

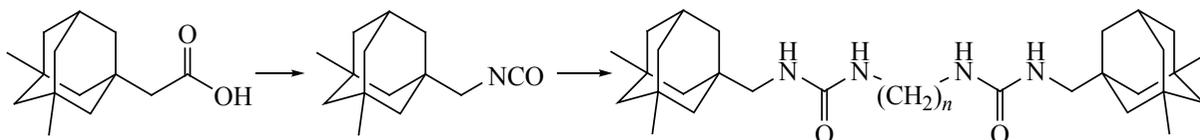
СОДЕРЖАНИЕ

Том 58, номер 11, 2022

Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: XVI. Синтез и свойства 1,1'-(алкан-1,*n*-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевин}

Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.

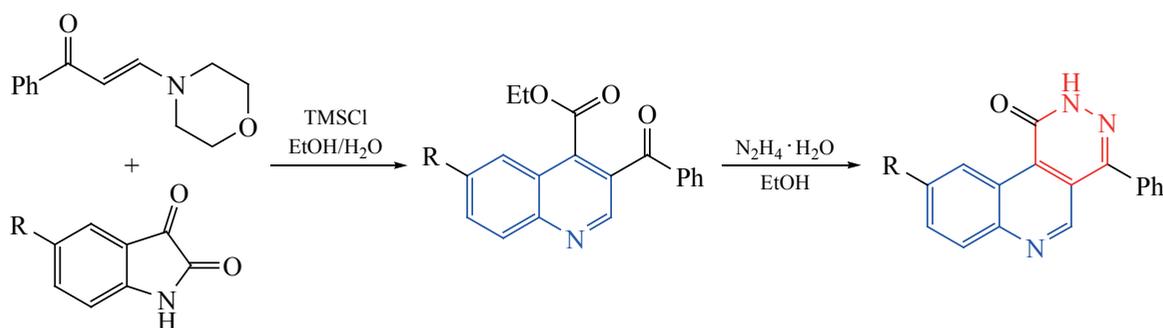
1135



Синтез 3-*R*-6-*R*'-хиолин-4-карбоксилатов и их реакции с гидразин гидратом

Земцова М.Н., Савостина А.О., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н.

1145

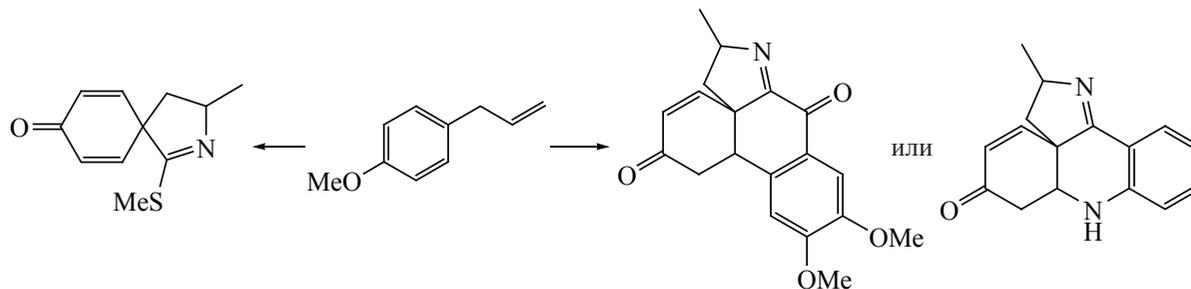


R = H, Br, Me.

Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе эстрагола

Смоляк А.А., Шкляев Ю.В.

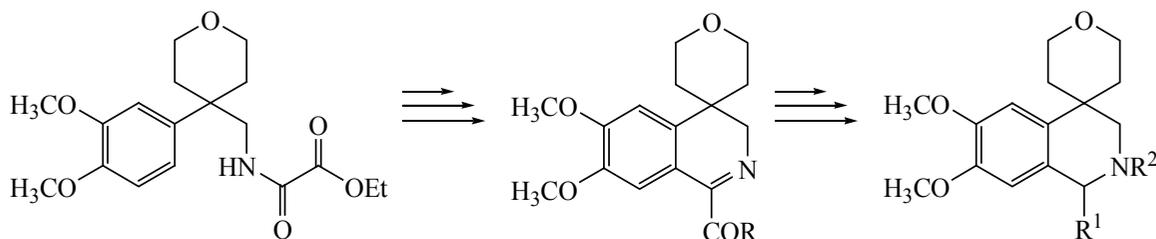
1152



Синтез и некоторые превращения этилового эфира 6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохиолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты

Агекян А.А., Паносян Г.А.

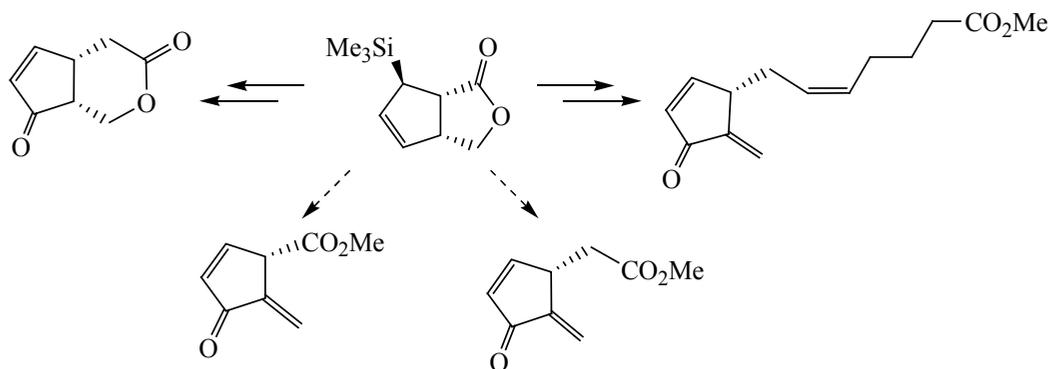
1159



Синтез и цитотоксические свойства кросс-сопряженных простанаидов с экзометилиденциклопентеноновым фрагментом

Альмухаметов А.З., Аралбаева Г.В., Гимазетдинов А.М.

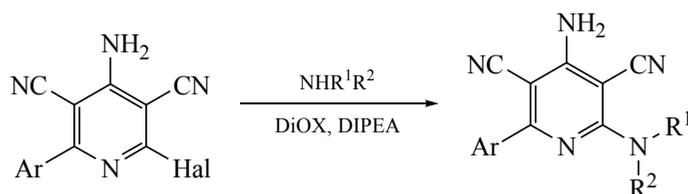
1168



Синтез и оптические свойства 2-алкиламино-4-амино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилов

Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Еришов О.В.

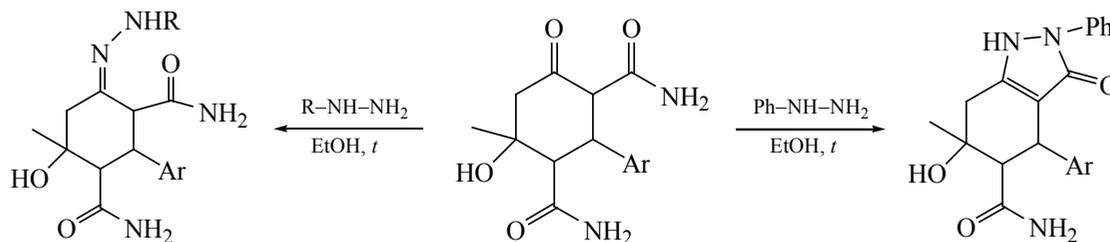
1181



Взаимодействие 6-оксциклогексан-1,3-дикарбоксимидов с бинуклеофильными реагентами. Антифоцицептивная активность полученных соединений

Гейн В.Л., Лежнина Д.Д., Носова Н.В., Махмудов Р.Р., Дмитриев М.В.

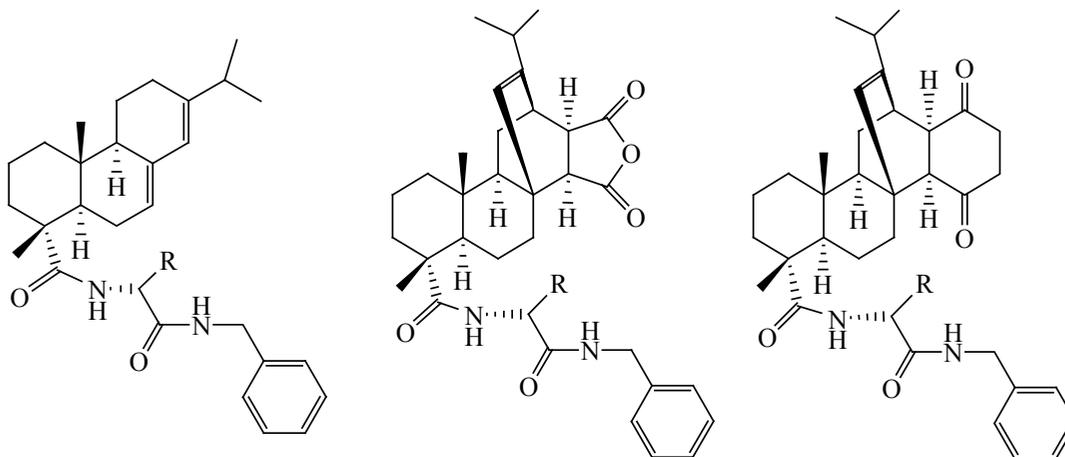
1192

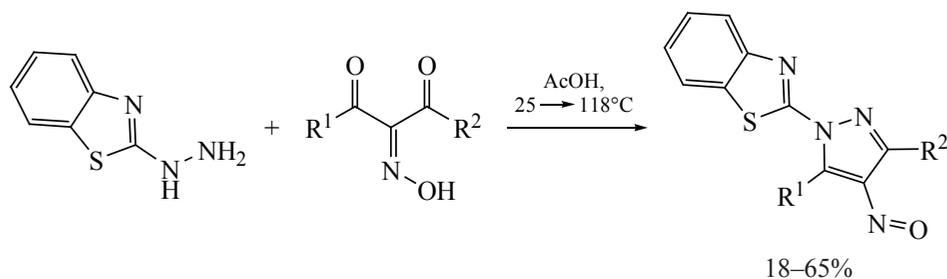
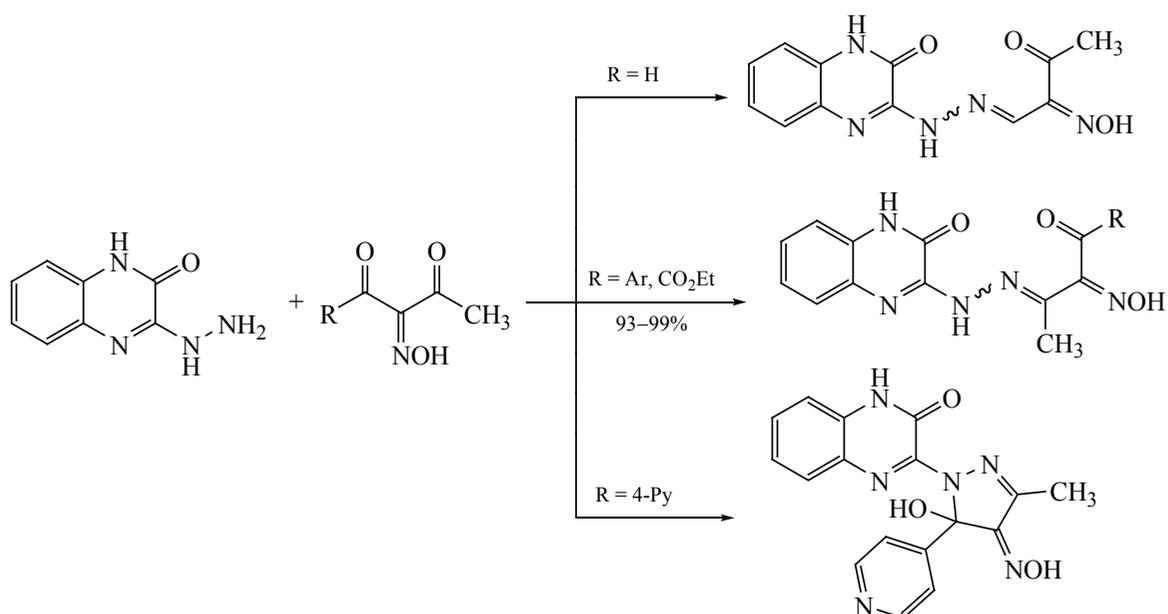
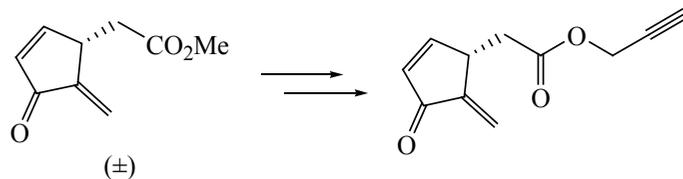


Синтез дипептидных производных абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот

Третьякова Е.В.

1200

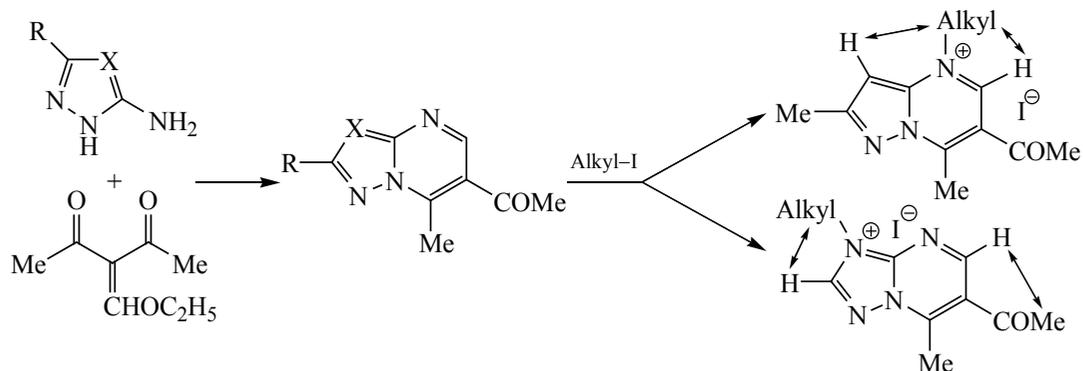




КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

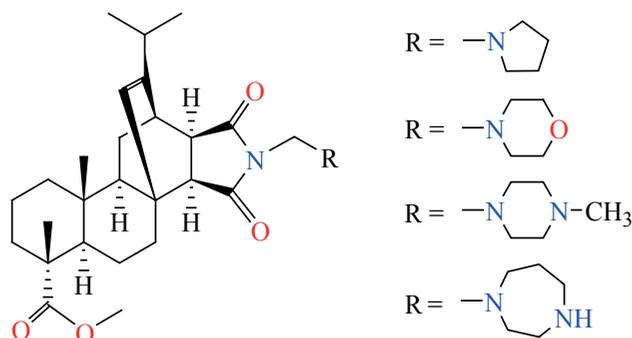
Региоселективность алкилирования азоло[1,5-а]пиримидинов
 Данагулян Г.Г., Островский В.А., Гарибян В.К.

1229



Синтез оснований Манниха на основе *N*-имида малеопимаровой кислоты
 Смирнова А.А., Третьякова Е.В., Казакова О.Б.

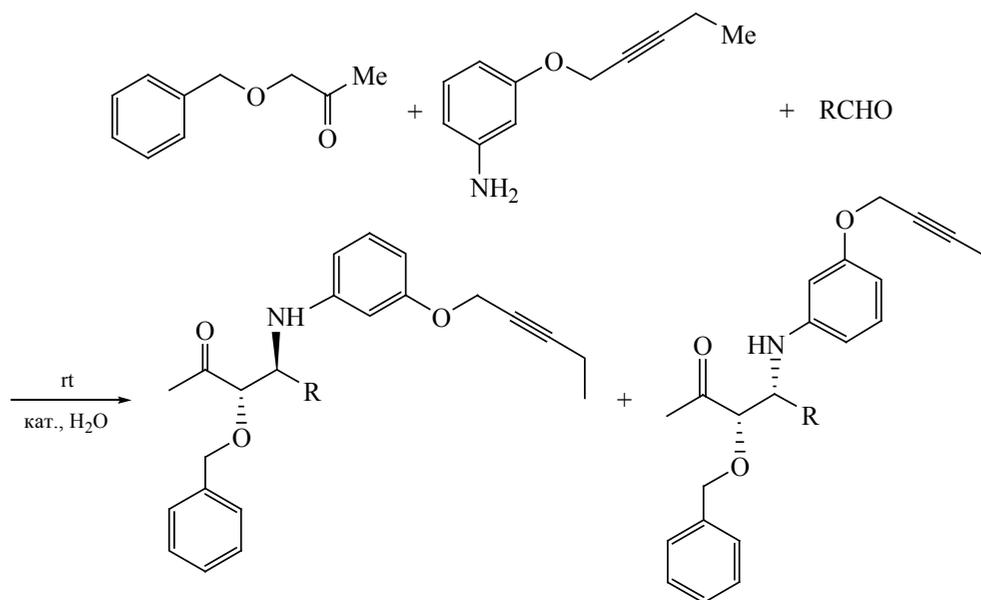
1234

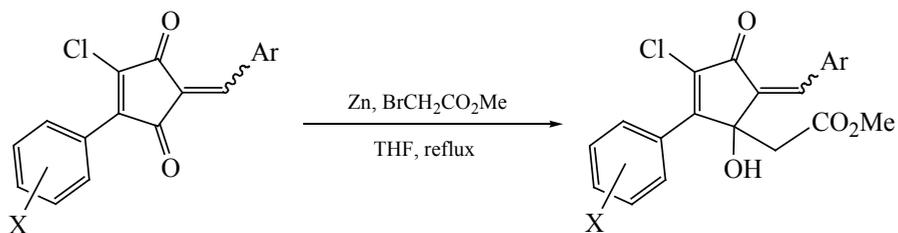
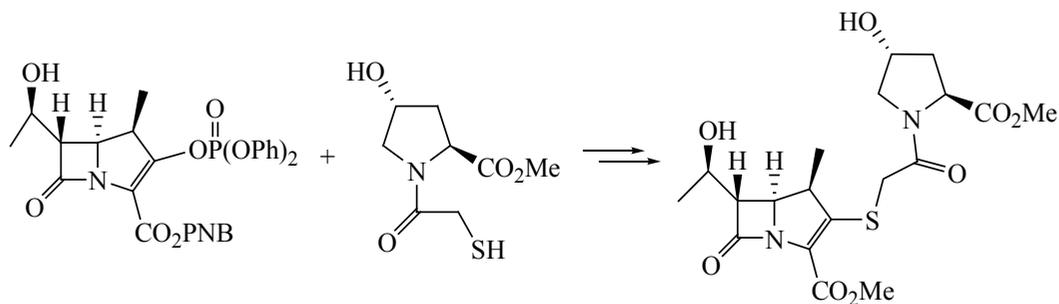
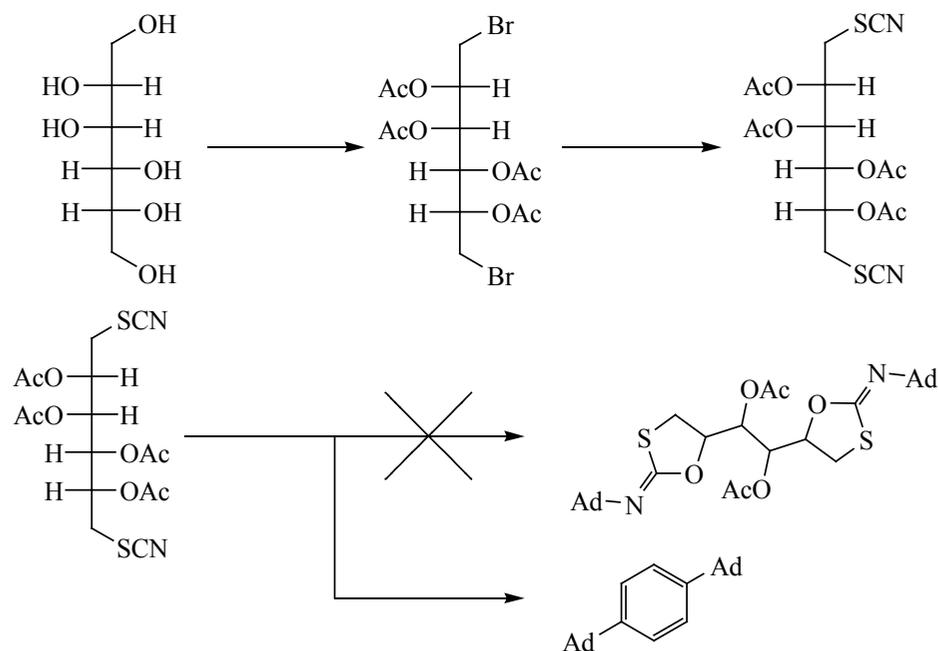


Энантиоселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она ароматическим C_{sp} -этиламещенным пропаргиловым аминозфиром

Талыбов Г.М.

1239

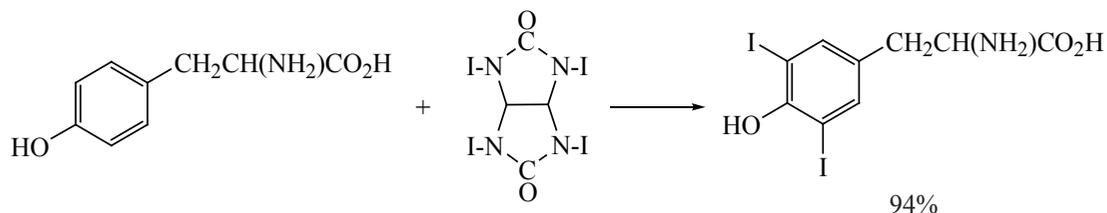




Простой метод синтеза L-3,5-дйодтирозина йодированием L-тирозина 2,4,6,8-тетрайодгликолурилом без растворителя

Филимонова И.Л., Краснокутская Е.А., Ховренко Е.В., Пахомов Е.А.

1259



АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А.	1159	Дмитриев М.В.	1192	Паносян Г.А.	1159
Алексеева А.Ю.	1181	Дьяченко В.С.	1135	Пахомов Е.А.	1259
Альмухаметов А.З.	1168	Егоров В.А.	1253	Савостина А.О.	1145
Аралбаева Г.В.	1168	Ершов О.В.	1181	Семиченко Е.С.	1214
Баймуратов М.Р.	1145	Земцова М.Н.	1145	Смирнова А.А.	1234
Бардасов И.Н.	1181	Ишметова Д.В.	1253	Смоляк А.А.	1152
Бобров П.С.	1214	Казакова О.Б.	1234	Субоч Г.А.	1214
Бобров П.С.	1224	Климочкин Ю.Н.	1145	Субоч Г.А.	1224
Бурмистров В.В.	1135	Кондрасенко А.А.	1214	Субоч Г.А.	1224
Бутов Г.М.	1135	Кондрасенко А.А.	1224	Талыбов Г.М.	1239
Валиуллина З.Р.	1248	Краснокутская Е.А.	1259	Третьякова Е.В.	1200
Востриков Н.С.	1207	Лежнина Д.Д.	1192	Третьякова Е.В.	1234
Галеева А.М.	1248	Макаев З.Р.	1207	Филимонова И.Л.	1259
Гарибян В.К.	1229	Махмудов Р.Р.	1192	Хасанова Л.С.	1253
Гейн В.Л.	1192	Мифтахов М.С.	1207	Ховренко Е.В.	1259
Гимазетдинов А.М.	1168	Мифтахов М.С.	1248	Ширяев А.К.	1243
Гималова Ф.А.	1253	Мифтахов М.С.	1253	Ширяев В.А.	1243
Данагулян Г.Г.	1229	Носова Н.В.	1192	Шкляев Ю.В.	1152
Данилов Д.В.	1135	Островский В.А.	1229		

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XVI.¹ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,1'-(АЛКАН-1,*n*-ДИИЛ)-БИС{3-[(3,5-ДИМЕТИЛАДАМАНТАН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-МОЧЕВИН}

© 2022 г. Д. В. Данилов^а, В. С. Дьяченко^а, В. В. Бурмистров^а, Г. М. Бутов^{а, б, *}

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

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

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

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.

После доработки 14.03.2022 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

Описан одностадийный способ получения 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана с выходом 87%. Осуществлены реакции 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана с алифатическими диаминами и синтезирована серия симметричных 1,3-дизамещенных димочевин с выходами 62–99%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: адамантан, 1,3-диметиладамантан, изоцианат, мочевины, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749222110015, **EDN:** LRAXYJ

ВВЕДЕНИЕ

В литературе представлены работы по биологической активности 1,3-дизамещенных мочевины в качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 [2–4], а также в качестве ингибиторов холинэстеразы для лечения болезни Альцгеймера [5]. Данный класс соединений обладает противораковой активностью в отношении линий клеток рака молочной железы (MCF7), толстой кишки (HCT116) и печени (Huh7) [6–8], а также бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis* [9–11]. Известны лекарственные препараты, в структуре которых есть 1,3-дизамещенные мочевины группы: сорафениб, регора-

фениб, линифаниб – противоопухолевые средства, мультикиназные ингибиторы [12–14]; гликлазид – глипогликемическое средство, обладающее ингибирующей активностью в отношении белка оболочки SARS-CoV-2 [15–17], торасемид – диуретик [18–20], сурамин – антипротозойное, антигельминтное средство [21, 22]; талинолол – антиаритмическое средство [23, 24].

Несмотря на широкий круг проявляемой биологической активности, наибольший интерес представляют структуры, содержащие мочевиновую группу, связанную с одним или несколькими липофильными (например, адамантильными) фрагментами [25–27]. Адамантильный фрагмент используется в медицинской химии как «строи-

¹ Сообщение XV см. [1].

тельный блок», который напрямую влияет на проникновение через гематоэнцефалический барьер [28].

Адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины применяются в качестве ингибиторов фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1). Фермент TDP1 является важной дополнительной биомшенью для противоопухолевой терапии [29].

Одним из перспективных направлений применения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевины является использование их в качестве мишень-ориентированных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы млекопитающих и человека (sEH, E.C. 3.3.2.10). Этот фермент является потенциальной мишенью для терапии гипертонических [30], воспалительных [31] и болевых состояний [32–34]. Например, ингибирование sEH таким ингибитором, как *t*-AUCB [4-{{(транс-4-[[трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-иламино)карбонил}амино]-циклогексил)окси}бензойная кислота] приводит к предотвращению окислительного стресса гематоэнцефалического барьера, вызванного сахарным диабетом 2 типа [35].

Однако протекание окислительных процессов по узловым и мостиковым положениям адамантана, наряду с неудовлетворительными физическими свойствами (низкая водорастворимость и высокая температура плавления), являются ключевыми недостатками адамантилсодержащих ингибиторов sEH мочевины типа [36].

Следует отметить, что объем исследований биологической активности соединений, содержа-

щих липофильный 1,3-диметиладамантильный радикал, существенно ниже, чем соединений с незамещенным адамантильным фрагментом. Наиболее изученным является 3,5-диметиладамантил-1-амин (рис. 1, **A**, мемантин) — NMDA-антагонист, используемый в терапии болезни Альцгеймера, входящий в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ.

N-Алкилпроизводные 3,5-диметиладамантил-1-амин (рис. 1, **B1–B3**) также испытывали в качестве противопаркинсонических, антиспастических и антидеменционных препаратов, при этом соединение **B3** демонстрировало высокое сродство к σ -сайтам, измеренное в конкурентном анализе связывания радиолигандов с использованием гомогенатов посмертной лобной коры человека [37]. Соединение (рис. 1, **C**) исследовали в качестве ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) для терапии сахарного диабета 2 типа, однако введение метильных групп в адамантильный радикал привело к снижению активности, что, вероятно, связано с «избыточной» липофильностью этого фрагмента [28].

Исследована активность *N*-[2-(3,5-диметил-1-адамантил)этил]гуанидина (CR 3391) и *N*-[2-(3,5-диметил-1-адамантил)этил]ацетамида (CR 3394) (рис. 1, **D1, D2**) в отношении химически индуцированного паркинсонизма у грызунов [38] и их влияние на рецепторы NMDA, экспрессируемые в культурах нейронов коры головного мозга [39]. Найдено, что *in vitro* CR 3394 значительно снижал гибель нейронов, индуцированную глутаматом и NMDA, что делает его перспективным кандидатом для проведения клинических исследо-

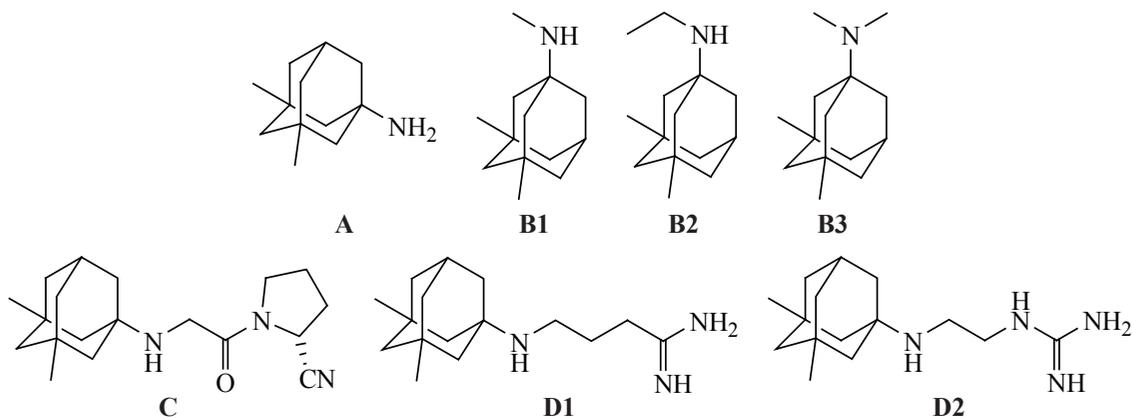


Рис. 1. Структуры мемантина и его *N*-алкилзамещенных производных

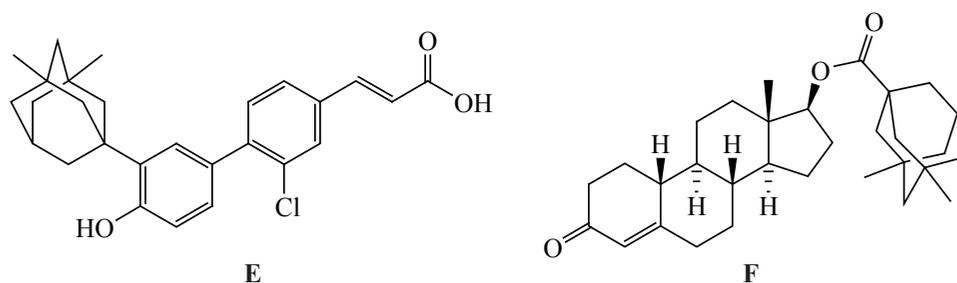


Рис. 2. Биологически активные соединения, содержащие 3,5-диметил-1-адамантильный радикал

ваний в качестве лекарственного средства для терапии нейродегенеративных расстройств.

Из других соединений следует отметить адамантилретиноид (рис. 2, **E**), который проявил противоопухолевую активность в отношении немелкоклеточного рака легких H292. Однако исходное неметилированное соединение было значительно более активным, чем ретиноид **E**, что свидетельствует о важности формы липофильного 3'-заместителя [40].

Аналогичное снижение анаболической активности с введением метильных групп в адамантильный фрагмент наблюдалось для адамантоата 19-нортестостерона (нандролон) (рис. 2, **F**), что установлено по увеличению массы мышц крыс [41].

Сведения о биологически активных соединениях, содержащих 3,5-диметиладамантилалкильные фрагменты малочисленны. Так, 3,5-диметиладамантилалкиламины (рис. 3, **G1–G3**) и дикатионное производное **H** испытывали в качестве антагонистов рецепторов AMPA и NMDA [28, 42].

Основным направлением метаболизма адамантилсодержащих ингибиторов *in vivo* и *in vitro* (под влиянием микросом печени) является гидроксили-

рование мостиковых и узловых положений в адамантане, а скорость метаболизма пропорциональна липофильности [43, 44].

Введение гидрофобных алкильных заместителей в адамантильный фрагмент ингибитора способствует повышению общих липофильных свойств молекулы. В свою очередь улучшается проницаемость молекул через липидный слой, а наличие в структуре полученных соединений метиленового мостика (разделяющего мочевиновую группу и адамантильный фрагмент) позволит сделать молекулу более «гибкой», что способствует повышению ингибирующей активности в отношении sEH, снижению температуры плавления, повышению растворимости в воде и метаболической стойкости [45].

В этой связи синтез ингибиторов мочевиного типа, содержащих 3,5-диметиладамантилметиловый фрагмент, представляет несомненный практический интерес. Это связано с оценкой влияния формы липофильного фрагмента на эффективность связывания в гидрофобных карманах ферментов или в полостях циклодекстринов при их повышенной конформационной подвижности вследствие наличия метиленового мостика.

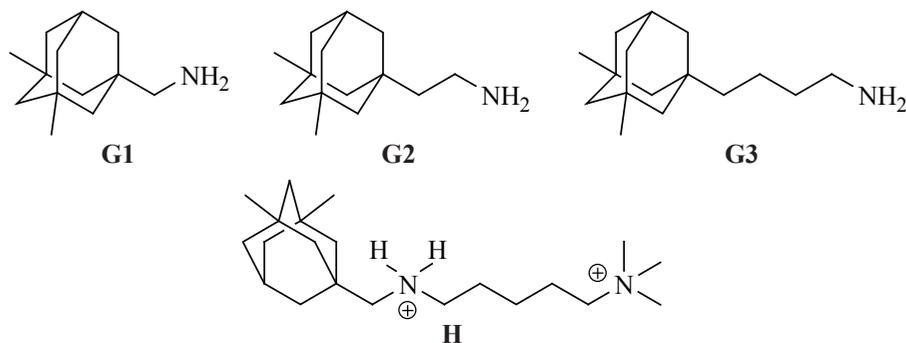
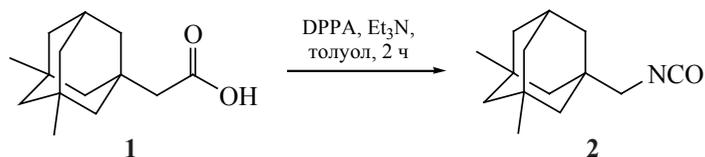


Рис. 3. 3,5-Диметиладамантилалкиламины

Схема 1



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известен двухстадийный метод получения изоцианатов [включая и 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладмантан, выход 90%], содержащих фрагмент 3,5-диметиладмантана [46, 47]. Этот метод заключается в обработке исходных адамантановых кислот тионилхлоридом с получением промежуточных хлорангидридов, которые под действием азидата натрия по реакции Курциуса превращались в соответствующие адамантилсодержащие изоцианаты. Недостатком метода является использование токсичных и взрывоопасных реагентов, а также его многостадийность.

Нами разработан одностадийный метод получения 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладмантана (**2**) действием на (3,5-диметил-1-адамантил)-уксусную кислоту (**1**) эквимольных количеств дифенилфосфорилизида (DPPA) и триэтиламина в толуоле с последующей экстракцией диэтиловым эфиром с выходом 87% (схема 1).

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевины **4a–i** из изоцианата **2** выбраны алифатические диамины **3a–h**, а также амин **4i** [*транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойная кислота], на основе которого ранее были получены наиболее активные инги-

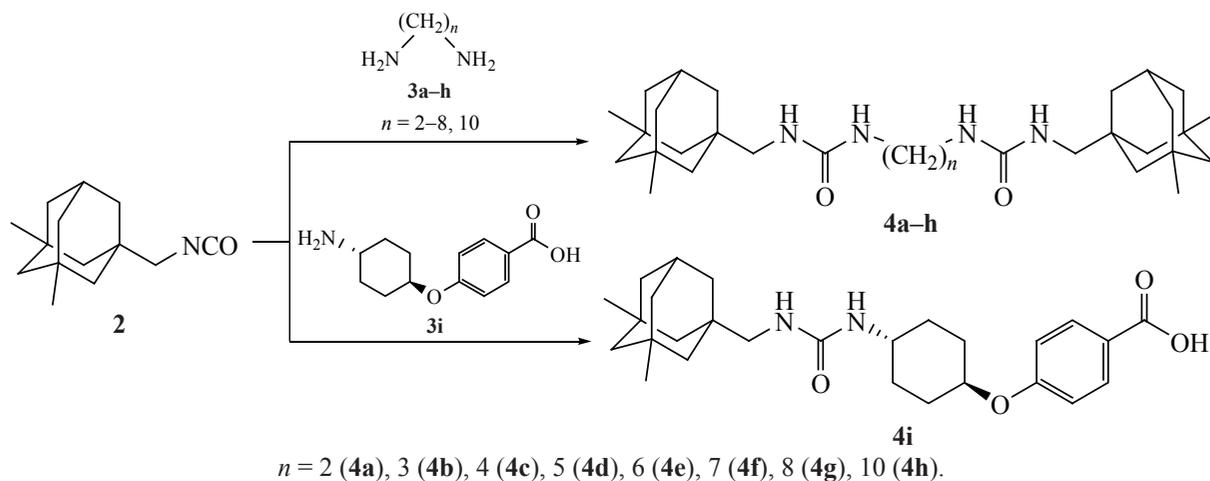
биторы растворимой эпоксидгидролазы (сEH) (схема 2) [45].

Синтез дизамещенных димочевин **4a–h** и мочевины **4i** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a–h** химический сдвиг протонов NH мочевиной группы, расположенных ближе к адамантильному фрагменту, находится в области 5.66–5.85 м.д. Сигнал протонов NH, связанных с метиленовыми мостиками, соединяющими мочевиные группы, уходит в более сильное поле по мере увеличения n (с 5.78 для $n = 2$ до 5.70 для $n = 10$).

Рассчитанный коэффициент липофильности ($\log P$) для соединений **4a–h** находится в пределах 5.30–8.63 единиц, что выше на ~ 0.23 единицы, чем для серии 1,3-дизамещенных димочевин (5.06–8.49), полученных на основе (адамантан-1-ил)метилизотиоцианата. Для соединения-лидера **4i** коэффициент липофильности повышается на 0.12 единиц по сравнению с коэффициентом липофильности аналога, полученного на основе (адамантан-1-ил)-

Схема 2



Коэффициенты липофильности, температура плавления и выход синтезированных соединений **4a–i**

Соединение	<i>n</i>	Mr	log <i>P</i>	т.пл., °C	Выход, %
4a	2	498.74	5.30	212.7	98
4b	3	512.77	5.58	163.7	99
4c	4	526.81	5.84	143.5	65
4d	5	540.82	6.35	127.1	76
4e	6	554.85	6.86	128.9	98
4f	7	568.89	7.36	120.4	71
4g	8	582.92	7.87	109.9	79
4h	10	610.96	8.63	99.6	94
4i		454.6	5.32	240.1	63

метилизацианата. Описанные нами ранее ближайшие структурные аналоги соединения-лидера **4i** имеют высокую ингибирующую активность в отношении sEH (< 2 нмоль/л) [48]. Соединение **4i** и его структурные аналоги обладают сходными значениями коэффициента липофильности и температуры плавления, что позволяет сделать предположение о высоком показателе ингибирующей активности данного соединения в отношении sEH.

Введение метиленовых заместителей в узловые положения адамантана позволило снизить температуру плавления димочевин **4a–h** на 19–115°C в сравнении с температурами плавления аналогичных димочевин, полученных на основе (адамантан-1-ил)метилизацианата (155–243°C) (рис. 4).

Ранее для серии 1,3-дизамещенных димочевин, полученных на основе (адамантан-1-ил)метилизацианата, наблюдалась волнообразная зависимость температуры плавления от количества метиленовых мостиков. При этом температура плавления димочевин с нечетным числом метиленовых мостиков была выше, чем температура плавления димочевин с четным числом метиленовых мостиков. Однако для данной серии димочевин **4a–h** наблюдается линейное снижение температуры плавления при увеличении числа метиленовых мостиков, а также снижение температуры плавления с 212°C ($n = 2$) до 99°C ($n = 10$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2),

1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) – производства фирмы «Sigma-Aldrich». Диэтиловый эфир очищали общеизвестными методами. (3,5-Диметил-1-адамантил)уксусная кислота получена согласно методике [49], 4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойная кислота – по методике [50].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и данных элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США). Спектроскопия ЯМР ^1H выполнена на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно

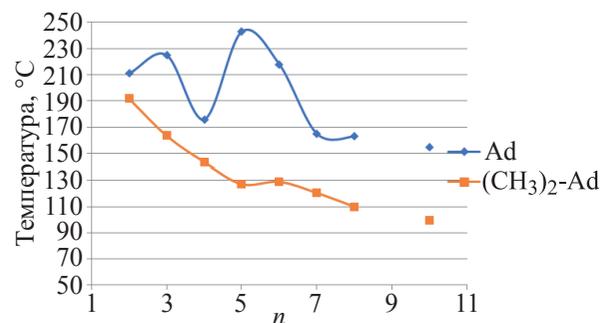


Рис. 4. Зависимость температуры плавления димочевин **4a–h** и их аналогов от числа метиленовых звеньев между мочевиными группами (*n*)

SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США). Коэффициент липофильности $\log P$ рассчитывали по программе Molinspiration [51].

1-(Изоцианатометил)-3,5-диметиладамантан (2). К смеси 5.0 г (0.023 моль) (3,5-диметил-1-адамантил)уксусной кислоты (**1**) и 2.3 г (0.023 моль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 6.2 г (0.023 моль) DPPA при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.3 г (87%), маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.84 с (6H, 2CH₃), 2.01–1.53 с (13H, Ad), 2.97 с (2H, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 219 (1) [M]⁺, 204 (2) [M – CH₃]⁺, 177 (2) [M – NCO]⁺, 163 (100) [Ad(CH₃)₂]⁺, 148 (2), 121 (5), 107 (40), 79 (5), 56 (3) [CH₂NCO]⁺. Найдено, %: C 76.88; H 9.73; N 6.12. C₁₄H₂₁NO. Вычислено, %: C 76.67; H 9.65; N 6.39. *M* 219.32. Спектр ЯМР ¹H идентичен таковому полученного нами ранее 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана [47]).

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4a). К 0.2 г (0.91 ммоль) 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана (**2**) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0.03 г (0.46 ммоль) г 1,2-диаминоэтана (**3a**) и 0.15 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1н HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.219 г (98.2%), т.пл. 212.7°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 0.99–2.03 м (26H, Ad), 2.74 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 6.0 Гц), 2.97–3.01 м (4H, NH–CH₂–CH₂–NH), 5.78 уш.с (2H, NH–CH₂–CH₂–NH), 5.85 т (2H, 2NH–CH₂, *J* 6.2 Гц). Найдено, %: C 72.11; H 10.31; N 11.30. C₃₀H₅₀N₄O₂. Вычислено, %: C 72.25; H 10.10; N 11.23. *M* 498.74.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4b) получена

аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.034 г 1,3-диаминопропана (**3b**). Выход 0.232 г (99%), т.пл. 163.5°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 0.99–2.00 м (26H, Ad), 1.43 квинтет (2H, NHCH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.8 Гц), 2.75 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 6.5 Гц), 2.98 т (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.7 Гц), 5.75 д (4H, 4NH, *J* 6.3 Гц). Найдено, %: C 72.55; H 10.19; N 11.77. C₃₁H₅₂N₄O₂. Вычислено, %: C 72.61; H 10.22; N 11.93. *M* 512.77.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.04 г 1,4-диаминобутана (**3c**). Выход 0.153 г (63.5%), т.пл. 143.5°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 0.82–2.00 м (26H, Ad), 1.07–1.14 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 2.75 д.д (4H, 2CH₂–NH, *J*₁ 16.2, *J*₂ 6.0 Гц), 2.97 д (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 5.8 Гц), 5.70 т.д (4H, 4NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 6.2 Гц). Найдено, %: C 72.80; H 10.44; N 10.21. C₃₂H₅₄N₄O₂. Вычислено, %: C 72.96; H 10.33; N 10.64. *M* 526.81.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4d) получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.05 г 1,5-диаминопентана (**3d**). Выход 0.188 г (76%), т.пл. 127.1°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 1.21–1.32 м (2H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.35 квинтет (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂, *J* 7.1 Гц), 0.95–2.00 м (26H, Ad), 2.74 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 6.2 Гц), 2.96 к (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.8 Гц), 5.66–5.73 м (4H, 4NH). Найдено, %: C 73.73; H 10.34; N 10.14. C₃₃H₅₆N₄O₂. Вычислено, %: C 73.29; H 10.44; N 10.36. *M* 540.82.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4e) получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.055 г 1,6-диаминогексана (**3e**). Выход 0.247 г (89%), т.пл. 128.9°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.78 с (12H, 4CH₃), 1.06–1.11 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 0.98–2.01 м (26H, Ad), 1.34 квинтет (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.72 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 5.9 Гц), 2.96 к (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.3 Гц), 5.70 т (4H, 4NH, *J* 5.7 Гц). Найдено, %: C 73.54; H 10.23; N 10.09. C₃₄H₅₈N₄O₂. Вычислено, %: C 73.60; H 10.54; N 10.10. *M* 554.85.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузнецов Я.П., Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, 58, 1056–1062. [Kuznetsov Y.P., Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58.] doi 10.1134/S1070428022100025
- Sahlberg C., Noréén R., Engelhardt P., Högberg M., Kangasmetsä J., Vrang L., Zhang H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1511–1516. doi 10.1016/s0960-894x(98)00249-2
- Lu Z., Harper M.K., Pond C.D., Barrows L.R., Ireland C.M., Van Wagoner R.M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1436–1440. doi 10.1021/np300270p
- Sakakibara N., Baba M., Okamoto M., Toyama M., Demizu Y., Misawa T., Kurihara M., Irie K., Kato Y., Maruyama T. *Antiviral Chem. Chemother.* **2015**, 24, 3–18. doi 10.1177/2040206614566584
- Spilovska K., Korabecny J., Horova A., Musilek K., Nepovimova E., Drtinova L., Gazova Z., Siposova K., Dolezal R., Jun D., Kuca K. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2645–2655. doi 10.1007/s00044-015-1316-x
- Türe A., Kahraman D.C., Cetin-Atalay R., Helvacioğlu S., Charehsaz M., Küçükgülzel İ. *Comput. Biol. Chem.* **2019**, 78, 227–241. doi 10.1016/j.compbiolchem.2018.12.003
- Kilic-Kurt Z., Ozmen N., Bakar-Ates F. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 1–10. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104028
- Özgeriş F.B., Özgeriş B. *Monatsh. Chem.* **2021**, 152, 1241–1250. doi 10.1007/s00706-021-02830-7
- Grzegorzewicz A.E., Pham H., Gundi V.A.K.B., Scherman M.S., North E.J., Hess T., Jones V., Gruppo V., Born S.E.M., Korduláková J., Chavadi S.S., Morisseau C., Lenaerts A.J., Lee R.E., McNeil M.R., Jackson M. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 334–341. doi 10.1038/nchembio.794
- Li W., Sanchez-Hidalgo A., Jones V., de Moura V.C.N., North E.J., Jackson M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, 61. doi 10.1128/AAC.02399-16
- Upadhyaya R.S., Kulkarni G.M., Vasireddy N.R., Vandavasi J.K., Dixit S.S., Sharma V., Chattopadhyaya J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4681–4692. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.069
- Keating G.M., Santoro A. *Drugs*. **2009**, 69, 223–240. doi 10.2165/00003495-200969020-00006
- Ettrich T.J., Seufferlein T. *Small Molec. Oncol.* **2018**, 211, 45–56. doi 10.1007/978-3-319-91442-8_3
- Cainap C., Cainap C., Qin S., Huang W.-T., Chung I.J., Pan H., Cheng Y., Kudo M., Kang Y.-K., Chen P.-J., Toh H.-C., Gorbunova V., Eskens F.A.L.M. *J. Clin. Oncol.* **2017**, 33, 172–179. doi 10.1200/JCO.2013.54.3298
- Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J., Hoekstra J.B., Scholten R.J., Holleman F. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2014**, 30, 11–22. doi 10.1002/dmrr.2470
- Korkmaz K. *J. SDU Faculty Med.* **2021**, 1, 171–175. doi 10.17343/sdutfd.904540
- Петров В.И., Кузьмина Т.Н. *Лек. вестник*. **2021**, 15, 10–14.
- Hampel P., Römermann K., Gramer M., Löscher W. *Epilepsy Behavior*. **2021**, 114, 107616. doi 10.1016/j.yebeh.2020.107616
- Manolis A., Kallistratos M., Doumas M. *Curr. Pharm. Design*. **2021**, 27, 2714–2721. doi 10.2174/1381612827666210406142933
- Doumas M., Varouktsi A., Imprialos K., Stavropoulos K., Patoulas D., Siskos F., Mavridou M., Chatzipapa N., Toumpourleka M., Georgiou E., Simoulidou E., Zografou I. *J. Hypertens. Res.* **2021**, 7, 55–59.
- Zamanian M., Chan J.D. *Trends Parasitol.* **2021**, 37, 780–789. doi 10.1016/j.pt.2021.05.004
- Babokhov P., Sanyaolu A.O., Oyibo W.A., Fagbenro-Beyioku A.F., Iriemenam N.C. *Pathog. Glob. Health*. **2013**, 107, 242–252. doi 10.1179/2047773213Y.0000000105
- Abmann I. *Curr. Med. Res. Opin.* **1995**, 13, 325–342. doi 10.1185/03007999509110493
- Borrelli F., Izzo A.A. *AAPS J.* **2009**, 11, 710–727. doi 10.1208/s12248-009-9146-8
- Morisseau C., Goodrow M.H., Dowdy D., Zheng J., Greene J.F., Sanborn J.R., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1999**, 96, 8849–8854. doi 10.1073/pnas.96.16.8849
- Kim I.-H., Morisseau C., Watanabe T., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2110–2122. doi 10.1021/jm030514j
- Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.-H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2005**, 102, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Kovaleva K., Yarovaya O., Ponomarev K., Cheresiz S., Azimirad A., Chernyshova I., Zakharenko A., Konev V., Khlebnikova T., Mozhaytsev E., Suslov E., Nilov D. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14, 422. doi 10.3390/ph14050422

30. Olearczyk J.J., Field M.B., Kim I.-H., Morisseau C., Hammock B.D., Imig J.D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 1307–1314. doi 10.1124/jpet.106.103556
31. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, *180*, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
32. Imig J.D., Zhao X., Zaharis C.Z., Olearczyk J.J., Pollock D.M., Newman J.W., Kim I.-H., Watanabe T., Hammock B.D. *Hypertens.* **2015**, *46*, 975–981. doi 10.1161/01.hyp.0000176237.74820.75
33. Imig J.D., Zhao X., Capdevila J.H., Morisseau C., Hammock B.D. *Hypertens.* **2002**, *39*, 690–694. doi 10.1161/hy0202.103788
34. Olearczyk J.J., Quigley J.E., Mitchell B.C., Yamamoto T., Kim I.-H., Newman J.W., Luria A., Hammock B.D., Imig J.D. *Clin. Sci.* **2009**, *116*, 61–70. doi 10.1042/cs20080039
35. Wu J., Zhao Y., Fan Z., Chen Q., Chen J., Sun Y., Jiang X., Xiao Q. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *524*, 354–359. doi 10.1016/j.bbrc.2020.01.085
36. Hwang S.H., Weckler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
37. Kornhuber J., Schoppmeyer K., Riederer P. *Neurosci. Lett.* **1993**, *163*, 129–131. doi 10.1016/0304-3940(93)90362-o
38. Sarre S., Lanza M., Makovec F., Artusi R., Caselli G., Michotte Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *584*, 297–305. doi 10.1016/j.ejphar.2008.02.027
39. Losi G., Lanza M., Makovec F., Artusi R., Caselli G., Puia G. *Neuropharmacology.* **2006**, *50*, 277–285. doi 10.1016/j.neuropharm.2005.09.002
40. Dawson M.I., Xia Z., Jiang T., Ye M., Fontana J.A., Farhana L., Patel B., Xue L.P., Bhuiyan M., Pellicciari R., Macchiarulo A., Nuti R., Zhang X.K., Han Y.H., Tautz L., Hobbs P.D., Jong L., Waleh N., Chao W.R., Feng G.S., Pang Y., Su Y.J. *Med. Chem.* **2008**, *51*, 5650–5662. doi 10.1021/jm800456k
41. Rapala R.T., Kraay R.J., Gerzon K.J. *Med. Chem.* **1965**, *8*, 580–583. doi 10.1021/jm00329a007
42. Bolshakov K.V., Tikhonov D.B., Gmiro V.E., Magazanik L.G. *Neurosci. Lett.* **2000**, *291*, 101–104. doi 10.1016/S0304-3940(00)01386-0
43. Liu J.-Y., Tsai H.-J., Morisseau C., Lango J., Hwang S.H., Watanabe T., Kim I.-H., Hammock B.D. *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *98*, 718–731. doi 10.1016/j.bcp.2015.10.013
44. Honrao C., Ma X., Kulkarni S., Joshi V., Malamas M., Zvonok A., Wood J., Strand D., Guo J.J., Makriyanis A. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 575691. doi 10.3389/fphar.2020.575691
45. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
46. Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ: межвуз. сб. науч. ст.* **2013**, *19*, 25–29.
47. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2017**, *55*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *55*, 673–678. doi 10.1134/S1070428017050050]
48. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2017**, *10*, 1876–1880. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *10*, 1876–1880.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y
49. Bott K. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 564–573. doi 10.1002/cber.19681010225
50. Sung H.H., Tsai H.-J., Liu J.-Y., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3825–3840. doi 10.1021/jm070270t
51. www.molinspiration.com

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XVI. Synthesis and Properties of 1,1'-(Alkan-1,*n*-diyl)bis-{3-[(3,5-dimethyladamantan-1-yl)methyl]ureas}

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

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

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

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

Received February 21, 2022; revised March 14, 2022; accepted March 16, 2022

Describes a one-stage method for the preparation of 1-(isocyanatomethyl)-3,5-dimethyladamantane, with a yield of 87%. Reaction of 1-(isocyanatomethyl)-3,5-dimethyladamantane with aliphatic diamines and synthesized a series of symmetrical 1,3-disubstituted ureas with 63–99% yields. Synthesized ureas are promising as human soluble epoxide hydrolase inhibitors

Keywords: adamantane, 1,3-dimethyladamantane, isocyanate, urea, soluble epoxide hydrolase, sEH

СИНТЕЗ 3-R-6-R'-ХИНОЛИН-4-КАРБОКСИЛАТОВ И ИХ РЕАКЦИИ С ГИДРАЗИН ГИДРАТОМ

© 2022 г. М. Н. Земцова, А. О. Савостина, М. Р. Баймуратов*, Ю. Н. Климочкин

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

Поступила в редакцию 18.01.2022 г.

После доработки 14.02.2022 г.

Принята к публикации 16.02.2022 г.

Разработан метод синтеза 3-замещенных хинолин-4-карбоксилатов взаимодействием 3-морфолино-1-R-проп-2-ен-1-онов с изатинами в присутствии триметилхлорсилана в водном спирте. Показана возможность циклизации 3-бензоил-6R-4-хинолинкарбоксилатов с гидразин-гидратом с образованием 9-R-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-онов.

Ключевые слова: хинолин, изатины, кетоны, 4-хинолинкарбоновые кислоты, циклизация, пиридазинохинолины

DOI: 10.31857/S0514749222110027, **EDN:** LRILEQ

ВВЕДЕНИЕ

Производные хинолина чрезвычайно интересны в качестве биологически активных соединений. Фрагмент хинолина – основа многих природных алкалоидов и лекарственных препаратов, обладающих различными видами биологической активности: противовирусной, анальгетической, противомаларийной, противогельминтной, противоопухолевой и другими [1–5]. Одним из примеров служит пентациклический алкалоид кампотецин (рис. 1), выделенный из растения *Camptotheca acuminata* и проявляющий противоопухолевую активность [6].

На сегодняшний день весьма интересны хинолины, аннелированные с другими гетероциклическими соединениями [7–12]. Так, противораковой активностью обладают 6-арилиндено[1,2-с]хинолины и TAS-103 (рис. 2) [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения производных хинолина, аннелированных с гетероциклическими фрагментами, могут быть использованы 3-карбонил-4-хинолин-

карбоксилаты [15]. Нами осуществлен синтез новых 3-R-6-R'-4-хинолинкарбоксилатов и предпринята попытка получить на их основе 9-R-4-R'-пиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-оны в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Для синтеза 3-R-6-R'-4-хинолинкарбоксилатов в качестве исходных соединений взяты 3-морфолино-1-R-проп-2-ен-1-оны **1a**, **b**. Соединение **1a** получали реакцией ацетофенона с этилформиатом в присутствии гидрида натрия и последующим добавлением морфолина [16]. 1-(Адамantan-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-он (**1b**) синтезировали реакцией натриевого енолята 1-(адамantan-1-ил)-проп-2-ен-1-она с гидробромидом морфолина в этаноле [17].

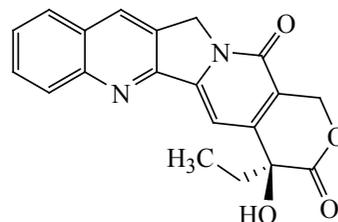
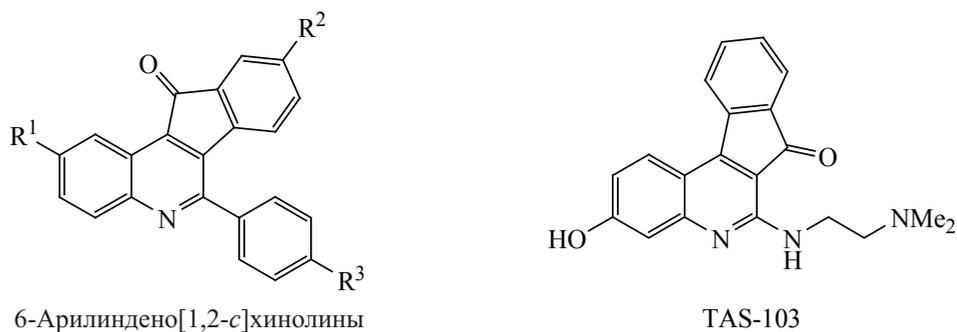


Рис. 1. Структура кампотецина

6-Арилиндено[1,2-*c*]хинолины

TAS-103

Рис. 2. Структуры 6-арилиндено[1,2-*c*]хинолинов и TAS-103

Взаимодействием 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**) с 5-*R*-изатинами **2a–c** и обработкой триметилхлорсиланом в смеси спирт–вода, 2:1, при температуре 80°C в течение 6 ч осуществлен синтез этил-3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоксилатов **3a–c** (схема 1). В случае 1-(адамантан-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-она (**1b**) реакцию проводили с изатином в аналогичных условиях и выделяли 4-карбокси-3-(1-адамантанойл)хинолин (**3d**) (схема 1).

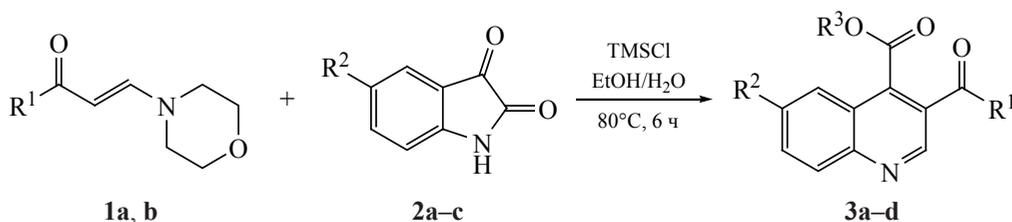
Данный метод является модификацией реакции Пфитцингера и механизм подобных превращений, включающий стадию этерификации, присоединение по Михаэлю и циклизацию с элиминированием, подробно описан [18, 19].

Для изучения свойств полученных этил-3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоксилатов **3a–c** был про-

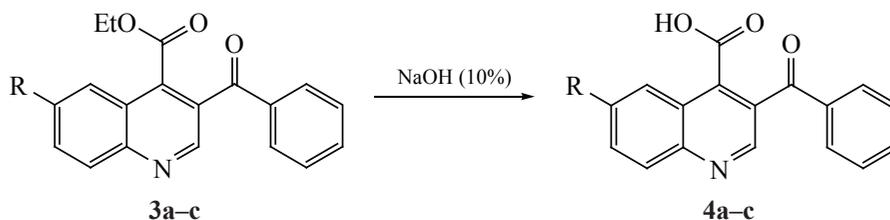
веден гидролиз в присутствии гидроксида натрия и синтезированы 3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоновые кислоты **4a–c** (схема 2).

В продолжение изучения химических свойств проведена реакция этил-3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоксилатов **3a–c** с гидразин-гидратом в этаноле и выделены 9-*R*-4-фенилпиридино[4,5-*c*]хинолин-1(2*H*)-оны **5a–c** с умеренными выходами (схема 3).

Структуры полученных соединений **5a–c** подтверждены данными ИК и ЯМР спектров. В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH в области 3093–3130 см⁻¹ и C=O в области 1643–1670 см⁻¹, характерные для данных структур. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a–c** сигналы протонов метиновых атомов угле-

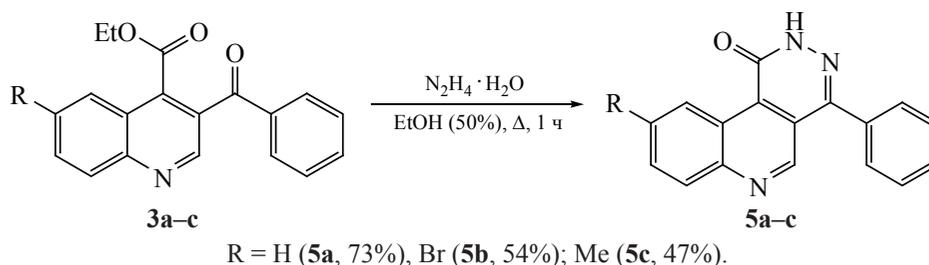
Схема 1**1a, b****2a–c****3a–d**

$R^1 = \text{Ph}$ (**1a**), Ad (**1b**); $R^2 = \text{H}$ (**2a**), Br (**2b**), Me (**2c**);
 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Et}$ (**3a**, 73%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{Et}$ (**3b**, 58%);
 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Et}$ (**3c**, 81%); $R^1 = \text{Ad}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$ (**3d**, 57%).

Схема 2**3a–c****4a–c**

$R = \text{H}$ (**4a**, 89%), Br (**4b**, 57%); Me (**4c**, 68%).

Схема 3



рода, связанных с азотом, наблюдаются при 9.10–9.64 м.д. в виде синглетов, а протоны NH групп в виде уширенных синглетов в области 13.17–13.65 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония), оснащенный приставкой НПВО Specac Quest (Великобритания). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM EСХ-400 (Япония) в $\text{DMSO-}d_6$ (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 2.50 м.д. для ядер ^1H и 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) и в CDCl_3 (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 7.26 м.д. для ядер ^1H и 77.2 м.д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ (США) с масс-селективным детектором в режиме электронной ионизации (70 эВ), кварцевая колонка DB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS элементом анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silicagel 60, проявление в парах йода. Для колонной хроматографии использован силикагель Merck M-60. Все растворители предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. 3-Морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**1a**) получали по методике [16], 1-(адамantan-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-он (**1b**) синтезировали по методике [17].

Этиловые эфиры 3-бензоил-6-R-4-хинолинкарбоновых кислот 3a–c (общая методика).

Смесь изатина **2a–c** и 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**) обрабатывали триметилхлорсиланом в 5 мл смеси спирт–вода в соотношении 2:1. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия до pH 8.0–9.0, а затем экстрагировали этилацетатом (5×15 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом, а продукт очищали колонной хроматографией. В качестве элюента использовали смесь хлороформ–метанол в соотношении 10:1.

Этиловый эфир 3-бензоил-4-хинолинкарбоновой кислоты (3a) получен из 0.7 г (0.005 моль) изатина (**2a**), 1.1 г (0.005 моль) 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**), 0.3 мл триметилхлорсилана в 7 мл смеси этиловый спирт–вода. Выход 1.1 г (73%), маслообразное вещество желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728 (C=O), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.01 т (3H, CH_3 , 3J 7.1 Гц), 4.06 к (2H, CH_2 , 3J 7.1 Гц), 7.49–7.54 м (2H_{аром}), 7.63–7.68 м (1H_{аром}), 7.72–7.76 м (3H_{аром}), 7.88–7.92 м (1H_{аром}), 8.13–8.16 м (2H_{аром}), 9.05 с (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 62.7 (CH_2), 123.1, 126.2 (CH), 129.3 (2CH), 129.4 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (2CH), 130.4, 132.2 (CH), 134.4 (CH), 136.8, 138.2, 149.1, 149.4 (CH), 165.8, 194.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 (3) [M]⁺, 231 (10), 105 (78), 77 (100). Найдено, %: C 74.68; H 4.89; N 4.53. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 74.74; H 4.95; N 4.59.

Этиловый эфир 3-бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновой кислоты (3b) получен из 1.1 г (0.005 моль) 5-бромизатина (**2b**), 1.1 г (0.005 моль) 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**), 0.3 мл триметилхлорсилана в 7 мл смеси этиловый спирт–вода. Выход 1.1 г (58%), маслообразное вещество

темно-желтого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1726 (C=O), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH_3 , 3J 7.1 Гц), 4.02 к (2H, CH_2 , 3J 7.1 Гц), 7.54 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.5 Гц), 7.69 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.5 Гц), 7.75 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.5 Гц), 8.07 д.д (1H, H^7 , 3J 8.9, 4J 2.0 Гц), 8.12 д (1H, H^8 , 3J 8.9 Гц), 8.40 д (1H, H^5 , 4J 2.0 Гц), 9.08 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 62.9 (CH_2), 122.9 (C-Br), 124.3, 128.2 (CH), 129.5 (2CH), 130.1 (2CH), 131.9, 132.3 (CH), 134.7 (CH), 135.3 (CH), 136.3, 136.6, 147.7, 149.8 (CH), 165.1, 194.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 (30) [$M+2$] $^+$, 383 (29) [M] $^+$, 308 (40), 105 (89), 77 (100). Найдено, %: C 59.43; H 3.73; N 3.68. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 59.39; H 3.67; N 3.65.

Этиловый эфир 3-бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (3с) получен из 0.8 г (0.005 моль) 5-метилизатина (2с), 1.1 г (0.005 моль) 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (1а), 0.3 мл триметилхлорсилана в 7 мл смеси этиловый спирт–вода. Выход 1.3 г (81%), маслообразное вещество темно-желтого цвета. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1718 (C=O), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.15 т (3H, CH_3 , 3J 7.1 Гц), 2.58 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2O , 3J 7.1 Гц), 7.48 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.3 Гц), 7.62 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.3 Гц), 7.68 д.д (1H, H^7 , 3J 8.5, 4J 1.4 Гц), 7.82 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.3 Гц), 7.98 д (1H, H^5 , 4J 1.4 Гц), 8.09 д (1H, H^8 , 3J 8.5 Гц), 8.97 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.6 (CH_3), 22.1 (CH_3), 62.4 (CH_2), 123.6, 124.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.6 (CH), 129.9 (2CH), 130.2, 133.8 (CH), 133.9 (CH), 136.8, 137.7, 139.1, 148.0, 148.1 (CH), 166.1, 194.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (40) [M] $^+$, 245 (88), 214 (100). Найдено, %: C 75.30; H 5.43; N 4.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.22; H 5.37; N 4.39.

4-Карбокси-3-(1-адамантаноил)хинолин (3д). Смесь 0.4 г (0.002 моль) изатина (2а) и 0.6 г (0.002 моль) 1-(адамантан-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-она (1б) обрабатывали 0.3 мл триметилхлорсилана в 6 мл смеси спирт–вода в соотношении 2:1. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Затем реакцию массу охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия до pH 8.0–9.0, а затем экстрагировали этилацетатом (5×15 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворить

отгоняли под вакуумом. Выход 0.52 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 243–245°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3066 (O–H), 1755 (C=O), 1629 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49–1.66 м (12H, $6\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.81–1.99 м (3H, 3CH_{Ad}), 7.84 д.д (1H, H^6 , 3J 8.2, 7.6 Гц), 7.92 д.д (1H, H^7 , 3J 7.6, 7.3 Гц), 8.03 уш.с (1H, OH), 8.21 д (1H, H^5 , 3J 8.2 Гц), 8.71 д (1H, H^8 , 3J 7.6 Гц), 9.22 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.0 (3CH), 36.4 (3CH $_2$), 36.7 (3CH $_2$), 40.7, 112.2, 122.1, 123.5 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 131.5 (CH), 142.8, 146.6 (CH), 148.6, 167.9, 188.0. Найдено, %: C 75.27; H 6.26; N 4.22. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.20; H 6.31; N 4.18.

3-Бензоил-6-Р-4-хинолинкарбоновые кислоты 4а–с (общая методика). Эфиры 3а–с растворяли в 10 мл 10%-ного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К раствору по каплям прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции среды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

3-Бензоил-4-хинолинкарбоновая кислота (4а) получена из 0.3 г (0.001 моль) этилового эфира 3-бензоил-4-хинолинкарбоновой кислоты (3а). Выход 0.24 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 228–230°C [19]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3061 (O–H), 1708 (C=O), 1666 (C=O). Найдено, %: C 73.69; H 4.03; N 5.02. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 73.64; H 4.00; N 5.05.

3-Бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновая кислота (4б) получена из 0.39 г (0.001 моль) этилового эфира 3-бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновой кислоты (3б). Выход 0.21 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 253–257°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3064 (O–H), 1699 (C=O), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.50 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.1 Гц), 7.64 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.1 Гц), 7.71 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, 3J 7.1 Гц), 7.92 уш.с (1H, OH), 8.03 д (1H, H^7 , 3J 8.2 Гц), 8.09 д (1H, H^8 , 3J 8.2 Гц), 8.50 с (1H, H^5), 8.98 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 102.2 (CH), 122.4, 124.6, 128.5, 129.3 (2CH), 129.4 (2CH), 129.9 (CH), 132.2 (CH), 134.1, 134.7 (CH), 136.9, 147.6 (CH), 149.5, 167.0, 194.9. Найдено, %: C 57.28; H 2.89; N 3.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 57.33; H 2.83; N 3.93.

3-Бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновая кислота (4с) получена из 0.32 г (0.001 моль) этилового эфира-3-бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3с**). Выход 0.2 г (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 250–252°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062 (O–H), 1697 (C=O), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.53 с (3H, CH₃), 7.47–7.56 м (2H_{аром}), 7.63–7.79 м (4H_{аром}), 7.97 с (1H, H⁵), 8.06 д (1H, H⁸, ³J 8.2 Гц), 8.90 с (1H, H²), 14.13 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 22.0 (CH₃), 123.1, 124.9 (CH), 129.3 (2CH), 129.4 (2CH), 129.8 (CH), 130.2 (CH), 130.3, 134.2 (CH), 139.1, 147.7, 148.2 (CH), 156.1, 157.4, 167.7, 180.2. Найдено, %: C 74.25; H 4.41; N 4.86. C₁₈H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 74.22; H 4.50; N 4.81.

9-R-4-Фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-оны 5а–с (общая методика). Смесь этилового эфира 3-бензоил-6-R-4-хинолинкарбоновой кислоты **3а–с**, 2 мл гидразин-гидрата и 10 мл 50%-ного этанола нагревали при кипении в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили.

4-Фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (5а) получен из 0.6 г (0.002 моль) этилового эфира 3-бензоил-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3а**) в 3 мл гидразин-гидрата и 6 мл этанола. Выход 0.39 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 293–295°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3130 (N–H), 1653 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.49–7.72 м (5H, CH_{Ph}), 7.88 т (1H, H⁹, ³J 8.0 Гц), 7.98 т (1H, H¹⁰, ³J 8.0 Гц), 8.18 д (1H, H¹¹, ³J 8.0 Гц), 9.10 с (1H, H²), 9.90 д (1H, H⁸, ³J 8.0 Гц), 13.51 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 122.9, 123.0, 127.8 (CH), 127.9, 129.2 (2CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (2CH), 131.9 (CH), 134.8, 145.9, 147.6, 149.6 (CH), 160.2. Найдено, %: C 74.77; H 4.12; N 15.32. C₁₇H₁₁N₃O. Вычислено, %: C 74.71; H 4.06; N 15.38.

9-Бром-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (5б) получен из 0.76 г (1.5 ммоль) этилового эфира 3-бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3б**) в 3 мл гидразин-гидрата и 6 мл этанола. Выход 0.3 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 285–287°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3093 (N–H), 1670 (C=O), 688 (C–Br). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.56–7.68 м (5H, CH_{Ph}), 8.14–8.16 м (2H, H¹⁰, H¹¹), 9.14 с (1H, H²), 10.14 д (1H,

H⁸, ⁴J 1.6 Гц), 13.65 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 123.3, 123.4, 124.1, 126.9, 129.3 (2CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (2CH), 132.0 (CH), 134.6, 134.9 (CH), 145.9, 146.3, 150.2 (CH), 160.0. Найдено, %: C 57.91; H 2.80; N 11.99. C₁₇H₁₀BrN₃O. Вычислено, %: C 57.98; H 2.86; N 11.93.

9-Метил-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (5с) получен из 0.63 г (0.002 моль) этилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3с**) в 3 мл гидразин-гидрата и 6 мл этанола. Выход 0.27 г (47%), бесцветные кристаллы, т.пл. 278–280°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3124 (N–H), 1643 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.56 с (3H, CH₃), 7.52–7.68 м (5H, CH_{Ph}), 7.76 д (1H, H¹⁰, ³J 8.5 Гц), 8.01 д (1H, H¹¹, ³J 8.5 Гц), 8.97 с (1H, H⁸), 9.64 с (1H, H²), 13.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 22.4 (CH₃), 123.0, 123.1, 126.7 (CH), 127.5, 129.2 (2CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 130.3 (2CH), 133.8 (CH), 134.8, 139.8, 146.0, 146.3, 148.5 (CH), 160.3. Найдено, %: C 75.18; H 4.61; N 14.70. C₁₈H₁₃N₃O. Вычислено, %: C 75.25; H 4.56; N 14.63.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе реакции 3-морфолино-1-R-проп-2-ен-1-онов с изатинами в присутствии триметилхлорсилана получены неописанные ранее 3-замещенные 4-хинолинкарбоксилаты. Обнаружено, что в случае реакции 1-(адамantan-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-она с изатином в аналогичных условиях образуется 4-карбокси-3-(1-адамantanоил)хинолин. Показана возможность циклизации 3-бензоил-6R-4-хинолинкарбоксилатов с гидразин-гидратом с образованием 9-R-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-онов.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Земцова Маргарита Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-1585>

Савостина Анна Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6573-7156>

Баймуратов Марат Рамильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3326-5561>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Matada B.S., Pattanashettar R., Yernale N.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 32, 1–25. doi 10.1016/j.bmc.2020.115973
- Nainwal L.M., Tasneem S., Akhtar W., Verma G., Khan M.F., Parvez S., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Alam M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 121–170. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.026
- Fu H.-G., Li Z.-W., Hu X.-X., Si S.-Y., You X.-F., Tang S., Wang Y.-X., Song D.-Q. *Molecules.* **2019**, 24, 548–558. doi 10.3390/molecules24030548
- Земцова М.Н., Зимичев А.В., Трахтенберг П.Л., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Балахнин С.М., Бормотов Н.И., Серова О.А., Беланов Е.Ф. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, 45, 9–11. [Zemtsova M.N., Zimichev A.V., Trakhtenberg P.L., Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Balakhnin S.M., Vormotov N.I., Serova O.A., Belanov E.F. *Pharm. Chem. J.* **2011**, 45, 267–269.] doi 10.1007/s11094-011-0613-z
- 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., Негребетский 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., Шуров 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., Чупакин О.Н., Климочкин Ю.Н., Климочкина 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., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova, I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1275–1437.] doi 10.1134/S1070428017090019
- Zalkow L.H., Nabors J.B., French K., Bisarya S.C. *J. Chem. Soc. C: Org.* **1971**, 21, 3551–3554. doi 10.1039/J39710003551
- Новичихина Н.П., Шестаков А.С., Скопцова А.А., Ашрафова З.Э., Столповская Н.В., Кошелева Е.А., Шаталов Г.В., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 1393–1402. [Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Skoptsova A.A., Ashrafova Z.E., Stolpovskaya N.V., Kosheleva E.A., Shatalov G.V., Ledenyova I.V., Shikhaliev Kh.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1592–1599.] doi 10.1134/S1070428021100043
- Новичихина Н.П., Скопцова А.А., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Козадеров О.А., Леденева И.В., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А., Шихалиев Х.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1376–1384. [Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Kozaderov O.A., Ledenyova I.V., Podoplelova N.A., Panteleev M.A., Shikhaliev Kh.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1550–1556.] doi 10.1134/S1070428020090080
- Wang B., Li Q., Shi W., Chen L., Sun J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 91, 957–961. doi 10.1111/cbdd.13154
- Kumar K.S., Siddaiah V., Lilakar J.D., Sunanda K., Ganesh A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2014–2021. doi 10.1134/S1070428020110160
- Земцова М.Н., Головкин Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Yu.A., Gruzd Yu.A., Kulemina S.V., Baimura-

12. Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 610–611. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 617–618.] doi 10.1134/S1070428011040270
13. Yu F., Yan S., Hu L., Wang Y., Lin J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4782–4785. doi 10.1021/ol201783d
14. Padget K., Stewart A., Charlton P., Tilby M.J., Austin C.A. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 817–821. doi 10.1016/S0006-2952(00)00402-0
15. Godard A., Quéguiner G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 27–32. doi 10.1002/jhet.5570210107
16. Mestres R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1972**, *6*, 805–809. doi 10.1039/p19720000805
17. Макарова Н.В., Пименов А.А., Земцова М.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **2001**, *37*, 1158–1160. [Makarova N.V., Pimenov A.A., Zemtsova M.N., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1158–1160.] doi 10.1023/A:1013128027975
18. Zhou P., Hu B., Zhao S., Zhang Q., Wang Y., Li X., Yu F. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3116–3119. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.006
19. Elghamry I., Al-Faiyz Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 110–112. doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.070

Synthesis of 3-R-6-R'-Quinoline-4-carboxylates and their Reactions with Hydrazine Hydrate

M. N. Zemtsova, A. O. Savostina, M. R. Baimuratov*, and Yu. N. Klimochkin

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

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

Received January 18, 2022; revised February 14, 2022; accepted February 16, 2022

A method has been developed for the synthesis of 3-substituted quinoline-4-carboxylates by the reaction of 3-morpholino-1-R-prop-2-en-1-ones with isatins in the presence of trimethylchlorosilane in aqueous alcohol. The possibility of cyclization of 3-benzoyl-6R-quinoline-4-carboxylates with hydrazine hydrate with the formation of 9-R-4-phenylpyridazino[4,5-c]quinolin-1(2H)-ones has been shown.

Keywords: quinoline, isatins, ketones, 4-quinolinecarboxylic acids, cyclization, pyridazinoquinolines

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ЭСТРАГОЛА

© 2022 г. А. А. Смоляк^{a, *}, Ю. В. Шкляев^{a, b, **}

^a Институт технической химии – филиал ФГБУН «Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН»,
Россия, 614013 Пермь, ул. Академика Королева, 3

^b ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614900 Пермь, ул. Букирева, 15

*e-mail: smolyak.andrew@gmail.com

**e-mail: yushka49@mail.ru

Поступила в редакцию 27.01.2022 г.

После доработки 09.06.2022 г.

Принята к публикации 20.09.2022 г.

Взаимодействием эстрагола – природного аллилбензола – с нитрилами в среде $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ синтезированы 3-метил-1-(метилтио)-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-он, 10,11-диметокси-6-метил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-2,8-дион и 2-метил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7*H*)-он.

Ключевые слова: эстрагол, нитрилы, реакция Риттера, азотсодержащие гетероциклы

DOI: 10.31857/S0514749222110039, **EDN:** LRJHCA

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интерес к использованию возобновляемого сырья неизменно возрастает. Это обусловлено как стремлением к использованию методов «зеленой химии», так и обширными возможностями в области синтеза гетероциклических систем. Наиболее интересными в плане гетероциклизации являются фенилпропаноиды, содержащие в своей структуре аллильный заместитель. Так, первое производное 1-арил-3-метил-3,4-дигидроизохинолина было получено [1] из метилового эфира эвгенола и метоксифенилнитрилов с выходом 1–53%. Впоследствии к подобному синтезу возвращались [2], был получен 7-метил-5-(3,4,5-триметоксифенил)-7,8-дигидро[1,3]-диоксоло[4,5-*g*]изохинолин взаимодействием сафрола с 3,4,5-триметоксифенилцианидом под действием эфирата трехфтористого бора в эфире с выходом 17%, тогда как с метиловым эфиром эвгенола выход соответствующего продукта составил 36%. Синтезированы производные 3,4-дигидроизохинолинов на основе природных пропаноидов – эвгенола, его метилового эфира, апиола и миристицина [3–5].

Как указано [3], при взаимодействии апиола (5-аллил-4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксолола) с алифатическими и ароматическими нитрилами образуются производные 3,4-дигидроизохинолина и только при взаимодействии с метилтиоцианатом основным продуктом становится 7-гидрокси-6,9-диметокси-3-метил-1-(метилтио)-2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-он.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

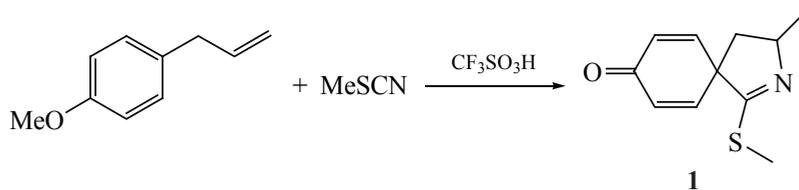
При проведении реакции эстрагола с метилтиоцианатом нами был выделен только продукт спирогетероциклизации – 3-метил-1-(метилтио)-2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-он (**1**) с выходом 80% (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении реакции эстрагола с метилтиоцианатом нами был выделен только продукт спирогетероциклизации – 3-метил-1-(метилтио)-2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-он (**1**) с выходом 80% (схема 1).

В спектре ЯМР ^1H соединения **1** наблюдаются дублет метильной группы при 1.43 м.д., дублет дублетов группы C^4H_2 при 1.90 и 2.44 м.д., синглет группы SMe при 2.40 м.д., мультиплет H^3 при 4.37 м.д., а также АВ-система протонов H^7 , H^9 и

Схема 1



H^6 , H^{10} с двумя сильно разнесенными дублетами при 6.34 и 6.73 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал спироатома C^5 при 61.44 м.д. и сигнал карбонильного атома углерода при 185.0 м.д.

Проведение реакций с участием бензилцианида при использовании 1 экв CF_3SO_3H привело к получению только продуктов гидролиза нитрила, а в случае ацетонитрила – к неидентифицированным продуктам. При использовании 2 экв CF_3SO_3H с ацетонитрилом выделен продукт классической реакции Риттера – *N*-[1-(4-метоксифенил)проп-2-ил]-ацетамид (**2**) (36%), а с бензилцианидом – *N*-(1-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил)-2-фенилацетамид (**3**) соответственно (схема 2).

В масс-спектре соединения **2** наблюдается пик молекулярного иона с m/z 207 и интенсивностью 0.8%. В спектре ЯМР 1H соединения **2** наблюдается дублет метильной группы при 1.07 м.д., синглет метильной группы в CH_3CO при 1.90 м.д., 2 дублета метиленовой группы при 2.60 и 2.75 м.д., синглет метоксигруппы при 3.75 м.д., мультиплет группы CH при 4.17 м.д., а также дублеты ароматических протонов при 6.82 и 7.06 м.д., интегральная интенсивность которых равна 4 протонам. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сигнал карбонильного атома углерода при 169.3 м.д.

В спектре ЯМР 1H соединения **3** наблюдается дублет метильной группы при 1.03 м.д., дублет дублетов CH_2 при 2.60 м.д., синглет группы CH_2 при 3.39 м.д., мультиплет группы CH при 3.88 м.д., два дублета протонов фенольного кольца при 6.7 и 7.0 м.д., мультиплет фенила при 7.25 м.д., уширен-

ный дублет NH при 7.97 м.д. и синглет OH -группы при 9.21 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сигнал карбонильного атома углерода при 169.2 м.д.

Наличие гидроксигруппы в соединении **3** свидетельствует о прохождении реакции через *inco*-атаку с образованием спиро- σ -комплекса, как это описано ранее [6]. Согласно [7], введение в бензилцианид двух метоксигрупп позволяет осуществить внутримолекулярную атаку спиро- σ -комплекса на ароматическое кольцо. Действительно, проведение реакции с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом приводит к получению 10,11-диметокси-6-метил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-2(1*H*)-она, который окисляется при выделении на воздухе до 10,11-диметокси-6-метил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-2,8-диона (**4**) с общим выходом 65% (схема 3). Хроматомасс-спектр реакционной смеси показывает наличие двух пиков с m/z 325 (100%) в соотношении 1:1. В спектре ЯМР 1H смеси соединений **4** наблюдается двойной набор сигналов с соотношением интегральных интенсивностей 1:1.5. Так, в спектре ЯМР 1H наблюдаются дублеты метильных групп C^6 -Me при 1.44 (изомер **4a**) и 1.57 (изомер **4b**) м.д., и дублеты дублетов C^5H_2 при 2.09 (a), 2.71 (b), 2.98 (b), 3.33 (a) м.д., уширенный сигнал при 3.65 м.д. $C^{12b}H$ атома, синглеты метоксигрупп при 3.92 (a) и 3.95 (b) м.д., и два мультиплета C^6H при 4.42 (a), 4.72 (b) м.д. Дублеты винильных протонов наблюдаются при 5.86 и 6.61 м.д., дублеты ароматических протонов находятся при 6.76 и 7.64 м.д.

Кристаллизацией из этанола удалось выделить чистый диастереомер – (4^1S^* , $6R^*$, $12bS^*$)-

Схема 2

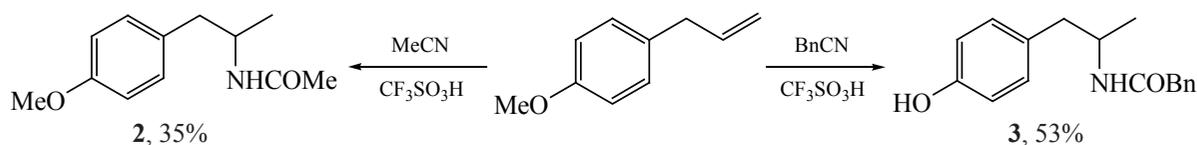
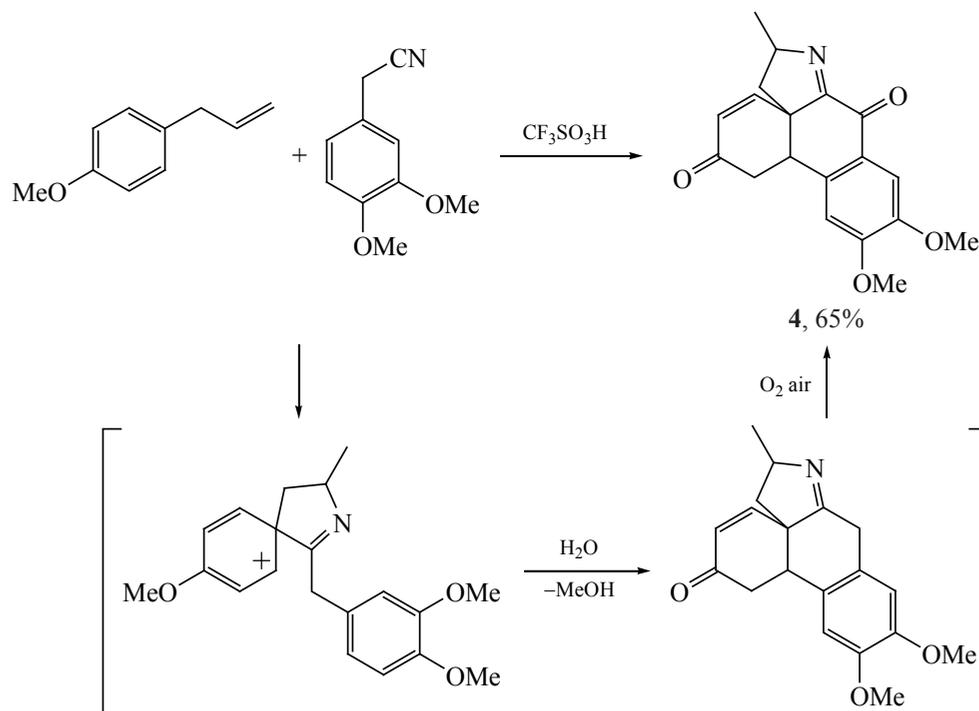


Схема 3



10,11-диметокси-6-метил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-2,8-дион, охарактеризованный PCA (рис. 1).

Как показано ранее [8], 2-аминобензонитрил вступает в реакцию Риттера с диметилбензилкарбинолом или в трехкомпонентный синтез с вератролом и изомасляным альдегидом с образованием соответствующего производного 3,4-дигидроизохинолина, тогда как анизол и замещенные анизолы в аналогичной реакции дают производные 2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акри-

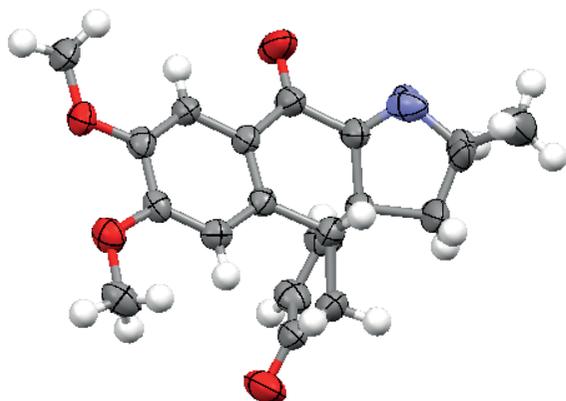


Рис. 1. Строение ($4^1S^*,6R^*,12bS^*$)-10,11-диметокси-6-метил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-2,8-диона по данным PCA

дин-6(7*H*)-она [9]. Исходя из этого, мы ввели в реакцию 2-аминобензонитрил, что позволило получить 2-метил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7*H*)-он (5) (схема 4) в виде смеси диастереомеров в соотношении 4:1 с общим выходом 85% (ГХМС).

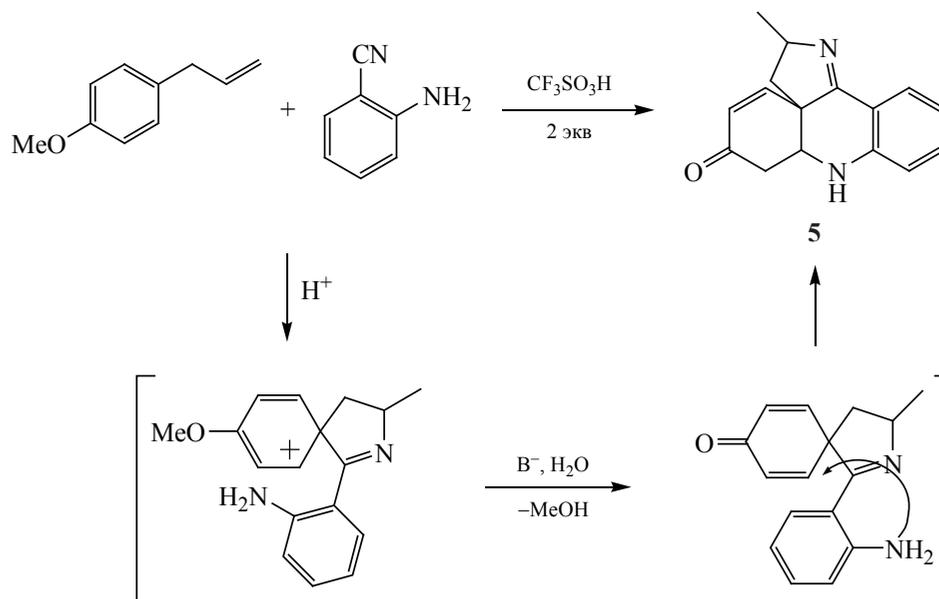
В спектре ЯМР ^1H соединения 5 наблюдается дублет метильной группы при 1.42 м.д., дублет дублетов C^7H_2 при 1.83 м.д., мультиплет C^3H при 2.84 м.д., уширенный сигнал NH при 3.43 м.д., синглет C^{7a}H при 3.91 м.д., мультиплет группы C_2H при 4.39 м.д., дублет C^5H при 5.98 м.д., мультиплет $\text{H}^4, \text{H}^{10}, \text{H}^{11}$ при 6.68 м.д., мультиплет $\text{H}^9, \text{H}^{12}$ при 6.91 м.д.

Окончательно строение мажорного диастереомера соединения 5a – (3a*S*,7a*R*)-2-метил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7*H*)-она – было доказано методом PCA его салицилата (рис. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на ИК Фурье-спектрометре IFS 66 (Bruker, Германия) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H соединений зарегистрированы на спектрометре

Схема 4



MercuryPlus-300 (300 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B (ЭУ, 70 эВ). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol в системе хлороформ–ацетон (9:1), проявление 5%-ным раствором хлоранила в толуоле. Элементный анализ проводили на приборе CHNS-932 фирмы «LECO Corporation», США. Рентгеноструктурные эксперименты проводили на дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором при 295(2) К (MoK_α , графитовый монохроматор, сканирование).

3-Метил-1-(метилсульфанил)-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-он (1). К смеси 0.38 г (0.0025 моль) эстрагола и 0,18 г (0.0025 моль) метилтиоционата в 10 мл хлористого метилена

прибавляли по каплям 0.75 г (0.005 моль) трифторметансульфокислоты. Нагревали с обратным холодильником 15 мин. Реакционную смесь нейтрализовали аммиаком до pH 8.0–9.0, экстрагировали хлороформом 2×50 мл. Органический слой промывали водой (2×50 мл), сушили и отгоняли хлороформ на роторном испарителе. Реакционную массу хроматографировали на силикагеле смесью гексан–этилацетат, 5:1. Отбирали нужную фракцию (контроль ГХМС), элюент отгоняли. Выход 0.41 г (80%), бесцветное кристаллическое вещество, т.пл. 76–78°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620, 1595, 1578, 1500. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43 д (3H, 3-Me, J 6.6 Гц), 1.90 д.д (1H, H_A^4 , J_1 13.0, J_2 8.4 Гц), 2.40 с (3H, SMe), 2.44 д.д (1H, H_B^8 , J_1 2.2, J_2 6.6 Гц), 4.35 м (1H, H^3), 6.28–6.38 м (2H, $\text{H}_{\text{винил}}$), 6.69–6.76 м (2H, $\text{H}_{\text{винил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.0 (SMe), 22.3 (C^3 -Me), 45.0 (C^4 -2H), 61.4 (C^5),

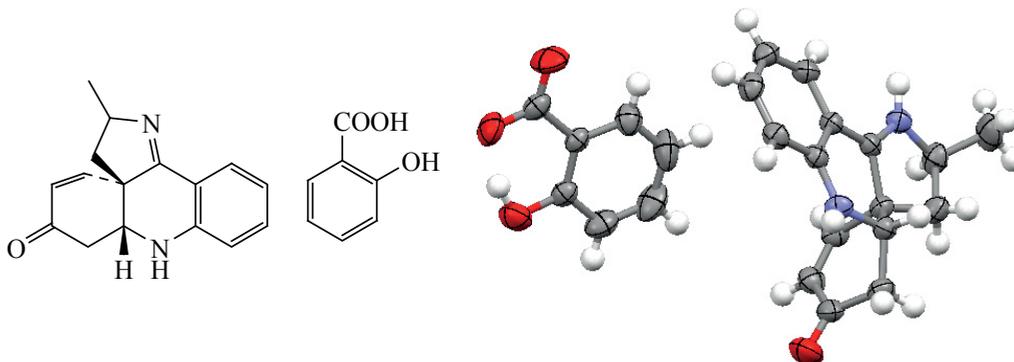


Рис. 2. Строение салицилата (3аS,7аR)-2-метил-2,3,7а,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7*H*)-она по данным РСА

67.2 (C³H), 129.1 (C⁹H), 130.2 (C⁷H), 147.0 (C⁶H), 149.2 (C¹⁰H), 169.8 (C¹), 185.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 207 (44) $[M]^+$, 192 (6) $[M - \text{Me}]^+$, 134 (100), 119 (28), 106 (47), 91 (59). Найдено, %: C 64.00; H 6.41; N 6.79; S 15.75. C₁₁H₁₃NOS. Вычислено, %: C 63.74; H 6.32; N 6.76; S 15.47.

Соединения 2–5 (общая методика). К смеси 0.38 г (0.0025 моль) эстрагола и 0.0025 моль соответствующего нитрила в 10 мл хлористого метилена прибавляли по каплям 0.75 г (0.005 моль) трифторметансульфо кислоты. Кипятили с обратным холодильником 15 мин. Реакционную смесь нейтрализовали аммиаком до pH 8.0–9.0 и экстрагировали хлороформом 2×50 мл. Органический слой промывали водой (2×50), сушили и отгоняли хлороформ на ротаторном испарителе. Реакционную массу хроматографировали на силикагеле смесью гексан–этилацетат, 1:5 (контроль ГХМС). Отбирали нужную фракцию, элюент отгоняли и получали соединения 2–4.

N-[1-(4-Метоксифенил)пропан-2-ил]ацетамид (2). Выход 0.17 г (35%). Бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3236, 1607. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.07 д (3H, 3-Me, J 6.6 Гц), 1.90 с (3H, Me), 2.61 д.д (2H, J_1 13.5, J_2 7.2 Гц), 2.76 д.д (2H, J_1 13.5, J_2 6 Гц), 3.75 с (3H, OMe), 4.12–4.21 м (1H), 5.89 уш.с (1H, NH), 6.83 д (2H, 3-CH, 5CH, J 8.7 Гц), 7.06 д (2H, 2CH, 6CH, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.7 (Me), 23.2 (Me), 41.3 (CH₂), 46.1 (CH), 55.0 (OMe), 113.6 (C⁵), 114.2 (C³), 130.0 (C⁶), 130.1 (C¹), 130.1 (C²), 158 (C⁴), 169.3 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 207 (44) $[M]^+$, 192 (6) $[M - \text{Me}]^+$, 148 (100), 121 (28). Найдено, %: C 69.59; H 8.26; N 6.55. C₁₂H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 69.54; H 8.27; N 6.76. Характеристики совпадают с описанными [10].

N-[1-(4-Гидроксифенил)пропан-2-ил]-2-фенилацетамид (3). Выход 0.36 г (53%). Бесцветное кристаллическое вещество, т.пл. 197–199°C (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3236, 1607. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.03 д (3H, J 6.6 Гц), 2.53 д.д (2H, J_1 13.8, J_2 6.6 Гц), 2.63 д.д (2H, J_1 13.4, J_2 6.9 Гц), 3.38 с (COCH₂), 3.85–3.95 м (1H, CH), 6.67 д (2H, 3CH, 5-CH, J 8.4 Гц), 7.00 д (2H, 2CH, 6CH, J 8.4 Гц), 7.18–7.33 м (5H_{аром}), 7.96 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 9.20 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.1 (Me), 41.0 (CH₂), 42.6 (COCH₂), 46.3 (CH), 115.0 (C³), 126.3 (C⁴), 128.2 (C^{3'}), 129.0 (C^{2'}, C^{6'}), 129.1 (C^{1'}), 130.1

(C²), 136.7 (C^{1'}), 155.7 (C⁴), 169.2 (CO). Найдено, %: C 75.35; H 6.66; N 5.46. C₁₆H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 75.27; H 6.71; N 5.49.

10,11-Диметокси-6-метил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[d,f]индол-2,8-дион (4). Выход 0.53 г (65%). Бесцветное кристаллическое вещество, т.пл. 133–135°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1688, 1672, 1596, 1568, 1516. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.44 д (3H, 3-Me, J 7.2 Гц) (**b** изомер), 1.57 д (3H, 3-Me, J 6.9 Гц) (**a** изомер), 2.05–2.13 м (2H, CH₂), 2.65–2.72 м (2H, CH₂), 2.77–2.84 м (1H, CH₂), 2.91–3.01 м (1H, CH₂), 3.28–3.34 м (2H, CH₂), 3.65 уш.с (2H, C^{12b}H), 3.94 с (12H, OMe), 5.82–5.89 м (2H, C⁴H), 6.59–6.62 м (2H, C¹²H), 6.76 д (2H, C⁹H, J 4.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.9 (C⁶-Me), 22.3 (C³-Me), 39.2 (C^{12b}H), 44.9 (C¹) (**a** изомер), 45.0 (C¹) (**b** изомер), 56.2 (OMe), 56.3 (OMe), 59.7 (C^{4a}), 67.0 (C⁶) (**a** изомер), 67.7 (C⁶) (**b** изомер), 108.6 (C¹²H), 109.0 (C⁹H) (**b** изомер), 110.2 (C⁹H) (**a** изомер), 127.7 (C^{8a}), 129.7 (C³H), 137.9 (C^{12a}), 148.6 (C⁹), 148.8 (C¹⁰), 155.0 (C⁴H), 169.8 (C^{7a}), 180.3 (C⁸O), 195.1 (C²O). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 325 (100) $[M]^+$, 310 (98) $[M - \text{Me}]^+$. Найдено, %: C 69.99; H 5.75; N 4.33. C₁₉H₁₉NO₄. Вычислено, %: C 70.14; H 5.89; N 4.31.

2-Метил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-он (5a). Получали по общей методике, выделение осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле смесью гексан–этилацетат, 1:2. Отбирали нужную фракцию (контроль – ГХМС), элюент отгоняли, а выделившееся масло растворяли в минимальном количестве диэтилового эфира, прибавляли насыщенный раствор салициловой кислоты в том же растворителе. Выделившийся через 1–2 мин осадок отделяли и кристаллизовали из этанола. Выход 0.32 г (33%). т.пл. 201–203°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365, 3068, 2960, 2866, 1675, 1610. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.42 д (3H, 2-CH₃, J 6.6 Гц), 1.80–1.86 м (2H, C⁷H₂), 2.84–2.90 м (2H, C³H₂), 3.43 уш.с (NH), 3.91 с (1H, C^{7a}H), 4.35–4.44 м (1H, C₂H), 5.98 д (1H, C⁵H), 6.30–6.70 м (3H_{аром}), 6.88–6.95 м (2H_{аром}), 7.25 т (1H, H⁵_{салиц}, J 7.5 Гц), 7.48 т (1H, C⁴_{салиц}, J 7.7 Гц), 7.61 д (1H, C⁴_{салиц}, J 8.1 Гц), 7.80 д (1H, C⁶_{салиц}, J 7.8 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (100) $[M]^+$, 237 (29) $[M - \text{CH}_3]^+$, 211 (27), 168 (18). Найдено, %: C 70.60; H 5.71; N 7.22. C₁₆H₁₆N₂O. Вычислено, %: C 70.75; H 5.68; N 7.17.

Рентгеноструктурное исследование соединений 4, 5. Монокристаллы соединений **4, 5** получили кристаллизацией из этанола. Рентгеноструктурные эксперименты проводили на дифрактометре «Xcalibur-3» с CCD-детектором при 295(2) К [$\lambda(\text{MoK}\alpha)$, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование]. Структура соединений **4, 5** расшифрована прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнена с помощью программы SHELXL-97 в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении.

Кристаллографические характеристики соединения **4**.

Брутто-формула $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Молекулярная масса 325.36, сингония моноклинная, пространственная группа $P21/n$ (14). Параметры элементарной ячейки: a 11.7162(9) Å, b 10.6902(8) Å, c 12.8247(5) Å, α 90.00°, β 91.268(6)°, γ 90.00°. Зарегистрирован в Кембриджской базе данных 08.09.2021 г. (CCDC 2108452).

Кристаллографические характеристики соединения **5**.

Брутто-формула $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Молекулярная масса 390.44, сингония моноклинная, пространственная группа $P21/n$ (14). Параметры элементарной ячейки: a 9.5153(5) Å, b 17.1351(14) Å, c 11.9287(13) Å, α 90.00°, β 98.377(7)°, γ 90.00°. Зарегистрирован в Кембриджской базе данных 08.09.2021 г. (CCDC 2108456).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что взаимодействие нитрилиевого иона – интермедиата реакции Риттера – происходит в основном путем *ипсо*-атаки на ароматическое кольцо эстрагола с образованием спиро- σ -комплекса и его дальнейших превращений в зависимости от характера введенного в реакцию нитрила.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотруднику П.А. Слепухину (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург), предоставившему данные РСА.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № 122012500098-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Смоляк Андрей Алексеевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8897-1730>

Шкляев Юрий Владимирович ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7016-1190>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ritter J.J., Murphy F.X. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 763–765.
- Janin Y.L., Decaudin D., Monneret C., Poupon M.F. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 5481–5485. doi 10.1016/j.tet.2004.05.004
- Шкляев Ю.В., Смоляк А.А., Фирганг С.И., Коношкин Л.Д. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2012**, 61, 1610–1613. [Shklyayev Y.V., Smolyak A.A., Firgang S.I., Konyushkin L.D. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, 61, 1627–1630.] doi 10.1007/s11172-012-0217-0
- Шкляев Ю.В., Смоляк А.А., Горбунов А.А. *ЖОрХ.* **2011**, 47, 247–252. [Shklyayev Yu.V., Smolyak A.A., Gorbunov A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 239–244.] doi 10.1134/S1070428011020138
- Смоляк А.А., Коношкин Л.Д., Фирганг С.И., Шкляев Ю.В. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 1820–1823. [Smolyak A.A., Konyushkin L.D., Firgang S.I., Shklyayev Y.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1812–1816.] doi 10.1134/S1070428016120174
- Нифонтов Ю.В., Глушков В.А., Шкляев Ю.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2003**, 52, 418–421. [Nifontov Yu.V., Glushkov V.A., Shklyayev Yu.V. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 437–440.] doi 10.1023/A:1023479420744
- Шкляев Ю.В., Ельцов М.А., Рожкова Ю.С., Харитоновна А.В., Майорова О.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, 59, 1222–1227. [Shklyayev Yu.V., El'tsov M.A., Rozhkova Yu.S., Kharitonova A.V., Mayorova O.A. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 1248–1253.] doi 10.1007/s11172-010-0229-6
- Рожкова Ю.С., Вшивкова Т.С., Плеханова И.В., Шкляев Ю.В. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 97–102. [Rozhkova Yu.S., Vshivkova T.S., Plekhanova I.V. Shklyayev Yu.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 95–101.] doi 10.1134/S1070428018010086
- Rozhkova Y.S., Galata K.A., Gorbunov A.A., Shklyayev Y.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I. *Synlett*. **2014**, 25, 2617–2623. doi 10.1055/s-0034-1379228
- Coutts R.T., Jones G.R., Benderly A., Mak A.L.C. *J. Chromatograph. Sci.* **1979**, 17, 350–352. doi 10.1093/chromsci/17.6.350

Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles from Estragole

A. A. Smolyak^{a, *} and Yu. V. Shklyaev^{a, b, **}

^a *Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences,
ul. Akademika Koroleva, 3, Perm, 614013 Russia*

^b *Perm State National Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia*

**e-mail: smolyak.andrew@gmail.com*

***e-mail: yushka49@mail.ru*

Received January 27, 2022; revised June 9, 2022; accepted September 20, 2022

Reaction of a natural allyl benzene – estragole – with nitriles gave novel 3-methyl-1-(methylthio)-2-azaspiro[4.5]-deca-1,6,9-trien-8-one, 10,11-dimethoxy-6-methyl-1,5,6,12b-tetrahydrodibenzo[*d,f*]indole-2,8-dione and 2-methyl-2,7,7a,8-tetrahydropyrrolo[3,2-*I*]acridin-6(3*H*)-one.

Keywords: estragole, nitriles, the Ritter reaction, nitrogen-containing heterocycles

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 6,7-ДИМЕТОКСИ- 2',3',5',6'-ТЕТРАГИДРО-3*H*-СПИРО[ИЗОХИНОЛИН- 4,4'-ПИРАН]-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. А. Агекян*, Г. А. Паносян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
0014, Ереван, просп. Азатутяна, 26
*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.

После доработки 11.01.2022 г.

Принята к публикации 13.01.2022 г.

Реакцией [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метиламина с диэтилоксалатом синтезирован этиловый эфир *N*-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метил]амида щавелевой кислоты, циклизацией которого хлорокисью фосфора в условиях реакции Бишлера–Напиральского получен 1-карбэтоксизамещенный дигидроизохинолин. Последний действием метиламина переведен в соответствующее *N*-метилкарбоксамидное производное, при восстановлении которого выделен 6,7-диметокси-*N*-метил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид. Рядом химических реакций получены новые производные 4-спиротетрагидропиранзамещенных дигидро- и тетрагидроизохинолинов, содержащие различные заместители в положениях 1 и 2 гетероциклического кольца.

Ключевые слова: тетрагидропиран, диэтилоксалат, карбоксамид, тетрагидроизохинолин, восстановление, реакция Бишлера–Напиральского

DOI: 10.31857/S0514749222110040, **EDN:** LRNAIG

ВВЕДЕНИЕ

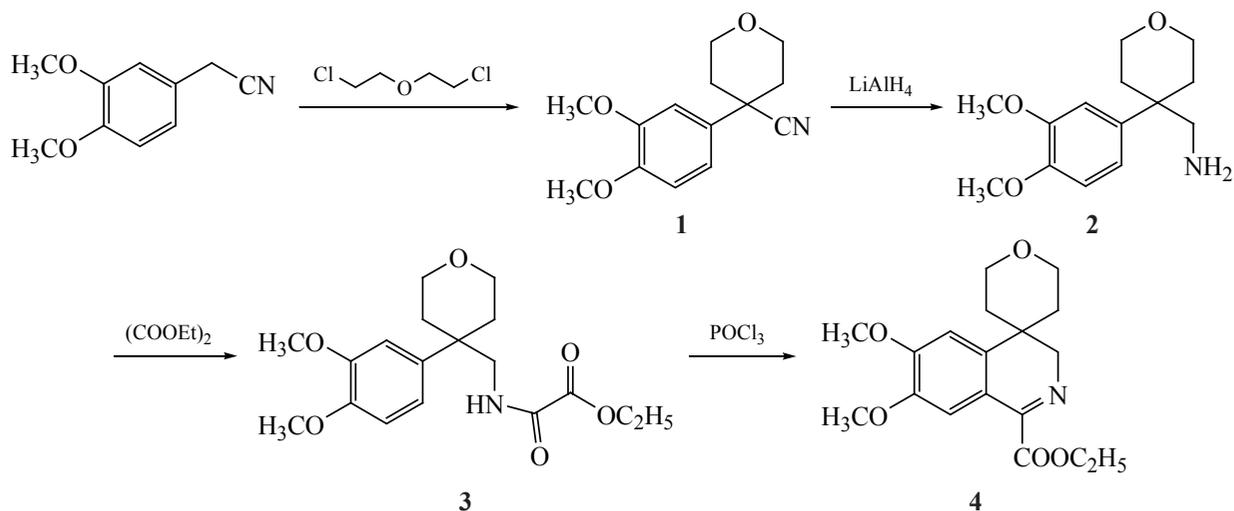
Многие алкалоиды содержат в своих структурах ядро 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [1]. Производные изохинолина играют важную роль в медицинской химии благодаря их значительной биологической активности. Диапазон их физиологического действия весьма широк, среди них выявлены спазмолитики, симпатомиметики, антиконвульсанты, антикоагулянты, антибактериальные и противоопухолевые препараты, а также средства, действующие на сердечный ритм [2–8]. Поэтому синтез соединений, включающих замещенное в различных положениях тетрагидроизохинолиновое кольцо, продолжает представлять большой интерес [9–14]. Настоящая работа посвящена синтезу новых производных тетрагидроизохинолина, содержащих в положении 4 спиротетрагидропира-

новый фрагмент, а в положениях 1 и 2 – различные фармакофорные группы (эфирную, амидную, карбоксылную и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве ключевого соединения для синтеза целевых продуктов использован [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метиламин, синтез которого описан в литературе [15]: восстановлением либо в автоклаве, либо гидразин-гидратом в присутствии катализатора Ni/Re нитрила 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты (**1**), в свою очередь полученного реакцией нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром в толуоле в присутствии амида натрия. Нами разработан метод получения вышеуказанного нитрила **1** с использованием тех же реаген-

Схема 1



тов, но в среде ДМФА и в присутствии едкого натра. Последующим восстановлением нитрила **1** алюмогидридом лития в среде тетрагидрофурана с выходом 75% выделен ключевой амин **2**, взаимодействием которого с диэтилоксалатом в среде хлороформа получен моноэтиловый эфир амида щавелевой кислоты **3**. Последний циклизацией в условиях реакции Бишлера–Напиральского переведен в спиразамещенный 1-карбэтокси-3,4-дигидроизохинолин **4**, что подтверждено наличием в спектре ЯМР ^1H сигналов 2 ароматических протонов вместо 3 в исходном амидоэфире **3** (схема 1).

Наличие в положении 1 дигидроизохинолина **4** карбэтоксильной группы позволяет провести ряд реакций, приводящих к новым производным изохинолина с различными заместителями в положении 1. Взаимодействием соединения **4** с гидразин-гидратом получен гидразид **5**, однако попытка провести по методике [16] циклизацию гидразида ортомуравьиным эфиром в замещенный 1,3,4-оксадиазол или действием ацетилаcetона по методике [17] в замещенный 3,5-диметилпиразол не удалась, в результате были выделены лишь промежуточные линейные продукты присоединения **6** и **7** (схема 2).

Схема 2

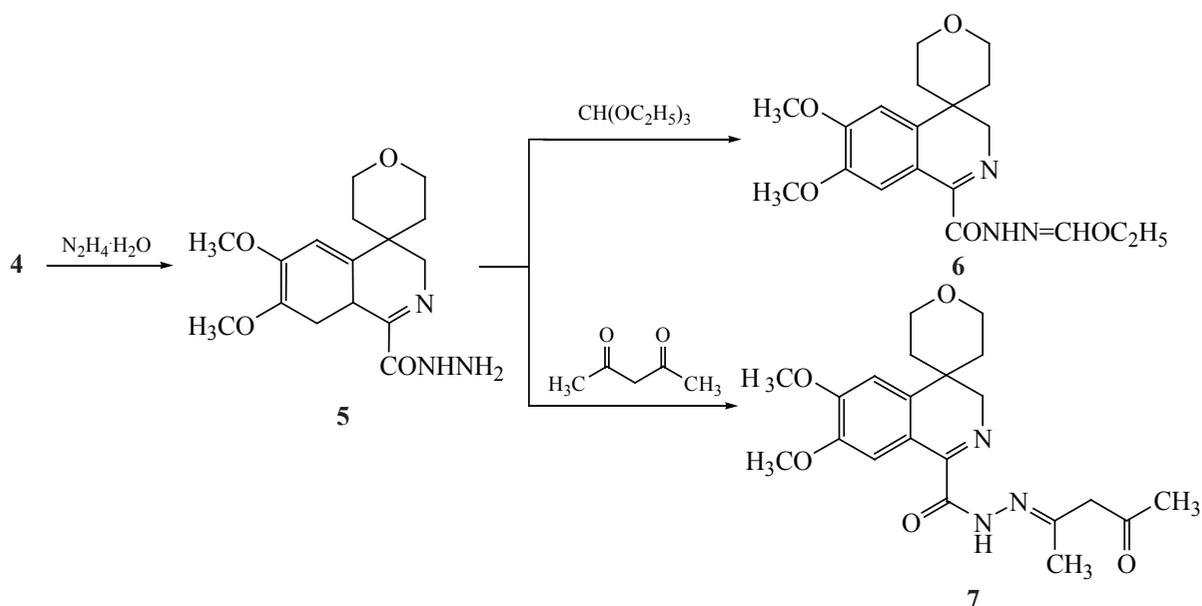
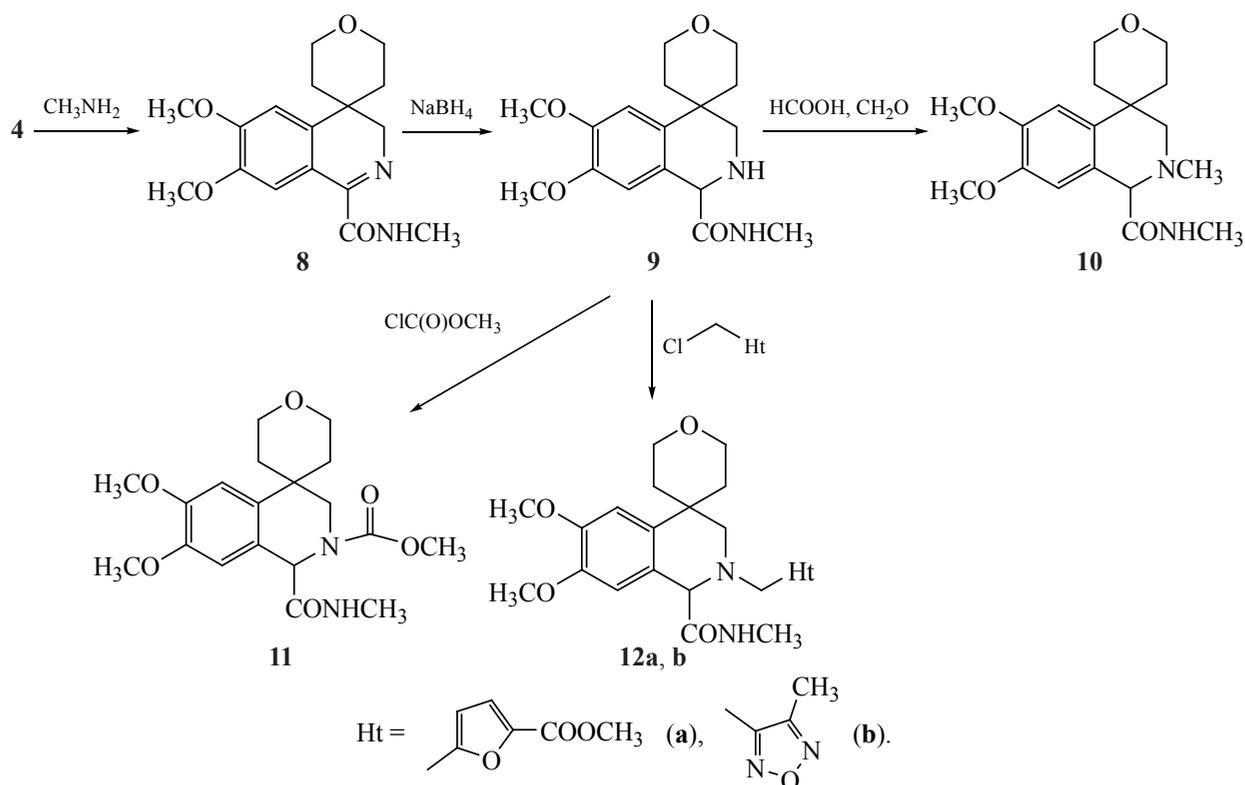


Схема 3



Исследована реакция избирательного гидрирования двойной связи дигидроизохинолина **4** боргидридом натрия. Однако вследствие неустойчивости карбэтоксильной группы в условиях проведения реакции выделить тетрагидроизохинолиновое производное не удалось. С целью сохранения карбонильного фрагмента действием метиламина был получен *N*-метилкарбоксамид дигидроизохинолина **8**, восстановленный боргидридом натрия до соответствующего тетрагидроизохинолина **9** с карбоксамидной группой в положении 1. Последний в условиях реакции Эшвайлера–Кларка смесью формалина и муравьиной кислоты переведен в *N*-метильное производное **10**. Реакцией соедине-

ния **9** с метиловым эфиром хлоругольной кислоты получен карбамат **11**, а алкилированием метиловым эфиром 5-хлорметифуран-2-карбоновой кислоты и 4-метил-3-хлорметил-1,2,5-оксадиазолом в смеси диоксан–спирт (10:1) выделены 2-гетерилметилзамещенные тетрагидроизохинолины **12a, b** (схема 3).

Восстановление дигидроизохинолина **8** алюмогидридом лития также приводит к тетрагидроизохинолину **9** с небольшой примесью ($\approx 10\%$) полностью гидрированного соединения. Продукты реакции удалось разделить благодаря различной растворимости дигидрохлорида **13** и гидрохлорида **14** в абсолютном этаноле (схема 4).

Схема 4

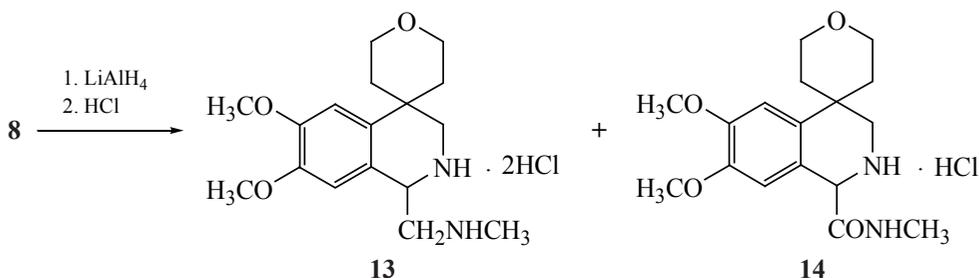
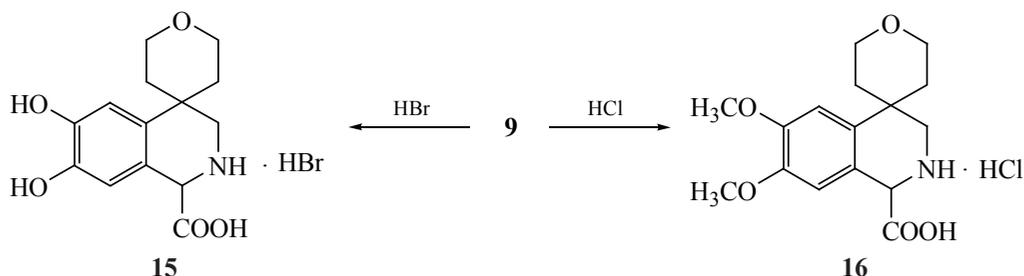


Схема 5



Изучена реакция деметилирования тетрагидроизохинолина **9** 40%-ной бромистоводородной кислотой. Установлено, что реакция деметилирования сопровождается гидролизом амидной группы с образованием гидробромида 6,7-дигидроксиизохинолина **15**, содержащего в положении 1 карбоксильную группу. Гидролизом того же карбоксиамида **9** кипячением в концентрированной соляной кислоте получен гидрохлорид 1-карбокси-6,7-диметоксиизохинолина **16** (схема 5). В спектре ЯМР ^1H соединения **15** отсутствуют сигналы протонов метоксильных групп, тогда как в спектре соединения **16** эти сигналы проявляются в области 3.80 и 3.84 м.д.

Все синтезированные соединения – кристаллические вещества, чистота и строение которых подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian Mercury-300 (США) в ДМСО- d_6 , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254, проявитель – пары йода. Все использованные реагенты соответствуют стандарту «х.ч.».

Нитрил 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (1). К раствору 35.5 г (0.2 моль) нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты в 150 мл абс. ДМФА при перемешивании прибавляли 24.0 г (0.6 моль) порошкообразного NaOH, через 0.5 ч прибавляли

28.6 г (0.2 моль) 2,2'-дихлордиэтилового эфира с такой скоростью, чтобы температура поднималась не выше 70–75°C, и перемешивали при этой температуре 4 ч. По охлаждении к смеси прибавляли 150 мл бензола и 300 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали 2 раза бензолом. Объединенные бензольные экстракты промывали водой, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход 32.0 г (64.5%), т.кип. 210–215°C/2 мм рт.ст. (185–190°C/0.5 мм рт.ст. [15]), т.пл. 70°C (метанол), R_f 0.51 (бензол–эфир, 10:1). Найдено, %: С 68.23; Н 6.82; N 5.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 68.00; Н 6.93; N 5.66.

[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (2). К суспензии 4.5 г (0.12 моль) алюмогидрида лития в 150 мл абсолютного эфира прибавляли 15.0 г (0.06 моль) нитрила **1** в 100 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь кипятили 18 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход 11.5 г (75.5%), т.кип. 188–193°C/2 мм рт.ст. (174–176°C/0.4 мм рт.ст. [15]), R_f 0.45 (бензол–ацетон, 1:1, пары NH_3). Найдено, %: С 66.78; Н 8.59; N 5.72. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 66.91; Н 8.42; N 5.57.

Этил-2-[[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламино]-2-оксоацетат (3). К кипящему раствору 73.0 г (0.5 моль) диэтилоксалата в 200 мл хлороформа медленно прибавляли по каплям раствор 25.1 г (0.1 моль) амина **2** в 100 мл хлороформа и смесь кипятили 10 ч. Отгоняли хлороформ и избыток диэтилоксалата, остаток кристаллизовали в эфире. Выход 29.5 г (83%), т.пл. 105–106°C (гексан), R_f 0.63 (бензол–ацетон, 8:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317 (NH), 1744 (COO), 1683 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34

т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.82 д.д.д (2H, CH₂, *J* 14.0, 8.8, 3.7 Гц), 1.96–2.05 м (2H, CH₂), 3.33 д (2H, NCH₂, *J* 6.6 Гц), 3.45 д.д.д (2H, OCH₂, *J* 11.5, 8.8, 2.7 Гц), 3.70 д.д.д (2H, OCH₂, *J* 11.5, 5.3, 3.7 Гц), 3.80 с (6H, OCH₃), 4.22 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.77–6.88 м (3H, C₆H₃), 7.71 т (1H, NH, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.5 (CH₃), 33.0 (2CH₂), 40.0, 48.7 (NCH₂), 55.0 (CH₃), 55.3 (CH₃), 61.3 (CH₂), 63.0 (2CH₂), 110.9 (CH), 111.6 (CH), 118.6, 135.2, 147.4, 148.8, 156.4, 160.3. Найдено, %: С 61.78; Н 7.29; N 3.73. C₁₈H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.17; N 3.99.

Этил-6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксилат (4). Смесь 14.0 г (0.4 моль) амидоэфира **3** и 60 мл хлорокси фосфора в 250 мл ацетонитрила кипятили в течение 9 ч, отгоняли растворитель, остаток растворяли в воде, экстрагировали бензолом дважды по 50 мл. Кислый слой отделяли и при охлаждении (5–8°C) подщелачивали аммиачной водой до pH 8.0. Экстрагировали бензолом (3×100 мл), раствор сушили сернокислым натрием, отгоняли растворитель и остаток кристаллизовали в эфире. Выход 9.5 г (71%), т.пл. 116–118°C (бензол–эфир, 2:1), *R*_f 0.52 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1726 (COO), 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.41 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.46–1.54 м (2H, CH₂), 1.95 д.д.д (2H, CH₂, *J* 13.7, 10.7, 5.7 Гц), 3.67–3.77 м (4H, OCH₂), 3.80 с (3H, OCH₃), 3.83 с (2H, NCH₂), 3.90 с (3H, OCH₃), 4.35 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 6.98 с (1H) и 7.09 с (1H, C₆H₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.7 (CH₃), 31.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 40.0, 52.0 (NCH₂), 55.2 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 60.4 (OCH₂), 62.7 (2-OCH₂), 106.3 (CH), 110.3 (CH), 117.2, 138.9, 146.8, 151.9, 158.8, 164.1. Найдено, %: С 64.67; Н 6.77; N 4.42. C₁₈H₂₃NO₅. Вычислено, %: С 64.85; Н 6.95; N 4.20.

Гидразид 6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбонной кислоты (5). Смесь 5.0 г (0.015 моль) соединения **4** и 15 мл гидразин-гидрата в 30 мл этанола кипятили 1 ч и оставляли при комнатной температуре 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, водой, сушили и перекристаллизовывали из спирта. Выход 4.0 г (83%), т.пл. 175–177°C, *R*_f 0.40 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3364.5, 3306.7 (NH, NH₂),

1662.7 (CO), 1640 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.51 уш.д (2H, *J* 13.6 Гц) и 1.92 д.д.д (2H, CH₂, *J* 13.6, 10.8, 5.5 Гц), 3.65–3.78 м (4H, OCH₂), 3.80 с (2H, NCH₂), 3.80 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 4.20 уш.с (2H, NH₂), 6.94 с (1H) и 7.60 с (1H, C₆H₂), 9.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.3, 32.5 (2CH₂), 52.0 (NCH₂), 55.2 (2OCH₃), 62.8 (2OCH₂), 106.0 (CH), 111.7 (CH), 117.9, 139.1, 146.5, 151.6, 159.6, 163.8. Найдено, %: С 60.43; Н 6.52; N 13.03. C₁₆H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: С 60.17; Н 6.63; N 13.16.

Этил-*N'*-(6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-ил-карбонил)формогидразонат (6). Смесь 1.6 г (0.005 моль) соединения **5** и 3 мл ортомуравьиного эфира нагревали 2 ч при 110–115°C и 10 ч при 125–130°C. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из спирта. Смесь 2 изомеров, 85:15. Выход 1.4 г (74%), т.пл. 204–205°C, *R*_f 0.53 (бензол–ацетон, 1:2). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.36 т (0.45 H) и 1.42 т (2.55H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.46–1.56 м (2H) и 1.89–2.01 м (2H, CH₂), 3.66–3.81 м [4H, (CH₂)₂O], 3.82 с (0.45H) и 3.83 с (2.55H, OCH₃), 3.90 с (0.45H) и 3.91 с (2.55H, OCH₃), 3.85 с (2H, NCH₂), 4.22 к (0.3H) и 4.26 к (1.7H, OCH₂CH₃, *J* 7.1 Гц), 6.94 с (0.85H) и 7.56 с (0.15H, =CH), 6.96 с (0.85H) и 7.57 с (0.15H, =CH), 7.81 с (0.85H) и 8.38 с (0.15H, N=CH), 10.24 с (0.85H) и 10.72 с (0.15H, NH). Найдено, %: С 60.57; Н 6.83; N 11.35. C₁₉H₂₅N₃O₅. Вычислено, %: С 60.79; Н 6.71; N 11.19.

6,7-Диметокси-*N'*-(4-оксопентан-2-илиден)-2',3',5',6'-тетрагидро-3*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбогидразид (7). Смесь 1.6 г (0.005 моль) гидразида **5** и 2.0 г (0.02 моль) пентан-2,4-диона в 10 мл сухого диоксана нагревали при 90–100°C 10 ч. Отгоняли растворитель, к остатку прибавляли воду, кристаллы отфильтровывали, промывали разбавленной уксусной кислотой, водой, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.3 г (65%), т.пл. 179–181°C, *R*_f 0.48 (бензол–ацетон, 1:2). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.60–1.76 м (2H) и 1.82–2.03 м (2H, CH₂), 1.86 с (3H, N=CCH₃), 1.95 с (3H, COCH₃), 2.83 с (2H, CH₂), 3.64–3.82 м [4H, (CH₂)₂O], 3.73 с (3H, OCH₃), 3.73 с (2H, NCH₂), 3.88 с (3H, OCH₃), 6.51 уш.с (1H,

NH), 6.79 с (1H) и 6.96 с (1H, C₆H₂). Найдено, %: C 62.59; H 6.90; N 10.61. C₂₁H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: C 62.83; H 6.78; N 10.47.

6,7-Диметокси-N-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-3H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (8). Смесь 10.0 г (0.03 моль) дигидроизохинолина **4** и 1.9 г (0.06 моль) метиламина в 100 мл этанола оставляли на 8 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали в эфире. Выход 8.5 г (88.5%), т.пл. 171–172°C (бензол–эфир, 2:1). R_f 0.47 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3308 (NH), 1652 (CO), 1640 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.45–1.54 м (2H, CH₂), 1.93 д.д.д (2H, CH₂, J 13.4, 10.8, 5.4 Гц), 2.82 д (3H, NCH₃, J 4.9 Гц), 3.65–3.79 м [4H, (CH₂)₂O], 3.80 с (2H, NCH₂), 3.82 с (3H) и 3.89 с (3H, OCH₃), 6.94 с (1H) и 7.74 с (1H, C₆H₂), 7.95 уш.к (1H, NH, J 4.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.2 (CH₃), 31.3, 32.4 (2CH₂), 52.1 (NCH₂), 55.1 (2C), 62.8 (2C), 105.9 (CH), 112.3 (CH), 117.9, 139.2, 146.4, 151.4, 159.4, 164.3. Найдено, %: C 64.41; H 6.75; N 8.68. C₁₇H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 64.13; H 6.97; N 8.80.

6,7-Диметокси-N-метил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (9). К раствору 6.4 г (0.02 моль) дигидроизохинолина **8** в 100 мл метанола при температуре 0–5°C и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 3.0 г (0.08 моль) боргидрида натрия. Оставляли на ночь при комнатной температуре, отгоняли растворитель, к остатку добавляли 100 мл воды и экстрагировали бензолом 3 раза по 50 мл. Бензольный раствор промывали водой, сушили сульфатом магния, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–эфир (1:5). Выход 5.2 г (80%), т.пл. 175–177°C, R_f 0.50 (бензол–ацетон, 2:1, пары NH₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3362, 3309 (NH, NH), 1666.7 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.37–1.44 м (1H), 1.77–1.97 м (2H) и 2.07–2.18 м (1H, CH₂), 2.69 д (3H, NCH₃, J 4.8 Гц), 2.83 д (1H) и 3.31 д (1H, NCH₂, J 12.5 Гц), 3.06 уш.с (1H, NHCH₂), 3.52–3.65 м (2H) и 3.70–3.77 м (2H, OCH₂), 3.75 с (3H) и 3.79 с (3H, OCH₃), 4.29 с (1H, CH), 6.84 с (1H) и 6.92 с (1H, C₆H₂), 7.52 уш.к (1H, NHCH₃, J 4.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.3 (CH₃), 33.4, 35.3 (CH₂), 35.7 (CH₂), 46.6 (NCH₂), 55.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 59.9 (CH), 62.9 (OCH₂),

63.0 (OCH₂), 109.2 (CH), 110.0 (CH), 125.4, 135.1, 146.7, 147.8, 172.2. Найдено, %: C 64.01; H 7.42; N 8.65. C₁₇H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: C 63.73; H 7.55; N 8.74. Т.пл. гидрохлорида 168–170°C (спирт).

6,7-Диметокси-N,2-диметил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (10). Смесь 1.3 г (0.004 моль) тетрагидроизохинолина **9**, 2.3 г 85%-ной муравьиной кислоты и 2.1 г 28%-ного формалина нагревали 3 ч на масляной бане (t_{бани} 140°C). По охлаждении добавляли 50 мл воды и экстрагировали бензолом (3×30 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли досуха. Маслообразный остаток кристаллизовали в эфире и перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.93 г (68.4%), т.пл. 157–159°C, R_f 0.54 (бензол–ацетон, 2:1, пары NH₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3306 (NH), 1650 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.20–1.28 м (1H), 1.70–1.82 м (1H), 2.02–2.10 м (1H) и 2.26–2.34 м (1H, CH₂), 2.17 уш.д (1H, NCH₂, J 11.7 Гц), 2.37 с (3H, NCH₃), 2.67 д (3H, NHCH₃, J 4.8 Гц), 3.44 д (1H, NCH₂, J 11.7 Гц), 3.52–3.69 м (2H, OCH₂), 3.63 с (1H, CH), 3.71–3.82 м (2H, OCH₂), 3.74 с (3H) и 3.79 с (3H, OCH₃), 6.82 с (1H) и 6.87 с (1H, C₆H₂), 7.05 к (1H, NH, J 4.8 Гц). Найдено, %: C 64.83; H 7.67; N 8.51. C₁₈H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C 64.65; H 7.84; N 8.38.

Метил-6,7-диметокси-1-(метилкарбамоил)-2',3',5',6'-тетрагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-2(3H)-карбоксилат (11). К раствору 1.3 г (0.004 моль) тетрагидроизохинолина **9** и 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина в 30 мл бензола прибавляли 0.4 г (0.004 моль) метилового эфира хлоругольной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. К смеси прибавляли воду, отделяли слои и водный раствор экстрагировали бензолом (2×30мл). Объединенные бензольные растворы промывали водой, 10%-ной HCl, 10%-ным раствором Na₂CO₃, водой и сушили MgSO₄. Отгоняли растворитель и кристаллический остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–эфир (1:1). Выход 1.0 г (65%), т.пл. 146–148°C, R_f 0.51 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3332 (NH), 1687, 1669 (CO). Два изомера 60:40 (%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.78 уш.д (2H, CH₂, J 14.0 Гц), 2.03–2.18 м (2H, CH₂), 2.70 д (3H, NHCH₃, J 4.5 Гц), 3.27 уш.д (0.4H, J 12.5 Гц), 3.56

уш.д (0.6Н, J 13.5 Гц), 3.81 уш.д (0.6Н, J 13.5 Гц) и 3.94 уш.д (0.4Н, NCH_2 , J 12.5 Гц), 3.60–3.71 м (2Н) и 3.73–3.82 м (2Н, OCH_2), 3.70 с (3Н), 3.77 с (3Н) и 3.78 с (3Н, OCH_3), 5.22 уш.с (0.4Н) и 5.28 уш.с (0.6Н, СН), 6.69 с (1Н), 6.88 уш.с (0.6Н) и 6.92 уш.с (0.4Н, C_6H_2), 7.78 уш.с (0.4Н) и 7.99 уш.с (0.6Н, NH). Найдено, %: С 60.52; Н 6.78; N 7.29. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 60.30; Н 6.93; N 7.40.

Метил-5-(6,7-диметокси-1-(метилкарбамоил)-2',3',5',6'-тетрагидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-2(3Н)-ил)метилфуран-2-карбоксилат (12а). Смесь 1.3 г (0.004 моль) тетрагидроизохинолина **9**, 0.7 г (0.004 моль) метил-5-хлорметилфуран-2-карбоксилата, 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина и 2–3 кристалла KI в смеси диоксан–этанол (10:1) нагревали при 60–65°C 10 ч. Растворители отгоняли, остаток растворяли в 30 мл 5%-ной HCl, примеси экстрагировали бензолом. Кислый раствор подщелачивали 10%-ным раствором NaOH и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили безводным MgSO_4 , отгоняли растворитель и маслообразный остаток кристаллизовали в эфире. Выход 1.0 г (53.8%), т.пл. 118–120°C, R_f 0.51 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310 (NH), 1730 (COO), 1645 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78 уш.д (2Н, CH_2 , J 14.0 Гц), 2.03–2.18 м (2Н, CH_2), 2.32 д (1Н) и 2.78 д (1Н, NCH_2 , J 11.7 Гц), 2.72 д (3Н, NHCH_3 , J 4.8 Гц), 3.64 д (1Н) и 3.77 д (1Н, NCH_2 , J 14.8 Гц), 3.74 с (3Н), 3.79 с (3Н) и 3.84 с (3Н, OCH_3), 4.01 с (1Н, СН), 6.51 д (1Н, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.4 Гц), 6.68 с (1Н) и 6.91 с (1Н, C_6H_2), 7.12 д (1Н, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.4 Гц), 7.24 к (1Н, NH, J 4.8 Гц). Найдено, %: С 62.58; Н 6.68; N 6.29. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 62.87; Н 6.59; N 6.11.

6,7-Диметокси-N-метил-2-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид (12b). Получали аналогично соединению **12а** из 1.6 г (0.005 моль) тетрагидроизохинолина **9** и 0.7 г (0.005 моль) 4-метил-3-хлорметил-1,2,5-оксадиазола. Выход 1.2 г (57.7%), т.пл. 126–128°C, R_f 0.47 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3309 (NH), 1662 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78 уш.д (2Н, CH_2 , J 14.0 Гц), 2.01–2.16 м (2Н, CH_2), 2.29 д (1Н) и 2.93 д (1Н, NCH_2 , J

11.3 Гц), 2.40 с (3Н, CH_3), 2.69 д (3Н, NCH_3 , J 4.7 Гц), 3.60–3.71 м (2Н) и 3.73–3.82 м (2Н, OCH_2), 3.74 с (3Н) и 3.77 с (3Н, OCH_3), 3.77 д (1Н) и 3.84 д (1Н, NCH_2 , J 14.3 Гц), 4.07 с (1Н, СН), 6.67 с (1Н) и 6.73 с (1Н, C_6H_2), 7.41 к (1Н, NH, J 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 7.6 (CH_3), 25.3 (CH_3), 35.7 (CH_2), 38.8 (CH_2), 45.3, 46.9 (NCH_2), 55.1 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 57.4 (NCH_2), 62.8 (CH_2), 63.0 (CH_2), 67.3 (СН), 108.9 (СН), 109.1 (СН), 124.2, 135.1, 146.9, 148.2, 150.7, 151.2, 171.4. Найдено, %: С 60.78; Н 6.56; N 13.32. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 60.56; Н 6.78; N 13.45.

Дигидрохлорид 1-(6,7-диметокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-ил)-N-метилметанамина (13). Восстановление 6,7-диметокси-N-метил-2',3',5',6'-тетрагидро-3Н-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоксамид. К 1.9 г (0.05 моль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляли по каплям 1.9 г (0.006 моль) дигидроизохинолина **8** в 50 мл абсолютного бензола. Смесь кипятили 20 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали и отгоняли растворители. Остаток растворяли в абсолютном эфире, действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлорид. Кристаллы гидрохлорида кипятили в этаноле и отфильтровывали нерастворимый в горячем спирте дигидрохлорид **13**. Выход 0.25 г (11%), т.пл. 192–193°C, R_f 0.33 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5:3:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20–1.28 м (1Н), 1.70–1.82 м (1Н), 2.02–2.10 м (1Н) и 2.26–2.34 м (1Н, CH_2), 2.67 с (3Н, CH_3), 3.11 д (1Н) и 3.21 д (1Н, NCH_2 , J 13.6 Гц), 3.34 д.д (1Н, J 14.2, 2.1 Гц) и 3.71 д.д (1Н, NCH_2CH , J 14.2, 9.3 Гц), 3.52–3.69 м (2Н) и 3.72–3.83 м (2Н, OCH_2), 3.79 с (6Н, OCH_3), 4.79 д.д (1Н, СН, J 9.3, 2.1 Гц), 6.82 с (1Н) и 7.02 с (1Н, C_6H_2), 9.65 уш.с (4Н, NH, HCl) Найдено, %: С 53.65; Н 7.31; Cl 18.78; N 7.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: С 53.83; Н 7.44; Cl 18.69; N 7.39.

Характеристики кристаллов соединения **14**, которое выделяли по охлаждению спиртового раствора, соответствовали таковым для гидрохлорида тетрагидроизохинолина **9**, полученного ранее. Выход гидрохлорида **14** 1.3 г (61.4%), т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78 уш.д (2Н, CH_2 , J 14.0 Гц), 2.03–2.18 м (2Н, CH_2), 2.78 д (3Н,

NCH_3 , J 4.6 Гц), 3.29–3.38 м (1H) и 3.90–3.99 м (1H, NCH_2), 3.60–3.71 м (2H) и 3.73–3.82 м (2H, OCH_2), 3.79 с (3H, OCH_3), 3.83 с (3H, OCH_3), 5.13 уш.с (1H, CH), 6.92 с (1H) и 7.04 с (1H, C_6H_2), 9.06 уш.с (1H) и 10.91 уш.с (1H, $\text{NH}+\text{HCl}$), 9.25 к (1H, NHCH_3 , J 4.6 Гц). Найдено, %: С 57.41; Н 7.21; Cl 9.76; N 7.67. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 57.22; Н 7.06; Cl 9.94; N 7.85.

Гидробромид 6,7-дигидрокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты (15). Раствор 0.96 г (0.003 моль) изохинолина **9** в 50 мл бромистоводородной кислоты кипятили 3 ч. По охлаждении образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Выход 0.6 г (60%), т.пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.62 уш.д (1H, J 13.8 Гц), 1.81–1.97 м (2H) и 2.01–2.13 м (1H, CH_2), 3.54–3.68 м (4H) и 3.74–3.82 м (2H, OCH_2 и NCH_2), 4.97 с (1H, CH), 6.83 с (1H) и 6.88 с (1H, C_6H_2), 8.72 уш.с (1H) и 8.97 уш.с (1H, OH), 9.66 уш.с (2H, NH, HBr), 9.7 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: С 46.49; Н 5.17; N 3.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot \text{HBr}$. Вычислено, %: С 46.68; Н 5.04; N 3.89.

Гидрохлорид 6,7-диметокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты (16). Раствор 0.64 г (0.002 моль) соединения **9** в 20 мл соляной кислоты кипятили 10 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Выход 0.45 г (65%), т.пл. 180–182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.55–1.63 м (1H), 1.93–2.08 м (2H) и 2.13–2.25 м (1H, CH_2), 3.56–3.71 м (4H) и 3.74–3.84 м (2H, NCH_2 и OCH_2), 3.80 с (3H) и 3.84 с (3H, OCH_3), 5.01 с (1H, CH), 6.00 (2H, $\text{NH}+\text{HCl}$), 6.94 с (1H) и 6.99 с (1H, C_6H_2), 10.00 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7, 35.5 (CH_2), 36.2 (CH_2), 43.1 (NCH_2), 54.5 (CH), 55.3 (CH_3), 55.4 (CH_3), 62.7 (2OCH_2), 109.0 (CH), 110.2 (CH), 117.9, 132.4, 147.7, 149.4, 168.6. Найдено, %: С 55.71; Н 6.68; Cl 10.20; N 4.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 55.90; Н 6.45; Cl 10.31; N 4.07.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оптимальный путь синтеза этилового эфира 6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3H-спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-1-карбоновой кислоты. Наличие в положении 1 дигидроизохино-

лина карбэтоксильной группы позволяет провести ряд реакций, приводящих к новым производным 4-спиротетрагидропиранзамещенного дигидроизохинолина с различными функциональными группами в положении 1. Введены различные заместители в положение 2 гетероциклического кольца 4-спиротетрагидропиранзамещенного тетрагидроизохинолина, полученного восстановлением соответствующего *N*-метилкарбоксамидного производного дигидроизохинолина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агекян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Passler U., Knolker H.-J. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Amsterdam: Elsevier, **2011**, 70, 79.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2010**, 409, 410.
3. Graig P.N., Nabenhauer F.P., Williams P.M., Macko E., Toner J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1316–1317. doi 10.1021/ja01125a051
4. Gitto R., DeLuca L., Ferro S., Agnello S., Russo E., De Sarro G., Chimirri A. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 1602–1605. doi 10.1248/cpb.58.1602
5. Глушков В.А., Арапов К.А., Минова О.Н., Исмаилова Н.Г., Сыропятов Б.Я., Шкляев Ю.В. *Хим.-фарм. ж.* **2006**, 40, 18–21. [Glushkov V.A., Arapov K.A., Minova O.N., Ismailova N.G., Syropyatov B.Y., Shklyayev Yu.V. *Pharm. Chem. J.* **2006**, 40, 363–366.] doi 10.1007/s11094-006-0128-1
6. Panchaud Ph., Bruyere Th., Blumstein A.-C., Bur D., Chambovey A., Ertel E.A., Gude M., Hubschwerlen C., Jacob L., Kimmerlin Th., Pfeifer L., Seiler P., Ritz D., Rueedi G. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 3755–3777. doi 10.1021/asc.jmedchem.6b01834
7. Scott J.D., Williams R.M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669–1730. doi 10.1021/cr010212u
8. Kubota H., Watanabe T., Kakefuda A., Masuda N., Wada K., Ishii N., Sakamoto S., Tsukamoto S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 12, 3049–3052. doi 10.1016/j.bmcl.2004.04.031

9. Земцова М.Н., Головки Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Yu.A., Gruzd Yu.A., Kulemina S.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 793–800.] doi 10.1134/S1070428021050055
10. Riganti C., Contino M., Guglielmo S., Perrone M.G., Salaroglio I.C., Milosevic V., Giampietro R., Leonetti, F., Rolando B., Lazzarato L., Colabufo N.A., Fruttero R. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 974–986. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01655
11. Lin C., Li P., Wang L. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *73*, 153102. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153102
12. Crestey F., Jensen A.A., Soerensen Ch., Magnus Ch.B., Andreasen J.T., Peters G.H.J., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1719–1729. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01895
13. Galvis C. E. P., Masnas M.A., Kouznetsov V.V. *Synthesis*. **2019**, *51*, 1949–1960. doi 10.1055/s-0037-1610684
14. Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Першина Н.Н. *ХГС*. **2020**, *56*, 562–565. [Mikhailovskii A.G., Pogorelova E.S., Pershina N.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 562–565.] doi 10.1007/s10593-020-02700-w
15. Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. *Арм. Хим. ж.* **1976**, *29*, 591–596.
16. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Паносян Г.А., Сафарян А.С., Аракелян А.Г., Степанян Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 283–289. [Aghekyan A.A., Mkrayan G.G., Panosyan H.A., Safaryan A.S., Arakelyan A.S., Stepanyan H.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 281–286.] doi 10.1134/S1070428020020177
17. Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Енгоян А.П. *Хим. ж. Армении*. **2011**, *64*, 544–550.

Synthesis and Some Transformations of Ethyl 6,7-Dimethoxy-2',3',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[isoquinoline-4,4'-pyran]-1-carboxilate

A. A. Aghekyan* and H. A. Panosyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia*

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

Received December 28, 2021; revised January 11, 2022; accepted January 13, 2022

By the reaction of [4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]methylamine with diethyloxalate was synthesized ethyl 2-{{[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]methylamino}-2-oxoacetate, by cyclization of which with phosphorus oxychloride in the condition of Bischler–Napieralski reaction 1-carbethoxysubstituted dihydroisoquinoline was obtained. The latter by the action of methylamine is converted to corresponding *N*-methylcarboxamide derivative, the reduction of which 6,7-dimethoxy-*N*-methyl-2,2',3,3',5',6'-hexahydro-1*H*-spiro[isquinoline-4,4'-pyran]-1-carboxamide was carried out. By a number of the chemical reactions new derivatives of the 4-spirotetrahydropyransubstituted-dihydro- and tetrahydroisoquinolines with various different substituents in the first and second positions of the heterocyclic ring have been obtained.

Keywords: tetrahydropyran, diethyloxalate, carboxamide, tetrahydroisoquinoline, reduction, Bischler–Napieralski reaction

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОСС-СОПРЯЖЕННЫХ ПРОСТАНОИДОВ С ЭКЗОМЕТИЛИДЕНЦИКЛОПЕНТЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2022 г. А. З. Альмухаметов, Г. В. Аралбаева, А. М. Гимазетдинов*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
*e-mail: gimazetdinov@anrb.ru

Поступила в редакцию 09.02.2022 г.

После доработки 19.02.2022 г.

Принята к публикации 23.02.2022 г.

Рассмотрены возможности получения ряда экзометилиденциклопентенонов от простых до близких к природным, из доступного хирального базисного бициклического γ -лактона. Обсуждены особенности их строения и аспекты стабильности, а также биологические и химические свойства.

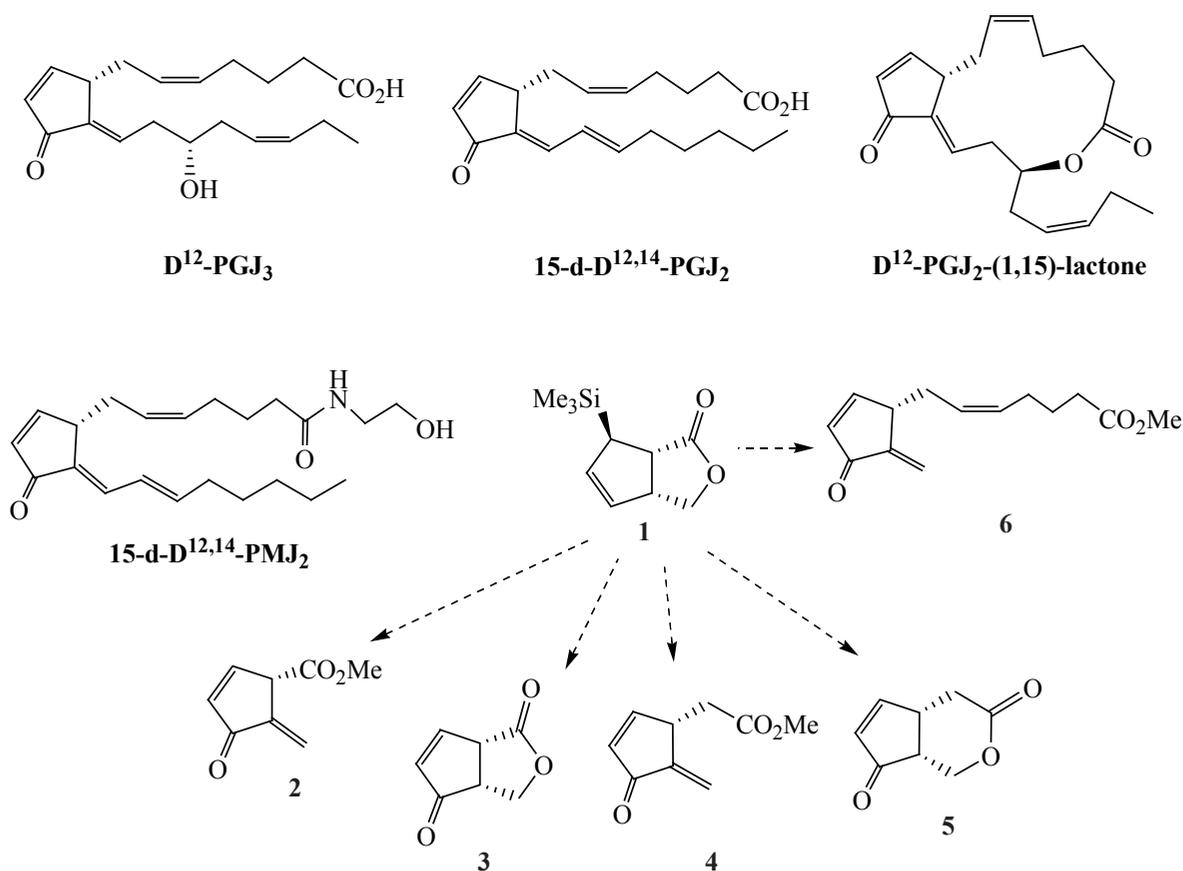
Ключевые слова: циклопентеноны, γ - и δ -лактоны, кросс-сопряженные системы, цитотоксичность, биоактивные циклопентаноиды

DOI: 10.31857/S0514749222110052, **EDN:** LRRDPC

ВВЕДЕНИЕ

Данные по синтезу и биомедицинским исследованиям циклопентеновых простагландинов (сyPGs) в последние два десятилетия занимают заметное место в литературе [1–3]. Основная причина этого – их биологические свойства, главным образом связанные с противовоспалительной и противоопухолевой активностью [4, 5]. При этом интерес исследователей постепенно переключается с классических «кислотных» нативных соединений на их более стабильные, избирательные и, зачастую, более активные производные: амиды, лактоны и эфиры (см. рисунок) [6, 7]. С учетом многостадийности полного синтеза подобных соединений поиск аналогичных структур, имеющих более простое строение, но обладающих сходными биологическими свойствами, несомненно, – актуальная задача. Кроме того, результаты подобных исследований расширяют возможности как для создания соответствующих библиотек данных, так и для дизайна и направленного синтеза подобных соединений.

Анализ строения большинства сyPGs позволяет определить ряд необходимых структурных элементов, наличие которых может обуславливать присущие им свойства. Обязательным элементом выступает кросс-сопряженный фрагмент, состоящий из двух *эндо*- и *экзо*-циклических двойных связей, разделенных кетогруппой. К наиболее простым соединениям данного типа относится соединение **2** или его бициклическая форма – соединение **3**, способное переходить в соединение **2** *in vivo*. При этом следует отметить то, что высокая ненасыщенность структуры **2** в сочетании с малыми размерами ставит под сомнение возможность реального существования подобной моноциклической формы циклопентенона. В этой связи относительная стабильность гомологичных структур **4** и **5** не вызывает сомнений и их получение ранее нами было успешно осуществлено [8, 9]. Кроме того, особый интерес представляет своеобразная промежуточная форма между природными соединениями и их наиболее простыми аналогами – соединение **6**, содержащее лишь α -цепь. Данная ра-



Некоторые кросс-сопряженные циклопентеноны и их аналоги

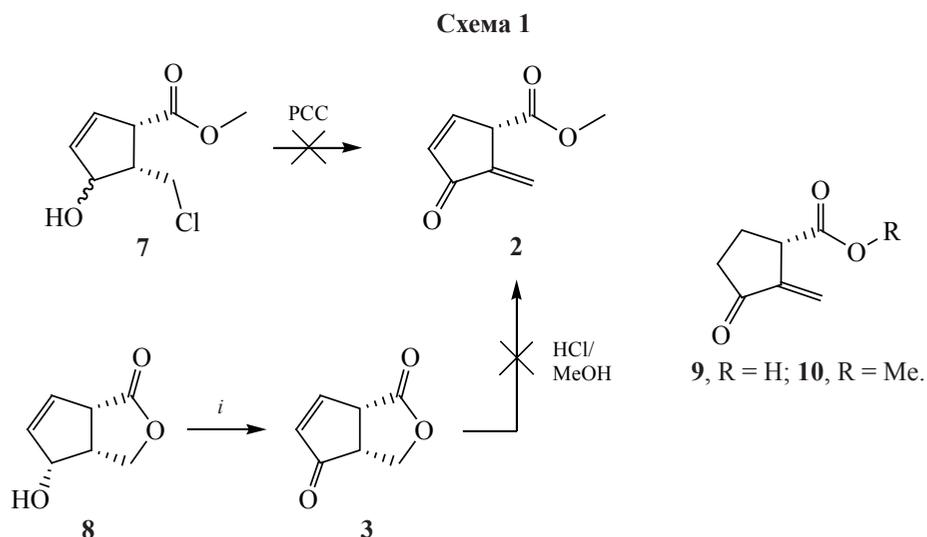
бота представляет собой продолжение исследований по поиску новых методов синтеза подобных соединений на основе доступного хирального бициклического лактона **1** [10]. Кроме того, для оценки перспективности этого направления особое внимание было уделено сравнительному анализу цитотоксических свойств некоторых полученных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все предпринятые нами попытки синтеза соединения **2** на основе полученных из соединения **1** аллиловых спиртов **7** [11] и **8** [10] оказались безуспешными, вероятно, вследствие его нестабильности. Применяемые в подобных случаях методы [11, 12] «one-pot» окисления/дегидрохлорирования производного **7** с использованием пиридинийхлорхромата и расщепления лактонного цикла под действием смеси HCl–MeOH в циклопентеноне **3**, полученного согласно [13] из соединения **8**, приводили лишь к осмолению реакционных масс (схема 1). Косвенным подтверждением невоз-

можности получения соединения **2** также служит низкая стабильность сходного с ним по строению саркомицина А (**9**) и его метилового эфира **10** [14, 15]. Отмеченный факт, к сожалению, приводит к выводу об отсутствии перспектив использования и бициклической формы – соединения **3** – в биологических исследованиях, так как вероятность достижения соединением **2** биологической мишени *in vivo* крайне низкая.

Возможности синтеза соединений **4** и **5** были продемонстрированы на основе лактондиола Кори **12** и лактона **1**. При этом синтез моноциклического соединения **4** был осуществлен в ходе трехстадийной последовательности реакций из лактондиола Кори **12**, как рацемического, так и хирального [8, 16]. Кроме того, нами также был получен ряд его производных, а также проведены предварительные биологические исследования цитотоксичности, которые подтвердили наличие у данных соединений противоопухолевых свойств, поэтому перспективны дальнейший поиск и синтез подобных структур [17]. В синтезе бициклического со-



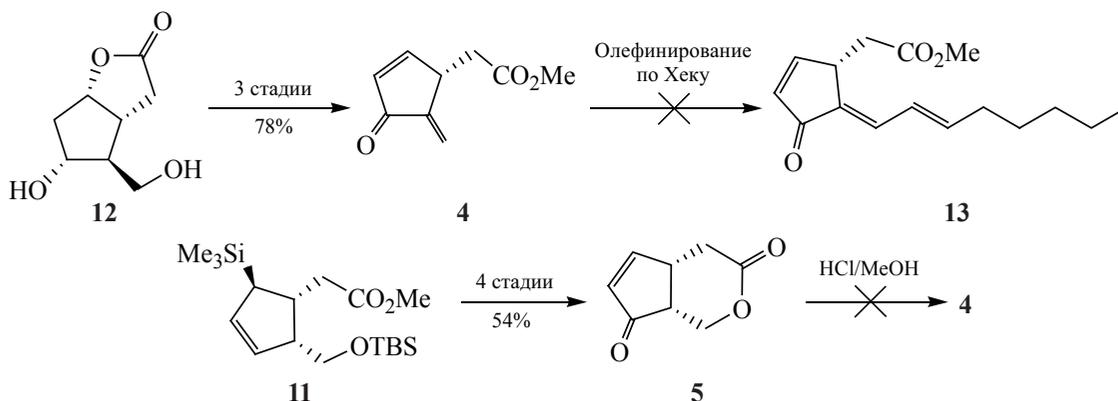
Реагенты и условия: *i*, реагент Десс–Мартина, CH_2Cl_2 , 24°C, 3 ч, 70%.

единения **5**, в свою очередь, мы исходили из оптически активного соединения **11**, полученного из бициклического лактона **1** [9].

При разработке общего подхода к синтезу биоактивных простанаидов, в частности, экзометиленциклопентенон (**4**) рассматривался как возможный прекурсор, подходящий для введения ω -цепи суPGs реакциями олефинирования по Хеку, Сузуки и др. В связи с этим мы предприняли попытку выхода к соединению **4**, обработав метанольным хлористым водородом δ -лактон **4**. Как и в случае γ -лактона, эта попытка также оказалась безуспешной. Тем не менее мы оценили возможность построения нижней цепи в соединении **4** олефинированием 1-иодгептеном по Хеку с применением ряда типовых методик $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{-K}_2\text{CO}_3/\text{Et}_3\text{N-MeCN/DMFA}]$, однако и эти попытки не привели к положительному результату. Тем не менее нельзя отрицать возможность успешного построения данной цепи в более специфических условиях и использование данного фрагмента в иного типа функционализациях. Кроме того, для сравнения с моноциклической формой **4** была проведена также оценка цитотоксичности лактона **5**, результаты которой свидетельствовали о более выраженной относительной эффективности лактонных форм [18]. С одной стороны, это выразилось в уменьшении общей цитотоксичности к клеточной линии HEK293, а с другой – в увеличении избирательной активности в отношении опухолевых линий SH-SY5Y и MCF-7 (схема 2).

Особый интерес был связан с синтезом бициклического производного **5**. Дело в том, что ранее описанный [9] способ формирования δ -лактонного цикла при попытке типичного снятия силильной защитной группы в моноциклическом соединении **11** изначально не предполагал циклозамыкания с получением соединения **14**, так как протекание этого процесса при использовании ионообменных смол в метаноле при комнатной температуре достаточно необычно. Данные условия реакции характерны для осуществления гидролиза простых эфиров, тогда как для расщепления сложноэфирной группировки необходимы более жесткие условия длительного выдерживания в кипящем ацетоне. При этом принципиальных затруднений для осуществления данного превращения в указанных условиях все же не имеется, и оно протекает по классическому механизму переэтерификации в кислой среде (маршрут *i*). Также очевидным благоприятным фактором данного механизма выступает пространственная близость эфирного и гидроксильных фрагментов, что также подтвердило и «неклассическое» взаимодействие с *m*-бутиламония фторидом (ТВАФ), которое приводило к той же структуре **14** (схема 3). Однако в этом случае процесс протекает в ходе классического процесса переэтерификации в щелочной среде (маршрут *ii*), в результате образования соответствующего алкоксид-аниона после взаимодействия с фторид-анионом. Данные случаи получения исключительно циклического продукта в условиях обоих

Схема 2

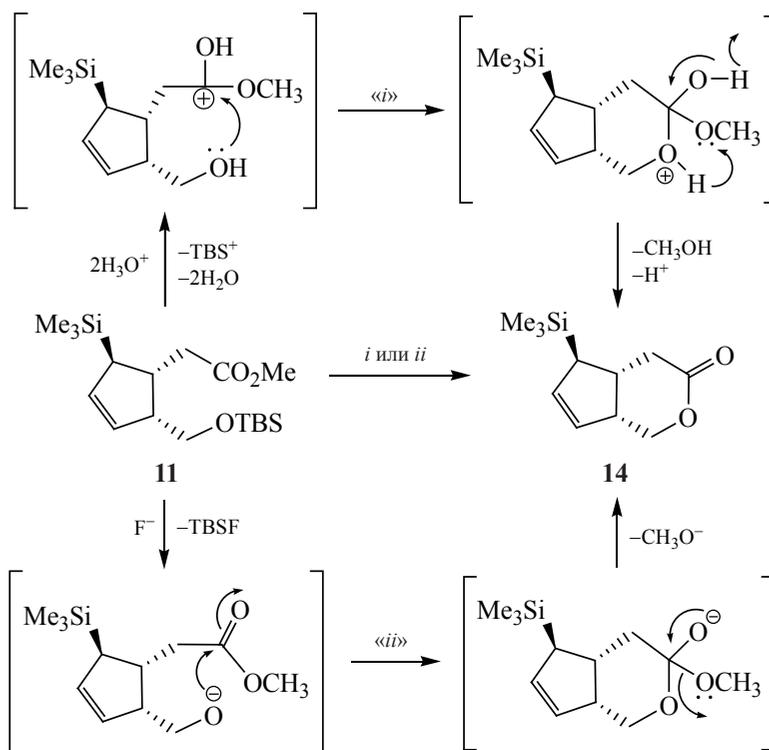


Соединение	IC ₅₀ , мкМ			
	Hek293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
4	0.83±0.24	0.76±0.04	1.45±0.19	19.63±2.16
5	25.84±6.12	21.30±2.73	30.14±3.92	Больше 100

описанных превращений подтверждают известный факт высокой стабильности и выгодности δ-лактонных структур. Таким образом, наличие гидроксиметильного фрагмента при использовании соединения **11** накладывает серьезные ограни-

чения на возможность выхода к моноциклическим структурам, подобным соединению **4**. В представленном ранее варианте успешного синтеза соединения **4** из лактондиола Кори подобный участок имел другую пространственную configura-

Схема 3



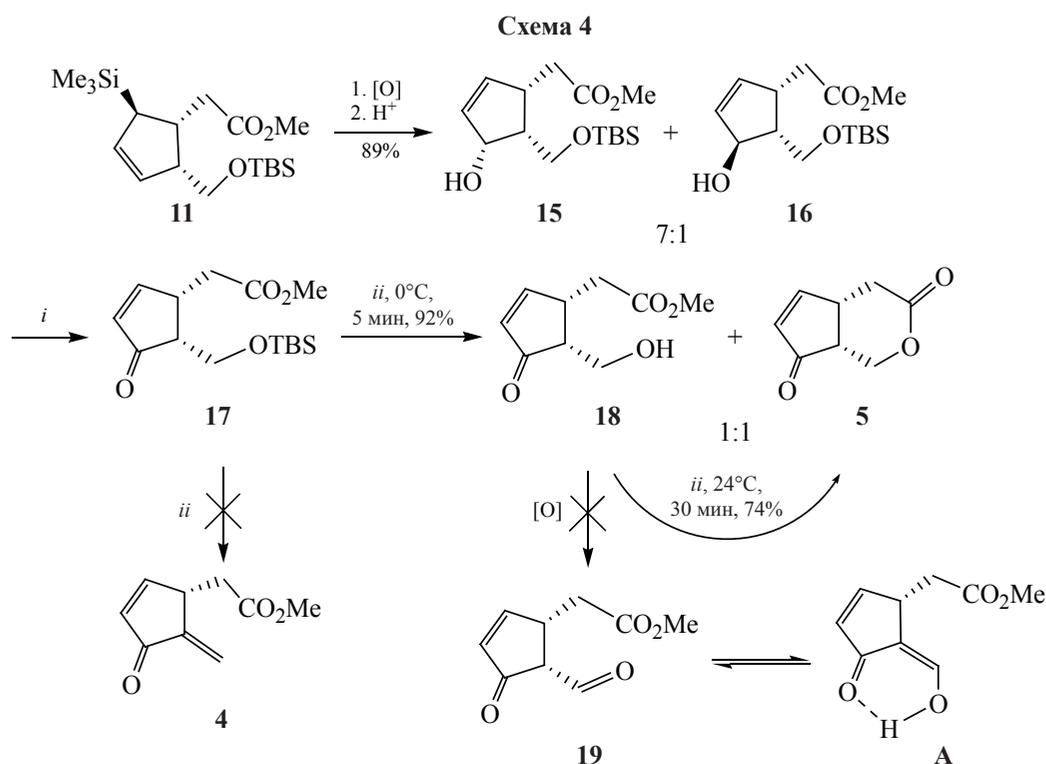
Реагенты и условия: *i*, Dowex/Amberlyst (1:1), MeOH, 24°C, 16 ч, 77%; *ii*, TBAF, ТГФ, 24°C, 10 ч, 82%.

цию и представлял собой хлорметильную группу [8, 16].

В качестве альтернативного варианта построения моноциклического соединения **4** рассматривалось первоначальное формирование циклопентенового остова как участка, который должен был способствовать дегидратации гидроксиметильной группы в ходе образования кросс-сопряженной системы. Последовательностью реакций эпоксицирования с использованием диметилдиоксирана (DMDO) *in situ* и фрагментацией по Петерсону в кислой среде были получены эпимерные аллиловые спирты **15** и **16** в соотношении 7:1 [19]. Необходимый циклопентеновый фрагмент был синтезирован в ходе последующего окисления по Коллинзу полученной смеси эпимеров, приводящего к производному **17**. Попытка осуществления тандемного превращения гидролиза-дегидратации при катализе сильной неминеральной трифторуксусной кислоты [20] в течение 5 мин при 0°C привела к образованию эквимольной смеси эфира **18** и лактона **5**. При дальнейшем выдерживании и при повышении температуры был получен только лактон **5**. Индивидуальный эфир **18** привлекает

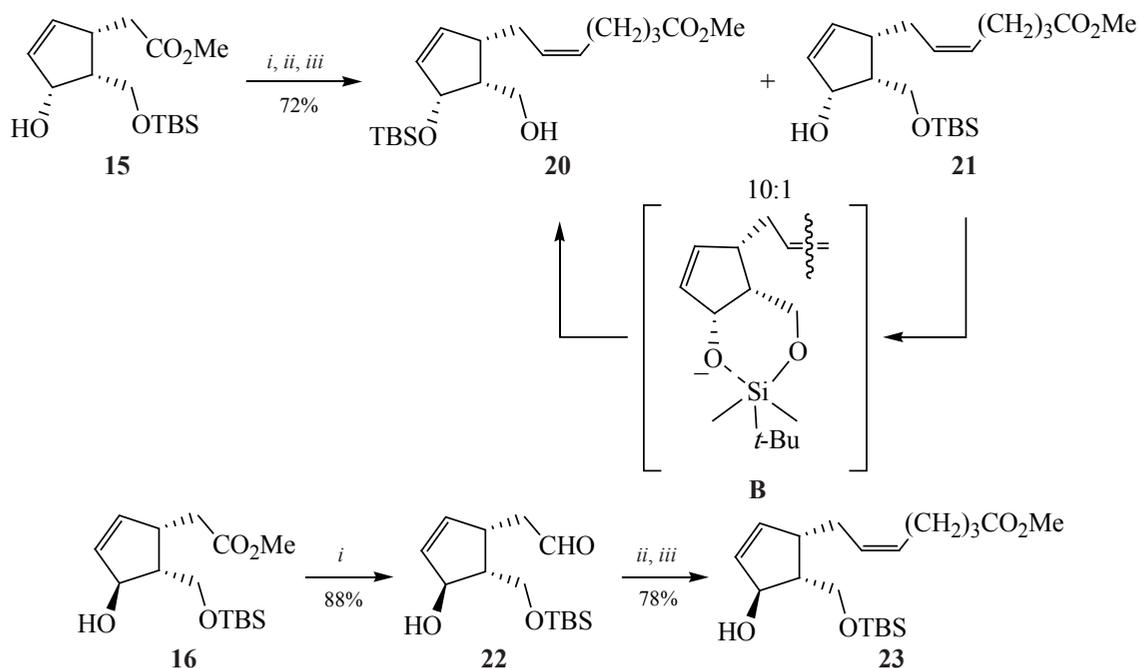
внимание как предшественник альдегида **19**, интересного гипотетической возможностью существования в виде таутомерной кросс-сопряженной формы **A**. Однако использование различных окислительных систем (PCC, реагенты Сверна, Джонса, Десса–Мартина и Коллинза) для реализации данного перехода приводило лишь к быстрому осмолению реакционной массы (схема 4).

Подход к моноциклическому соединению **4** был ограничен структурными особенностями исходного соединения **11**, и поэтому следующей целью стало получение своеобразной «переходной» структуры между наиболее простыми и природными циклопентенонами на примере соединения **6**. Для реализации этой цели в качестве исходных соединений были выбраны эпимерные аллиловые спирты **15** и **16**. Для построения боковой цепи была использована последовательность реакций восстановления сложноэфирной группы/олефинирования по Виттигу, которые приводили к различным результатам. В случае *цис*-производного **15** реакция Виттига сопровождалась [1,5]-миграцией силильной защитной группы и при достаточном избытке основания основным продуктом реакции



Реагенты и условия: *i*, реагент Коллинза, CH_2Cl_2 , 24°C, 3 ч, 87%; *ii*, ТФУК, вода, CH_2Cl_2 , 24°C.

Схема 5



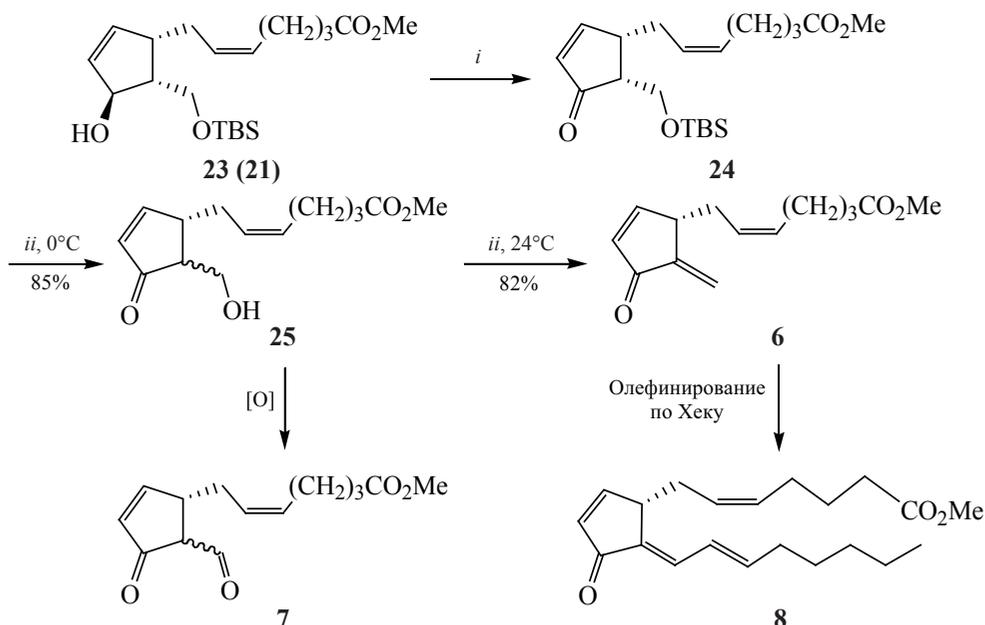
Реагенты и условия: *i*, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 30 мин; *ii*, $\text{Ph}_3\text{P}^+[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{Br}^-$ (4 экв), NaNMDS (9 экв), ТГФ, от -78°C до 24°C , 1.5 ч; *iii*, CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 3 ч.

выступало производное **20** вместо ожидаемого региоизомера **21**. Данное направление взаимодействия конкурировало с основным, и содержание продукта миграции варьировалось от 50 до 90% при изменении сверхэквивалентного количества от 0 до 1. Этот процесс достаточно хорошо известен и его протекание через пентакоординированное на атоме кремния шестичленное состояние возможно в основных средах [21]. Кроме того, пространственная близость участвующих групп и образование стерически менее затрудненного региоизомера благоприятствуют реализации данного перехода в случае эпимера **15**. В случае стереоизомера **16** данная последовательность превращений, независимо от количества используемого основания, приводила только к соединению **23** (схема 5).

В любом случае формирование циклопентенового фрагмента требовало наличия свободной аллильной спиртовой группы, и окисление реагентом Коллинза как соединения **23**, так и соединения **21** приводило к одному продукту **24** с высоким выходом. В случае соединения **17** «one-pot» превращение десилилирование/дигидратация под действием трифторуксусной кислоты протекало без

особых затруднений. При этом при 0°C происходил лишь гидролиз, сопровождающийся эпимеризацией гидроксиметильного фрагмента, приводя к почти эквимольной смеси изомеров **25**. Отмеченная легкость эпимеризации углеродного атома, несущего гидроксиметильную функцию, вполне объясняется кето-енольной таутомерией соседнего атома. Кроме того, к сожалению, указанное обстоятельство значительно нивелирует возможные *a priori* преимущества использования в аналогичных процессах дегидратации *транс*-изомеров по гидроксиметильному участку. В этом же случае дальнейшее повышение температуры реакции до комнатной приводило к ожидаемой дегидратации с получением требуемого кросс-сопряженного циклопентенона **6**. Также необходимо отметить то, что попытки получения альдегида **26** под действием различных окислителей (PCC, реагенты Сверна, Джонса, Десса–Мартина и Коллинза), а также метилового эфира 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина **27** олефинированием по Хеку в стандартных условиях [катализ – $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, основание – K_2CO_3 или Et_3N , растворитель – MeCN или ДМФА] приводили к образованию большого числа неидентифицированных соединений (схема 6).

Схема 6



Реагенты и условия: *i*, реагент Коллинза, CH_2Cl_2 , 24°C , 3 ч, 84%; *ii*, ТФУК, H_2O , CH_2Cl_2 , 2 ч.

Далее исследовали цитотоксичность полученного экзометилиденциклопентенона с α -цепью простагландинов при сравнении с цитотоксичностью соединений **4** и **5**. Установлено (см. таблицу), что наиболее выраженной цитотоксичностью ко всем линиям клеток обладает моноциклическое соединение **4**; лактон **5** демонстрирует снижение показателей цитотоксичности как в отношении раковых, так и нормальных линий клеток. При рассмотрении его в качестве латентной циклической формы экзометилиденциклопентенона **4** следует подчеркнуть сохранение и относительное усиление избирательности активности последнего в отношении линии SH-SY5Y; наличие верхней цепи простагландинов в структуре кросс-сопряженного циклопентенона **6** приводит к более значительному снижению цитотоксичности в отношении нормальной линии HEK293, по сравнению с раковыми

линиями. При этом наиболее выраженную активность циклопентенон **6**, по сравнению с наиболее простым по структуре соединением **4**, демонстрирует в отношении клеток MCF-7.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре UR-20 (Karl Zeiss, Германия) в тонком слое или в виде суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Bruker, США) [300 (^1H) и 75.47 (^{13}C) МГц] или Bruker Avance III (Bruker, США) [500 (^1H) и 125 (^{13}C) МГц]; для растворов в CDCl_3 (Aldrich®) внутренний стандарт CHCl_3 или ТМС, для растворов в CH_3OD (Aldrich®) внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Для ТСХ анализа применяли хромато-

Цитотоксическая активность соединений 4–6

Соединение	М.м., г/моль	Растворимость (100% ДМСО)	IC_{50} , мкМ ^a				
			HeK293	SH-SY5Y	HepG2	MCF-7	A549
4	166	+	0.83±0.24	0.76±0.04	–	1.45±0.19	19.63±2.16
5	152	+	25.84±6.12	21.30±2.73	–	30.14±3.92	больше 100
6	234	+	6.88±0.11	–	17.85±0.11	5.03±0.05	20.03±0.21

^a IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования клеточного роста

графические пластины Sorbfil (Имид, Россия). Углы вращения измерены на приборе Perkin-Elmer 241 MC (Perkin Elmer, США). Элементный анализ выполнен на приборе EuroEA 3000 CHNS-analyzer (Eurovector, S.p.A., Италия). Чистоту исходных соединений контролировали методом ГЖХ на приборе Хромос-1000 (Хроманалитсервис, Россия).

Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. Цитотоксические свойства веществ изучали с помощью витального красителя PrestoBlue[®] согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Для этого клетки линии Нек293 высевали по 35×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединения **4–6** в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

Клетки линии SH-SY5Y высевали по 50×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединения **4** и **5** в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

Клетки линии MCF-7 высевали по 12×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После инкубации в течение 24 ч соединения **4–6** добавляли в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО) инкубировали 48 ч.

Клетки линии A-549 высевали по 12×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединения **4–6** в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

Клетки линии HepG2 высевали по 15×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 ммоль L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монослоя (~ 24 ч) добавляли соединение **6** в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

По окончании инкубации к клеткам прибавляли коммерческий раствор PrestoBlue[®] в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire[®] Multimode Plate Readers (Perkin Elmer, США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по сравнению с контролем, который принимали за 100%. В контроле клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0.1%).

Вычисление значения IC₅₀, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50%-ного ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), построение графиков зависимости log C от ингибирования, %, и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 [22].

(3aR,6aS)-3a,6a-Дигидро-1H-циклопента[с]-фуран-1,4(3H)-дион (3). К перемешиваемому раствору 0.77 г (1.24 ммоль) реагента Десса–Мартина в 30 мл хлористого метилена при 0°C приливали раствор 69 мг (0.49 ммоль) аллильного спирта **11** в 25 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч (контроль методом ТСХ), после чего обрабатывали 5 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и 5 мл насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Полученную смесь перемешивали 1 ч, экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 48 мг (70%), бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +315.3^\circ$ (с 0.96, CH₂Cl₂). Спектральные данные соединения с брутто-формулой C₇H₆O₃ аналогичны представленным для изомера, описанного ранее [13].

Метилвый эфир 2-[(1S,5R)-5-(гидроксиметил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (18) и (4aS,7aR)-1,4,4a,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-3,7-дион (5). а. К раствору 0.35 г (1.17 ммоль) енона **17** в 25 мл хлористого метилена при 0°C прибавляли 1 мл смеси 10:1 трифторуксусной кислоты и воды и перемешива-

ли 5 мин (контроль методом ТСХ). Полученную смесь нейтрализовали насыщенным раствором соды, отделяли органическую фазу, а водную экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат–петролейный эфир, 1:1) с получением 0.1 г (46%) циклопентенона **18** и 0.08 г (46%) лактона **5**.

b. По методике, аналогичной получению циклопентенонов **18** и **5**, из 50 мг (0.27 ммоль) соединения **18** при комнатной температуре в течение 30 мин (контроль методом ТСХ) получали 30 мг (74%) бицикла **5** с брутто-формулой C₈H₈O₃.

Соединение 18. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость, *R_f* 0.3 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). [α]_D²⁰ +75.0° (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3449 (O–H), 2954, 2853, 1736 (C=O), 1702 (C=O), 1437, 1259, 1172, 1040, 801. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 2.53–2.60 м (2H, C⁵H, CH₂C=O), 3.0 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 6.8, 16.7 Гц), 3.49–3.55 м (1H, C¹H), 3.67 с (3H, CH₃), 3.75–3.78 м (1H, CH₂OSi), 3.78–3.84 м (2H, CH₂OSi, OH), 6.15 д.д (1H, C³H, *J* 2.1, 5.7 Гц), 7.78 д.д (1H, C²H, *J* 2.4, 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 33.35 (CH₂C=O), 40.21 (C¹), 50.17 (CH₃), 50.93 (C⁵), 59.40 (CH₂OSi), 133.19 (C³), 166.94 (C²), 172.51 (C=O), 208.37 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 185 (100) [*M* + H⁺]. Найдено, %: C 58.44; H 6.35. C₉H₁₂O₄. Вычислено, %: C 58.69; H 6.57.

Соединение 5. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее [3].

Метилловый эфир (S,Z)-7-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еновой кислоты (6) получен аналогично соединениям **18** и **5** при 24°C из 0.13 г (0.51 ммоль) смеси эпимеров **25**. Выход 0.1 г (82%). Прозрачная маслообразная жидкость, *R_f* 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). [α]_D²⁰ +164.0° (*c* 0.4, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2952, 2928, 2855, 1736 (C=O), 1706 (C=O), 1436, 1257, 1216, 1138, 843. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 1.63 квинтет (2H, C³H, *J* 7.4 Гц), 2.08 к (2H, C⁴H, *J* 8.4 Гц), 2.29 т (2H, C²H, *J* 7.4 Гц), 2.37 д.т (1H, C⁷H, *J* 7.31, 14.0 Гц), 2.52 д.т (1H, C⁷H, *J* 6.3, 14.1 Гц), 3.48–3.54 м (1H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O),

5.41–5.51 м (1H, C⁵H, C⁶H), 5.52 с (1H, CH₂=), 5.96 с (1H, CH₂=), 6.32 д.д (1H, C³H, *J* 1.1, 5.9 Гц), 7.70 д.д (1H, C²H, *J* 1.5, 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ, м.д.: 25.52 (C³), 27.20 (C⁴), 31.50 (C²), 33.70 (C⁷), 45.04 (C¹), 51.51 (CH₃O), 116.16 (CH₂=), 127.32 (C⁶), 132.12 (C⁵), 135.39 (C³), 146.85 (C⁵), 163.30 (C²), 173.99 (C=O), 219.50 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 235 (100) [*M* + H⁺]. Найдено, %: C 71.56; H 7.61. C₁₄H₁₈O₃. Вычислено, %: C 71.77; H 7.74.

(4aR,5R,7aR)-5-(Триметилсилил)-4,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-3(1H)-он (14).

a. К раствору 0.5 г (1.4 ммоль) эфира **11** в 25 мл метанола прибавляли по 0.25 г ионообменных смол Amberlyst-15[®] и Dowex[®] MB-50 и перемешивали в течение 16 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу отфильтровывали, осадок на фильтре промывали метанолом (3×15 мл), органический растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.23 г (77%).

b. К перемешиваемому раствору 0.25 г (0.7 ммоль) эфира **11** в 25 мл свежеперегнанного ТГФ при комнатной температуре прибавляли 1 мл (1 ммоль) 1М раствора тетрабутиламмоний фторида в ТГФ и перемешивали 10 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1) с получением 0.09 г (81%) бицикла **14**.

Соединение 14. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее [9].

Метилловый эфир 2-[(1S,4R,5R)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (15) и метилловый эфир 2-[(1S,4S,5R)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (16). Способ получения и аналитические соединения **15** и **16** с общей брутто-формулой C₁₅H₂₈O₄Si даны представлены ранее [19].

Метилловый эфир 2-[(1S,5R)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты (17). К раствору 0.35 г (1.2 ммоль) смеси 7:1 спиртов **15**

и **16** в 5 мл хлористого метилена при комнатной температуре прибавляли 60 мг (0.23 ммоль) реагента Коллинза и перемешивали 4 ч (контроль методом ТСХ). Полученную смесь отфильтровывали через небольшой слой силикагеля и промывали хлористым метиленом (3×20 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.3 г (87%). Бесцветная прозрачная вязкая жидкость, R_f 0.3 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). $[\alpha]_D^{20} +8.0^\circ$ (c 0.85, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2954, 2857, 1738 (C=O), 1713 (C=O), 1472, 1257, 1170, 837, 778. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.01 с (3H, CH₃Si), 0.04 с (3H, CH₃Si), 0.82 с [9H, (CH₃)₃C], 2.51–2.55 м (1H, C⁵H), 2.65 д.д (1H, CH₂C=O, J 8.2, 16.7 Гц), 2.98 д.д (1H, CH₂C=O, J 7.3, 16.8 Гц), 3.48–3.55 м (1H, C¹H), 3.68 с (3H, CH₃), 3.86 д.д (1H, CH₂OSi, J 2.6, 10.6 Гц), 3.99 д.д (1H, CH₂OSi, J 5.0, 10.5 Гц), 6.14 д.д (1H, C³H, J 2.1, 5.8 Гц), 7.76 д.д (1H, C²H, J 2.3, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: -6.43 [(CH₃)₂Si], 17.80 [(CH₃)₃C], 25.22 [(CH₃)₃C], 33.26 (CH₂C=O), 40.17 (C¹), 49.86 (CH₃), 50.95 (C⁵), 60.62 (CH₂OSi), 133.46 (C³), 166.91 (C²), 172.20 (C=O), 207.93 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299 (100) [$M + H^+$]. Найдено, %: C 60.21; H 8.59. C₁₅H₂₆O₄Si. Вычислено, %: C 60.37; H 8.78.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (**20**) и метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (**21**). Способ получения и характеристики соединений представлены ранее [19].

2-[(1S,4S,5R)-5-[[трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид (**22**). К перемешиваемому раствору 0.75 г (2.1 ммоль) соединения **16** в 40 мл абсолютного хлористого метилена в атмосфере аргона при -78°C по каплям прибавляли 0.8 мл 75%-ного диизобутилалюминийгидрида в 15 мл сухого гексана. После перемешивания в течение 1 ч (контроль методом ТСХ) прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и повышали температуру до комнатной. Полученную массу отфильтровывали, органический слой отделяли, вод-

ную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 0.58 г (88%) соединения **22**. Прозрачная маслообразная жидкость, R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). $[\alpha]_D^{20} +93.1^\circ$ (c 0.7, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415 (O–H), 2955, 2929, 2885, 2857, 1725 (C=O), 1471, 1257, 1085, 837, 777. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.08 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.90 с [9H, (CH₃)₃C], 2.20–2.26 м (1H, C⁵H), 2.33 д.д.д (1H, CH₂OSi, J 1.5, 8.4, 17.1 Гц), 2.77 д.д.д (1H, CH₂OSi, J 1.4, 6.3, 17.1 Гц), 3.30–3.36 м (1H, C⁴H), 3.77 д.д (1H, CH₂CHO, J 8.6, 10.5 Гц), 3.85 т.д (2H, CH₂CHO, OH, J 5.1, 10.5 Гц), 4.54–4.61 м (1H, C¹H), 5.75 д.т (1H, C³H, J 1.5, 5.7 Гц), 5.85 д.т (1H, C²H, J 2.0, 5.4 Гц), 9.76 т (1H, CHO, J 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: -5.35 [(CH₃)₂Si], 18.76 [(CH₃)₃C], 26.26 [(CH₃)₃C], 40.69 (C⁴), 45.45 (CH₂CHO), 53.46 (C⁵), 62.21 (CH₂OSi), 78.32 (C¹), 135.66 (C³), 136.26 (C²), 202.39 (CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 (48) [$M - HO^-$], 156 (100) [$M - TBS^-$]. Найдено, %: C 61.93; H 9.50. C₁₄H₂₆O₃Si. Вычислено, %: C 62.18; H 9.69.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4S,5R)-5-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (**23**) получен аналогично соединениям **20** и **21** [19] по 2-стадийной методике из 0.49 г (1.55 ммоль) альдегида **22**. Выход 0.51 г (78%). Прозрачная вязкая жидкость, R_f 0.5 (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). $[\alpha]_D^{20} +72.0^\circ$ (c 0.83, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3372 (O–H), 2954, 2929, 2856, 1738 (C=O), 1471, 1257, 1084, 839, 776. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.12 с [6H, (CH₃)₂Si], 0.91 с [9H, (CH₃)₃C], 1.63 квинтет (2H, C³H, J 7.4 Гц), 2.01–2.09 м (3H, C⁴H₂, C⁷H), 1.91–1.96 м (1H, C⁵H), 2.15–2.21 м (1H, C⁷H), 2.28 т (2H, C²H, J 7.5 Гц), 2.36–2.43 м (1H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.65 д (1H, OH, J 6.1 Гц), 3.82 д.д (1H, CH₂O, J 5.9, 10.2 Гц), 3.87 д.д (1H, CH₂O, J 4.3, 10.3 Гц), 4.51–4.56 м (1H, C⁴H), 5.34–5.46 м (2H, C⁵H, C⁶H), 5.71–5.75 м (1H, C³H), 5.85–5.89 м (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: -6.09 [(CH₃)₂Si], 17.85 [(CH₃)₃C], 24.70 (C³), 25.38 [(CH₃)₃C], 26.45 (C⁴), 28.13 (C⁷), 32.90 (C²), 45.52 (C¹), 50.61 (C⁵),

53.37 (CH₃O), 61.55 (CH₂O), 77.84 (C⁴), 129.23 (C⁵), 129.34 (C⁶), 134.37 (C³), 136.13 (C²), 173.05 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 (100) [$M - \text{HO}^-$]. Найдено, %: С 65.02; Н 9.71. C₂₀H₃₆O₄Si. Вычислено, %: С 65.17; Н 9.85.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,5R)-5-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (24). получен аналогично соединению **17** из 60 мг (0.16 ммоль) спирта **23**. Выход 50 мг (84%). Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее [19].

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S)-5-({трет-бутил(диметил)силил}окси)метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты (25) получен аналогично соединениям **18** и **5** при 0°C из 0.24 г (0.65 ммоль) эфира **24**. Выход 0.14 г (85%) неразделимой на силикагеле смеси 4:3 (согласно данным спектров ЯМР ¹H) эпимеров **25**. Прозрачная маслообразная жидкость, R_f 0.3 (пентролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3444 (O–H), 2950, 2928, 2874, 1736 (C=O), 1703 (C=O), 1438, 1247, 1198, 1173, 1034. Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 1.62–1.69 м (2H, C³H), 2.07–2.14 м (2.43H, C⁴H₂, C⁷H), 2.21–2.27 м (0.43H, C⁷H), 2.31 т.д (2.43H, C²H₂, C⁵H, J 1.3, 7.4 Гц), 2.34–2.40 м (0.57H, C⁵H), 2.56–2.61 м (0.57H, C⁷H), 2.64–2.70 м (0.57H, C⁷H), 2.77–2.81 уш.с (0.43H, OH), 3.01–3.06 м (0.43H, C¹H), 3.10–3.17 м (0.57H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.66–3.70 уш.с (0.57H, OH), 3.70–3.84 м (1.43H, CH₂O), 3.88–3.93 м (0.57H, CH₂O), 5.46–5.61 м (2H, C⁵H, C⁶H), 6.07 д.д (0.43H, C³H, J 1.8, 5.7 Гц), 6.12 д.д (0.57H, C³H, J 1.8, 5.7 Гц), 7.74 д.д (0.43H, C²H, J 2.2, 5.7 Гц), 7.79 д.д (0.57H, C²H, J 2.5, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [(CD₃)₂CO], δ , м.д.: 24.60 и 24.66 (C³), 26.31 и 26.40 (C⁴), 27.48 и 30.96 (C⁷), 32.80 и 32.84 (C²), 44.09 и 44.56 (C¹), 50.62 и 50.95 (C⁵), 53.60 (CH₃O), 59.24 и 60.65 (CH₂O), 127.18 и 128.19 (C⁶), 130.51 и 130.92 (C⁵), 132.58 и 133.16 (C³), 167.25 и 167.81 (C²), 173.10 (C=O), 209.85 и 209.91 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 (100) [$M + \text{H}^+$]. Найдено, %: С 66.44; Н 7.53. C₁₄H₂₀O₄. Вычислено, %: С 66.65; Н 7.99.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности синтеза экзометилиденцикло-

пентеновых и родственных им структур, как наиболее простых, так и близких к природным, как возможных противораковых соединений. Полученные производные в зависимости от строения проявили избирательность и противоопухолевую активность в отношении разных линий раковых клеток (соединения **4** и **5** – в отношении линии SH-SY5Y, соединение **6** – в отношении линии MCF-7). Последнее обстоятельство с учетом крайне высокой цитотоксичности в сочетании с малой селективностью природных соединений открывает возможности для дальнейшего поиска и изучения веществ с более избирательным действием. В этой связи наиболее перспективно варьирование заместителей, соответствующих α -цепи простагландинов, и в особенности получение циклических (подобных лактонным) форм.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Альмухаметов Айдар Зуфарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2801>

Гимазетдинов Айрат Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8539-3442>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лоза В.В., Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1575–1620. [Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1585–1629.] doi 10.1134/S1070428018110015
2. Li J., Ahmed T.S., Xu C., Stoltz B.M., Grubbs R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *141*, 154–158. doi 10.1021/jacs.8b12816
3. Bie Q., Dong H., Jin C., Zhang H., Zhang B. *Am. J. Transl. Res.* **2018**, *10*, 648–658
4. Pelss A., Gandhamsetty N., Smith J.R., Maillhol D., Silvi M., Watson A., Perez-Powell I., Prévost S.,

- Schutzenmeister N., Moore P., Aggarwal V.K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9542–9545. doi 10.1002/chem.201802498
5. Li J., Ahmed T.S., Xu C., Stoltz B.M., Grubbs R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 154–158. doi 10.1021/jacs.8b12816
6. Li J., Guo C., Wu J. *PPAR Res.* **2019**, *2019*, 1–10. doi 10.1155/2019/7242030
7. Abis G., Charles R.L., Kopec J., Yue W.W., Atkinson R.A., Bui T.T.T., Lynham S., Popova S., Sun Y.-B., Fraternali F., Eaton P., Conte M.R. *Commun. Biol.* **2019**, *2*, 1–14. doi 10.1038/s42003-019-0426-2
8. Smith W.L. *Biochem. J.* **1989**, *259*, 315–324. doi 10.1042/bj2590315
9. Marcone S., Evans P., Fitzgerald D.J. *Front. Immunol.* **2016**, *7*, 1–14. doi 10.3389/fimmu.2016.00459
10. Ladin D.A., Soliman E., Escobedo R., Fitzgerald T.L., Yang L.V., Burns C., Dross R.V. *Mol. Cancer Ther.* **2017**, *16*, 838–849. doi 10.1158/1535-7163.MCT-16-0484
11. Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Peitsinis Z., Yu R., Kishigami S., Cen N., Aujay M., Sandoval J., Zepeda N., Gavriyuk J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 365–378. doi 10.1021/acs.joc.8b03057
12. Gimazetdinov A.M., Khalitdinova L.A., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 321–322. doi 10.1016/j.tet.2013.09.047
13. Al'mukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 10–11. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.003
14. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 5754–5758. doi 10.1016/j.tet.2012.05.036
15. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Miftakhov M.S. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 9540–9543. doi 10.1016/j.tet.2013.09.047
16. Гимазетдинов А.М., Ишмурзина Г.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 16–52. [Gimazetdinov A.M., Ishmurzina G.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 8–17.] doi 10.1134/S1070428012010022
17. Al'mukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 362–363. doi 10.1016/j.mencom.2018.07.006
18. Gais H.J., Lied T. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 143–145. doi 10.1002/anie.198401451
19. Govindan S.V., Hudlicky T., Koszyk F.J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3581–3583. doi 10.1021/JO00168A050
20. Vostricov N.S., Spirikhin L.V., Lobov A.N., Gimazetdinov A.M., Zileeva Z.R., Vakhitova Y.V., Macaev Z.R., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 372–374. doi 10.1016/j.mencom.2019.07.003
21. Vostrikov N.S., Macaev Z.R., Zagitov V.V., Lakhovich F.A., Pashkovsky F.S., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 547–551. doi 10.1007/s11172-020-2796-5
22. Nicolaou K.C., Pulukuri K.K., Rigol S., Heretsch P., Ruocheng Yu., Grove C.I., Hale C.R.H., ElMarrouni A., Fetz V., Brönstrup M., Aujay M., Sandoval J., Gavriyuk J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6550–6560. doi 10.1021/jacs.6b02075
23. Gimazetdinov A.M., Al'mukhametov A.Z., Zagitov V.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 239–241. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.031
24. Sosa A.C.B., Yakushijin K., Horne D.A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3443–3444. doi 10.1021/ol000233v
25. Green T.W., Wuts P.G. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th Edn. New York: Wiley. **2007**, 166–171.
26. Miller J.R. *GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples*. San Diego: GraphPad Software Inc, **2003**.

Synthesis and Cytotoxic Properties of Cross-Conjugated Prostanoids with Exomethylidencyclopentenone Fragment

A. Z. Al'mukhametov, G. V. Aralbaeva, and A. M. Gimazetdinov*

Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: gimazetdinov@anrb.ru*

Received February 9, 2022; revised February 19, 2022; accepted February 23, 2022

The possibilities of obtaining a number of exomethylidencyclopentenones from the simple to forms close to native ones are considered, based on the available chiral basic bicyclic γ -lactone. Their structural features and stability aspects, as well as biological and chemical properties are discussed.

Keywords: cyclopentenones, lactones, cross-conjugated systems, cytotoxicity, bioactive cyclopentanoids

СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-АЛКИЛАМИНО-4-АМИНО-6-АРИЛПИРИДИН- 3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2022 г. И. Н. Бардасов*, А. Ю. Алексеева, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

*e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Поступила в редакцию 31.01.2022 г.

После доработки 11.02.2022 г.

Принята к публикации 14.02.2022 г.

2-Алкиламино-4-амино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилы были получены взаимодействием первичных и вторичных аминов с 4-амино-6-арил-2-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилами. Исследование спектрально-люминесцентных свойств показало наличие флуоресценции в растворах с максимумом в области 399–471 нм и в твердом состоянии с максимумом в области 393–502 нм.

Ключевые слова: никотинитрилы, нуклеофильное замещение, флуоресценция

DOI: 10.31857/S0514749222110064, **EDN:** LRWJJK

ВВЕДЕНИЕ

Производные 2-аминоникотинитрилов известны как соединения, обладающие широким спектром практически важных свойств, таких как, например, биологическая активность [1–4] или спектрально-люминесцентные свойства [5–11]. В качестве примеров можно привести эффективные флуорофоры [8, 10] и рН-стабильные гетероциклические азокрасители [5–7].

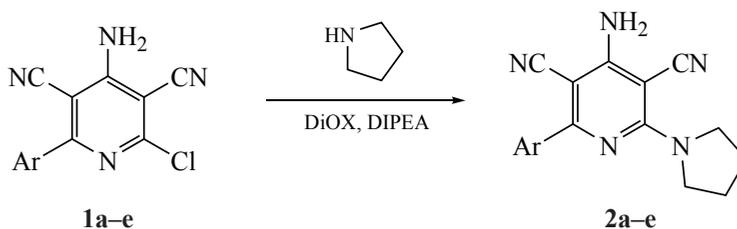
Ранее нами сообщалось о синтезе 4-амино-6-арил-2-хлор(бром)пиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** в результате реакции арилметиленпроизводных димера малонитрила с галогеноводородными кислотами в присутствии окислителей [12–14]. Было замечено, что соединения **1** с донорными заместителями в бензольном кольце обладают интенсивной флуоресценцией в растворах и в твердом состоянии, квантовый выход при этом может достигать 92% [14]. В данной работе нами представлены результаты по синтезу и исследованию спектрально-люминесцентных свойств производных соединений **1** – 2-алкиламино-4-амино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **2**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производные 2-аминоникотинитрилов могут быть получены с использованием многокомпонентных каскадных превращений [3, 8, 15–17] и перегруппировок [18], однако самым распространённым методом является замещение атома галогена в пиридиновом кольце [1, 4, 12, 13, 19–21]. Нами было осуществлено замещение хлора в соединениях **1** под действием первичных и вторичных аминов. В качестве базового амина для изучения влияния заместителей в бензольном кольце на оптические свойства синтезированных соединений **1** был выбран пирролидин. Найдено, что взаимодействие лучше всего протекает в среде 1,4-диоксана при нагревании до 70–80°C в течение 1 ч в присутствии избытка диизопропилэтиламина (DIPEA). Конечные 2-алкиламино-4-амино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **2a–e** получены с выходами 63–94% (схема 1).

Также на примере хлорпиридина **1b** были осуществлены реакции с различными первичными и вторичными аминами, в том числе с противои-

Схема 1



Ar = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 3,4-diMeOC₆H₃ (**c**), 4-Me₂NC₆H₄ (**d**), 4-NO₂C₆H₄ (**e**).

кробным препаратом из группы фторхинолонов – ципрофлоксацином (схема 2).

В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы протонов арильного заместителя, аминогруппы в виде синглета при 6.94–7.26 м.д. и фрагментов аминов. ИК спектры представлены полосами поглощения сопряженных цианогрупп при 2200–2214 см⁻¹, а также аминогрупп в области 3245–3494 см⁻¹. В масс-спектрах всех соединений присутствует пик, соответствующий молекулярному иону.

Синтезированные соединения **2a–o** представляют собой кристаллические вещества белого или желтого цвета. На примере соединения **2f** были

изучены сольватохромные свойства синтезированных соединений. Выяснилось, что природа растворителя практически не оказывает влияние на положение коротковолнового максимума в спектрах поглощения, который проявляется при 271–274 нм (табл. 1). Сам спектр поглощения представляет собой наложение различных максимумов, самый длинноволновый из которых должен находиться в районе 350 нм (табл. 1, рис. 1), что соответствует оптимальной длине волны возбуждения. Положение максимума флуоресценции меняется незначительно, но хорошо коррелирует с величиной дипольного момента растворителей, в наиболее коротковолновой области располагаются максимум в бензоле, а в длинноволновой – в

Схема 2

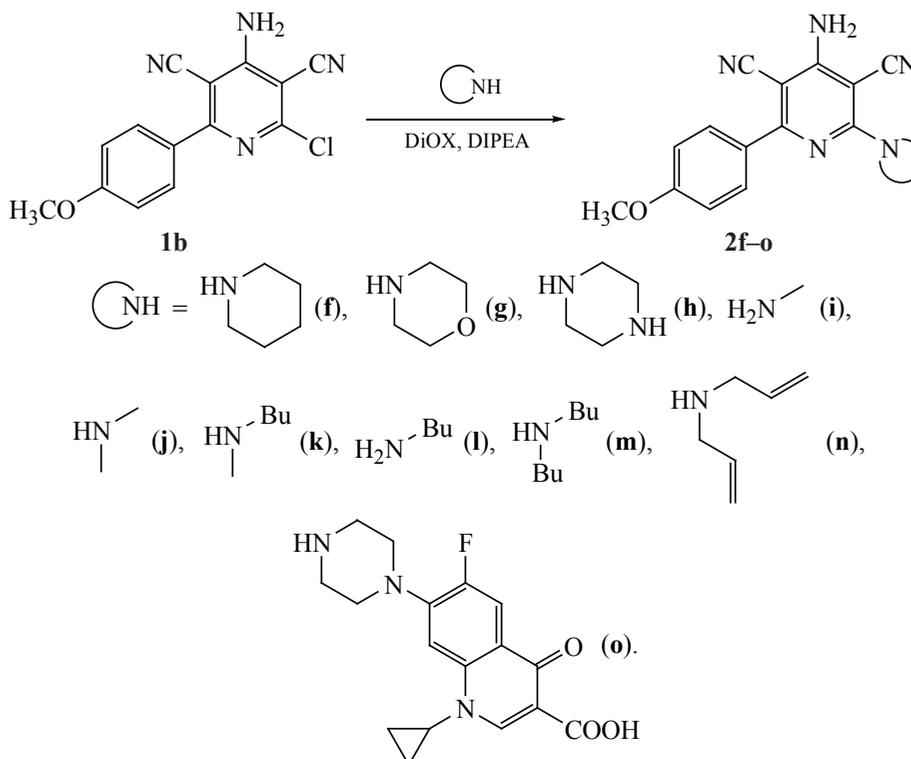


Таблица 1. Оптические свойства соединения **2f** в различных растворителях

Растворитель	λ_{abs} , нм	A	ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	$\lg \epsilon$	λ_{em} , нм	Стоксов сдвиг, cm^{-1} (нм)	Φ , %
1,4-Диоксан	272	0.395	39488	4.60	434	6370 (94)	0.8
	340 ^a	0.101	10077	4.00			
ДМСО	274	0.430	43040	4.63	452	7288 (112)	0.7
	340 ^a	0.113	11292	4.05			
Уксусная кислота	271	0.436	43624	4.64	438	6581 (98)	1.1
	340 ^a	0.109	10920	4.04			
Бензол	290	0.281	28140	4.45	431	5784 (86)	2.0
	345 ^a	0.090	9038	3.96			
Этилацетат	271	0.404	40387	4.61	442	7226 (107)	0.6
	335 ^a	0.104	10378	4.02			
Дихлорметан	272	0.413	41284	4.62	435	5997 (90)	1.8
	287	0.331	33146	4.52			
	345 ^a	0.097	9734	3.99			
	Ацетонитрил	271	0.456	45629	4.66	452	7288 (112)
340 ^a		0.101	10098	4.00			
Этанол	271	0.387	38728	4.59	435	6862 (100)	0.6
	335 ^a	0.106	10622	4.03			

^a Ориентировочное положение максимума вследствие наложения

ДМСО и ацетонитриле. Наиболее высокие квантовые выходы наблюдались в дихлорметане и бензоле.

Далее нами были изучены спектрально-люминесцентные свойства соединений **2a–e** в дихлорметане. Природа заместителей в бензольном кольце практически не оказывает влияния на положение максимумов поглощения соединений **2a–e**, при этом интенсивность коротковолнового максимума уменьшается при наличии донорных заместителей (табл. 2, рис. 2). В спектрах флуоресценции замечено, что наличие метоксигрупп практически не влияет на положение максимумов флуоресценции, при этом наличие как нитро-, так и диметиламиногруппы смещает максимум в коротковолновую область. Наличие донорных заместителей в бензольном кольце в целом приводит к увеличению квантового выхода флуоресценции.

Исследование спектрально-люминесцентных свойств соединений **2c**, **f–o**, полученных из различных первичных и вторичных аминов, показало, что коротковолновый максимум поглощения гипсохромно смещается в случае соединений **2i** и **l**, полученных с использованием первичных ами-

нов – метил- и бутиламина (табл. 3, рис. 3). В общий ряд не вписывается спектр поглощения соединения **2o**, полученного с использованием ципрофлоксацина, но это связано с поглощением фрагмента самого амина. На положение максимума флуоресценции природа амина практически не влияет, за исключением соединений **2i** и **n**, максимумы которых проявились в более коротковолновой области, и соединения **2o**, флуоресценция которого вызвана самим фрагментом ципрофлоксацина. Природа амина практически не влияет на квантовый выход флуоресценции, за исключением соединения **2n**, квантовый выход которого составил 11.3%.

В твердом состоянии соединения **2a–o** испускают слабо, донорные заместители в целом смещают максимум испускания в коротковолновую область, а акцепторные заместители – в длинноволновую область. Влияние природы амина на испускание в твердой фазе проявляется незначительно, можно лишь отметить, что у соединений **2i** и **l**, полученных с использованием первичных аминов, максимум проявляется в более коротковолновой области.

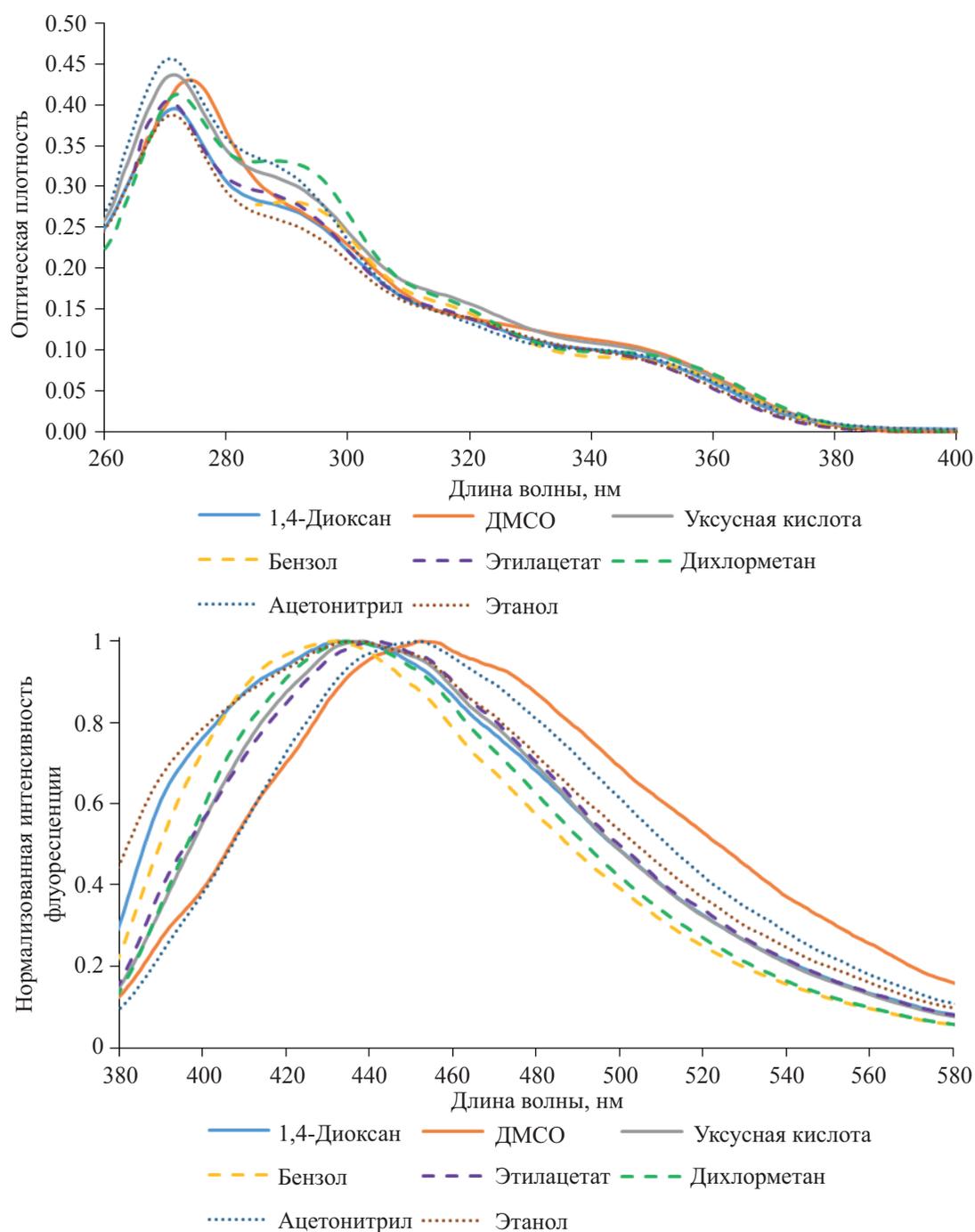


Рис. 1. Спектры поглощения и флуоресценции соединения **2f** в различных растворителях

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (США) в ДМСО- d_6 , внутренний

стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (Япония) (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе vario Micro cube (Германия). Спектры поглощения сняты на спектрофотометре Cary 60 (США). Спектры флуоресценции сняты на приборе Cary Eclipse (США). Температуры плав-

Таблица 2. Оптические свойства соединений 2a–e

Соединение	λ_{abs} , нм	A	ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	$\lg \epsilon$	λ_{em} , нм	СТОКСОВ СДВИГ, cm^{-1} (нм)	Φ , %	$\lambda_{\text{em.sol.}}$, нм ^a	$I_{\text{отн.}}$, у.е. ^b
2a	269	0.633	63291	4.80	437	6102 (92)	2.7	432	1566
	345	0.088	8803	3.94					
2b	270	0.445	44526	4.65	435	6081 (91)	2.1	414	825
	344	0.097	9653	3.98					
2c	270	0.257	25727	4.41	435	8067 (113)	3.4	469	191
	322	0.112	11185	4.05					
2d	270	0.248	24796	4.39	407	4755 (66)	7.9	428	96
	292	0.123	12335	4.09					
	341	0.233	23340	4.37					
2e	275	0.483	48331	4.68	399	5332 (70)	0.9	502	310
	329	0.138	13770	4.14					

^a Максимум флуоресценции в твердом состоянии

^b Относительная интенсивность флуоресценции в твердом состоянии

ления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением. Соединения **1** были синтезированы по методике [14]. Первичные и вторичные амины, DIPEA и 1,4-диоксан – коммерческие продукты.

4-Амино-2-(пирролидин-1-ил)-6-фенилпирдин-3,5-дикарбонитрил (2a). 4-Амино-6-фенил-2-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил **1a** 0.255 г (1 ммоль) суспендировали в 5 мл 1,4-диоксана, затем прибавляли пирролидин (1.1 ммоль) и DIPEA (1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при температуре 70–80°C. После завершения реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали и выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной дистиллированной водой и *i*-PrOH. Полученный

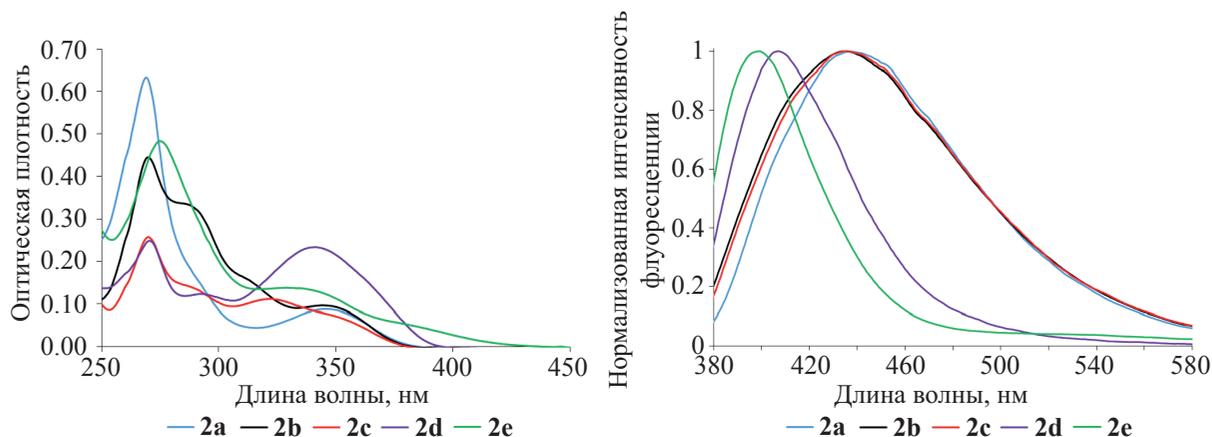


Рис. 2. Спектры поглощения и флуоресценции соединений 2a–e

Таблица 3. Оптические свойства соединений 2

Соединение	λ_{abs} , нм	A	ε , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	$\lg \varepsilon$	λ_{em} , нм	Стоксов сдвиг, cm^{-1} (нм)	QY, %	$\lambda_{\text{em.sol.}}$, нм ^a	$I_{\text{отн}}$, у.е. ^b																																																																																																																																																										
2c	270	0.445	44526	4.65	435	6081 (91)	2.1	414	826																																																																																																																																																										
	344	0.097	9653	3.98						2f	272	0.413	41284	4.62	435	5997 (90)	1.8	420	556	287	0.331	33146	4.52	345 ^c	0.097	9734	3.99	2g	272	0.359	35929	4.56	453	6910 (108)	0.9	454	143	290	0.295	29490	4.47	345 ^c	0.101	10085	4.00	2h	270	0.382	38202	4.58	434	6370 (94)	1.7	400	844	291	0.286	28642	4.46	340 ^c	0.118	11803	4.07	2i	260	0.308	30847	4.49	399	4788 (64)	3.0	393	321	310	0.143	14291	4.16	335 ^c	0.112	11171	4.05	2j	269	0.409	40892	4.61	438	6154 (93)	1.0	407	599	345 ^c	0.100	9965	4.00	2k	270	0.391	39111	4.59	436	6134 (92)	1.4	413	594	344	0.090	8986	3.95	2l	260	0.398	39758	4.60	436	6738 (99)	0.8	399	2466	310	0.170	16959	4.23	337	0.120	12033	4.08	2m	271	0.438	43771	4.64	438	5987 (91)	2.3	414	820	347	0.096	9598	3.98	2n	268	0.375	37529	4.57	401	4048 (56)	11.3	405	384	345 ^c	0.100	10002	4.00	2o	285	0.867	86746	4.94	471	8619 (136)	12.3
2f	272	0.413	41284	4.62	435	5997 (90)	1.8	420	556																																																																																																																																																										
	287	0.331	33146	4.52																																																																																																																																																															
	345 ^c	0.097	9734	3.99																																																																																																																																																															
2g	272	0.359	35929	4.56	453	6910 (108)	0.9	454	143																																																																																																																																																										
	290	0.295	29490	4.47																																																																																																																																																															
	345 ^c	0.101	10085	4.00																																																																																																																																																															
2h	270	0.382	38202	4.58	434	6370 (94)	1.7	400	844																																																																																																																																																										
	291	0.286	28642	4.46																																																																																																																																																															
	340 ^c	0.118	11803	4.07																																																																																																																																																															
2i	260	0.308	30847	4.49	399	4788 (64)	3.0	393	321																																																																																																																																																										
	310	0.143	14291	4.16																																																																																																																																																															
	335 ^c	0.112	11171	4.05																																																																																																																																																															
2j	269	0.409	40892	4.61	438	6154 (93)	1.0	407	599																																																																																																																																																										
	345 ^c	0.100	9965	4.00																																																																																																																																																															
2k	270	0.391	39111	4.59	436	6134 (92)	1.4	413	594																																																																																																																																																										
	344	0.090	8986	3.95																																																																																																																																																															
2l	260	0.398	39758	4.60	436	6738 (99)	0.8	399	2466																																																																																																																																																										
	310	0.170	16959	4.23																																																																																																																																																															
	337	0.120	12033	4.08																																																																																																																																																															
2m	271	0.438	43771	4.64	438	5987 (91)	2.3	414	820																																																																																																																																																										
	347	0.096	9598	3.98																																																																																																																																																															
2n	268	0.375	37529	4.57	401	4048 (56)	11.3	405	384																																																																																																																																																										
	345 ^c	0.100	10002	4.00																																																																																																																																																															
2o	285	0.867	86746	4.94	471	8619 (136)	12.3	430	250																																																																																																																																																										
	335 ^c	0.376	37590	4.58																																																																																																																																																															

^a Максимум испускания твердофазной флуоресценции

^b Относительная интенсивность максимума твердофазной флуоресценции

^c Ориентировочное положение максимума вследствие наложения

продукт при необходимости можно перекристаллизовать из 1,4-диоксана. Выход 0.263 г (91%), т.пл. 208–209°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3476, 3367 (NH_2), 2206 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.83–1.98 м (4H, CH_2), 3.69–3.78 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 7.07 с (2H, NH_2), 7.38–7.61 м (3H, C_6H_5), 7.72–7.89 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 25.5, 49.7, 71.7, 81.0, 117.4, 117.6, 128.8, 129.1, 130.9, 138.4, 157.4, 161.1, 163.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 (49), 260 (100). Найдено, %: С 70.68; Н 5.17; N 24.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.23; N 24.20. M 289.34.

Соединения **2b–o** получали аналогично.

4-Амино-2-(4-метоксифенил)-6-(пирролин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2b). Выход 0.262 г (82%), т.пл. 208–209°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3432, 3371 (NH_2), 2214 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.82–2.05 м (4H, CH_2), 3.65–3.78 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.83 с (3H, OCH_3), 6.99 с (2H, NH_2), 7.01–7.12 м (2H, C_6H_4), 7.76–7.81 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 25.5, 49.6, 56.0, 71.3, 80.2, 114.2, 117.5, 117.9, 130.6, 130.8, 157.3, 161.2, 161.6, 162.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (55), 290 (100). Найдено, %: С 67.80;

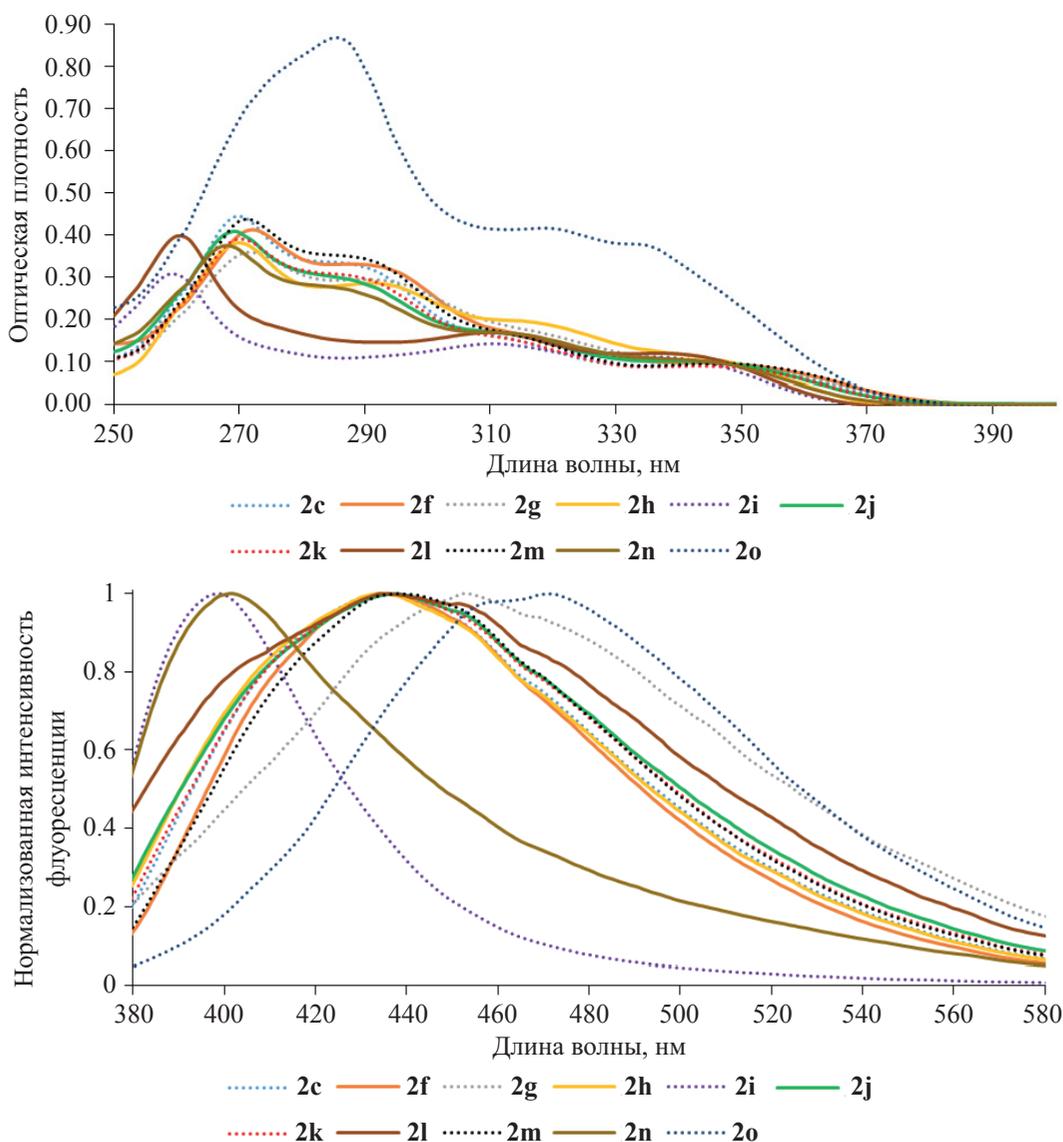


Рис. 3. Спектры поглощения и флуоресценции соединений 2с, f–o

H 5.32; N 22.01. $C_{18}H_{17}N_5O$. Вычислено, %: C 67.70; H 5.37; N 21.93. *M* 319.37.

4-Амино-2-(3,4-диметоксифенил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2с). Выход 0.255 г (73%), т.пл. 195–196°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3494, 3397 (NH_2), 2208 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.86–2.01 м (4H, CH_2), 3.70–3.77 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.80 с (3H, OCH_3), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.98 с (2H, NH_2), 7.06 д (1H, C_6H_3 , J 8.3 Гц), 7.41–4.46 м (1H, C_6H_3), 7.47 д (1H, C_6H_3 , J 2.1 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 349 (78), 320 (100). Найдено, %: C 65.41; H 5.42; N 19.96. $C_{19}H_{19}N_5O_2$. Вычислено, %: C 65.32; H 5.48; N 20.04. *M* 349.39.

4-Амино-6-(4-диметиламинофенил)-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (11d). Выход 0.219 г (66%), т.пл. 183–184°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3342 (NH_2), 2210 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.79–2.04 м (4H, CH_2), 2.84 с [6H, $N(CH_3)_2$], 3.69–3.77 м [4H, $N(CH_2)_2$], 6.69 д (2H, C_6H_4 , J 8.7 Гц), 6.94 с (2H, NH_2), 7.78–7.83 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.5, 49.6, 56.0, 71.3, 80.2, 114.2, 117.5, 117.9, 130.6, 130.8, 157.3, 161.2, 161.6, 162.8. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 332 (19). Найдено, %: C 68.58; H 6.10; N 25.32. $C_{19}H_{20}N_6$. Вычислено, %: C 68.65; H 6.06; N 25.28. *M* 332.41.

4-Амино-2-(4-нитрофенил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2e). Выход 0.267 г (80%), т.пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3422, 3346 (NH_2), 2204 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.88–2.00 м (4H, CH_2), 3.71–3.79 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 7.24 с (2H, NH_2), 7.88–8.17 м (2H, C_6H_4), 8.35 д (2H, C_6H_4 , J 8.6 Hz). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 25.5, 49.7, 72.2, 81.5, 117.0, 117.1, 124.0, 130.5, 144.2, 148.9, 157.3, 160.9, 161.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 (64) [M]⁺. Найдено, %: С 61.17; Н 4.15; N 25.05. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.07; Н 4.22; N 25.14. M 334.34.

4-Амино-2-(4-метоксифенил)-6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2f). Выход 0.293 г (88%), т.пл. 201–202°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3462, 3330 (NH_2), 2208 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.58–1.70 м (6H, CH_2), 3.74–3.79 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.83 с (3H, OCH_3), 7.06 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.16 с (2H, NH_2), 7.80 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 68.52; Н 5.69; N 20.94. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 68.45; Н 5.74; N 21.01. M 333.40.

4-Амино-2-(4-метоксифенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2g). Выход 0.217 г (65%), т.пл. 191–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 3326, 3244 (NH_2 , NH), 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.77–2.82 м [4H, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$], 3.70–3.75 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.83 с (3H, OCH_3), 7.06 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 7.19 с (2H, NH_2), 7.80 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 46.1, 49.2, 55.8, 73.0, 81.4, 114.1, 116.9, 117.4, 130.3, 130.8, 160.8, 161.3, 161.6, 162.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 (5), 266 (100). Найдено, %: С 64.75; Н 5.49; N 25.07. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 64.66; Н 5.43; N 25.13. M 334.38.

4-Амино-2-(4-метоксифенил)-6-морфолинопиридин-3,5-дикарбонитрил (2h). Выход 0.308 г (92%), т.пл. 205–206°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3397, 3337 (NH_2), 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.69–3.72 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 3.77–3.80 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3.83 с (3H, OCH_3), 7.06 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.26 с (2H, NH_2), 7.82 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 48.2, 55.8, 66.4, 73.6, 82.1, 114.1, 116.7, 117.3, 130.1, 130.8, 160.9, 161.2, 161.6, 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (78), 278 (100). Найдено, %: С 64.57; Н 5.05; N 20.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.47; Н 5.11; N 20.88. M 335.37.

4-Амино-2-(метиламино)-6-(4-метоксифенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2i). При синтезе использовали метиламин гидрохлорид (1.1 ммоль), DIPEA (2.5 ммоль). Выход 0.218 г (78%), т.пл. 232–233°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3432, 3351, 3250 (NH_2 , NH), 2208 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.92 д (3H, CH_3NH , J 4.5 Гц), 3.83 с (3H, OCH_3), 7.05 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.09 с (2H, NH_2), 7.43 к (1H, CH_3NH , J 4.4 Гц), 7.81 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 28.8, 56.0, 71.4, 81.0, 114.2, 115.8, 117.8, 130.8, 130.9, 159.4, 160.2, 161.6, 164.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 64.44; Н 4.74; N 25.13. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 64.51; Н 4.69; N 25.07. M 279.30.

4-Амино-2-(диметиламино)-6-(4-метоксифенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2j). При синтезе использовали диметиламин гидрохлорид (1.1 ммоль), DIPEA (2.5 ммоль). Выход 0.217 г (74%), т.пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3393, 3340 (NH_2), 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.27 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.83 с (3H, OCH_3), 7.05 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.09 с (2H, NH_2), 7.81 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 40.7, 56.0, 71.5, 80.7, 114.2, 117.4, 117.8, 130.5, 130.9, 160.1, 161.5, 161.7, 162.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293 (59), 264 (100). Найдено, %: С 65.60; Н 5.19; N 23.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 65.52; Н 5.15; N 23.88. M 293.33.

4-Амино-2-[бутил(метил)амино]-6-(4-метоксифенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2k). Выход 0.285 г (85%), т.пл. 143–144°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420, 3332 (NH_2), 2201 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.27–1.32 м (2H, CH_2), 1.59–1.65 м (2H, CH_2), 3.27 с (3H, CH_3N), 3.59–3.75 м (2H, CH_2N), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.92–7.13 м (4H, NH_2 , C_6H_4), 7.81 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 14.3, 20.0, 29.9, 39.0, 51.6, 56.0, 71.1, 80.5, 114.2, 117.4, 117.8, 130.5, 130.8, 159.4, 161.6, 161.7, 162.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (14), 293 (100). Найдено, %: С 67.95; Н 6.25; N 20.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 68.04; Н 6.31; N 20.88. M 335.41.

4-Амино-2-(бутиламино)-6-(4-метоксифенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2l). Выход 0.218 г (68%), т.пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3474, 3351, 3245 (NH_2 , NH), 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.26–1.32 м (2H, CH_2), 1.45–1.68 м (2H, CH_2), 3.42–3.47 м (2H, CH_2NH), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.97–7.15 м (4H, NH_2 , C_6H_4), 7.47 т (1H, CH_2NH , J 5.7 Гц), 7.81 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.4, 20.1, 31.9, 41.0, 56.0, 71.2, 80.8, 114.2, 115.8, 117.8, 130.8, 159.6, 159.8, 161.6, 164.0, 164.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 321 (39), 279 (100). Найдено, %: С 67.38; Н 6.02; N 21.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 67.27; Н 5.96; N 21.79. M 321.38.

4-Амино-2-(дибутиламино)-6-(4-метоксибензил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2m). Выход 0.286 г (76%), т.пл. 119–120°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 3346 (NH_2), 2206 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 т (6H, 2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.27–1.35 м (4H, 2CH_2), 1.52–1.75 м (4H, 2CH_2), 3.54–3.71 м [4H, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$], 3.83 с (3H, OCH_3), 6.96 с (2H, NH_2), 7.04 д (2H, C_6H_4 , J 8.9 Гц), 7.80 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 377 (12), 335 (100). Найдено, %: С 69.89; Н 7.26; N 18.61. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 70.00; Н 7.21; N 18.55. M 377.49.

4-Амино-2-(диаллиламино)-6-(4-метоксибензил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2n). Выход 0.217 г (63%), т.пл. 114–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3462, 3342 (NH_2), 2203 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.35 д [4H, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$, J 1.4 Гц], 3.82 с (3H, OCH_3), 5.15–5.28 м (4H, $=\text{CH}_2$), 5.86–6.00 м (2H, $=\text{CH}$), 7.06 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 7.11 с (2H, NH_2), 7.81 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 52.1, 56.1, 71.9, 81.3, 114.4, 117.2, 117.6, 118.1, 130.4, 130.9, 134.3, 159.2, 161.6, 161.8, 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 (33). Найдено, %: С 69.63; Н 5.49; N 20.23. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 69.55; Н 5.54; N 20.28. M 345.41.

7-{4-[4-Амино-3,5-дициано-6-(4-метоксибензил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}-4-оксо-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (2o). Выход 0.544 г (94%), т.пл. 275–276°C (разл). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 3325 (NH_2), 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.15–1.22 м (2H, CH_2), 1.31–1.37 м (2H, CH_2), 3.50–3.62 м (4H, CH_2N), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.02–4.10 м (4H, CH_2N), 7.07 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.24 с (2H, NH_2), 7.57 с (2H, C_6H_2), 7.79–7.96 м (3H, C_6H_2 , C_6H_4), 8.65 с

(1H, $=\text{CH}$), 14.97 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.2, 26.1, 31.3, 36.5, 47.5, 49.6, 56.0, 67.0, 73.9, 82.4, 106.9, 107.4, 111.6, 111.8, 114.4, 116.9, 117.4, 119.3, 130.3, 131.0, 139.8, 145.4, 148.7, 161.1, 161.3, 161.8, 162.7, 166.6, 177.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 579 (7) [M] $^+$. Найдено, %: С 64.36; Н 4.58; N 16.82. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.24; Н 4.52; N 16.92. M 579.59.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы 2-алкиламино-4-амино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **2** и исследованы их спектрально-люминесцентные свойства. Соединения **2** флуоресцируют в растворах с максимумом в диапазоне 399–471 нм и квантовым выходом до 12.3%, в твердом состоянии практически не флуоресцируют. Замена атома хлора в соединениях **1** на амин значительно снижает квантовый выход люминесценции. Выяснилось, что наличие донорных заместителей в бензольном кольце в целом приводит к батохромному сдвигу максимума флуоресценции. Максимум поглощения и твердофазной флуоресценции соединений **2**, полученных с использованием первичных аминов, располагается в более коротковолновой области.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бардасов Иван Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5843-3381>

Алексеева Анастасия Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-6969>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Soliman E.A., Panda S.S., Aziz M.N., Shalaby E.S.M., Mishriky N., Asaad F.M., Girgis A.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 920–931. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.025

2. Chen W., Guo N., Qi M., Dai H., Hong M., Guan L., Huan X., Song S., He J., Wang Y., Xi Y., Yang X., Shen Y., Su Y., Sun Y., Gao Y., Chen Y., Ding J., Tang Y., Ren G., Miao Z., Li J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 514–531. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.053
3. Mansour S.Y., Sayed G.H., Marzouk M.I., Shaban S.S. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1–11. doi 10.1080/00397911.2020.1870698
4. Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Lucarini E., Dal Ben D., Spinaci A., Bartolucci G., Menicatti M., Colotta V. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6894–6912. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00106
5. Zhao X.L., Geng J., Qian H.F., Huang W. *Dyes Pigm.* **2017**, *147*, 318–326. doi 10.1016/j.dyepig.2017.08.020
6. Zhao X.L., Jun T., Feng Y.N., Qian H.F., Huang W. *Dyes Pigm.* **2017**, *145*, 315–323. doi 10.1016/j.dyepig.2017.06.030
7. Zhao X.L., Geng J., Hu B., Xu D., Huang W. *Dyes Pigm.* **2018**, *155*, 1–6. doi 10.1016/j.dyepig.2018.03.014
8. Hagimori M., Nishimura Y., Mizuyama N., Shigemitsu Y. *Dyes Pigm.* **2019**, *171*, 107705. doi 10.1016/j.dyepig.2019.107705
9. de Souza J.M., Abdiaj I., Chen J., Hanson K., de Oliveira K.T., McQuade D.T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1991–1999. doi 10.1039/d0ob02591g
10. Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Naidenova A.I., Maksimova V.N., Tafenko V.A. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 34886–34891. doi 10.1039/c7ra06217f
11. Ершов О.В., Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Иевлев М.Ю., Беликов М.Ю. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 869–873. [Ershov O.V., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Ievlev M.Y., Belikov M.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 886–890.] doi 10.1134/S1070428017060124
12. Bardasov I.N., Mihailov D.L., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 21–22. doi 10.1016/j.tetlet.2012.10.015
13. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1398–1399. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.069
14. Ershova A.I., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Ievlev M.Y., Bardasov I.N. *Dyes Pigm.* **2022**, *197*, 109914. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109914
15. Baghery S., Zolfigol M.A., Maleki F. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 9276–9290. doi 10.1039/c7nj01934c
16. Ramanathan M., Wan J., Liu Y.H., Peng S.M., Liu S.T. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 975–982. doi 10.1039/c9ob02427a
17. Krasavin M., Sapegin A., Dorogov M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 56–60. doi 10.1016/j.tetlet.2014.09.067
18. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1668–1674. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenaydenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1681–1688.] doi 10.1134/S1070428018110106
19. Yang C., Zhang F., Deng G.J., Gong H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 181–190. doi 10.1021/acs.joc.8b02588
20. Keylor M.H., Niemeyer Z.L., Sigman M.S., Tan K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10613–10616. doi 10.1021/jacs.7b05409
21. Федосеев С.В., Ершова А.И., Липин К.В., Мельник Е.А., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1193–1196. [Fedoseev S.V., Ershova A.I., Lipin K.V., Mel'nik E.A., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1361–1364.] doi 10.1134/S1070428021080170

Synthesis of 2-Alkylamino-4-amino-6-arylpyridine-3,5-dicarbonitriles and Study of their Optical Properties

I. N. Bardasov*, A. U. Alekseeva, and O. V. Ershov

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

Received January 31, 2022; revised February 11, 2022; accepted February 14, 2022

2-Alkylamino-4-amino-6-arylpyridine-3,5-dicarbonitriles were synthesized by reaction of primary and secondary amines with 4-amino-6-aryl-2-chloropyridine-3,5-dicarbonitriles. The study of the spectral-luminescent properties showed the presence of fluorescence in solutions with a maximum in the region of 399–471 nm and in the solid state with a maximum in the region of 393–502 nm.

Keywords: nicotinonitriles, nucleophilic substitution, fluorescence

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 6-ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИКАРБОКСАМИДОВ С БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ. АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНОВ И 2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-1*H*-ИНДАЗОЛОВ

© 2022 г. В. Л. Гейн^{а, *}, Д. Д. Лежнина^а, Н. В. Носова^а, Р.Р. Махмудов^{б, с}, М. В. Дмитриев^б

^а ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^б ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

^с Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045 Пермь, ул. Монастырская, 82

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.02.2022 г.

После доработки 12.02.2022 г.

принята к публикации 14.02.2022 г.

Взаимодействием 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с тозилгидразидом, 2,4-динитрофенилгидразином и фенилгидразином в этаноле получены новые 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-(2-тозилгидразино)циклогексан-1,3-дикарбоксамиды, 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразино]циклогексан-1,3-дикарбоксамиды и 4-арил-6-гидрокси-6-метил-3-оксо-2-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индазол-5-карбоксамиды соответственно. Изучена антиноцицептивная активность полученных соединений.

Ключевые слова: 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды, тозилгидразид, 2,4-динитрофенилгидразин, фенилгидразин, гидразоны, гексагидроиндазол-5-карбоксамиды, антиноцицептивная активность

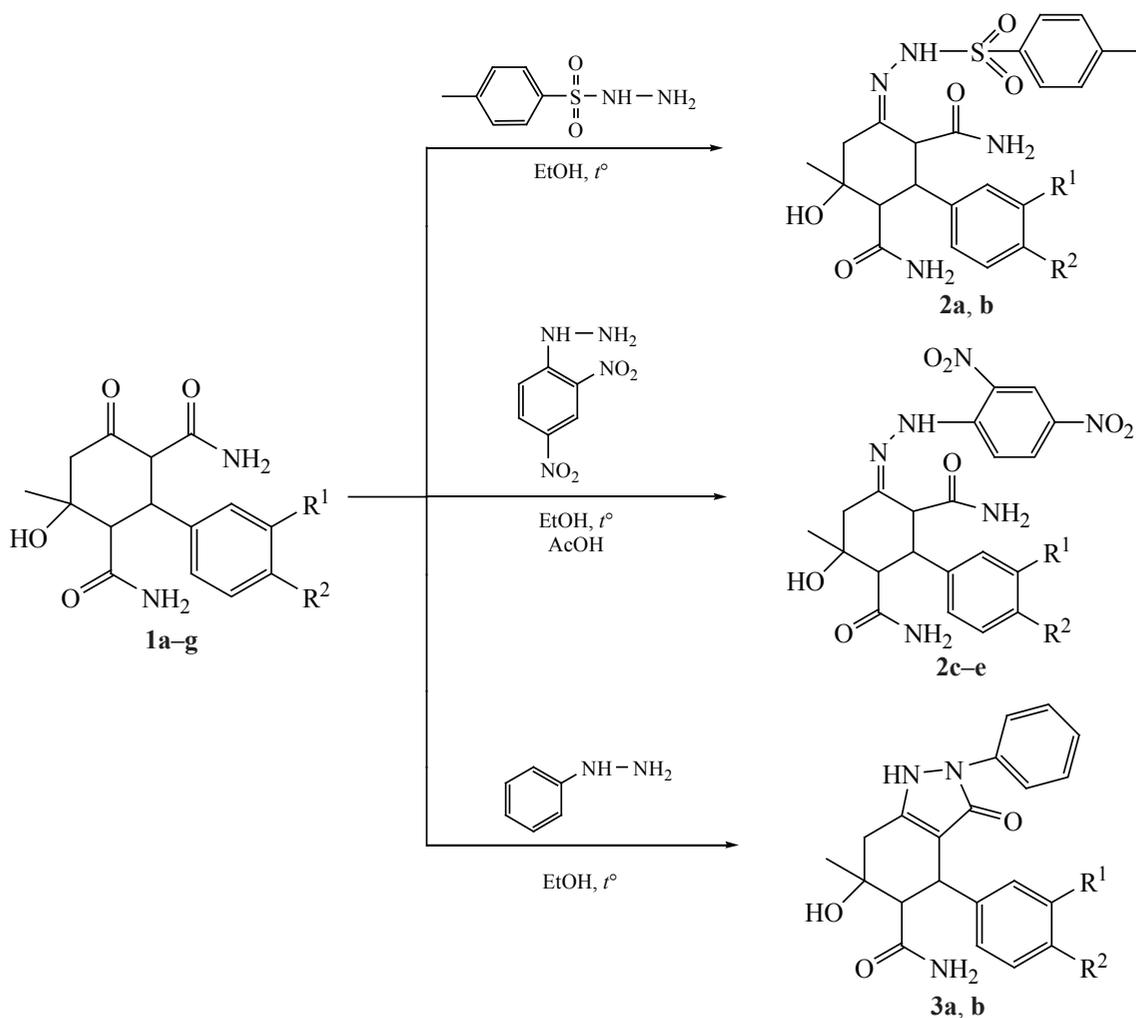
DOI: 10.31857/S0514749222110076, **EDN:** LSFDBG

ВВЕДЕНИЕ

Функционализированные циклогексаноны – доступные, высокореакционноспособные, полифункциональные соединения, удобные для синтеза на их основе гетероциклических соединений. Производные циклогексанонов – структурные фрагменты большого ряда биологически активных соединений, обладающих противомикробной [1–3], цитостатической [4], анальгетической [5], антифаговой [6], противосудорожной [7], противовоспалительной [8] и психоседативной активностью [9].

Ранее нами было показано, что взаимодействие *N*-незамещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразин-гидратом протекает с участием 1,3-дикарбонильного фрагмента с циклизацией с образованием производных индазола [10], а взаимодействие с гидросиламином приводит к соответствующим оксимамам [11]. Взаимодействие 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с другими нуклеофильными реагентами не изучалось. Среди полученных ранее производных функционализированных циклогексанонов были обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность [5, 10].

Схема 1



$R^1 = H, R^2 = CH_3$ (**1a, 2a**); $R^1 = H, R^2 = Br$ (**1b, 2b**); $R^1 = NO_2, R^2 = H$ (**1c, 1f, 2c, 3a**);
 $R^1 = H, R^2 = COOCH_3$ (**1d, 2d**); $R^1 = H, R^2 = Cl$ (**1e, 2e**); $R^1 = R^2 = H$ (**1g, 3b**).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения реакционной способности *N*-незамещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, а также с целью получения новых биологически активных соединений нами было исследовано взаимодействие 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1a-g** с тозилгидразидом, 2,4-динитрофенилгидразином и фенолгидразином. При кипячении реагентов в этиловом спирте были получены новые 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-(2-тозилгидразино)циклогексан-1,3-дикарбоксамиды **2a, b**, 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразино]циклогексан-1,3-дикарбоксамиды **2c-e** и 4-арил-6-гидрокси-6-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-

4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индазол-5-карбоксамиды **3a, b** соответственно (схема 1).

Соединения **2a, b** и **3a, b** представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, соединения **2c-e** – ярко-желтые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде (ДМФА), при нагревании в этиловом и изопропиловом спиртах, в ацетоне, нерастворимые в воде.

В спектрах ЯМР 1H растворов соединений **2a-e** наблюдаются 2 дублета протонов групп СН в положениях 1 и 3 цикла (2.55–3.71 и 3.36–3.80 м.д., J 12.0 Гц), триплет протона в положении 2 цикла (3.59–3.91 м.д., J 12.0 Гц), синглет 2 протонов амидной группы в положении 3 цикла (6.82–

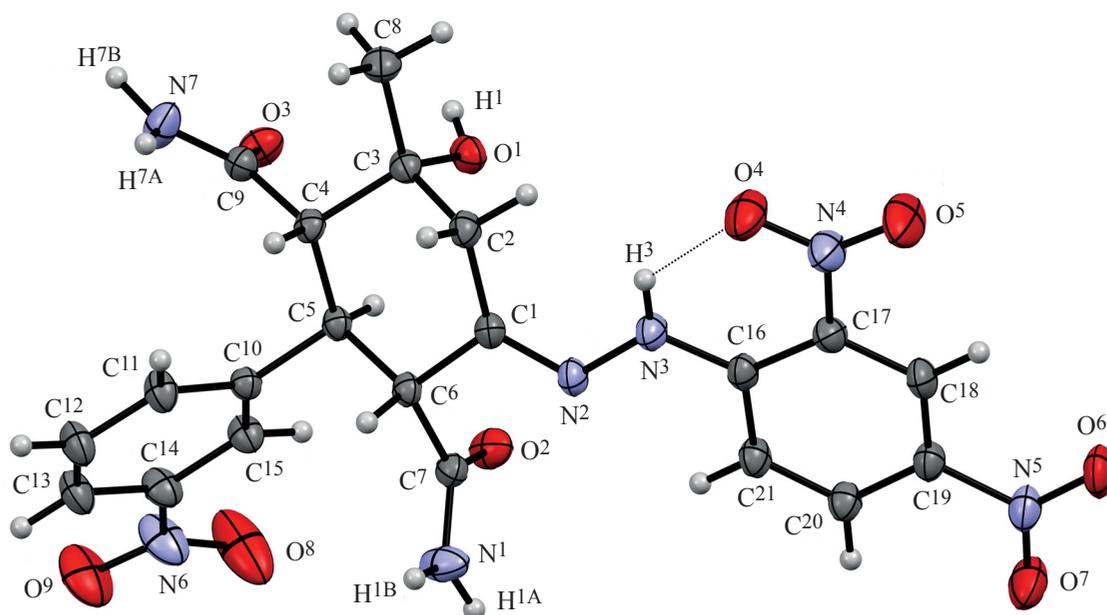


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2c** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

7.25 м.д.) и 2 синглета протонов амидной группы в положении 1 цикла (6.60–6.97 и 7.00–7.08 м.д.). Наличие сигнала пятого NH протона, смещенного в область более слабого поля по сравнению с сигналами NH протонов амидных групп (10.10–11.07 м.д.), свидетельствует о существовании соединений **2a–e** в гидразонной форме. В спектрах ЯМР ^{13}C растворов соединений **2a–e** присутствуют сигналы при 28.01–28.70 (CH_3), 167.95–169.76 (C^1ONH_2), 174.07–174.56 (C^3ONH_2) м.д.

Для установления пространственного строения, в том числе относительной конфигурации хиральных центров, проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **2c**. Согласно данным рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1), соединение **2c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 1:1 (молекула этанола на рис. 1 не изображена). Циклогексановое кольцо находится в конформации *кресло* с экваториальным расположением метильного, фенильного и 2 карбамильных заместителей. Остаток гидразина лежит в одной плоскости с динитрофенильным заместителем, что позволяет ему участвовать в образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС) $\text{N}^3\text{--H}^3\cdots\text{O}^4$ (рис. 1, пунктирная линия). Все NH_2 и OH группы соединения **2c** и этанола участвуют в образовании системы межмолекулярных водород-

ных связей (МВС), за счет которой молекулы в кристалле связаны в трехмерную сеть.

Индазолы **3a, b** могут существовать в виде нескольких кетонных или енольных таутомерных форм [8, 10, 12]. Локализация протона и расположение двойных связей в пиразольном цикле частично гидрированных индазолов по-прежнему остаются предметом дискуссий. Растворы соединений **3a, b** дают интенсивное фиолетовое окрашивание со спиртовым раствором FeCl_3 (III). В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **3a, b** наблюдаются 2 дублета протонов при C^5 и C^4 цикла (3.47–3.52, 3.81–3.93 м.д., J 10.0–10.2 Гц), 2 синглета NH протонов амидной группы (6.62–7.05 м.д.) и синглет в области 10.66–10.71 м.д., соответствующий NH-протону пиразольного цикла. Для установления строения соединений **3a, b** в кристаллическом состоянии было проведено рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **3b**.

Согласно данным РСА (рис. 2), соединение **3b** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Пиразольный цикл плоский в пределах 0.03 Å, атом водорода H^2 однозначно локализован у атома азота N^2 . Циклогексановое кольцо находится в конформации *полукресло*, атомы C^5 и C^6 отклоняются на 0.30 и -0.44 Å в разные стороны от плоскости $\text{C}^7\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^4$. Как и в соединении **2c**, наиболее

объемные заместители (метильный, фенильный и карбамоильный) находятся в *псевдоэкваториальных* положениях. Гидроксильная группа образует внутримолекулярную водородную связь (ВВС) $O^1-H^1 \cdots O^2$ (рис. 2, пунктирная линия). За счет межмолекулярной водородной связи (МВС) с участием групп NH_2 и NH молекулы в кристалле связаны в трехмерную сеть.

Полученные соединения **2a**, **b**, **d** и **3a** были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность. Статистически обработанные результаты представлены в таблице. Как видно из полученных данных, все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие. Наиболее выраженный антиноцицептивный эффект оказывает соединение **3a**, достоверно превышая таковой препарата сравнения метамизола натрия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны для образцов в $DMCO-d_6$ на приборе Bruker DRX 400 (Германия) с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer 2400 (США). Температуру плавления определяли на приборе Melting Point M-565 (Швейцария). PCA выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (Израиль) по стандартной методике (MoK_{α} -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма

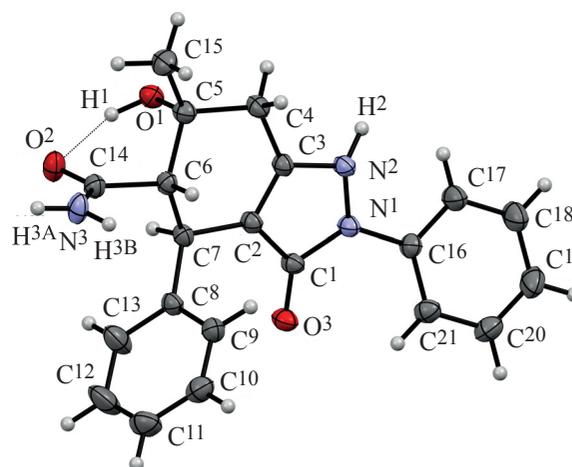


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2b** по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

SCALE3 ABSPACK [13]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [14] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [15] с графическим интерфейсом OLEX2 [16]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездник* (за исключением атомов водорода групп OH и NH_2 , уточненных независимо в изотропном приближении). Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2141734 и CCDC 213336 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Кристаллографические данные соединения **2c**. Моноклинная сингония, пространственная группа $C2/c$, $C_{21}H_{21}N_7O_9 \cdot C_2H_6O$, M 561.51, a 38.765(12) Å, b 12.1453(15) Å, c 11.3988(18) Å, β 95.72(2)°, V

Антиноцицептивная активность синтезированных соединений **2a**, **b**, **d** и **3a** в концентрациях 50 мг/кг

Соединение	Время оборонительного рефлекса на пике действия ^a , с
2a	19.94±0.68
2b	20.88±0.44)
2d	21.60±0,68
3a	24.60±0.98)
Метамизол натрия ^b	16.60±3.40 ($p < 0.1$)
Контроль ^c	10.78±0.34

^a Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$

^b В дозе 93 мг/кг (ED_{50})

^c 2%-ный крахмальный раствор

5340(2) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.397 г·см⁻³, μ 0.111 см⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0693 [для 4195 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2043 (для всех 6534 независимых отражений, R_{int} 0.0678), S 1.035.

Кристаллографические данные соединения **3b**. Моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $C_{21}H_{21}N_3O_3$, M 363.41, a 11.109(2) Å, b 14.677(2) Å, c 12.287(2) Å, β 110.00(2)°, V 1882.6(6) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.282 г·см⁻³, μ 0.087 см⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0521 [для 2970 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1529 (для всех 4378 независимых отражений, R_{int} 0.0349), S 1.039.

2-Арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1a–g** получали по известной методике [17].

4-Гидрокси-4-метил-2-(*n*-толил)-6-(2-тозилгидразоно)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2a). К раствору 1 г (0.003 моль) 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-*n*-толилциклогексан-1,3-дикарбоксамида (**1a**) в 35 мл 95%-ного этилового спирта добавляли 0.74 г (20%-ный избыток) тозилгидразида (97%, Sigma-Aldrich). Реакционную смесь кипятили 6 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.24 г (36%), т.пл. 240–242°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3492 (ОН), 3447, 3316, 3277, 3177 (NH), 1685, 1657 (CON, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.23 с (3H, CH₃), 2.10 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.26 с (3H, 4-CH₃C₆H₄), 2.42 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.45 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 2.55 д (1H, C³H, J 12.0 Гц), 3.46 д (1H, C¹H, J 12.0 Гц), 3.65 т (1H, C²H, J 12.0 Гц), 4.63 с (1H, OH), 6.48 д (2H, 4-CH₃C₆H₄, J 8.0 Гц), 6.90 д (2H, 4-CH₃C₆H₄, J 8.0 Гц), 6.95 с (1H, NH₂), 7.00 с (1H, NH₂), 7.47 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 7.67 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 10.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.63, 21.17, 28.01, 57.65, 69.23, 103.84, 127.50, 127.66, 128.27, 129.70, 132.70, 134.87, 137.53, 145.20, 160.36, 164.95, 174.45. Найдено, %: C 58.39; H 5.92; N 11.82. C₂₃H₂₈N₄O₅S. Вычислено, %: C 58.46; H 5.97; N 11.86.

Соединение **2b** получали аналогично из 0.003 моль (1 г) соединения **1b**.

2-(4-Бромфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-(2-тозилгидразоно)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2b). Выход 0.3 г (21%), т.пл. 226–228°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3490 (ОН), 3384, 3223 (NH), 1670, 1649 (CON, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.20 с (3H, CH₃), 1.89 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.38 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 2.62 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.99 д (1H, C³H, J 12.0 Гц), 3.35 д (1H, C¹H, J 12.0 Гц), 3.59 т (1H, C²H, J 12.0 Гц), 4.88 с (1H, OH), 6.60 с (1H, NH₂), 6.85 с (2H, NH₂), 7.08 с (1H, NH₂), 7.15 д (2H, 4-BrC₆H₄, J 8.0 Гц), 7.33 д (2H, 4-BrC₆H₄, J 8.0 Гц), 7.40 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 7.76 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 10.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.00, 28.70, 43.60, 55.22, 55.86, 70.59, 119.40, 127.72, 129.06, 130.44, 130.80, 136.43, 140.46, 142.69, 156.04, 169.76, 174.56. Найдено, %: C 49.09; H 4.62; N 10.42. C₂₂H₂₅BrN₄O₅S. Вычислено, %: C 49.17; H 4.69; N 10.43.

4-Гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]-2-(3-нитрофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2c). К раствору 1 г (0.003 моль) 4-гидрокси-4-метил-2-(3-нитрофенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида **1c** в 30 мл 95%-ного этилового спирта добавляли 0.71 г (20%-ный избыток) *N*-(2,4-динитрофенил)гидразида (98%, Россия) и 0.6 мл (2 об %) ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 4.5 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.8 г (52%), т.пл. 223–225°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3503 (ОН), 3377, 3329 (NH), 1691, 1659 (CON, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35 с (3H, CH₃), 2.45 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.93 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.99 д (1H, C³H, J 12.0 Гц), 3.79 д (1H, C¹H, J 12.0 Гц), 3.90 т (1H, C²H, J 12.0 Гц), 5.18 с (1H, OH), 6.79 с (1H, NH₂), 6.97 с (1H, NH₂), 7.25 с (2H, NH₂), 7.61 т (1H, C₆H₃, J 8.0 Гц), 7.78 д (2H, 3-NO₂C₆H₄, J 12.0 Гц), 8.09 д (1H, 3-NO₂C₆H₄, J 8.0 Гц), 8.18 с (1H, 3-NO₂C₆H₄), 8.38 д (1H, C₆H₃, J 12.0 Гц), 8.90 с (1H, C₆H₃), 11.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.50, 28.66, 44.79, 55.51, 55.74, 56.01, 71.41, 115.81, 121.71, 123.04, 129.19, 129.27, 129.96, 135.83, 137.07, 143.18, 144.97, 147.55, 157.65, 169.59, 174.04. Найдено, %: C 48.89; H 4.07; N 18.98. C₂₁H₂₁N₇O₉. Вычислено, %: C 48.93; H 4.11; N 19.02.

Соединения **2d**, **e** получали аналогично из 0.003 моль (1 г) соединений **1d** и **1e**.

4-Гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]-2-(4-метоксикарбонилфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2d). Выход 0.37 г (28%), т.пл. 225–227°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 с (3H, CH_3), 2.43 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.86 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 3.71 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.80 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.91 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.16 с (1H, OH), 6.71 с (1H, NH_2), 6.94 с (1H, NH_2), 7.17 с (2H, NH), 7.43 д (2H, 4- $\text{COOCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 7.77 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 7.86 д (2H, 4- $\text{COOCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 8.39 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 8.89 с (1H, C_6H_3), 11.06 с (1H, NH). Найдено, %: C 52.19; H 4.57; N 15.86. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_9$. Вычислено, %: C 52.27; H 4.58; N 15.90.

4-Гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]-2-(4-хлорофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2e). Выход 0.72 г (48%), т.пл. 195–197°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 с (3H, CH_3), 2.36 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.80 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.89 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.62 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.81 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.17 с (1H, OH), 6.67 с (1H, NH_2), 6.72 с (1H, NH_2), 6.96 с (2H, NH), 7.25 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 7.31 д (2H, 4- ClC_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.76 д (2H, 4- ClC_6H_4 , J 8.0 Гц), 8.42 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 8.77 с (1H, C_6H_3), 10.99 с (1H, NH). Найдено, %: C 49.89; H 4.07; N 16.56. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_7$. Вычислено, %: C 49.96; H 4.19; N 16.65.

6-Гидрокси-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-оксо-2-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-индазол-5-карбоксамид (3a). К 1 г (0,003 моль) 4-гидрокси-4-метил-2-(3-нитрофенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид **1f** в 30 мл 95%-ного этилового спирта по каплям прибавляли 0.35 мл (20%-ный избыток) фенилгидразина (97%, Acros Organics). Реакционную смесь кипятили в течение 4.5 ч, затем охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.30 г (26%), т.пл. 190–192°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456 (OH), 3306 (NH), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 с (3H, CH_3), 1.99 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.79 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 3.52 д (1H, C^5H , J 10.2 Гц), 3.81 д (1H, C^4H , J 10.1 Гц), 4.96 с (1H, OH), 6.94 с,

7.24 с (2H, CONH_2), 6.65–6.68 м (1H, Ph), 7.07–7.13 м (4H, Ar), 7.57 т (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 7.69 д (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 8.06 д (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 8.11 с (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 10.66 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.39; H 5.32; N 13.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 61.45; H 5.40; N 13.65.

Соединение **3b** получали аналогично из 0.003 моль (1 г) соединения **1g**.

6-Гидрокси-6-метил-3-оксо-2,4-дифенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-индазол-5-карбоксамид (3b). Выход 0.71 г (65%), т.пл. 276–278°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3462 (OH), 3303 (NH), 1670 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 с (3H, CH_3), 2.42 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.72 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 3.47 д (1H, C^5H , J 10.0 Гц), 3.93 д (1H, C^4H , J 10.0 Гц), 4.74 с (1H, OH), 7.05 с (2H, NH_2), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5), 7.39–7.68 м (5H, C_6H_5), 10.71 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.99; H 6.32; N 11.42. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.02; H 6.34; N 11.50.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности проводили на белых нелинейных мышцах (самках) массой 18–22 г методом термического раздражения «горячая пластина» [18]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр) EH-01 Orchid Scientific (Индия).

Исследуемые вещества вводили внутривентриально в концентрации 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластину [19]. В опытах использовали животных с исходным латентным действием оборонительного рефлекса не более 40 с. Показателем ноцицепции служила длительность пребывания животного на горячей пластине до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, прыжков, отдергивания задних лап), измеряемая в секундах. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Эффект оценивали через 0.5, 1 и 2 ч после введения соединений. Контрольной группе животных вводили 2%-ный крахмальный раствор, в качестве препарата сравнения исполь-

зовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг, соответствующей ED_{50} по тесту «горячая пластина». Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Фишера–Стьюдента.

Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [20].

Исследования выполнены в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией замещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с тозилгидразидом, 2,4-динитрофенилгидразином и фенилгидразином в этаноле получены новые производные гидразонов и 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индазолов. Все изученные соединения – перспективная группа органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания новых лекарственных средств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Махмудов Рамиз Рагибович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rollas S., Gulerman N., Erdeniz H. *Farmaco*. **2002**, *57*, 171–174. doi 10.1016/S0014-827X(01)01192-2
- Secci D., Bizzarri B., Bolasco A., Carradori S., D'Ascenzio M., Rivanera D., Mari E., Polletta L., Zicari A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 246–253. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.006
- Amirthaganesan S., Aridoss G., Park K.S., Lim K.T., Jeong Y.T. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1135–1142. doi 10.5012/bkcs.2010.31.5.1135
- Dandawate P., Khan E., Padhye S., Gaba H., Sinha S., Deshpande J., wamy K.V., Khetmalas M., Ahmad A., Sarkar F.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3104–3108. doi 10.1016/j.bmcl.2012.03.060
- Ghodse A.H., Galea S. *Side Effects Drugs Annual*. **2011**, *33*, 205–239. doi 10.1016/B978-0-444-53741-6.00008-8
- Сорокин В.В., Кривенько А.П., Виноградова Н.А., Плотников О.П. *Хим.-фарм. ж.* **2001**, *35*, 24–26. [Sorokin V.V., Kriven'ko A.P., Vinogradova N.A., Plotnikov O.P. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 488–490.] doi 10.1023/A:1014090608261
- Jain J., Kumar Y., Sinha R., Kumar R., Stables J. *Med. Chem.* **2011**, *7*, 56–61. doi 10.2174/157340611794072689
- Guglielmotti A., Capezzone de Joannon A., Cazzolla N., Marchetti M., Soldo L., Cavallo G., Pinza M. *Pharmacol. Res.* **1995**, *32*, 369–373. doi 10.1016/S1043-6618(05)80042-8
- Said M.M., Ahmed A.A.E., El-Alfy A.T. *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 1194. doi 10.1007/BF02975880
- Гейн В.Л., Носова Н.В., Лежнина Д.Д., Гейн О.Н., Воронина Н.В., Старовойтова М.О., Дмитриев М.В. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 68–75. [Gein V.L., Nosova N.V., Lezhnina D.D., Gein O.N., Voronina N.V., Starovoytova M.O., Dmitriev M.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 57–63.] doi 10.31857/S0044460X21010066
- Носова Н.В., Лежнина Д.Д., Рубцова Д.Д., Гейн В.Л. *Бул. сообщ.* **2020**, *63*, 31–34. [Nosova N.V., Lezhnina D.D., Rubtsova D.D., Gein V.L. *Butlerov Comm.* **2020**, *63*, 31–34.] doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-63-9-31
- Усова Е.Б., Лысенко Л.И., Крапивин Г.Д., Заводник В.Е., Кульневич В.Г. *ХГС*. **1997**, *11*, 1459–1465. [Usova E.B., Lysenko L.I., Krapivin G.D., Zavodnik V.E., Kul'nevich V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 1259–1265.] doi 10.1007/BF02320324
- CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

17. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1592–1596. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
18. Eddy N.B., Leimbach D.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**, *107*, 385.
19. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ.* М.: Гриф и К, **2012**. Ч. 1.
20. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* Л.: Медгиз, **1963**.

Interaction of 6-Oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with Binucleophilic Reagents. Antinociceptive Activity of the Obtained Hydrazones and 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-indazoles

V. L. Gein^{a, *}, D. D. Lezhnina^a, N. V. Nosova^a, R.R. Makhmudov^{b, c}, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

^c Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, ul. Monastyrskaya, 82, Perm, 614045 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received February 1, 2022; revised February 12, 2022; accepted February 14, 2022

Novel hydrazones and hexahydro-1H-indazole-5-carboxamides were obtained via the reaction of 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with tosylhydrazide, 2,4-dinitrophenylhydrazine and phenylhydrazine, respectively. The structures of the products was proved using IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, X-rays analysis. The synthesized compounds were tested for antinociceptive activity.

Keywords: 6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides, tosylhydrazide, 2,4-dinitrophenylhydrazine, phenylhydrazine, hydrazones, hexahydro-1H-indazole-5-carboxamides, antinociceptive activity

СИНТЕЗ ДИПЕПТИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АБИЕТИНОВОЙ, МАЛЕОПИМАРОВОЙ И ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ

© 2022 г. Е. В. Третьякова*

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

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 13.03.2022 г.

Осуществлен синтез новых дипептидных производных абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот в результате их конъюгации с хиральными аминами, полученными конденсацией бензиламина с *N*-защищенными хлорангидридами L-аминокислот с последующим гидразиолизом.

Ключевые слова: дитерпеноиды, абиетиновая кислота, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, дигидрохинопимаровая кислота, дипептиды

DOI: 10.31857/S0514749222110088, **EDN:** LSQMNN

ВВЕДЕНИЕ

Смоляные (дитерпеновые) кислоты привлекают внимание как объекты трансформаций ввиду их доступности, а также высокой фармакологической активности их полусинтетических производных. Так, многие модифицированные по карбоксильной группе азотсодержащие производные абиетиновой и левопимаровой кислот и их диеновых аддуктов, легко выделяемых из сосновой живицы *Pinus Silvestris*, демонстрируют широкий спектр биологических свойств, включающих противоязвенную, противомикробную, противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую и цитотоксическую активность [1–3]. Амиды дигидрохинопимаровой и малеопимаровой кислот, содержащие фрагменты L-аминокислот, показали низкую токсичность и высокую активность в отношении репликации нуклеиновой кислоты HCV и вируса папилломы человека (штамм HPV-11) [4], а конъюгаты дигидрохинопимаровой кислоты с алифатическими алканполиаминами проявили выраженную антибактериальную активность в от-

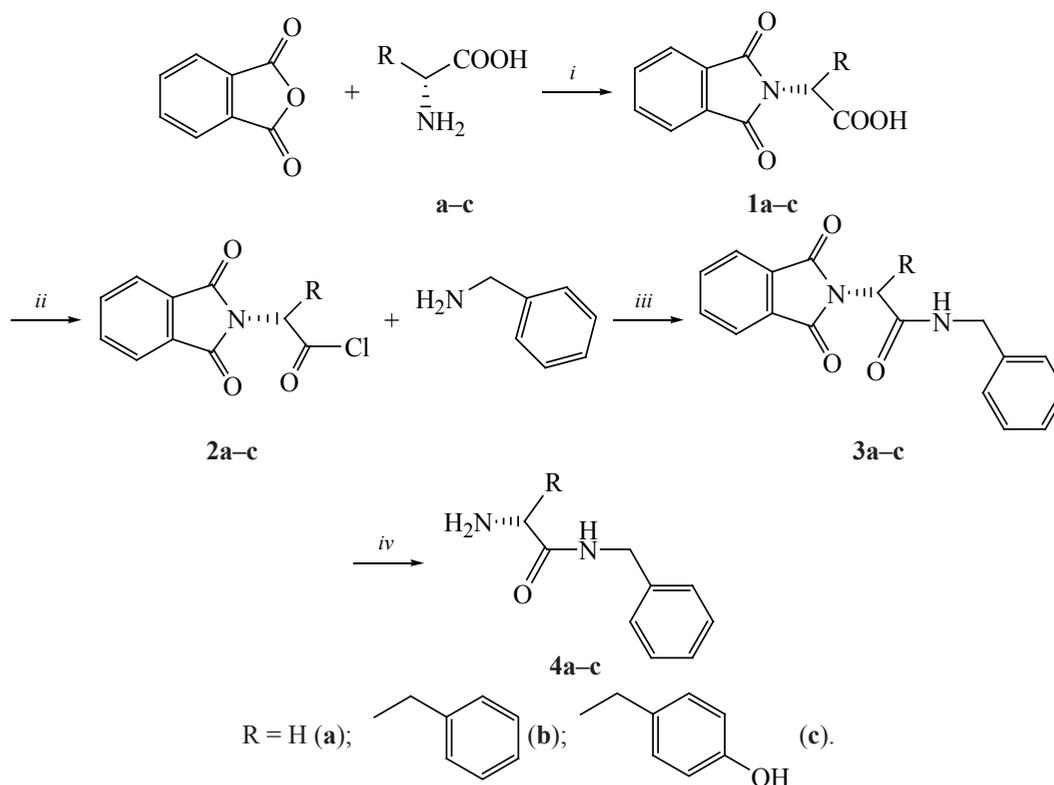
ношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка и фунгицидные свойства [5].

В продолжение работ по модификации карбоксильной группы дитерпеновых кислот в настоящей работе нами осуществлен синтез новых хиральных дипептидных производных в результате конъюгации абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот с аминами, полученными конденсацией бензиламина с *N*-защищенными хлорангидридами L-аминокислот с последующим гидразиолизом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дипептидные производные абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот получали их конъюгацией с предварительно синтезированными хиральными аминами по описанному в литературе методу в результате конденсации бензиламина с *N*-защищенными хлорангидридами L-аминокислот с последующим гидразиолизом [6]. Так, реакцией фталевого ангидрида с аминокислотами (глицином, L-фенилаланином и L-тиро-

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, 180°C; *ii*, SOCl₂, петролейный эфир, 60°C, 3 ч; *iii*, Et₃N, CH₂Cl₂, 24ч; *iv*, N₂H₄·H₂O, EtOH, 24 ч.

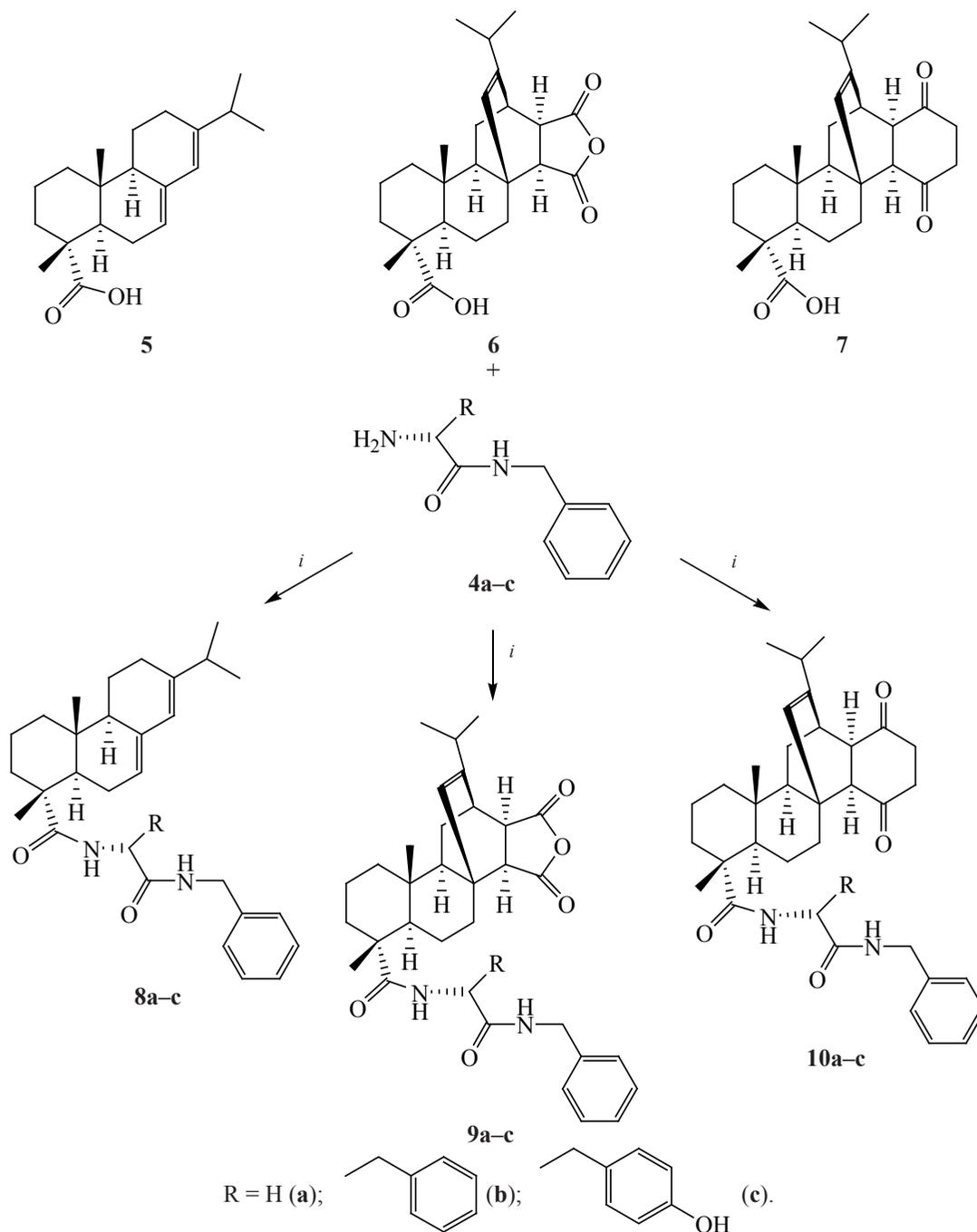
зином) без растворителя при 180°C осуществлен синтез промежуточных продуктов **1a–c**, реакцией которых с хлористым тиоилом при 60°C в течение 3 ч получены соответствующие хлорангидриды **2a–c**. Соединения **2a–c** сразу вводили в реакцию с бензиламином в среде хлористого метилена при комнатной температуре в присутствии каталитического количества триэтиламина. В результате после перекристаллизации из смеси хлористый метилен–диэтиловый эфир получены производные **3a–c**. Снятие фталильной защиты осуществляли взаимодействием соединений **3a–c** с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакция протекала с образованием белого осадка фталевого ангидрида, который отфильтровывали, маточный раствор, содержащий целевые продукты **4a–c**, упаривали и остаток перекристаллизовывали из воды (схема 1).

Конъюгацию дитерпеновых кислот с аминами **4a–c** осуществляли карбодиимидным методом при взаимодействии абиетиновой (**5**), малеопимаровой (**6**) и дигидрохинопимаровой (**7**) кислот с соответ-

ствующими аминами **4a–c** в среде сухого хлористого метилена при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. В качестве дегидратирующего средства при образовании пептидной связи использовали *N,N*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) и 1-гидроксибензотриазол (HOBT). В результате синтезированы соответствующие дипептидные производные абиетиновой **8a–c**, малеопимаровой **9a–c** и дигидрохинопимаровой **10a–c** кислот с выходами 63–85% после очистки колоночной хроматографией (схема 2).

Строение синтезированных соединений **8a–c**, **9a–c** и **10a–c** подтверждали комплексом спектральных исследований, включая спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию. Молекулярные ионные пики соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ¹H соединений **8a–c** и **10a–c** наблюдаются сигналы двух NH-групп в виде уширенных сигналов в области δ 7.88–8.08 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C сигналы C=O групп концевых аминокислотных остатков дипептидной цепи находятся в области δ

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, DCC, HOBT, CH₂Cl₂ (сух), Et₃N, 0°C, 8–10 ч.

168.01–171.12 м.д., групп CONH – при δ 174.51–178.72 м.д. Сигналы протонов ароматических остатков резонируют в области δ 6.69–7.90 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на микрошлифе «Voetius». Оптическое поглощение

измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 1:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в тече-

ние 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Синтез хиральных аминов **4a–c** для пептидной конъюгации осуществляли согласно методу [6]. Абиетиновую (**5**), малеопимаровую (**6**) и дигидрохинопимаровую (**7**) кислоты получали согласно методам [7–9].

Дипептидные производные дитерпеновых кислот 8a–c–10a–c (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору 1 ммоль дитерпеновой кислоты **5–7** (0.30 г абиетиновой кислоты **5** или 0.40 г малеопимаровой кислоты **6** или 0.41 г дигидрохинопимаровой кислоты **7**) в 10 мл сухого CH₂Cl₂ добавляли 1.2 ммоль соответствующего хирального амина **4a–c** (0.20 г для **4a**, 0.31 г для **4b**, 0.32 г для **4c**), 0.2 мл (2 ммоль) Et₃N, 0.3 г (1.43 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида и 0.18 г (1.2 ммоль) 1-гидроксибензотриазола. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем 8–10 ч при комнатной температуре, убирали в холодильник на 6–8 ч, выпавший осадок *N,N*-дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя последовательно системой растворителей петролейный эфир–этилацетат, 40:1, 20:1, 4:1.

***N*-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-карбоксамид (8a).** Выход 0.32 г (71%). *R*_f 0.51, т.пл. 119–120°C. [α]_D²⁰ +10.0° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95 с (3H, H¹⁸), 1.04 д (3H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 1.06 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.15–1.30 м (4H, H¹, H³), 1.40 с (3H, H¹⁹), 1.55–2.10 м (9H, H², H⁵, H⁶, H¹¹, H¹²), 2.28–2.34 м (2H, H⁹, H¹⁴), 3.80 уш.с (2H, H¹), 4.62 уш.с (2H, H³), 5.25 с (1H, H⁷), 5.70 с (1H, H¹⁷),

7.30–7.42 м (5H, H^{5'}, H^{5''}, H^{6'}, H^{6''}, H^{7'}), 7.88 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), д, м.д.: 16.69 (C¹⁸), 18.91 (C²), 19.55 (C¹⁹), 21.07 (C¹⁵), 22.41 (C¹⁶), 23.35 (C¹¹), 27.46 (C⁶), 34.20 (C¹²), 34.85 (C¹⁴), 37.73 (C³), 40.23 (C¹), 41.99 (C⁴), 44.75 (C^{3'}), 47.03 (C⁹), 50.05 (C^{1'}), 53.11 (C¹⁰), 55.05 (C⁵), 119.47 (C⁷), 121.12 (C¹⁷), 126.88 (C^{5'}, C^{5''}), 127.15 (C^{7'}), 128.92 (C^{6'}, C^{6''}), 134.68 (C⁸), 136.99 (C^{4'}), 145.21 (C¹³), 170.02 (C^{2'}), 177.31 (C²⁰). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 449.4 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 77.64; Н 8.99; N 6.24. C₂₉H₄₀N₂O₂. Вычислено, %: С 77.86; Н 8.85; N 6.35. *M* 448.6.

***N*-[1-(Бензиламино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-карбоксамид (8b).** Выход 0.37 г (68%). *R*_f 0.51, т.пл. 131–133°C. [α]_D²⁰ +43.0° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93 с (3H, H¹⁸), 1.06 д (3H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 1.07 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.10–1.31 м (4H, H¹, H³), 1.45 с (3H, H¹⁹), 1.55–2.12 м (9H, H², H⁵, H⁶, H¹¹, H¹²), 2.28–2.40 м (2H, H⁹, H¹⁴), 3.68–3.71 м (2H, H⁸), 4.74 уш.с (3H, H¹, H³), 5.30 с (1H, H⁷), 5.75 с (1H, H¹⁷), 7.30–7.42 м (5H, H^{10'}, H^{10''}, H^{11'}, H^{11''}, H^{12'}), 7.70–7.90 м (5H, H^{5'}, H^{5''}, H^{6'}, H^{6''}, H^{7'}), 8.00 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), д, м.д.: 16.77 (C¹⁸), 18.91 (C²), 19.55 (C¹⁹), 21.07 (C¹⁵), 22.41 (C¹⁶), 23.32 (C¹¹), 27.46 (C⁶), 34.20 (C¹²), 34.85 (C¹⁴), 37.73 (C³), 38.01 (H⁸), 40.23 (C¹), 41.99 (C⁴), 45.13 (C^{3'}), 47.03 (C⁹), 53.69 (C¹⁰), 57.05 (C⁵), 65.15 (C^{1'}), 120.11 (C⁷), 122.51 (C¹⁷), 125.99 (C^{12'}), 126.74 (C^{5'}, C^{5''}), 127.15 (C^{7'}), 127.65 (C^{11'}, C^{11''}), 128.92 (C^{6'}, C^{6''}), 129.05 (C^{10'}, C^{10''}), 133.78 (C⁸), 136.09 (C^{9'}), 136.77 (C^{4'}), 145.20 (C¹³), 168.18 (C^{2'}), 177.35 (C²⁰). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 539.5 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 80.14; Н 8.60; N 5.25. C₃₆H₄₆N₂O₂. Вычислено, %: С 80.26; Н 8.61; N 5.20. *M* 538.8.

***N*-[1-(Бензиламино)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-карбоксамид (8c).** Выход 0.35 г (63%). *R*_f 0.51, т.пл. 127–129°C. [α]_D²⁰ +6.7° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93 с (3H, H¹⁸), 1.05 д (3H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 1.07 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.12–1.31 м (4H, H¹, H³), 1.43 с (3H, H¹⁹), 1.55–2.12 м (9H, H², H⁵, H⁶, H¹¹, H¹²), 2.28–2.38 м (2H, H⁹, H¹⁴), 3.73–3.75 м (2H, H⁸), 4.83 уш.с (3H, H¹, H³), 5.28 с (1H, H⁷), 5.74 с (1H, H¹⁷), 7.28–7.42 м (4H,

$H^{10'}$, $H^{10''}$, $H^{11'}$, $H^{11''}$), 7.68–7.89 м ($5H$, H^5 , $H^{5''}$, H^6 , $H^{6''}$, H^7), 8.00 уш.с ($3H$, $2NH$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), д, м.д.: 16.88 (C^{18}), 18.89 (C^2), 19.64 (C^{19}), 21.07 (C^{15}), 22.44 (C^{16}), 23.27 (C^{11}), 27.46 (C^6), 34.18 (C^{12}), 34.83 (C^{14}), 37.72 (C^3), 37.89 (H^8), 40.09 (C^1), 41.64 (C^4), 42.28 (C^3'), 46.67 (C^9), 53.74 (C^{10}), 57.12 (C^5), 66.73 (C^1'), 116.21 ($C^{11'}$, $C^{11''}$), 120.55 (C^7), 122.47 (C^{17}), 123.32 (C^5' , C^5''), 127.79 (C^7'), 128.64 (C^6' , C^6''), 132.09 (C^8), 133.99 ($C^{10'}$, $C^{10''}$), 135.45 (C^9'), 136.34 (C^4'), 145.03 (C^{13}), 149.99 (C^{12}), 168.01 (C^2'), 177.29 (C^{20}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 555.7 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 77.94; Н 8.36; N 5.05. $C_{36}H_{46}N_2O_3$. Вычислено, %: С 77.96; Н 8.40; N 5.15. M 554.8.

***N*-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1*H*-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (9а)**. Выход 0.42 г (77%). R_f 0.65, т.пл. 112–114°C. $[\alpha]_D^{20} +32.3^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.59 с ($3H$, H^{20}), 0.65–0.90 м ($3H$, H^{1ax} , H^2), 0.93 д ($3H$, H^{18} , J 6.9 Гц), 0.98 д ($3H$, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.23 с ($3H$, H^{21}), 1.20–1.81 м ($11H$, H^{1eq} , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^9 , H^{11}), 2.25 д ($1H$, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.43 д.т ($1H$, H^{16} , J 3.0, 14.0 Гц), 2.69 д ($1H$, H^{15} , J 8.4 Гц), 3.08 д ($1H$, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.77 с ($2H$, H^1), 4.42 уш.с ($2H$, H^3'), 5.53 с ($1H$, H^{14}), 7.05–7.32 м ($5H$, H^5' , $H^{5''}$, H^6' , $H^{6''}$, H^7'), 7.95 уш.с ($2H$, $2NH$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.6 (C^{20}), 18.89 (C^{21}), 19.58 (C^2), 19.64 (C^{18}), 20.61 (C^{19}), 21.81 (C^6), 27.00 (C^{11}), 27.16 (C^{17}), 33.96 (C^7), 34.18 (C^{12}), 35.95 (C^3), 37.79 (C^1), 38.38 (C^{10}), 40.78 (C^8), 40.89 (C^{15}), 42.26 (C^3'), 42.50 (C^4), 48.32 (C^9), 49.85 (C^1'), 51.30 (C^5), 53.16 (C^{16}), 120.44 (C^{14}), 124.91 (C^6' , C^6''), 128.56 (C^7'), 128.94 (C^5' , C^5''), 143.33 (C^4'), 148.39 (C^{13}), 171.12 (C^2'), 172.77 (C^{23}), 172.92 (C^{24}), 174.57 (C^{22}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 547.1 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 72.50; Н 7.74; N 5.12. $C_{33}H_{42}N_2O_5$. Вычислено, %: С 72.35; Н 7.64; N 5.03. M 546.7.

***N*-[1-(Бензиламино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1*H*-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (9б)**. Выход 0.53 г (83%). R_f 0.68, т.пл. 117–119°C. $[\alpha]_D^{20} +6.1^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.60 с ($3H$, H^{20}), 0.65–0.90 м ($3H$, H^{1ax} , H^2), 0.93 д ($3H$, H^{18} , J 6.9 Гц), 0.98 д

($3H$, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.25 с ($3H$, H^{21}), 1.28–1.80 м ($11H$, H^{1eq} , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^9 , H^{11}), 2.25 д ($1H$, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.45 д.т ($1H$, H^{16} , J 3.0, 14.0 Гц), 2.70 д ($1H$, H^{15} , J 8.4 Гц), 3.18 д ($1H$, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.63 с ($2H$, H^8), 4.85 уш.с ($3H$, H^1 , H^3'), 5.56 с ($1H$, H^{14}), 7.33–7.35 м ($5H$, H^5' , $H^{5''}$, H^6' , $H^{6''}$, H^7'), 7.42–7.45 м ($3H$, $H^{10'}$, $H^{10''}$, $H^{12'}$), 7.55–7.57 м ($2H$, $H^{11'}$, $H^{11''}$), 8.05 уш.с ($2H$, $2NH$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.87 (C^{20}), 16.73 (C^{21}), 16.80 (C^2), 19.97 (C^{18}), 20.58 (C^{19}), 22.22 (C^6), 27.21 (C^{11}), 29.69 (C^{17}), 32.79 (C^7), 34.59 (C^{12}), 35.61 (C^3), 36.73 (C^1), 37.65 (C^{10}), 37.83 (C^8), 40.39 (C^8), 40.45 (C^{15}), 45.56 (C^3'), 47.64 (C^4), 49.27 (C^9), 52.95 (C^5), 53.12 (C^{16}), 65.85 (C^1), 120.59 (C^{14}), 123.33 ($C^{12'}$), 124.86 (C^5' , C^5''), 124.93 ($C^{11'}$, $C^{11''}$), 128.61 (C^7'), 128.67 (C^6' , C^6''), 128.86 ($C^{10'}$, $C^{10''}$), 134.01 (C^9'), 143.57 (C^4'), 148.47 (C^{13}), 168.92 (C^2'), 170.95 (C^{23}), 172.60 (C^{24}), 174.51 (C^{22}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 637.5 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.44; Н 7.60; N 4.40. $C_{40}H_{48}N_2O_5$. Вычислено, %: С 75.43; Н 7.55; N 4.44. M 636.8.

***N*-[1-(Бензиламино)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1*H*-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (9с)**. Выход 0.55 г (85%). R_f 0.68, т.пл. 109–111°C. $[\alpha]_D^{20} +55.9^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), д, м.д.: 0.61 с ($3H$, H^{20}), 0.65–0.90 м ($3H$, H^{1ax} , H^2), 0.93 д ($3H$, H^{18} , J 6.9 Гц), 0.99 д ($3H$, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.21 с ($3H$, H^{21}), 1.25–1.80 м ($11H$, H^{1eq} , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^9 , H^{11}), 2.25 д ($1H$, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.45 д.т ($1H$, H^{16} , J 3.0, 14.0 Гц), 2.70 д ($1H$, H^{15} , J 8.4 Гц), 3.20 д ($1H$, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.60 с ($2H$, H^8), 4.80 уш.с ($3H$, H^1 , H^3'), 5.59 с ($1H$, H^{14}), 6.69–6.72 м ($2H$, $H^{11'}$, $H^{11''}$), 6.99–7.01 м ($2H$, $H^{10'}$, $H^{10''}$), 7.33–7.35 м ($5H$, H^5' , $H^{5''}$, H^6' , $H^{6''}$, H^7'), 8.08 уш.с ($3H$, $2NH$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.90 (C^{20}), 16.80 (C^{21}), 16.95 (C^2), 20.01 (C^{18}), 20.61 (C^{19}), 22.25 (C^6), 27.21 (C^{11}), 29.71 (C^{17}), 32.90 (C^7), 34.77 (C^{12}), 35.61 (C^3), 36.73 (C^1), 37.65 (C^{10}), 37.89 (C^8), 40.40 (C^8), 40.45 (C^{15}), 44.56 (C^3'), 47.64 (C^4), 49.27 (C^9), 52.95 (C^5), 53.12 (C^{16}), 66.05 (C^1), 118.22 ($C^{11'}$, $C^{11''}$), 121.19 (C^{14}), 125.02 (C^5' , C^5''), 128.00 (C^7'), 128.88 (C^6' , C^6''), 129.97 ($C^{10'}$, $C^{10''}$), 136.27 (C^4'), 138.58 (C^9'), 148.56 (C^{13}), 151.33 ($C^{12'}$), 169.11 (C^2'), 172.05 (C^{23}), 172.60 (C^{24}), 175.55 (C^{22}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 653.3 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 73.59; Н 7.41; N 2.49. $C_{40}H_{48}N_2O_6$. Вычислено, %: С 73.63; Н 7.48; N 2.50. M 652.8.

***N*-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1*H*-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (10а).** Выход 0.41 г (73%). R_f 0.65, т.пл. 115–117°C. $[\alpha]_D^{20} +81.0^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H^{18}), 0.81–0.98 м (2H, H^6), 0.95 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 0.97 д (3H, H^{17} , J 6.8 Гц), 1.23 с (3H, H^{19}), 1.18–1.69 м (12H, H^5 , H^{6b} , H^8 , H^9 , H^{10} , H^{10b} , H^{11}), 2.39–2.60 м (5H, H^2 , H^3 , H^{15}), 2.80 д (1H, H^{1a} , J 2.2 Гц), 3.18–3.20 м (2H, H^{4a} , H^{12}), 3.80 с (2H, H^1), 4.45 уш.с (2H, H^3), 5.53 с (1H, H^{14}), 7.05–7.32 м (5H, H^5 , H^6 , H^7), 8.02 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.11 (C^{17}), 17.94 (C^{16}), 17.97 (C^{18}), 18.75 (C^9), 19.93 (C^6), 20.78 (C^{19}), 20.81 (C^{11}), 21.87 (C^{15}), 27.58 (C^5), 32.89 (C^8), 33.42 (C^{4b}), 34.02 (C^{10}), 37.30 (C^{10a}), 38.51 (C^{12}), 38.89 (C^7), 41.32 (C^{6b}), 41.37 (C^{10b}), 44.77 (C^3), 46.60 (C^{1a}), 49.34 (C^2), 50.01 (C^1), 54.97 (C^3), 56.19 (C^{4a}), 125.64 (C^{14}), 126.90 (C^5 , C^{5b}), 127.28 (C^7), 129.12 (C^6 , C^{6b}), 137.03 (C^{4c}), 149.49 (C^{13}), 169.02 (C^2), 178.48 (C^{20}), 209.27 (C^4), 210.59 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 559.7 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 75.23; H 8.30; N 5.01. $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75.25; H 8.35; N 5.02. M 558.8.

***N*-[1-(Бензиламино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1*H*-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (10b).** Выход 0.51 г (79%). R_f 0.65, т.пл. 106–108°C. $[\alpha]_D^{20} +3.0^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.60 с (3H, H^{18}), 0.80–0.95 м (2H, H^6), 0.95 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{17} , J 6.8 Гц), 1.20 с (3H, H^{19}), 1.23–1.69 м (12H, H^5 , H^{6b} , H^8 , H^9 , H^{10} , H^{10b} , H^{11}), 2.40–2.60 м (5H, H^2 , H^3 , H^{15}), 2.80 д (1H, H^{1a} , J 2.2 Гц), 3.18–3.20 м (2H, H^{4a} , H^{12}), 3.65 уш.с (2H, H^8), 4.80 уш.с (3H, H^1 , H^3), 5.56 с (1H, H^{14}), 7.35–7.37 м (5H, H^5 , H^6 , H^7), 7.40–7.43 м (3H, H^{10c} , H^{10d} , H^{12c}), 7.55–7.58 м (2H, H^{11c} , H^{11d}), 8.02 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.02 (C^{17}), 17.35 (C^{16}), 17.88 (C^{18}), 18.70 (C^9), 20.02 (C^6), 20.78 (C^{19}), 20.81 (C^{11}), 21.87 (C^{15}), 27.58 (C^5), 32.89 (C^8), 33.42 (C^{4b}), 34.02 (C^{10}), 37.30 (C^{10a}), 37.55 (C^8), 38.51 (C^{12}), 38.89 (C^7), 41.32 (C^{6b}), 41.37 (C^{10b}), 45.99 (C^3), 46.63 (C^{1a}), 49.12 (C^2), 55.06 (C^3), 56.20 (C^{4a}), 66.81 (C^1), 123.40 (C^{12c}), 124.90 (C^5 , C^{5b}), 124.95 (C^{11c} , C^{11d}), 125.74 (C^{14}), 128.65 (C^7), 128.89 (C^6 , C^{6b}),

129.18 (C^{10c} , C^{10d}), 134.55 (C^9), 143.60 (C^4), 148.50 (C^{13}), 169.12 (C^2), 178.11 (C^{20}), 209.40 (C^4), 210.09 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 649.3 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 77.74; H 8.08; N 4.32. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 77.70; H 8.05; N 4.30. M 648.9.

***N*-[1-(Бензиламино)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1*H*-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (10с).** Выход 0.54 г (81%). R_f 0.65, т.пл. 121–123°C. $[\alpha]_D^{20} +11.0^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.60 с (3H, H^{18}), 0.80–0.95 м (2H, H^6), 0.95 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 0.99 д (3H, H^{17} , J 6.8 Гц), 1.16 с (3H, H^{19}), 1.20–1.65 м (12H, H^5 , H^{6b} , H^8 , H^9 , H^{10} , H^{10b} , H^{11}), 2.35–2.56 м (5H, H^2 , H^3 , H^{15}), 2.76 д (1H, H^{1a} , J 2.2 Гц), 3.20–3.24 м (2H, H^{4a} , H^{12}), 3.68–3.70 м (2H, H^8), 4.77 уш.с (3H, H^1 , H^3), 5.58 с (1H, H^{14}), 7.30–7.40 м (4H, H^{10c} , H^{10d} , H^{11c} , H^{11d}), 7.70–7.90 м (5H, H^5 , H^6 , H^7), 8.00 уш.с (3H, 2NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.76 (C^{17}), 17.01 (C^{16}), 17.88 (C^{18}), 18.70 (C^9), 20.02 (C^6), 20.78 (C^{19}), 20.81 (C^{11}), 21.87 (C^{15}), 27.58 (C^5), 32.89 (C^8), 33.42 (C^{4b}), 34.02 (C^{10}), 37.30 (C^{10a}), 37.33 (H^8), 38.51 (C^{12}), 39.02 (C^7), 41.32 (C^{6b}), 41.65 (C^{10b}), 42.78 (C^3), 46.97 (C^{1a}), 50.12 (C^2), 55.06 (C^3), 56.21 (C^{4a}), 64.25 (C^1), 119.03 (C^{11c} , C^{11d}), 123.77 (C^5 , C^{5b}), 125.80 (C^{14}), 128.01 (C^7), 128.88 (C^6 , C^{6b}), 134.13 (C^{10c} , C^{10d}), 135.80 (C^9), 136.99 (C^4), 148.65 (C^{13}), 151.22 (C^{12c}), 168.77 (C^2), 178.72 (C^{20}), 208.20 (C^4), 209.99 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 665.7 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 75.87; H 7.88; N 4.21. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 75.85; H 7.88; N 4.20. M 664.9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ синтеза дипептидных производных дитерпеновых кислот абиетанового ряда с использованием предварительно синтезированных хиральных аминов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № 1021062311392-9-1.4.1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ge J., Liu Z., Zhong Z., Wang L., Zhuo X., Li J., Jiang X., Ye X.-Y., Xie T., Bai R. *Bioorg. Chem.* **2022**, *124*, 105817. doi 10.1016/j.bioorg.2022.105817
2. Wardana A.P., Aminah N.S., Rosyda M., Abdjan M.I., Kristanti A.N., Tun K.N.W., Choudhary M.I., Takaya Y. *Heliyon.* **2021**, *7*, e07777. doi 10.1016/j.heliyon.2021.e07777
3. Wiemann J., Al-Harrasi A., Csuk R. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2020**, *20*, 1756–1767. doi 10.2174/1871520620666200317110010
4. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
5. Smirnova I.E., Tretyakova E.V., Baev D.S., Kazakova O.B. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *5*. doi 10.1080/14786419.2021.1969566
6. Al-Hazimi H.M., El-Faham A., Ghazzali M., Al-Farhan Kh. *Arab. J. Chem.* **2012**, *5*, 285–289. doi 10.1016/j.arabjc.2010.06.020
7. Harris G.C., Sanderson T.F. *Org. Synth.* **1952**, *32*, 1–4. doi 10.15227/orgsyn.032.0001
8. Herz W., Blakstone R.C., Nair M.G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2992–2998. doi 10.1021/jo01285a014
9. Zalkov L.U., Ford R.A., Cutney J.P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3535–3539. doi 10.1021/jo01057a031

Synthesis of Abietic, Maleopimaric, and Dihydroquinopimaric Acids Dipeptide Derivatives

E. V. Tretyakova*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: tretyakovaelv@gmail.ru*

Received February 27, 2022; revised March 11, 2022; accepted March 13, 2022

The synthesis of new dipeptide derivatives of abietic, maleopimaric and dihydroquinopimaric acids was carried out as a result of their conjugation with chiral amines obtained by condensation of benzylamine with *N*-protected L-amino acid chlorides followed by hydrazinolysis.

Keywords: diterpenoids, abietic acid, diene adducts, maleopimaric acid, dihydroquinopimaric acid, dipeptides

СИНТЕЗ ПРОПАРГИЛОВОГО ЭФИРА (±)-(5-МЕТИЛИДЕН-4-ОКСОПЕНТ-2-ЕН-1-ИЛ)- УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. З. Р. Макаев*, Н. С. Востриков, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: z.makaev.orgsynthesis@gmail.com

Поступила в редакцию 23.02.2022 г.

После доработки 14.03.2022 г.

Принята к публикации 22.03.2022 г.

Описан синтез пропаргилового эфира (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты из метоксикарбонильного предшественника. Синтез включает стадии образования аддукта Михаэля с тиофенолом по терминальной двойной связи, восстановления кетогруппы по Люшу (Luche), щелочного гидролиза сложноэфирной функции, алкилирования кислоты пропаргилбромидом с получением карбоксизащищенного цикlopентенола. Последний окислением реагентом Десса–Мартина и затем действием 30%-ной перекиси водорода превращен в кетосульфон. Элиминирование PhSO_2H из кетосульфона приводит к целевой молекуле.

Ключевые слова: цикlopентеноновые простагландины, пропаргиловый эфир

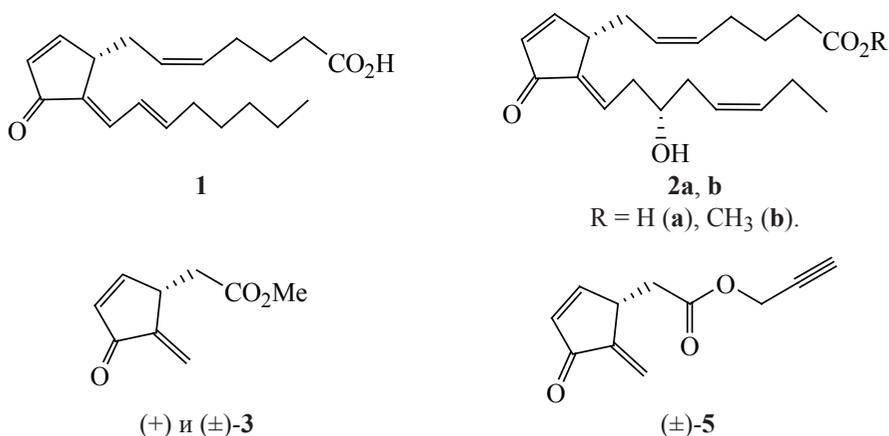
DOI: 10.31857/S051474922211009X, **EDN:** LSRBMH

ВВЕДЕНИЕ

Цикlopентеноновые простагландины (C_yPG), содержащие в своей структуре перекрестно сопряженную с кетогруппой систему двойных связей, привлекают внимание как перспективный в ряду высокоактивных цитостатиков подкласс семейства простагландинов [1, 2]. Среди них примечателен 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ **1**, селективный лиганд для PPAR_γ рецепторов ядра, ответственных за запуск апоптоза, воспалительных и других жизненно важных процессов (см. рисунок) [3]. Из этой серии отметим также Δ^{12} -PGJ₃ **2a**, известный как селективный ингибитор рака стволовых клеток, проявляющий активность в наномолярных концентрациях [4].

Как уже отмечалось, ответственным за биологическую активность фрагментом структуры в соединениях **1**, **2** и родственных им соединениях является система кросс-сопряженного экзомети-

лиден цикlopентенона [5]. Ранее мы предложили более простого строения биоизостерный соединениям **1** и **2** экзометилен цикlopентеноны **3**, проявившие цитотоксические свойства [6, 7]. Так, в некоторых тестах соединение (+)-**3** имело сравнимую с соединением **2b** активность, например, для НЕК293 в случае соединения (+)-**3** IC₅₀ 0.83 мМ и для соединения **2b** IC₅₀ 0.583 мМ. На других испытанных линиях раковых клеток цитотоксичность соединения (+)-**3** была в 2–5 раз выше, чем рацемического соединения (±)-**3**. В данной работе с целью поиска более активных структур было запланировано получение пропаргилового эфира **5** из соединения (±)-**3**. Выбор эфира **5** в качестве целевой структуры обоснован тем, что в пропаргиловых эфирах кислот зачастую наблюдается усиление цитотоксичности или, в случае отсутствия этих свойств в родоначальных кислотах, появление противораковых свойств в их пропаргиловых эфирах [8, 9].

Структуры СуPG **1**, **2a, b** и экзометилиденциклопентенонов **3** и **5**

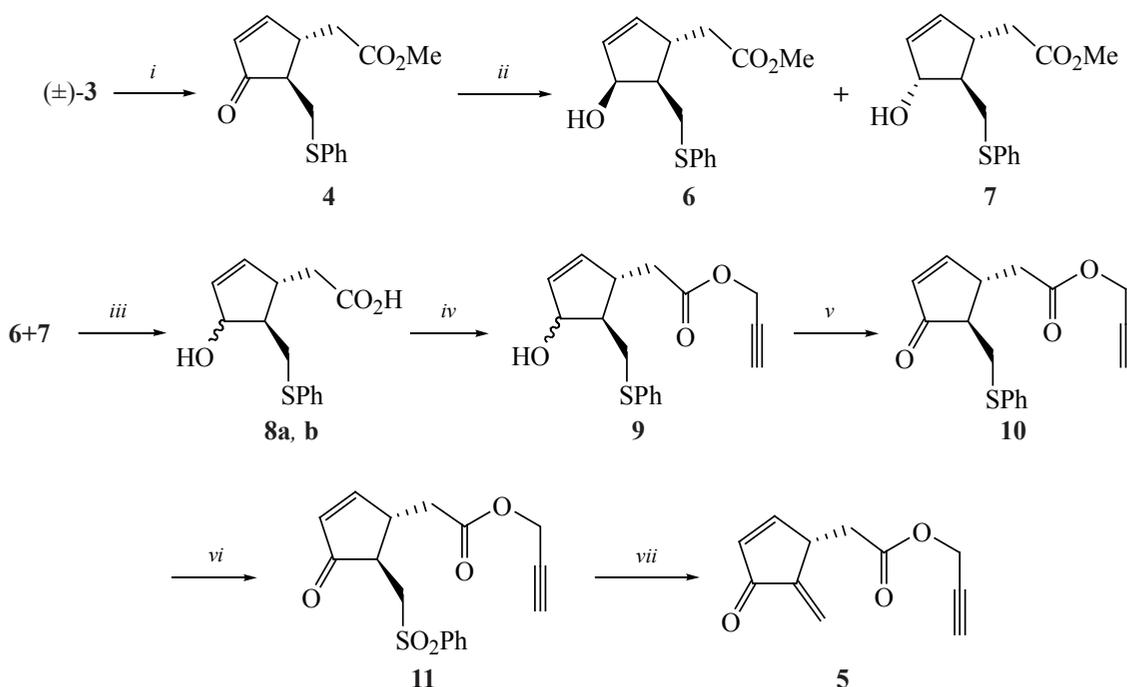
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На пути к соединению **5** попытки прямой *транс*-этерификации соединения **3**, а также более мягкие варианты гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому решено было превратить диеноновую систему **3** в удобную для работы циклопентенольную. Для этого полученное из соединения **3** фенилтиопроизводное **4** восстановлением, обработкой $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ по Люшу (Luche) [10], превратили в смесь эпимерных спиртов **6** и **7** и далее щелочным гидролизом получили гидроксикислоту **8a, b** (схема 1) в том же эпимерном соотношении. На стадии восстановления кетона **4** образуются 2 основных эпимерных спирта **6** и **7** в соотношении 2:1 (подтверждено методом спектроскопии ЯМР ^1H по интенсивности сигналов 4-Н). Наблюдаемая стереоселективность восстановления в пользу α -эпимера **6** связана с тем, что атака BH_4^- -аниона контролируется заместителем CH_2SPh и осуществляется с противоположной стороны. Заданный на этой стадии стереохимический состав (α -эпимер– β -эпимер, 2:1) практически сохраняется и в диастереомерах **8** и **9**. В спектре ЯМР ^{13}C изомера **6** сигналы C^4 и C^5 более сильнопольны из-за стерических факторов. Селективным алкилированием соединения **8** пропаргилбромидом в кислотной части с выходом, близким к количественному, был получен пропаргильный сложный эфир **9**. Спирт **9** мягким окислением реагентом Десса–Мартина трансформировали в енон **10**. Селективное окисление последнего 30%-ной H_2O_2 при катализе солями молибдена привело к кетосульфону **11** с выходом 90%. Затем

элиминированием из соединения **11** PhSO_2H действием DBU получили целевое соединение **5**.

На пути к соединению **5** попытки прямой *транс*-этерификации соединения **3**, а также более мягкие варианты гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому решено было превратить диеноновую систему **3** в удобную для работы циклопентенольную. Для этого полученное из соединения **3** фенилтиопроизводное **4** восстановлением, обработкой $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ по Люшу (Luche) [10], превратили в смесь эпимерных спиртов **6** и **7** и далее щелочным гидролизом получили гидроксикислоту **8a, b** (схема 1) в том же эпимерном соотношении. На стадии восстановления кетона **4** образуются 2 основных эпимерных спирта **6** и **7** в соотношении 2:1 (подтверждено методом спектроскопии ЯМР ^1H по интенсивности сигналов 4-Н). Наблюдаемая стереоселективность восстановления в пользу α -эпимера **6** связана с тем, что атака BH_4^- -аниона контролируется заместителем CH_2SPh и осуществляется с противоположной стороны. Заданный на этой стадии стереохимический состав (α -эпимер– β -эпимер, 2:1) практически сохраняется и в диастереомерах **8** и **9**. В спектре ЯМР ^{13}C изомера **6** сигналы C^4 и C^5 более сильнопольны из-за стерических факторов. Селективным алкилированием соединения **8** пропаргилбромидом в кислотной части с выходом, близким к количественному, был получен пропаргильный сложный эфир **9**. Спирт **9** мягким окислением реагентом Десса–Мартина трансформировали в енон **10**. Селективное окисление последнего 30%-ной H_2O_2 при катализе солями молибдена

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, PhSH (1.05 экв), Et₃N, CH₂Cl₂, 25°C, 3 ч, 75%; *ii*, NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0°C, 3 мин, 95%; *iii*, LiOH (3 экв), ТГФ–H₂O (1:1, объемное соотношение), 25°C, 12 ч, 96%; *iv*, BrCH₂C≡CH, диизопропилэтиламин (DIPEA), MeCN, 25°C, 24 ч, 85%; *v*, Десса–Мартина периодинан, CH₂Cl₂, 25°C, 70%; *vi*, H₂O₂ (30%-водный), (NH₄)₆Mo₇O₂₄, MeOH, 0°C, 3 ч, 90%; *vii*, DBU, PhH, 25°C, 1 ч, 40%.

привело к кетосульфону **11** с выходом 90%. Затем элиминированием из соединения **11** PhSO₂H действием DBU получили целевое соединение **5**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители были очищены и высушены стандартными процедурами перед использованием. Реагенты производства «Alfa-Aestar» (США), «Sigma-Aldrich» (США), «Lancaster» (Великобритания) были высшего качества и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное. ИК спектры записывали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Bruker (США) AM-300 [300 МГц (¹H)] и AM-500 [125 МГц (¹³C)] для растворов веществ в CDCl₃, (D₃)₂CO, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония). Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (Великобритания).

Метилловый эфир (1S*,5R*)-(4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты (4) получали согласно [7]. Выход 1350 мг (75%), маслообразная жидкость, R_f 0.56 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). К раствору 1033 мг (3.75 ммоль) соединения **3** и 0.62 мл (3.80 ммоль) PhSH в 150 мл CH₂Cl₂ по каплям в течение 1 ч прибавляли 2.54 мл (0.18 ммоль) Et₃N. По окончании реакции (контроль методом ТСХ), раствор упаривали, остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали, упаривали, далее очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1).

Метилловый эфир (1S*,4R*S*,5R*)-(4-гидрокси-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты (6+7, смесь эпимеров α:β = 2:1). К раствору кетосульфида **4** (116 мг, 0.42 ммоль) в 15 мл MeOH при 0°C при перемешивании прибавляли 157 мг (0.42 ммоль) CeCl₃·7H₂O, затем постепенно прибавляли 20 мг (0.42 ммоль) NaBH₄, контролируя ход реакции методом ТСХ. По окончании

реакции после стандартной обработки и очистки на SiO_2 получали 150 мг (95%) неразделимой на SiO_2 смеси диастереомерных спиртов **6** и **7** в соотношении 2:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420, 3057, 2950, 2914, 1729, 1583, 1481, 1438, 1261. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 (100) [$M + H - \text{PhSH} - \text{H}_2\text{O}$]⁺, 261 (30) [$M + H - \text{H}_2\text{O}$]⁺. Найдено, %: С 64.65; Н 6.59; О 17.15; S 11.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.72; Н 6.52; О 17.24; S 11.52. M 278.36.

Метилловый эфир {(1S*,4S*,5R*)-4-гидрокси-5-[(фенилтио)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (6). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.92–2.30 м (2H), 2.25 д.д (1H, CH_2CO , J 8.6, 15.4 Гц), 2.54 д.д (1H, CH_2S , J 15.4, 6.0 Гц), 2.96–3.02 м (1H, H^5), 3.12–3.22 м (2H, CH_2S), 3.60 с (3H, OMe), 4.72 д (1H, H^4 , J 6.2 Гц), 5.90–5.92 м (1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.95 д.д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 1.0, 6.6 Гц), 7.20–7.25 м (1H, Ph), 7.30–7.33 м (2H, Ph), 7.36 д (2H, Ph, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 32.52 (CH_2), 38.41 (CH_2), 45.95 (CH), 47.33 (CH), 51.61 (OMe), 76.07 (C^4), 129.00, 129.03, 132.50 ($\text{CH}=\text{}$), 136.04 (Cq), 138.77 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 172.70 ($-\text{CO}_2$).

Метилловый эфир {(1S*,4R*,5R*)-4-гидрокси-5-[(фенилтио)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (7). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.92–2.03 м (2H), 2.45 д.д (1H, CH_2CO , J 8.8, 16.0 Гц), 2.55 перекрывающиеся д.д (1H, CH_2S), 3.62 с (3H, OMe), 3.96–4.00 м (2H, CH_2S), 4.60 д (1H, H^4 , J 3.6 Гц), 5.70 т (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 7.0 Гц), 7.20–7.23 м (2H), 7.20–7.25 м (1H, Ph), 7.30–7.33 м (2H, Ph), 7.36 д (2H, Ph, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 37.50 (CH_2), 39.38 (CH_2), 47.66 (CH), 52.74 (CH), 82.52 (C^4), 126.21, 129.00, (CH, Ph), 129.24, 129.29, 133.08, 135.74 ($\text{CH}=\text{}$), 172.87 ($-\text{CO}_2$).

(1S*,4R*S*,5R*)-4-(Гидрокси-5-фенилтиометил)циклопент-2-ен-1-ил}уксусная кислота **8a, **b**.** К раствору 260 мг (0.09 ммоль) смеси соединений **6** и **7** в водном ТГФ (1:1) прибавляли 119 мг (0.27 ммоль) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Через 12 ч реакционную массу нейтрализовали 1М раствором HCl , упаривали и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали, упаривали, остаток очищали на SiO_2 ($\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$, 25:1). Выход 228 мг (96%) диастереомерной смеси кислот **8a**, **b**, т.пл. 121–122°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312, 3047, 2954,

1706, 1465, 1458, 1372, 1026, 736. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.95¹ (1H, H^5), 2.18¹ д.д (1H, CH_2CO , J 15.7, 9.3 Гц), 2.38 д.д (1H, CH_2CO , J 16.0, 8.3 Гц), 2.60 д.д (1H, CH_2CO_2 , J 6.5, 16.5 Гц), 2.65¹ д.д (1H, CH_2CO , J 5.3, 11.7 Гц), 2.80–2.84 м (1H, H^1), 2.95–2.98¹ м (1H, H^1), 3.15 д.д (1H, CH_2S , J 8.3, 12.9 Гц), 3.19–3.23¹ д.д (1H, CH_2S , J 8.2, 12.9 Гц), 3.25 д.д (1H, CH_2S , J 6.7, 12.8 Гц), 3.30¹ д.д (1H, CH_2S , J 12.8, 9.0 Гц), 4.60 уш.с (1H, H^4), 4.73¹ д (1H, H^4 , J 8.3 Гц), 5.73–5.77 м (1H), 5.81 д (1H, H^4 , J 5.6 Гц), 5.86¹ д.д (1H, J 2.1, 5.5 Гц), 5.91 д.д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 1.4, 5.6 Гц), 7.15–7.16 м (1H), 7.16 т (1H, Ph, J 7.4 Гц), 7.37–7.39 м (2H, Ph), 7.30 т (2H, Ph, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.60¹ (CH_2S), 36.20 (CH_2S), 37.97¹ (CH_2CO), 39.54 ($-\text{CH}_2\text{CO}$), 45.72¹ (C^1), 46.31 (C^1), 47.87¹ (C^5), 52.66 (C^5), 75.07¹ (C^4), 81.04 (C^4), 125.36¹ (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 125.43 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.25 (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.29¹ (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 128.83¹ (C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 133.27¹ (C^3), 133.67 (C^3), 134.95 (C^2), 137.37 (C_q , C_6H_5 , $\text{CH}=\text{CH}$), 172.86 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 (100) [$M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$]⁺, 263 (100) [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: С 63.70; Н 6.01; О 18.16; S 12.13. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.61; Н 6.10; О 18.16; S 12.13. M 262.06.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*)-{4-гидрокси-5-[(фенилсульфанил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (9). К раствору 50 мг (0.19 ммоль) кислоты **7** в 10 мл MeCN при перемешивании прибавляли 0.08 мл (0.76 ммоль) пропаргила бромистого и затем DIPEA 0.07 мл (0.4 ммоль). По истечении 24 ч реакционную массу упаривали, очищали остаток на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 49 мг (85%), маслообразное соединение **9**, R_f 0.6 ($\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$, 20:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3419, 3289, 3057, 2916, 2128, 1738, 1729, 1721, 1583, 1480, 1438, 1248, 1147, 1025, 741, 691. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d), δ , м.д.: 1.95–2.2 м (1H, H^5), 2.28 д.д (1H, CH_2CO , J 9.2, 15.6 Гц), 2.43¹ д.д (1H, CH_2CO , J 8.2, 15.4 Гц), 2.65¹ д.д (1H, CH_2CO , J 6.6, 15.8 Гц), 2.71 д.д (1H, CH_2CO , J 5.5, 15.6 Гц), 2.96–3.00 м (1H, H^1), 3.0 к (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, J 2.5 Гц), 3.14 д.д (1H, CH_2S , J 6.3, 12.9 Гц), 3.17¹ д.д (1H, CH_2S , J 7.1, 12.8 Гц), 3.21¹ д.д (1H, CH_2S , J 6.9, 12.8 Гц), 3.30 д.д (1H, CH_2S , J 8.9, 13.0 Гц), 3.65 д (1H, OH, J 6.7 Гц), 3.98¹ д (1H,

¹ Значения сдвигов в спектрах ЯМР мажорного эписмера.

ОН, J 6.3 Гц), 4.61 м (1H, H⁴), 4.70 д (2H, ОСН₂, J 2.4 Гц), 5.76¹ д.т (1H, СН=СН, H², J 5.5, 1.8 Гц), 5.80¹ д (1H, СН=СН, H³, J 5.7 Гц), 5.87–5.88 м (1H, СН=СН, H²), 5.89 д.д (1H, СН=СН, H³, J 5.9, 1.0 Гц), 7.17 т (1H, H^{пара}, Ph, J 7.3 Гц), 7.30 т (2H, H^{мета}, Ph, J 7.6 Гц), 7.38 д (2H, H^{орто}, Ph, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*), δ , м.д.: 31.74 (СН₂S), 34.51¹ (СН₂S), 38.08 (СН₂СО), 39.73¹ (СН₂СО), 45.83 (С¹), 46.32¹ (С¹), 47.83 (С⁵), 51.37 (СН₂С \equiv), 52.72¹ (С⁵), 75.14 (\equiv СН), 75.42¹ (\equiv СН), 78.10 (\equiv С–), 81.04¹ (С⁴), 125.59 (С₆Н₅, СН=СН), 125.77¹ (С₆Н₅, СН=СН), 128.44 (С₆Н₅, СН=СН), 128.67¹ (С₆Н₅, СН=СН), 128.92 (С₆Н₅, СН=СН), 133.67 (=СН₂, С²), 134.05 (=СН, С³), 134.63 (=СН, С³), 137.05¹ (С_q, Ph), 137.38¹ (С_q, Ph), 171.07¹ (СО₂), 171.15 (СО₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 (100) [$M + H - H_2O$]⁺, 175 (65) [$M + H - H_2O - PhSH$]⁺. Найдено, %: С 67.46; Н 6.06; О 15.95; S 10.52. С₁₇Н₁₈О₃S. Вычислено, %: С 67.52; Н 6.00; О 15.87; S 10.60. M 302.23.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*)-{4-оксо-5-[(фенилсульфанил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (10). К раствору 17 мг (0.056 ммоль) спирта **8** в 10 мл СН₂Сl₂ при перемешивании прибавляли 76 мг (0.179 ммоль) реагента Десса–Мартина. Через 6 ч реакционную массу нейтрализовали добавлением 4.8 мл насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, упаривали, остаток очищали на SiO₂. Выход 33 мг (70%), R_f 0.6 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287, 3074, 3058, 2923, 2128, 1755, 1694, 1528, 1480, 1436, 1265, 1145, 1025, 741, 690. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 2.33 д.т (1H, H⁵, J 9.4, 3.1 Гц), 2.49 т (1H, \equiv СН, J 2.4 Гц), 2.50 д.д (1H, СН₂СО, J 8.9, 16.5 Гц), 2.80 д.д (1H, СН₂СО, J 5.9, 16.1 Гц), 2.95 д.д (1H, СН₂S, J 9.5, 13.3 Гц), 3.29–3.33 м (1H, H¹), 3.55 д.д (1H, СН₂S, J 3.8, 13.3 Гц), 4.70 д (2H, СН₂О, J 2.4 Гц), 6.20 д.д (1H, СН=СН, H³, J 5.7, 1.9 Гц), 7.20 т (1H, H^{пара}, Ph, J 7.3 Гц), 7.28 т (2H, H^{мета}, Ph, J 7.9 Гц), 7.38 д (2H, H^{орто}, Ph, J 7.3 Гц), 7.68 д.д (1H, СН=СН, H², J 5.7, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 34.86 (СН₂S), 37.87 (СН₂СО), 43.77 (С⁵), 50.14 (С¹), 52.22 (С¹, СН₂О), 75.24 (С²), 77.06 (С³, \equiv СН), 126.57 (С₆Н₅, СН=СН), 129.13 (С₆Н₅, СН=СН), 129.59 (С₆Н₅, СН=СН), 133.67 (С³), 135.29 (С_q, Ph), 165.33 (С²), 170.38 (СО₂), 207.87 (СО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (20)

[M]⁺, 232 (100) [$M + H + MeCN - PhSH$]⁺, 191 (75) [$M + H - PhSH$]⁺. Найдено, %: С 67.90; Н 5.45; О 16.00; S 10.66. С₁₇Н₁₆О₃S. Вычислено, %: С 67.98; Н 5.37; О 15.98; S 10.68. M 300.63.

Пропаргиловый эфир (1S*,5R*)-{4-оксо-5-[(фенилсульфонил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты (11). К перемешиваемому раствору 22.4 мг (0.018 ммоль) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O в MeOH при 0°C по каплям прибавляли 0.42 мл 30%-ной H₂O₂. Полученную смесь перемешивали еще 30 мин, после чего прибавляли 56 мг (0.18 ммоль) сульфида **9**. Через 1 ч температуру поднимали до комнатной и реакционную массу нейтрализовали добавлением 70 мг Na₂SO₃. После обработки полученную сырую массу растворяли в EtOAc, промывали водой (3×5 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, упаривали. Выход 59 мг (90%). R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298, 3062, 2926, 2129, 1707, 1701, 1590, 1447, 1306, 1151, 1085, 737, 527. Спектр ЯМР ¹Н (ацетон-*d*), δ , м.д.: 2.60 д.т (1H, H⁵, J 10.6, 2.6 Гц), 2.73 д.д (1H, СН₂СО, J 9.4, 16.5 Гц), 3.08 т (1H, \equiv СН, J 2.4 Гц), 3.18 д.д (1H, СН₂СО, J 4.5, 16.6 Гц), 3.44 д.д (1H, СН₂SO₂, J 10.7, 14.3 Гц), 3.48 м (1H, H¹), 3.60 д.д (1H, СН₂SO₂, J 2.4, 14.3 Гц), 4.65 д (2H, ОСН₂С \equiv , J 2.4 Гц), 6.20 д.д (1H, H³, J 5.8, 1.9 Гц), 7.70 т (2H, H^{мета}, Ph, J 7.9 Гц), 7.78 т (1H, H^{пара}, Ph, J 7.4 Гц), 7.84 д.д (1H, H², J 5.8, 2.2 Гц), 8.0 д (2H, H^{орто}, Ph, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*), δ , м.д.: 37.09 (СН₂СО), 44.87 (С⁵), 45.51 (С¹), 52.50 (СН₂О), 57.47 (СН₂SO₂), 76.51 (\equiv СН), 78.83 (–С \equiv), 128.80 (С₆Н₅, СН=СН), 130.43 (С₆Н₅, СН=СН), 133.05 (С₆Н₅, СН=СН), 134.86 (С³), 140.72 (С_q, Ph), 166.99 (С²), 171.35 (СО₂), 206.13 (СО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 (100) [$M + H$]⁺, 232 (100) [$M + H + MeCN - PhSO_2$]⁺. Найдено, %: С 61.40; Н 4.90; О 24.10; S 9.60. С₁₇Н₁₆О₅S. Вычислено, %: С 61.43; Н 4.85; О 24.07; S 9.65. M 332.06.

Пропаргиловый эфир (±)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты (5). К перемешиваемому раствору 50 мг (0.15 ммоль) сульфена **10** в 10 мл PhH прибавляли 0.02 мл ДБУ (0.15 ммоль) и через 1 ч массу упаривали, остаток очищали на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 12 мг (40%), R_f 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3302,

3056, 2927, 2130, 1753, 1703, 1656, 1645, 1256, 1154, 737. Спектр ЯМР ^1H (ацетон-*d*), δ , м.д.: 2.68 д.д (1H, CH_2CO_2 , *J* 7.7, 16.5 Гц), 2.78 д.д (1H, CH_2CO , *J* 6.8, 16.5 Гц), 3.08 т (1H, $\equiv\text{CH}$, *J* 2.5 Гц), 3.86–3.90 м (1H, H^1), 4.75 д (2H, $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$, *J* 2.3 Гц), 5.58 с (1H_а, $=\text{CH}_2$), 5.97 с (1H_б, $=\text{CH}_2$), 6.35 д.д (1H, H^3 , *J* 6.0, 1.8 Гц), 7.75 д.д (1H, H^2 , *J* 6.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-*d*), δ , м.д.: 34.98 (CH_2S), 37.01 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 40.49 (C^1), 51.67 (CH_2O), 75.62 ($\equiv\text{CH}$), 77.86 ($\equiv\text{C}-$), 116.01 ($=\text{CH}_2$), 134.80 (C^3), 145.21 (C^5), 161.25 (C^2), 170.30 (CO_2), 196.62 (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 232 (100) [*M* + *H* + MeCN]⁺, 191 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 69.50; Н 5.26; О 25.24. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.46; Н 5.30; О 25.24. *M* 190.06.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован пропаргильный эфир (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата из соответствующего метилового эфира. Для стабилизации лабильной системы кросс-сопряжения вначале присоединением PhSH и восстановлением кетогруппы трансформировали в пригодный для введения на стадию щелочного гидролизагидроксиэфир. На финальном этапе полученную гидроксикислоту алкилировали пропаргилбромидом, последующим окислением и элиминированием сульфона получили целевой пропаргильный эфир.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовали оборудование ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4 и АААА-А17-117011910027-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаев Зайнутдин Рамилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0958-3164>

Востриков Николай Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1782-8675>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Straus D.S., Glass C.K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185–210. doi 10.1002/med.1006
2. Loza V.V., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1575–1620. doi 10.1134/S0514749218110018
3. Abbasi S., Kajimoto K., Harashima H. *Int. Ed. Nanomed.* **2016**, *11*, 2685. doi 10.2147/IJN.S106297
4. Hegde S., Kaushal N., Ravindr K.C., Chiaro C., Hafer K.T., Gandhi U.H., Thompson J.T., Van den Heuvel J.P., Kennett M.J., Hankey P., Paulson R.F., Prabhu K.S. *Blood.* **2011**, *118*, 6909. doi 10.1182/blood-2010-11-317750
5. Suzuki M., Mori M., Niwa N., Hirata T, Furuta K., Ishikawa T, Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2376–2385. doi 10.1021/ja9628359
6. Vostrikov N.S., Spirikhin L.V., Lobov A.N., Gimazetdinov A.M., Zileeva Z.R., Vakhitova Yu.V., Macaev Z.R., Pivnitsky K.K., Miftakhov M.S. *Mendeleeev Commun.* **2019**, *29*, 372–374. doi 10.1016/j.mencom.2019.07.003
7. Vostrikov N.S., Makaev Z.R., Zagitov V.V., Lakhovich F.A. Pashkovsky F.S., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 547–551. doi 10.1007/s11172-020-2796-5
8. Siddiq A., Dembitsky V. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 132–170. doi 10.2174/187152008783497073
9. Ott I., Kicher B., Dembinsky R. *Just R. Expert Opin. Ther. Pat.* **2008**, *18*, 327–337. doi 10.1517/13543776.18.3.327
10. Luche J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. doi 10.1021/ja00475a040

Synthesis of Propargyl Ether (±)-(5-Methyliden-4-oxopent-2-en-1-yl) Acetic Acid

Z. R. Makaev*, N. S. Vostrikov, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry is a separate structural subdivision of the
Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: z.makaev.orgsynthesis@gmail.com

Received February 23, 2022; revised March 14, 2022; accepted March 22, 2022

The synthesis of (±)-(5-methylidene-4-oxocyclopent-2-en-1-yl) acetate propargyl ether from a methoxycarbonyl precursor is described. The synthesis includes the stages of formation of the Michael adduct with thiophenol at the terminal double bond, reduction of the keto group according to Luche, alkaline hydrolysis of the ester function, alkylation of the acid with propargyl bromide to obtain carboxy-protected cyclopentenol. The latter is converted into ketosulfone by oxidation with the Dess-Martin reagent and then by the action of 30% hydrogen peroxide. Elimination of PhSO₂H from ketosulfone results in the target molecule.

Keywords: cyclopentenone prostaglandins, propargyl ether

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ГИДРАЗНИЛХИНОКСАЛИН-2(1H)-ОНА С 2-ГИДРОКСИМИНО-1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2022 г. П. С. Бобров^{а, *}, Е. С. Семиченко^а, А. А. Кондрасенко^б, Г. А. Субоч^а

^а ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева», Россия, 660037 Красноярск, просп. им. газ. «Красноярский рабочий», 31

^б Институт химии и химической технологии СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Россия, 660036 Красноярск, Академгородок, 50, стр. 24

*e-mail: pavel.bobrov96@mail.ru

Поступила в редакцию 20.03.2022 г.

После доработки 25.03.2022 г.

Принята к публикации 26.03.2022 г.

Конденсация 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она с этил 2-гидроксимино-3-оксобутаноатом, 1-Аг-2-гидроксимино-1,3-бутандионами (Аг = Ph, 4-Ме-С₆Н₄, 4-Ф-С₆Н₄, 4-Сl-С₆Н₄, 4-Вг-С₆Н₄, нафталин-1-ил), а также с 2-(гидроксимино)-3-оксобутаналем приводит к соответствующим этил-2-(гидроксимино)-3-[2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)гидразон]бутоноату, 3-{2-[3-(гидроксимино)-4-оксо-4-арилбутан-2-илиден]гидразинил}хиноксалин-2(1H)-онам (Аг = Ph, 4-Ме-С₆Н₄, 4-Ф-С₆Н₄, 4-Сl-С₆Н₄, 4-Вг-С₆Н₄, нафталин-1-ил) и 3-(2-[2-(гидроксимино)-3-оксобутилиден]гидразинил)хиноксалин-2(1H)-ону. Продукты конденсации находятся в растворе ДМСО в виде смеси *Z,E*-гидразонформ. Реакцией 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она и 1-(пиридин-4-ил)-2-гидроксимино-1,3-бутандиона получали циклический 3-[5-гидрокси-4-(гидроксимино)-3-метил-5-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-хиноксалин-2(1H)-он.

Ключевые слова: 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-он, хиноксалин, гидразон, 5-гидроксипиразолин, 2-гидроксимино-1,3-дикетон, 2-гидроксимино-3-оксобутаналь, конденсация

DOI: 10.31857/S0514749222110106, **EDN:** LSRFDX

ВВЕДЕНИЕ

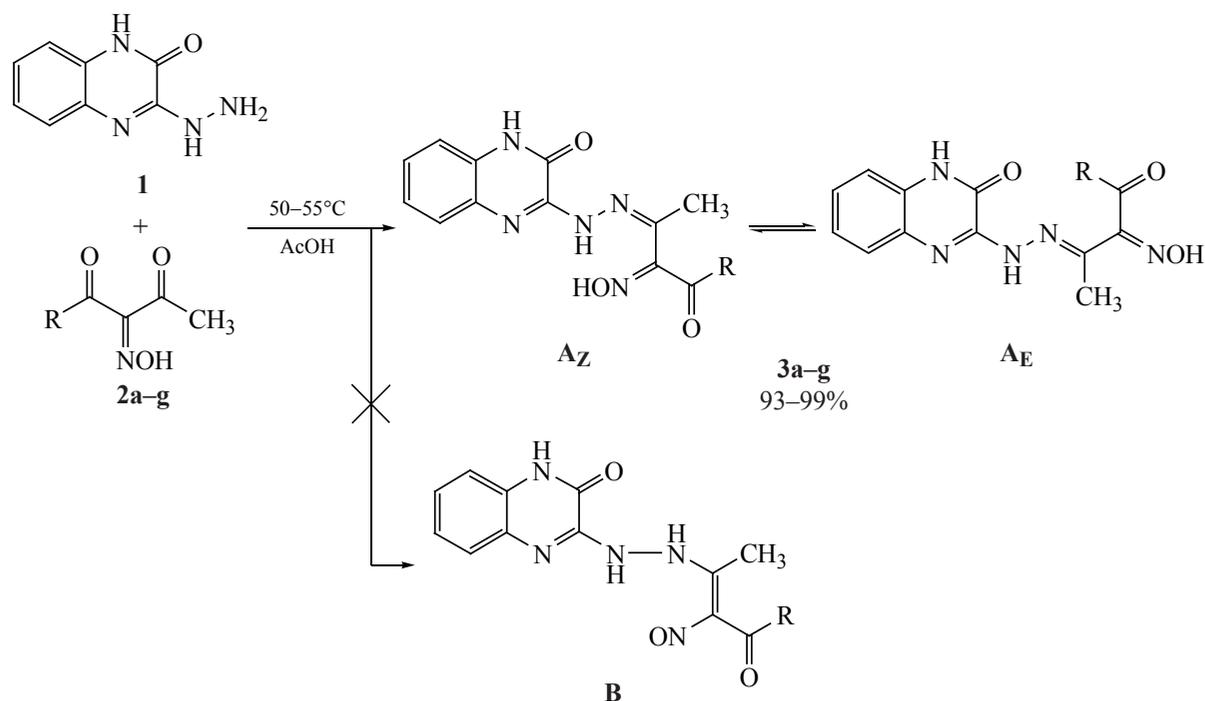
Известно, что взаимодействие 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она с 1,3-дикетонами приводит к циклоконденсации с образованием пиразолов [1]. Образование промежуточных моногидразонов только постулировалось [2]. При исследовании нами взаимодействия гидразинилхиноксалинов и 2-гидроксимино-1,3-дикетонов с целью получения хиноксалил-4-нитропиразолов обнаружено, что циклоконденсация протекает через образование промежуточных соединений, предположительно гидразонов. В этой связи представлялось важным изучить строение этих соединений, поскольку структура промежуточных гидразонов может оказывать влияние на направление и успех

циклоконденсации. Кроме того, среди хиноксалилгидразонов [3-(2-арилиденгидразинил)хиноксалин-2(1H)-онов и 3-(2-алкилиденгидразинил)хиноксалин-2(1H)-онов] обнаружены соединения с противоопухолевой активностью [3, 4].

Целью работы стало изучение конденсации 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-оном с арил- и пиридилзамещенными 2-гидроксимино-1,3-бутандионами, с этил 2-гидроксимино-3-оксобутаноатом и 2-гидроксимино-3-оксобутаналем для выяснения влияния заместителей в карбонильных соединениях на регионаправленность реакции и строение продуктов.

Исследования проводились на примерах взаимодействия 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она

Схема 1



2, 3, R = Ph (**a**), 4-Me-C₆H₄ (**b**), 4-F-C₆H₄ (**c**), 4-Cl-C₆H₄ (**d**), 4-Br-C₆H₄ (**e**), нафталин-1-ил (**f**), EtO (**g**).

с 2-гидроксимино-3-оксобутаналем, 1-арилзамещёнными 2-гидроксимино-1,3-бутандионами, 1-(пиридин-4-ил)-2-гидроксимино-1,3-бутандионом и этиловым эфиром 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцию 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-она **1** с 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильными соединениями **2a-g** проводили в эквимольном соотношении в среде уксусной кислоты при 50–55°C. В течение 1 ч образуются соединения жёлтого цвета **3a-g** с количественными выходами (схема 1).

Состав соединений **3a-g** соответствует данным элементного анализа, в ИК спектрах продуктов **3a-g** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний групп OH (3334–3150 см⁻¹), NH (3050–2800 см⁻¹), карбонильной группы C=O (1689–1660 см⁻¹) и иминной группы C=N (1609–1602 см⁻¹), а в масс-спектрах полученных соединений **3a-g** присутствуют пики молекулярных ионов.

Известно, что в растворе ДМСО продукты взаимодействия 1,3-дикетонов с гидразинами с акцепторными заместителями [5] находятся в эн-

гидразинных формах. Енгидразинные формы **B** соединений **3a-g** не обнаружены в растворах ДМСО-*d*₆. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **3a-g** в растворе ДМСО-*d*₆ имеются по два набора сигналов двух гидразонных форм **A_Z** и **A_E** (схема 1), являющихся конфигурационными изомерами *Z* и *E*. Соотношение между основным и минорным изомерами указано в таблице.

Оба гидразонных изомера **3a-g** являются продуктами реакции по ацетильной связи C=O соединений **2a-g**. Региоселективность подтверждается наличием корреляций в спектрах ¹H–¹³C НМВС соединений **3a-g** между сигналом углерода C²=N в области 150–160 м.д. и сигналами протонов метильной группы в области 2.17–2.33 м.д. Кроме того, в спектре ¹H–¹³C НМВС соединений **3a-g** сигнал протонов H^{2'}, H^{6'} арильного заместителя в формах основного и минорного изомера имеет корреляцию с сигналом углерода карбонильной группы C⁴=O в области 192–195 м.д. (схема 2). Для соединения **3g** имеется корреляция сигнала протонов группы OCH₂ с сигналом C=O (162.9 м.д.).

По данным спектра ЯМР ¹H соединения **3a-g** находятся в гидроксиминой форме, что под-

Соотношение между конфигурационными изомерами соединений **3a–g**

№ соединения	Основной изомер	Минорный изомер
3a	68	32
3b	69	31
3c	71	29
3d	75	25
3e	69	31
3f	69	31
3g	79	21

тверждает наличие сигнала протона гидроксиминогруппы в области 12.00–12.19 м.д. для основного изомера и 12.21–12.39 для минорного изомера. В спектре НМВС $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ соединений **3a–g** имеется корреляция между сигналом протона гидроксиминогруппы в области 12.0–12.2 м.д. и сигналом азота в области 371–377 м.д., отнесённого к азоту в составе гидроксиминогруппы (схема 2). Кроме того, в электронном спектре продукта **3c** в ДМСО отсутствует максимум поглощения $n \rightarrow \pi^*$ перехода NO-группы в области 600–700 нм.

В спектре ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) соединений **3a–g** сигнал протона $\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ группы основного изомера находится при 9.71–9.76 м.д., то есть в более слабом поле по сравнению с минорным изомером (8.66–8.70 м.д.). Можно предположить, что основной изомер – это изомер Az, в котором имеется возможность образования дополнительной ВВС (схема 3).

Отнесение сигналов протонов хиноксалинового фрагмента основного и минорного изомера проведено на основании имеющихся корреляций

(схема 4) в спектрах $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС (ДМСО- d_6) соединений **3a–g**. Дополнительные сведения для отнесения сигнала протона H^8 основного изомера соединений **3b–f** получены из спектров НМВС $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ (ДМСО- d_6), в которых отмечена корреляция (схема 4) между дублетным сигналом протона H^8 в области 7.18–7.19 м.д. и сигналом ядра азота N^{11} .

Отнесение сигналов протонов метильных групп в соединении **3b** сделано на основе корреляций в спектре НМВС $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (ДМСО- d_6) которые приведены на схеме 5.

Химические сдвиги сигналов протонов нафтильного фрагмента в соединении **3f** установлены на основании корреляций в спектрах $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС (ДМСО- d_6) и $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY (ДМСО- d_6), которые показаны на схеме 6.

Конденсация гидразинилхиноксалона **1** с 2-гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандионом **4** успешно протекает в уксусной кислоте при 50–55°C с образованием 3-[5-гидрокси-4-(гидрокси-

Схема 2

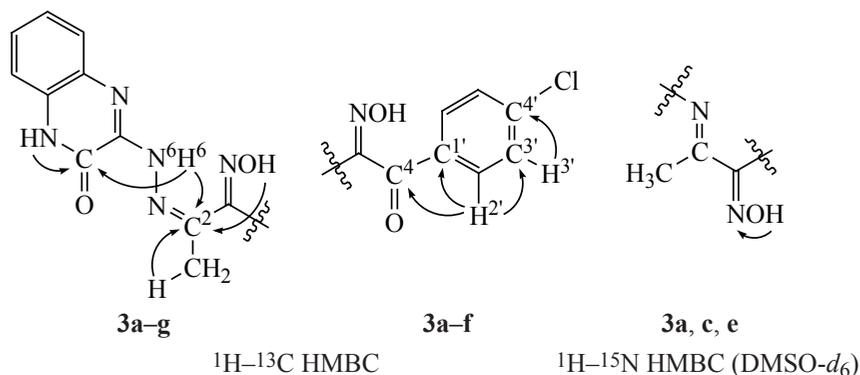


Схема 3

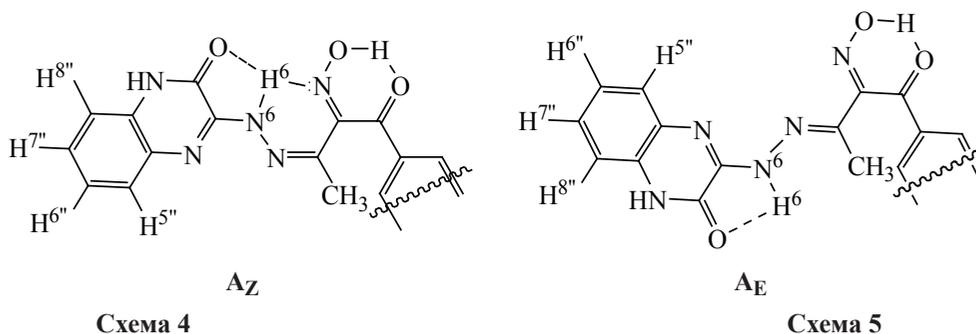


Схема 4

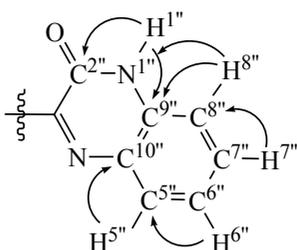
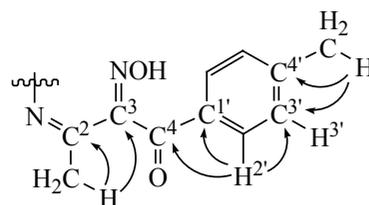


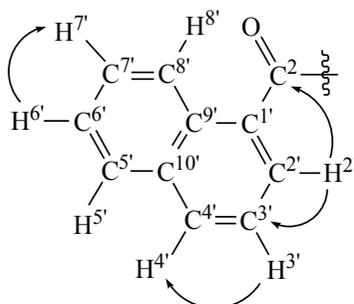
Схема 5



мино)-3-метил-5-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил]хиноксалин-2(1*H*)-она **5**, не растворимого в толуоле, хлороформе, гексане и растворимого в ДМСО, ДМФА. В ИК спектре соединения **5** присутствуют полосы поглощения в области 3200, 2800 см^{-1} , характерные для групп OH, NH, а также в области 1653 и 1600 см^{-1} , характерные для карбонильной C=O и иминной C=N групп соответственно. Масс-спектр образца содержит пик молекулярного иона m/z 351 с интенсивностью 100%. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученного продукта **5** (схема 7) имеют существенные отличия от спектров соединений **3a–g**.

Образование пиразолина **5** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C характерного сигнала sp^3 -гибридизованного атома углерода C⁵ на 89.74 м.д., связанного с кислородом. В спектре ^1H - ^{13}C НМВС (ДМСО- d_6) синглетный сигнал

Схема 6



протона гидроксильной группы на 7.95 м.д. коррелирует с сигналами углеродов C^{1'} пиридила и C⁵. Кроме того, имеется корреляция между сигналом протона метильной группы и атомом углерода гидразонной группы (схема 8).

Взаимодействие гидразинилхиноксалина **1** с 2-(гидроксимино)-3-оксобутаналем **6** (схема 9) проводили в мягких условиях. К водному раствору соединения **6**, полученного нитрозированием 3-оксобутанала [6], при перемешивании добавляли гидразинилхиноксалин **1** при 0–5°C (схема 9), через 30 мин отделяли осадок желтого цвета – 3-{2-[2-(гидроксимино)-3-оксобутилен]гидразинил}хиноксалин-2(1*H*)-он **7**.

Соединение **7** в растворе ДМСО находится в гидроксимино-гидразонной форме. В спектре ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) сигнал протона гидроксиминогруппы находится в слабом поле 13.15 м.д., сигнал протона группы CH=N на 8.53 м.д., сигнал протона гидразонной группы C=NNH– на 11.66 м.д., сигналы протонов хинксалинового фрагмента выходят в области 7.50–7.18 м.д. Реакция проходит по альдегидной группе, что подтверждается корреляцией (схема 10) в спектре ^1H - ^{13}C НМВС сигнала протона группы CH=N на 8.5 м.д. с сигналом углерода на 135.9 м.д., тогда как сигнал протона ацетильной группы на 2.4 м.д. коррелирует с сигналом карбонильного углерода на 195.6 м.д.

Схема 7

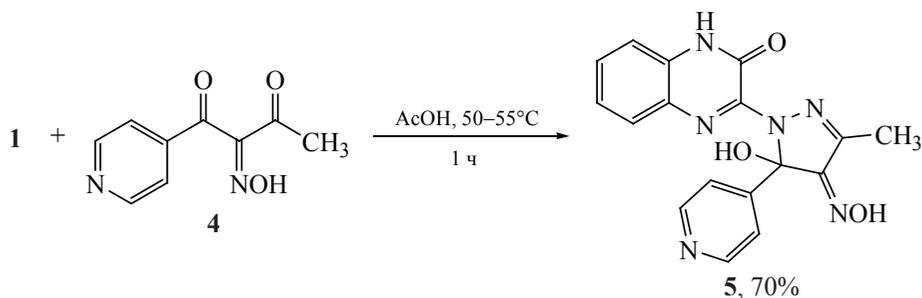
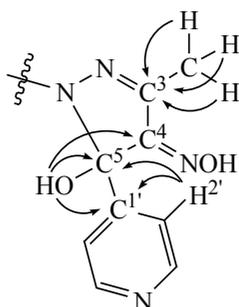


Схема 8



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластинок Sorbfil марки ПТСХ-П-В-УФ (Россия) в качестве стационарной фазы и элюента толуол–ацетонитрил (2:3), пятна детектировали в йодной камере и ультрафиолетовом свете. Все коммерческие реагенты использованы без предварительной очистки. ИК спектры регистрировали с помощью ИК микроскопа Spec TRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Исследуемый образец наносили на позолоченную пластину, раскатывали с помощью роликового ножа, укладывали на столик микроскопа и записывали спектр НПВО. Диапазон волновых чисел $4000\text{--}650\text{ см}^{-1}$, детектор MCT/A, объектив Si Carlugs, с разрешением 1.928 см^{-1} , количество сканирований 64, ПО OMNIC 5.1 E.S.P.

ВЭЖХ-МС анализ осуществлён на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 (100).

Электронные спектры записаны на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевых кюветах (1 см) в ДМСО при концентрации 0.5×10^{-2} моль/л в диапазоне 400–800 нм. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance III 600 Красноярского регионального центра коллективного пользования СО РАН. Спектры ЯМР ^1H (600 МГц) и ^{13}C (150 МГц) регистрировали в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги ^1H и ^{13}C определяли относительно пиков ДМСО- d_6 (2.5 и 39.5 м.д., соответственно). Спектры ^1H – ^{13}C HSQC записаны с использованием вариации с редактированием. Спектры НМВС ^1H – ^{15}N записаны для констант около 5 Гц. Шкала химических сдвигов ^{15}N на спектре ^1H – ^{15}N НМВС дана относительно NH_3 в качестве стандарта.

Исходный 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-он (1) получен по методике [7] из хиноксалин-2,3(1*H*,4*H*)-диона и гидразингидрата. Этиловый эфир 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты (2*g*) получен нитрозированием этил 3-оксобуаноата нитритом натрия в уксусной кислоте [8]. Арилзамещённые 2-гидроксимино-1,3-бутандионы 2*a*–*f* синтезированы в соответствии с методами [9, 10]. 2-Гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандион (4) получен нитрозированием соответ-

Схема 9

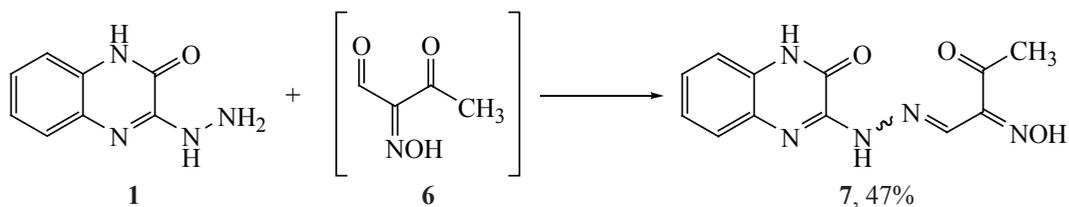
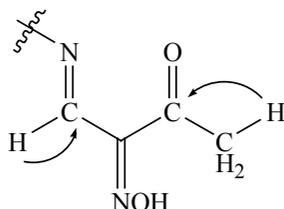


Схема 10



ствующего дикетона с использованием изоамиленитрита [11].

3-{2-[3-(Гидроксимино)-4-оксо-4-арилбутан-2-илиден]гидразинил}хиноксалин-2(1H)-оны 3a-f и этил 2-(гидроксимино)-3-[2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)гидразино]бутаноат (3g) (общая методика). К смеси 0.4 г (2.27 ммоль) 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она (**1**) и 2.27 ммоль соответствующего 2-гидроксиминопроизводного **2a-g** добавляли 7 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивали в течение 1 ч при 50–55°C. Реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 1 мл уксусной кислоты, 20 мл воды и сушили.

3-{2-[4-Фенил-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден]гидразинил}хиноксалин-2(1H)-он (3a). Выход 0.745 г (94%), R_f 0.55 ($C_6H_5CH_3-CH_3CN$, 2:3), желтый порошок, т.пл. 172–175°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 (ОН), 3000 (NH), 1681 (C=O), 1606 (C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 2.33 с (3H, CH_3), 7.14 д.д.д (1H, $H^{7''}$, J 8.5, 8.0, 1.6 Гц), 7.19 д (1H, $H^{8''}$, J 7.8 Гц), 7.20–7.26 м (2H, $H^{5''}$, $H^{6''}$), 7.57 д (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$, J 7.8 Гц), 7.67 т (1H, $H^{4'}$, J 7.3 Гц), 7.82 д (2H, $H^{2'}$, $H^{6'}$, J 7.3 Гц), 9.72 с (1H, N^6H^6), 12.05 с (1H, NOH), 12.51 с (1H, $N^{1''}H^{1''}$); минорный изомер: 2.29 с (3H, CH_3), 6.67 д (1H, $H^{8''}$, J 7.2 Гц), 6.93–6.98 м (2H, $H^{6''}$, $H^{7''}$), 6.99–7.01 м (1H, $H^{5''}$), 7.62 т (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$, J 7.6 Гц), 7.75–7.70 м (1H, $H^{4'}$), 7.90 д (2H, $H^{2'}$, $H^{6'}$, J 7.7 Гц), 8.49 с (1H, N^6H^6), 11.64 с (1H, $N^{1''}H^{1''}$), 12.26 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 10.78 (CH_3), 115.13 ($C^{8''}$), 123.51 ($C^{7''}$), 125.43 ($C_{\text{хиноксалил}}$), 125.88 ($C_{\text{хиноксалил}}$), 128.52 ($C^{2'}$, $C^{6'}$), 128.89 ($C^{3'}$, $C^{5'}$), 128.98 ($C^{10''}$), 132.07 ($C^{9''}$), 133.77 ($C^{4'}$), 135.21 ($C^{1'}$), 145.22 ($C^{2''}$), 149.27 ($C^{3''}$), 150.68 (C^2), 156.26 ($C^3=NOH$), 193.54 ($C^4=O$); минорный изомер: 12.75 (CH_3), 114.30 ($C^{8''}$), 115.09 ($C^{5''}$), 122.33 ($C_{\text{хиноксалил}}$), 123.04 ($C_{\text{хиноксалил}}$), 124.71

($C^{9''}$), 125.18 ($C^{10''}$), 128.47 ($C^{2'}$, $C^{6'}$), 129.17 ($C^{3'}$, $C^{5'}$), 133.99 ($C^{4'}$), 135.21 ($C^{1'}$), 142.64 ($C^{3''}$), 154.12 ($C^{2''}$), 156.42 ($C^3=NOH$), 159.85 (C^2), 193.64 ($C^4=O$). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 349 (35) $[M]^+$, 348 (100) $[M-H]^+$, 330 (40), 137 (20), 80 (15). Найдено, %: C 61.92; H 4.30; N 20.01. $C_{18}H_{15}N_5O_3$. Вычислено, %: C 61.89; H 4.33; N 20.05.

3-{2-[3-(Гидроксимино)-4-оксо-4-п-толилбутан-2-илиден]гидразинил}хиноксалин-2(1H)-он (3b). Выход 0.783 г (95%), R_f 0.61 ($C_6H_5CH_3-CH_3CN$, 2:3), желтый порошок, т.пл. 220–222°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3170 (ОН), 3050 (NH), 1681 (C=O), 1606 (C=N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 2.32 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3Ar), 7.14 д.д.д (1H, $H^{7''}$, J 8.5, 8.2, 1.6 Гц), 7.18 д.д (1H, $H^{8''}$, J 7.8, 7.8 Гц), 7.22 д.д.д (1H, $H^{6''}$, J 8.2, 6.9, 1.4 Гц), 7.26 д (1H, $H^{5''}$, J 8.0 Гц), 7.37 д (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$, J 8.2 Гц), 7.71 д (2H, $H^{2'}$, $H^{6'}$, J 8.2 Гц), 9.70 с (1H, N^6H^6), 12.00 с (1H, NOH), 12.52 с (1H, $N^{1''}H^{1''}$); минорный изомер: 2.29 с (3H, CH_3), 2.41 с (3H, CH_3Ar), 6.60 д.д (1H, $H^{8''}$, J 7.3, 1.8 Гц), 6.96–6.98 м (2H, $H^{6''}$, $H^{7''}$), 7.01 д.д (1H, $H^{5''}$, J 7.2, 2.1 Гц), 7.42 д (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$, J 8.0 Гц), 7.82–7.77 м (2H, $H^{2'}$, $H^{6'}$), 8.41 с (1H, N^6H^6), 11.65 с (1H, $N^{1''}H^{1''}$), 12.21 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 10.74 (CH_3), 21.21 (CH_3Ar), 115.16 ($C^{8''}$), 123.53 ($C^{7''}$), 125.43 ($C^{6''}$), 125.90 ($C^{5''}$), 128.69 ($C^{2'}$, $C^{6'}$), 128.88 ($C^{10''}$), 129.42 ($C^{3'}$, $C^{5'}$), 132.10 ($C^{9''}$), 144.30 ($C^{4'}$), 144.58 ($C^{1'}$), 145.20 ($C^{2''}$), 149.26 ($C^{3''}$), 150.72 (C^2), 156.35 ($C^3=NOH$), 192.94 ($C^4=O$); минорный изомер: 12.72 (CH_3), 21.51 (CH_3Ar), 114.17 ($C^{8''}$), 115.12 ($C^{5''}$), 122.33 ($C_{\text{хиноксалил}}$), 123.02 ($C_{\text{хиноксалил}}$), 124.69 ($C^{10''}$), 124.18 ($C^{9''}$), 128.63 ($C^{2'}$, $C^{6'}$), 129.69 ($C^{3'}$, $C^{5'}$), 142.67 ($C^{2''}$), 143.30 ($C^{4'}$), 144.58 ($C^{1'}$), 149.12 ($C^{3''}$), 156.49 ($C^3=NOH$), 159.85 (C^2), 193.07 ($C^4=O$). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (98) $[M+1]^+$, 365 (28) $[M+2]^+$, 135 (100), 142 (80). Найдено, %: C 62.87; H 4.71; N 19.24. $C_{19}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: C 62.80; H 4.72; N 19.27.

3-{2-[4-(4-Фторфенил)-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден]гидразинил}хиноксалин-2(1H)-он (3c). Выход 0.815 г (98%), R_f 0.63 ($C_6H_5CH_3-CH_3CN$, 2:3), желтый порошок, т.пл. 176–178°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 2.32 с (3H, CH_3), 7.15 д.д.д (1H, $H^{7''}$, J 7.4, 7.3, 1.5 Гц), 7.18 д.д (1H, $H^{8''}$, J 7.9,

1.3 Гц), 7.23–7.26 м (2H, H^{6''}, H^{5''}), 7.41 д.д (2H, H^{3'}, H^{5'}, *J* 8.9, 8.8 Гц), 7.89 д.д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 8.9, 5.5 Гц), 9.74 с (1H, N⁶H⁶), 12.09 с (1H, NOH), 12.51 с (1H, N^{1''}H^{1''}); минорный изомер: 2.29 с (3H, CH₃), 6.81 д.д (1H, H^{8''}, *J* 7.5, 1.9 Гц), 6.96–7.00 м (2H, H^{6''}, H^{7''}), 7.02 д.д (1H, H^{5''}, *J* 7.3, 2.2 Гц), 7.43–7.45 м (2H, H^{3'}, H^{5'}), 7.98 д.д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 5.3 8.5 Гц), 8.70 с (1H, N⁶H⁶), 11.64 с (1H, N^{1''}H^{1''}), 12.28 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д., основной изомер: 10.79 (CH₃), 115.13 (C^{8''}), 116.08 д (C^{3'}, C^{5'}, *J* 22.1 Гц), 123.52 (C_{хиноксалил}), 125.45 (C^{7''}), 125.88 (C_{хиноксалил}), 128.88 (C_{хиноксалил}), 131.51 (C_{хиноксалил}), 131.55 (C^{1'}, *J* 9.5 Гц), 131.73 д (C^{2'}, C^{6'}, *J* 91.2 Гц), 145.24 (C^{2''}), 149.17 (C_{хиноксалил}), 150.66 (C²), 156.04 (C³=NOH), 165.27 д (C^{4'}, *J* 252.7 Гц), 192.13 (C⁴=O); минорный изомер: 12.74 (CH₃), 114.48 (C^{8''}), 115.04 (C^{5''}), 116.25 д (C^{3'}, C^{5'}, *J* 22.3 Гц), 122.31 (C_{хиноксалил}), 123.02 (C_{хиноксалил}), 124.82 (C^{10''}), 125.51 (C^{9''}), 131.50 д (C^{2'}, C^{6'}, *J* 9.7 Гц), 131.60 (C^{1'}), 142.43 (C^{2''}), 154.19 (C^{3''}), 156.24 (C³=NOH), 159.64 (C²), 165.29 (C^{4'}, *J* 252.6 Гц), 192.12 (C⁴=O). Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 368 (100) [*M* + 1]⁺, 369 (45) [*M* + 2]⁺, 350 (20). Найдено, %: C 58.84; H 3.84; N 19.10. C₁₈H₁₄FN₅O₃. Вычислено, %: C 58.85; H 3.84; N 19.07.

3-{2-[4-(4-Хлорфенил)-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден]гидразинил}-хиноксалин-2(1H)-он (3d). Выход 0.82 г (94%), *R*_f 0.61 (C₆H₅CH₃–CH₃CN, 2:3), желтый порошок, т.пл. 178–180°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3150 (OH), 2925 (NH), 1685 (C=O), 1604 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д., основной изомер: 2.32 с (3H, CH₃), 7.15 т (1H, H^{7''}), 7.19 д (1H, H^{8''}), 7.23–7.25 м (2H, H^{6''}, H^{5''}), 7.65–7.69 м (2H, H^{3'}, H^{5'}, сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.83 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 8.2 Гц), 9.76 с (1H, N⁶H⁶), 12.14 с (1H, NOH), 12.52 с (N^{1''}H^{1''}); минорный изомер: 2.29 с (3H, CH₃), 6.79 д (1H, H^{8''}, *J* 7.4 Гц), 6.97–7.00 м (2H, H^{6''}, H^{7''}) 7.02 д (1H, H^{5''}, *J* 7.3 Гц), 7.65–7.69 м (2H, H^{3'}, H^{5'}, сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.91 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 8.2 Гц), 8.70 с (1H, N⁶H⁶), 11.65 с (1H, N^{1''}H^{1''}), 12.33 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д., основной изомер: 11.30 (CH₃), 115.16 (C^{8''}), 125.49 (C^{7''}), 125.92 (C_{хиноксалил}), 129.15 (C^{2'}, C^{6'}), 129.31 (C_{хиноксалил}), 129.31 (C^{10''}), 130.32 (2C_{аром}), 132.08 (C^{9''}), 133.96

(C^{1'}), 138.68 (C^{4'}), 145.27 (C^{2''}), 149.10 (C^{3''}), 150.69 (C²), 155.94 (C³=NOH), 192.67 (C⁴=O); минорный изомер: 12.81 (CH₃), 114.49 (C^{8''}), 115.08 (C^{5''}), 122.33 (C_{хиноксалил}), 123.00 (C_{хиноксалил}), 124.79 (C^{9''}), 125.22 (C^{10''}), 129.31 (2C_{аром}), 130.37 (C^{2'}, C^{6'}), 133.90 (C^{1'}), 138.84 (C^{4'}), 142.52 (C^{2''}), 154.20 (C^{3''}), 156.11 (C³=NOH), 159.75 (C²), 192.59 (C⁴=O). Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 382 (100), 384 (38) [*M* + 1]⁺, 383 (20), 385 (8). Найдено, %: C 56.30; H 3.70; N 18.22. C₁₈H₁₄ClN₅O₃. Вычислено, %: C 56.33; H 3.68; N 18.25.

3-{2-[4-(4-Бромфенил)-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден]гидразинил}-хиноксалин-2(1H)-он (3e). Выход 0.96 г (99%), *R*_f 0.58 (C₆H₅CH₃–CH₃CN, 2:3), желтый порошок, т.пл. 204–205°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3250 (OH), 2950 (NH), 1660 (C=O), 1602 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д., основной изомер: 2.31 с (3H, CH₃), 7.15 д.д.д (1H, H^{7''}, *J* 7.8, 7.3, 1.3 Гц), 7.17 д.д (1H, H^{8''}, *J* 7.8, 1.0 Гц), 7.23 д.д.д (1H, H^{6''}, *J* 7.8, 7.3, 1.3 Гц), 7.24 д (1H, H^{5''}, *J* 7.9 Гц), 7.74 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, *J* 8.8 Гц), 7.83 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 8.8 Гц), 9.75 с (1H, N⁶H⁶), 12.12 с (1H, NOH), 12.51 с (N^{1''}H^{1''}); минорный изомер: 2.29 с (3H, CH₃), 6.78–6.79 м (1H, H^{8''}), 6.95–7.00 м (2H, H^{6''}, H^{7''}) 7.01–7.03 м (1H, H^{5''}), 7.82–7.84 м (4H, H^{2'}, H^{3'}, H^{5'}, H^{6'}), 8.66 с (1H, N⁶H⁶), 11.65 с (1H, N^{1''}H^{1''}), 12.32 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д., основной изомер: 10.77 (CH₃), 115.13 (C^{8''}), 123.52 (C^{6''}), 125.49 (C^{7''}), 125.91 (C^{5''}), 127.87 (C^{4'}), 128.91 (C^{10''}), 130.37 (C^{3'}, C^{5'}), 132.08 (C^{2'}, C^{6'}), 132.25 (C_{аром}), 145.24 (C_{хиноксалил}), 149.07 (C_{хиноксалил}), 150.65 (C²), 155.88 (C³=NOH), 192.86 (C⁴=O); минорный изомер: 12.81 (CH₃), 114.50 (C^{8''}), 115.07 (C^{5''}), 122.99 (C_{хиноксалил}), 122.33 (C_{хиноксалил}), 124.73 (C^{9''}), 125.24 (C^{10''}), 128.41 (C^{4'}), 130.44 (2C_{аром}), 132.11 (2C_{аром}), 134.23 (C^{1'}), 142.53 (C^{2''}), 154.02 (C^{3''}), 155.91 (C³=NOH), 159.64 (установлено из HMBC C²), 192.79 (C⁴=O). Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 428 (100) [*M* + 1]⁺, 430 (85), 429 (20), 431 (5). Найдено, %: C 50.42; H 3.30; N 16.36. C₁₈H₁₄BrN₅O₃. Вычислено, %: C 50.48; H 3.30; N 16.35.

3-{2-[3-(Гидроксимино)-4-(нафтален-1-ил)-4-оксобутан-2-илиден]гидразинил}-хиноксалин-2(1H)-он (3f). Выход 0.84 г (93%), *R*_f 0.53 (C₆H₅CH₃–CH₃CN, 2:3), желтый порошок, т.пл.

222°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3334 (ОН), 2800 (NH), 1683 (C=O), 1609 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 2.33 с (3H, CH_3), 7.05 д (1H, H^5 , J 8.0 Гц), 7.10 т.д (1H, H^7 , J 7.2, 1.3 Гц), 7.16 д.д (1H, H^8 , J 8.2, 1.1 Гц), 7.19 д.д.д (1H, H^6 , J 7.3, 7.6, 1.1 Гц), 7.61–7.73 м (H^3 , H^6), 7.76–7.80 м (H^7 сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.88 д (1H, H^2 , J 7.4 Гц), 8.05 д (1H, H^5 , J 8.0 Гц), 8.20 д (1H, H^4 , J 8.3 Гц), 9.09 д (1H, H^8 , J 8.5 Гц), 9.73 с (1H, N^6H^6), 12.08 с (1H, NOH), 12.46 с ($\text{N}^{1''}\text{H}^{1''}$); минорный изомер: 2.33 с (3H, CH_3), 6.00 д (1H, H^8 , J 7.9 Гц), 6.85 т (1H, H^7 , J 7.6 Гц), 6.92 д (1H, H^6 , J 7.6 Гц), 6.94–6.96 м (1H, H^5 , J 7.9 Гц), 7.69–7.72 м (2H, H^3 , H^6), 7.76–7.80 м (H^7 сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.95 д (1H, H^2 , J 7.2 Гц), 8.13 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 8.27 д (1H, H^4 , J 8.2 Гц), 8.38 с (1H, N^6H^6), 9.17 д (1H, H^8 , J 8.6 Гц), 11.60 с (1H, $\text{N}^{1''}\text{H}^{1''}$), 12.35 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 10.78 (CH_3), 115.07 (C^8), 123.42 (C^7), 124.95 ($\text{C}_{\text{нафт}}$), 125.40 (C^6), 125.84 (C^5), 125.84 (C^8), 126.57 ($\text{C}_{\text{нафт}}$), 128.25 (C^5), 128.39 (C^7), 128.83 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 128.88 ($\text{C}_{\text{нафт}}$), 129.58 ($\text{C}_{\text{нафт}}$), 131.73 (C^2), 132.08 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 133.55 ($\text{C}_{\text{нафт}}$), 134.00 (C^8), 145.22 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 149.15 (C^2), 150.64 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 157.22 ($\text{C}^3=\text{NOH}$), 195.53 ($\text{C}^4=\text{O}$). Найдено, %: С 66.21; Н 4.28; N 17.51. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.16; Н 4.29; N 17.53.

Этил 2-(гидроксимино)-3-[2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)гидразино]бутаноат (3g). Выход 0.680 г (94%), R_f 0.64 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{CN}$, 2:3), желтый порошок, т.пл. 149–151°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (ОН), 3000 (NH), 1689 (C=O), 1602 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., основной изомер: 1.40 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.19 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 4.35 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 7.21–7.25 м (2H, H^7 , H^8), 7.27–7.28 м (1H, H^6), 7.41 д.д (1H, H^5 , J 7.9, 1.0 Гц), 9.75 с (1H, N^6H^6), 12.19 с (1H, NOH), 12.57 с (1H, $\text{N}^{1''}\text{H}^{1''}$); минорный изомер: 1.31 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.18 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 4.36 к (2H, OCH_2CH_3 , J 1.3, 7.1 Гц), 7.05–7.07 м (1H, H^6), 6.99–7.04 м (2H, H^7 , H^8), 7.18–7.21 м (1H, H^5), 9.44 с (1H, N^6H^6), 11.70 с (1H, $\text{N}^{1''}\text{H}^{1''}$), 12.39 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.33 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 14.17 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.82 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 115.22 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$),

123.64 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 125.55 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 125.88 (C^5), 129.01 ($\text{C}^{10''}$), 132.33 (C^9), 145.48 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 146.76 ($\text{C}_{\text{хиноксалил}}$), 150.74 ($\text{MeC}=\text{N}$), 152.06 ($\text{C}=\text{NOH}$), 162.98 ($\text{EtO}-\text{C}=\text{O}$); минорный изомер: 12.64 (CH_3), 14.07 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.91 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 114.95, 115.02 (C^5), 123.04, 123.25, 125.16, 125.30, 142.73, 144.91, 152.33 ($\text{C}=\text{NOH}$), 152.34 ($\text{MeC}=\text{N}$), 162.92 ($\text{C}^3=\text{O}$). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 (20) $[M]^+$, 193 (100), 178 (99). Найдено, %: С 53.00; Н 4.75; N 22.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 52.99; Н 4.76; N 22.07.

3-[5-Гидрокси-4-(гидроксимино)-3-метил-5-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил]-хиноксалин-2(1*H*)-он (5). К смеси 0.3 г (1.7 ммоль) 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-она (1), 0.326 г (1.7 ммоль) 2-гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандиона 4 добавляли 6 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивали в течение 1 ч при 50–55°C, затем в течение 1 ч при 25°C. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды и сушили. Выход 0.417 г (70%), R_f 0.18 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{CN}$, 2:3), бежевый порошок, т.пл. 222–224°C (разл.) (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (ОН), 2800 (NH), 1653 (C=O), 1600 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH_3), 7.18 д.д (1H, H^8 , J 7.9, 1.0 Гц), 7.25 д.д.д (1H, H^7 , J 8.4, 7.4, 1.5 Гц), 7.28 д (2H, H^2 , H^6 , J 6.0 Гц), 7.32 д.д.д (1H, H^6 , J 8.6, 8.1, 1.3 Гц), 7.57 д.д (1H, H^5 , J 8.1, 1.2 Гц), 7.95 с (1H, C^5OH), 8.43 д (2H, H^3 , H^5 , J 5.9 Гц), 12.00 с (1H, NOH), 12.62 с (1H, $\text{N}^{1''}\text{H}^{1''}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11.68 (CH_3), 89.22 (C^5-OH), 115.09 (C^8), 120.82 (C^2 , C^6), 124.07 (C^7), 126.48 (C^5), 127.12 (C^6), 129.10 ($\text{C}^{10''}$), 131.73 (C^9), 146.38 (C^2), 147.33 (C^3), 147.58 (C^1), 148.99 (C^3 , C^5), 151.67 (C^3), 156.11 ($\text{C}^4=\text{NOH}$). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 351 (100) $[M + 1]^+$, 352 (55) $[M + 2]^+$, 333 (25). Найдено, %: С 58.19; Н 4.05; N 24.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.28; Н 4.03; N 23.99.

3-{2-[2-(Гидроксимино)-3-оксобутилен]-гидразинил}хиноксалин-2(1*H*)-он (7). 0.70 г (5.3 ммоль) 4,4-диметоксибутан-2-она в 5.3 мл (5.3 ммоль) 1*n* соляной кислоты перемешивали при 20°C в течение 30 мин, охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор 0.40 г (5.83 ммоль) нитрита натрия, растворенного в 4 мл воды. Далее из реакционной смеси удаляли окислы азота в ва-

кууме водоструйного насоса в течение 30 мин. К 8 мл полученного водного раствора 2-(гидроксимино)-3-оксобутанала **6** (5.3 ммоль) прикапывали 0.45 г (2.56 ммоль) 3-гидразинхиноксалин-2(1*H*)-она в 15 мл этилового спирта при 0°C при интенсивном перемешивании. Через 30 мин продукт отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 0.325 г (47%), порошок желтого цвета, т.пл. 240°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.44 с (3H, CH₃), 7.18–7.30 м (3H, H⁶, H⁷, H⁸), 7.50 д.д (1H, H⁵, *J* 8.0, 1.4 Гц), 8.53 с (1H, CH=N), 11.66 с (1H, N=NH), 12.49 с (1H, NH), 13.32 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.13 (CH³), 115.10 (C⁸), 123.51 (C_{хиноксалил}), 125.51 (C_{хиноксалил}), 125.90 (C⁵), 129.11 (C_{хиноксалил}), 132.22 (C_{хиноксалил}), 135.93 (CH=N), 145.98 (C_{хиноксалил}), 150.57 (C_{хиноксалил}), 151.20 (C=NOH), 195.63 (C=O). Найдено, %: C 52.69; H 4.05; N 25.67. C₁₂H₁₁N₅O₃. Вычислено, %: C 52.75; H 4.06; N 25.63.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конденсация 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-она с этил 2-гидроксимино-3-оксобутаноатом и 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами протекает региоселективно с участием ацетильной группы с образованием, соответственно, этил-2-(гидроксиимино)-3-[2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)гидразино]бутоноата и 3-{2-[3-(гидроксиимино)-4-оксо-4-арилбутан-2-илиден]гидразинил}хиноксалин-2(1*H*)-онов.

При вступлении в реакцию с 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-оном 2-(гидроксиимино)-3-оксобутанала образуется продукт конденсации по альдегидной группе – 3-{2-[2-(гидроксиимино)-3-оксобутилиден]гидразинил}хиноксалин-2(1*H*)-он.

Установлено на основании спектральных данных, что полученные продукты конденсации находятся в растворе ДМСО в виде смеси *Z,E*-гидразиноформ.

Реакция 3-гидразинилхиноксалин-2(1*H*)-она и 1-(пиридин-4-ил)-2-гидроксимино-1,3-бутандиона приводит к циклическому 3-[5-гидрокси-4-(гидроксиимино)-3-метил-5-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пирозол-1-ил]хиноксалин-2(1*H*)-ону.

БЛАГОДАРНОСТИ

Регистрация спектров ЯМР проводилась для Института химии и химической технологии

Сибирского отделения Российской академии наук на оборудовании Красноярского регионального центра коллективного пользования Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Регистрация спектров ЯМР проводилась в рамках бюджетного проекта № 0287-2021-0012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобров Павел Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-2536>

Кондрасенко Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8400>

Субоч Георгий Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2027-8512>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bayoumi A.H., Ghiaty A.H., Abd El Gilil S.M., Husseiny E.M., Ebrahim M.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 3215–3235. doi 10.1002/jhet.3716
2. El-Bendary E.R., Goda F.E., Maarouf A.R., Badria F.A. *Sci. Pharm.* **2004**, *72*, 175–185. doi 10.3797/scipharm.aut-04-15
3. Galal S.A., Abdelsamie A.S., Soliman S.M., Mortier J., Wolber G., Ali M.M., Tokuda H., Suzuki N., Lida A., Ramadan R.A., El Diwani H.I. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 115–124. doi 10.1016/j.ejmech.2013.07.049
4. Sumran G., Aggarwal R., Mittal A., Aggarwal A., Gupta A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102932. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102932
5. Пакальнис В.В., Зерова И.В., Алексеев В.В., Якимович С.И. *Вест. СПбГУ. Сер. 4. Физ. Хим.* **2011**, *4*, 69–75.
6. Ярофеева А.А., Цуцуря О.А., Фроленко Т.А., Семиченко Е.С., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 9–13. [Yarofeeva A.A., Tsutsura O.A., Frolenko T.A., Semichenko E.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1–5.] doi 10.1134/S1070428017010018
7. Fatimah A.S.A., Nabilah A.A., Makarem M.S.K. *Int. J. Adv. Res. Chem. Sci.* **2015**, *2*, 14–23.

8. Адамс Р., Блейт А., Коп А., Мак-Грю Ф., Ниман К., Снайдер Г. *Органические реакции*. Ред. Р. Адамс. М.: Издательство иностранной литературы, **1956**, 7, 433–434.
9. Wolff L. *Lieb. Ann.* **1902**, 325, 129–195. doi 10.1002/jlac.19023250202
10. Bobrov P.S., Kirik S.D., Krasnov P.O., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *ChemistrySelect.* **2020**, 5, 8289–8294. doi 10.1002/slct.202002574
11. Беляев Е.Ю., Субоч Г.А., Ельцов А.В. *ЖОрХ.* **1978**, 14, 1506–1511.

Interaction of 3-Hydrazinylquinoxaline-2(1H)-one with 2-Hydroxyimino-1,3-dicarbonyl Compounds

P. S. Bobrov^{a, *}, E. S. Semichenko^a, A. A. Kondrasenko^b, and G. A. Suboch^a

^a Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Krasnoyarskii Rabochii prosp., 31, Krasnoyarsk 660037, Russia

^b Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS,

Federal Research Center 'Krasnoyarsk Science Center SB RAS', Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk 660036, Russia

*e-mail: pavel.bobrov96@mail.ru

Received March 20, 2022; revised March 25, 2022; accepted March 26, 2022

3-Hydrazinylquinoxalin-2(1H)-one interact with ethyl 2-hydroxyimino-3-oxobutanoate or 1-Ar-2-hydroxyimino-1,3-butanediones (Ar = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, naphthalen-1-yl) in acetic acid to obtain a mixture of *E* and *Z* hydrazones in excellent yields. The reaction of 3-hydrazinylquinoxalin-2(1H)-one with 1-(pyridin-4-yl)-2-hydroxyimino-1,3-butanedione gave 3-[5-hydroxy-4-(hydroxyimino)-3-methyl-5-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]quinoxalin-2(1H)-one. Interaction with 2-hydroxyimino-3-oxobutanal in ethanol leads to 3-[2-(2-(hydroxyimino)-3-(oxobutylidene)hydrazinyl]quinoxalin-2(1H)-one. The structures of the obtained compounds were determined by UV-Vis, IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, chromatography–mass spectrometry, and elemental analysis. Assignment of proton signals was performed using 2D homo- (¹H–¹H COSY) and heteronuclear (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HMBC) experiments.

Keywords: 3-hydrazinylquinoxalin-2(1H)-one, quinoxaline, hydrazone, 5-hydroxypyrazoline, 2-hydroxyimino-1,3-diketone, 2-hydroxyimino-3-oxobutanal, condensation

СИНТЕЗ *N*-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ-4-НИТРОЗОПИРАЗОЛОВ

© 2022 г. П. С. Бобров^{а, *}, А. А. Кондрасенко^б, Г. А. Субоч^а

^а ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева», Россия, 660037 Красноярск, просп. им. газ. «Красноярский рабочий», 31

^б Институт химии и химической технологии СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Россия, 660036 Красноярск, Академгородок, 50, стр. 24

*e-mail: pavel.bobrov96@mail.ru

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

После доработки 28.03.2022 г.

Принята к публикации 29.03.2022 г.

Впервые изучена циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами, приводящая к ранее неизвестным 3- R^2 -5- R^1 -1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитрозопиразолам ($R^1 = \text{Ph}$, 4- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{F-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{Br-C}_6\text{H}_4$, Me ; $R^2 = \text{Ph}$, Me). Циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами даёт только один из двух возможных региоизомеров. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами электронной, ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Ключевые слова: бензотиазол, пиразол, циклоконденсация, нитрозопиразол, гетарилпиразол, гетарилгидразин

DOI: 10.31857/S0514749222110118, **EDN:** LSRMDF

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие обнаружено значительное количество *N*-(бензо)тиазолилпиразолов, обладающих цитотоксической [1, 2], антибактериальной [3–5], противогрибковой [3, 4] и антиоксидантной [3] активностью. Наиболее общие пути их синтеза заключаются в построении химической связи между сформированным пиразольным и тиазольным циклами [6], построением тиазольного цикла с использованием пиразол-1-карботиоамидов [2, 4] или циклоконденсацией 1,3-диэлектрофилов с гидразинилтиазолами [1, 5].

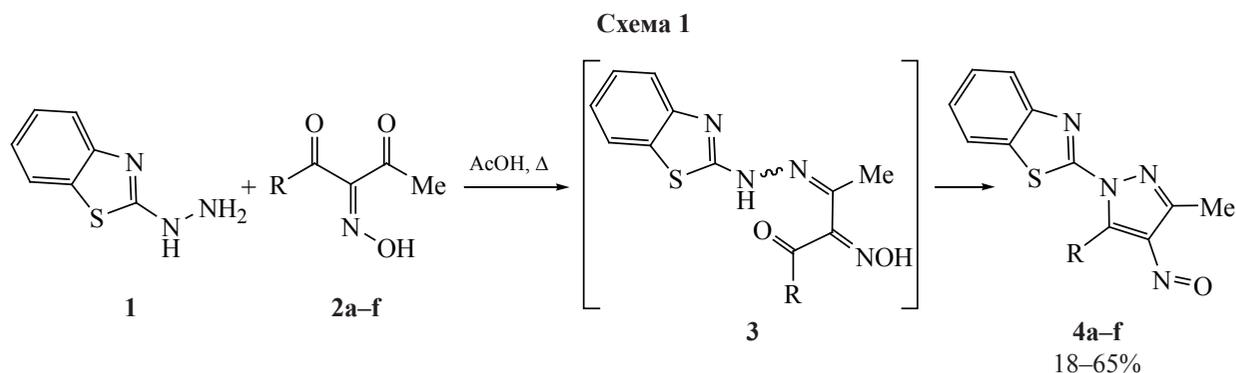
До сих пор не исследована возможность циклоконденсации 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами. Успешное осуществление такого превращения позволит получить ряд ранее неизвестных *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов, а введение нитрозогруппы открывает путь к синтезу широкого ряда ценных производных бензотиазолилпиразольного ряда. В на-

стоящей работе мы впервые осуществили синтез 3,5-диметил-, 3,5-дифенил- и 3-арил-5-метилзамещённых *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов циклоконденсацией 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2-Гидразинилбензотиазол **1** [7] и 2-гидроксимино-1,3-дикетоны **2a–g** [8, 9] получали по известным методикам.

При взаимодействии гидразинилбензотиазола **1** с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами **2a–e** в среде уксусной кислоты при постепенном нагревании до 80°C в течение 2.5 ч образуется жёлтый осадок интермедиата **3**. Дальнейшее кипячение реакционной массы в течение 2 ч приводит к продуктам зелёного цвета, что свидетельствует об образовании ранее неизвестных 5-арил-1-(бензотиазол-2-ил)-3-метил-4-нитрозо-1*H*-пиразолов **4a–e** (схема 1).



2, 4, R = Ph (**a**), R = 4-Tolyl (**b**), R = 4-F-C₆H₄ (**c**), R = 4-Cl-C₆H₄ (**d**), R = 4-Br-C₆H₄ (**e**), R = Me (**f**).

Наибольший выход нитрозопиразола в исследуемых условиях достигнут при R = Ph. Введение функциональных групп в 4-е положение арильного заместителя приводит к снижению выходов продуктов.

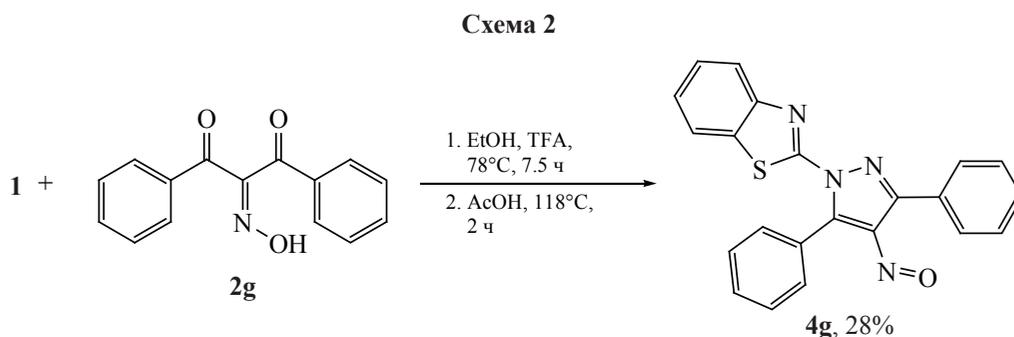
На электронных спектрах впервые полученных *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов **4a–e** присутствуют максимумы поглощения в области 710–715 нм ($\epsilon = 60\text{--}68$), обусловленные $n \rightarrow \pi^*$ переходом нитрозогруппы. Масс-спектры соединений **4d, e** содержат пики молекулярных ионов, а также изотопные пики $[M + 1]^+$, $[M + 2]^+$, $[M + 3]^+$, что подтверждает наличие хлора и брома в их структуре. Циклоконденсация соединений **2a–e** и **1** протекает региоселективно, предположительно с образованием 5-арилпроизводных **4a–e**. В пользу этого предположения свидетельствуют химические сдвиги протонов метильных заместителей в области 2.30–2.32 м.д. на спектрах ЯМР ¹H, что согласуется с литературными данными [10] для 5-арил-3-метилпроизводных.

Циклоконденсация гетарилгидразина **1** с 3-гидроксиимино-2,4-пентандионом (**2f**) в уксусной кислоте протекает значительно быстрее. Так, наибольший выход ранее неизвестного нитрозопира-

зола **4f** достигнут за 6 мин при 65–70°C, а более длительное нагревание приводит к снижению выходов, что указывает на лабильность продукта. Кроме того, при хранении или нагревании растворов, содержащих соединение **4f**, происходит изменение окраски с сине-зелёной на коричневую, а также снижение оптической плотности раствора в области 699 нм. На спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов метильных групп в области 2.33 и 3.61 м.д., а сигналы ароматических протонов зарегистрированы в области 7.42–8.02 м.д.

Взаимодействие гетарилгидразина **1** с 2-гидроксиимино-1,3-дифенилпропандионом (**2g**) в исследуемых условиях приводит лишь к следовым количествам нитрозопиразола **4g**. Повысить выход продукта **4g** удалось при проведении синтеза в условиях, предполагающих начало реакции при кипячении смеси **1** и **2g** в этаноле в присутствии трифторуксусной кислоты, затем этанол упаривали и остаток кипятили в среде уксусной кислоты (схема 2).

На электронном спектре впервые полученного 1-(бензотиазол-2-ил)-3,5-дифенил-4-нитрозо-1*H*-пиразола (**4g**) присутствует максимум поглощения в области 745 нм, что подтверждает наличие ни-



трозогруппы. Спектр ЯМР ^1H содержит сигналы ароматических протонов в области 7.40–8.00 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластин Sorbfil ПТСХ-АФ-В (Россия) в качестве неподвижной фазы и толуола в качестве элюента, пятна детектировали в УФ-свете. Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц) и ^{13}C (150.90 МГц) регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C указаны относительно остаточного сигнала растворителя [CDCl_3 : δ 7.26 (^1H) и 77.16 (^{13}C) м.д.]. Электронные спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевых кюветах 1 см при концентрации 1×10^{-2} моль/л для 400–800 нм в CHCl_3 . Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000.

Общая методика синтеза соединений 4а–е. В реакционный сосуд помещали 0.182 г (1.1 ммоль) 2-гидразинилбензотиазола (1), 1.1 ммоль 1-арил-2-гидроксиминобутандиона-1,3 **2а–е**, 1 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем 1 ч при 60°C и 30 мин при 80°C. Полученную жёлтую суспензию кипятили при интенсивном перемешивании ещё 2 ч, затем охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем, используя толуол в качестве элюента.

2-(3-Метил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол (4а). Выход 0.229 г (65%), зелёные кристаллы, т.пл. 201–203°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1551, 1349 (N=O). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 712 (68) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 7.40–7.93 м (9H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.71, 121.51, 123.87, 126.03, 126.25, 126.89, 128.30, 131.15, 131.87, 134.00, 150.65, 158.73, 159.58. Найдено, %: С 63.77; Н 3.78; N 17.40; S 9.99. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 63.73; Н 3.78; N 17.49; S 10.01.

2-(3-Метил-4-нитрозо-5-п-толил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол (4б). Выход 0.139 г

(38%), зелёные кристаллы, т.пл. 198–200°C (CCl_4). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 710 (63) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 2.49 с (3H, PhCH_3), 7.36–7.86 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 159.66, 158.79, 153.58, 150.65, 141.69, 138.10, 134.03, 131.85, 129.06, 126.82, 125.97, 123.87, 123.13, 121.47, 21.82, 13.69. Найдено, %: С 64.56; Н 4.18; N 16.81; S 9.51. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 64.65; Н 4.22; N 16.75; S 9.59.

2-[3-Метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-1-ил]бензо[d]тиазол (4с). Выход 0.189 г (51%), зелёные кристаллы, т.пл. 181–183°C (CCl_4). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 713 (62) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 7.36–7.86 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.65, 115.57 д (J 22.2 Гц), 121.54, 122.33, 123.81, 126.09, 126.96, 133.90, 134.18 д (J 8.7 Гц), 138.18, 150.70, 152.19, 158.91, 159.55, 164.69 д (J 252.2 Гц). Найдено, %: С 60.39; Н 3.26; N 16.55; S 9.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 60.34; Н 3.28; N 16.56; S 9.48.

2-[3-Метил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-1-ил]бензо[d]тиазол (4д). Выход 0.14 г (36%), зелёные кристаллы, т.пл. 214–216°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1551, 1340 (N=O). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 715 (60) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 7.41–7.90 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.63, 121.55, 123.85, 124.77, 126.12, 126.98, 128.58, 133.27, 133.90, 137.63, 138.19, 143.37, 150.71, 158.89, 159.40. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 (40) [$M + 2$]⁺, 355 (23) [$M + 1$]⁺, 354 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 57.48; Н 3.11; N 15.81; S 9.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 57.55; Н 3.12; N 15.79; S 9.04.

2-[5-(4-Бромфенил)-3-метил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил]бензо[d]тиазол (4е). Выход 0.167 г (38%), зелёные кристаллы, т.пл. 224–226°C (CCl_4 – CHCl_3). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 715 (64) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 7.41–7.87 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.63, 121.54, 123.85, 125.22, 126.07, 126.12, 126.98, 131.52, 133.42, 133.87, 138.17, 150.69, 151.88, 158.86, 159.30. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 (19) [$M + 3$]⁺, 400 (100) [$M + 2$]⁺, 398 (92) [M]⁺. Найдено,

%; С 51.20; Н 2.78; N 13.98; S 8.00. $C_{17}H_{11}BrN_4OS$. Вычислено, %: С 51.14; Н 2.78; N 14.03; S 8.03.

2-(3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)-бензо[*d*]тиазол (4f). В реакционный сосуд загрузили 0.1 г (0.61 ммоль) 2-гидразинилбензотиазола (**1**), 0.079 г (0.61 ммоль) 3-гидроксиминопентан-2,4-диона (**2f**) и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 6 мин при нагревании на водяной бане (65–70°C), затем выливали в воду (5 мл) и высаливали хлоридом натрия (0.06 г). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, в качестве элюента использовали толуол. Выход 0.028 г (18%), зелёные кристаллы, т.пл. 153–154°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1560, 1340 (N=O). Электронный спектр ($CHCl_3$), λ_{max} (ϵ), нм: 699 (66) (N=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 2.33 с (3H, CH_3), 3.61 с (3H, CH_3), 7.42–8.02 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 12.35 (CH_3), 13.41 (CH_3), 121.63, 123.42, 125.79, 126.96, 133.19, 151.47, 160.36, 160.55. Найдено, %: С 55.63; Н 3.88; N 21.76; S 12.44. $C_{12}H_{10}N_4OS$. Вычислено, %: С 55.80; Н 3.90; N 21.69; S 12.41.

2-(4-Нитрозо-3,5-дифенил-1*H*-пиразол-1-ил)-бензо[*d*]тиазол (4g). Раствор 0.417 г (1.65 ммоль) 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-диона (**2g**), 0.01 мл трифторуксусной кислоты и 0.182 г (1.1 ммоль) 2-гидразинилбензотиазола (**1**) в 3 мл этанола кипятили при перемешивании в течение 7.5 ч, затем растворитель упаривали и остаток растворяли в 1 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 2 ч, охлаждали, выливали в воду и отделяли смолу, которую затем хроматографировали на колонке с силикагелем (70–230 меш, элюент толуол). Выход 0.118 г (28%), светло-зелёные кристаллы, т.пл. 182–184°C (разл.) (CCl_4). Электронный спектр ($CHCl_3$), λ_{max} (ϵ), нм: 745 (67) (N=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 7.40–7.77 м (11H_{аром}), 7.85 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.89–8.00 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 121.50, 123.95, 126.08, 126.29, 126.87, 128.31, 128.64, 129.13, 129.44, 129.91, 130.52, 130.91, 131.36, 134.24, 141.93, 143.38, 145.39, 150.70, 157.88, 158.85. Найдено, %: С 69.15; Н 3.67; N

14.60; S 8.37. $C_{22}H_{14}N_4OS$. Вычислено, %: С 69.09; Н 3.69; N 14.65; S 8.38.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее неизвестной циклоконденсацией 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами впервые получены и охарактеризованы 7 *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов с алкильными и арильными заместителями в 3-м и 5-м положении пиразольного цикла. Ранее неизвестные бензотиазолилнитрозопиразолы представляют интерес в качестве исходных соединений для синтеза новых биологически активных веществ. Строение впервые полученных соединений доказано методами электронной, ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

БЛАГОДАРНОСТИ

Регистрация спектров ЯМР проводилась для Института химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук на оборудовании Красноярского регионального центра коллективного пользования Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Регистрация спектров ЯМР проводилась в рамках бюджетного проекта № 0287-2021-0012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобров Павел Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-2536>

Кондрасенко Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8400>

Субоч Георгий Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2027-8512>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roy M., Biswal D., Sarkar O., Pramanik N.R., Drew M.G.B., Sadhukhan P., Kundu M., Sil P.C., Chakrabarti S. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *199*, 110755. doi 10.1016/j.jinorgbio.2019.110755

- Sayed A.R., Gomha S.M., Abdelrazek F.M., Farghaly M.S., Hassan S.A., Metz P. *BMC Chem.* **2019**, *13*, 116. doi 10.1186/s13065-019-0632-5
- Bala R., Kumari P., Sood S., Kumar V., Singh N., Singh K. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2507–2515. doi 10.1002/jhet.3282
- Abdelhamid A.O., El Sayed I.E., Zaki Y.H., Hussein A.M., Mangoud M.M., Hosny M.A. *BMC Chem.* **2019**, *13*, 48. doi 10.1186/s13065-019-0566-y
- Aggarwal R., Kumar V., Tyagi P., Singh S.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1785–1791. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.026
- Singh S.P., Kumar D. *Heterocycles.* **1990**, *31*, 855–860. doi 10.3987/COM-90-5325
- Badahdah K.O., Abdel Hamid H.M., Nouredin S.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 67–74. doi 10.1002/jhet.1986
- Wolff L. *Lieb. Ann.* **1902**, *325*, 129–195. doi 10.1002/jlac.19023250202
- Neufville R., Pechmann H.V. *Ber.* **1890**, *23*, 3378.
- Bobrov P.S., Kirik S.D., Krasnov P.O., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 8289–8294. doi 10.1002/slct.202002574

Synthesis of *N*-Benzothiazolyl-4-Nitrosopyrazoles

P. S. Bobrov^{a, *}, A. A. Kondrasenko^b, and G. A. Suboch^a

^a Reshetnev Siberian State University of Science and Technology,
Krasnoyarskii Rabochii prosp., 31, Krasnoyarsk 660037, Russia

^b Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS,

Federal Research Center 'Krasnoyarsk Science Center SB RAS', Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk 660036, Russia

*e-mail: pavel.bobrov96@mail.ru

Received March 22, 2022; revised March 28, 2022; accepted March 29, 2022

New cyclocondensation of 2-hydrazinylbenzothiazole with 2-hydroxyimino-1,3-diketones leads to previously unknown 3-R²-5-R¹-1-(benzothiazol-2-yl)-4-nitrosopyrazoles (R¹ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, Me; R² = Ph, Me). Cyclocondensation of 2-hydrazinylbenzothiazole with 1-aryl-2-hydroxyimino-1,3-butanediones gives only one of the two possible regioisomers. Obtained benzothiazolylnitrosopyrazoles were characterized by UV-Vis, IR, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy, MS, and elemental analysis.

Keywords: benzothiazole, pyrazole, cyclocondensation, nitrosopyrazole, hetarylpyrazole, hetarylhydrazine

УДК 547.855 + 547.88 + 547.64:54.027

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ АЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

© 2022 г. Г. Г. Данагулян^{a, c, *}, В. А. Островский^{b, **}, В. К. Гарибян^a

^a Российско-Армянский университет, Армения, 0051 Ереван, ул. Овсена Эмина, 123

^b ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»,
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский просп., 26

^c Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: gevorg.danagulyan@rau.am; gdanag@email.com

**e-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 14.02.2022 г.

Принята к публикации 18.02.2022 г.

Реакцией 3-метил-5-аминопиразола и 5-амино-1,2,4-триазола с этоксиметиленацетилацетоном синтезированы замещенные пиразоло[1,5-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и изучено их алкилирование метилиодидом и этилиодидом. На основании спектров ЯМР (NOESY) доказано, что алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов идет по атому азота пиримидинового кольца, тогда как в 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинах алкилируется по атому азота N-3 триазольного цикла.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин, алкилирование, региоселективность, NOESY, иодид пиразоло[1,5-*a*]пиримидиния-4, иодид 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния-3

DOI: 10.31857/S051474922211012X, **EDN:** LSSVFI

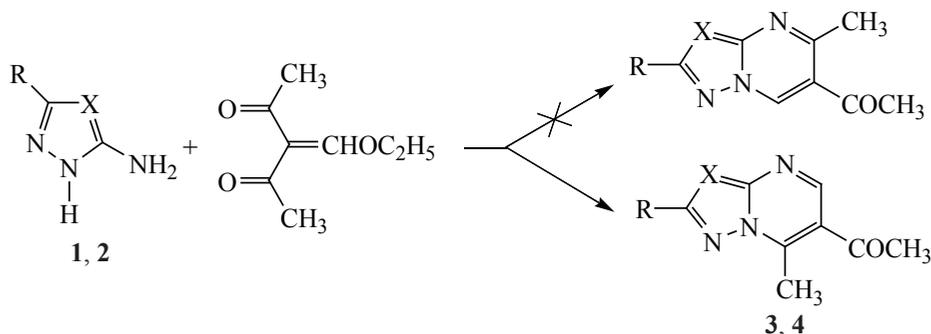
Алкилирование азинов, азолов и конденсированных систем на их основе, как правило, протекает легко по атому азота кольца [1, 2]. В случае азолопиримидинов, содержащих оба типа ароматических гетероциклов, реакции могут протекать как по атому азота пиримидинового, так и пятичленного кольца. Мы изучили алкилирование замещенных пиразоло[1,5-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих узловой (мостиковый) атом азота. С учетом распределения электронного облака, в частности, очевидной электроноизбыточности пятичленных азолов и электронодефицитности пиримидинового кольца [3], следовало ожидать алкилирования по атому азота пятичленного цикла. Однако нами ранее было показано [4, 5], что алкилирование подобных систем не всегда идет однозначно. Так, 2,7-диметил-6-этоксикарбо-

нил- и 7-метил-2-фенил-6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины алкилируются метилиодидом по атому азота пиримидинового кольца [4]. С применением методики [5] NOESY ЯМР ¹H спектроскопии на примере двух 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (соответственно, 5,7-диметил- и 7-метил-6-этоксикарбонилпроизводных) было показано, что метилирование идет иначе – по атому азота триазольного кольца.

Цель данной работы – выявление наличия закономерности в направлении протекания реакций алкилирования в ряду 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Реакцией α-аминоазолов **1** и **2** с этоксиметиленацетилацетоном (схема 1) синтезированы 6-ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин

Схема 1



1, 3, R = CH₃, X = CH; 2, 4, R = H, X = N.

(3) и 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (4). Показано, что в образовании пиримидинового кольца в обоих случаях участвует этоксиметилденный фрагмент реагента, что приводит к получению соответствующих 6-ацетилпроизводных.

Алкилирование азоло[1,5-*a*]пиримидинов может протекать по всем атомам азота, кроме мостикового, который, по-видимому, по причине включения его неподеленной электронной пары в общую систему ароматических *p*-электронов бициклической системы не имеет возможности подвергаться электрофильной атаке.

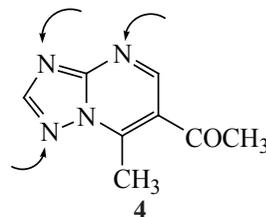
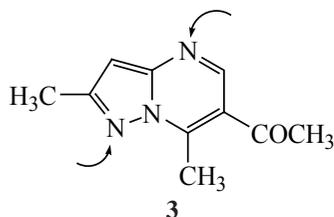
Проведенные нами опыты подтвердили отмеченную ранее региоспецифичность алкилирования. Так, алкилирование 6-ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (3) метилиодидом и этилиодидом привело к алкилированию по атому азота N-4 пиримидинового кольца (доказано спектрами ЯМР ¹H, методика NOESY). В спектрах обеих солей 5 и 6 зарегистрированы сигналы, свидетельствующие о взаимодействии протонов *N*-алкильной группы как с протоном 3-Н, находящимся в пиразольном кольце, так и с протоном 5-Н, расположенным в пиримидиновом фрагменте молекулы. В спектре ЯМР образующегося иодида 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (5), помимо отмеченного взаимодей-

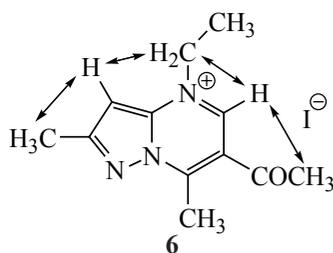
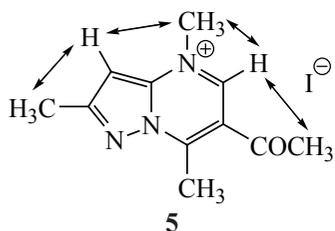
ствия, зарегистрированы ЯЭО (ядерный эффект Оверхаузера) между протоном 5-Н и протонами метильной группы ацетильного фрагмента, а также протоном 3-Н и метильной группой, находящейся в пиразольном кольце.

В спектре иодида, полученного реакцией того же пиразолопиримидина 3 с этилиодидом (соль 6), отмечен отклик между метиленовой группой *N*-этильного фрагмента с протонами 5-Н и 3-Н, но отсутствует взаимодействие этих протонов с метильной группой *N*-алкильного фрагмента.

Алкилирование замещенного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, как и в ранее описанных примерах алкилирования других пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, протекает по атому азота N-4, пиримидинового цикла. Отметим, что приведенные спектры ЯМР NOESY выступают косвенным подтверждением образования соответствующих 7-метил-, а не 5-метилпиразолопиримидинов, тем самым позволяют однозначно определить направление циклизации несимметричного карбонильного реагента.

При алкилировании 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (4) были выделены продукты реакции, соответствующие *N*-алкилированию по атому азота триазольного кольца. Фактически обе реакции и с метилиодидом, и с этилиодидом подтвердили ранее отмеченную за-





кономерность, а именно то, что алкилирование по атому азота N-3 триазольного кольца приводит к получению иодидов **7** и **8**. В спектре NOESY *N*-метилпроизводного **7** отмечен кросс-пик протонов *N*-метильной группы с протоном триазольного кольца, тогда как подобного взаимодействия с протоном 5-Н пиримидинового кольца не наблюдалось. В пользу алкилирования по атому азота N-3, а не N-1 триазольного цикла, свидетельствует отсутствие в спектре NOESY сигнала, отвечающего за взаимодействие протонов *N*-алкильной группы с протонами 7-метильной группы соседнего пиримидинового кольца. Отметим, что идентификации синглетных сигналов 2 протонов 3-Н и 5-Н (то есть корректному отнесению к триазолу и пиримидину) способствует также наличие в том же спектре взаимодействия одного из протонов (а именно 5-Н пиримидинового кольца) с протонами CH₃ ацетильной группы, находящейся в том же кольце. Подобная картина отмечена и в спектре NOESY иодида *N*-этилпроизводного **8**. Важно, что, как и в спектре *N*-этилпроизводного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **6**, был отмечен ЯЭО протонов метиленовой группы *N*-этильного фрагмента с соседним по триазольному кольцу протоном 2-Н и отсутствует подобное взаимодействие с метильной группой *N*-алкильного фрагмента.

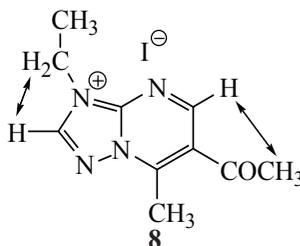
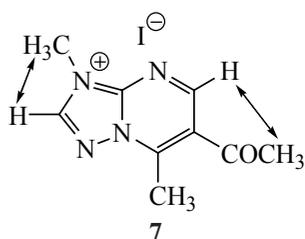
Азоло[1,5-*a*]пиримидины **3 и **4**.** К 2.5 г (0.0258 моль) 3-метил-5-аминопиразола (**1**), либо 2.17 г (0.0258 моль) 5-амино-1,2,4-триазола (**2**), растворенных в 10 мл абсолютного этанола, при-

ливали 4.0 г (0.0258 моль) этоксиметилиденацетилацетона, прибавляли еще 10 мл абсолютного этанола. Через 3–5 мин кипения выпадал осадок. Смесь продолжали кипятить в течение 4–6 ч. По окончании растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром и сушили. Перекристаллизовывали из гексана.

6-Ацетил-2,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (3**).** Выход 3.56 г (73%), т.пл. 135–136°C, *R_f* 0.86 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.50 с (3H, 2-CH₃), 2.64 с (3H, CH₃–CO), 3.03 с (3H, 7-CH₃), 6.42 с (1H, 3-Н), 8.80 с (1H, 5-Н). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д., 14.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 29.2 (CH₃), 96.4 (C–CH₃), 116.5, 148.3, 148.4 (C–CH₃), 148.5 (CH), 156.1 (CH), 195.3 (C=O). Найдено, %: С 63.25; Н 5.77; N 21.98. C₁₀H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 63.48; Н 5.86; N 22.21.

6-Ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (4**).** Выход 3.3 г (73%), т.пл. 203–204°C, *R_f* 0.91 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.73 с (3H, CH₃–CO), 3.09 с (3H, 7-CH₃), 8.50 с (1H, 2-Н), 9.26 с (1H, 5-Н). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.0 (CH₃), 29.5 (C–CH₃), 119.7, 150.4, 154.2, 154.6 (CH), 156 (CH), 195.3 (C=O). Найдено, %: С 54.41; Н 4.65; N 31.65. C₈H₈N₄O. Вычислено, %: С 54.54; Н 4.58; N 31.80.

Метил- и этилиодиды азолопиримидинов **5–8 (общая методика).** В запаянной стеклянной ампуле, погруженной в кипящую водяную баню, нагревали в течение 6–8 ч смесь 0.87 г (0.0046 моль) пиразолопиримидина **3** или 0.81 г



(0.0046 моль) триазолопиримидина **4** с избытком (0.031 моль) соответствующего иодида – 4.4 г (2 мл) метилиодида или 4.84 г (2 мл) этилиодида. По окончании ампулу охлаждали, вскрывали, осадок отфильтровывали, промывали эфиром, гексаном и сушили. По ТСХ на силуфоле точка остается на старте (бензол–ацетон, 2:1). Получали соответственно соединения **5–8**.

Иодид 6-ацетил-2,4,7-триметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (5). Выход 1.3 г (87%), т.пл. 134–135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.64 с (3H, 2-CH₃), 2.83 с (3H, CH₃–CO), 3.26 с (3H, 7-CH₃), 4.43 с (3H, N–CH₃), 7.24 с (1H, 3-H), 9.95 с (1H, 5-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.6 (CH₃), 16.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 44.1 (CH₃), 95.0 (C–CH₃), 115.6 (CH), 139.6 (CH), 149.7 (C–CH₃), 158.2, 159.9 (C–CH₃), 193.2 (C=O). Найдено, %: C 39.79; H 4.19; N 12.55. C₁₁H₁₄N₃O. Вычислено, %: C 39.90; H 4.26; N 12.69.

Иодид 6-ацетил-2,7-диметил-4-этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния (6). Выход 0.95 г (60%), т.пл. 140–141°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.67 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.63 с (3H, 2-CH₃), 2.84 с (3H, CH₃–CO), 3.25 с (3H, 7-CH₃), 4.93 к (2H, N–CH₂, *J* 7.1 Гц), 7.38 с (1H, 3-H), 9.99 с (1H, 5-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.2 (CH₃–C), 14.6 (CH₃), 16.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 53.1 (CH₂), 94.7, 116.2, 138.8, 148.7 (C–CH₃), 160.0 (C–CH₃), 193.3 (C=O). Найдено, %: C 41.61; H 4.77; N 12.05. C₁₂H₁₆N₃O. Вычислено, %: C 41.75; H 4.67; N 12.17.

Иодид 6-ацетил-3,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (7). Выход 1.1 г (75%), т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.81 с (3H, CH₃–CO), 3.10 с (3H, 7-CH₃), 4.04 с (3H, N–CH₃), 9.76 с (1H, 5-H), 9.81 с (1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.1 (CH₃), 31.8 (CH₃), 31.8 (N–CH₃), 124.9 (C–CH₃), 146.8, 148.8 (CH), 154.0, 160.4 (CH), 196.0 (C=O). Найдено, %: C 33.74; H 3.35; N 17.38. C₉H₁₁N₄O. Вычислено, %: C 33.98; H 3.49; N 17.61.

Иодид 6-ацетил-7-метил-3-этил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (8). Выход 0.8 г (70%), т.пл. 155–156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.65 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.85 с (3H, CH₃–CO), 3.15 с (3H, 7-CH₃), 4.61 к (2H, N–CH₂, *J* 7.1 Гц), 9.75 с (1H, 5-H), 10.03 с (1H, 2-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH₃), 15.0 (CH₃), 30.2 (CH₃), 41.1 (CH₂),

124.9 (C–CH₃), 146.2, 147.6 (CH), 153.8, 160.0 (CH), 194.8 (C=O). Найдено, %: C 36.03; H 3.75; N 16.69. C₁₀H₁₃N₄O. Вычислено %: C 36.16; H 3.95; N 16.87.

Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C и NOESY) записаны на спектрометре Varian Mercury-300VX (300 и 75 МГц соответственно) в растворе ДМСО–CCl₄, 1:3, при температуре 298 К. Элементный анализ выполнен на приборе Eurovector EA 3000. Температуры плавления измерены на приборах для определения точки плавления органических веществ SMP 11 (STUART) и SMP 30 (STUART) (Великобритания). Чистота и индивидуальность веществ подтверждена на высокоэффективном препаративном жидкостном хроматографе SENMIPREPARATIV HPLC (HPLC Knauer AZURA PREP + Analytical UV Detector), а также ТСХ на пластинах силуфол (UV-254). В синтезе азолопиримидинов использованы 5-амино-1,2,4-триазол и 3-метил-5-аминопиразол фирмы Aldrich.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкилирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов протекает по атому азота пиримидинового кольца, тогда как 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины в тех же условиях реагируют с участием атома азота триазольного цикла.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ, а также при финансовой поддержке ГосКомНауки РА и РФФИ /РНФ/ (проект № 20RF-138/20-53-05010 Arm_a/).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Данагулян Геворг Грачевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-4529>

Островский Владимир Аронович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6628-8540>

Гарибян Ваче Каренович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5798-3074>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1528–1535. [Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1556–1563.] doi 10.1134/S1070428017100116
2. Kobayashi R., Shibutani S., Nagao K., Ikeda Z., Wang J., Ibáñez J., Reynolds M., Sasaki Y., Ohmiya H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5415–5419. doi 10.1039/D1DT03652A
3. Пожарский А.Ф. *Теоретические основы химии гетероциклов*. М.: Химия, **1985**.
4. Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Данагулян А.Г., Паносян Г.А. *ХТС*. **2011**, *47*, 393–405. [Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Danagulyan A.G., Panosyan H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 321–331.] doi 10.1007/s10593-011-0760-x
5. Danagulyan G.G., Boyakhchyan A.P., Tumanyan A.K., Danagulyan A.G., Araqelyan M.R. *Chem. J. Armenia*. **2020**, *73*, 349–358.

Regioselectivity of Alkylation of Azolo[1,5-*a*]pyrimidines

G. G. Danagulyan^{a, c, *}, V. A. Ostrovskii^{b, **}, and V. K. Gharibyan^a

^a Russian-Armenian University, ul. Hovsep Emina, 123, Yerevan, 0051 Armenia

^b Saint-Petersburg State Institute of Technology, Moskovskii prosp., 26, Saint-Petersburg, 190013 Russia

^c Scientific and Technological Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: gevorg.danagulyan@rau.am; gdanag@email.com

**e-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Received February 2, 2022; revised February 14, 2022; accepted February 18, 2022

The reaction of substituted 5-aminopyrazoles and 5-amino-1,2,4-triazole with ethoxymethylideneacetylacetone, as well as with the sodium salt of ethyl ester of acetylpyruvic acid, synthesized a number of substituted pyrazolo[1,5-*a*]- and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. The alkylation of the synthesized pyrazolo[1,5-*a*]- and 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with methyl iodide and ethyl iodide was studied. It was proved that the alkylation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines occurs at the nitrogen atom of the pyrimidine ring, while in 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines the N-3 nitrogen atom of the triazole ring is alkylated.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, alkylation, regioselectivity, NOESY, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4-ium iodide, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-ium iodide

УДК 547.824:542.91:548.737

СИНТЕЗ ОСНОВАНИЙ МАННИХА НА ОСНОВЕ N-ИМИДА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. А. Смирнова, Е. В. Третьякова*, О. Б. Казакова

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

Поступила в редакцию 04.02.2022 г.
После доработки 16.04.2022 г.
Принята к публикации 17.04.2022 г.

Реакцией Манниха под действием вторичных аминов и параформальдегида в присутствии катализатора CuCl осуществлен синтез новых, замещенных по ангидриднему кольцу, аминометильных производных имида метилового эфира малеопимаровой кислоты.

Ключевые слова: дитерпеноиды, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, имид, Реакция Манниха

DOI: 10.31857/S0514749222110131, **EDN:** LSWOZA

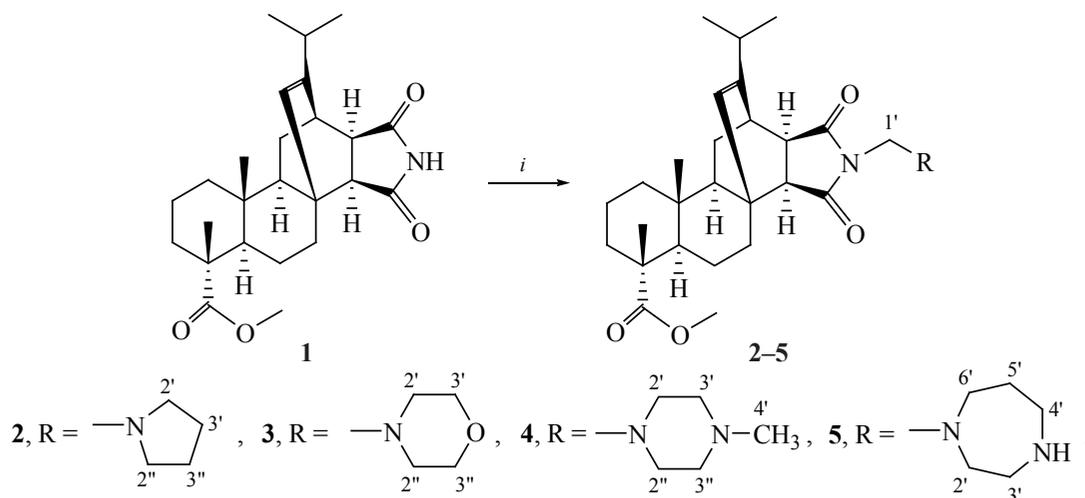
Интерес к функционально замещенным производным малеопимаровой кислоты (легкодоступного диенового аддукта левопимаровой кислоты, основного метаболита сосновой живицы *Pinus Silvestris*, и малеинового ангидрида) обусловлен широким спектром их биологической активности и высокой реакционной способностью [1–4]. Наличие нескольких реакционноспособных центров позволяет использовать данные соединения в синтезе полициклических структур, проявляющих противоязвенную, противовоспалительную, антимикробную, противовирусную и другие виды активности [5–9]. Известно также, что азотсодержащие производные малеопимаровой кислоты, модифицированные по ангидриднему кольцу, обладают фунгицидным, нематоцидным, антибактериальным и цитотоксическим действием [10–12].

Реакция α -аминотетирования (реакция Манниха), заключающаяся во введении аминотетильного фрагмента в органические соединения путем конденсации аминов (как правило, вторич-

ных) с формальдегидом и нуклеофильными реагентами, в настоящее время является одним из важнейших инструментов органического синтеза [13–15]. Одним из вариантов конденсации по Манниху является реакция аминотетирования имидов дикарбоновых кислот, представляющая собой удобный способ получения соединений, содержащих в своей структуре *N*-алкилимидный фрагмент [16]. Подобные соединения, входят в состав препаратов, используемых в лечении панкреатита [17], обладают антидепрессантными, антипсихотическими, анксиолитическими свойствами [18–21]. Продукты аминотетирования сукцинимида и фталимида формальдегидом в сочетании с оксазолидинами показали свою активность, как диуретики, противовоспалительные, антибактериальные и противогрибковые средства [22].

В настоящей работе нами осуществлен синтез новых гетероциклических дитерпеновых производных на основе реакции аминалктирования имида метилмалеопимарата вторичными амина-

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, параформальдегид, 1,4-диоксан, CuCl, 22°C, 24 ч.

ми в присутствии параформальдегида и хлорида меди (I) в качестве катализатора.

Для синтеза новых гетероциклических производных дитерпеноидов мы использовали трехкомпонентную конденсацию имида метил малеопимарата **1** с формальдегидом и вторичными аминами (пирролидин, морфолин, *N*-метилпиперазин и гомопиперазин) в присутствии в качестве катализатора CuCl. Реакция протекала в течение 24 ч при комнатной температуре в среде 1,4-диоксана с образованием продуктов *N*-аминоалкилирования **2–5** с выходами 70–82% после очистки методом колоночной хроматографии (схема 1).

Структура синтезированных соединений **2–5** установлена с помощью ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Во всех случаях, молекулярные ионные пики соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ^1H оснований Манниха **2–5** наблюдаются характерные синглеты метиленовых групп $\text{H}^{1'}$ в области δ 3.60–4.20 м.д., сигналы пирролидинового фрагмента в соединении **2** – в области δ 1.62–1.90 и 2.73–2.80 м.д., морфолинового остатка в соединении **3** – в области δ 2.39–2.70 и 3.55–3.76 м.д. Спектры ЯМР ^1H оснований Манниха **4**, **5** содержали также синглеты протона метильной группы в области δ 1.62–1.90 м.д. (соединение **4**), и аминогруппы гомопиперазинового цикла – в области слабых полей δ 8.30–8.35 м.д. (соединение **5**).

Общая методика синтеза соединений 2–5. К смеси 1.2 ммоль (0.5 г) соединения **1** и 1.2 ммоль (0.036 г) параформальдегида в 15 мл сухого 1,4-диоксана при перемешивании добавляли 2 ммоль циклического вторичного амина и 0.4 ммоль (0.04 г) хлорида меди (I). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 20 мл хлороформа, промывали последовательно 25%-ным водным раствором аммиака, 10%-ным водным раствором соляной кислоты и водой до нейтральной реакции, сушили над CaCl_2 , упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя смесь петролейный эфир–этилацетат в объемном соотношении от 3:1 до 1:1 в качестве элюента.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-*N*-[2'-(2*H*-пирролидин-3'-ил)метил]-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (2). Выход 0.35 г (70%). R_f 0.16, т.пл. 56–58°C. $[\alpha]_D^{20}$ –24.9° (c 0.005, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.60 с (3H, H^{20}), 0.80–0.87 м (1H, H^{1a}), 0.89 д (3H, H^{18} , J 6.7 Гц), 0.98 д (3H, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.11 с (3H, H^{21}), 1.18–1.81 м (16H, H^{1e} , $\text{H}^{2a,e}$, $\text{H}^{3a,e}$, H^5 , $\text{H}^{6a,e}$, H^{7a} , H^9 , $\text{H}^{11a,e}$, H^3 , $\text{H}^{3''}$), 2.08–2.18 м (1H, H^{17}), 2.41–2.49 м (1H, H^{7e}), 2.60 уш.с (1H, H^{16}), 2.73–2.80 м (4H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{2''}$), 2.92–3.05 м (2H, H^{15} , H^{12}), 3.60 с (3H, H^{25}), 3.66–3.76 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 5.45 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.71 (C^{20}), 16.76 (C^{19}), 17.05 (C^2), 19.62 (C^{16}), 20.70 (C^{17}), 21.77 (C^6), 23.37 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{3''}$), 27.57 (C^{11}),

32.73 (C¹⁵), 35.24 (C⁷), 35.55 (C¹²), 35.71 (C¹⁰), 36.71 (C³), 38.13 (C¹), 40.28 (C⁸), 45.29 (C⁵), 47.15 (C⁴), 49.54 (C², C^{2''}), 50.95 (C¹), 51.99 (C²¹), 52.44 (C²²), 53.99 (C²⁵), 54.31 (C⁹), 124.40 (C¹⁴), 147.12 (C¹³), 170.99 (C²⁴), 172.76 (C²³), 179.19 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 497.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 72.54; Н 8.95; N 5.64; O 12.87. С₃₀H₄₄N₂O₄. Вычислено, %: С 72.55; Н 8.93; N 5.64; O 12.88. *M* 496.7.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-*N*-[2'-(2*H*-морфолинометил)]-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (3). Выход 0.37 г (74%). *R*_f 0.17, т.пл. 63–65°C. [α]_D²⁰ –53.4° (*c* 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H²⁰), 0.81–0.86 м (1H, H^{1a}), 0.87 д (3H, H¹⁸, *J* 6.9 Гц), 0.96 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.13 с (3H, H²¹), 1.15–1.85 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.10–2.34 м (3H, H¹⁷, H^{7e}, H¹⁶), 2.39–2.70 м (4H, H², H^{2''}), 2.80 уш.с (1H, H¹⁵), 3.05 уш.с (1H, H¹², *J* 8.4 Гц), 3.54 с (3H, H²⁵), 3.55–3.76 м (4H, H³, H^{3''}), 4.25 д (2H, H¹), 5.40 уш.с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.73 (C²⁰), 16.73 (C¹⁹), 17.03 (C²), 19.56 (C¹⁶), 20.69 (C¹⁷), 21.76 (C⁶), 27.42 (C¹¹), 32.57 (C¹⁵), 35.25 (C⁷), 35.70 (C¹²), 36.70 (C¹⁰), 37.72 (C³), 38.12 (C¹), 40.72 (C⁸), 45.28 (C⁵), 47.13 (C⁴), 49.50 (C²¹), 50.73 (C², C^{2''}), 52.00 (C⁹), 52.33 (C²²), 54.42 (C²⁵), 59.51 (C¹), 66.60 (C³, C^{3''}), 125.14 (C¹⁴), 148.08 (C¹³), 170.99 (C²⁴), 172.70 (C²³), 179.05 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 513.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 70.26; Н 8.64; N 5.48; O 15.62. С₃₀H₄₄N₂O₅. Вычислено, %: С 70.28; Н 8.66; N 5.46; O 15.60. *M* 512.7.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-*N*-[2'-(2*H*-метилпиперазин-3'-ил)метил]-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (4). Выход 0.41 г (82%). *R*_f 0.17, т.пл. 66–68°C. [α]_D²⁰ –9.8° (*c* 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.52 с (3H, H²⁰), 0.75 с (1H, H^{1a}), 0.96 д (3H, H¹⁸, *J* 6.8 Гц), 0.98 д (3H, H¹⁹, *J* 7.1 Гц), 1.12 с (3H, H²¹), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.18–2.23 м (2H, H¹⁷, H^{7e}), 2.30–2.62 м (9H, H¹⁶, H², H^{2''}, H³, H^{3''}), 2.71 уш.с (1H, H¹⁵), 2.94 с (1H, H¹²), 3.58 с (3H, H²⁵), 3.60–3.70 д (3H, H⁴), 4.11–4.16 м (2H, H¹), 5.35 уш.с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.64 (C²⁰), 16.73 (C¹⁹), 17.03 (C²), 19.89 (C¹⁶), 20.66 (C¹⁷), 21.76 (C⁶), 27.51 (C¹¹), 32.62 (C¹⁵), 35.26 (C⁷), 35.47 (C¹²), 36.68 (C³), 37.69

(C¹⁰), 38.13 (C¹), 40.75 (C⁸), 45.10 (C⁵), 49.49 (C²⁵), 50.09 (C⁴), 51.91 (C²⁴), 51.95 (C⁴), 52.27 (C²²), 54.24 (C⁹), 54.75 (C², C^{2''}), 59.17 (C¹), 67.05 (C³, C^{3''}) 124.48 (C¹⁴), 147.09 (C¹³), 170.95 (C²⁴), 172.67 (C²³), 179.13 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 526.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 70.84; Н 9.02; N 7.96; O 12.18. С₃₁H₄₇N₃O₄. Вычислено, %: С 70.82; Н 9.01; N 7.99; O 12.18. *M* 525.7.

Метил-13-[2'-(3',6'-дiazепан-3'-ил)метил]-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (5). Выход 0.38 г (76%). *R*_f 0.16, т.пл. 61–63°C. [α]_D²⁰ –55.5° (*c* 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.50 с (3H, H²⁰), 0.80–0.85 м (1H, H^{1a}), 0.86 д (3H, H¹⁸, *J* 6.9 Гц), 0.95 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.11 с (3H, H²¹), 1.19–1.81 м (14H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}, H^{5'}), 2.18–2.23 м (1H, H¹⁷), 2.46–2.54 м (6H, H^{7e}, H¹⁶, H³, H⁴), 2.65–2.69 м (2H, H²), 2.79 уш.с (1H, H¹⁵), 3.04 с (1H, H¹²), 3.10 д (2H, H⁶), 3.50–3.54 м (2H, H¹), 3.60 с (3H, H²⁵), 5.45 с (1H, H¹⁴), 8.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.53 (C²⁰), 16.72 (C¹⁹), 17.04 (C²), 19.95 (C¹⁶), 20.70 (C¹⁷), 21.75 (C⁶), 27.56 (C¹¹), 32.76 (C¹⁵), 34.78 (C⁷), 35.18 (C⁵), 35.52 (C¹⁰), 35.67 (C¹²), 36.69 (C³), 38.14 (C¹), 45.64 (C⁶), 45.66 (C⁸), 45.75 (C⁴), 46.51 (C⁵), 46.66 (C⁴), 49.15 (C³), 49.53 (C²¹), 51.98 (C²²), 53.29 (C²), 53.70 (C⁹), 53.98 (C²⁵), 67.06 (C¹), 124.54 (C¹⁴), 147.18 (C¹³), 170.99 (C²⁴), 173.27 (C²³), 179.12 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 526.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 70.81; Н 9.02; N 7.97; O 12.20. С₃₁H₄₇N₃O₄. Вычислено, %: С 70.82; Н 9.01; N 7.99; O 12.18. *M* 525.7.

Температуры плавления определяли на микростоліке «Voetius». Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ-этилацетат, 1:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP. Спектры ЯМР ¹H и

¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с *Z*-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Имид метилового эфира малеопимаровой кислоты **1** получали по ранее описанной методике [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе реакции аминоалкилирования имида метилмалеопимарата вторичными аминами в присутствии параформальдегида и CuCl в качестве катализатора осуществлен синтез новых гетероциклических дитерпеновых производных с пирролидиновым, морфолиновым, *N*-метилпиперазиновым и гомопиперазиновым фрагментами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № 1021062311392-9-1.4.1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Третьякова Е.В. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 420–425. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 391–395.] doi 10.1134/S1070428021030106
2. Третьякова Е.В. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 852–859. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 930–935.] doi 10.1134/S1070428021060075
3. Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Nat. Prod. Res.* **2020**, doi 10.1080/14786419.2020.1762187
4. Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Baev D.S., Kazakova O.B. *Nat. Prod. Res.* **2021**. doi 10.1080/14786419.2021.1969566
5. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Чудов И.В., Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф. *Биорг. хим.* **2010**, *36*, 277–282. [Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A., Chudov I.V., Bazekin G.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 257–262.] doi 10.1134/S1068162010020160
6. Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Салимова Е.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Одинокоев В.Н., Парфенова Л.В. *Биорг. хим.* **2017**, *43*, 317–323. [Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Odinokov V.N., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 317–322.] doi 10.1134/S1068162017020169
7. Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
8. Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V., Yunusbaeva M.M., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.V., Dzhemilev U.M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2019**, *19*, 1172–1183. doi 10.2174/187152061966619040410846
9. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Толстиков Г.А., Назыров Т.И., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф. *Биорг. хим.* **2010**, *36*, 832–840. [Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Nazyrov T.I., Chudov I.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 762–770.] doi 10.1134/S1068162010060130
10. Schuller W.H., Minor J.C., Block S.S., Lawrence R.V. *Pat. US3636215A* (1972). США.
11. Wang J., Chen Y.P., Yao K., Wilbon P.A., Zhang W., Ren L., Zhou J., Nagarkatti M., Wang Ch., Chu F., He X., Decho A.W., Tang Ch. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 916–918. doi 10.1039/C1CC16432E
12. Yao G.-Y., Ye M.-Y., Huang R.-Zh., Li Y.-J., Zhu Y.-T., Pan Y.-M., Liao Zh.-X., Wang H.-Sh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6755–6758. doi 10.1016/j.bmcl.2013.10.028
13. Arend M, Westermann B, Risch N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8<1044::AID-ANIE1044>3.0.CO;2-E
14. Tramontini M., Angiolini L. *Mannich-Bases, Chemistry and Uses*. Boca Raton: CRC, **1994**.
15. Aboraia A.S., Abdel-Rahman H.M., Mahfouz N.M., El-Gendy M.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1236–1246. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.053
16. Bundgaard H., Johansen M. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 44–46. doi 10.1002/jps.2600690112
17. Prous J., Castacer J. *Drugs Future*. **1988**, *13*, 613.
18. Ishizumi K., Kojima A., Antoku F. *Chem Pharm Bull.* **1991**, *39*, 2288. doi 10.1248/cpb.39.2288

19. Silvestre J., Graul J., Castacer J. *Drugs Future*. **1998**, 23, 161. doi 10.1358/dof.1998.023.02.445830
20. Abou-Gharbia M., Moyer J.A., Haskins J.T. *Drugs Future*. **1989**, 14, 442–443.
21. Prous, J., Castacer J. *Drugs Future*. **1991**, 16, 122.
22. Kalm M.J. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1929–1937. doi 10.1021/jo01081a026
23. Maciejewski C., Gastambide B. *Helv. Chim. Acta*. **1977**, 60, 524–536.

Synthesis of Mannich Bases on the Basis of *N*-Imide Maleopimaric Acid

A. A. Smirnova, E. V. Tret'yakova*, and O. B. Kazakova

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

Received February 4, 2022; revised April 16, 2022; accepted April 17, 2022

The Mannich reaction under the action of secondary amines and paraformaldehyde in the presence of a CuCl catalyst was used to synthesize new aminomethyl derivatives of maleopimaric acid methyl ester imide substituted at the anhydride ring.

Keywords: diterpenoids, diene adducts, maleopimaric acid, imide, Mannich reaction

УДК 547.314 + 547.38 + 547.36

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 1-(БЕНЗИЛОКСИ)ПРОПАН-2-ОНА АРОМАТИЧЕСКИМ C_{sp} -ЭТИЛЗАМЕЩЕННЫМ ПРОПАРГИЛОВЫМ АМИНОЭФИРОМ

© 2022 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25
*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

После доработки 18.03.2021 г.

Принята к публикации 22.03.2022 г.

Энантиоселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она пропаргиловым аминоэфиром ароматического ряда в присутствии хирального катализатора – псевдоэфедрина – приводит к образованию смеси *син,анти*-продуктов аминометилирования по Манниху с выходами 57–63% и высокой степенью оптической чистоты.

Ключевые слова: энантиоселективное аминометилирование, 1-(бензилокси)пропан-2-он, ароматический пропаргиловый аминоэфир

DOI: 10.31857/S0514749222110143, **EDN:** LTAGXG

Реакция Манниха – удобный метод введения aminoalkylного заместителя в молекулу, имеющую в своем составе активный атом водорода. Многие основания Манниха обладают рядом полезных фармакологических свойств, например, противомикробной, цитотоксической, противоопухолевой, анальгетической активностью и др. [1, 2]. Каталитическая асимметрическая реакция Манниха – один из наиболее удобных методов построения хиральных азотсодержащих молекул. Пропаргилсодержащие хиральные органические соединения могут выступать в качестве синтонов для направленного синтеза многих природных азотсодержащих соединений, а также оптически активных лекарственных препаратов [3–7].

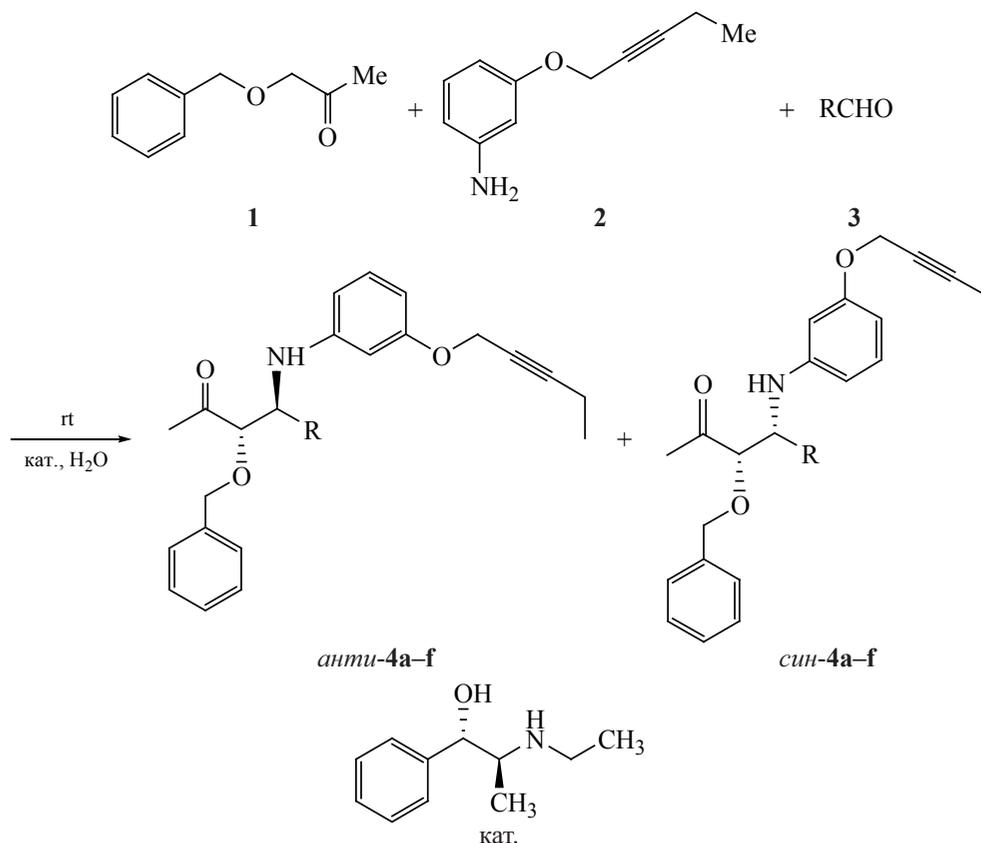
Продукты трехкомпонентного превращения Манниха играют важную роль в современной фармацевтической промышленности и используются при разработке асимметричных методов синтеза лекарственных препаратов в экологически чистых

условиях. В настоящей работе изучена энантиоселективная трехкомпонентная реакция карбонильного соединения, амина и алкина как простого метода синтеза хиральных пропаргиламинов.

Осуществлен синтез *анти*-селективных продуктов Манниха **4a–f** энантиоселективным каталитическим аминометилированием 1-(бензилокси)пропан-2-она **1**, ароматического C_{sp} -этилзамещенного пропаргилового аминоэфира **2** и серии алифатических альдегидов **3** в присутствии псевдоэфедрина в водной среде.

Согласно данным спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C , реакция протекает региоселективно по отношению к исходной молекуле 1-(бензилокси)пропан-2-она **1**. Соотношение *син,анти*-продуктов Манниха **4a–f** (схема 1) определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР 1H . Для всех полученных соединений **4a–f** сигналы вицинальных протонов располагаются при

Схема 1



3.77–3.79 и 3.81–3.83 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия КССВ 16.2 Гц, что свидетельствует об *анти*-изомерии amino- и оксигрупп.

Диастереомерная чистота (*de*) определяли с помощью хирально-фазового анализа методом ВЭЖХ.

Все синтезированные соединения **4a–f** представляют собой прозрачные жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде. Состав и структура соединений **4a–f** подтверждены данными ЯМР спектроскопии.

Соединения 4a–f (общая методика). Смесь алифатического альдегида (0.1 ммоль), *o*-бензилгидроксиацетона (48 мл, 0.3 ммоль), 3-[(2-пентин-1-ил)окси]анилина (17.5 мг, 0.1 ммоль) и псевдоэфедрина (1.5 мг, 0.01 ммоль) в 18 мл H_2O перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, экстрагировали в 30 мл AcOEt и сушили Na_2SO_4 . После удаления раство-

рителя при пониженном давлении остаток очищали методом колоночной хроматографии. Элюент – гексан– AcOEt , 8:1 и 4:1. Выход целевого продукта 38 мг (90%). Светло-желтое масло.

ВЭЖХ-МС анализ соединений **4a–f** проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SPD-10A UVVis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с масс-спектрометром PE SCIEX API 150EX. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах марки Silufol UV-254, элюент Me_2CO –гексан, 1:1.

(3*S*,4*S*)-4-{[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фениламино}-3-(бензилокси)-5-метилгексан-2-он (4a). Выход 58%, диастереомерная чистота 92%, *анти*-/*син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.93 м (6H, 2 CH_3), 1.95–2.03 м (1H, CH), 2.12 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.56 уш.с (1H, NH), 3.77–3.79 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.81–3.83 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.89 д

(1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.06 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.32–4.36 д (1H, J 11.8 Гц), 4.55–4.62 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.31–7.36 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 16.51, 19.43, 20.62, 25.81, 28.45, 29.32, 56.12 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 61.46, 73.35, 74.21 ($\equiv\text{C}$), 80.03 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 86.13, 114.37, 114.96, 127.94, 128.03, 128.42, 136.23, 140.72, 152.22, 211.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-{{3-(Пент-2-ин-1-ил)окси}фенил-амино}-3-(бензилокси)-5-метилгептан-2-он (4b). Выход 57%, диастереомерная чистота 92%, *анти-/син*-изомеры, 5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81–1.12 м (6H, 2CH_3), 1.46–1.62 м (3H, CH_3), 2.17 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.77–3.79 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.81–3.83 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.91 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.1 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.1 Гц), 4.09 уш.с (1H, NH), 4.31–4.35 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.59–4.62 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.25–7.38 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 21.29, 22.71, 24.72, 27.31, 28.45, 39.41, 55.07, 56.34 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 73.81, 75.23 ($\equiv\text{C}$), 80.44 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.84, 115.18, 115.46, 127.85, 128.24, 128.58, 137.51, 140.92, 152.51, 211.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-{{3-(Пент-2-ин-1-ил)окси}фенил-амино}-3-(бензилокси)-4-циклогексилбутан-2-он (4c). Выход 63%, диастереомерная чистота 92%, *анти-/син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.01–1.27 м (5H, 2CH_2 , CH), 1.51–1.70 м (6H, 2CH_3), 2.11 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.58 д (1H, J 16.3 Гц), 3.62 уш.с (1H, NH), 3.82–3.84 д (1H, CH, J 16.3 Гц), 3.92 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.04 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.32–4.36 д (1H, CH, J 11.9 Гц), 4.59–4.63 д (1H, CH, J 11.9 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.26–7.39 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 26.12, 26.21, 26.46, 27.11, 27.6, 28.45, 30.32, 31.03, 40.06, 41.52, 56.21 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 60.91, 75.34 ($\equiv\text{C}$), 79.13 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.63, 114.04, 114.81, 128.13, 128.19, 128.41, 137.22, 141.73, 152.24, 211.03. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 434 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-{{3-(Пент-2-ин-1-ил)окси}фенил-амино}-3-(бензилокси)гептан-2-он (4d). Выход 59%, диастереомерная чистота 89%, *анти-/син*-изомеры, 5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85–0.92 м (3H, CH_3), 1.10–1.60 м (4H, 2CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.61 уш.с (1H, NH), 3.77–3.79 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.81–3.83 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.87 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.30–4.34 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.59–4.63 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.26–7.37 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.78, 19.2, 27.06, 28.45, 32.55, 56.23 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 56.41, 73.73, 74.01 ($\equiv\text{C}$), 80.23 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.74, 113.83, 114.82, 127.86, 128.13, 128.43, 137.14, 141.24, 152.43, 211.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-{{3-(Пент-2-ин-1-ил)окси}фенил-амино}-3-(бензилокси)октан-2-он (4e). Выход 61%, диастереомерная чистота 93%, *анти-/син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82–0.94 м (3H, CH_3), 1.26–1.54 м (6H, 2CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.20 с (3H, CH_3), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.68 уш.с (1H, NH), 3.77–3.79 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.81–3.83 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.88 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.30–4.34 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.60–4.64 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.31–7.36 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.88, 22.51, 25.29, 27.51, 28.45, 30.22, 56.34 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 57.21, 73.47, 75.02 ($\equiv\text{C}$), 79.08 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.71, 114.83, 115.34, 127.78, 128.32, 128.43, 137.44, 141.34, 152.44, 211.23. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-{{3-(Пент-2-ин-1-ил)окси}фенил-амино}-3-(бензилокси)декан-2-он (4f). Выход 58%, диастереомерная чистота 90%, *анти-/син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88–0.93 м (3H, CH_3), 1.27–1.68 м (10H, 5CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.68 уш.с (1H, NH), 3.74–3.76 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.83–3.85 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.88 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.33–4.37 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.63–4.67 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81

м (3H, C_{аром}H), 7.14–7.18 м (1H, C_{аром}H), 7.29–7.40 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.34, 13.94, 22.43, 26.02, 27.11, 28.45, 29.02, 30.44, 31.65, 56.01 (≡CCH₂O), 57.21, 73.72, 74.01 (≡C), 79.01 (≡CCH₂O), 84.74, 114.85, 115.06, 127.86, 128.17, 128.42, 137.13, 141.23, 152.13, 212.04. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 436 (100) [M + H]⁺. C₂₈H₃₇NO₃.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C веществ в CDCl₃ записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (¹H), 75 (¹³C) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энантиселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она пропаргиловым аминоэфиром ароматического ряда в присутствии хирального катализатора – псевдоэфедрина – приводит к образованию смеси *син,анти*-продуктов аминометилирования по Манниху с выходами 57–63% и высокой степенью оптической чистоты. Изучена энантиселективная трехкомпонентная реакция карбонильного соединения, амина и алкина как простого метода синтеза хиральных пропаргиламинов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльахмед Мирахмед оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2974>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knez D., Coletti N., Iacovino L.G., Sova M., Pišlar A., Konc J., Lešnik S., Higgs J., Kamecki F., Mangialavori I., Dolšak A., Žakelj S., Trontelj J., Kos J., Binda C., Marder M., Gobec S. *J Med. Chem.* **2020**, *63*, 1361–1387. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01886
2. Jia P., Hu L., Shang Q., Wang R., Zhang M., Zhou Y. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 6665–6673. doi 10.1021/acssuschemeng.7b00900
3. Lindström U.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772. doi 10.1021/cr010122p
4. Alagiri K., Furutachi M., Yamatsugu K., Kumagai N., Watanabe T., Shibasaki M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4019–4026. doi 10.1021/jo400360j
5. Shao Z., Pu X., Li X., Fan B., Chan A.S.C. *Tetrahedron Asymmetry.* **2009**, *20*, 225–229. doi 10.1016/j.tetasy.2009.01.006
6. Cozzi P.G., Hilgraf R., Zimmermann N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 4095–4105. doi 10.1002/ejoc.200400246
7. Ramirez M., Vece V., Hanessian S., Houk K.N. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17955–17964. doi 10.1021/acs.joc.1c02296

Enantioselective Aminomethylation of 1-(Benzyloxy)propan-2-one with an Aromatic C-Ethyl Substituted Propargyl Amine Ether

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, 1073 Azerbaijan

**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received March 9, 2022; revised March 18, 2022; accepted March 22, 2022

Enantioselective aminomethylation of 1-(benzyloxy)propan-2-one with an aromatic propargyl amino ether in the presence of a chiral pseudoephedrine catalyst in an aqueous medium gave anti / syn products with high yields and optical purity.

Keywords: enantioselective aminomethylation, 1-(benzyloxy)propan-2-one, aromatic propargyl aminether

УДК 547-327

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИТIOЛАН-2-ИМИНА ИЗ D-МАННИТА

© 2022 г. В. А. Ширяев*, А. К. Ширяев

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Россия, 443100 Самара, ул. Куйбышева, 153
*e-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022 г.
После доработки 18.02.2022 г.
Принята к публикации 20.02.2022 г.

Различные производные D-маннита были использованы в реакции Риттера с 1-адамтанолом. В случае (2S,3S,4S,5S)-2,3,4,5-тетраацетокси-1,6-дитиоцианогексана был выделен только один продукт – 1,4-ди-адамантилбензол. При взаимодействии (4S,5S,6S,7S)-4,7-бис(тиоцианометил)-5,6-добензоилокси-1,3-диоксепана с 1-адамтанолом в серной кислоте получен (1S,2S)-1,2-бис[(5S)-2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолан-5-ил]-этан-1,2-диилдибензоат.

Ключевые слова: оксатиолан, маннит, диадамантилбензол

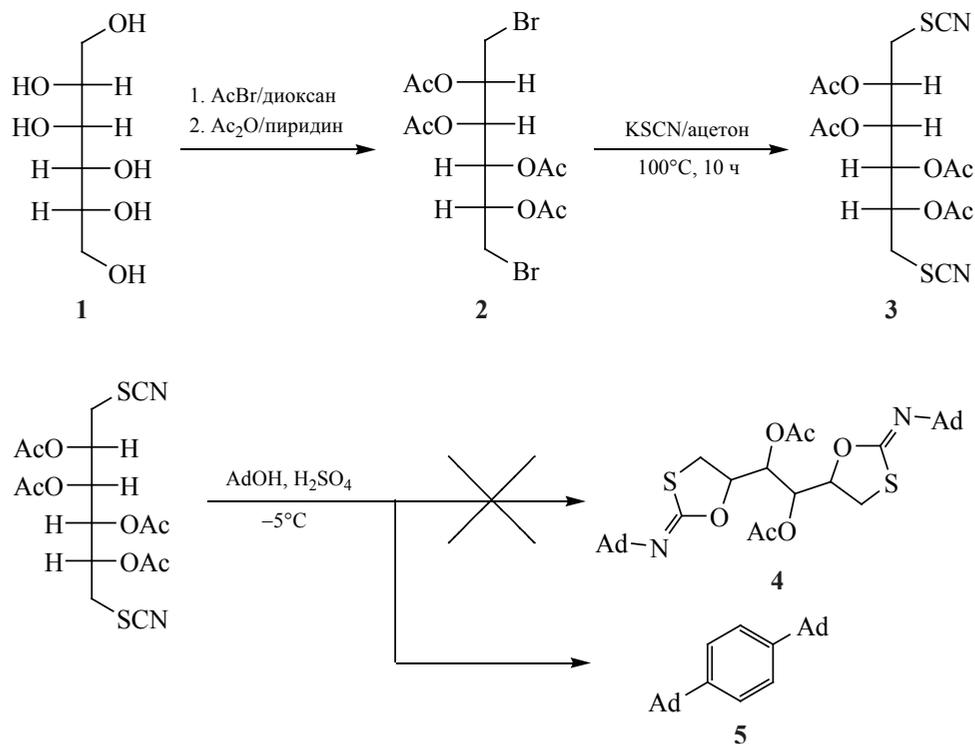
DOI: 10.31857/S0514749222110155, **EDN:** LTERPK

Тиосахара и их производные, такие как тиоальдиты, используются при разработке новых лекарственных средств, так как замена атома кислорода на атом серы придает молекуле углевода ряд уникальных свойств [1–9]. Наличие атома серы в молекуле замедляет реакции моносахаридов, что позволяет использовать их в качестве ингибиторов ферментов, таких как гликозилазы [10–13]. Обнаружено, что аналогичную активность проявляют аналоги углеводов – полигидрокситетрагидротиофены [11], которые могут быть получены из 1,4-ангидро-4-тио-D-маннита [6]. Выделение тиосахаров и тиоальдитов из природных источников [14] и изучение биологической активности синтетических серосодержащих производных сахаров определяет интерес к ним как к потенциальным ингибиторам ферментов. В данном исследовании мы изучали возможность применения реакции циклизации 1,2-гидрокситиоцианатов в N-замещенные 1,3-оксатиолан-2-имины [15–17] для получения производных тиоальдита из D-маннита.

D-Маннит представляет собой коммерчески доступный субстрат, который легко превращается в 1,6-бис-тиоцианопроизводное **3** [18]. При проведении реакции циклизации 1,6-бис-тиоцианата **3** был выделен не бис-1,3-оксатиолан-2-имин (**4**), а 1,4-ди-(1-адамантил)бензол (**5**). Данная реакция, вероятно, происходит вследствие превращения производного маннита **3** в бензол в сернокислой среде, который затем алкилируется присутствующим в реакционной массе 1-адамантильным катионом с образованием 1,4-ди-(1-адамантил)бензола (**5**). Реакцию повторяли несколько раз при тщательном исключении попадания следов бензола в реакционную смесь, и всегда при добавлении бис-тиоцианата **3** к раствору 1-адамтанолола в серной кислоте выделялись белые кристаллы 1,4-ди(1-адамантил)бензола (**5**) (схема 1).

Другой путь к серосодержащему производному маннита – синтез 1,6-бис-тиоцианата **7** из диоксипандибромида **6** [19]. Производное маннита **8**, содержащее 2 фрагмента 1,3-оксатиолан-2-имины, образуется при N-алкилировании

Схема 1



диоксипана **7** 1-адамантанолом в серной кислоте. Обычно подобная циклизация 2-гидрокситиоцианатов требует нескольких минут [15], но в случае образования соединения **8** промежуточный *N*-1-адамантилтионитрилийевый катион подвергается циклизации только после сольволиза диоксепанового кольца **7**. При проведении реакции с *трет*-бутиловым спиртом был выделен исходный диоксепан **7**, вероятно, из-за более быстрого превращения *трет*-бутильного катиона в алкен по сравнению с его присоединением к атому азота тиоцианатной группы (схема 2).

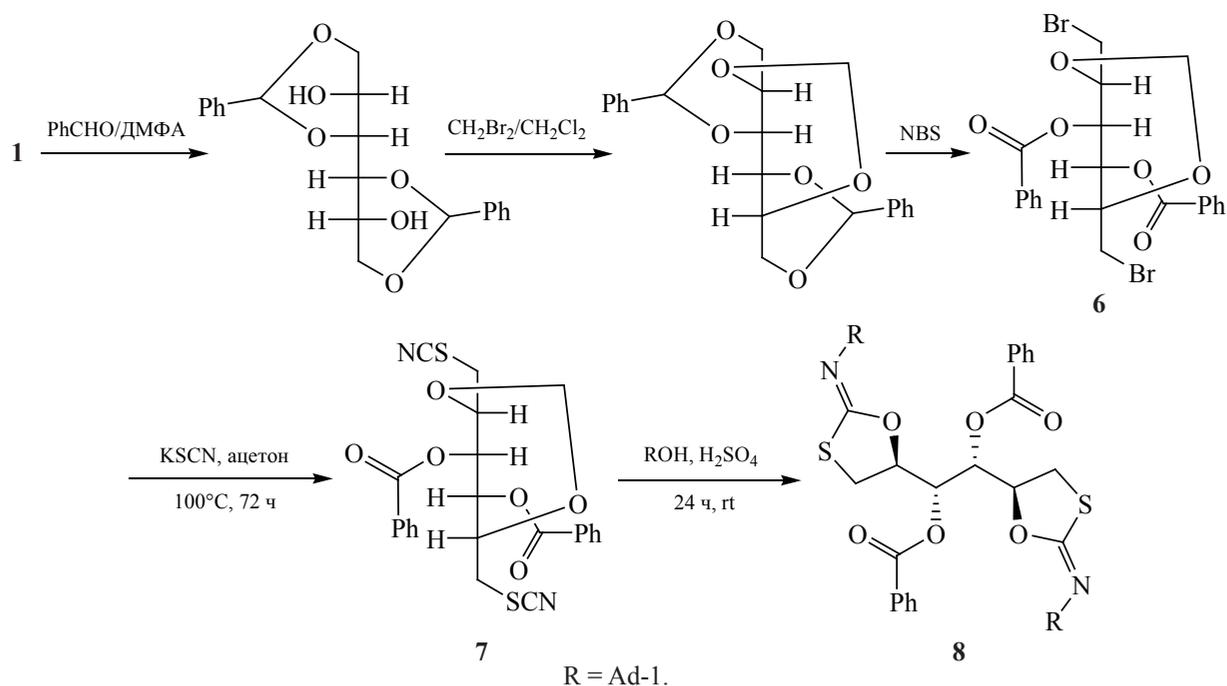
В ИК спектре соединения **8** присутствуют характерные полосы поглощения связей C=O и C=N в областях 1740–1760 и 1630–1660 см⁻¹ соответственно, а в спектре ЯМР ¹³C все углеродные атомы представлены одним набором сигналов, в отличие полученных ранее *N*-замещенных 1,3-оксатиолан-2-иминов, которые дают двойной набор сигналов в спектре ЯМР ¹³C вследствие *Z/E*-изомерии относительно связи C=N [20]. Вероятно, стерические затруднения со стороны 2 бензоатных групп сильно дестабилизируют один из изомеров. Это подтверждается минимальным отличием сигналов углеродов групп CHO (75.8 м.д.) и CH₂S

(32.5 м.д.) бис-оксатиолана **8** от сильнополюсных сигналов соответствующих групп одного из изомеров *N*-(1-адамантил)-5-бензоил-1,3-оксатиолан-2-имина (75.2 + 80.4 и 31.7 + 34.9 м.д.) [17].

Бис-тиоцианаты 3 и 7 (общая методика). В стальную ампулу помещали соответствующий дибромид **2** или **6** (4.2 г или 4.7 г соответственно, 8.9 ммоль), 8.65 г (89 ммоль) сухого роданида калия и 80 мл сухого ацетона. Ампулу нагревали при 100°C в течение 10 ч в случае дибромид **2** или 72 ч в случае дибромид **6**. Полученную смесь переносили в колбу и выпаривали досуха. Остаток разбавляли в хлористом метиле (100 мл) и раствор промывали водой (3×50 мл), насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, выпаривали растворитель и остаток кристаллизовали из метанола.

1,6-Дидезокси-1,6-ди(тиоциано)-2,3,4,5-тетра-О-ацетил-D-маннит (3). Выход 3.57 г (92%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129–131°C (MeOH), [α]_D²⁵ 112.1° (*c* 1.11, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν_{max}, см⁻¹: 2193 (SCN), 1749 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.10 с (6H, 2CH₃), 2.13 с (6H, 2CH₃), 2.86 д.д. (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.8, ³J_{HH} 5.6 Гц), 3.28 д.д. (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.8,

Схема 2



$^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 5.19 д.д.д (2H, 2CH, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, 5.4, 3.6 Гц), 5.4 д (2H, 2CH, $^2J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.58 (CH_3), 20.75 (CH_3), 35.14 (CH_2), 67.61 (CH), 68.82 (CH), 112.21 (SCN), 169.87 (C=O), 170.47 (C=O). Вычислено, %: C 44.44; H 4.66; N 6.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Найдено, %: C 44.61; H 4.59; N 6.44. *M* 432.47.

(4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-Бис(тиоцианометил)-5,6-дипбензоилокси-1,3-диоксепан (7). Выход 4.10 г (95%), бесцветные кристаллы, т.пл. 112–114°C (MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -95.3^\circ$ (*c* 1.16, CHCl_3). ИК спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 2158 (SCN), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.06–3.21 м (4H, CH_2S), 4.25–4.35 м (2H, CHO), 5.08 с (2H, OCH_2O), 5.42 д (2H, CHOVz , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 7.33–7.86 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 36.22 (CH_2S), 72.72 (CHOVz), 75.11 (CHO), 94.57 (OCNO), 111.88 (SCN), 128.24 (Ph), 128.69 (Ph), 129.93 (Ph), 134.01 (Ph), 165.64 (C=O). Вычислено, %: C 57.01; H 4.16; N 5.78. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Найдено, %: C 57.05; H 4.11; N 5.72. *M* 484.454.

1,4-Бис(1-адамантил)бензол (5). К охлажденной смеси 4.8 мл (86 ммоль) конц. H_2SO_4 и 0.7 г (4.6 ммоль) адамантанола-1 при перемешивании по каплям добавляли раствор 1 г (2.3 ммоль) (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетраацетокси-

1,2-дитиоцианогексана в 2 мл ледяной уксусной кислоты при температуре не выше 5°C и оставляли смесь при комнатной температуре на 12 ч. Далее реакционную смесь выливали на 10 г колотого льда, нейтрализовали твердым карбонатом натрия и отфильтровывали осадок. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.6 г (75%), бесцветные иглы, т.пл. 300–301°C (бензол). (301–302°C [20]). ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 2915 (CH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.76 с (12H, CH_2 , 2Ad), 1.92 с (12H, CH_2 , 2Ad), 2.08 с (6H, CH, 2Ad), 7.31 с (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.08 (CH, Ad), 35.89 (C, Ad), 36.95 (CH_2 , Ad), 43.31 (CH_2 , Ad), 124.57 (CH, Ph), 148.44 ($\text{C}_{\text{четв}}$, Ph).

(1*S*,2*S*)-1,2-Бис[(5*S*)-2-(1-адамантилимино)-1,3-оксатиолан-5-ил]этан-1,2-диилдипбензоат (8). Раствор 1 г (2.06 ммоль) (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис(тиоцианометил)-5,6-дипбензоилокси-1,3-диоксепана в 4 мл хлористого метилена добавляли при перемешивании и охлаждении до –10 ... –5°C к смеси 10 мл серной кислоты и 0.62 г (4.08 ммоль) 1-адамнтанола. Смесь выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре и затем выливали на 50 г дробленого льда. Полученный раствор нейтрализовали твердым карбонатом натрия и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединенные

экстракты промывали водой (2×20 мл), насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривали. Выход 1.12 г (74%), светло-желтое масло, $[\alpha]_D^{25}$ -59.2° (c 1.91, CHCl₃). ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1779 (C=O), 1662 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , 1.59–1.64 м (12H, CH₂, 2Ad), 1.88–1.93 м (12H, CH₂, 2Ad), 2.00–2.06 м (6H, CH, 2Ad), 2.95 д.д (2H, 1H + 1H, 2CH₂S, ³J_{HH} 9.0, ²J_{HH} 14.1 Гц), 3.27 д.д (2H, 1H + 1H, 2CH₂S, ³J_{HH} 3.0, ²J_{HH} 14.1 Гц), 4.06–4.14 м (4H, CHO), 5.41 д (CHOBz, ³J_{HH} 6.0 Гц), 7.25–7.90 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 29.5 (CH₂, Ad), 32.5 (CH₂S), 36.3 (CH₂, Ad), 41.9 (CH, Ad), 54.1 (C, Ad), 73.2 (CHOBz), 75.8 (CHO), 128.4 (Ph), 129.3 (Ph), 130.0 (Ph), 133.2 (Ph), 163.8 (C=N), 165.8 (C=O). Вычислено, %: С 68.08; Н 6.53; N 3.78. C₄₂H₄₈N₂O₆S₂. Найдено, %: С 68.13; Н 6.49; N 3.73. *M* 740.970.

ИК спектры соединений записывали в режиме подавления сигнала H₂O и CO₂ в интервале волновых чисел 400–4000 см⁻¹ на спектрометре Shimadzu Irtafinity-1 (Япония) в таблетках KBr и в тонкой пленке. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на приборе JEOL JNM ECH-400 (Япония) с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в растворе CDCl₃ (внутренний стандарт CDCl₃), химические сдвиги определены по шкале δ , м.д. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Thermo Finnigan Trace GC (США) с электронным возбуждением, ионизационный потенциал 70 эВ. Углы вращения измеряли с помощью поляриметра Rudolph Autopol V Plus (США), элементный анализ проводили на приборе EuroEA Elemental Analyzer (Италия).

Адамантан-1-ол (Олайнфарм), D-маннит (Lachema) использовали без дополнительной очистки, растворители перегонялись перед использованием, (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетраацетокси-1,2-дибромгексан, 1,3:4,6-ди-*O*-бензилиден-D-маннит, 2,5-*O*-метилен-1,3:4,6-ди-*O*-бензилиден-D-маннит и (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис(бромметил)-5,6-дibenзоилокси-1,3-диоксепан были получены по методикам [15–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез 2 новых производных маннита. Обнаружена необычная ароматиза-

ция (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетраацетокси-1,6-дитиоцианогексана в условиях реакции Риттера, приводящая к получению 1,4-диадантилбензола. В то же время реакция (4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4,7-бис(тиоцианометил)-5,6-дibenзоилокси-1,3-диоксепана в тех же условиях приводит к получению ожидаемого производного 1,3-оксатиолан-2-имина.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-00254). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ширяев Вадим Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6710-0722>

Ширяев Андрей Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-869X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xiong T., Xie R., Huang C., Lan X., Huang N., Yao H. *J. Carbohydr. Chem.* **2021**, *40*, 401–439. doi 10.1080/07328303.2022.2027433
- Voss J., Otzen D., Adiwidjaja G. *Zeit. für Naturforsch. B.* **2018**, *73*, 553–556. doi 10.1515/znb-2018-0037
- Bennai N., Chabrier A., Fatthalla M.I., Tran C., Yen-Pon E., Belkadi M., Alami M., Grimaud L., Messaoudi S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8893–8909. doi 10.1021/acs.joc.0c00766
- Chiaverini L., Pratesi A., Cirri D., Nardinocchi A., Tolbatov I., Marrone A., Di Luca M., Marzo T., La Mendola D. *Molecules.* **2022**, *27*, 2578. doi 10.3390/molecules27082578
- Rodrigues L., Tilve S.G., Majik M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *224*, 113659. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113659

- Witczak Z.J., Culhane J.M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *69*, 237–244. doi 10.1007/s00253-005-0156-x
- Robina I., Vogel P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 471–491. doi 10.2174/1385272024604952
- Yuasa H., Hashimoto H. *Rev. Heteroat. Chem.* **1999**, *19*, 35–65.
- Witczak Z.J., *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 165–178.
- Cagnoni A.J., Uhrig M.L., Varela O. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6203–6212. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.055
- Jayakanthan K., Mohan S., Pinto B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5621–5626. doi 10.1021/ja900867q
- Fanton J., Camps F., Castillo J.A., Guérard-Hélaine C., Lemaire M., Charmantray F., Hecquet L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 203–210. doi 10.1002/ejoc.201101137
- Debreczeni N., Bege M., Borbas A. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *48*, 6743–6747. doi 10.1002/ejoc.202101220
- Sasaki E., Liu H.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15544–15546. doi 10.1021/ja108061c
- Ширяев А.К., Моисеев И.К., Попов В.А. *ЖОрХ.* **1992**, *28*, 418–421.
- Shirayev A.K., Kong Thoo lin P., Moiseev I.K. *Synthesis.* **1997**, 38–40. doi 10.1055/s-1997-1510
- Shirayev A.K., Moiseev I.K., Karpeev S.S. *Arkivoc.* **2005**, *iv*, 199–207.
- Csanyi E., Horvath J.P., Institoris L. *Arzneimittel-Forschung.* **1967**, *17*, 145–149.
- Nazhaoui M., Gross B., Joly J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1287–1290. doi 10.1016/S0040-4039(00)91776-3
- Моисеев И.К., Ширяев А.К., Климочкин Ю.Н., Матвеев А.И. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 1269–1271.

Synthesis of 1,3-Dithiolane-2-imine Derivatives from D-Mannitol

V. A. Shiryaev* and A. K. Shiryaev

Samara State Technical University, ul. Kuybisheva, 153, Samara, 443100 Russia

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

Received February 7, 2022; revised February 18, 2022; accepted February 20, 2022

Several derivatives of D-mannitol were used in Ritter reaction with 1-adamantanol. In case of (2S,3S,4S,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-1,6-dithiocyanohexane only one product was isolated – 1,4-diadamantylbenzene. The reaction of (4S,5S,6S,7S)-4,7-bis(thiocyanomethyl)-5,6-dibenzoyloxy-1,3-dioxepane with 1-adamantanol in sulfuric acid gives (1S,2S)-1,2-bis-[(5S)-2-(1-adamantylimino)-1,3-oxathiolan-5-yl]-ethane-1,2-diyl dibenzoate.

Keywords: oxathiolane, mannitol, diadamantylbenzene

УДК 547.747 + 547-318

СИНТЕЗ ГИДРОКСИПРОЛИНМОДИФИЦИРОВАННОГО ПО С-3 ПОЛОЖЕНИЮ КАРБАПЕНЕМА

© 2022 г. З. Р. Валиуллина*, А. М. Галеева, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Поступила в редакцию 24.02.2022 г.
После доработки 10.03.2022 г.
Принята к публикации 12.03.2022 г.

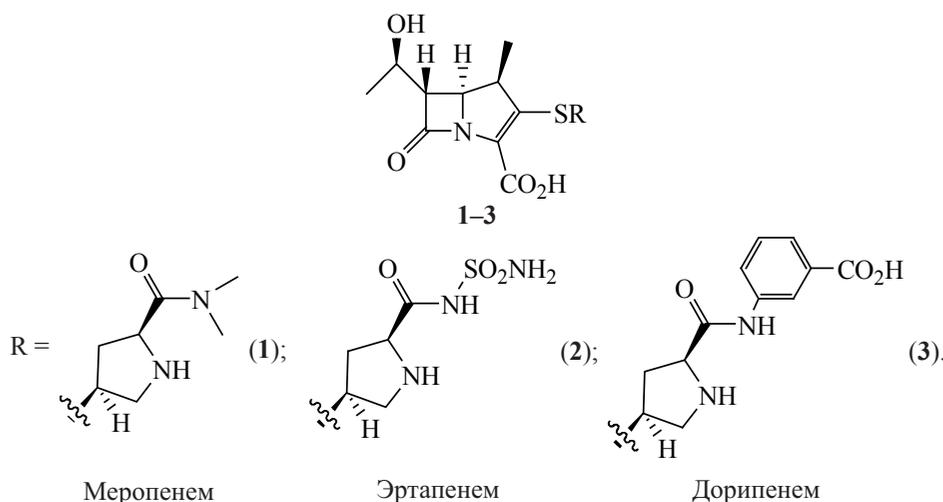
Из гидрохлорида метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина синтезирован метил-(4*R*)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-*L*-пролинат, который в сочетании с карбапенеменолфосфатом приводит к соответствующему карбапенему и далее к химически более стабильному метиловому эфиру.

Ключевые слова: β-лактамы антибиотики, карбапенемы, *транс*-4-*L*-гидроксипролин, карбапенеменолфосфат, 2-этокситиоланон

DOI: 10.31857/S0514749222110167, **EDN:** LTEZDP

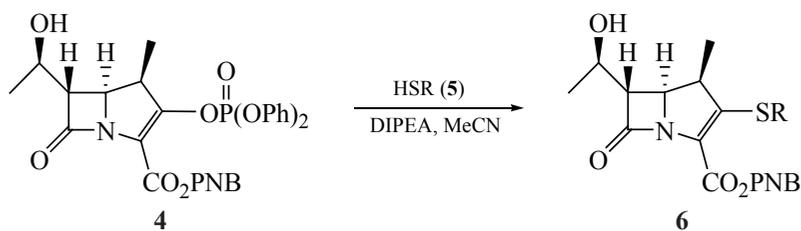
Антибиотики β-лактамного ряда благодаря высокой активности и широте спектра действия, а также благоприятным фармакокинетическим параметрам и низкой токсичности с начала эры антибиотиков и до настоящих дней остаются важней-

шим классом антибактериальных лекарственных средств [1–4]. Из их числа широко используемые на практике карбапенемы 1–3 содержат в положении С-3 боковой цепи образующийся из *L*-пролина сульфидный остаток [5–7] (см. рисунок).



Структура карбапенемов 1–3

Схема 1



В синтезе карбапенемов **1–3** наиболее практичны подходы, исходящие из ключевого карбапенеменолфосфата **4** [8], в котором в положении С-3 дифенилфосфатная группа легко в мягких условиях замещается соответствующим меркаптаном R–SH **5** с образованием защищенного по карбоксигруппе карбапенема **6** (схема 1).

Для выхода к новому карбапенему, модифицированному по положению С-3 пролиновой части, в реакциях $A_{d,E}$ -замещения фосфатной группы **4** испытали тиопроизводное метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролин **7**. Тиол **7** получали конденсацией 2-этокситиоланона (**8**) [9] с метиловым эфиром *транс*-4-*L*-гидроксипролина (**9**). Отметим, что реакция последнего с 2-этокситиоланонам **8** протекала с образованием побочного дисульфида **10** (схема 2).

Реакция карбапенеменолфосфата **4** с тиолом **7** в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) в MeCN приводила к целевому соединению **11**. Стадия гидрогенолиза PNB защитной группы в соединении **11** гладко протекает в растворе MeOH в присутствии 10%-ного Pd/C [10]. Ввиду нестабильности кислотной формы **11**, образующийся после гидрогенолиза PNB-эфира, обработкой MeI в MeCN–DIPEA превратили в метиловый эфир **12** с выходом 45% в 2 стадии (схема 3).

Метил-(4*R*)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-*L*-пролинат (7**)**. К раствору 0.5 г (2.75 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина (**9**) в 15 мл безводного дихлорметана (DCM) добавляли 0.42 мл (2.96 ммоль) NEt_3 , перемешивали 15 мин, затем добавляли 0.53 г (3.57 ммоль) 2-этокситиоланона (**8**). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, упаривали. После очист-

Схема 2

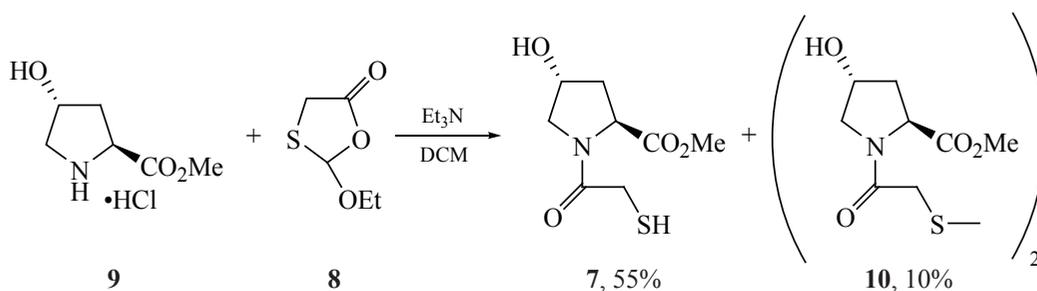
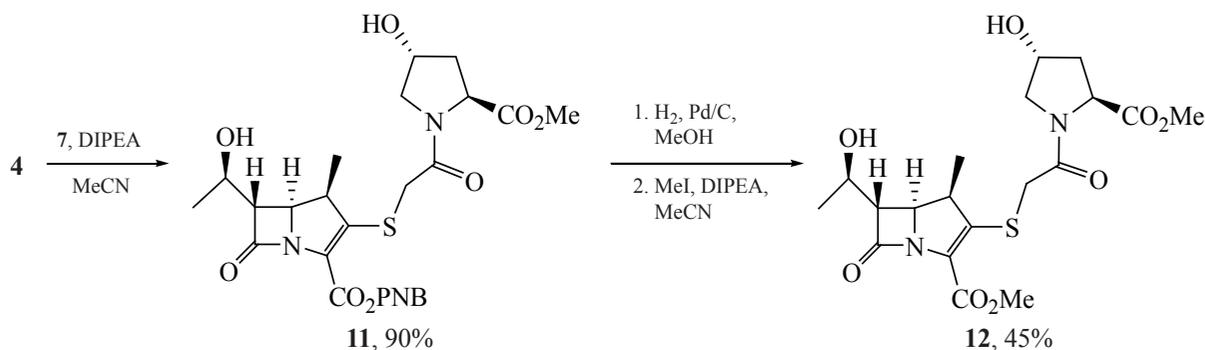


Схема 3



ки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 получали 0.33 г (55%) тиола **7** и 0.12 г (10%) димера **10**. Кристаллы белого цвета, т.пл. 110–112°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -94^\circ$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3463, 1734, 1636, 1457, 1377, 1366, 1216. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.02–2.13 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$, SH), 2.28–2.34 м (1H, $\text{H}^{3\text{B}}$), 3.12 уш.с (1H, OH), 3.30 д (2H, CH_2S , J 7.4 Гц), 3.56–3.60 м (1H, $\text{H}^{5\text{A}}$), 3.73 с (3H, OMe), 3.80 д.д (1H, $\text{H}^{5\text{B}}$, J 4.3, 10.8 Гц), 4.55–4.60 м (2H, H^2 , H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.24 (CH_2SH), 37.75 (C^3), 52.46 (OCH_3), 55.42 (C^5), 58.08 (C^2), 70.27 (C^4), 169.12 ($\text{C}=\text{O}$), 172.53 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 43.75; Н 5.79; N 6.45; S 14.53. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 43.82; Н 5.98; N 6.39; S 14.62.

2',2''-Тиобис[метил-(4R)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-L-пролинат] (10). Кристаллы белого цвета, т.пл. 141–143°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -108^\circ$ (*c* 1.0, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3393, 1730, 1617, 1433, 1417, 1209, 1199, 1179, 1084, 755. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–2.06 м (2H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 2.35–2.43 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 3.40 д (1H, CH^{AS} , J 14.2 Гц), 3.68 д (1H, CH^{BS} , J 14.2 Гц), 3.69–3.75 м (2H, $\text{H}^{5\text{A}}$, OH), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.86–3.91 м (1H, $\text{H}^{5\text{B}}$), 4.44–4.49 м (1H, H^2), 4.66–4.72 м (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 38.03 (CH_2S), 40.44 (C^3), 52.47 (OCH_3), 56.17 (C^5), 58.20 (C^2), 70.66 (C^4), 168.42 ($\text{C}=\text{O}$), 172.51 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 437 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 44.18; Н 5.57; N 6.32; S 14.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.03; Н 5.54; N 6.42; S 14.69.

4-Нитробензил-(4R,5S,6S)-3-({2-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}тио)-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (11). К перемешиваемому раствору 0.30 г (0.50 ммоль) фосфоната **4** в 10 мл безводного MeCN при 0°C добавляли 0.15 г (0.68 ммоль) меркаптана **7** и 0.11 мл (0.65 ммоль) DIPEA, реакцию перемешивали 3 ч при 0°C→20°C (контроль ТСХ), упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (CHCl_3 –MeOH, 30:1) на SiO_2 . Выход 0.25 г (90%). Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20^\circ$ (*c* 1.0, DCM). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3446, 1766, 1733, 1695, 1640, 1635, 1520, 1436, 1345, 1211, 1084, 736. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.22 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.25

д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.95–2.04 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 2.20–2.26 м (1H, $\text{H}^{3\text{B}}$), 2.82 уш.с (1H, OH), 3.30 д.д (1H, H^6 , J 2.6, 6.8 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.62–3.66 м (1H, $\text{H}^{5\text{A}}$), 3.75–3.87 м (5H, CH_2S , $\text{H}^{5\text{B}}$, H^4 , OH), 4.16 д.к (1H, CH-OH , J 6.8, 6.3 Гц), 4.22 д.д (1H, H^5 , J 2.6, 9.1 Гц), 4.44 т (1H, $\text{H}^{2'}$, J 8.1 Гц), 4.51–4.55 м (1H, H^4), 5.05 д (1H, OCH^{B} , J 14.0 Гц), 5.30 д (1H, OCH^{A} , J 14.0 Гц), 7.57 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц), 8.25 д (1H_{аром}, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 16.21 (CH_3), 21.31 (CH_3), 34.00 (CH_2S), 37.60 (C^3), 43.18 (C^4), 51.32 (OCH_3), 55.39 ($\text{C}^{5'}$), 56.21 (C^6), 58.06 ($\text{C}^{2'}$), 60.06 (C^5), 64.66 (OCH_2), 65.37 (CHON), 69.82 ($\text{C}^{4'}$), 123.37 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.30 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 144.11 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.60 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 151.28 (C^2 , C^3), 160.21 ($\text{C}=\text{O}$), 166.65 ($\text{C}=\text{O}$), 172.02 ($\text{C}=\text{O}$), 173.36 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 564 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 58.08; Н 5.29; N 7.55; S 5.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$. Вычислено, %: С 53.28; Н 5.19; N 7.46; S 5.69.

Метил-(4R,5S,6S)-3-({2-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}тио)-6-[(R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (12). Раствор карбапенема **11** (0.14 г, 0.25 ммоль) и 10%-ного Pd/C (0.13 г) в 7 мл абсолютного MeOH перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 ч при комнатной температуре до полного расходования исходного соединения (контроль ТСХ). Катализатор отфильтровывали в атмосфере аргона и промывали MeOH, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл MeCN, добавляли 0.09 мл (1.49 ммоль) MeI, 0.13 мл (0.74 ммоль) DIPEA и реакцию перемешивали в атмосфере аргона до полного расходования исходного соединения **11** (12 ч, контроль ТСХ). Раствор концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO_2 (CHCl_3 –MeOH, 30:1). Выход 0.046 г (45%) в 2 стадии. Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15^\circ$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3387, 1755, 1748, 1635, 1436, 1348, 1215, 1138, 734. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.23 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.06–2.05 м (1H, $\text{H}^{3\text{A}}$), 2.20–2.26 м (1H, $\text{H}^{3\text{B}}$), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.24 д.д (1H, H^6 , J 2.3, 6.9 Гц), 3.40 д.к (1H, H^4 , J 7.3, 7.1 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.64–3.93 м (7H, CH_2S , CH_2^{S} , OMe), 4.07–4.14 м (1H, CH-OH), 4.19 д.д (1H, H^5 , J 2.9, 7.9 Гц), 4.44 т (1H, $\text{H}^{2'}$, J 8.1 Гц),

4.52–4.54 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 16.19 (CH₃), 21.31 (CH₃), 34.05 (CH₂S), 37.57 (C³), 43.06 (C⁴), 51.06 (OCH₃), 51.29 (OCH₃), 55.40 (C⁵), 56.26 (C⁶), 58.09 (C²), 59.95 (C⁵), 65.51 (СНОН), 69.80 (C⁴), 124.90 (C²), 149.87 (C³), 161.15 (C=O), 166.71 (C=O), 172.02 (CO₂CH₃), 173.10 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 443 (100) [*M*+H]⁺. Найдено, %: С 51.38; Н 5.98; N 6.38; S 7.35. С₁₉Н₂₆Н₂О₈S. Вычислено, %: С 51.57; Н 5.92; N 6.33; S 7.25.

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃, (CD₃)₂CO. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃, (CD₃)₂CO (δ_C 77.00, 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃, (CD₃)₂CO (δ_H 7.27, 2.07 м.д.). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250°C, скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азота) 1.5 л/мин для ХИАД. Углы вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен на СНNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован новый, удобный при хранении и в применении карбапенем в виде легко гидроли-

зуемого *in vivo* метилового эфира, содержащего в положении С-3 *N*-меркаптоацетилпроизводное *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов», № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Галеева Аделия Маратовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-3989>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracela M.A., Bonomo R.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 4943–4960. doi 10.1038/ja.2010.164
2. Saidjalolov S., Edoo Z., Fonvielle M., Mayer L., Iannazzo L., Michel A., Etheve-Quelquejeu M., Braud E. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 3542–3551. doi 10.1002/chem.202004831
3. Gideon F.T., Amit K.H., Collins U.I., Monsurat M.L., Thandokuhle N., Thavendran G., Glenn E.M., Gyanu L., Hendrik G.K., Bahareh H. *Chemistry Select.* **2018**, 3, 13603–1361. doi 10.1002/slct.201803184
4. Sodhi V., Kronsberg K.A., Clark M., Cho J.C. *Pharmacotherapy.* **2021**, 41, 748–761. doi 10.1002/phar.2614
5. Tanaka S., Matsui H., Kasai M., Kunishiro K., Kakeya N., Shirahase H. *J. Antibiot.* **2011**, 64, 233–242. doi 10.1038/ja.2010.164
6. Singh S.B., Rindgen D., Bradley P., Suzuki T., Wang N., Wu H., Zhang B., Wang L., Ji C., Yu H., Soll R.M., Olsen D.B., Meinke P.T., Nicoll-Griffith D.A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8421–8444. doi 10.1021/jm500879a

7. Yuan Y., Zhou W.-Ch., Zhang J., Zhang M., Xu D.-Y., Tang Y., Li B.-G., Yu X.-Q. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 829–832. doi 10.1021/op0600714
8. Berks A.H. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 331–375. doi 10.1016/0040-4020(95)00842-X
9. Давидович Ю.А., Семенова Н.Н., Бабиевский К.К., Рогожин С.В. *Изв. Акад. наук СССР. Сер. хим.* **1986**, *9*, 2139–2141.
10. Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Хасанова Л.С., Мавзютов А.Р., Мифтахов М.С. *Биоорг. хим.* **2019**, *45*, 412–418. [Valiullina, Z.R., Galeeva A.M., Gimalova F.A., Selezneva N.K., Khasanova L.S., Mavzyutov A.R., Miftakhov M.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, *45*, 398–404.] doi 10.1134/S1068162019040125

Synthesis of C-3 Hydroxyproline Modified Carbapenem

Z. R. Valiullina*, A. M. Galeeva, and M. S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, prosp. Oktyabrya 69, Ufa, 450054 Russia

**e-mail: valiullina.zulya@mail.ru*

Received February 24, 2022; revised March 10, 2022; accepted March 12, 2022

From *trans*-4-L-hydroxyproline methyl ester hydrochloride methyl (4*R*)-4-hydroxy-1-(mercaptoacetyl)-L-proline was synthesized the combination of which with the known carbapenemenol phosphate gave the corresponding carbapenem and then a more chemically more stable methyl ester.

Keywords: β -lactam antibiotics, carbapenems, *trans*-4-L-hydroxyproline, carbapenemenol phosphate, 2-ethoxythiolanon

УДК 547.514.71 + 547.514.472.1

ПРОМОТИРУЕМЫЕ Zn РЕАКЦИИ (2Z,E)-[2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)МЕТИЛЕН]-4-ФЕНИЛ- (2,4,6-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-5-ХЛОРЦИКЛОПЕНТ- 4-ЕН-1,3-ДИОНОВ С МЕТИЛБРОМАЦЕТАТОМ

© 2022 г. В. А. Егоров^a, Л. С. Хасанова^a, Ф. А. Гималова^{a, *},
Д. В. Ишметова^b, М. С. Мифтахов^a

^a Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

^b Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 16.02.2022 г.

После доработки 02.03.2022.

Принята к публикации 10.03.2022 г.

Взаимодействием (2Z,E)-[2-арил(гетарил)метилден]-4-фенил(2,4,6-триметоксифенил)-5-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионов с метилбромацетатом в условиях реакции Реформатского были получены соответствующие метил $\{(5E,Z)$ -1-гидрокси-5-[арил(гетарил)метилден]-4-оксо-2-фенил-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил}ацетаты.

Ключевые слова: хлорциклопентеноны, 2-[2-арил(гетарил)метилден]циклопентен-1,3-дионы, реакция Реформатского, метиловый эфир бромуксусной кислоты, третичные спирты

DOI: 10.31857/S0514749222110179, EDN: LTFFDJ

Природные соединения циклопентеновой структуры, содержащие атом хлора в циклической еноновой части (хлорвулоны, пунагландины, криптоспориопозин и др.), проявляют широкий спектр биологической активности (противовирусной, антибактериальной, антифунгальной, противораковой и др.) [1–3] и, в основном, более

активны, чем их бесхлорные аналоги. Кроме того, в хлорвулонах и пунагландинах ответственным за проявление противоопухолевой активности, наряду с системой кросс-сопряженного циклопентенона, является третичный гидроксинесущий центр в кольцевой части молекулы [4–6].

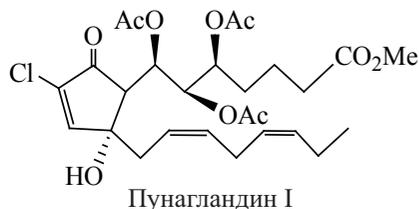
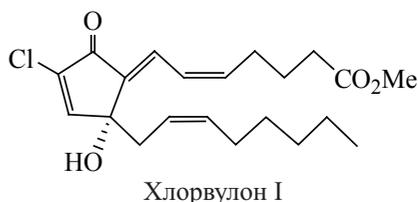
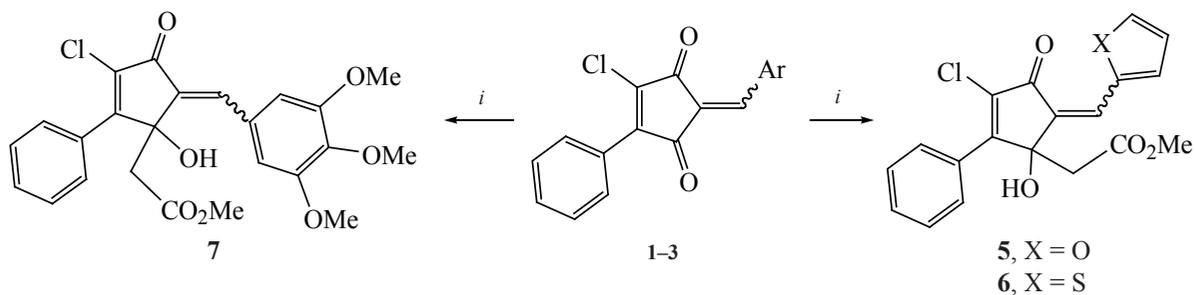


Схема 1



Ar = 2-фурил (**1**); 2-тиенил (**2**), 3,4,5-триметоксифенил (**3**).

Реагенты и условия: i , Zn, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, ТГФ, кипячение.

С учетом этих данных на основе ранее синтезированных (2*Z*,*E*)-2-арил(гетарил)метилден-4-фенил(2,4,6-триметокси)-5-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионов **1-4** в виде смеси *Z*,*E*-изомеров [7, 8] взаимодействием с метилбромацетатом в присутствии Zn по реакции Реформатского были получены новые производные **5-8**, предлагаемые нами как глубоко модифицированные «миметики» вышеупомянутых хлорциклопентенонов (схемы 1 и 2).

Полученные третичные спирты **5** и **8** были исследованы на наличие цитотоксических свойств. Данные этих исследований приведены в таблице. Соединение **5** проявляет выраженный цитотоксический эффект в отношении клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 (IC_{50} 4.75 мкМ) и умеренную активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и клеток линии НЕК293. Соединение **8** оказалось малоактивным в указанных исследованиях.

Взаимодействие дикетонов 1-4 с метилбромацетатом (общая методика). К интенсивно перемешиваемому раствору 1 экв дикетона и 1.5 экв метилового эфира бромуксусной кислоты в 25 мл ТГФ добавляли 3.2 экв порошка Zn, реакцию кипятили до полного расходования дикетона (контроль по ТСХ, ~ 10–12 ч). Затем реакцию

массу охлаждали до комнатной температуры, прибавляли насыщенный раствор NH_4Cl , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали хлористым метилоном (30×3 мл), объединенные органические слои сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с SiO_2 (элюент – EtOAc –петролейный эфир, 1:10 → 1:4).

Метил[(5*E*,*Z*)-1-гидрокси-4-оксо-5-(2-фурилметилден)-2-фенил-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил]ацетат (5**)** получен из 0.15 г (0.53 ммоль) дикетона **1** и 0.12 г (0.79 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты, 0.11 г (1.68 ммоль) Zn. Выход 78 мг (41%) в виде смеси *Z*,*E*-изомеров (~ 3:2). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3424, 3022, 2953, 2927, 1738, 1703, 1695, 1684, 1635, 1622, 1598, 1492, 1471, 1438, 1355, 1299, 1283, 1215, 1179, 1142, 1090, 1050, 1020, 911, 885, 875, 799, 755, 696. Основной изомер: спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.04 с (2H, CH_2), 3.71 с (3H, OCH_3), 4.21 уш.с (1H, OH), 6.55 м (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$), 7.04 д (1H, Ph, J 7.8 Гц), 7.30–7.32 м (1H, Ph), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.57 д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 1.3 Гц), 7.61 с (1H, =CH), 8.20 д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.89 (CH_2), 52.31 (OCH_3), 78.02 (C^1), 113.29 ($\text{C}_{\text{фурил}}^4$), 118.91 ($\text{C}_{\text{фурил}}^3$), 123.27 (=CH), 128.09, 128.27, 129.19, 130.84 (Ph), 133.09 (C^5), 141.66

Схема 2



In vitro цитотоксическая активность соединений **5** и **8** в отношении линий клеток HEK293, SH-SY5Y, HepG2, Jurkat, MCF-7, A549

Соединение	IC ₅₀ , μM					
	HEK293	SH-SY5Y	HepG2	Jurkat	MCF-7	A549
5	11.64±0.40	29.15±0.44 (<i>p</i> = 0.000005)	10.85±0.18	17.21±0.55 (<i>p</i> = 0.000005)	4.75±0.32 (<i>p</i> = 0.000005)	22.17±0.32 (<i>p</i> = 0.0001)
8	69.02±1.10	109.25±11.53 (<i>p</i> = 0.000007)	94.54±4.29 (<i>p</i> = 0.0001)	68.58±2.33	40.40±0.90 (<i>p</i> = 0.00004)	43.19±0.97 (<i>p</i> = 0.00002)

(C^{3'}), 145.48 (C⁵_{фурил}), 150.57 (C²_{фурил}), 158.02 (C^{2'}), 171.01 (CO₂Me), 187.03 (C^{4'}). Минорный изомер: спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.89 д.д (2H, CH₂, *J* 16.4, 32.0 Гц), 3.47 с (3H, OCH₃), 4.12 уш.с (1H, OH), 6.55 м (1H, H⁴_{фурил}), 7.04 д (1H, Ph, *J* 7.8 Гц), 7.30–7.32 м (1H, Ph), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.55 д (1H, H³_{фурил}, *J* 1.2 Гц), 7.63 с (1H, =CH), 8.24 д (1H, H⁵_{фурил}, *J* 3.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.53 (CH₂), 51.90 (OCH₃), 78.02 (C^{1'}), 113.15 (C⁴_{фурил}), 118.28 (C³_{фурил}), 122.67 (=CH), 128.19, 128.31, 129.46, 130.84 (Ph), 135.11 (C^{5'}), 143.18 (C^{3'}), 144.93 (C⁵_{фурил}), 151.05 (C²_{фурил}), 161.27 (C^{2'}), 171.51 (CO₂Me), 190.63 (C^{4'}). Масс спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 359 (360, 361) (100) [*M* + H]⁺, 341 (28) [*M* + H – H₂O]⁺, 401 (45) [*M* + H + MeCN]⁺. Найдено, %: C 63.88; H 4.35; Cl 10.13. C₁₉H₁₅ClO₅. Вычислено, %: C 63.61; H 4.21; Cl 9.88.

Метил[(5*Z*,*E*)-3-хлор-1-гидрокси-4-оксо-2-фенил-5-(2-тиенилметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетат (6) получен аналогично соединению **5** из 0.1 г (0.33 ммоль) дикетона **2**, 76 мг (0.50 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты, 69 мг (1.06 ммоль) Zn. Выход 77 мг (62%) в виде смеси *Z,E*-изомеров (~ 3:1, ЯМР ¹H). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3421, 3056, 2953, 2851, 1738, 1691, 1629, 1611, 1492, 1438, 1418, 1389, 1350, 1328, 1298, 1286, 1265, 1207, 1180, 1167, 1140, 1108, 1058, 1013, 921, 861, 799, 738, 696. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.05 (CH₂), 52.30 (OCH₃), 76.36 (C^{1'}), 127.34 (C³_{тиенил}), 128.26, 129.23, 129.27, 136.04 (Ph), 129.27 (C⁴_{тиенил}), 132.55 (C^{5'}), 137.08 (C^{3'}), 133.25 (C⁵_{тиенил}), 137.17 (CH=), 141.38 (C²_{тиенил}), 158.13 (C^{2'}), 171.04 (CO₂Me), 187.41 (C=O). Основной изомер: спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.60 уш.с (1H, OH), 3.05 с (2H, CH₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 7.12 д.д (1H, H⁴_{тиенил}, *J* 3.8, 4.8 Гц), 7.29 с (1H, CH=), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.58 д (1H, H³_{тиенил}, *J* 4.9 Гц), 7.65 д (2H, Ph, *J* 7.1 Гц), 7.71 д (1H, H⁵_{тиенил}, *J* 3.5 Гц). Минорный изомер: спектр

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.60 уш.с (1H, OH), 3.05 с (2H, CH₂), 3.71 с (3H, OCH₃), 7.17 д.д (1H, H⁴_{тиенил}, *J* 3.9, 4.7 Гц), 7.26 с (1H, CH=), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.58 д (1H, H³_{тиенил}, *J* 4.9 Гц), 7.65 д (2H, Ph, *J* 7.1 Гц), 7.68 д (1H, H⁵_{тиенил}, *J* 3.6 Гц). Масс спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 375 (376, 377) (100) [*M* + H]⁺, 357 (358, 359) (70) [*M* – H – H₂O]⁺.

Метил{(5*Z*,*E*)-3-хлор-1-гидрокси-4-оксо-2-фенил-5-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}ацетат (7) получен аналогично соединению **5** из 75.8 мг (0.197 ммоль) дикетона **3**, 45 мг (0.295 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты, 41 мг (0.664 ммоль) Zn. Выход 51 мг (57%) в виде смеси *Z,E*-изомеров (~ 3:1, ЯМР ¹H). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3441, 3111, 3001, 2953, 2942, 2840, 2251, 1733, 1684, 1635, 1616, 1580, 1508, 1456, 1429, 1389, 1338, 1304, 1248, 1209, 1186, 1154, 1127, 1048, 1002, 913, 873, 732, 697. Основной изомер: спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.42 д (2H, CH₂, *J* 14.9 Гц), 3.86 с (6H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 6.91 с и 6.92 с (2H_{аром}), 7.41–7.47 м (3H, Ph), 7.57–7.60 м (2H, Ph), 7.79 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.39 (CH₂), 52.14 (OCH₃), 56.25 и 60.88 (3OCH₃), 77.61 (C^{1'}), 109.48 и 109.36 (C²_{аром}, C⁶_{аром}), 128.01 (C¹_{аром}), 128.09 (C^{5'}), 128.26, 129.04, 129.16 (Ph), 133.20 (C¹_{Ph}), 138.04 (=CH), 142.16 (C^{3'}), 152.51 (C⁵_{аром}, C³_{аром}), 158.20 (C⁴_{аром}), 161.10 (C^{2'}), 170.49 (CO₂Me), 187.24 (C^{4'}). Минорный изомер: спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.64 с (2H, CH₂), 3.86 с (6H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 6.96 с (2H_{аром}), 7.41–7.47 м (3H, Ph), 7.57–7.60 м (2H, Ph), 7.78 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.97 (CH₂), 51.78 (OCH₃), 56.18, 56.25 и 60.88 (3OCH₃), 78.37 (C^{1'}), 109.48 и 109.52 (C²_{аром}, C⁶_{аром}), 128.01 (C¹_{аром}), 128.09 (C^{5'}), 128.22, 129.29, 129.76 (Ph), 135.51 (C¹_{Ph}), 137.45 (=CH), 143.64 (C^{3'}), 153.10 (C⁵_{аром}, C³_{аром}), 158.00 (C⁴_{аром}), 161.10 (C^{2'}), 171.06

(CO₂Me), 190.78 (C⁴). Масс спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 459 (460, 461) (54) [$M + H$]⁺, 357 (358, 359) (70) [$M - H - H_2O$]⁺. Найдено, %: С 59.13, Н 4.65, Cl 8.01. C₂₂H₂₁ClO₈. Вычислено, %: С 58.87, Н 4.72, Cl 7.90.

Метил[(5*Z*,*E*)-1-гидрокси-4-оксо-2-(2,4,6-триметоксифенил)-5-(2-фурилметилен)-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил]ацетат (8) получен аналогично соединению **5** из 0.2 г (0.534 ммоль) дикетона **4**, 0.122 г (0.80 ммоль) метилового эфира бромусусной кислоты, 0.11 г (1.69 ммоль) Zn. Выход 0.105 г (44%) в виде смеси *Z,E*-изомеров (~ 5:2, ЯМР ¹H). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3421, 3004, 2953, 2941, 2252, 1733, 1695, 1645, 1601, 1587, 1498, 1471, 1456, 1436, 1416, 1354, 1341, 1285, 1228, 1207, 1159, 1130, 1090, 1037, 1018, 951, 911, 815, 732. Основной изомер: спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.97 д (1H, CH₂, J 15.3 Гц), 3.05 д (1H, CH₂, J 15.3 Гц), 3.72 с (6H, OCH₃), 3.75 с (3H, OCH₃), 3.98 с (3H, OCH₃), 4.33 уш.с (1H, OH), 6.17 с (2H, H³_{аром}, H⁵_{аром}), 6.51 д (1H, H⁴_{фурил}, J 1.8 Гц), 6.98 с (1H, H³_{фурил}), 7.53 с (1H, =CH), 8.17 д (1H, H⁵_{фурил}, J 3.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 42.56 (CH₂), 52.19 (OCH₃), 55.41 (OCH₃), 55.85 (OCH₃), 55.92 (OCH₃), 77.49 (C¹), 90.91 и 90.96 (C³_{аром}, C⁵_{аром}), 99.57 (C¹_{аром}), 113.07 (C⁴_{фурил}), 118.15 (C³_{фурил}), 122.12 (=CH), 133.97 (C³), 139.61 (C⁵), 144.91 (C⁵_{фурил}), 150.78 (C²_{фурил}), 158.93 (C²_{аром}), 159.14 (C⁶_{аром}), 161.25 (C²), 162.57 (C⁴_{аром}), 171.25 (CO₂Me), 187.07 (C=O). Минорный изомер: спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.32 д (1H, CH₂, J 14.8 Гц), 3.38 д (1H, CH₂, J 14.7 Гц), 3.72 с (6H, OCH₃), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.98 с (3H, OCH₃), 4.22 уш.с (1H, OH), 6.17 с (2H, H³_{аром}, H⁵_{аром}), 6.58 д (1H, H⁴_{фурил}, J 1.6 Гц), 6.96 д (1H, H³_{фурил}, J 3.4 Гц), 7.67 с (1H, =CH), 8.17 д (1H, H⁵_{фурил}, J 3.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 41.56 (CH₂), 51.87 (OCH₃), 55.41 (OCH₃), 55.88 (OCH₃), 55.92 (OCH₃), 77.49 (C¹), 90.91 и 90.96 (C³_{аром}, C⁵_{аром}), 99.57 (C¹_{аром}), 113.13 (C⁴_{фурил}), 117.65 (C³_{фурил}), 119.11 (=CH), 133.97 (C³), 139.61 (C⁵), 145.91 (C⁵_{фурил}), 150.10 (C²_{фурил}), 158.93 (C²_{аром}), 159.14 (C⁶_{аром}), 161.25 (C²), 163.25 (C⁴_{аром}), 170.05 (CO₂Me), 188.60 (C=O). Масс спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 (450, 451) (100) [$M + H$]⁺.

Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. Цитотоксические

свойства веществ изучали с помощью витального красителя PrestoBlue[®] согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Клеточные культуры высевали на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монолоя или инкубации ~ 24 ч добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

По окончании инкубации к клеткам прибавляли коммерческий раствор PrestoBlue[®] в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire[®] Multimode Plate Readers («Perkin Elmer», США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%. В контроле клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0.1%).

Вычисление значения IC₅₀, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50% ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*) и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 [10].

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13 (¹H) и 75.47 (¹³C) МГц] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃ или ацетон-*d*₆, в спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃, ацетон-*d*₆ (δ_C 77.00 и 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃, ацетон-*d*₆ (δ_H 7.27 и 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «EuroEA 3000» (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония), шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент – ацетонитрил–вода (95:5) в режиме ре-

гистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азота) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-agray) 5 В. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1.0 г вещества). В работе применяли метилбромацетат 99% чистоты производства фирмы Agros Organics. Цинковую пыль предварительно активировали согласно [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе были синтезированы новые метил{(5*E*,*Z*)-1-гидрокси-5-[арил(гетарил)метил]-4-оксо-2-фенил-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил}ацетаты, показавшие высокую и умеренную активность в отношении ряда раковых клеток.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 «Дизайн и синтез биоактивных природных и не-природных циклопентаноидов, гетероциклов, эпо-тилонов и аналогов» госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Виктор Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9710-265X>

Хасанова Лидия Семеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7183-4200>

Гималова Фануза Арслановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

Ишметова Диана Валиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-2875>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5787–5790. doi 10.1016/S0040-4039(00)98927-5
2. Baker B.J., Okuda R.K., Yu P.T.K., Scheuer P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2976–2977. doi 10.1021/ja00296a026
3. Strunz G.M., Court A.S., Komlossi J., Stillwell M.A. *Canad. J. Chem.* **1969**, 47, 2087–2091. doi 10.1139/v69-335
4. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 981–982. doi 10.1039/C39860000981
5. Мифтахов М.С., Адлер М.Э., Акбутина Ф.А., Толстиков Г.А. *Усп. хим.* **1994**, 63, 543–555. [Miftakhov M.S., Adler M.E., Akbutina F.A., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 63, 519–531.] doi 10.1070/RC1994v063n06ABEH000102
6. Baker B.J., Scheuer P.J. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1346–1353. doi 10.1021/np50112a003
7. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitov V.A., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 183–185. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.010
8. Egorov V.A., Gimalova F.A., Zileeva Z.R., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 174–175. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.019
9. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза*. М.: Мир, **1971**, 4, 215.
10. Miller J.R. *GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples*. San Diego: GraphPad Software Inc., **2003**.

Zn promoted Reactions of (2*Z*,*E*)-[2-Aryl(hetaryl)methylene]-5-phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4-chlorocyclopent-4-en-1,3-diones with Methyl Bromoacetate

V. A. Egorov^a, L. S. Khasanova^a, F. A. Gimalova^{a, *}, D. V. Ishmetova^b, and M. S. Miftakhov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

^b Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: fangim@anrb.ru

Received February 16, 2022; revised March 2, 2022; accepted March 10, 2022

Reaction of (2*Z*,*E*)-[2-aryl(hetaryl)methylene]-5-phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4-chlorocyclopent-4-en-1,3-diones with methyl bromoacetate under Reformatsky reaction conditions, the corresponding methyl {(5*E*,*Z*)-1-hydroxy-4-oxo-5-[aryl(hetaryl)methylene]-2-phenyl-3-chlorocyclopent-2-en-1-yl} acetates were obtained.

Keywords: chlorocyclopentenones, 2-[aryl(hetaryl)methylene]cyclopentene-1,3-diones, Reformatsky reaction, bromoacetic acid methyl ester, tertiary alcohols

УДК 547.3

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА L-3,5-ДИЙОДТИРОЗИНА ЙОДИРОВАНИЕМ L-ТИРОЗИНА 2,4,6,8-ТЕТРАЙОДГЛИКОЛУРИЛОМ БЕЗ РАСТВОРИТЕЛЯ

© 2022 г. И. Л. Филимонова^{a, *}, Е. А. Краснокутская^b, Е. В. Ховренко^b, Е. А. Пахомов^b

^a ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 634050 Томск, Московский тр., 2

^b ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30

*e-mail: irma.filimonova@mail.ru

Поступила в редакцию 16.02.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 14.03.2022 г.

2,4,6,8-Тетрайодгликолурил йодирует L-тирозин при растирании компонентов с каталитическим количеством уксусной кислоты в отсутствие растворителя с образованием L-3,5-дийодтирозина с высоким выходом. Метод применим также для дийодирования *орто*- и *пара*-нитрофенолов.

Ключевые слова: йодирование, тирозин, дийодтирозин, гликолурил, йодфенол

DOI: 10.31857/S0514749222110180, **EDN:** LTGUIE

L-3,5-Дийодтирозин (**1**) играет важную роль в биохимических процессах как предшественник гормона щитовидной железы и находит самостоятельное применение в качестве антитиреоидного препарата. Соединение **1** используется также и в синтезе биологически активных веществ [1–4].

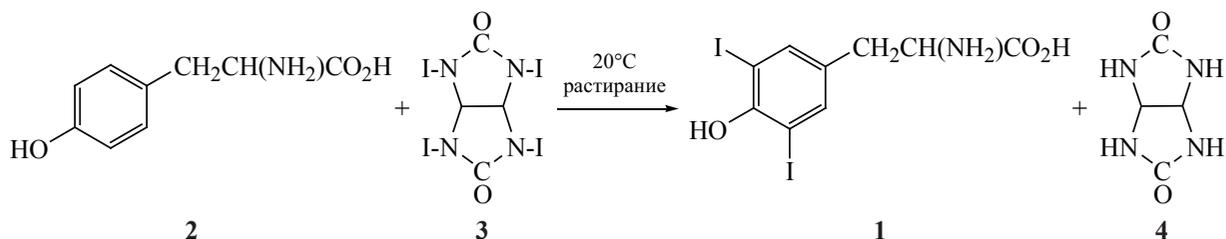
Давно известно, что исходный тирозин (**2**), подобно другим фенолам, йодируется йодом в присутствии щелочей или других оснований, что влечет за собой необходимость нейтрализации образующихся солей дийодтирозина **2**. Описаны также методы окислительного йодирования тирозина **2** йодом или йодидами в присутствии хлорамина-T [5], перекиси водорода [1], лактопероксидазы [6] или ДМСО [2].

Ранее было показано, что 2,4,6,8-тетрайод-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2,4,6,8-тетрайодгликолурил, **3**) в серной кисло-

те обладает суперэлектрофильными свойствами и способен йодировать сильно дезактивированные арены [7, 8], а в органических растворителях в неокислотных условиях он йодирует бензол, алкилбензолы, анилины, эфиры фенолов, нафталин, антрацен и др. [9]. Йодирующая способность тетраидогликолурила **3** в отсутствие растворителей неизвестна, хотя описано твердофазное электрофильное йодирование аренов с помощью *N*-иодсукцинимиды [10] и I₂ с фенилйодозоацетатом PhI(OAc)₂ [11]. Также нами в литературе не найдены сведения о методах йодирования тирозина в твердой фазе без растворителя.

Найдено, что тетраидогликолурил **3** в количестве 0.55 экв дийодирует L-тирозин **1** при растирании реагентов с добавкой каталитических количеств уксусной кислоты при 20°C в течение 10–15 мин с выходом 94% (схема 1).

Схема 1



Предлагаемая реакция не сопровождается образованием побочных продуктов и смолообразованием, полученный дийодтирозин **1** обладает по данным ЯМР ^1H чистотой свыше 98% и не требует для большинства применений хроматографической очистки или дополнительной перекристаллизации. Выделяющийся в ходе реакции йодирования 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликолурил, **4**), благодаря очень низкой растворимости легко отделяется от целевого продукта **1** и может быть использован повторно для получения исходного тетраидгликолурила **3** по методу [7].

Предлагаемый подход к йодированию с помощью тетраидгликолурила **3** может быть также применен для дийодирования 2- и 4-нитрофенолов с получением 2,4-дийод-6-нитрофенола (**5**) и 2,6-дийод-4-нитрофенола (**6**) с выходами 90 и 92% соответственно. Однако данный метод оказался неприменимым для йодирования нафталина и антрацена. Попытки проведения монойодирования тирозина **2** этим методом с помощью тетраидгликолурила **3** (0.3 экв) также оказались неудачными – получается смесь 2-амино-3-(4-гидрокси-3-дийодфенил)пропановой кислоты и дийодтирозина **1** с неполной конверсией исходного субстрата **2**.

Без добавок уксусной кислоты реакция йодирования тирозина **2** протекает медленно с неполной конверсией исходного субстрата и с образованием смеси дийодтирозина **1** и 2-амино-3-(4-гидрокси-3-дийодфенил)пропановой кислоты (данные ТСХ). На этом основании можно заключить, что йодирующая активность тетраидгликолурила **3** в отсутствие растворителей оказывается ниже, чем в растворителях, и тем более ниже, чем в серной кислоте [7, 9]. Возможно, как показано ранее для йодирующих реагентов со связями N–I и O–I [9, 12], истинной йодирующей частицей в данных условиях выступает ацетилгипойодит AcOI .

2-Амино-3-(4-гидрокси-3,5-дийодфенил)пропановая кислота (L-3,5-дийодтирозин) (**1**).

К смеси 1 г (5 ммоль) L-тирозина **2** и 1.76 г (2.7 ммоль) тетраидгликолурила **3** в агатовой ступке прибавляли 0.5 мл уксусной кислоты и растирали образовавшуюся пасту при комнатной температуре в течение 10–15 мин. Прибавляли 20 мл смеси этилацетата и дихлорметана в соотношении 3:1 по объему. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (гликолурила) **4** составил 0.12 г (99%), т.пл. 349°C (разл.) (335°C [11]). Растворитель отгоняли в вакууме и получали L-3,5-дийодтирозин **1**. Выход 1.99 г (94%), светло-серый аморфный порошок, т.пл. 217–221°C (222–225°C [2]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.10 д.д. (2H, CH_2 , J 7.5, 0.8 Гц), 4.20 д.д. (1H, CH, J 7.5, 0.8 Гц), 7.10 с (2H_{аром}), 8.20 с (2H, NH_2), 10.50 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 35.9, 55.3, 92.1, 132.5, 137.9, 140.8, 152.0, 174.5.

2,4-Дийод-6-нитрофенол (5) получен из 0.7 г (5 ммоль) 2-нитрофенола и 1.76 г (2.7 ммоль) тетраидгликолурила **3** как описано выше. Выход 1.7 г (90%), т.пл. 97°C (98°C [10]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.20 д (1H_{аром}, J 2.0 Гц), 8.40 д (1H_{аром}, J 2.0 Гц), 11.21 уш.с (1H, OH).

2,6-Дийод-4-нитрофенол (6) получен из 0.7 г (5 ммоль) 4-нитрофенола и 1.76 г (2.7 ммоль) тетраидгликолурила **3** как описано выше. Выход 1.8 г (92%), т.пл. 153°C (155°C [14]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.70 с (2H).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AC 300 (США), использовали ТМС в качестве внутреннего стандарта, растворители $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 . Температуры плавления измеряли на приборе MP50, Mettler Toledo (Германия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые установлено, что 2,4,6,8-тетрайодгликолурил (**3**) способен йодировать L-тирозин **2** при растирании компонентов без растворителя. Реакция проходит быстро и в мягких условиях с образованием L-3,5-дийодтирозина (**1**), не требующего дополнительной очистки. Благодаря простоте синтеза и экспрессности, метод особенно пригоден для получения образцов дийодтирозина **1** в условиях лабораторий биохимического профиля.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы выражают благодарность программе Министерства образования и науки (проект Наука FSWW- 2020-011) за финансовую поддержку данного исследования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонова Ирма Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3514-8617>

Краснокутская Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-7974>

Пахомов Евгений Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0938-0137>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xua X., Ge R., Li L., Wang J., Lu X., Xue S., Chen X., Li Z., Bian J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1325–1344. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.031
- Puratchikody A., Umamaheswari A., Irfan N., Sinha S., Manju S.L., Ramanan M., Ramamoorthy G., Doble M. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 834–846. doi 10.1039/C8NJ04385J
- Fujita N., Ono Y., Sano A., Kimata M., Oyama S., Hashimoto K., Sato I., Kudo M., Miyashiro Y., Fujikata A., Tanaka Y. *Eur. J. Endocrinology.* **2022**, *186*, 245–253. doi 10.1530/EJE-21-0901
- Yan R., Li Y., Müller J., Zhang Y., Singer S., Xia L., Zhong X., Gertsch J., Altmann K.-H. *Cell Discovery.* **2021**, *7*, 16. doi 10.1038/s41421-021-00247-4
- Mourier G., Moroder L., Previero A. *Z. Naturforsch. B.* **1984**, *39*, 101–104. doi 10.1515/znb-1984-0119
- Roy G., Nethajia M., Muges G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2883–2887. doi 10.1039/B604060H
- Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Yagovkin A.Yu., Kharlova T.S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9101–9104. doi 10.1016/S0040-4039(00)01624-5
- Чайковский В.К., Функ А.А., Филимонов В.Д., Петренко Т.В., Кец Т.С. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 941–942. [Chaikovskii V.K., Funk A.A., Filimonov V.D., Petrenko T.V., Kets T.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 935–936.] doi 10.1134/S1070428008060286
- Чайковский В.К., Филимонов В.Д., Яговкин А.Ю., Огородников В.Д. *Изв. АН, сер хим.* **2001**, 2302–2306. [Chaikovski V.K., Filimonov V.D., Yagovkin, A.Yu., Ogorodnikov V.D. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2411–2415.] doi 10.1023/A:1015047916151
- Sharma V., Srivastava P., Bhardwaj S.K., Agarwal D.D. *Green Process. Synth.* **2018**, *7*, 477–486. doi 10.1515/gps-2017-0072
- Краснокутская Е.А., Трусова М.Е., Филимонов В.Д. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 1788–1789. [Krasnokutskaya E.A., Trusova M.E., Filimonov V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1750–1751.] doi 10.1007/s11178-006-0031-y
- Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Поleshchuk О.Х., Лесина Ю.Ю., Чайковский В.К. *Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1280–1288. [Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Poleschuk O.Kh., Lesina Yu.A., Chaikovskii V.K. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1328–1336.] doi 10.1007/s11172-006-0422-9
- Wingard L.A., Johnson, E.C., Sabatini J.J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1681–1682. doi 10.1016/j.tetlet.2016.03.013
- Kiran Y.B., Konakahara T., Sakai N. *Synthesis.* **2008**, 2327–2332. doi 10.1055/s-2008-1078598

Simple Synthesis of L-3,5-Diiodotyrosine by Free Solvent Iodination of L-Tyrosine with 2,4,6,8-Tetraiodoglycoluril

I. L. Filimonova^{a, *}, E. A. Krasnokutskaya^b, E. V. Khovrenko^b, and E. A. Pahomov^b

^a Siberian State Medical University, Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050 Russia

^b National Research Tomsk Polytechnic University, prosp. Lenina, 30, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: irma.filimonova@mail.ru

Received February 16, 2022; revised March 11, 2022; accepted March 14, 2022

L-Tyrosine is iodinated readily by 2,4,6,8-tetraiodoglycoluril under free solvent grinding and catalytic amount of acetic acid to give L-3,5-diodotyrosine in high yield. The method is also applicable for the diiodination of *ortho*- and *para*-nitrophenols.

Keywords: iodination, tyrosine, diiodotyrosine, glycoluril, iodophenol