.2 Гц), 7.98 д (2H,  $J$  8.2 Гц), 8.45 с (1H), 8.60 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 8.62 д.т (1H,  $J$  8.1, 1.9 Гц), 8.71 д.д (1H,  $J$  4.7, 1.6 Гц), 9.37 д (1H,  $J$  1.9 Гц), 9.80 с (1H), 10.28 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 45.22 ( $\text{CH}_2$ ), 107.93 (CH), 111.41 (CH), 114.07 (CH), 114.77 (CH), 123.63 (CH), 126.8, 127.84 (CH), 128.22 (CH), 131.93 (CH), 134.42, 134.71 (CH), 138.98, 140.38, 140.71, 148.05 (CH), 151.26 (CH), 159.14 (CH), 159.99, 161.36, 164.79 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 415.1  $[M]^+$ . Найдено, %: С 66.43; Н 4.36; Cl 8.52; N 16.84.  $C_{23}H_{18}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 66.43; Н 4.36; Cl 8.52; N 16.84.

**4-(Хлорметил)-*N*-(2-метил-5-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид (7).** Выход 95%, светло-бежевые кристаллы, т.пл. > 190°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3455, 3360, 1679, 1589. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.20 с (3H, Me), 4.85 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21 д (1H,  $J$  8.4 Гц), 7.49 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 7.53 д.д (1H,  $J$  7.7, 4.8 Гц), 7.61–7.58 м (3H), 7.98 уш.с (1H), 8.02 д (2H,  $J$  8.2 Гц), 8.55 уш.д (1H,  $J$  8.0 Гц), 8.59 д (1H,  $J$  4.1 Гц), 8.71 д.д (1H,  $J$  4.7, 1.8 Гц), 9.36 д (1H, NH,  $J$  1.5 Гц), 9.77 с (1H), 9.96 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.20 ( $\text{CH}_3$ ), 45.38 ( $\text{CH}_2$ ), 107.91 (CH), 116.95 (CH), 117.32 (CH), 123.78 (CH), 126.67, 127.94 (CH), 128.76 (CH), 130.01 (CH), 132.11, 134.42 (CH), 136.14, 138.39, 140.91, 148.15 (CH), 151.44 (CH), 159.31 (CH), 160.12, 161.45, 164.80. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 429.1  $[M]^+$ . Найдено, %: С 67.13; Н 4.67; Cl 8.45; N 16.59.  $C_{24}H_{20}ClN_5O$ . Вычислено, %: С 67.05; Н 4.69; Cl 8.25; N 16.29.

**Общая методика получения бензамидов 8–10.** К смеси растворенных в 30 мл сухого ДМСО

мурайяфолина **1** (0.5 г, 0.002 моль) и бензамида **5–7**, (0.002 моль) при перемешивании при 60°C в течение 70–80 ч порциями прибавляли заранее приготовленный раствор  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в метаноле. Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C, контролируя образование продукта реакции методом ТСХ. По окончании реакции, смесь выливали в 50 мл воды и выдерживали при перемешивании 1 час. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из смеси  $\text{CHCl}_3$ –MeOH.

**4-[(1-Метокси-3-метил-9*H*-карбазол-9-ил)-метил]-*N*-{4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]аминофенил}бензамид (8).** Выход 1.4 г (82%), бежевые кристаллы с розовым оттенком, т.пл. 182°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3420–2918, 1582, 1504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.28 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.86 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 с (1H), 7.04 с (1H), 7.12 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 7.15–7.23 м (5H), 7.28 с (1H), 7.35 д.д (2H,  $J$  7.8, 2.9 Гц), 7.53 с (1H), 7.69 д (2H,  $J$  8.1 Гц), 7.95 с (1H), 8.04 д (1H,  $J$  7.8 Гц), 8.42–8.45 м (2H), 8.48 с (1H), 8.63 д (1H,  $J$  3.5 Гц), 9.19 д (1H,  $J$  1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.33 ( $\text{CH}_3$ ), 21.40 ( $\text{CH}_3$ ), 48.11 ( $\text{CH}_2$ ), 55.37 ( $\text{OCH}_3$ ), 107.98 (CH), 108.79, 108.86 (CH), 112.5 (CH), 113.0 (CH), 115.12(CH), 118.86 (CH), 120.05 (CH), 122.87, 123.43 (CH), 123.947, 124.65, 125.38 (CH), 126.27 (CH), 127.00 (CH), 127.09, 129.26, 130.41 (CH), 132.34, 133.47 (CH), 134.65 (CH), 136.23, 137.40, 140.68, 143.07, 146.27, 148.10 (CH), 151.0 7(CH), 158.64 (CH), 160.22, 162.36, 165.14. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 604.3  $[M]^+$ . Найдено, %: С 75.78; Н 5.31; N 13.79.  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 75.48; Н 5.33; N 13.90.

**4-[(1-Метокси-3-метил-9*H*-карбазол-9-ил)-метил]-*N*-{3-[4-(пиридин-3-ил)-пиримидин-2-ил]аминофенил}бензамид (9).** Выход 1.1 г (70%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 145°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3418–2919, 1639, 1611, 1480. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H, Me), 3.90 с (3H, OMe), 5.95 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.92 с (1H), 7.19 т (1H,  $J$  7.4 Гц), 7.27–7.23 м (3H), 7.41 т (1H,  $J$  7.8 Гц), 7.47 м (1H), 7.53 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 7.59–7.55 м (3H), 7.83 д (2H,  $J$  8.3 Гц), 8.12 д (1H,  $J$  7.8 Гц), 8.33 с (1H), 8.41 уш.с (1H), 8.61 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 8.63 д.т (1H,  $J$  7.8, 1.7 Гц), 8.72 д.д (1H,  $J$  4.8, 1.4 Гц), 9.38 д (1H,



$J$  1.7 Гц), 9.78 с (1H), 10.15 с (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.08 (Me), 47.43 (CH<sub>2</sub>), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 107.88 (CH), 109.26 (CH), 109.545 (CH), 111.32 (CH), 112.38 (CH), 113.88 (CH), 114.62 (CH), 118.81 (CH), 119.98 (CH), 122.26, 123.62 (CH), 124.01, 125.41 (CH), 126.05 (CH), 127.17 (CH), 127.62 (CH), 128.16, 128.89, 131.91, 133.75, 134.40 (CH), 139.03, 140.39, 142.55, 146.05, 148.01 (CH), 151.23 (CH), 159.11 (CH), 159.96, 161.33, 165.09. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 590.2 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 75.30, Н 5.14, N 14.09. С<sub>37</sub>Н<sub>30</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.24, Н 5.12, N 14.23.

**4-[(1-Метокси-3-метил-9H-карбазол-9-ил)-метил]-N-{2-метил-5-[4-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]аминофенил}бензамид (10).** Выход 0.9 г (60%), желто-бежевые кристаллы, т.пл. 163°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3476–2918, 1644, 1582, 1482. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.92 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 с (1H), 7.18–7.16 м (2H), 7.20 д (2H,  $J$  5.2 Гц), 7.38 т.д (1H,  $J$  8.0, 0.8 Гц), 7.47 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 7.49 д.д (1H,  $J$  7.8, 4.8 Гц), 7.57–7.54 м (3H), 7.85 д (2H,  $J$  8.1 Гц), 7.91 д (1H,  $J$  1.5 Гц), 8.08 д (1H,  $J$  7.7 Гц), 8.52 д.т (1H,  $J$  8.0, 2.0 Гц), 8.56 д (1H,  $J$  5.2 Гц), 8.67 д.д (1H,  $J$  4.7, 1.6 Гц), 9.32 д (1H,  $J$  1.8 Гц), 9.72 с (1H), 9.77 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.13 (CH<sub>3</sub>), 21.24 (CH<sub>3</sub>), 47.58 (CH<sub>2</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 107.85 (CH), 109.41 (CH), 109.69 (CH), 112.54 (CH), 112.80 (CH), 117.12 (CH), 118.97(CH), 120.14 (CH), 122.41, 123.75, 124.16(CH), 125.58, 126.27 (CH), 126.53, 127.33 (CH), 127.73, 129.05 (CH), 129.92 (CH), 132.09, 133.34 (CH), 134.69, 136.18, 138.32, 140.47, 142.77, 146.21, 148.12 (CH), 151.40 (CH), 159.28 (CH), 160.09, 161.43, 164.94. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 604.5 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 75.60; Н 5.32; N 13.89. С<sub>38</sub>Н<sub>32</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.48; Н 5.33; N 13.90.

**4-(Метоксиметил)-N-{3-[4-(пиридин-3-ил)пиридин-2-ил]амино}фенил}бензамид (12).** Выход 20%, бежевые кристаллы, т.пл. > 190°C (с разл). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.34 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.30–7.28 м (2H), 7.46–7.49 м (2H), 7.51 д (1H,  $J$  4.1 Гц), 7.56 д.д (2H,  $J$  7.6, 4.1 Гц), 7.98 д (2H,  $J$  8.1 Гц), 8.45 с (1H), 8.61 д (1H,  $J$  5.1 Гц), 8.63 д.т (1H,  $J$  8.0, 1.0 Гц), 8.72 д.д (1H,  $J$  4.5, 1.2 Гц), 9.38 д (1H,  $J$  1.7 Гц), 9.79

с (1H), с 10.24 (1H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. 57.46 (OCH<sub>3</sub>), 72.81 (CH<sub>2</sub>), 107.91 (CH), 111.54 (CH), 114.09 (CH), 114.69 (CH), 123.62 (CH), 126.87, 127.61 (CH), 128.17 (CH), 131.92, 133.84 (CH), 134.41 (CH), 139.03, 140.33, 141.71, 148.04 (CH), 151.25 (CH), 159.13 (CH), 159.98, 161.35, 164.96 (C=O). Найдено, %: С 70.43; Н 5.16; 8.52; N 16.94. С<sub>24</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.06; Н 5.14; N 17.02.

## ВЫВОДЫ

Алкилированием 1-метокси-3-метилкарбазола **1** пиримидинзамещенными амидами хлорметилфенилкарбоновой кислоты **5–7** в присутствии метилата натрия получены новые производные мурайяфолина **8–10**, потенциальные противоопухолевые соединения, в структуре которых сочетаются два фармакофора – 2-аминопиримидин и мурайяфолин. Ключевые интермедиаты синтеза – амиды **5–7** – получали ацилированием 2-ариламиноаминопиримидинов 4-хлорметилбензоилхлоридом. В результате побочно протекающей нуклеофильной реакции с метилатом натрия ключевые интермедиаты **5–7** частично превращались в метиловые эфиры **11–13**.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Своей успешной судьбой в органической химии Е. В. Королева (доктор химических наук, главный научный сотрудник Института химии новых материалов НАН Беларуси) обязана своему учителю, профессору химического факультета Ленинградского (Санкт-Петербургского) университета Б. В. Иоффе, столетие со дня его рождения отмечается в этом году.

Б. В. Иоффе является для меня примером преданного и высокопрофессионального служения науке и делу воспитания будущих поколений ученых.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант Х20В-001.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Королева Елена Вадимовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0300-8011>

Игнатович Жанна Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0259-4140>



Ермолинская Анастасия Леонидовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7228-1900>

Синютюч Юлия Вячеславовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0259-4140>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королева Е.В., Игнатович Ж.И., Синютюч Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 159–196. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., Sinyutich Yu.V., Gusak K.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 139–177.] doi 10.1134/S1070428016020019
2. Morphy R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1413–1437. doi 10.1021/jm901132v
3. Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.И. *Усп. хим.* **2010**, *79*, 720–746. [Koroleva E.V., Gusak K.N., Ignatovich Zh.V. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 655–681.] doi 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116
4. Shah S.A., Potter M.W., McDade T.P., Ricciardi R., Perugini R.A., Elliott P.J., Adams J., Callery M.P. *J. Cell. Biochem.* **2001**, *82*, 110–122. doi 10.1002/jcb.1150
5. Cuong N.M., Hung T.Q., Van Sung T., Taylor W.C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1175–1178. doi 10.1248/cpb.52.1175
6. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Синютюч Ю.В., Барановский А.В., Махнач С.А. *Изв. НАН Беларуси. сер. хим. наук.* **2013**, 79–84. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., Ermolinskaya A.L., Sinyutich Yu.V., Baranovskii A.V., Makhnach S.A. *Izvestiya NAN Belarusi. Ser. Khim. Nauk.* **2013**, 79–84.]
7. Quoc Toan, Tran. *Vietnam J. Sci. Technol.* **2016**, *54*, 530–536. doi 10.15625/2525-2518/54/2C/11884

# Synthesis of New Derivatives of 1-Methoxy-3-methylcarbazole – Murayafolin-A Alkaloid

E. V. Koroleva<sup>a, \*</sup>, Zh. V. Ignatovich<sup>a</sup>, A. L. Ermolinskaya<sup>a</sup>,  
Yu. V. Sinyutich<sup>a</sup>, and Quoc Toan Tran<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Chemistry of New Materials, NAS of Belarus, ul. F. Skoriny, 36, Minsk, 220141 Belarus*

*\*e-mail: evk@ichnm.basnet.by*

<sup>b</sup> *Institute of Natural Products Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology,  
18 Hoang Quoc Viet St., 010000 Ha Noi, Vietnam*

Received June 25, 2021; revised July 17, 2021; accepted July 19, 2021

The paper presents the results of a study on the synthesis of new derivatives of the alkaloid Murajafoline, potential inhibitors of tumor processes, in the structure of which two pharmacophores, 2-aminopyrimidine and murayafoline, are combined. Key synthesis intermediates – pyrimidine-substituted chloromethylphenylcarboxylic acid amides **5–7** – are obtained by acylation of 2-arylaminoaminopyrimidine with 4-chloromethylbenzoyl chloride. Subsequent alkylation of 1-methoxy-3-methylcarbazole **1** with pyrimidine substituted chloromethylphenylcarboxylic acid amide in the presence of sodium methoxide gave new murayafoline derivatives in 60–80% yields. As a result of a side nucleophilic reaction with sodium methoxide, the key intermediates are partially converted into methyl esters.

**Keywords:** murayafolin, pyrimidine derivatives, carbazole, synthesis, enzyme inhibitors

УДК 547.379 + 547.318

## КРОСС-СОЧЕТАНИЕ БИС(*E*-2-БРОМВИНИЛ)-СЕЛЕНИДА С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ АЦЕТИЛЕНАМИ В ПРИСУТСТВИИ Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: ПЕРВЫЙ ПРИМЕР ВОВЛЕЧЕНИЯ ВИНИЛСЕЛЕНИДОВ В РЕАКЦИЮ СОНОГАШИРЫ

© 2021 г. А. В. Мартынов\*, Н. А. Махаева, М. В. Мусалов, С. В. Амосова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1  
\*e-mail: almartynov2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.08.2021 г.  
После доработки 10.09.2021 г.  
Принята к публикации 12.09.2021 г.

Бис(*E*-2-бромвинил)селенид подвергается реакции кросс-сочетания с терминальными ацетиленами в присутствии Pd/CuI катализатора при комнатной температуре с участием как атома брома, так и селанильной функции и образованием как замещенных бис(1-бутен-3-инил)селенидов, так и ендиновых углеводов с полным сохранением конфигурации исходного селенида.

**Ключевые слова:** бромвинилселенид, кросс-сочетание, терминальные ацетилены, палладиевый катализатор, ендины, бис(1-бутен-3-инил)селениды

DOI: 10.31857/S0514749221110100

Реакция кросс-сочетания Соногаширы винилхлоридов, -бромидов, -иодидов и -трифлатов с терминальными ацетиленами в присутствии Pd(0) или Pd(II)/CuI и при использовании амина в качестве основания является одним из действенных методов синтеза ениновых углеводов [1–5]. В то же время ненасыщенные халькогениды могут быть удобной альтернативой галогенидам в качестве источника электрофильных частиц в реакциях Соногаширы, так как окислительное присоединение органиселенидов по палладию идет быстрее, чем присоединение органических галогенидов, потому что связь углерод-селен более лабильна, чем связь углерод-галоген [6]. Однако до сих пор в реакцию кросс-сочетания Соногаширы удалось вовлечь только винилтеллуриды [7]. Так, *Z*-винилтеллуриды в реакциях кросс-сочетания с терминальными ацетиленами, катализируемых

PdCl<sub>2</sub>/CuI, дают соответствующие ениновые углеводороды с сохранением *Z*-конфигурации [8]. Аналогичным образом, с образованием ениновых углеводов *Z*-конфигурации, реагируют с терминальными ацетиленами в тех же условиях *Z*-бис(винил)теллуриды. Однако дивинилселениды оказались полностью инертны в этих реакциях, исходные соединения обычно выделялись в неизменном виде, в независимости от взятого палладиевого катализатора [9]. В случае *E*-1-бромвинилселенидов в реакциях кросс-сочетания с терминальными ацетиленами, катализируемых Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, участвовал только атом брома, селанильная группа в кросс-сочетании участия не принимала. В результате в качестве продуктов реакции были выделены только соответствующие *Z*-2-органиселено-1,3-енины [10]. Аналогично, с образованием *E*-1-арилселено-замещенных 1,3-ени-

нов, в которых сохраняется конфигурация исходной винильной группы, идет реакция *E*-1-иодо-2-арилселеноэтиленов с терминальными ацетиленами [11]. И в этом случае селанильная функция в реакцию не вступает. Осуществить кросс-сочетание как телланильной, так и селанильной функций в *Z,Z*- и *E,E*-бис(винил)халькогенидах с терминальными ацетиленами авторам [12] удалось при использовании никелиевого катализатора Ni(dppf)Cl<sub>2</sub> в сочетании с CuI. Реакция и здесь происходила с сохранением исходной конфигурации халькогенидов и образованием соответствующих енинов. Лишь в случае ацетиленовых селенидов при использовании системы PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O в ДМФА удалось реализовать реакцию Соногаширы с участием селанильной функции. Взаимодействие арилэтинилбутилселенида с терминальными ацетиленами при этом приводило к образованию диацетиленовых углеводородов с высокими выходами [13].

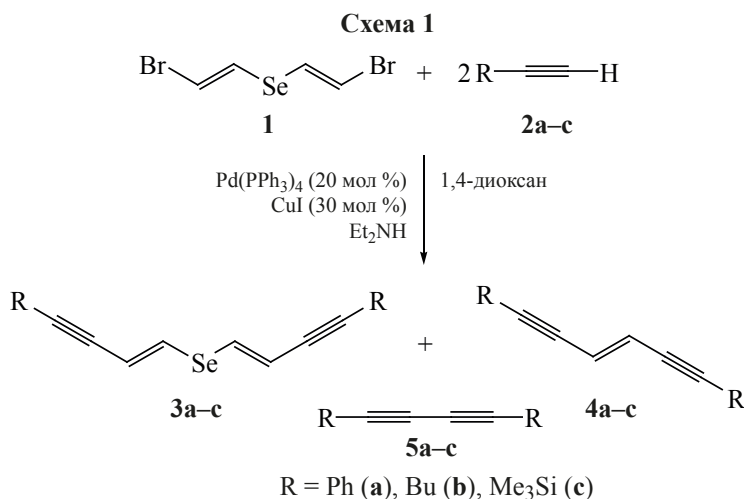
Ранее нами в ходе изучения электрофильных реакций присоединения к ненасыщенным соединениям дибромида селена, генерируемого *in situ* из селена и брома, синтезирован бис(*E*-2-бромвинил)-селенид **1**, образующийся количественно при стереоселективном присоединении SeBr<sub>2</sub> к ацетилену в CCl<sub>4</sub> при давлении 10–12 атм [14]. Наличие в полученном реагенте атомов брома, находящихся в транс-положении к атому селена, делает его удобным исходным соединением для синтеза на основе реакции Соногаширы бис-ениновых селенидов заданной *E*-конфигурации. Учитывая результаты

исследований [9–11] можно было ожидать, что данный процесс будет хемоселективен.

Однако совершенно неожиданно кросс-сочетание селенида **1** с такими терминальными ацетиленами, как фенилацетилен (**2a**), 1-гексин (**2b**) и триметилэтинилсилан (**2c**), взятыми в 3-кратном избытке, в присутствии Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и CuI и диэтиламина в качестве основания, привело к образованию как ожидаемых бис-ениновых селенидов – бис[(*E*)-4-фенил-1-бутен-3-инил]селенида (**3a**), ди[(*E*)-1-октен-3-инил]селенида (**3b**) и бис[(*E*)-4-(триметилсилил)-1-бутен-3-инил]селенида (**3c**), соответственно, в которых сохраняется конфигурация исходного селенида **1**, так и ендиенов – (*E*)-1,6-дифенил-3-гексен-1,5-диена (**4a**), (*E*)-7-тетрадецен-5,9-диена (**4b**) и триметил[(*E*)-6-(триметилсилил)-3-гексен-1,5-диенил]силана (**4c**), в которых также сохранена конфигурация исходного селенида (схема 1).

В качестве побочных продуктов в соответствии с классической схемой циклической каталитической реакции, включающей в себя образование ацетиленидов меди и диацетиленовых комплексов Pd, подвергающихся далее восстановительному элиминированию ацетиленид-анионов [4, 5], при этом образуются диацетилены **5a–c**. Их образование подтверждается как спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, идентичными известным, так и соответствующими молекулярными ионами в масс-спектрах выделенных продуктов.

Согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H реакционных смесей, эффективность замещения селаниль-



ной функции по сравнению с атомом брома в реакции в значительной степени зависит от природы терминального ацетилена. Соотношение селенид 3:ендиин 4 составляет 1:3 для фенилацетилена (2a), 1:0.9 для 1-гексина (2b) и 1:1.1 для триметилэтинилсилана (2c). Выходы селенидов 3 при этом варьируются от 21% для соединения 3a до 51% для соединения 3b, эндиин 4 от 18% для соединения 4c до 65% для соединения 4a.

Строение селенидов 3a–c подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, элементарным анализом и данными масс-спектрометрии. Масс-спектры полученных селенидов характеризуются выраженными молекулярными ионами. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются два дублета сигналов протонов группы  $\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Se}$  *E*-конфигурации с соответствующей константой спин-спинового расщепления (15.6–15.8 Гц). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  характеризуются низкопольными сигналами углеродов группы  $\text{CH}=\text{C}$ , соседствующей с ацетиленовой связью ( $\delta$  114.60–115.53 м.д.) и высокопольными сигналами углеродов группы  $=\text{CH}-\text{Se}$  ( $\delta$  128.4–132.22 м.д.), а также сигналами углеродов тройной связи в диапазоне 78.90–102.75 м.д.

*E*-Эндиины 4a–c, образующиеся в реакции, описаны в литературе [15–19] и, более того, являются коммерчески доступными соединениями. Идентифицированы они как сравнением ЯМР  $^1\text{H}$  спектров с известными спектрами *E*- [15, 16] и *Z*-изомеров [15, 17, 18] соответствующих эндиин 4, так и масс-спектрами, в которых наблюдаются выраженные молекулярные ионы.

**Кросс-сочетание бис(2-бромвинил)селенида (1) с фенилацетиленом (2a).** Смесь 29 мг (0.15 ммоль)  $\text{CuI}$  и 116 мг (0.1 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  в 2 мл 1,4-диоксана перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре 15 мин, затем добавляли последовательно 290 мг (4 ммоль) диэтиламина в 0.5 мл 1,4-диоксана и 145 мг (0.5 ммоль) селенида 1 в 0.5 мл диоксана, перемешивали полученную смесь 1 ч, после чего добавляли 306 мг (3 ммоль) фенилацетилена (2a) в 1 мл 1,4-диоксана. Через 24 ч перемешивания в атмосфере аргона при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли 15 мл воды, экстрагировали 3 раза 5 мл хлороформа, хлороформные вытяжки сушили  $\text{CaCl}_2$ . После удаления растворителя и

избытка реагентов в вакууме остаток промывали гексаном. Из 255 мг полученной реакционной смеси, содержащей, по данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, бис[(*E*)-4-фенил-1-бутен-3-инил]селенид (3a) и (*E*)-1,6-дифенил-3-гексен-1,5-диин (4a) в соотношении 1:3, а также дифенилдиацетилен (5a), продукты 3a и 4a выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, последовательно элюируя продукты гексаном, смесью гексан–хлороформ (1:1) и хлороформом.

**Бис[(*E*)-4-фенил-1-бутен-3-инил]селенид (3a).** Выход 35 мг (21%), коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 6.14 д (1H,  $=\text{CH}-\text{C}\equiv$ , *J* 15.8), 7.09 д (1H,  $\text{SeCH}=\text{C}$ , *J* 15.8), 7.29–7.33 м (6H<sub>аром</sub>), 7.43–7.46 м (4H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 87.58 ( $\equiv\text{C}$ ), 91.09 ( $\equiv\text{C}$ ), 114.72 ( $=\text{CH}-\text{C}\equiv$ ), 123.15 (C<sub>аром</sub>), 128.51 (C<sub>аром</sub>H), 130.83 (C<sub>аром</sub>H), 131.59 ( $=\text{CHSe}$ ), 131.64 (C<sub>аром</sub>H). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 334 (16) [*M*]<sup>+</sup>, 276 (9), 252 (100) [*M*–H<sub>2</sub>Se]<sup>+</sup>, 239 (10), 226 (11), 176 (4), 152 (12), 139 (7), 126 (58), 115 (24), 101 (10), 77 (25). Найдено, %: C 72.15; H 4.47; Se 23.89. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Se. Вычислено, %: C 72.07; H 4.23; Se 23.69. *M* 333.28.

**(*E*)-1,6-дифенил-3-гексен-1,5-диин (4a).** Выход 74 мг (65%), светло-коричневые иглы, т.пл. 110°C (т.пл. 110–112°C [15]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 6.27 с (2H,  $=\text{CH}$ ), 7.29–7.33 м (6H<sub>аром</sub>), 7.43–7.46 м (4H<sub>аром</sub>). Лит. *E*-изомер [15]: 6.29 с (2H,  $=\text{CH}$ ), 7.26–7.36 м (6H<sub>аром</sub>), 7.45–7.49 м (4H<sub>аром</sub>); *Z*-изомер [15]: 6.10 с (2H,  $=\text{CH}$ ), 7.33–7.36 м (6H<sub>аром</sub>), 7.50–7.54 м (4H<sub>аром</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 228 (100) [*M*]<sup>+</sup>, 202 (14) [*M*–C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 150 (5), 126 (20), 113 (26), 100 (9), 77 (3).

**Кросс-сочетание бис(2-бромвинил)селенида (1) с 1-гексином (2b).** Аналогично из 35 мг (0.18 ммоль)  $\text{CuI}$ , 114 мг (0.1 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 290 мг (4 ммоль) диэтиламина, 148 мг (0.51 ммоль) селенида 1, 255 мг (3.1 ммоль) 1-гексина (2b) в 6 мл 1,4-диоксана за 20 ч получали 392 мг смеси продуктов, содержащей, по данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, ди[(*E*)-1-октен-3-инил]селенид (3b) и (*E*)-7-тетрадецен-5,9-диин (4b) в соотношении 1:0.9, а также додека-5,7-диин (5b). Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле при последовательном элюировании гексаном, смесью гексан–хлороформ (9:1 → 1:9), хлороформом.



**Ди[(E)-1-октен-3-инил]селенид (3b).** Выход 74.5 мг (51%), коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.92 т (6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2), 1.42 секстет (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.3), 1.52 квинтет (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.2), 2.31 т.д (4H,  $2 =\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ,  $J$  6.9, 2.2), 5.89 д.т (2H,  $2 =\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ ,  $J$  15.8, 2.2), 6.84 д (2H,  $2\text{SeCH}=\text{C}$ ,  $J$  15.8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.76 ( $\text{CH}_3$ ), 19.33 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 22.14 ( $\text{CH}_2-\text{C}\equiv$ ), 30.86 ( $\text{CH}_2$ ), 78.90 ( $\text{C}\equiv$ ), 92.32 ( $\text{C}\equiv$ ), 115.53 ( $=\text{CH}-\text{C}\equiv$ ), 128.94 ( $=\text{CHSe}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 294 (30)  $[M]^+$ , 251 (18)  $[M - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ , 209 (28), 195 (55), 183 (6), 169 (9), 155 (24), 141 (48), 128 (100), 115 (57), 105 (11), 91 (45), 77 (30), 65 (36). Найдено, %: C 65.87; H 7.35; Se 26.74.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Se}$ . Вычислено, %: C 65.51; H 7.56; Se 26.93.  $M$  293.31.

**(E)-7-Тетрадецен-5,9-диин (4b).** Выход 29.5 мг (31%), коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.91 т (6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2), 1.42 секстет (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.3), 1.52 квинтет (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.2), 2.25 т (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J$  7.0), 5.88 с (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Лит. *E*-изомер [17]: 0.90 т (6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2), 1.48 м (8H,  $4\text{CH}_2$ ), 2.37 т (4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J$  6.8), 5.70 с (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 188 (57)  $[M]^+$ , 173 (3)  $[M - \text{CH}_3]^+$ , 145 (22)  $[M - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ , 131 (78)  $[M - \text{C}_4\text{H}_9]^+$ , 117 (88), 115 (77), 105 (38), 91 (100), 77 (55), 63 (27), 51 (31).

**Кросс-сочетание бис(2-бромвинил)селенида (1) с триметилэтинилсиланом (2с).** Аналогично из 30 мг (0.16 ммоль)  $\text{CuI}$ , 116 мг (0.1 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 298 мг (4.1 ммоль) диэтиламина, 149 мг (0.51 ммоль) селенида **1** и 301 мг (3.1 ммоль) триметилэтинилсилана (**2с**) в 6 мл 1,4-диоксана через 22 ч получали 278 мг смеси, содержащей, по данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, бис[(E)-4-(триметилсилил)-1-бутен-3-инил]селенид (**3с**) и триметил[(E)-6-(триметилсилил)-3-гексен-1,5-диинил]силан (**4с**) в соотношении 1:1.1, и 1,4-бис(триметилсилил)бутадиин (**5с**). Смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле при последовательном элюировании гексаном, смесью гексан-хлороформ (4:1), хлороформом.

**Бис[(E)-4-(триметилсилил)-1-бутен-3-инил]-селенид (3с).** Выход 46 мг (28%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.20 с [ $18\text{H}$ ,  $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 5.93 д (2H,  $2 =\text{CH}-\text{C}\equiv$ ,  $J$  15.6), 7.04 д (2H,  $2 =\text{CHSe}$ ,  $J$  15.6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: -0.04 [ $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ], 96.41 ( $\equiv\text{C}-\text{Si}$ ), 102.75 ( $\equiv\text{C}-\text{C}\equiv$ ),

114.60 ( $=\text{CH}-\text{C}\equiv$ ), 132.22 ( $=\text{CH}-\text{Se}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 326 (5)  $[M]^+$ , 311 (4)  $[M - \text{CH}_3]^+$ , 295 (3), 223 (2), 173 (10), 155 (2), 145 (10), 123 (2), 108 (10), 73 (100) [ $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 51.23; H 6.35; Se 23.95.  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Si}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: C 51.67; H 6.81; Se 24.26.  $M$  325.46.

**Триметил[(E)-6-(триметилсилил)-3-гексен-1,5-диинил]силан (4с).** Выход 39 мг (18%), светло-желтые кристаллы, т.пл.  $75^\circ\text{C}$  ( $75-76^\circ\text{C}$  [19]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.18 с [ $18\text{H}$ ,  $2(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ], 5.99 с (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Лит. *E*-изомер [16]: 0.17 с [ $18\text{H}$ ,  $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 5.99 с (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ); *Z*-изомер [18]: 0.20 с [ $18\text{H}$ ,  $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 5.88 с (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 220 (16)  $[M]^+$ , 205 (100)  $[M - \text{CH}_3]^+$ , 147 (2)  $[M - (\text{CH}_3)_3\text{Si}]^+$ , 145(6), 107 (2), 95 (24), 73 (54) [ $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ] $^+$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance DPX-400 (400 и 101 МГц соответственно) в растворе  $\text{CDCl}_3$  (внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан для спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ). Сигналы углерода растворителя ( $\delta$  77.16 м.д.) служили в качестве внутреннего стандарта для  $^{13}\text{C}$  спектров. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu QP-5050A (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Termo Flash EA 2000 CHNS. В реакциях использовался сухой 1,4-диоксан.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{CuI}$  и терминальные ацетилены приобретены в Alfa-Aesar. Бис(*E*-2-винил)селенид (**1**) синтезирован по известной методике винилированием дибромида селена [14].

## ВЫВОДЫ

В отличие от известных реакций Соногаширы галогенвинилселенидов с терминальными ацетиленами, в которых замещаются только атомы галогена, в реакции Соногаширы бис(2-бромвинил)селенида участвуют как атомы брома, так и селанильная функция, что приводит к образованию как замещенных бис(1-бутен-3-инил)селенидов, так и эндиновых углеводородов с полным сохранением конфигурации исходного селенида.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Байкальскому аналитическому центру коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартынов Александр Викторович, ORCID:  
<http://orcid.org/0000-0001-9483-7968>

Махаева Наталья Александровна, ORCID:  
<http://orcid.org/0000-0002-8808-0994>

Мусалов Максим Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7638-8377>

Амосова Светлана Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2874-3725>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. doi 10.1016/S0040-4039(00)91094-3
- Alami M., Crousse B., Ferri F. *J. Organometal. Chem.* **2001**, *624*, 114–123. doi 10.1016/S0022-328X(00)00909-8
- Dai W.-M., Wu J. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 9107–9114. doi 10.1016/S0040-4020(97)00610-8
- Sonogashira K. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*. Eds. F. Diederich, P. Stang. Wiley-VCH: Weinheim. **1998**, 213–229. doi 10.1002/9783527612222
- Negishi E.-i., Anastasia L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017. doi 10.1021/cr020377i
- Fujiwara S.-I., Toyofuku M., Kuniyasu H., Kambe N. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 565–575. doi 10.1351/PAC-CON-09-11-13
- Zeni G., Braga A.L., Stefani H.A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731–738. doi 10.1021/ar0202621
- Zeni G., Comasseto J.V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4619–4622. doi 10.1016/S0040-4039(99)00773-X
- Zeni G., Menezes P.H., Moro A.V., Braga A.L., Silveira C.C., Stefani H.A. *Synlett.* **2001**, 1473–1475. doi 10.1055/s-2001-16799
- Braga A.L., Zeni G., Andrade L.H., Silveira C.C., Stefani H.A. *Synthesis.* **1998**, 39–41. doi 10.1055/s-1998-2006
- Fang X., Jiang M., Hu R., Cai M. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4170–4181. doi 10.1080/00397910802323064
- Silveira C.C., Braga A.L., Vieira A.S., Zeni G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662–665. doi 10.1021/jo0261707
- Stein A.L., Bilheri F.N., Zeni G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15522–15525. doi 10.1039/C5CC06347G
- Musalov M.V., Potapov V.A., Musalova M.V., Amosova S.V. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 10567–10572. doi 10.1016/j.tet.2012.09.099
- Cao X., Yang Y., Wang X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 2485–2489. doi 10.1039/b207296n
- Lindsell W.E., Preston P.N., Tomb P.J. *J. Organometal. Chem.* **1992**, *439*, 201–212. doi 10.1016/0022-328X(92)80230-U
- Kosinski C., Hirsch A., Heinemann F.W., Hampel F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3879–3890. doi 10.1002/1099-0690(200110)2001:20<3879::AID-EJOC3879>3.0.CO;2-K
- Chemin D., Linstrumelle G. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 5335–5344. doi 10.1016/S0040-4020(01)80691-8
- Vollhardt K.P.C., Winn L.S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 709–712. doi 10.1016/S0040-4039(00)89115-7

# Cross-Coupling of Bis(*E*-2-bromovinyl)selenide with Terminal Acetylenes in a Presence of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: a First Example of Vinylselenide Involvement in the Sonogashira Cross-Coupling

A. V. Martynov\*, N. A. Makhaeva, M. V. Musalov, and S. V. Amosova

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

*\*e-mail: almartynov2011@yandex.ru*

Received August 26, 2021; revised September 10, 2021; accepted September 12, 2021

Bis(*E*-2-bromovinyl)selenide cross-couples with terminal acetylenes in a presence of Pd/CuI catalyst at room temperature involving both bromine atom and selenyl function and resulting in both substituted bis(1-buten-3-ynyl)selenides and endiynes with a complete retention of the parent selenide configuration.

**Keywords:** bromovinylselenide, cross-coupling, terminal acetylenes, palladium catalyst, endiynes, bis(1-buten-3-ynyl)selenides

УДК 547.541.1 + 547.412.12

## СПОНТАННОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРОДУКТА КОНДЕНСАЦИИ 1,3-ИНДАНДИОНА С 2-ХИНОЛИНКАРБАЛЬДЕГИДОМ

© 2021 г. М. В. Сигалов<sup>a, \*</sup>, Б. А. Шаинян<sup>b, \*\*</sup>

<sup>a</sup> Ben-Gurion University of the Negev, Israel, 84104 Beer-Sheva

\*e-mail: msigalov@bgu.ac.il

<sup>b</sup> ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

\*\*e-mail: bagrat@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 10.06.2021 г.

После доработки 21.06.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

Взаимодействие 1,3-индандиона с 2-хинолинкарбальдегидом приводит к 2-[(3-гидрокси-1-оксо-1*H*-инден-2-ил)(хинолин-2-ил)метиле]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-диону и является первым примером спонтанного окисления первично образующегося диаддукта Михаэля.

**Ключевые слова:** 1,3-индандион, 2-хинолинкарбальдегид, конденсация, автоокисление

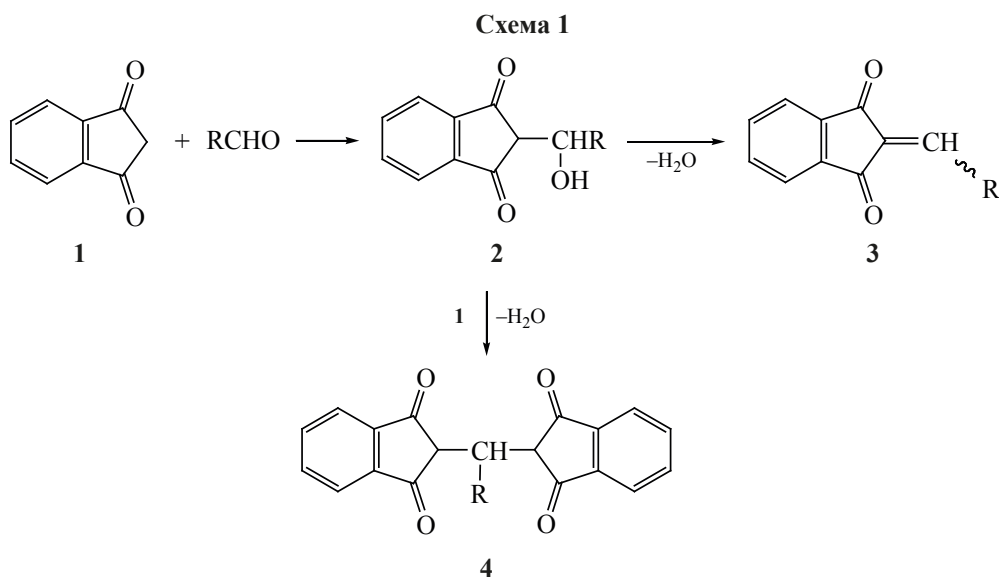
**DOI:** 10.31857/S0514749221110112

1,3-Индандион (**1**) как сильная СН-кислота ( $pK_a$  7.3) легко реагирует с альдегидами, давая аддукты **2** или, после дегидратации, соответствующие 2-(*R*-метилидензамещенные) продукты конденсации **3**. Реакция может идти также с образованием диаддуктов Михаэля **4** (схема 1).

Направление реакции зависит как от строения реагентов, так и от условий проведения реакции. Известно, что реакции с альдегидами, содержащими  $\pi$ -избыточные гетероциклические заместители (пиррол, фуран, тиофен и др.), приводят к образованию метилидензамещенных аддуктов **2**, но диаддукты **4** с этими альдегидами не описаны. Замещенные бензальдегиды в зависимости от условий образуют или аддукты **2** (в условиях кислотного катализа [1]) или диаддукты **4** (в этаноле или водной щелочи [2]). Однако 4-диметиламинобензальдегид, содержащий наиболее донорный заместитель в бензольном цикле, независимо от условий реакции, дает только аддукт **2** [3]. В слу-

чае  $\pi$ -дефицитных гетероциклических альдегидов картина более сложная. Например, в условиях основного катализа (в присутствии пиперидина), 3- и 4-пиридинкарбальдегиды образуют с 1,3-индандионом моноаддукты **2** [4], тогда как 2-пиридилкарбальдегид в этих условиях дает диаддукт **4**. В то же время, альдегиды с более электронодефицитными гетероциклами (3- или 4-пиридазин) образуют только диаддукты **4** [5]. Ранее мы показали, что конденсация дикетона **1** и его 5,6-диметокси- и 5,6-дихлорзамещенных с 2-пиридинкарбальдегидом **5** дает аддукты Михаэля **6a** состава 2:1, 2,2'-(пиридин-2-илметиле)бис(1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионы), существующие в равновесии с енольными формами **6b** (схема 2) [6].

В продолжение исследований продуктов конденсации гетероароматических альдегидов с циклическими кетонами мы провели конденсацию 1,3-индандиона (**1**) с 2-хинолинкарбальдегидом (**7**), как ближайшим аналогом альдегида **5**, по

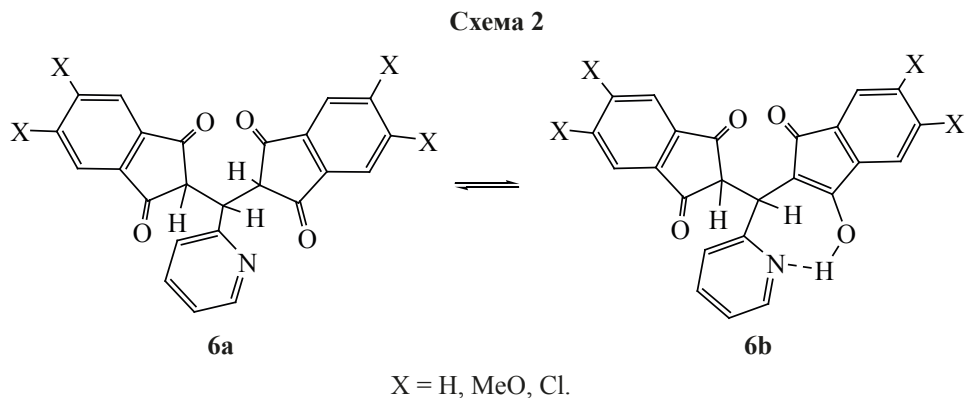


ранее описанной методике [6]. Следует отметить, что эта же реакция была проведена ранее в атмосфере аргона [5] и, по мнению авторов, ее продуктом было цвиттер-ионное соединение **8**.

Однако проведенный нами ЯМР анализ показал, что структура **8** не соответствует действительности, а полученный продукт представляет собой 2-[(3-гидрокси-1-оксо-1*H*-инден-2-ил)(хинолин-2-ил)метил]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-дион (**9**), т.е. является продуктом окисления промежуточно нестабильного диаддукта **8a** (схема 3).

Ни в одной из вышеприведенных работ продукты окисления аддуктов не наблюдали, поэтому неожиданное образование продукта **9** в отсутствие специально введенного окислителя можно рассматривать как первый пример спонтанного окисления аддуктов Михаэля циклоалканонов с альдегидами.

На явное отличие продукта **9** от синтезированных нами ранее аддуктов **6**, аналогичных по строению аддукту **8a** (схемы 2, 3), указывает его окраска (темно-красные кристаллы), резко отличающаяся от бесцветной ( $X = \text{MeO}$ ) или светло-желтой ( $X = \text{H}, \text{Cl}$ ) окраски кристаллов продуктов **6**. Вывод [5] о цвиттер-ионном строении продукта был основан лишь на отсутствии сигналов СН группы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Кроме того, авторы не наблюдали сигналов лабильных протонов ОН или NH, обычно хорошо видимых в растворе ДМСО. В то же время, наблюдаемые спектры ЯМР, а также наличие длинноволновой полосы 490 нм в УФ спектре и данные элементного анализа полностью соответствуют структуре продукта окисления **9**. Механизм окисления, динамический ЯМР продукта **9** и теоретические расчеты будут предметом отдельного сообщения.

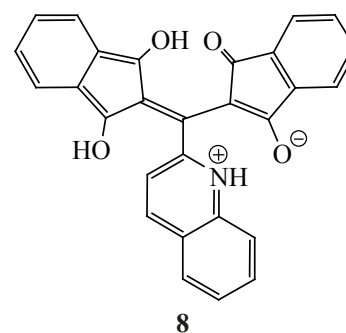


**Взаимодействие 1,3-индандиона (1) с 2-хинолинкарбальдегидом (7).** Смесь 0.535 г (3.7 ммоль) 1,3-индандиона (1), 0.285 г (1.8 ммоль) 2-хинолинкарбальдегида (7) в 10 мл абсолютного этанола продували аргоном в течение 30 мин, затем 2 ч перемешивали при кипении в атмосфере аргона и оставляли на ночь. Образовавшийся кирпично-красный осадок отделяли, промывали толуолом и сушили на воздухе. Выход 0.45 г (58%), т.пл. > 300°C (разл.). ИК спектр, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3046, 2984, 2686, 2306, 2031, 1713, 1421, 1363, 1275, 1256, 1246. УФ спектр (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $\lambda$ , нм: 239, 339, 386, 490. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 16.28 уш.с (1H), 8.78 д (1H, *J* 8.5 Гц), 8.46 д (1H, *J* 8.5 Гц), 8.12 т (1H, *J* 7.3 Гц), 7.97 д (1H, *J* 8.2 Гц), 7.83 т (1H, *J* 7.3 Гц), 7.72 д (1H, *J* 8.2 Гц), 7.37 уш.м (2H), 7.10 уш.м (4H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 190.5, 189.1, 160.0, 141.8, 141.3, 139.2, 138.0, 133.3, 132.8, 129.2, 129.0, 128.2, 1287.0, 127.7, 125.3, 124.8, 123.1, 122.5, 120.9, 114.5. Найдено, %: С 78.24; Н 3.58; N 3.21. C<sub>28</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 78.31; Н 3.52; N 3.26.

ИК спектры регистрировали на приборе Varian 3100 FT-IR (USA) в тонком слое. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker AMX-500 (Germany) на рабочих частотах 500 (<sup>1</sup>H), 125 (<sup>13</sup>C) МГц в CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов (<sup>1</sup>H) или атомов углерода (<sup>13</sup>C) растворителя и приведены относительно ТМС. Использовали коммерческие реагенты (Aldrich) без дополнительной очистки.

### ВЫВОДЫ

Взаимодействие 1,3-индандиона с 2-хинолинкарбальдегидом приводит не к диаддукту, как



предполагалось ранее, а к продукту его окисления, 2-[(3-гидрокси-1-оксо-1*H*-инден-2-ил)(хинолин-2-ил)метиле]-1*H*-инден-1,3(2*H*)-диону. Обнаруженная реакция отличается от реакции с 2-пиридинкарбальдегидом, останавливающейся на стадии образования диаддукта и является первым примером спонтанного окисления аддуктов циклоалканонов с альдегидами.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сигалов Марк Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7609-9030>

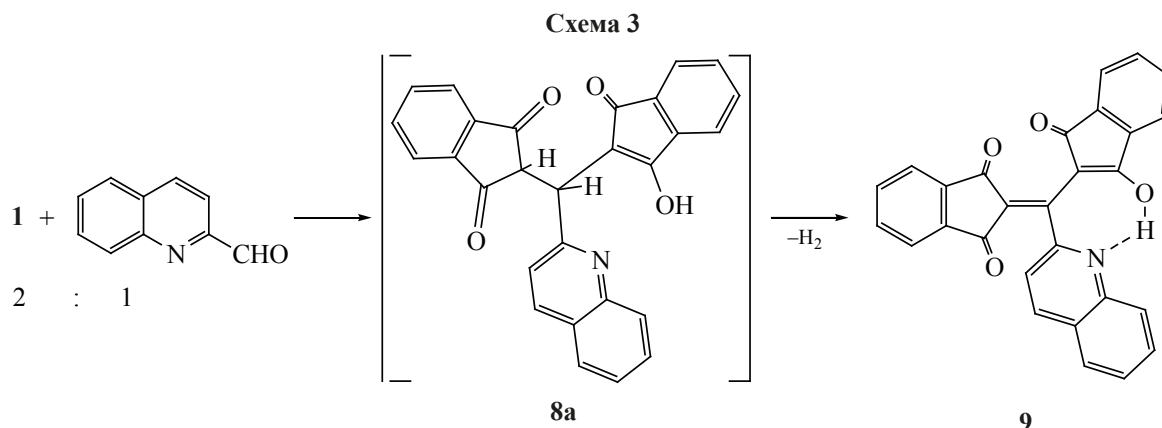
Шаинян Баграт Арменович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4296-7899>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khodorkovsky V., Mazor R.A., Ellern A. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1996**, 52, 2878–2880. doi 10.1107/S0108270196007457
2. Гейта Л., Далберга И., Ванга Г. *Изв. Латв. Акад. наук, сер. хим.* **1966**, 70–74. [Geita L., Dalberga I.,



- Vanags G. *Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis, Kimijas Serija*. **1966**, 70–74.]
3. Nemati F., Heravi M.M., Rad R.S. *Chin. J. Catal.* **2012**, 33, 1825–1831. doi 10.1016/S1872-2067(11)60455-5
4. Rehse K., Brandt F. *Arch. Pharm.* **1984**, 317, 54–58. doi 10.1002/ardp.19843170111
5. Franz C., Heinisch G., Holzer W., Mereiter K., Strobl B., Zheng C. *Heterocycles*. **1995**, 41, 2527–2551. doi 10.3987/COM-95-7203
6. Sigalov M., Lemcoff N.G., Shainyan B., Chipanina N., Aksamentova T. *Eur. J. Org Chem.* **2010**, 2010, 2800–2811. doi 10.1002/ejoc.201000026

## Self-Oxidation of the Product of Condensation of 1,3-Indanedione with 2-Quinolinecarbaldehyde

M. V. Sigalov<sup>a, \*</sup> and B. A. Shainyan<sup>b, \*\*</sup>

<sup>a</sup> Ben-Gurion University of the Negev, 84104 Beer-Sheva, Israel

\*e-mail: msigalov@bgu.ac.il

<sup>b</sup> A. E. Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

\*\*e-mail: bagrat@irioch.irk.ru

Received June 6, 2021; revised June 21, 2021; accepted June 25, 2021

The reaction of 1,3-indanedione with 2-quinolinecarbaldehyde results in the formation of 2-[(3-hydroxy-1-oxo-1*H*-inden-2-yl)(quinolin-2-yl)methyl]nyl-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione, which is the first example of self-oxidation of the initially formed Michael diadduct.

**Keywords:** 1,3-indanedione, 2-quinolinecarbaldehyde, condensation, self-oxidation