

# СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 6, 2021

Синтез ациклических геминальных биспероксидов

Битюков О.В., Виль В.А., Терентьев А.О.

757

Обзор освещает современный уровень развития методов синтеза ациклических геминальных биспероксидов, таких как геминальные бисгидропероксиды, биспероксиды, 1,1'-бис(гидроперокси)бис(алкил)пероксиды и 1-гидроперокси-1'-гидроксисбис(алкил)пероксиды. Наибольшее внимание уделено анализу литературы с 2000-х годов по настоящее время. Указанный период характеризуется исследованиями механизмов образования пероксидов и, как следствие, разработкой эффективных и масштабируемых методов получения ациклических геминальных биспероксидов, основанных на взаимодействии карбонильных соединений, кеталей и эфиров енолов с  $H_2O_2$  и гидропероксидами в новаторских для этой области химии средах. Создание этих методов позволило более широко применить эти соединения в химии материалов в качестве инициаторов свободнорадикальной полимеризации и сшивки.

Синтез и физико-химические свойства биологически активных координационных соединений германия

Кадомцева А.В., Мочалов Г.М., Кузина О.В.

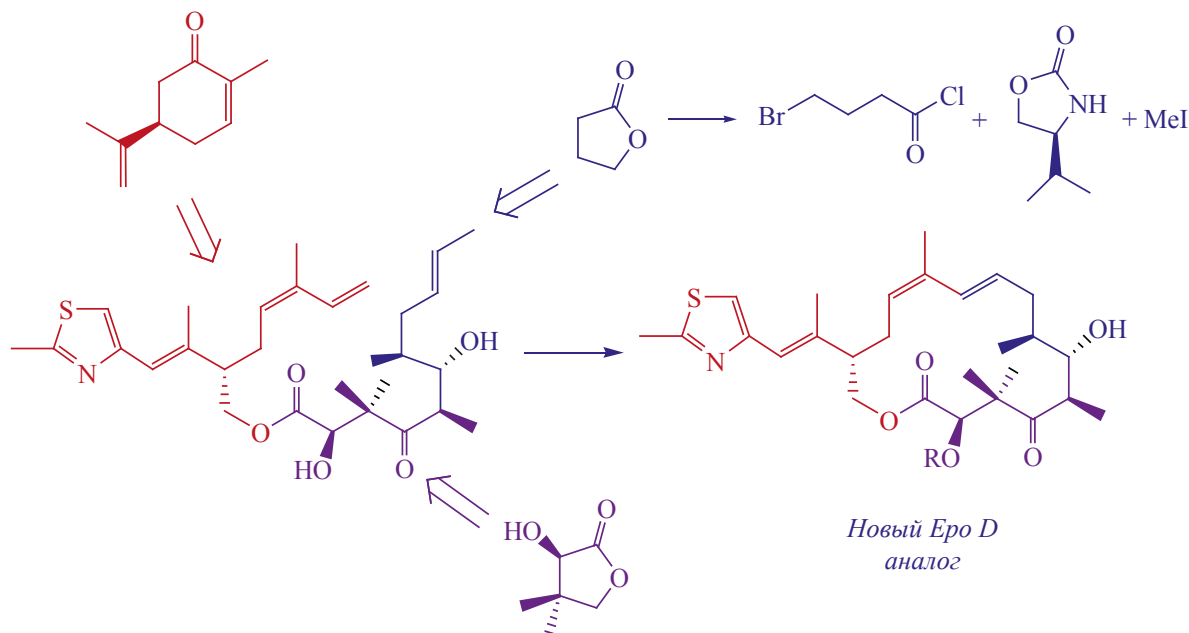
788

Перспективным направлением современной координационной и супрамолекулярной химии является синтез биологически активных соединений германия и создание на их основе эффективных лекарственных средств, биоматериалов, модуляторов ферментов. Обзор посвящен биологически активным соединениям германия(IV) и способствует решению проблем синтеза, физико-химического анализа и прогнозирования биологической активности комплексных соединений германия, обладающих широким спектром действия. Продемонстрированы особенности координационно-химических свойств органических кислот и аминокислот в процессах комплексообразования с диоксидом и хлоридом германия. Рассмотрены имеющиеся в литературе сведения об условиях протекания реакции комплексообразования, о кристаллической и супрамолекулярной структуре комплексных соединений германия(IV), геометрии координационных полиэдров германия, типах водородных связей, топологии координационных оболочек, фармакологических и биологических свойствах ряда соединений.

Синтез нового 10,11-дегидроаналога эпотилона D

Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Лобов А.Н., Мифтахов М.С.

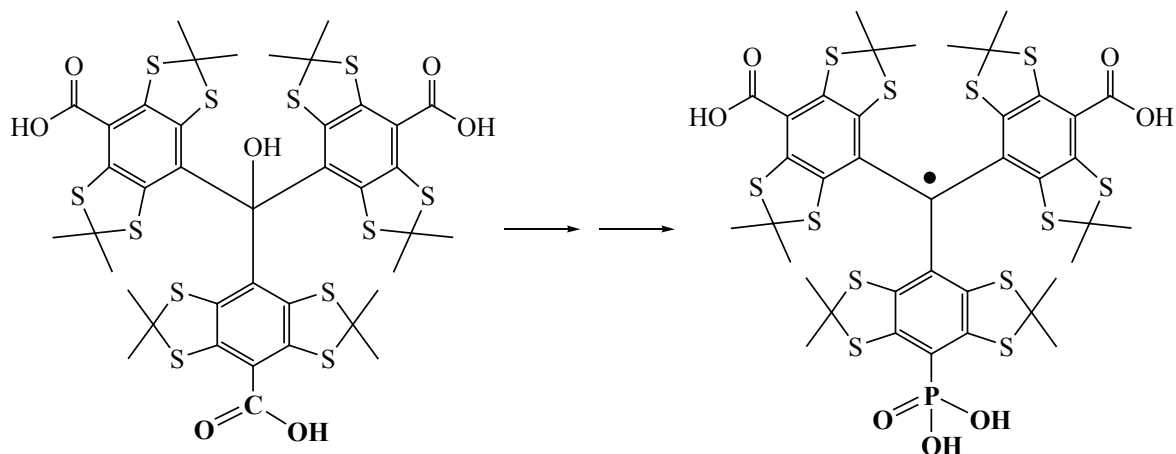
802



Простой и удобный метод синтеза многофункционального спинового зонда – фосфонатного производного стабильного радикала трис(тетратиарил)метильного ряда

Рогожникова О.Ю., Трухин Д.В., Асанбаева Н.Б., Тормышев В.М.

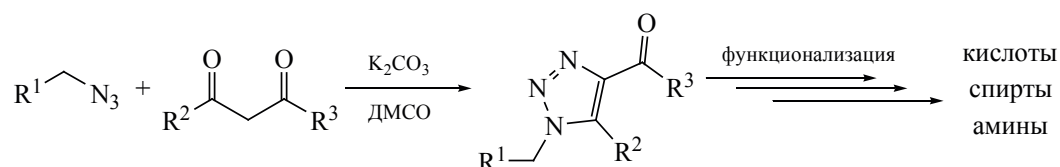
820



Синтез производных 1,2,3-триазола циклоконденсацией алкилазидов с метиленактивными кетонами в системе  $K_2CO_3$ /ДМСО

Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д.

832

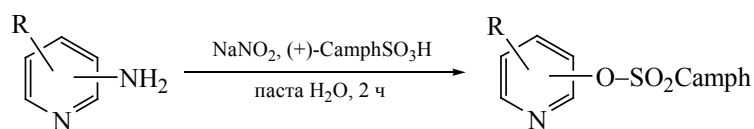


Диазотирование аминопиридинов в присутствии камфорсульфокислоты.

Синтез и некоторые свойства пиридинилкамфорсульфонатов

Санжиев А.Н., Краснокутская Е.А., Ерин К.Д., Филимонов В.Д.

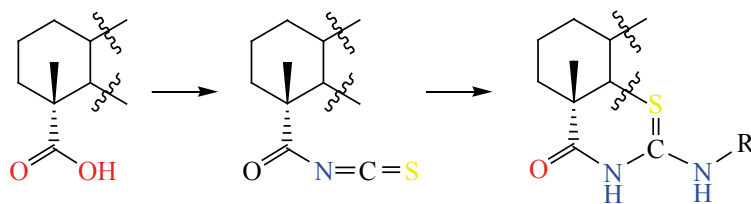
842

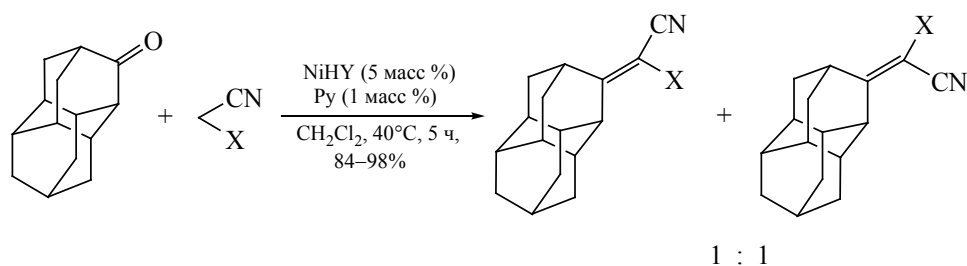
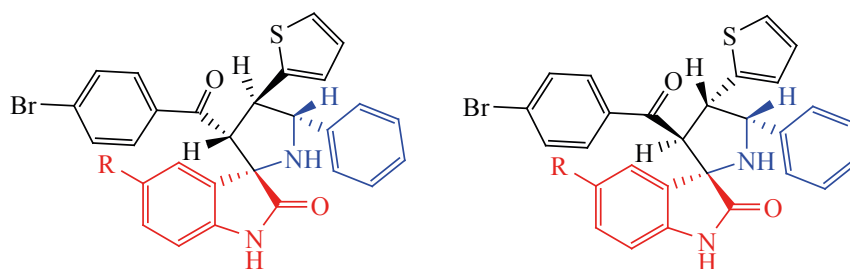
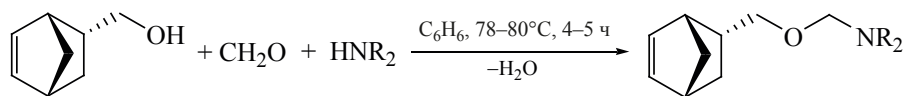


Синтез и модификация изотиоцианатных производных малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот

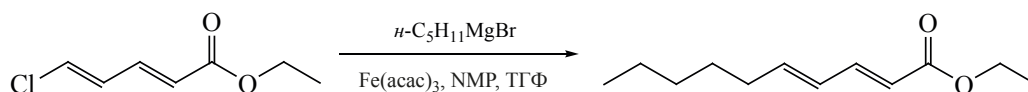
Третьякова Е.В.

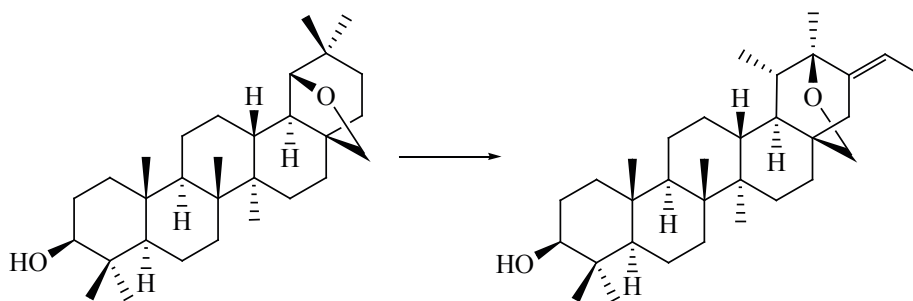
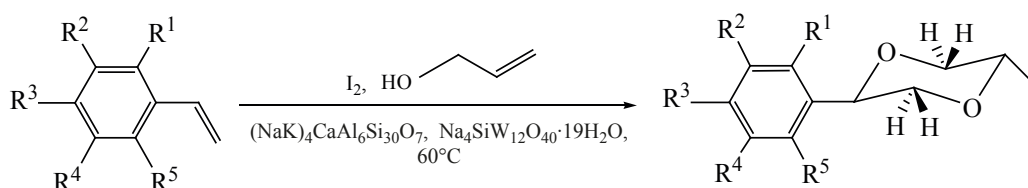
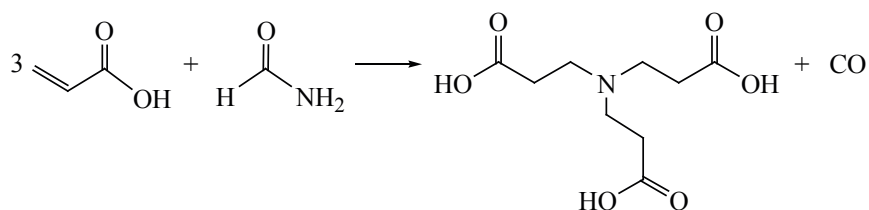
852





## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ





## АВТОРЫ ВЫПУСКА

|                  |     |                    |     |                   |     |
|------------------|-----|--------------------|-----|-------------------|-----|
| Аминов Р.И.      | 877 | Казакова О.Б.      | 895 | Походило Н.Т.     | 832 |
| Асанбаева Н.Б.   | 820 | Краснокутская Е.А. | 842 | Рогожникова О.Ю.  | 820 |
| Ахмадуллин Р.М.  | 887 | Кузина О.В.        | 788 | Савка Р.Д.        | 832 |
| Ахмадуллина А.Г. | 887 | Лисин А.В.         | 887 | Санжиев А.Н.      | 842 |
| Бабаев М.С.      | 895 | Лобов А.Н.         | 802 | Спиридонова Р.Р.  | 887 |
| Битюков О.В.     | 757 | Лобов А.Н.         | 895 | Сунагатулина Г.Р. | 802 |
| Валеев Р.Ф.      | 802 | Лоза В.В.          | 802 | Талыбов Г.М.      | 891 |
| Виль В.А.        | 757 | Магеррамова Л.М.   | 860 | Терентьев А.О.    | 757 |
| Гаджиева Г.Э.    | 860 | Мамедбейли Э.Г.    | 860 | Тормышев В.М.     | 820 |
| Галимова З.И.    | 895 | Мамедов И.Г.       | 868 | Третьякова Е.В.   | 852 |
| Ерин К.Д.        | 842 | Мамедова Е.В.      | 868 | Трухин Д.В.       | 820 |
| Зорин В.В.       | 882 | Маякова Ю.Ю.       | 877 | Филимонов В.Д.    | 842 |
| Игнатишина М.Г.  | 882 | Мифтахов М.С.      | 802 | Хуснутдинов Р.И.  | 877 |
| Исмайылова С.В.  | 860 | Мочалов Г.М.       | 788 | Шахмаев Р.Н.      | 882 |
| Кадомцева А.В.   | 788 | Обушак М.Д.        | 832 | Щаднева Н.А.      | 877 |



---

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

---

УДК 547.022.1

# СИНТЕЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСПЕРОКСИДОВ

© 2021 г. О. В. Битюков, В. А. Виль\*, А. О. Терентьев\*\*

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,  
Россия, 142432 Москва, Ленинский просп., 47  
e-mail: \*vil@ioc.ac.ru; \*\*terentev@ioc.ac.ru

Поступила в редакцию 15.03. 2021 г.

После доработки 23.03.2021 г.

Принята к публикации 24.03.2021 г.

Обзор освещает современный уровень развития методов синтеза ациклических геминальных биспероксидов, таких как геминальные бисгидропероксиды, биспероксиды, 1,1'-бис(гидроперокси)бис(алкил)-пероксиды и 1-гидроперокси-1'-гидроксис(алкил)пероксиды. Наибольшее внимание уделено анализу литературы с 2000-х годов по настоящее время. Указанный период характеризуется исследованиями механизмов образования пероксидов и, как следствие, разработкой эффективных и масштабируемых методов получения ациклических геминальных биспероксидов, основанных на взаимодействии карбонильных соединений, кеталей и эфиров енолов с  $H_2O_2$  и гидропероксидами в новаторских для этой области химии средах. Создание этих методов позволило более широко применить эти соединения в химии материалов в качестве инициаторов свободнорадикальной полимеризации и сшивки.

**Ключевые слова:** органические пероксиды, карбонильные соединения, кетали, гидропероксиды, пероксид водорода

**DOI:** 10.31857/S051474922106001X

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ                                                                                                  | 758 |
| 1. ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСГИДРОПЕРОКСИДЫ                                                                          | 759 |
| 1.1. КОНДЕНСАЦИЯ КЕТАЛЕЙ И ЭФИРОВ ЕНОЛОВ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА                                            | 760 |
| 1.2. КОНДЕНСАЦИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА                                            | 761 |
| 1.3. РЕАКЦИИ ТОЗИЛГИДРАЗОНОВ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА                                                        | 768 |
| 1.4. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ БЕНЗИЛОВЫХ СПИРТОВ                                                       | 768 |
| 1.5. РЕАКЦИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ $\alpha,\beta$ -ЭПОКСИ КЕТОНОВ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА                             | 769 |
| 1.6. ОЗОНОЛИЗ ЕНОЛ ЭФИРОВ И АЛКЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА                                      | 769 |
| 2. ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСПЕРОКСИДЫ                                                                               | 771 |
| 2.1. КИСЛОТНО КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ГИДРОПЕРОКСИДАМИ                           | 772 |
| 2.2. КОНДЕНСАЦИЯ АЛЬДЕГИДОВ С <i>трет</i> -БУТИЛТРИМЕТИЛСИЛИЛПЕРОКСИДОМ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ТРИТИЛПЕРХЛОРАТОМ | 773 |

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ                           | 773 |
| 2.4. СИЛИЛИРОВАНИЕ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ                                                      | 774 |
| 2.5. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСПЕРОКСИДОВ                                       | 774 |
| 3. 1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ-1-ГИДРОКСИАЛКИЛПЕРОКСИДЫ                                            | 774 |
| 3.1. СИНТЕЗ ИЗ КЕТОНОВ                                                                     | 774 |
| 3.2. СИНТЕЗ ИЗ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ                                              | 775 |
| 4. БИС(1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ)ПЕРОКСИДЫ                                                       | 776 |
| 4.1. СИНТЕЗ БИС(1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ)ПЕРОКСИДОВ ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ | 776 |
| 4.2. КОНДЕНСАЦИЯ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ                                            | 777 |
| 4.3. ЗАМЕЩЕНИЕ ГИДРОКСИ ГРУППЫ НА ГИДРОПЕРОКСИ ГРУППУ                                      | 780 |
| 4.4. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА БИС(1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ)ПЕРОКСИДОВ                              | 780 |
| ВЫВОДЫ                                                                                     | 780 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ                                                                          | 781 |

## ВВЕДЕНИЕ

Более чем вековая история химии органических пероксидов тесно связана с производством широкого ряда практически ценных молекул и материалов: противомаларийных (артеролан и артемизинин) [1–9], противоопухолевых [10–16], антигельминтных [17–21], противовирусных [22–25], фунгицидных [26, 27] и противомикробных [28–33] препаратов, окислителей [34–39], инициаторов полимеризации и вулканизующих веществ [40–43], а также взрывчатых соединений [25, 44]. Несмотря на долгую историю развития химии пероксидов, их селективный синтез и труднодоступность как определенных классов пероксидов, так и отдельных структур остаются фундаментальной проблемой [45–52].

Обозреваемый промежуток времени, с 1940-х по настоящее время, в целом характеризуется разработкой новых, эффективных, промышленных методов получения соединений, содержащих пе-

роксидный фрагмент. Такие органические пероксиды как, алкил- и арилгидропероксиды, диалкил- и диацилпероксиды, пероксиэфиры, пероксидкарбонаты, пероксиацетали и неорганические пероксиды, являются наиболее важными классами радикальных инициаторов в промышленных процессах для производства полимеров из ненасыщенных мономеров [53–57]. Большое химическое и структурное разнообразие промышленных мономеров и их составов требует использования различных классов пероксидов в качестве инициаторов. Такие химические гиганты как Akzo Nobel Polymer Chemicals и Arkema в промышленном масштабе производят широкий спектр органических пероксидов, большинство из которых являются геминальными биспероксидами (схема 1).

Инициирование радикальных процессов осуществляется, как правило, термическим методом (в интервале температур от 25 до 250°C), в некоторых случаях с использованием добавок со-

Схема 1. Радикальные инициаторы на основе биспероксидов

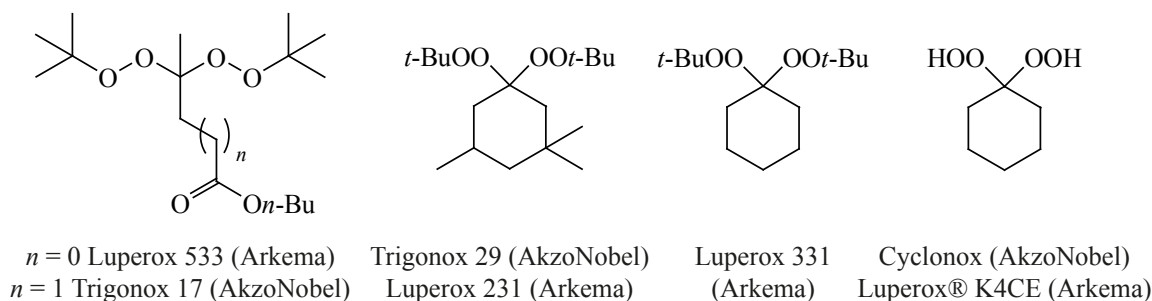
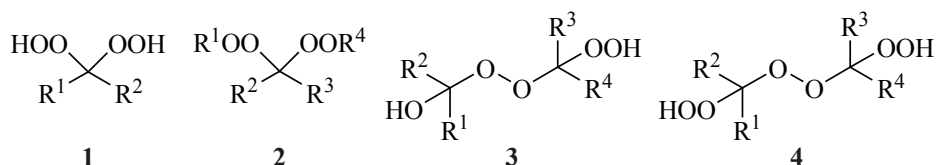


Схема 2. Представленные в обзоре ациклические геминальные биспероксиды



единений переходных металлов. Органические пероксиды применяются при полимеризации стирола, бутадиена, винилхлорида, акрилатов, этилена и тетрафторэтилена, а также в процессах получения силиконового, акрилонитрил-бутадиенового и фторированного каучука, полиэтилена и этилен-пропиленовых сополимеров [58–61]. Растущий спрос на огромный спектр полимерных материалов требует быстрого расширения ассортимента инициаторов полимеризации, которые имеют различную структуру и свойства.

В настоящем обзоре обобщены и описаны известные на сегодняшний день подходы к синтезу ациклических геминальных биспероксидов, таких как геминальные бисгидропероксиды **1**, геминальные биспероксиды **2**, 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксиды **3** и бис(1-гидропероксиалкил)пероксиды **4** (схема 2).

В предыдущих обзорах по синтезу и свойствам геминальных бисгидропероксидов [62–64] и  $\alpha$ -замещенных гидропероксидов [65] обсуждался в основном общий прогресс в химии ациклических пероксидов [66], без существенного акцента на конкретные синтетические методы их получения. В настоящем обзоре систематизирован материал по синтезу ациклических геминальных биспероксидов. Поскольку подходы к синтезу различных классов органических пероксидов часто зависят

от их конкретной структуры, построение этого обзора основано на типах пероксидных фрагментов, представленных на схеме 2. В обзоре обсуждается получение геминальных бисгидропероксидов **1**, геминальных биспероксидов **2**, 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкил пероксидов **3** и бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **4**. К настоящему времени известен довольно широкий спектр подходов к синтезу геминальных биспероксидов. Главным образом эти методы основаны на реакциях карбонильных соединений с пероксидом водорода, алкилгидропероксидами и геминальными бисгидропероксидами, а также на озонлизе ненасыщенных соединений в присутствии пероксида водорода. Большинство описанных методов требуют использования кислот Льюиса (Lewis) и Бренстеда (Bronsted) в качестве катализаторов.

### 1. ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСГИДРОПЕРОКСИДЫ

Наиболее распространенные подходы к синтезу геминальных бисгидропероксидов основаны на кислотно-катализируемом взаимодействии пероксида водорода с ацетальем, эфирами енолов или карбонильным соединениям и озонлизе эфиров енолов или геминальных дизамещенных алкенов в присутствии пероксида водорода (схема 3).

С практической точки зрения наиболее привлекательным подходом для получения геминальных

Схема 3. Подходы к синтезу геминальных бисгидропероксидов

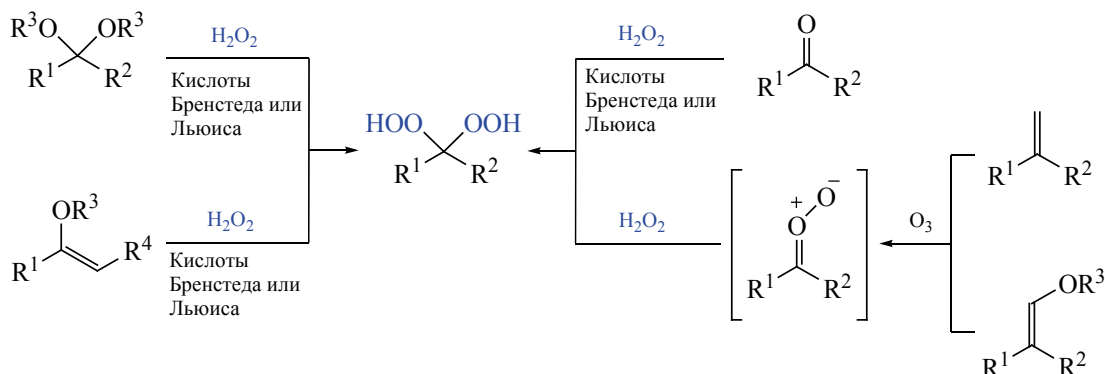
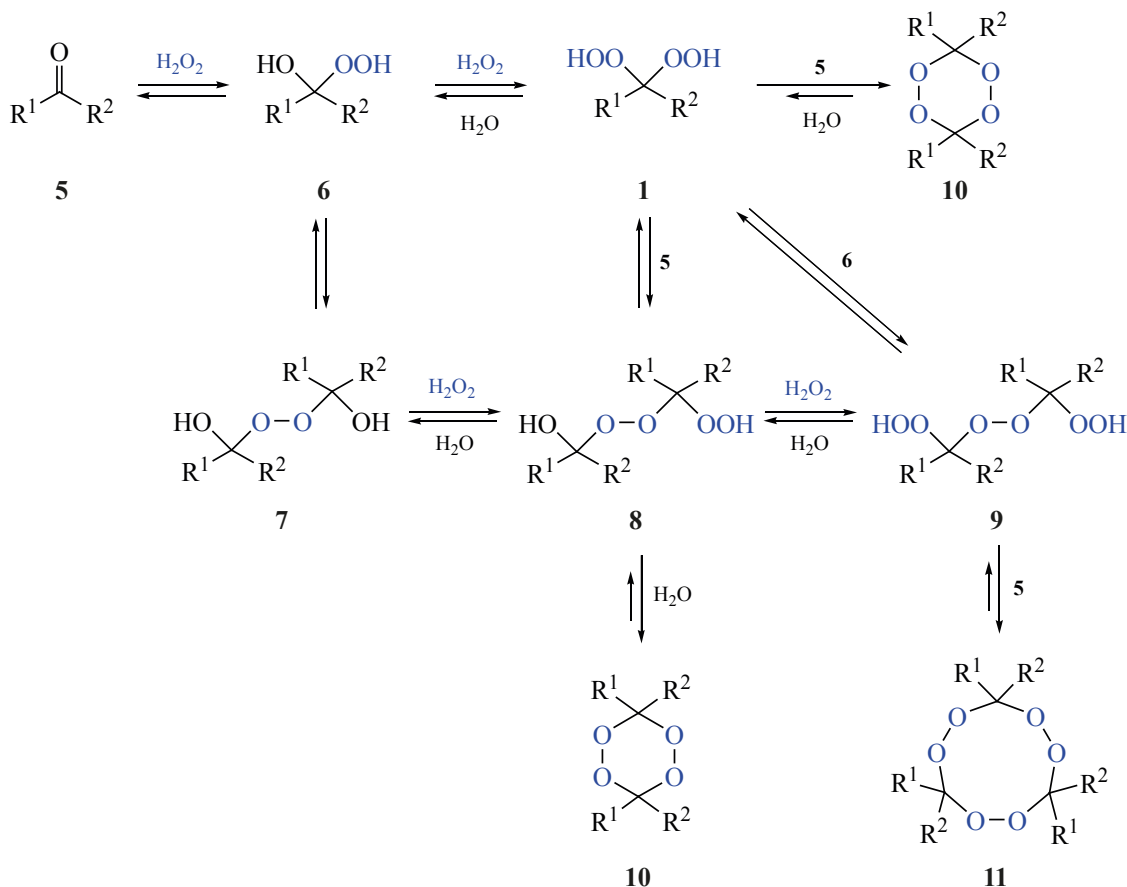


Схема 4. Продукты пероксидирования карбонильных соединений пероксидом водорода



бисгидропероксидов является реакция карбонильных соединений с пероксидом водорода. Однако, данное взаимодействие может приводить к образованию многокомпонентных смесей различных продуктов, содержащих пероксидный фрагмент. Добиться селективного образования геминальных бисгидропероксидов **1** трудно, поскольку они легко реагируют с исходным карбонильным соединением **5** или с промежуточными гидросигидроперокси соединениями **6** с образованием бис(1-гидроксиалкил)пероксидов **7**, 1 гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксидов **8**, бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **9**, 1,2,4,5-тетраоксанов **10**, 1,2,4,5,7,8-гексаоксанов **11** и линейных олигомеров (схема 4). Соотношение продуктов зависит от субстрата, катализатора, количества H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и условий реакции [67, 68].

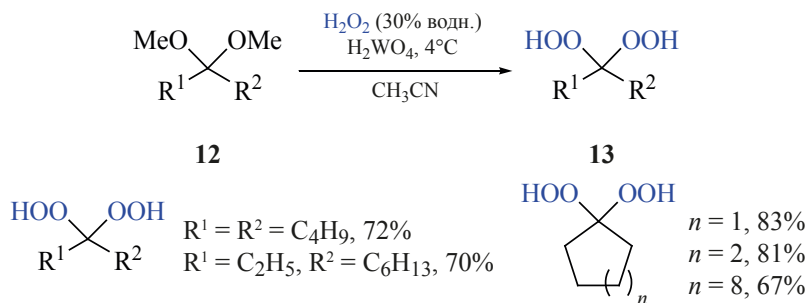
#### 1.1. КОНДЕНСАЦИЯ КЕТАЛЕЙ И ЭФИРОВ ЕНОЛОВ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

Проблему селективного образования геминальных бисгидропероксидов удалось решить, исполь-

зуя в качестве исходных реагентов кетали и эфиры енолов в реакциях с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Описан подход [69] к получению геминальных бисгидропероксидов **13** из кеталей **12** и 30%-го водн. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с использованием вольфрамовой кислоты (H<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>) в качестве катализатора (схема 5). Целевые геминальные бисгидропероксиды **13** получены с выходом 67–83%.

Взаимодействие циклических кеталей **14** с эфирным раствором H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в присутствии фосфомолибденовой кислоты [H<sub>3</sub>Mo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>·nH<sub>2</sub>O] приводит к геминальным бисгидропероксидам **15** с высокими выходами (схема 6) [70].

Использование комплексов трифторида бора в качестве катализатора пероксидирования кеталей **16** позволяет получать геминальные бисгидропероксиды **17** как циклического, так и линейного строения с выходом 48–91% (схема 7) [71, 72]. Данный метод может считаться наиболее надежным для синтеза геминальных бисгидропероксидов различного строения.

**Схема 5.** Катализируемый  $\text{H}_2\text{WO}_4$  синтез геминальных бисгидропероксидов **13** из кеталей **12** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ 


Реакция кеталей с  $\text{H}_2\text{O}_2$ , катализируемая комплексом  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , вероятно протекает по механизму, изображенному на схеме 8. На первой стадии происходит образование аддукта **18**. Далее нуклеофильная атака пероксида водорода на **18** приводит к алкоксигидропероксиду **19**, который образует комплекс с трифторидом бора **20**. Реакция комплекса **20** с  $\text{H}_2\text{O}_2$  приводит к геминальному бисгидропероксиду **17** (схема 8) [72].

При взаимодействии циклических эфиров енолов **21** с  $\text{H}_2\text{O}_2$ , катализируемом комплексом  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , с хорошими выходами образуются геминальные бисгидропероксиды **22** (схема 9) [72].

## 1.2. КОНДЕНСАЦИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

В 1940 г. Виттиг (Wittig) и Пайпер (Pieper) впервые синтезировали геминальный бисгидропе-

роксид **24** из флуорен-9-она **23** (схема 10) [73]. На основе данных элементного анализа и криоскопического метода (оценка молекулярной массы), для установления структуры, им не удалось правильно определить структуру полученного соединения, вместо этого они предположили образование оксониевой соли **25**. Истинная структура полученного соединения была установлена Криге (Criegee) в 1949 г. [74]. На основании результатов дополнительных экспериментов по взаимодействию полученного соединения с ацетатом свинца (IV) и бензоилхлоридом Криге (Criegee) предположил, что соединение, полученное Виттигом (Wittig) и Пайпером (Pieper), содержало гидропероксигруппу. Значение молекулярной массы, диапазон температуры плавления, содержание активного кислорода и водорода указывали на то, что полученное соединение **24** представляет собой смесь двух моле-

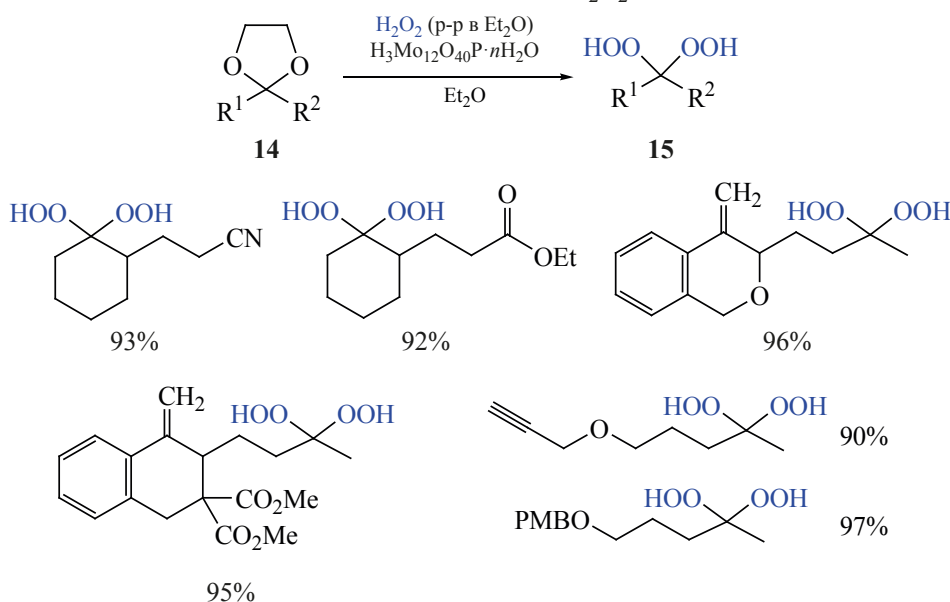
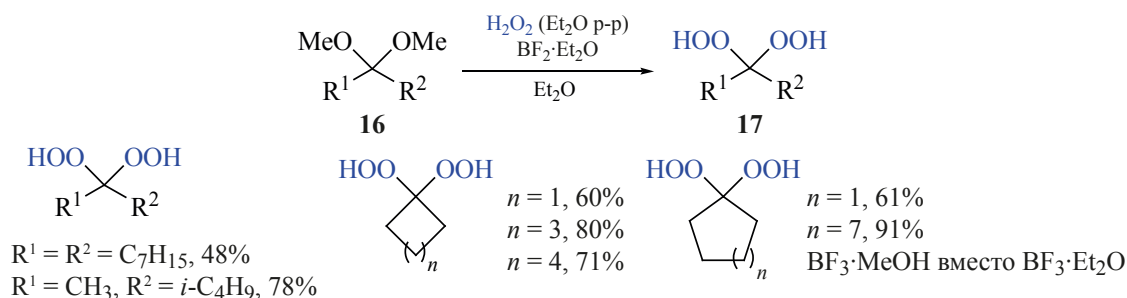
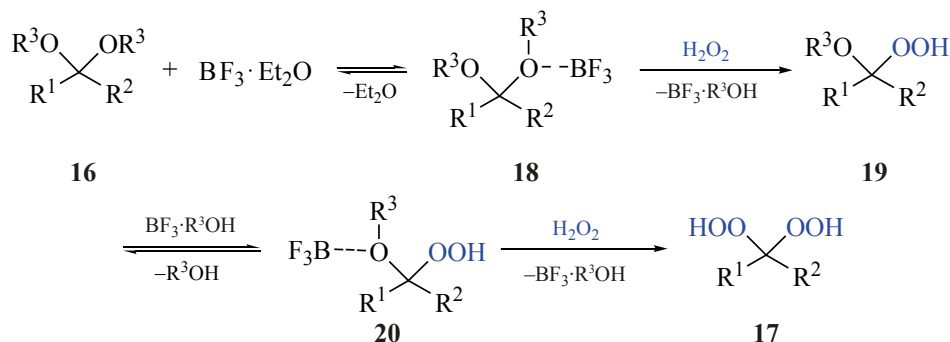
**Схема 6.** Катализируемый фосформолибденовой кислотой синтез геминальных бисгидропероксидов **15** из кеталей **14** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ 


Схема 7. Катализируемый  $\text{BF}_3$  синтез геминальных бисгидропероксидов **17** из кеталей **16** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ Схема 8. Предполагаемый механизм взаимодействия кеталей **16** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , катализируемого комплексом  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 

кул флуорен-9-она **23** с одной молекулой бисгидропероксида.

В течение длительного периода времени химия геминальных бисгидропероксидов развивалась медленно [75]. Основными сдерживающими факторами являлись: нестабильность полученных соединений, отсутствие техники их выделения, а главное – недостаточно развитые методы физико-химического анализа.

В 1948 г. Криге (Criegee) и Дитрих (Dietrich) сообщили о методе синтеза циклического геминального бисгидропероксида **27** с четырьмя гидропероксигруппами из циклического дикетона **26** с использованием 92% водного раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$  (схема 11) [76]. Предположение о структуре продукта было основано на данных элементного анализа и молекулярной массе, полученной криоскопическим методом.

Образование геминального бисгидропероксида **29** в реакции циклогексанона **28** с  $\text{H}_2\text{O}_2$  предполагалось в нескольких исследованиях [74, 77–80] на основании аналогичных реакций с соответствующими производными других кетонов [74, 76, 81–83]. В 1968 г. Cosijn и Ossewold сообщили о получении бисгидропероксида **29** в граммовых количествах (схема 12) [84].

В 1957 г. Веллуз (Velluz) и его коллеги сообщили о синтезе стероидного геминального бисгидропероксида **31** из соответствующего кетона **30** и пероксида водорода (схема 13) [82, 83].

Получение геминальных бисгидропероксидов **32** и **33** из ацетона и бутан-2-она, соответственно, было описано в 1959 г. Миласом (Milas) и Голубовичем (Golubović) (схема 14) [85, 86]. Спустя три года компания J.R. Short Milling Company закрепила за собой патентное право на

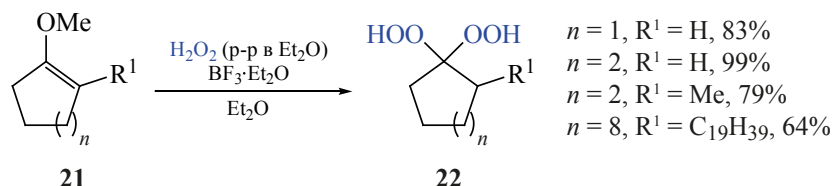
Схема 9. Синтез геминальных бисгидропероксидов **21** из эфиров енолов **22** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ 

Схема 10. Синтез первого геминального биспероксида

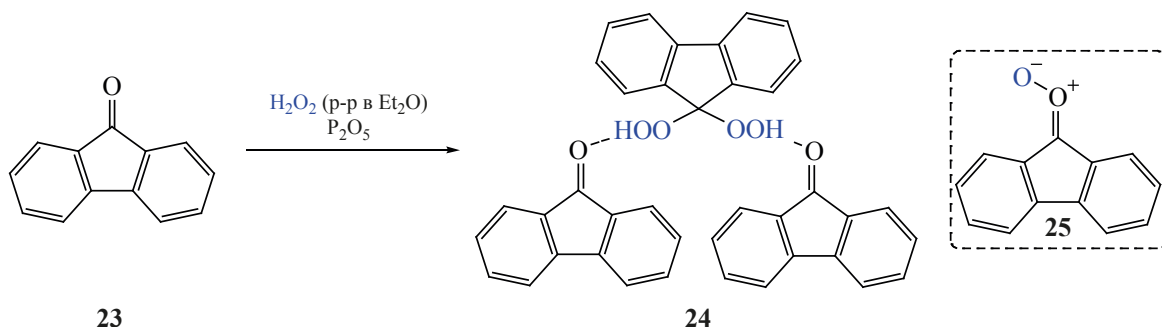


Схема 11. Синтез 1,1,6,6-тетрагидроперокси циклодекана 27

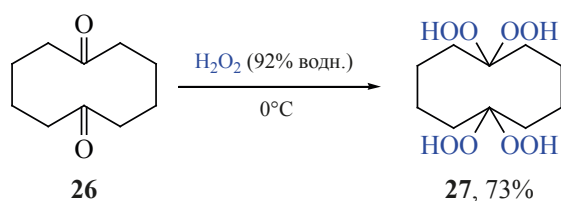
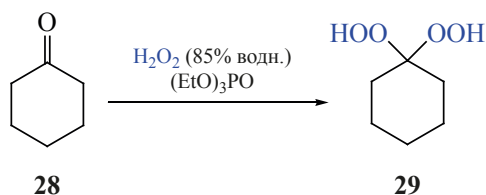


Схема 12. Первый синтез 1,1-дигидропероксициклогексана 29



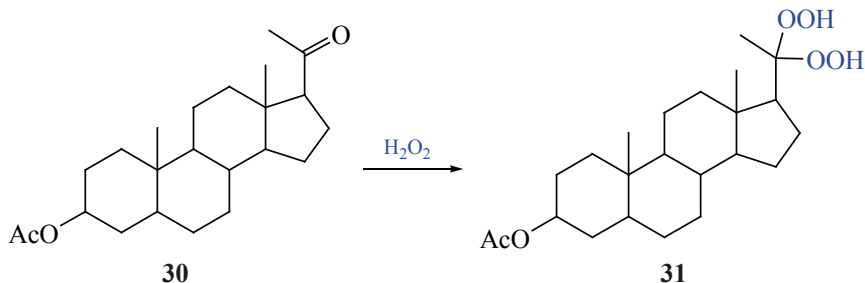
отбеливающие композиции для муки, включающие в свой состав 2,2-бис(гидроперокси)бутан **33** [87].

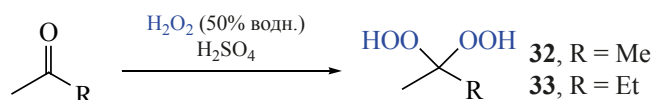
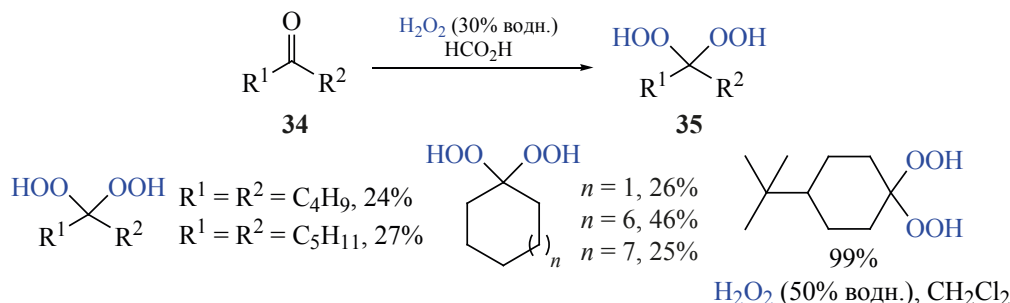
В 1975 г. структура геминального бисгидропероксидного фрагмента была впервые подтверждена методом рентгеноструктурного анализа на примере 1,1-бис(гидроперокси)циклодекана [88].

В последующие десятилетия удалось достигнуть прогресса в селективном синтезе геминальных бисгидропероксидов непосредственно из ке-

тонов или альдегидов и пероксида водорода, используя в качестве катализаторов широкий спектр кислот Бренстеда и Льюиса. Было установлено, что в значительной степени важна природа растворителя, в котором идут эти реакции. Также большое внимание было уделено созданию гетерогенных катализаторов, на основе кислот Бренстеда и Льюиса нанесенных на твердую подложку, для селективного синтеза геминальных бисгидропероксидов.

Схема 13. Синтез стероидного геминального бисгидропероксида 31



**Схема 14.** Синтез геминальных бисгидропероксидов **32** и **33** из ацетона и метилэтил кетона**Схема 15.** Катализируемый муравьиной кислотой синтез геминальных бисгидропероксидов **35** из карбонильных соединений **34** и  $\text{H}_2\text{O}$ 

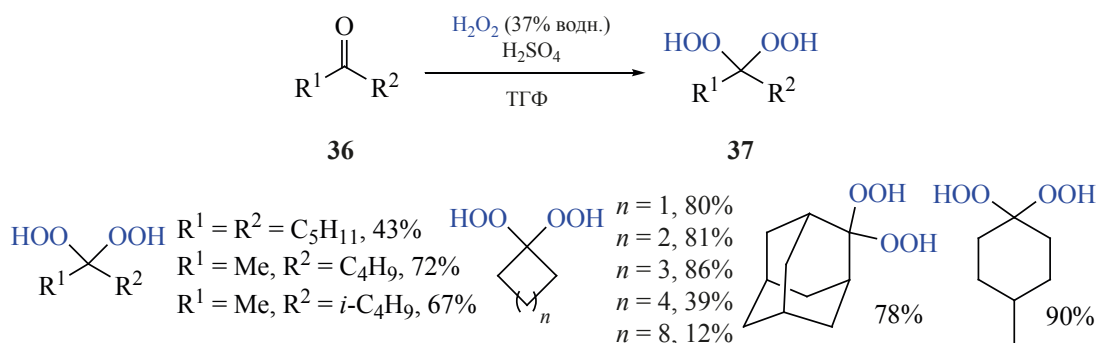
### 1.2.1. КОНДЕНСАЦИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ КИСЛОТАМИ БРЕНСТЕДА

Геминальные бисгидропероксиды **35** получены в результате взаимодействия кетонов **34** с водным раствором  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии муравьиной (схема 15) [89–92] и уксусной [93] кислот с выходами 24–46%. Известен метод синтеза геминальных бисгидропероксидов циклоалканонов с использованием системы  $\text{HClO}_4\text{--CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  в качестве катализатора [90].

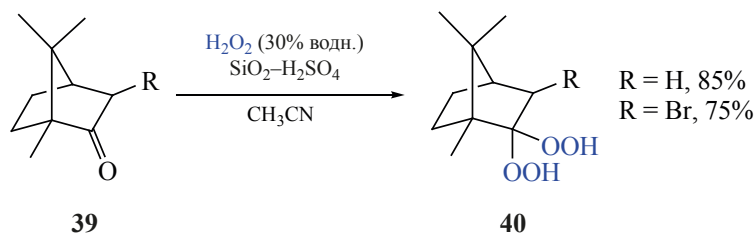
Использование минеральных кислот приводит к более высоким выходам целевых бисгидропероксидов. Так, пероксидирование кетонов **36** водным раствором пероксида водорода в присутствии серной кислоты в ТГФ приводит к геминальным бисгидропероксидам **37** с выходом 43–90% (схема 16) [94]. Также хорошие результаты показывает катализ соляной [95–97],  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$  [98] и камфорсульфоновой кислотами [99]. Стоит отме-

тить, что при этом не наблюдается процессов распада с разрывом связи C–C [100–103].

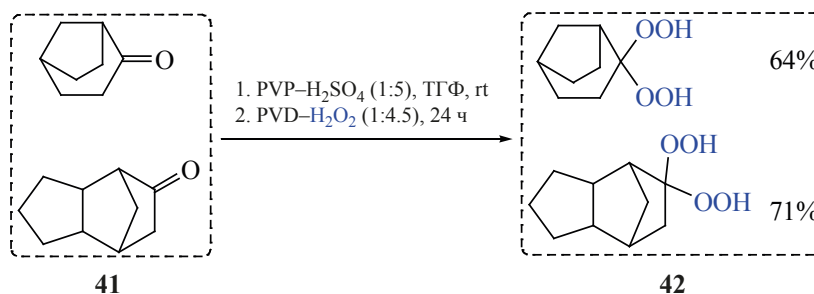
Существующие подходы к получению геминальных бисгидропероксидов основаны не только на использовании гомогенных катализаторов, также разработаны более технологичные и удобные методики с применением гетерогенного катализа. Кроме того, гетерогенный катализ часто в большей степени удовлетворяет общим принципам «зеленой» химии: катализаторы можно регенерировать и использовать в нескольких последовательных циклах без потери эффективности. Принимая во внимание большое значение геминальных бисгидропероксидов для полимерной промышленности, были разработаны метод синтеза геминальных бисгидропероксидов **40** с использованием гетерогенных катализаторов, нанесенных на подложку – гидросульфат натрия на силикагеле [104], а также силикагель, пропитанный серной кислотой

**Схема 16.**  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -катализируемый синтез геминальных бисгидропероксидов **37** из карбонильных соединений **36** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ 

**Схема 17.** Катализируемый  $\text{SiO}_2\text{--H}_2\text{SO}_4$  синтез геминальных бисгидропероксидов **40** из карбонильных соединений **39** и  $\text{H}_2\text{O}_2$



**Схема 18.** Катализируемый комплексом поли-4-винилпиридина с  $\text{H}_2\text{SO}_4$  синтез геминальных бисгидропероксидов **42** из карбонильных соединений **41** и  $\text{H}_2\text{O}_2$



(схема 17) [105]. Геминальные бисгидропероксиды **40** из карбонильных производных камфоры **39** получены с высокими выходами в присутствии  $\text{SiO}_2\text{--H}_2\text{SO}_4$  (схема 17) [105].

В качестве пероксидирующего агента может быть использован не только водный раствор пероксида водорода, но и комплекс поли(*N*-винилпирролидона) с пероксидом водорода ( $\text{PVD}/\text{H}_2\text{O}_2$ ) [106]. Описан метод синтеза геминальных бисгидропероксидов **42** из кетонов **41** под действием  $\text{PVD}/\text{H}_2\text{O}_2$  и комплекса поли-4-винилпиридина с серной кислотой ( $\text{PVP}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (схема 18) [106].

### 1.2.2. КОНДЕНСАЦИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ КИСЛОТАМИ ЛЬЮИСА

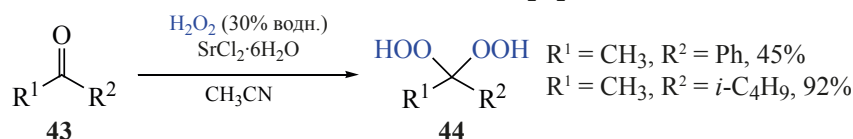
Для синтеза геминальных бисгидропероксидов путем пероксидирования карбонильных соединений может быть использован широкий ряд кислот Льюиса. К ним относятся соединения щелочноземельных металлов – хлорид стронция (II) [107],

переходных металлов – фосфорномолибденовая кислота [70, 108], хлорид цинка (II) [109], метилтриоксорений (VII) ( $\text{MeReO}_3$ ) [110], оксид рения (VII) [111, 112], пост-переходных металлов – хлорид олова (II) [113], трихлорид алюминия [114], трифторметансульфонат висмута (III) [115], соединения неметаллов – молекулярный йод [116, 117], и комплекс  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  [118] а также аммоний-церий (IV) нитрат [119]. Эти катализаторы обеспечивают высокие выходы геминальных бисгидропероксидов из циклоалканонов или алкилкетонов, но пероксидирование альдегидов или арилметилкетонов в большинстве случаев дает низкие или умеренные выходы.

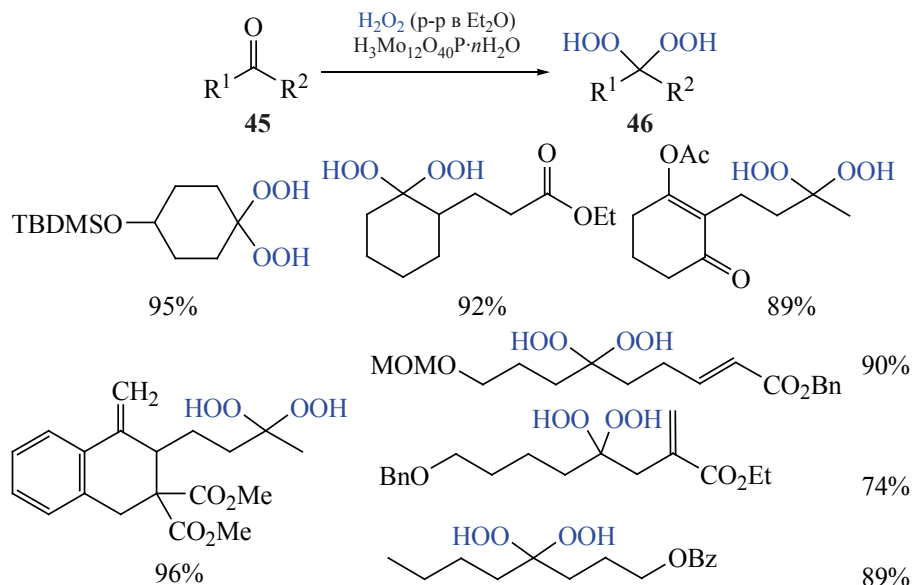
Предложен оригинальный метод синтеза геминальных бисгидропероксидов **44** из кетонов **43** с использованием хлорида стронция (II) (схема 19) [107]. Процесс протекал в ацетонитриле под действием 30%-го водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Использование переходных металлов в синтезе органических пероксидов является нетривиальной

**Схема 19.** Катализируемый  $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  синтез геминальных бисгидропероксидов **44** из карбонильных соединений **43** и  $\text{H}_2\text{O}_2$



**Схема 20.** Катализируемый РМА синтез геминальных бисгидропероксидов **46** из карбонильных соединений **45** и  $\text{H}_2\text{O}_2$



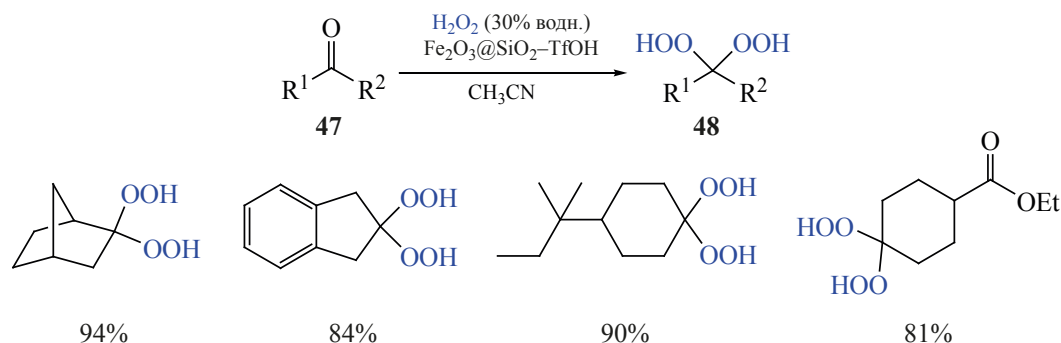
задачей, поскольку пероксиды склонны к распаду и перегруппировкам в присутствии металл-содержащих соединений [120]. Широко известная реакция Фентона, применяемая для окисления загрязнителей в сточных водах, основана на разложении пероксида водорода переходным металлом (ионом железа). Несмотря на нестабильность пероксидов в присутствии металлов, были открыты методы получения геминальных бисгидропероксидов **46** из кетонов **45** с использованием соединений переходных металлов – фосфорномолибденовой кислоты (схема 20) [70, 108], хлорида цинка (II) [109], метилтриоксорения (VII) ( $\text{MeReO}_3$ ) [110], оксида рения (VII) [111, 112], и церий-аммоний (IV) нитрата [119]. Катализ фосфорномолибденовой кислотой позволяет получать геминальные бисгидро-

пероксиды **46** с различными функциональными группами с выходом 74–96% (схема 20).

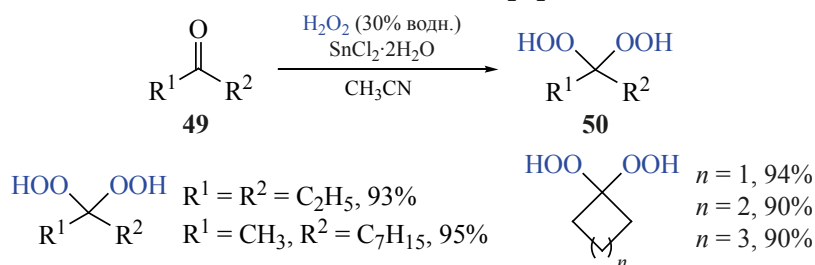
Было показано, что фосфорновольфрамная кислота, нанесенная на цеолит, катализирует превращение карбонильных соединений в геминальные бисгидропероксиды [121]. Следует отметить, что селективное образование желаемых продуктов пероксидирования в гетерогенных условиях являются скорее исключением из практики химии пероксидов [122–124], поскольку подавляющее большинство превращений пероксидов в присутствии твердой поверхности или солей переходных металлов происходит с разрывом связи  $\text{O}-\text{O}$  [125–130].

Функционализированные трифторметансульфоновой кислотой магнитные наночастицы

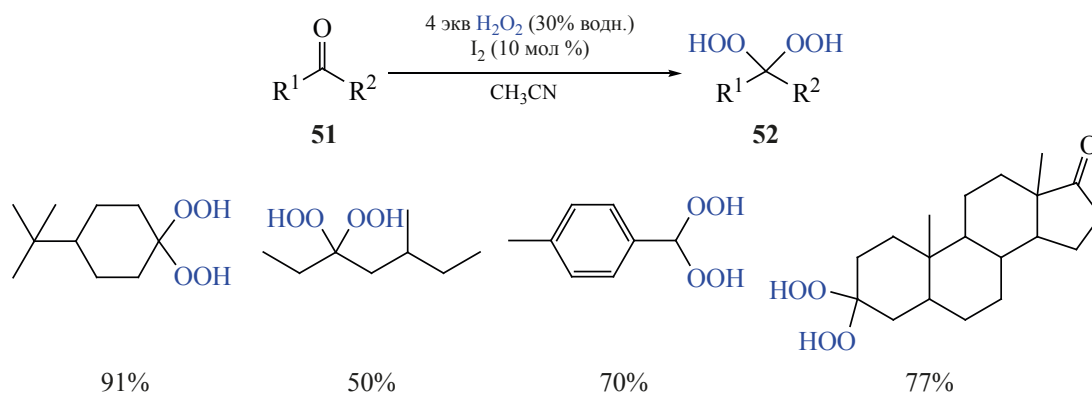
**Схема 21.** Катализируемый  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 @ \text{SiO}_2\text{-TfOH}$  синтез геминальных бисгидропероксидов **48** из карбонильных соединений **47** и  $\text{H}_2\text{O}_2$



**Схема 22.** Катализируемый  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  синтез геминальных бисгидропероксидов **50** из карбонильных соединений **49** и  $\text{H}_2\text{O}_2$



**Схема 23.** Катализируемый йодом синтез геминальных бисгидропероксидов **52** из карбонильных соединений **51** и пероксида водорода



( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 @ \text{SiO}_2\text{-TfOH}$ ) (схема 21) [131] показали себя эффективными катализаторами для синтеза геминальных бисгидропероксидов **48** из карбонильных соединений **47** с использованием водного раствора пероксида водорода.

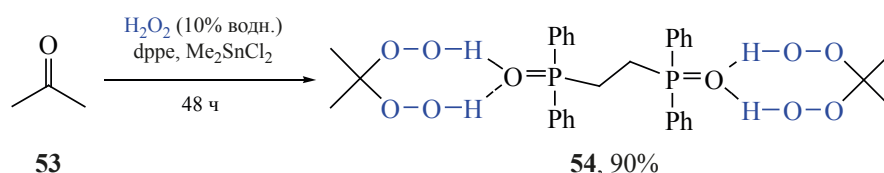
Геминальные бисгидропероксиды **50** были получены с высокими выходами из алифатических кетонов **49** и 30%-го водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$  с применением хлорид олова (II) в качестве катализатора (схема 22) [113]. Также среди соединений пост-переходных металлов для синтеза геминальных бисгидропероксидов **50** применялись трихлорид алюминия [114] и трифторметансульфонат висмута (III) [115].

Использование в качестве катализатора молекулярного йода приводит к образованию геминальных бисгидропероксидов **52** как из кетонов, так и

из альдегидов **51** с хорошим выходом (схема 23) [116, 117]. Образование галогенидов [132–134] не наблюдается предположительно из-за использования избытка пероксида водорода и каталитических количеств йода. Комплекс  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  также применяли для синтеза геминальных бисгидропероксидов [118].

Реакция пероксида водорода и 1,2-бис(дифенилфосфино)этана в ацетоне **53**, катализируемая дихлордиметилстаннаном, приводит к образованию аддукта 1,2-бис(дифенилфосфорил)этана и 2,2-бис(гидроперокси)пропана **54** в соотношении 1:2, стабилизированному водородными связями между гидропероксидными группами и атомами кислорода фосфорильных групп (схема 24) [135]. Это единственный пример, когда бисгидропероксид образуется селективно из низкомолекулярного кетона с высоким выходом.

**Схема 24.** Образование аддукта из 1,2-бис(дифенилфосфорил)этана и 2,2-бис(гидроперокси)пропана **54**



### 1.2.3. СИНТЕЗ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРО- ПЕРОКСИДОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРА

Ито (Itoh) и его коллеги сообщили о фотокаталитическом методе пероксидирования карбонильных соединений **55** с использованием молекулярного кислорода, пропанола-2 и антрацена [136] или антрахинона-9,10 (схема 25) [137] в качестве фотосенсибилизатора.

Авторы предполагают, что образовавшийся при поглощении видимого света антрахинон-9,10 в возбужденном состоянии отрывает атом водорода от пропанола-2 с образованием радикальной частицы **57**, которая перехватывается молекулярным кислородом (схема 26) [136]. Гидроксигидропероксид **59** образуется через пероксирадикал **58**. Гидроксигидропероксид **59** (или пероксид водорода, генерируемый *in situ*) реагирует с карбонильным соединением **55** с образованием геминального бисгидропероксидного продукта **56** через гидроксигидропероксид **60**.

Геминальные бисгидропероксиды **62** были успешно получены из карбонильных соединений и 30–35% водного раствора пероксида водорода, методом азеотропной отгонки воды из реакционной смеси (схема 27) [138, 139]. В работах Ито (Itoh) [138], азеотропная отгонка воды отдельно не обсуждалась, но были приведены выходы ге-

минальных бисгидропероксидов **62**, полученных таким способом. Более подробно этот процесс изучался группой Искры (Iskra) [139]. Используя метод азеотропной отгонки воды, удалось селективно и с высокими выходами (72–99%) получить соответствующие геминальные бисгидропероксиды **62** из циклических и ациклических кетонов **61** (схема 27).

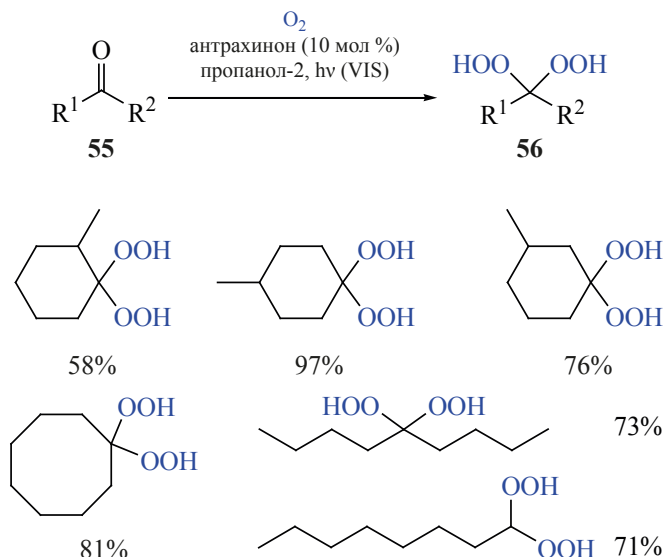
### 1.3. РЕАКЦИИ ТОЗИЛГИДРАЗОНОВ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

Образование геминальных бисгидропероксидов **66** при окислении тозилгидразонов **63** пероксидом водорода в присутствии пероксида натрия происходит в результате присоединения пероксида водорода по C=N связи. Последующее окисление аддукта **64** пероксидом водорода и разложение получающейся геминальной гидропероксидазониевой соли **65** под действием пероксида водорода приводит к геминальному бисгидропероксиду **66** (схема 28) [140].

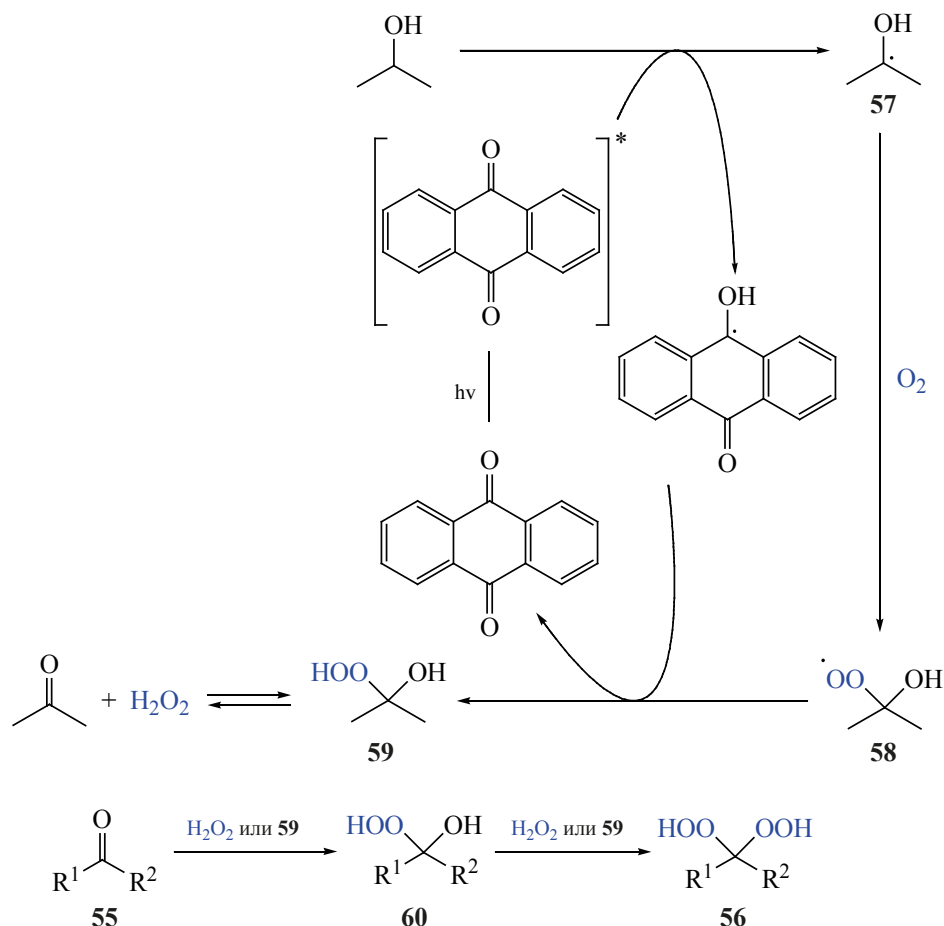
### 1.4. ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ БЕНЗИЛОВЫХ СПИРТОВ

Геминальные бисгидропероксиды **69** с выходом до 42% могут быть получены в результате окислительного превращения соответствующих бензиловых спиртов **67** через стадию образования бензильных гидропероксидов **68**. Реакцию проводят при комнатной температуре в течение 3 дней (схема 29) [141].

Схема 25. Фотокатализируемый синтез геминальных бисгидропероксидов **56** из карбонильных соединений **55** при облучении светом



**Схема 26.** Предполагаемый механизм *in situ* генерации пероксида водорода с последующим синтезом геминальных бисгидропероксидов **56**



### 1.5. РЕАКЦИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ $\alpha,\beta$ -ЭПОКСИ КЕТОНОВ С ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

При взаимодействии циклических  $\alpha,\beta$ -эпоксикетонов **70** с пероксидом водорода, катализируемом (+)-камфорсульфоновой кислотой (схема 30) из смеси продуктов реакции удается выделить геминальные бисгидропероксиды **71** [142].

### 1.6. ОЗОНОЛИЗ ЕНОЛ ЭФИРОВ И АЛКЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА

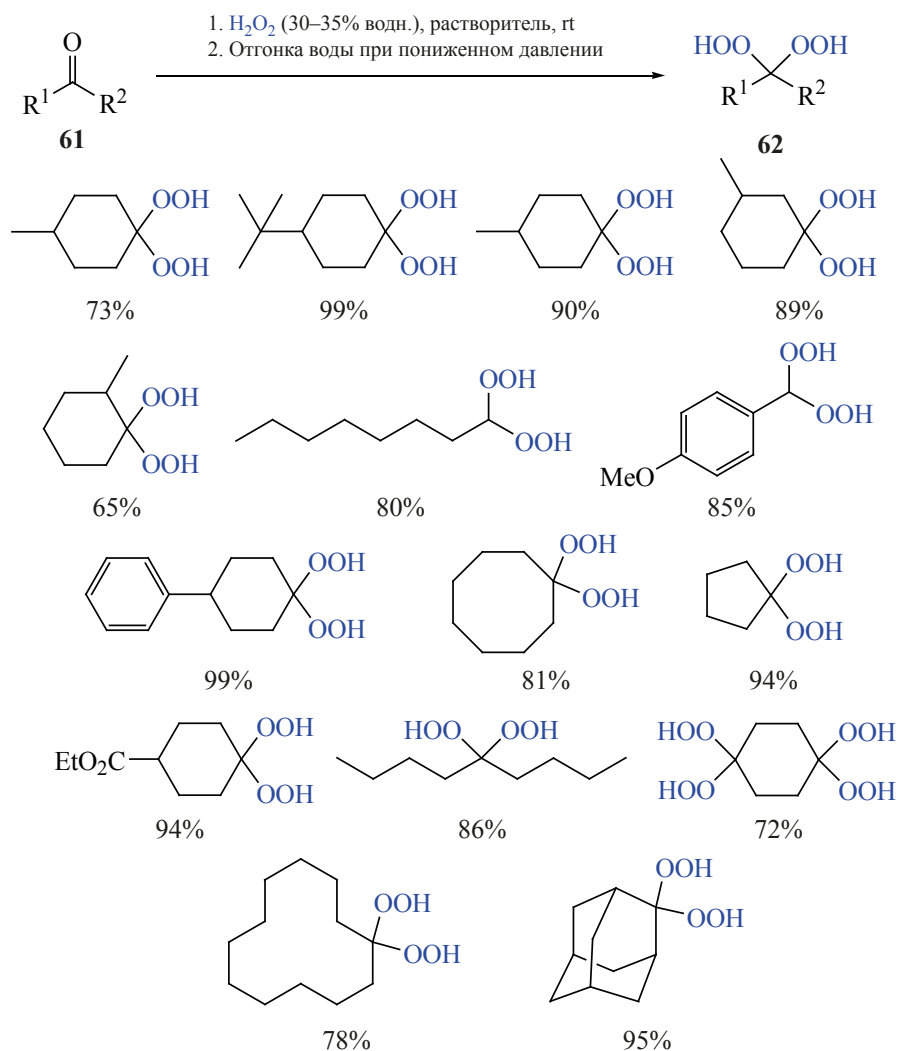
Озонолиз циклических енол эфиров **72** при температуре  $-70^\circ\text{C}$  в диэтиловом эфире в присутствии избытка пероксида водорода приводит к образованию геминальных бисгидропероксидов **73** с выходом 33–47% (схема 31) [143].

При озонолизе тетрафенилэтилена **74** вместо ожидаемого метоксигидропероксидного производного был получен бис(гидроперокси)дифенилметан **75** с выходом 50% (схема 32) [144].

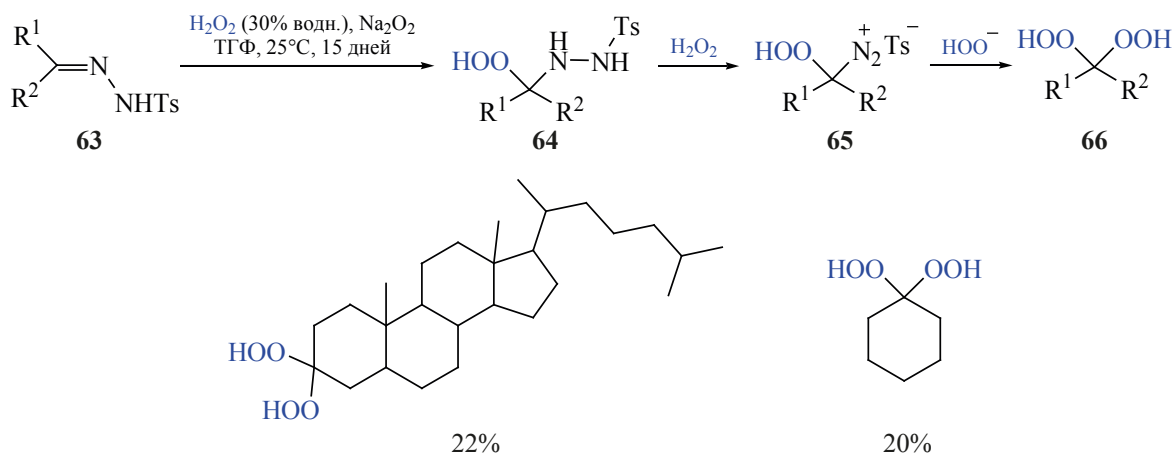
Существенным недостатком использования озона для синтеза геминальных бисгидропероксидов **83** из енол эфиров **76** ( $\text{X} = \text{OMe}$ ) является низкая селективность и ограниченная применимость для субстратов, в структуре которых содержатся заместители, чувствительные к высокоактивному озону.

Ключевой стадией превращения енол эфиров **76** или алкенов **77** в геминальные бисгидропероксиды **83** является разложение образующегося на первой стадии озонида **78** на карбонилксид **79** и метилформиат (**80**,  $\text{X} = \text{OMe}$ ) или формальдегид (**81**,  $\text{X} = \text{H}$ ). Геминальный бисгидропероксид **83** образуется в результате атаки  $\text{H}_2\text{O}_2$  по пероксикарбениевому катиону **79** с последующим переносом протона от пероксида водорода к промежуточному соединению **82** (схема 33) [145, 146].

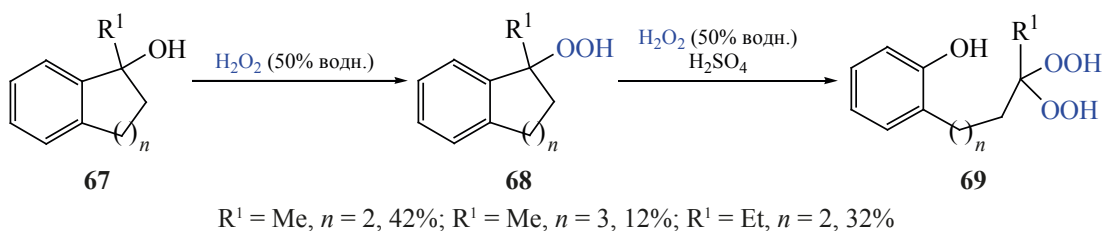
**Схема 27.** Синтез геминальных бисгидропероксидов **62** из карбонильных соединений **61** и  $\text{H}_2\text{O}_2$  методом азеотропной отгонки воды



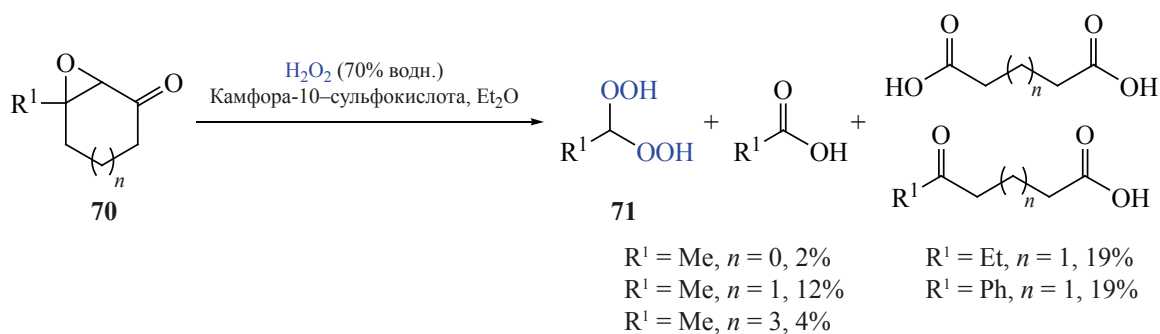
**Схема 28.** Окисление тозилгидразонов **63** с образованием геминальных бисгидропероксидов **66**



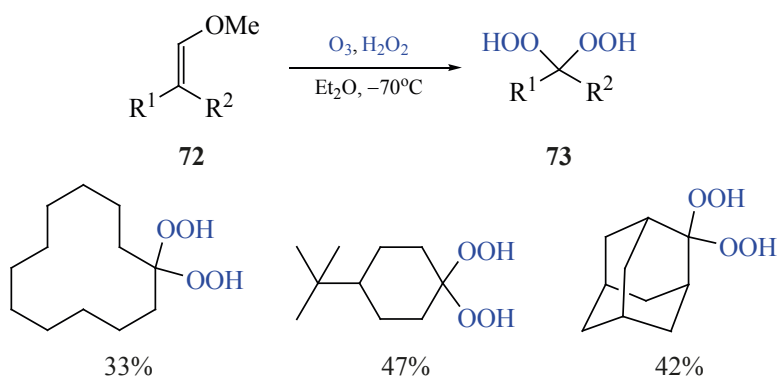
**Схема 29.** Синтез геминальных бисгидропероксидов **69** путем окислительной трансформации гидропероксидов **67**



**Схема 30.** Синтез геминальных бисгидропероксидов **71** путем окислительной трансформации циклических  $\alpha,\beta$ -эпоксидов кетонов **70**



**Схема 31.** Синтез геминальных бисгидропероксидов **73** озонлизом циклических енол эфиров **72** в присутствии  $\text{H}_2\text{O}_2$

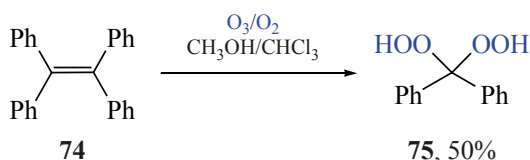


## 2. ГЕМИНАЛЬНЫЕ БИСПЕРОКСИДЫ

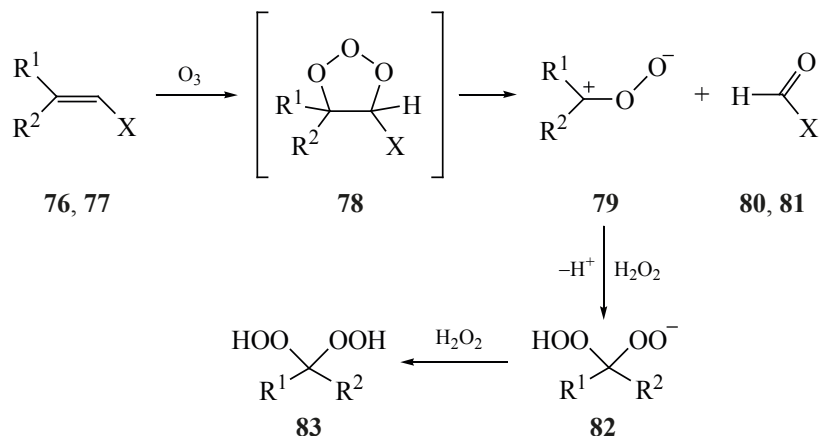
Основные подходы к синтезу геминальных биспероксидов основаны на кислотно-катализируемых реакциях карбонильных соединений или кеталей с гидропероксидами, тритилперхлорат-катализируемой конденсации карбонильных соеди-

нений с *трет*-бутилтриметилсилилпероксидом и алкилированием геминальных бисгидропероксидов алкилиодидами (схема 34). Первая группа этих реакций была подробно рассмотрена в монографиях и обзорах [46–50, 147–149], поэтому в данном обзоре обсуждаются только наиболее значимые и интересные работы.

**Схема 32.** Синтез бис(гидроперокси)дифенилметана **75** озонлизом тетрафенилэтилена **74**

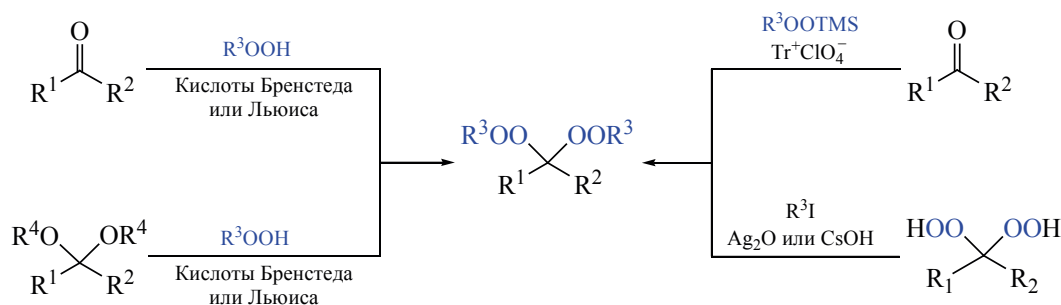


**Схема 33.** Ключевые стадии озонлиза енолэфиров **76** и алкенов **77** в механизме образования геминальных бисгидропероксидов **83**



X = OMe (**76**, **80**), H (**77**, **81**).

**Схема 34.** Основные подходы к синтезу геминальных биспероксидов

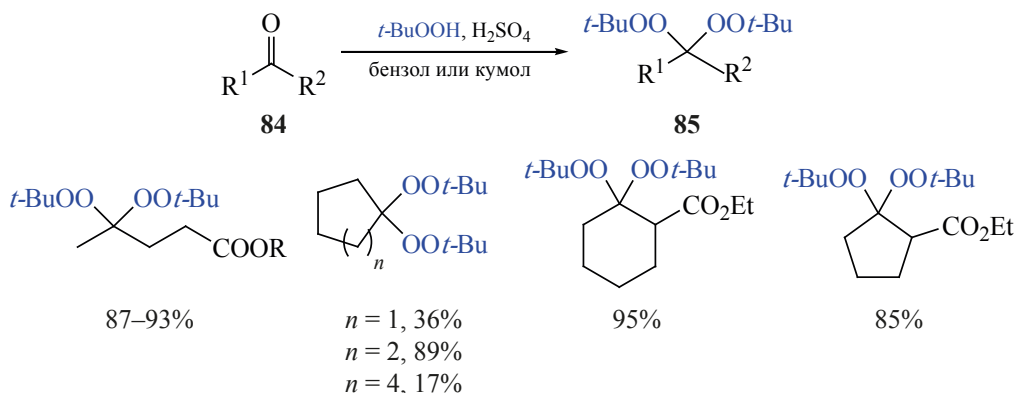


## 2.1. КИСЛОТНО КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ГИДРОПЕРОКСИДАМИ

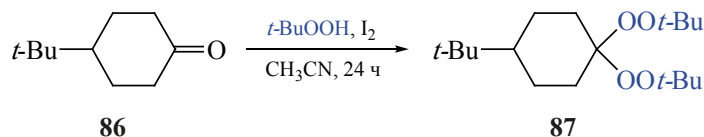
Реакция карбонильных соединений **84** с *трет*-бутилгидропероксидом приводит к образованию геминальных ди-*трет*-бутилпероксидов **85**. Синтез протекает в присутствии серной (схема 35)

[150–153], соляной [154–158], хлорной [155, 159–164], 4-толуолсульфоновой [165] и других кислот, как правило, с использованием водоотнимающих агентов (CaCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и т.д.). При катализе серной кислотой геминальные ди-*трет*-бутилпероксиды **85** были получены с выходами от средних до высоких (схема 35) [150–153].

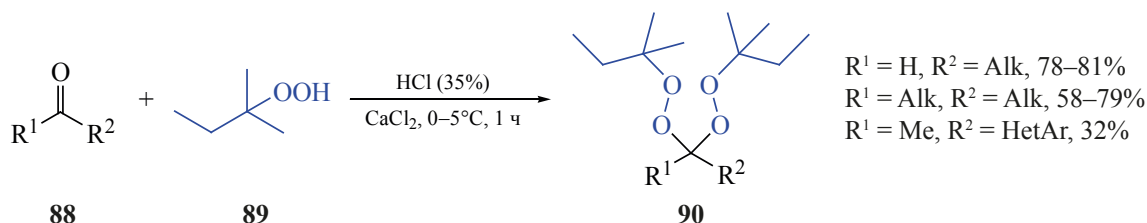
**Схема 35.** Катализируемый серной кислотой синтез геминальных биспероксидов **85** из карбонильных соединений **84** и *трет*-бутилгидропероксида



**Схема 36.** Катализируемый йодом синтез геминального биспероксида **87** из карбонильного соединения **86** и *трет*-бутилгидропероксида



**Схема 37.** Кисотно-катализируемый синтез геминальных биспероксидов **90** из карбонильных соединений **88** и алкилгидропероксида **89**



Молекулярный йод также был использован в качестве катализатора превращения кетона **86** в геминальные ди-*трет*-бутилпероксид **87** (схема 36) [117].

Кисотно-катализируемое взаимодействие карбонильных соединений **88** с алкилгидропероксидом **89** приводит к образованию геминальных диалкилпероксидов **90**, распространенным катализатором такого превращения является соляная кислота (схема 37) [155, 157]. Также возможно использование хлорной кислоты [159, 162, 163] и катионообменной смолы KRS-40t [166].

Катализ тетрафторборной кислотой позволил получать геминальные биспероксиды **92** из различных алифатических кеталей **91** (схема 38) [167, 168]. Также синтез геминальных биспероксидов **92** из кеталей **91** был выполнен с использованием 4-толуолсульфокислоты [169]. Достоинством данного метода является его универсальность и применимость к кеталам различного строения.

## 2.2. КОНДЕНСАЦИЯ АЛЬДЕГИДОВ С *трет*-БУТИЛТРИМЕТИЛСИЛИЛ- ПЕРОКСИДОМ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ТРИТИЛПЕРХЛОРАТОМ

Катализируемая тритилперхлоратом реакция альдегидов **93** с *трет*-бутилтриметилсилилпероксидом приводит к образованию геминальных ди-*трет*-бутилпероксидов **94** с высокими выходами (схема 39) [170]. *трет*-Бутилтриметилсилилпероксид используют в виде раствора в толуоле с концентрацией 4 моль $\times$ кг<sup>-1</sup> [171], а тритилперхло-

рат получают из трифенилметанола с хлорной кислотой в уксусном ангидриде [172].

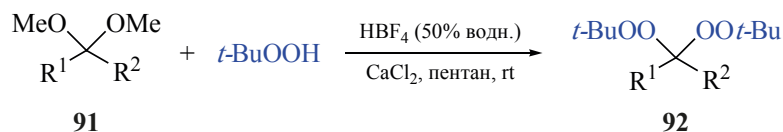
## 2.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ И АЦИЛИРОВАНИЕ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ

Геминальные биспероксиды могут быть получены путем алкилирования или ацилирования бисгидропероксидов с использованием алкилгалогенидов, алкилтрифторметансульфонатов или ацилхлоридов. Синтез симметричных геминальных биспероксидов **96** из соответствующих бисгидропероксидов **95** достигается с помощью широкого спектра алкилгалогенидов: иодидов или бромидов или алкилтрифторметансульфонатов в присутствии различных оснований: Ag<sub>2</sub>O (схема 40) [89, 173–176], CsOH [89, 143, 173, 175], Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [175], *t*-BuOK [175], KOH [175].

Моноалкилированные геминальные биспероксиды **98** получают из 1,1-бис(гидроперокси)циклоундекана **97** путем взаимодействия с 1 эквивалентом йодистого алкила. Последующее алкилирование **98** приводит к образованию несимметричных 1,1-бис(алкилперокси) соединений **99** (схема 41) [173, 176].

Описанные в схемах 40 и 41 подходы ограничены необходимостью использования первичных галогеналканов для алкилирования геминальных бисгидропероксидов. Вторичные алкильные заместители могут быть введены только при использовании производных трифторметансульфоната и *трет*-бутоксиды калия в качестве алкилирующего агента и основания, соответственно [175].

**Схема 38.** Кисотно-катализируемый синтез геминальных биспероксидов **92** из кеталей **91** и *tert*-бутилгидропероксида



Внутримолекулярная циклизация моноалкилзамещенных биспероксидов **100**, катализируемая бис(2,4,6-триметилпиридин)иод (I) гексафторфосфатом, позволяет получать циклические геминальные биспероксиды **101** (схема 42) [176].

Моноацилированные геминальные биспероксиды **103** получают из геминальных бисгидропероксидов **102** с выходами от умеренных до хороших путем ацилирования уксусным ангидридом или ацилхлоридами в присутствии DMAP и пиридина в хлористом метиле (схема 43) [112, 177].

Несимметричные геминальные биспероксиды **105** были получены с хорошими выходами из моноацилированных геминальных биспероксидов **104** путем силилирования триэтилхлорсиланом (схема 44) [112].

## 2.4. СИЛИЛИРОВАНИЕ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ

Геминальные бис-силилпероксиды **107** были получены из кетонов **106** с выходом 48–75% путем превращения в соответствующие бисгидропероксиды с использованием системы пероксид водорода

да-муравьиная кислота с последующим силилированием триэтилхлорсиланом или триэтилсилилтрифторметансульфонатом (схема 45) [92].

## 2.5. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСПЕРОКСИДОВ

При взаимодействии аллилтриметилсилана с 2-метокси-2-(октилперокси)пропаном **108** в присутствии комплекса  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  с выходом 60% образуется 2,2-бис(октилперокси)пропан **109** (схема 46) [178].

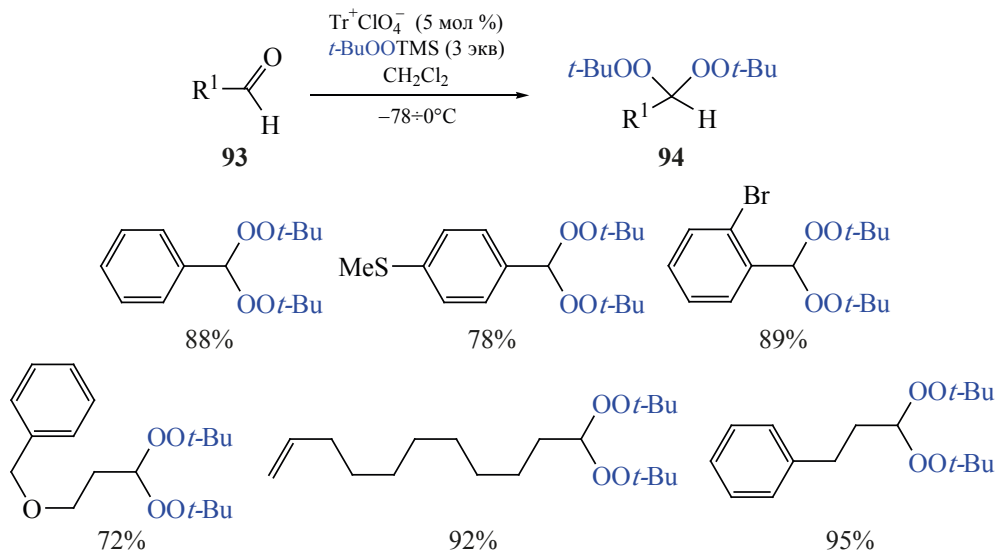
При нагревании фталоилхлорида **110** с *tert*-бутилгидропероксидом в пиридине нуклеофильное замещение атомов хлора *tert*-бутилгидропероксидом приводит к образованию 3,3-бис(*tert*-бутилперокси)изобензофуран-1(3*H*)-она **111** (схема 47) [179].

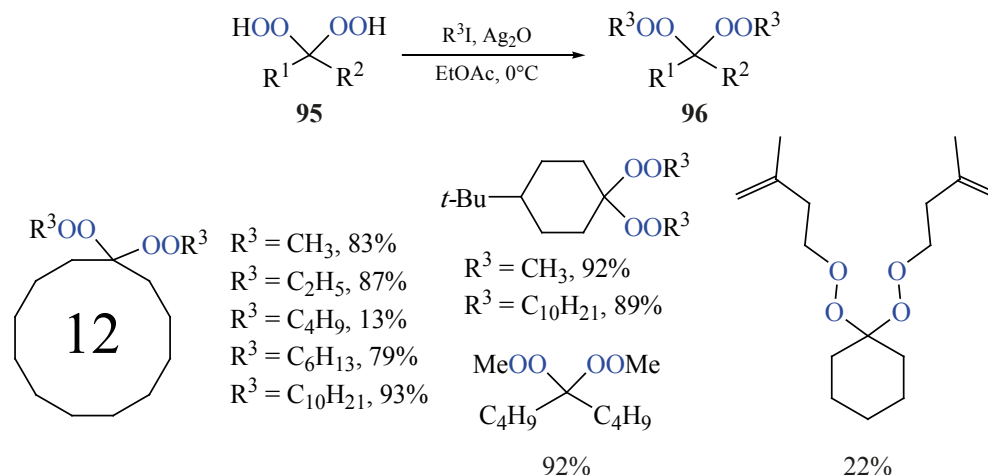
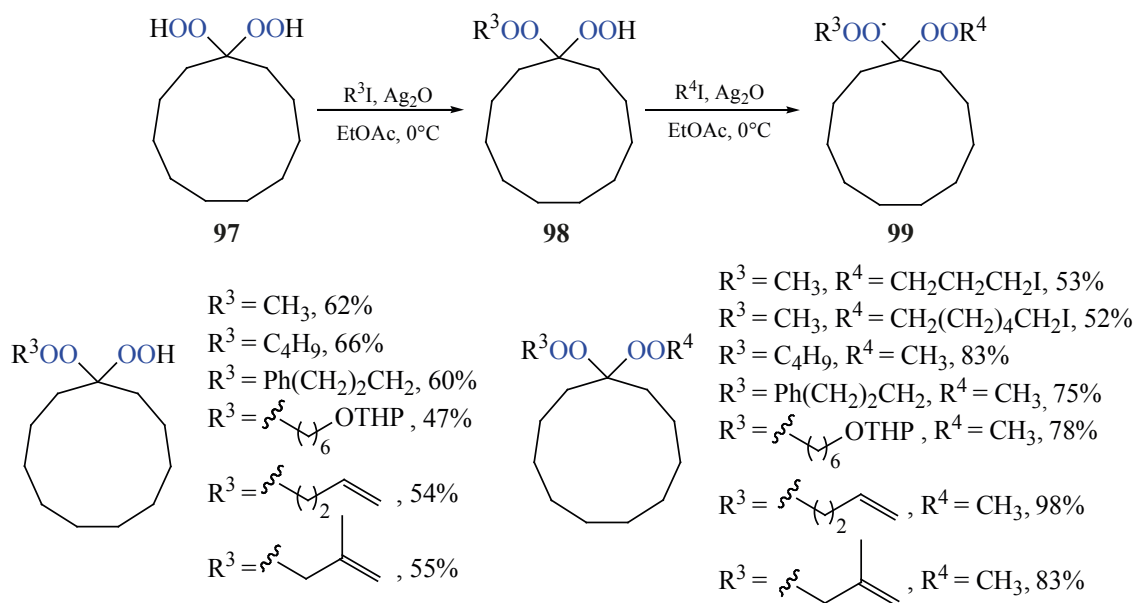
## 3. 1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ-1-ГИДРОКСИАЛКИЛПЕРОКСИДЫ

### 3.1. СИНТЕЗ ИЗ КЕТОНОВ

1-Гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксиды [1-гидроперокси-1'-гидроксибис(алкил)пе-

**Схема 39.** Синтез геминальных ди-*tert*-бутилпероксидов **94** из альдегидов **93**



**Схема 40.** Синтез симметричных биспероксидов **96** алкилированием бисгидропероксидов **95** алкилгалогенидами

**Схема 41.** Синтез несимметричных биспероксидов **98** и **99** последовательным алкилированием 1,1-бис(гидроперокси)циклоундеканана **97** алкил йодидами


роксида] можно получить из циклических кетон и пероксида водорода в присутствии кислоты: серной [67], соляной [74, 78, 180–183], азотной [184] или хлорной [185] с хорошими выходами.

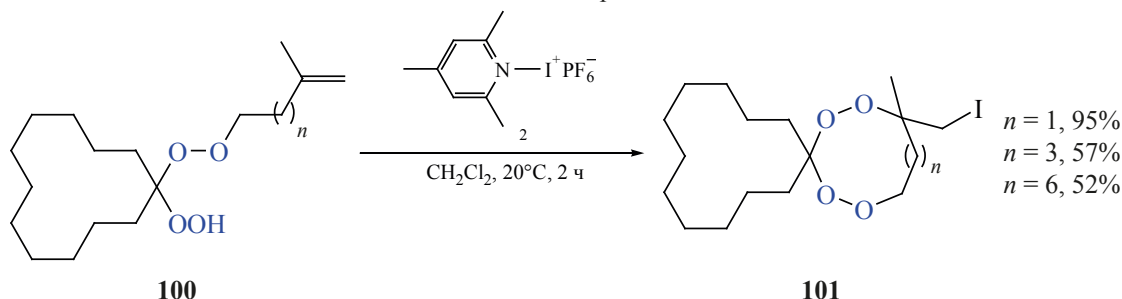
Взаимодействие циклогексанона **112** с 86%-ным водным раствором  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии серной кислоты приводит к 1-гидропероксициклогексил-1-гидроксициклогексилпероксиду **113** с выходом 84% (схема 48) [67]. Важным условием достижения высокого выхода **113** является порядок и скорость прибавления реагентов.

### 3.2. СИНТЕЗ ИЗ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ

Несимметричный 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксид **115** может быть получен из гемеинального бисгидропероксида **114** при взаимодействии с формальдегидом в присутствии анилина с выходом 60% (схема 49) [186].

Было установлено, что катализируемое йодом взаимодействие гемеинальных бисгидропероксидов с ацетальми протекает с заменой только одной алкокси группы на пероксидную с образованием

**Схема 42.** Синтез циклических геминальных биспероксидов **101** внутримолекулярной циклизацией моноалкилбиспероксидов **100**



1-гидроперокси-1'-алкоксипероксидов с выходами до 64% [187]. Эти же соединения образуются в катализируемых йодом реакциях геминальных бисгидропероксидов с эфирами енолов [187].

#### 4. БИС(1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ)-ПЕРОКСИДЫ

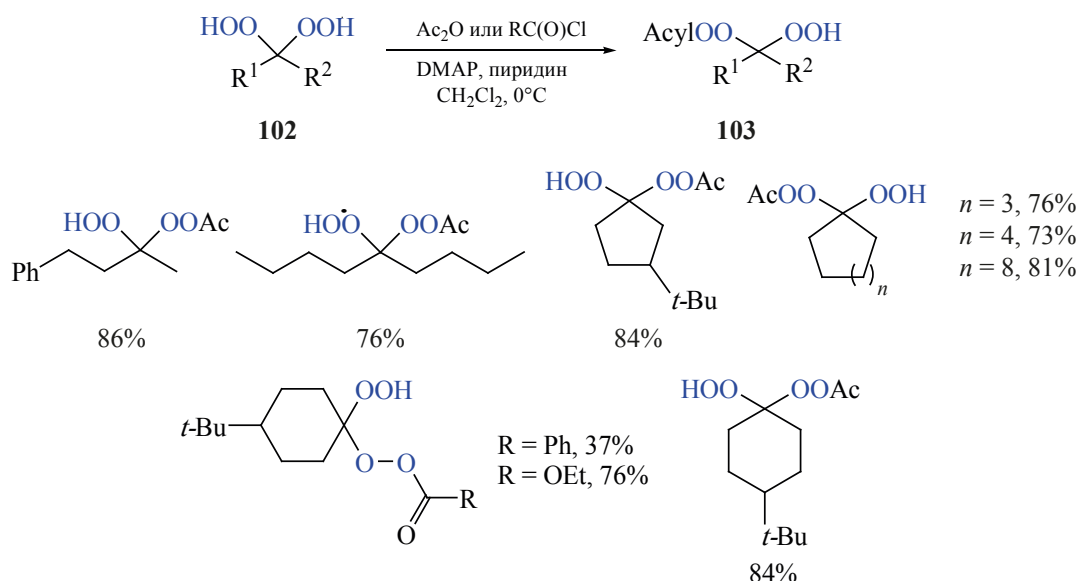
Бис(1-гидропероксиалкил)пероксиды [1,1'-бис(гидроперокси)бис(алкил)пероксиды] могут быть получены из карбонильных соединений, кеталей или бисгидропероксидов при взаимодействии с пероксидом водорода, катализируемом различными кислотами (схема 50). Замена гидроксигруппы на гидропероксигруппу в 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксидах также приводит к образованию бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов (схема 50). Другие подходы к синтезу бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов включают озонлиз эфиров енолов или алкенов.

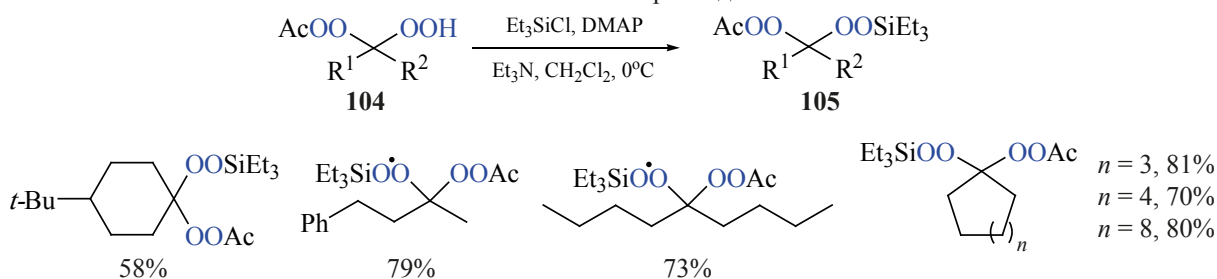
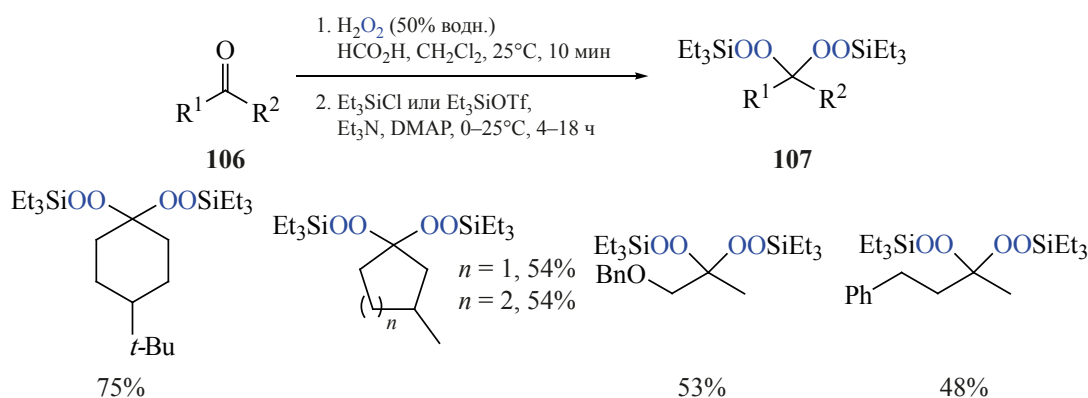
#### 4.1. СИНТЕЗ БИС(1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ)-ПЕРОКСИДОВ ИЗ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Бис(1-гидропероксиалкил)пероксиды **117** были получены с выходами от хороших до высоких при взаимодействии карбонильных соединений **116** с пероксидом водорода [188] или его растворами [74, 180, 189, 190] в присутствии серной кислоты в различных растворителях (схема 51) [67, 86, 191, 192]. В качестве катализатора также могут быть использованы различные кислоты Бренстеда: хлорная [193], соляная [57, 191, 194, 195], 10-камфорсульфоновая [189, 190], а также кислоты Льюиса: метилтриоксорений (VII) ( $\text{MeReO}_3$ ) [196] и оксид рения (VII) [111].

Альтернативный метод синтеза бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **119** основан на реакции кеталей **118** с пероксидом водорода, катали-

**Схема 43.** Синтез моноацилированных геминальных биспероксидов **103** из геминальных бисгидропероксидов **102**



**Схема 44.** Синтез несимметричных геминальных биспероксидов **105** из моноацилированных геминальных биспероксидов **104**

**Схема 45.** Синтез геминальных бисилилпероксидов **107** из кетонов **106**


зируемой комплексом  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{BF}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  (схема 52) [71].

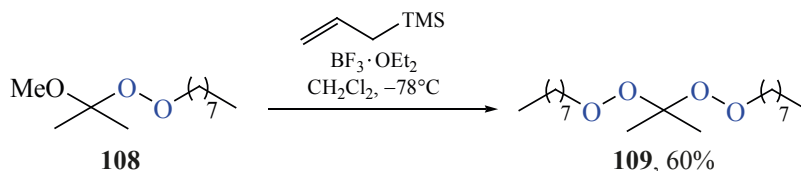
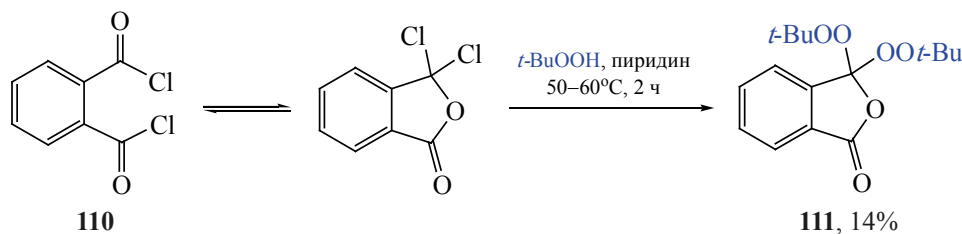
Известно, что взаимодействие эфиров енолов **120** и **122** с пероксидом водорода в кислой среде приводит к образованию симметричных бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **121** и **123**, соответственно (схема 53) [188, 197].

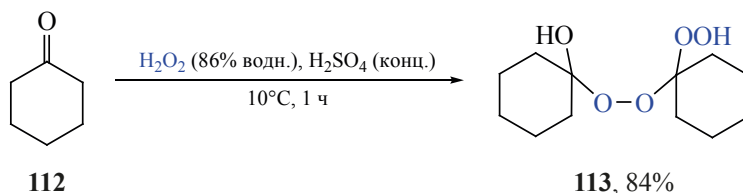
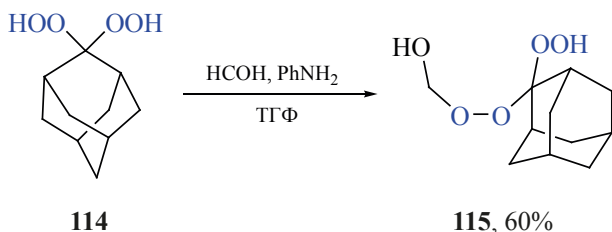
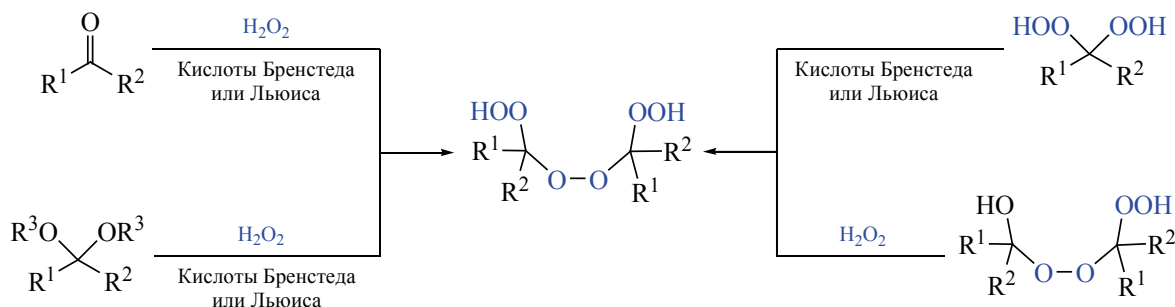
Установлено, что бис(1-гидропероксиалкил)-пероксиды **125** являются одним из продуктов в ре-

акции эфиров енолов **124** с  $\text{H}_2\text{O}_2$  (схема 54) [72], но труднодоступность исходных эфиров енолов ограничивает практическое использование этого метода.

#### 4.2. КОНДЕНСАЦИЯ ГЕМИНАЛЬНЫХ БИСГИДРОПЕРОКСИДОВ

Гомоконденсация геминальных бисгидропероксидов **126** и **128** в присутствии кислот приводит к получению бисгидропероксидных произво-

**Схема 46.** Синтез 2,2-бис(октилперокси)пропана **109**

**Схема 47.** Синтез 3,3-бис(*трет*-бутилперокси)изобензофуран-1(3*H*)-она **111**


**Схема 48.** Синтез 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксидов **113** из циклических кетонов **112****Схема 49.** Синтез 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксида **115** из геминального бисгидропероксида **114****Схема 50.** Основные подходы к синтезу бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов

дных циклододеканона **127** и фенолсодержащего кетона **129** с умеренным выходом (схема 55) [85, 141, 198].

Конденсация 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканов **130** в присутствии комплекса  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  позволяет получать бис(1-гидропероксициклоалкил)

пероксиды **131** с выходами от умеренным до хороших (схема 56) [199, 200]. Благодаря широкому спектру подходов к получению исходных геминальных бисгидропероксидов этот метод является наиболее перспективным для получения бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов.

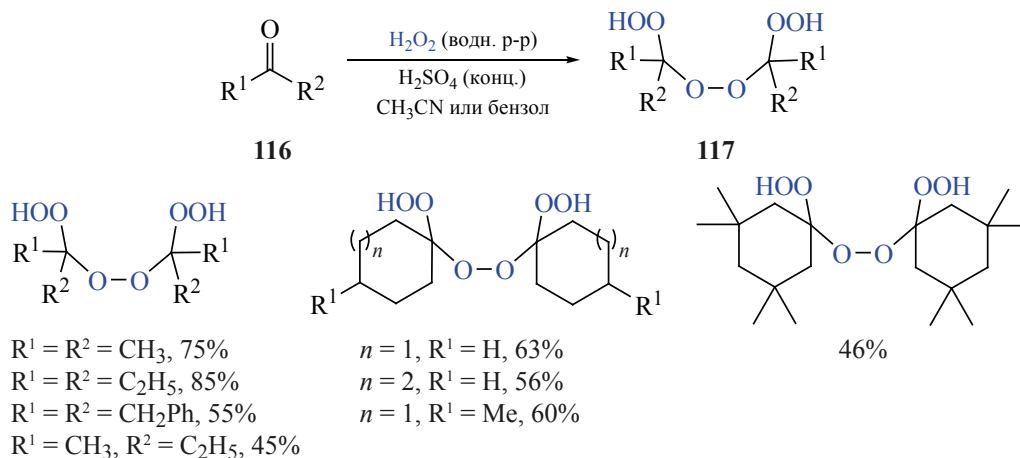
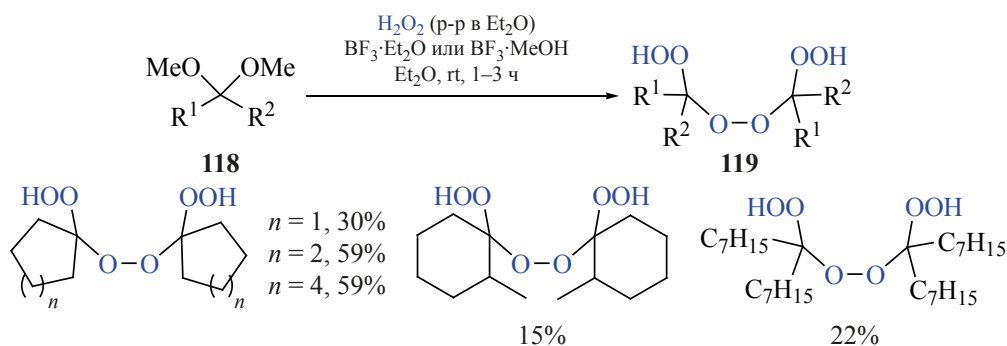
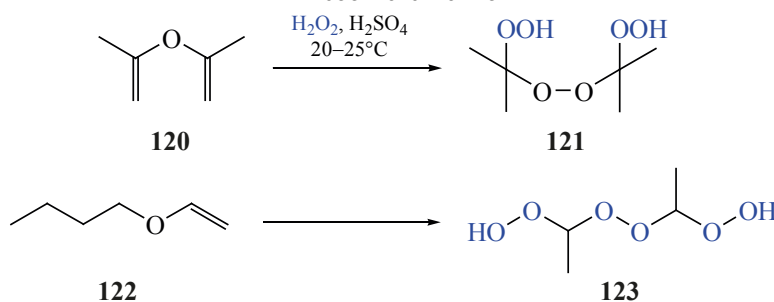
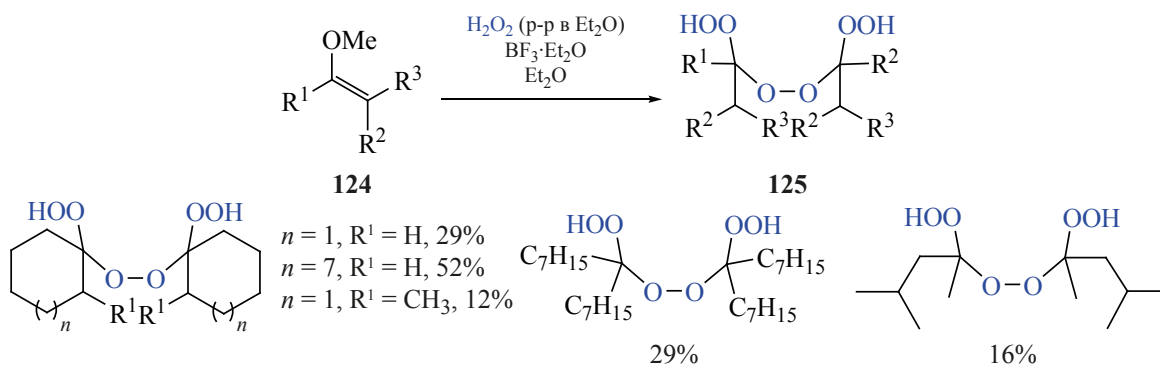
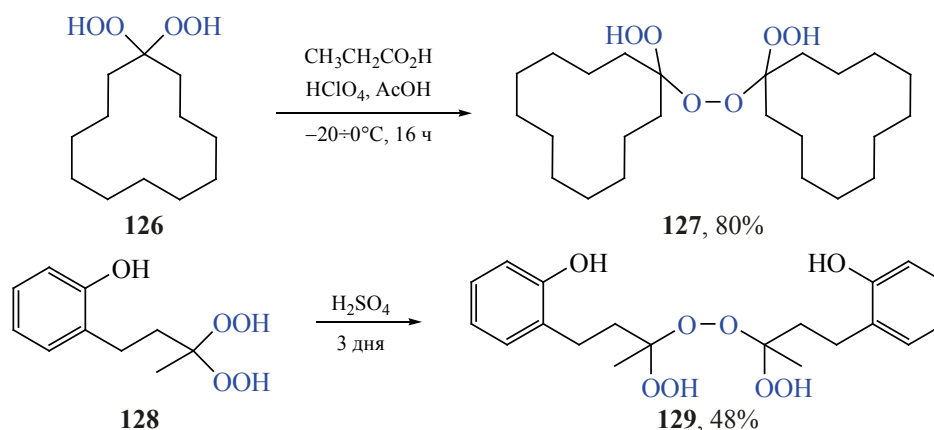
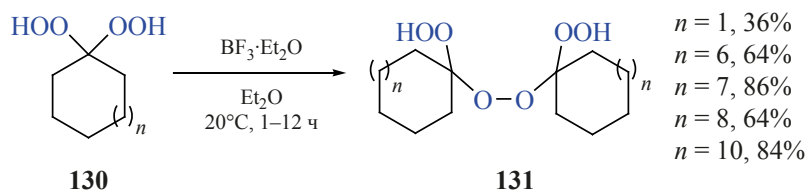
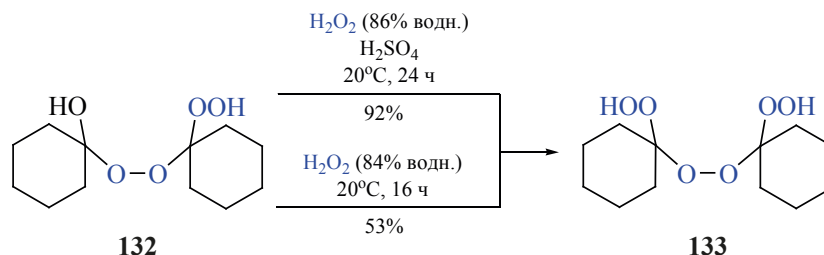
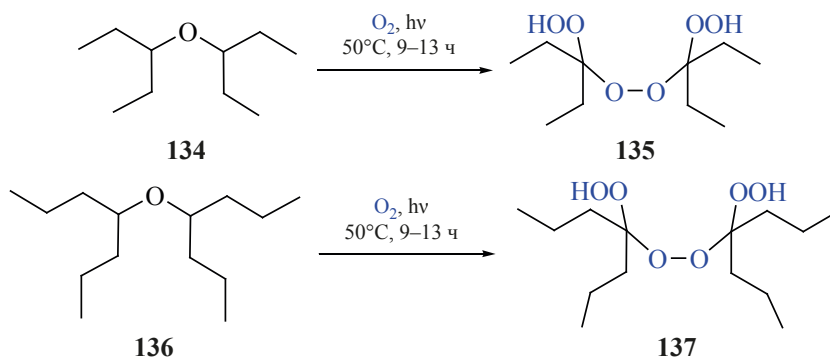
**Схема 51.** Синтез бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **117** из кетонов **116**

Схема 52. Синтез бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **119** из кеталей **118**

 Схема 53. Синтез симметричных бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **121** и **123** из эфиров енолов **120** и **122**, соответственно

 Схема 54. Синтез бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **125** из енол эфиров **124**

 Схема 55. Синтез симметричных бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **127** и **129** из бисгидропероксидов **126** и **128**


**Схема 56.** Конденсация 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканов **130** катализируемая  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ **Схема 57.** Синтез бис(1-гидропероксициклогексил)пероксида **133****Схема 58.** Синтез бис(1-гидропероксиалкил)пероксидов **135** и **137** из простых эфиров **134** и **136**

#### 4.3. ЗАМЕЩЕНИЕ ГИДРОКСИ ГРУППЫ НА ГИДРОПЕРОКСИ ГРУППУ

В нейтральной или кислой среде геминальная гидроксигруппа 1-гидропероксиалкил-1-гидроксиалкилпероксида может быть заменена гидропероксидной группой. Так, бис(1-гидропероксициклогексил)пероксид **133** может быть получен из гидрокси-аналога **132** с хорошим выходом (схема 57) [67, 74].

#### 4.4. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА БИС(1-ГИДРОПЕРОКСИАЛКИЛ)- ПЕРОКСИДОВ

Бис(1-гидропероксиалкил)пероксиды могут быть получены из простых эфиров при облучении в атмосфере кислорода. При мощном облучении (500 Вт) в кварцевом реакторе эфиры **134** и **136** окисляются до соответствующих гидропероксидов **135** и **137** (схема 58) [201]. Фактически, эта

реакция моделирует хорошо известные процессы автоокисления простых эфиров (например, диэтилового эфира или тетрагидрофурана) молекулярным кислородом [202, 203].

#### ВЫВОДЫ

Анализ литературных данных показал, что к настоящему моменту известен достаточно широкий спектр подходов к синтезу геминальных биспероксидов. Главным образом эти методы основаны на реакциях карбонильных соединений с пероксидом водорода, алкилгидропероксидами и геминальными бисгидропероксидами, а также на озонлизе ненасыщенных соединений в присутствии  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Большинство описанных методов синтеза требуют использования катализаторов на основе кислот Льюиса и Бренстеда. Ограничением большинства известных методов синтеза геминальных биспероксидов является крайне низкая селективность синтеза целевого пероксида. Как правило, в реак-

циях образуется смесь близких по строению пероксидных соединений. Проблему селективного образования геминальных бисгидропероксидов удалось решить путем использования в качестве исходных реагентов кеталей и эфиров енолов в реакциях с  $\text{H}_2\text{O}_2$  и гидропероксидами.

Прогресс в химии геминальных биспероксидных соединений был и остается тесно связанным с использованием кеталей, карбонильных соединений, эфиров енолов и алкенов в качестве исходных субстратов. Дальнейшее развитие методов синтеза геминальных бисгидропероксидов, биспероксидов, 1,1'-бис(гидроперокси)бис(алкил)пероксидов, 1-гидроперокси-1'-гидроксис(алкил)пероксидов и аналогичных структур основывается на поиске новых ненасыщенных и геминальных дизамещенных исходных соединений, которые могут реагировать с гидропероксидами.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 21-43-04417).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhou W.-S., Xu X.-X. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 211–216. doi 10.1021/ar00043a005
- White N.J. *Science*. **2008**, 320, 330–334. doi 10.1126/science.1155165
- Haynes R.K., Vonwiller S.C. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 73–79. doi 10.1021/ar950058w
- Kumar V., Mahajan A., Chibale K. *Biorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2236–2275. doi 10.1016/j.bmc.2008.10.072
- Meshnick S.R., Jefford C.W., Posner G.H., Avery M.A., Peters W. *Parasitol. Today*. **1996**, 12, 79–82. doi 10.1016/0169-4758(96)80660-0
- Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O. *Molecules*. **2017**, 22, 117. doi 10.3390/molecules22010117
- Tang Y., Dong Y., Vennerstrom J.L. *Med. Res. Rev.* **2004**, 24, 425–448. doi 10.1002/med.10066
- Jefford C.W. *Drug Discov. Today*. **2007**, 12, 487–495. doi 10.1016/j.drudis.2007.04.009
- Opsenica D.M., Šolaja B.A. *J. Serb. Chem. Soc.* **2009**, 74, 1155–1193. doi 10.2298/JSC0911155O
- Dembitsky V.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 223–251. doi 10.1016/j.ejmech.2007.04.019
- Chaturvedi D., Goswami A., Pratim Saikia P., Barua N.C., Rao P.G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 435–454. doi 10.1039/B816679J
- Liu D.-Z., Liu J.-K. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2013**, 3, 161–206. doi 10.1007/s13659-013-0042-7
- Yaremenko I.A., Coghi P., Prommana P., Qiu C., Radulov P.S., Qu Y., Belyakova Y.Y., Zanforlin E., Kokorekin V.A., Wu Y.Y.J., Fleury F., Uthapibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. *ChemMedChem*. **2020**, 15, 1118–1127. doi 10.1002/cmdc.202000042
- Vil' V.A., Yaremenko I.A., Fomenkov D.I., Levitsky D.O., Fleury F., Terent'ev A.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 722–726. doi 10.1007/s10593-020-02722-4
- Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Radulov P.S., Syroeshkin M.A., Wu Y.J., Gao J.Y., Gordillo F.M., Mok S., Wong V.K.W., Uthapibull C., Terent'ev A.O. *ChemMedChem*. **2018**, 13, 902–908. doi 10.1002/cmdc.201700804
- Yaremenko I.A., Syroeshkin M.A., Levitsky D.O., Fleury F., Terent'ev A.O. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 170–179. doi 10.1007/s00044-016-1736-2
- Keiser J., Utzinger J. *Trends Parasitol.* **2007**, 23, 555–562. doi 10.1016/j.pt.2007.07.012
- Muraleedharan K.M., Avery M.A. *Drug Discov. Today*. **2009**, 14, 793–803. doi 10.1016/j.drudis.2009.05.008
- Panic G., Duthaler U., Speich B., Keiser J. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2014**, 4, 185–200. doi 10.1016/j.ijpddr.2014.07.002
- Cowan N., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Terent'ev A.O., Keiser J. *Biorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5175–5181. doi 10.1016/j.bmc.2015.02.010
- Ingram K., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Hofer L., Terent'ev A.O., Keiser J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8700–8711. doi 10.1021/jm3009184
- Efferth T., Marschall M., Wang X., Huang S.-M., Hauber I., Olbrich A., Kronschnabl M., Stammerger T., Huang E.-S. *J. Mol. Med.* **2002**, 80, 233–242. doi 10.1007/s00109-001-0300-8
- Efferth T., Romero M.R., Wolf D.G., Stammerger T., Marin J.J.G., Marschall M. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, 47, 804–811. doi 10.1086/591195
- Jia M., Zhao R., Xu B., Yan W., Chu F., Gu H., Xie T., Xiang H., Ren J., Chen D., Wang P., Lei H. *MedChemComm.* **2017**, 8, 148–151. doi 10.1039/C6MD00344C

25. Vil' A.V., Yaremenko A.I., Ilovaisky I.A., Terent'ev A.O. *Molecules*. **2017**, 22, 1881. doi 10.3390/molecules22111881
26. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Demina A.A., Fomenkov D.I., Barsukov D.V., Subbotina I.R., Fleury F., Terent'ev A.O. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4734–4751. doi 10.1002/chem.201904555
27. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Fomenkov D.I., Popov V.N., Terent'ev A.O. *Molecules*. **2020**, 25, 1954. doi 10.3390/molecules25081954
28. Kitis M. *Environ. Int.* **2004**, 30, 47–55. doi 10.1016/S0160-4120(03)00147-8
29. Chassot A.L.C., Poisl M.I.P., Samuel S.M.W. *Braz. Dent. J.* **2006**, 17, 117–121. doi 10.1590/S0103-64402006000200006
30. Baldry M.G.C., French M.S. *Water Sci. Technol.* **1989**, 21, 203–206. doi 10.2166/wst.1989.0100
31. Alvaro J.E., Moreno S., Dianez F., Santos M., Carrasco G., Urrestarazu M. *J. Food Eng.* **2009**, 95, 11–15. doi 10.1016/j.jfoodeng.2009.05.003
32. Luukkonen T., Pehkonen S.O. *Crit. Rev. Env. Sci. Technol.* **2017**, 47, 1–39. doi 10.1080/10643389.2016.1272343
33. Tropina V.I., Krivykh O.V., Sadchikova N.P., Terent'ev A.O., Krylov I.B. *Pharm. Chem. J.* **2010**, 44, 248–250. doi 10.1007/s11094-010-0441-6
34. Wu X.-F., Gong J.-L., Qi X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5807–5817. doi 10.1039/C4OB00276H
35. Schmidt R.J. *Appl. Catal., A*. **2005**, 280, 89–103. doi 10.1016/j.apcata.2004.08.030
36. Zhu Y., Wang Q., Cornwall R.G., Shi Y. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8199–8256. doi 10.1021/cr500064w
37. Fisher T.J., Dussault P.H. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 4233–4258. doi 10.1016/j.tet.2017.03.039
38. Vil' V.A., Gorlov E.S., Bityukov O.V., Barsegyan Y.A., Romanova Y.E., Merkulova V.M., Terent'ev A.O. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3173–3181. doi 10.1002/adsc.201900271
39. Barsegyan Y.A., Vil' V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1035–1037. doi 10.1007/s10593-019-02572-9
40. Gaylord N.G., Mandal B.M., Martan M. *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.* **1976**, 14, 555–559. doi 10.1002/pol.1976.130140908
41. Emami S.H., Salovey R., Hogen-Esch T.E. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, 40, 3021–3026. doi 10.1002/pola.10367
42. Russell K.E. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, 27, 1007–1038. doi 10.1016/S0079-6700(02)00007-2
43. Islamova R.M., Ishkinina O.I., Nazarova S.V., Chupakhin O.N., Utepova I.A., Andriyashina N.M., Terent'ev A.O. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1282–1285. doi 10.1007/s11172-013-0177-z
44. Klapötke T.M., Wloka T. *Patai'S Chemistry of Functional Groups*. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd. **2009**, 1–28. doi 10.1002/9780470682531.pat0879
45. Flory P.J. *Principles of Polymer Chemistry*. New York: Cornell University Press, **1953**.
46. Антоновский В.Л. *Органические перекисные инициаторы*. М.: Химия, **1972**.
47. Антоновский В.Л., Хурсан С.Л. *Физическая химия органических пероксидов*. М.: Академкнига, **2003**.
48. Рахимов А.И. *Химия и технология органических перекисных соединений*. М.: Химия, **1979**.
49. Swern D. *Organic peroxides*. New York: Wiley-Interscience, **1970**.
50. *The Chemistry of Peroxides*. Ed. F. Liebman, A. Greer, Z. Rappoport, I. Marek, S. Patai. Hoboken: John Wiley & Sons. **2015**, 3.
51. Schulz M. *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2005**, 1–38. doi 10.1002/3527600396.ch1
52. Vil' V.A., Gomes G.d.P., Ekimova M.V., Lyssenko K.A., Syroeshkin M.A., Nikishin G.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13427–13445. doi 10.1021/acs.joc.8b02218
53. Denisov E.T., Denisova T.G., Pokidova T.S. *Handbook of Free Radical Initiators*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. **2005**, 61–127. doi 10.1002/0471721476.ch4
54. Denisov E.T., Denisova T.G., Pokidova T.S. *Handbook of Free Radical Initiators*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. **2005**, 129–282. doi 10.1002/0471721476.ch5
55. Sheppard C.S., Kamath V.R. *Polym. Eng. Sci.* **1979**, 19, 597–606. doi 10.1002/pen.760190902
56. *Handbook of Vinyl Polymers: Radical Polymerization, Process, and Technology*. 2nd Edn. Eds. M. Mishra, Y. Yagci. Boca Raton: CRC Press, **2016**.
57. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Tursina A.I., Chernyshev V.V., Nikishin G.I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3169–3174. doi 10.1021/jo7027213
58. Luft G., Bitsch H., Seidl H. *J. Macromol. Sci. A*. **1977**, 11, 1089–1112. doi 10.1080/00222337708061313
59. Lowell A.I., Price J.R. *J. Polym. Sci.* **1960**, 43, 1–12. doi 10.1002/pol.1960.1204314101

60. Li X., Koseki H., Iwata Y., Mok Y.-S. *J. Loss Prev. Process Ind.* **2004**, 17, 23–28. doi 10.1016/j.jlp.2003.08.003
61. Adam W. *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Weinheim: Wiley-VCH. **2000**.
62. Schwartz C., Dussault P.H. *Patai's Chemistry of Functional Groups*. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd. **2009**, 1–38. doi 10.1002/9780470682531.pat0871
63. van Tonder J.H. *Synlett*. **2014**, 25, 1629–1630. doi 10.1055/s-0034-1378210
64. Kropf H. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. **1988**.
65. Zmitek K., Zupan M., Iskra J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3895–3908. doi 10.1039/B711647K
66. Gandhi H., O'Reilly K., Gupta M.K., Horgan C., O'Leary E.M., O'Sullivan T.P. *RSC Adv.* **2017**, 7, 19506–19556. doi 10.1039/C6RA28489B
67. McCullough K.J., Morgan A.R., Nonhebel D.C., Pauson P.L., White G.J. *J. Chem. Res. (M)*. **1980**, 601–628.
68. Cubbon R.C.P., Hewlett C. *J. Chem. Soc. C. Org.* **1968**, 2986–2988. doi 10.1039/J39680002986
69. Jefford C.W., Li Y., Jaber A., Boukouvalas J. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2589–2596. doi 10.1080/00397919008051466
70. Li Y., Hao H.-D., Zhang Q., Wu Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1615–1618. doi 10.1021/ol900262t
71. Terent'ev A.O., Kutkin A.V., Platonov M.M., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7359–7363. doi 10.1016/S0040-4039(03)01844-6
72. Terent'ev A.O., Kutkin A.V., Platonov M.M., Vorontsov I.I., Antipin M.Y., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 681–687. doi 10.1023/B:RUCB.0000035657.58776.cc
73. Wittig G., Pieper G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, 73, 295–297. doi 10.1002/cber.19400730402
74. Criegee R., Schnorrenberg W., Becke J. *Liebigs Ann.* **1949**, 565, 7–21. doi 10.1002/jlac.19495650103
75. Criegee R., Pilz H., Flygare H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, 72, 1799–1804. doi 10.1002/cber.19390720926
76. Criegee R., Dietrich H. *Liebigs Ann.* **1948**, 560, 135–141. doi 10.1002/jlac.19485600107
77. Wooding N.S., Higginson W.C.E., Cooper W., Davison W.H.T., Cocker W., Cross B.E., McCormick J., Pelletier S.W., Josey A.D., Bauer L., Baxter J.N., Cymerman J., Sheldon W.J., Dawson J.K., Astell-Burt A., Hammick D.L., Curtis R.G., Silberman H., Bryan J.D. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1178–1189. doi 10.1039/JR9520001178
78. Kharasch M.S., Sosnovsky G. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1322–1326. doi 10.1021/jo01103a021
79. Brown N., Hartig M.J., Roedel M.J., Anderson A.W., Schweitzer C.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1756–1759. doi 10.1021/ja01612a010
80. Zorn H., Till H., Mitterhofer F. *Monatsh. Chem. Verw. Teile Anderer Wiss.* **1965**, 96, 430–442. doi 10.1007/BF00909451
81. Milas N.A., Belić I. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3358–3361. doi 10.1021/ja01522a050
82. Warnant J., Jofy R., Muthieu J., Velluz L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 331.
83. Velluz L., Amiard G., Martel J., Warnant J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 879.
84. Cosijn A.H.M., Ossewold M.G.J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1968**, 87, 1264–1271. doi 10.1002/recl.19680871108
85. Milas N.A., Golubovic A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6461–6462. doi 10.1021/ja01533a033
86. Milas N.A., Golubović A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5824–5826. doi 10.1021/ja01530a068
87. Ferrari C.G., Kazuo H. Пат. US3047406A (**1962**). CIIIA.
88. Groth P. *Acta Chem. Scand.* **1975**, 29a, 840–842. doi 10.3891/acta.chem.scand.29a-0840
89. Kim H.-S., Nagai Y., Ono K., Begum K., Wataya Y., Hamada Y., Tsuchiya K., Masuyama A., Nojima M., McCullough K.J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2357–2361. doi 10.1021/jm010026g
90. Ledaal T. S.T. *Acta Chem. Scand.* **1967**, 1658–1659. doi 10.3891/acta.chem.scand.21-1658
91. Dāshes T L.T. *Acta Chem. Scand.* **1971**, 1906–1908. doi 10.3891/acta.chem.scand.25-1906
92. Ramirez A., Woerpel K.A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4617–4620. doi 10.1021/ol051703u
93. Nagahama S., Kobayashi H., Akiyoshi S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, 32, 366–370. doi 10.1246/bcsj.32.366
94. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1281–1287. doi 10.1080/00397910701226384
95. Todorović N.M., Stefanovic M., Tinant B., Declercq J.-P., Makler M.T., Solaja B.A. *Steroids*. **1996**, 61, 688–696. doi 10.1016/S0039-128X(96)00203-6
96. Šolaja B.A., Terzić N., Pocsfalvi G., Gerena L., Tinant B., Opsenica D., Milhous W.K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3331–3336. doi 10.1021/jm020891g

97. Kumawat M.K., Parida P., Chetia D. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 1993–2004. doi 10.1007/s00044-016-1644-5
98. Khosravi K., Pirbodaghi F., Kazemi S., Asgari A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, 12, 1333–1337. doi 10.1007/s13738-015-0598-8
99. Bunge A., Hamann H.-J., Liebscher J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 524–526. doi 10.1016/j.tetlet.2008.11.055
100. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Kashin A.S., Nikishin G.I. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 7944–7948. doi 10.1016/j.tet.2008.06.027
101. Vil' V.A., Gomes G.d.P., Bityukov O.V., Lyssenko K.A., Nikishin G.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3372–3376. doi 10.1002/anie.201712651
102. Terent'ev A., Platonov M., Kutkin A. *Open Chem.* **2006**, 4, 207–215. doi 10.2478/s11532-006-0012-6
103. Vil' V.A., Barseganyan Y.A., Kuhn L., Ekimova M.V., Semenov E.A., Korlyukov A.A., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 5313–5322. doi 10.1039/D0SC01025A
104. Das B., Veeranjanyulu B., Krishnaiah M., Balasubramanyam P. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, 284, 116–119. doi 10.1016/j.molcata.2008.01.016
105. Azarifar D., Najminejad Z., Khosravi K. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 826–836. doi 10.1080/00397911.2011.610549
106. Surya Prakash G.K., Shakhmin A., Glinton K.E., Rao S., Mathew T., Olah G.A. *Green Chem.* **2014**, 16, 3616–3622. doi 10.1039/C4GC00586D
107. Azarifar D., Khosravi K., Soleimane F. *Molecules*. **2010**, 15, 1433. doi 10.3390/molecules15031433
108. Yan X., Chen J., Zhu Y.-T., Qiao C. *Synlett*. **2011**, 2011, 2827–2830. doi 10.1055/s-0031-1289864
109. Khosravi K., Kazemi S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, 59, 641–644. doi 10.1002/jccs.201100605
110. Iskra J., Bonnet-Delpon D., Bégue J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6309–6312. doi 10.1016/S0040-4039(03)01472-2
111. Ghorai P., Dussault P.H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4577–4579. doi 10.1021/ol801859c
112. Hang J., Ghorai P., Finkenstaedt-Quinn S.A., Findik I., Sliz E., Kuwata K.T., Dussault P.H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1233–1243. doi 10.1021/jo202265j
113. Azarifar D., Khosravi K., Soleimane F. *Synthesis*. **2009**, 2009, 2553–2556. doi 10.1055/s-0029-1217394
114. Azarifar D., Khosravi K. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 8, 1006–1013. doi 10.1007/BF03246556
115. Sashidhara K.V., Avula S.R., Ravithej Singh L., Palnati G.R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4880–4884. doi 10.1016/j.tetlet.2012.07.001
116. Žmitek K., Zupan M., Stavber S., Iskra J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2491–2494. doi 10.1021/ol060590r
117. Žmitek K., Zupan M., Stavber S., Iskra J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6534–6540. doi 10.1021/jo0708745
118. Zhang Q., Li Y., Wu Y.-K. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 1304–1308. doi 10.1002/cjoc.200790242
119. Das B., Krishnaiah M., Veeranjanyulu B., Ravikanth B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6286–6289. doi 10.1016/j.tetlet.2007.07.012
120. Radulov P.S., Vil' V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 299–301. doi 10.1007/s10593-020-02657-w
121. Khosravi K., Zende del M., Naserifar S., Tavakoli F., Khalaji K., Asgari A. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 744–749. doi 10.3184/174751916X14792244600532
122. Do S.-H., Batchelor B., Lee H.-K., Kong S.-H. *Chemosphere*. **2009**, 75, 8–12. doi 10.1016/j.chemosphere.2008.11.075
123. Hasan M.A., Zaki M.I., Pasupulety L., Kumari K. *Appl. Catal., A*. **1999**, 181, 171–179. doi 10.1016/S0926-860X(98)00430-X
124. Yang Y., Tseung A.C.C., Lin Z.G. *J. Electroanal. Chem.* **1994**, 370, 159–164. doi 10.1016/0022-0728(94)03201-7
125. Masuyama A., Sugawara T., Nojima M., McCullough K.J. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 353–366. doi 10.1016/S0040-4020(02)01522-3
126. Lempers H.E.B., Sheldon R.A., Swift K.A.D. *Chem. Lett.* **2002**, 31, 830–831. doi 10.1246/cl.2002.830
127. Ogibin Y.N., Terent'ev A.O., Ananikov V.P., Nikishin G.I. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 2149–2155. doi 10.1023/A:1015009603719
128. Blank O., Raschke N., Heinrich M.R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1758–1760. doi 10.1016/j.tetlet.2010.01.098
129. Prechter A., Heinrich M.R. *Synthesis*. **2011**, 2011, 1515–1525. doi 10.1055/s-0030-1260006
130. Ogibin Y.N., Starostin E.K., Aleksandrov A.V., Pivnitsky K.K., Nikishin G.I. *Synthesis*. **1994**, 1994, 901–903. doi 10.1055/s-1994-25596
131. Liu Y.-H., Deng J., Gao J.-W., Zhang Z.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 441–447. doi 10.1002/adsc.201100561
132. Terent'ev A.O., Khodykin S.V., Krylov I.B., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Synthesis*. **2006**, 2006, 1087–1092. doi 10.1055/s-2006-926386

133. Terent'ev A.O., Borisov D.A., Krylov I.B., Nikishin G.I. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3151–3164. doi 10.1080/00397910701545171
134. Nikishin G.I., Kapustina N.I., Sokova L.L., Bityukov O.V., Terent'ev A.O. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152154. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152154
135. Pettinari C., Marchetti F., Cingolani A., Drozdov A., Troyanov S. *Chem. Commun.* **2000**, 1901–1902. doi 10.1039/B005221N
136. Tada N., Cui L., Okubo H., Miura T., Itoh A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2383–2386. doi 10.1002/adsc.201000357
137. Cui L., Tada N., Okubo H., Miura T., Itoh A. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2347–2350. doi 10.1039/C1GC15437K
138. Tada N., Cui L., Okubo H., Miura T., Itoh A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1772–1774. doi 10.1039/B917056A
139. Starkl Renar K., Pecar S., Iskra J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9369–9372. doi 10.1039/C5OB01503K
140. Cagliion L., Gasparini F., Misiti D., Palmieri G. *Tetrahedron.* **1978**, *34*, 135–139. doi 10.1016/0040-4020(78)88048-X
141. Hamann H.-J., Liebscher J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1873–1876. doi 10.1021/jo991457y
142. Hamann H.-J., Bunge A., Liebscher J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6849–6851. doi 10.1002/chem.200800932
143. Tsuchiya K., Hamada Y., Masuyama A., Nojima M., McCullough K.J., Kim H.-S., Shibata Y., Wataya Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4077–4080. doi 10.1016/S0040-4039(99)00653-X
144. Robertson J.C., Verzino W.J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 545–547. doi 10.1021/jo00827a068
145. Разумовский С.Д., Заиков Г.Е. *Озон и его реакции с органическими соединениями*. М.: Наука, **1974**.
146. Bailey P.S. *Ozonation in Organic Chemistry*. New York: Academic Press, **1978**, 25–43.
147. Эмануэль Н.М. *Успехи химии органических перекисных соединений и аутоокисления*. М.: Химия, **1969**.
148. Adam W. *Four-membered Ring Peroxides: 1,2-Dioxetanes and  $\alpha$ -Peroxylactones*. Ed. S. Patai. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. **1983**, 829–920. doi 10.1002/9780470771730.ch24
149. *Organic Peroxides*. Ed. W. Ando. Chichester: Wiley. **1992**.
150. Maltha P.R.A., Tijssen S.B. Пат. US3409600A (**1968**). США.
151. Matsuyama K., Kumura H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1766–1770. doi 10.1021/jo00059a029
152. Yasushi S., Yasumasa W., Hiromi K., Tomoyuki N., Shuji S., Yasuhiko S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 664–667. doi 10.1246/bcsj.65.664
153. Nwoko D., Wells M.O., Bock L.A. Пат. WO/2003/000655 (**2003**).
154. Rieche A., Bischoff C., Dietrich P. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2932–2936. doi 10.1002/cber.19610941115
155. Nazarova Z.F., Bocharova Y.E., Batog A.E., Romancevich M.K. *Russ. J. Org. Chem.* **1966**, *2*, 249–251.
156. Augusto P., Giuliano B., Carlo B., Augusto P.C., Spartaco F. Пат. US3296184A (**1967**). США.
157. Yurzhenko T.I., Elagin G.I., Karpenko A.N., Mamchur L.P. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. Khim. Tekhnol.* **1970**, *13*, 1457–1460.
158. Schweitzer-Chaput B., Boess E., Klusmann M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4944–4947. doi 10.1021/acs.orglett.6b02419
159. Oldekop Y.A., Moiseichuk K.L., Yuvchenko A.P., Isahanyan A.L. *Vestsi Akad. Navuk BSSR, Ser. Khim. Navuk.* **1976**, *2*, 105–108.
160. Bloodworth A.J., Bunce R.J. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *60*, 11–18. doi 10.1016/S0022-328X(00)85432-7
161. Chapurkin V.V., Drevin V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 1551–1551.
162. Sorokina A.N., Batog A.E., Romancevich M.K. *Russ. J. Org. Chem.* **1967**, *3*, 827.
163. Mashnenko O.M., Sorokina A.N., Batog A.E., Mironenko N.I., Romancevich M.K. *Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.)*. **1971**, *37*, 97–99.
164. Schulz M., Likowski K. *Z. Chem.* **1980**, *20*, 53–53. doi 10.1002/zfch.19800200205
165. Wang X., Pan Y., Huang K.-W., Lai Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5630–5633. doi 10.1021/acs.orglett.5b02881
166. Yuvchenko A.P., Beresnevich L.B., Zhukovskaya N.A., Kozlov N.G., Moiseichuk K.L., Oldekop Y.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1988**, *24*, 1703–1706.
167. Terent'ev A.O., Kutkin A.V., Troizky N.A., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Synthesis*. **2005**, *2005*, 2215–2219. doi 10.1055/s-2005-872093
168. Schweitzer-Chaput B., Sud A., Pintér Á., Dehn S., Schulze P., Klusmann M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13228–13232. doi 10.1002/anie.201306752
169. Matsuyama K., Sugiura T., Minoshima Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5520–5525. doi 10.1021/jo00122a035

170. Mukaiyama T., Miyoshi N., Kato J.-I., Ohshima M. *Chem. Lett.* **1986**, 15, 1385–1388. doi 10.1246/cl.1986.1385
171. Buncel E., Davies A.G. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1550–1556. doi 10.1039/JR9580001550
172. Dauben J.H., Honnen L., Harmon K. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1442–1445. doi 10.1021/jo01078a608
173. Hamada Y., Tokuhara H., Masuyama A., Nojima M., Kim H.-S., Ono K., Ogura N., Wataya Y. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1374–1378. doi 10.1021/jm010473w
174. McCullough K.J., Ito T., Tokuyasu T., Masuyama A., Nojima M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5529–5532. doi 10.1016/S0040-4039(01)01015-2
175. Kyasa S., Puffer B.W., Dussault P.H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3452–3456. doi 10.1021/jo4001564
176. Ito T., Tokuyasu T., Masuyama A., Nojima M., McCullough K.J. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 525–536. doi 10.1016/S0040-4020(02)01556-9
177. Ghorai P., Dussault P.H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4572–4575. doi 10.1021/ol9018216
178. Dussault P.H., Lee I.Q., Lee H.-J., Lee R.J., Niu Q.J., Schultz J.A., Zope U.R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8407–8414. doi 10.1021/jo991714z
179. Milas N.A., Klein R.J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 848–851. doi 10.1021/jo01266a084
180. Kropf H., Bernert C.R., Dahlenburg L. *Tetrahedron.* **1970**, 26, 3279–3287. doi 10.1016/S0040-4020(01)92907-2
181. Cardinale G., Laan J.A.M., Ward J.P. *Tetrahedron.* **1985**, 41, 2899–2902. doi 10.1016/S0040-4020(01)96613-X
182. Cooper W., Davison W.H.T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1180–1182. doi 10.1039/JR9520001178
183. Kerur D.R., Diaper D.G.M. *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 3110–3113. doi 10.1139/v73-463
184. Zang N., Qian X.-M., Liu Z.-Y., Shu C.-M. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2016**, 124, 1131–1139. doi 10.1007/s10973-015-5209-5
185. Lee B., Story P.R., Sanderson J.R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2314–2315. doi 10.1021/jo00875a021
186. Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bikmukhametov K.S., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2018**, 74, 1749–1758. doi 10.1016/j.tet.2018.01.045
187. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Krylov I.B., Chernyshev V.V., Nikishin G.I. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4435–4441. doi 10.1039/B809661A
188. Criegee R., Metz K. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 1714–1718. doi 10.1002/cber.19560890720
189. Bunge A., Hamann H.-J., Dietz D., Liebscher J. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 2446–2450. doi 10.1016/j.tet.2013.01.032
190. Bunge A., Hamann H.-J., McCalmont E., Liebscher J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4629–4632. doi 10.1016/j.tetlet.2009.05.096
191. Milas N.A., Golubović A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3361–3364. doi 10.1021/ja01522a051
192. Sanderson J.R., Zeiler A.G. *Synthesis.* **1975**, 1975, 388–390. doi 10.1055/s-1975-23765
193. Busch P., Story P.R. *Synthesis.* **1970**, 1970, 181–183. doi 10.1055/s-1970-21592
194. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Sonneveld E.J., Peschar R., Chernyshev V.V., Starikova Z.A., Nikishin G.I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7237–7243. doi 10.1021/jo071072c
195. Hawkins E.G.E. *J. Chem. Soc. C. Org.* **1969**, 2671–2677. doi 10.1039/J39690002671
196. Franco L.L., de Almeida M.V., e Silva L.F.R., Vieira P.P.R., Pohlit A.M., Valle M.S. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2012**, 79, 790–797. doi 10.1111/j.1747-0285.2012.01345.x
197. McCapra F., Leeson P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 1037–1038. doi 10.1039/C39760001037
198. Paul K., Story P.R., Busch P., Sanderson J.R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1283–1285. doi 10.1021/jo00869a054
199. Terent'ev A.O., Kutkin A.V., Platonov M.M., Starikova Z.A., Ogibin Y.N., Nikishina G.I. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 1214–1218. doi 10.1007/s11172-005-0383-4
200. Arzumanyan A.V., Terent'ev A.O., Novikov R.A., Lakhtin V.G., Chernyshev V.V., Fitch A.N., Nikishin G.I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6877–6883. doi 10.1002/efoc.201402895
201. Belič I., Kastelic-Suhadolc T., Kavčič R., Marsel J., Kramer V., Kralj B. *Tetrahedron.* **1976**, 32, 3045–3049. doi 10.1016/0040-4020(76)80164-0
202. Clover A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 419–430. doi 10.1021/ja01667a017
203. Milas N.A. *Chem. Rev.* **1932**, 10, 295–364. doi 10.1021/cr60036a002

# Acyclic Geminal Bisperoxides Synthesis

O. V. Bityukov, V. A. Vil'\*, and A. O. Terent'ev\*\*

*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
Leninskii prosp., 47, Moscow, 119991 Russia  
e-mail: \*vil@ioc.ac.ru; \*\*terentev@ioc.ac.ru*

Received March 15, 2021; revised March 23, 2021; accepted March 24, 2021

The review highlights the current level of development of the synthesis of acyclic geminal bisperoxides, such as geminal bishydroperoxides, bisperoxides, 1,1'-bis(hydroperoxy)bis(alkyl)peroxides, and 1-hydroperoxy-1'-hydroxybis(alkyl)peroxides. Most attention is paid to the literature analysis from the 2000s to the present. The above period is characterized by studies on the mechanisms of peroxide formation and, as a consequence, the development of effective and scalable methods for the preparation of acyclic geminal bisperoxides based on the reactions of carbonyl compounds, ketals and enol ethers with  $H_2O_2$  and hydroperoxides in media, which are innovative for this area of chemistry. The discovery of these methods made it possible to apply acyclic geminal bisperoxides more widely in material chemistry as initiators of free-radical polymerization and crosslinking.

**Keywords:** organic peroxides, carbonyl compounds, hydrogen peroxide

УДК 54.057

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ, СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

© 2021 г. А. В. Кадомцева<sup>а</sup>, \*, Г. М. Мочалов<sup>б</sup>, О. В. Кузина<sup>б</sup>

<sup>а</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1  
\*e-mail: kadomtseva@pimunn.ru

<sup>б</sup> ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»,  
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Минина, 24

Поступила в редакцию 25.02.2021 г.

После доработки 12.03.2021 г.

Принята к публикации 14.03.2021 г.

Перспективным направлением современной координационной и супрамолекулярной химии является синтез биологически активных соединений германия и создание на их основе эффективных лекарственных средств, биоматериалов, модуляторов ферментов. Обзор посвящен биологически активным соединениям германия (IV) и способствует решению проблем синтеза, физико-химического анализа и прогнозирования биологической активности комплексных соединений германия, обладающих широким спектром действия. Продемонстрированы особенности координационно-химических свойств органических кислот и аминокислот в процессах комплексообразования с диоксидом и хлоридом германия. Рассмотрены имеющиеся в литературе сведения об условиях протекания реакции комплексообразования, о кристаллической и супрамолекулярной структуре комплексных соединений германия (IV), геометрии координационных полиэдров германия, типах водородных связей, топологии координационных оболочек, фармакологических и биологических свойствах ряда соединений.

**Ключевые слова:** координационные соединения германия с биолигандами, синтез, анализ, физико-химические и биологические свойства, механизм действия, доклинические и токсикологические исследования, комплексообразование

DOI: 10.31857/S0514749221060021

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время изучено и доказано, что германий – биологически активный микроэлемент для животных и человека. Он присутствует практически во всех органах и тканях (мышечная ткань, кровь, мозг, легкие, селезенка, желудок, печень, поджелудочная железа, щитовидная железа, почки). Германий – один из микроэлементов, участвующих в обменных процессах в организме человека, а его рекомендуемая суточная доза со-

ставляет 0.4–1.5 мг [1]. Обнаружена жизненная необходимость ультрамикродоз германия для нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что соединения германия задерживают развитие некоторых злокачественных опухолей, действуют как обезболивающее, защищают от радиоактивного излучения [2–4].

Многочисленные исследования в разных странах показали противовирусную, интерферониндуцирующую, адаптогенную, кардио- и гепатопрот-

тективную, антитоксическую, анальгезирующую, гипотензивную, противоанемическую и прочую активность соединений германия [1–4]. Благодаря уникальным свойствам, германий может также влиять на различные биохимические процессы, в частности стимулировать насыщение тканей кислородом, помогает очистить организм от ядов и токсинов, ускоряет заживление ран, благотворно действует на состав крови, укрепляет иммунную систему и др. [5, 6]. Проведённые доклинические и клинические исследования комплексных германийсодержащих соединений показали, что они имеют разносторонние фармакодинамические характеристики (гепато-, нейро-, кардиопротективная, антигипоксическая активность и др.) [7].

Приведены данные [8] об истории и перспективах разработки и применения органических соединений германия в качестве лекарственных средств. В 1970-х гг. в США был разработан и запатентован германийорганический препарат — спирогерманий {2-(3-диметиламинопропин)-8,8-диэтил-2-аза-8-гермаспиро[4,5]декан}, применяемый для лечения лимфосаркомы яичников, рака толстой кишки и ряда других онкологических заболеваний. В этом органическом соединении один атом углерода в кольцевой структуре заменен на атом германия. Действие спирогермания заключается в интенсивном подавлении активности ДНК- и синтеза РНК-молекул в опухолевых клетках различной природы за счет повышенного содержания в них германия [9]. В настоящее время спирогерманий и его аналоги остаются признанными противоопухолевыми препаратами.

Известен также санумгерман (лактат-цитрат-германат калия), разработанный в 1970-х г. в Германии и выпускаемый в качестве гомеопатического средства.

Употребление натриевой соли германиевой кислоты увеличивает концентрацию красных кровяных телец, что позволяет отнести соединения германия к биологическим стимуляторам [10]. Позже ВОЗ была признана эссенциальность ультрамикродоз германия для нормального функционирования иммунной системы [11].

Изучено [12] применение препаратов на основе хелатного комплекса германийорганического со-

единения с гуанином. В течение 3 лет исследовали эффективность комплексной терапии преканцерозного Хейлита Манганотти на фоне герпетической инфекции губ с использованием германийорганического соединения с гуанином. Был получен положительный результат.

В статье также указано, что патологические ткани и ткани с первичными признаками заболеваний всегда характеризуются недостатком кислорода и присутствием положительно заряженных радикалов водорода  $H^+$ . Ионы  $H^+$  оказывают крайне негативное воздействие на клетки организма человека, вплоть до их гибели. Ионы кислорода, обладая способностью объединяться с ионами водорода, позволяют выборочно и локально компенсировать повреждение клеток и тканей, которые наносят им ионы водорода. Действие германия на ионы водорода обусловлено его органической формой — формой сесквиоксида  $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH)_n$ . Это связано с тем, что органический германий обладает ярко выраженной способностью доставлять кислород в любую точку организма и обеспечивать его взаимодействие с ионами водорода. С другой стороны, катион водорода очень активен, поэтому легко взаимодействует с атомами кислорода, находящимися в германиевых сесквиоксидах. Таким образом, беспрепятственная транспортировка кислорода в тканях — гарантия нормального функционирования всех систем организма.

Следовательно, в основе действия органического германия при взаимодействии его с ионами  $H^+$  лежит реакция дегидрирования (отщепление водорода от органических соединений), а кислород, принимающий участие в этой реакции очищает организм от положительно заряженных ионов водорода. Поэтому органический германий — это своего рода «внутренняя люстра Чижевского» [10, 11]. При этом органические соединения германия нетоксичны, не дают побочных реакций и функционируют в организме достаточно долго, что позволяет рассматривать их как чрезвычайно перспективные для использования в медицине [5, 6].

Приведены [13] результаты изучения влияния разных количеств цитрата германия, который был получен методом электроимпульсной нанотехнологии, на физиологические процессы в организме крыс с целью установления его оптимальной дозы.

В исследовании использовали растворы цитрата германия с концентрацией элемента 10, 200 и 300 мкг/л. Установлено, что использование раствора в концентрации 10 мкг/л не показало достоверных изменений исследуемых показателей. В то время как в крови животных, которые получали с водой цитрат германия в концентрациях 200 и 300 мкг/л, наблюдалось повышение концентрации гемоглобина, циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней массы. Такие изменения могут свидетельствовать об иммуномодулирующих свойствах цитрата германия. Также установлено достоверное снижение концентрации гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов в крови животных, которые получали с водой цитрат германия в концентрации 200 и 300 мкг/л. Более эффективное физиологическое действие германия на процессы перекисидации отмечено при использовании раствора цитрата с концентрацией германия 200 и 300 мкг/л. Сделан вывод о том, что использование цитрата германия, изготовленного методом нанотехнологии, способствует улучшению иммунобиологических показателей и снижению интенсивности перекисного окисления липидов.

Также показано, что применяемые в фармакопее соединения германия, такие как 2-карбоксиэтилгермания сесквиоксид, склонны к полимеризации, а также слабо растворимы в воде, что создает комплекс проблем, связанных с повышением риска накопления германия в организме [14].

Таким образом, актуальность проблемы синтеза новых биологически активных соединений германия и изучения их физико-химических и фармакологических свойств связана с доказанной биологической активностью ряда соединений германия. Дальнейшее изучение методов синтеза и свойств этих соединений – перспективная задача.

## 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

Проблема алиментарного дефицита микроэлементов, в том числе и германия, – актуальна для современного человечества. Германий обеспечивает наиболее эффективное усвоение кислорода в клетках организма, оказывает антиоксидантное и антистрессовое действие, нормализует проведе-

ние нервных импульсов, устраняя или сокращая эффекты нарушенной проводимости клеток в пределах очага воспаления [15].

Следует отметить, что органогерманиевые препараты могут потеснить органокремниевые, несмотря на то, что кремний уже давно признан биомикроэлементом и его органические производные используются для модификации лекарственных средств [15]. Однако органогерманиевые препараты менее токсичны, чем их кремниевые аналоги [16, 17].

Известно, что органические соединения германия обладают интерферон-индуцирующим и иммуномодулирующим действием, например, герматраны – это препараты широкого спектра действия, обладающие иммунокорректирующими и биостимулирующими свойствами. Они активируют системы макрофагов и клеточного звена иммунитета, а также повышают естественную резистентность организма.

Изучен [18] ациклогерманий, который выступает комплексным германийорганическим соединением, предназначенным для терапии заболеваний, вызванных герпесвирусами (вирусом простого герпеса, вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом и др.). Один из элементов ациклогермания – фрагмент ацикловира. В то же время данное вещество – новое германийорганическое соединение, обладающее терапевтическими эффектами, характерными для данной группы препаратов, в частности, иммуномодулирующей активностью. Ациклогерманий относится к классу малых молекул и выступает комплексным соединением, состоящим из 2 атомов германия и фрагмента ацикловира, соединенных 4 цитрат-ионами и фрагментом аргинина. Формула соединения в общем виде:  $\text{Ge}_2[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]_4[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3][\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2]$ .

Показаны [18] следующие ключевые преимущества ациклогермания по сравнению с представленными в обращении препаратами, содержащими нуклеозидные аналоги, в частности ацикловир: 1) более высокая растворимость в воде (>25% у ациклогермания, 0.13% у ацикловира), а также биорелевантных средах; 2) более высокая биодоступность по фрагменту ацикловира (>90% у ациклогермания, 15–20% у ацикловира при перораль-

ном введении); 3) эффективность в отношении ацикловир-устойчивых штаммов (в частности, в отношении штамма «L2/R» вируса простого герпеса 1-го антигенного типа из Государственной коллекции вирусов ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского»); 4) ациклогерманий обладает двойным комбинированным механизмом действия – вирусингибирующим и иммуномодулирующим, что повышает эффективность противогерпесной терапии и позволяет снизить лечебные дозы, минимизируя лекарственную токсичность и нежелательные побочные эффекты. В частности, в *in vivo* экспериментах на модели генитального герпеса кроликов было показано [18], что индекс лечебного действия лекарственной формы гель, содержащей 3% ациклогермания (с эквивалентным содержанием ацикловира 0.5%), на 23% выше, чем лекарственной формы крем зарубежного коммерческого препарата, содержащего 5% ацикловира; 5) высокая водорастворимость ациклогермания позволяет разработать новые (в сегменте аналогов нуклеозидов противогерпетического действия) более удобные лекарственные формы (например, суппозитории, гели), отсутствующие на фармацевтическом рынке.

Синтезированы [19] органические соединения германия, в частности бис[2-карбоксиэтилгермания (IV) сесквиоксид] (Ge-132), в качестве противоопухолевого, противовирусного и иммуномодулирующего средства, спирогерманий (противоопухолевое действие), санумгерман и др. Онкотерапевтическим эффектом обладает органическое производное сесквиоксида германия [20].

С химической точки зрения предполагается, что лиганд в полиядерных молекулярных структурах играет роль мостика, который может быть образован как отдельными группами с неподеленными электронными парами, так и полидентатным лигандом в целом. В последнем случае в реализации комплекса той или иной структуры решающую роль играет строение лиганда и взаимное расположение донорных групп в нем. Для водных растворов вследствие конкуренции протонов и ионов металла поведение лиганда в реакциях полиядерного комплексообразования определяют его кислотно-основные свойства.

Соединения с координационными связями часто используют в качестве лекарственных средств. При этом комплексообразователями выступают биометаллы, а биолиганды – это естественные метаболиты организма: витамины, аминокислоты и т.д. В качестве экзолигандов [21] были использованы никотиновая кислота и никотинамид – витамины. Многочисленные исследования механизма действия никотиновой кислоты, выполненные *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о ее способности ингибировать активность печеночной диацилглицеролацилтрансферазы-2 – ключевого фермента синтеза триглицеридов. Никотиновая кислота способна к модификации липидного профиля плазмы, проявляет антиоксидантные свойства, повышая редокс-потенциал в эндотелиальных клетках артерий, ингибирует воспаление эндотелия за счет снижения образования активных форм кислорода [22]. Изучение механизма развития вазодилатации при приеме никотиновой кислоты показало, что она стимулирует синтез простагландинов D<sub>2</sub> и E<sub>2</sub> в эпителиальных клетках Лангерганса через рецептор PR109A, соединенный с G-белком.

Позже [23] были синтезированы координационные соединения германия с биолигандами – диоксид германия с никотиновой кислотой ( $LD_{50} = 1475 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) и оксиэтилидендифосфонат германия с никотиновой кислотой ( $LD_{50} = 339.0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), которые проявляли антигипоксантное, мембрано- и кардиопротективное действие. Установлено, что в полученных соединениях координация лигандов происходит за счет неподеленной электронной пары атома азота гетероцикла. Эти соединения вполне могут составить конкуренцию полученному ранее карбоэтилгермания сесквиоксиду, который обладал широким спектром биологического и фармакологического действия, включая противоопухолевую активность [24].

Синтезированы [25] германиевые комплексы – карбоксилаты 1-гидроксигерматрана на основе карбоновых кислот цикла Кребса (лимонной, яблочной, фумаровой, янтарной). Наибольший эффект наблюдается у комплекса диоксида германия с лимонной кислотой, субстанция обладает автопротекторным действием и стимулирует тканевое дыхание. Впервые синтезированные комплексы германия с лимонной кислотой оказались доста-

точно сложными объектами для того, чтобы на основании только данных ИК-спектроскопического анализа точно определить строение, природу связи и способ координации лигандов в них. Причина в том, что лимонная кислота относится к тетрадентатным лигандам и может координироваться по-разному, так как даже для одноосновных карбоксилатов обнаружено 19 способов координации с металлами. Можно предположить, что органо-германиевые комплексы увеличивают активность ферментов митохондрий, улучшают энергообеспечение клеток и снабжение кислородом, обладают антигипоксантами активностью. Подтверждение этого предположения требует дополнительных исследований, которые позволят объяснить механизм действия германиевого комплекса [25].

Известно, что введение в организм биометаллов в виде координационных соединений (экзогенных комплексов), то есть в форме, наиболее приближенной к той, в которой металлы находятся в биологических системах, приводит к проявлению этими соединениями свойств, присущих биокоординационным соединениям природного происхождения (эндогенным комплексам). Поэтому экзогенные комплексы металлов, аналогичные эндогенным, менее токсичны, чем неорганические и органические соединения биометалла [26, 27].

Особый интерес германий представляет в комплексных соединениях с оксиэтилендифосфоновой кислотой. Наряду с низкой токсичностью, она обладает высокой биологической активностью, её производные достаточно широко применяются в клинической практике как регуляторы минерального обмена, противоопухолевые средства, антидоты при отравлении токсичными и радиоактивными элементами и т.д. По этой причине целенаправленным синтезом был создан новый класс биологически активных веществ — оксиэтилендифосфонатогерманатов.

Проведена [28] сравнительная характеристика фармакокинетики новых биологически активных веществ — координационных соединений диоксида германия с никотиновой кислотой и оксиэтилендифосфоната германия с никотиновой кислотой при воздействии на сердце. Оба вещества обладали высокой тканевой доступностью. Выявлено, что координационное соединение окси-

этилендифосфоната германия с никотиновой кислотой быстрее проникает в сердце и достигает максимальной концентрации, но быстрее элиминируется по сравнению с соединением оксида германия с никотиновой кислотой. То есть оксиэтилендифосфонат ускоряет фармакокинетику координационного соединения оксида германия с никотиновой кислотой. Этот результат может быть использован при разработке препаратов для рациональной фармакотерапии.

Как одно из перспективных веществ в этом ряду можно рассматривать комплексное соединение германия и оксиэтилендифосфоновой кислоты с эссенциальным микроэлементом медью — купрум-оксиэтилендифосфонато-германат. Интерес к меди обусловлен тем, что она играет большую роль в поддержании морфофункциональной структуры миелиновых оболочек нервов, кровеносных сосудов, лёгочных альвеол и пр. Кроме того, медь влияет на углеводный обмен, процессы кроветворения, способствует усвоению железа, входит в состав многих важных ферментов, таких как Cu/Zn-супероксиддисмутаза (Cu/Zn-SOD), цитохромоксидаза, тирозиназа, аскорбиназа и др., обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В метаболизме меди большую роль играет печень, в которой синтезируется медьсодержащий белок церулоплазмин, обладающий различными биологическими свойствами. Изучено [29] его влияние на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему (АОС) у крыс при остром галактозаминном гепатите. Оценивая характер влияния координационного соединения германия с медью на состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при остром токсическом галактозаминном гепатите, необходимо отметить его способность достаточно эффективно предупреждать генерацию и накопление конечных продуктов ПОЛ, а также сохранять активность неферментативной и ферментативной частей АОС. Синергетическое влияние германия и меди на АОС обеспечивает защиту мембран гепатоцитов, а, следовательно, и уменьшение токсического влияния гепатотоксиканта на печень. Убедительным свидетельством этого служит предупреждение образования и накопления в течение суток острого галактозаминного гепатита конечных продуктов ПОЛ (тиобарбитуровой

кислоты) у крыс, получавших купрумоксиэтилен-дифосфonato-германат, в отличие от нелеченых животных.

Приведены [30] результаты исследований соединения гидроксида германия с триэтанолмином (герматранол) и комплексов герматранола с лимонной или пировиноградной кислотой.

1) Герматранол – 1-герматранол-гидрат,  $C_6H_{13}Ge \cdot NO_4$  (рис. 1).

2) Цитрат 1-гидроксигерматрана,  $C_6H_{13}GeNO_4 \cdot C_6H_8O_7$ , «эниогерм» (рис. 2).

3) Пируват 1-гидроксигерматрана,  $C_6H_{13}GeNO_4 \cdot C_3H_4O_3$  (рис. 3).

Исследования радиационно-химических превращений биологически активных соединений германия в водных растворах (концентрация от  $2.0 \cdot 10^{-5}$  до  $6.0 \cdot 10^{-4}$  М) проведены при различных условиях облучения:

- аэробные (в присутствии кислорода воздуха);
- анаэробные (насыщение раствора инертным газом – гелием);
- в присутствии закиси азота;
- дозу  $\gamma$ -облучения варьировали в пределах (0.2–15 кГр).

Метод инверсионной полярографии при использовании вольтамперометрического анализатора АВС-1.1 («Эконикс») позволил оценить функциональную активность германийорганических комплексов и зарегистрировать элементарные стадии реакций восстановления  $O_2$  в буферных растворах: 1) до супероксид анион-радикала; 2) пероксид-иона до молекул воды; 3) специфические

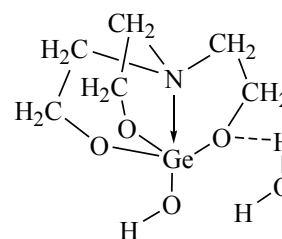


Рис. 1 Строение молекулы герматранола

стадии восстановления промежуточных соединений с частичным переносом заряда в присутствии  $[Ge \cdots ROOH]$  и флавоноидов. Установлено, что эти соединения стимулируют иммунную систему, а заметно большая устойчивость герматранового цикла, по сравнению с силатрановым, к гидролитическому расщеплению позволяет использовать герматраны в качестве транспортирующего агента биологически активных фрагментов в живые клетки.

Помимо герматранола, была исследована биологическая активность герматранов. Эти трициклические эфиры триэтанолamina отличаются от герматранола наличием заместителя гидроксильной группы. Общая формула герматранов  $XGe(OCH_2CH_2)_3N$ , где X – галоген, производное моноэтанолamina или водород.

Следует отметить, что перевод биологически активных органических кислот в их триэтаноламмониевые соли – протатраны – существенно расширяет спектр их физиологического действия. Для установления этого факта [31] были синтезированы трициклические кремниевые и германиевые эфиры триэтанолamina с общей формулой  $XM(OCH_2CH_2)_3N$ , где M = Si, Ge, и исследована их биологическая активность. Внутриклеточные трициклические соединения кремния и германия –

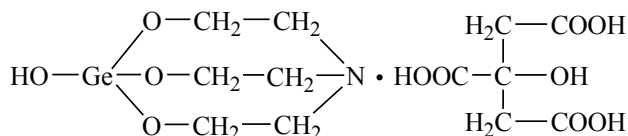


Рис. 2 Строение молекулы цитрат 1-гидроксигерматрана

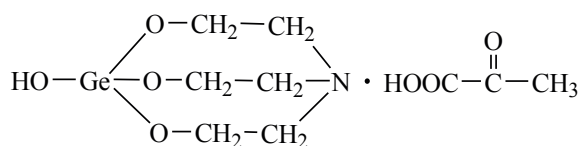


Рис. 3 Строение молекулы пируват 1-гидроксигерматрана

соответственно силатраны и герматраны, как правило, обладают почти одинаковой биологической активностью, что, вероятно, обусловлено сходством элементов-аналогов Si и Ge. Однако герматраны, обладая той же или более высокой биологической активностью, – менее токсичны, чем их кремневые аналоги. В отличие от силатранов, которые нашли широкое применение в медицине и сельском хозяйстве, герматраны практически не используются.

Синтезированы [31] трициклические эфиры триэтанолamina с производными кремниевых и германиевых кислот и исследована их биологическая активность. В экспериментах на животных показано, что герматраны – это препараты широкого спектра действия, обладающие иммунокорректирующими и биостимулирующими свойствами. Они активируют системы макрофагов и клеточного звена иммунитета, а также повышают естественную резистентность организма. Предполагают, что защитный эффект герматрана обусловлен его антиоксидантными свойствами. Снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления находит отражение в низкой интенсивности ПОЛ. Предотвращая активацию ПОЛ, герматран, по-видимому, способствует сохранению функционального состояния митохондрий. Протекторные свойства герматрана, по-видимому, обусловлены его способностью активировать НАД-зависимые дегидрогеназы, а повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ активирует энергетические процессы в клетке, в результате чего повышается устойчивость организма к изменяющимся условиям внешней среды.

Дана [32] подробная характеристика результатов интраназальной иммунизации мышей вакцинирующим гриппозным вирусом в сочетании с низкомолекулярным германийорганическим соединением. В динамике иммунного ответа после введения вакцины установлено повышение уровня цитокинов. Доказано положительное влияние низкомолекулярного органического соединения германия на продукцию цитокинов у мышей, иммунизированных гриппозной вакциной. Полученные данные указывают на то, что иммунизация мышей вакциной приводила к активации продукции цитокинов, характерных для иммунного ответа.

Изучено [33] адъювантное действие германийорганических соединений ГОС 1 (WDS-14) и ГОС 2 (энигерманий) при иммунизации обезьян *Macaca fascicularis*. Концентрация препаратов германия в прививочной дозе составляла 2 мг/0.5 мл. Проведенное исследование показало, что использование германийорганических соединений в качестве адъювантов при иммунизации обезьян *Macaca fascicularis* не оказывает негативного воздействия на вакцинные препараты по критерию безопасности их применения: реактогенности, аллергенности, токсичности.

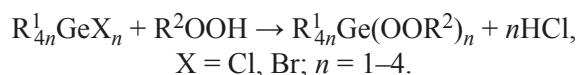
В качестве адъюванта к холодоадаптированному вирусу гриппозной вакцины был использован отечественный препарат, запатентованный в 2007 г., – 1-гидроксигерматранил цитрат [34]. Уровень цитокинов определяли на проточном цитометре FC-500 при помощи тест-системы с использованием шариков, сенсibilизированных моноклональными антителами к цитокинам GM-CSF, INF-γ, IL-1-β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-β. Статистическая обработка результатов позволила сравнить эффективность воздействия на систему образования цитокинов. Заметные различия в интенсивности образования некоторых цитокинов были отмечены через 3 и 6 ч после воздействия на мышей. Эти данные свидетельствуют о перспективности использования вакцины в качестве неспецифического иммуномодулятора, а повышение уровня цитокинов – показатель адъювантной активности 1-гидроксигерматранила цитрата.

Германийорганические соединения также нашли применение и в косметологии. Хотя спектр химических пилингов, применяемых врачами дерматокосметологами, огромен, однако поиск высокоэффективных препаратов, которые позволяли бы достичь выраженных клинических эффектов при отсутствии периода реабилитации пациентов, по-прежнему актуален. Дана оценка [35] эффективности лактогерманиевого и азелогерманиевого пилинга с гиалуроновой кислотой для коррекции возрастных изменений кожи с помощью комплекса объективных клинико-инструментальных исследований. Установлено, что лактогерманиевый и азелогерманиевый пилинги с гиалуроновой кислотой более эффективно воздействуют на эпидер-

мальные структуры кожи по сравнению с чистой гиалуроновой кислотой: повышают эластичность, стимулируя синтез коллагена и эластина; снижают количество пигмента в коже, регулируя выработку меланина; уменьшают степень эритемы, укрепляя стенку сосудов дермы; регулируют выработку про- и противовоспалительных цитокинов; оказывают эксфолиативное действие на роговой слой эпидермиса. Наблюдается синергетическое воздействие германиевых соединений и гиалуроновой кислоты.

Следует отметить, что подобный эффект наблюдается во всех случаях применения германиевых соединений с биологически активными лигандами. В случае биологически инертных лигандов наблюдается воздействие германия на процессы ПОЛ и АОС в клетках, что обеспечивает интенсификацию выработки энергии в митохондриях.

Кроме того, представлены [36] методы синтеза органических пероксидов кремния и германия, которые могут быть использованы в качестве антипаразитарных препаратов. Метод получения германийорганических пероксидов – реакция галогенгерманов с гидропероксидами в присутствии азотистых оснований:



В качестве оснований используют триэтиламин и аммиак. Реакцию проводят в эфире или пентане при охлаждении. Этим методом получены моно-, ди-, три- и тетразамещенные германийорганические пероксиды [37].

## 2. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

Осуществлен синтез молекулярных комплексов диоксида германия с диантипирилметаном (Dam), *N,N'*-дифенилгуанидином (Dphg), никотиновой кислотой (Nic), никотиномидом (Nad), изониазидом (Ind) в различных органических растворителях [38]. Комплексы были изучены методами элементного и рентгенофазового анализа, термогравиметрии и ИК спектроскопии. Установлено, что в полученных соединениях координация лигандов происходит за счет неподеленной электронной пары атома азота гетероцикла и вакансии на d-ор-

битали германия. Предложены схемы строения комплексов. Показана их высокая антигипоксическая, гепатопротекторная, антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность.

Метод [39] введения внешнесферного лиганда оказался успешным в случае высокорастворимых оксиэтилдендифосфонато- и бисцитратогерманатов [40]. Синтез [39] соединения  $(\text{HDam})_2[\text{Ge}_2(\text{m-L})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  осуществляли поэтапно. Сначала готовили 0.02 М водный раствор тартратогерманиевой кислоты. Для этого к диоксиду германия добавляли D-винную кислоту, кипятили при постоянном перемешивании до полного растворения реагентов и упаривали на водяной бане. На следующем этапе к полученному раствору тартратогерманиевой кислоты добавляли Dam и оставляли на водяной бане. Через 1 сут при комнатной температуре выпадали кристаллы.

При синтезе [41] комплекса дифенилгуанидиния с цитратом германия  $(\text{HDphg})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$  к нагретому до 70–80°C разбавленному раствору комплексной бисцитратогерманиевой кислоты, полученной взаимодействием диоксида германия и моногидрата лимонной кислоты  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , при кипячении добавляли Dphg и перемешивали до полного растворения. На примере рассмотренных комплексов удалось установить, что при замене внешнесферного органического катиона координационное число атома Ge(IV), равное 6, сохраняется, но происходят изменения в структуре аниона.

Можно утверждать, что состав и структура комплексов германия (IV) напрямую зависят не столько от того, к какому классу соединений относится лиганд (гидроксикарбоновая кислота или комплексон), сколько от строения конкретного лиганда.

Доказан [42] факт ступенчатого комплексообразования германия (IV) с винной, лимонной и ксиларовой кислотой и отсутствие тенденции к какому-либо определенному преимущественному составу комплексов. Показано, что состав соответствующих комплексов германия в большинстве случаев зависит от конкретных условий их образования, в частности, от соотношения концентраций реагирующих веществ.

Ранее [43] были исследованы структуры  $\text{H}_4\text{Cit}$  и ее моногидрата с помощью метода терагерцо-

вой спектроскопии (электромагнитный спектр между инфракрасным и радиодиапазоном). С некоторым приближением был установлен ряд силы комплексообразователей для кислот различного строения, основности и дентатности в отношении ионов металлов (для первой ступени комплексообразования, т.е. для монолигандных комплексов): этилендиаминтетрауксусная > нитрилтриуксусная > лимонная > яблочная > винная > щавелевая > малоновая > янтарная > фумаровая > жирные кислоты алифатического ряда  $\approx$  гликолевая  $\approx$  молочная кислота. Из приведенного ряда следует, что гидроксикарбоновые кислоты можно отнести к соединениям с высокой комплексообразующей способностью, особенно в полностью депротонированных формах.

Специфика гидроксикарбоновых кислот проявляется не только в значительном разнообразии моноядерных и полиядерных структур различных типов металлокомплексов, выделенных в твердом виде, но и в существовании их в водных растворах в широком диапазоне pH. Установлено, что комплексообразование с  $\text{GeO}_2$  приводит к значительному понижению pH раствора, что свидетельствует об образовании кислот, более сильных, чем исходная метагерманиевая и соответствующая органическая гидроксикислота. Однако данные о составе комплексов, существующих в растворе, полученные разными авторами, во многих случаях противоречивы.

Несмотря на разнообразие форм комплексов, находящихся в растворе, при образовании кристаллов в твердую фазу может переходить только один из них. При этом комплексное соединение претерпевает искажение своей геометрии в соответствии с требованиями плотнейшей упаковки в кристаллической решетке. Поэтому, помимо синтеза, возникает проблема выделения координационных соединений в твердом виде и определение их свойств, структуры, а также возможных областей практического использования. Применительно к германию это особенно актуально, если учесть, что многие из его координационных соединений с биолигандами характеризуются широким спектром биологической активности [42].

Следует отметить, что выделение кристаллов комплексных цитрато-, тартрато- и ксиларатогер-

манатных (IV) кислот, существующих в водном растворе, долгие годы представляло проблему в связи с высокой растворимостью последних. Выделение в виде кристаллов было необходимо для выявления особенностей их формирования в зависимости от лиганда, способа получения, растворителя, для изучения физико-химических и других важных для практического применения свойств.

Решение вышеуказанной проблемы было предложено в последние десятилетия в результате систематических исследований [44, 23].

В соответствии с разработанными методиками синтеза из систем  $\text{GeO}_2\text{--H}_4\text{Cit}\text{--экзо-лиганд (L)--H}_2\text{O}$  в твердом виде выделены комплексные соединения германия (IV) **1–8** ( $\text{L}$  = никотиновая кислота **Nic 1**, амид никотиновой кислоты **Nad 2**, гидразид изоникотиновой кислоты **Ind 3**, цитозин **Ctz 4**, дифенилгуанидин **Dphg 5**, имидазол **Im 6**, пирацетам **Pam 7**, диантипирилметан **Dam 8**).

По результатам элементного анализа установлено, что во всех комплексах реализуется мольное соотношение  $\text{Ge--цитрат--L} = 1:2:2$ . Индивидуальность и чистота полученных соединений **1–6, 8** подтверждена рентгенофазовым анализом. Комплекс **7** – рентгеноаморфный, остальные – кристаллические с индивидуальным набором межплоскостных расстояний. Примеси исходных веществ не обнаружены.

Комплексы **1–8** относятся к катион-анионному типу и состоят из протонированной формы *экзо*-лиганда и комплексного германийсодержащего аниона, что свидетельствует о способности последнего к распознаванию и связыванию органических молекул в соответствии с рис. 4.

Разработаны [45] два новых эффективных способа синтеза рацемических кремний- и германийсодержащих  $\alpha$ -аминокислот, формулы типа  $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{EIR}_3)\text{COOH}$  ( $\text{E} = \text{Si, Ge}$ ;  $\text{R} = \text{organyl}$ ), начиная с 3,6-дизтокси-2,5-дигидропиразина. Рацемические кремний и германийсодержащие  $\alpha$ -аминокислоты синтезируются в виде: 1) *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)\text{COOH}$ , *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{GeMe}_3)\text{COOH}$ , *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Ph})\text{COOH}$ , *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{GeMe}_2\text{Ph})\text{COOH}$ ; 2) *rac*- $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{CH--CH}_2)\text{COOH}$ . Эти соединения ис-

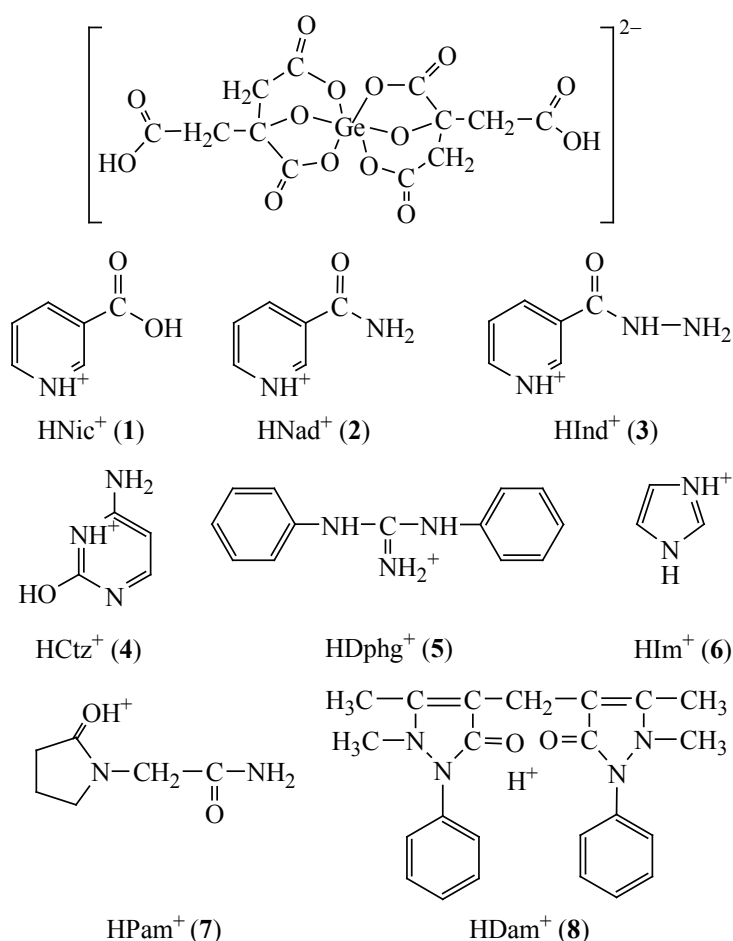


Рис 4. Схема строения бисцитратогерманатного аниона и протонированных экзо-лигандов в комплексах 1–8

следовали *in vitro* в функциональном анализе с использованием рекомбинантной клеточной линии, экспрессирующей человеческий рецептор GnRH (агонист Triptorelin). Соединения проявили себя как средне-сильные антагонисты GnRH, причем антагонистическая активность этих 3 аналогов C/Si/Ge сходна.

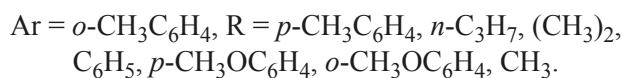
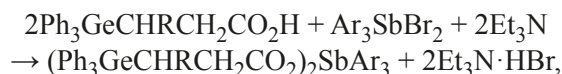
Синтезирована [46] серия диорганотинных дикарбоксилатов общей формулой  $(\text{CH}_3)_2\text{Sn} \cdot (\text{OCOCHR}^3\text{CHR}^2\text{GeR}^1)_2$ , где  $\text{R}^1 = (\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ,  $(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ . Соединения были синтезированы по реакции диметилоксида олова с германийзамещенной пропионовой кислотой в молярном соотношении 1:2 в толуоле. Доказано, что все соединения обладают антибактериальной активностью *in vitro*.

Синтезирована [47] и охарактеризована новая серия биметаллических (Ge и Sb) соединений с

помощью элементного анализа, ИК-Фурье, многоядерной ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Соединения были подвергнуты скринингу в отношении различных патогенов и проявили антибактериальную и противогрибковую активность.

Соединения получали реакцией  $\text{Ar}_3\text{SbBr}_2$  с эквивалентом трифенилгермилпропионовой кислоты в присутствии триэтиламина в качестве акцептора галогеноводорода в толуоле. Реакция протекала в мягких условиях по уравнению:



Выход составлял 63–85%. Все соединения представляли собой белые порошки. Они легко растворимы в органических растворителях, на-

пример, бензоле, дихлорметане, хлороформе и диметилсульфоксиде.

Позже [48] синтезированы ди- и триорганотинные (IV) соединения, содержащие германий, с общей формулой  $R_{4-n}SnL_n$  (синтезированы по реакции 3-трифенилгерманил-3,3-диметилпропионовой кислоты с оксидами оловоорганических соединений (IV) и хлорида оловоорганических соединений (IV) в молярном соотношении 2:1 и 1:1 соответственно, где  $R = CH_3, C_2H_5, n-C_4H_9, n-C_8H_{17}$  и  $C_6H_5$ ,  $n = 1$  или  $2$  и  $L =$  анион трифенилгерманиловой кислоты ( $GeC_{23}H_{23}O^{-2}$ ). Все синтезированные соединения были протестированы *in vitro* в отношении ряда микроорганизмов для оценки их биоцидных свойств. и оказались более эффективными, по сравнению с синтезированными ранее.

Синтезированные производные оловоорганического соединения (IV), содержащие германий, были подвергнуты скринингу в отношении различных штаммов грибов, таких как *Trichophyton longifusus*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum canis*, *Fusarium solani* и *Candida glabrata*. Установлено, что производные, содержащие германий, активны в отношении всех протестированных грибов, кроме *Candida albicans*.

Синтезированы [49] пентакоординированные соединения германия, содержащие фосфонильную группу, которые были получены реакцией сесквиоксидов германия с диэтиловым  $N,N$ -бис(2-гидроксиэтил)аминометилфосфонатом с хорошим выходом (72–94%).

Сделано предположение [50] о том, что включение двух фрагментов пентакоординированного германия и аминофосфоновой кислоты в одну структурную единицу может дать синергетический эффект активности такого соединения в отношении бактерий.

## ВЫВОДЫ

Анализ представленных данных по биологической активности координационных соединений германия показал, что в случае биологически инертных лигандов основное действие германия обусловлено его антиоксидантными свойствами. Снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления находит отражение в

низкой интенсивности ПОЛ. Предотвращая активацию ПОЛ, координационное соединение германия способствует сохранению функционального состояния митохондрий, что находит отражение в сохранении митохондрий. Протекторные свойства, по-видимому, обусловлены его способностью активировать НАД-зависимые дегидрогеназы, а повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ активирует энергетические процессы в клетке, в результате чего повышается устойчивость организма к изменяющимся условиям внешней среды. Кроме того, доказано также и действие германия на ионы водорода, что обусловлено формой нахождения германия в виде сесквиоксида  $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH)_n$ . Эта форма придаёт соединению доставлять кислород в любую точку организма и обеспечивать его взаимодействие с ионами водорода. Таким образом, беспрепятственная транспортировка кислорода в тканях – гарантия нормального функционирования всех систем организма.

Комплексные соединения германия с биологически активными лигандами проявляют синергетический эффект, при котором взаимно усиливается как биологическая активность германия, так и лигандов. Кроме того, германий в комплексных соединениях с оксиэтилидендифосфоновой кислотой ускоряет фармакокинетику координационного соединения оксида германия с никотиновой кислотой. Этот эффект может быть использован при разработке препаратов для рациональной фармакотерапии.

Следует отметить также синергетическое влияние германия и меди в биметаллическом разнолигандном комплексе на АОС, что, в конечном итоге, обеспечивает защиту от нарушения функций мембран гепатоцитов, а, следовательно, и уменьшение токсического влияния гепатотоксиканта на печень.

Среди методов синтеза биологически активных координационных соединений германия наиболее широкое распространение получили методы прямого взаимодействия диоксида или тетрахлорида германия с органическими лигандами в водных или смешанных растворителях. Выделение полученных соединений проводили в основном выпариванием растворителя при пониженном давлении, а очистку – перекристаллизацией.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эмсли Д. *Элементы*. М.: Мир, **1993**.
2. Asai K. Пат. 46-2964 (**1971**). Япония.
3. Asai K. Пат. 60-41472 (**1985**). Япония.
4. Asai K. Пат. 59-25677 (**1984**). Япония.
5. Aso H., Suzuki F., Ebina T., Ishida N. *J. Biol. Response Mod.* **1989**, 8, 180–189.
6. Unakar N.J., Tsui J., Johnson M. *Curr. Eye Res.* **1997**, 16, 832–837. doi 10.1016/s0014-4835(05)80035-1
7. Тимчишин О.Л., Кресюн В.Й., Годован В.В. *Досягнення біології та медицини*. **2011**, 2, 64–69. doi 10.17816/KMJ1905
8. Амбросов И.В., Алешин С.В., Алимбарова Л.М., Матело С.К., Шохин И.Е. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. **2015**, 2, 144–152.
9. Asbury R.F., Snaa M.D., Harris L., Zaentz S., Haller D. *Am. J. Clin. Oncol.* **1994**, 17, 166–169. doi 10.1097/00000421-199404000-00016
10. *Экологическая геохимия элементов*. Книга 3. М.: Недра, **1994**.
11. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины и микроэлементы*. М.: **2003**.
12. Галченко В.М., Бывальцева С.Ю., Галченко Л.И., Федотова М.В. *Пародонтология*. **2017**, 22, 89–92.
13. Dolaychuk O.P., Fedoruk R.S., Kovalchuk I.I., Kropyvka S.Y. *Біологія тварин*. **2015**, 17, 50–56. doi 10.15407/animbiol17.02.050
14. Choi S., Oh C., Han J., Park J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1654–1656. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.069
15. Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Мионов В.Ф. *Биологическая активность соединений германия*. Рига: Знание, **1990**.
16. Mariusz K. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2008**, 38, 84–92. doi 10.1080/10408340701804459
17. Lukevics E., Ignatovich L. *Appl. Organomet. Chem.* **1992**, 6, 113–126. doi 10.1002/aoc.590060204
18. Алешин С.В., Амбросов И.В., Матело С.К., Шохин И.Е. *Сорбционные и хроматографические процессы*. **2016**, 16, 93–99.
19. Исаев А.Д. Пат. 2487878 (**2006**). РФ.
20. Zhang Ch.L., Li T.H., Niu Sh.H., Wang R.F., Fu Zh.L., Guo F.Q., Yang M. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2009**, 8, doi 10.1155/2009/908625
21. Zhang L.H., Kamanna V.S., Ganji S.H. *J. Lipid. Res.* **2012**, 53, 941–950.
22. Song W.L., FitzGerald G.A. *J. Lipid. Res.* **2013**, 54, 2586–2594. doi 10.1194/jlr.R040592
23. Ніженковська І.В., Нароха В.П., Кузнецова О.В., Брюзгіна Т.С., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. **2015**, 1, 68–75.
24. Asai K. *Miracle Cure*. Tokyo: Japan Publications. **1980**.
25. Ревина А.А. Пат. 2322327 (**2007**). РФ.
26. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. *Хим. фарм. ж.* **2012**, 46, 3–6. doi 10.30906/0023-1134-2012-46-11-3-6
27. Кадомцева А.В., Жданович И.В., Пискунова М.С., Линева А.Н., Новикова А.Н., Логинов П.А. *Токсикологический вестник*. **2019**, 2, 16–21.
28. Шемонаева Е.Ф., Кресюн В.И. Видавская А.Г., Сейфуллина И.И. *Современные тенденции развития науки и технологий*. **2016**, 9, 59–62.
29. Тымчишин О.Л. *Казанский мед. ж.* **2013**, 94, 628–632.
30. Ле Ньят Тхюи Занг, Барышок В.П., Воронков М.Г. *Бутлеров. сооб.* **2013**, 36, 57–59.
31. Воронков М.Г., Абзаева К.А., Федорин А.Ю. *Генезис и эволюция химии органических соединений германия, олова и свинца*. Новосибирск: Гео, **2012**.
32. Зайцева Е.А., Тройнич Я.Н., Лебединская О.В., Ляшенко В.А., Ахматова Н.К. *Медицинская иммунология*. **2015**, 17, 388–389.
33. Лаврентьева И.Н., Семенов А.В., Амбросов И.В., Матело С.К., Агрба В.З., Карал-оглы Д.Д. *Медицинская иммунология*. **2015**, 17, 403.
34. Ляшенко В.А., Ахматова Э.А., Зайцева Е.А., Ахматова Н.К., Лебединская О.В., Краснопоршина Л.И. *Медицинская иммунология*. **2015**, 17, 405.
35. Уколова Н.Ю., Суркичин С.И., Матело С.К., Исаев А.Д., Амбросов И.В., Дирш А.В., Косткина Е.А. *Клиническая дерматология и венерология*. **2017**, 1, 49–56.
36. Терентьев А.О., Платонов М.М., Левицкий Д.О., Дембицкий В. М. *Усп. хим.* **2011**, 80, 843–864. doi 10.1070/RC2011v080n09ABEH004189
37. Случевская Н.П., Яблоков В.А., Яблокова Н.В., Александров Ю.А. *ЖОХ*. **1976**, 46, 2724–2727.
38. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Христова Н.М., Чебаненко Е.А. *Вісник ОНУ. Хімія*. **2017**, 21, 18–28.
39. Марцинко Е. Э., Сейфуллина И. И., Миначева Л. Х. *ЖНХ*. **2008**, 53, 1814–1822.
40. Сейфуллина И.И., Песарогло Л.Г., Миначева Л.Х. *ЖНХ*. **2006**, 51, 2010–2017.
41. Сейфуллина И.И., Песарогло А.Г., Марцинко Е.Э. *ЖНХ*. **2007**, 52, 550–555.

42. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э. *Координационные соединения германия(IV) с анионами лимонной, винной и ксиларовой кислот.* Одесса: Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова. **2015**, 99–133.
43. King M.D., Davis E.A., Smith T.M. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 11039–11044. doi 10.1021/jp204750v
44. Варбанець О.І., Годован В.В., Марцинко О.Е. *Одеський мед. ж.* **2012**, *4*, 15–18. doi 10.18524/2304-0947.2016.3(59).79565
45. Merget M., Günther K., Bernd M., Günther E., Tacke R. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *628*, 183–194. doi 10.1016/S0022-328X(01)00783-5
46. Choudhary M.A., Mazhar M., Ali S., Song X., Eng G. *Metal-Based Drugs*. **2016**, *8*, 275–228. doi 10.1155/MBD.2002.275
47. Kaleem K.M., Mazhar M., Sarim D., Khadija S., Farnaz M. *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 345–354.
48. Kaleem K.M., Mazhar M., Saqib A., Sarim D. *Turk. J. Chem.* **2010**, *34*, 387–398. doi 10.3906/kim-0904-10
49. Chen R., Liu L., Zhang Z. *Heteroat. Chem.* **1997**, *6*, 503–506. doi 10.1002/hc.520060603
50. Huang J., Chen R. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 480–492. doi 10.1002/1098-1071(2000)11:7<480::AID-HC6>3.0.CO;2-J

# Biologically Active Coordination Compounds of Germanium, Synthesis and Physico-chemical Properties

A. V. Kadomtseva<sup>a, \*</sup>, G. M. Mochalov<sup>b</sup>, and O. V. Kusina<sup>b</sup>

<sup>a</sup> "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
pl. Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

\*e-mail: kadomtseva@pimunn.ru

<sup>b</sup> Nizhny Novgorod State Technical University named after R.E. Alekseev,  
ul. Minina, 24, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Received February 25, 2021; revised March 12, 2021; accepted March 14, 2021

A promising area of modern coordination and supramolecular chemistry is the synthesis of biologically active compounds of germanium and the creation on their basis of effective drugs, biomaterials, enzyme modulators. The review is devoted to biologically active compounds of germanium (IV) and contributes to the solution of problems of synthesis, physicochemical analysis and prediction of the biological activity of complex germanium compounds with a wide spectrum of action. The features of the coordination and chemical properties of organic acids and amino acids in the processes of complexation with germanium dioxide and chloride are demonstrated. The literature data on the conditions of the complexation reaction, on the crystal and supramolecular structure of germanium (IV) complex compounds, geometry of germanium coordination polyhedra, types of hydrogen bonds, topology of coordination shells, pharmacological and biological properties of a number of compounds are considered.

**Keywords:** coordination compounds of germanium with bioligands, synthesis, analysis, physicochemical and pharmacological properties, mechanism of action, preclinical and toxicological studies, complexation

## СИНТЕЗ НОВОГО 10,11-ДИДЕГИДРОАНАЛОГА ЭПОТИЛОНА D

© 2021 г. Р. Ф. Валеев, Г. Р. Сунагатуллина, В. В. Лоза, А. Н. Лобов, М. С. Мифтахов\*

*Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71  
\*e-mail: tsynth@anrb.ru*

Поступила в редакцию 29.12.2020 г.  
После доработки 11.01.2021 г.  
Принята к публикации 13.01.2021 г.

Синтезирован хиральный 10,11-дидегидроаналог эпотилона D с изостерическим замещением на участке  $C^{15}-C^3$  природных эпотилонов.

**Ключевые слова:** эпотилон D, аналоги, синтез, источники хиральности, *R*-(–)-карвон, *R*-(–)-пантолактон, *S*-(+)-оксазолидин-2-он Эванса, межмолекулярная этерификация, реагенты Ямагучи и Мукаяма, метатезисное циклозамыкание, реагент Граббса

**DOI:** 10.31857/S0514749221060033

### ВВЕДЕНИЕ

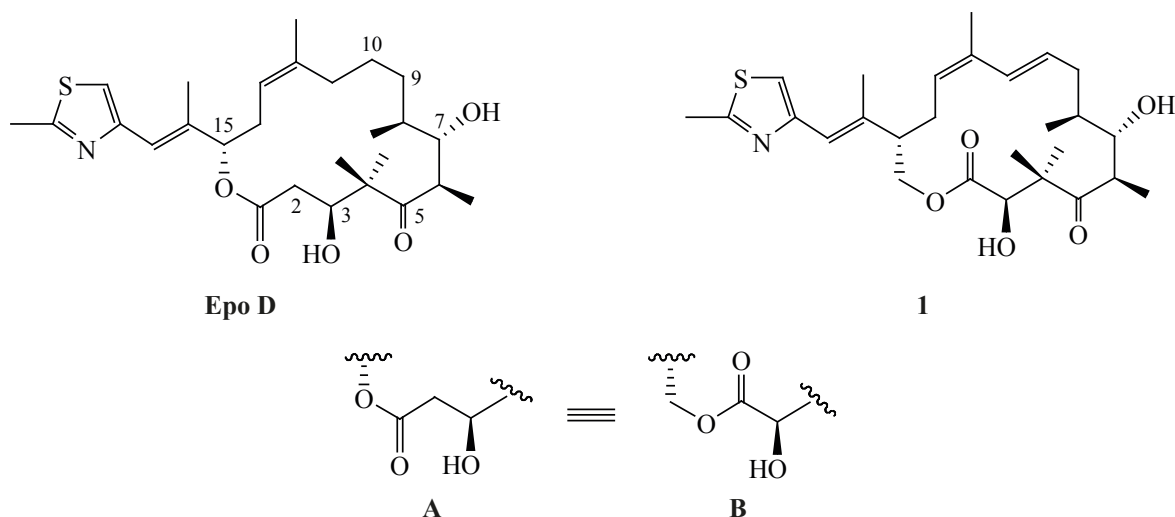
Эпотилоны (Еро) – таксолподобного действия макролиды – представляют интерес в качестве основы (scaffold) в дизайне и синтезе новых структур с высокой противоопухолевой активностью [1, 2]. Основная задача таких исследований – получение метаболически и химически более устойчивых и более активных аналогов по сравнению с природными Еро. К настоящему времени изучено влияние на биологическую активность таких структурных модификаций как замена тиазольной части на ароматические фрагменты, функционализация  $C^{11}-C^{12}$ -двойной связи, вариации с заместителями в боковой цепи при  $C^5$ , расширение макроцикла, замена лактонной функции на лактамную и др. [3–6].

Из числа исследуемых в настоящее время Еро полусинтетический лактам Еро В ixabepilone разрешен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2007 г. и применяется для лечения агрессивных и невосприимчивых форм метастатического рака молочной железы [7].

Целью данной работы было получение нового «глубоко» модифицированного диенового аналога Еро D **1**, в котором  $C^3-C^{15}$ -фрагмент **A** природного Еро D заменен на изостерный фрагмент **B** (рис. 1). Полагаем, что преобразование  $C^{15}$ -аллилово-спиртового фрагмента **A** в Еро D на гомоаллиловую группу в соединении **1** приведет к заметному увеличению химической устойчивости последнего. Кроме того, наличие в структуре **1**  $\Delta^{10,11}$ -двойной связи, как и в Еро 190, приведет к увеличению противоопухолевой активности [8].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основу синтеза принят линейный подход, предполагающий поэтапное сочетание отдельно приготовленных хиральных субъединиц, которые были синтезированы по ранее разработанным схемам из коммерчески доступных *R*-(–)-карвона, *R*-(–)-пантолактона,  $\gamma$ -бутиролактона и *S*-(+)-оксазолидин-2-она Эванса при построении хирального Ме-содержащего центра в данном блоке. На завершающей стадии синтеза **1** планировали использовать технологию Ru-катализируемого


 Модифицирование на участке C<sup>3</sup>–C<sup>15</sup> природного Epo D

метатезисного циклозамыкания (RCM) [9, 10] ациклического предшественника **1** (схема 1).

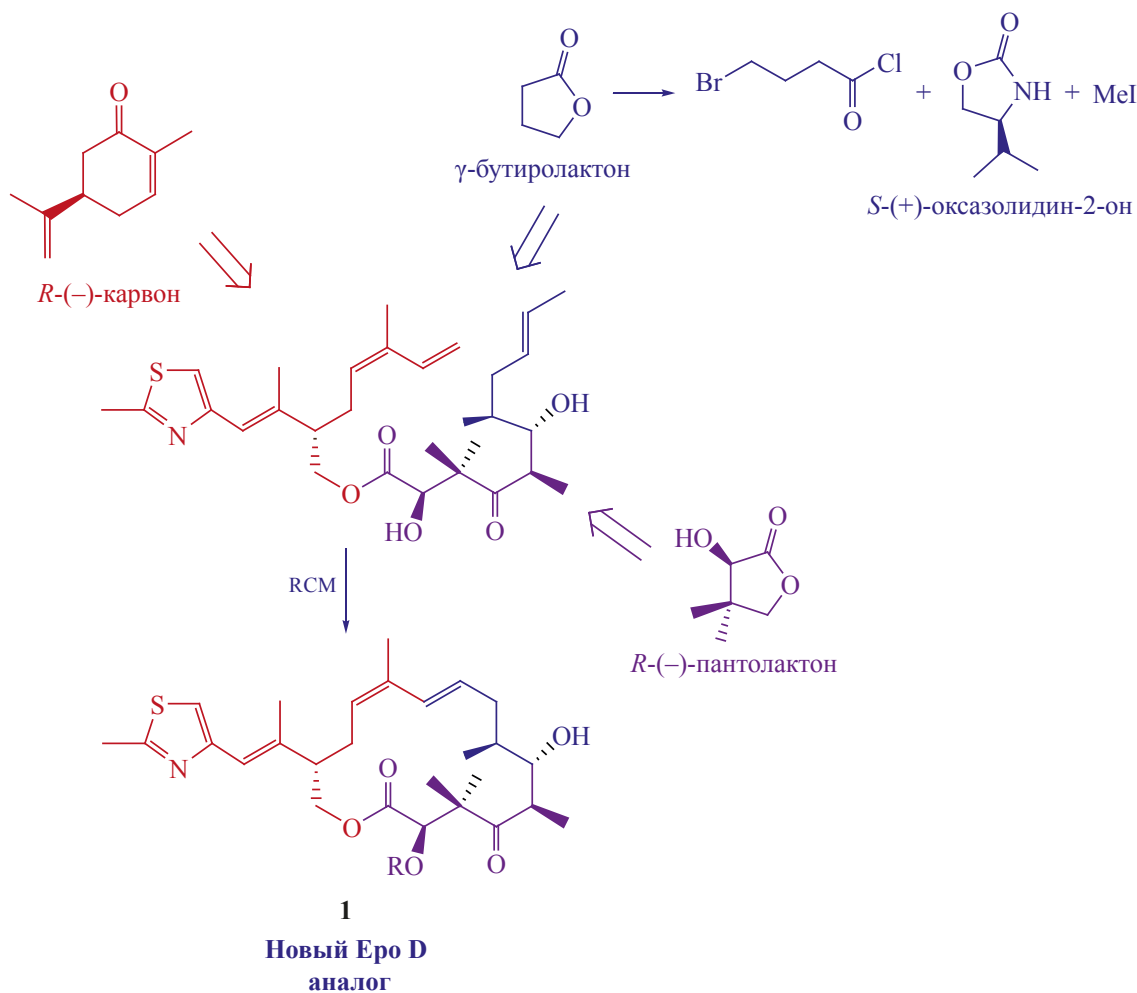
Блок **5**, предназначенный для использования при построении верхней полусферы **1**, синтезировали из *R*-карвона (схема 2) через ациклическое моно TBS-производное соответствующего диола – спирт **2**. 12-Стадийный синтез спирта **2**, описанный нами ранее [11], был улучшен и число стадий сокращено до 10 [12]. Блок **2** привлекателен прежде всего тем, что содержит стереохимически чистую «происшедшую» из *R*-карвона тризамещенную *Z*-двойную связь Epo. Далее на пути к соединению **5** тиазолсодержащий спирт **2** ввели в реакцию ТЕМРО-катализируемого окисления PhI(OAc)<sub>2</sub> [13] и с высоким выходом получили альдегид **3**. Осуществить метилирование альдегида **3** *in situ* генерируемым метилентрифенилфосфораном не удалось. При этом выход соединения **4** был крайне низким, основным продуктом реакции была низкополярная смолообразная масса (предположительно промежуточные бетаины). Напротив, желаемый триен **5** был получен с хорошим выходом в условиях олефинирования по Джулиа–Кочински [14]. Снятие TBDPS-защитной группы в соединении **4** гладко протекает в системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH–*p*-TSAcat и приводит к одному из ключевых блоков **5**.

Блок **6** для нижней полусферы **1** синтезировали из *R*-(–)-пантолактона (схема 3) [15]. Также в наших предыдущих публикациях были приведены результаты альдольной конденсации кетона **6**

и альдегида **7** [16] с получением соединения **8**. В свою очередь использованный в той реакции блок **7** синтезировали по методу асимметрического алкилирования Эванса с участием 4-бромбутироилхлорида и MeI [17, 18]. Дальнейшее продвижение от соединения **8** к соединению **12** включало стадии блокировки свободной гидроксильной группы **8** в виде TES-эфира **9** и стадию олефинирования **9** по Джулиа–Кочински с ацетальдегидом. В отличие от терминальных, полученный «внутренний» *E*-алкен, согласно [19, 20], должен быть менее подверженным изомеризации и ациклической полимеризации в условиях метатезиса. Переход соединений **10**→**11**→**12** был выполнен без сложностей по известным методикам и кислота **12** была введена в следующую стадию межмолекулярной этерификации.

Полученные спирт **5** и кислота **12** были испытаны в стандартных условиях межмолекулярной этерификации по Ямагучи [21]. Для активации вначале кислоту **12** обработкой 1,4,6-трихлорбензоилхлоридом в ТГФ в присутствии Et<sub>3</sub>N превращали в смешанный ангидрид, в массу при перемешивании добавляли спирт **5** и затем в течение 5 ч прикапывали раствор 0.25 экв 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) в ТГФ. При этом по ТСХ наблюдали образование двух соединений, которые были выделены колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>. Минорный продукт (~7%) по структуре соответствовал образцу соединения **14**, полученного ацилированием спирта **12** трихлорбензоилхлори-

Схема 1



дом в стандартных условиях (схема 4). Выход основного продукта **13** был на уровне 21%.

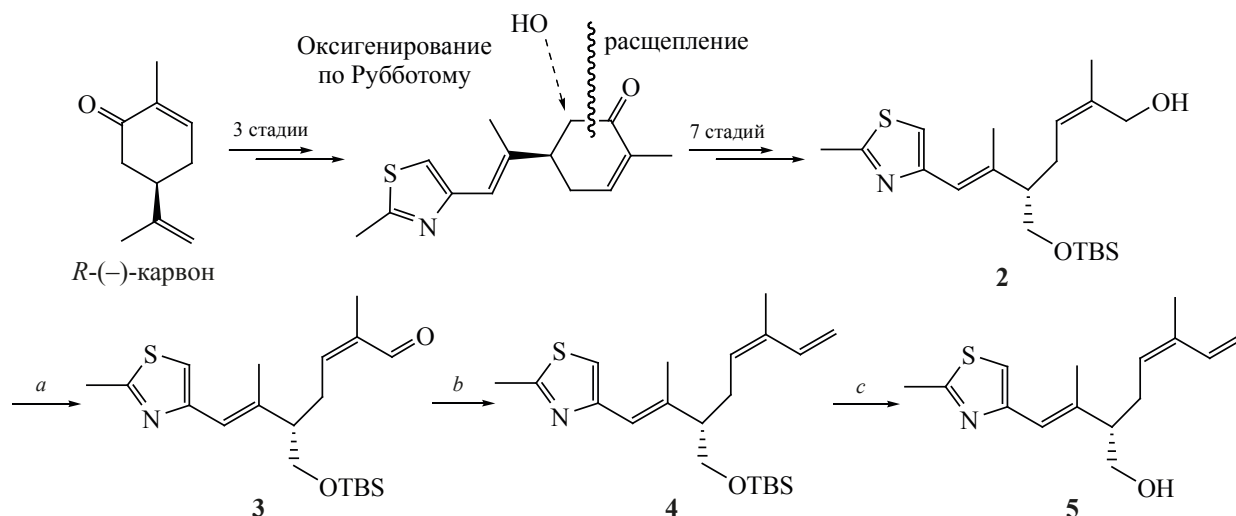
Для удобства восприятия структурная формула **13** и данные спектров приведены ниже в табл. 1.

Касательно «происхождения» соединения **14** (схема 5) отметим, что побочный продукт образовался в результате атаки спирта по трихлорбензоильной карбонильной группе в промежуточном смешанном ангидриде **A** (путь *b*). В альтернативном варианте, чтобы исключить нежелательное побочное направление для активации кислотной компоненты **12**, использовали реагент Мукаямы [22]. В этом случае минимизировано образование подобных соединению **14** побочных продуктов взаимодействия спирта с интермедиатом **B** и выход эфира **13** составил 45%.

На следующей стадии полученный по схеме 4 (вариант *a*) блок **13** испытали в ключевой RCM-реакции с использованием Ru-катализатора Граббса II поколения в условиях высокого разбавления (10 ммоль) и после обработки реакционной массы, ожидаемый продукт циклизации соединения **15** выделили с выходом 20% (схема 6).

Однако, согласно спектральным данным, полученное соединение представляло собой смесь двух изомеров в соотношении ~1:1.5 (ЯМР  $^1\text{H}$ ). При этом, вновь образованная 10,11-двойная связь у обоих изомеров была транс-оидной ( $J$  15.5 Гц). К тому же возможная *Z,E*-изомеризация в  $\text{C}^{12}$  центре также исключалась, поскольку в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  обоих изомеров сдвиги  $\text{C}^{12}$ -Me были одинаковыми ( $\delta_{\text{C}^{12}}$  20.50 м.д.). Поэтому возможность образова-

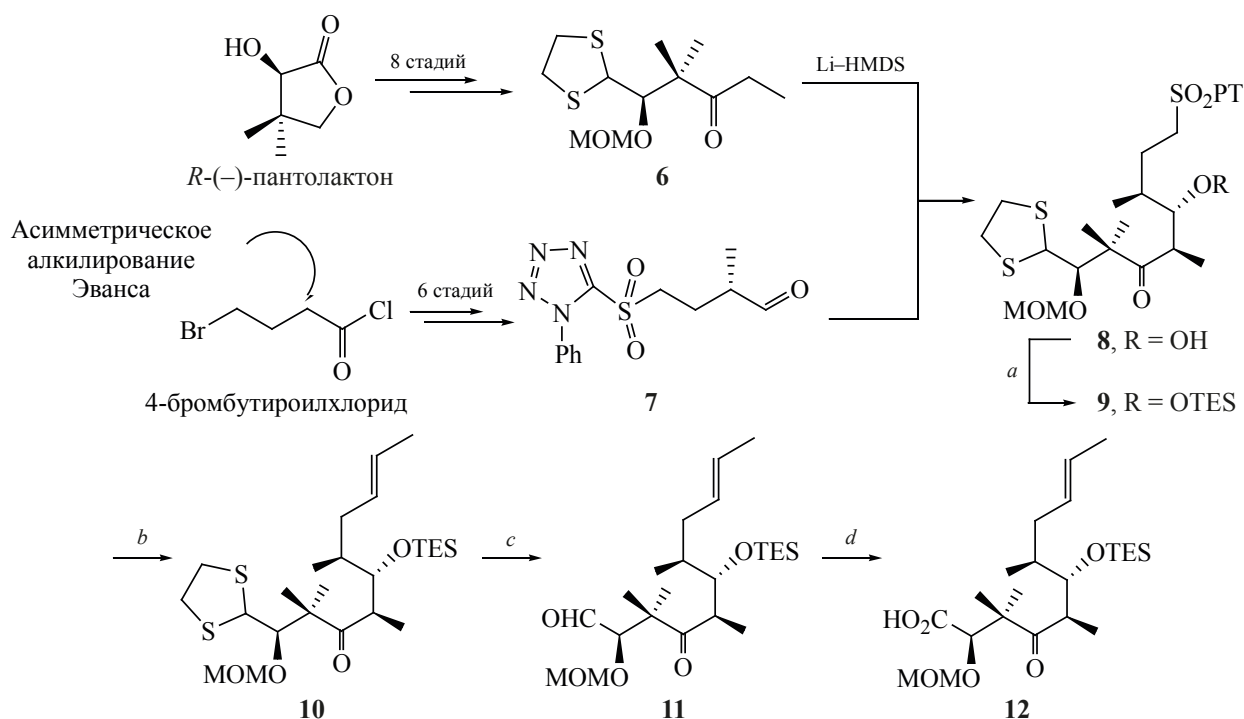
Схема 2



Реагенты и условия: *a*, TEMPO, PhI(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 6 ч, 92%; *b*, MeSO<sub>2</sub>PT, KHMDS, ТГФ, -78°C, 30 мин, 88%; *c*, *p*-TSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (1:1), 20°C, 5 ч, 95%.

TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил, PhI(OAc)<sub>2</sub> – фенилйоддиацетат,  
 MeSO<sub>2</sub>PT – 5-(метилсульфонил)-1-фенил-1*H*-тетразол,  
 KHMDS – гексаметилдисилазид калия.

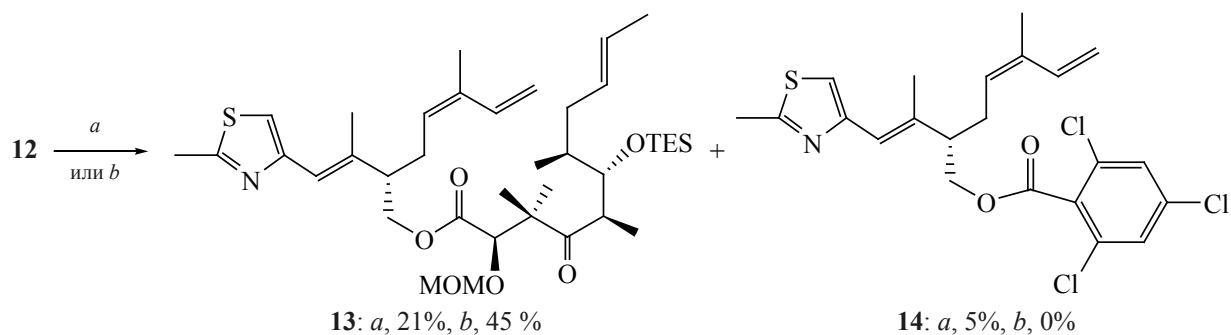
Схема 3



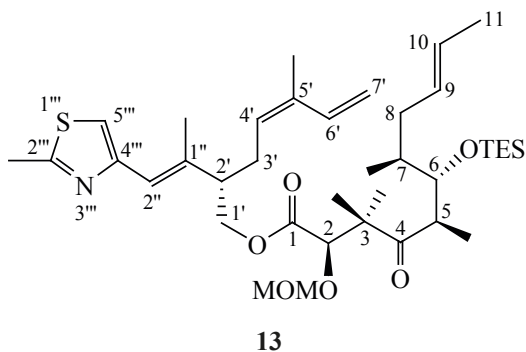
Реагенты и условия: *a*, Et<sub>3</sub>SiOTf, 2,6-лутидин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0–5°C, 20 мин, 77%; *b*, KHMDS, -78°C, ТГФ, 10 мин, затем CH<sub>3</sub>CHO, -78°C, 20 мин, 83%; *c*, CaCO<sub>3</sub>, MeI, Me<sub>2</sub>CO-H<sub>2</sub>O (4:1), 50–60°C, 72 ч, 69% за две стадии; *d*, 2,3-диметилбутен-2, NaClO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, *t*-BuOH-ТГФ-H<sub>2</sub>O (5:5:1), 16 ч, 20°C, 81%

Et<sub>3</sub>SiOTf – триэтилсилилтрифлат, KHMDS – гексаметилдисилазид калия,  
*t*-BuOH – 2-метилпропанол-2.

Схема 4



Реагенты и условия: *a*, 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, Et<sub>3</sub>N, ТГФ, 20°C, 2 ч, затем 5, DMAP в ТГФ, 5 ч;  
*b*, 2-хлор-1-метилпиридиний иодид, Bu<sub>3</sub>N, ТГФ.

Таблица 1. ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C эфира **13**

| Номер атома                        | <sup>13</sup> C, acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> | <sup>1</sup> H, acetone- <i>d</i> <sub>6</sub>                    |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1                                  | 171.23                                          | —                                                                 |
| 2                                  | 81.20                                           | 4.38 с (1H, 2-H)                                                  |
| 3                                  | 51.69                                           | —                                                                 |
| 3-CH <sub>3</sub>                  | 20.42                                           | 1.16 с (3H, 3-CH <sub>3</sub> )                                   |
| 3-CH <sub>3</sub>                  | 22.70                                           | 1.30с (3H, 3-CH <sub>3</sub> )                                    |
| 4                                  | 216.37                                          | —                                                                 |
| 5                                  | 44.79                                           | 3.26 м (1H, 5-H)                                                  |
| 5-CH <sub>3</sub>                  | 15.60                                           | 1.08 д (3H, <i>J</i> 6.9 Гц, 5-CH <sub>3</sub> ),                 |
| 6                                  | 78.67                                           | 3.86 м (1H, 6-H)                                                  |
| CH <sub>2</sub> OSiEt <sub>3</sub> | 5.91                                            | 0.67 м (6H, SiCH <sub>2</sub> )                                   |
| CH <sub>3</sub> OSiEt <sub>3</sub> | 7.22                                            | 0.99 м (9H, SiCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )                   |
| 7                                  | 38.92                                           | 1.46 м (1H, 7-H)                                                  |
| 7-CH <sub>3</sub>                  | 17.68                                           | 0.89 д (3H, <i>J</i> 6.9 Гц, 7-CH <sub>3</sub> )                  |
| 8                                  | 34.65                                           | 1.76 м (1-H, 8-H <sub>A</sub> )<br>2.20 м (1H, 8-H <sub>B</sub> ) |
| 9                                  | 131.05                                          | 5.40 м (1H, 9-H)                                                  |

Таблица 1. (продолжение).

| Номер атома           | $^{13}\text{C}$ , acetone- $d_6$ | $^1\text{H}$ , acetone- $d_6$                                                                                                   |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10                    | 126.54                           | 5.42 м (1H, 10-H)                                                                                                               |
| 11                    |                                  | 1.63 д (3H, $J$ 4.7 Гц, 11-H)                                                                                                   |
| 7'                    | 114.19                           | 5.10 д (1H, $J_{\text{цис}}$ 10.9 Гц, 7'-H <sub>цис</sub> )<br>5.23 д (1H, $J_{\text{транс}}$ 17.1 Гц, 7'-H <sub>транс</sub> ), |
| 6'                    | 134.18                           | 6.87 д.д (1H, $J$ 17.1, 10.9 Гц, 6'-H)                                                                                          |
| 5'                    |                                  |                                                                                                                                 |
| 5'-CH <sub>3</sub>    | 19.92                            | 1.79 с (3H, 5'-CH <sub>3</sub> )                                                                                                |
| 4'                    | 128.98                           | 5.45 м (1H, 4'-H)                                                                                                               |
| 3'                    | 28.59                            | 2.41 д.т (1H, $J$ 14.6, 8.1, 7.3 Гц, 3'-H)<br>2.52 д.д.д (1H, $J$ 14.6, 7.3, 7.3 Гц, 3'-H)                                      |
| 2'                    | 49.74                            | 2.65 м (1H, 2'-H)                                                                                                               |
| 1'                    | 66.56                            | 4.15 д.д (1H, $J$ 11.0, 6.0 Гц, 1'-H <sub>A</sub> )<br>4.32 д.д (1H, $J$ 11.0, 8.2 Гц, 1'-H <sub>B</sub> )                      |
| OCH <sub>2</sub> O    | 97.56                            | 4.56 м (2H, OCH <sub>2</sub> O)                                                                                                 |
| CH <sub>3</sub> O     | 56.45                            | 3.27 с (3H, CH <sub>3</sub> O)                                                                                                  |
| 2''                   | 122.04                           | 6.37 с (1H, 2''-H)                                                                                                              |
| 1''                   | 139.26                           | —                                                                                                                               |
| 1''-CH <sub>3</sub> O | 15.74                            | 2.11 с (3H, 1''-CH <sub>3</sub> )                                                                                               |
| 1'''                  | —                                | —                                                                                                                               |
| 2'''                  | 164.71                           | —                                                                                                                               |
| 2'''-CH <sub>3</sub>  | 18.93                            | 2.66 с (3H, 2'''-CH <sub>3</sub> )                                                                                              |
| 3'''                  | —                                | —                                                                                                                               |
| 4'''                  | 155.74                           | —                                                                                                                               |
| 5'''                  | 116.58                           | 7.13 с (1H, 5'''-H)                                                                                                             |

<sup>a</sup> Сигналы ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены для образца индивидуального **13**, полученного с использованием реагента Мукаяма (методика для **13**, опыт b)

ния 12-*E*-изомера исключалась, равно, как и изомерии по C<sup>7</sup> центру. Напротив, здесь вполне реальна изомерия по C<sup>3</sup>-центру, этот центр может инвертироваться через енолообразование. Наблюдаемые в спектре значительные различия в сдвигах сигналов C<sup>1'</sup>, C<sup>15</sup>, C<sup>14</sup> могут быть связаны с *транс*-аннулярным влиянием ОМОМ-заместителя в 3 $\alpha$ -эпимере **15b**.

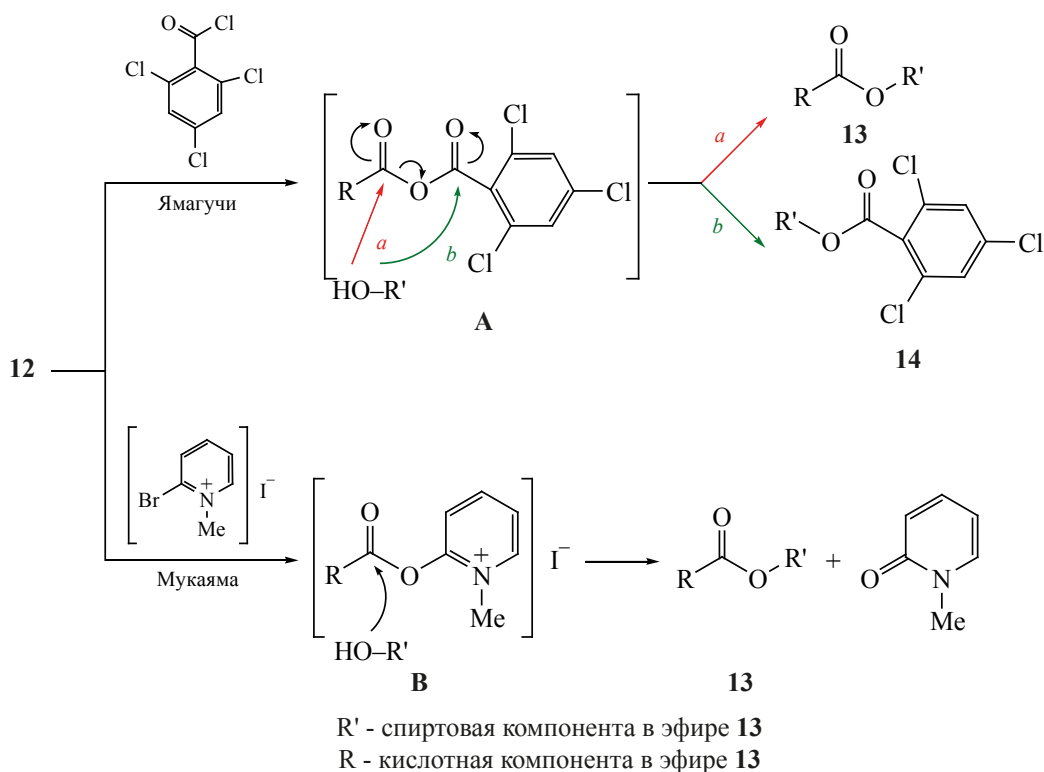
Из-за низких выходов на стадии этерификации по Ямагучи и образования трудноразделимых изо-

мерных соединений **15a**, **b** этот вариант далее не разрабатывался.

Структурные формулы и спектральные данные индивидуального стереоизомера **15a** и его изомера **15b** приведены ниже в табл. 2 и в табл. 3.

Полагая, что в условиях получения соединения **13** по Ямагучи (схема 4, путь *a*), а также в ходе циклизации эфира **13** на катализаторе Граббса вполне возможна эпимеризация в его C<sup>3</sup>-центре, в реакцию был введен образец соединения **13**, полу-

Схема 5

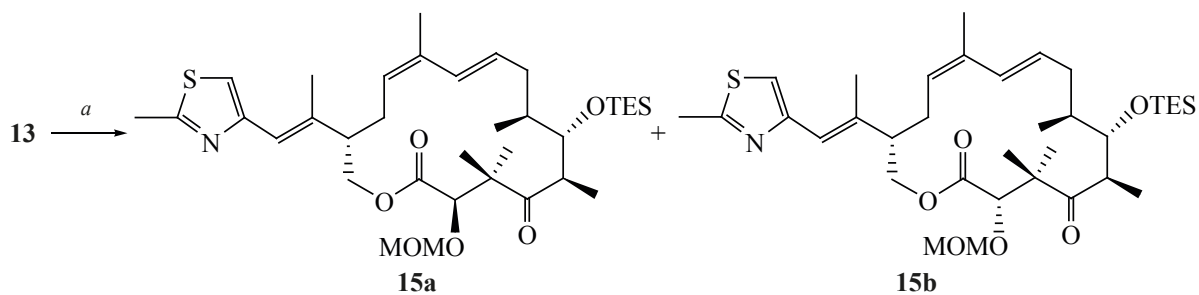


ченный по методу Мукаймы (схема 4, путь *b*), существенно сократив при этом время реакций, как на стадии этерификации, так и на стадии циклизации. В этом случае выход соединений **15** удалось поднять до 45% и получить индивидуальный стереоизомер **15a**. Кислотный гидролиз **15a** привел к соединению **1** с выходом 60% (схема 7).

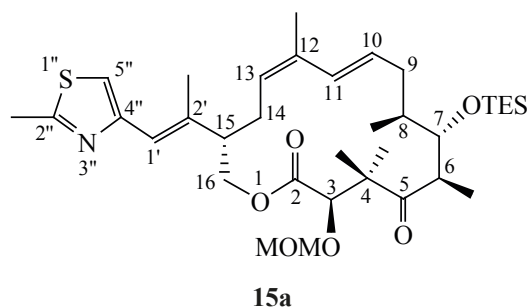
Структурная формула и спектральные данные целевого аналога Еро **1** приведены ниже в табл. 4.

Деблокирование MOM-защитной группы в соединении **1** оказалось затруднительным, несмотря на апробацию ряда методов [23]. Поэтому в биотестировании был испытан MOM-эфир **1**, который проявил умеренную цитотоксичность в отношении испытанных линий раковых клеток (Hek293, SH-SY5Y, MCF-7, A549). Очевидно, наличие MOM-защитной группы в фармакологически значимом C<sup>3</sup>-гидроксиде значительно снижает токсичность. Видимо, предпринятое «глубокое» модифицирование на участке C<sup>15</sup>–C<sup>3</sup> (**A** на **B**, рис.1)

Схема 6



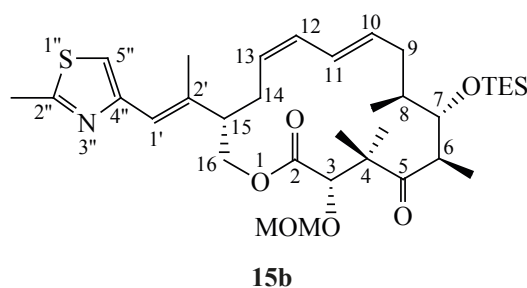
Реагенты и условия: *a*, Граббс II (10 мол %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ммоль), 20°C, 12 ч, 20%.  
 Граббс II – [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилден]дихлор(фенилметилеи)-  
 (трициклогексилфосфин)рутений.

Таблица 2. ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  мажорного изомера **15a**


| Номер атома        | $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ | $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$                                                                                                         |
|--------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                  | —                                 | —                                                                                                                                      |
| 2                  | 170.52                            | —                                                                                                                                      |
| 3                  | 80.00                             | 4.43 c (1H, 3-H)                                                                                                                       |
| 4                  | 51.81                             | —                                                                                                                                      |
| 4-CH <sub>3</sub>  | 20.69                             | 1.08 c (3H, 4-CH <sub>3</sub> )                                                                                                        |
| 4-CH <sub>3</sub>  | 23.10                             | 1.32 c (3H, 4-CH <sub>3</sub> )                                                                                                        |
| 5                  | 216.77                            | —                                                                                                                                      |
| 6                  | 44.26                             | 3.22 м (1H, 6-H)                                                                                                                       |
| 6-CH <sub>3</sub>  | 16.73                             | 1.10 д (3H, $^3J_{6,8}$ 6.8 Гц, 6-CH <sub>3</sub> )                                                                                    |
| 7                  | 78.15                             | 3.85 д.д (1H, $^3J_{7-8}$ 7.7, $^3J_{6-7}$ 1.8 Гц, 7-H)                                                                                |
| 8                  | 39.78                             | 1.44 м (1H, 8-H)                                                                                                                       |
| 8-CH <sub>3</sub>  | 18.25                             | 1.03 д (3H, $^3J_{6,9}$ 6.9 Гц, 8-CH <sub>3</sub> )                                                                                    |
| 9                  | 35.50                             | 2.03 м (1H, 9-H <sub>A</sub> )<br>2.20 м (1H, 9-H <sub>B</sub> )                                                                       |
| 10                 | 129.12                            | 5.74 д.д.д (1H, $^3J_{10-13}$ 15.7, $^3J_{10-9A}$ 10.7, $^3J_{10-9B}$ 4.3 Гц, 10-H)                                                    |
| 11                 | 128.99                            | 6.71 д (1H, $^3J_{11-10}$ 15.7 Гц, 11-H)                                                                                               |
| 12                 | 133.50                            | —                                                                                                                                      |
| 12-CH <sub>3</sub> | 20.50                             | 1.80 c (3H, 12-CH <sub>3</sub> )                                                                                                       |
| 13                 | 126.17                            | 5.36 д.д (1H, $^3J_{13-14B}$ 11.4, $^3J_{13-14A}$ 5.2 Гц, 13-H)                                                                        |
| 14                 | 27.65                             | 2.11 м (1H, 14-H <sub>A</sub> )<br>3.02 д.д.д (1H, $^2J_{14-13}$ 13.6, $^3J_{14B-13}$ 11.4, $^3J_{14B-15}$ 6.1 Гц, 14-H <sub>B</sub> ) |
| 15                 | 48.06                             | 2.34 м (1H, 15-H)                                                                                                                      |
| 16                 | 65.23                             | 4.22 м (2H, 16-H)                                                                                                                      |
| OCH <sub>2</sub> O | 96.90                             | 4.67 c (2H, OCH <sub>2</sub> O)                                                                                                        |
| CH <sub>3</sub> O  | 56.84                             | 3.36 c (3H, CH <sub>3</sub> O)                                                                                                         |
| 1'                 | 120.02                            | 6.38 c (1H, 1'-H)                                                                                                                      |
| 2'                 | 139.86                            | —                                                                                                                                      |

Таблица 2. (продолжение).

| Номер атома                     | $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ | $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$            |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| 3'                              | 17.71                             | 2.09 с (3H, 3'-H)                         |
| 4''                             | 153.04                            | —                                         |
| 5''                             | 115.26                            | 6.90 с (1H, 5''-H)                        |
| ( $\text{CH}_2\text{-SiEt}_3$ ) | 7.07                              | 0.98 м (6H, $\text{CH}_2\text{-SiEt}_3$ ) |
| ( $\text{CH}_3\text{-SiEt}_3$ ) | 5.49                              | 0.64 м (9H, $\text{CH}_3\text{-SiEt}_3$ ) |

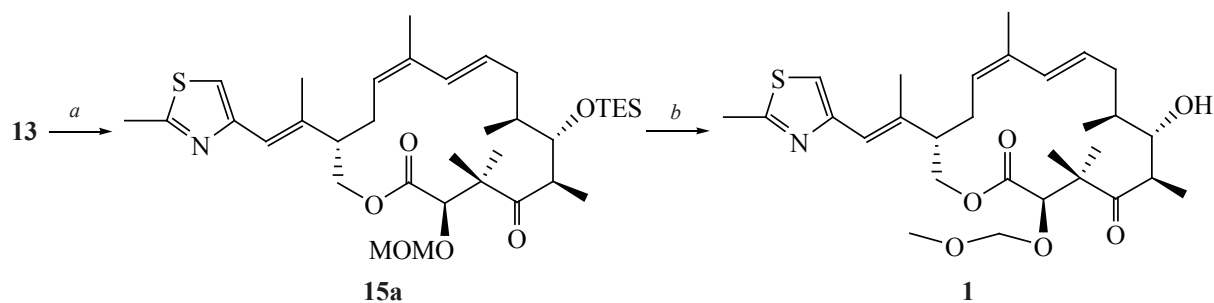
Таблица 3. ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  минорного изомера **15b**

| Номер атома       | $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ | $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                 | —                                 | —                                                                                                |
| 2                 | 170.59                            | —                                                                                                |
| 3                 | 80.28                             | 4.52 с (1H, 3-H)                                                                                 |
| 4                 | 51.45                             | —                                                                                                |
| 4- $\text{CH}_3$  | 20.82                             | 1.14 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ )                                                                   |
| 4- $\text{CH}_3$  | 23.52                             | 1.32 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ )                                                                   |
| 5                 | 217.44                            | —                                                                                                |
| 6                 | 44.78                             | 3.23 м (1H, 6-H)                                                                                 |
| 6- $\text{CH}_3$  | 16.96                             | 1.11 д (3H, $^3J_{6.8}$ Гц, 6- $\text{CH}_3$ )                                                   |
| 7                 | 78.22                             | 3.85 д.д (1H, $^3J_{7.8}$ 7.9, $^3J_{6.7}$ 1.7 Гц, 7-H)                                          |
| 8                 | 39.82                             | 1.48 м (1H, 8-H)                                                                                 |
| 8- $\text{CH}_3$  | 18.31                             | 1.01 д (3H, $^3J_{6.9}$ Гц, 8- $\text{CH}_3$ )                                                   |
| 9                 | 34.46                             | 2.04 м (1H, 9- $\text{H}_\text{A}$ )<br>2.22 м (1H, 9- $\text{H}_\text{B}$ )                     |
| 10                | 129.26                            | 5.79 д.д.д (1H, $^3J_{10-13}$ 15.5, $^3J_{10-9\text{A}}$ 9.3, $^3J_{10-9\text{B}}$ 4.9 Гц, 10-H) |
| 11                | 129.38                            | 6.69 д (1H, $^3J_{11-10}$ 15.7 Гц, 11-H)                                                         |
| 12                | 134.52                            | —                                                                                                |
| 12- $\text{CH}_3$ | 20.50                             | 1.79 с (3H, 12- $\text{CH}_3$ )                                                                  |
| 13                | 124.43                            | 5.35 д.д (1H, $^3J_{13-14\text{B}}$ 9.9, $^3J_{13-14\text{A}}$ 7.1 Гц, 13-H)                     |

Таблица 3. (продолжение).

| Номер атома                   | $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ | $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$                                                                                                                                          |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14                            | 27.39                             | 2.43 м (1H, 14- $\text{H}_\text{A}$ )<br>2.58 м (1H, 14- $\text{H}_\text{B}$ )                                                                                          |
| 15                            | 49.62                             | 2.59 м (1H, 15-H)                                                                                                                                                       |
| 16                            | 65.76                             | 3.97 д.д (1H, $^2J$ 10.7, $^3J_{16\text{A}-15}$ 11.2 Гц, 16- $\text{H}_\text{A}$ )<br>4.37 д.д (1H, $^2J$ 10.7, $^3J_{16\text{B}-15}$ 3.4 Гц, 16- $\text{H}_\text{B}$ ) |
| $\text{OCH}_2\text{O}$        | 97.17                             | 4.73 д (1H, $^2J$ 7.0 Гц, $\text{H}_\text{A}-\text{OCH}_2\text{O}$ )<br>4.78 д (1H, $^2J$ 7.0 Гц, $\text{H}_\text{B}-\text{OCH}_2\text{O}$ )                            |
| $\text{CH}_3\text{O}$         | 56.99                             | 3.42 с (3H, $\text{CH}_3\text{O}$ )                                                                                                                                     |
| 1'                            | 120.04                            | 6.28 с (1H, 1'-H)                                                                                                                                                       |
| 2'                            | 138.83                            | —                                                                                                                                                                       |
| 3'                            | 18.00                             | 2.08 с (3H, 3'-H)                                                                                                                                                       |
| 1''                           | —                                 | —                                                                                                                                                                       |
| 2''                           | 164.52                            | —                                                                                                                                                                       |
| 2''- $\text{CH}_3$            | 19.19                             | 2.71 с (3H, 2''- $\text{CH}_3$ )                                                                                                                                        |
| 3''                           | —                                 | —                                                                                                                                                                       |
| 4''                           | 152.95                            | —                                                                                                                                                                       |
| 5''                           | 115.32                            | 6.90 с (1H, 5''-H)                                                                                                                                                      |
| $(\text{CH}_2-\text{SiEt}_3)$ | 7.10                              | 0.98 м (6H, $\text{CH}_2-\text{SiEt}_3$ )                                                                                                                               |
| $(\text{CH}_3-\text{SiEt}_3)$ | 5.52                              | 0.65 м (9H, $\text{CH}_3-\text{SiEt}_3$ )                                                                                                                               |

Схема 7



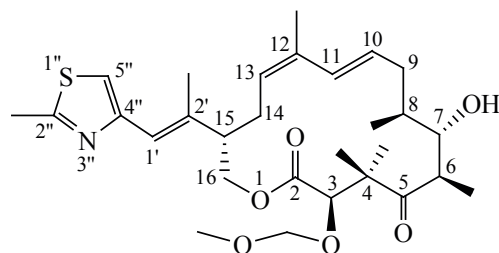
Реагенты и условия: *a*, Граббс II (10 мол %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ммоль), 20°C, 5 ч, 45%;  
*b*, CSA (15 мол %),  $\text{MeOH-EtOH}$  (1:1).  
 CSA – камфора-10-сульфокислота

также нежелательно, при модифицировании следует придерживаться максимального сохранения структуры Еро В. Но в то же время эфир **1** ожидаемо отличился химической стабильностью, не претерпевал изменений даже при достаточно жестких условиях кислотного гидролиза MOM-эфиров ( $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}^+$ -смолы,  $\Delta$ ;  $\text{HCl-MeOH}$  и др.). Для успеш-

ха, очевидно, на ранних стадиях следует заменить MOM-защитную группу на другую более лабильную группу.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители были очищены и высушены стандартными процедурами перед использо-

Таблица 4. ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения 1

1

| Номер атома        | $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ | $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$                                                      |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                  | —                                 | —                                                                                   |
| 2                  | 170.1                             | —                                                                                   |
| 3                  | 78.65                             | 4.37 с (1H, 3-H)                                                                    |
| 4                  | 52.5                              | —                                                                                   |
| 4-CH <sub>3</sub>  | 21.5                              | 1.00 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> )                                                     |
| 4-CH <sub>3</sub>  | 20.5                              | 1.30 с (3H, 4-CH <sub>3</sub> )                                                     |
| 5                  | 218.4                             | —                                                                                   |
| 6                  | 40.1                              | 3.27 д.к (1H, $^3J$ 6.8, $^3J$ 2.4 Гц, 6-H)                                         |
| 6-CH <sub>3</sub>  | 12.25                             | 1.02 д (3H, $J$ 6.8 Гц, 6-CH <sub>3</sub> )                                         |
| 7                  | 72.35                             | 3.76 д.д (1H, $J$ 2.0, 6.8 Гц, 7-H)                                                 |
| 7-OH               | —                                 | 3.45–3.36 м (1H)                                                                    |
| 8                  | 36.36                             | 1.95 пентет (1H, $J$ 6.7 Гц, 8-H)                                                   |
| 8-CH <sub>3</sub>  | 16.26                             | 0.99 с (3H, 8-CH <sub>3</sub> ),                                                    |
| 9                  | 36.15                             | 2.05–2.12 м (1H, 9-H)                                                               |
| 10                 | 130.2                             | 5.70 д.д.д (1H, $J$ 6.0, 15.3, 8.9, 6.0 Гц, 10-H)                                   |
| 11                 | 134.8                             | 6.44 д (1H, $J$ 15.7 Гц, 11-H)                                                      |
| 12                 | 141.1                             | —                                                                                   |
| 12-CH <sub>3</sub> | 17.8                              | 2.08 с (3H, 12-CH <sub>3</sub> )                                                    |
| 13                 | 128.6                             | 5.26 д.д (1H, $J$ 5.1, 9.5 Гц, 13-H)                                                |
| 14                 | 28.42                             | 2.50-2.60 м (2H, 14-H)                                                              |
| 15                 | 48.3                              | 2.25 д.т (1H, $J$ 5.3, 12.3 Гц, 15-H)                                               |
| 16                 | 65.62                             | 4.35 д.д (1H, $J$ 5.9, 11.0 Гц, 16-H)<br>4.04-4.14 д.д (1H, $J$ 4.6, 11.0 Гц, 16-H) |
| 1'                 | 124.6                             | 6.40 с (1H, 1'-H)                                                                   |
| 2'                 | 140.8                             | —                                                                                   |
| 2'-CH <sub>3</sub> | 17.8                              | 1.76 с (3H, 2'-CH <sub>3</sub> )                                                    |
| OCH <sub>2</sub> O | 96.9                              | 4.67 к (2H, $J$ 7.0 Гц)                                                             |

Таблица 4. (продолжение).

| Номер атома           | $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ | $^1\text{H}$ , $\text{CDCl}_3$  |
|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| $\text{CH}_3\text{O}$ | 56.6                              | 3.37 с (3H, $\text{OCH}_3$ )    |
| 1"                    | —                                 | —                               |
| 2"                    | 165.3                             | —                               |
| 2"- $\text{CH}_3$     | 20.2                              | 2.74 с (3H, 2"- $\text{CH}_3$ ) |
| 3"                    | —                                 | —                               |
| 4"                    | 151.7                             | —                               |
| 5"                    | 115.2                             | 6.94 с (1H, 5'- $\text{CH}_3$ ) |

ванием. Реагенты производства «Alfa-Aesar» (США), «Sigma-Aldrich» (США), «Lancaster» (Великобритания) были высшего качества и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное. В работе использовали оборудование ЦКП «Химия» УФИХ РАН. ИК спектры записывали на спектрофотометре UR-20 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометрах Bruker AM-300 [300 МГц ( $^1\text{H}$ )] и AM-500 [125 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] для растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{D}_3\text{C})_2\text{CO}$ , внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC».

**(2Z,5S,6E)-5-({*трет*-Бутил(диметил)силил}-окси)метил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналь (3).** К раствору спирта **2** (0.18 г, 0.47 ммоль) в хлористом метиле добавляли йодбензол диацетат (0.21 г, 0.71 ммоль) и ТЕМПО (0.02 г, 0.13 ммоль), перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного спирта (~6 ч, контроль методом ТСХ). Раствор упаривали и остаток хроматографировали на колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент 10%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир). Выход 0.18 г (92%). Желтая маслянистая жидкость,  $R_f$  0.52 (элюент 25%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.2$  (с 2.02,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2928, 2857, 1678, 1472, 1253, 1109, 837, 776. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.04 с [6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ], 0.88 с [9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.75 с (3H,  $=\text{CCH}_3$ ), 2.01 с (3H,  $=\text{CCH}_3$ ), 2.41–2.50

м (1H,  $=\text{CHCH}$ ), 2.66–2.76 м (4H,  $\text{N}=\text{CCH}_3$ ,  $=\text{CHCH}$ ), 2.89–3.04 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.60–3.66 м (1H,  $\text{CHOSi}$ ), 3.72–3.77 м (1H,  $\text{CHOSi}$ ), 6.36 с (1H,  $=\text{CH}$ ), 6.53 д.д (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J$  8.1, 7.2 Гц), 6.88 с (1H,  $=\text{CHS}$ ), 10.16 с (1H,  $\text{HC}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ – $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: –5.5, 16.5, 16.9, 18.2, 19.1, 25.8, 26.8, 52.1, 65.3, 115.1, 121.0, 136.6, 139.5, 147.7, 152.7, 164.5, 191.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 381 (20) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 351 (100). Найдено, %: C 63.4; H 8.8; N 3.5; S 8.3.  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SSi}$ . Вычислено, %: C 63.28; H 8.76; N 3.69; S 8.45.  $M$  379.63.

**4-[(1E,3S,5Z)-3-({*трет*-Бутил(диметил)силил}окси)метил)-2,6-диметилокта-1,5,7-триен-1-ил]-2-метил-1,3-тиазол (4).** К перемешиваемому раствору 5-(метилсульфонил)-1-фенил-1*H*-тетразола (0.14 г, 0.63 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере  $\text{Ar}$  при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли 1.5 М раствор  $\text{KNMDS}$  в ТГФ (0.4 мл, 0.63 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 20 мин добавляли альдегид **3** (0.16 г, 0.42 ммоль) в виде раствора в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем температуру реакционной массы повышали до комнатной. Добавляли 20 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , органический слой отделяли, водный слой обрабатывали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$ (элюент 9%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир). Выход 0.14 г (88%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.75 (элюент 25%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.2$  (с 0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2927, 2856, 1472, 1463, 1256, 1252, 1111, 837, 775. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:

0.03 с [6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0.88 с [9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.79 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.98 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 2.23–2.42 м (2H, =CHCH<sub>2</sub>), 2.51–2.60 м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 2.71 с (3H, N=CCH<sub>3</sub>), 3.57–3.71 м (2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5.07 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J* 10.8 Гц), 5.18 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J* 17.2 Гц), 5.38 т (1H, =CH, *J* 7.0 Гц), 6.35 с (1H, =CH), 6.80 д.д (1H, HC=CH<sub>2</sub>, *J* 17.2, 10.8 Гц), 6.86 с (1H, =CHS). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: –5.4, 16.8, 18.3, 19.1, 19.8, 25.9, 27.6, 52.3, 65.5, 113.4, 114.5, 120.3, 129.0, 133.0, 133.9, 141.4, 153.3, 164.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 379 (33) [*M* + H]<sup>+</sup>, 433 (100). Найдено, %: С 66.7; Н 9.4; N 3.6; S 8.3. C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NOSSi. Вычислено, %: С 66.79; Н 9.34; N 3.71; S 8.49. *M* 377.66.

**(2*S*,4*Z*)-5-Метил-2-[(*E*)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этиленил]гепта-4,6-диен-1-ол (5).** К перемешиваемому раствору соединения **4** (0.14 г, 0.37 ммоль) в 16 мл смеси растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH (1:1) добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TSA·H<sub>2</sub>O) (0.032 г, 0.19 ммоль) при 0°C. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем нейтрализовали добавлением NaHCO<sub>3</sub>, фильтровали, концентрировали на вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (элюент 70% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.093 г (95%). Бесцветная жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.22 (50% EtOAc–петролейный эфир), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +4.4 (с 0.82, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 3353, 2969, 2923, 2861, 1457, 1437, 1375, 1268, 1183, 1047, 987, 902, 732. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.76 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 2.04 с (3H, =CCH<sub>3</sub>), 2.23–2.43 м (2H, =CHCH<sub>2</sub>), 2.46–2.54 м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 2.64 с (3H, N=CCH<sub>3</sub>), 2.76 с (1H, OH), 3.49–3.67 м (2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.06 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J* 10.8 Гц), 5.18 д (1H, =CH<sub>2</sub>, *J* 17.2 Гц), 5.41 т (1H, =CH, *J* 6.8 Гц), 6.30 с (1H, =CH), 6.84 д.д (1H, HC=CH<sub>2</sub>, *J* 17.2, 10.8 Гц), 7.07 с (1H, =CHS). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.1, 18.2, 19.1, 27.5, 53.1, 64.0, 113.0, 115.2, 120.6, 129.3, 132.6, 133.8, 140.1, 153.9, 164.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 264 (18) [*M* + H]<sup>+</sup>, 278 (100). Найдено, %: С 68.5; Н 8.0; N 5.1; S 12.2. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NOS. Вычислено, %: С 68.40; Н 8.04; N 5.32; S 12.17. *M* 263.39.

**(1*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-(1'3'-Дитиолан-2'-ил)-5-гидрокси-1-(метоксиметокси)-2,2,4,6-тетраметил-8-[(1''-фенил-1''*H*-тетразол-5''-ил)сульфонил]-**

**октан-3-он (8)** [15]. Светло-желтая жидкость, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +14.3 (с 1.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 3512, 2971, 2936, 1684, 1498, 1465, 1342, 1152, 1027, 764, 690, 545. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.95 д (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.07 д (3H, C<sup>4</sup>CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.25–1.26 с (6H, 2CH<sub>3</sub>–зем), 1.78 т.к.д (1H, C<sup>6</sup>H, *J* 6.4, 6.8, 9.5 Гц), 1.87–1.91 м (1H, C<sup>7</sup>H), 2.21–2.25 м (1H, C<sup>7</sup>H), 3.21–3.25 м (1H, C<sup>4</sup>H), 3.05–3.20 м (4H, CH<sub>2</sub>-дитиолан), 3.40 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 9.5 Гц), 3.80 д.т (1H, C<sup>8</sup>H, <sup>2</sup>*J* 14.6, *J*<sub>транс</sub> 11.2, *J*<sub>цис</sub> 4.9 Гц), 3.92 д.т (1H, C<sup>8</sup>H, <sup>2</sup>*J* 14.6, *J*<sub>транс</sub> 11.2, *J*<sub>цис</sub> 4.9 Гц), 4.14 д (1H, OCH<sub>2</sub>O, *J* 5.6 Гц), 4.45 д (1H, OCH<sub>2</sub>O, *J* 5.6 Гц), 4.78 д (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 5.7 Гц), 4.91 д (1H, CH-дитиолан, *J* 6.1 Гц), 7.45–7.68 м (3H, Ph), 7.51–7.57 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 10.00, 16.25, 20.00, 23.52, 26.51, 34.45, 38.07, 38.29, 41.43, 53.56, 54.63, 55.53, 56.84, 74.97, 85.52, 99.63, 125.01, 129.63, 129.73, 131.39, 133.01, 153.40, 219.50. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 574 [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 50.46; Н 6.41, N 9.59, S 16.85. C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 50.33; Н 6.34, N 9.78; S 16.80. *M* 572.76.

**(5*R*,8*R*,9*S*)-5-(1,3-Дитиолан-2-ил)-11,11-диэтил-6,6,8-триметил-9-[(1*S*)-1-метил-3-[(1-фенил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфонил]пропил]-2,4,10-триокса-11-силатридекан-7-он (9).** К перемешиваемому раствору соединения **8** (0.25 г, 0.44 ммоль) в 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в атмосфере аргона добавляли 2,6-лутидин (0.25 г, 2.18 ммоль) и Et<sub>3</sub>SiOTf (0.24 мл, 1.09 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 20 мин, затем нейтрализовали добавлением 30 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, водный слой обрабатывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (20% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.23 г (77%). Бесцветная жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.68 (элюент 30% EtOAc–петролейный эфир), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –2.2 (с 1.16, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 2958, 2877, 1690, 1497, 1458, 1341, 1153, 1023, 990, 763, 740, 689. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.65 к (6H, SiCH<sub>2</sub>, *J* 7.9 Гц), 0.97 т (9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.9 Гц), 1.05 д (3H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.15 д (3H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 6.9 Гц), 1.22 с (3H, CCH<sub>3</sub>), 1.31 с (3H, CCH<sub>3</sub>), 1.55–1.66 м (1H,

CHCH<sub>3</sub>), 1.68–1.84 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.03–2.11 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.11–3.16 м (4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.21–3.25 м (1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.42 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54–3.64 м (1H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.79–3.86 м (1H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.91 д.д. (1H, CHOSi, *J* 7.6, 1.5 Гц), 4.19 д (1H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 4.2 Гц), 4.48 д (1H, SCHS, *J* 4.2 Гц), 4.78 д (1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 6.0 Гц), 4.93 д (1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 6.0 Гц), 7.58–7.63 м (3H, Ph), 7.69–7.71 м (2H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.4, 7.1, 16.0, 17.9, 20.0, 23.0, 23.8, 36.2, 38.0, 38.5, 45.5, 53.4, 54.7, 55.8, 56.8, 78.2, 84.0, 99.4, 125.1, 129.6, 131.4, 133.1, 153.3, 217.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 688 (33) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 52.3; H 7.3; N 8.0; S 14.1. C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>Si. Вычислено, %: C 52.45; H 7.34; N 8.16; S 14.00. *M* 687.02.

**(5*R*,8*R*,9*S*)-5-(1,3-Дитиолан-2-ил)-11,11-диэтил-6,6,8-триметил-9-[(1*S*,3*E*)-1-метилпент-3-ен-1-ил]-2,4,10-триокса-11-силатридекан-7-он (10).** К перемешиваемому раствору сульфона **9** (0.23 г, 0.33 ммоль) в 35 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 1.2 М раствор KHMDS в ТГФ (0.42 мл, 0.50 ммоль) при –78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли ацетальдегид (29.5 мг, 0.67 ммоль) в 3 мл ТГФ. Смесь выдерживали в течение 20 мин, затем температуру реакционной массы доводили до комнатной. Добавляли 20 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl, органический слой отделяли, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (элюент 9% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.14 г, (83%) (*Z/E*, 1:7). Бесцветная жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.65 (25% EtOAc–петролейный эфир), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> –0.3 (*c* 2.74, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 2956, 2934, 2877, 1692, 1456, 1154, 1023, 990, 739. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.61 к (6H, SiCH<sub>2</sub>, *J* 7.9 Гц), 0.87 д (3H, CHMe, *J* 6.7 Гц), 0.94 т (9H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.9 Гц), 1.08 д (3H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.15 с (3H, CCH<sub>3</sub>), 1.28 с (3H, CCH<sub>3</sub>), 1.31–1.37 м (1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.60 д (3H, =CHCH<sub>3</sub>, *J* 6.1 Гц), 1.68–1.74 м (1H, CH<sub>2</sub>), 2.12–2.15 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.05–3.15 м (4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.18–3.24 м (1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.39 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 д.д. (1H, CHOSi, *J* 7.4, 2.2 Гц), 4.17 д (1H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 4.2 Гц), 4.44 д (1H, SCHS, *J* 4.2 Гц), 4.75 д (1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 6.4 Гц), 4.93 д (1H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J*

6.4 Гц), 5.26–5.32 м (1H, =CH), 5.34–5.40 м (1H, =CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.5, 7.1, 15.6, 17.8, 17.9, 19.3, 24.4, 33.8, 37.9, 38.5, 45.1, 53.3, 56.0, 56.7, 78.1, 84.3, 99.5, 126.0, 130.0, 217.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 506 (21) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 59.3; H 9.4; S 12.6. C<sub>25</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C 59.47; H 9.58; S 12.70. *M* 504.86.

**(2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,9*E*)-2-(Метоксиметокс)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)окси]ундека-9-еналь (11).** К перемешиваемому раствору соединения **10** (0.14 г, 0.27 ммоль) в 10 мл смеси растворителей ацетон–вода (4:1) добавляли CaCO<sub>3</sub> (0.83 ммоль) и MeI (2.7 ммоль) порциями в течение 5–6 ч при 50–60°C. К реакционной смеси добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (элюент 20% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.06 г (59%). Бесцветная жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.65 (элюент 25% EtOAc–петролейный эфир), [*α*]<sub>D</sub><sup>20</sup> +6.5 (*c* 1.058, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 2957, 2936, 2913, 2877, 1729, 1710, 1653, 1471, 1108, 1049, 1032, 985, 737. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.62, 0.64 (6H, перекрывающиеся квартеты, Si–CH<sub>2</sub>, *J* 8.0 Гц), 0.88 д (3H, CHCH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 0.97 д (9H, 5–CH<sub>3</sub>, *J* 7.8 Гц), 1.10 д (3H, 5–CH<sub>3</sub>, *J* 7.2 Гц), 1.26 с (3H, CCH<sub>3</sub>), 1.33 с (3H, CCH<sub>3</sub>), 1.63 д (3H, =CHCH<sub>3</sub>, *J* 5.5 Гц), 1.52–1.70 м (2H), 2.08–2.13 м (1H), 3.05–3.18 м (1H, 7–H), 3.39 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 с (1H, 2–H), 3.84 д (1H, CHOSi, *J* 7.0 Гц), 4.67 к (2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, *J* 6.2 Гц), 5.25–5.50 м (2H, H<sup>9</sup>, H<sup>10</sup>), 9.72 д (1H, CHO, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.4 (SiCH<sub>2</sub>), 7.0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (C<sup>8</sup>), 37.3 (C<sup>7</sup>), 44.8 (C<sup>5</sup>), 53.4 (C<sup>3</sup>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 78.4 (C<sup>6</sup>), 86.7 (C<sup>2</sup>), 97.6 (OCH<sub>2</sub>O), 126.1 (C<sup>10</sup>), 130 (C<sup>9</sup>), 202.3 (C<sup>1</sup>), 216.5 (C<sup>4</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 427.4 (100) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. *M* 428.67.

**(2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,9*E*)-2-(Метоксиметокс)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)окси]ундека-9-еновая кислота (12).** К перемешиваемому раствору альдегида **11** (0.06 г, 0.14 ммоль) в 13.2 мл смеси растворителей *t*-BuOH–ТГФ–H<sub>2</sub>O (5:5:1) добавляли 2,3-диметилбут-2-ен (2.1 мл), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.06 г, 0.35 ммоль) и NaClO<sub>2</sub> (0.08 г, 0.73 ммоль). Реакционную массу перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл), фильтрат сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (элюент 50% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.05 г (82%). Желтая маслянистая жидкость,  $R_f$  0.23 (EtOAc),  $[\alpha]_D^{20} +9$  ( $c$  0.13,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3396, 2957, 2931, 2876, 2855, 1723, 1697, 1457, 1046, 999, 737, 726. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.65 т (6H,  $\text{SiCH}_2$ ,  $J$  7.9 Гц), 0.88 (1H, 7- $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 0.97 т (9H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.7 Гц), 1.2 д (3H, 5-Н,  $J$  7.0 Гц), 1.27 с (3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.32 с (3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.63 д (3H,  $=\text{CH}_3$ ,  $J$  5.3 Гц), 1.50–1.60 м (2H), 2.11–2.15 м (1H), 3.17 т.д (1H, 5-Н,  $J$  7.2, 13.5 Гц), 3.79–3.88 м (1H, 6-Н), 4.40 с (1H, 2-Н), 5.25–5.40 м (2H, 9H, 10-Н). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.5 ( $\text{SiCH}_2$ ), 7.0 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 33.7 ( $\text{C}^8$ ), 37.9 ( $\text{C}^7$ ), 44.7 ( $\text{C}^5$ ), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 78.2 ( $\text{C}^6$ ), 80.9 ( $\text{C}^2$ ), 97.4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 126.0 ( $\text{C}^9$ ), 130.1 ( $\text{C}^{10}$ ), 174.6 ( $\text{C}^1$ ), 217.0 ( $\text{C}^4$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 443.0 (100)  $[M - \text{H}]^-$ .  $M$  444.67.

**(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гепта-4,6-диен-1-ил(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)-окси]ундека-9-еноат (13).** а. Методика с использованием реагента Ямагучи. К перемешиваемому раствору кислоты **12** (0.06 г, 0.135 ммоль) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.027 г, 0.27 ммоль) и 2,4,6-трихлорбензоил хлорид (0.033 г, 0.135 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем добавляли раствор спирта **5** (0.035 г, 0.135 ммоль) в 1 мл ТГФ. Затем DMAP (0.004 г, 0.034) разбавляли 0.5 мл ТГФ и добавляли порциями в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент 9% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.020 г (21%). Светло-желтая жидкость,  $R_f$  0.44 (20% EtOAc–петролейный эфир),  $[\alpha]_D^{20} -7$  ( $c$  0.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2936, 1744, 1701, 1460, 1369, 1154, 1040, 994, 738. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.67 м (6H,  $\text{SiCH}_2$ ), 0.89 д (3H, 7- $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.94–0.97 м (9H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 д (3H, 5- $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.16 с (3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.30 с (3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.45–1.51 м (1H, 8-Н),

1.63 д (3H, 11-Н,  $J$  4.7 Гц), 1.74–1.78 м (1H, 8- $\text{H}_A$ ), 1.79 с (3H, 5'- $\text{CH}_3$ ), 2.11 с (3H, 1''- $\text{CH}_3$ ), 2.19–2.23 м (1H, 9- $\text{H}_B$ ), 2.41 д.т (1H, 3'-Н,  $J$  14.6, 8.1, 7.3 Гц), 2.52 д.д.д (1H, 3'-Н,  $J$  14.6, 7.3, 7.3 Гц), 2.62–2.68 м (1H, 15-Н), 2.66 с (3H, 2'''- $\text{CH}_3$ ), 3.24–3.29 м (1H, 6-Н), 3.27 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.84–3.89 м (1H, 6-Н), 4.15 д.д (1H, 1'-Н,  $J$  11.0, 6.0 Гц), 4.32 д.д (1H, 1'-Н,  $J$  11.0, 8.2 Гц), 4.38 с (1H, 2-Н), 4.55–4.59 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.10 д (1H, 7'- $\text{H}_{\text{цис}}$ ,  $J_{\text{цис}}$  10.9 Гц), 5.23 д (1H, 7'- $\text{H}_{\text{транс}}$ ,  $J_{\text{транс}}$  17.1 Гц), 5.37–5.41 м (1H, 9-Н), 5.40–5.45 м (1H, 10-Н), 5.42–5.48 м (1H, 4'-Н), 6.37 с (1H, 2''-Н), 6.87 д.д (1H, 6'-Н,  $J$  17.1, 10.9 Гц), 7.13 с (1H, 5'''-Н). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц, ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.91 ( $\text{SiCH}_2$ ), 7.22 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.60 (5- $\text{CH}_3$ ), 15.74 (1''- $\text{CH}_3$ ), 17.68 (7- $\text{CH}_3$ ), 18.93 (2'''- $\text{CH}_3$ ), 19.92 (5'- $\text{CH}_3$ ), 20.42 (3- $\text{CH}_3$ ), 22.70 (3- $\text{CH}_3$ ), 28.59 ( $\text{C}^{3'}$ ), 34.65 ( $\text{C}^8$ ), 38.92 ( $\text{C}^7$ ), 44.79 ( $\text{C}^5$ ), 51.69 ( $\text{C}^3$ ), 56.45 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.56 ( $\text{C}^1$ ), 78.67 ( $\text{C}^6$ ), 82.20 ( $\text{C}^2$ ), 97.56 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 114.19 ( $\text{C}^7$ ), 116.58 ( $\text{C}^{5''}$ ), 122.04 ( $\text{C}^{2''}$ ), 126.54 ( $\text{C}^{10}$ ), 128.98 ( $\text{C}^4$ ), 131.05 ( $\text{C}^9$ ), 134.18 ( $\text{C}^6$ ), 139.26 ( $\text{C}^{1''}$ ), 155.74 ( $\text{C}^{4''}$ ), 164.71 ( $\text{C}^{2''}$ ), 171.23 ( $\text{C}^1$ ), 216.37 ( $\text{C}^4$ ).  $M$  690.06.

**(2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гепта-4,6-диен-1-ил-2,4,6-трихлорбензоат (14).** Выход 0.0029 г (5%). Бесцветная жидкость,  $R_f$  0.51 (EtOAc–петролейный эфир, 4:1),  $[\alpha]_D^{20} -8.40$ , ( $c$  3.355,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3082, 2970, 2925, 2856, 1739, 1576, 1549, 1507, 1437, 1373, 1272, 1120, 856, 734. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.78 с ( $\text{CH}_3$ ), 2.15 с ( $\text{CH}_3$ ), 2.45 д.т (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.9, 7.9 Гц), 2.55 д.т (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.9, 6.8 Гц), 2.63 с ( $\text{CH}_3$ ), 2.75 д.д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  6.2, 8.2, 14.4 Гц), 4.45 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  9.7, 11.0 Гц), 4.55 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  10.4, 11.0 Гц), 5.10 д (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  10.9 Гц), 5.22 д (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  17.2), 5.45 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.2, 7.3 Гц), 6.40 с (1H, 2'-Н), 6.85 д.д (1H, 6-Н,  $J$  10.8, 17.3 Гц), 7.10 (1H,  $\text{SCH}=\text{}$ ), 7.55 уш.с (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.55 уш.с (2 $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3\text{--CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.90 ( $\text{CH}$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 113.6 ( $=\text{CH}_2$ ), 115.9 ( $\text{S--CH}=\text{}$ ), 121.6, 127.8, 128.2, 128.7 ( $\text{C}_{\text{четв}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{четв}}$ ), 132.5 ( $\text{C}_{\text{четв}}$ ), 133.5, 136.0, 137.8, 153.5 ( $\text{C}_{\text{четв}}$ ), 163.4 ( $\text{CO}$ ), 163.9 [ $\text{CH}_3\text{C}(\text{S}^-)=\text{N}^-$ ]. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 472.1 (100)  $[M + \text{H}]^+$ .  $M$  470.84.

б. Методика с использованием реагента Мукаймы. К перемешиваемому раствору кис-

лоты **12** (0.03 г, 0.067 ммоль) и спирта **5** (0.018 г, 0.067 ммоль) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфере аргона добавляли 1-метил-2-бромпиридиний йодид (0.04 г, 0.013), затем DMAP (0.033 г, 0.27 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  (элюент 9%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир). Выход 0.02 г (45%).

**(3R,6R,7S,8S,10E,12Z,15S)-3-(Метоксиметокси)-7-[(триэтилсилил)окси]-4,4,6,8,12-пентаметил-15-[(E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил]оксациклогексадека-10,12-диен-2,5-дион (15a) и его 3S-изомер (15b).** а. К перемешиваемому раствору соединения **13** (0.064 г, 0.093 ммоль) в 93 мл (1.0 ммоль) дегазированной  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли второго поколения реагент Граббса (10 мол %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, фильтровали через слой  $\text{SiO}_2$ , промывая последовательно  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюент 9%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир). Выход 0.012 г (20%). Бесцветная жидкость,  $R_f$  0.36 (25%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир),  $[\alpha]_D^{20}$  –10.6 (с 0.43,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Мажорный изомер 15a.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.62–0.66 м (9H,  $\text{CH}_3$ – $\text{SiEt}_3$ ), 0.96–1.00 м (6H,  $\text{CH}_2$ – $\text{SiEt}_3$ ), 1.03 д (3H, 8- $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.9 Гц), 1.08 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.10 д (3H, 6- $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 1.32 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.42–1.46 м (1H, 8-H), 1.80 с (3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 2.01–2.05 м (1H, 9- $\text{H}_A$ ), 2.09 с (3H, 3'-H), 2.09–2.13 м (1H, 14- $\text{H}_A$ ), 2.18–2.22 м (1H, 9- $\text{H}_B$ ), 2.33–2.35 м (1H, 15-H), 2.70 с (3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 3.02 д.д.д (1H, 14- $\text{H}_B$ ,  $^2J$  13.6,  $^3J_{14B-13}$  11.4,  $^3J_{14B-15}$  6.1 Гц), 3.21–3.23 м (1H, 6-H), 3.36 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.85 д.д (1H, 7-H,  $^3J_{7-8}$  7.7,  $^3J_{6-7}$  1.8 Гц), 4.21–4.23 м (2H, 16-H), 4.43 с (1H, 3-H), 4.67 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.36 д.д (1H, 13-H,  $^3J_{13-14B}$  11.4,  $^3J_{13-14B}$  5.2 Гц), 5.74 д.д.д (1H, 10-H,  $^3J_{10-13}$  15.7,  $^3J_{10-9A}$  10.7,  $^3J_{10-9B}$  4.3 Гц), 6.38 с (1H, 1'-H), 6.71 д (1H, 11-H,  $^3J_{11-10}$  15.7 Гц), 6.90 с (1H, 5"-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ – $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.49 ( $\text{CH}_3$ – $\text{SiEt}_3$ ), 7.07 ( $\text{CH}_2$ – $\text{SiEt}_3$ ), 16.73 (6- $\text{CH}_3$ ), 17.71 ( $\text{C}^3$ ), 18.25 (8- $\text{CH}_3$ ), 19.17 (2'- $\text{CH}_3$ ), 20.50 (12- $\text{CH}_3$ ), 20.69 (4- $\text{CH}_3$ ), 23.10 (4- $\text{CH}_3$ ), 27.65 ( $\text{C}^{14}$ ), 35.50 ( $\text{C}^9$ ), 39.78 ( $\text{C}^8$ ), 44.26 ( $\text{C}^6$ ), 48.06 ( $\text{C}^{15}$ ), 51.81 ( $\text{C}^4$ ), 56.84

( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 65.23 ( $\text{C}^{16}$ ), 78.15 ( $\text{C}^7$ ), 80.00 ( $\text{C}^3$ ), 96.90 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 115.26 ( $\text{C}^{5''}$ ), 120.02 ( $\text{C}^{1'}$ ), 126.17 ( $\text{C}^{13}$ ), 128.99 ( $\text{C}^{11}$ ), 129.12 ( $\text{C}^{10}$ ), 133.50 ( $\text{C}^{12}$ ), 139.86 ( $\text{C}^{2'}$ ), 153.04 ( $\text{C}^{4''}$ ), 164.42 ( $\text{C}^{2''}$ ), 170.52 ( $\text{C}^2$ ), 216.77 ( $\text{C}^5$ ).

**Минорный изомер 15b.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.64–0.66 м (9H,  $\text{CH}_3$ – $\text{SiEt}_3$ ), 0.97–0.99 м (6H,  $\text{CH}_2$ – $\text{SiEt}_3$ ), 1.11 д (3H, 6- $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.8 Гц), 1.14 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.32 с (3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.47–1.49 м (1H, 8-H), 1.79 с (3H, 12- $\text{CH}_3$ ), 2.03–2.05 м (1H, 9- $\text{H}_A$ ), 2.08 с (3H, 3'-H), 2.21–2.23 м (1H, 9- $\text{H}_B$ ), 2.42–2.44 м (1H, 14- $\text{H}_A$ ), 2.57–2.59 м (1H, 14- $\text{H}_B$ ), 2.58–2.60 м (1H, 15-H), 2.71 с (3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 3.22–3.24 м (1H, 6-H), 3.42 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.85 д.д (1H, 7-H,  $^3J_{7-8}$  7.9,  $^3J_{6-7}$  1.7 Гц), 3.97 д.д (1H, 16- $\text{H}_A$ ,  $^2J$  10.7,  $^3J_{16A-15}$  11.2 Гц), 4.37 д.д (1H, 16- $\text{H}_B$ ,  $^2J$  10.7,  $^3J_{16B-15}$  3.4 Гц), 4.52 с (1H, 3-H), 4.73 д (1H,  $\text{H}_A$ – $\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $^2J$  7.0 Гц), 4.78 д (1H,  $\text{H}_B$ – $\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $^2J$  7.0 Гц), 5.35 д.д (1H, 13-H,  $^3J_{13-14B}$  9.9,  $^3J_{13-14B}$  7.1 Гц), 5.79 д.д.д (1H, 10-H,  $^3J_{10-13}$  15.5,  $^3J_{10-9A}$  9.3,  $^3J_{10-9B}$  4.9 Гц), 6.28 с (1H, 1'-H), 6.69 д (1H, 11-H,  $^3J_{11-10}$  15.7 Гц), 6.90 с (1H, 5"-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ – $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.52 ( $\text{CH}_3$ – $\text{SiEt}_3$ ), 7.10 ( $\text{CH}_2$ – $\text{SiEt}_3$ ), 16.96 (6- $\text{CH}_3$ ), 18.00 ( $\text{C}^3$ ), 18.31 (8- $\text{CH}_3$ ), 19.19 (2'- $\text{CH}_3$ ), 20.50 (12- $\text{CH}_3$ ), 20.82 (4- $\text{CH}_3$ ), 23.52 (4- $\text{CH}_3$ ), 27.39 ( $\text{C}^{14}$ ), 34.46 ( $\text{C}^9$ ), 39.82 ( $\text{C}^8$ ), 44.78 ( $\text{C}^6$ ), 49.62 ( $\text{C}^{15}$ ), 51.45 ( $\text{C}^4$ ), 56.99 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 65.76 ( $\text{C}^{16}$ ), 78.22 ( $\text{C}^7$ ), 80.28 ( $\text{C}^3$ ), 97.17 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 115.32 ( $\text{C}^{5''}$ ), 120.04 ( $\text{C}^{1'}$ ), 124.43 ( $\text{C}^{13}$ ), 129.26 ( $\text{C}^{10}$ ), 129.38 ( $\text{C}^{11}$ ), 134.52 ( $\text{C}^{12}$ ), 138.83 ( $\text{C}^{2'}$ ), 152.95 ( $\text{C}^{4''}$ ), 164.52 ( $\text{C}^{2''}$ ), 170.59 ( $\text{C}^2$ ), 217.44 ( $\text{C}^5$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 648.5 [ $M + H$ ] $^+$ .  $M$  647.98.

б. К перемешиваемому раствору соединения **13** (0.04 г, 0.058 ммоль) в 60 мл (1.0 ммоль) дегазированной  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли второго поколения реагент Граббса (10 мол %). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, фильтровали через слой  $\text{SiO}_2$ , промывая последовательно  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (элюент 9%  $\text{EtOAc}$ –петролейный эфир). Выход 0.0175 г (45%).

**(3R,6R,7S,8S,10E,12Z,15S)-7-Гидроксиз-3-(метоксиметокси)-4,4,6,8,12-пентаметил-15-[(E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил]оксациклогексадека-10,12-диен-2,5-дион (1).** К пе-

ремешиваемому раствору соединения **15** (0.0175 г, 0.027 ммоль) в 10 мл смеси растворителей MeOH–EtOH (1:1) добавляли камфора-10-сульфокислоту (15 мол %). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, упаривали, водный слой обрабатывали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали, концентрировали под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (элюент 25% EtOAc–петролейный эфир). Выход 0.0085 г (60%). Бесцветное масло, *R<sub>f</sub>* 0.52 (элюент 50% EtOAc–петролейный эфир),  $[\alpha]_D^{20} +42$  (с 0.17, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.99 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.02 д (3H, 6-CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.13 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.8 Гц), 1.30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.76 с (CH<sub>3</sub>), 1.95 пентет (1H, *J* 6.7 Гц), 2.08 с (CH<sub>3</sub>), 2.05–2.12 м (1H), 2.25 д.т (1H, *J* 5.3, 12.3 Гц), 2.50–2.60 м (2H), 2.74 с (CH<sub>3</sub>), 3.27 д.к (1H, *J* 6.8, 2.4 Гц), 3.37 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45–3.36 м (1H, OH), 3.76 д.д (1H, *J* 2.0, 6.8 Гц), 4.04–4.14 д.д (1H, *J* 4.6, 11.0 Гц), 4.35 д.д (1H, *J* 5.9, 11.0 Гц), 4.37 с (1H, 3-H), 4.67 к (2H, *J* 7.0 Гц), 5.26 д.д (1H, *J* 5.1, 9.5 Гц), 5.70 д.д.д (1H, 10-H, *J* 6.0, 15.3, 8.9, 6.0 Гц), 6.40 с (1H), 6.44 д (1H, 11-H, *J* 15.7 Гц), 6.94 с (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>–CHCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.25, 16.26, 17.8, 20.2, 20.5, 21.5 (CH<sub>3</sub>), 28.42, 36.15 (2CH<sub>2</sub>), 36.36, 40.0, 48.3, 52.5, 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 65.62 (CH<sub>2</sub>O), 72.35 (C<sup>7</sup>), 78.65 (C<sup>3</sup>), 96.9 (OCH<sub>2</sub>O), 115.2, 124.6, 128.6, 130.3, 134.8, 140.8, 141.1, 151.7, 165.3, 170.1, 218.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub> %): 534 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. *M* 533.72.

### ВЫВОДЫ

Нами описан разработанный полный синтез из *R*-(–)-карвона нового 10,11-дегидроаналога эпотилона D. Ключевые этапы этого синтеза включают оригинальный вариант дециклизации *R*-(–)-карвона с сохранением его *Z*-тризамещенной двойной связи с получением важной спиртовой компоненты сложного эфира для RCM-циклизации; в синтезе новой топологии кислотной компоненты данного эфира задействованы *R*-(–)-пантолактон (8 стадий) и хиральный метилсодержащий блок (6 стадий); в финале межмолекулярная конденсация кислотной и спиртовой компонент и внутримолекулярная циклизация полученного α,ω-непредельного эфира выполнена с использованием

катализатора Граббса. В итоге целевой аналог Еро **1** получен из *R*-(–)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%.

### БЛАГОДАРНОСТИ

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

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема «Направленные синтезы природных и не природных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники», госзадание АААА-А20-120012090021-4 и № АААА-А17-117011910032-4) и финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-33-90039 Аспиранты).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kingston D.G.I. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 153–155. doi 10.1016/j.chembiol.2004.02.009
2. Feyen F., Cachoux F., Gertsch J., Wartmann M., Altmann K.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 21–31. doi 10.1021/ar700157x
3. Harris C.R., Danishefsky S.J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8434–8456. doi 10.1021/jo991006d
4. Monti C., Sharon O., Gennari C. *Chem. Commun.* **2007**, 4271–4273. doi 10.1039/B708820E
5. Gerth K., Bedorf N., Höfle G., Irshik H., Reichenbach H. *J. Antibiotics.* **1996**, *49*, 560–563. doi 10.7164/antibiotics.49.560
6. Mulzer J., Altmann K.-H., Höfle G., Müller R., Prantz K. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1336–1368.
7. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-ixabepilone>
8. Biswas K., Lin H., Njardarson J.T., Chappel M.D., Chou T.-C., Guan Y., Tong W.P., He L., Horwitz S.B., Danishefsky S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9825–9832. doi 10.1021/ja0262333
9. Scholl M., Ding S., Lee C.W., Grubbs R.H. *Org. Lett.* **1995**, *1*, 953–956. doi 10.1021/ol990909q
10. Scholl M., Trnka T.M., Morgan J.P., Grubbs R.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250. doi 10.1016/S0040-4039(99)00217-8

11. Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Yagafarov N.Z., Miftakhov M.S. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 6868–6872. doi 10.1016/j.tet.2012.06.020
12. Валеев Р.Ф., Бикжанов Р.Ф., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 679–682. [Valeev R.F., Bikzhanov R.F., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 660–663.] doi 10.1134/S1070428015050139
13. De Mico A., Margarita R., Parlanti L., Vescovi A., Piancatelli G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977. doi 10.1021/jo971046m
14. Blakemore P.R., Cole W.J., Kocienski P.J., Morley A. *Synlett*. **1998**, *1*, 26–28. doi 10.1055/s-1998-1570
15. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1651–1654. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1687–1690.] doi 10.1134/S1070428017110136
16. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1535–1539. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1548–1552.] doi 10.1134/S1070428018100172
17. Evans D.A., Ennis M.D., Mathre D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739. doi 10.1021/ja00370a050
18. Bull S.D., Davies S.G., Jones S., Sangane H.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1999**, *52*, 387–398. doi 10.1039/A809715A
19. Kotha S., Mandal K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *23*, 5387–5393. doi 10.1002/ejoc.200600549
20. Sytniczuk A., Dabrowski M., Banach L., Urban M., Czarnocka-Sniadala S., Milewski M., Kajetanowicz A., Grela K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8895–8901. doi 10.1021/jacs.8b04820
21. Inanaga J., Kirata K., Saeki H., Katsuki T., Yamaguchi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993. doi 10.1246/bcsj.52.1989
22. Mukaiyama T., Usui M., Shimada E., Saigo K. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 1045–1048. doi 10.1246/cl.1975.1045
23. Kocienski P.G. *Protecting Groups*. Stuttgart, New York: Thieme. **1994**, 129–131. doi 10.1002/ange.19951071834

## Synthesis of the New 10,11-Didehydro Analogue of Epothilone D

R. F. Valeev, G. R. Sunagatullina, V. V. Loza, A. N. Lobov, and M. S. Miftakhov\*

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

Received December 29, 2020; revised January 11, 2021; accepted January 13, 2021

A chiral 10,11-didehydro analogue of epothilone D with isosteric substitution at the C<sup>15</sup>–C<sup>3</sup> region of natural epothilones was synthesized.

**Keywords:** epothilone D, analogs, synthesis, sources of chirality, D-carvone, (+)-pantolactone, Evans oxazolidin-2-one, intermolecular esterification, Yamaguchi and Mukayama reagents, metathesis cyclic closure, Grubbs reagent

# ПРОСТОЙ И УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СПИНОВОГО ЗОНДА – ФОСФОНАТНОГО ПРОИЗВОДНОГО СТАБИЛЬНОГО РАДИКАЛА ТРИС(ТЕТРАТИААРИЛ)МЕТИЛЬНОГО РЯДА

© 2021 г. О. Ю. Рогожникова, Д. В. Трухин\*, Н. Б. Асанбаева, В. М. Тормышев

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

Поступила в редакцию 15.02.2021 г.

После доработки 21.02.2021 г.

Принята к публикации 24.02.2021 г.

Взаимодействие триарилметанола – диамагнитного предшественника радикала типа Finland – с трифторуксусной кислотой приводит к образованию триарилметильного катиона. Нуклеофильное гашение полученного катиона триэтилфосфитом сопровождается генерацией тритильного радикала, содержащего диэтилфосфонатную группу. Омыление фосфоната до фосфоновой кислоты обеспечивает получение многофункционального кислород- и pH-чувствительного спинового зонда.

**Ключевые слова:** стабильные триарилметильные радикалы, ЭПР, фосфонаты, спиновые зонды

**DOI:** 10.31857/S0514749221060045

## ВВЕДЕНИЕ

Стабильные радикалы трис(тетратиаарил)метильного ряда (ТАМ, тритилы), вошедшие недавно в практику химических, биомедицинских и спектроскопических исследований [1], быстро нашли применение в качестве источника парамагнитных меток и зондов нового поколения, ориентированных на использование импульсных методик электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). На основе радикалов этого типа были получены спиновые метки, предложенные для исследования строения и функциональных особенностей объектов биологической природы, например, олигонуклеотидов [2, 3], белков [4–6] и супрамолекулярных белково-нуклеиновых комплексов [7]. Тритильные спиновые зонды обеспечили высокую чувствительность и точность в измерении концентрации кислорода у теплокровных *in vivo*, давая информацию, важную для успешной

диагностики и терапии онкологических заболеваний [8].

Значительный интерес представляют мультифункциональные спиновые агенты, позволяющие получать набор количественных сведений о характеристиках исследуемого объекта или участка исследуемого объекта, в том числе о содержании молекулярного кислорода, pH- и редокс-статусе и информацию о других параметрах, значимых для современной биомедицинской диагностики [9–13].

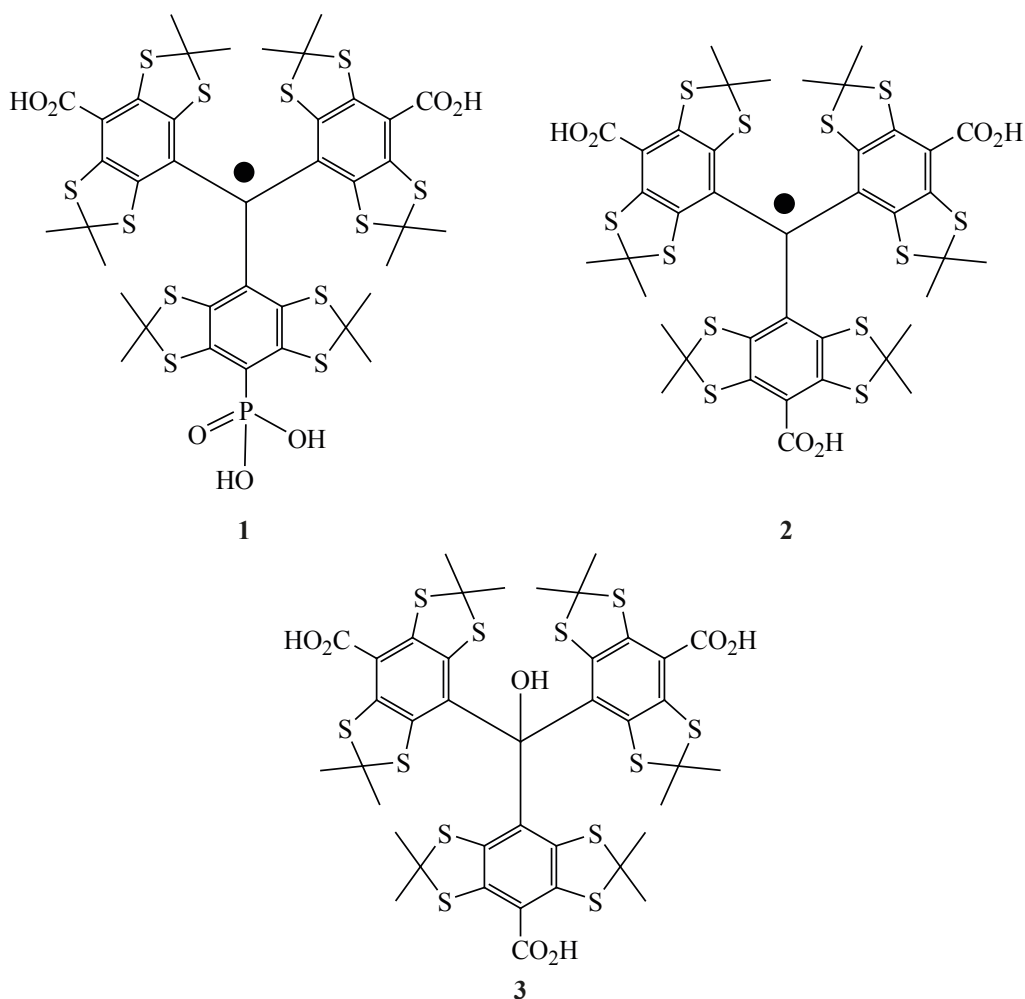
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Типичный представитель новых мультифункциональных спиновых зондов тритильного ряда, содержащий pH-чувствительную фосфоновую группу, – ТАМ 1 – бис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*])бис[1,3]дитиол-4-ил)-моно(8-фосфоно-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-

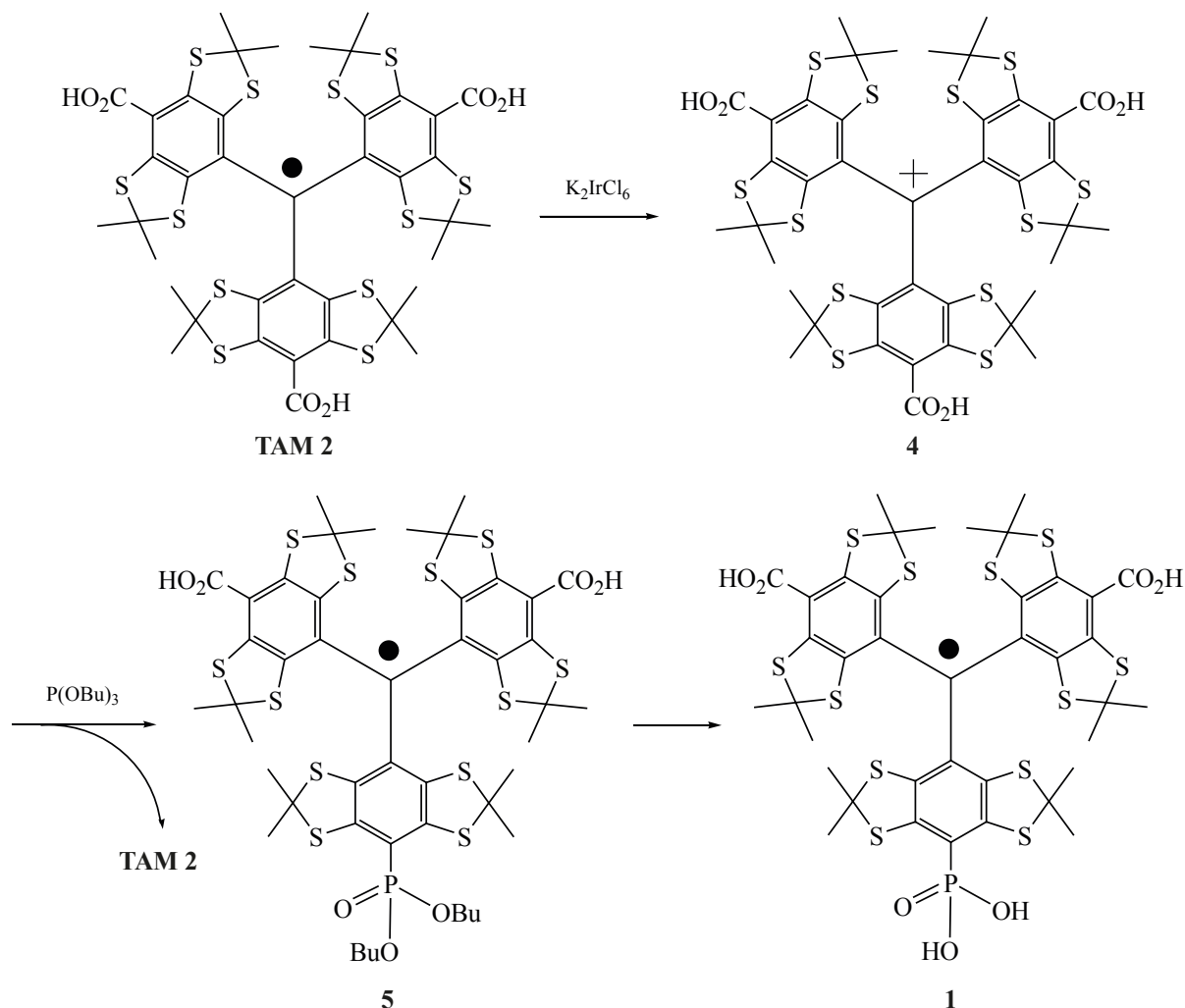
*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метил (рис. 1). Указанный зонд обладает хорошей водорастворимостью и отличается высокой чувствительностью при определении концентрации растворенного кислорода, рассматриваемой в качестве количественного индикатора ряда опасных заболеваний [12, 13]. Кроме того, регистрируемое в ЭПР-спектре радикала **1** расщепление сигнала, порожденное сверхтонким взаимодействием (СТВ) электронного спина с ядром  $^{31}\text{P}$ , предоставляет сведения о кислотно-основных свойствах среды в физиологически значимом интервале величин pH 6.5–7.5. Радикал стабилен по отношению к окислителям и восстановителям биологической природы и дает узкие и интенсивные сигналы в спектрах ЭПР, что облегчает их детекцию в ходе спектроскопического эксперимента. Сочетание

этих свойств позволяет рассматривать ТАМ **1** в качестве материала, ценного для разнообразных биомедицинских приложений, включая 3D ЭПР-томографию высокого разрешения [9–13].

Подход [13], предложенный для синтеза спинового зонда ТАМ **1**, базируется на недавно обнаруженном эффекте генерации монозамещенных тритильных производных в результате реакции диамагнитных карбокатионов трис(тетратиарил)-метильного ряда с разнообразными нуклеофилами, включая Р-центрированные нуклеофилы [14–16]. На первой стадии (схема 1) с использованием водных растворов ТАМ **2** и гексахлориридата калия  $\text{K}_2\text{IrCl}_6$  в реакции одноэлектронного окисления радикала **2** получают триарилметильный катион **4** {трис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метильный ка-



**Рис. 1.** Многофункциональный спиновый зонд ТАМ **1**, тритильный радикал типа Finland (ТАМ **2**) и триарилметанол **3** (диамагнитный предшественник тритила **2**)

Схема 1. Синтез pH-чувствительного монофосфонатного тритильного зонда **1** [13]

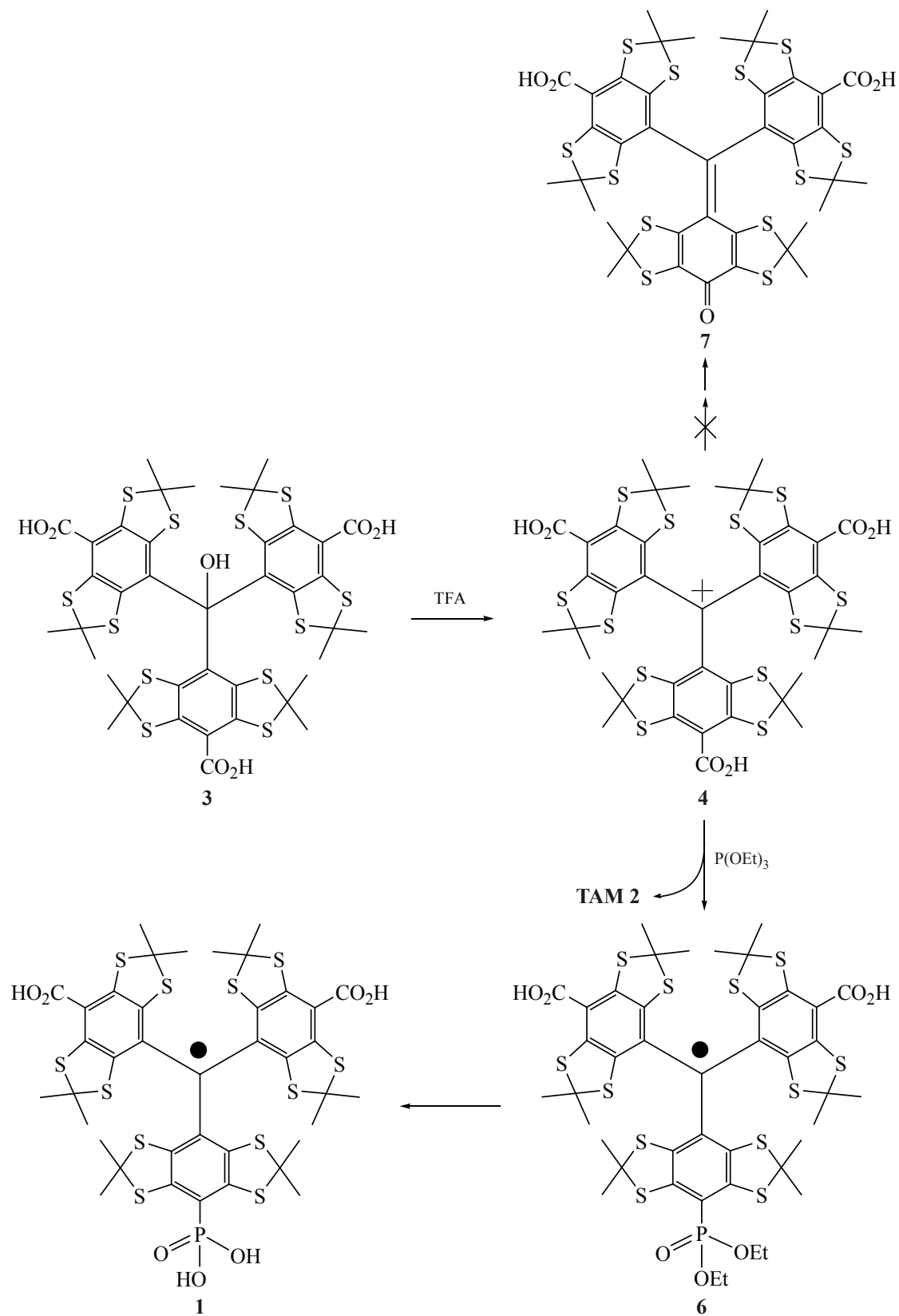
тион}. Добавление к катиону трибутилфосфита приводит к получению смесей симметричного TAM 2 и монозамещенного TAM 5. Разделением указанных смесей с последующим переводом дибутилфосфонатной группы тритила **5** в фосфоновую кислоту достигается получение целевого TAM 1.

Для реализации указанного многостадийного процесса использован роботизированный реактор проточного типа [13], в котором каждая синтетическая и аналитическая операция проводится под контролем ЭПР- и УФ-детекторов в строго определенной области системы. Методика предполагает использование дорогостоящих инструментов и реактивов, что затрудняет воспроизведение процедуры при ее выполнении в условиях обычной химической лаборатории и тем самым ограничивает

доступность тритильного радикала **1** для массовых исследований.

В связи с изложенным настоящая работа направлена на разработку простого и удобного в реализации альтернативного метода синтеза монофосфонатного спинового зонда **1**. Мы исходили из посылки, что генерация карбокатиона **4** может достигаться дегидратацией триарилметанола **3** под действием сильных кислот (схема 2) [15, 17]. Для проверки этой гипотезы к бесцветной суспензии триарилметанола **3** в дейтерохлороформе добавляли трифторуксусную кислоту (ТФУ), что вызывало немедленное превращение исходного гетерофазного материала в гомогенный раствор, окрашенный в глубокий зеленовато-коричневый цвет. В этом превращении ТФУ играет двойную роль: сильной кислоты и эффективного растворителя. В

Схема 2. Альтернативный метод синтеза TAM 1



УФ-спектре полученного раствора регистрируется широкий сигнал при 805 нм (см. экспериментальную часть), что близко к опубликованным в литературе характеристикам катиона **4** (744 нм), полученного в водном растворе одноэлектронным окислением ТАМ **2** гексахлориридатом калия, и резко отличается от положения полосы поглощения тритила **2** (469 нм) [18].

Кардинальные изменения претерпевает спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : группа из четырех равных по интенсивности синглетных сигналов, соответствующих неэквивалентным по свойствам магнитного окружения метильным группам исходного триарилметанола **3** [17], трансформируется в набор, представленный двумя высокопольными синглетами (1.93 и 2.00 м.д., см. экспериментальную часть). Указанное изменение хорошо согласуется с ожидаемой для катиона **4** структурой, описывающей расположение центрального атома углерода и трех атомов углерода  $\text{C}_{\text{Ar}}^1$  ароматических колец в составе одной общей плоскости. В этой структуре арильные группы выведены из состояния копланарности вследствие стерических ограничений, накладываемых объемными боковыми заместителями ароматических колец, что приводит к формированию системы типа трехлопастный молекулярный пропеллер с центральной осью симметрии

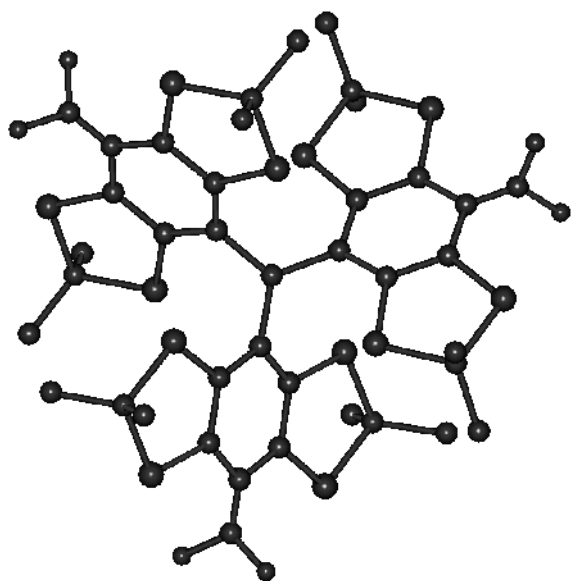


Рис. 2. Строение катиона **4**. Представлена конформация типа М-пропеллер, оптимизация геометрии выполнена с использованием методов молекулярной механики

$\text{C}_3$ -типа [19, 20]. Отсутствие планарности порождает магнитную неэквивалентность геминальных метильных групп, размещенных в боковых гетероциклах, и, следовательно, различие в химических сдвигах соответствующих сигналов. Результаты оптимизации геометрии катиона **4** методами молекулярной механики (рис. 2) и *ab initio* полностью согласуются с описанными выше структурными особенностями.

Отличительная черта предложенного нами подхода – отказ от водных сред в процессе генерации карбокатиона. Исключение воды и использование ТФУ в качестве компоненты бинарного растворителя нацелено на подавление реакции карбокатиона **4** с нуклеофилами, в том числе с трифторацетатным анионом, и тем самым – на обеспечение сохранности катиона. Потенциально эта нежелательная реакция могла бы приводить в последующей серии превращений к получению диамагнитного хиноидметида **7** в качестве трудноотделяемой компоненты в сложной смеси продуктов [15]. Действительно эксперимент показывает, что катион **4** в бинарном растворителе ТФУ– $\text{CDCl}_3$  стабилен и не склонен давать продукты нуклеофильного гашения в течение длительного времени. Это заключение базируется на сравнительном анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  свежеприготовленного раствора катиона, а также спектров катиона, записанных по прошествии 3 и 6 ч с момента его генерации (см. экспериментальную часть). Заметим для сравнения, что в водных средах время жизни катиона **4** не превышает 15 мин [18]. Отмеченный эффект падения стабильности катиона в присутствии воды известен и вызван протеканием реакции нуклеофильного гашения карбокатиона, дающей сложно-разделяемую смесь ТАМ **2** и хиноида **7** [15].

Успешная генерация катиона **4** в виде стабильного интермедиата позволяла рассчитывать на возможность его выделения в индивидуальном виде, в частности с целью последующего его включения в реакцию с участием Р-центрированного нуклеофила. Однако твердый материал, полученный после удаления в вакууме летучих составляющих раствора (ТФУ и дейтерохлороформа), обнаружил признаки глубокой деструкции. На это указывало появление в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  группы интенсивных низкоразрешенных сигналов, регистрируемых в

высокопольной области 1.62–1.86 м.д. и относящихся к метильным группам, замещающим боковые гетероциклы.

Опыт предшествующих работ подсказывает, что деструкция вызывается реакцией катиона с противоионом  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ , причем этот процесс становится особенно заметным в процессе длительного хранения раствора или в ходе его концентрирования, связанного с отгонкой растворителя [15]. Остановить процесс деструкции или минимизировать его вклад можно попытаться введением «запрета» на нуклеофильное гашение катиона противоионом.

Очевидно, что сохранность катиона при выделении его соли в индивидуальном виде будет достижима при весьма полной замене трифторацетата на анион, демонстрирующий существенно сниженную нуклеофильность. В качестве аниона, обладающего этой особенностью, может быть предложен тетрафторборат [21, 22]. Введение этого аниона в систему легко достигается использованием тетрафторборной кислоты. Разумно предположить, что присутствие этой сильной кислоты может дать требуемую замену анионов непосредственно в процессе испарения низкокипящей трифторуксусной кислоты, не затрагивающего  $\text{HBF}_4$ . Для проверки этой гипотезы, мы генерировали катион **4**, дополнив описанный выше подход процедурой добавления тетрафторборной кислоты (1.5 мольных экв в пересчете на исходный триарилметанол **3**). Концентрирование раствора в вакууме привело к формированию твердой пленки. Регистрация спектра ЯМР  $^1\text{H}$  раствора полученного твердого материала в бинарном растворителе  $\text{TfU}-\text{CDCl}_3$  показало отсутствие сколько-нибудь заметной деструкции катиона **4** (см. экспериментальную часть), тем самым убедительно подтвердив верность высказанных выше предложений.

В основу препаративного синтеза диэтилфосфоната **6** было положено использование низконуклеофильных сред и реагентов на этапе генерации карбокатиона **4**, что вытекает из представленных выше результатов и направлено на поддержание стабильности катиона. Для этого триарилметанол **3** растворяли в  $\text{TfU}$ . Добавление  $\text{HBF}_4$  и последующее удаление летучих компонент раствора в вакууме приводили к получению соли катиона **4**,

выделенной в виде твердой пленки. Добавлением хлористого метилена и обработкой реакционной массы ультразвуком перевели материал в состояние тонкой суспензии, которая в реакции с триэтилфосфитом дала смесь ТАМ **2** и **6**, выделенных в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. Примечательно, что в составе продуктов описанного превращения практически отсутствует хиноид **7** (схема 2). Тритильный радикал **6**, полученный с выходом 43%, в спектре ЭПР дает характерный дублет, порожденный сверхтонким взаимодействием неспаренного электрона с ядром  $^{31}\text{P}$  (константа СТВ 0.372 мТл).

Для перевода диэтилфосфоната в монофосфоновую кислоту (схема 2) использовали реакцию тритила **6** и триметилсилилбромид в присутствии триэтиламина. Последующее добавление метанола привело к получению ТАМ **1**. Для выделения радикала раствор был упарен досуха в вакууме. Полученный твердый материал был растворен добавлением водного раствора  $\text{NaOH}$ . Фильтрация и последующее подкисление раствора позволили получить тритильный радикал **1** в индивидуальном виде.

ТАМ **1** стабилен как в кристаллическом состоянии, так и в виде растворов в средах различной полярности. В пределах погрешности метода ЭПР, при комнатной температуре, в последних обеспечивается постоянство концентрации растворенного парамагнитного материала по меньшей мере в течение 2 недель. Радикал хорошо растворим в органических растворителях (первичные спирты, ДМФА, ДМСО) и дает характерный дублетный сигнал в спектрах электронного парамагнитного резонанса. Так в метаноле регистрируется константа СТВ, равная 0.370 мТл. Ширина сигнала (11.5–12.5 мкТл в деоксигенированных растворах) вполне сопоставима с характеристиками ранее описанных тритильных радикалов [2, 3, 14, 15].

ТАМ **1** растворим в воде при pH 4.0–11.0 с получением достаточно концентрированных (до 10 мМ) растворов, при этом обнаруживается ожидаемая зависимость спектра ЭПР от pH среды. При высоких значениях pH (выше 10) в спектре регистрируется расщепление сигнала с константой  $a_p$  3330 мГс, при снижении pH до 4.5 константа СТВ увеличивается до 3610 мГс. Указанное

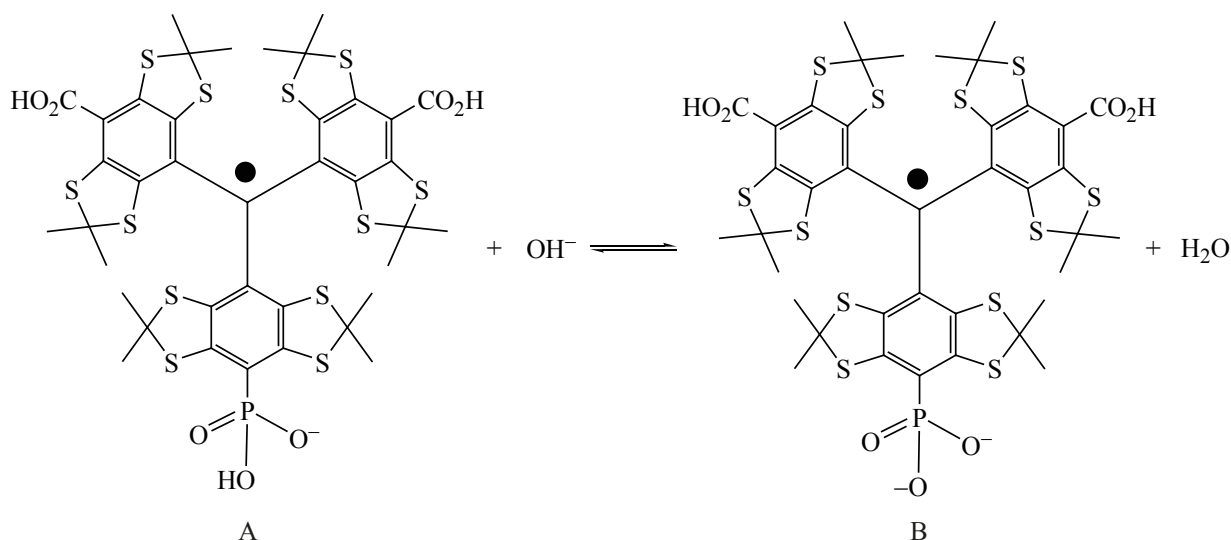


Рис. 3. Кисотно-основное равновесие с участием ТАМ 1, представленного в форме кислоты А и основания В

обстоятельство позволило детально исследовать кислотно-основное равновесие, представленное на рис. 3. Титрование водного раствора ТАМ 1 с синхронной регистрацией спектров ЭПР и измерением pH привело к выявлению характера зависимости распределения форм А (кислота) и В (основание) от кислотных характеристик среды (рис. 4). Эта зависимость хорошо согласуется с ранее опубликованными сведениями о поведении полидейтерированной формы ТАМ 1 в условиях кислотно-основного равновесия [12]. Полученное по результатам титрования значение  $pK_a$  для кис-

лоты А составило  $6.90 \pm 0.08$ , что совпадает со сведениями, опубликованными в литературе для дейтерированного аналога [12].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов индивидуальных соединений в  $\text{CDCl}_3$  и в  $\text{DMSO}-d_6$  (концентрация 0.1–5 масс %) регистрировали на спектрометре Bruker AM 400 (ФРГ) (рабочая частота 400.13 МГц для  $^1\text{H}$ ) и Bruker AV 600 (ФРГ) (рабочая частота 600.30 МГц для  $^1\text{H}$  и 150.97 МГц для  $^{13}\text{C}$ ). В качестве внутренних стандартов при записи спектров ЯМР  $^1\text{H}$  использованы остаточные сигналы  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.26 м.д.) и  $\text{DMSO}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 м.д.), а при записи спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  – сигнал  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$  77.16 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией пробы электрораспылением (ЭС-МС) регистрировали на спектрометре Bruker micrOTOF-Q (ФРГ) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при использовании метанола в качестве растворителя. Масс-спектры высокого разрешения с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией зарегистрированы с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра Autoflex Speed (Bruker Daltonik, ФРГ) под управлением программного пакета flexControl 3.3 в отражательном (рефлектронном) режиме с генерацией положительно заряженных ионов. Для ионизации молекул использовали лазер smartbeam-II с частотой 2 кГц и энергией 3–4 мВт (150–200 мкДж/импульс). В качестве матрицы ис-

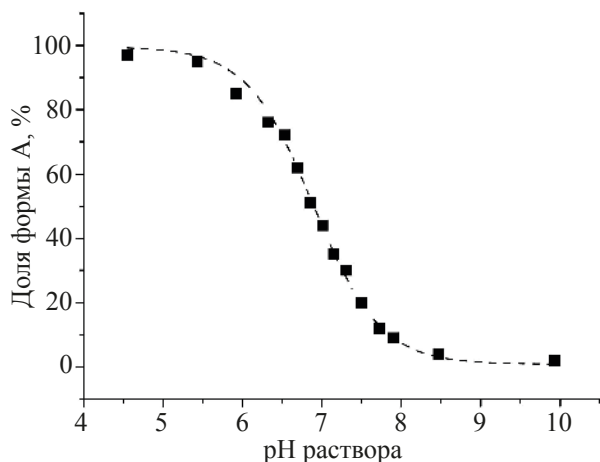


Рис. 4. Зависимость доли кислотной формы А ТАМ 1 от pH среды (представлены квадратами). Пунктиром представлена кривая титрования, соответствующая значению  $pK_a$  6.90 для монокислоты А и дающая наименьшее среднеквадратичное отклонение от массива экспериментальных точек

пользовали раствор 2,5-дигидроксibenзойной кислоты (2,5-DHB) (20 мг/мл) в смеси ацетонитрил–вода (30:70 v/v). Масс-спектрометр калибровали по внешнему стандарту масс Peptide calibration standard II (Part No. 222570, Bruker Daltonics, ФРГ) (при калибровке использовали моноизотопные массы ионов). Обработку зарегистрированных спектров проводили с использованием программного пакета flexAnalysis 3.3 (Bruker Daltonik, ФРГ). Спектры поглощения в ультрафиолетовой и видимой области регистрировали на спектрофотометре Varian Cary 5000 UV/Vis/NIR (США) на образцах с концентрацией 1 мМ. Использовались кварцевые кюветы с длиной оптического пути 0.1 см. ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 (ФРГ) при стандартных условиях в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup> при разрешении 1 см<sup>-1</sup>. Образцы готовили в виде таблеток с KBr. Спектры ЭПР регистрировали с помощью ЭПР-спектрометра Bruker ELEXSYS E540 (ФРГ) в X-диапазоне частот. Температуру плавления измеряли на нагревательном столике Boëtius (ФРГ) и не корректировали. Описание геометрии катиона **4** получено методом молекулярной механики с помощью программного пакета HyperChem (Bio+Charmm) [23]. Дальнейшее уточнение геометрии методом DFT (функционал PBE [24], базис L1 (Λ01 [25]) не приводил к заметным изменениям геометрических характеристик. Для титрования ТАМ **1** приготовлен его раствор (концентрация 0.1 мМ) в 1 мМ растворе NaOH, содержащем NaCl в концентрации 1 мМ. Титрование проводилось при комнатной температуре (20°C) с использованием pH-метра Mettler Toledo Seven Compact (США) и водного раствора HCl (концентрация 10 мМ). Обработка спектров ЭПР и количественное определение долей форм А и В проводились по аналогии с исследованием [12].

Используемые растворители чистили перегонкой. Глубину протекания реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (Россия). Используемые растворители квалификации «Ч» и «ОСЧ» очищали по стандартным методикам с последующей их перегонкой. В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Sigma» (США) и «Acros Organics BVBA» (Бельгия) с чистотой 98–99%.

**Триарилметанол 3** {трис(8-карбоксил-2,2-,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метанол} получен по методике [17]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.59 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.62 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.69 с (9H, CH<sub>3</sub>), 1.71 с (9H, CH<sub>3</sub>), 6.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 27.52 (CH<sub>3</sub>), 28.60 (CH<sub>3</sub>), 31.42 (CH<sub>3</sub>), 33.94 (CH<sub>3</sub>), 60.74 (SCS), 60.85 (SCS), 83.60 (CON), 122.08, 133.40, 138.31, 139.86, 140.58, 140.94, 166.04 (CO<sub>2</sub>H).

**Генерация, спектры УФ, ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C карбокатиона 4** {трис(8-карбоксил-2,2,6,6-тетраметилбензо[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)-метильного катиона}. Триарилметанол **3** (0.0103 г, 0.0101 ммоль) и дейтерохлороформ (0.100 мл) поместили в пробирку Эппендорф (2.0 мл). Добавили трифторуксусную кислоту (ТФУ, 0.900 мл), что привело к образованию гомогенного раствора, окрашенного в глубокий зеленовато-коричневый цвет. Раствор выдержали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем разделили на две части.

Первая аликвота (0.100 мл) была разбавлена ТФУ (0.900 мл) для получения раствора катиона **4** в бинарном растворителе ТФУ–CDCl<sub>3</sub> (100:1, концентрация катиона 1.01 мМ). УФ-спектр, нм: 415 (lgε 4.14), 805 (lgε 3.88).

Оставшаяся часть раствора была перенесена в стандартную ампулу для регистрации спектров ЯМР. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ТФУ–CDCl<sub>3</sub>, 9:1), δ, м.д.: 1.93 с (18H, CH<sub>3</sub>), 2.00 с (18H, CH<sub>3</sub>) 11.63 с (CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150.97 МГц, ТФУ–CDCl<sub>3</sub>, 14:1), δ, м.д.: 31.51 (CH<sub>3</sub>), 35.04 (CH<sub>3</sub>), 65.06 (SCS). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H не претерпевает заметных изменений при хранении растворенного образца в течение 3 и 6 ч при комнатной температуре.

**Генерация и спектр ЯМР <sup>1</sup>H карбокатиона 4 при совместном использовании ТФУ и HBF<sub>4</sub> в качестве кислоты. Выделение карбокатиона 4 в виде твердой соли.** Триарилметанол **3** (0.0112 г, 0.011 ммоль) поместили в одnogорлую колбу (5.0 мл). Добавили трифторуксусную кислоту (ТФУ, 0.5 мл) а затем раствор HBF<sub>4</sub>·2Et<sub>2</sub>O в ТФУ (0.530 мл, концентрация HBF<sub>4</sub> 0.03 М, 1.5 экв HBF<sub>4</sub>). Полученный гомогенный раствор выдер-

жали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем упарили досуха в вакууме водоструйного насоса. Полученный твердый материал растворили добавлением ТФУ (0.900 мл) и дейтерохлороформа (0.100 мл) для регистрации спектра ЯМР  $^1\text{H}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ТФУ- $\text{CDCl}_3$ , 9:1),  $\delta$ , м.д.: 1.93 с (18Н,  $\text{CH}_3$ ), 1.99 с (18Н,  $\text{CH}_3$ ), 11.48 с ( $\text{CO}_2\text{H}$ ).

**Бис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)моно(8-диэтилфосфоно-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метил (6).** В одногорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл поместили триарилметанол 3 (0.514 г, 0.506 ммоль). Добавление ТФУ (6 мл) приводит к получению гомогенного раствора интенсивного зеленовато-коричневого цвета. Добавили раствор эфирата тетрафторборной кислоты ( $\text{HBF}_4 \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ , 0.090 г, 0.560 ммоль, 1.1 экв) в хлористом метиле (6 мл). Выдержали раствор в атмосфере сухого аргона в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем упарили досуха в вакууме водоструйного насоса. Добавили безводный хлористый метилен (20 мл). Смесь обработали ультразвуком до получения тонкой суспензии, к которой добавили раствор триэтилфосфита (0.672 г, 4.05 ммоль, 8 экв) в безводном хлористом метиле (4 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Отогнали растворители в вакууме водоструйного насоса. Растворили полученную пленку добавлением воды (10 мл) и водного раствора  $\text{NaOH}$  (2М, 3 мл). Раствор глубокого зеленого цвета фильтровали через короткий столбик хлопковой ваты, а затем подкислили полученный фильтрат водным раствором  $\text{HCl}$  (2М, 5 мл). Образовавшийся при подкислении осадок выдерживали в течение 2 ч, затем отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуум-экссикаторе до постоянной массы. Смесь продуктов реакции разделяли колоночной хроматографией (силикагель, элюент – градиент метанола в дихлорметане 0–50 объемных процентов). ТАМ 6 выделен в виде черного порошка, 0.238 г (0.218 ммоль, 43%), т.пл. > 225–235°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2922, 2858, 1572, 1485, 1452, 1435, 1385, 1365, 1309, 1290, 1230, 1167, 1149, 1051, 1018, 733, 690, 647. Масс-спектр (ЭС-МС),  $m/z$ : 1089.969 [ $M - \text{H}$ ] $^-$ .  $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{PS}_{12}$ . [ $M - \text{H}$ ] $^-$  1089.971. Масс-спектр

(MALDI-TOF),  $m/z$ : 1091.005 [ $M$ ] $^+$ .  $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{PS}_{12}$ . [ $M$ ] $^+$  1090.979. ЭПР спектр (0.5 мМ раствор в освобожденном от растворенного кислорода метаноле): ширина линии 11.4 мкТл,  $\alpha_p$  0.372 мТл,  $g_{\text{iso}}$  2.00303.

В качестве побочного продукта разделения смеси получен ТАМ 2 (0.188 г, 37%).

**Бис(8-карбокси-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)моно(8-фосфоно-2,2,6,6-тетраметилбензо-[1,2-*d*;4,5-*d'*]бис[1,3]дитиол-4-ил)метил 1.** В одногорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл поместили ТАМ 6 (0.219 г, 0.20 ммоль). Добавили безводный хлористый метилен (10 мл), триэтиламин (0.061 г, 0.60 ммоль) и раствор триметилсилилбромид  $\text{BrSi}(\text{CH}_3)_3$  (1.224 г, 8.0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране. В течение 72 ч перемешивали реакционную смесь в темноте при комнатной температуре в атмосфере аргона. К темно-коричневому раствору добавили метанол (10 мл). Перемешивали полученный раствор глубокого зеленого цвета в течение 3 ч. Удалили растворители в вакууме водоструйного насоса и растворили полученную пленку добавлением воды (20 мл) и водного раствора  $\text{NaOH}$  (2М, 4 мл). После добавления насыщенного водного раствора  $\text{NaCl}$  (10 мл) и выдерживания смеси в течение 1 ч фильтровали ее через короткий столбик хлопковой ваты. Ярko-зеленый фильтрат подкислили добавлением 2М  $\text{HCl}$  (8 мл). Выпавший в виде черного осадка продукт выделяли трехкратным центрифугированием (9000 оборотов в мин, 20 мин), сопровождающимся декантированием водного раствора и промыванием взмученного продукта водным раствором  $\text{HCl}$  (0.01 М, 10 мл). Влажный осадок растворили в метаноле (10 мл), раствор фильтровали и упарили до постоянного веса. Тритил 1 выделен в виде черного порошка. Выход 0.182 г (88%), т.пл. > 230–245°C (с разл). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2923, 2914, 2860, 1683, 1487, 1452, 1385, 1365, 1284, 1227, 1167, 1147, 1111, 1041, 717. Масс-спектр (ЭС-МС),  $m/z$ : 1033.913 [ $M - \text{H}$ ] $^-$ .  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PS}_{12}$ . [ $M - \text{H}$ ] $^-$  1033.909. Масс-спектр (MALDI-TOF),  $m/z$ : 1035.040 [ $M$ ] $^+$ .  $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{PS}_{12}$ . [ $M$ ] $^+$  1034.916. ЭПР спектр (0.5 мМ раствор в освобожденном от растворенного кислорода метаноле): ширина линии 12.0 мкТл,  $\alpha_p$  0.370 мТл,  $g_{\text{iso}}$  2.00297.

## ВЫВОДЫ

Описан простой и удобный метод синтеза тритильного радикала **1** – мультифункционального парамагнитного зонда, предназначенного для проведения количественных измерений содержания кислорода и кислотных характеристик водных растворов в физиологически значимых интервалах значений указанных параметров. Показано, что нуклеофильное гашение триэтилфосфитом диамагнитного карбокатиона **4** – топологического аналога Finland TAM – приводит к получению асимметричного тритильного радикала, содержащего диэтилфосфонатную группу. Единственный дополнительный продукт этой реакции – ранее описанный TAM типа Finland, представляющий самостоятельный интерес. Последующим переводом диэтилфосфитной группы в фосфоновую кислоту достигается получение тритильного радикала **1**. Одновременно в данном исследовании на примере конверсии диамагнитного предшественника Finland TAM предложен и реализован подход к получению долгоживущих карбокатионов трис(тетрааарил)метильного ряда. Найдены условия для генерации триарилметильного катиона в условиях долгой жизни, как в растворе, так и в виде твердой соли. Показано, что использование низконуклеофильных сред и реагентов – ключевое условие поддержания стабильности карбокатиона.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного финансирования по государственному заданию НИОХ СО РАН (ВМТ) и гранта Министерства образования и науки (грант № 14.W03.31.0034, ОЮР, ДВТ, НБА).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tidwell T.T. *Triarylmethyl and Related Radicals. Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-*

- electron Compounds*. Ed R.G. Hicks. New York: Wiley & Sons, **2010**, 1–31. doi 10.1002/9780470666975.ch1
2. Shevelev G.Y., Gulyak E.L., Lomzov A.A., Kuzhelev A.A., Krumkacheva O.A., Kupryushkin M.S., Tormyshev V.M., Fedin M.V., Bagryanskaya E.G., Pyshnyi D.V. *J. Phys. Chem. B*. **2018**, *122*, 137–143. doi 10.1021/acs.jpcc.7b10689
3. Shevelev G.Y., Krumkacheva O.A., Lomzov A.A., Kuzhelev A.A., Rogozhnikova O.Y., Trukhin D.V., Troitskaya T.I., Tormyshev V.M., Fedin M.V., Pyshnyi D.V., Bagryanskaya E.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9874–9877. doi 10.1021/ja505122n
4. Tormyshev V., Chubarov A., Krumkacheva O., Trukhin D., Rogozhnikova O., Spitsina A., Kuzhelev A., Koval V., Fedin M., Godovikova T., Bowman M., Bagryanskaya E.G. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2705–2712. doi 10.1002/chem.201904587
5. Yang Z.Y., Bridges M.D., Lopez C.J., Rogozhnikova O.Y., Trukhin D.V., Brooks E.K., Tormyshev V.M., Halpern H.J., Hubbell W.L. *J. Magn. Res.* **2016**, *269*, 50–54. doi 10.1016/j.jmr.2016.05.006
6. Joseph B., Tormyshev V.M., Rogozhnikova O.Yu., Akhmetzyanov D., Bagryanskaya E.G., Prisner T.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11538–11542. doi 10.1002/anie.201606335
7. Krumkacheva O.A., Shevelev G.Yu., Lomzov A.A., Dyrkheeva N.S., Kuzhelev A.A., Koval V.V., Tormyshev V.M., Polienko Y.F., Fedin M.V., Pyshnyi D.V., Lavrik O.I., Bagryanskaya E.G. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47*, 7767–7780. doi 10.1093/nar/gkz620
8. Epel B., Maggio M.C., Barth E.D., Miller R.C., Pelizzari C.A., Krzykawska-Serda M., Sundramoorthy S.V., Aydogan B., Weichselbaum R.R., Tormyshev V.M., Halpern H.J. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2019**, *103*, 977–984. doi 10.1016/j.ijrobp.2018.10.041
9. Taguchi A., DeVience S., Driesschaert B., Khramtsov V.V., Hirata H. *Analyst.* **2020**, *145*, 3236–3244. doi 10.1039/d0an00168f
10. Gorodetskii A.A., Eubank T.D., Driesschaert B., Poncelet M., Ellis E., Khramtsov V.V., Bobko A.A. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 12093–12093. doi 10.1038/s41598-019-48524-3
11. Bobko A.A., Eubank T.D., Driesschaert B., Khramtsov V.V. *J. Vis. Exp.* **2018**, *133*, e56624. doi 10.3791/56624
12. Dhimitruka I., Bobko A.A., Eubank T.D., Komarov D.A., Khramtsov V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5904–5910. doi 10.1021/ja401572r
13. Driesschaert B., Khramtsov V.V. Междунар. заявка WO2019/018655 A1. *C.A.* **2019**, *170*, 157767.

14. Trukhin D.V., Rogozhnikova O.Y., Troitskaya T.I., Vasiliev V.G., Bowman M.K., Tormyshev V.M. *Synlett*. **2016**, 27, 893–899. doi 10.1055/s-0035-1561299
15. Tormyshev V.M., Rogozhnikova O.Yu., Bowman M.K., Trukhin D.V., Troitskaya T.I., Vasiliev G.V., Shundrin L.A., Halpern H.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 371–380. doi 10.1002/ejoc.201301161.
16. Decroos C., Pranger T., Mansuy D., Boucher J.L., Li Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4805–4807. doi 10.1039/c1cc10426h
17. Rogozhnikova O.Yu., Vasiliev V.G., Troitskaya T.I., Trukhin D.V., Mikhulina T.V., Halpern H.J., Tormyshev V.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3347–3345. doi 10.1002/ejoc.201300176
18. Decroos C., Li Y., Soltani A., Frapart Y., Mansuy D., Boucher J.-L. *Arch. Biochem. Biophys.* **2010**, 502, 74–80. doi 10.1016/j.abb.2010.07.002
19. Tormyshev V.M., Genaev A.M., Sal'nikov G.E., Rogozhnikova O.Yu., Troitskaya T.I., Trukhin D.V., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Halpern H.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 623–629. doi 10.1002/ejoc.201101243
20. Driesschaert B., Robiette R., Le Duff C.S., Collard L., Robeyns K., Gallez B., Marchand-Brynaert J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6515–6525. doi 10.1002/ejoc.201200801
21. Grabowski S.J. *Crystals*. **2020**, 10, 460–472. doi 10.3390/cryst10060460
22. Beck W., Suenkel K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1405–1421. doi 10.1021/cr00089a017
23. *HyperChem® Release 7 for Windows®*. Tools for Molecular Modelling. HC 70-00-01-00. Hypercube Inc. Gainesville, USA, **2002**.
24. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865–3868. doi 10.1103/PhysRevLett.77.3865
25. Laikov D.N. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 416, 116–120. doi 10.1016/j.cplett.2005.09.046

# A Facile and Convenient Method of Synthesis of Multifunctional Spin Probe – a Phosphonate Derivative of Persistent Tris(tetrathiaaryl)methyl Radical

O. Yu. Rogozhnikova, D. V. Trukhin\*, N. B. Asanbaeva, and V. M. Tormyshev

*N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,  
prosp. Akademika Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia*

*\*e-mail: trukhin@nioch.nsc.ru*

Received February 15, 2021; revised February 21, 2021; accepted February 24, 2021

Treatment of triarylmethanol – the diamagnetic precursor of Finland trityl- with trifluoroacetic acid resulted in formation of triarylmethyl cation. Nucleophilic quenching of the cation with triethyl phosphite led to generation of trityl radical substituted by diethyl phosphonate group. Conversion of phosphonate to phosphonic acid gives the multifunctional oxygen and pH-sensitive spin probe.

**Keywords:** persistent triarylmethyl radicals, EPR, phosphonates, spin probes

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛА ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЕЙ АЛКИЛАЗИДОВ С МЕТИЛЕНАКТИВНЫМИ КЕТОНАМИ В СИСТЕМЕ $K_2CO_3$ /ДМСО

© 2021 г. Н. Т. Походило, Р. Д. Савка, М. Д. Обушак\*

Львовский национальный университет им. Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирилла и Мефодия, 6  
\*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.  
После доработки 10.02.2021 г.  
Принята к публикации 12.02.2021 г.

Взаимодействие  $\beta$ -кетозэфиров и ацетилацетона с алкилазидами в системе  $K_2CO_3$ /ДМСО выступает удобным методом синтеза три- и дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов с алкильными заместителями в положении 1 триазольного цикла.

**Ключевые слова:** ази́ды, 1,2,3-триазолы, реакция Димрота, 1,3-дикарбонильные соединения, циклоконденсации

**DOI:** 10.31857/S0514749221060057

## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к производным 1*H*-1,2,3-триазола в значительной мере обусловлен биологической активностью многих соединений, содержащих этот фрагмент [1, 2]. В частности, ранее обнаружена противоопухолевая активность некоторых производных 1,2,3-триазола и найдены зависимости строение – активность, позволяющие оптимизировать поиск более активных соединений [3–5].

Одним из наиболее удобных методов синтеза 1,2,3-триазолов, набирающих популярность в последние годы, выступает взаимодействие азидов с метиленактивными кетонами (реакция Димрота) [6–17], поскольку некоторые варианты этой реакции соответствуют требованиям концепции клик-химии и могут быть осуществлены без использования тяжелых металлов в качестве катализаторов. Более того, такие превращения можно проводить одnoreакторно, что было показано на примере синтеза 1,2,3-триазолов, включающего преобразование спиртов в ази́ды действием ази́да натрия в присутствии *N*-(*n*-толуолсульфонил)-

имидазола, тетрабутиламмоний йодида и триэтиламина и последующую циклизацию азидов с метиленактивными кетонами [18]. Такие превращения получили название органоклик-реакции и им обычно приписывают механизм 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения [19–21].

Считалось, что реакции азидов с метиленактивными кетонами, активированными сложноэфирной группой ( $\beta$ -кетозэфирами), хемоселективны. Однако недавно нами обнаружено, что сложноэфирная группа может конкурировать с кетогруппой при взаимодействии с ази́дами [12, 15]. Так, при изучении реакций арилазидов с алкил-3-*R*-3-оксопропаноатами в условиях реакции Димрота (MeONa/MeOH) было установлено, что в ряде случаев в результате атаки ази́догруппы на сложноэфирную образуются стабильные 3-*R*-2-диазо-3-оксо-*N*-(арил)пропанами́ды. Показано, что с наибольшими выходами такие диазосоединения образуются, если радикал является изопропилом, циклопропилом, диэтоксиметилом, арилази́ды содержат электроноакцепторные заместители, а

определяющее влияние на выход диазопродуктов имеет выбор системы основание–растворитель [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы исследовали взаимодействие  $\beta$ -кетоефиров с алкилазидами. В отличие от ароматических азидов, алкилазиды менее реакционноспособны и гораздо менее изучены в таких циклизациях. В большинстве работ исследовано их взаимодействие с ацетоуксусным эфиром. Изучены, например, эфиры 3-арил-2-азидопропановых кислот [22] и 2-азидонорборнен [23]. На основе 1-алкил-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот получены соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Среди них найдены активаторы калиевых каналов большой проводимости [24], ингибиторы сукцинатдегидрогеназы [25], соединения, обладающие фунгицидным и инсектицидным действием [26].

Ранее показано, что в системе  $K_2CO_3$ /DMCO бензилазиды выступают удобными реагентами для получения 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов [27]. В данной работе мы исследовали взаимодействие бензилазида **1a** с рядом  $\beta$ -кетоефиров разного строения, содержащих алкильные, арильные и гетарильные заместители. Было установлено, что бензилазид **1a** реагирует с 3-алкил-3-оксoproпаноатами **2a–f**, 3-оксо-3-фенилпропаноатом **2g** и 3-(фуран-2-ил)-3-оксoproпаноатом **2h** хемоселективно, без образования диазосоединений, что дало возможность получить с хорошими выходами 1-бензил-5- $R^1$ -1,2,3-триазол-4-карбоновые кислоты **3a–h** (схема 1).

Для синтеза соединений, содержащих 2 триазольных цикла в одной молекуле, использовали 1,2-бис(азидометил)бензол (**4**). Конденсацией ди-

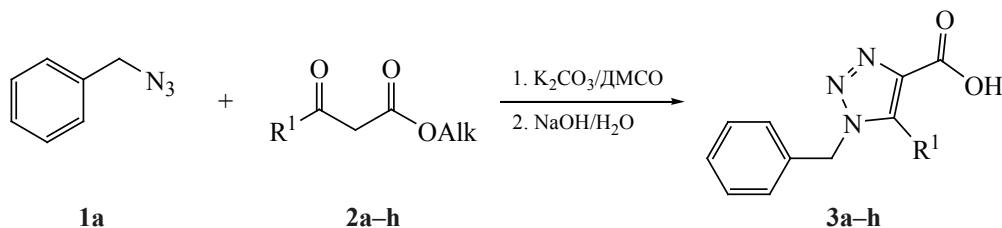
азида **4** с ацетоуксусным эфиром **2a** синтезировано соединение **5** с выходом 87% (схема 2). Рядом дальнейших преобразований эфир **5** превращен в соответствующую кислоту **6** и бис-аллиламид **7**, который служит перспективным мостиковым лигандом для синтеза  $\pi$ -комплексов переходных металлов. Так, ранее было показано, что *N*-аллиламиды 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот образуют  $\pi$ -комплексы меди, в которых координационная сфера атома Cu(I) состоит из аллильного фрагмента, атома кислорода карбонильной группы и атома азота  $N^3$  триазольного ядра [28].

Как уже отмечалось, в последнее время все шире применяют одnoreакторные методы синтеза, позволяющие получать азиды *in situ* и вводить их в реакции с метиленактивными карбонильными соединениями. Этот подход был реализован нами при использовании метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбонилата (**8**). Нуклеофильное замещение хлора азидогруппой и циклизацию ацетоуксусного эфира с образовавшимся азидом проводили без выделения последнего, в результате чего получено соединение **9** с выходом 57% (схема 3).

В аналогичных условиях одnoreакторного синтеза испытан также 4,4'-бис(бромметил)бифенил (**10**). Получен бис-эфир **11**, который легко подвергается гидролизу в щелочных условиях с образованием соответствующей кислоты **12** (схема 4). Контроль за ходом гидролиза осуществляли с помощью ИК спектроскопии, наблюдая изменения в интенсивности полос поглощения карбонильных групп соединений **11** ( $1708\text{ см}^{-1}$ ) и **12** ( $1682\text{ см}^{-1}$ ).

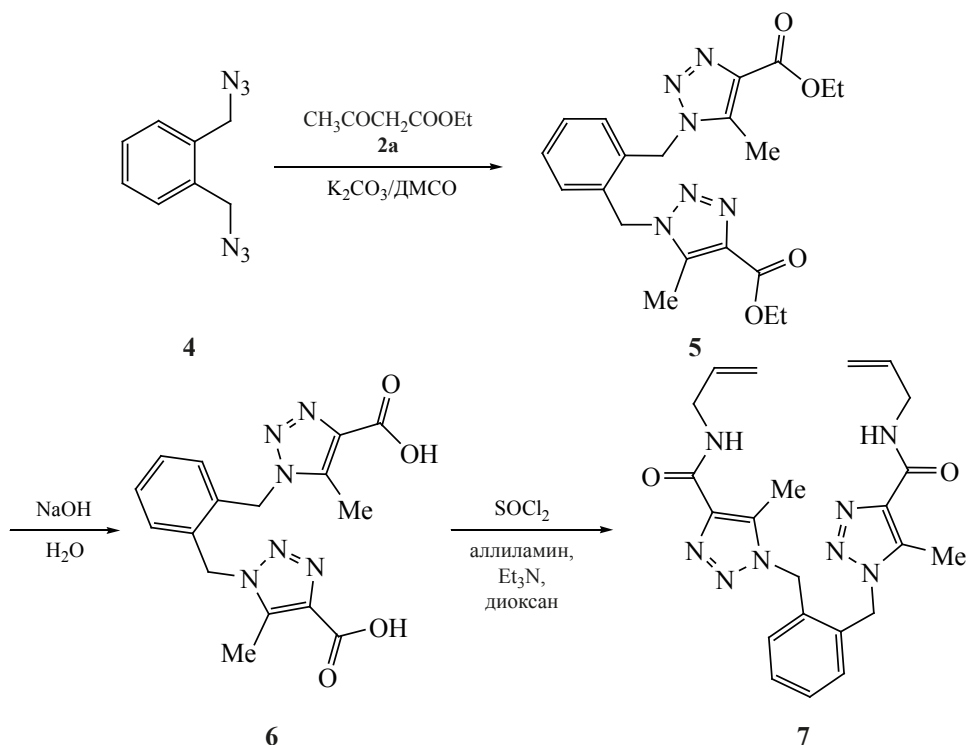
Установлено, что 3-азидoproпанамида **1b** в системе  $K_2CO_3$ /DMCO реагирует с ацетилацетоном **13** с образованием триазола **14** с хорошим выходом (83%) (схема 5). 4-Ацетилтриазолы типа **14** – удобные реагенты для дальнейших преобразова-

Схема 1



$R^1 = \text{Me (a)}, \text{Et (b)}, \text{Pr (c)}, i\text{-Pr (d)}, \text{цикло-Pr (e)}, \text{EtSCH}_2 \text{ (f)}, \text{Ph (g)}, \text{фуран-2-ил (h)}.$

Схема 2



ний по ацетильной группе [29, 30]. Для этих же целей может быть использован амидный фрагмент соединения **14**.

Разработанная методика была использована нами для синтеза соединений, содержащих 5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазольный фрагмент. Выбор такой группировки обусловлен поиском соединений с противоопухолевой активностью с учетом того, что недавно производные {5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-тетразол-1-ил}уксусной кислоты продемонстрировали значительный уровень активности на линиях клеток рака молочной железы [31]. Было изучено взаимодействие азидов **1b,c** с эфиром **2i** и установлено, что при этом образуются триазолы **15a, b** с умеренным выходом (схема 6). Эфир **15a** действием

алюмогидрида лития восстановлен до спирта **16**. На примере соединения **15b** показана возможность получения 1,5-дизамещенных триазолов. Гидролизом эфира **15b** и последующим декарбоксилированием кислоты **17** получен триазол **18**, в котором амидный фрагмент был восстановлен до амина **19**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборах VarianUnity+400 (Varian Co., США) и BrukerAvance 500 (Bruker Co., США) с рабочей частотой 400 и 500 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD (Agilent Technologies Co., США) со способом ионизации АРСІ. Спектры ИК записаны на спектрометре

Схема 3

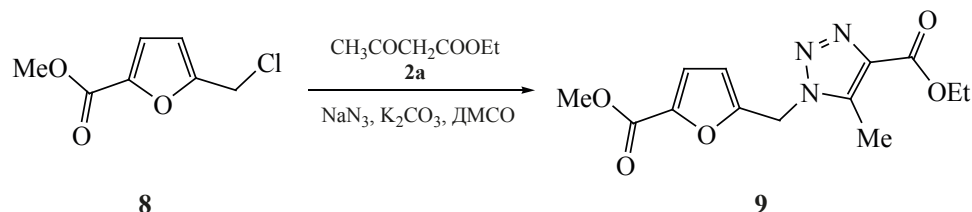
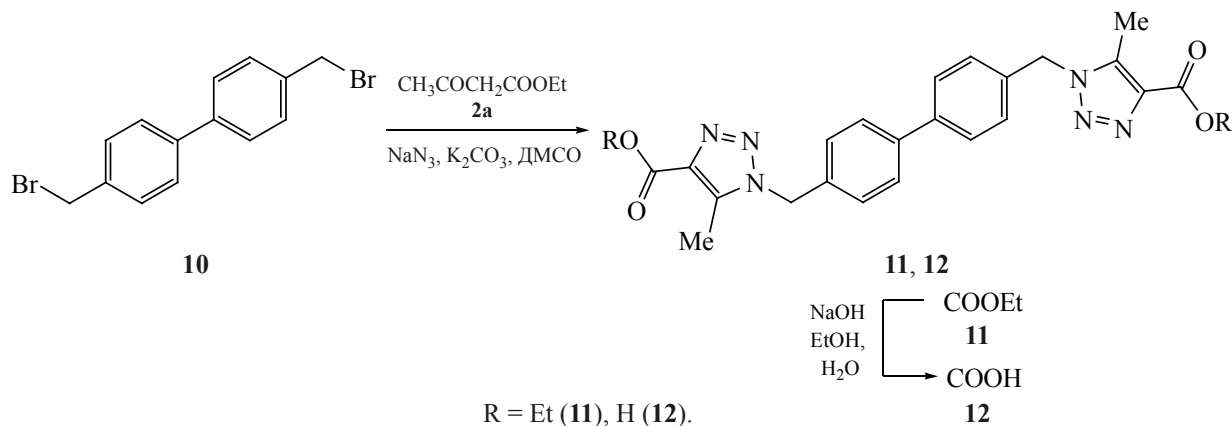


Схема 4



FTIR Spectrum 2000 Perkin Elmer. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 (Carlo-Erba Co., Италия). Температуры плавления определяли на приборе Boetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol, UV-254.

Кетозфиры **2** получены по описанной нами ранее методике [32].

**Азиды 1а–с (общая методика).** К раствору галогенпроизводного (0.1 моль) в 50 мл MeOH прибавляли раствор 6.5 г NaN<sub>3</sub> в 15 мл H<sub>2</sub>O и кипятили 2–3 ч. Упаривали в вакууме метанол и экстрагировали азид хлористым метиленом. После упаривания растворителя в вакууме получали чистые азиды.

**Бензилазид (1а).** Выход 12.65 г (95%), бесцветная жидкость [27]. Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 134 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.07; Н 5.43; N 31.51. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 31.56.

**3-Азидопропанамид (1b).** Выход 10.61 г (93%), т.пл. 55–57°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.34 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.5 Гц), 3.46 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.5 Гц), 6.85 с (1H, NH), 7.36 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 115 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %:

С 31.51; Н 5.34; N 49.07. C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 31.58; Н 5.30; N 49.10.

**1-(2-Азидоэтил)пирролидин (1с).** Выход 13.31 г (95%), бесцветная жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.72–1.85 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.54–2.62 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2.70 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.1 Гц), 3.35 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.1 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 141 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 51.52; Н 8.71; N 39.83. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 51.41; Н 8.63; N 39.97.

**1,2-Бис(азидометил)бензол (4)** синтезировали аналогично соединению **1**, используя 2 экв NaN<sub>3</sub>. Выход 18.05 г (96%), бесцветная жидкость [33]. Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 189 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 51.14; Н 4.22; N 44.71. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 51.06; Н 4.28; N 44.66.

**1,2,3-Триазол-4-карбоновые кислоты 3а–h, 5, 14, 15 (общая методика).** К раствору 0.01 моль соответствующего азиды в 4 мл ДМСО прибавляли 9.6 г (0.07 моль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 0.01 моль β-кетозфира **2** или ацетилацетона **13** (для синтеза эфира **5** использовали двойное количество ДМСО, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и ацетоуксусного эфира). Суспензию перемешивали при 40–50°C в течение 10 ч, охлаждали до 5°C и прибавляли 30 мл воды. Осадок отфильтровывали

Схема 5

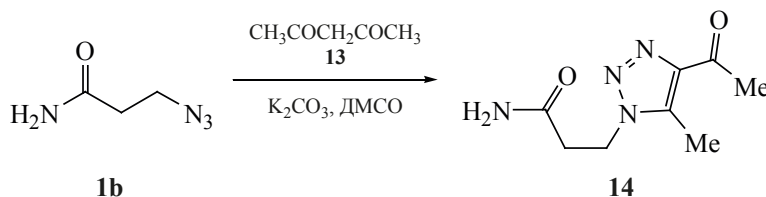
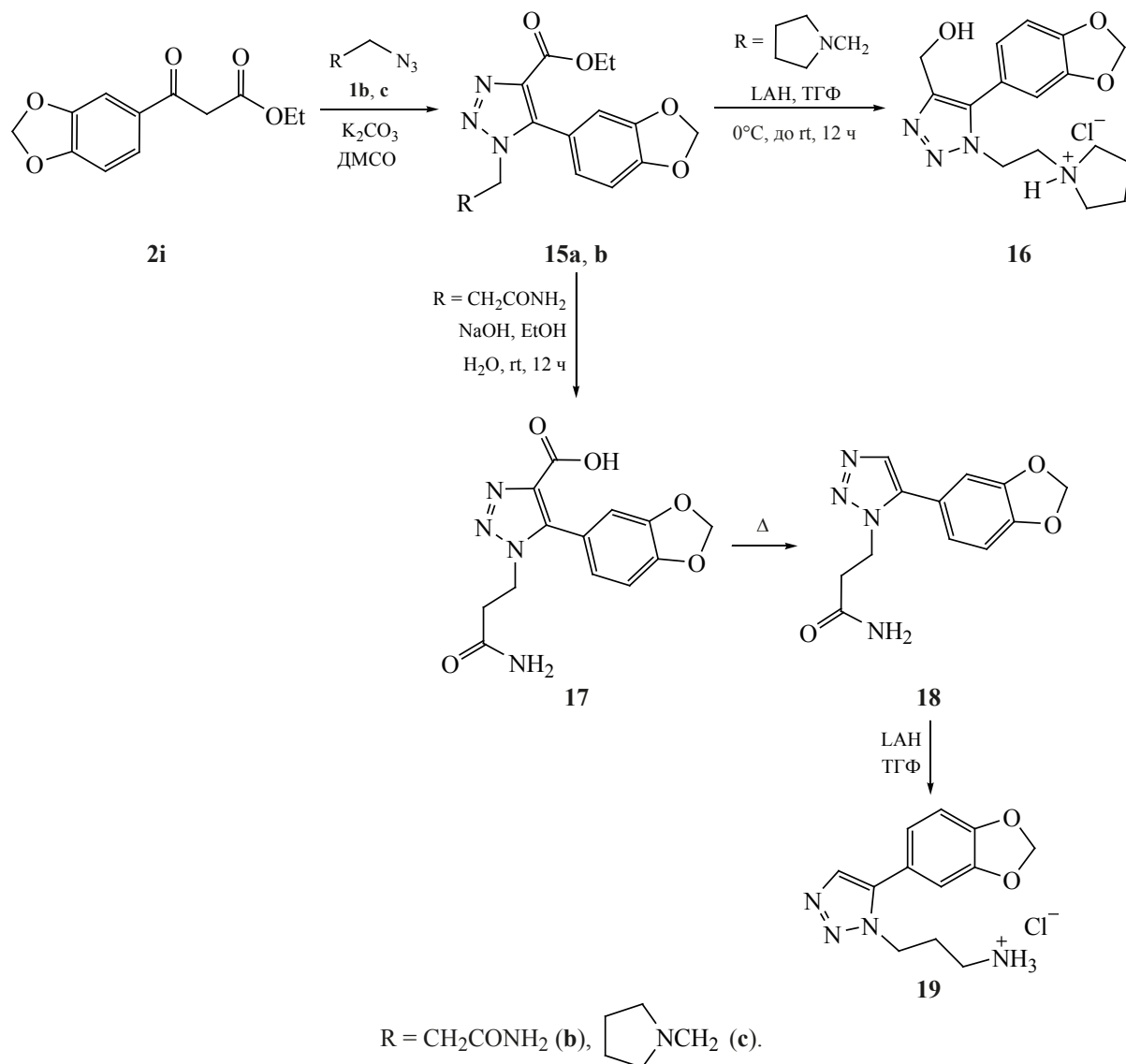


Схема 6



и получали эфиры кислот **3** и **5**. Для превращения эфиров в кислоты их растворяли в 10 мл спирта и прибавляли 4 мл 30%-го водного раствора NaOH. Для синтеза кислоты **6** использовали 4 мл 60%-го водного раствора NaOH. Смесь кипятили в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подкисляли соляной кислотой до pH 1.0. Осадок отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из спирта или смеси спирт–вода.

**1-Бензил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3a)** [27]. Выход 1.58 г (73%), т.пл. 160–161°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.19 д (2H,

$\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.25–7.38 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$ , 12.75 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 218 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 60.65; Н 5.19; N 19.38. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.82; Н 5.10; N 19.34.

**1-Бензил-5-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3b)**. Выход 1.78 г (77%), т.пл. 108–109°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.90 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.4 Гц), 2.91 к (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  7.4 Гц), 5.64 с (2H, CH<sub>2</sub><sup>бенз</sup>), 7.21 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.27–7.46 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$ ), 12.92 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 232 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.43; Н 5.78; N 18.22. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62.33; Н 5.67; N 18.17.

**1-Бензил-5-пропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3с).** Выход 1.84 г (75%), т.пл. 72–73°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.78 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.23–1.41 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.6 Гц), 5.64 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.21 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.26–7.47 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$ ), 12.93 уш.с (1H,  $\text{COOH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 246  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 63.81; Н 6.02; N 17.02.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

**1-Бензил-5-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3д).** Выход 1.74 г (71%), т.пл. 80–81°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.14 д (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.42 гептет (2H,  $\text{CH}$ ,  $J$  6.9 Гц), 5.71 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.24–7.41 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$ ), 12.95 уш.с (1H,  $\text{COOH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 246  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 63.74; Н 6.11; N 17.01.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.66; Н 6.16; N 17.13.

**1-Бензил-5-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3е).** Выход 1.58 г (65%), т.пл. 64–65°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.94–0.98 м (4H,  $\text{H}_{\text{циклопр}}$ ), 1.71–1.75 м (1H,  $\text{H}_{\text{циклопр}}$ ), 5.65 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.19 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  6.8 Гц), 7.28 т (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^4$ ,  $J$  6.8 Гц), 7.33 т (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,5}$ ,  $J$  6.8 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 244  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 63.99; Н 5.58; N 17.13.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 64.19; Н 5.39; N 17.27.

**1-Бензил-5-(этилтиометил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3ф).** Выход 1.77 г (64%), т.пл. 53–54°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.11 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 2.43 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 4.15 с (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 5.67 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.27 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.30–7.42 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 278  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 56.50; Н 5.64; N 15.26.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 56.30; Н 5.45; N 15.15.

**1-Бензил-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3г).** Выход 1.87 г (67%), т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.45 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.93–7.00 м (2H<sub>аром</sub>), 7.22–7.28 м (3H<sub>аром</sub>), 7.31 д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.8 Гц), 7.42–7.49 м (3H<sub>аром</sub>). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 280

$[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 68.91; Н 4.74; N 15.17.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.05.

**1-Бензил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (3h).** Выход 1.70 г (63%), т.пл. 156–157°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.82 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.62 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{фуран}}^4$ ,  $J$  1.6, 3.2 Гц), 7.12 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ,  $J$  7.6 Гц); 7.25–7.28 м (4H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{3,4,5} + \text{H}_{\text{фуран}}^3$ ), 7.84 уш.с (1H,  $\text{H}_{\text{фуран}}^5$ ), 13.00 уш.с (1H,  $\text{COOH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 270  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 62.67; Н 3.96; N 15.73.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 62.45; Н 4.12; N 15.61.

**Диэтил-1,1'-[1,2-фениленбис(метилен)]бис-(5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (5).** Выход 2.84 г (69%), т.пл. 98–99°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.33 т (6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 2.50 с (6H,  $\text{CH}_3^{\text{триазол}}$ ), 4.33 к (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 5.85 с (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.74–6.78 м (2H<sub>аром</sub>), 7.30–7.34 м (2H<sub>аром</sub>). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 413  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 58.41; Н 5.66; N 20.23.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 58.24; Н 5.87; N 20.38.

**3-(4-Ацетил-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-пропанамид (14).** Выход 1.63 г (83%), т.пл. 63–64°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.2 Гц), 4.42 т (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.2 Гц), 6.89 с (1H,  $\text{NH}$ ), 7.40 с (1H,  $\text{NH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 197  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 48.90; Н 6.27; N 28.48.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.56.

**Этил-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (15а).** Выход 1.83 г (51%), т.пл. 42–43°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.59–1.71 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26–2.37 м (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.80 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  6.0 Гц), 4.20 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.31 т (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  6.0 Гц), 6.10 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.91 д (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^5$ ,  $J$  8.0 Гц), 6.94–7.03 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{2,6}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 359  $[M + \text{H}]^+$ . Найдено, %: С 60.41; Н 6.28; N 15.52.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 60.32; Н 6.19; N 15.63.

**Этил-1-(3-амино-3-оксопропил)-5-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (15b).** Выход 2.49 г (75%), т.пл. 58–59°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.08 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.74 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.8 Гц), 4.20 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  7.2 Гц), 4.34 т (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  6.8 Гц), 6.10 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.76 с (1H, NH), 6.93–7.01 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}^{6,7}$ ), 7.03 с (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}^4$ ), 7.38 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 333 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 54.34; Н 4.97; N 16.81.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 54.21; Н 4.85; N 16.86.

**Однореакторный синтез эфиров 1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты 9, 11 (общая методика).** К раствору 2.86 г (0.016 моль) метил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилата (8) или 2.72 г (0.008 моль) 4,4'-бис(бромметил)бифенила (10) в 10 мл  $\text{DMSO}$  прибавляли 1.25 г (0.019 моль)  $\text{NaN}_3$ . Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли 10 г (0.072 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 2.05 мл (0.016 моль) ацетоуксусного эфира и перемешивали при 40–50°C в течение 12 ч, охлаждали до 5°C и прибавляли 100 мл воды. Экстрагировали 50 мл хлористого метилена, сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали и получали триазолы 9 и 11.

**Этил-1-[[5-(метоксикарбонил)фуран-2-ил]-метил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (9).** Выход 2.67 г (57%), желтая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.26 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  6.8 Гц), 5.76 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.70 д (1H,  $\text{H}_{\text{фуран}}$ ,  $J$  3.2 Гц), 7.24 д (1H,  $\text{H}_{\text{фуран}}$ ,  $J$  3.2 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 294 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 53.30; Н 5.24; N 14.21.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 53.24; Н 5.16; N 14.33.

**Диэтил-1,1'-[бифенил-4,4'-диилбис(метилен)]бис(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) (11).** Выход 2.81 (72%), т.пл. 166–167°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2988, 2934, 2906, 1708 (СО), 1567, 1480, 1450, 1425, 1398, 1370, 1341, 1305, 1242, 1200, 1185, 1099, 1081, 1021, 981, 848, 796, 786. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40 т (6H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.48 с (6H,  $\text{CH}_3^{\text{триазол}}$ ), 4.41 к (4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 5.56 с (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.23 д (4H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.51 д (4H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.2 Гц). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 489 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 63.79; Н 5.67; N 17.40.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 63.92; Н 5.78; N 17.20.

**Гидролиз эфиров 5 и 11.** К раствору 0.01 моль эфира в 20 мл спирта прибавляли 4 мл 60%-го водного раствора  $\text{NaOH}$ . Смесь кипятили в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подкисляли соляной кислотой до pH 1.0. Осадок отфильтровывали и при необходимости перекристаллизовывали из спирта или смеси спирт–вода.

**1,1'-[1,2-Фениленбис(метилен)]бис(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота) (6).** Выход 3.38 г (95%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.49 с (6H,  $\text{CH}_3^{\text{триазол}}$ ), 5.84 с (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74–6.80 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.30–7.37 м (2H $_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 357 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 53.75; Н 4.67; N 23.40.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 53.93; Н 4.53; N 23.58.

**1,1'-[Бифенил-4,4'-диилбис(метилен)]бис(5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота) (12).** Выход 3.59 г (83%), т.пл. 256–257°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3040, 2885, 2657, 2586, 1682 (СО), 1574, 1479, 1451, 1337, 1301, 1266, 1234, 1195, 1097, 932, 781, 757. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.50 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.69 с (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.31 д (4H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.68 д (4H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  8.0 Гц), 13.04 уш.с (2H,  $\text{COOH}$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 433 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 61.01; Н 4.74; N 19.57.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 61.10; Н 4.66; N 19.43.

**1,1'-[1,2-Фениленбис(метилен)]бис(N-аллил-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид) (7).** К 5 г (0.014 моль) кислоты 6 прибавляли 10 мл тионилхлорида и кипятили 3 ч. После упаривания остатка тионилхлорида получали хлорангидрид кислоты 6 с количественным выходом. Прибавляли порциями 3.93 г (0.01 моль) хлорангидрида к охлажденному на ледяной бане раствору 1.14 г (0.02 моль) аллиламина и 2.8 мл (0.02 моль) триэтиламина в 10 мл диоксана. Смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Прибавляли 30 мл воды, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Выход 3.65 г (84%), т.пл. 117–118°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.54 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.86–3.90 м (4H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 5.07 д.д (2H,  $\text{H}_{\text{иу}}^{\text{CH=CH}}$ ,  $J$  1.4, 10.2 Гц), 5.15 д.д (2H,  $\text{H}_{\text{тап}}^{\text{CH=CH}}$ ,  $J$  1.4, 17.1 Гц), 5.85 с (4H,  $\text{CH}_2$ ), 5.93–5.97 м (2H,  $-\text{CH=}$ ), 6.67–6.72 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.29–7.33 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 8.65 уш.с (2H, NH). Масс-спектр (ХИ),

$m/z$ : 435  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 60.71; Н 5.81; N 25.90.  $C_{22}H_{26}N_8O_2$ . Вычислено, %: С 60.81; Н 6.03; N 25.79.

**{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метанола гидрохлорид (16).** К раствору 1.18 г (0.0033 моль) соединения **15a** в 50 мл ТГФ при 0°C и перемешивании прибавляли порциями 0.14 г (0.0033 моль) алюмогидрида лития и оставляли на ночь. Охлаждали и прибавляли каплями 0.14 мл воды, 0.28 мл 10%-го NaOH и снова 0.28 мл воды. Перемешивали при комнатной температуре 15 мин, фильтровали через тонкий слой силикагеля и после упаривания растворителя в вакууме прибавляли 4 мл эфира, насыщенного хлористым водородом (~2.0 М). Образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.98 г (95%), т.пл. 176°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.73–1.85 м (2H,  $CH_2$ ), 1.88–2.03 м (2H,  $CH_2$ ), 2.87–3.00 м (2H,  $CH_2$ ), 3.38–3.49 м (2H,  $CH_2$ ), 3.61–3.69 м (2H,  $CH_2$ ), 4.36–4.41 м (3H,  $CH_2 + OH$ ), 4.68 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 6.12 с (2H,  $OCH_2O$ ), 7.05 д (1H,  $H_{аром}^5$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.09 д (1H,  $H_{аром}^6$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.17 с (1H,  $H_{аром}^2$ ), 10.97 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 317  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 54.33; Н 6.14; N 15.96.  $C_{16}H_{20}N_4O_3 \cdot HCl$ . Вычислено, %: С 54.47; Н 6.00; N 15.88.

**1-(3-Амино-3-оксипропил)-5-(бензо[d][1,3]-диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (17).** Растворяли 0.64 г (2 ммоль) эфира **15b** в 30 мл этанола, прибавляли раствор 0.08 г (2 ммоль) NaOH в 1 мл воды и оставляли на ночь. Упаривали этанол, остаток растворяли в воде, экстрагировали хлористым метиленом. Водный слой подкисляли HCl до кислой реакции. Образовавшийся осадок кислоты **17** отфильтровывали. Выход 0.56 г (92%), т.пл. 156–157°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.73 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.33 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  6.8 Гц), 6.11 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.75 с (1H, NH), 6.93–7.00 м (2H,  $H_{аром}^{6,7}$ ), 7.02 с (1H,  $H_{аром}^4$ ), 7.35 с (1H, NH), 12.56 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 305  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 51.45; Н 3.92; N 18.37.  $C_{13}H_{12}N_4O_5$ . Вычислено, %: С 51.32; Н 3.98; N 18.41.

**3-{5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил}пропанамид (18).** Кислоту **17** нагревали при температуре плавления до прекраще-

ния выделения  $CO_2$ . Охлаждали. Выход соединения **18** количественный, т.пл. 128–129°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.71 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.35 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  6.8 Гц), 6.12 с (2H,  $OCH_2O$ ), 6.75 с (1H, NH), 6.94–7.02 м (2H,  $H_{аром}^{6,7}$ ), 7.02 с (1H,  $H_{аром}^4$ ), 7.61 с (1H,  $H_{триазол}$ ), 7.33 с (1H, NH). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 261  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 55.25; Н 4.53; N 21.40.  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ . Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53.

**3-[5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пропан-1-амин гидрохлорид (19).** К раствору 0.26 г (1 ммоль) амида **18** в 5 мл ТГФ при 0°C и перемешивании прибавляли порциями 0.1 г (2.1 ммоль) алюмогидрида лития и оставляли на ночь. Кипятили 2 ч, охлаждали и прибавляли по каплям 0.1 мл воды, затем 0.2 мл 10%-го NaOH и снова 0.1 мл воды. Перемешивали при комнатной температуре 15 мин, фильтровали через тонкий слой силикагеля и после упаривания растворителя в вакууме прибавляли 1 мл эфира, насыщенного хлористым водородом (~2.0 М). Образовавшееся вязкое масло отделяли. Выход 0.21 г (75%). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.09 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.2 Гц), 3.26–3.47 м (2H,  $CH_2$ ), 4.46 т (2H,  $CH_2$ ,  $J$  7.1 Гц), 6.12 с (2H,  $OCH_2O$ ), 7.02 д (1H,  $H_{аром}^7$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.09 д (1H,  $H_{аром}^6$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.15 с (1H,  $H_{аром}^4$ ), 7.83 с (1H,  $H_{триазол}$ ), 7.89 уш.с (3H,  $NH_3^+$ ). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 247  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 50.84; Н 5.22; N 19.98.  $C_{12}H_{15}ClN_4O_2$ . Вычислено, %: С 50.98; Н 5.35; N 19.82.

## ВЫВОДЫ

Показано, что циклоконденсация алкилазидов с  $\beta$ -кетозэфирами или 1,3-дикетонами в условиях основного катализа выступает удобным методом синтеза производных 1,2,3-триазола с алкильными заместителями в положении 1, привлекательных для исследований противоопухолевой активности.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (проект 2020.01/0166) и Министерства образования и науки Украины (проект «Разработка перспективных методов конструирования соединений с антимикробным и противораковым действием» № 0121U107777).

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farooq T. *Advances in Triazole Chemistry*. 1st Edn, Elsevier. **2020**.
2. Rani A., Singh G., Singh A., Maqbool U., Kaur G., Singh J. *RSC Adv.* **2020**, 5610–5635. doi 10.1039/C9RA09510A
3. Pokhodylo N., Shyyka O., Finiuk N., Stoika R. *Ukr. Biochem. J.* **2020**, 92, 23–32. doi 10.15407/ubj92.05.023
4. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Finiuk N.S. *Biopolym. Cell.* **2019**, 35, 321–330. doi 10.7124/bc.000A0F
5. Manikala V.K., Rao V.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 863–868. doi 10.1134/S1070428020050206
6. Голобокова Т.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 442–450. [Golobokova T.V., Proidakov A.G., Kizhnyaev V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 446–453.] doi 10.1134/S1070428020030136
7. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Goreschnik E.A., Obushak M.D. *ChemistrySelect.* **2020**, 5, 260–264. doi 10.1002/slct.201904688
8. Походило Н.Т., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1300–1303. [Pokhodylo N.T., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1241–1243.] doi 10.1134/S107042801908027X
9. Yan Z., Li Y., Ma M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7204–7208. doi 10.1021/acs.orglett.9b02089
10. Походило Н.Т., Шийка О.Я., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1083–1091. [Pokhodylo N.T., Shyyka O.Y., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1090–1099.] doi 10.1134/S1070428018070205
11. Blastik Z.E., Klepetarova B., Beier P. *ChemistrySelect.* **2018**, 3, 7045–7048. doi 10.1002/slct.201801344
12. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 773–779. doi 10.1007/s10593-018-2348-1
13. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Tupyshak M.A., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 209–212. doi 10.1007/s10593-018-2256-4
14. Lin W., Wang Y.-M., Chai S.C., Lv L., Zheng J., Wu J., Zhang Q., Wang Y.D., Griffin P.R., Chen T. *Nat. Commun.* **2017**, 741. doi 10.1038/s41467-017-00780-5
15. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Matyichuk V.S., Obushak M.D., Pavlyuk V.V. *ChemistrySelect.* **2017**, 2, 5871–5876. doi 10.1002/slct.201700577
16. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1096–1101. doi 10.1080/00397911.2017.1313427
17. Singh H., Khanna G., Khurana J.M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3075–3080. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.082
18. Jin G., Zhang J., Fu D., Wu J., Coa S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 12, 5446–5449. doi 10.1002/ejoc.201200830
19. Jalani H.B., Karagöz A.C., Tsogoeva S.B. *Synthesis.* **2017**, 49, 29–41. doi 10.1055/s-0036-1588904.
20. John J., Thomas J., Dehaen W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10797–10806. doi 10.1039/C5CC02319J
21. Lima C.G.S., Ali A., van Berkel S.S., Westermann B., Paixao M.W. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10784–10796. doi 10.1039/C5CC04114G
22. Походило Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 723–726. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 734–737.] doi 10.1134/S1070428017050141
23. Походило Н.Т., Матийчук В.С., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 470–472. [Pokhodylo N.T., Matyichuk V.S., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 481–483.] doi 10.1134/S1070428017030332
24. Calderone V., Fiamingo F.L., Amato G., Giorgi I., Livi O., Martelli A., Martinotti E. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2618–2626. doi 10.1016/j.ejmech.2008.02.032
25. Wang Z.-J., Gao Y., Hou Y.-L., Zhang C., Yu S.-J., Bian Q., Li Z.-M., Zhao W.-G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 87–94. doi 10.1016/j.ejmech.2014.08.029
26. Chen X.-B., Shi D.-Q. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2008**, 183, 1134–1144. doi 10.1080/10426500701578522
27. Cottrell I.F., Hands P., Houghton P.G., Humphrey G.R., Wright S.H.B. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 301–304. doi 10.1002/jhet.5570280216
28. Сливка Ю.И., Павлюк А.В., Ардан Б.Р., Походило Н.Т., Горешник Е.А., Демченко П.Ю. *ЖНХ.* **2012**, 57, 885–891. [Slyvka Yu.I., Pavlyuk A.V., Ardan B.R., Pokhodilo N.T., Goreschnik E.A., Demchenko P.Yu. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2012**, 57, 815–821.] doi 10.1134/S0036023612060216
29. Походило Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ХГС.* **2014**, 50, 593–598. [Pokhodylo N.T. Savka R.D., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 544–549.] doi 10.1007/s10593-014-1505-4
30. Pokhodylo N., Savka R., Obushak M. *Curr. Chem. Lett.* **2021**, 10, 53–66. doi 10.5267/j.ccl.2020.7.004

31. Arshad M., Bhat A.R., Pokharel S., Kim J.-E., Lee E.J., Athar F., Choi I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 229–236. doi 10.1016/j.ejmech.2013.11.008
32. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1267–1279. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Obushak M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1421–1431.] doi 10.1134/S1070428020080138
33. Chen M., Bao L., Peng P., Zheng S., Xie Y., Lu X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11887–11891. doi 10.1002/anie.201606385

## Synthesis of 1,2,3-Triazole Derivatives by the Cyclocondensation of Alkylazides with Active Methylene Ketones in the K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMSO System

N. T. Pokhodylo, R. D. Savka, and M. D. Obushak\*

*Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya, 6, Lviv, 79005 Ukraine*

\*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Received January 1, 2021; revised February 10, 2021; accepted February 12, 2021

It was shown that the reaction of  $\beta$ -ketoesters and acetylacetone with alkyl azides in the K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMSO system is a convenient method for the synthesis of tri- and disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles with alkyl substituents in position 1 of the triazole ring.

**Keywords:** azides, 1,2,3-triazoles, Dimroth reaction, 1,3-dicarbonyl compounds, cyclocondensation

# ДИАЗОТИРОВАНИЕ АМИНОПИРИДИНОВ В ПРИСУТСТВИИ КАМФОРСУЛЬФОКИСЛОТЫ. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДИНИЛКАМФОРСУЛЬФОНАТОВ

© 2021 г. А. Н. Санжиев, Е. А. Краснокутская\*, К. Д. Ерин, В. Д. Филимонов

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,  
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30  
\*e-mail: eak@tpu.ru

Поступила в редакцию: 20.02.2021 г.

После доработки 26.02.2021 г.

Принята к публикации 27.02.2021 г.

2-, 3- и 4-Аминопиридины при диазотировании в присутствии как рацемической камфорсульфокислоты, так и ее индивидуальных энантиомеров образуют соответствующие пиридинилкамфорсульфонаты с умеренными выходами. Реакционная способность пиридинилкамфорсульфонатов в щелочном алкоголизе оказывается выше, чем у пиридинилтрифлатов и пиридинилтозилатов.

**Ключевые слова:** аминокпиридины, пиридинилсульфонаты, пиридинилкамфорсульфонаты, камфорсульфокислота, алкоголиз

DOI: 10.31857/S0514749221060069

## ВВЕДЕНИЕ

Диазотирование ароматических аминов в присутствии таких сульфокислот, как *n*-толуолсульфокислота (*p*-TsOH), трифторметансульфокислота (TfOH) или камфорсульфокислота (CamphSO<sub>3</sub>H) обеспечивает получение относительно устойчивых арендиазония сульфонов (ArN<sub>2</sub><sup>+</sup>RSO<sub>3</sub><sup>-</sup>) [1–3].

В противоположность этому диазотирование аминокпиридинов в присутствии *p*-TsOH и TfOH приводит к получению не пиридиндиазония сульфонов, но пиридинил-*p*-толуолсульфонатов (тозилатов) и пиридинилтрифторметансульфонатов (трифлатов) (PyOSO<sub>2</sub>R) [4–6] в результате неустойчивости диазониевых солей пиридинового строения. По тем же причинам диазотирование аминокпиридинов в ацетонитриле дает пиридинилацетамиды [7] или *N,N*-диметиламинопиридины [8], если диазотирование проводится в ДМФА.

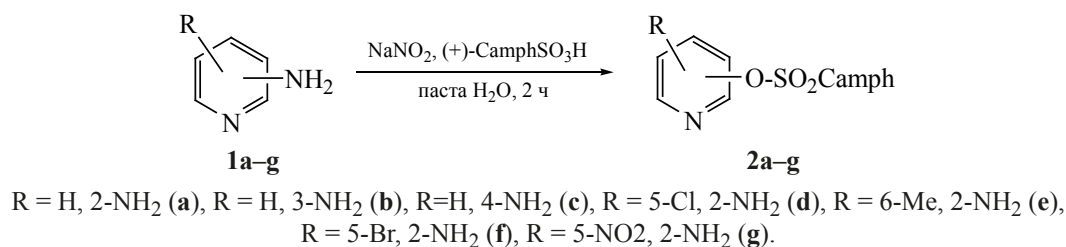
Пиридинилкамфорсульфонаты – почти неизвестные производные пиридина. Нами найден

лишь один пример получения 4-[(2-метилциклогексил)окси]-6-фенетилпиридин-2-илкамфорсульфоната реакцией ацилирования соответствующего гидроксипиридина хлорангидридом камфорсульфокислоты [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель работы – исследование диазотирования ряда аминокпиридинов **1a–g** в присутствии рацемической CamphSO<sub>3</sub>H. Ранее было показано, что получение пиридинилтозилатов PyOTs и пиридинилтрифлатов PyOTf может быть достигнуто через диазотирование методом растирания аминокпиридинов в водных пастах с NaNO<sub>2</sub> и *p*-TsOH, либо диазотированием под действием *n*-бутилнитрита в растворах ДМСО или ДМФА [4–6]. Апробированы оба подхода, и впервые нами установлено, что диазотирование аминокпиридинов **1a–g** в присутствии CamphSO<sub>3</sub>H во всех случаях приводит к пиридинилкамфорсульфонатам **2a–g** в качестве основных продуктов. Наилучшие выходы 45–70% получены

Схема 1



в варианте диазотирования при растирании исходных аминопиридинов в водных пастах с NaNO<sub>2</sub> и CamphSO<sub>3</sub>H при комнатной температуре в течение 2 ч в соотношении субстрат–NaNO<sub>2</sub>–CamphSO<sub>3</sub>H 1:2.5:3 (схема 1, см. таблицу). При этом показано, что «+»- и «-»-энантиомеры камфорсульфокислоты дают почти те же выходы продуктов, что и рацемат (см. таблицу).

Установлено, что диазотирование аминопиридинов **1a–g** в присутствии CamphSO<sub>3</sub>H обеспечивает качественно тот же результат, что и с *p*-TsOH и TfOH [4–6], т.е. образование пиридинилсульфонатов в этих условиях носит общий характер. Однако

выходы соединений **2a–g** оказываются более низкими, чем при диазотировании в присутствии *p*-TsOH и TfOH [4–6]. Одной из причин снижения выходов соединений **2a–g** может выступать побочное образование гидроксипиридинов, присутствие которых зафиксировано методом ГХ-МС.

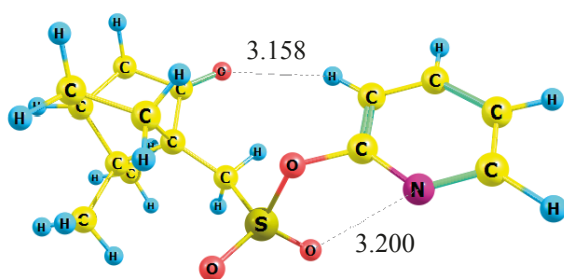
2-Замещенные пиридины часто используют как лиганды для получения разнообразных комплексов с металлами и другими субстратами [10]. Органические эфиры камфорсульфокислоты также применяются в качестве лигандов для селекции энантиомерно чистых соединений [9, 11]. За счет комбинации двух сайтов связывания у произво-

Выход пиридинилкамфорсульфонатов **2a–g** в реакции диазотирования аминопиридинов **1a–g** действием NaNO<sub>2</sub> в присутствии камфорсульфокислоты в водной пасте в течение 2 ч

| Соединение | Продукт   | Выход, %        | Соединение | Продукт   | Выход, % |
|------------|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|
|            | <b>2a</b> | 45              |            | <b>2e</b> | 63       |
|            | <b>2b</b> | 70 <sup>a</sup> |            | <b>2f</b> | 53       |
|            | <b>2c</b> | 55              |            | <b>2g</b> | 40       |
|            | <b>2d</b> | 50 <sup>b</sup> |            |           |          |

<sup>a</sup> Время реакции 4 ч

<sup>b</sup> (+)-Пиридинил-2-камфорсульфонат 60%, (–)-пиридинил-2-камфорсульфонат 54%



Строение пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a**, вычисленное методом b3lyp в базисе 6-31+g(d,p)

дных пиридина с камфорсульфонатным заместителем в положении 2 соединения **2a**, **d**, **e–g** могут представлять интерес в качестве новых хелатирующих агентов, в том числе и хиральных в случае *R*- и *S*-изомеров. Мы провели оптимизацию строения пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** методом функционала плотности b3lyp в базисе 6-31+g(d,p) (см. рисунок), из которого следует, что 2-камфорсульфонаты могут представлять интерес в качестве новых хелатирующих агентов за счет участия в координации центров C=O---β-H и SO<sub>2</sub>O---N пиридинового ядра (на рисунке приведены вычисленные дистанции между указанными центрами).

Пиридинилтрифлаты и пиридинилтозилаты обладают высокой активностью в ряде химических превращений и находят применение в органическом синтезе [12]. Поскольку химические свойства пиридинилкамфорсульфонатов практически неизвестны, представляет интерес определение их реакционной способности в сопоставлении с родственными пиридинилтозилатами и пиридинилтрифлатами. В качестве модельной реакции для такого сравнения выбрана основно-катализируемая реакция алкоголиза.

Оказалось, что 5-хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат (**2d**) при нагревании в этаноле в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в течение 2 ч превращается по

данным ГХ-МС в смесь 2-этокси-5-хлорпиридина (**3a**), 1-этил-5-хлорпиридина-2(1*H*)-она (**3b**) и этилового эфира камфорсульфоокислоты (**4**) (схема 2).

В тех же условиях 5-хлорпиридин-2-илтрифлат (**5**) превращается в продукты **3a** и **b** за более длительное время – в течение 3 ч, а в случае 5-хлорпиридин-2-илтозилата (**6**) полная конверсия не достигнута и после 6 ч реакции, хотя продукты **3a**, **b** фиксируются во всех случаях. Проведение той же реакции с пиридинилсульфонатами **2d**, **5** и **6** в течение 2 ч показало (метод ГХ, внутренний стандарт бифенил) полное отсутствие в реакционной смеси исходного соединения **2d**, в то время как конверсия трифлата **5** составляла 20%, а тозилата **6** – всего 5%.

Учитывая установленную высокую активность пиридина **2d** в этанолизе, мы поставили задачу определить, возможно ли использование пиридинилкамфорсульфонатов для препаративного получения эфиров камфорсульфоокислоты. На примере соединения **2a** показано, что его нагревание с гексафторизопропанолом или 2-нафтолом в MeCN обеспечивает простое получение соответствующих эфиров CamphSO<sub>2</sub>OR **7** (60%) и **8** (84%) (схема 3). Таким образом, фрагмент 2-пиридинола в соединении **2a** оказывается хорошей уходящей группой.

Дополнительным подтверждением более высокой реакционной способности пиридинилкамфорсульфонатов по сравнению с трифлатами и тозилатами явилась реакция пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** с бромистым изопропилом при нагревании в условиях микроволнового облучения. В результате препаративно были выделены *O*- и *N*-изопропильные производные **9a**, **b** с суммарным выходом 65% и в соотношении 1:1.5 (схема 4). Пиридин-2-илтрифлат и пиридин-2-илтозилат оказались в данной реакции инертными.

Схема 2

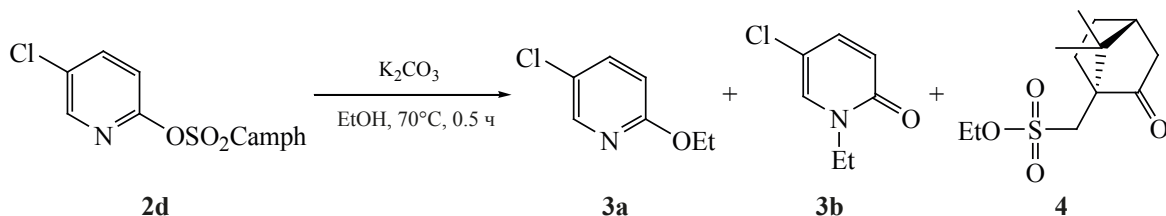
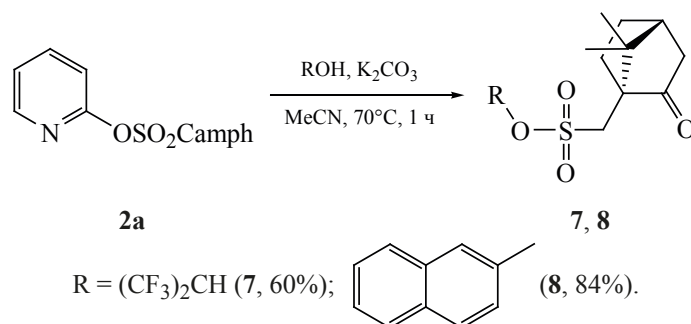


Схема 3



Таким образом, показано, что пиридинилкамфорсульфонаты проявляют в алкоголизе активность, заметно превышающую таковую для пиридинилтрифлатов и пиридинилтозилатов. Возможно, этот фактор – одна из причин сниженных выходов целевых соединений **2a–g** по сравнению с аналогичными пиридинилтозилатами и пиридинилтрифлатами за счет распада продуктов **2a–g** до соответствующих гидроксипиридинов. Эти результаты не могут объясняться отщеплением сульфонатных групп  $\text{RSO}_2\text{O}^-$ , поскольку наилучшая уходящая группа в исследуемом ряду – трифлатная.

Очевидно, что исследуемые реакции со спиртами ROH относятся к процессам перезетерификации эфиров сульфокислот, проходящих через атаку нуклеофила на  $\text{S=O}$  связи с последующим отщеплением  $\text{PyO}^-$  и образованием эфира сульфокислоты  $\text{RO-SO}_2\text{R}$  [13]. Последний, выступая хорошим алкилирующим агентом, взаимодействует с  $\text{PyO}^-$ , обеспечивая образование продуктов алкоксилирования в зависимости от строения исходного пиридинового субстрата, как было описано выше.

Для объяснения повышенной реакционной способности пиридинилкамфорсульфонатов в обсуждаемых превращениях проведено моделирование реакций алкоголиза и щелочного гидролиза пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** в сравнении с

пиридин-2-илтрифлатом (**10**). Расчеты проводили методом функционала плотности b3lyp в базе 6-31+g(d,p), влияние растворителей оценивали в рамках модели CPCM.

Поскольку трифторметансульфонатная группа – лучшая уходящая группа, чем камфорсульфонатная, как уже указывалось выше, большая реакционная способность сульфоната **2a** по сравнению с трифлатом **10** не может объясняться реакциями замещения остатков  $\text{RSO}_2\text{O}^-$  ( $\text{R} = \text{CF}_3$ , Camph) в соединениях **2a** и **10**. Это подтверждают и вычисленные энергии гетеролитического разрыва связей углерод-сульфонатная группа в положении 2 пиридина, составляющие 153.2 и 139.3 ккал/моль для  $\text{CamphSO}_2\text{O}^-$  и  $\text{TfO}^-$  соответственно. Расчеты в полярной водной среде также предсказывают большую энергию отрыва  $\text{CamphSO}_2\text{O}^-$  нежели  $\text{TfO}^-$  – 53.85 и 38.84 ккал/моль соответственно. Более прочная связь  $\text{Py-OSO}_2\text{Camph}$ , чем  $\text{Py-OTf}$ , в соединениях **2a** и **10** подтверждается из сравнения вычисленных длин связей  $\text{Py-OSO}_2$  1.397 Å для **2a** и 1.408 Å для пиридинилтрифлата **10**.

Один из известных механизмов щелочного гидролиза сульфонатов включает нуклеофильную атаку на атом серы  $\text{SO}_2$  группы с последующим разрывом связи ацил–кислород [13]. Моделирование этой элементарной реакции для пиридинилсульфонатов **2a**, **10** привело к синхронному процессу

Схема 4

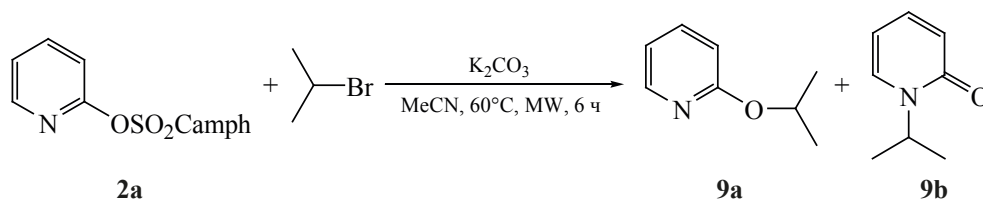
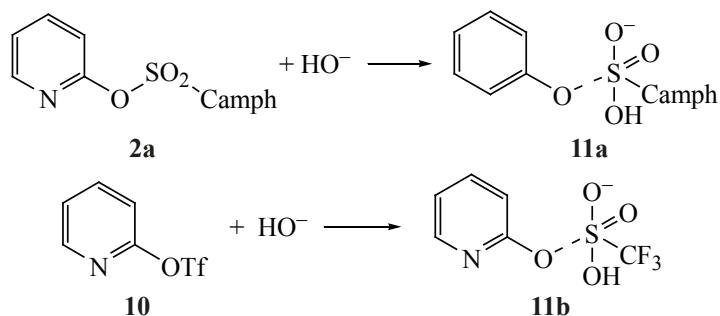


Схема 5



атаки  $\text{HO}^-$  на атом серы с образованием интермедиатов **11a, b** (схема 5).

Согласно полученным расчетам, эти процессы (схема 5) экзотермичны и протекают без энергетических барьеров. Изменение свободных энергий при этом ( $\Delta G$ , ккал/моль) составляет  $-45.3$  и  $-34.7$  для **11a** и **11b** соответственно, что, казалось бы, указывает на большую термодинамическую выгодность омыления камфорсульфонатного производного **2a** по сравнению с пиридинилтрифлатом **10**. Однако в полярной водной среде ( $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$ ) и в метаноле ( $\Delta G_{\text{MeOH}}$ ), согласно расчетам, термодинамика образования интермедиата **11b** за счет большей энергии его сольватации становится несколько более выгодной (для **11b**  $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$   $-22.1$ ,  $\Delta G_{\text{MeOH}}$   $-22.4$  ккал/моль, для **11a**  $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}}$   $-19.4$ ,  $\Delta G_{\text{MeOH}}$   $-19.7$  ккал/моль). Таким образом, данный механизм не объясняет повышенную активность камфорсульфоната **2a** при щелочном алкоголизе.

Важное структурное различие сульфонов **10** и **2a** – наличие сульфометиленовой группы  $\text{SO}_2\text{CH}_2$  в последнем. Для некоторых арилалкансульфонатов  $\text{RCH}_2\text{SO}_3\text{Ag}$  показано, что в основных средах может проходить депротонирование фрагмента  $\text{SO}_2\text{CH}_2$  с отщеплением  $\text{AgOH}$  в последующих превращениях [14]. Мы провели расчет термодинамики стадии депротонирования камфорсульфоната **2a** по схеме 6.

Действительно оказалось, что ионизация камфорсульфоната **2a** действием  $\text{HO}^-$  – тер-

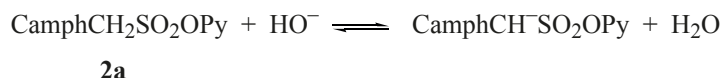
модинамически выгодный процесс. Свободная энергия депротонирования ( $\Delta G$ ) составляет  $-48.6$  ккал/моль, т.е. эта реакция даже несколько более экзотермична, чем нуклеофильная атака  $\text{HO}^-$  (схема 5). Отсюда следует, что щелочной алкоголиз пиридинилкамфорсульфоната **2a**, в отличие от пиридинил трифлата **10**, термодинамически почти равновероятно может протекать по 2 маршрутам согласно схемам 5 и 6, что и может быть причиной обнаруженной повышенной активности пиридинилкамфорсульфонатов в алкоголизе.

Таким образом, впервые синтезирован ряд ранее неизвестных пиридинилкамфорсульфонатов, установлена их молекулярная структура и исследовано поведение в реакции со спиртами в присутствии основания.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890A GC System (США) с масс-селективным детектором Agilent 5975C (70 эВ) газ-носитель – гелий, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100 МГц) записывали на спектрометре Bruker AC400 (Германия), внутренний стандарт – ТМС. Спектры ИК записывали на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 630 FTIR. Температуру плавления определяли на приборе MP50 Melting Point System Mettler Toledo (США). Элементный анализ выполняли на CHNS Flash2000 (США). Оборудование для проведения органического синтеза – микроволновый реактор

Схема 6



СЕМ (США) на базе модуля Discover labmate с частотой излучения 2455 МГц. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Merck, silica gel 60, F<sub>254</sub>. Детектирование пятен проводили УФ-светом при длине волны 254 нм.

Препаративное разделение продуктов осуществляли с помощью флеш-хроматографии на колонках 15×1 см, сорбент Silica gel (40/60 мкм).

Аминопиридины **1a–g** – коммерческие препараты компании Aldrich (США). Пиридинилсульфонаты **5**, **6**, **10** получены по методике [6].

**Пиридин-2-илкамфорсульфонаты 2a–g** (общая методика). Смесь аминопиридина (3 ммоль) и камфорсульфокислоты (2.088 г, 9 ммоль) растирали в ступке в присутствии 1 мл Н<sub>2</sub>О до образования гомогенной смеси. К смеси добавляли NaNO<sub>2</sub> (0.414 г, 6 ммоль) при постоянном растирании в течение 5 мин. Реакционную массу оставляли в течение времени, указанном в таблице. Контроль реакции вели по ТСХ (элюент этилацетат–гексан, 3:1). Реакционную массу разбавляли Н<sub>2</sub>О (40 мл), и обрабатывали 10%-ным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) до pH 8.0. Выпавший осадок пиридинилкамфорсульфоната отфильтровали и промывали Н<sub>2</sub>О. Сушили в эксикаторе под вакуумом, при необходимости переосаждали из ацетона.

**Пиридин-2-илкамфорсульфонат (2a).** Выход 0.139 г (45%), белый порошок, т.пл. 97–98°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2963–2920 (CH), 1742 с (C=O), 1366 с (SO<sub>2</sub>), 1157 с (SO<sub>2</sub>), 1053–784 (S–O–C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 уш.с (1H, CH<sub>2</sub>), 1.80 уш.с (1H, CH<sub>2</sub>), 2.00 д (1H, *J* 20.0 Гц), 2.11–2.16 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.43–2.56 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.8 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 4.19 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 7.16–7.30 м (2H), 7.84–7.85 м (1H), 8.39 уш.с (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.79, 19.98, 25.24, 26.95, 42.54, 42.89, 48.04, 50.60, 58.40, 115.93, 122.73, 140.45, 148.16, 157.48, 214.10. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 166 (16) [*M*<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>, – Pyr], 151 (18), 138 (76), 123 (100), 109 (23), 95 (82), 81 (34), 67 (54), 55 (32). Найдено, %: C 57.53; H 6.33; N 4.48; S 10.41. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S Вычислено, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53; S 10.36.

**Пиридин-4-илкамфорсульфонат (2c).** Выход 0.17 г (55%), белый порошок, т.пл. 85°C (разл.).

ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2973–2908 (CH), 1741 с (C=O), 1373 с (SO<sub>2</sub>), 1159 с (SO<sub>2</sub>), 1050–781 (S–O–C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.44–1.54 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.70 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.99 д (1H, *J* 20.0 Гц), 2.03–2.18 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.38–2.53 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.26 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 3.85 д (1H, *J* 12.0 Гц), 7.38 д (2H, *J* 4.0 Гц), 8.73 д (2H, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.80, 19.90, 25.28, 26.97, 42.53, 42.92, 48.25, 49.20, 58.24, 116.95, 213.78. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 215 (88) [*M*<sup>+</sup> – PyrO], 151 (32), 133 (11), 123 (50), 109 (100), 95 (30), 81 (80), 67 (50), 55 (32). Найдено, %: C 55.14; H 6.27; N 4.62; S 10.15. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S Вычислено, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53; S 10.36.

**Пиридин-3-илкамфорсульфонат (2b).** Выход 0.216 г (70%), белый порошок, т.пл. 112–113°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2967–2893 (CH), 1744 с (C=O), 1355 с (SO<sub>2</sub>), 1157 с (SO<sub>2</sub>), 1025–798 (S–O–C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.84 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.04 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.50 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.57–1.69 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.98 д (1H, *J* 20.0 Гц), 2.09 с (1H), 2.09–2.10 м (2H), 3.68 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 3.765 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 7.56–7.59 м (1H), 7.88 д (1H, *J* 8.0 Гц), 8.6 д (1H, *J* 8.0 Гц), 8.64 с (1H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.14, 19.19, 25.02, 26.28, 41.93, 42.15, 47.79, 48.13, 57.56, 125.06, 130.24, 143.70, 146.08, 148.40, 213.49. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 215 (98) [*M*<sup>+</sup> – PyrO], 151 (36), 133 (10), 123 (62), 109 (100), 95 (31), 81 (81), 67 (48), 55 (22). Найдено, %: C 57.37; H 6.25; N 4.39; S 10.46. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S Вычислено, %: C 58.23; H 6.19; N 4.53; S 10.36.

**5-Бромпиридин-2-илкамфорсульфонат (2f).** Выход 0.205 г (53%), белый порошок, т.пл. 107.5–108.5°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2963 (CH), 1742 с (C=O), 1368 с (SO<sub>2</sub>), 1157 с (SO<sub>2</sub>), 1009–794 (S–O–C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.93 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.42–1.49 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.72–1.79 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.97 д (1H, *J* 20.0 Гц), 2.03–2.16 м (2H), 2.28–2.54 м (2H), 3.68 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 4.12 д (1H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.0 Гц), 7.06 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.90–7.93 д.д (1H, *J* 8.6, 2.4 Гц), 8.41 д (1H, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.77, 19.95, 25.27, 26.93, 42.51, 42.89, 48.05, 50.69, 58.38, 117.48, 118.73, 142.96, 149.13, 156.14, 213.92. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 166 (17) [*M*<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>, – Pyr], 151 (16), 138 (64), 123 (100), 109 (19), 95 (71),

81 (33), 67 (50), 55 (29). Найдено, %: С 46.04; Н 4.61; N 3.50; S 8.43.  $C_{15}H_{18}BrNO_4S$  Вычислено, %: С 46.40; Н 4.67; N 3.61; S 8.26.

**5-Хлорпиридин-2-илкамфорсульфонат (2d).** Выход 0.171 г (50%), белый порошок, т.пл. 102–103°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.93 с (3H,  $CH_3$ ), 1.15 с (3H,  $CH_3$ ), 1.43–1.49 м (1H,  $CH_2$ ), 1.73–1.80 м (1H,  $CH_2$ ), 1.97 д (1H,  $J$  20.0 Гц), 2.04–2.16 м (2H), 2.37–2.54 м (2H), 3.69 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.12 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  16.0 Гц), 7.11 д (1H,  $J$  8.0 Гц), 7.76–7.79 д.д (1H,  $J$  8.0, 2.4 Гц), 8.31 д (1H,  $J$  2.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.88, 20.06, 25.38, 27.04, 42.62, 43.01, 48.15, 50.75, 58.49, 117.10, 130.80, 140.24, 146.94, 155.70, 214.02. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 166 (16) [ $M^+$  –  $SO_2$ , –  $R_{уг}$ ], 151 (16), 138 (72), 123 (100), 109 (22), 95 (74), 81 (31), 67 (45), 55 (29). Найдено, %: С 53.26; Н 5.29; N 3.99; S 9.41.  $C_{15}H_{18}ClNO_4S$  Вычислено, %: С 52.40; Н 5.28; N 4.07; S 9.32.

**6-Метилпиридин-2-илкамфорсульфонат (2e).** Выход 0.203 г (63%), белый порошок, т.пл. 130–131°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2967 (CH), 1742 с ( $C=O$ ), 1367 с ( $SO_2$ ), 1161 с ( $SO_2$ ), 1075–795 ( $S-O-C$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.94 с (3H,  $CH_3$ ), 1.17 с (3H,  $CH_3$ ), 1.42–1.48 м (1H,  $CH_2$ ), 1.73–1.80 м (1H,  $CH_2$ ), 1.96 д (1H,  $J$  16.0 Гц), 2.04–2.14 м (2H), 2.38–2.45 м (1H), 2.50–2.58 м (4H), 3.86 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.16 д (1H,  $J$  16.0 Гц), 6.93 д (1H,  $J$  8.0 Гц), 7.11 д (1H,  $J$  8.0 Гц), 7.70–7.66 м (1H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.86, 20.11, 23.99, 25.24, 27.06, 42.64, 42.92, 48.13, 50.66, 58.47, 112.66, 122.24, 140.58, 156.82, 157.98, 214.13. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 166 (15) [ $M^+$  –  $SO_2$ , –  $R_{уг}$ ], 151 (17), 138 (75), 123 (100), 109 (26), 95 (89), 81 (38), 67 (58), 55 (36). Найдено, %: С 59.14; Н 6.38; N 4.20; S 10.14.  $C_{16}H_{21}NO_4S$  Вычислено, %: С 59.42; Н 6.55; N 4.33; S 9.91.

**5-Нитропиридин-2-илкамфорсульфонат (2g).** Выход 0.141 г (40%), белый порошок, т.пл. 86–87°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2965–2890 (CH), 1736 с ( $C=O$ ), 1355 с ( $SO_2$ ), 1163 с ( $SO_2$ ), 1011–759 ( $S-O-C$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.95 с (3H,  $CH_3$ ), 1.17 с (3H,  $CH_3$ ), 1.45–1.52 м (1H,  $CH_2$ ), 1.76–1.83 м (1H,  $CH_2$ ), 1.99 д (1H,  $J$  20.0 Гц), 2.07–2.18 м (2H), 2.40–2.53 м (2H), 3.74 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.24 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  16.0 Гц), 7.28 д (1H,  $J$  8.8 Гц), 8.62 д.д (1H,  $J$  8.8, 2.8 Гц), 9.24 д (1H,

$J$  2.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.78, 19.91, 25.40, 26.95, 42.49, 42.90, 48.15, 51.55, 58.49, 115.67, 135.85, 144.69, 160.64, 213.74. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 166 (13) [ $M^+$  –  $SO_2$ , –  $R_{уг}$ ], 151 (15), 138 (79), 123 (100), 109 (25), 95 (83), 81 (35), 67 (58), 55 (31). Найдено, %: С 50.79; Н 5.25; N 7.83; S 8.96.  $C_{15}H_{18}N_2O_6S$  Вычислено, %: С 50.84; Н 5.12; N 7.91; S 9.05.

**Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (2a) с бромистым изопропилом.** К раствору пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** (0.618 г, 2 ммоль) и изопропилбромид (1.23 г, 10 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли  $K_2CO_3$  (0.552 г, 4 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 6 ч в микроволновом реакторе (1.3 Бар, 50 Вт). Далее к реакционной массе добавляли  $H_2O$  и экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , растворитель отгоняли. Очистку технического продукта проводили флэш-хроматографией (элюент метанол–хлористый метилен, 50:2).

**2-Изопропоксипиридин (7a).**  $C_8H_{11}NO$ . Выход 0.086 г (21%), желтое масло [15]. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.32 с (3H,  $CH_3$ ), 1.34 с (3H,  $CH_3$ ), 5.26–5.32 м (1H, CH), 6.66 д (1H,  $J$  8.0 Гц), 6.78–6.80 м (1H), 7.50–7.54 м (1H), 8.12 д.д (1H,  $J_{12}$  5.2,  $J_{13}$  1.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.16, 67.92, 111.74, 116.30, 138.63, 146.90, 163.53. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 137 (14) [ $M$ ] $^+$ , 122 (31), 95 (74), 79 (29), 67 (100), 51 (7).

**1-Изопропилпиридин-2(1H)-он (7b).**  $C_8H_{11}NO$ . Выход 0.152 г (37%), желтое масло [16]. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31 с (3H,  $CH_3$ ), 1.33 с (3H,  $CH_3$ ), 5.22–5.28 м (1H, CH), 6.18–6.22 (1H), 6.55 д (1H,  $J$  12.0 Гц), 7.24–7.32 м (2H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.02, 46.26, 106.59, 120.70, 132.80, 138.72, 162.41. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 137 (50) [ $M$ ] $^+$ , 120 (7), 109 (3), 95 (60), 78 (21), 67 (100), 51 (7).

**Сравнение реакционной способности 5-хлорпиридин-2-илсульфонатов 2d, 5, 6 в реакции этанолиза методом внутреннего стандарта.** К раствору пиридинилсульфоната (0.5 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли  $K_2CO_3$  (0.138 г, 1 ммоль), EtOH (0.3 мл, 5 ммоль) и 5 мг (0.03 ммоль) дифенила. Реакционную массу перемешива-

ли 2 ч при 60°C, отбирая пробы каждые 60 мин. Концентрацию пиридинилсульфоната определяли с помощью ГХ-МС, методом внутреннего стандарта. Пробу для анализа готовили следующим образом: 0.15 мл реакционной массы выливали в 2.5 мл EtOAc, центрифугировали, жидкую фракцию анализировали.

Расчет концентрации 5-хлорпиридин-2-илсульфонатов **2d**, **5**, **6** проводили в соответствии с уравнением:

$$X = \frac{\left(\frac{S_{\text{опр}}}{S_{\text{станд}}}\right)_{\text{проба}} \cdot C_{\text{опр}}}{\left(\frac{S_{\text{опр}}}{S_{\text{станд}}}\right)_{\text{стандарт}}},$$

где  $X$ , моль/л – концентрация определяемого вещества в пробе;  $S_{\text{опр}}$  – площадь пика определяемого вещества;  $S_{\text{станд}}$  – площадь пика внутреннего стандарта;  $C_{\text{опр}}$ , моль/л – начальная концентрация определяемого вещества.

**Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (2a) с 2-нафтолом.** В нагретую до 70°C смесь 2-нафтола (0.2 мл, 1.7 ммоль) и NaOH (0.072 г, 1.8 ммоль) в 4 мл ацетонитрила по каплям вносили раствор пиридин-2-илкамфорсульфоната **2a** (0.55 г, 1.78 ммоль) в 2 мл ацетонитрила. Реакционную массу грели в течение 1 ч до исчезновения субстрата, ТСХ (элюент этилацетат–гексан, 3:1). Реакционную массу разбавляли водой, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили под вакуумом. Полученный нафталин-2-илкамфорсульфонат (**6**) не нуждался в дальнейшей очистке.

#### Нафталин-2-илкамфорсульфонат (6).

$C_{20}H_{22}O_4S$ . Выход 0.511 г (84%), т.пл. 97.5–98.5°C (97°C [17]). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.91 с (3H,  $CH_3$ ), 1.18 с (3H,  $CH_3$ ), 1.44–1.50 м (1H,  $CH_2$ ), 1.73–1.80 м (1H,  $CH_2$ ), 1.98 д (1H,  $J$  16.0 Гц), 2.05–2.16 м (2H), 2.40–2.46 м (1H), 2.56–2.63 м (1H), 3.26 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  12.0 Гц), 3.89 (1H,  $CH_2$ ,  $J$  12.0 Гц), 7.42–7.45 д.д (1H,  $J_{12}$  8.8,  $J_{13}$  2.4 Гц), 7.49–7.56 м (2H), 7.80 д (1H,  $J$  2.0 Гц), 7.85–7.90 (3H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.75, 20.02, 25.18, 25.18, 26.91, 42.50, 42.88, 47.62, 48.00, 58.21, 119.51, 121.01, 126.47, 127.05, 127.84,

127.98, 130.18, 131.98, 133.63, 146.85, 214.19. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 358 (1)  $[M]^+$ , 215 (25), 151 (19), 144 (100), 123 (27), 115 (44), 109 (38), 93 (8), 81 (26), 67 (15), 55 (6).

**Взаимодействие пиридин-2-илкамфорсульфоната (2a) с 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олом.** Реакцию и выделение технического продукта проводили по методике, описанной выше. Очистку технического продукта проводили флэш-хроматографией (элюент гексан).

**1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-илкамфорсульфонат (5).** Выход 0.316 г (60%), желтое масло (CAS № 2305189-69-7). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.90 с (3H,  $CH_3$ ), 1.13 с (3H,  $CH_3$ ), 1.45–1.51 м (1H,  $CH_2$ ), 1.70–1.77 м (1H,  $CH_2$ ), 1.99 д (1H,  $J$  20.0 Гц), 2.05–2.17 м (2H), 2.35–2.46 м (2H), 3.24 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  16 Гц), 3.80 д (1H,  $CH_2$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.30–5.38 м (1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 19.73, 19.84, 25.38, 26.96, 42.47, 43.01, 48.14, 50.39, 58.20, 70.97–72.38 м  $[(F_3C)_2CH-O]$ , 115.87–124.29 к ( $J$  281 Гц). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 382 (1)  $[M]^+$ , 325 (1), 235 (1), 151 (64), 133 (11), 123 (46), 109 (100), 93 (29), 81 (60), 67 (27), 55 (11).

#### ВЫВОДЫ

Показано, что аминопиридины при диазотировании в присутствии камфорсульфокислоты образуют не пиридиндиазония камфорсульфонаты, но пиридинилкамфорсульфонаты. Активность пиридинилкамфорсульфонатов в алкоголизе оказывается выше, чем пиридинилтрифлатов и пиридинилтозилатов. Причиной этого, согласно сравнительным квантово-химическим расчетам, может быть распад пиридинилкамфорсульфонатов по 2 реакционным маршрутам. Установлено, что пиридинилкамфорсульфонаты относительно легко вступают в реакцию перэтерификации с гексафторизопропанолом и 2-нафтолом, при этом образуются соответствующие эфиры, что может рассматриваться как новый прием функционализации камфорсульфокислоты.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Наука № FSWW-2020-011)

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Filimonov V.D., Trusova M.E., Postnikov P.M., Krasnokutskaya E.A., Lee Y.M., Hwang H.Y., Kim H., Chi K.W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961–3964. doi 10.1021/ol8013528
2. Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Kassanova A.Z., Fedorova V.A., Stankevich K.S., Naumov N.G., Bondarev A.A., Kataeva V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 665–674. doi 10.1002/ejoc.201800887
3. Vajpayee V., Moon M.E., Lee S., Ravikumar S., Kim H., Ahn B., Choi S., Hong S.H., Chi K.W. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 3511–3517. doi 10.1016/j.tet.2013.02.016
4. Tretyakov A.N., Krasnokutskaya E.A., Gorlushko D.A., Ogorodnikov V.D., Filimonov V.D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 85–87. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.163
5. Krasnokutskaya E.A., Kassanova A.Z., Estaeva M.T., Filimonov V.D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3771–3773. doi 10.1016/j.tetlet.2014.05.052
6. Kassanova A.Z., Krasnokutskaya E.A., Beisembai P.S., Filimonov V.D. *Synthesis.* **2016**, *48*, 256–262. doi 10.1055/s-0035-1560392
7. Чудинов А.А., Краснокутская Е.А., Довбня Р.С., Огородников В.Д., Филимонова И.Л. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2016**, *9*, 2312–2314.
8. Санжиев А.Н., Потапова М.И., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 920–926. [Sanzhiev A.N., Potapova M.I., Krasnokutskaya E.A., Filimonov V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1023–1028.] doi 10.31857/S0514749220060099
9. Wu S., Yin Q., Zhao L., Fan N., Tang X., Zhao J., Wang X. *Org. Biomolec. Chem.* **2016**, *14*, 1413–1420. doi 10.1039/C5OB02154E
10. Hagui X.W., Soulé J.-F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3655–3663. doi 10.1021/acs.joc.9b03306
11. Wang Y.-X., Liu L., Zeng Q.-X., Fan T.-Y., Jiang J.-D., Deng H.-B., Song D.-Q. *Molecules.* **2017**, *22*, 1257–1270. doi 10.3390/molecules22081257
12. Касанова А.Ж., Краснокутская Е.А., Филимонов В.Д. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *11*, 2559–2567.
13. Смит М. *Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение.* М.: Лаборатория знаний, **2020**, 3.
14. Оае С. *Химия органических соединений серы.* М.: Химия, **1975**.
15. Legault C., Charette A.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119–7122. doi 10.1021/jo034456l
16. Giam C.S., Hauck A.E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1977**, *9*, 5–8. doi 10.1080/00304947709355652
17. Singh B.K., Sarma S.R. *J. Indian Chem. Soc.* **1958**, *35*, 49–51.

# Diazotization of Aminopyridines in the Presence of Camphorsulfonic Acid. Synthesis and Some Properties of Pyridinyl Camphorsulfonates

A. N. Sanzhiev, E. A. Krasnokutskaya\*, K. D. Erin, and V. D. Filimonov

*National Research Tomsk Polytechnic University, Leninskii prosp., 30, Tomsk, 634050 Russia*

*\*e-mail: eak@tpu.ru*

Received February 20, 2021; revised February 26, 2021; accepted February 27, 2021

2-, 3- and 4-Aminopyridines when diazotized in the presence of both racemic camphor sulfonic acid and its individual enantiomers form the corresponding pyridinyl camphorsulfonates in moderate yields. The activity of pyridinyl camphorsulfonates in alkaline alcoholysis is higher than that of pyridinyl triflates and pyridinyl tosylates.

**Keywords:** aminopyridines, pyridinyl sulfonates, pyridinyl camphorsulfonates, camphorsulfonic acid, alcoholysis

# СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ИЗОТИОЦИАНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРОВОЙ И ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ

© 2021 г. Е. В. Третьякова\*

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

Поступила в редакцию 05.02.2021 г.

После доработки 18.02.2021 г.

Принята к публикации 23.02.2021 г.

Конденсацией хлорангидридов малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот с роданидом калия осуществлен синтез соответствующих изотиоцианатов, которые вовлекали в реакцию с первичными аминами и метиловыми эфирами L-аминокислот с получением новых дитерпеновых тиокарбамидных производных.

**Ключевые слова:** дитерпеноиды, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, дигидрохинопимаровая кислота, изотиоцианаты, тиокарбамиды

**DOI:** 10.31857/S0514749221060070

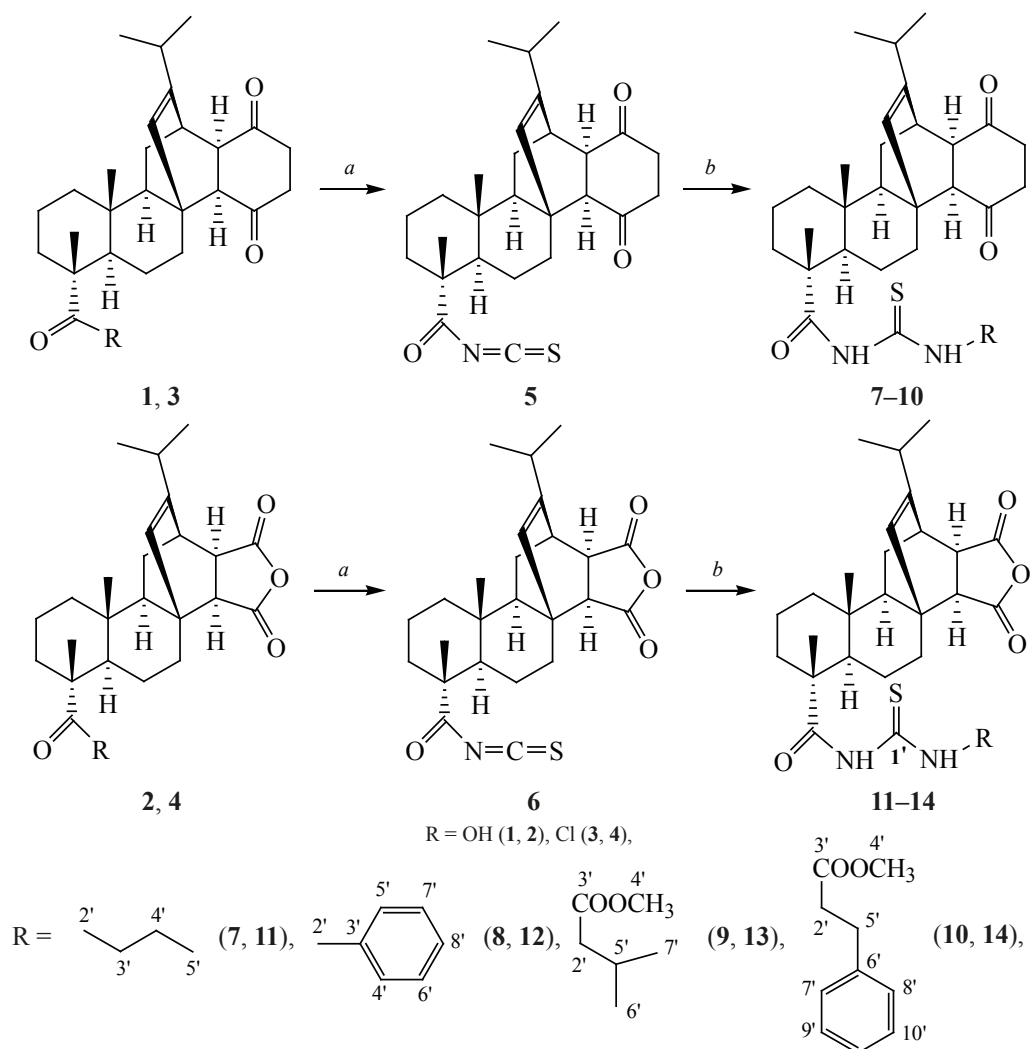
## ВВЕДЕНИЕ

Дитерпеновые смоляные кислоты, продуцируемые хвойными деревьями семейства *Pinaceae*, проявляют большое разнообразие фармакологических свойств – противоопухолевых, антимикробных, противовирусных, противовоспалительных, антиоксидантных и др. [1–6]. Наиболее доступная среди них – левопимаровая кислота – основной компонент сосновой живицы (содержание в живице сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* ~ 27%). Сопряженный диеновый фрагмент в молекуле левопимаровой кислоты широко используется в реакции Дильса-Альдера, которая часто выступает не только первой стадией модификации, но и одновременно способом выделения данной кислоты из сложной смеси продуктов сосновой живицы. Кроме того, дополнительное преимущество диеновых аддуктов – их большая стабильность по сравнению с исходной кислотой [7]. Так, данные о фармакологической активности производных левопимаровой кислоты, в основном,

касаются соединений, полученных диеновым синтезом. Диеновые аддукты левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом и *n*-бензохиноном – малеопимаровая и хинопимаровая кислоты, а также их производные обладают низкой токсичностью, противовоспалительными, антимикробными, противовирусными и др. свойствами [8–11], выступают перспективными противовоспалительными средствами [12]. Химические модификации дигидрохинопимаровой кислоты привели к производным, обладающим широким спектром цитотоксической активности *in vitro*, а также противоопухолевой активности *in vivo* [13].

Введение тиомочевинного фрагмента в молекулу диеновых аддуктов левопимаровой кислоты представляет интерес в связи с интересными биологическими свойствами дитерпеноидов, содержащих данный заместитель. Так, тиомочевинные производные дегидроабетиламина – эффективные ингибиторы тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 (TDP1), усиливают действие цитотоксиче-

Схема 1



Реагенты и условия: *a*, KSCN, CH<sub>3</sub>CN, 81°C, 2 ч; *b*, R-NH<sub>2</sub>·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40°C, 4–6 ч.

ского агента темозоломида [14]. На основе изотиоцианата дегидроабетиновой кислоты синтезирован ряд новых производных с фрагментами  $\alpha$ -аминофосфонатов и бифосфонатов, проявивших высокую противоопухолевую активность *in vitro* и превосходящие по активности известный противоопухолевый препарат 5-фторурацил [15]. Ацилтиомочевинные производные дегидроабетиновой кислоты также рассматриваются в качестве высокоэффективных противоопухолевых средств [16, 17].

В развитие исследований по изучению и модификации растительных метаболитов [5, 8–13, 18], в настоящей работе представлены результаты

по синтезу и трансформациям изотиоцианатных производных малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот, а также показана возможность их использования для синтеза тиокарбамидных производных, содержащих фрагменты метиловых эфиров L-аминокислот, первичных линейных и ароматических аминов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез дитерпеновых изотиоцианатов **5**, **6** осуществляли взаимодействием хлорангидридов малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот **3**, **4**, легко получаемых из соответствующих кислот **1** и **2** [12, 19], с роданидом калия в сухом ацетонитриле при кипячении в течение 2 ч (схема 1).



$[\alpha]_D^{20} +23.7^\circ$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.59 с (3H,  $\text{H}^{20}$ ), 0.85–0.92 м (5H,  $\text{H}^{1a}$ ,  $\text{H}^{2a,e}$ ,  $\text{H}^{3a,e}$ ), 1.00 д (3H,  $\text{H}^{18}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.05 д (3H,  $\text{H}^{19}$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.11 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 1.18–1.78 м (9H,  $\text{H}^{1e}$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{6a,e}$ ,  $\text{H}^{7a,e}$ ,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{11a,e}$ ), 2.25 д (1H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  8.4 Гц), 2.42–2.47 м (1H,  $\text{H}^{16}$ ), 3.00–3.08 м (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 3.28 д (1H,  $\text{H}^{12}$ ,  $J$  8.4 Гц), 5.50 с (1H,  $\text{H}^{14}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.45 ( $\text{C}^{20}$ ), 16.70 ( $\text{C}^{19}$ ), 17.14 ( $\text{C}^2$ ), 20.40 ( $\text{C}^{18}$ ), 20.85 ( $\text{C}^{21}$ ), 21.65 ( $\text{C}^6$ ), 27.12 ( $\text{C}^{11}$ ), 32.77 ( $\text{C}^{17}$ ), 34.61 ( $\text{C}^7$ ), 35.64 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.42 ( $\text{C}^3$ ), 37.58 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.86 ( $\text{C}^1$ ), 40.33 ( $\text{C}^8$ ), 45.63 ( $\text{C}^{15}$ ), 46.95 ( $\text{C}^4$ ), 49.19 ( $\text{C}^5$ ), 52.76 ( $\text{C}^{16}$ ), 53.18 ( $\text{C}^9$ ), 125.49 ( $\text{C}^{14}$ ), 147.78 ( $\text{C}^{13}$ ), 146.13 ( $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ ), 172.33 ( $\text{C}^{23}$ ), 173.96 ( $\text{C}^{24}$ ), 180.00 ( $\text{C}^{22}$ ). Найдено, %: C 67.98; H 7.09; N 3.13; S 7.25.  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 68.00; H 7.08; N 3.17; S 7.26.  $M$  441.58.

**Общая методика синтеза соединений 7, 8, 11, 12.** К 1 ммоль соответствующего дитерпенового изотиоцианата **5** или **6** в 15 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 1.2 ммоль (0.08 г) бутиламина или 1.2 ммоль (0.13 г) бензиламина и перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали 5%-ным раствором  $\text{HCl}$  (3×20 мл), водой (2×100 мл), сушили над  $\text{CaCl}_2$ . Растворитель упаривали при пониженном давлении, сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя последовательно системой петролейный эфир–этилацетат 40:1; 2:1; 1:1.

***N*–[(бутиламино)карбонотиоил]–13-изопропил–7,10а-диметил–1,4-диоксогексадекагидро–1H-4b,12-этенохризен–7-карбоксамид (7).** Выход 0.37 г (70%),  $R_f$  0.55, т.пл. 122–124°C,  $[\alpha]_D^{20} +5.9^\circ$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.59 с (3H,  $\text{H}^{18}$ ), 0.80–0.85 м (1H,  $\text{H}^{6e}$ ), 0.99 с (3H,  $\text{H}^5$ ), 1.04 д (3H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.08 д (3H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.22 с (3H,  $\text{H}^{19}$ ), 1.25–1.80 м (19H,  $\text{H}^{6a}$ ,  $\text{H}^{6b}$ ,  $\text{H}^{5a,e}$ ,  $\text{H}^{9a,e}$ ,  $\text{H}^{8a,e}$ ,  $\text{H}^{10a,e}$ ,  $\text{H}^{10b}$ ,  $\text{H}^{11a,e}$ ,  $\text{H}^{2a,e}$ ,  $\text{H}^{3'}$ ,  $\text{H}^{4'}$ ), 2.20–2.60 м (4H,  $\text{H}^{4a}$ ,  $\text{H}^{3a,e}$ ,  $\text{H}^{15}$ ), 2.81 д (1H,  $\text{H}^{1a}$ ,  $J$  2.5 Гц), 3.20 уш.с (1H,  $\text{H}^{12}$ ), 3.49–3.52 м (2H,  $\text{H}^{2'}$ ), 5.60 уш.с (1H,  $\text{H}^{14}$ ), 9.80 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.32 ( $\text{C}^5$ ), 16.02 ( $\text{C}^{18}$ ), 16.55 ( $\text{C}^{19}$ ), 16.81 ( $\text{C}^9$ ), 19.81 ( $\text{C}^{4'}$ ), 20.02 ( $\text{C}^{17}$ ), 20.88 ( $\text{C}^{16}$ ), 21.69 ( $\text{C}^6$ ), 27.92 ( $\text{C}^{11}$ ), 30.29 ( $\text{C}^{3'}$ ), 32.55 ( $\text{C}^{46}$ ), 34.88 ( $\text{C}^{15}$ ), 36.01 ( $\text{C}^5$ ), 37.28 ( $\text{C}^{12}$ ), 37.48 ( $\text{C}^2$ ), 38.55 ( $\text{C}^3$ ), 38.89 ( $\text{C}^8$ ), 39.55 ( $\text{C}^{10}$ ), 41.35 ( $\text{C}^{10a}$ ), 44.79 ( $\text{C}^2$ ), 48.93 ( $\text{C}^7$ ), 50.77 ( $\text{C}^{1a}$ ), 54.13 ( $\text{C}^{10b}$ ), 55.98 ( $\text{C}^{6a}$ ), 60.33 ( $\text{C}^{4a}$ ), 125.11 ( $\text{C}^{14}$ ), 148.75 ( $\text{C}^{13}$ ), 174.31 ( $\text{C}^{20}$ ),

184.22 ( $\text{C}=\text{S}$ ), 208.12 ( $\text{C}^1$ ), 209.71 ( $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 70.70; H 8.89; N 5.35; S 6.10.  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 70.68; H 8.80; N 5.32; S 6.09; S 7.26.  $M$  526.77.

***N*–[(Бензиламино)карбонотиоил]–13-изопропил–7,10а-диметил–1,4-диоксогексадекагидро–1H-4b,12-этенохризен–7-карбоксамид (8).** Выход 0.46 г (83%),  $R_f$  0.44, т.пл. 118–120°C,  $[\alpha]_D^{20} +23.8^\circ$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.60 с (3H,  $\text{H}^{18}$ ), 0.80–0.85 м (1H,  $\text{H}^{6e}$ ), 1.04 д (3H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.08 д (3H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.22 с (3H,  $\text{H}^{19}$ ), 1.25–1.80 м (15H,  $\text{H}^{6a}$ ,  $\text{H}^{6b}$ ,  $\text{H}^{5a,e}$ ,  $\text{H}^{9a,e}$ ,  $\text{H}^{8a,e}$ ,  $\text{H}^{10a,e}$ ,  $\text{H}^{10b}$ ,  $\text{H}^{11a,e}$ ,  $\text{H}^{2a,e}$ ), 2.20–2.60 м (4H,  $\text{H}^{4a}$ ,  $\text{H}^{3a,e}$ ,  $\text{H}^{15}$ ), 2.80 д (1H,  $\text{H}^{1a}$ ,  $J$  2.5 Гц), 3.15 уш.с (1H,  $\text{H}^{12}$ ), 4.68 уш.с (2H,  $\text{H}^{2'}$ ), 5.55 уш.с (1H,  $\text{H}^{14}$ ), 6.80–6.85 м (2H,  $\text{H}^{6'}$ ,  $\text{H}^{7'}$ ), 7.00–7.09 м (3H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $\text{H}^{5'}$ ,  $\text{H}^{8'}$ ), 9.97 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.00 ( $\text{C}^{18}$ ), 16.44 ( $\text{C}^{19}$ ), 16.89 ( $\text{C}^9$ ), 20.02 ( $\text{C}^{17}$ ), 20.88 ( $\text{C}^{16}$ ), 21.69 ( $\text{C}^6$ ), 27.92 ( $\text{C}^{11}$ ), 32.77 ( $\text{C}^{46}$ ), 34.90 ( $\text{C}^{15}$ ), 36.01 ( $\text{C}^5$ ), 37.28 ( $\text{C}^{12}$ ), 37.50 ( $\text{C}^2$ ), 38.55 ( $\text{C}^3$ ), 38.89 ( $\text{C}^8$ ), 39.55 ( $\text{C}^{10}$ ), 41.35 ( $\text{C}^{10a}$ ), 47.33 ( $\text{C}^{2'}$ ), 48.93 ( $\text{C}^7$ ), 50.77 ( $\text{C}^{1a}$ ), 54.13 ( $\text{C}^{10b}$ ), 55.98 ( $\text{C}^{6a}$ ), 60.33 ( $\text{C}^{4a}$ ), 125.11 ( $\text{C}^{14}$ ), 127.19 ( $\text{C}^{4'}$ ), 127.20 ( $\text{C}^{5'}$ ), 127.33 ( $\text{C}^{6'}$ ), 127.34 ( $\text{C}^{7'}$ ), 127.42 ( $\text{C}^{8'}$ ), 138.99 ( $\text{C}^{3'}$ ), 146.44 ( $\text{C}^{13}$ ), 172.85 ( $\text{C}^{20}$ ), 186.55 ( $\text{C}=\text{S}$ ), 208.04 ( $\text{C}^1$ ), 209.66 ( $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 72.71; H 7.88; N 5.02; S 5.75.  $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 72.82; H 7.91; N 5.00; S 5.72.  $M$  560.79.

***N*–[(Бутиламино)карбонотиоил]–13-изопропил–4,10-диметил–23,24-диоксотетрадекагидро–1H-8,12-этенотетрадекагидро–1,2-с[фуран-4-карбоксамид (11).** Выход 0.32 г (62%),  $R_f$  0.50, т.пл. 131–133°C,  $[\alpha]_D^{20} +11.1^\circ$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.58 с (3H,  $\text{H}^{20}$ ), 0.87–0.91 м (5H,  $\text{H}^{1a}$ ,  $\text{H}^{2a,e}$ ,  $\text{H}^{3a,e}$ ), 1.00 с (3H,  $\text{H}^{5'}$ ), 1.06 д (3H,  $\text{H}^{18}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.10 д (3H,  $\text{H}^{19}$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.15 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 1.20–1.80 м (13H,  $\text{H}^{1e}$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{6a,e}$ ,  $\text{H}^{7a,e}$ ,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{11a,e}$ ,  $\text{H}^{3'}$ ,  $\text{H}^{4'}$ ), 2.25 д (1H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  8.4 Гц), 2.43–2.49 м (1H,  $\text{H}^{16}$ ), 3.01–3.10 м (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 3.30 д (1H,  $\text{H}^{12}$ ,  $J$  8.4 Гц), 3.50–3.54 м (2H,  $\text{H}^{2'}$ ), 5.50 с (1H,  $\text{H}^{14}$ ), 9.78 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.54 ( $\text{C}^5$ ), 15.47 ( $\text{C}^{20}$ ), 16.77 ( $\text{C}^{19}$ ), 17.14 ( $\text{C}^2$ ), 19.92 ( $\text{C}^{4'}$ ), 20.40 ( $\text{C}^{18}$ ), 20.90 ( $\text{C}^{21}$ ), 21.66 ( $\text{C}^6$ ), 27.12 ( $\text{C}^{11}$ ), 30.31 ( $\text{C}^{3'}$ ), 32.78 ( $\text{C}^{17}$ ), 34.60 ( $\text{C}^7$ ), 35.65 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.40 ( $\text{C}^3$ ), 37.58 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.62 ( $\text{C}^1$ ), 40.40 ( $\text{C}^8$ ), 44.88 ( $\text{C}^{2'}$ ), 45.77 ( $\text{C}^{15}$ ), 47.05 ( $\text{C}^4$ ), 50.22 ( $\text{C}^5$ ), 52.86 ( $\text{C}^{16}$ ), 53.93 ( $\text{C}^9$ ), 125.11 ( $\text{C}^{14}$ ), 148.01 ( $\text{C}^{13}$ ), 172.85 ( $\text{C}^{22}$ ),

173.01 (C<sup>23</sup>), 174.11 (C<sup>24</sup>), 185.42 (C=S). Найдено, %: C 67.70; H 8.25; N 5.45; S 6.25. C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 67.67; H 8.22; N 5.44; S 6.23. *M* 514.72.

***N*-[(Бензиламино)карбонотионил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1*H*-3*b*,11-этенотетрадекантро[1,2-*c*]фуран-6-карбоксамид (12).** Выход 0.42 г (77%), *R*<sub>f</sub> 0.50, т.пл. 128–130°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +36.1° (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.55 с (3*H*, H<sup>20</sup>), 0.85–0.91 м (5*H*, H<sup>1a</sup>, H<sup>2a,e</sup>, H<sup>3a,e</sup>), 1.05 д (3*H*, H<sup>18</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.12 д (3*H*, H<sup>19</sup>, *J* 7.0 Гц), 1.16 с (3*H*, H<sup>21</sup>), 1.20–1.80 м (9*H*, H<sup>1e</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6a,e</sup>, H<sup>7a,e</sup>, H<sup>9</sup>, H<sup>11a,e</sup>), 2.25 д (1*H*, H<sup>17</sup>, *J* 8.4 Гц), 2.45–2.51 м (1*H*, H<sup>16</sup>), 3.00–3.10 м (1*H*, H<sup>15</sup>), 3.30 д (1*H*, H<sup>12</sup>, *J* 8.4 Гц), 4.48 уш.с (2*H*, H<sup>2</sup>), 5.62 с (1*H*, H<sup>14</sup>), 6.88–6.95 м (2*H*, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>), 7.10–7.15 м (3*H*, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>8</sup>), 9.80 уш.с (2*H*, 2*NH*). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.22 (C<sup>20</sup>), 16.88 (C<sup>19</sup>), 17.54 (C<sup>2</sup>), 20.40 (C<sup>18</sup>), 20.90 (C<sup>21</sup>), 21.66 (C<sup>6</sup>), 27.12 (C<sup>11</sup>), 32.78 (C<sup>17</sup>), 34.60 (C<sup>7</sup>), 35.65 (C<sup>12</sup>), 36.40 (C<sup>3</sup>), 37.58 (C<sup>10</sup>), 37.62 (C<sup>1</sup>), 40.40 (C<sup>8</sup>), 45.77 (C<sup>15</sup>), 47.05 (C<sup>4</sup>), 48.98 (C<sup>2</sup>), 50.22 (C<sup>5</sup>), 52.86 (C<sup>16</sup>), 53.93 (C<sup>9</sup>), 125.11 (C<sup>14</sup>), 128.05 (C<sup>4</sup>), 128.11 (C<sup>5</sup>), 128.55 (C<sup>6</sup>), 128.99 (C<sup>7</sup>), 130.05 (C<sup>8</sup>), 137.22 (C<sup>3</sup>), 148.62 (C<sup>13</sup>), 172.85 (C<sup>22</sup>), 172.91 (C<sup>23</sup>), 173.78 (C<sup>24</sup>), 184.15 (C=S). Найдено, %: C 70.00; H 7.40; N 5.15; S 5.81. C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 70.04; H 7.35; N 5.11; S 5.84. *M* 548.74.

**Общая методика синтеза соединений 9, 10, 13, 14.** К 1 ммоль соответствующего дитерпенового изотионата **5** или **6** в 15 мл сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 1.2 ммоль (0.20 г) гидрохлорида метилового эфира *L*-валина или 1.2 ммоль (0.25 г) гидрохлорида метилового эфира *L*-фенилаланина, 0.25 мл Et<sub>3</sub>N и перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Реакционную смесь промывали 5%-ным раствором HCl (3×20 мл), водой (2×100 мл), сушили над CaCl<sub>2</sub>. Растворитель упаривали при пониженном давлении, сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя последовательно системой петролейный эфир–этилацетат 40:1; 2:1; 1:1.

**Метил *N*-[({13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксогексадекагидро-1*H*-4*b*,12-этенотетрадекантро[1,2-*c*]карбонил}амино)карбонотионил]валлинат (9).** Выход 0.45 г (77%), *R*<sub>f</sub> 0.62, т.пл. 101–103°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +6.1° (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.60 с (3*H*, H<sup>18</sup>), 0.80–0.85 м (1*H*, H<sup>6e</sup>), 0.85 с (3*H*, H<sup>6</sup>), 0.92 с (3*H*, H<sup>7</sup>), 1.04 д (3*H*, H<sup>16</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.08 д (3*H*, H<sup>17</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.22 с (3*H*, H<sup>19</sup>), 1.25–1.80 м (16*H*, H<sup>6a</sup>, H<sup>6b</sup>, H<sup>5a,e</sup>, H<sup>9a,e</sup>, H<sup>8a,e</sup>, H<sup>10a,e</sup>, H<sup>10b</sup>, H<sup>11a,e</sup>, H<sup>2a,e</sup>, H<sup>5</sup>), 2.20–2.60 м (4*H*, H<sup>4a</sup>, H<sup>3a,e</sup>, H<sup>15</sup>), 2.81 д (1*H*, H<sup>1a</sup>, *J* 2.5 Гц), 3.20 уш.с (1*H*, H<sup>12</sup>), 3.60 с (3*H*, H<sup>4</sup>), 4.10 с (1*H*, H<sup>2</sup>), 5.55 уш.с (1*H*, H<sup>14</sup>), 10.00 уш.с (2*H*, 2*NH*). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.25 (C<sup>18</sup>), 16.55 (C<sup>19</sup>), 16.81 (C<sup>9</sup>), 18.02 (C<sup>6</sup>), 20.02 (C<sup>7</sup>), 20.15 (C<sup>17</sup>), 20.88 (C<sup>16</sup>), 21.69 (C<sup>6</sup>), 27.92 (C<sup>11</sup>), 29.29 (C<sup>5</sup>), 32.55 (C<sup>4b</sup>), 34.88 (C<sup>15</sup>), 36.01 (C<sup>5</sup>), 37.28 (C<sup>12</sup>), 37.48 (C<sup>2</sup>), 38.55 (C<sup>3</sup>), 38.89 (C<sup>8</sup>), 39.55 (C<sup>10</sup>), 41.40 (C<sup>10a</sup>), 48.93 (C<sup>7</sup>), 50.89 (C<sup>1a</sup>), 53.60 (C<sup>4</sup>), 54.15 (C<sup>10b</sup>), 55.98 (C<sup>6a</sup>), 60.33 (C<sup>4a</sup>), 62.00 (C<sup>2</sup>), 123.88 (C<sup>14</sup>), 148.55 (C<sup>13</sup>), 170.22 (C<sup>3</sup>), 173.17 (C<sup>20</sup>), 182.03 (C=S), 207.69 (C<sup>1</sup>), 208.66 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C 67.68; H 8.30; N 4.80; S 5.45. C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 67.77; H 8.27; N 4.79; S 5.48. *M* 584.81.

**Метил *N*-[({13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксогексадекагидро-1*H*-4*b*,12-этенотетрадекантро[1,2-*c*]карбонил}амино)карбонотионил]фенилаланинат (10).** Выход 0.49 г (78%), *R*<sub>f</sub> 0.60, т.пл. 127–129°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.5° (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.60 с (3*H*, H<sup>18</sup>), 0.80–0.85 м (1*H*, H<sup>6e</sup>), 1.04 д (3*H*, H<sup>16</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.08 д (3*H*, H<sup>17</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.22 с (3*H*, H<sup>19</sup>), 1.25–1.80 м (15*H*, H<sup>6a</sup>, H<sup>6b</sup>, H<sup>5a,e</sup>, H<sup>9a,e</sup>, H<sup>8a,e</sup>, H<sup>10a,e</sup>, H<sup>10b</sup>, H<sup>11a,e</sup>, H<sup>2a,e</sup>), 2.20–2.60 м (6*H*, H<sup>4a</sup>, H<sup>3a,e</sup>, H<sup>15</sup>, H<sup>5</sup>), 2.80 д (1*H*, H<sup>1a</sup>, *J* 2.5 Гц), 3.15 уш.с (1*H*, H<sup>12</sup>), 3.66 с (3*H*, H<sup>4</sup>), 4.08–4.11 м (1*H*, H<sup>2</sup>), 5.55 уш.с (1*H*, H<sup>14</sup>), 7.01–7.08 м (2*H*, H<sup>9</sup>, H<sup>10</sup>), 7.11–7.30 м (3*H*, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup>, H<sup>11</sup>), 11.10 уш.с (2*H*, 2*NH*). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.45 (C<sup>18</sup>), 16.14 (C<sup>19</sup>), 17.09 (C<sup>9</sup>), 20.02 (C<sup>17</sup>), 20.88 (C<sup>16</sup>), 21.69 (C<sup>6</sup>), 27.92 (C<sup>11</sup>), 32.77 (C<sup>4b</sup>), 34.90 (C<sup>15</sup>), 36.01 (C<sup>5</sup>), 37.28 (C<sup>12</sup>), 37.50 (C<sup>2</sup>), 38.17 (C<sup>5</sup>), 38.55 (C<sup>3</sup>), 38.89 (C<sup>8</sup>), 39.55 (C<sup>10</sup>), 41.35 (C<sup>10a</sup>), 48.93 (C<sup>7</sup>), 50.77 (C<sup>1a</sup>), 51.30 (C<sup>4</sup>), 54.13 (C<sup>10b</sup>), 55.98 (C<sup>6a</sup>), 59.19 (C<sup>2</sup>), 60.55 (C<sup>4a</sup>), 124.81 (C<sup>14</sup>), 127.33 (C<sup>11</sup>), 128.18 (C<sup>9</sup>), 128.22 (C<sup>10</sup>), 132.33 (C<sup>7</sup>), 132.44 (C<sup>8</sup>), 132.77 (C<sup>6</sup>), 146.12 (C<sup>13</sup>), 168.76 (C<sup>3</sup>), 172.31 (C<sup>20</sup>), 180.28 (C=S), 208.12 (C<sup>1</sup>), 209.55 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C 70.25; H 7.65; N 4.45; S 5.12. C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 70.22; H 7.64; N 4.43; S 5.07. *M* 632.85.

**Метил *N*-[({12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1*H*-3*b*,11-этенотетрадекантро[1,2-*c*]карбонил}амино)карбонотионил]валлинат (11).** Выход 0.45 г (77%), *R*<sub>f</sub> 0.62, т.пл. 101–103°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +6.1° (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР

нантро[1,2-с[фуран-6-ил]карбонил}амино)карбонотиоил]валинат (**13**). Выход 0.38 г (67%),  $R_f$  0.70, т.пл. 115–117°C,  $[\alpha]_D^{20} +32.0^\circ$  (с 0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), д, м.д.: 0.55 с (3H,  $\text{H}^{20}$ ), 0.80 с (3H,  $\text{H}^6$ ), 0.85–0.90 м (5H,  $\text{H}^{1a}$ ,  $\text{H}^{2a,e}$ ,  $\text{H}^{3a,e}$ ), 0.92 с (3H,  $\text{H}^7$ ), 1.00 д (3H,  $\text{H}^{18}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.07 д (3H,  $\text{H}^{19}$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.10 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 1.20–1.80 м (10H,  $\text{H}^{1e}$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{6a,e}$ ,  $\text{H}^{7a,e}$ ,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{11a,e}$ ,  $\text{H}^5$ ), 2.22 д (1H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  8.4 Гц), 2.42–2.49 м (1H,  $\text{H}^{16}$ ), 3.05–3.11 м (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 3.30 д (1H,  $\text{H}^{12}$ ,  $J$  8.4 Гц), 3.66 с (3H,  $\text{H}^{4'}$ ), 4.10 с (1H,  $\text{H}^2$ ), 5.59 с (1H,  $\text{H}^{14}$ ), 10.15 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.99 ( $\text{C}^{20}$ ), 16.80 ( $\text{C}^{19}$ ), 17.12 ( $\text{C}^2$ ), 17.92 ( $\text{C}^6$ ), 20.05 ( $\text{C}^7$ ), 20.46 ( $\text{C}^{18}$ ), 21.36 ( $\text{C}^{21}$ ), 21.74 ( $\text{C}^6$ ), 27.12 ( $\text{C}^{11}$ ), 30.33 ( $\text{C}^5$ ), 32.86 ( $\text{C}^{17}$ ), 34.60 ( $\text{C}^7$ ), 35.72 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.40 ( $\text{C}^3$ ), 37.58 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.62 ( $\text{C}^1$ ), 40.40 ( $\text{C}^8$ ), 45.77 ( $\text{C}^{15}$ ), 47.05 ( $\text{C}^4$ ), 50.22 ( $\text{C}^5$ ), 52.86 ( $\text{C}^{16}$ ), 53.03 ( $\text{C}^{4'}$ ), 53.93 ( $\text{C}^9$ ), 61.75 ( $\text{C}^2$ ), 125.11 ( $\text{C}^{14}$ ), 148.01 ( $\text{C}^{13}$ ), 171.98 ( $\text{C}^3$ ), 172.85 ( $\text{C}^{22}$ ), 172.77 ( $\text{C}^{23}$ ), 173.99 ( $\text{C}^{24}$ ), 184.01 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Найдено, %: С 65.00; Н 7.75; N 4.95; S 5.65.  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.01; Н 7.74; N 4.89; S 5.60.  $M$  572.76.

Метил N-[(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенантро[1,2-с[фуран-6-ил]карбонил}амино)карбонотиоил]фенилаланинат (**14**). Выход 0.43 г (70%),  $R_f$  0.60, т.пл. 101–103°C,  $[\alpha]_D^{20} +11.1^\circ$  (с 0.01,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.55 с (3H,  $\text{H}^{20}$ ), 0.85–0.91 м (5H,  $\text{H}^{1a}$ ,  $\text{H}^{2a,e}$ ,  $\text{H}^{3a,e}$ ), 1.10 д (3H,  $\text{H}^{18}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.15 д (3H,  $\text{H}^{19}$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.18 с (3H,  $\text{H}^{21}$ ), 1.22–1.80 м (9H,  $\text{H}^{1e}$ ,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{6a,e}$ ,  $\text{H}^{7a,e}$ ,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{11a,e}$ ), 2.25 д (1H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  8.4 Гц), 2.44–2.45 м (3H,  $\text{H}^{16}$ ,  $\text{H}^5$ ), 3.00–3.05 м (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 3.30 д (1H,  $\text{H}^{12}$ ,  $J$  8.4 Гц), 3.60 с (3H,  $\text{H}^{4'}$ ), 4.05–4.10 м (1H,  $\text{H}^2$ ), 5.60 с (1H,  $\text{H}^{14}$ ), 7.00–7.10 м (2H,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{10}$ ), 7.15–7.30 м (3H,  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{11}$ ), 10.90 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.16 ( $\text{C}^{20}$ ), 15.96 ( $\text{C}^{19}$ ), 17.02 ( $\text{C}^2$ ), 20.24 ( $\text{C}^{18}$ ), 20.90 ( $\text{C}^{21}$ ), 21.66 ( $\text{C}^6$ ), 27.12 ( $\text{C}^{11}$ ), 32.78 ( $\text{C}^{17}$ ), 34.60 ( $\text{C}^7$ ), 35.65 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.40 ( $\text{C}^3$ ), 37.58 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.77 ( $\text{C}^1$ ), 39.55 ( $\text{C}^5$ ), 40.22 ( $\text{C}^8$ ), 46.06 ( $\text{C}^{15}$ ), 47.09 ( $\text{C}^4$ ), 50.22 ( $\text{C}^5$ ), 51.72 ( $\text{C}^{4'}$ ), 53.00 ( $\text{C}^{16}$ ), 53.95 ( $\text{C}^9$ ), 60.22 ( $\text{C}^2$ ), 124.77 ( $\text{C}^{14}$ ), 126.77 ( $\text{C}^{11}$ ), 128.33 ( $\text{C}^9$ ), 128.42 ( $\text{C}^{10}$ ), 132.33 ( $\text{C}^7$ ), 132.44 ( $\text{C}^8$ ), 133.99 ( $\text{C}^6$ ), 148.62 ( $\text{C}^{13}$ ), 170.11 ( $\text{C}^3$ ), 172.85 ( $\text{C}^{22}$ ), 172.95 ( $\text{C}^{23}$ ), 173.45 ( $\text{C}^{24}$ ), 180.88 ( $\text{C}=\text{S}$ ). Найдено, %: С 67.75; Н 7.10; N 4.50; S 5.20.  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.71; Н 7.14; N 4.51; S 5.17.  $M$  620.79.

## ВЫВОДЫ

На основе дитерпеновых изотиоцианатов предложен простой и удобный метод синтеза замещенных тиокарбамидов, содержащих фрагменты первичных аминов и метиловых эфиров L-аминокислот.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А20-120012090023-8.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faustino C., Neto I., Fonte P., Macedo A. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, 24, 4362–4375. doi 10.2174/1381612825666190112162817
2. Hou W., Zhang G., Luo Zhi, Li Di, Ruan H., Ruan B.H., Su L., Xu H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 5382–5386. doi 10.1016/j.bmcl.2017.11.014
3. González M.A., Correa-Royero J., Agudelo L., Mesa A., Betancur-Galvis L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2468–2472. doi 10.1016/j.ejmech.2009.10.010
4. Sepúlveda B., Astudillo L., Rodríguez J.A., Yáñez T., Theoduloz C., Schmeda-Hirschmann G. *Pharm. Res.* **2005**, 52, 429–437. doi 10.1016/j.phrs.2005.06.004
5. Казакова О.Б., Смирнова И.Е., До Тхи Тху Х., Тханх Тра Нгуен, Апрышко Г.Н., Жукова О.С., Медведева Н.И., Назыров Т.И., Третьякова Е.В., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф., Супоницкий К.Ю., Казаков Д.В., Сафаров Ф.Э., Толстиков Г.А. *Биоорг. хим.* **2013**, 39, 230–240. [Kazakova O.B., Smirnova I.E., Tkhu H.D.T., Nguen T.T., Apryshko G.N., Zhukova O.S., Medvedeva N.I., Nazyrov T.I., Tret'yakova E.V., Chudov I.V., Ismagilova A.F., Suponitsky K.Yu., Kazakov D.V., Safarov F.E., Tolstikov G.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, 39, 202–210.] doi 10.1134/S1068162013020088
6. Justino G.A.C., Correia C.F., Mira L., Dos Santos R.M.B., Simones J.A.M., Silva A.M., Santos C.L., Gigante B.R. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 342–348. doi 10.1021/jf052062k
7. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология*. Новосибирск: Академическое изд-во «ГЕО», **2011**.
8. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Чудов И.В., Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф. *Биоорг. хим.* **2010**, 39,

- 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
9. Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Салимова Е.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Одинокое 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., Odnokov V.N., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 317–322.] doi 10.1134/S1068162017020169
10. Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odnokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
11. 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 10.2174/1871520619666190404100846
12. 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
13. Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Zhukova O.S., Pugacheva R.B., Apryshko G.N., Poroikov V.V. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6481–6489. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.030
14. Kovaleva K., Oleshko O., Mamontova E., Yarovaya O., Zakharova O., Zakharenko A., Kononova A., Dykheeva N., Cheresiz S., Pokrovsky A., Lavrik O., Salakhutdinov N. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2443–2450. doi 10.1021/acs.jnatprod.8b01095
15. Huang X.-Ch., Wang M., Pan Y.-M., Tian X.-Y., Wang H.-Sh., Zhang Y., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **2013**, *23*, 5283–5289. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.005
16. Huang X.-Ch., Wang M., Pan Y.-M., Yao G.-Y., Wang H.-Sh., Tian X.-Y., Qin J.-K., Zhang Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *69*, 508–520. doi 10.1016/j.ejmech.2013.08.055
17. Huang X., Huang R., Liao Z., Pan Y., Gou Sh., Wang H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 381–391. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.008
18. Третьякова Е.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 420–425. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 391–395.] doi 10.1134/S1070428021030106
19. Флехтер О.Б., Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Толстиков Г.А., Савинова О.В., Бореко Е.И. *Биорг. хим.* **2009**, *35*, 424–430. [Flekhter O.B., Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Tolstikov G.A., Savinova O.V., Boreko E.I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 385–390.] doi 10.1134/S1068162009030157
20. Herz W., Blakstone R.C., Nair M.G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2292–2298.
21. Zalkov L.U., Ford R.A., Cutney J.P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3535–3539.

# Synthesis and Modification of Maleopimaric and Dihydroquinopimaric Acid's Isothiocyanate Derivatives

**E. V. Tret'yakova\***

*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.com*

Received February 5, 2021; revised February 18, 2021; accepted February 23, 2021

Condensation of maleopimaric and dihydroquinopimaric acid's chlorides with potassium thiocyanide were synthesized the corresponding isothiocyanates, which were involved in the reaction with primary amines and methyl esters of L-amino acids to obtain new diterpene thiocarbamide derivatives.

**Keywords:** diterpenoids, diene adducts, maleopimaric acid, dihydroquinopimaric acid, isothiocyanates, thiocarbamides

# СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ХИРАЛЬНЫХ НОРБОРНЕНОСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ МАННИХА

© 2021 г. Э. Г. Мамедбейли<sup>а, \*</sup>, Г. Э. Гаджиева<sup>а</sup>, С. В. Исмайлова<sup>а</sup>, Л. М. Магеррамова<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Институт нефтехимических процессов НАН Азербайджана, Азербайджан, 1025 Баку, просп. Ходжалы, 30  
\*e-mail: eldar\_tamedbeyli@mail.ru

<sup>б</sup> Азербайджанский государственный университет нефти и промышленности,  
Азербайджан, 1010 Баку, просп. Азадлыг, 20

Поступила в редакцию: 18.02.2021 г.

После доработки 26.02.2021 г.

Принята к публикации 27.02.2021 г.

Осуществлен синтез новых оснований Манниха на основе хирального норборненилметанола, вторичных аминов и формальдегида. Определены физико-химические данные синтезированных соединений. Состав и строение целевых продуктов подтверждены методами элементного анализа, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии. Синтезированные соединения – оптически активные, обладают положительным знаком (+) вращения и характеризуются более высокой противомикробной и антифунгальной активностью в отношении некоторых микроорганизмов, таких как золотистый стафилококк, палочка Фридлендера, кишечная палочка и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, по сравнению с широко используемыми в медицинской практике лекарственными средствами. Определены минимальная ингибирующая и минимальная бактерицидная концентрации полученных соединений в отношении некоторых вышеуказанных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** норборненилметанол, вторичные амины, основания Манниха, оптически активные вещества, хиральные катализаторы, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0514749221060082

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время крайне актуально получение оптически активных форм новых соединений, применяемых в различных отраслях промышленности. Существует большая потребность в синтезе биологически активных органических соединений, обладающих более эффективными свойствами, которые находят применение в медицине и сельском хозяйстве [1]. Синтез этих веществ с использованием более доступных и экологически безопасных методов на основе местного и простого в использовании сырья имеет научное и практическое значение [2, 3].

Одинаковые по своим физическим и химическим свойствам энантиомеры нередко отличаются

друг от друга физиологической активностью [4, 5], что обычно приводит к необходимости исключения одного из стереомеров. Это осложняет производство из-за необходимости разработки асимметрического синтеза требуемого энантиомера или расщепления получаемой рацемической смеси и рацемизации другого стереомера [6]. В то же время использование природных хиральных соединений, например, ментола, позволяет получать энантиомерно обогащенные продукты в целом ряде реакций асимметрического синтеза, пригодные для дальнейшего использования [7].

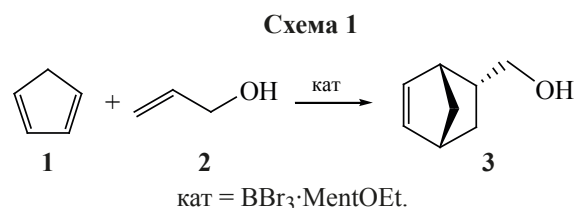
Один из доступных и удобных методов синтеза разнообразных азотсодержащих биологически активных веществ – реакция Манниха [8, 9]. Основания Манниха, которые обладают высокой

фармакологической и биологической активностью, широко используются для получения лекарственных средств. Эти препараты обладают противовоспалительным, противоопухолевым, антиаритмическим, антибактериальным, противотуберкулезным, анальгетическим воздействием. Основания Манниха используются в сельском хозяйстве в качестве ингибиторов роста, было установлено, что они высокоэффективны в отношении вредителей и грибов.

Наилучший метод получения оптически активных производных норборнена – асимметричный диеновый синтез в присутствии хиральных катализаторов [10]. Высокая регио-, стерео-, энантиоселективность, достигнутая при асимметрическом диеновом синтезе, позволяет синтезировать широкий спектр оптически активных производных норборнена из промышленного промежуточного продукта – цикlopentadiена. Это позволяет получать новые хиральные биологически активные компоненты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная статья посвящена синтезу оптически активных форм норборненсодержащих оснований Манниха, для получения которых вначале была проведена каталитическая асимметрическая реакция Дильса-Альдера на основе цикlopentadiена (1) и аллилового спирта (2) с синтезом исходного норборненилметанола. Цикlopentadiен (1) перед использованием получали мономеризацией дициклопентадиена. В качестве хирального катализатора использовали  $BBr_3 \cdot \text{MentOEt}$ ,

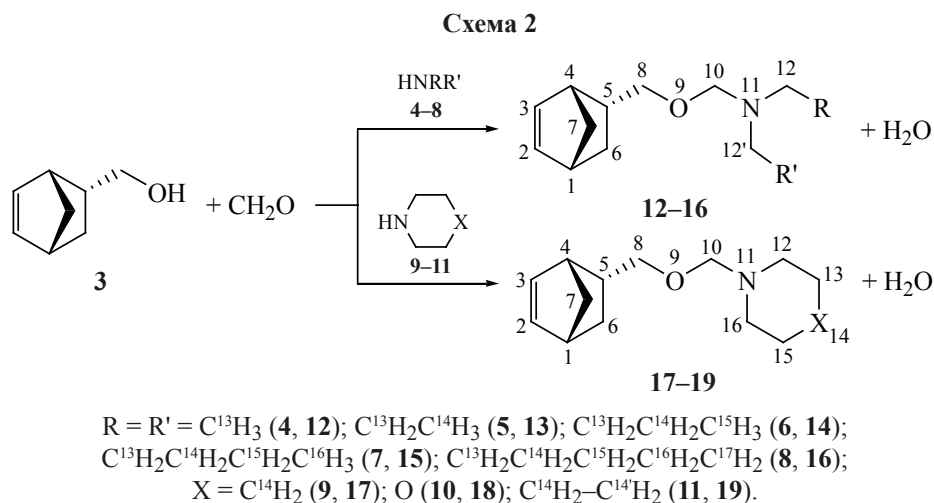


который был синтезирован по методу [11]. Реакцию проводили в металлической ампуле в среде бензола при температуре 78–80°C в течение 3 ч по схеме 1.

Полученный в результате реакции спирт 3 обладает теми же физико-химическими свойствами, что и его рацемат [12]. Единственное отличие – оптическая активность хирального норборненилметанола (3) с величиной угла вращения  $[\alpha]_D^{20} +38.51^\circ$  (с 2.5, EtOH, с 2.5).

Далее проведена реакция конденсации (схема 2) по Манниху (+)-норборненилметанола, формальдегида и вторичных аминов: диэтиламина (4), дипропиламина (5), дибутиламина (6), дипентиламина (7), дигексиламина (8), пиперидина (9), морфолина (10), азепана (11).

Реакцию проводили при температуре 78–80°C в течение 4–5 ч в растворе бензола при соотношении исходных компонентов спирт–альдегид–амин 1:2:1. Выход соединений составил 52–73%. Целевые соединения представляют собой жидкости с характерным запахом, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в органических растворителях (этанол, ацетон, бензол,  $CCl_4$ ,  $CHCl_3$  и др.). Установлено, что все полученные норборненсо-



державшие основания Манниха **12–19** имеют положительный знак (+) угла оптического вращения. Состав и строение соединений **12–19** установлены на основании данных элементного анализа, ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

В ИК спектрах всех синтезированных хиральных производных норборнена отсутствует полоса поглощения в области  $3324\text{ см}^{-1}$ , характерная для гидроксильной группы в составе норборненилметанола [12]. В области  $1257\text{--}1190\text{ см}^{-1}$  наблюдаются полосы поглощения, относящиеся к валентным колебаниям  $\text{R}_3\text{N}$  группы. Полосы поглощения в области  $1188\text{--}1109\text{ см}^{-1}$  относятся к деформационным колебаниям простой эфирной связи. Колебания кратной связи ( $\delta_{\text{C}=\text{C}}$ ) этиленового фрагмента наблюдаются в виде слабого пика в области  $1687\text{--}1629\text{ см}^{-1}$ .

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **12–19** также подтверждают строение синтезированных соединений. Протоны кратной связи  $\text{C}=\text{C}$  норборненого фрагмента дают сигналы в виде двух дублета дублетов в областях  $\delta\ 5.88\text{--}5.94$  и  $6.00\text{--}6.10$  м.д., это доказывает, что в реакции не участвуют протоны кратной связи. Сигнал протона гидроксильной группы ОН норборненилметанола (**3**), проявляющийся в виде уширенного синглета в области  $\delta\ 3.915$  м.д., в спектрах соединений **12–19** не обнаружен, зато наблюдается сигнал в виде синглета в области  $4.07\text{--}4.17$  м.д., который относится к протонам  $\text{OCH}_2\text{N}$  фрагмента. Этим подтверждается, что в реакции аминотилирования участвует водород ОН группы.

При изучении масс-спектров синтезированных соединений **12–19** можно заметить систематичность ряда ионов: фрагментный ион  $[\text{C}_8\text{H}_{11}]^+$ , соответствующий метилнорборненилу, регистрируется при  $m/z\ 107$ ; фрагментный ион  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}]^+$ , представляющий собой обломок, регистрируется при  $m/z\ 58$ ; фрагментный ион  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$ , представляющий собой обломок, регистрируется при  $m/z\ 44$ .

Противомикробную активность соединений **12–19** исследовали в сравнении с известными бактерицидными препаратами, широко применяемыми в медицинской практике: риванолом, фу-

рацилином, карболовой кислотой, хлорамином. Исследование было проведено методом серийных разведений. Для этого 1%-ный спиртовой раствор исследуемого вещества разбавляли в физиологическом растворе до различных концентраций (1:100, 1:200, 1:400 и 1:800). Затем в каждую пробирку с испытуемым веществом высевали 0.1 мл тест-культуры, использовали грамположительные (*S. aureus*) и грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae*) бактерии, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Результаты испытаний противомикробной активности синтезированных соединений **12–19** представлены в табл. 1 (см. доп. материалы).

Как видно из табл. 1 (см. доп. материалы), соединения **12–19** характеризуются высокой противомикробной и антифунгальной активностью в отношении вышеуказанных микроорганизмов. Соединения **15** и **17** в 100% случаев приостанавливают рост всех исследованных микроорганизмов уже при времени экспозиции 5 мин. Все соединения **12–19** проявили в 100% случаев губительное воздействие в отношении *C. albicans*. Соединения **12–17**, **19** в 100% случаев приостанавливают рост *K. pneumoniae*. Под влиянием соединения **18** в низкой концентрации (1:4) в течение 5 мин бактерия проявляет слабый рост. В остальных случаях исследуемые соединения в низких концентрациях приостановили рост бактерий после 15 мин воздействия.

Противомикробная активность соединений **12–19** оказалась более высокой, чем эталонов (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин) и губительное воздействие на микроорганизмы соединений **12–19** проявляется гораздо быстрее (в течение 5 мин).

Определены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК) соединений **12–14** и **19** в отношении некоторых микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans*). Полученные результаты представлены в табл. 2 (см. доп. материалы). Как видно из табл. 2 (см. доп. материалы), соединения **12–14** и **19** в очень низких концентрациях – 0.000625% – тормозят рост бактерий и грибов, а некоторые из них в этой концентрации полностью останавливают их развитие.

Сравнение противомикробной активности хиральных соединений **12–19** и их рацемических форм [12] свидетельствует о более высокой противомикробной активности синтезированных оптически активных соединений. Результаты испытаний позволяют нам рекомендовать синтезированные соединения **12–19** к использованию в качестве потенциальных противомикробных средств.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты на приборах «Spektrum BX» и «Bruker» фирмы «ALPHA IR FURYE» (Германия) в области 4000–400 см<sup>-1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре «Bruker» AM-300 (Германия) при частоте 300 МГц в растворителе C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре VG-7070E (ионизирующее напряжение – 70 эВ). Чистоту продуктов реакции определяли по температуре кипения, данным элементного анализа и ГЖХ. Элементный анализ осуществлен на приборе фирмы «CARLO ERBA» модель – EA 1108 (Италия). ГЖХ анализ осуществляли на хроматографе ЛХМ-8 МД (Россия), стальная колонка (300×3 мм) с 5%-ным ПЭГС на динохроме П, газ-носитель – гелий (40 см<sup>3</sup>/мин), детектор катарометр, температура колонки 150°C, испарителя – 230°C. Показатель преломления ( $n_D^{20}$ ) определен на рефрактометре марки «АВВЕМАТ» 350/500 (Германия), плотность ( $\rho_4^{20}$ ) – на приборе «ДМА» 4500 М (Австрия). Оптическое вращение измеряли на автоматическом поляриметре марки «Autopol-3» (США).

Противомикробную активность изучали методом серийных разведений в отношении различных микроорганизмов. В качестве питательной среды использовали мясопептонный агар, pH 7.2–7.4, для бактерий и среду Сабуро для грибов. Длительность инкубации в термостате для бактерий была 18–24 ч при 37°C, для грибов – 1–10 дней при 28°C. Степень разведения соединений составляла 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800 соответственно. Высевы делали через 5, 15, 30, 45, 60 мин (время экспозиции). Для сравнения были исследованы в тех же разведениях контрольный препарат (этанол) и эталоны (риванол, фурацилин, карболовая кислота, хлорамин).

МИК и МБК определены методом разведений в отношении бактерий и грибов (*S.aureus*, *E.coli*, *C. albicans*). В качестве питательной среды для бактерий использовали мясопептонный бульон, а для грибов – сахарный бульон, время инкубации составило 24 ч.

В получении исходного норборненилметанола использовали дициклопентадиен, выделенный из побочной фракции C<sub>5</sub> жидких продуктов пиролиза [13], и аллиловый спирт, который перед использованием сушили над MgSO<sub>4</sub> и перегоняли. Вторичные амины **4–11** перед использованием перегоняли и определяли их физико-химические константы, которые совпали с литературными данными [14]. Аммиачную воду, являющуюся лекарственным препаратом, использовали в виде 10%-ного раствора. В качестве растворителя использован бензол. Параформальдегид – продукт полимеризации формальдегида – при нагревании деполимеризуется до формальдегида, параформ использовали в виде порошка.

**Аминометоксипроизводные норборненилметанола 12–19 (общая методика).** К 0.2 моль параформа, разбавленного в 20 мл бензола, при перемешивании по каплям добавили 0.1 моль (+)-норборненилметанола, разбавленного в 20 мл бензола. Затем, продолжая перемешивание, по каплям добавили раствор 0.1 моль вторичного амина в 20 мл бензола. Перемешивание продолжали при температуре 78–80°C в течении 4–5 ч. После охлаждения смесь обрабатывали аммиачным раствором, промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Отгоняли бензол, остаток перегоняли в вакууме.

**(+)-5-(N,N-Диэтиламинметоксиметил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (12)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (**3**), 6 г (0.2 моль) параформа и 14.6 г (0.2 моль) диэтиламина (**4**). Выход 10.9 г (52%), т.кип. 96–99°C (3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4676,  $\rho_4^{20}$  0.9395 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +31.94° (с 1.6, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3057, 977, 929, 822 (CH=CH); 2963, 2858, 1459, 1364 (CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1631 (C=C), 1217 (C–N), 1057 (C–O–C), 715 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.04 т (6H, C<sup>13</sup>,<sup>13</sup>H<sub>3</sub>, J 7.5 Гц), 1.26–1.37 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 1.78 д.д.д (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>, J 1.2, 2.1, 2.2 Гц), 2.68–2.92 м (3H, C<sup>1,4,5</sup>H), 3.29–3.42 м (4H, C<sup>12,12</sup>H<sub>2</sub>), 3.42 д

(2H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  6.8 Гц), 4.17 с (2H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 5.93–5.95 м (1H, C<sup>2</sup>H), 6.10–6.11 м (1H, C<sup>3</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 12.85 (C<sup>13</sup>), 12.86 (C<sup>13'</sup>), 29.0 (C<sup>6</sup>), 38.8 (C<sup>5</sup>), 42.0 (C<sup>1</sup>), 43.8 (C<sup>4</sup>), 45.12 (C<sup>12</sup>), 45.14 (C<sup>12'</sup>), 49.03 (C<sup>7</sup>), 71.0 (C<sup>8</sup>), 84.1 (C<sup>10</sup>), 132.3 (C<sup>2</sup>), 136.6 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 210 (5) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 209 (7) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 191 (13) [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup>, 176 (7), 167 (10) [ $M - C_2H_2O$ ]<sup>+</sup>, 159 (10), 132 (13), 124 (10) [ $C_8H_{11}O + H$ ]<sup>+</sup>, 107 (8) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 86 (100) [ $C_5H_{12}N$ ]<sup>+</sup>, 79 (15), 58 (30) [ $C_2H_4NO$ ]<sup>+</sup>, 44 (5) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 74.56; H 10.86; N 6.61. C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено, %: C 74.59; H 11.07; N 6.69.  $M$  209.33.

**(+)-5-(*N,N*-Дипропиламинометоксиметил)-бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (13)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (3), 6 г (0.2 моль) параформа и 10.1 г (0.1 моль) дипропиламина (5). Выход 12.6 г (53%), т.кип. 128–131°C (5 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4673,  $\rho_4^{20}$  0.9228 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +32.03° (с 2.1, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3058, 979, 961, 938 (CH=CH), 2937, 2868, 1460, 1358 (CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1684 (C=C), 1211 (C–N), 1065, 1049 (C–O–C), 716 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.895 т (6H, C<sup>14,14'</sup>H<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 1.26–1.46 м (7H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6,13,13'</sup>H<sub>2</sub>), 1.79–1.83 м (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 2.57 д.д (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  0.1, 1.2 Гц), 2.77 д.д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J$  0.1, 1.2 Гц), 2.93–3.11 м (6H, C<sup>8,12,12'</sup>H<sub>2</sub>), 4.07 с (2H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 5.94–6.11 м (2H, C<sup>2,3</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 11.30 (C<sup>14</sup>), 11.31 (C<sup>14'</sup>), 21.15 (C<sup>13</sup>), 21.16 (C<sup>13'</sup>), 29.0 (C<sup>6</sup>), 38.8 (C<sup>5</sup>), 42.0 (C<sup>1</sup>), 43.8 (C<sup>4</sup>), 49.0 (C<sup>7</sup>), 53.73 (C<sup>12</sup>), 53.74 (C<sup>12'</sup>), 71.1 (C<sup>8</sup>), 85.2 (C<sup>10</sup>), 132.3 (C<sup>2</sup>), 136.6 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 238 (11) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 237 (9) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 219 (7) [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup>, 179 (15) [ $M - C_2H_4NO$ ]<sup>+</sup>, 168 (5), 114 (100) [ $C_7H_{16}N$ ]<sup>+</sup>, 107 (15) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 86 (41) [ $C_4H_8NO$ ]<sup>+</sup>, 58 (21) [ $C_2H_4NO$ ]<sup>+</sup>, 44 (11) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 75.82; H 11.56; N 5.77. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO. Вычислено, %: C 75.90; H 11.46; N 5.90.  $M$  237.38.

**(+)-5-(*N,N*-Дибутиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (14)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (3), 6 г (0.2 моль) параформа и 12.9 г (0.1 моль) дибутиламина (6). Выход 19.3 г (73%), т.кип. 152–154°C (6 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4664,  $\rho_4^{20}$  0.9100 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +30.62° (с 2.1, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3059, 984, 960, 933, 904 (C–H, CH=CH), 2955, 2931, 2862, 2803, 1459, 1364, 1343 (C–H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1685 (C=C), 1272, 1251, 1190 ( $\delta$  C–N), 1070, 1048

(C–O–C), 717 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.92 т (6H, C<sup>15,15'</sup>H<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 1.34–1.50 м (7H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6,14,14'</sup>H<sub>2</sub>), 1.79 д.д.д (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  2.3, 2.1, 1.2 Гц), 2.47 д.д (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  0.1, 1.2 Гц), 2.63 д.д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J$  0.1, 1.2 Гц), 2.77–2.93 м (4H, C<sup>13,13'</sup>H<sub>2</sub>), 3.00–3.11 м (6H, C<sup>8,12,12'</sup>H<sub>2</sub>), 4.07 с (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 4.09 с (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 5.93–5.94 м (1H, C<sup>2</sup>H), 6.10–6.11 м (1H, C<sup>3</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.56 (C<sup>15</sup>), 13.57 (C<sup>15'</sup>), 20.31 (C<sup>14</sup>), 20.33 (C<sup>14'</sup>), 29.0 (C<sup>6</sup>), 30.27 (C<sup>13</sup>), 30.28 (C<sup>13'</sup>), 38.8 (C<sup>5</sup>), 42.0 (C<sup>1</sup>), 43.8 (C<sup>4</sup>), 49.0 (C<sup>7</sup>), 51.41 (C<sup>12</sup>), 51.42 (C<sup>12'</sup>), 71.1 (C<sup>8</sup>), 85.1 (C<sup>10</sup>), 132.3 (C<sup>2</sup>), 136.6 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 266 (8) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 265 (10) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 222 (4) [ $M - C_3H_7$ ]<sup>+</sup>, 143 (12) [ $C_8H_{17}NO$ ]<sup>+</sup>, 142 (100) [ $C_9H_{20}N$ ]<sup>+</sup>, 141 (28), 107 (7) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 100 (99) [ $C_6H_{15}N$ ]<sup>+</sup>, 98 (16), 79 (14), 58 (76) [ $C_2H_4NO$ ]<sup>+</sup>, 44 (18) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 75.60; H 10.84; N 5.36. C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO. Вычислено, %: C 76.92; H 11.77; N 5.28.  $M$  265.43.

**(+)-5-(*N,N*-Дипентиламинометоксиметил)-бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (15)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (3), 6 г (0.2 моль) параформа и 15.7 г (0.1 моль) дипентиламина (7). Выход 19.9 г (68%), т.кип. 160–162°C (4 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4678,  $\rho_4^{20}$  0.9057 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +30.11° (с 1.3, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3059, 984, 962, 936, 903 (CH=CH), 2956, 2931, 2862, 1462, 1376, 1343 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1686 (C=C), 1252, 1224, 1192 (C–N), 1069, 1050 (C–O–C), 718 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.83 т (6H, C<sup>16,16'</sup>H<sub>3</sub>,  $J$  7.3 Гц), 1.00–1.60 м (12H, C<sup>13–15,13'–15'</sup>H<sub>2</sub>), 1.33–1.52 м (5H, C<sup>1,4,5</sup>H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 1.79 д.д.д (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  2.2, 2.1, 1.2 Гц), 3.00–3.34 м (6H, C<sup>8,12,12'</sup>H<sub>2</sub>), 4.08 с (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 4.09 с (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 5.94–5.95 м (1H, C<sup>2</sup>H), 6.11–6.12 м (1H, C<sup>3</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.64 (C<sup>16</sup>), 13.67 (C<sup>16'</sup>), 17.16 (C<sup>15</sup>), 17.19 (C<sup>15'</sup>), 22.41 (C<sup>14</sup>), 22.45 (C<sup>14'</sup>), 27.73 (C<sup>13</sup>), 27.76 (C<sup>13'</sup>), 29.0 (C<sup>6</sup>), 38.8 (C<sup>5</sup>), 42.0 (C<sup>1</sup>), 43.8 (C<sup>4</sup>), 49.0 (C<sup>7</sup>), 52.26 (C<sup>12</sup>), 52.28 (C<sup>12'</sup>), 71.1 (C<sup>8</sup>), 85.5 (C<sup>10</sup>), 132.3 (C<sup>2</sup>), 136.6 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 294 (13) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 293 (11) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 276 (100) [ $M - OH$ ]<sup>+</sup>, 275 (8) [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup>, 262 (4) [ $M - OH - CH_2$ ]<sup>+</sup>, 209 (17) [ $M - C_5H_{10}N$ ]<sup>+</sup>, 170 (50) [ $C_{11}H_{24}N$ ]<sup>+</sup>, 114 (100) [ $C_6H_{12}NO$ ]<sup>+</sup>, 107 (14) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 58 (60) [ $C_2H_4NO$ ]<sup>+</sup>, 44 (20) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 77.66; H 12.07; N 4.63. C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO. Вычислено, %: C 77.76; H 12.02; N 4.77.  $M$  293.49.

**(+)-5-(*N,N*-Дигексиламинометоксиметил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ен (16)** получали из 12.4 г

(0.1 моль) (+)-норборненилметанола (**3**), 6 г (0.2 моль) параформа и 18.5 г (0.1 моль) дигексил-амина (**8**). Выход 19.6 г (61%), т.кип. 172–175°C (3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4645,  $\rho_4^{20}$  0.8854 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +30.02° (с 1.8, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3058, 987, 839 (CH=CH), 2927, 2857, 1459, 1361 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1635 (C=C), 1221, 1172 ( $\delta$  C–N), 1063 (C–O–C), 717 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.91 т (6H, C<sup>17,17</sup>H<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 1.32–1.40 м (16H, C<sup>13–16,13–16</sup>H<sub>2</sub>), 1.40–1.53 м (4H, C<sup>5</sup>H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 1.79 д.д.д (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  2.2, 2.1, 1.2 Гц), 2.47 д.д (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  0.1, 1.2 Гц), 2.63 д.д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J$  0.1, 1.2 Гц), 3.0–3.12 м (6H, C<sup>8,12,12</sup>H<sub>2</sub>), 4.08 с (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 4.09 с (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>), 5.94–6.11 м (2H, C<sup>2,3</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.57 (C<sup>17</sup>), 13.58 (C<sup>17</sup>), 22.56 (C<sup>16</sup>), 22.58 (C<sup>16</sup>), 26.97 (C<sup>15</sup>), 26.98 (C<sup>15</sup>), 27.21 (C<sup>14</sup>), 27.23 (C<sup>14</sup>), 28.03 (C<sup>13</sup>), 28.04 (C<sup>13</sup>), 29.0 (C<sup>6</sup>), 38.8 (C<sup>5</sup>), 42.0 (C<sup>1</sup>), 43.8 (C<sup>4</sup>), 49.0 (C<sup>7</sup>), 51.71 (C<sup>12</sup>), 51.76 (C<sup>12</sup>), 71.1 (C<sup>8</sup>), 85.1 (C<sup>10</sup>), 132.3 (C<sup>2</sup>), 136.6 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 322 (18) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 321 (20) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 303 (9) [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup>, 290 (13) [ $M - OH - CH_2$ ]<sup>+</sup>, 223 (6) [ $M - C_6H_{12}N$ ]<sup>+</sup>, 198 (80) [ $C_{13}H_{28}N$ ]<sup>+</sup>, 154 (30), 128 (100), 107 (13) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 84 (15), 58 (60) [ $C_2H_4NO$ ]<sup>+</sup>, 44 (12) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 77.68; H 12.31; N 4.24. C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>NO. Вычислено, %: C 78.44; H 12.23; N 4.36.  $M$  321.54.

**(+)-5-Пиперидинометоксиметилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ен (17)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (**3**), 6 г (0.2 моль) параформа и 8.5 г (0.1 моль) пиперидина (**9**). Выход 15.0 г (68%), т.кип. 122–125°C (5 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4958,  $\rho_4^{20}$  0.9845 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +32.15° (с 1.3, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3058, 987, 931, 858, 831, 781 (=C–H), 1629 (C=C), 2931, 2857, 2780, 1446, 1411, 1367, 1343, 1313 (C–H, CH, CH<sub>2</sub>), 1228, 1048 (C–N), 1184, 1127 (C–O–C), 715 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.26–1.54 м (4H, C<sup>6,7</sup>H<sub>2</sub>), 1.55–1.75 м (4H, C<sup>13,15</sup>H<sub>2</sub>), 2.01–2.08 м (2H, C<sup>14</sup>H<sub>2</sub>), 2.35–2.58 м (3H, C<sup>1,4,5</sup>H), 2.99–3.02 м (6H, C<sup>8,12,16</sup>H<sub>2</sub>), 3.94 д.д (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  1.1, 16.1 Гц), 4.00 д.д (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  1.1, 16.1 Гц), 5.94 д.д (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  0.6, 2.1 Гц), 6.10 д.д (1H, C<sup>3</sup>H,  $J$  0.6, 2.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 24.2 (C<sup>14</sup>), 25.8 (C<sup>13</sup>), 26.0 (C<sup>15</sup>), 29.0 (C<sup>6</sup>), 38.9 (C<sup>7</sup>), 42.2 (C<sup>1</sup>), 43.9 (C<sup>4</sup>), 49.3 (C<sup>5</sup>), 50.7 (C<sup>12</sup>), 50.8 (C<sup>16</sup>), 72.5 (C<sup>8</sup>), 89.4 (C<sup>10</sup>), 132.5 (C<sup>3</sup>), 137.9 (C<sup>2</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 222 (8) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 221 (7) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 177 (12) [ $M - C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>, 124 (5) [ $C_8H_{11}O + H$ ]<sup>+</sup>, 114 (7) [ $C_6H_{12}NO$ ]<sup>+</sup>, 107 (10) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 98 (100)

[ $C_6H_{12}N$ ]<sup>+</sup>, 91 (15), 86 (10) [ $C_4H_8NO$ ]<sup>+</sup>, 79 (5), 70 (15) [ $C_4H_8N$ ]<sup>+</sup>, 68 (5), 66 (5), 56 (3) [ $C_3H_6N$ ]<sup>+</sup>, 44 (3) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>, 42 (4). Найдено, %: C 75.98; H 10.81; N 6.13. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено, %: C 75.97; H 10.47; N 6.33.  $M$  221.34.

**(+)-5-Морфолинометоксиметилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ен (18)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (**3**), 6 г (0.2 моль) параформа и 8.7 г (0.1 моль) морфолина (**10**). Выход 14.1 г (65%), т.кип. 147–150°C (3 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.4942,  $\rho_4^{20}$  1.0389 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +30.05° (с 1.2, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3056, 911, 859, 791 (=C–H), 2952, 2853, 1452, 1356 (C–H, CH, CH<sub>2</sub>), 1629 (C=C), 1257, 1067, 1053 (C–N), 1109 (C–O–C), 716 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.33–1.47 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 1.57–1.72 м (2H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 2.19–2.32 м (1H, C<sup>1</sup>H), 2.34–2.51 м (2H, C<sup>4,5</sup>H), 2.80–3.00 м (4H, C<sup>12,16</sup>H<sub>2</sub>), 3.01–3.12 м (2H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 3.43–3.59 м (4H, C<sup>13,15</sup>H<sub>2</sub>), 3.78 д.д (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  1.2, 2.2 Гц), 3.80 д.д (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  1.2, 2.2 Гц), 5.88 д.д (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  1.1, 2.1 Гц), 6.00 д.д (1H, C<sup>3</sup>H,  $J$  1.1, 2.1 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 28.9 (C<sup>6</sup>), 38.9 (C<sup>7</sup>), 42.2 (C<sup>1</sup>), 44.9 (C<sup>4</sup>), 49.2 (C<sup>5</sup>), 49.86 (C<sup>12</sup>), 49.87 (C<sup>16</sup>), 66.72 (C<sup>13</sup>), 66.73 (C<sup>15</sup>), 72.1 (C<sup>8</sup>), 88.6 (C<sup>10</sup>), 132.5 (C<sup>2</sup>), 137.7 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 224 (9) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 223 (20) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 205 (15) [ $M - H_2O$ ]<sup>+</sup>, 179 (13) [ $M - C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>, 114 (5), 107 (7) [ $C_8H_{11}$ ]<sup>+</sup>, 100 (100) [ $C_5H_{10}NO$ ]<sup>+</sup>, 91 (20), 86 (12) [ $C_4H_8NO$ ]<sup>+</sup>, 79 (22), 72 (5) [ $C_3H_6O$ ]<sup>+</sup>, 70 (25) [ $C_4H_8N$ ]<sup>+</sup>, 66 (5), 56 (8) [ $C_3H_6N$ ]<sup>+</sup>, 51 (5), 44 (4) [ $C_2H_4O$ ]<sup>+</sup>, 42 (10). Найдено, %: C 70.65; H 9.92; N 5.28. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 69.92; H 9.48; N 6.27.  $M$  223.31.

**(+)-5-Азепанометоксиметилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ен (19)** получали из 12.4 г (0.1 моль) (+)-норборненилметанола (**3**), 6 г (0.2 моль) параформа и 9.9 г (0.1 моль) азепана (**11**). Выход 13.3 г (57%), т.кип. 127°C (4 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1.5006,  $\rho_4^{20}$  0.9875 г/см<sup>3</sup>,  $[\alpha]_D^{20}$  +30.82° (с 1.5, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3058, 968, 930, 904, 829 (=C–H), 2923, 2856, 1449, 1364, 1340 (C–H, CH, CH<sub>2</sub>), 1643 (C=C), 1234, 1069, 1045 (C–N), 1188, 1141 (C–O–C), 715 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.20–1.29 м (2H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>), 1.34–1.42 м (4H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 1.47–1.74 м (8H, C<sup>13–15,14</sup>H<sub>2</sub>), 2.57–2.70 м (1H, C<sup>1</sup>H), 2.72–2.88 м (2H, C<sup>4,5</sup>H), 2.88–3.02 м (2H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>), 3.04–3.16 м (4H, C<sup>12,16</sup>H<sub>2</sub>), 4.04 д.д (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  1.2, 2.2 Гц), 4.08 д.д (1H, C<sup>10</sup>H<sub>2</sub>,  $J$  1.2, 2.2 Гц), 5.94 д.д (1H,

$C^2H$ ,  $J$  1.1, 2.1 Гц), 6.01 д.д (1H,  $C^3H$ ,  $J$  1.1, 2.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.20 ( $C^{14}$ ), 27.21 ( $C^{14}$ ), 28.58 ( $C^{13}$ ), 28.59 ( $C^{15}$ ), 29.2 ( $C^6$ ), 38.9 ( $C^7$ ), 42.1 ( $C^1$ ), 43.9 ( $C^4$ ), 49.3 ( $C^5$ ), 52.4 ( $C^{12}$ ), 53.2 ( $C^{16}$ ), 72.5 ( $C^8$ ), 89.6 ( $C^{10}$ ), 132.4 ( $C^3$ ), 136.9 ( $C^2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 236 (10)  $[M + H]^+$ , 235 (5)  $[M]^+$ , 166 (7), 142 (10)  $[C_8H_{16}NO]^+$ , 128 (9)  $[C_7H_{14}NO]^+$ , 113 (11)  $[C_7H_{14}N + H]^+$ , 112 (100)  $[C_7H_{14}N]^+$ , 111 (14), 107 (10)  $[C_8H_{11}]^+$ , 106 (5), 100 (25)  $[C_5H_{10}NO]^+$ , 79 (15), 58 (50)  $[C_2H_4NO]^+$ , 56 (5)  $[C_3H_6N]^+$ , 44 (16)  $[C_2H_4O]^+$ . Найдено, %: C 75.61; H 10.80; N 5.39.  $C_{15}H_{25}NO$ . Вычислено, %: C 76.55; H 10.71; N 5.95.  $M$  235.37.

### ВЫВОДЫ

Реакцией Манниха синтезированы и охарактеризованы новые оптически активные аминотоксипроизводные норборненилметанола, обладающие выраженной противомикробной активностью.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность своим коллегам (за помощь в проведении экспериментов), сотрудникам аналитической лаборатории (за исследование физико-химических свойств синтезированных соединений), сотрудникам кафедры «Фармацевтическая химия» (за определение оптической активности образцов) и кафедры «Микробиология и иммунология» (за изучение антимикробных свойств полученных соединений) Азербайджанского медицинского университета, а также отдельно благодарят рецензентов и редакцию (за помощь в редактировании и опубликовании статьи).

Синтез соединений проведен в Институте нефтехимических процессов имени Ю.Г. Мамедалиева Национальной академии наук Азербайджана. Оптическая и противомикробная активность исследована в Азербайджанском медицинском университете.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена на основании договора № 1/18 от 12 апреля 2018 года о научно-техническом сотрудничестве между Институтом элементарноорганических соединений имени академика А.Н. Несмеянова РАН и Институтом нефтехимических процессов имени академика

Ю.Г. Мамедалиева НАН Азербайджана. Работа профинансирована государственным бюджетом.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mátravölgyi B., Kovács E., Hegedűs L., Jászay Z., Thurner A., Deák S., Faigl F. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2015**, 59, 38–50. doi 10.3311/ppch.7320
2. Kasprzyk-Hordern B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466–4503. doi 10.1039/c000408c
3. Мальцев О.В., Белецкая И.П., Злотин С.Г. *Усп. хим.* **2011**, 80, 1119–1165. [Maltsev O. V., Beletskaya I. P., Zlotin S.G. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, 80, 1067–1113.] doi 10.1070/RC2011v080n11ABEN004249
4. Sokolov V.I. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 1339–1355. doi 10.1023/A:1012735003500
5. Mitra S., Chopra P. *Indian J. Anaesth.* **2011**, 55, 556–562. doi 10.4103/0019-5049.90608
6. Slijkhuis C., Hartog K., van Alphen C., Blok-Tip L., Jongen P.M.J., de Kaste D. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, 32, 905–912. doi 10.1016/s0731-7085(03)00192-4
7. Мамедбейли Э.Г., Исмайлова С.В., Кочетков К.А., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1695–1702. [Mammadbayli E.H., Ismayilova S.V., Kochetkov K.A., Hajiyeva G.E., Ibrahimli S.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1695–1702.] doi 10.1134/S0514749219110053
8. Subramaniapillai S.G. *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 467–482.
9. Allochio Filho J.F., Lemos B.C., de Souza A.S., Pinheiro S., Greco S.J. *Tetrahedron.* **2017**, 73, 6977–7004. doi 10.1016/j.tet.2017.10.063
10. Мамедбейли Э.Г., Абдиев О.Б., Джафаров И.А., Сулейманова Э.И., Гаджиева Г.Э. *Процессы нефтехим. и нефтепереработки.* **2016**, 17, 106–120. [Mammadbayli E.H., Abdiyev O.B., Jafarov I.A., Suleymanova E.I., Hajieva G.E. *PPOR.* **2016**, 17, 106–120.]
11. Мамедов Э.Г., Клабуновский Е.И. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 1113–1135. [Mamedbeyli E.H., Klabunovski E.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1097–1120.]

12. Мамедбейли Э.Г., Гаджиева Г.Э., Ибрагимли С.И., Джафарова Н.А. *Приклад. хим.* **2019**, 92, 1070–1078. [Mammadbayli E.H., Hajiyeva G.E., Ibrahimli S.I., Jafarova N.A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2019**, 92, 1161–1169.] doi 10.1134/S1070427219080160
13. Гасанов А.Г., Садыхов Ф.М., Мусаев М.Р. *Циклопентадиен и его превращения*. Баку: Горгуд, **1998**.
14. Гороновский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. *Краткий справочник по химии*. Киев: Наукова думка, **1974**.

## Synthesis and Antimicrobial Properties of Chiral Norborne-containing Mannich Bases

E. H. Mammadbayli<sup>a, \*</sup>, G. E. Hajieva<sup>a</sup>, S. V. Ismayilova<sup>a</sup>, and L. M. Maharramova<sup>b</sup>

*Institute of Petrochemical Processes of ANAS, prosp. Khodzhalı, 30, Baku, 1025 Azerbaijan*

*\*e-mail: eldar\_mamedbeyli@mail.ru*

*Azerbaijan State University of Oil and Industry, prosp. Azadlyg, 20, Baku, 1010 Azerbaijan*

Received February 18, 2021; revised February 26, 2021; accepted February 27, 2021

Synthesis of new Mannich bases based on chiral norbornenylmethanol, secondary amines and formaldehyde has been carried out. The physicochemical data of the synthesized compounds were determined. The composition and structure of the target products were confirmed by elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and mass spectrometry. The synthesized compounds are optically active, have a positive (+) rotation sign and are characterized by a higher antimicrobial and antifungal activity against some microorganisms, such as *Staphylococcus aureus*, *Klavisella pneumoniae*, *E. coli* and *Candida* like fungi, compared with those widely used in medical practice medicines. Determined the minimum inhibitory concentration and the minimum bactericidal concentration of the obtained compounds in relation to some of the above microorganisms.

**Keywords:** norbornenylmethanol, secondary amines, Mannich bases, optically active substances, chiral catalysts, biological activity

# ОДНОСТАДИЙНАЯ ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА СПИРОПИРРОЛИДИНОВ

© 2021 г. И. Г. Мамедов\*, Е. В. Мамедова

Бакинский государственный университет, химический факультет, Азербайджан, 1148 Баку, ул. З. Халилова, 23

\*e-mail: bsu.nmrlab@gmail.com

Поступила в редакцию 17.01.2021 г.

После доработки 28.01.2021 г.

Принята к публикации 30.01.2021 г.

Осуществлена трехкомпонентная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между изатином, бензиламином и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными кетонами для синтеза спиропирролидинонов при комнатной температуре. Продукты были получены с хорошими выходами и в некоторых случаях в виде одного диастереомера. Первичный амин послужил основным компонентом для *in situ* получения азометин-илидов из изатина. Регио- и стереоизомеры были исследованы с применением квантово-химического полуэмпирического метода PM7 и ЯМР-спектроскопии.

**Ключевые слова:** изатин, бензиламин, непредельный кетон, циклоприсоединение

**DOI:** 10.31857/S0514749221060094

## ВВЕДЕНИЕ

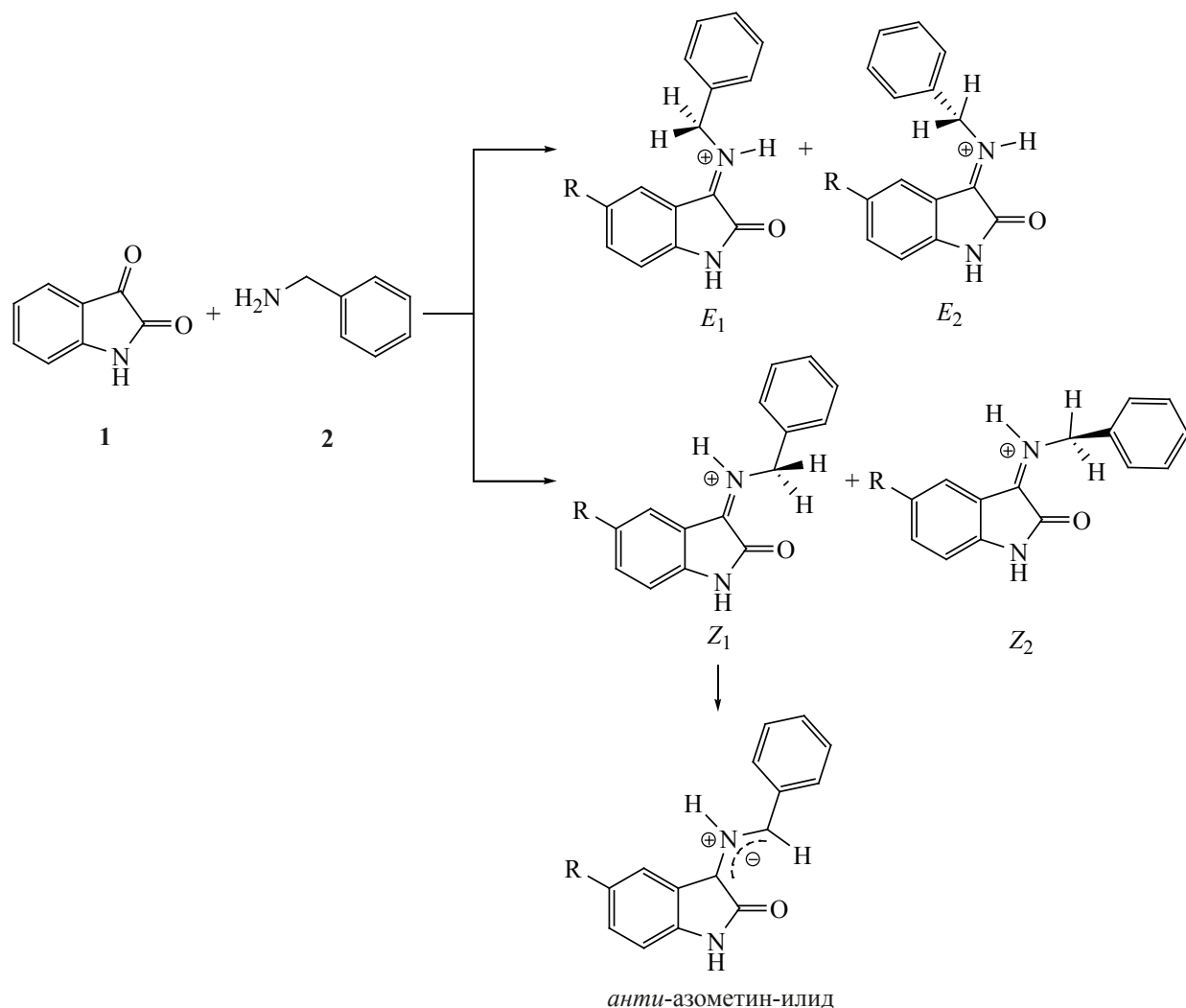
$\alpha,\beta$ -Ненасыщенные кетоны (халконы), как продукты конденсации ацетофенонов с ароматическими альдегидами по реакции Клайзена–Шмидта, – важные промежуточные продукты для синтеза различных гетероциклов. Данные соединения имеют два реакционных электрофильных центра по карбонильной группе и ненасыщенным связям, приводящих к синтезу продуктов практического значения. Производные халкона демонстрируют различную биологическую активность: противоопухолевую, противомикробную, противовоспалительную, обезболивающую, антиагрегантную, язвенную, противомаларийную, противовирусную, антилейшманическую, антиоксидантную, противотуберкулезную, антигипергликемическую, иммуномодулирующую и т.д. [1–11].

Спирооксиндолные циклические системы присутствуют в натуральных продуктах, синтетических фармацевтических препаратах и биоактивных молекулах. Несмотря на то, что

химия изатина хорошо изучена, в последние годы было сообщено о многих интересных результатах, и синтезе сложных молекул с биспирооксиндолными каркасами, которые имеют большое значение в органической и медицинской химии. Как известно в литературе, изатин и его производные нашли широкое практическое применение благодаря своей высокой биологической и физиологической активности. Соединения на основе изатина широко используются в качестве антибактериальных, противоопухолевых, противосудорожных и др. препаратов [12–25].

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илида к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному кетону и изатиновой системе создает удобный одностадийный путь для конструирования множества сложных спирособъединений со стереоцентрами [26–29].

В настоящей работе описан синтез спиро-пирролидиноновых систем взаимодействием азометин-илидов к (E)-1-(4-бромфенил)-3-(тио-

Схема 1. Вероятный механизм образования *анти*-азометин-илида

фен-2-ил)проп-2-ен-1-ону (**3a**) и (2*E*,4*E*)-1-(2-гидроксифенил)-5-фенилпента-2,4-диен-1-ону (**3b**).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

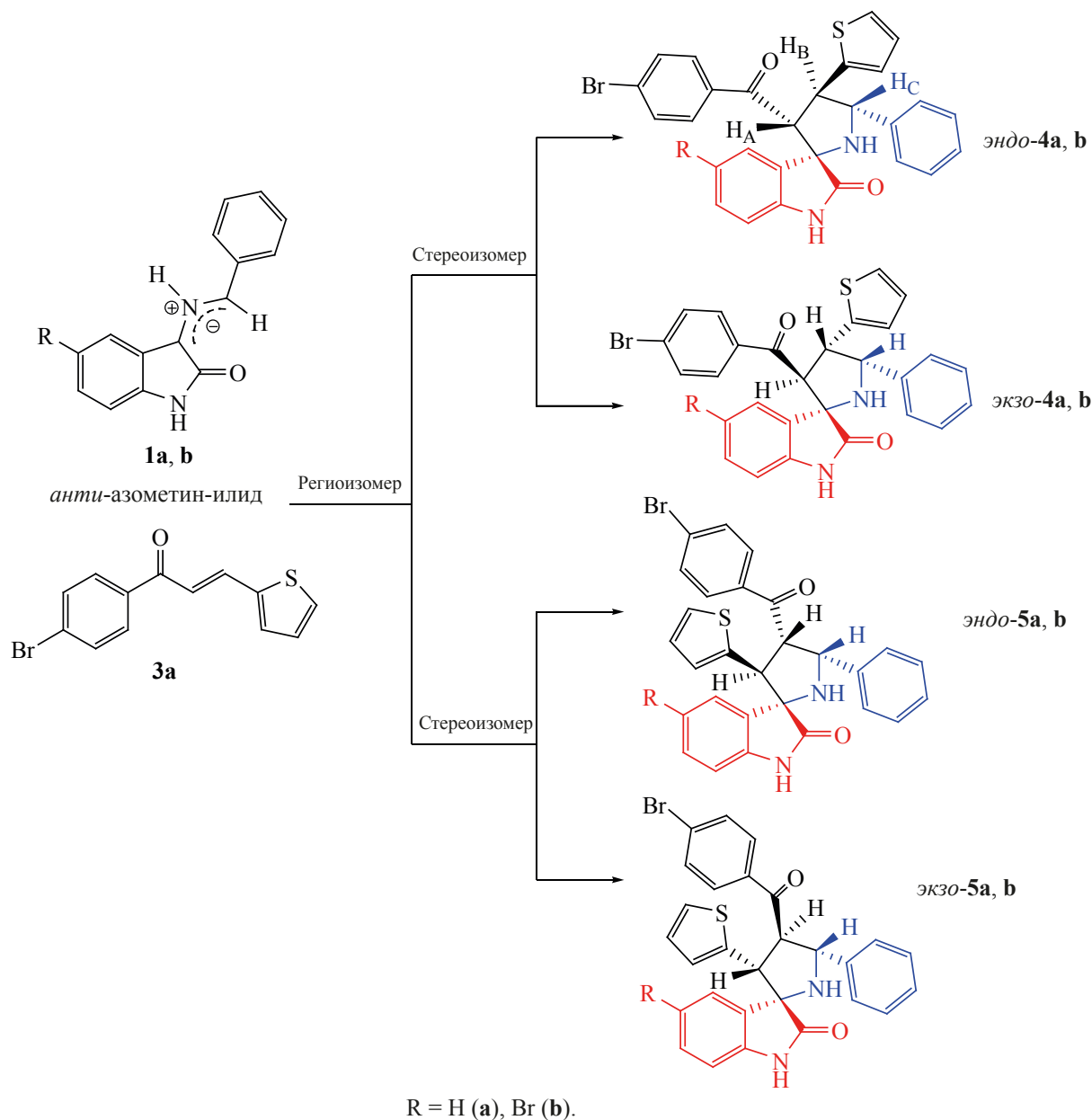
Трехкомпонентная реакция изатина **1a** (или 5-бромизатина **1b**), бензиламина (**2**) и (*E*)-1-(4-бромфенил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она (**3a**) [или (2*E*,4*E*)-1-(2-гидроксифенил)-5-фенилпента-2,4-диен-1-она (**3b**)] проводили в сухом ДМСО (или 96% этаноле) при комнатной температуре. Как известно из литературы, 1,3-диполярное циклоприсоединение происходит после стадии образования промежуточного *анти*-азометин-илида [26–28]. Вероятный механизм образования *анти*-азометин-илида представлен на схеме 1 [29].

Согласно литературным данным, *анти*-азометин-илид образуется из  $Z_1$  и активационных

барьеров 1,3-диполярных циклоприсоединений для *эндо*-изомеров меньше, чем *экзо*-изомеры, и можно предсказать, что *эндо*-продукты будут преобладать (схемы 2, 3). Также электрофильность халкона выше, чем у азометин-илида, и возможность реакции циклоприсоединения с образованием ассортимент изомеров различна [29].

В данном случае лучшая *экзо*-региоселективность была получена в растворителе ДМСО (табл. 1). Количество изатина и бензиламина также важно для высокого выхода спиросоединений. Это может быть связано с нестабильностью соответствующих *анти*-азометин-илидов, поэтому было использовано избыточное количество изатина и бензиламина. Реакции проводились

**Схема 2.** Регио- и стереоизомерные маршруты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между *анти*-азометин-илидом и халконом **3a**



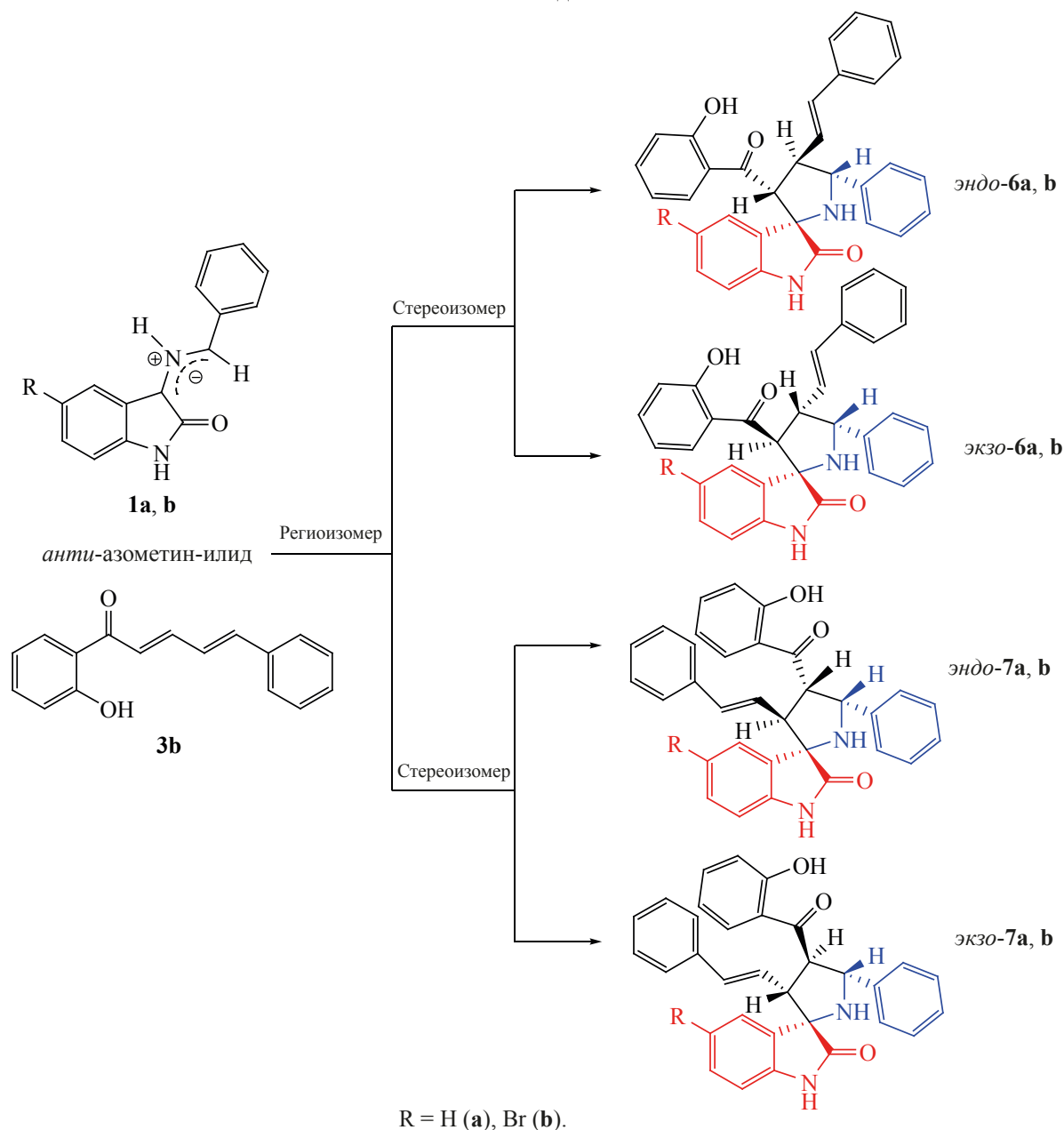
в 1 мл ДМСО (или 96% этанола) при комнатной температуре в закрытых флаконах. Как уже отмечалось, лучшая *экзо*-региоселективность была получена с растворителем ДМСО и для компонентов реакции **1a/3a**, **1b/3a**, **1a/3b** (табл. 1, позиции 2, 4, 6).

Только продукты от реакции **1a/3a**, **1b/3a**, **1a/3b** были разделены на один региоизомер с использованием перекристаллизации из этанола. В других случаях было невозможно разделение

продуктов смесей на один диастереомер (табл. 1, позиции 1, 3, 5, 7 и 8).

Перекристаллизованные новые соединения являются аморфными и получить монокристаллы для рентгеноструктурного исследования не удалось. Принимая во внимание вышеизложенное, регио- и стереохимия всех ожидаемых продуктов была исследована на основе квантово-химического полумэмпирического метода PM7 и по практическому и теоретическому значению константы

**Схема 3.** Регио- и стереоизомерные маршруты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между *анти*-азометин-илидом и халконом **3b**



спин-спинового взаимодействия ЯМР для протонов  $H_A$ ,  $H_B$ ,  $H_C$  (табл. 2).

Сравнивая теоретическую и практическую константу спин-спинового взаимодействия, можно отметить, что перекристаллизованные соединения – это *экзо*-**5a**, *экзо*-**5b** и *экзо*-**7a**. Но данные PM7 оптимизации продемонстрировали положительную (помимо *эндо*-**6a** и **7b**) и практически одинаковую энергию теплоты образования

для всех изомеров. Это означает, что ДМСО как растворитель просто селективно влиял на образование *экзо*-изомеров для реакций **1a/3a**, **1b/3a**, **1a/3b** (табл. 2, позиции 2, 4, 6). Это может быть связано с более стерически свободным пространством *экзо*-изомеров. Конформационная трехмерная структура и электростатический потенциал для всех изомеров были рассчитаны с использованием квантово-химического полуэмпирического метода PM7 (см. рисунок и S7).

**Таблица 1.** Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения изитина **1a, b** и бензиламина (**2**) с халконами **3a, b**

| Позиция и компоненты реакции | Растворитель | Время, ч | Температура, °C | Выход, % | Региоизомерное соотношение <i>экзо-5a, 5b</i> и <i>7a/эндо + экзо</i> |
|------------------------------|--------------|----------|-----------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1. <b>1a</b> и <b>3a</b>     | Этанол       | 3        | 25              | 33       | смесь                                                                 |
| 2. <b>1a</b> и <b>3a</b>     | ДМСО         | 3        | 25              | 78       | 95:5                                                                  |
| 3. <b>1b</b> и <b>3a</b>     | Этанол       | 3        | 25              | 58       | смесь                                                                 |
| 4. <b>1b</b> и <b>3a</b>     | ДМСО         | 3        | 25              | 90       | 97:3                                                                  |
| 5. <b>1a</b> и <b>3b</b>     | Этанол       | 3        | 25              | 27       | смесь                                                                 |
| 6. <b>1a</b> и <b>3b</b>     | ДМСО         | 3        | 25              | 33       | смесь                                                                 |
| 7. <b>1b</b> и <b>3b</b>     | Этанол       | 3        | 25              | 37       | смесь                                                                 |
| 8. <b>1b</b> и <b>3b</b>     | ДМСО         | 3        | 25              | 67       | 90:10                                                                 |

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

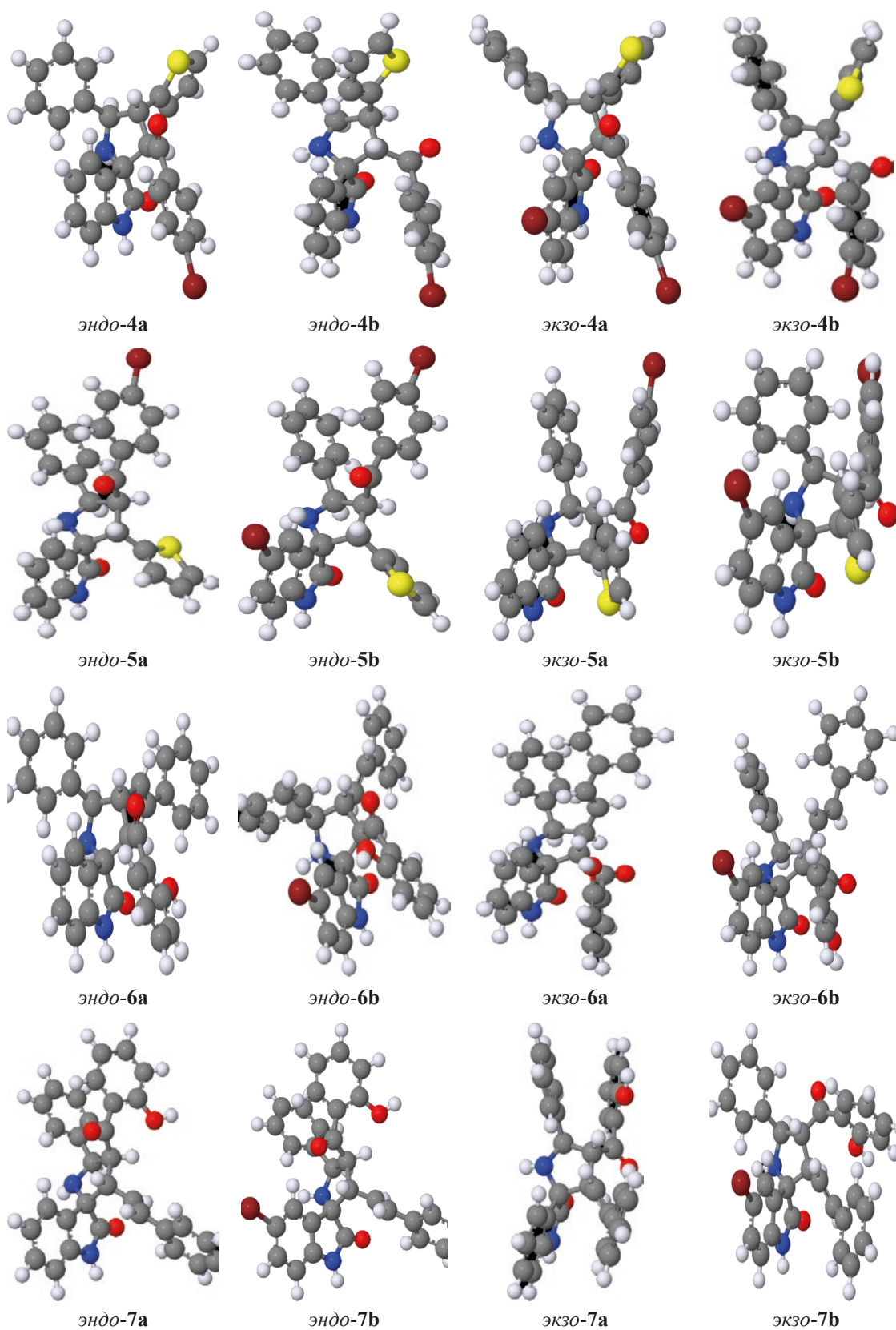
Все химические вещества были получены из коммерческого источника (Aldrich) и использовались в том виде, в котором они были получены.

ЯМР-эксперименты были выполнены на спектрометре ЯМР Bruker FT (UltraShield TM

Magnet) Avance 300 (300.130 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.468 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) с блоком датчиком регулятора температуры BVT 3200 в 5-миллиметровых пробирках с использованием программного обеспечения Bruker Standard (TopSpin 3). Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  отнесены к внутреннему тетраметилсилану (ТМС); экспериментальные параметры для  $^1\text{H}$ : цифровое разрешение = 0.23 Гц,

**Таблица 2.** PM7 программная оптимизация, практические и теоретические данные константы спин-спиновой связи

| Изомеры        | Теплота образования, ккал/моль | Потенциал ионизации, эВ | Дипольный момент, D | $^3J_{\text{AB}}$ , Гц |       | $^3J_{\text{BC}}$ , Гц |       |
|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
|                |                                |                         |                     | Теор.                  | Прак. | Теор.                  | Прак. |
| <i>эндо-4a</i> | 40.55                          | 9.12                    | 1.01                | 6.6                    | —     | 8.43                   | —     |
| <i>эндо-4b</i> | 41.58                          | 8.99                    | 1.82                | 6.6                    | —     | 8.43                   | —     |
| <i>эндо-5a</i> | 43.87                          | 8.95                    | 1.71                | 9.25                   | —     | 8.02                   | —     |
| <i>эндо-5b</i> | 46.06                          | 9.03                    | 3.3                 | 9.25                   | —     | 8.02                   | —     |
| <i>экзо-4a</i> | 42.16                          | 8.93                    | 3.67                | 6.68                   | —     | 7.54                   | —     |
| <i>экзо-4b</i> | 43.12                          | 9.02                    | 2.54                | 6.68                   | —     | 7.54                   | —     |
| <i>экзо-5a</i> | 43.81                          | 8.98                    | 1.95                | 9.25                   | 9.0   | 9.28                   | 9     |
| <i>экзо-5b</i> | 46.39                          | 8.98                    | 1.74                | 9.25                   | 9.0   | 9.28                   | 12    |
| <i>эндо-6a</i> | −0.84                          | 9.02                    | 3.96                | 9.6                    | —     | 9.28                   | —     |
| <i>эндо-6b</i> | 0.70                           | 8.97                    | 4.67                | 9.6                    | —     | 9.28                   | —     |
| <i>экзо-6a</i> | 0.16                           | 9.07                    | 5.55                | 8.4                    | —     | 8.02                   | —     |
| <i>экзо-6b</i> | 3.99                           | 8.92                    | 3.92                | 8.4                    | —     | 8.02                   | —     |
| <i>эндо-7a</i> | 0.19                           | 8.90                    | 2.16                | 8.4                    | —     | 8.02                   | —     |
| <i>эндо-7b</i> | 1.43                           | 8.81                    | 3.87                | 8.4                    | —     | 8.02                   | —     |
| <i>экзо-7a</i> | −0.91                          | 8.96                    | 3.39                | 9.6                    | 9.0   | 9.28                   | 9.0   |
| <i>экзо-7b</i> | 0.36                           | 8.96                    | 4.68                | 9.6                    | —     | 9.28                   | —     |



Конформационная трехмерная структура для всех изомеров

SWH = 7530 Гц, TD = 32 К, SI = 16 К, длительность импульса  $90^\circ = 10$  мкс, PL1 = 3 dB, ns = 1, ds = 0, d1 = 1 с; для  $^{13}\text{C}$ : цифровое разрешение = 0.27 Гц, SWH = 17985 Гц, TD = 64 К, SI = 32 К, длительность импульса  $90^\circ = 9$  мкс, PL1 = 1.5 dB, ns = 100, ds = 2, d1 = 3 с (Рис. S1–S6). Для *экзо-5a*, *5b* и *7a* использовали ацетон- $d_6$  для ЯМР-спектроскопии).

Квантово-химические расчеты были выполнены с помощью метода MOPAC PM7 оптимизации (см. рисунок и S7).

Чистота синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на коммерческих пластинах силикагеля с алюминиевой подложкой (60 F<sub>254</sub>), пары йода использовали в качестве визуализирующего агента, элюент гексан–этилацетат, 5:2. Температуры плавления измерены на приборе Stuart SMP30 без коррекции.

**Общая методика синтеза спиропирролидинонов.** Смесь 0.16 ммоль (0.03 г) изатина *1a* [или 0.04 г, 5-бромизатина (*1b*)], 0.25 ммоль (0.03 г) бензиламина (*2*) и 0.2 ммоль (0.06 г) (*E*)-1-(4-бромфенил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она (*3a*) [или 0.05 г, (2*E*,4*E*)-1-(2-гидроксифенил)-5-фенилпента-2,4-диен-1-она (*3b*)] в 1 мл ДМСО (или 96% этанола) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Кристаллическое вещество, образовавшееся в реакционной смеси, фильтровали и для получения чистого продукта перекристаллизовывали из EtOH.

**(3*S*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-3'-(4-Бромбензоил)-5'-фенил-4'-(тиофен-2-ил)спиро[индол-3,2'-пирролидин]-2(1*H*)-он (экзо-5a).** Белый порошок, выход 95%, т.пл. 155–157°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.07 т (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 4.64 д (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 6.37 д (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 7.25 с (1H, NH), 7.65–6.51 м (16H<sub>аром</sub>), 8.96 с (1H, NH), 8.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 49.97 (CH), 54.9 (CH), 63.2 (CH), 68.2 (C<sub>четв</sub>), 109.1 (CH<sub>аром</sub>), 120.1 (CH<sub>аром</sub>), 121.7 (CH<sub>аром</sub>), 122.0 (CH<sub>аром</sub>), 124.1 (CH<sub>тиоф</sub>), 124.7 (CH<sub>тиоф</sub>), 125.3 (CH<sub>тиоф</sub>), 127.3 (CH<sub>аром</sub>), 127.6 (CH<sub>аром</sub>), 128.1 (CH<sub>аром</sub>), 128.5 (CH<sub>аром</sub>), 128.7 (CH<sub>аром</sub>), 129.3 (C<sub>аром</sub>), 129.7 (C<sub>аром</sub>), 130.2 (C<sub>аром</sub>), 131.9 (C<sub>аром</sub>), 132.6 (C<sub>тиоф</sub>), 137.1 (C<sub>аром</sub>), 179.7 (CONH), 196.7 (CO). Найдено, %: C 63.49; H 3.94; N 5.25; S 6.07; Br 15.09. Вычислено, %: C 63.52; H 3.97; N 5.29; S 6.05; Br 15.12.

**(3*S*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-5-Бром-3'-(4-бромбензоил)-5'-фенил-4'-(тиофен-2-ил)спиро[индол-3,2'-пирролидин]-2(1*H*)-он (экзо-5b).** Беловато-желтый порошок, выход 97%, т.пл. 163–165°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.21 т (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 4.55 д (1H, CH, *J* 12.0 Гц), 6.47 д (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 8.57–7.02 м (15H<sub>аром</sub>), 9.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 38.8 (CH), 48.0 (CH), 63.9 (CH), 65.9 (C<sub>четв</sub>), 110.9 (C<sub>аром</sub>), 119.8 (CH<sub>аром</sub>), 124.1 (CH<sub>тиоф</sub>), 125.6 (CH<sub>тиоф</sub>), 126.2 (CH<sub>тиоф</sub>), 127.1 (CH<sub>аром</sub>), 128.1 (CH<sub>аром</sub>), 129.2 (CH<sub>аром</sub>), 129.6 (CH<sub>аром</sub>), 130.2 (CH<sub>аром</sub>), 131.6 (CH<sub>аром</sub>), 132.7 (CH<sub>аром</sub>), 136.0 (C<sub>аром</sub>), 137.1 (C<sub>аром</sub>), 139.0 (C<sub>аром</sub>), 140.8 (C<sub>аром</sub>), 142.6 (C<sub>тиоф</sub>), 159.9 (C<sub>аром</sub>), 180.6 (CONH), 195.3 (CO). Найдено, %: C 55.21; H 3.41; N 4.56; S 5.22; Br 26.26. Вычислено, %: C 55.23; H 3.42; N 4.58; S 5.23; Br 26.28.

**(3*S*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-5-Бром-3'-(4-Бромбензоил)-5'-фенил-4'-[(*E*)-2-фенилэтенил]спиро[индол-3,2'-пирролидин]-2(1*H*)-он (экзо-7a).** Беловато-желтый порошок, выход 90%, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.72 т (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 4.89 д (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 5.26 д (1H, CH, *J* 9.0 Гц), 5.67 д (1H, =CH, *J* 9.0 Гц), 5.86 д (1H, =CH, *J* 15.0 Гц), 7.69–6.41 м (18H<sub>аром</sub>), 8.93 с (1H, NH), 12.54 с (1H, OH), 11.44 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 53.0 (CH), 54.1 (CH), 62.7 (CH), 68.9 (C<sub>четв</sub>), 109.4 (CH<sub>аром</sub>), 117.6 (CH<sub>аром</sub>), 118.1 (CH<sub>аром</sub>), 118.9 (CH<sub>аром</sub>), 121.3 (C<sub>аром</sub>), 122.1 (CH<sub>аром</sub>), 123.8 (CH<sub>аром</sub>), 125.1 (CH<sub>аром</sub>), 126.1 (CH<sub>аром</sub>), 127.0 (=CH), 127.3 (CH<sub>аром</sub>), 127.4 (CH<sub>аром</sub>), 128.4 (CH<sub>аром</sub>), 128.9 (CH<sub>аром</sub>), 129.4 (CH<sub>аром</sub>), 130.0 (=CH), 131.1 (CH<sub>аром</sub>), 133.7 (C<sub>аром</sub>), 136.2 (C<sub>аром</sub>), 136.4 (C<sub>аром</sub>), 145.6 (C<sub>аром</sub>), 154.3 (C–O), 178.3 (CONH), 192.1 (CO). Найдено, %: C 78.99; H 5.33; N 5.73. Вычислено, %: C 79.01; H 5.35; N 5.76.

## ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез функционализированных спиропирролидинонов посредством одностадийного 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов к производным халкона. Чистые продукты выделяли перекристаллизацией из этанола. Данные PM7 оптимизации продемонстрировали положительную и одинаковую энергию теплообразования для *экзо-5a*, *экзо-5b* и *экзо-7a*. В отличие от этанола ДМСО, как растворитель, селективно влияет на образование

указанных экзо-изомеров. Вероятно, это связано с более свободной пространственной структурой экзо-изомеров.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhar D.N. *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*. New York: Wiley, **1981**.
2. Mamedov I.G., Magerramov A.M., Bairamov M.R., Mamedova E.V. *Russ. J. Phys. Chem.* **2010**, *84*, 2182–2186. doi 10.1134/S0036024410120307
3. Mamedov I.G., Bayramov M.R., Mamedova Y.V., Maharramov A.M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 600–604. doi 10.1002/mrc.3982
4. Mamedov I.G., Bayramov M.R., Mamedova Y.V., Maharramov A.M. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 234–239. doi 10.1002/mrc.3933
5. Mamedov I.G., Bayramov M.R., Salamova A.E., Maharramov A.M. *Ind. J. Chem.* **2015**, *54B*, 1518–1527.
6. Mamedov I.G., Bayramov M.R., Mamedova Y.V., Maharramov A.M. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 147–153. doi 10.1002/mrc.4172
7. Mamedov I.G., Abbasoglu R., Bayramov M.R., Maharramov A.M. *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54*, 315–319. doi 10.1002/mrc.437
8. Mamedov I.G., Mamedova Y.V., Khrustalev V.N., Bayramov M.R., Maharramov A.M. *Ind. J. Chem.* **2017**, *56B*, 192–196.
9. Mamedov I.G., Farzaliyeva A.E., Mamedova Y.V., Hasanova N.N., Bayramov M.R., Maharramov A.M. *Ind. J. Chem.* **2018**, *57B*, 1310–1314.
10. Mamedov I.G., Shikhaliyeva I.M., Mamedova Y.V., Abdurahmanli S.G., Maharramov A.M. *Ind. J. Chem.* **2019**, *58B*, 930–934.
11. Mishra N., Arora P., Kumar B., Mishra L.C., Bhattacharya A., Awasthi S.K., Bhasin V.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1530–1535. doi 10.1016/j.ejmech.2007.09.014
12. Tiwari Sh., Pathak P., Sagar R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *10*, 2513–2516. doi 10.1016/j.bmcl.2016.03.093
13. Shi X., Qin T., Liu W., Zhang X., Li L., Huo J., Zhou K., Yang D., Zhang Y., Wang C. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *96*, 1186–1192. doi 10.1016/j.biopha.2017.11.100
14. Nunes R.C., A.Ribeiro C.J., Monteiro A., Rodrigues C.M.P., Amaral J.D., Santos M.M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 68–179. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.057
15. Магеррамов А.М., Нагиев Ф.Н., Мамедова Г.З., Асадов Х.А., Мамедов И.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1713–1715. [Magerramov A.M., Naghiyev F.N., Mamedova G.Z., Asadov Kh.A., Mamedov I.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1731–1734.] doi 10.1134/S1070428018110192
16. Mamedova Y.V., Hasanova A.E., Gasimova Sh.Z., Huseynova R.A., Mamedov I.G. *New Mat., Comp. Appl.* **2020**, *4*, 16.
17. Sun W., Hong L., Zhu G., Wang Z., Wei X., Ni J., Wang R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 544–547. doi 10.1021/ol4034226
18. Aguilar A., Sun W., Liu L., Lu J., Eachern D., Bernard D., Deschamps J.R., Wang S.J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 10486–10498. doi 10.1021/jm501541j
19. Zhang B., Feng P., Sun L.-H., Cui Y., Ye S., Jiao N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9198–9203. doi 10.1002/chem.201201375
20. Noole A., Oseka M., Pehk T., Oeren M., Jarving I., Elsegood M.R.J., Malkov A.V., Lopp M., Kanger T. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 829–835. doi 10.1002/adsc.201300019
21. Klein J.E.M.N., Taylor R.J.K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *34*, 6821–6841. doi 10.1002/ejoc.201100836
22. Singh G.S., Desta Z.Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104–6155. doi 10.1021/cr300135y
23. Походьло Н.Т., Тупычак М.А., Шийка О.Я., Обушак М.Д. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1393–1405. [Pokhodylo N.T., Tupyachak M.A., Shyyka O.Ya., Obushak N.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1310–1321.] doi 10.1134/S1070428019090082
24. Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1046–1054. [Moroz A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1166–1173.] doi 10.1134/S1070428020070076
25. Farghaly T.A., Abbas I.M., Hassan W.M.I., Lotfy M.S., Al-Qurashi N.T., Ben Hadda T. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1258–1271.] doi 10.1134/S1070428020070210
26. Dutta K., Kumar M., Ghosh S.K., Das A., Chowdhury R. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 444–455. doi 10.1080/00397911.2018.1560472
27. Peng C., Ren J., Xiao J., Zhang H., Yang H., Luo Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 352–360. doi 10.3762/bjoc.10.33
28. Thangamani A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6120–6126. doi 10.1016/j.ejmech.2010.09.051
29. Sarrafi Y., Hamzehloueian M., Alimohammadi K., Yeganegi S. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1030*, 168–176. doi 10.1016/j.molstruc.2012.04.013

# One-pot Three-component 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction for Synthesis of Spiropyrrolidinones

I. G. Mamedov\* and Y. V. Mamedova

*Baku State University, faculty of chemistry, ul. Z. Khalilova, 23, Baku, Az-1148 Azerbaijan*

*\*e-mail: bsu.nmrlab@gmail.com*

Received January 17, 2021; revised January 28, 2021; accepted January 30, 2021

A three-component one-pot 1,3-dipolar cycloaddition reaction between the isatin, benzylamine and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones have been carried out for the synthesis of a spiropyrrolidinones at ambient temperature. The products were obtained with good yields and as a single diastereomer in some cases. Primary amine was served as a base component for the in-situ generation of azomethine ylides from isatin. Regio- and stereo-isomers were investigated on the based PM7 optimization and NMR methods.

**Keywords:** isatin, benzylamine, unsaturated ketone, cycloaddition

# КОНДЕНСАЦИЯ ДИАМАНТАН-3-ОНА С МАЛОНОНИТРИЛОМ, МЕТИЛ- И ЭТИЛЦИАНОАЦЕТАТАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЦЕОЛИТОВ FeHY И NiHY БЕЗ СВЯЗУЮЩЕГО

© 2021 г. Р. И. Хуснутдинов\*, Н. А. Щаднева, Ю. Ю. Маякова, Р. И. Аминов

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,  
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141  
\*e-mail: inklab4@gmail.com*

Поступила в редакцию 12.02.2021 г.

После доработки 24.02.2021 г.

Принята к публикации 25.02.2021 г.

Установлено, что железо- и никельсодержащие микро-, мезо- и макропористые цеолиты FeHY и NiHY без связующего – эффективные катализаторы конденсации диамантан-3-она с малононитрилом, метил- и этилцианоацетатами при 40°C в течение 5 ч с образованием продуктов конденсации с выходом 94–98%.

**Ключевые слова:** диамантан-3-он, малононитрил, метил- и этилцианоацетаты, цеолитный катализатор, железо, никель

**DOI:** 10.31857/S0514749221060100

## ВВЕДЕНИЕ

Конденсация карбонильных соединений с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу, известная как реакция Кнёвенагеля, широко используется для конструирования новой С=С-связи [1]. Продукты конденсации по Кнёвенагелю служат прекурсорами для синтеза лекарственных препаратов, парфюмерных, косметических средств, гербицидов и инсектицидов [2–5].

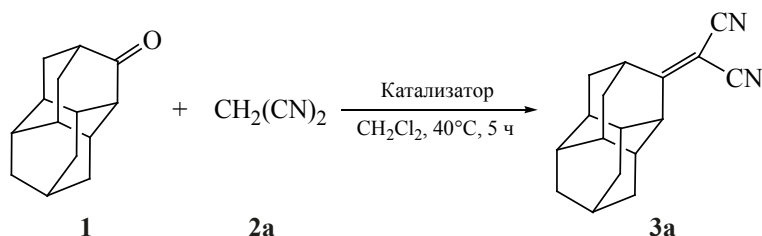
Реакция Кнёвенагеля проходит в присутствии катализаторов. В качестве катализаторов конденсации использовали вторичные и третичные амины, пиперидин, пиридин и их соли [6, 7]. Установлено, что эффективными катализаторами реакции Кнёвенагеля могут служить ионные жидкости [8, 9], фосфат циркония, силикагели с привитыми на поверхности аминами, цеолиты, допированные карбонатами щелочных металлов [10].

Согласно [11, 12], конденсацию кетонов и альдегидов с малононитрилом и этилцианоацетатом с образованием алкилиден-, циклоалкилиденмалонитрилов и алкилиденцианоацетатов катализуют системы  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ –пиридин,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ –морфолин и  $\text{VO}(\text{acac})_2$ –пиридин.

В качестве соединений с активированной метиленовой группой в реакции Кнёвенагеля наиболее часто используют малононитрил и этилцианоацетат. Изучению конденсации этилцианоацетата с альдегидами посвящено значительное количество исследований. Однако сообщения об аналогичных реакциях этилцианоацетата с кетонами немногочисленны. В частности, в литературе нам не удалось найти сведения о вовлечении в реакцию конденсации с малононитрилом и этилцианоацетатом диамантан-3-она.

Цель настоящей работы – разработка эффективных цеолитных катализаторов конденсации малононитрила, метил- и этилцианоацетатов с диамантан-3-оном (1).

Схема 1



Катализатор: NiHY (5 масс %)–пиридин (1 масс %) 98%

FeHY (5 масс %)–пиридин (1 масс %) 84%

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам испытаний цеолитов микро-, макро- и мезопористой структуры без связующего NaY, 0.94HY, NaHY, LiHY, FeHY и NiHY установлено, что эффективные катализаторы конденсации диамтан-3-она с малонитрилом и этилцаноацетатом – FeHY и NiHY. Катализаторы FeHY и NiHY приготовлены согласно [13–15] пропиткой микро-, макро- и мезопористого цеолита без связующего 0.94HY с помощью  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  с последующей термообработкой при 450°C (3 ч). Полученные таким методом образцы содержат 5%  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  и 5% NiO, содержание  $\text{Na}_2\text{O}$  в цеолите NaHY – 11.5%,  $\text{Li}_2\text{O}$  в цеолите LiHY – 2.9%.

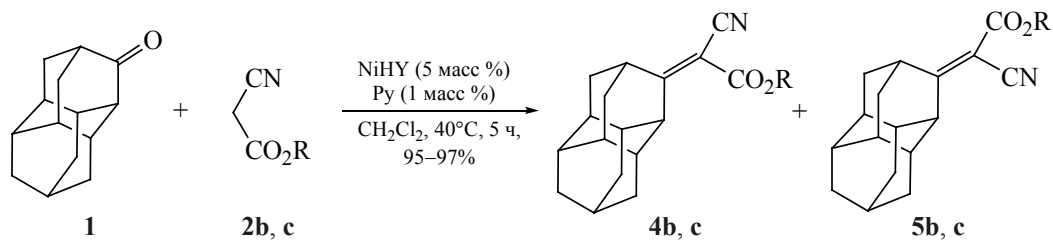
Диамтан-3-он (1) и малонитрил (2a) имеют твердое агрегатное состояние, поэтому конденсацию с их участием проводили в растворителе. Наиболее удобный растворитель для данной реакции – хлористый метилен. Он инертен по отношению к диамтан-3-ону и малонитрилу и легко удаляется из реакционной массы. Умеренную активность в конденсации диамтан-3-она (1) с ма-

лонитрилом проявили цеолиты в H-форме: HY, NaHY, LiHY (см. таблицу). Более высокая активность в указанной реакции характерна для цеолитных композиций FeHY и NiHY. Так, конденсация соединений 1 и 2a в присутствии FeHY (5 масс %) при температуре 40°C в течение 10 ч при мольном соотношении реагентов  $[\text{1}]-[\text{2a}]-[\text{FeHY}] = 1:1:5$  масс % проходит с образованием (диамтан-3-илиден)малонитрила (3a) с выходом 72%. При добавлении к FeHY пиридина (1 масс %) происходит увеличение выхода продукта 3a до 84%. Более высокую активность в исследованной реакции проявил NiHY, в присутствии которого выход соединения 3a составил 95%. В присутствии каталитической системы NiHY (5 масс %)–пиридин (1 масс %) реакция завершается за 5 ч. Выход соединения 3a при этом количественный. Ход реакции контролировали методом газо-жидкостной хроматографии (схема 1).

В холостом опыте с использованием в качестве катализатора пиридина (20 масс %) выход продукта 3a составил 12%.

В выбранных условиях в конденсацию с соединением 1 в присутствии NiHY–пиридин активно

Схема 2



Выход

4b + 5b = 97%

4c + 5c = 95%

R = CH<sub>3</sub> (b), CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (c).

вступают метил- **2b** и этилцианоацетаты **2c**, приводя к смеси стереоизомеров **4b**, **5b** и **4c**, **5c** в соотношении 1:1 с общим выходом 95–97%. Изомеры **4b**, **5b**, а также **4c**, **5c** практически не отличаются по физико-химическим свойствам, поэтому они охарактеризованы в виде смеси (схема 2).

Наши попытки вовлечь в реакцию в типичных условиях малоновый эфир не привели к успеху. Инертность  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$  можно объяснить низкой кислотностью, его  $\text{p}K_a$  составляет 13.5. Малононитрил, метилцианоацетат и этилцианоацетат – более сильные  $\text{CH}$ -кислоты с  $\text{p}K_a$  11.0, 2.75 и 3.19 соответственно.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции, чистотой полученных соединений осуществляли методом газо-жидкостной хроматографии на приборе Shimadzu GC-9A, GC-2014 (Япония), колонка 2 м×3 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS, температурный режим от 50 до 270°C (8 град/мин), газ-носитель – гелий (47 мл/мин).

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker Avance-400 (Германия) (100.62 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP2010Plus (Япония), капиллярная колонка SPB-5, 30 м×0.25 мм, газ-носитель – гелий, температура от 40 до 300°C (8 град/мин), температура испарения 280°C, энергия ионизации 70 эВ. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (Италия).

Исходные соединения получали по методикам: диамантан [16], диамантан-3-он [17]; малононитрил, метил- и этилцианоацетаты – коммерческие реагенты («Acros»), хлористый метилен (х.ч., «Компонент-Реактив», Россия), которые предварительно перегоняли или перекристаллизовывали. Катализаторы  $\text{FeHY}$  и  $\text{NiHY}$  получали из микро-, мезо- и макропористых цеолитов  $\text{NaY}$  и  $\text{HY}$  по методикам [13–15].

**Взаимодействие диамантан-3-она с малононитрилом, метил- и этилцианоацетатами под действием цеолита  $\text{NiHY}$  (общая методика).** В стеклянный реактор объемом 30 мл, снабженный обратным холодильником и термометром, помещали цеолитный катализатор  $\text{NiHY}$  (5 масс %), лиганд

(пиридин, 1 масс %), 10 ммоль диамантан-3-она, 10 ммоль малононитрила (или метилцианоацетата, или этилцианоацетата), 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. По окончании реакции реактор охлаждали, реакционную массу фильтровали через слой силикагеля [элюент хлороформ–гексан (1:3)], растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выходы приведены в расчете на выделенный продукт.

**(Диамант-3-илиден)малононитрил (3a).** Выход 98%, т.субл. 88°C (2 мм рт.ст.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 24.95 ( $\text{C}^9$ ), 30.33 ( $\text{C}^{8,13}$ ), 35.99 ( $\text{C}^{6,12}$ ), 36.18 ( $\text{C}^{1,7}$ ), 36.48 ( $\text{C}^{5,14}$ ), 37.28 ( $\text{C}^{11}$ ), 38.79 ( $\text{C}^{10}$ ), 44.42 ( $\text{C}^4$ ), 47.84 ( $\text{C}^2$ ), 76.80 ( $\text{C}^{15}$ ), 111.81 (CN), 111.88 (CN), 188.05 ( $\text{C}^3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 250 (100)  $[\text{M}]^+$ , 235 (5), 221 (5), 208 (3), 194 (4), 168 (5), 154 (4), 145 (5), 128 (5), 115 (10), 107 (12), 91 (19), 79 (17), 67 (7), 53 (5), 41 (15). Найдено, %: C 81.23; H 6.95; N 11.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 81.56; H 7.25; N 11.19.  $M$  250.338.

**(Диамант-3-илиден)метилцианоацетат (4b, 5b).** Общий выход 97%, т.субл. 82°C (4 мм рт.ст.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., [(Диамант-3E-илиден)метилцианоацетат (**4b**)]: 27.45 ( $\text{C}^9$ ), 30.45 ( $\text{C}^{8,13}$ ), 35.31 ( $\text{C}^{1,7}$ ), 35.88 ( $\text{C}^{6,12}$ ), 36.38 ( $\text{C}^{5,14}$ ), 37.58 ( $\text{C}^{11}$ ), 38.81 ( $\text{C}^{10}$ ), 47.24 ( $\text{C}^2$ ), 50.31 ( $\text{C}^4$ ), 53.35 ( $\text{CH}_3$ ), 103.33 ( $\text{C}^{15}$ ), 119.07 (CN), 162.28 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 188.05 ( $\text{C}^3$ ); [(диамант-3Z-илиден)метилцианоацетат (**5b**)]: 27.45 ( $\text{C}^9$ ), 30.45 ( $\text{C}^{8,13}$ ), 35.31 ( $\text{C}^{1,7}$ ), 35.88 ( $\text{C}^{6,12}$ ), 36.38 ( $\text{C}^{5,14}$ ), 37.58 ( $\text{C}^{11}$ ), 38.81 ( $\text{C}^{10}$ ), 46.91 ( $\text{C}^4$ ), 47.28 ( $\text{C}^2$ ), 53.35 ( $\text{CH}_3$ ), 103.15 ( $\text{C}^{15}$ ), 114.49 (CN), 162.18 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 180.45 ( $\text{C}^3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 283 (100)  $[\text{M}]^+$ , 253 (2.6), 252 (14.7), 251 (16), 238 (3.3), 223 (17), 189 (4), 91 (29.6), 79 (23.5), 41 (20). Найдено, %: C 75.72; H 5.15; N 4.19.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 76.29; H 7.47; N 4.94.  $M$  283.364.

**(Диамант-3-илиден)этилцианоацетат (4c, 5c).** Общий выход 95%, т.субл. 86°C (5 мм рт.ст.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., [(Диамант-3E-илиден)этилцианоацетат (**4c**)]: 13.43 ( $\text{CH}_3$ ), 27.52 ( $\text{C}^9$ ), 30.48 ( $\text{C}^{8,13}$ ), 34.33 ( $\text{C}^{1,7}$ ), 34.68 ( $\text{C}^{6,12}$ ), 36.06 ( $\text{C}^{5,14}$ ), 36.58 ( $\text{C}^{11}$ ), 38.81 ( $\text{C}^{10}$ ), 40.67 ( $\text{C}^4$ ), 47.27 ( $\text{C}^2$ ), 64.59 ( $\text{OCH}_2$ ), 103.63 ( $\text{C}^{15}$ ), 115.17 (CN), 160.88 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 178.05 ( $\text{C}^3$ ); [(диамант-3Z-илиден)этилцианоацетат (**5c**)]: 13.55 ( $\text{CH}_3$ ), 27.52 ( $\text{C}^9$ ), 30.48

(C<sup>8,13</sup>), 34.33 (C<sup>1,7</sup>), 34.68 (C<sup>6,12</sup>), 36.08 (C<sup>5,14</sup>), 36.58 (C<sup>11</sup>), 38.52 (C<sup>4</sup>), 38.81 (C<sup>10</sup>), 47.27 (C<sup>2</sup>), 61.34 (OCH<sub>2</sub>), 100.45 (C<sup>15</sup>), 114.59 (CN), 160.98 (C=O), 176.74 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 297 (100)  $[M]^+$ , 269 (25), 252 (20), 251 (8), 223 (12), 184 (2), 168 (3), 144 (5), 129 (6), 105 (8), 91 (19), 79 (15), 67 (5), 55 (6), 41 (12). Найдено, %: C 75.92; H 7.15; N 4.19. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 76.73; H 7.80; N 4.71.  $M$  297.391.

## ВЫВОДЫ

Железо- и никельсодержащие цеолиты FeHY и NiHY, активированные пиридином, – эффективные катализаторы конденсации малонитрила, метил- и этилцианоацетатов с диамантан-3-оном по Кнёвенагелю, приводящей к (диамант-3-илиден)малонитрилу и (диамант-3-илиден)цианоацетатам с высокими выходами.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России. грант ФЦП № 2019-05-595-00-058.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beurden K., Koning S., Molendijk D., Schijndel J. *Green Chem. Lett. Rev.* **2020**, *13*, 349–364. doi 10.1080/17518253.2020.1851398
- Heravi M.M., Janati F., Zadsirjan V. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 439–482. doi 10.1007/s00706-020-02586-6
- Molnar M., Brahmanhatt H., Rastija V., Pavic V., Komar M., Karnas M., Babic J. *Molecules*. **2018**, *23*, 1897–1912. doi 10.3390/molecules23081897
- Ali G.M.E., Ibrahim D.A., Elmetwali A.M., Ismail N.S.M. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 1–14. doi 10.1016/j.bioorg.2019.01.008
- Ramireddy N., Abbaraju S., Zhao C.G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6792–6795. doi 10.1016/j.tetlet.2011.10.040
- Schijndel J., Canalle L.A., Molendijk D., Meuldijk J. *Green Chem. Lett. Rev.* **2017**, *10*, 404–411. doi 10.1080/17518253.2017.1391881
- Shirini F., Daneshva N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 110190–110205. doi 10.1039/c6ra15432h
- Ying A., Lio L., Wu G., Chem X., Ye W., Chen J., Zhang K. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2009**, *25*, 876–881.
- Pandolfi F., Feroci M., Chiarotto I. *ChemistrySelect*. **2018**, *3*, 4745–4749. doi 10.1002/slct.201800295
- Elhamifar D., Kazempoor S. *J. Mol. Catal. Chem.* **2016**, *417*, 74–81. doi 10.1016/j.molcata.2016.01.001
- Хуснутдинов Р. И., Щаднева Н. А., Маякова Ю. Ю., Ошнякова Т. М., Джемилев У. М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, *62*, 682–685. [Khusnutdinov R.I., Shchadnueva N.A., Mayakova Yu.Yu., Oshnyakova T.M., Dzhe-milev U.M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 683–686.] doi 10.1007/S11172-013-0092-3
- Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Маякова Ю.Ю. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 375–381. [Khusnutdinov R.I., Shchadnueva N.A., Mayakova Yu.Yu. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 403–409.] doi 10.1134/S1070363218030052
- Кутепов Б.И., Травкина О.С., Павлова И.Н., Хазипова А.Н., Григорьева Н.Г., Павлов М.Л. *ЖПХ.* **2015**, *88*, 70–77. [Kutepov B.I., Travkina O.S., Pavlova I.N., Khazipova A.N., Grigor'eva N.G., Pavlov M.L. *Russ. J. Appl. Chem.* **2015**, *88*, 65–71.] doi 10.1134/S1070427215010103
- Travkina O.S., Agliullin M.R., Filippova N.A., Khazipova A.N., Danilova I.G., Grigoreva N.G., Narender N., Pavlov M.L., Kutepov B.I. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 32581–32590. doi 10.1039/C7RA04742H
- Павлов М.Л., Травкина О.С., Кутепов Б.И., Павлова И.Н., Басинова Р.А., Хазипова А.Н. Пат. 2456238 (2012). РФ. Б.И. **2012**, № 20.
- Аминов Р.И., Хуснутдинов Р.И. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1845–1847. [Aminov R.I., Khusnutdinov R.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1881–1883.] doi 10.1134/S107042801712017X
- Fokin A.A., Zhuk T.S., Pashenko A.E., Dral P.O., Gunchenko P.A., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Koso T.V., Serafin M., Schreiner P.R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3068–3071. doi 10.1021/ol901089h

# Condensation of Diamantan-3-one with Malononitrile, Methyl and Ethyl Cyanoacetates in Presence of Binger-free FeHY and NiHY Zeolite

R. I. Khusnutdinov\*, N. A. Shchadneva, Yu. Yu. Mayakova, and R. I. Aminov

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences,  
prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia  
\*e-mail: inklab4@gmail.com*

Received February 12, 2021; revised February 24, 2021; accepted February 25, 2021

Iron- and nickel-containing micro-, meso- and macroporous zeolites FeHY and NiHY are an effective catalysts for the condensation of diamantan-3-one with malononitrile, methyl- and ethyl cyanoacetates under the conditions: 40°C, 5 h, with the formation of condensation products with a yield of 84–98% have been found.

**Keywords:** diamantan-3-one, malononitrile, methyl and ethyl cyanoacetates, zeolite catalyst, iron, nickel

УДК 547.9 + 547.394

## Fe-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ САРМЕНТИНА

© 2021 г. Р. Н. Шахмаев\*, М. Г. Игнатишина, В. В. Зорин

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,

Россия, 450062 Уфа, ул. Космонавтов, 1

\*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Поступила в редакцию 23.01.2021 г.

После доработки 01.02.2021 г.

Принята к публикации 03.02.2021 г.

На основе Fe-катализируемого кросс-сочетания этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата, полученного одnoreакторным окислением-олефинированием легко доступного (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола, с *n*-пентилмагнийбромидом осуществлен стереоселективный синтез сарментина.

**Ключевые слова:** 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин, сарментин, кросс-сочетание, Fe-катализ

**DOI:** 10.31857/S0514749221060112

Природные (2*E*,4*E*)-диенамиды, содержащиеся в растениях семейств *Piperaceae* и *Echinacea*, проявляют широкий спектр биологической активности [1–4]. Впервые выделенный из плодов *Piper sarmentosum* [5] 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) обладает цитотоксическим, противогрибковым, противотуберкулезным и антиплазмодальным действием [1, 6–8], а также является эффективным природным гербицидом [9].

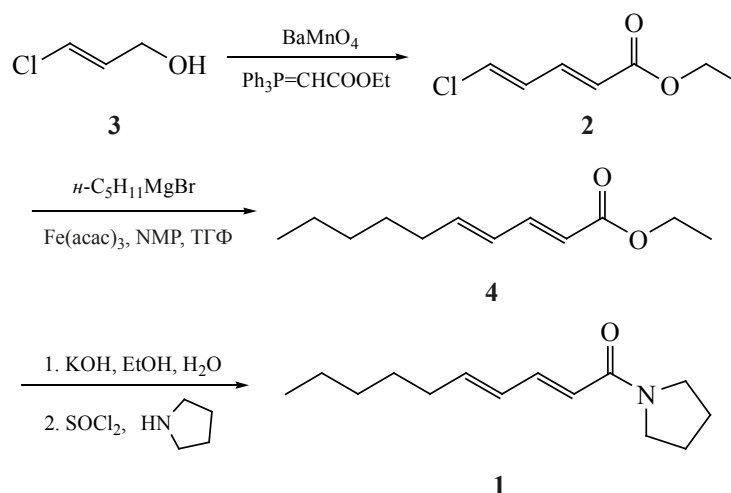
В литературе описано несколько схем синтеза сарментина, в которых для создания (2*E*,4*E*)-пентадиенил-1-карбонильной системы использовались реакции кросс-сочетания [10], Хека [11], Рамберга–Бэклунда [12], нуклеофильного винильного замещения [13], перегруппировка 2-алкильного предшественника [14] и гомологенизация калиевой соли глутаконового альдегида [15].

Нами предложен новый стереоселективный подход к синтезу сарментина **1** на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**) с *n*-пентилмагнийбромидом. В последние годы появились примеры успешного использования Fe-катализа для формирования углерод-углеродной связи

[16], в том числе в синтезе природных соединений [17–19] и фармацевтических субстанций [20]. Основными преимуществами обычно применяемых в кросс-сочетании солей железа Fe(III) являются низкая стоимость и доступность, высокая скорость катализируемых реакций, низкая токсичность и экологическая безопасность [16].

Исходный (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ол (**3**) был легко получен щелочным гидролизом (*E*)-1,3-дихлорпропена – доступного крупнотоннажного побочного продукта производства аллилхлорида [21]. Одnoreакторное окисление (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (**3**) манганатом бария (BaMnO<sub>4</sub>) с последующим олефинированием по Виттигу под действием (карбэтоксиметил)трифенилфосфорана приводит к смеси этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**) и его (2*Z*,4*E*)-изомера в соотношении 4:1, легко и полностью разделяемой обычной колоночной хроматографией. Использование BaMnO<sub>4</sub> вместо стандартного активированного MnO<sub>2</sub> позволяет существенно сократить необходимое количество окислителя и повысить выход продукта [22]. Кросс-сочетание винилхлорида **2** с *n*-пентилмагнийбромидом в присутствии каталитических количеств Fe(асас)<sub>3</sub> в смеси ТГФ и

Схема 1



*N*-метилпирролидона (NMP) при комнатной температуре дает этил-(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноат (**4**) с выходом 78% (схема 1).

Заключительные стадии, включающие щелочной гидролиз сложного эфира **4** с образованием (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеновой кислоты, трансформация ее в хлорангидрид и амидирование последнего пирролидином гладко приводят к сарментину (**1**).

Структура и стереохимическая чистота синтезированных соединений подтверждена высокоэффективным ГЖХ-анализом, а также данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Надежным подтверждением (*E,E*)-конфигурации диеновой группировки служит константа спин-спиновой взаимодействия (КССВ) винильных атомов водорода  $J_{2,3}$  14.7–15.4 Гц, а также сигналы аллильных  $C^6$ -атомов соединений **1**, **4**, примерно на 4 м.д. смещенные в более слабое поле [23].

**Этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноат (2).** Суспензию 0.185 г (2 ммоль) (2*E*)-3-хлорпроп-2-ен-1-ола (**3**), 2.05 г (8 ммоль)  $BaMnO_4$  и 0.697 г (2 ммоль) (карбэтоксиметилен)трифенилфосфорана в 8 мл безводного дихлорметана интенсивно перемешивали 20 ч при комнатной температуре до полной конверсии субстрата (контроль методом ГЖХ). Твердую фазу отделяли центрифугированием (при фильтровании наблюдается некоторое снижение выхода). Органическую фазу фильтровали через слой силикагеля и концентрировали. Остаток – смесь этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**) и его (2*Z*,4*E*)-изомера разде-

ляли методом колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан–диэтиловый эфир, 9:1 → 8:2). Выход 0.202 г (63%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.30 т (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.22 к (2H,  $CH_2O$ ,  $J$  7.0 Гц), 5.91 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  15.3 Гц), 6.55–6.62 м (2H,  $C^4H$ ,  $C^5H$ ), 7.21 д.д.д (1H,  $C^3H$ ,  $J_{trans}$  15.3, 9.5, 0.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.21 ( $CH_3$ ), 60.53 ( $CH_2O$ ), 122.29 ( $C^2$ ), 129.08 ( $C^4$ ), 131.55 ( $C^5$ ), 139.85 ( $C^3$ ), 166.40 ( $C^1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 160 (16)  $[M]^+$ , 125 (28), 117 (21), 115 (63), 97 (100), 89 (15), 87 (46), 69 (9), 51 (58), 50 (11). Найдено, %: C 52.18; H 5.53.  $C_7H_9ClO_2$ . Вычислено, %: C 52.35; H 5.65.

**Этил-(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноат (4).** К раствору 0.1 г (0.62 ммоль) этил-(2*E*,4*E*)-5-хлорпента-2,4-диеноата (**2**), 7 мг (0.02 ммоль)  $Fe(acac)_3$  в смеси 1 мл ТГФ и 0.6 мл NMP в атмосфере аргона при 0°C медленно добавляли 0.7 мл 1 М раствора *n*-пентилмагнийбромида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре, обрабатывали 10% раствором HCl и гексаном, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , сушили  $MgSO_4$  и концентрировали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан–этилацетат, 9:1). Выход 0.095 г (78%). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.89 т (3H,  $C^{10}H_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.26–1.33 м (7H,  $2CH_2$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 1.40–1.46 м (2H,  $C^7H_2$ ), 2.16 к (2H,  $C^6H_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 4.20 к (2H,  $CH_2O$ ,  $J$  7.1 Гц), 5.78 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  15.4 Гц), 6.09–6.20 м (2H,  $C^4H$ ,  $C^5H$ ), 7.26 д.д (1H,  $C^3H$ ,  $J_{trans}$  15.4, 9.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.:

13.94 ( $C^{10}$ ), 14.25 ( $CH_3$ ), 22.42 ( $C^9$ ), 28.34 ( $C^7$ ), 31.32 ( $C^8$ ), 32.91 ( $C^6$ ), 60.09 ( $CH_2O$ ), 119.09 ( $C^2$ ), 128.29 ( $C^4$ ), 144.72 ( $C^5$  или  $C^3$ ), 145.07 ( $C^5$  или  $C^3$ ), 167.27 ( $C^1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 196 (25)  $[M]^+$ , 125 (100), 98 (36), 97 (83), 81 (79), 79 (36), 67 (72), 66 (34), 55 (32), 41 (57), 39 (32).

**1-[(2E,4E)-Дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) (1).** К 0.088 г (0.45 ммоль) эфира **4** в 4 мл этанола при перемешивании прибавляли 1.5 мл 2 М раствора КОН. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 40°C до полной конверсии субстрата (контроль методом ГЖХ) и удаляли большую часть растворителя при пониженном давлении. Остаток подкисляли 10%-ным HCl и экстрагировали хлороформом (4×4 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и концентрировали. Полученную сырую (2E,4E)-дека-2,4-диеновую кислоту растворяли в 3 мл безводного  $CH_2Cl_2$ , добавляли 0.109 мл (1.5 ммоль) свежеперегнанного тионилхлорида и перемешивали при кипении 1 ч. Избыток тионилхлорида вместе с растворителем удаляли при пониженном давлении, снова добавляли 3 мл безводного  $CH_2Cl_2$  и затем 0.071 г (1 ммоль) пирролидина в 1 мл  $CH_2Cl_2$ . Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, органический слой промывали водой (2×1 мл), сушили  $MgSO_4$  и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан–этилацетат, 9:1 → 2:3). Выход 0.073 г (73%) в две стадии. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.89 т (3H,  $CH_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.26–1.47 м (6H,  $3CH_2$ ), 1.81–2.03 м (4H,  $2CH_2CH_2N$ ), 2.15 к (2H,  $C^6H_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.46–3.58 м (4H,  $2CH_2N$ ), 6.02–6.23 м (2H,  $C^4H$ ,  $C^5H$ ), 6.10 д (1H,  $C^2H$ ,  $J$  14.7 Гц), 7.27 д.д. (1H,  $C^3H$ ,  $J_{транс}$  14.7, 10.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.76 ( $C^{10}$ ), 22.24 ( $C^9$ ), 24.10 ( $CH_2CH_2N$ ), 25.86 ( $CH_2CH_2N$ ), 28.23 ( $C^7$ ), 31.11 ( $C^8$ ), 32.69 ( $C^6$ ), 45.57 ( $CH_2N$ ), 46.17 ( $CH_2N$ ), 119.66 ( $C^2$ ), 128.50 ( $C^4$ ), 141.86 ( $C^5$  или  $C^3$ ), 142.79 ( $C^5$  или  $C^3$ ), 164.89 ( $C^1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 221 (22)  $[M]^+$ , 151 (29), 150 (100), 98 (27), 95 (26), 81 (76), 70 (46), 69 (30), 67 (27), 55 (36), 41 (28).

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  записаны в  $CDCl_3$  на приборах Bruker AM-300 [300.13 ( $^1H$ ) и 75.47 ( $^{13}C$ ) МГц], AV-500 [500.13 ( $^1H$ ) и 125.76 ( $^{13}C$ ) МГц]. Химические сдвиги в спек-

рах ЯМР  $^1H$  измерены относительно ТМС, в спектрах ЯМР  $^{13}C$  относительно сигнала растворителя ( $\delta_C$  77.0 м.д.). Хроматомасс-спектральный анализ проводили на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (Япония), электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–350 Да, капиллярная колонка HP-1MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура испарителя 280°C, температура ионизационной камеры 200°C, режим программирования температуры от 50 до 300°C со скоростью 10°C/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). Исходные реагенты поставлены Merck (Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки.

## ВЫВОДЫ

Осуществлен стереоселективный синтез сарментина на основе Fe-катализируемого кросс-сочетания этил-(2E,4E)-5-хлорпента-2,4-диеноата с *n*-пентилмагнийбромидом. Исходный этил-(2E,4E)-5-хлорпента-2,4-диеноат получен однореакторным окислением-олефинированием легко доступного (2E)-3-хлорпроп-2-ен-1-ол. Основным преимуществом предложенного подхода является высокая эффективность, доступность и низкая стоимость Fe-катализатора.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Strunz G.M. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, 24, 683–738. doi 10.1016/S1572-5995(00)80053-8
2. Lee S.W., Kim Y.K., Kim K., Lee H.S., Choi J.H., Lee W.S., Jun C.D., Park J.H., Lee J.M., Rho M.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4544–4546. doi 10.1016/j.bmcl.2008.07.045
3. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. *ЖОрХ.* **2012**, 48, 913–918. [Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 908–913.] doi 10.1134/S1070428012070032
4. Pei H., Xue L., Tang M., Tang H., Kuang S., Wang L., Ma X., Cai X., Li Y., Zhao M., Peng A., Ye H., Chen L. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68, 2406–2417. doi 10.1021/acs.jafc.9b07754
5. Likhitwitayawuid K., Ruangrunsi N., Lange G.L., Decicco C.P. *Tetrahedron.* **1987**, 43, 3689–3694. doi 10.1016/S0040-4020(01)86856-3

6. Chen J.-J., Duh C.-Y., Huang H.-Y., Chen I.-S. *Helvetica Chim. Acta.* **2003**, *86*, 2058–2064. doi 10.1002/hlca.200390161
7. Tuntiwachwuttikul P., Phansa P., Pootaeng-on Y., Taylor W.C. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 149–151. doi 10.1248/cpb.54.149
8. Rukachaisirikul T., Siri wattanakit P., Sukcharoenphol K., Wongvein C., Ruttanaweang P., Wongwattanavuch P., Suksamrarn A. *J. Ethnopharmacol.* **2004**, *93*, 173–176. doi 10.1016/j.jep.2004.01.022
9. Huang H., Morgan C.M., Asolkar R.N., Koivunen M.E., Marrone P.G. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 9994–10000. doi 10.1021/jf102087c
10. Babudri F., Fiandanese V., Naso F., Punzi A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2067–2070. doi 10.1016/S0040-4039(00)73051-6
11. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2011**, *81*, 1578–1580. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1915–1917.] doi 10.1134/S1070363211090337.
12. Li Y., Zhang Y., Huang Z., Cao X., Gao K. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 622–630. doi 10.1139/v04-028
13. Bernabeu M.C., Chinchilla R., Najera C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3901–3904. doi 10.1016/0040-4039(95)00594-3
14. Strunz G.M., Finlay H.J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 419–432. doi 10.1139/v96-046
15. Lewis N., McKen P.W., Taylor R.J.K. *Synlett.* **1991**, *12*, 898–900. doi 10.1055/s-1991-20915
16. *Iron Catalysis in Organic Chemistry*. Ed. B. Plietker. New York: Wiley-VCH, **2008**.
17. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2017**, *53*, 818–820. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 832–835.] doi 10.1134/S1070428017060045
18. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Zorin V.V. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, *53*, 128–131. doi 10.1007/s10600-017-1925-3
19. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 1211–1213. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 1638–1640.] doi 10.1134/S1070363217070325
20. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2016**, *86*, 1395–1398. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Zorin V.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1969–1972.] doi 10.1134/S107036321608034X
21. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshayeva N.V., Zorin V.V. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 127–129. doi 10.1007/s10600-015-1217-8
22. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. *ЖОХ.* **2017**, *53*, 608–610. [Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Akimova D.A., Zorin V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 615–617.] doi 10.1134/S1070428017040194
23. Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Шаяхметова И.С. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 999–1002. [Shakhmaev R.N., Ishbaeva A.U., Shayakhmetova I.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1171–1174.] doi 10.1134/S1070363209060243

## Fe-Catalyzed Synthesis of Sarmentine

R. N. Shakhmaev\*, M. G. Ignatishina, and V. V. Zorin

*Ufa State Petroleum Technological University, ul. Kosmonavtov, 1, Ufa, 450062 Russia*

*\*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com*

Received January 23, 2021; revised February 1, 2021; accepted February 3, 2021

On the basis of Fe-catalyzed cross-coupling of ethyl (2*E*,4*E*)-5-chloropenta-2,4-dienoate with *n*-pentylmagnesium bromide, the stereoselective synthesis of sarmentine was carried out. The starting ethyl (2*E*,4*E*)-5-chloropenta-2,4-dienoate was obtained by one-pot oxidation-olefination of readily available (2*E*)-3-chloroprop-2-en-1-ol.

**Keywords:** 1-[(2*E*,4*E*)-deca-2,4-dienoyl]pyrrolidine, sarmentine, cross-coupling, Fe-catalysis

УДК 547.233.4

## НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3,3',3''-НИТРИЛОТРИПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. А. В. Лисин<sup>а</sup>\*, Р. М. Ахмадуллин<sup>б</sup>, А. Г. Ахмадуллина<sup>б</sup>, Р. Р. Спиридонова<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»,  
Россия, 420015 Казань, ул. Карла Маркса, 68

<sup>б</sup> ООО «НТЦ «Ахмадуллины», Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 34/10  
\*e-mail: lisin94@live.com

Поступила в редакцию 03.02.2021 г.  
После доработки 15.02.2021 г.  
Принята к публикации 19.02.2021 г.

Разработан новый метод синтеза 3,3',3''-нитрилотрипропионовой кислоты (3,3',3''-НТП) реакцией формамида с акриловой кислотой, протекающей в жидкой фазе в растворителе под избыточным давлением при температурах 100–130°C. Строение 3,3',3''-НТП подтверждено методом ИК спектроскопии, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии, рентгеноструктурным и элементным анализами.

**Ключевые слова:** формамид, акриловая кислота, 3,3',3''-нитрилотрипропионовая кислота, комплексон

**DOI:** 10.31857/S0514749221060124

3,3',3''-Нитрилотрипропионовая кислота (3,3',3''-НТП) относится к классу полиаминокарбоновых кислот (комплексон) – производных иминодиуксусной кислоты. Многие металлы способны замещать атомы водорода карбоксильных групп комплексон, одновременно связываясь координационно с атомом аминогруппы. Образуются прочные комплексные соединения с несколькими пятичленными кольцами. Благодаря этому комплексон получили широкое применение в химическом анализе [1].

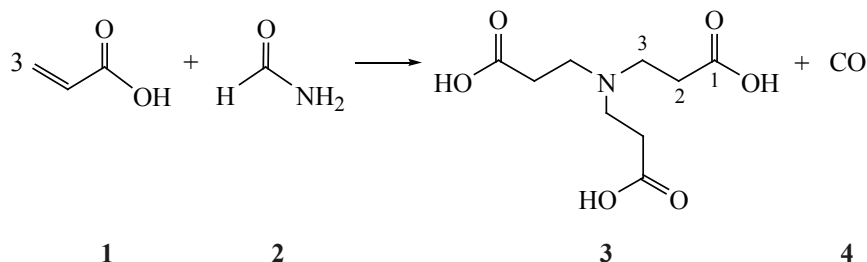
3,3',3''-НТП используется в синтезе нанокристаллических ионных проводников с перовскитовой структурой (MgAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, La<sub>0.8</sub>Sr<sub>0.2</sub>MnO<sub>3</sub>) [2, 3], в синтезе наноструктурного оксида ванадия V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [4]. Также 3,3',3''-НТП служит «мостиковым» лигандом для получения новых металлоорганических координационных полимеров [5]. Кроме того, 3,3',3''-НТП и ее производные используются в качестве регуляторов роста цепей при полимеризации полиамидов [6].

Метод получения подобных соединений основан на реакции аммонолиза водным раствором аммиака моногалогенкарбоновых и непредельных кислот [7], в то же время взаимодействие формамида с непредельными карбоновыми кислотами с образованием полиаминокарбоновых кислот ранее описано не было.

Настоящая работа является продолжением исследования, посвященного изучению реакций амидов кислот с акриловой кислотой [8].

Соединение 3,3',3''-НТП (**3**) получено взаимодействием формамида (**2**) с акриловой кислотой (**1**) в мольном соотношении 1:3 в среде изопропилового спирта с выделением монооксида углерода (**4**) в соответствии со схемой 1. Можно достоверно предположить, что на первой стадии происходит декарбонилирование формамида с образованием аммиака. Дальнейшее присоединение аммиака к акриловой кислоте проходит по классическому механизму присоединения Михаэля с получением конечного продукта **3**.

Схема 1



Полученный продукт **3** представляет собой бесцветный кристаллический порошок с температурой плавления 188–189°C, растворимый в горячей воде.

Соединение **3** было идентифицировано с помощью ИК-спектроскопии, интенсивный и широкий пик при 3419 см<sup>-1</sup> соответствует колебаниям О–Н и N–Н групп, интенсивные пики около 1547 и 1423 см<sup>-1</sup> соответствуют симметричным и асимметричным колебаниям карбоксильной группы соответственно.

Образование кислоты **3** также подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии.

Окончательное строение продукта доказано методом рентгеноструктурного анализа (РСА). РСА проведен с использованием бесцветных кристаллов, выращенных из медленно испаряющейся воды. Анализ показал, что 3,3',3''-НТП находится в форме цвитерр-иона с протонированным атомом

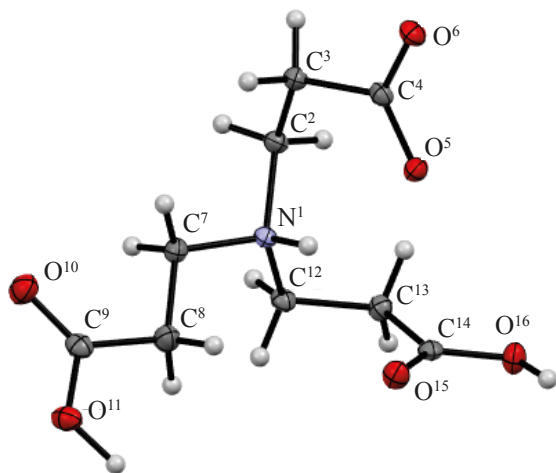
азота и одной депротонированной карбоксильной группой (см. рисунок). Аналогичный результат был получен ранее [3].

Для исключения полимеризации акриловой кислоты, а также с целью выделения из раствора целевого продукта реакцию формамида (**2**) с акриловой кислотой (**1**) проводили в среде растворителя. Наиболее селективным растворителем для этой реакции оказался изопропиловый спирт.

В таблице показана зависимость выхода соединения **3** от температуры реакции. Максимальный выход целевого продукта осуществляется при 120°C. Снижение выхода при дальнейшем повышении температуры связано с полимеризацией акриловой кислоты, что было подтверждено ИК спектрами, соответствующими полиакриловой кислоте.

Кристаллы соединения **3** (CCDC 208196), C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>, являются моноклинными, параметры ячейки при 298.4 К: *a* 5.68265(8) Å, *b* 23.2834(3) Å, *c* 8.10726(7) Å, β 105.3222°, *V* 1034.55(3) Å<sup>3</sup>, *Z* 4, пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*c*, *d*<sub>выч</sub> 1.497 г/см<sup>3</sup>, м.м. 233.22; при 99.98 К: *a* 5.6235(2) Å, *b* 23.1256(6) Å, *c* 8.0761(2) Å, β 105.246(3)°, *V* 1013.31(5) Å<sup>3</sup>, *Z* 4, пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*c*, *d*<sub>выч</sub> 1.529 г/см<sup>3</sup>, м.м. 233.22. Окончательные значения факторов расхождимости *R* 0.0359, *R*<sub>w</sub> 0.0909 по 2077 отражениям с *F*<sup>2</sup> ≥ 2σ, и *R* 0.0394, *R*<sub>w</sub> 0.0935 по всем независимым отражениям. Goodness-of-fit равен 1.036, число уточняемых параметров 157, максимальный и минимальный пики в разностном ряду электронной плотности равны 0.21 и –0.210 е·Å<sup>-3</sup>, соответственно.

В работе использовали формамид AppliChem (CAS 75-12-7), акриловую кислоту Acros Organics (CAS 79-10-7), изопропиловый спирт, х.ч. (CAS 67-63-0).



Геометрия молекулы соединения **3** в кристалле с частичной схемой нумерации атомов. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (*p* = 50%), атомы водорода – сферами произвольного радиуса

## Влияние температуры на выход 3,3',3''-НТП

| Показатель                              | Температура реакции, °C |      |      |     |
|-----------------------------------------|-------------------------|------|------|-----|
|                                         | 100                     | 110  | 120  | 130 |
| Выход, % от теоретического <sup>a</sup> | 15.1                    | 20.2 | 42.2 | 6   |

<sup>a</sup> Время реакции 120 мин, количество акриловой кислоты (**1**) 30 г (0.416 моль), количество формамида (**2**) 6.25 г (0.139 моль), растворитель – изопропиловый спирт

**3,3',3''-Нитрилотрипропионовая кислота (3,3',3''-НТП, соединение 3).** Реакцию проводили на установке, состоящей из автоклава, представляющего собой металлический цилиндрический сосуд из нержавеющей стали емкостью 250 мл, манометра, термодатчика, датчика регулирования температуры и магнитной мешалки MR-Hei-Standard фирмы Heildolf с функциями обогрева и регулирования скорости перемешивания реакционной массы. В автоклав загружали 30 г (0.416 моль) акриловой кислоты (**1**) и 6.25 г (0.139 моль) формамида (**2**). К реакционной смеси добавляли 100 г изопропилового спирта в качестве растворителя. Реакцию проводили 8 ч при 120°C. По окончании опыта выключалась магнитная мешалка с обогревом. При достижении 30°C снижали давление в автоклаве до атмосферного, автоклав открывали. Осадок образовавшейся 3,3',3''-НТП отфильтровывали от изопропилового спирта, промывали петролейным эфиром, сушили при комнатной температуре. Выход 22 г (67.9%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3857, 3809, 3744, 3420 (O–H, N–H), 3223, 2382, 2124, 1927, 1842, 1643, 1547 (COO), 1423 (COO), 1360, 1277, 1227, 1121, 1060, 988, 891, 839, 661, 619. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 400 МГц),  $\delta$ , м.д.: 6.04 (C<sup>3</sup>), 5.59 (C<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 100.6 МГц),  $\delta$ , м.д.: 175.40 (C<sup>1</sup>), 133.68 (C<sup>2</sup>), 127.35 (C<sup>3</sup>). Вычислено, %: C 40.43; H 7.92; N 15.73. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>. Найдено, %: C 40.30; H 8.02; N 15.32.

ИК спектры записаны в спектре отражения на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H записан на спектрометре Bruker Avance 600 (Германия) (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (D<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C записан на спектрометре Bruker Avance 600 (Германия) (100.6 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (D<sub>2</sub>O). Элементный анализ выполнен на приборе Euro EA

3000 (Италия). Изучение температуры плавления проводили на дифференциально-сканирующем калориметре марки DSC 1 STAReSystem фирмы Mettler Toledo (США).

РСА монокристалла соединения **3** проведен в федеральном спектроаналитическом центре коллективного пользования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН на базе Лаборатории дифракционных методов исследования. Рентгеноструктурные исследования проведены на дифрактометре Rigaku XtaLab Synergy S [ $\lambda$ (CuK $\alpha$ ) 1.54184 Å] с рентгеновским излучением Cu K $\alpha$  ( $\lambda$  1.54184 Å) при температурах 99.98(12) и 298.4(6) К. Использованы программы: CrysAlisPro, учет поглощения – ABSPACK, расшифровка структуры SHELXT [9], уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL [10] в пакете программ Olex2 [11].

## ВЫВОДЫ

Показана возможность получения 3,3',3''-НТП **3** жидкофазной реакцией акриловой кислоты **1** с формамидом **2** в среде изопропилового спирта. Ранее подобный способ получения полиаминокислот в литературе не описан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев В.П. *Аналитическая химия*. М.: Высшая школа, **1989**, 1, 122.
2. Walker E.H., Jr., Owens J.W., Etienne M., Walker D. *Mater. Res. Bull.* **2002**, 37, 1041–1050. doi 10.1016/S0025-5408(02)00740-7
3. Walker E.H. Jr., Apblett A.W., Walker R., Zachary A. *Chem. Mater.* **2004**, 16, 5336–5343. doi 10.1021/cm0489385
4. Reddy Channu V.S., Holze R., Rambabu B. *Soft Nanosci. Lett.* **2011**, 1, 66–70. doi 10.4236/snl.2011.13012

5. Xie Y., Bai F.-Y., Xing Y.-H., Wang Z., Zhao H.-Y., Shi Z. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2010**, 636, 1585–1590. doi 10.1002/zaac.200900462
6. Jan M., Goetz P. H., Manfred H., Liedloff H.-J. *Pol. Eng. Sci.* **2007**, 47, 1589–1599. doi 10.1002/pen.20689
7. Gulyas L., Deak G., Keki S., Horvath R., Zsuga M. *Hung. J. Ind. Chem.* **2001**, 29, 45–51. doi 10.1515/hjic-2001-09
8. Ахмадуллина А.Г., Ахмадуллин Р.М., Газизов А.С., Губайдуллин А.Т., Лисин А.В. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1870–1876. [Akhmadullina A.G., Akhmadullin R.M., Gazizov A.S., Gubaidullin A.T., Lisin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1864–1868.] doi 10.1134/S107042801912008X
9. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, 64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
11. 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

## New Synthesis Method For 3,3',3''-Nitrilotripropionic Acid

A. V. Lisin<sup>a,\*</sup>, A. G. Akhmadullina<sup>b</sup>, R. M. Akhmadullin<sup>b</sup>, and R. R. Spiridonova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kazan National Research Technological University, ul. Karla Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia

<sup>b</sup> "AkhmadullinS" LLC, Sibirskiy Tract 34/10, Kazan, 420029 Russia

\*e-mail: lisin94@live.com

Received February 3, 2021; revised February 15, 2021; accepted February 19, 2021

This paper aims to investigate the new method for the synthesis of 3,3',3''-nitrilotripropionic acid (3,3',3''-NTP) by the reaction of formamide and acrylic acid proceeding in a liquid phase in a solvent under excessive pressure at temperatures of 100–130°C. The structure of 3,3',3''-NTP was confirmed by IR-spectroscopy, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, X-ray diffraction and elemental analyzes.

**Keywords:** formamide, acrylic acid, 3,3',3''-nitrilotripropionic acid, complex

УДК 547.314 + 547.38 + 547.36

## ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ АЛЛИЛОКСИИОДИРОВАНИЯ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ СТИРОЛОВ

© 2021 г. Г. М. Талыбов\*

Азербайджанский Технический Университет, Азербайджан, 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

\*e-mail: ahmed\_adna@rambler.ru

Поступила в редакцию 05.02.2021 г.

После доработки 25.02.2021 г.

Принята к публикации 26.02.2021 г.

Предложен метод синтеза замещенных 1,4-диоксанов на основе алкоксиiodирования галогензамещенных стиролов аллиловым спиртом в присутствии кристаллического иода, клиноптилолита  $(\text{NaK})_4\text{CaAl}_6\text{Cl}_{30}\text{O}_{72}$  и натриевой соли кремневольфрамовой гетерополиоксикислоты (ГПК)  $\text{Na}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 19\text{H}_2\text{O}$  в водной среде.

**Ключевые слова:** замещенные 1,4-диоксаны, алкоксиiodирование, галогензамещенные стиролы, клиноптилолит, гетерополиоксикислоты

**DOI:** 10.31857/S0514749221060136

Производные 1,4-диоксанов находят широкое применение в качестве синтонов для получения различных классов гетероциклических соединений [1], а также обладают комплексом практически значимых свойств [2–4].

Известны способы получения аллиловых  $\beta$ -иодэфиров алкоксиiodированием алкенов пропенолом и иодом в присутствии  $\text{HgO}$  [5]. Ранее нами был предложен способ замены высокотоксичного катализатора  $\text{HgO}$  на более безопасный и низкотоксичный катализатор клиноптилолит  $(\text{NaK})_4\text{CaAl}_6\text{Cl}_{30}\text{O}_{72}$  [6]. В качестве замещенных алкенов использовали замещенные стиролы, в результате чего был предложен метод синтеза  $\beta$ -иодэфиров ароматического ряда 1–6. При гидролизе соединений 1–6 образуются аллиловые эфиры 1,2-диолюв, а их нагревание в водном растворе приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием арилзамещенных 1,4-диоксанов 7–12 – эффективных ингибиторов кислотной коррозии металлов [2–4]. Нам удалось синтезировать

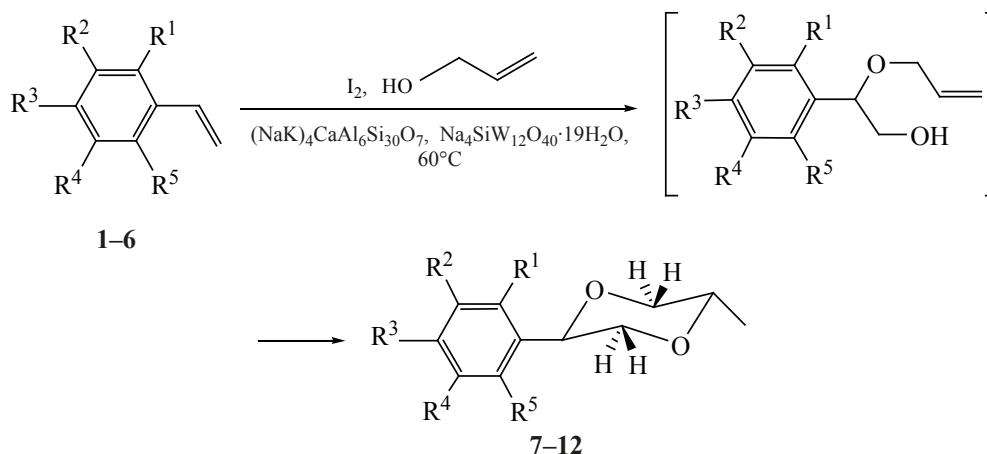
арилзамещенные 1,4-диоксаны 7–12 в одной стадии и не выделяя промежуточных продуктов – непредельных оксифиров.

Анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  полученных продуктов 7–12 указывает на то, что в качестве промежуточных продуктов образуются региоселективные алкоксиiodированные галогензамещенные стиролы (схема 1).

В ИК спектрах соединений 7–12 наблюдаются валентные колебания связи углерод-галоген в области 850–550 (C–Cl) и 690–515 (C–Br)  $\text{cm}^{-1}$  соответственно [7]. Валентные колебания группы C–O–C 1,4-диоксанового цикла имеют полосы поглощения в области 1150–1085  $\text{cm}^{-1}$ . Наиболее интенсивные полосы поглощения в ИК спектрах наблюдаются в области 900–675  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для ароматического кольца.

О циклическом диоксановом строении соединений 7–12 можно судить на основании диастереотопии протонов метиленовой группы, образующих в

Схема 1



$R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{H}, R^5 = \text{H}$  (**1, 7**);  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Br}, R^5 = \text{H}$  (**2, 8**);  
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Br}, R^5 = \text{H}$  (**3, 9**);  $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Cl}, R^5 = \text{Cl}$  (**4, 10**);  
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Cl}, R^5 = \text{H}$  (**5, 11**);  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}, R^4 = \text{Cl}, R^5 = \text{H}$  (**6, 12**).

спектре ЯМР  $^1\text{H}$  две типичные АВХ-системы в области 3.44–3.65 м.д. ( $J_{\text{AB}} 8.1, J_{\text{AX}} 6.8, J_{\text{BX}} 6.9$  Гц), 3.45 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц) и 3.65 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц) для соединений **7, 8** – 3.46 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц) и 3.64 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц) для соединений **9, 10** – 3.44 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.8$  Гц), 3.63 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.8$  Гц) для соединений **11, 12** соответственно.

Соединения **7–12** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, состав которых подтвержден данными элементного анализа.

**Общая методика получения замещенных 1,4-диоксанов 7–12.** К смеси 10.25 ммоль аллилового спирта, 0.25 ммоль галогензамещенного стирола **1–6** и 2.6 г клиноптилолита  $(\text{NaK})_4\text{CaAl}_6\text{Si}_{30}\text{O}_{72}$  при  $-5-0^\circ\text{C}$  при перемешивании добавляли 0.12 ммоль мелкорастёртого йода. Смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3–4 ч и добавляли раствор 0.02 г  $\text{Na}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 19\text{H}_2\text{O}$  в 2 мл пиридина, продолжали перемешивание еще в течение 2.5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, фильтровали, фильтрат промывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и экстрагировали в эфир. Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , эфир удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из этилового спирта.

#### 2-(2-Бромфенил)-5-метил-1,4-диоксан (7).

Получен из 2-бромстирола, аллилового спирта и кристаллического йода. Выход 0.20 г (64.2%), светло-желтые кристаллы, т.пл.  $89-91^\circ\text{C}$ . ИК

спектр,  $\nu, \text{cm}^{-1}$ : 3090, 3060, 3030, 1600, 1490, 1595, 1505, 1085, 855, 820, 750, 725, 690. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.08 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J 6.9$  Гц), 3.44 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 3.65 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 4.11 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 4.22 д.д (1H, CH,  $J 8.4, 6.9$  Гц), 4.98 т (1H, CH,  $J 6.9$  Гц), 5.13 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 6.85–6.89 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.23–7.29 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9, 33.3, 42.6, 43.8, 55.2, 75.5, 79.7, 113.5, 126.7, 135.6, 158.5. Найдено, %: C 51.39; H 5.12; Br 31.24.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ . Вычислено, %: C 51.34; H 5.19; Br 31.09.

#### 2-(3-Бромфенил)-5-метил-1,4-диоксан (8).

Получен исходя из 3-бромстирола, аллилового спирта и кристаллического йода. Выход 0.21 г (66.2%), светло-желтые кристаллы, т.пл.  $92-93^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu, \text{cm}^{-1}$ : 3089, 3058, 3030, 1600, 1491, 1595, 1504, 1083, 855, 821, 750, 725, 685. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.11 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J 6.9$  Гц), 3.43 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 3.64 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 4.12 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 4.21 д.д (1H, CH,  $J 8.4, 6.9$  Гц), 4.96 т (1H, CH,  $J 6.9$  Гц), 5.12 д.д (1H, CH,  $J 8.1, 6.9$  Гц), 6.82–7.02 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.23 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9, 33.3, 42.6, 43.8, 55.2, 75.5, 79.7, 113.5, 126.7, 135.6, 158.5. Найдено, %: C 51.33; H 5.31; Br 31.01.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ . Вычислено, %: C 51.38; H 5.10; Br 31.08.

#### 2-(4-Бромфенил)-5-метил-1,4-диоксан (9).

Получен из 4-бромстирола, аллилового спирта и кристаллического йода. Выход 0.22 г (67.2%),

светло-желтые кристаллы, т.пл. 90–92°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3088, 3058, 3031, 1600, 1490, 1595, 1504, 1082, 855, 821, 750, 725, 676. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.07 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.46 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 3.63 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.13 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.21 д.д (1H, CH,  $J$  8.4, 6.9 Гц), 4.97 т (1H, CH,  $J$  6.9 Гц), 5.12 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 6.82–6.87 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.22–7.27 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9, 33.3, 42.6, 43.8, 55.2, 75.5, 79.7, 113.5, 126.7, 135.6, 158.5. Найдено, %: C 51.22; H 5.17; Br 31.14.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ . Вычислено, %: C 51.38; H 5.10; Br 31.08.

**2-(2,6-Дихлорфенил)-5-метил-1,4-диоксан (10).** Получен из 2,6-дихлорстирола, аллилового спирта и кристаллического йода. Выход 20.8 г (70.2%), желтые кристаллы, т.пл. 108–110°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3089, 3058, 3031, 1600, 1488, 1595, 1504, 1081, 855, 821, 752, 725, 576. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.12 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.45 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 3.65 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.12 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.20 д.д (1H, CH,  $J$  8.4, 6.9 Гц), 4.97 т (1H, CH,  $J$  6.9 Гц), 5.13 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 6.79–6.86 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.21–7.31 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9, 33.3, 42.6, 43.8, 55.2, 75.5, 79.7, 113.5, 126.7, 135.6, 158.5. Найдено, %: C 53.44; H 4.76; Cl 28.74.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 53.46; H 4.89; Cl 28.69.

**2-(2,4-Дихлорфенил)-5-метил-1,4-диоксан (11).** Получен из 2,4-дихлорстирола, аллилового спирта и кристаллического йода. Выход 20.7 г (69.7%), желтые кристаллы, т.пл. 112–114°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3083, 3058, 3032, 1600, 1488, 1594, 1504, 1081, 855, 821, 752, 724, 580. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.08 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.44 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 3.64 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.12 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.21 д.д (1H, CH,  $J$  8.4, 6.9 Гц), 4.97 т (1H, CH,  $J$  6.9 Гц), 5.13 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 6.76 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.21–7.34 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9, 33.3, 42.6, 43.8, 55.2, 75.5, 79.7, 113.5, 126.7, 135.6, 158.5. Найдено, %: C 53.45; H 4.88; Cl 28.61.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 53.46; H 4.89; Cl 28.69.

**2-(3,4-Дихлорфенил)-5-метил-1,4-диоксан (12).** Получен из 3,4-дихлорстирола, аллилового спирта и кристаллического йода. Выход 20.3 г (68.3%), желтые кристаллы, т.пл. 115–117°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3084, 3058, 3032, 1605, 1487, 1594,

1504, 1081, 855, 823, 752, 724, 585. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.08 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.45 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 3.65 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.12 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 4.22 д.д (1H, CH,  $J$  8.4, 6.9 Гц), 4.96 т (1H, CH,  $J$  6.9 Гц), 5.12 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 6.9 Гц), 6.77 с (1H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ), 7.19–7.32 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9, 33.3, 42.6, 43.8, 55.2, 75.5, 79.7, 113.5, 126.7, 135.6, 158.5. Найдено, %: C 53.44; H 4.94; Cl 28.61.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 53.46; H 4.89; Cl 28.69.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker SF-400 (Германия) при частотах 400.15 и 100.31 МГц соответственно в растворах в  $\text{CDCl}_3$  (внутренний стандарт – ГМДС. ИК спектры соединений записаны на спектрометре Specord 75 IR в интервале 4000–400  $\text{см}^{-1}$  в КВг. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 («Chemapol», Чехия), проявление в парах йода. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм «Aldrich», «Sigma». Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

## ВЫВОДЫ

Алкоксиодирование галогензамещенных стиролов аллиловым спиртом в присутствии кристаллического йода, клиноптилолита  $(\text{NaK})_4\text{CaAl}_6\text{Cl}_{30}\text{O}_{72}$  и натриевой соли кремноволь-фрамовой гетерополиоксидной кислоты (ГПК)  $\text{Na}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 19\text{H}_2\text{O}$  в водной среде приводит к одно-стадийному синтезу замещенных 1,4-диоксанов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Якубова Л.Р., Насибуллина Р.А., Петрова С.Ф., Абдуллин М.Ф., Салихов Ш.М., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л. *ХГС*. **2015**, *51*, 162–165. [Yakupova L.R., Nasibullina R.A., Petrova S.F., Abdullin M.F., Salikhov S.M., Gimadieva A.R., Safiullin R.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 162–165.] doi 10.1007/s10593-015-1675-8
2. Решетников С.М. *Ингибиторы кислотной коррозии металлов*. Л.: Изд-во Химия. **1986**.

3. *Corrosion Inhibitors for Steel in Concrete – State of the Art Report*. Ed. B. Elsener. London: W.S. Maney & Son Ltd, **2001**.
4. Акперова М.А., Талыбов Г.М., Караев С.Ф. *Изв. Вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2011**, 54, 35–39.
5. Талыбов Г.М., Караев С.Ф., Мехтиева В.З. *ЖОрХ.* **2001**, 37, 634. [Talybov G.M., Mekhtieva V.Z., Karaev C.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 600.] doi 10.1023/A:1012462709589
6. Талыбов Г.М., Азизбейли А.Р., Мамедбейли Э.Г., Ширинова Н.А., Гулиева Н.М. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 484–487. [Talybov G.M., Ezizbeyli A.R., Mammadbayli E.H., Shirinova N.A., Guliyeva N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 552–554.] doi 10.1134/S1070428020030318
7. Field L. D., Sternhel S., Kalman J.R. *Organic Structures from Spectra*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, **2008**.

## Heterocyclization of Allyloxyoding Products of Halogen Substituted Styrenes

G. M. Talybov\*

*Azerbaijan Technical University, prosp. G. Dzhavida, 25, Baku, 1073 Azerbaijan*

*\*e-mail: ahmed\_adna@rambler.ru*

Received February 5, 2021; revised February 25, 2021; accepted February 26, 2021

A method for the synthesis of substituted 1,4-dioxanes based on alkoxyiodination of halogenated styrenes with allyl alcohol in the presence of crystalline iodine, clinoptilolite( $\text{NaK})_4\text{CaAl}_6\text{Cl}_{30}\text{O}_{72}$  and heteropolyacid (HPA)  $\text{Na}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 19\text{H}_2\text{O}$  in an aqueous medium has been proposed.

**Keywords:** substituted 1,4-dioxanes, alkoxyiodination, halogenated styrenes, clinoptilolite, heteropolyacids

УДК 547.849:547.31:547.914.4

## СИНТЕЗ ТРИТЕРПЕНОИДА С ЭТИЛИДЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В ЦИКЛЕ E ИЗ АЛЛОБЕТУЛИНА

© 2021 г. З. И. Галимова, М. С. Бабаев, А. Н. Лобов, О. Б. Казакова\*

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

Поступила в редакцию 18.02.2021 г.  
После доработки 11.03.2021 г.  
Принята к публикации 14.03.2021 г.

Из аллобетулина через стадию его превращения в 3 $\beta$ -ацетокси-21 $\beta$ -ацетил-20 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-урсан с последующей кислотнo-катализируемой дегидратацией продукта восстановления ацетильного фрагмента синтезировали тритерпеноид с транс-этилиденовым заместителем в цикле E, структура которого установлена с использованием двумерных корреляционных методик  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  COSY,  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY,  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HSQC и  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HMBC.

**Ключевые слова:** бетулин, аллобетулин, урсановые тритерпеноиды

**DOI:** 10.31857/S0514749221060148

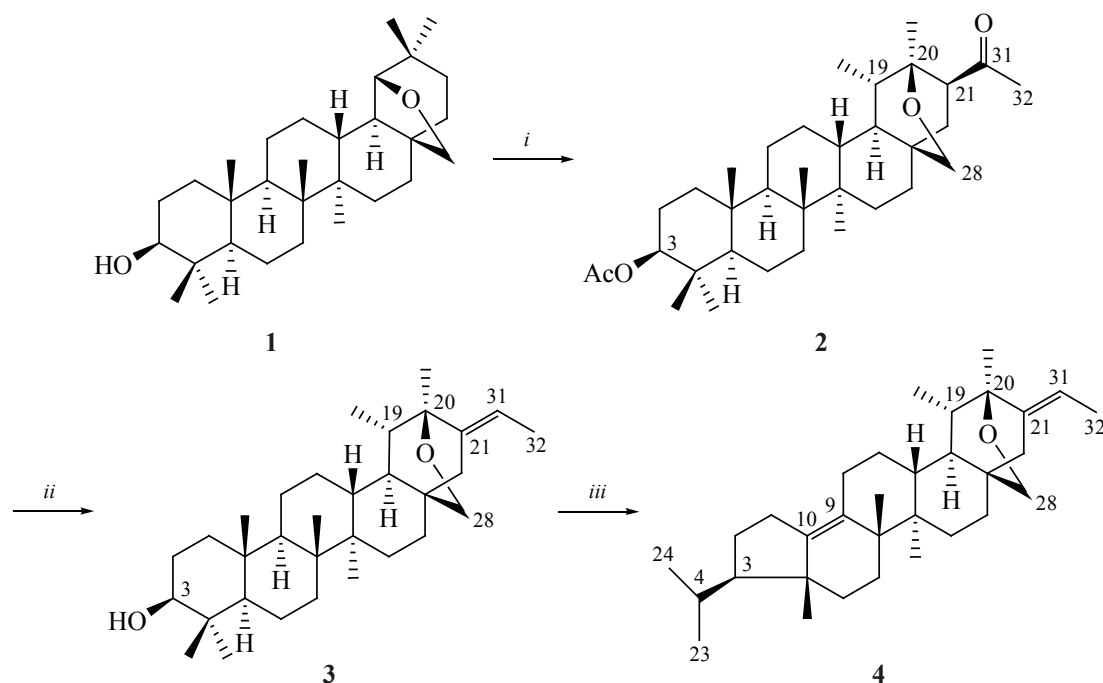
Один из наиболее доступных производных лупанового тритерпеноида бетулина – аллобетулин **1** [1], относящийся к группе тритерпеноидов ряда германикана – достаточно редкому классу природных соединений [2]. Среди тритерпеноидов с 19 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ -олеанановым остовом выявлены соединения с противоязвенной и противовоспалительной [3], противовирусной [4–6], цитотоксической [7], иммунорегуляторной [8] и другими видами биологической активности. В результате раскрытия тетрагидрофуранового кольца аллобетулина синтезированы тритерпеноиды ряда олеан-18(19)-ена и 20(21)-урсена, такие как морадииол и гетеробетулин [9–12]. Из бетулина получены  $\alpha,\beta$ -непредельные метилкетоны 18 $\alpha$ H,19 $\beta$ H-урсанового типа с последующей гетероциклизацией до пирасолинов [13]. Нами показано, что в среде  $\text{HClO}_4\text{--As}_2\text{O}_3$  3-ацетокси- или 3-оксоаллобетулин превращаются в 3 $\beta$ -ацетокси-21 $\beta$ -ацетил-20 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-урсан (**2**) [12] и 3,28-диацетокси-21-ацетил-2(3),20(21)-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-урсандиен

[14], обладающие противовирусной активностью.

В литературе нам удалось найти несколько примеров по превращению тритерпеноидов с ацетильной группой в структуре до этилиденовой через стадию восстановления с последующей дегидратацией [15–17]. Соединение **2** содержит в своей структуре ацетильную группу в положении C<sup>21</sup>, в настоящей работе проведена модификация этого тритерпеноида с образованием производного с этилиденовым фрагментом.

Взаимодействием 3 $\beta$ -ацетокси-21 $\beta$ -ацетил-20 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-урсана (**2**) с алюмогидридом лития при кипячении в ТГФ мы планировали получить 3,31-дигидрокси-производное, однако продуктом реакции стало соединение **3** с этилиденовым фрагментом (выход 73%) (схема 1). Его образование может быть объяснено кислотнo-катализируемой дегидратацией восстановленного ацетильного фрагмента, образующегося в ре-

Схема 1



Реагенты и условия: *i*,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $140^\circ\text{C}$ , 5 ч;  
*ii*,  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ,  $\Delta$ , 4 ч, 10%  $\text{HCl}$ ; *iii*,  $\text{AcCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\Delta$ , 5 ч.

зультате обработки реакционной массы 10%-ным раствором  $\text{HCl}$ . ТСХ-анализ реакционной массы указывал на наличие одного продукта реакции, хотя ожидаемо образование изомерных алкенов. Известно, что *транс*-алкены более стабильны, чем *цис*-изомеры, и обычно выступают основным образующимся продуктом [18]. Соединение **3** под действием хлористого ацетила в ацетонитриле превратили в производное **4** с пятичленным циклом А, аналогичные превращения под действием кислотных катализаторов описаны ранее [19–21].

Структуры соединений **3** и **4** установлены с использованием двумерных корреляционных методик  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  COSY,  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY,  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HSQC и  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HMBC. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3** наблюдаются сигналы двойной связи:  $\text{CH}$ -группа при  $\delta_{\text{C}}$  117.04 м.д. и четвертичный углерод при  $\delta_{\text{C}}$  137.99 м.д., а также сигнал метильной группы при двойной связи при  $\delta_{\text{C}}$  12.67 м.д. Положение и ориентация этилиденового фрагмента относительно цикла Е были локализованы на основании HMBC, COSY и NOESY корреляций (рис. 1). В HMBC спектре с четвертичным сигналом при  $\delta_{\text{C}}$  137.99 м.д. коррелируют протоны

метильных групп в положении  $\text{C}^{30}$  и  $\text{C}^{32}$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.16 и 1.57 м.д.), а также метиновый протон  $\text{H}^{19}$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.50 м.д.) и метиленовый протон  $\text{H}_{\beta}^{22}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.07 м.д.). Наблюдаемая кватер-триплетная мультиплетность сигнала протона двойной связи при  $\delta_{\text{H}}$  5.35 м.д. обусловлена спин-спиновым взаимодействием с метильной группой ( $\delta_{\text{H}}$  1.57 м.д.) с характерной величиной  $^3J$  6.7 Гц и дальним взаимодействием с протонами  $\text{H}_{\alpha}^{22}$  и  $\text{H}_{\beta}^{22}$  ( $^4J$  2.9 Гц). В спектре NOESY наблюдаются кросс-пики между протоном двойной связи  $\text{H}^{31}$  и метильными протонами  $\text{H}^{30}$  ( $\delta_{\text{H}}$  5.35 и 1.16 м.д. соответственно), а также между протонами метильной группы при двойной связи  $\text{H}^{32}$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.57 м.д.) и метиленовыми протонами в положении  $\text{H}^{22}$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.07 и 1.88 м.д.), что однозначно указывает на *транс*-конфигурацию двойной связи.

Перестройка шестичленного цикла А в пятичленный с изопропильным заместителем в положении  $\text{C}^3$  подтверждена данными ЯМР  $^{13}\text{C}$ : две метиленовые группы при  $\delta_{\text{C}}$  26.52 ( $\text{C}^1$ ), 27.60 ( $\text{C}^2$ ) м.д., метиновая группа с  $\delta_{\text{C}}$  59.22 ( $\text{C}^3$ ) м.д., два четвертичных углерода с  $\delta_{\text{C}}$  42.82 ( $\text{C}^5$ ), 141.85 ( $\text{C}^2$ ) м.д. и сигналы изопропильной группы при  $\delta_{\text{C}}$  29.87

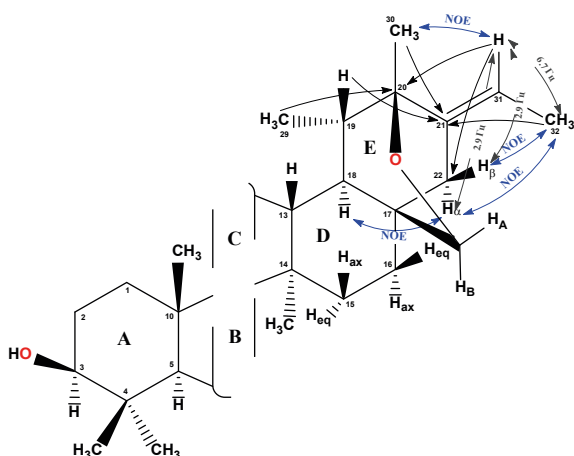


Рис. 1. Значимые HMBC, COSY и NOESY корреляции соединения 3

(C<sup>4</sup>), 22.94 (C<sup>23</sup>) и 23.13 (C<sup>24</sup>) м.д., для которых наблюдаются взаимодействия в спектрах HMBC и COSY (рис. 2). Локализация двойной связи в положении C<sup>9</sup>, C<sup>10</sup> проведена на основании HMBC кросс-пиков H<sub>eq</sub><sup>6</sup> (δ<sub>H</sub> 1.78 м.д.) и H<sup>25</sup> (δ<sub>H</sub> 0.82 м.д.) с четвертичным сигналом двойной связи при δ<sub>C</sub> 141.85 м.д., а также H<sub>ax</sub><sup>11</sup> (δ<sub>H</sub> 1.96 м.д.) и H<sup>26</sup> (δ<sub>H</sub> 1.11 м.д.) с сигналом C<sup>9</sup> при δ<sub>C</sub> 131.24 м.д. β-Положение изопропильной группы установлено на основании NOESY кросс-пика H<sup>4</sup> (δ<sub>H</sub> 1.58 м.д.) с метильной группой H<sup>25</sup> (δ<sub>H</sub> 0.82 м.д.), которая в свою очередь взаимодействует в спектре NOESY с метильной группой H<sup>26</sup> (δ<sub>H</sub> 1.11 м.д.).

**3β-Гидрокси-21-транс-этилиден-20β,28-эпокси-18α,19βH-урсан (3).** К раствору 0.53 г (1 ммоль) соединения 2 в 30 мл абсолютизированного ТГФ добавляли 0.11 г (3 ммоль) LiAlH<sub>4</sub> и кипятили с обратным холодильником 4 ч, затем добавляли 100 мл H<sub>2</sub>O и 10 мл HCl (10%). Продукт реакции экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×15 мл), органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×100 мл), сушили над CaCl<sub>2</sub>, растворитель упаривали в вакууме и хроматографировали на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (элюент петролейный эфир–этилацетат, 10:0→5:1). Выход 0.34 г (73%), R<sub>f</sub> 0.54, т.пл. 179–180°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +19° (с 0.025, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.70 д.д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5-6ax</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>5-6eq</sub> 2.4 Гц), 0.72 д (3H, H<sup>29</sup>, <sup>3</sup>J<sub>29-19</sub> 6.9 Гц), 0.77 с (3H, H<sup>24</sup>), 0.77 д.д.д (1H, H<sup>18</sup>, <sup>3</sup>J<sub>18-13</sub> 10.9, <sup>3</sup>J<sub>18-19</sub> 6.1, <sup>4</sup>J<sub>18-28A</sub> 1.5 Гц), 0.85 с (3H, H<sup>25</sup>), 0.91 с (3H, H<sup>27</sup>), 0.95 м (1H, H<sub>ax</sub><sup>1</sup>), 0.97 с (3H, H<sup>23</sup>), 0.99 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.03 д.д.д (1H, H<sub>eq</sub><sup>15</sup>, <sup>2</sup>J 13.7, <sup>3</sup>J<sub>15eq-16ax</sub> 4.5,

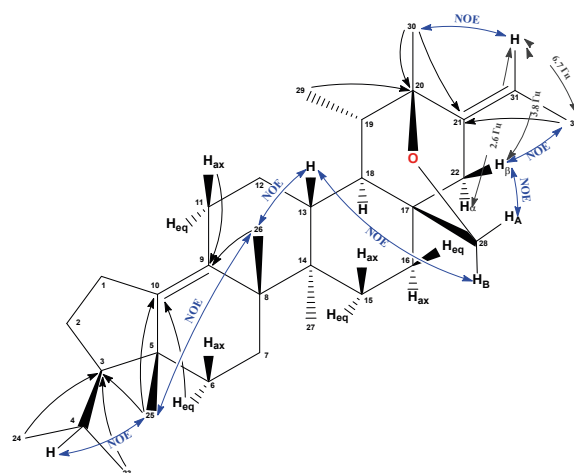


Рис. 2. Значимые HMBC, COSY и NOESY корреляции соединения 4

<sup>3</sup>J<sub>15eq-16eq</sub> 2.7 Гц), 1.00–1.08 м (1H, H<sub>ax</sub><sup>12</sup>), 1.16 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.16 д.д.д (1H, H<sub>eq</sub><sup>16</sup>, <sup>2</sup>J 13.9, <sup>3</sup>J<sub>16eq-15ax</sub> 4.1, <sup>3</sup>J<sub>16eq-15eq</sub> 2.7 Гц), 1.27 к.д (1H, H<sub>ax</sub><sup>11</sup>, <sup>2</sup>J 12.2, <sup>3</sup>J<sub>11ax-12ax</sub> 12.2, <sup>3</sup>J<sub>11ax-9</sub> 12.2, <sup>3</sup>J<sub>11ax-12eq</sub> 4.3 Гц), 1.34 д.д (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J<sub>9-11ax</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>9-11eq</sub> 2.4 Гц), 1.35–1.39 м (1H, H<sub>eq</sub><sup>7</sup>), 1.35–1.43 м (1H, H<sub>ax</sub><sup>7</sup>), 1.35–1.43 м (1H, H<sub>ax</sub><sup>6</sup>), 1.41 д.д.д (1H, H<sub>ax</sub><sup>16</sup>, <sup>2</sup>J 13.9, <sup>3</sup>J<sub>16ax-15ax</sub> 13.9, <sup>3</sup>J<sub>16ax-15eq</sub> 4.4 Гц), 1.47–1.53 м (1H, H<sup>19</sup>), 1.48–1.54 м (1H, H<sub>ax</sub><sup>15</sup>), 1.51–1.55 м (1H, H<sub>eq</sub><sup>6</sup>), 1.54–1.58 м (1H, H<sub>eq</sub><sup>11</sup>), 1.57 д (3H, H<sup>32</sup>, <sup>3</sup>J<sub>32-31</sub> 6.7 Гц), 1.58 к.д (1H, H<sub>ax</sub><sup>2</sup>, <sup>2</sup>J 11.5, <sup>3</sup>J<sub>2ax-3</sub> 11.5, <sup>3</sup>J<sub>2ax-1ax</sub> 11.5, <sup>3</sup>J<sub>2ax-1eq</sub> 4.5 Гц), 1.64 м (1H, H<sub>eq</sub><sup>2</sup>), 1.68 т.д (1H, H<sup>13</sup>, <sup>3</sup>J<sub>13-18</sub> 11.7, <sup>3</sup>J<sub>13-12ax</sub> 11.7, <sup>3</sup>J<sub>13-12eq</sub> 3.4 Гц), 1.72 м (1H, H<sub>eq</sub><sup>1</sup>), 1.71–1.75 м (1H, H<sub>eq</sub><sup>12</sup>), 1.88 д.т (1H, H<sub>ax</sub><sup>22</sup>, <sup>2</sup>J 16.8, <sup>3</sup>J<sub>22α-28B</sub> 2.9, <sup>4</sup>J<sub>22α-31</sub> 2.9 Гц), 2.07 д.д (1H, H<sub>β</sub><sup>22</sup>, <sup>2</sup>J 16.8, <sup>4</sup>J<sub>22β-31</sub> 2.9 Гц), 3.20 д.д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3-2ax</sub> 11.5, <sup>3</sup>J<sub>3-2eq</sub> 4.9 Гц), 3.24 д.д (1H, H<sub>A</sub><sup>28</sup>, <sup>2</sup>J 8.5, <sup>4</sup>J<sub>28A-18</sub> 1.5 Гц), 4.21 д.д (1H, H<sub>B</sub><sup>28</sup>, <sup>2</sup>J 8.5, <sup>4</sup>J<sub>28B-22α</sub> 2.9 Гц), 5.35 к.т (1H, H<sup>31</sup>, <sup>3</sup>J<sub>31-32</sub> 6.7, <sup>4</sup>J<sub>31-22α</sub> 2.9, <sup>4</sup>J<sub>31-22β</sub> 2.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.67 (C<sup>32</sup>), 14.31 (C<sup>27</sup>), 15.38 (C<sup>24</sup>), 15.77 (C<sup>26</sup>), 16.38 (C<sup>25</sup>), 18.26 (C<sup>6</sup>), 20.06 (C<sup>29</sup>), 20.75 (C<sup>3</sup>), 21.29 (C<sup>11</sup>), 25.72 (C<sup>12</sup>), 26.59 (C<sup>15</sup>), 27.42 (C<sup>2</sup>), 27.99 (C<sup>23</sup>), 29.90 (C<sup>16</sup>), 33.00 (C<sup>17</sup>), 33.96 (C<sup>7</sup>), 37.20 (C<sup>10</sup>), 38.86 (C<sup>1</sup>), 38.88 (C<sup>4</sup>), 39.80 (C<sup>13</sup>), 40.73 (C<sup>8</sup>), 40.96 (C<sup>22</sup>), 41.38 (C<sup>14</sup>), 42.99 (C<sup>19</sup>), 46.48 (C<sup>18</sup>), 50.80 (C<sup>9</sup>), 55.45 (C<sup>5</sup>), 68.89 (C<sup>28</sup>), 74.95 (C<sup>20</sup>), 78.97 (C<sup>3</sup>), 117.04 (C<sup>31</sup>), 137.99 (C<sup>21</sup>). Найдено, %: C 82.00; H 11.17. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 469.4 [M]<sup>+</sup>. C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 81.99; H 11.18. M 468.75.

**α-нео-5β-Метил-25-нор-9-ен-21-транс-этилиден-20β,28-эпокси-18α,19βH-урсан (4).** К рас-

твору 0.47 г (1 ммоль) соединения **3** в 15 мл осушенного  $\text{CH}_3\text{CN}$  прикапывали 1 мл свежеперегнанного  $\text{AsCl}_3$  и кипятили с обратным холодильником 5 ч. Смесь выливали в 100 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе, кристаллизовали из гексана. Выход 0.31 г (68%),  $R_f$  0.76, т.пл. 107–108°C,  $[\alpha]_D^{20} +88^\circ$  (с 0.025,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.73 д (3H,  $\text{H}^{29}$ ,  $^3J_{29-19}$  6.9 Гц), 0.80 с (3H,  $\text{H}^{27}$ ), 0.82 с (3H,  $\text{H}^{25}$ ), 0.82 д.д.д (1H,  $\text{H}^{18}$ ,  $^3J_{18-13}$  10.9,  $^3J_{18-19}$  6.1,  $^4J_{18-28A}$  1.5 Гц), 0.91 д (3H,  $\text{H}^{24}$ ,  $^3J_{24-4}$  6.8 Гц), 0.95 д (3H,  $\text{H}^{23}$ ,  $^3J_{23-4}$  6.8 Гц), 0.97–1.07 м (1H,  $\text{H}_{ax}^{12}$ ), 1.04–1.07 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 1.11 с (3H,  $\text{H}^{26}$ ), 1.17 с (3H,  $\text{H}^{30}$ ), 1.19 с (1H,  $\text{H}_{eq}^{16}$ ), 1.26–1.29 м (1H,  $\text{H}_{ax}^{6}$ ), 1.30–1.34 м (1H,  $\text{H}_{eq}^{15}$ ), 1.31–1.35 м (1H,  $\text{H}_{eq}^{7}$ ), 1.35–1.39 м (1H,  $\text{H}_A^2$ ), 1.39–1.45 м (1H,  $\text{H}_{ax}^{16}$ ), 1.41–1.47 м (1H,  $\text{H}_{ax}^{15}$ ), 1.53–1.58 м (1H,  $\text{H}^{19}$ ), 1.58 д (3H,  $\text{H}^{32}$ ,  $^3J_{32-31}$  6.7 Гц), 1.56–1.60 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 1.63–1.67 м (1H,  $\text{H}_{eq}^{12}$ ), 1.76–1.80 м (1H,  $\text{H}_{eq}^{6}$ ), 1.84 д.д.д (1H,  $\text{H}^{13}$ ,  $^3J_{13-18}$  11.9,  $^3J_{13-12ax}$  11.4,  $^3J_{13-12eq}$  3.4 Гц), 1.84–1.88 м (1H,  $\text{H}_B^2$ ), 1.87–1.93 м (1H,  $\text{H}_A^{22}$ ), 1.90–1.94 м (1H,  $\text{H}_{ax}^{7}$ ), 1.94–1.98 м (1H,  $\text{H}_{ax}^{11}$ ), 2.09 д.д (1H,  $\text{H}_B^{22}$ ,  $^2J$  16.7,  $^4J_{22\beta-31}$  2.6 Гц), 2.20–2.24 м (1H,  $\text{H}_A^1$ ), 2.25–2.29 м (1H,  $\text{H}_B^1$ ), 2.31–2.35 м (1H,  $\text{H}_{eq}^{11}$ ), 3.26 д.д (1H,  $\text{H}_A^{28}$ ,  $^2J$  8.5,  $^4J_{28A-18}$  1.5 Гц), 4.26 д.д (1H,  $\text{H}_B^{28}$ ,  $^2J$  8.5,  $^4J_{28B-22\alpha}$  2.9 Гц), 5.37 к.т (1H,  $\text{H}^{31}$ ,  $^3J_{31-32}$  6.7,  $^4J_{31-22\alpha}$  3.8,  $^4J_{31-22\beta}$  2.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.73 ( $\text{C}^{32}$ ), 16.39 ( $\text{C}^{27}$ ), 18.01 ( $\text{C}^{25}$ ), 20.09 ( $\text{C}^{29}$ ), 20.82 ( $\text{C}^{30}$ ), 22.94 ( $\text{C}^{23}$ ), 23.13 ( $\text{C}^{24}$ ), 25.61 ( $\text{C}^{12}$ ), 25.68 ( $\text{C}^{26}$ ), 26.46 ( $\text{C}^{11}$ ), 26.52 ( $\text{C}^1$ ), 27.32 ( $\text{C}^{15}$ ), 27.60 ( $\text{C}^2$ ), 29.50 ( $\text{C}^7$ ), 29.87 ( $\text{C}^4$ ), 30.02 ( $\text{C}^{16}$ ), 33.17 ( $\text{C}^{17}$ ), 37.38 ( $\text{C}^6$ ), 40.49 ( $\text{C}^8$ ), 40.98 ( $\text{C}^{22}$ ), 41.25 ( $\text{C}^{13}$ ), 41.68 ( $\text{C}^{14}$ ), 42.82 ( $\text{C}^5$ ), 43.02 ( $\text{C}^{19}$ ), 46.38 ( $\text{C}^{18}$ ), 59.22 ( $\text{C}^3$ ), 68.97 ( $\text{C}^{28}$ ), 75.02 ( $\text{C}^{20}$ ), 117.10 ( $\text{C}^{31}$ ), 131.24 ( $\text{C}^9$ ), 138.08 ( $\text{C}^{21}$ ), 141.85 ( $\text{C}^{10}$ ). Найдено, %: С 85.27; Н 11.18. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 451.3  $[M]^+$ .  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}$ . Вычислено, %: С 85.30; Н 11.21.  $M$  450.74.

Температуру плавления синтезированных соединений определяли на микростолике «Boetius». 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, 40:1. Вещества обнаруживали 10%-ным 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. Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XR. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 ( $^1\text{H}$ ) и 125.47 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС).

## ВЫВОДЫ

Из аллобетулина через стадию его превращения в 3 $\beta$ -ацетокси-21 $\beta$ -ацетил-20 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ -урсан с последующей кислотнo-катализируемой дегидратацией продукта восстановления ацетильного фрагмента синтезировали тритерпеноид с *транс*-этилиденовым заместителем в цикле E, который далее превратили в производное с пятичленным циклом A.

## БЛАГОДАРНОСТИ

ЯМР, масс-спектры записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта РФФИ (№ 19-33-60083) и темы Госзадания (№ АААА-А20-120012090029-0).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. *Хим. в интересах устойчив. развития*. **2005**, 1, 1–30.
2. Dehaen W., Mashentseva A. A., Seitembetov T.S. *Molecules*. **2011**, 16, 2443–2466. doi 10.3390/molecules16032443
3. Флехтер О.Б., Медведева Н.И., Карачурина Л.Т., Балтина Л.А., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстиков Г.А. *Хим.-фарм. ж.* **2005**, 39, 401–404. [Flekhter O.B., Medvedeva N.I., Karachurina L.T., Baltina L.A., Galin F.Z., Zarudii F.S., Tolstikov G.A. *Pharm.*

- Chem. J.* **2005**, 39, 401–404. doi 10.30906/0023-1134-2005-39-8-9-12
4. Бореко Е.И., Павлова Н.И., Савинова О.В., Флехтер О.Б., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. Пат. 7809 (**2005**). Респ. Беларусь.
5. Галайко Н.В., Толмачева И.А., Гришко В.В., Волкова Л.В., Перевозчикова Е.Н., Пестерева С.А. *Биоорг. Хим.* **2010**, 36, 556–562. [Galayko N.V., Tolmacheva I.A., Grishko V.V., Volkova L.V., Perevozchikova E.N., Pestereva S.A. *Russ J. Bioorg. Chem.* **2010**, 36, 516–521.] doi 10.1134/S1068162010040114
6. Khusnutdinova E.F., Kazakova O.B., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Suponitsky K.Yu., Meyers C.B., Prichard M.N. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 585–597. doi 10.1039/C8OB02624F
7. Хуснутдинова Э.Ф., Смирнова И.Е., Казакова О.Б. *ХПХ*. **2020**, 56, 465–471. [Khusnutdinova E.F., Smirnova I.E., Kazakova O.B. *Chem. Nat. Compd.* **2020**, 56, 465–471.] doi 10.1007/s10600-020-03064-5
8. Gein S.V., Grishko V.V., Baeva T.A., Tolmacheva I.A. *Int. J. Pharmacol.* **2013**, 9, 74–79. doi 10.3923/ijp.2013.74.79
9. Klinot J., Vystrčil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, 29, 516–530.
10. Казакова О.Б., Хуснутдинова Э.Ф., Толстиков Г.А., Супоницкий К.Ю. *Биоорг. Хим.* **2010**, 36, 552–555. [Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Tolstikov G.A., Suponitsky K.Yu. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, 36, 512–515.] doi 10.1134/S1068162010040102
11. Kazakova O.B., Giniyatullina G.V., Yamansarov E.Y., Tolstikov G.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4088–4090. doi 10.1016/j.bmcl.2010.05.083
12. Khusnutdinova E.F., Medvedeva N.I., Kazakov D.V., Kukovinets O.S., Lobov A.N., Suponitsky K.Y., Kazakova O.B. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 148–151. doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.086
13. Nazarov M.A., Tolmacheva I.A., Grishko V.V. *Arkivoc.* **2019**, vi, 267–276. doi 10.24820/ark.5550190.p011.035
14. Babaev M., Khusnutdinova E., Lobov A., Galimova Z., Petrova A., Rybalova T., Nguyen H.T.T., Meyers C., Prichard M., Kazakova O. *Nat. Prod. Res.* **2020**, 1–11. doi 10.1080/14786419.2020.1855159
15. Klinot J., Hovorkova N., Vystřil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1970**, 35, 1105–1119. doi 10.1002/chin.197025170
16. Klinotova E., Hovorkova N., Klinot J., Vystrčil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 38, 1179–1189. doi 10.1135/cccc19731179
17. Wang M., Li H., Liu W., Cao H., Hu X., Gao X., Xu F., Li Z., Hua H., Li D. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 189, 112087. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112087
18. Рэмсен Е.Н. *Начала современной химии*. Ред. В.И. Барановский, А.А. Белюстин, А.И. Ефимов, А.А. Потехин. Л.: Химия, **1985**, 645–648.
19. Li T. S., Wang J. X., Zheng X. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 23, 3957–3966. doi 10.1039/A806735J
20. Pakulski Z., Cmoch P., Korda A., Luboradzki R., Gwardiak K., Karczewski R. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1084–1095. doi 10.1021/acs.joc.0c02560
21. Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Lobov A.N., Medvedeva N.I., Spirikhin L.V. *Chem. Nat. Compd.* **2011**, 47, 579. doi 10.1007/s10600-011-9999-9

## Synthesis of Triterpenoid with an Ethylidene Fragment in the E Cycle from Allobetulin

Z. I. Galimova, M. S. Babaev, A. N. Lobov, and O. B. Kazakova\*

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

*\*e-mail: obf@anrb.ru*

Received February 18, 2021; revised March 11, 2021; accepted March 14, 2021

On the basis of 3 $\beta$ -acetoxy-21 $\beta$ -acetyl-20 $\beta$ ,28-epoxy-18 $\alpha$ ,19 $\beta$ H-ursan, synthesized from allobetulin, with further acid-catalyzed dehydration of the reduction product's acetyl group, a new derivative with a *trans*-ethylidene fragment in the E cycle was obtained, its structure was established on the basis of two-dimensional NMR techniques ( $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC).

**Keywords:** betulin, allobetulin, ursane type triterpenoids