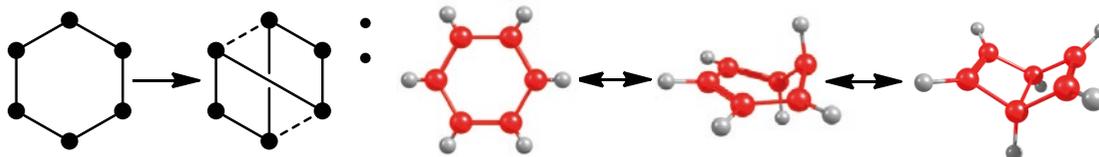


СОДЕРЖАНИЕ

Том 57, номер 2, 2021

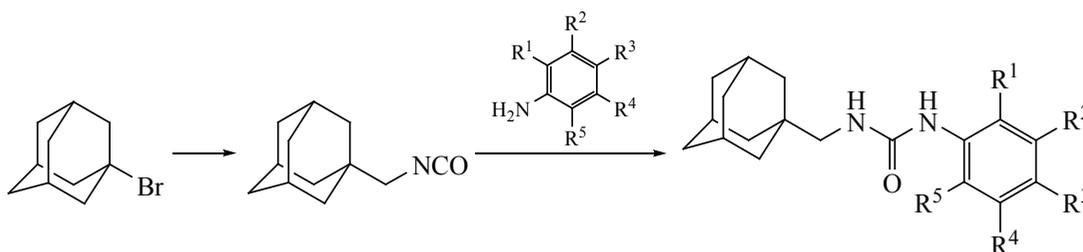
Моделирование возможных пространственных структур переходных состояний ароматических углеводородов
Родионова Е.В., Томилин О.Б., Фомина Л.В.

157



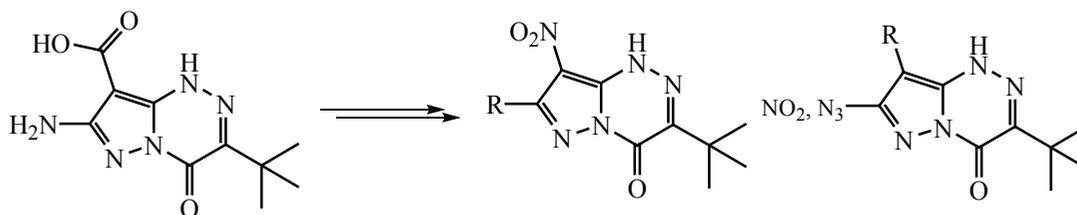
Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевин и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: VII. Синтез и свойства 1-[(адамantan-1-ил)метил]-3-(фтор, хлорфенил) мочевин
Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Кузнецов Я.П., Бурмистров В.В., Бутов Г.М.

167



Синтез 7,8-нитро(динитро)-3-тет-бутил-4-оксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов
Иванов С.М.

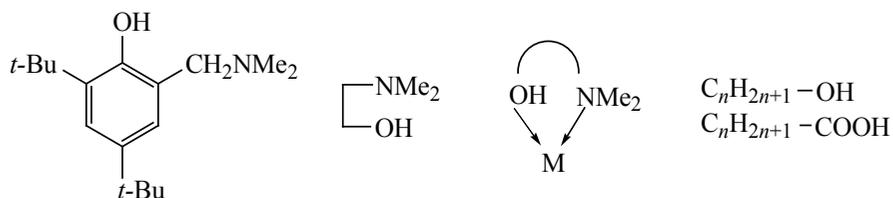
177



Пространственно-затрудненные фенолы в исследовании структурных эффекторов антибактериальной активности

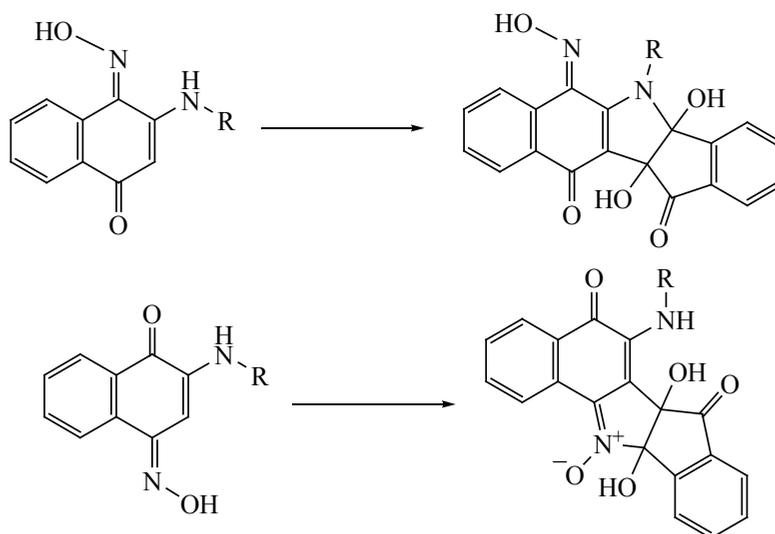
Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Комиссарова Н.Л., Рыжакова А.В.

188



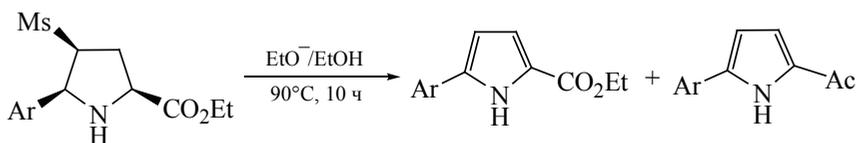
Реакции (4E)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов
и (4E)-2-[ариламино(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом
Горностаев Л.М., Руденко Д.С., Руковец Т.А., Фоминых О.И.,
Ромашкова Ю.Г., Гатилов Ю.В., Сильников В.Н.

194



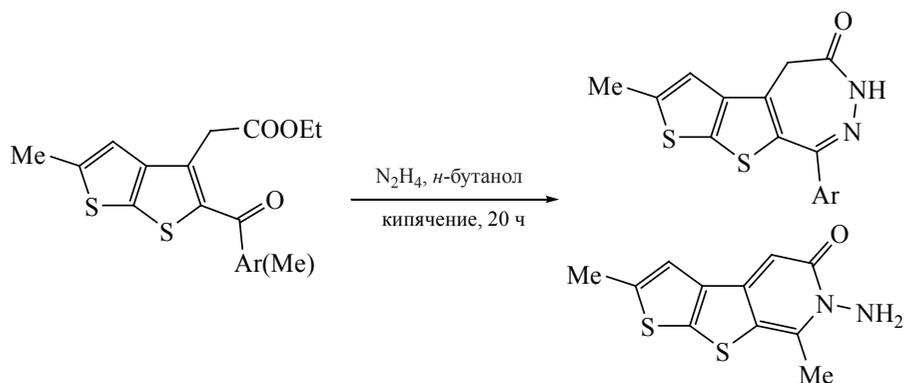
Получение и ароматизация этиловых эфиров *цис*-4-метилсульфонил-*цис*-5-арилпролинов.
Необычный синтез 5-арил-2-ацетилпирролов
Петров П.С., Калязин В.А., Сомов Н.В.

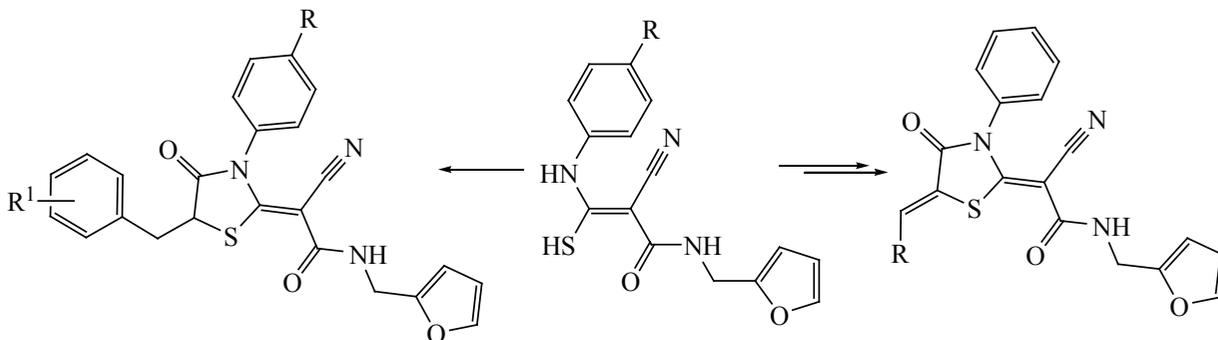
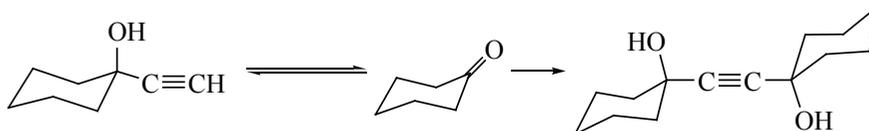
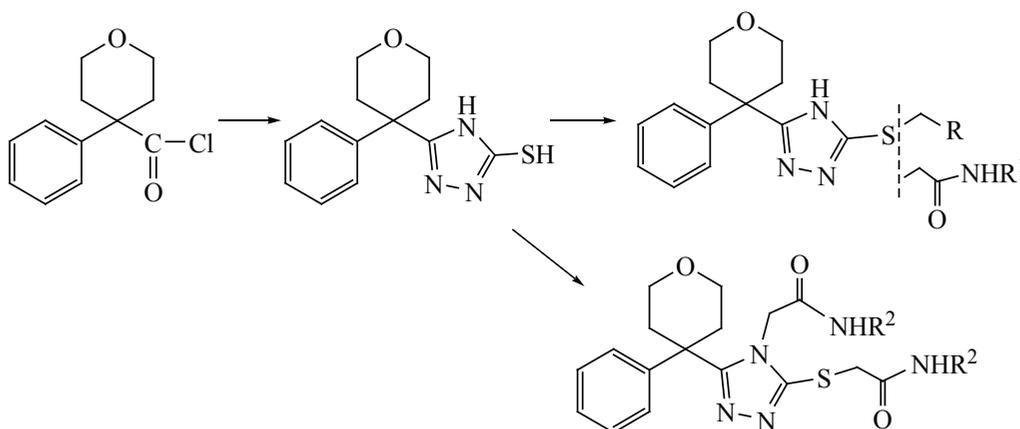
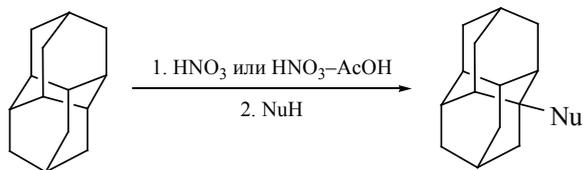
201



Конденсированные диазепины.
Синтез 2-метил-8-арил-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-d][1,2]дiazепин-5-онов
Муратов А.В., Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В.

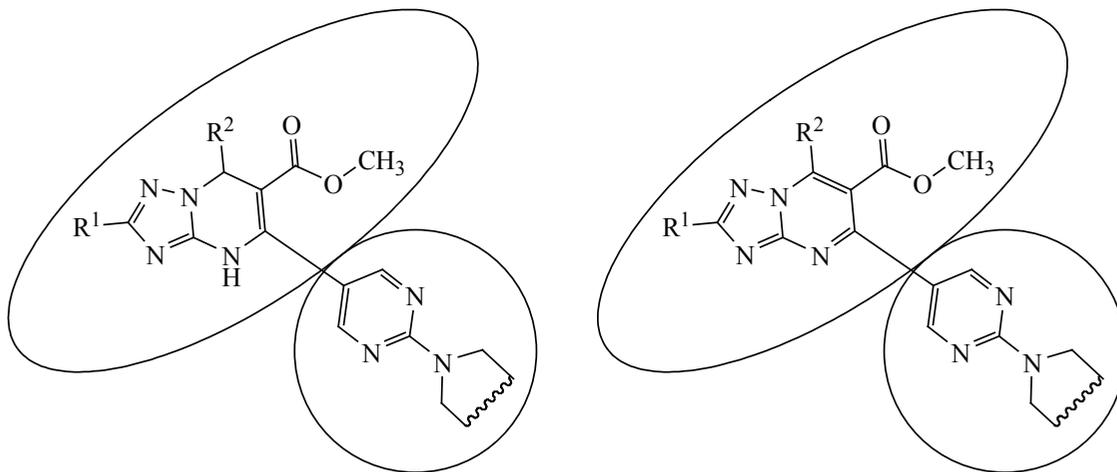
212





Трехкомпонентные конденсации 3-амино-1,2,4-триазолов, метиловых эфиров
 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот
 и ряда C₁ синтонов как удобный подход к пиримидин-5-ил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинам
 Потапов А.Ю., Поликарчук В.А., Папонов Б.В., Леденева И.В.,
 Столповская Н.В., Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С.

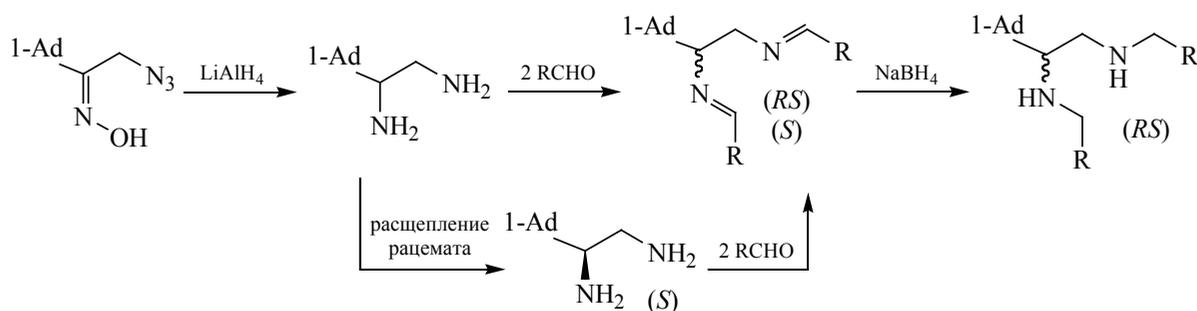
259



Синтез хиральных лигандов на основе 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина

Манькова П.А., Резников А.Н., Ширяев В.А., Баймуратов М.Р., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н.

268

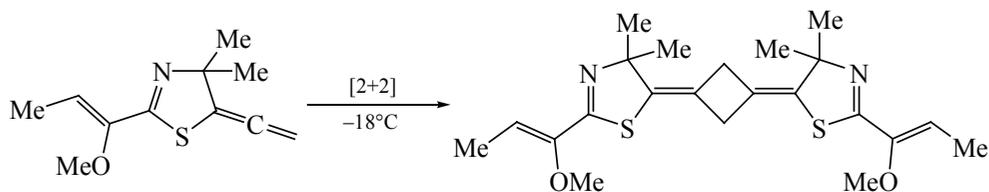


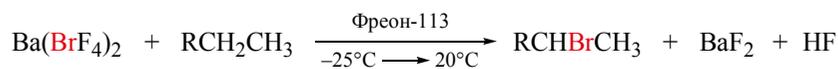
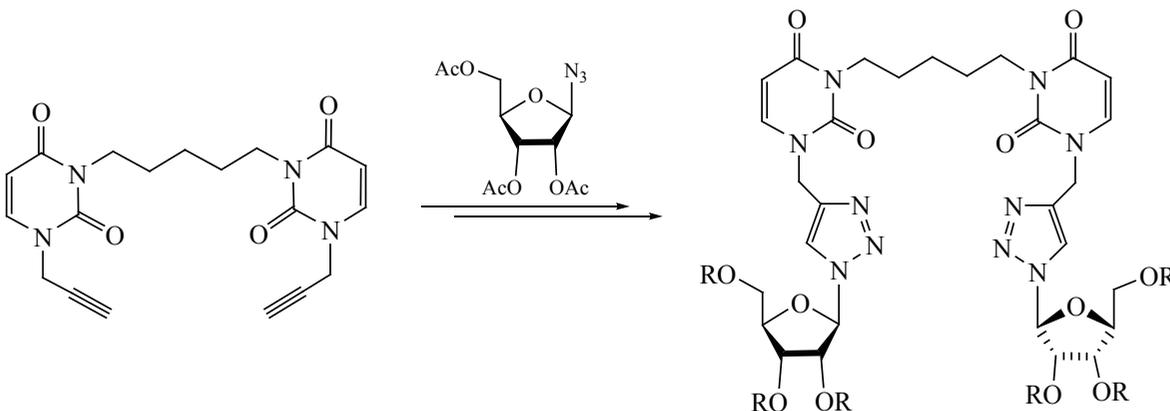
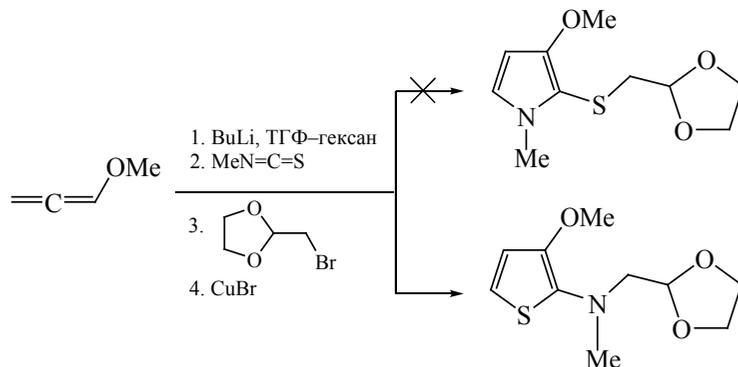
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Низкотемпературная хемо- и стереоселективная [2+2]-циклодимеризация 5-этилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазола:
 подход к уникальным производным 1,3-бис(метилен)циклобутана

Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А.

280





АВТОРЫ ВЫПУСКА

Агекян А.А. 230
Албанов А.И. 280
Албанов А.И. 285
Андреева О.В. 291
Арустамян Ж.С. 230
Аршад М. 250
Бажыкова К.Б. 239
Баймуратов М.Р. 268
Беленок М.Г. 291
Бурмистров В.В. 167
Бутов Г.М. 167
Вольева В.Б. 188
Гатиллов Ю.В. 194
Горишний В.Я. 250
Горностаев Л.М. 194
Данилов Д.В. 167
Дьяченко В.С. 167
Ересько А.Б. 212
Жерин И.И. 297
Заборская М.С. 219
Иванов С.М. 177
Ивлева Е.А. 219
Калязин В.А. 201
Катаев В.Е. 291

Климочкин Ю.Н. 219
Климочкин Ю.Н. 268
Комиссарова Н.Л. 188
Крыльский Д.В. 259
Кузнецов Я.П. 167
Леденева И.В. 259
Манькова П.А. 268
Маркарян Р.Э. 230
Матийчук В.С. 250
Мурадян Р.Е. 230
Муратов А.В. 212
Недоля Н.А. 280
Недоля Н.А. 285
Овсянникова М.Н. 188
Оствальд Р.В. 297
Паносян Г.А. 230
Папонов Б.В. 259
Петров П.С. 201
Поликарчук В.А. 259
Потапов А.Ю. 259
Резников А.Н. 268
Родионова Е.В. 157
Ромашкова Ю.Г. 194
Руденко Д.С. 194

Руковец Т.А. 194
Рыбаков В.Б. 268
Рыжакова А.В. 188
Сайфина Л.Ф. 291
Семенов В.Э. 291
Сильников В.Н. 194
Соболев В.И. 297
Сомов Н.В. 201
Столповская Н.В. 259
Тарасова О.А. 280
Тарасова О.А. 285
Толкунов В.С. 212
Толкунов С.В. 212
Томилин О.Б. 157
Трофимов Б.А. 280
Трофимов Б.А. 285
Тумаджян А.Е. 230
Филимонов В.Д. 297
Фомина Л.В. 157
Фоминых О.И. 194
Ширяев В.А. 268
Шихалиев Х.С. 259
Шушпанова Т.В. 297

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ СТРУКТУР ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

© 2021 г. Е. В. Родионова*, О. Б. Томилин, Л. В. Фомина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68

*e-mail: rodionova_j87@mail.ru

Поступила в редакцию 10.12.2020 г.

После доработки 17.12.2020 г.

Принята к публикации 19.12.2020 г.

Исходя из свойств сопряженной системы p -электронов, предложен метод прогнозирования возможных пространственных структур переходных состояний ароматических углеводородов при их скелетной углеродной трансформации. Существование прогнозируемых пространственных структур переходных состояний обуславливается стабилизирующим эффектом π -электронного сопряжения. Проверка предложенного метода прогнозирования возможных пространственных структур переходных состояний проведена методами DFT в приближении B3LYP/6-31G*, а также методом RHF в базисе 6-31G с учетом электронной корреляции на уровне MP4-SDTQ на примере молекул бензола и гексафторбензола. Показана устойчивость полученных результатов независимо от используемых методов расчета электронной структуры молекул. Найдено, что из всех предсказанных возможных пространственных структур одна соответствует основному состоянию, остальные – переходным состояниям. С использованием метода Гонсалеса–Шлегеля нахождения потенциальных барьеров построены схемы термической изомеризации бензола и гексафторбензола, которые соответствуют экспериментальным данным.

Ключевые слова: сопряжение, молекулярные графы, основное состояние, переходное состояние, потенциальный барьер, термическая изомеризация

DOI: 10.31857/S0514749221020014

ВВЕДЕНИЕ

Решение проблем целевого синтеза органических соединений определяется прогнозированием структуры соответствующего переходного состояния взаимодействующих веществ и условий его достижения. Возможность образования необходимого переходного состояния обуславливается не только внешними воздействиями на молекулу реагента, но также и способностью молекулярного остова реагента подвергаться необходимой пространственной трансформации.

В алифатических соединениях пространственная трансформация молекулярного остова связана, как правило, с возможностью реализации

конформационных вращений вокруг связи C–C, которая определяется совокупностью стерических взаимодействий. В ароматических соединениях устойчивость ароматических моно- и полициклов к пространственной трансформации усиливается имеющимся π -электронным сопряжением. В то же время экспериментальные данные по термическому воздействию на ароматические соединения в бескислородной атмосфере или вакууме свидетельствуют о реализации пространственной трансформации молекулярного остова [1]. Это означает, что ароматические соединения имеют ресурс к пространственной трансформации молекулярного остова и образованию структур переходного состояния. Однако образование структур

переходного состояния в этом случае явно будет обуславливаться свойствами сопряженной системы p -электронов.

Концепция электронного сопряжения, описывающая феномен проявления коллективных свойств системы взаимодействующих p -электронов в определенном потенциальном поле атомного (углеродного) остова молекулы, является одним из продуктивных теоретических положений современной органической химии. Наиболее концентрированно эффект сопряжения p -электронов выражен в концепции ароматичности, относящейся к классу моно- и полициклических углеводородных молекул при условии планарности углеродного остова. Вопросам ароматичности посвящено большое количество исследований, например, [2–4].

В современной концепции ароматичности, носящей название π -электронного сопряжения, отметим следующие ключевые положения [5]. Благодаря sp^2 -гибридизации 3 валентных электрона каждого атома углерода образуют 3 гибридные локализованные σ -связи с соседними атомами, располагающиеся в плоскости атомного остова (ХОУ). Четвертый валентный электрон занимает p_z -атомную орбиталь (p_z -АО), ориентированную по оси Z перпендикулярно к плоскости атомного остова молекулы. Такая ориентация p_z -АО обеспечивает максимальное взаимодействие соседних атомов при планарном углеродном остове и приводит к образованию сопряженной системы p -электронов, ортогональной имеющейся системе σ -электронов. Сопряженная система электронов обладает своей совокупностью связывающих и разрыхляющих молекулярных орбиталей (МО), энергии которых преимущественно располагаются в зоне энергий граничных орбиталей. Это обстоятельство дает основание связывать уникальные химические, физико-химические и физические свойства ароматических молекул только со свойствами ее сопряженной системы p_z -электронов.

Стабилизирующее влияние π -электронного сопряжения обусловлено структурой системы МО сопряженной системы. Образующаяся сопряженная электронная система благодаря ориентации p_z -АО имеет в качестве нижней связывающей МО безузловую одноэлектронную молекулярную волновую функцию. Увеличение энергии одноэлек-

тронных уровней сопряженной системы приводит к монотонному увеличению числа узлов L – числа инверсий знака в системе базисных p_z -АО, образующих МО сопряженной системы.

Таким образом, в реализации эффекта сопряжения ориентация p -атомных орбиталей в пространстве и пространственная геометрия атомного (углеродного) остова сопряженной молекулы являются взаимосвязанными. Однако, если для π -электронного сопряжения планарность углеродного остова (плоскость ХОУ) и фиксированная ориентация p -атомных орбиталей по оси Z являются необходимыми условиями для стабилизирующего эффекта сопряжения, то рассмотрение проблемы моделирования структур переходного состояния ароматических соединений предполагает исследование возможности проявления эффекта сопряжения p_z -электронов в условиях неплоского углеродного остова. Обсуждению возможности моделирования пространственных структур переходных состояний ароматических молекул, исходя из стабилизирующего эффекта сопряжения p -электронов, и посвящена настоящая статья.

МЕТОД МОДЕЛИРОВАНИЯ СТРУКТУРЫ ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Рассмотрим молекулярный граф, представляющий собой выпуклый n -многоугольник. Вершины этого графа имеют степень связанности 2. Обозначим величины связанности ребер элементами последовательности $\{a_i\}$. Если принять $a_i = 1$, то исходный молекулярный граф А (рис. 1) описывает σ -остов [N]-аннуленов общей формулы C_NH_N . При исследовании электронного строения [N]-аннуленов в рамках π -электронного приближения метода Хюккеля, имеющего топологическую природу, можно записать гамильтониан, используя два эмпирических параметра: кулоновский (α) и резонансный (β) интегралы, и вычислить одноэлектронные уровни энергии $\{\epsilon_i\}$ и соответствующие им пространственные молекулярные орбитали $\{\psi_i\}$. Одноэлектронные уровни энергии ϵ_i являются линейными функциями вида:

$$\epsilon_i = \alpha + x_i \beta,$$

где x_i – собственное значение соответствующего молекулярного графа.

Легко показать, что коэффициенты при всех степенях характеристического многочлена моле-

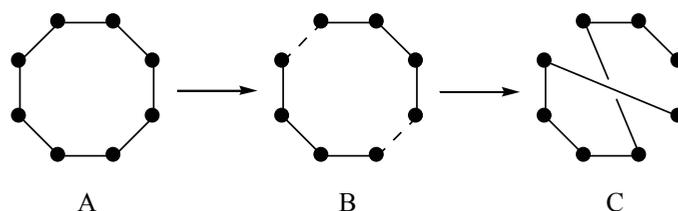


Рис. 1. Примеры изоспектральных графов

кулярного графа будут иметь величины a_i в четных степенях, а свободный член содержать произведение Πa_i . Такой вид характеристического многочлена предполагает, что создание нового молекулярного графа из исходного путем замены четного числа a_i на $-a_i$ не изменяет характеристический многочлен графа. Следовательно, исходный молекулярный граф и новый граф будут изоспектральными, то есть будут иметь тождественные последовательности собственных значений $\{x_i\}$, но различные наборы собственных функций. На рис. 1 показаны исходный молекулярный граф А и изоспектральный граф В. Соединим ребрами с положительными величинами связности образующиеся «висячие» вершины графа В, обеспечивая замкнутый изоспектральный граф С.

Отметим, что число изоспектральных графов, подобных графу С, определяется размерностью n -многоугольника, с одной стороны, и числом ребер, величина связности которых a_i заменяется на $-a_i$. Получаемые изоспектральные графы являются двухмерными сетями, поэтому соответствующие им пространственные структуры описывают σ -остовы циклических полиенов C_NH_N , имеющих трехмерное представление.

Так как изоспектральные графы для одного и того же $[N]$ -аннулена имеют тождественные последовательности собственных значений $\{x_i\}$, то энергетический π -электронный спектр и полная π -электронная энергия соответствующих пространственных изомеров также будут тождественны. В то же время нижние связывающие МО изомеров будут различными, причем их принципиальным отличием является наличие различного числа узлов L инверсии знака атомных волновых функций в базисном разложении МО сопряженной системы p -электронов. Число L равно числу изменений величины связности ребер молекулярного графа на отрицательную величину, поэтому в

изоспектральных графах из-за четного числа изменений величины связности ребер $L = 0, 2, 4, 6, \dots$

Отмеченное обстоятельство предполагает различную величину стабилизирующего эффекта сопряжения в соответствующих пространственных структурах при формальном сохранении ориентации p_z -атомных орбиталей.

С учетом вышеизложенного рассмотрим следующее гипотетическое утверждение. Так как пространственные структуры, порождаемые совокупностью изоспектральных графов для одного и того же $[N]$ -аннулена, не могут обладать одинаковой полной энергией, предположим, что благодаря стабилизирующему эффекту сопряжения p -электронов полная энергия построенных пространственных структур будет иметь характер стационарных точек на поверхности полной потенциальной энергии.

Проведем проверку предлагаемой гипотезы построения возможных пространственных структур на примере молекулы $[6]$ -аннулена – бензола и его гексафторзамещенного производного C_6F_6 . На рис. 2 представлены все возможные изоспектральные графы для молекулы бензола.

Расчеты электронной структуры построенных молекулярных систем проводили методом DFT в приближении B3LYP/6-31G*, а также методом RHF в базисе 6-31G с учетом электронной корреляции на уровне MP4-SDTQ из пакета прикладных программ Firefly [6]. Характер стационарных точек на поверхности потенциальной энергии определяли из анализа собственных значений оператора Гесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование найденной поверхности потенциальной энергии (ППЭ) показывает, что для всех пространственных структур, соответствующих

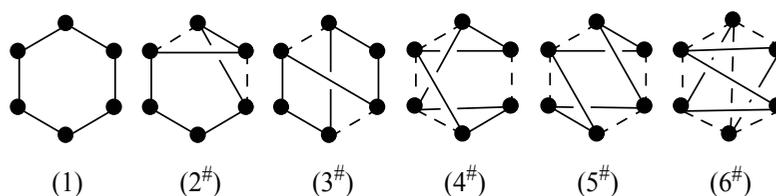


Рис. 2. Изоспектральные графы бензола

изоспектральным графам молекулы бензола, найдены стационарные точки, причем если для пространственной структуры графа (1) стационарная точка является глобальным минимумом (количество мнимых колебательных частот равно 0), то для пространственных структур графов (2[#])–(5[#]) – минимаксом (количество мнимых колебательных частот равно 1), то есть пространственные структуры, соответствующие графам (2[#])–(5[#]), являются возможными переходными состояниями. Для пространственной структуры, соответствующей графу (6[#]), стационарная точка на ППЭ не установлена. Это обстоятельство объясняется тем, что в этом случае $L = 6$, нижняя связывающая МО сопряженной системы p -электронов имеет 6 узлов инверсии знака в базисной системе p_z -АО. Собственно говоря, такая МО не является связывающей.

Исследование ППЭ гексафторбензола показывает аналогичные результаты и подтверждает возможность построения возможных пространственных структур переходных состояний ароматических молекул на основании анализа их изоспектральных графов.

Таким образом, показана справедливость утверждения о том, что в сопряженных [N]-аннуленах, удовлетворяющих правилу Хюккеля, возможно существование пространственных структур с различными уровнями эффекта сопряжения p -электронов. Число пространственных структур определяется из структуры молекулярного графа для системы с π -электронным сопряжением. Все пространственные структуры соответствуют стационарным точкам на ППЭ, причем только одна точка соответствует основному состоянию молекулы, все остальные – переходным состояниям.

Справедливость приведенного выше утверждения также подтверждается сходными результатами

полученными различными методами расчета электронной структуры молекул. Количественное сравнение полученных результатов показывает следующее. Во-первых, полные энергии E_{tot} всех рассмотренных пространственных структур, найденные различными методами, сохраняют следующую иерархию величин $E_{\text{tot}}(\text{DFT}) < E_{\text{tot}}(\text{RHF})$. Во-вторых, величина $\Delta E = |E_{\text{tot}}(\text{DFT}) - E_{\text{tot}}(\text{RHF})|$ лежит в интервале 2722.69–2811.96 кДж/моль. В-третьих, средняя величина ΔR (ср.) максимальных отклонений длин С–С связей в одних и тех же пространственных структурах, но найденных различными методами, равна 0.07 Å.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, длины связей R(C–C) в бензоле Ладенбурга составляют 1.51 и 1.56 Å [7]. Сопоставление длин связей в бензоле Ладенбурга, полученных различными методами, показывает, что наилучшее соответствие структурных параметров имеющимся экспериментальным данным [7] показывает метод DFT/V3LYP/6-31G* (1.52 и 1.56 Å). Поэтому дальнейшее обсуждение скелетных трансформаций молекулы бензола и гексафторбензола будем проводить на основе результатов метода DFT/V3LYP/6-31G*.

Знание пространственной структуры переходного состояния однозначно определяет дальнейшую эволюцию молекулы при достижении конечного продукта реакции. Поэтому прямой экспериментальной проверкой предлагаемого метода построения возможных пространственных структур переходного состояния [N]-аннулена может являться исследование профилей потенциальной энергии его термической изомеризации. Из литературы известно, что для [6]-аннулена экспериментально найдены и охарактеризованы следующие изомеры: трицикло[3.1.0.0^{2,6}]гекс-3-ен (бензвален) (2) [8–10]; бицикло[2.2.0]гекса-2,5-диен (3) (бензол Дьюара) [11]; тетрацикло[2.2.0.0^{2,6}.0^{3,5}]гексан (призман) (5) [12]; 1-(циклопроп-2-енил)-

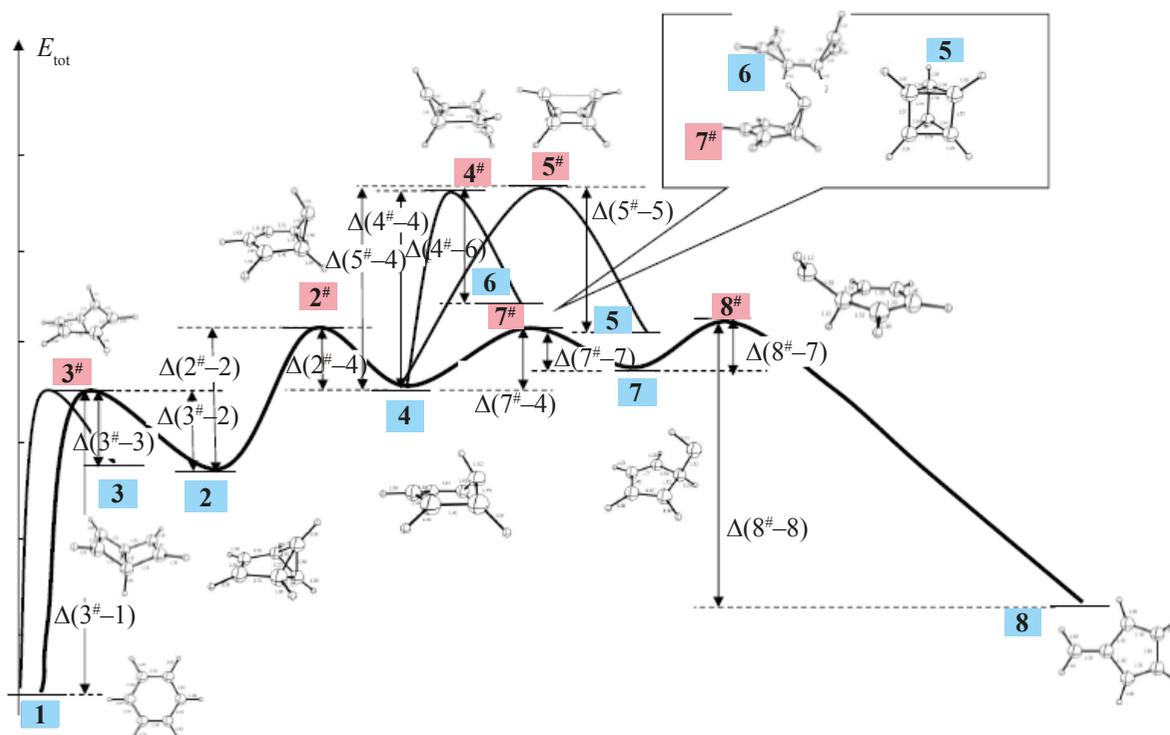


Рис. 3. Пути возможных скелетных трансформаций [6]-аннулена

циклопроп-2-ен (6) [13, 14]. Бензол Балабана – тетрацикло[2.2.0.0^{2,5}.0^{3,6}]гексан (6[#]) не синтезирован в индивидуальном виде [15, 16].

На рис. 3 на основании предлагаемого метода построения пространственных структур переходных состояний приведены пути возможных скелетных трансформаций [6]-аннулена, которые могут осуществляться под действием температуры в бескислородной атмосфере или вакууме. Пространственные структуры, обозначенные синим цветом, соответствуют локальным минимумам на ППЭ (количество мнимых колебательных частот равно 0), пространственные структуры, обозначенные розовым цветом, – точкам минимакса на ППЭ (количество мнимых колебательных частот равно 1).

Скелетные трансформации гексафторзамещенного [6]-аннулена C₆F₆ осуществляются в соответствии со схемой, установленной для молекулы бензола (рис. 3). Однако имеются некоторые отличия в величинах потенциальных барьеров соответствующих реакций $\Delta(n^{\#}-1)$.

В табл. 1 приведены найденные величины потенциальных барьеров при скелетной трансформации бензола и гексафторбензола.

Для подтверждения достоверности найденных пространственных структур переходных состояний использовали расчет внутренней координаты реакции IRC (intrinsic reaction coordinate). Поиск IRC осуществляли методом Гонсалеса–Шлегеля в рамках DFT B3LYP/6-31G* [17]. Процедура поиска IRC предполагает расчет полной энергии по координате реакции в прямом и обратном направлениях от седловой точки.

Отметим, что изменение величин $\Delta(n^{\#}-1)$ соответствует увеличению числа узлов L в нижней сопряженной системе электронов [6]-аннулена: для бензола при $L = 2$ величина $\Delta(n^{\#}-1)$ принимает значения 452.38 и 527.47 кДж/моль, для $L = 4$ – 694.72 и 716.51 кДж/моль. Для гексафторбензола при $L = 2$ величина $\Delta(n^{\#}-1)$ принимает значения 395.15 и 485.99 кДж/моль, для $L = 4$ – значения 498.07 и 645.36 кДж/моль. Можно отметить, что потенциальные барьеры, не превышающие, как правило, 208.21 кДж/моль, подтверждаются методом Гонсалеса–Шлегеля. По-видимому, из-за больших значений $\Delta(n^{\#}-1)$ алгоритм процедуры поиска IRC не связывает возможные переходные состояния с бензолом.

Таблица 1. Величины потенциальных барьеров $\Delta(n^{\#}-m)$ скелетной трансформации бензола и гексафторбензола в соответствии с рис. 3 (DFT B3LYP/6-31G)

Соединение	Энергия $\Delta(n^{\#}-m)$, кДж/моль					
	$\Delta(2^{\#}-1)$	$\Delta(2^{\#}-2)^a$	$\Delta(2^{\#}-4)^a$	$\Delta(3^{\#}-1)$	$\Delta(3^{\#}-2)$	$\Delta(3^{\#}-3)$
C_6H_6	527.47	187.99	76.67	452.38	112.90	99.51
C_6F_6	485.99	101.87	132.33	395.15	11.03	114.47
	$\Delta(4^{\#}-1)$	$\Delta(4^{\#}-2)$	$\Delta(4^{\#}-4)$	$\Delta(4^{\#}-6)^a$	$\Delta(5^{\#}-1)$	$\Delta(5^{\#}-2)$
C_6H_6	694.72	355.24	243.91	156.75	716.51	377.03
C_6F_6	498.07	113.95	144.41	8.66	645.36	261.24
	$\Delta(5^{\#}-4)$	$\Delta(5^{\#}-5)^a$	$\Delta(7^{\#}-4)$	$\Delta(7^{\#}-7)^a$	$\Delta(8^{\#}-7)^a$	$\Delta(8^{\#}-8)^a$
C_6H_6	265.71	208.21	58.02	17.85	33.34	373.88
C_6F_6	291.70	96.36	123.40	56.71	47.79	363.64

^a $\Delta(n^{\#}-m)$ – пути скелетных трансформаций [6]-аннулена, подтвержденные методом Гонсалеса–Шлегеля

Представленные в табл. 1 данные демонстрируют удивительный результат, а именно свидетельствуют о том, что изомеры бензола не могут быть получены из бензола термической изомеризацией. Величины потенциальных барьеров $\Delta(n^{\#}-1)$ изомеризации бензола для всех прогнозируемых переходных состояний достаточно велики и изменяются в интервале 452.38–716.51 кДж/моль. Этот факт однозначно подтверждается экспериментальными данными [1]. Известно, что термическая изомеризация C_6H_6 не продуцирует получение известных изомеров бензола. Только при температуре 400°C вакуумный термолиз гексазамещенного бензола $C_6(C_2F_6)_6$ приводит к получению соответствующего бензола Дьюара [18]. Отметим, что величина потенциального барьера $\Delta(3^{\#}-1)$ изомеризации бензола в бензол Дьюара является минимальной среди найденных потенциальных барьеров $\Delta(n^{\#}-1)$.

Некоторое уменьшение потенциальных барьеров реакций найдено для термической изомеризации гексафторбензола (393.15–645.35 кДж/моль). Однако оно не является принципиально значимым, чтобы обеспечить условия для практической реализации указанных процессов. Тем не менее уменьшение величины потенциального барьера $\Delta(3^{\#}-1)$ для гексафторбензола по сравнению с бензолом указывает на принципиальную возможность процесса термической изомеризации гексазамещенных бензолов в бензолы Дьюара при наличии подходящих заместителей.

Предлагаемый метод прогнозирования пространственных структур переходных состояний позволяет построить совокупность реакций термической изомеризации бензола и гексафторбензола, которые соответствуют экспериментальным данным.

Полученные результаты могут иметь еще одну интересную интерпретацию. Как отмечается [1], все синтезированные изомеры бензола являются крайне нестабильными к воздействию температуры, превращаясь, в основном, в бензол, за исключением фульвена. В табл. 2 представлены величины потенциальных барьеров скелетной трансформации изомеров [6]-аннулена в бензол. Как видно из данных табл. 2, величины потенциальных барьеров скелетной трансформации изомеров [6]-аннулена в бензол относительно невелики и достигают своего максимального значения $\Delta(5^{\#}-5) = 208.21$ кДж/моль. Все гексафторзамещенные изомеры, кроме бензола Дьюара, характеризуются еще меньшей стабильностью, чем [6]-аннулен. Причем в ряду гексазамещенных бициклопропена, бензвалена, призмана и бензола Дьюара термическая устойчивость растет. Этот результат согласуется с представленными в табл. 2 данными кинетических исследований реакций ароматизации гексазамещенных бензвалена, призмана и бензола Дьюара $C_6(CF_3)_6$ [19].

В то же время замещенные изомеры бензола Дьюара $C_6(X)_6$, где $X = F, CH_3, CF_3$, термически

Таблица 2. Сопоставление величин потенциальных барьеров реакций ароматизации изомеров бензола и гексафторбензола общей формулы $C_6(CF_3)_6$

Изомер	Величина потенциального барьера реакции, ΔE , кДж/моль		Период полупревращения $\tau_{1/2}$, ч, при $t = 170^\circ C$ [19]
	C_6H_6	C_6F_6	$C_6(CF_3)_6$
Бензол Дьюара	99.51	114.47	135
Призман	208.21	96.36	$9 < \tau_{1/2} < 135$
Бензвален	112.90	11.03	9
Бициклопропенил	156.75	8.66	–

более стабильны по сравнению с незамещенным бензолом Дьюара. Известно, что период полупревращения ($\tau_{1/2}$) реакции термической ароматизации гексазамещенного бензола Дьюара $C_6(CF_3)_6$ составляет 135 ч при температуре $170^\circ C$ [19]. Реакция ароматизации гексаметилбензола Дьюара $C_6(CH_3)_6$ при температуре $120^\circ C$ характеризуется периодом полупревращения в 105 ч [1]. Тогда как в аналогичной реакции с участием незамещенного бензола Дьюара период полупревращения составляет всего 48 ч при комнатной температуре. Сопоставляя представленные выше кинетические данные реакций ароматизации гексазамещенных бензолов Дьюара $C_6(X)_6$, где $X = H, CH_3, CF_3$, можно сделать вывод о возрастании термической стабильности рассмотренных соединений в указанном ряду заместителей. Этот факт, возможно, объясняется увеличением стерических напряжений при скелетной трансформации в ароматических системах, содержащих более объемные заместители.

Отмеченная большая устойчивость замещенных бензолов Дьюара открывает возможности для их синтетического и прикладного применения. Например, фотохимическое превращение замещенного бензола Дьюара в замещенный бензол находит свое применение в фотонике и голографии [20, 21]. Кроме того, количественное превращение замещенного бензола Дьюара в замещенный бензол в мягких условиях является перспективным для получения труднодоступных в классическом органическом синтезе производных бензола [22].

Отметим, что термическая изомеризация изомеров бензола существенно связана с существованием найденного основного состояния изомера **4**.

При отсутствии изомера **4** образование изомеров **5** и **6** из бензвалена **2** было бы невозможным, так как величины $\Delta(5^\#-2) = 377.03$ кДж/моль и $\Delta(4^\#-2) = 355.24$ кДж/моль превышают потенциальный барьер $\Delta(3^\#-2) = 112.90$ кДж/моль термической изомеризации бензвалена в бензол. Существование изомера **4**, образующегося из бензвалена при величине потенциального барьера $\Delta(2^\#-2) = 187.99$ кДж/моль, обеспечивает более мягкие условия дальнейшей термической изомеризации в изомеры **5** и **6** [$\Delta(5^\#-4) = 265.71$ кДж/моль и $\Delta(4^\#-4) = 243.91$ кДж/моль].

Косвенными подтверждениями существования изомера **4** является регистрация методом ЯМР [18, 23] образования бензвалена при термической изомеризации призмана, а также трехступенчатый механизм термической изомеризации изомера **5** в бензол через образование промежуточного призмана [24]. Сходная структура показана [25] при теоретическом исследовании термической изомеризации замещенного бензола Дьюара.

Интересно отметить, что образование промежуточного изомера **4** открывает возможность термической изомеризации бензвалена в фульвен **8** через переходные состояния **7[#]**, **8[#]** с потенциальными барьерами, величина которых не превышает $\Delta(2^\#-2) = 187.99$ кДж/моль.

Отметим, что представленные на рис. 3 пути термической изомеризации бензола и его изомеров запрещены по симметрии, однако, как отмечалось [1], имеющиеся экспериментальные данные подтверждают протекание таких процессов. На основании полученных результатов можно утверждать, что предложенный метод нахождения про-

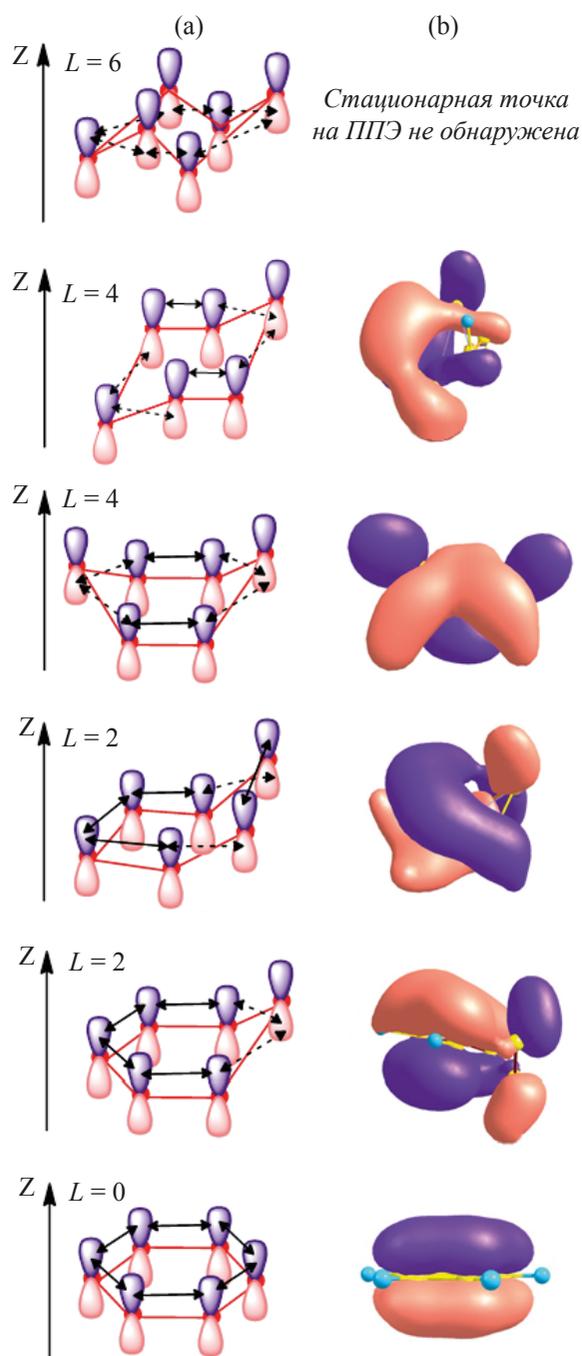


Рис. 4. Схемы трансформации исходной нижней связывающей МО сопряженной системы для пространственных структур (a) [6]-аннулена; (b) структуры нижней связывающей МО, найденные из расчетов

пространственных структур переходных состояний, исходя из свойств сопряженной системы p -электронов в [6]-аннулене, позволяет построить и обосновать схему термической изомеризации бензола и его изомеров, не противоречащую имеющимся экспериментальным данным. В связи с этим заме-

тим, что предложенный метод определения пространственных структур основного и переходных состояний [N]-аннуленов открывает новый путь прогнозирования и интерпретации продуктов термической изомеризации. Так, например, для [8]-аннулена существует 96 изоспектральных графов, поэтому спектр продуктов термической изомеризации достаточно многообразен [26].

Возвращаясь к вопросу трансформации сопряженной системы p -электронов в молекулярных системах, соответствующей изоспектральным графам, отметим, что предложенный метод прогнозирования пространственных структур возможных переходных состояний основывается на всех возможных разбиениях внутри молекулы исходной сопряженной системы электронов на подсистемы различной протяженности. Суммарный стабилизирующий эффект совокупности образовавшихся сопряженных подсистем меньше, чем стабилизирующий эффект исходной сопряженной системы. Однако он оказывается достаточным, чтобы реализовалось то или иное переходное состояние. Качественно стабилизирующий эффект при трансформации сопряженной системы p -электронов может быть охарактеризован числом узлов инверсии знака базисных атомных волновых функций в нижней связывающей МО сопряженной системы на основании предположения о сохранении ориентации p_z -АО.

На рис. 4 представлены схемы трансформации исходной нижней связывающей МО для всех найденных пространственных структур [6]-аннулена. Из рис. 4 видно, что при сохранении ориентации p_z -АО образование трехмерных пространственных структур приводит к появлению отрицательных интегралов перекрывания между соседними атомами. Это обстоятельство можно объяснить появлением узла инверсии знака базисных атомных волновых функций в нижней связывающей МО сопряженной системы p -электронов.

Установленная реальность существования изомеров [N]-аннуленов с сопряженными подсистемами p -электронов различной протяженности может существенно расширить поле поиска лигандов в металлоорганических комплексах в том случае, если имеются благоприятные электронные и геометрические факторы взаимодействия сопряжен-

ной подсистемы лиганда и центрального атома. Примером является синтез (η^6 -гексаметилбензол)-(η^4 -гексаметилбензол)рутения(0), один из лигандов которого, как следует из рентгеноструктурных данных, представляет собой, исходя из длин C–C связей гексагона, структуру, промежуточную между бензолом Дьюара и переходным состоянием $3^\#$ [27]. Сообщается [28] о синтезе многочисленных комплексов гексаметилбензола Дьюара с хлоридами и карбонилами переходных металлов $M(C_6H_6)$, где $M = PdCl_2, PtCl_2, Cr(CO)_4, Mo(CO)_4, W(CO)_4, Rh(CO)_4$.

ВЫВОДЫ

Предложенный метод определения пространственных структур основного и переходных состояний [N]-аннуленов, основанный на нахождении возможных разбиений исходной сопряженной системы p -электронов на сопряженные подсистемы различной протяженности с различными стабилизационными эффектами сопряжения, открывает новые подходы к молекулярному дизайну востребованных органических соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scott L.T., Jones M. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 181–203. doi 10.1021/cr60276a004
2. Minkin V.I., Glukhovtsev M.N., Simkin B.Y. *Aromaticity and Antiaromaticity: Electronic and Structural Aspects*. N.Y.: Wiley, Intersci. Publ. **1994**, 6–89.
3. Сураński М.К. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773–3811. doi 10.1021/cr0300845
4. Горелик М.В. *Усп. хим.* **1990**, *59*, 197–228. [Gorelik M.V. *Russ. Chem. Rev.* **1990**, *59*, 197–228.] doi 10.1070/RC1990v059n02ABEH003514
5. Krygowski T.M., Szatyłowicz H., Stasyuk O.A., Dominikowska J., Palusiak M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6383–6422. doi 10.1021/cr400252h
6. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347–1363. doi 10.1002/jcc.540141112
7. Gleiter R., Treptow B., Irgartinger H., Oeser T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2787–2791. doi 10.1021/jo00089a024
8. Katz T.J., Roth R.J., Acton N., Carnahan E.J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7663–7664. doi 10.1021/jo990883g
9. Kaplan L., Willzbach K.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3291–3292. doi 10.1021/ja01014a086
10. Willzbach K.E., Ritscher J.S., Kaplan L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1031–1032. doi 10.1021/ja00980a053
11. Tamelen E. v E., Pappas S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3297–3288. doi 10.1021/ja00903a056
12. Katz T.J., Acton N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2738–2739. doi 10.1021/ja00789a084
13. Billups W.E., Haley M.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 1711–1712. doi 10.1002/ange.19891011233
14. Billups W., Haley M., Boese R., Bläser D. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 10693–10700. doi 10.1016/S0040-4020(01)89261-9
15. Balaban A.T., Simon Z. *Rev. Roum. Chim.* **1965**, *10*, 1059–1092.
16. Balaban A.T. *Polycyclic Arom. Comp.* **2004**, *24*, 83–89. doi 10.1080/10406630490424124
17. Gonzalez C., Schlegel H.B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527. doi 10.1021/j100377a021
18. Oth J.F.M. *Recl. Trav. Chim. Payes-Bas.* **1968**, *87*, 1185–1195. doi 10.1002/recl.19680871012
19. Barlow M.J., Haszeldine R.N., Hubbard R. *J. Chem. Soc. (C)*. **1970**, 1232–1237. doi 10.1039/j39700001232
20. Breslow R., Gal P., Chang H.W., Altman L.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5139–5144. doi 10.1021/ja00950a028
21. Dracinsky M., Castano O., Kotora M., Bour P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 576–581. doi 10.1021/jo902065n
22. Garavelli M., Bernardi F., Cembran A., Castano O., Frutos L.M., Merchan M., Olivucci M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13770–13789. doi 10.1021/ja020741v
23. Huttner G., Lange S., Fischer E.O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 556–557. doi 10.1002/anie.197105561
24. Kang J.W., Moseley K., Maitlis P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5970–5977. doi 10.1021/ja01050a008
25. Ferrar L., Mis M., Robello D.R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4130–4133. doi 10.1016/j.tetlet.2008.04.120
26. Gillmore J.G., Neiser J.D., McManus K.A., Roh Y., Dombrowski G.W., Brown T.G., Dinnocenzo P., Farid S., Robello D.R. *Macromolecules.* **2005**, *38*, 7684–7694. doi 10.1021/ma050348k
27. Khan A., Stucky G.D., Hawker C.J. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 3937–3941. doi 10.1002/adma.200800776
28. Marsella M.J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 944–951. doi 10.1021/ar010090s

Modeling (Prediction) the Structure of Possible Transition States of Aromatic Hydrocarbones

E. V. Rodionova*, O. B. Tomilin, and L. V. Fomina

National Research Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya, 68, Saransk, 430005 Russia

**e-mail: rodionova_j87@mail.ru*

Received December 10, 2020; revised December 17, 2020; accepted December 19, 2020

Based on the conjugate p-electron system properties, a method is proposed for predicting possible spatial structures of aromatic hydrocarbons during their skeletal carbon transformation. The existence of the predicted spatial structures is caused by the stabilizing effect of the π -electron conjugation. The proposed method for predicting possible spatial structures was verified by DFT B3LYP/6-31G*, as well as by the RHF 6-31G basis, taking into account the electron correlation at the MR4-SDTQ on the example of benzene and hexafluorobenzene molecules. The stability of the results of the proposed method is shown regardless of the methods used for calculating the electronic structure of molecules. It is found that of all the predicted possible spatial structures, one corresponds to the ground state, and the others to transition States. Using the Gonzales-Schlegel method for finding potential barriers, schemes of thermal isomerization of benzene and hexafluorobenzene are constructed that correspond to experimental data.

Keywords: conjugation, molecular graphs, ground state, transition state, potential barrier, thermal isomerization

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: VII.¹ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1-[(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-МЕТИЛ]-3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ) МОЧЕВИН

© 2021 г. Д. В. Данилов^a, В. С. Дьяченко^{a, b}, Я. П. Кузнецов^a,
В. В. Бурмистров^{a, b}, Г. М. Бутов^{a, b, *}

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

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

*e-mail: butov@volpi.ru

Поступила в редакцию 22.10.2020 г.

После доработки 29.10.2020 г.

Принята к публикации 30.10.2020 г.

Реакцией 1-(изоцианатометил)адамантана с галогензамещенными анилинами синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочеви́н, содержащих липофильную адамантановую структуру, удаленную от уреидной группы на метиленовый мостик. Выходы целевых продуктов составили до 92%. Синтезированные мочевины являются мишень-ориентированными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH).

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, мочеви́на, галогенсодержащие анилины, растворимая эпоксидгидролаза

DOI: 10.31857/S0514749221020026

ВВЕДЕНИЕ

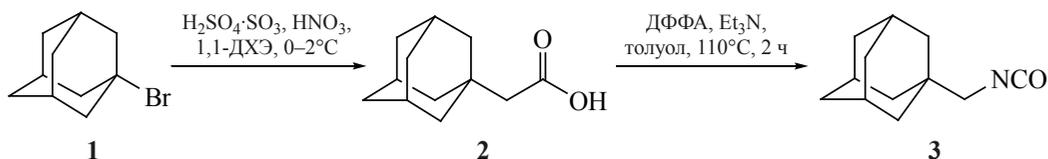
В литературе описан широкий спектр биологической активности соединений, содержащих в своей структуре уреидные фрагменты. Например, этил-2-(4-*R*-1,4-дiazепан-1-карбоксамидо)бензоаты являются потенциальными противовирусными препаратами в отношении РНК-вирусов, таких как SARS-CoV, ВИЧ-1 и ОРВИ [2]. Такие соединения, как 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(4-фенилбутан-2-ил)мочеви́на, содержащие в своей структуре галогенсодержащие производные бензола, проявляют активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридендера) –

бактерии, относящейся к классу клебсиелл, штаммы которых бывают полностью резистентными к антибактериальным препаратам, а также в отношении возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* [3].

В продолжение работ по синтезу ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH, E.C. 3.3.2.10) – фермента арахидонового каскада [4–7], участвующего в метаболизме эпоксижирных кислот до вицинальных диолов, проведена целенаправленная модификация липофильной части молекул ингибиторов. В предыдущих работах нами показано, что отдаление адамантильного фрагмента от уреидной (или тиоуреидной) группы на метиленовый мостик приводит к повышению ингиби-

¹ Сообщение VI см. [1].

Схема 1



рующей активности в отношении sEH в 2–4 раза, а также положительно влияет на водорастворимость [8–10].

Выбор структуры исходных соединений обусловлен наличием ароматического фрагмента, участвующего в гидрофобных взаимодействиях с мишенью, а также наличием атомов фтора и хлора, являющихся акцепторами водородных связей. Наличие таких групп может вызвать дополнительные связывания в активном центре фермента, повышая ингибирующую активность, а также повлиять на водорастворимость и температуру плавления полученных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известный синтез 1-(изоцианометил)адамантана (**3**) по реакции Курциуса из 1-адамантилуксусной кислоты включает стадию получения промежуточного хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты, который подвергается превращению в изоцианат под действием азиды натрия [11]. Существенным недостатком данного метода является применение токсичного тионилхлорида и взрывоопасного азиды натрия. Поэтому в данной работе синтез изоцианата **3** был проведен по одностадийному методу с участием дифенилфос-

форилазида (ДФФА) как источника ацилазидной группы (схема 1).

Для этого из 1-бромадамантана (**1**) была получена 1-адамантилуксусная кислота (**2**) с выходом 93%. Последующим действием на кислоту **2** эквивалентных количеств ДФФА и Et₃N был получен 1-(изоцианометил)адамантан (**3**) с выходом 85%.

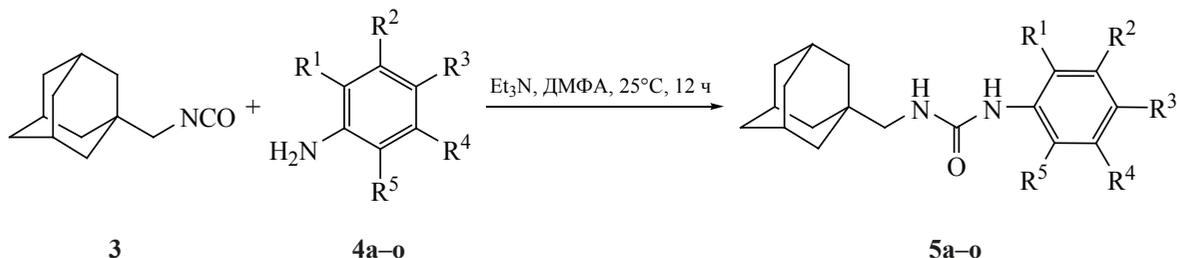
Изоцианат **3** использовали для синтеза 1,3-дизамещенных мочевинов **5a–o** в реакции с моно- и дигалоген замещенными анилинами **4a–o** (схема 2).

Синтез осуществляли в среде безводного ДМФА в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы составили 10–92%.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ¹H, ¹³C, а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ¹H присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевиновой группы. Сигнал в области 5.68–6.81 м.д. соответствуют протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 7.75–8.64 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

Анализ спектров ЯМР ¹⁹F показал зависимость сдвигов сигналов атома F от их положения в ароматическом

Схема 2



R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F (**5a**); R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = H, R³ = F (**5b**); R¹ = R³ = F, R² = R⁴ = R⁵ = H (**5c**); R¹ = R⁵ = F, R² = R³ = R⁴ = H (**5d**); R¹ = R⁴ = R⁵ = H, R² = R³ = F (**5e**); R¹ = R⁴ = F, R² = R³ = R⁵ = H (**5f**); R¹ = R³ = R⁵ = H, R² = R⁴ = F (**5g**); R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = Cl (**5h**); R¹ = Cl, R³ = F, R² = R⁴ = R⁵ = H (**5i**); R¹ = R⁴ = R⁵ = H, R² = Cl, R³ = F (**5j**); R¹ = F, R² = Cl, R³ = R⁴ = R⁵ = H (**5k**); R¹ = R⁴ = R⁵ = H, R² = F, R³ = Cl (**5l**); R¹ = F, R³ = Cl, R² = R⁴ = R⁵ = H (**5m**); R¹ = F, R⁵ = Cl, R² = R³ = R⁴ = H (**5n**); R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = CF₃ (**5o**).

тическом кольце. Так для атомов F были характерны следующие сдвиги: $-119.08 \div -133.10$ м.д. (**5c**, **d**, **f**, **k**, **m**, **n**) для атомов F, находящихся в положении R¹ ароматического кольца; $-110.01 \div -137.77$ м.д. (**5a**, **e-g**, **l**) в положении R² и R⁴; $-120.52 \div -148.57$ м.д. (**5b**, **c**, **e**, **i**, **j**) в положении R³ и $-116.70 \div -119.08$ м.д. (**5d**) в положении R⁵. У со-

единения **5o** атомы F, находящиеся в трифторметильном заместителе, характеризуется одним сигналом в области -61.33 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора зависят от наличия других атомов F и Cl в ароматическом кольце.

Выход мочевины напрямую зависел от природы субстрата. Мочевинны, содержащие один атом

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **5a-o**

Соединение	Структура	Mr	logP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
5a		302	4.52	87–88	92
5b		302	4.55	170–171	92
5c		320	4.64	167–168	74
5d		320	4.61	182–183	10
5e		320	4.64	142–143	70
5f		320	4.64	92–93	82
5g		320	4.64	124–125	70

Таблица. (продолжение).

Соединение	Структура	Mr	logP ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
5h		319	5.04	163–164	92
5i		337	5.15	161–162	72
5j		337	5.15	115–116	73
5k		337	5.13	120–122	85
5l		337	5.15	102–105	76
5m		337	5.15	109–110	76
5n		337	5.13	113–114	79
5o		352	5.25	153–155	71

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

фтора в ароматическом кольце, имели максимальный выход 92%. Введение второго атома фтора приводило к снижению выходов до 10–82%. Наименьший выход был у мочевины **5d** (10%),

в структуре которой атомы фтора находятся в *орто*-положении. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **5a–o** представлены в таблице.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\text{Log}P$ для полученных соединений находится в пределах 4.52–5.25, что в среднем на 0.09 единиц выше, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-(изоцианато)адамантиана [1], и на 0.17 единиц ниже, чем для соединений, полученных на основе 1-(изоцианатоэтил)-адамантиана [12]. Для серии мочевины **5a–g**, содержащих в своей структуре в ароматическом кольце только атомы фтора, коэффициент липофильности $\text{Log}P = 4.52–4.64$, что соответствует правилу Липински [13]. При замене атома фтора в ароматическом кольце на атом хлора коэффициент липофильности возрастает до 5.04–5.25. Вероятно, это связано с меньшей электроотрицательностью атома Cl по сравнению с атомом F. При сопряжении с двойной связью связь C–F за счет резонанса приобретает двосвязанный характер, в результате чего радиус ковалентной связи становится еще меньше, и в пространственном отношении атом фтора становится почти неотличим от атома водорода [14].

Температура плавления полученных мочевины, содержащих метиленовый мостик между адамантимальным фрагментом и мочевиной группой, ниже на 49–122°C, чем температура плавления аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-(изоцианато)адамантиана. Пониженная температура плавления мочевины является положительным свойством ингибиторов, упрощающим процесс приготовления лекарственных форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), 3-(трифторметил)анилин ($\geq 99\%$, CAS 98-16-8), триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 3-фторанилин (99%, CAS 372-19-0), 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,4-дифторанилин (99%, CAS 367-25-9), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-дифторанилин (98+%, CAS 3863-11-4), 2,5-дифторанилин (99%, CAS 367-30-6), 3,5-дифторанилин (98%, CAS 372-39-4), 2-хлор-4-фторанилин (97%, CAS 2106-02-7), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), 3-хлор-2-фторанилин (97%, CAS 2106-04-

9), 4-хлор-2-фторанилин (98%, CAS 57946-56-2), 2-хлор-6-фторанилин (97%, CAS 363-51-9) производства фирмы «Alfa Aesar» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США).

Адамantan-1-уксусная кислота (2). В трехгорлый реактор, находящийся на ледяной бане и снабженный термометром, капельной воронкой и верхнеприводной мешалкой, загружали при перемешивании 540 мл 98%-ной серной кислоты и 12.5 мл 65%-ной азотной кислоты. Смесь охлаждали до 0–2°C, затем вносили 100 г (0.475 моль) 1-бромадамантиана. Реакционную массу выдерживали 0–2°C и в течение 1.5 ч прикапывали 271 мл (3.487 моль) винилиденхлорида. Затем смесь перемешивали при той же температуре еще 1 ч и выливали в лед. После таяния льда продукт отфильтровывали, промывали дистиллированной водой. Затем кислоту очищали переосаждением. Выход 83.9 г (93%), т.пл. 135–136°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 (5) [M] $^+$, 149 (22.0) [$M - \text{COOH}$] $^+$, 135 (100.0) [Ad] $^+$. Найдено, %: C 74.11; H 9.38. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.19; H 9.34. M 194.23.

1-(Изоцианатометил)адамantan (3). К смеси 5 г (25.8 ммоль) адамантан-1-уксусной кислоты (2) и 3.6 мл (26.0 ммоль) триэтиламина в 100 мл безводного толуола в течение 30 мин прикапывали 5.6 мл (25.8 ммоль) ДФФА при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали еще 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.18 г (85%), маслянистая жидкость. Спектр ЯМР

^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.50–1.95 м (15H, Ad), 2.98 с (2H, CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191.2 (6.0) $[\text{M}]^+$, 149.2 (30.0) $[\text{M} - \text{NCO}]^+$, 135 (100.0) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 75.33; Н 8.99; N 7.35. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 75.35; Н 8.96; N 7.32. M 191.27.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-фторфенил)-мочевина (5a). К 0.25 г (1.3 ммоль) 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) в 5 мл безводного ДМФА прибавляли 0.145 г (1.3 ммоль) 3-фторанилина и 0.2 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 6 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.364 г (92%), т.пл. 87–88°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.17–1.20 т (1H, Ad, J_1 7.3, J_2 7.3 Гц), 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 11.1, J_2 11.9 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 6.17 м (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 6.67 т.д.д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.5, J_2 2.6, J_3 0.9 Гц), 7.01 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.2, J_2 2.0, J_3 0.9 Гц), 7.22 т.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.2, J_2 8.2, J_3 6.9 Гц), 7.45 д.т (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 12.3, J_2 2.3 Гц), 8.64 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –112.49. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 (77.4) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 605 (12.3) $[2\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.47; Н 7.69; F 6.25; N 9.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.50; Н 7.67; F 6.28; N 9.26. M 302.39.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(4-фторфенил)-мочевина (5b). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.145 г 4-фторанилина. Выход 0.360 г (92%), т.пл. 170–171°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (6H, Ad, J_1 12.6, J_2 12.6 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 6.01 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 7.00–7.07 м (2H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.35–7.42 м (2H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.32 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.24 (Ad), 33.95 (Ad), 37.12 (2C, Ad), 39.71 (3C, Ad), 40.67 (6C, Ad), 51.31 (2C, CH_2), 115.47 д (2C, 3,5- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 22.0 Гц), 119.54 д (2C, 2,6- $\text{C}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 137.51 (1- $\text{C}_{\text{аром}}$), 155.97 $[\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}]$, 158.10 (4- $\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –122.87. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 (53.8) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 344 (100.0) $[\text{M} + \text{CAN} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 71.52; Н 7.66; F 6.26; N 9.24.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.50; Н 7.67; F 6.28; N 9.26. M 302.39.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (5c). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 2,4-дифторанилина. Выход 0.310 г (74%), т.пл. 167–168°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (7H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 12.9, J_2 12.1 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.50 к (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.2, J_2 6.2, J_3 6.0 Гц), 6.92–6.98 м (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.18 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.7, J_2 8.9, J_3 2.9 Гц), 7.20 т.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 9.3, J_3 6.2 Гц), 8.19 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –126.48 (4-F), –120.08 (2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 (26.8) $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.42; Н 6.95; F 11.82; N 8.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (5d). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 2,6-дифторанилина. Выход 0.042 г (10%), т.пл. 182–183°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (7H, Ad, J 2.8 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 12.3, J_2 12.3 Гц), 1.96 уш.с (3H, Ad), 2.80 д (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 6.26 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 7.06 т (2H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.22 т.т (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.3, J_2 8.3, J_3 6.2 Гц), 7.75 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –119.08 (2F, 2,6-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 (9.9) $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.45; Н 6.90; F 11.88; N 8.76. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (5e). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 3,4-дифторанилина. Выход 0.291 г (70%), т.пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 12.1, J_2 12.1 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 6.13 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 7.00 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 4.2, J_3 2.0 Гц), 7.23 д.т (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 10.5, J_2 9.1, J_3 9.1 Гц), 7.62 д.д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 13.8, J_2 7.5, J_3 2.7 Гц), 8.57 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр

ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -148.57 (4-F), -137.77 (3-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (2.3) $[M - \text{H}]^-$, 355 (100.0) $[M + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.44; Н 6.93; F 11.83; N 8.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2,5-дифторфенил)мочевина (5f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 2,5-дифторанилина. Выход 0.341 г (82%), т.пл. 92–93°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 11.3, J_2 11.3 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 5.68 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 6.64–6.72 м (4- $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.85 т.т (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 8.7, J_3 3.4, J_4 3.4 Гц), 7.29 д.д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.1, J_2 9.0, J_3 5.2 Гц), 8.46 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -135.09 (5-F), -116.70 (2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (2.0) $[M - \text{H}]^-$, 355 (31.0) $[M + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.49; Н 6.96; F 11.81; N 8.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3,5-дифторфенил)мочевина (5g). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.168 г 3,5-дифторанилина. Выход 0.291 г (70%), т.пл. 124–125°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 9.3, J_2 9.0 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.24 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 6.79 д.т (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.3, J_2 2.4, J_3 2.4 Гц), 7.10 д.д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 10.2, J_2 2.3 Гц), 7.20 д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 7.6, J_2 2.3 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -110.01 (2F, 3,5-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (4.0) $[M - \text{H}]^-$, 355 (100.0) $[M + \text{Cl}]^-$. Найдено, %: С 67.44; Н 6.90; F 11.89; N 8.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.92; F 11.86; N 8.74. M 320.38.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-хлорфенил)мочевина (5h). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.165 г 3-хлоранилина. Выход 0.382 г (92%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.45 д (6H, Ad, J 2.2 Гц), 1.64 к (6H, Ad, J_1 11.7, J_2 12.0 Гц), 1.94 с (3H, Ad), 2.80 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 6.15 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 6.91 д (1H,

4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.19 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.1 Гц), 7.22 т (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.0, J_2 8.1 Гц), 7.68 д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.0 Гц), 8.56 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (11.5) $[M]^+$, 127 (100.0) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNH}]^+$, 135 (100.0) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: С 67.85; Н 7.24; Cl 11.10; N 8.76. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.81; Н 7.27; Cl 11.12; N 8.79. M 318.84.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)мочевина (5i). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 2-хлор-4-фторанилина. Выход 0.315 г (72%), т.пл. 161–162°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.8 Гц), 1.49 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.64 к (4H, Ad, J_1 11.3, J_2 11.0 Гц), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 6.81 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J 5.9 Гц), 7.10–7.22 м (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.36 т.д (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 8.5, J_3 3.0 Гц), 7.62–7.67 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.14 д.д.д (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$, J_1 9.4, J_2 5.9, J_3 3.7 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -120.52 . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 (1.2) $[M + \text{H}]^+$, 355 (1.1) $[M + \text{H}_2\text{O}]^+$, 379 (1.0) $[M + \text{CAN} + \text{H}]^+$, 420 (42.1) $[M + 2\text{ACN} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.17; Н 6.56; Cl 10.55; F 5.62; N 8.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевина (5j). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 3-хлор-4-фторанилина. Выход 0.320 г (73%), т.пл. 115–116°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.48 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.66 к (4H, Ad, J_1 11.6, J_2 11.6 Гц), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 6.62 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.2, J_2 6.2 Гц), 7.04–7.10 м (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.17–7.22 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10–8.15 м (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.40 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -133.42 . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420 (100.0) $[M + 2\text{ACN} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.19; Н 6.59; Cl 10.56; F 5.66; N 8.30. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)мочевина (5k). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 3-хлор-2-фторанилина.

Выход 0.375 г (85%), т.пл. 83–84°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.64 к (4H, Ad, J_1 11.1, J_2 11.2 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 6.13 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 7.24 т (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.0, J_2 9.0 Гц), 7.32 д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.73–7.80 м (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 12.7, J_2 6.8, J_3 2.1 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –126.57. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (7.4) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{H}$] $^-$, 372 (2.1) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.13; Н 6.53; Cl 10.58; F 5.69; N 8.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)мочевина (5l). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 4-хлор-3-фторанилина. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.64 к (4H, Ad, J_1 12.4, J_2 10.6 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.81 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.21 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.1, J_2 6.1 Гц), 7.20 д.д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.8, J_2 2.5, J_3 1.0 Гц), 7.37 т (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 8.7 Гц), 7.63 т.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 12.4, J_2 12.1, J_3 2.4 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –115.37. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (9.0) [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{H}$] $^-$, 372 (2.0) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.14; Н 6.55; Cl 10.50; F 5.69; N 8.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(4-хлор-2-фтор-фенил)мочевина (5m). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 4-хлор-2-фторанилина. Выход 0.335 г (76%), т.пл. 109–110°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.9 Гц), 1.47 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 12.3, J_2 12.2 Гц), 1.94 уш.с (3H, Ad), 2.82 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 6.59 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.0, J_2 6.0 Гц), 7.14 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.34 д.д (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 2.4, J_2 11.3 Гц), 8.18 т (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 8.34 д (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$, J 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –128.09. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (3.8) [$M - \text{H}$] $^-$, 372 (15.2) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.15; Н 6.55; Cl 10.57; F 5.60; N 8.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(6-хлор-2-фтор-фенил)мочевина (5n). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.189 г 6-хлор-2-фторанилина. Выход 0.348 г (79%), т.пл. 113–114°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 д (1H, Ad, J 2.5 Гц), 1.48 д (6H, Ad, J 2.9 Гц), 1.65 к (4H, Ad, J_1 11.4, J_2 11.4 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.67 т (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$, J_1 6.0, J_2 6.0 Гц), 7.09 д.д.д (1H, 3- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.7, J_2 4.2, J_3 2.7 Гц), 7.20 д.д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.3, J_2 8.7 Гц), 7.30 д.д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.1, J_2 8.8 Гц), 7.96 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –133.10. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (4.9) [$M - \text{H}$] $^-$, 372 (11.8) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.17; Н 6.56; Cl 10.52; F 5.69; N 8.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.18; Н 6.58; Cl 10.53; F 5.64; N 8.32. M 336.83.

1-(Адамантан-1-илметил)-3-(3-(трифтор-метил)фенил)мочевина (5o). Получена аналогично соединению **5a** из 0.25 г 1-(изоцианатометил)адамантана (**3**) и 0.211 г 3-(трифторметил)анилина. Выход 0.327 г (71%), т.пл. 153–155°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 с (1H, Ad), 1.48 с (6H, Ad), 1.64 к (4H, Ad, J_1 12.7, J_2 11.3 Гц), 1.95 уш.с (3H, Ad), 2.83 д (2H, CH_2 , J 5.8 Гц), 6.19 с (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ad}$), 7.20 д (1H, 4- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.33 д (1H, 5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 т (1H, 6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.0, J_2 8.0 Гц), 7.62 д (1H, 2- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.98 с (1H, $\text{NH}-\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.26 (Ad), 33.98 (Ad), 37.14 (2C, Ad), 39.71 (3C, Ad), 40.74 (3C, Ad), 51.67 (2C, CH_2), 113.92 (2- $\text{C}_{\text{аром}}$), 114.98 (4- $\text{C}_{\text{аром}}$), 117.51 (CF_3), 118.87 (6- $\text{C}_{\text{аром}}$), 122.63 (5- $\text{C}_{\text{аром}}$), 130.18 (3- $\text{C}_{\text{аром}}$), 140.81 (1- $\text{C}_{\text{аром}}$), 159.14 [$\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$]. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –61.33 (3F, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 (1.0) [$M - \text{H}$] $^-$, 387 (15.0) [$M + \text{Cl}$] $^-$. Найдено, %: С 64.71; Н 6.56; F 16.19, N 7.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.76; Н 6.58; F 16.17; N 7.95. M 352.39.

ВЫВОДЫ

Разработаны методы получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевинок, содержащих метиленовый мостик между адамантильным фрагментом и мочевиной группой. Предлагаемые методы характеризуются доступностью исходных реагентов, простотой синтеза, выделения и очист-

ки соединений. Предложен альтернативный, более безопасный метод получения 1-(изоцианато)адаммантана (**3**). Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Иванкина О.М., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1824–1835. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., Ivankina O.M., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*.] doi 10.1134/S1070428020120027
2. Park S.J., Kim Y.G., Park H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10094–10100. doi 10.1021/ja1098325
3. Brown J.R., North E.J., Hurdle J.G., Morisseau C., Scarborough J.S., Sun D., Korduláková J., Scherman M.S., Jones V., Grzegorzewicz A., Crew R.M., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5585–5595. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.034
4. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
5. Dorrance A.M., Rupp N., Pollock D.M., Newman J.W., Hammock B.D., Imig J.D. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2005**, *46*, 842–848. doi 10.1097/01.fjc.0000189600.74157.6d
6. Liu J.Y., Yang J., Inceoglu B., Qiu H., Ulu A., Hwang S.H., Chiamvimonvat N., Hammock B.D. *Biochem. Pharm.* **2010**, *79*, 880–887. doi 10.1016/j.bcp.2009.10.025
7. Manhiani M., Quigley J.E., Knight S.F., Tasoobshirazi S., Moore T., Brands M.W., Hammock B.D., Imig J.D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **2009**, *297*, F740–F748. doi 10.1152/ajprenal.00098.2009
8. Hwang S.H., Weckslar A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
9. Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
10. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
11. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 673–678.] doi 10.1134/s1070428017050050
12. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1004–1013. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1004–1013.] doi 10.31857/S0514749220070022
13. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *46*, 3–26. doi 10.1016/S0169-409X(00)00129-0
14. Исикава Н., Кобаяси Ё. *Фтор, химия и применение*. М.: Мир, **1982**.

Synthesis and Properties of 1,3-Displaced Ureas and Their Isosteric Analogues Containing Polycyclic Fragments: VII. Synthesis and Properties 1-[(Adamantan-1-yl)methyl]- 3-(fluorine, chlorophenyl) Ureas

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

^a Volgograd State Technical University (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd 400005 Russia

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

*e-mail: butov@volpi.ru

Received October 22, 2020; revised October 29, 2020; accepted October 30, 2020

The reaction of 1- (isocyanatomethyl) adamantane with mono-halogen and dihalogen-substituted anilines synthesized a series of 1,3-disubstituted ureas containing in their structure a lipophilic adamantane structure remote from the ureide group on the methylene bridge. The yields of the target products amounted to 92%. Synthesized ureas are target oriented inhibitors of soluble human epoxide hydrolase (sEH).

Keywords: adamantane, isocyanate, urea, halogen-containing anilines, soluble epoxide hydrolase, sEH

СИНТЕЗ 7,8-НИТРО(ДИНИТРО)-3-*трет*-БУТИЛ-4-ОКСОПИРАЗОЛО[5,1-*c*][1,2,4]ТРИАЗИНОВ

© 2021 г. С. М. Иванов*

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47
*e-mail: sergey13iv1@mail.ru

Поступила в редакцию 02.11.2020 г.

После доработки 10.11.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

3-*трет*-Бутил-8-нитро-7-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны ($R = H, Cl, Br, NO_2, N_3$) получены обработкой смесью $HNO_3-H_2SO_4$ соответствующих 7-*R*-замещенных 8-карбоновых кислот либо их аналогов со свободным положением C^8 , которые в свою очередь синтезированы диазотированием 3-*трет*-бутил-7-амино-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты. Рассмотрены реакции электрофильного галогенирования и циклоприсоединения 7-азидо- и 7-нитропроизводных. Строение новых соединений подтверждено данными ИК-, гетероядерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин, 1,2,4-триазин, диазотирование, декарбоксилирование, нитрование

DOI: 10.31857/S0514749221020038

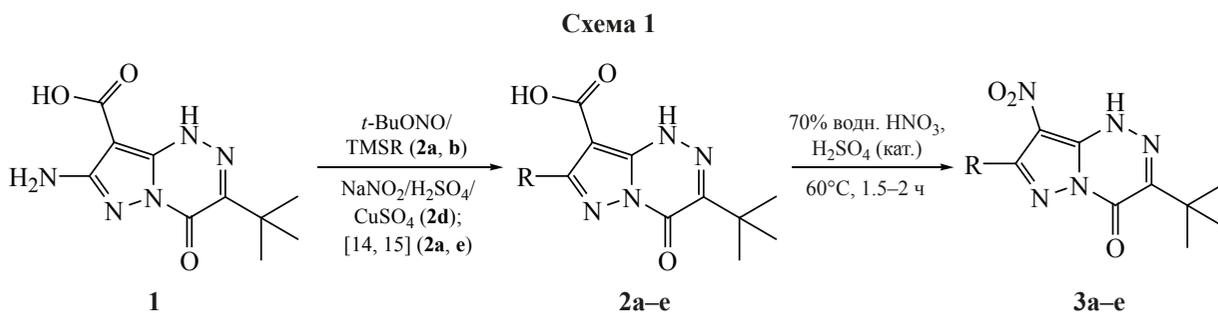
ВВЕДЕНИЕ

Нитрозамещенные производные ряда азоло[1,2,4]триазинов обладают практически важными характеристиками и предложены в качестве нового класса энергоемких веществ [1–7], а 2-метилсульфанил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7(4*H*)-он (триазиавирин) используется как эффективное противовирусное средство [8, 9]. Однако, малая разработанность путей функционализации пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов в существенной степени ограничивает возможности для их потенциального применения. Так, получение 4-амино-3,7-динитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов [6] и 3,3',8,8'-тетранитро(7,7'-бипиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин)-4,4'-диамина [7] осуществлено исходя из 3-амино-5-нитро-1,2,4-триазола либо 4,4'-динитро-3,3'-бипиразолов, соответственно, с замыканием триазинового цикла на завершающей стадии многостадийного синтеза. Прямое электрофильное нитрование ранее применялось лишь для некоторых пиразоло[5,1-*c*]бензо[1,2,4]триазин-5-оксидов [10] и в синтезе 2,5-динитра-

мино-7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина [11]. Таким образом, поиск методов синтеза нитрозамещенных 4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, не описанных в литературе, представляется актуальной задачей. В настоящей работе, впервые проведено нитрование 7-*R*-3-*трет*-бутил-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов ($R = H, Cl, Br, NO_2, N_3$), осуществлен селективный синтез 7,8-нитро(динитро)производных, рассмотрены спектральные и рентгеноструктурные характеристики выделенных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3-*трет*-Бутил-7-амино-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (**1**) синтезирована в 2 стадии из 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она [12, 13]. Ранее нами были описаны синтезы 7-*R*-8-карбоновых кислот [$R = H$ (**2a**), N_3 (**2e**), схема 1] [14, 15] обработкой соединения **1** *трет*-бутилнитритом в кипящем 2-пропаноле (для $R = H$), либо диазотированием в водной серной кислоте с последующим действием азиды натрия



2a–e, R = H (**a**) [14], Cl (**b**), Br (**c**), NO₂ (**d**, 64%), N₃ (**e**) [15];
3a–e, R = H (**a**, 93%), Cl (**b**, 86%), Br (**c**, 89%), NO₂ (**d**, 0%), N₃ (**e**, 0%).

(для R = N₃). Электрофильное галоген-декарбоксилирование кислот **1** и **2a, e** рассматривалось в литературе [15–17]. В настоящей работе впервые проведено нитрование соединений **2a–e** (R = H, Cl, Br, NO₂, N₃, схема 1). 7-Бром- и 7-хлорпроизводные **2b** и **2c** получены при взаимодействии **1** с *t*-BuONO и TMSCl либо TMSBr, соответственно, в среде кипящего ацетонитрила. Соединения **2b, c** выделены при добавлении воды к реакционной смеси, и в неочищенном виде введены в реакцию нитрования. Процессы нитрования–декарбоксилирования в ароматическом ряду описаны в литературе [18]. Так, нагревание азолотриазинов **2b, c** в 70%-ной азотной кислоте с добавлением катали-

ческого количества H₂SO₄ приводит к ожидаемым 7-*R*-3-*tert*-бутил-8-нитропирроло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4(1*H*)-онам **3b, c** с хорошими выходами (схема 1). Аналогичным образом, синтезировано соединение **3a** со свободным положением при атоме C⁷.

Строение нитропроизводных **3a–c** подтверждено спектральными данными, а также рентгеноструктурным анализом монокристалла соединения **3b** (сольват с ДМСО состава 1:1, рис. 1, табл. 1). ИК спектры продуктов **3a–c** показали характеристические полосы поглощения групп NH при 3290–3133 см⁻¹, C=O при 1731–1728 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹³C не содержали сигналов атома углерода CO₂H, а пики атомов C⁸, связанных с электроноакцепторной нитрогруппой, оказались смещены в область слабых полей и проявились при 112.7–117.6 м.д. Фрагмент NO₂ в молекуле соединения **3b** расположен практически в плоскости гетероциклической системы (отклонение составило менее 3° по данным PCA) и образует водородную связь с протоном группировки N¹H. Последняя, в свою очередь, связана с атомом кислорода сольватной молекулы диметилсульфида.

7-Нитро-8-карбоновая кислота **2d** синтезирована прибавлением раствора соли диазония, полученной диазотированием соединения **1**, в 70%-ной H₂SO₄ к избытку насыщенного водного раствора нитрита натрия, содержащем каталитическое количество CuSO₄. Реакцию проводили при температуре от 0° до 50°C в присутствии гексаметилдисилоксана в качестве пеногасителя [19]. Установлено, что кислоты **2d, e** (R = NO₂, N₃, схема 1) не взаимодействуют с водной азотной кислотой. Продолжительное нагревание либо применение смеси 100%-ной HNO₃ и олеума приводило к разложению.

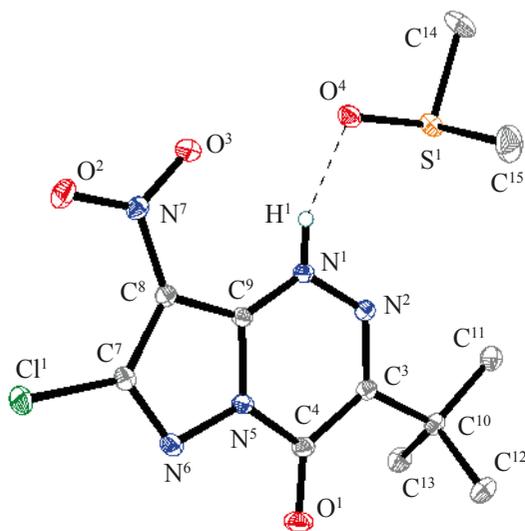


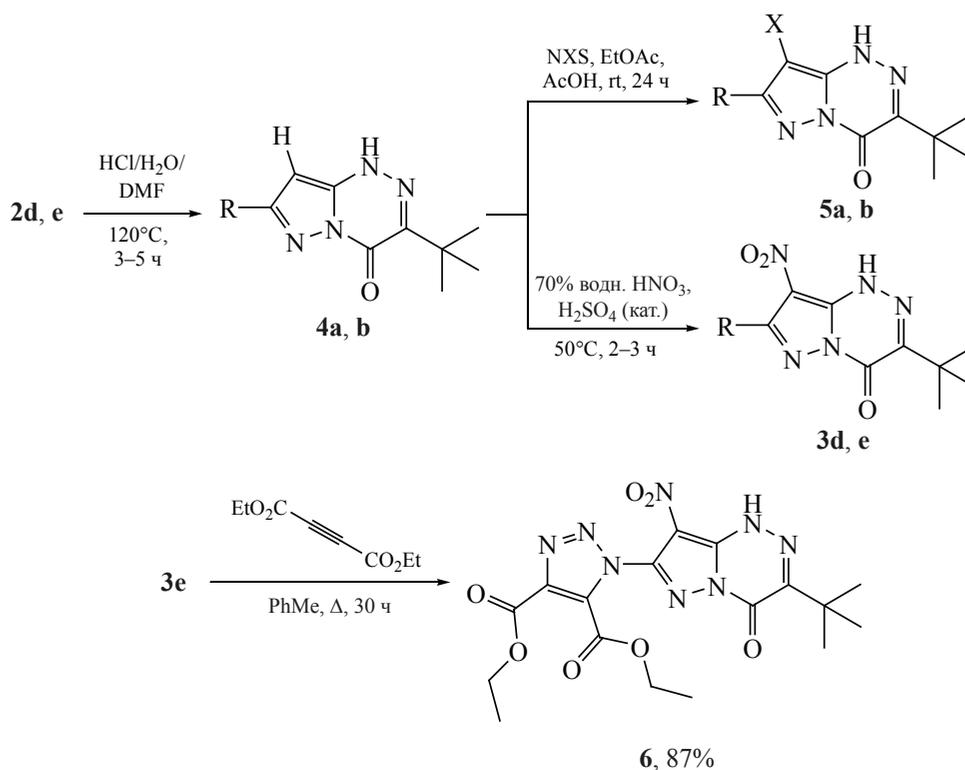
Рис. 1. Общий вид молекулы 7-хлор-3-*tert*-бутил-8-нитропирроло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-она **3b** и одной молекулы ДМСО в кристалле сольвата состава **3b**·ДМСО (1:1) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$). Атомы водорода алкильных групп не показаны. Водородные связи показаны пунктиром

Таблица 1. Избранные длины связей в соединениях **3b**, **3d** и **6**, Å

Связь	3b	3d	6
C ⁸ -N	1.4068(7)	1.4064(11), 1.3979(10)	1.4056(14)
C ⁷ -N/Cl	1.6967(6)	1.4607(11), 1.4566(10)	1.4138(14)
C ⁷ -C ⁸	1.4164(8)	1.4007(12), 1.4025(10)	1.4135(15)
N ¹ -N ²	1.3498(7)	1.3520(9), 1.3514(9)	1.3523(13)
N ² -C ³	1.3028(7)	1.3024(10), 1.3035(9)	1.3044(14)
C ³ -C ⁴	1.4834(8)	1.4791(11), 1.4805(10)	1.4794(15)
C ⁴ =O	1.2125(7)	1.2118(9), 1.2114(9)	1.2121(13)

Известно, что карбоксильная группа является умеренно электрооакцепторным заместителем [17, 20], а ее присутствие может затруднять нитрование [18]. С целью активации ядра гетероцикла к реакциям электрофильного замещения, проведено простое декарбоксилирование [21, 22] азолотриазинов **2d**, **e** при нагревании в смеси ДМФА и водной соляной кислоты (схема 2). Продукты **4a**, **b** получены в аналитически чистом виде, с хо-

рошими выходами после разбавления реакционной смеси водой, экстракции этилацетатом, и хроматографического разделения. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a**, **b** наблюдаются новые синглеты C⁸-H при 6.85 (**4a**) и 5.29 (**4b**) м.д., а пики соответствующих атомов углерода C⁸ в спектрах ЯМР ¹³C (тест на связанные протоны) проявились при 82.8 (**4a**) и 76.6 (**4b**) м.д. Как и ожидалось, соединения **4a**, **b**, не содержащие дезактивирующей карбок-

Схема 2


3, R = NO₂ (**d**, 71%), N₃ (**e**, 90%); **4**, R = NO₂ (**a**, 80%), N₃ (**b**, 77%);
5, R = NO₂, X = Cl (**a**, 94%), R = N₃, X = Br (**b**, 91%).

сильной функции, могут быть введены в реакции электрофильного гетероароматического замещения в мягких условиях. Так, взаимодействие пирозолотриазинов **4a, b** со свободным положением С⁸, с N-X-сукцинимидами (X = Cl, Br) в среде этилацетата при комнатной температуре вело к 8-галогенпроизводным **5a, b** (схема 2).

Синтез целевых нитросоединений **3d, e** удалось осуществить, обрабатывая **4a, b** водной HNO₃ при слабом нагревании (схема 2). Разбавление реакционной смеси H₂O, экстракция продуктов смесью EtOAc–гептан, промывание органической фазы раствором KН₂РO₄ в H₂O для связывания растворенной азотной кислоты и дальнейшая флеш-хроматография позволили выделить 3-*трет*-бутил-7,8-динитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он **3d** и его 7-азидозамещенный аналог **3e** с выходами 71–90%. Спектральные данные последних соответствовали ожидаемым. К примеру, спектры ЯМР ¹H соединений **3d, e** не содержали сигналов С⁸–H, а масс-спектры HRMS показали пики с *m/z* 305.0598 (**3d**) [*M* + Na], 279.0953 (**3e**) [*M* + H].

Азид **3e** отличался высокой термической стабильностью, и был успешно введен в реакцию циклоприсоединения [23] с диэтил ацетилендикарбоксилатом при продолжительном нагревании в среде толуола, с выделением триазола **6** (схема 2). Спектр ЯМР ¹H гетероцикла **6** содержал

новые мультиплеты двух сложноэфирных фрагментов при 1.23–1.37 и 4.28–4.41 м.д. (*J* 7.1–7.3 Гц), а сигналы соответствующих карбонильных групп в спектре ЯМР ¹³C проявились в области слабых полей – при 156.1 и 158.6 м.д. Монокристалльные структуры гетероциклов **3d** и **6** в виде сольватов с ДМСО удалось подтвердить методом РСА (**3d**, рис. 2, а; **6**, рис. 2, б, табл. 1). В обоих соединениях нитрогруппа в положении С⁸ связана водородной связью с фрагментом NH 1,2,4-триазина, в то время как расположение заместителя при атоме С⁷ (группа NO₂ либо 1,2,3-триазольный цикл для **3d** и **6**, соответственно) близко к ортогональному плоскости бициклической системы, что указывает на отсутствие сопряжения между ними в твердой фазе. Стоит отметить, что в случае родственного 4-амино-3,7,8-тринитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, исследованного ранее [5], все группы NO₂ оказались практически копланарны гетероциклу. По-видимому, конформационные особенности соединения **3d**, рассмотренного в настоящей работе, не связаны с пространственным фактором взаимного отталкивания нитрогрупп в соседних положениях молекулы, и могут объясняться как электронными эффектами, так и присутствием сольватной молекулы диметилсульфоксида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 660 FTIR в тонком слое либо в

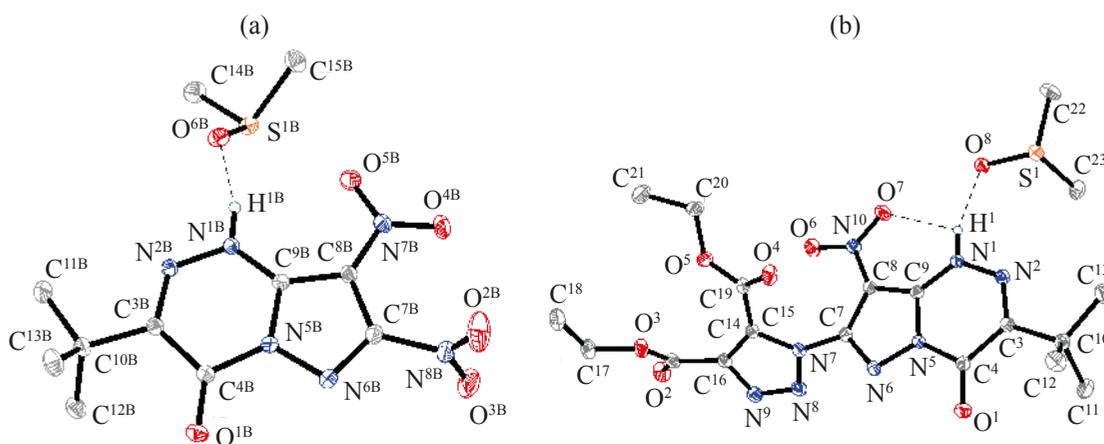


Рис. 2. Общий вид молекул (а) 3-*трет*-бутил-7,8-динитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-она (**3d**), и (б) диэтил 1-(3-*трет*-бутил-8-нитро-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилата (**6**) в кристаллах сольватов состава **3d**·ДМСО (1:1, а), либо **6**·ДМСО (1:1, б), соответственно, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний (*p* = 50%). Атомы водорода алкильных групп не показаны. Водородные связи показаны пунктиром

таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (АРТ, тест на связанные протоны) регистрировали на приборе «Bruker AM-300», «Bruker DRX-500» или «Bruker AV-600», рабочие частоты соответственно 300, 500 (^1H), 75, 126 или 151 (^{13}C) МГц. Внутренний стандарт – ДМСО- d_5 , CHCl_3 (^1H), ДМСО- d_6 , CDCl_3 (^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) ионах, растворитель – ацетонитрил либо метанол. Температуры плавления определяли на приборе «Melting point SMP30» фирмы STUART. Для хроматографии использовали деактивированный силикагель, полученный промыванием коммерческого силикагеля Merck 60–200 мкм горячей ледяной AcOH и EtOAc . Соединения **1**, **2a** и **2e** получали по описанным методикам [12–15].

Данные по интенсивностям отражений были получены с помощью программы SAINT [24] и скорректированы с учетом поглощения излучения кристаллом полуэмпирически по эквивалентным отражениям с использованием SADABS [25]. Структуры расшифрованы прямыми методами с использованием SHELXS/SHELXT [26] и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном (для атомов водорода – изотропном) полноматричном приближении по F^2 с использованием программы SHELXL-2018 [27]. Положения атомов водорода групп N^1H были найдены из разностной карты электронной плотности. Положения других атомов водорода рассчитывали геометрически и уточняли по модели жесткого тела. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для соединений **3b**, **3d** и **6** представлены в табл. 2.

Синтез соединений 3a–c (общая методика). К суспензии соединения **1** (0.4 г, 1.59 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл, для получения соединения **3a**) либо в смеси TMSHal ($\text{Hal} = \text{Cl}$, 1 мл, 7.88 ммоль, для получения соединения **3b**; $\text{Hal} = \text{Br}$, 0.5 мл, 3.79 ммоль, для получения соединения **3c**) и MeCN (15 мл), при перемешивании, по каплям в течение 10 мин добавляли *трет*-бутил нитрит (1 мл, 8.41 ммоль). После окончания добавления, реакционную смесь кипятили 2 ч (для синтеза **3a**, **b**) либо 40 мин (для получения **3c**). Охладили до

комнатной температуры и выливали в охлажденную до 0°C смесь H_2O (100 мл) и 2-пропанола (10 мл). Интенсивно перемешивали 20 мин, образовавшийся осадок кислот **2a–c** отфильтровывали, промывали на фильтре водой (3×20 мл), горячим гептаном (50°C , 2×10 мл) и высушивали на воздухе. Остаток растворяли в 70%-ной HNO_3 (20 мл) и конц. H_2SO_4 (3 мл). Полученный раствор перемешивали при $60\text{--}70^\circ\text{C}$ в течение 1.5–2 ч (ТСХ контроль образования продуктов **3a–c**). Охлаждали, выливали в смесь льда (50 г) и воды (200 мл), перемешивали и проводили экстракцию смесью EtOAc –гептан (10:1, 5×100 мл). Объединенные органические фазы промывали H_2O (2×500 мл), затем насыщенным раствором KH_2PO_4 в H_2O (1×30 мл), высушивали безводным MgSO_4 , отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент EtOAc –гептан, 1:20–1:8) и получали соединения **3a–c**.

3-трет-Бутил-8-нитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4(1H)-он (3a). Светло-желтый порошок с т.пл. $230\text{--}240^\circ\text{C}$ (сублимация). Выход 0.35 г (93%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3233, 3197, 3133 (NH), 3052, 2985, 2941, 2913, 2876 (CH), 1731 (CO), 1624, 1544, 1524, 1493, 1465, 1449, 1414, 1372, 1360, 1318, 1279, 1178, 1101, 1034, 1017, 946, 914, 847, 813, 763, 743, 709, 668, 632, 533, 514, 485. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.40 с (9H, *t*-Bu), 8.70 с (1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 14.51 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.00 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 37.69 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 117.58 (C^8), 140.39 ($\text{C}^7\text{-H}$), 140.62, 147.44, 151.31 (C^3 , C^4 , C^{8a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238.0929 (5) [$M + \text{H}$] $^+$, 260.0741 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$, 276.0483 (3) [$M + \text{K}$] $^+$, 282.0560 (30) [($M - \text{H}$) + 2Na] $^+$. Найдено, %: C 45.61; H 4.63; N 29.50. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 45.57; H 4.67; N 29.52. [$M + \text{H}$] $^+$ 238.0935, [$M + \text{Na}$] $^+$ 260.0754, [$M + \text{K}$] $^+$ 276.0493, [($M - \text{H}$) + 2Na] $^+$ 282.0574.

3-трет-Бутил-7-хлор-8-нитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1H)-он (3b). Белый порошок с т.пл. $177\text{--}178^\circ\text{C}$. Выход 0.37 г (86%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3290, 3221 (NH), 2982, 2935, 2908, 2875 (CH), 1729 (CO), 1631, 1542, 1526, 1494, 1461, 1404, 1375, 1337, 1300, 1273, 1223, 1171, 1107, 1074, 1029, 942, 929, 874, 821, 803, 757, 729, 677, 642, 546, 529, 444. Спектр ЯМР ^1H

Таблица 2. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для соединений **3b**, **3d** и **6**

Соединение	3b	3d	6
Брутто-формула	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₄ S	C ₁₁ H ₁₆ N ₆ O ₆ S	C ₁₉ H ₂₆ N ₈ O ₈ S
Молекулярная масса, г моль ⁻¹	349.80	360.36	526.54
Сингония	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$	P2 ₁ /c
<i>a</i> , Å	11.3192(4)	10.0432(2)	15.9891(3)
<i>b</i> , Å	15.8577(5)	11.4515(2)	9.0926(2)
<i>c</i> , Å	9.1223(3)	15.4123(3)	17.2023(3)
α , град	90	92.0001(6)	90
β , град	110.6870(7)	92.5442(6)	106.8624(6)
γ , град	90	113.9562(5)	90
<i>V</i> , Å ³	1531.85(9)	1615.55(5)	2393.38(8)
<i>Z</i>	4	4	4
<i>d</i> _{выч} , г см ⁻³	1.517	1.482	1.461
μ , мм ⁻¹	0.411	0.243	0.198
Диапазон сканирования, θ , град	2.313–36.499	2.224–37.789	2.446–36.324
Количество измеренных отражений	62126	94230	90659
Количество независимых отражений (<i>R</i> _{int})	7513 (0.0211)	17348 (0.0330)	11610 (0.0681)
Количество отражений с <i>I</i> \geq 2 σ (<i>I</i>)	7138	14401	8375
Число уточняемых параметров	214	451	336
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> \geq 2 σ (<i>I</i>)]	0.0240	0.0386	0.0470
<i>wR</i> ₂ (по всем отражениям)	0.0663	0.1033	0.1184
GOOF по <i>F</i> ²	1.112	1.063	1.054
CCDC	2039049	2039050	2039051

(300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.45 с (9H, *t*-Bu), 11.66 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, АРТ, CDCl₃), δ , м.д.: 27.06 [C(CH₃)₃], 37.86 [C(CH₃)₃], 112.70 (C⁸), 140.72, 142.24, 144.37, 153.11 (C³, C⁴, C⁷, C^{8a}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272.0552 (5) [*M* + H]⁺, 294.0364 (100) [*M* + Na]⁺, 310.0106 (10) [*M* + K]⁺. Найдено, %: С 39.75; Н 3.68; N 25.84. С₉H₁₀ClN₅O₃. Вычислено, %: С 39.79; Н 3.71; N 25.78. [*M* + H]⁺ 272.0545, [*M* + Na]⁺ 294.0364, [*M* + K]⁺ 310.0104.

7-Бром-3-трет-бутил-8-нитропиразоло-[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (3с). Белый порошок с т.пл. 180–181°C. Выход 0.45 г (89%). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3290, 3216 (NH), 2982, 2933, 2911, 2872 (CH), 1728 (CO), 1625, 1541, 1524, 1489, 1462, 1398, 1370, 1328, 1298, 1271, 1169, 1106, 1060, 941, 923, 863, 817, 757, 726, 674, 637, 542, 513. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.40 с (9H, *t*-Bu), 14.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, АРТ, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 27.42 [C(CH₃)₃],

37.36 [C(CH₃)₃], 114.78 (C⁸), 129.93, 141.71, 145.48, 151.61 (C³, C⁴, C⁷, C^{8a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316.0034 (15), 318.0015 (15) [$M + H$]⁺, 333.0308 (10), 335.0280 (10) [$M + NH_4$]⁺, 337.9854 (100), 339.9832 (100) [$M + Na$]⁺. Найдено, %: С 34.17; Н 3.23; N 22.17. C₉H₁₀BrN₅O₃. Вычислено, %: С 34.20; Н 3.19; N 22.15. [$M + H$]⁺ 316.0040, 318.0020, [$M + NH_4$]⁺ 333.0305, 335.0285, [$M + Na$]⁺ 337.9859, 339.9839.

Синтез соединений 3d, e (общая методика). Соответствующий азолотриазин **4a** либо **4b** (0.5 ммоль) растворяли в 70%-ной HNO₃ (20 мл) и конц. H₂SO₄ (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 50°C 2–3 ч (ТСХ контроль образования продуктов **3d, e**). Охлаждали, выливали в смесь льда (50 г) и воды (200 мл), перемешивали и проводили экстракцию смесью EtOAc–гептан (10:1, 5×100 мл). Объединенные органические фазы промывали H₂O (2×500 мл), затем насыщенным раствором KH₂PO₄ в H₂O (1×30 мл), высушивали безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент EtOAc–гептан, 1:30–1:5) и получали соединения **3d** либо **3e**.

3-*трет*-Бутил-7,8-динитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1H)-он (3d). Белый порошок с т.пл. 145–150°C (разл.). Выход 0.10 г (71%). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3117, 3083 (NH), 3015, 2993, 2980, 2915 (CH), 1737 (CO), 1687, 1627, 1576, 1544, 1532, 1508, 1481, 1457, 1400, 1351, 1326, 1302, 1271, 1192, 1174, 1106, 1083, 949, 895, 836, 815, 785, 749, 730, 656, 434. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃–DMCO-*d*₆, 3:1), δ , м.д.: 1.41 с (9H, *t*-Bu), 14.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, APT, CDCl₃–DMCO-*d*₆, 3:1), δ , м.д.: 27.16 [C(CH₃)₃], 37.49 [C(CH₃)₃], 123.09 (C⁸), 140.50, 145.37, 152.35 (C³, C⁴, C⁷, C^{8a}), наблюдалось слияние двух сигналов). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305.0598 (50) [$M + Na$]⁺, 327.0418 (100) [($M - H$) + 2Na]⁺, 343.0156 (25) [($M - H$) + Na + K]⁺. Найдено, %: С 38.36; Н 3.54; N 29.71. C₉H₁₀N₆O₅. Вычислено, %: С 38.30; Н 3.57; N 29.78. [$M + Na$]⁺ 305.0605, [($M - H$) + 2Na]⁺ 327.0424, [($M - H$) + Na + K]⁺ 343.0164.

7-Азидо-3-*трет*-бутил-8-нитропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1H)-он (3e). Желтые кристаллы с т.пл. 205–215°C (осм.). Выход 125 мг

(90%). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3159, 3106 (NH), 3041, 2996, 2986, 2973, 2937, 2909, 2875 (CH), 2182, 2157, 2136, 2111 (N₃), 1704, 1685 (CO), 1635, 1619, 1539, 1522, 1499, 1460, 1432, 1400, 1369, 1323, 1286, 1220, 1192, 1181, 1122, 1088, 1064, 1031, 961, 898, 839, 810, 777, 760, 738, 697, 658, 642, 587, 554, 541, 534, 459. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃–DMCO-*d*₆, 6:1 v/v), δ , м.д.: 1.12 с (9H, *t*-Bu), 14.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, APT, CDCl₃–DMCO-*d*₆, 6:1 v/v), δ , м.д.: 26.88 [C(CH₃)₃], 37.22 [C(CH₃)₃], 107.02 (C⁸–NO₂), 141.08, 144.58, 147.70, 151.84 (C³, C⁴, C⁷, C^{8a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279.0953 (20) [$M + H$]⁺, 301.0766 (100) [$M + Na$]⁺, 323.0583 (50) [($M - H$) + 2Na]⁺. Найдено, %: С 38.89; Н 3.65; N 40.22. C₉H₁₀N₈O₃. Вычислено, %: С 38.85; Н 3.62; N 40.27. [$M + H$]⁺ 279.0949, [$M + Na$]⁺ 301.0768, [($M - H$) + 2Na]⁺ 323.0588.

3-*трет*-Бутил-7-нитро-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновая кислота (2d). К охлажденной до 0°C суспензии соединения **1** (1 г, 3.98 ммоль) в 70%-ной H₂SO₄ (5 мл) при интенсивном перемешивании, небольшими порциями, в течение 15 мин прибавляли кристаллический NaNO₂ (0.5 г, 7.25 ммоль). После окончания прибавления, перемешивали еще 10 мин при той же температуре. Полученный ярко-желтый раствор соли диазония по каплям, в течение 3 ч прибавляли к охлажденной до 0°C суспензии NaNO₂ (15 г, 0.22 моль) и CuSO₄·5H₂O (100 мг, ммоль) в смеси воды (10 мл) и гексаметилдисилоксана (50 мл) в кристаллизаторе на 5 л при непрерывном перемешивании механической мешалкой. После окончания прибавления, реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали еще 1.5 ч. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли H₂O (300 мл) и проводили экстракцию EtOAc (6×150 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным раствором HCl (2×100 мл), затем H₂O (1×100 мл), и упарили в вакууме. Для очистки от небольшого количества примеси C⁷-незамещенной кислоты **2a**, к остатку добавили 70%-ную HNO₃ (10 мл) и конц. H₂SO₄ (1 мл), и полученный раствор перемешивали при 60–70°C 1 ч (ТСХ контроль исчезновения **2a** и образования продукта **3a**, при этом соединение **2d** не изменяется). Охлаждали, выливали в смесь льда (50 г) и воды (500 мл), перемешивали и проводили экстракцию EtOAc (4×150 мл). Объединенные

органические фазы промывали H_2O (2×200 мл), затем насыщенным раствором KH_2PO_4 в H_2O (1×30 мл), высушивали безводным MgSO_4 , отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$, 1:15–1:8) и получали соединение **2d**, светло-желтый порошок с т.пл. $205\text{--}215^\circ\text{C}$ (осм.). Выход 0.72 г (64%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3255, 3212 (OH, NH), 2977, 2957 (CH), 1707, 1675 (2 CO), 1617, 1564, 1536, 1464, 1447, 1413, 1366, 1340, 1312, 1290, 1261, 1200, 1159, 1120, 1084, 958, 885, 838, 818, 777, 730, 683, 628, 544. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.38 с (9H, *t*-Bu), 14.04 уш.с (~2H, NH + OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 28.01 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 37.57 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 88.10 (C^8), 144.89, 147.47, 149.57, 157.39 (C^3 , C^4 , C^7 , C^{8a}), 160.29 (CO_2H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304.0662 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$, 326.0478 (50) [$(M - \text{H}) + 2\text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 42.77; Н 3.88; N 24.92. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 42.71; Н 3.94; N 24.90. [$M + \text{Na}$] $^+$ 304.0652, [$(M - \text{H}) + 2\text{Na}$] $^+$ 326.0472.

Синтез соединений 4a, b (общая методика). К раствору соответствующей кислоты **2d** либо **2e** (1 ммоль) в ДМФА (10 мл) прибавляли конц. раствор HCl в H_2O (5 мл) в одну порцию. Полученную смесь кипятили ($110\text{--}120^\circ\text{C}$) 3–5 ч при перемешивании (ТСХ контроль образования продуктов **4a, b**). Охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл), перемешивали и проводили экстракцию смесью EtOAc –гептан (10:1, 4×50 мл). Объединенные органические фазы промывали 1%-ным раствором HCl (2×100 мл), затем H_2O (2×100 мл), высушивали безводным MgSO_4 , отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$, 1:6–1:4) и получали соединения **4a** либо **4b**.

3-трет-Бутил-7-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-4(1H)-он (4a). Светло-желтый порошок с т.пл. $200\text{--}205^\circ\text{C}$ (разл.). Выход 0.19 г (80%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3233, 3163 (NH), 3038, 2993, 2975, 2936, 2910, 2874 (CH), 1737, 1708 (CO), 1604, 1554, 1492, 1459, 1432, 1396, 1359, 1338, 1309, 1277, 1144, 1127, 1093, 993, 956, 828, 784, 754, 729, 694, 662, 618, 567, 525. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.38 с (9H, *t*-Bu), 6.85 с (1H, C^8 –

H), 14.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 28.13 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 37.27 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 82.83 ($\text{C}^8\text{–H}$), 144.83, 146.24, 148.21, 154.92 (C^3 , C^4 , C^7 , C^{8a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238.0928 (40) [$M + \text{H}$] $^+$, 255.1193 (50) [$M + \text{NH}_4$] $^+$, 260.0748 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$, 276.0492 (1) [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 45.61; Н 4.64; N 29.58. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 45.57; Н 4.67; N 29.52. [$M + \text{H}$] $^+$ 238.0935, [$M + \text{NH}_4$] $^+$ 255.1200, [$M + \text{Na}$] $^+$ 260.0754, [$M + \text{K}$] $^+$ 276.0493.

7-Азидо-3-трет-бутилпиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-4(1H)-он (4b). Белый порошок с т.пл. $230\text{--}235^\circ\text{C}$ (осм.). Выход 0.18 г (77%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3237, 3167 (NH), 3088, 3020, 2992, 2977, 2963, 2918, 2870, 2830 (CH), 2140, 2122, 2096 (N_3), 1680 (CO), 1624, 1531, 1498, 1470, 1438, 1391, 1361, 1333, 1290, 1240, 1204, 1134, 1093, 1024, 1004, 961, 838, 758, 693, 620, 556, 543, 533. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 – $\text{DMCO}-d_6$, 6:1 v/v, калибровка по сигналу CHCl_3), δ , м.д.: 1.05 с (9H, *t*-Bu), 5.29 с (1H, $\text{C}^8\text{–H}$), 12.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, АРТ, CDCl_3 – $\text{DMCO}-d_6$, 6:1 v/v), δ , м.д.: 27.14 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 36.22 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 76.56 ($\text{C}^8\text{–H}$), 143.54, 144.70, 146.65, 153.24 (C^3 , C^4 , C^7 , C^{8a}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234.1087 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 256.0911 (90) [$M + \text{Na}$] $^+$, 272.0648 (1) [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 46.37; Н 4.73; N 42.12. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: С 46.35; Н 4.75; N 42.04. [$M + \text{H}$] $^+$ 234.1098, [$M + \text{Na}$] $^+$ 256.0917, [$M + \text{K}$] $^+$ 272.0657.

Синтез соединений 5a, b (общая методика). К раствору соответствующего соединения **4a, b** (0.2 ммоль) в смеси EtOAc (5 мл) и ледяной AcOH (2 мл, 35 ммоль) в одну порцию прибавляли *N*-хлорсукцинимид (50 мг, 0.37 ммоль, для синтеза **5a**) либо *N*-бромсукцинимид (60 мг, 0.34 ммоль, для синтеза **5b**). Полученную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре (ТСХ контроль образования продуктов **5a, b**), затем выливали в смесь воды (50 мл) и гептана (10 мл). Далее небольшими порциями, при перемешивании, в течение 30 мин прибавляли кристаллический KHCO_3 (3.5 г, 35 ммоль). После окончания прибавления, проводили экстракцию смесью $\text{EtOAc}-\text{CHCl}_3$ (1:3, 3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали H_2O (2×100 мл), высушивали безводным MgSO_4 , отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хро-

матографии (элюент EtOAc–гептан, 1:100–1:15) и получали соединения **5a** либо **5b**.

3-трет-Бутил-8-хлор-7-нитропиразоло-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он (5a). Белый порошок с т.пл. 173–174°C (разл.). Выход 51 мг (94%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3291, 3221 (NH), 2981, 2934, 2908, 2875 (CH), 1729 (CO), 1631, 1542, 1526, 1494, 1461, 1404, 1376, 1337, 1300, 1273, 1223, 1171, 1108, 1074, 986, 942, 929, 874, 822, 803, 757, 728, 677, 641, 546, 529, 444. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.39 с (9H, *t*-Bu), 14.56 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.88 [C(CH $_3$) $_3$], 37.91 [C(CH $_3$) $_3$], 113.15 (C 8), 141.26, 142.28, 145.94, 152.29 (C 3 , C 4 , C 7 , C 8a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294.0350 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$, 316.0176 (30) [($M - \text{H}$) + 2Na] $^+$. Найдено, %: С 39.86; Н 3.66; N 25.80. C $_9$ H $_{10}$ ClN $_5$ O $_3$. Вычислено, %: С 39.79; Н 3.71; N 25.78. [$M + \text{Na}$] $^+$ 294.0364, [($M - \text{H}$) + 2Na] $^+$ 316.0184.

7-Азидо-8-бром-3-трет-бутилпиразоло-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он (5b). Белый порошок с т.пл. 188–192°C (разл.). Выход 57 мг (91%). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3235, 3170, 3144 (NH), 3045, 2964, 2930, 2909 (CH), 2139 (N $_3$), 1676 (CO), 1613, 1533, 1462, 1391, 1359, 1332, 1289, 1214, 1159, 1129, 1038, 965, 856, 757, 684, 636, 576, 546. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36 с (9H, *t*-Bu), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, АРТ, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.70 [C(CH $_3$) $_3$], 36.79 [C(CH $_3$) $_3$], 61.98 (C 8), 142.26, 145.85, 146.32, 150.70 (C 3 , C 4 , C 7 , C 8a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312.0198 (90), 314.0176 (90) [$M + \text{H}$] $^+$, 329.0458 (10), 331.0435 (10) [$M + \text{NH}_4$] $^+$, 334.0014 (100), 335.9994 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 34.60; Н 3.26; N 31.38. C $_9$ H $_{10}$ BrN $_7$ O. Вычислено, %: С 34.63; Н 3.23; N 31.41. [$M + \text{H}$] $^+$ 312.0203, 314.0183, [$M + \text{NH}_4$] $^+$ 329.0468, 331.0448, [$M + \text{Na}$] $^+$ 334.0022, 336.0002.

Диэтил 1-(3-трет-бутил-8-нитро-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (6). Раствор соединения **3e** (100 мг, 0.36 ммоль) в смеси толуола (4 мл) и диэтил ацетилендикарбоксилата (0.5 мл, 3.12 ммоль) кипятили 30 ч в атмосфере аргона. Охлаждали, добавляли гептан (20 мл), полученный раствор пропускали через слой силикагеля и далее очищали с помощью флеш-хроматографии

(элюент EtOAc–гептан, 1:20–1:3). Полученный продукт перекристаллизовывали из смеси EtOAc–гептан (1:10) и получали соединение **6**, светло-желтый порошок с т.пл. 188–189°C. Выход 0.14 г (87%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3184, 3118, 3044 (NH), 2992, 2959, 2904, 2874, 2812 (CH), 1745, 1729 (3CO), 1631, 1550, 1524, 1495, 1465, 1447, 1429, 1392, 1371, 1316, 1298, 1281, 1251, 1228, 1200, 1176, 1160, 1121, 1090, 1033, 1021, 944, 931, 881, 867, 835, 820, 799, 772, 765, 731, 705, 638, 585, 531, 435. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl $_3$ –ДМСО- d_6 , 2:1 v/v, калировка по сигналу ДМСО- d_5), δ , м.д. (J , Гц): 1.23 т (3H, OCH $_2$ CH $_3$, J 7.1), 1.37 т (3H, OCH $_2$ CH $_3$, J 7.3), 1.42 с (9H, *t*-Bu), 4.28 к (2H, OCH $_2$ CH $_3$, J 7.1), 4.41 к (2H, OCH $_2$ CH $_3$, J 7.1), 14.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, АРТ, CDCl $_3$ –ДМСО- d_6 , 2:1 v/v), δ , м.д.: 13.15, 13.56 (2OCH $_2$ CH $_3$), 27.12 [C(CH $_3$) $_3$], 37.41 [C(CH $_3$) $_3$], 61.56, 62.60 (2OCH $_2$ CH $_3$), 110.09 (C 8), 131.66, 139.01, 140.65, 140.79, 145.30, 152.17 (C 3 , C 4 , C 7 , C 8a и 2 *unco*-C триазола), 156.07, 158.59 (2CO $_2$ Et). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449.1526 (20) [$M + \text{H}$] $^+$, 471.1345 (100) [$M + \text{Na}$] $^+$, 487.1085 (10) [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 45.51; Н 4.52; N 24.94. C $_{17}$ H $_{20}$ N $_8$ O $_7$. Вычислено, %: С 45.54; Н 4.50; N 24.99. [$M + \text{H}$] $^+$ 449.1528, [$M + \text{Na}$] $^+$ 471.1347, [$M + \text{K}$] $^+$ 487.1087.

ВЫВОДЫ

В результате настоящей работы удалось синтезировать ряд ранее неизвестных 7,8-нитро(динитро)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов исходя из соответствующих 7-*R*-8-карбоновых кислот либо их аналогов со свободным положением C 8 . Последние получены последовательным диазотированием и декарбоксилированием 3-трет-бутил-7-амино-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты. Рассмотрены реакции электрофильного галогенирования и циклоприсоединения выделенных 7-азидо- и 7-нитропроизводных. Строение синтезированных соединений подтверждено совокупностью спектральных данных, а также с помощью рентгеноструктурного анализа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Рентгеноструктурный анализ осуществлен в Отделе структурных исследований Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kumar D., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1743–1747. doi 10.1002/chem.201604919
- Далингер И.Л., Вацадзе И.А., Шкинева Т.К., Попова Г.П., Уграк Б.И., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2010**, *59*, 1589–1595. [Dalinger I.L., Vatsadse I.A., Shkineva T.K., Popova G.P., Ugrak B.I., Shevelev S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59*, 1631–1638.] doi 10.1007/s11172-010-0287-9
- Wu J.-T., Zhang J.-G., Li T., Li Z.-M., Zhang T.-L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 28354–28359. doi 10.1039/C5RA01124H
- Anikin O.V., Leonov N.E., Klenov M.S., Churakov A.M., Voronin A.A., Guskov A.A., Muravyev N.V., Strelenko Y.A., Fedyanin I.V., Tartakovsky V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4189–4195. doi 10.1002/ejoc.201900314
- Schulze M.C., Scott B.L., Chavez D.E. *J. Mat. Chem. A.* **2015**, *3*, 17963–17965. doi 10.1039/C5TA05291B
- Piercey D.G., Chavez D.E., Scott B.L., Imler G.H., Parrish D.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15315–15318. doi 10.1002/anie.201608723
- Tang Y., He C., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10566–10569. doi 10.1039/C8CC05987J
- Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2018**, *67*, 573–599. [Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 573–599.] doi 10.1007/s11172-018-2113-8
- Саватеев К.В., Уломский Е.Н., Буторин И.И., Чарушин В.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Усп. Хим.* **2018**, *87*, 636–669. [Savateev K.V., Ulomsky E.N., Butorin I.I., Charushin V.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 636–669.] doi 10.1070/RCR4792
- Ciciani G., Coronello M., Guerrini G., Selleri S., Cantore M., Failli P., Mini E., Costanzo A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9409–9419. doi 10.1016/j.bmc.2008.09.055
- Ma J., Cheng G., Ju X., Yi Z., Zhu S., Zhang Z., Yang H. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 14483–14490. doi 10.1039/C8DT03126F
- Ivanov S.M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152404. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152404
- Ivanov S.M., Shestopalov A.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 2210–2220. doi 10.1002/jhet.3615
- Ivanov S.M., Миронович Л.М., Колотыркина Н.Г., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2019**, *68*, 614–622. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Kolotyркина N.G., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 614–622.] doi 10.1007/s11172-019-2464-9
- Ivanov S.M., Лысенко К.А., Миронович Л.М., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2019**, *68*, 1714–1722. [Ivanov S.M., Lyssenko K.A., Mironovich L.M., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 1714–1722.] doi 10.1007/s11172-019-2615-z
- Ivanov S.M., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2017**, *66*, 727–731. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 727–731.] doi 10.1007/s11172-017-1801-0
- Ivanov S.M. Дис. ... канд. хим. наук. М. **2019**.
- Majedi S., Majedi S., Behmagham F. *Chem. Rev. Lett.* **2019**, *2*, 187–192. doi 10.22034/CRL.2020.218207.1035
- Sithole B., Watanabe C. *J. Anal. Appl. Pyrolysis.* **2013**, *103*, 8–16. doi 10.1016/j.jaap.2012.08.013
- Спрысков А.А., Голубкин Л.Н. *ЖОрХ.* **1961**, *31*, 901–905.
- Branca D., Ferrigno F., Hernando J.I.M., Jones P., Kinzel O., Malancona S., Muraglia E., Palumbi M.C., Pescatore G., Scarpelli R. Пат. 2010023480 (**2010**). WO. C.A. **2010**, *48*, 275268.
- Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 460–462. [Mironovich L.M., Podol'nikova A.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 453–455.] doi 10.1134/S1070428016030283
- Ivanov S.M., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2018**, *67*, 1482–1486. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 1482–1486.] doi 10.1007/s11172-018-2243-z
- Bruker. APEX-III. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2018**.
- Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of 7,8-Nitro(dinitro)-3-*tert*-butyl-4-oxopyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines

S. M. Ivanov*

N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia
**e-mail: sergey13ivl@mail.ru*

Received November 2, 2020; revised November 10, 2020; accepted November 11, 2020

3-*tert*-Butyl-8-nitro-7-R-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*)-ones (R = H, Cl, Br, NO₂, N₃) were prepared by nitration using HNO₃–H₂SO₄ of the corresponding 7-R-substituted 8-carboxylic acids or their analogues with a vacant C⁸ position. The latter were synthesized by diazotization of 3-*tert*-butyl-7-amino-4-oxo-4,6-dihydro-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-8-carboxylic acid. The electrophilic halogenation and cycloaddition of 7-azido- and 7-nitro derivatives were considered. The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, heteronuclear NMR spectroscopy, HRMS and single-crystal XRD.

Keywords: pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine, 1,2,4-triazine, diazotization, decarboxylation, nitration

ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЕ ФЕНОЛЫ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ ЭФФЕКТОРОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2021 г. В. Б. Вольева, М. Н. Овсянникова, Н. Л. Комиссарова, А. В. Рыжакова*

ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4
*e-mail: hvostik85@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.11.2020 г.

После доработки 15.11.2020 г.

Принята к публикации 16.11.2020 г.

Производные пространственно-затрудненных фенолов обладают антибактериальной активностью, уровень которой можно связать с определенными элементами структуры – структурными эффекторами (СЭ). Критерий СЭ, характеризующий корреляцию структуры и биологической активности, использован при анализе антибактериальной активности двух групп органических соединений – алифатических спиртов и карбоновых кислот.

Ключевые слова: пространственно-затрудненные фенолы, антибактериальная активность, структурные эффекторы, алифатические спирты, карбоновые кислоты

DOI: 10.31857/S051474922102004X

ВВЕДЕНИЕ

Производные экранированных 2,4- и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов (ДТБФ) известны как многофункциональные антиоксиданты биомедицинского назначения [1]. Кроме того, они являются удобными объектами для исследования механизмов биологической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При тестировании ряда замещенных ДТБФ на антибактериальную активность (АБА) выявлены

элементы структуры – структурные эффекторы (СЭ), соответствующие наиболее активным соединениям. К ним относятся хелатирующие группировки, способные к образованию циклических металлокомплексов, а также поплавокковые фрагменты со свойствами ПАВ (схема 1) [2].

Изменения в структурной группе СЭ приводят к ожидаемым изменениям в уровне АБА. Из 2 изомерных ди-*трет*-бутилдиалкиламинометилфенолов **1** и **2** активностью обладает только *орто*-диалкиламинометильный изомер **2** (схема 2).

Схема 1

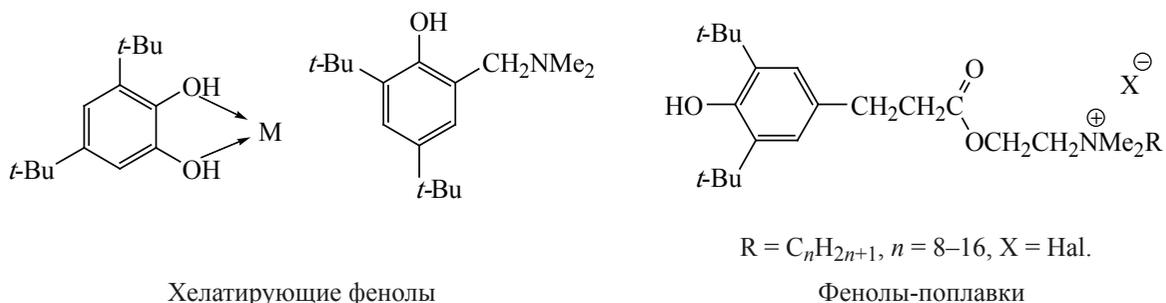


Схема 2

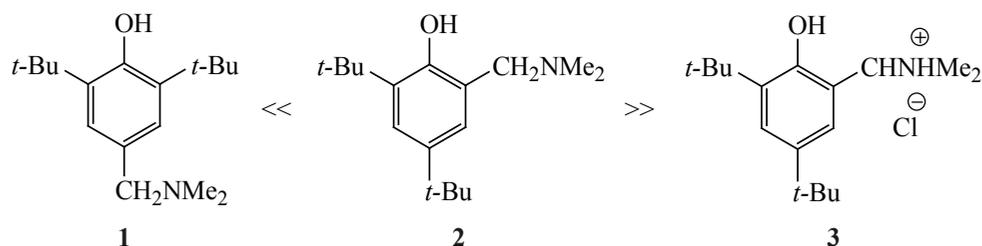
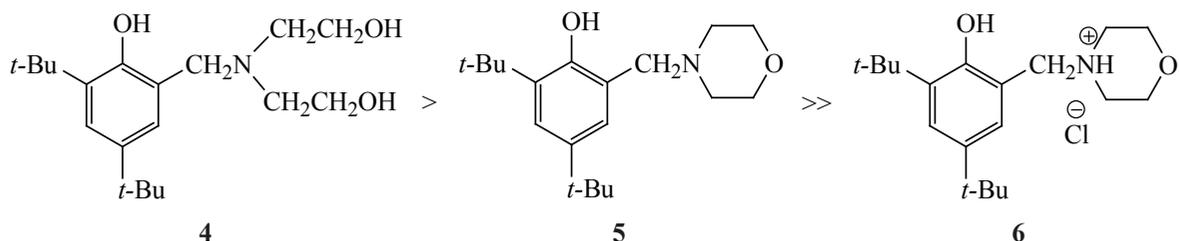


Схема 3



Метилирование фенола **2** с образованием аммониевой соли **3** приводит к потере АБА, так как координирующий заместитель лишается способности к комплексообразованию с металлами.

Соответствующие изменения наблюдаются в ряду производных 2,4-ди-*трет*-бутилди-(2-гидроксиэтил)аминометилфенола **4**. Они связаны с изменением стерической ситуации у атома азота в морфолилметилфеноле **5** и блокированием электронной пары азота в аммонийной соли **6** (схема 3).

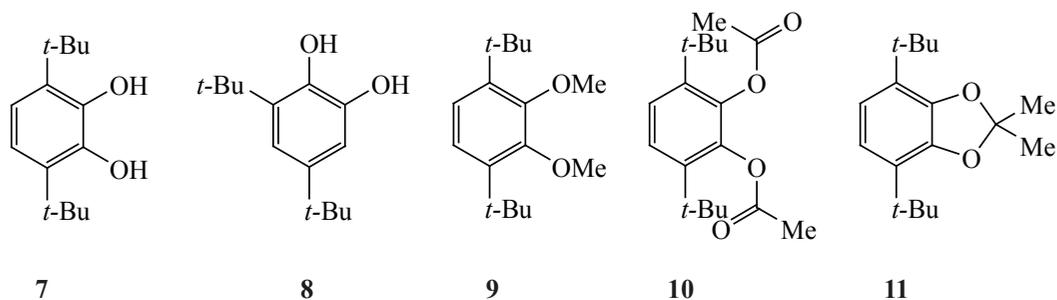
К потере АБА приводит алкилирование или ацилирование гидроксильных групп в обладающих наибольшей активностью изомерных 3,6- и 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехинах **7** и **8**, лишаящихся таким образом координирующей способности (неактивные соединения **9**, **10** и **11**) (схема 4).

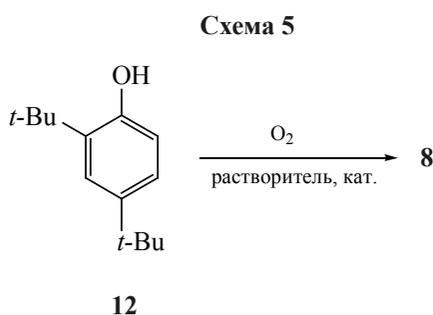
Представление об СЭ позволило объяснить высокую АБА (на уровне пирокатехинов **7** и **8**) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола **12**, не имеющего в своей структуре очевидных элементов, обеспечивающих такой уровень АБА. Оказалось, что в этом случае СЭ генерируется в бактериальной среде *in situ* в результате *орто*-гидроксилирования фенола **12** с образованием 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина **8** (схема 5) [2].

Для активных фенолов с поплавковым СЭ активность определяется гидрофобно-гидрофильным балансом между заряженным гидрофильным «якорем» и гидрофобным «поплавком» и зависит от длины углеводородного поплавка C_nH_{2n+1} .

Критерий СЭ, устанавливающий связь строения вещества с его биологической активностью, позволяет с единой точки зрения анализировать результаты исследования АБА и даже ее прогно-

Схема 4





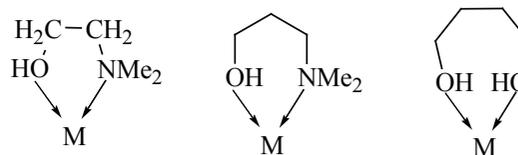
зировать. Об этом свидетельствуют данные определения АБА для двух рядов органических соединений – алифатических спиртов и карбоновых кислот (табл. 1, 2).

Из данных табл. 1 следует, что в АБА спиртов проявляются обе группы приведенных выше СЭ. Наибольшей активностью обладают способные к хелатообразованию спирты – первичные диолы и аминокспирты (соединения **13–17**), а также спирты-«поплавки» с гидрофобным радикалом $C_nH_{2n+1}OH$, в которых гидрофильная OH группа выполняет функцию якоря (соединения **21–27**).

Таблица 1. Антибактериальная активность алифатических спиртов **13–27**

Соединение	Структура	Площадь стерильной зоны <i>Staphylococcus albus</i> , мм ²
13	$H_2NCH_2CH_2OH$	648
14	$Me_2NCH_2CH_2OH$	660
15	$Me_2NCH_2CH_2CH_2OH$	640
16	$ONCH_2CH_2OH$	200
17	$HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$	189
18	$HOCH_2CH_2CH(OH)Me$	10
19	$MeCH(OH)CH_2CH_2CH(OH)Me$	12
20	Me_3COH	4
21	$MeCH_2CH_2CH_2OH$	117
22	Me_3CCH_2OH	104
23	$Me(CH_2)_6CH_2OH$	660
24	$Me(CH_2)_8CH_2OH$	660
25	$Me(CH_2)_{10}CH_2OH$	452
26	$Me(CH_2)_{13}CH_2OH$	615
27	$(CH_2)_5CHOH$	445

Схема 6



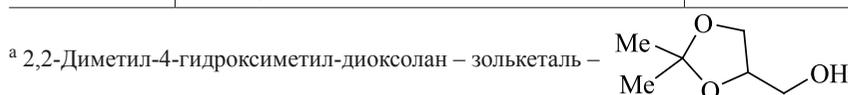
Диапазон $n = 4–15$, по-видимому, определяет необходимый для реализации поплавковых свойств гидрофобно-гидрофильный баланс.

В группе хелатирующих спиртов лучшие результаты дают соединения с vicинальным расположением координирующих функций, которым потенциально соответствуют пятичленные хелатные металлокомплексы. Несколько меньшие значения АБА отмечены для 1,3- и 1,4-замещенных соединений, образующих шести- и семичленные хелаты (схема 6).

Вторичные диолы не проявляют АБА (соединения **18** и **19**), по-видимому, по стерическим причинам.

Таблица 2. Антибактериальная активность карбоновых кислот **28–35**

Соединение	Структура	Площадь стерильной зоны, мм ²	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus albus</i>
28	HOCH ₂ COOH	330	232
29	HOOCCH(OH)CH(OH)COOH	240	113
30	H ₂ NCH ₂ COOH	2	4
31	HOCH ₂ NHCH ₂ COOH	113	64
32	C ₁₀ H ₂₁ COOH	Нет данных	200
33	C ₁₇ H ₃₅ COOH	Нет данных	4
34	C ₁₇ H ₃₅ COOH + 2,2-диметил-4-гидрокси-метилдиоксолан-1,3 ^a	Нет данных	80
35	Me ₃ CCOOH	804	452



В группе изомерных бутанолов интересно отметить полное отсутствие активности *трет*-бутанола **20**, в то время как изомерные первичные бутанола **21** и **22** обладают заметной активностью. По-видимому, отсутствие активности можно объяснить стерическими препятствиями для встраивания *трет*-бутанола в клеточный мембранный комплекс. Кроме того, *трет*-бутанол обладает неограниченной растворимостью в воде, в связи с чем для него предпочтительно расположение в водной фазе. Наибольшей активностью обладают спирты C_nH_{2n+1}OH с n = 8–15. К поплавоквому типу, по-видимому, следует отнести АБА циклогексанола.

Аналогичная классификация применима к анализу АБА карбоновых кислот (табл. 2).

Значительной активностью обладают хелатирующие α-оксикислоты **28** и **29**. Однако структурно аналогичная α-аминоуксусная кислота **30** практически неактивна. Такой результат объясняется сильным внутримолекулярным взаимодействием карбоксильной и аминогруппы с образованием диполярного цвиттер-иона (схема 7).

В иминодиуксусной кислоте **31** это взаимодействие ослаблено, что отражается в увеличении активности.

Из представленных в табл. 2 кислот наиболее активная триметилуксусная **35** и наименее активная стеариновая **33** относятся к поплавоквому типу. В кислоте **35**, по-видимому, оптимально соотношение между гидрофильностью карбоксиль-

Схема 7

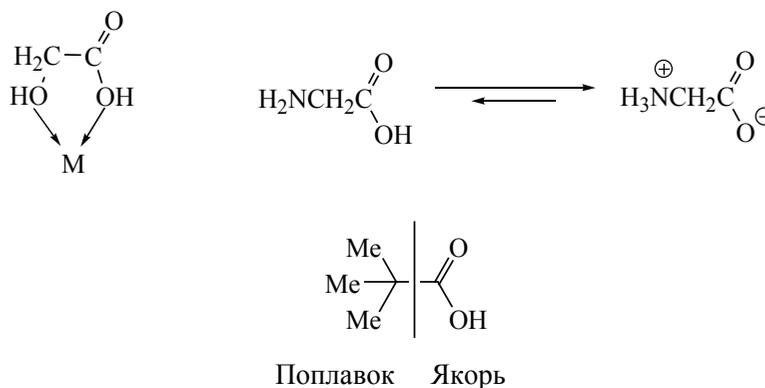


Таблица 3. Антибактериальная активность низших карбоновых кислот

Кислота	Площадь стерильной зоны <i>Staphylococcus albus</i> , мм ²	
	при диффузном распространении жидкого вещества	газовая фаза
MeCH ₂ COOH	1133	Вся площадь газона
MeCH ₂ CH ₂ COOH	1017	Вся площадь газона
MeCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	228	Вся площадь газона

ного якоря и гидрофобностью *трет*-бутильного радикала.

Безводная стеариновая кислота не обладает АБА, что объясняется подавлением якорной функции карбоксильной группы длинноцепочечным C₁₇H₃₅ радикалом (неблагоприятный гидрофобно-гидрофильный баланс). Эту функцию можно стимулировать с помощью агентов-посредников, увеличивающих ее гидрофильность. В этом качестве использован циклический кеталь – 2,2-диметил-4-гидроксиметилдиоксолан-1,3, не обладающий собственной АБА. Действительно, АБА появляется в специально полученном комплексе стеариновой кислоты с кеталем **34**. Таким образом, в ряду карбоновых кислот C_nH_{2n+1}COOH значение *n* = 16, по-видимому, является крайней точкой диапазона, в котором можно ожидать наличия АБА.

Относительно низших (летучих) жирных кислот (ЛЖК), начиная с уксусной, заведомо известно, что они обладают АБА. Это проявляется, в частности, в некоторых биологических процессах. Так, уксусная, пропионовая, масляная кислоты, генерируемые ацидогенными бактериями в процессе переработки сахаридов, оказывают на производящие их микроорганизмы токсический эффект, вследствие чего процессы становятся аутоингибированными [3].

Интересно отметить, что ЛЖК (в соответствии с их названием) проявляют АБА и в газовой фазе (табл. 3). В таком случае АБА имеет поверхностный характер и с прекращением воздействия газобразной кислоты эффект АБА утрачивается.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для оценки АБА испытуемых веществ использовали стандартный метод [2]. Вещества дозированно наносили на агаризованный газон,

засеянный микроорганизмами *Escherichia coli* и *Staphylococcus albus*, выдерживали в течение 2 сут с термостатированием при 37°C. В месте нанесения развивается стерильная зона, площадь которой соответствует эффекту АБА. При определении активности ЛЖК в газовой фазе использована модифицированная в лаборатории методика, при которой ЛЖК помещали на бактериальный газон в небольшой стеклянной емкости, исключаяющей прямой контакт жидкой кислоты с материалом газона.

В работе использованы коммерчески доступные соединения ACROS organics.

ВЫВОДЫ

Структурные эффекторы АБА, выявленные при тестировании производных ДТБФ, применены к анализу АБА алифатических спиртов и карбоновых кислот.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Ovsyannikova M.N., Domnina N.S., Malkova A.V. *Structure Modification of Bioantioxidants Based on Hindered Phenols, Antioxidants in Systems of Varying Complexity Chemical, Biochemical, and Biological Aspects*. Eds. L.N. Shishkina, A.N. Goloshchapov, L.I. Weisfeld. Toronto: Apple Academic Press, **2020**, 3–40.
2. Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, *50*, 29–32. [Vol'eva V.B., Ovsyannikova M.N., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 306–309.] doi 10.30906/0023-1134-2016-50-5-29-32

3. Varfolomeev S.D., Gladchenko M.A., Gaydamaka S.N., Murygina V.P., Volieva V.B., Komissarova N.L., Gumerov F.M., Usmanov R.A., Koversanova E.V. *Chemistry and Technology of Plant Substances: Chemical and Biochemical Aspects*. Eds. A.V. Kutchin, L.N. Shishkina, L.I. Weisfeld. Toronto: Apple Academic Press, 2017, 111–132.

Hindered Phenols in the Study of Structural Effectors of Antibacterial Activity

V. B. Vol'eva, M. N. Ovsyannikova, N. L. Komissarova, and A. V. Ryzhakova*

*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia
e-mail: hvostik85@yandex.ru

Received November 5, 2020; revised November 15, 2020; accepted November 16, 2020

Derivatives of hindered phenols have antibacterial activity, which level can be associated with certain structural elements – structural effectors (SE). The SE criterion, which correlates the structure with bioactivity, was used in the analysis of antibacterial activity of two groups of organic compounds – aliphatic alcohols and carboxylic acids, that opens up the prognostic possibilities of SE.

Keywords: hindered phenols, antibacterial activity, structural effectors, aliphatic alcohols, carboxylic acids

РЕАКЦИИ (4E)-3-АРИЛАМИНО-4-(ГИДРОКСИИМИНО)-НАФТАЛИН-1(4H)-ОНОВ И (4E)-2-[АРИЛАМИНО-(АЛКИЛАМИНО)]-4-(ГИДРОКСИИМИНО)НАФТАЛИН-1(4H)-ОНОВ С 2,2-ДИГИДРОКСИ-1,3-ИНДАНДИОНОМ

© 2021 г. Л. М. Горностаев^{a, b, *}, Д. С. Руденко^{a, b}, Т. А. Руковец^{a, b, **}, О. И. Фоминых^a, Ю. Г. Ромашкова^a, Ю. В. Гатиллов^{c, ***}, В. Н. Сильников^{d, ****}

^a ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»,
Россия, 660049 Красноярск, ул. А. Лебедевой, 89
*e-mail: gornostaev@kspu.ru

^b ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
**e-mail: tatyana_xim@mail.ru

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

^d ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8
****e-mail: v.silnikov@mail.ru

Поступила в редакцию 09.11.2020 г.

После доработки 12.11.2020 г.

Принята к публикации 15.11.2020 г.

Реакции 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом протекают без участия оксимной группы и приводят к (6E)-5-ариламино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6H,11bH)-диолам. Реакции 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом протекают с участием оксимной группы и при этом образуются 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды.

Ключевые слова: монооксиды 1,4-нафтохинонов, 2,2-дигидрокси-1,3-индандион

DOI: 10.31857/S0514749221020051

ВВЕДЕНИЕ

Аминонафтохиноны и их азотистые гетероциклические производные проявляют высокую противоопухолевую активность [1–6]. Так, нафтотриазолы **I**, триазол-*N*-оксиды **II** и их оксииминопроизводные **III**, получаемые на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов, проявляют противоопухолевые свойства (рис. 1).

Высокие антипролиферативные свойства проявляют 2-(1-алкил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды [7], по-

лученные взаимодействием 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) в одном сосуде. В настоящей работе нами изучены реакции (4E)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов **1**, полученных согласно [8], и (4E)-2-[ариламино(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов **2** [9] с нингидрином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии оксимов **1** с нингидрином образуются (6E)-5-арил-

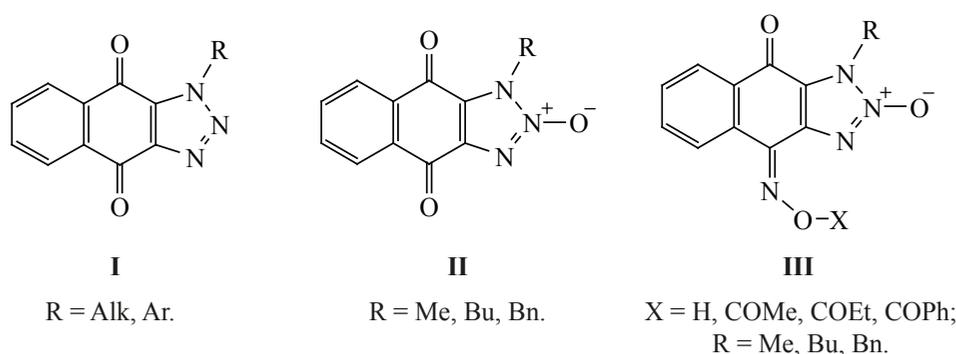


Рис. 1. 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазолы (**I**), 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазолы 2-оксиды (**II**) и их оксиминопроизводные (**III**), обладающие противоопухолевой активностью

амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*, 11*bH*)-дионы **3**, т.е. оксимный фрагмент прямого участия в превращении **1**→**3** не принимает. По-видимому, реакция **1**→**3** начинается с алкилирования оксимов **1** в положении 2 и последующей циклизацией получаемого интермедиата **5** (схема 1).

Взаимодействие оксимов **2** с нингидрином протекает иначе и включает участие оксимной группы, что приводит к образованию 6-[арил-амино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов **4** (схема 2).

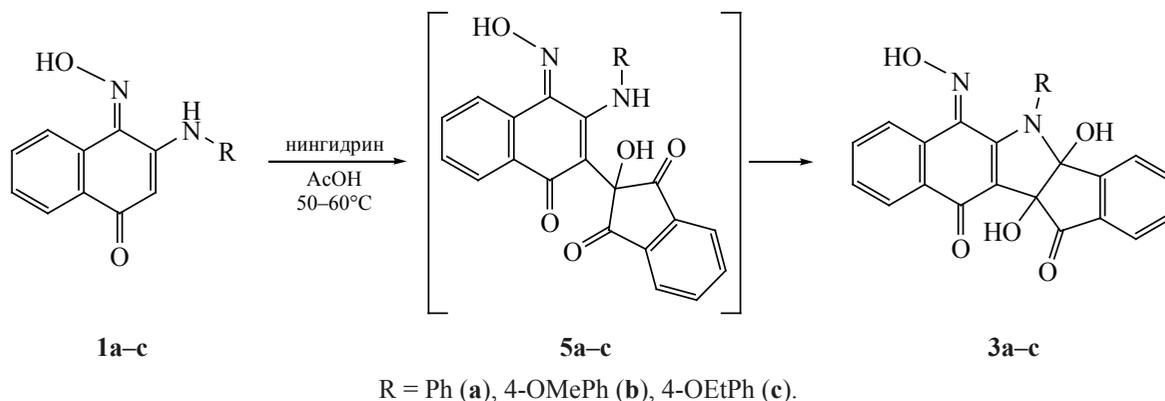
Структура полученных веществ **3** и **4** подтверждена как физико-химическими методами анализа, в том числе методом двумерной спектроскопии (DEPT, HMBS, HSQS, NOESY, COSY) и ИК-спектроскопии, так и данными рентгеноструктурного анализа (РСА) для соединений **3c** и **4a** (рис. 2, 3).

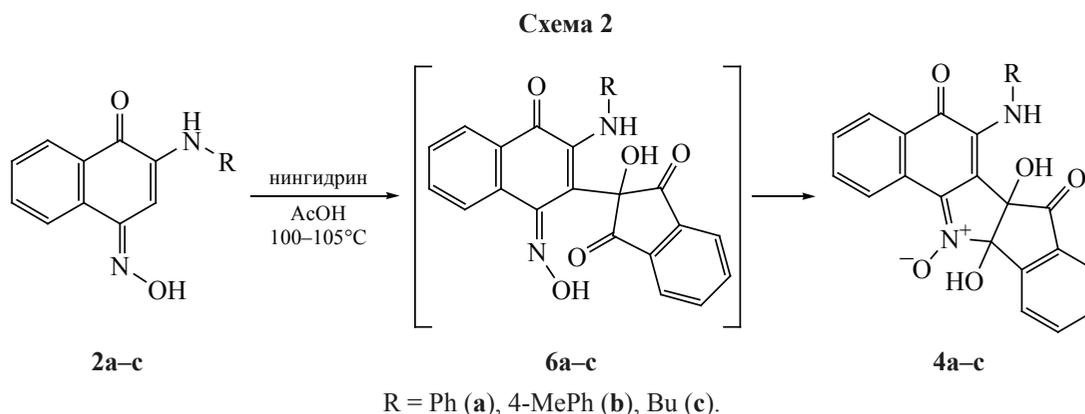
В соединениях **3c** и **4a** установлена *цис*-конфигурация 2 гидроксильных групп в положениях 4b,11b и 6b,11b, приводящая к перегибу молекул по линии C^{4B}-C^{11B} и C^{6B}-C^{11B} соответственно с межплоскостными углами 67.2° и 71.6°. Близкие углы перегиба установлены для молекул с аналогичными остовами [7, 10].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker DRX (500 и 125 МГц) (Германия) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт SiMe₄. УФ-спектры соединений **3a–c**, **4a–c** регистрировали на приборе Evolution 300 (кюветы 10 мм) (Англия) в EtOH (10⁻⁴ моль/л). ИК спектры получены на спектрофотометре Nicolet iN10 (США). Масс-спектры и точные измерения молекулярных масс соединений **1b**, **3b**, **4a–c** получены на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Electron Double Focusing System (DFS) (США) (ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры соединений **3a**, **c** регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200 (Германия) (ЭУ, 70 эВ).

Схема 1





Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 300 (Италия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (Германия). Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент толуол–ацетон, 5:1). РСА соединений **3c** и **4a** выполнен на дифрактометре Bruker KAPPA Apex II (Англия) (MoK_α -излучение, 296 К). Все расчеты выполнены с помощью комплекса программ SHELX-2018 в анизотропном приближении. Атомы водорода OH групп уточнены изотропно, остальные – на модели «наездник». Координаты и геометрические параметры депонированы в Кембриджской базе структурных данных [11].

(6E)-5-Ариламино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]-

индол-11,12(6H,11bH)-дионы 3a–c (общая методика). К суспензии 2 ммоль соответствующего оксима **1a–c** в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.36 г (2 ммоль) нингидрина и выдерживали при перемешивании 40–60 мин при 50–60°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, водой, эфиром. Перекристаллизовывали из этанола.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-фенил-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]-индол-11,12(6H,11bH)-дион (3a). Выход 0.58 г (68%), коричневые кристаллы, т.пл. 227–229°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1717 (C=O), 1622 (C=O), 1582 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 261 (4.25), 420 (3.67). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.43 с (1H, C^{11b}OH), 6.46 д.д (2H, H^{14,18}, J 5.4, 1.1 Гц), 7.36 т (3H, H^{15,16,17}, J 5.9 Гц), 7.46 с (1H, C^{4b}OH), 7.50

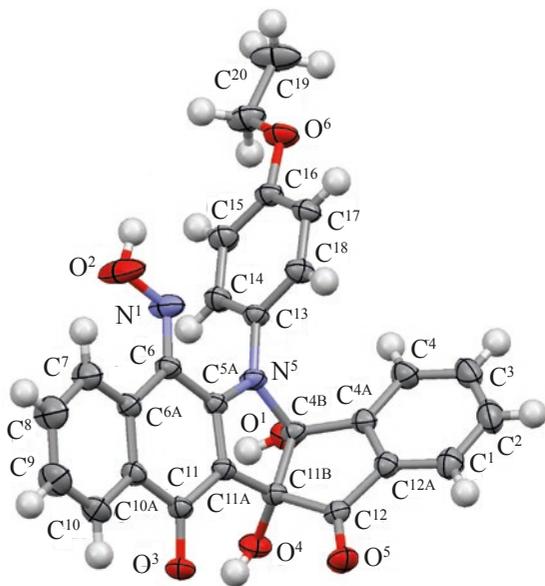


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **3c** (показаны 50% тепловые эллипсоиды). CCDC 2040185

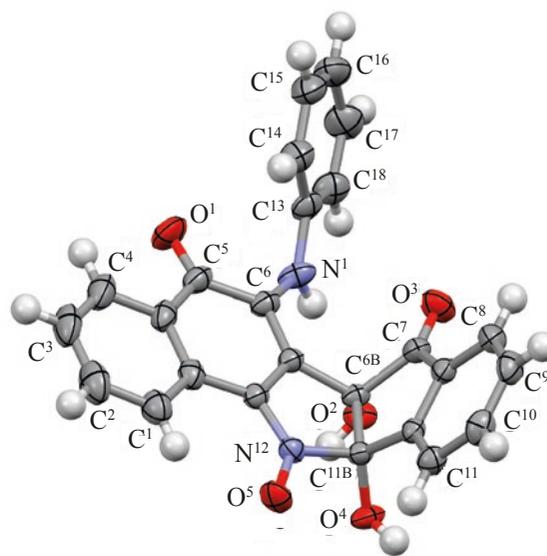


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **4a** (показаны 50% тепловые эллипсоиды). CCDC 2040186

д.т (2H, H^{3,8}, *J* 5.5, 1.2 Гц), 7.56 д.т (2H, H^{2,9}, *J* 4.3, 1.3 Гц), 7.70 д.д (2H, H^{1,4}, *J* 6.6, 1.5 Гц), 8.03 д.д (1H, H¹⁰, *J* 7.4, 2.3 Гц), 8.49 д.д (1H, H⁷, *J* 7.4, 2.2 Гц), 13.14 с (N–OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 84.08 (C^{11b}), 97.77 (C^{4b}), 111.17 (C^{11a}), 123.29 (C¹), 125.33 (C⁴), 125.78 (C⁷), 127.00 (C¹⁶), 127.12 (C^{10a}), 128.85 (2C^{14,18}), 130.21 (C⁹), 130.30 (C⁸), 130.63 (2C^{15,17}), 131.23 (2C^{2,3}), 132.76 (C^{6a}), 135.00 (C^{12a}), 135.02 (C¹⁰), 139.81 (C^{4a}), 140.45 (C¹³), 147.17 (C⁶), 154.63 (C^{5a}), 176.99 (C¹¹), 197.31 (C¹²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 424 (13) [M]⁺, 407 (78), 363 (67), 247 (39), 104 (30). Найдено, %: C 70.26; H 3.69; N 6.23. C₂₅H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: C 70.75; H 3.77; N 6.60. *M* 424.40.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-(4-метоксифенил)-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6H,11bH)-дион (3b). Выход 0.62 г (76%), желтые кристаллы, т.пл. 230–232°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1709 (C=O), 1624 (C=O), 1583 (C=N). УФ-спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 284 (4.37), 431 (3.70). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.80 с (3H, CH₃), 6.56 д.д (1H, H¹⁴, *J* 8.3, 2.5 Гц), 6.80 уш.с (1H, C^{11b}OH), 6.87–7.18 м (3H, H^{15,17,18}), 7.35 с (1H, C^{4b}OH), 7.49–7.56 м (4H, H^{2,3,8,9}), 7.71 д.д (2H, H^{1,4}, *J* 8.6, 1.7 Гц), 8.02 д.д (1H, H¹⁰, *J* 9.2, 2.4 Гц), 8.49 д.д (1H, H⁷, *J* 9.2, 2.1 Гц), 13.11 с (N–OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 55.50 (CH₃), 83.87 (C^{11b}), 97.51 (C^{4b}), 110.26 (C^{11a}), 113.90 (2C^{15,17}), 123.27 (C¹), 125.27 (C⁴), 125.91 (C⁷), 127.14 (C^{10a}), 130.19 (C⁹), 130.25 (C⁸), 130.56 (2C^{14,18}), 131.11 (2C^{2,3}), 132.84 (C^{6a}), 133.55 (C¹³), 135.03 (C^{12a}), 135.06 (C¹⁰), 139.89 (C^{4a}), 147.27 (C⁶), 154.66 (C^{5a}), 158.18 (C¹⁶), 176.80 (C¹¹), 197.37 (C¹²). Масс-спектр (HR-MS): *m/z* 454.1154 [M]⁺. C₂₆H₁₈N₂O₆. [M]⁺ 454.1159. Масс-спектр (LR-MS), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 454 (7) [M]⁺, 439 (25), 438 (79), 437 (34), 423 (27), 421 (25), 420 (27), 393 (28), 294 (100), 292 (24), 278 (40), 277 (90), 276 (34), 263 (26), 262 (23), 246 (38), 130 (52), 104 (68), 102 (25), 76 (53), 50 (21). Найдено, %: C 68.43; H 4.34; N 6.16. C₂₆H₁₈N₂O₆. Вычислено, %: C 68.72; H 3.96; N 6.16. *M* 454.43.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-(4-этоксифенил)-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6H,11bH)-дион (3c). Выход 0.78 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 220–221°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1705 (C=O), 1611 (C=O), 1580 (C=N). УФ-спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 283 (4.55), 430

(3.92). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.37 т (3H, CH₂CH₃, *J* 5.5 Гц), 4.05 к (2H, CH₂CH₃, *J* 5.5 Гц), 6.37 с (1H, C^{11b}OH), 6.53 д (1H, H¹⁴, *J* 5.4 Гц), 6.64–7.04 м (3H, H^{15,17,18}), 7.37 с (1H, C^{4b}OH), 7.50–7.56 м (4H, H^{2,3,8,9}), 7.69 д (2H, H^{1,4}, *J* 6.4 Гц), 8.02 д.д (1H, H¹⁰, *J* 7.3, 2.2 Гц), 8.48 д.д (1H, H⁷, *J* 7.1, 1.9 Гц), 13.10 с (N–OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.02 (CH₃CH₂), 63.42 (CH₂CH₂), 83.86 (C^{11b}), 97.50 (C^{4b}), 110.21 (C^{11a}), 114.28 (2C^{15,17}), 123.26 (C¹), 125.26 (C⁴), 125.91 (C⁷), 127.13 (C^{10a}), 130.20 (C⁹), 130.24 (C⁸), 130.55 (2C^{14,18}), 131.10 (2C^{2,3}), 132.69 (C^{6a}), 132.84 (C¹³), 135.02 (C^{12a}), 135.05 (C¹⁰), 139.88 (C^{4a}), 147.26 (C⁶), 154.65 (C^{5a}), 157.52 (C¹⁶), 176.77 (C¹¹), 197.37 (C¹²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 468 (13) [M]⁺, 451 (100), 407 (84), 379 (85), 306 (97), 291 (98), 277 (55), 263 (99), 233 (61), 205 (69), 104 (62). Найдено, %: C 69.18; H 4.80; N 5.89. C₂₇H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: C 69.23; H 4.27; N 5.98. *M* 468.46.

6-[Ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды 4a–с (общая методика). Соответствующий (4E)-2-[ариламино(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-он **2a–с** (5 ммоль) с 0.89 г (5 ммоль) нингидрина в 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревали в течение 1.5–2 ч при 100–105°C. Затем в горячую реакционную массу прибавляли 100 мл воды и нагревали до кипения, после охлаждали до 25°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом (1:1), этанолом.

6b,11b-Дигидрокси-5,7-диоксо-6-фениламино-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксид (4a). Выход 1.75 г (83%), темно-красные кристаллы, т.пл. 237–239°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3051–3184 (O–H), 3360 (NH), 1727 (C=O), 1632 (C=O), 1378 (N–O). УФ-спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 230 (4.60), 261 (4.48), 392 (3.89), 499 (3.87). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.86 д (2H, H^{14,18}, *J* 7.8 Гц), 6.94 т (1H, H¹⁶, *J* 7.3 Гц), 7.23 т (2H, H^{15,17}, *J* 7.8 Гц), 7.41 с (1H, C^{6b}OH), 7.68 т (1H, H⁹, *J* 7.6 Гц), 7.74 т (1H, H³, *J* 7.4 Гц), 7.79 т (1H, H¹⁰, *J* 7.5 Гц), 7.83 д (1H, H⁸, *J* 7.7 Гц), 7.87 с (1H, NH), 7.95 т (1H, H², *J* 7.4 Гц), 8.08 д (1H, H¹¹, *J* 7.6 Гц), 8.18 д (1H, H⁴, *J* 7.8 Гц), 8.88 с (1H, C^{11b}OH), 9.14 д (1H, H¹, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 79.30 (C^{6b}), 101.28 (C^{11b}), 119.29 (2C^{14,18}), 121.14 (C¹⁶), 124.02 (C^{12b}), 124.07 (C⁸), 124.09 (C^{6a}), 124.33 (C³), 126.27 (C²),

127.22 (C¹¹), 128.36 (2C^{15,17}), 130.85 (C^{4a}), 131.17 (C¹⁰), 132.08 (C⁹), 132.14 (C^{11a}), 132.55 (C^{7a}), 133.34 (C⁴), 133.85 (C¹³), 137.05 (C¹), 142.83 (C⁶), 147.19 (C^{12a}), 178.12 (C⁵), 198.22 (C⁷). Масс-спектр (HR-MS), m/z : 424.1058 [M]⁺. C₂₅H₁₆N₂O₅. [M]⁺ 424.1054. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 (30) [M + 1]⁺, 424 (100) [M]⁺, 408 (62), 407 (65), 390 (25), 276 (26), 275 (47), 261 (60), 260 (64), 204 (31), 130 (39), 105 (26), 77 (53), 45 (85). Найдено, %: С 70.73; Н 3.58; N 6.42. C₂₅H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 70.75; Н 3.77; N 6.60. М 424.40.

6b,11b-Дигидрокси-5,7-диоксо-6-(4-метил-фениламино)-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксид (4b). Выход 1.83 г (84%), темно-красные кристаллы, т.пл. 243–245°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3042-3214 (O–H), 3363 (NH), 1724 (C=O), 1634 (C=O), 1375 (N–O). УФ-спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 260 (4.47), 290 (4.34), 394 (3.88), 506 (3.85). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH₃), 6.77 д (2H, H^{14,18}, J 8.2 Гц), 7.03 д (2H, H^{15,17}, J 8.2 Гц), 7.37 с (1H, C^{6b}OH), 7.68 т (1H, H⁹, J 7.5 Гц), 7.74 т (1H, H³, J 7.5 Гц), 7.78 т (1H, H¹⁰, J 7.4 Гц), 7.77 с (1H, NH), 7.82 д (1H, H⁸, J 7.6 Гц), 7.95 т (1H, H², J 7.2 Гц), 8.06 д (1H, H¹¹, J 7.7 Гц), 8.17 д (1H, H⁴, J 7.8 Гц), 8.85 с (1H, C^{11b}OH), 9.14 д (1H, H¹, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.27 (CH₃), 79.32 (C^{6b}), 101.17 (C^{11b}), 119.65 (2C^{14,18}), 123.00 (C^{12b}), 124.00 (C^{6a}), 124.02 (C⁸), 124.32 (C³), 126.24 (C²), 127.17 (C¹¹), 128.81 (2C^{15,17}), 130.28 (C¹⁶), 130.85 (C^{4a}), 131.12 (C¹⁰), 132.04 (C⁹), 132.10 (C^{11a}), 132.52 (C^{7a}), 133.29 (C⁴), 134.18 (C¹³), 137.01 (C¹), 142.29 (C⁶), 147.19 (C^{12a}). Масс-спектр (HR-MS), m/z : 438.1215. C₂₆H₁₈N₂O₅. [M]⁺ 438.1210. Масс-спектр (LR-MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 (33) [M]⁺, 422 (86), 421 (54), 420 (58), 407 (32), 405 (42), 404 (43), 276 (28), 275 (100), 274 (27), 260 (26), 106 (30), 104 (41), 76 (32). Найдено, %: С 71.39; Н 4.91; N 6.12. C₂₆H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: С 71.23; Н 4.11; N 6.39. М 438.43.

6-Бутиламино-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксид (4c). Выход 1.75 г (87%), коричневые кристаллы, т.пл. 202–204°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3051-3184 (O–H), 3354 (NH), 1712 (C=O), 1627 (C=O), 1285 (N–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.43 к (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.5 Гц), 1.58 к (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.3 Гц),

3.76 квинтет (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 6.8 Гц), 6.02 т (1H, NH, J 6.1 Гц), 7.03 с (1H, C^{6b}OH), 7.62 т (1H, H⁹, J 7.6 Гц), 7.70 т (1H, H³, J 7.5 Гц), 7.73 т (1H, H¹⁰, J 7.5 Гц), 7.82 д (1H, H⁸, J 7.6 Гц), 7.90 т (1H, H², J 7.2 Гц), 8.07 д (1H, H¹¹, J 7.6 Гц), 8.14 д (1H, H⁴, J 8.0 Гц), 8.58 с (1H, C^{11b}OH), 9.17 д (1H, H¹, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.75 (CH₃), 19.49 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 33.02 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 44.69 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 79.69 (C^{6b}), 100.23 (C^{11b}), 111.69 (C^{6a}), 123.74 (C⁸), 124.01 (C^{12b}), 124.34 (C³), 126.13 (C²), 126.87 (C¹¹), 130.24 (C^{4a}), 130.76 (C¹⁰), 131.75 (C⁹), 132.19 (C^{11a}), 132.60 (C^{7a}), 133.23 (C⁴), 136.61 (C¹), 138.08 (C⁶), 147.14 (C^{12a}), 179.47 (C⁵), 197.23 (C⁷). Масс-спектр (HR-MS), m/z : 404.1362. C₂₃H₂₀N₂O₅. [M]⁺ 404.1367. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 405 (23) [M + 1]⁺, 404 (100) [M]⁺, 389 (10), 388 (42), 387 (35), 370 (11), 369 (19), 332 (9), 331 (32), 327 (22), 315 (15), 314 (9), 300 (10), 198 (12), 130 (16). Найдено, %: С 68.60; Н 4.49; N 6.89. C₂₃H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 68.31; Н 4.95; N 6.93. М 404.42.

ВЫВОДЫ

В результате реакции 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов и 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом получены (6*E*)-5-ариламино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы и 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды соответственно. Присутствие в молекулах (6*E*)-5-ариламино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионов оксимной группы должно способствовать снижению их кардиотоксичности. Появление *N*-оксидного фрагмента в 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидах может привести к усилению их цитотоксичности.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-00663).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tandon V.K., Maurya H.K., Mishra N.N., Shukla P.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3130–3137. doi 10.1016/j.ejmech.2009.03.006
2. Zhang J., Redman N., Litke A.P., Zhan J., Chan K.Y., Chang C.-W.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 498–503. doi 10.1016/j.bmc.2010.11.001
3. Chan K.Y., Zhang J., Chang C.-W.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6353–6235. doi 10.1016/j.bmcl.2011.08.107
4. Fosso M.Y., Chan K.Y., Gregory R., Chang C.W. *ACS Combinat. Sci.* **2012**, *14*, 231–235. doi 10.1021/co2002075
5. Beachy Ph.A., Chen J.K., Mann R.K. США. Пат. WO 200533048. *WO. C.A.* **2005**, *142*, 386022.
6. Gornostaev L.M., Tsvetkov V.B., Markova A.A., Lavrikova T.I., Khalyavina Y.G., Kuznetsova A.S., Kaluzhny D.N., Shunayev A.V., Tsvetkova M.V., Glazunova V.A., Chernyshev V.V., Shtil A.A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2017**, *17*, 1814–1823. doi 10.2174/1871520617666170327112216
7. Горностаев Л.М., Фоминых О.И., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Штиль А.А., Шунаев А.В., Дунаев С.Ф., Мурашова Е.В., Чернышев В.В. *ХГС.* **2020**, *56*, 47–54. [Gornostaev L.M., Fominykh O.I., Rukovets T.A., Lavrikova T.I., Khalyavina J.G., Shtil A.A., Dunaev S.F., Murashova E.V., Chernyshev V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 47–54.] doi 10.1007/s10593-020-02621-8
8. Goldstein H., Grandjean P. *Helv. Chim. Acta.* **1943**, *43*, 468–475.
9. Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Арнольд Е.В., Халявина Ю.Г., Гатиллов Ю.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 82–89. [Gornostaev T.A., Rukovets E.V., Arnold Yu.G., Khalyavina Yu.V., Gatilov U.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 78–86.] doi 10.1134/S1070428018010062
10. Горностаев Л.М., Фоминых О.И., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Гатиллов Ю.В., Сташина Г.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1751–1761. [Gornostaev L.M., Fominyh O.I., Lavrikova T.I., Khalyavina Yu.G., Gatilov Yu.V., Stashina G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 86–91.] doi 10.1007/s11172-019-2420-8
11. Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>

Reactions of (4*E*)-3-Arylamino-4-(hydroxyimino)naphthalen-1(4*H*)-ones and (4*E*)-2-[Arylamino(alkylamino)]-4-(hydroxyimino)naphthalen-1(4*H*)-ones with 2,2-Dihydroxy-1,3-indandion

L. M. Gornostaev^{a, b, *}, D. S. Rudenko^{a, b}, T. A. Rukovets^{a, b, **}, O. I. Fominykh^a,
Yu. G. Romashkova^a, Yu. V. Gatilov^{c, ***}, and V. N. Silnikov^{d, ****}

^a Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafieva, ul. A. Lebedevoi, 89, Krasnoyarsk, 660049 Russia

*e-mail: gornostaev@kspu.ru

^b Krasnoyarsk State Medical University, prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, ul. Partisan Zheleznyak, 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

**e-mail: tatyana_xim@mail.ru

^c Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, N.N. Vorozhtsov SB RAS, prosp. Acad. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

***e-mail: gatilov@nioch.nsc.ru

^d Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, prosp. Acad. Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090 Russia

****e-mail: v.silnikov@mail.ru

Received November 9, 2020; revised November 12, 2020; accepted November 15, 2020

The reactions of 3-arylamino-1,4-naphthoquinone-4-oximes with 2,2-dihydroxy-1,3-indandione proceed without the participation of the oxime group and lead to (6*E*)-5-arylamino-4b,11b-dihydroxy-6-hydroxyimino-4b,5-dihydrobenzo[*f*]indeno[1,2-*b*]indole-11,12(6*H*,11*bH*)-diones. The reactions of 2-arylamino(alkylamino)-1,4-naphthoquinone-4-oximes with 2,2-dihydroxy-1,3-indandione proceed with the participation of the oxime group and lead to 6-[arylamino(alkylamino)]-6b,11b-dihydroxy-5,7-dioxo-5,6b,7,11b-tetrahydrobenzo[*g*]indeno[1,2-*b*]indole 12-oxides.

Keywords: monooxime's 1,4-naphthoquinones, 2,2-dihydroxy-1,3-indandione

ПОЛУЧЕНИЕ И АРОМАТИЗАЦИЯ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ *цис*-4-МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ-*цис*-5-АРИЛПРОЛИНОВ. НЕОБЫЧНЫЙ СИНТЕЗ 5-АРИЛ-2-АЦЕТИЛПИРРОЛОВ

© 2021 г. П. С. Петров^{а, *}, В. А. Калязин^а, Н. В. Сомов^б

^а ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68

*e-mail: petrovpc@mrsu.ru

^б ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23

Поступила в редакцию 12.11.2020 г.

После доработки 27.11.2020 г.

Принята к публикации 30.11.2020 г.

1-Бромвинил- и винил(метил)сульфоны вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинидами, генерируемыми *in situ* из *N*-арилиминов этилового эфира глицина при действии ацетата серебра и триэтиламина (толуол, 20°C, 48 ч), с образованием этиловых эфиров 4-метилсульфонилзамещённых *цис*-5-арилпролинов. Бромзамещённые аддукты при нагревании с избытком ди-азабициклоундецена в ТГФ или этилатом натрия в этаноле превращаются в соответствующие этил-5-арил-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты. Аддукты винил(метил)сульфона при нагревании с этилатом натрия в этаноле в запаянных ампулах при 90°C дают смеси этил-5-арил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата и 5-арил-2-ацетилпиррола.

Ключевые слова: 1,3-диполярное циклоприсоединение, ароматизация, винил(метил)сульфон, 5-арилпролин, 5-арил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат, 5-арил-2-ацетилпиррол

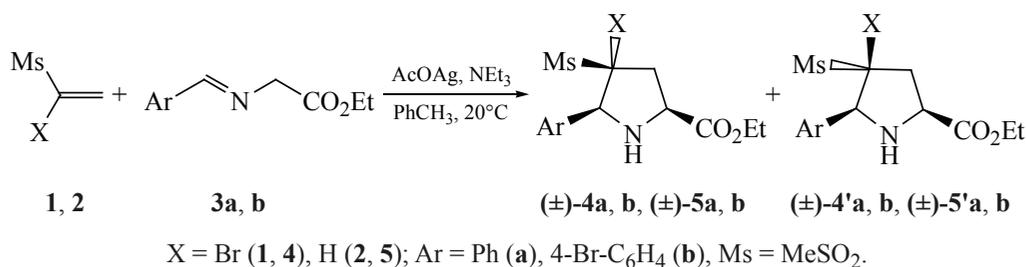
DOI: 10.31857/S0514749221020063

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие гетероциклическую систему пиррола, представляют практический интерес, прежде всего, благодаря проявлению ими высокой биологической активности [1–6]. Традиционные методы создания такой системы, как синтез Кнорра (Knorr) [7], Паля–Кнорра (Paal–Knorr) [8, 9], Ганча (Hantzsch) [10] и др., в последние годы расширились за счет новых подходов и модификаций [11–15]. Среди них важное место занимают методы ароматизации функционально замещённых производных пирролидина и дигидропиррола, включающие элиминирование галогеноводорода [16, 17], вторичного амина [18], азотистой кислоты [19, 20], циановодорода [21, 22], бензолсульфеновой кислоты [23,

24] или же окислительное декарбоксилирование [25]. Удобными предшественниками пирролов в ряде случаев оказываются арилсульфоны и ди(арилсульфоны) пирролидинового ряда, которые являются или промежуточными соединениями в синтезе пирролов [26–29], или получают специально, а затем при действии оснований (DBU, TMEDA и др.) элиминируют арилсульфиновую кислоту [30–33]. Образующийся из моносульфона дигидропиррол ароматизируется далее при нагревании в толуоле или при действии окислителя, например, 2,6-дихлор-4,5-дициано-1,4-бензохинона. Пирролидиновые ди(арилсульфоны) ароматизируются при последовательном отщеплении двух молекул арилсульфиновой кислоты [33]. Метилловые эфиры 4-бром-*цис*-4-фенилсульфонил-*цис*-5-

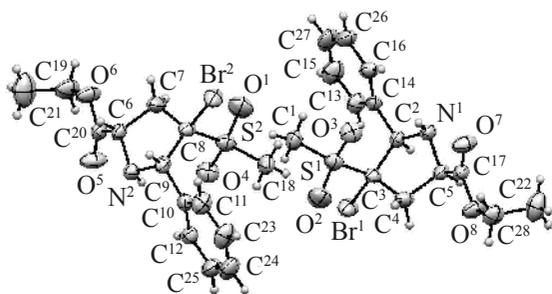
Схема 1



арилпролинов ароматизируются в метил-5-арилпиррол-2-карбоксилаты при действии избытка DBU в результате элиминирования HBr и PhSO₂H [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полагая, что в реакциях сульфонилазамещенных пирролидинов заложен значительный синтетический потенциал для перехода к функционализированным пирролам, а сами пирролидины представляют интерес в качестве веществ с потенциально высокой биологической активностью, мы обратились к изучению способов их получения на основе продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения к 1-бромвинил- и винил(метил)сульфонам **1, 2** азометинилов, генерируемых *in situ* из арилальдиминол этиловых эфиров глицина **3**. Взаимодействие осуществляли в толуоле в присутствии ацетата серебра и полуторакратного избытка триэтиламина при 20°C без доступа света [35]. В каждом случае были получены рацемические смеси этиловых эфиров (±)-*цис*-4-метилсульфонил- и (±)-*транс*-4-метилсульфонил-*цис*-5-арилпролинов **4a, b, 5a, b** и **4'a, b, 5'a, b** с существенным преобладанием (93–95%) первых из них (схема 1) [34].



Пространственное строение кристаллографически независимых молекул (2*S**,4*R**,5*S**)-этил-4-бром-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилата (**4a**) по данным PCA

Основные продукты реакций – пирролидины **4a, b, 5a, b** – выделены в виде рацематов в кристаллическом виде колоночной хроматографией на силикагеле. Их диастереомеры **4'a, b, 5'a, b** зафиксированы в реакционных смесях с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C по остаточным сигналам. Строение соединений **4a, b, 5a, b** устанавливали методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии с использованием гомо- и гетероядерных корреляций (¹H–¹H COSY, ¹H–¹H NOESY, ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC). В ИК спектрах этих соединений присутствуют интенсивные полосы поглощения при ~1100 и ~1300 см⁻¹, отвечающие валентным колебаниям сульфонильной группы. Сложноэфирная группа обнаруживается по интенсивной полосе валентных колебаний C=O при ~1725–1750 см⁻¹. Валентные колебания NH-группы проявляются слабой полосой при ~3300–3400 см⁻¹.

Необходимо отметить спектральные различия диастереомеров **4, 5** и **4', 5'**: сигналы протонов метилсульфонильной группы при ее *цис*-расположении в спектрах ЯМР ¹H ~ на 0.35 м.д. смещены в сильное поле по сравнению с сигналами такой же группы, находящейся в *транс*-положении. Очевидно, это связано с экранирующим эффектом арильного заместителя при атоме C⁴, также находящегося в *цис*-положении к сложноэфирной группе [36].

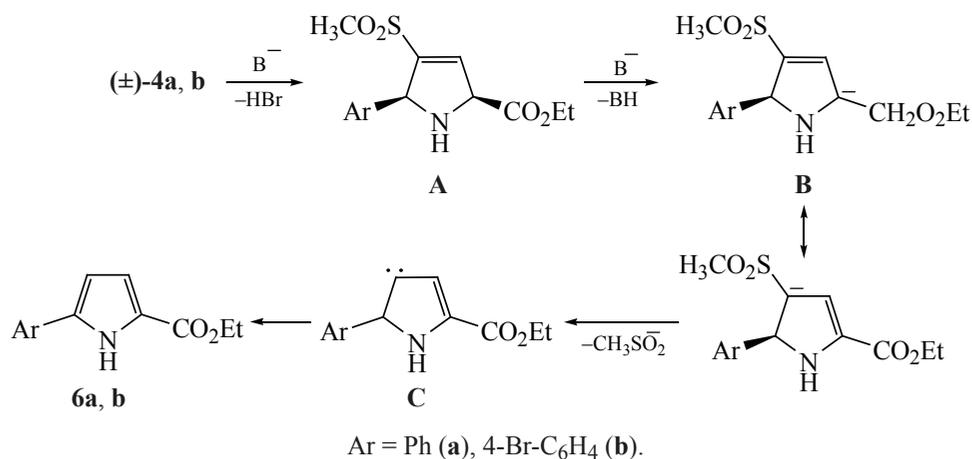
Однозначное подтверждение строения соединения **4a** получено в результате рентгеноструктурного анализа (РСА) его монокристаллов (см. рисунок, см. таблицу).

Таким образом, 1,3-диполярное циклоприсоединение этиловых эфиров альдиминол глицина **3** к винилсульфонам **1, 2** в присутствии ацетата серебра и триэтиламина в толуоле происходит с

Кристаллографические данные, характеристики дифракционного эксперимента и параметры уточнения структуры соединения **4a**

Параметр	Значение
Формула	C ₁₄ H ₁₈ BrNO ₄ S
Молекулярная масса	376.26
Сингония, <i>Z</i>	ромбическая, 8
Пространственная группа	P n a 21
<i>T</i> , К	293(2)
<i>a</i> , Å	14.2346(2)
<i>b</i> , Å	14.5534(2)
<i>c</i> , Å	15.2819(3)
α, град	90
β, град	90
γ, град	90
<i>V</i> , Å ³	3165.83(9)
<i>D</i> _x , г·см ⁻³	1.579
μ, мм ⁻¹	2.743
Поглощение <i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{max}	0.675/0.824
Учет поглощения	Аналитический (Гаусс)
<i>F</i> (000)	1536
Размер кристалла, мм	0.2184×0.0883×0.0839
Дифрактометр/Излучение/Монохроматор/ тип сканирования	Oxford Diffraction Gemini S/MoK _α , λ 0.71073 Å/ Графит/ω-сканирование
Диапазон θ, град	3.334–26.372
Диапазон индексов	-17 ≤ <i>h</i> ≤ 17 -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18 -19 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Измерено рефлексов: всего	45619
независимых	6347
с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	5693
<i>R</i> _{int}	0.0418
Число уточняемых параметров	387
<i>GOOF</i>	1.042
<i>R</i> -факторы для <i>F</i> ₂ > 2 σ(<i>F</i> ²)	<i>R</i> ₁ = 0.0311; w <i>R</i> ₂ = 0.0666
<i>R</i> -факторы для всех рефлексов	<i>R</i> ₁ = 0.0368; w <i>R</i> ₂ = 0.0686
Δρ(min/max), e·Å ⁻³	-0.3/0.312

Схема 2



высокой стереоселективностью, что обеспечивается участием в превращениях азометинида, существующего в виде металлодиполя [37]. Однотипность реагирования винилсульфонов **1**, **2** с альдоиминами, по нашему мнению, объясняется координацией иона серебра в переходном состоянии с кислородным атомом сульфогруппы, атомом азота и карбонильным атомом кислорода. Это возможно только при *эндо*-подходе реагента, приводящем к образованию аддуктов **4**, **5**. Минорные диастереомеры **4'**, **5'** получаются через энергетически менее выгодное переходное состояние при *экзо*-подходе реагента [36].

Нами установлено, что при кипячении этиловых эфиров пролинов **4a**, **b** в течение 10 ч в сухом ТГФ с добавкой двукратного избытка DBU наблюдается образование с выходом ~ 74% соответствующего этилового эфира 5-арил-2-пирролкарбоновой кислоты **6a**, **b** [34]. Те же самые продукты **6a**, **b** образуются с выходом 71–74% при нагревании соединений **4a**, **b** при 90°C в пятикратном избытке 2 М раствора этилата натрия в этаноле в запаянной ампуле в течение 25 ч (схема 2).

Соединения **6a** [38, 39] и **6b** [40], описанные в литературе, выделены в кристаллическом виде колоночной хроматографией на силикагеле и охарактеризованы спектральными методами. Их образование, по нашему мнению, включает первоначальное 1,2-элиминирование бромоводорода при действии основания, ведущее к 3,4-дигидропирролу **A**. Дальнейшее депротонирование этого соединения происходит из α -положения к сложно-

эфирной группе, что дает анион аллильного типа **B**. Последний в результате α -элиминирования метилсульфинат-аниона превращается в карбен **C**, испытывающий перегруппировку в конечный 5-арилзамещенный сложный эфир пиррола.

Мы установили также, что нагревание пирролидинов **5a**, **b** с этилатом натрия в этаноле в запаянной ампуле при 90°C в течение 25 ч приводит к образованию двухкомпонентной смеси, состоящей из сложного эфира **6a**, **b** и 2-ацетилпиррола **7a**, **b** в соотношении 1:4 и 1:4.5 соответственно (схема 3).

Смеси были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Известный [41, 42] 2-ацетилпиррол **7a** идентифицировали по литературным данным. Строение гетероароматического кетона **7b** устанавливали по его ИК спектрам, спектрам ЯМР ¹H и ¹³C.

Дегидросульфонирующее и дегидрирующее сульфонилазамещенных пирролидинов при действии оснований – DBU [32] и алкоголятов натрия [43] – имеет прецеденты в литературе. Неожиданным в нашем случае является то, что из соединений **5a**, **b**, помимо этиловых эфиров 2-пирролкарбоновой кислоты **6a**, **b**, параллельно обра-

Схема 3

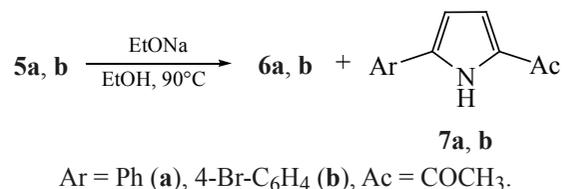
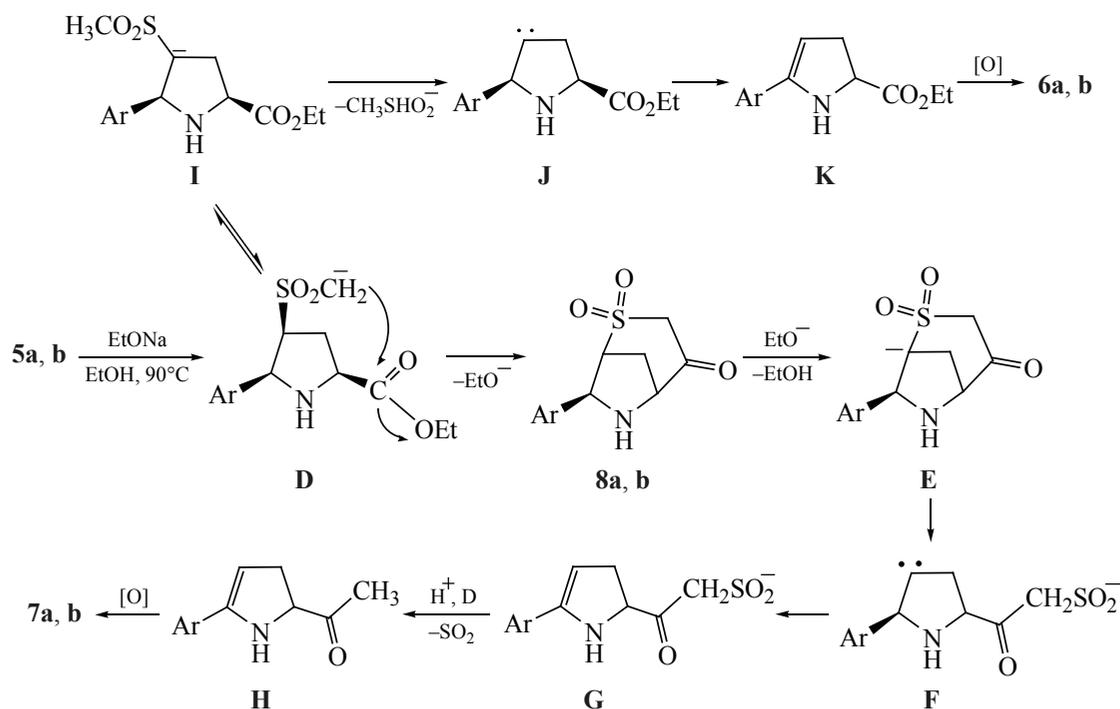


Схема 4



зуются 2-ацетилпирролы **7a, b**. Такой результат мы объясняем тем, что *цис*-расположение метилсульфонильной и этоксикарбонильной групп в соединениях **5a, b** благоприятствует внутримолекулярной конденсации с участием кинетически контролируемого карбаниона **D**, возникающего при действии основания. В результате формируется бициклический сульфенон **8a, b**. Из него при действии этилат-аниона генерируется α -сульфонилкарбанион **E**, который затем превращается в карбен **F** в результате α -элиминирования, перегруппировка карбена **F** может привести к производному дигидропиррола **G**. Далее следуют термическое элиминирование SO₂ с образованием дигидропиррола **H**, а затем дегидрирование с созданием конечного 2-ацетилпиррола (схема 4). Конечно, направление перегруппировки карбена **F** и детали превращений образующихся дигидропирролов могут быть и иными, но следует признать обязательным необходимость стадии их дегидрирования, ведущего к образованию ароматической системы пиррола.

В пользу предложенного механизма образования 2-ацетилпирролов **7** свидетельствует специальный эксперимент по получению бициклического соединения **8a** при обработке пирролидина **5a** *трет*-бутилатом калия в сухом ТГФ при 0°C.

Структура этого соединения, выделенного в кристаллическом виде, подтверждается спектрами ИК и ЯМР ¹H и ¹³C. При отнесении сигналов использовали методы корреляционной ЯМР спектроскопии (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC).

При кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия бициклический сульфенон **8a** деградирует в ацетилпиррол **7a**.

Происхождение этиловых эфиров 1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты **6a, b**, по нашему мнению, связано с превращениями карбаниона **I**, образующегося из пирролидинов **5a, b** в условиях термодинамического контроля. При α -элиминировании он переходит в карбен **J**, перегруппировка которого дает производное дигидропиррола **K**. Затем следует окислительное дегидрирование до конечного продукта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC и ¹H-¹H NOESY получе-

ны на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (Япония) при 400 и 100 МГц соответственно в CDCl_3 . Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов (δ_{H} 7.26 м.д.) или углеродных атомов (δ_{C} 77.16 м.д.) CDCl_3 . ИК спектры сняты на Фурье-спектрометре ИнфраЛИОМ ФТ-02 (Россия) в таблетках KBr. Элементные анализы выполнены на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Масс-спектры получены с использованием системы KONIK RBK-HRGC5000B-MSQ12 фирмы KONIXBERT HI-TECH, S.A (Испания). Ионизация электронным ударом, $U_{\text{ион}}$ 70 эВ. Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Silufol UV-254, элюент – петролейный эфир–этилацетат (2:1), проявление в УФ свете или параами йода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/60 μ (Merck); элюент – легкий петролейный эфир–этилацетат (4:1). Триэтиламин, DBU, ацетат серебра компании Aldrich использовали без дополнительной очистки.

Винилсульфоны **1** [44], **2** [45] получены по литературным методикам. *N*-Арилальдимины этилового эфира глицина **3a**, **b** синтезированы по методике [35].

Сульфонилзамещенные этиловые эфиры цис-5-арилпролина 4a, b, 5a, b (общая методика). К защищённому от света раствору 10 ммоль соответствующего *N*-арилальдимины этилового эфира глицина **3a**, **b** в 20 мл сухого толуола в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли 2.5 г (15 ммоль) безводного CH_3COOAg . Через 15 мин приливали раствор 11 ммоль винилсульфона **1**, **2** в 10 мл сухого толуола. К полученной суспензии быстро прибавляли 2 мл (15 ммоль) сухого триэтиламина. Перемешивание продолжали в инертной атмосфере в защищённой от света колбе в течение 2 сут. Реакционную смесь разбавляли двукратным по объёму количеством CH_2Cl_2 и фильтровали. Фильтрат промывали 2×20 мл насыщенного раствора NH_4Cl и водой; органическую фазу сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли на ротонном испарителе, остаток анализировали по ЯМР ^1H и ТСХ. Во всех случаях были получены смеси рацемических пирролидинов **4a**, **b**, **5a**, **b** и **4'a**, **b**, **5'a**, **b** в соотношении 19:1 и 19.6:1 соответственно. Продукты **4**, **5** выделяли хроматографированием на колонке с силикагелем и кристал-

лизацией из смеси петролейного эфира и CH_2Cl_2 (4:1).

(2S*,4R*,5S*)-Этил-4-бром-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (4a). Выход 2.56 г (68%), т.пл. 110–111°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301 сл (NH), 1732 о.с (C=O), 1462 сл, 1311 ср, 1273 сл, 1230 сл, 1138 ср, 1126 ср, 764 ср. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.15 с (3H, CH_3SO_2), 2.96 д.д (1H, H^3 , J 16.0, 9.2 Гц), 3.43 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 16.0, 7.8 Гц), 4.16 д.д (1H, H^2 , J 8.9, 7.9 Гц), 4.28 к (2H, OCH_2 , J 7.3 Гц), 4.57 с (1H, H^5), 7.40–7.46 м (3H_{аром}), 7.62–7.64 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 37.7 (CH_3SO_2), 42.2 (C^3), 57.6 (C^2), 62.0 (OCH_2), 74.8 (C^5), 78.7 (C^4), 128.3, 128.8, 129.5, 132.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 377 (0.9), 375 (0.9) [$\text{M}]^+$, 303 (56), 302 (39), 223 (11.8), 222 (8.1), 191 (54.5), 143 (53.7), 117 (100), 104 (5.8), 90 (10.7). Найдено, %: C 44.63; H 4.79; N 3.74; S 8.46. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 44.69; H 4.82; N 3.72; S 8.52. M 376.27.

(2S*,4R*,5S*)-Этил-4-бром-4-метилсульфонил-5-(4'-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат (4b). Выход 2.73 г (60%), т.пл. 95–96°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 сл (NH), 1728 с (C=O), 1466 ср, 1296 о.с, 1231 ср, 1138 с, 1126 ср, 841 ср, 818 с, 764 сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.30 с (3H, CH_3SO_2), 2.95 д.д (1H, H^3 , J 16.0, 9.2 Гц), 3.41 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 16.0, 7.3 Гц), 4.15 д.д (1H, H^2 , J 8.7, 7.8 Гц), 4.28 к (2H, OCH_2 , J 7.3 Гц), 4.78 с (1H, H^5), 7.51 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 38.2 (CH_3SO_2), 42.3 (C^3), 57.6 (C^2), 62.0 (OCH_2), 74.4 (C^5), 78.5 (C^4), 123.6, 130.1, 131.7, 131.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 457 (0.5), 455 (1.1), 453 (0.6) [$\text{M}]^+$, 381 (2.1), 301 (15), 270 (73.6), 269 (100), 268 (69), 223 (70.3), 222 (57.7), 197 (32.2), 195 (40), 143 (34.5), 115 (99.7), 104 (4.4), 89 (31.2), 63 (16.4). Найдено, %: C 36.99; H 3.80; N 3.01; S 6.97. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 36.94; H 3.76; N 3.08; S 7.04. M 455.16.

(2S*,4S*,5S*)-Этил-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (5a). Выход 2.02 г (68%), т.пл. 121–122°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301 сл (NH), 1740 о.с (C=O), 1458 сл, 1296 о.с, 1207 ср, 1130 с, 779 ср. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31

т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.05 с (3H, CH₃SO₂), 2.65–2.77 м (2H, H³, H³), 3.22 уш.с (1H, NH), 3.68 д.д.д (1H, H⁴, *J* 14.2, 6.0, 2.3 Гц), 3.98 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.26 к (2H, OCH₂, *J* 7.3 Гц), 4.57 д (1H, H⁵, *J* 8.7 Гц), 7.31–7.42 м (3H_{аром}), 7.46 д (2H_{аром}, *J* 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.3 (OCH₂CH₃), 30.4 (C³), 40.5 (CH₃SO₂), 58.4 (C²), 61.7 (OCH₂), 64.6 (C⁴), 66.8 (C⁵), 128.0, 128.6, 128.7, 135.5 (C_{аром}), 171.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 297 (0.7) [M]⁺, 296 (1.1), 250 (34.8), 249 (35.7), 170 (100), 169 (73), 143 (36.8), 115 (29.3), 91 (16.1), 80 (10.6), 79 (10), 65 (7.4), 63 (6.8), 54 (7.7). Найдено, %: С 56.08; Н 6.22; N 4.53; S 10.73. C₁₄H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 56.55; Н 6.44; N 4.71; S 10.78. *M* 297.37

(2S*,4S*,5S*)-Этил-4-метилсульфонил-5-(4'-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат (5b). Выход 2.33 г (62%), т.пл. 137–138°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3291 сл, 1732 о.с, 1473 сл, 1377 ср, 1300 с, 1199 ср, 1127 с, 756 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.31 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.23 с (3H, CH₃SO₂), 2.69–2.73 м (2H, H³, H³), 3.68 д.д (1H, H⁴, *J* 14.0, 7.3 Гц), 3.96 т (1H, H², *J* 8.2 Гц), 4.27 к (2H, OCH₂, *J* 6.9 Гц), 4.54 д (1H, H⁵, *J* 6.4 Гц); 7.38 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.52 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.3 (OCH₂CH₃), 30.6 (C³), 40.7 (CH₃SO₂), 58.3 (C²), 61.8 (OCH₂), 63.8 (C⁴), 66.6 (C⁵), 122.6, 129.8, 131.8, 135.1 (C_{аром}), 171.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 376 (4.1), 375 (3.2) [M]⁺, 303 (34.6), 302 (40), 270 (32.5), 269 (42), 223 (74.2), 222 (100), 196 (13.5), 195 (19.5), 143 (83), 115 (67.6), 89 (23.1), 68 (15.1), 65 (8.1). Найдено, %: С 44.73; Н 4.79; N 3.74; S 8.60. C₁₄H₁₈BrNO₄S. Вычислено, %: С 44.69; Н 4.82; N 3.72; S 8.52. *M* 376.27.

РСА соединения 4a. Эксперимент выполнен на дифрактометре Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S, графитовый монохроматор, CCD детектор SAPHIRE III. Определение параметров ячейки и измерение интенсивностей дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ CrisAlisPro [46]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [47]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по *F*² в анизотропном для неводородных атомов приближении по комплексу программ SHELX [48] и WinGX [49]. Положение атомов водорода при атомах углерода

рассчитано геометрически с уточнением изотропных тепловых параметров и атомных координат. Кристаллографические данные, характеристики дифракционного эксперимента и параметры уточнения структуры соединения **4a** приведены в таблице. Эти данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>, CCDC 1818596). Молекулярная графика выполнена с помощью программы ORTEP-3 [50]. Пространственное строение молекул пирролидина **4a** приведено на рисунке, кристаллографические данные, характеристики дифракционного эксперимента и параметры уточнения структуры представлены в таблице.

Реакция пирролидинов 4a, b с DBU (общая методика). К раствору 1 ммоль пирролидина **4a** или **4b** в 8 мл сухого ТГФ добавляли 0.344 мл (2.3 ммоль) DBU. Смесь кипятили в атмосфере сухого аргона в течение 10 ч, затем упаривали досуха в вакууме водоструйного насоса и растворяли в 20 мл CH₂Cl₂. Раствор последовательно промывали 10 мл 5%-ной HCl, 10 мл воды, сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Получили кристаллические пирролы **6a, b**.

Этил-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксилат (6a). Выход 0.15 г (71%), т.пл. 123–124°C (124–125°C [38], 121–122 С из этанола [39]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3263 ср, 1670 о.с (C=O), 1508 сл, 1466 ср, 1439 ср, 1369 ср, 1334 ср, 1288 ср, 1269 о.с, 1250 с, 1157 с, 1026 ср, 798 ср, 763 с, 659 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.37 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 4.35 к (2H, OCH₂, *J* 6.9 Гц), 6.55 д.д (1H, H_{пиррол}, *J* 3.7, 2.7 Гц), 6.98 д.д (1H, H_{пиррол}, *J* 3.7, 2.1 Гц), 7.30 т.т (1H_{аром}, *J* 7.3, 1.1 Гц), 7.38–7.42 м (2H_{аром}), 7.61–7.63 м (1H_{аром}), 9.81 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.6 (CH₃), 60.6 (OCH₂), 108.1, 116.9, 123.5, 125.0, 127.8, 129.0, 131.5, 137.1 (C_{аром}), 161.6 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 215.05 (16.6) [M]⁺, 170.06 (10.9), 169.02 (36.1), 141.05 (29.5), 140.04 (21.3), 115.05 (35), 114.06 (23.3), 113.03 (8.1), 99.07 (87.9), 98.07 (73.9), 89.05 (8.9), 71.04 (12.4), 70.14 (15.9), 69.07 (8.3), 57.92 (7.8), 56.08 (8.6), 55.06 (11.6), 45.07 (8.6), 44.03 (100), 43.20 (16.6). Найдено, %: С 72.43; Н 6.12; N 6.54. C₁₃H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 72.54; Н 6.09; N 6.51. *M* 215.25.

Этил-5-(4-бромфенил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (6b). Выход 0.22 г (74%), т.пл. 159–160°C (170–172°C [40]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3317 ср, 2978 сл, 2916 сл, 1693 о.с, 1466 ср, 1280 с, 1269 с, 1165 ср, 1006 сл, 829 ср, 790 ср, 756 ср, 648 сл, 501 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.36 т (3H, CH₃, J 6.9 Гц), 4.32 к (2H, OCH₂, J 6.9 Гц), 6.52 д.д (1H, H_{пиррол}, J 3.8, 2.7 Гц), 6.96 д.д (1H, H_{пиррол}, J 3.8, 2.5 Гц), 7.50 уш.с (4H_{аром}), 10.0 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.6 (CH₃), 60.8 (OCH₂), 108.4, 117.0, 121.6, 123.9, 126.6, 130.5, 132.1, 136.0 (C_{аром}), 161.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 294.98 (23.2), 292.99 (26) [M]⁺, 249.96 (10.6), 248.95 (46.9), 247.98 (10.1), 246.95 (46.5), 220.97 (15.3), 218.97 (13.8), 194.97 (13.4), 192.95 (14.4), 141.08 (18.3), 140.06 (100), 115.07 (8.5), 114.08 (32), 113.06 (31.9), 88.05 (12.7), 87.05 (8.3), 75.05 (7.5), 70.68 (7.6), 63.05 (12.1). Найдено, %: С 53.12; Н 4.16; N 4.63. С₁₃H₁₂BrNO₂. Вычислено, %: С 53.08; Н 4.11; N 4.76. *M* 294.14.

Реакция пирролидинов 4a, b с этилатом натрия в этаноле (общая методика). В запаянной стеклянной ампуле нагревали при 90°C в течение 24–25 ч смесь 3 мл 2 М раствора этилата натрия в этаноле и 1 ммоль пирролидина **4a, b**. Реакционную смесь нейтрализовали раствором конц. HCl в этаноле (1:1). Летучую часть упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворяли в 20 мл CH₂Cl₂, фильтровали и сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя на ротонном испарителе сырой продукт хроматографировали на колонке с силикагелем. Кристаллизацией из петролейного эфира выделяли в индивидуальном состоянии соединения **6a** и **6b** с выходами 31 и 21% соответственно.

Реакция пирролидинов 5a, b с этилатом натрия (общая методика). К 3 мл 2 М раствора этилата натрия в этаноле добавляли 2 ммоль пирролидина **5a, b**. Смесь нагревали в запаянной ампуле при 90°C в течение 25 ч. Ампулу вскрывали, ее содержимое нейтрализовали раствором конц. HCl в этаноле, летучую часть упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворяли в 20 мл CH₂Cl₂, фильтровали и сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток анализировали ЯМР ¹H. Из пирролидина **5a** получили смесь сложного эфира **6a** и кетона **7a** в соотношении 1:4,

из пирролидина **5b** – смесь соединений **6b** и **7b** в соотношении 1:4.5. Продукты разделяли хроматографированием на колонке с силикагелем, очищали кристаллизацией.

1-(5-Фенил-1*H*-пиррол-2-ил)этан-1-он (7a). Выход 0.17 г (57%), т.пл. 163–164°C (163.5–164.5°C из этанола [41], 154°C из метанола [42]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298 с (NH), 1643 о.с (C=O), 1512 ср, 1469 ср, 1415 ср, 1284 ср, 1269 с, 1068 сл, 910 сл, 794 с, 763 с, 686 ср, 655 ср. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.46 с (3H, CH₃), 6.57 д.д (1H, H_{пиррол}, J 3.7, 2.7 Гц), 6.96 д.д (1H, H_{пиррол}, J 3.9, 2.7 Гц), 7.32 т.т (1H_{аром}, J 7.3, 1.4 Гц), 7.40–7.44 м (2H_{аром}), 7.60–7.62 м (1H_{аром}), 9.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.4 (CH₃), 108.4, 118.5, 125.1, 128.3, 129.2, 131.1, 132.7, 138.5 (C_{аром}), 187.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 186.09 (8.6), 185.06 (62.5) [M]⁺, 171.05 (11.7), 170.03 (93.2), 156.06 (4.1), 142.06 (11), 140.05 (6.3), 116.07 (11.6), 115.06 (100), 114.05 (7.4), 113.04 (5.4), 89.05 (14.3), 88.04 (3.8), 77.07 (5.9), 70.56 (7.1), 65.07 (5.4), 63.05 (8.9), 57.57 (5.7), 51.06 (6.1), 43.18 (4.7). Найдено, %: С 77.91; Н 5.89; N 7.54. С₁₂H₁₁NO. Вычислено, %: С 77.81; Н 5.99; N 7.56. *M* 185.22.

1-[5-(4-Бромфенил)-1*H*-пиррол-2-ил]этан-1-он (7b). Выход 0.18 г (41%), т.пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 498 сл, 795 с, 829 ср, 987 сл, 1053 ср, 1269 ср, 1281 с, 1419 ср, 1466 с, 1504 сл, 1650 оч.с, 3279 ср. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.36 с (3H, CH₃), 6.45 д.д (1H, H_{пиррол}, J 3.7, 2.7 Гц), 6.86 д.д (1H, H_{пиррол}, J 3.9, 2.7 Гц), 7.39 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.43 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 9.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.5 (CH₃), 108.7, 118.7, 122.2, 126.6, 130.1, 132.2, 132.9, 137.5 (C_{аром}), 188.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 264.96 (53.2), 262.97 (56.6) [M]⁺, 249.94 (70.8), 247.94 (72.2), 194.96 (61.8), 192.96 (67), 169.03 (27.3), 141.07 (39.1), 140.06 (44.2), 115.08 (28.3), 114.06 (100), 113.06 (52.5), 99.09 (37.3), 98.18 (23.1), 97.6 (20.7), 88.06 (33.7), 87.06 (22.7), 63.06 (32.3), 44.05 (36.1), 43.20 (23.3). Найдено, %: С 54.55, Н 3.80, N 5.29. С₁₂H₁₀BrNO. Вычислено, %: С 54.57, Н 3.82, N 5.3. *M* 264.12.

Реакция пирролидина 5a с трет-бутилатом калия. К 5 мл 0.356 М раствора трет-бутилата калия в абсолютном ТГФ добавляли 0.5 г (1.68 ммоль) пирролидина **5a**. Смесь нагревали в

инертной атмосфере при перемешивании на магнитной мешалке в запаянной ампуле при 60°C в течение 1 ч, охлаждали до 25°C и перемешивали еще 72 ч. Ампулу вскрывали, содержимое выливали в насыщенный раствор NH₄Cl, экстрагировали 5×20 мл CH₂Cl₂, сушили MgSO₄. После удаления растворителя остаток очищали кристаллизацией из смеси CH₂Cl₂–петролейный эфир (4:1).

7-Фенил-2λ⁶-тиа-6-азабицикло[3.2.1]октан-2,2,4-трион (8a). Выход 0.21 г (51%), т.пл. 143–144°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3395 ср (NH), 2978 ср, 2920 ср, 1725 с (C=O), 1493 сл, 1450 сл, 1312 о.с (SO₂), 1115 о.с (SO₂), 991 ср, 860 ср, 752 ср, 702 ср, 574 ср, 540 ср. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.17 д (1H, H⁸, *J* 14.6 Гц), 2.39 д.т (1H, H⁸, *J* 13.7, 6.4 Гц), 3.73 д.д (1H, H¹, *J* 5.5, 2.7 Гц), 3.88 д (1H, H⁵, *J* 6.9 Гц), 4.06 д.д (1H, H³, *J* 15.1, 2.7 Гц), 4.13 д (1H, NH, *J* 5.5 Гц), 4.87 д (1H, H³, *J* 14.6 Гц), 5.07 д (1H, H⁷, *J* 6.4 Гц), 7.28 т.т (1H, H^{4'}_{аром}, *J* 7.3, 1.4 Гц), 7.37 т.д (2H, H^{3'}_{аром}, *J* 7.3, 1.4 Гц), 7.43 д (2H, H^{2'}_{аром}, *J* 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.4 (C⁸), 58.7 (C⁷), 62.2 (C³), 64.0 (C⁵), 67.3 (C¹), 126.2 (C^{2'}_{аром}, C^{6'}_{аром}), 127.2 (C^{4'}_{аром}), 128.3 (C^{3'}_{аром}, C^{5'}_{аром}), 143.0 (C^{1'}_{аром}), 200.0 (C=O). Найдено, %: C 57.33, H 5.20, N 5.56. C₁₂H₁₃NO₃S. Вычислено, %: C 57.35, H 5.21, N 5.57. *M* 251.30.

ВЫВОДЫ

Сравнительно легкодоступные сульфонилзамещенные производные 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты представляют интерес в качестве удобных предшественников в синтезе пирролов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках госзадания № 0729-2020-0058.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Loya S., Rudi A., Kashman Y., Hizi A. *Biochem. J.* **1999**, *344*, 85–92. doi 10.1042/bj3440085
- Pindur U., Kim Y.-S., Mehrabani F. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 29–69.
- Kashman Y., Koren-Goldshlager G., Gravalos M.D.G., Schleyer M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997–1000. doi 10.1016/S0040-4039(98)02467-8
- Biava M., Fioravanti R., Porretta G.C., Deidda D., Maullu C., Pompei R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2983–2988. doi 10.1016/S0960-894X(99)00510-7
- Mortensen D.S., Rodriguez A.L., Carlson K.E., Sun J., Katzenellenbogen B.S., Katzenellenbogen J.A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838–3848. doi 10.1021/jm010211u
- Bellina F., Rossi R. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 7213–7256. doi 10.1016/j.tet.2006.05.024
- Knorr L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635–1642. doi 10.1002/cber.18840170220
- Paal C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367–371. doi 10.1002/cber.18850180175
- Braun R.U., Mueller T.J.J. *Synthesis.* **2004**, 2391–2406. doi 10.1055/s-2004-831192
- Hantzsch A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474–1476. doi 10.1002/cber.189002301243
- Padwa A., Gruber R., Pashayan D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 454–455. doi 10.1021/jo01265a108
- Balme G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238–6241. doi 10.1002/anie.200461073
- Tejedor D., Gonzalez-Cruz D., Garcia-Tellado F., Marrero-Tellado J.J., Rodriguez M.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390–8391. doi 10.1021/ja047396p
- Joshi U., Pipelier M., Naud S., Dubreuil D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 261–288. doi 10.2174/1385272053369132
- Cyr D.J.S., Martin N., Arndtsen B.A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 449–452. doi 10.1021/ol062773j
- Knight D.W., Redferna A.L., Gilmore J. *Synlett.* **1998**, 731–732. doi 10.1055/s-1998-1768
- Knight D.W., Redferna A.L., Gilmore J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2001**, 2874–2883. doi 10.1039/B106739G
- Gupton J.T., Krolikowski D.A., Yu R.H., Vu P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5480–5483. doi 10.1021/jo00046a033
- Barton D.H.R., Kervagoret J., Zard S.Z. *Tetrahedron.* **1990**, *46*, 7587–7598. doi 10.1016/S0040-4020(01)89069-4
- Arrieta A., Otaegui D., Zubia A., Cossío F.P., Díaz-Ortiz A., de la Hoz A., Herrero M.A., Prieto P., Foces-Foces C., Pizarro J.L., Arriortua M.I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313–4322. doi 10.1021/jo062672z
- Bergner I., Opatz T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7083–7090. doi 10.1021/jo070426x
- Bergner I., Wiebe C., Meyer N., Opatz T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8243–8253. doi 10.1021/jo901759u

23. Ruano J.L.G., Tito A., Peromingo M.T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 981–987. doi 10.1021/jo010797s
24. Ruano J.L.G., Tito A., Peromingo M.T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10013–10019. doi 10.1021/jo035369w
25. Heine H.W., Peavy R. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3123–3126. doi 10.1016/S0040-4039(01)89232-7
26. Haake G., Struve D., Montforts F.-P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9703–9704. doi 10.1016/0040-4039(94)88364-5
27. Lygin A.V., Larionov O.V., Korotkov V.S., de Meijere A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 227–236. doi 10.1002/chem.200801395
28. Lygin A.V., de Meijere A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094–9124. doi 10.1002/anie.201000723
29. Abel Y., Haake E., Haake G., Schmidt W., Struve D., Walter A., Montforts F.-P. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 1978–1996. doi 10.1002/(SICI)1522-2675(19981111)81:11<1978::AID-HLCA1978>3.0.CO;2-T.
30. López-Pérez A., Adrio J., Carretero J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084–10085. doi 10.1021/ja804021m
31. López-Pérez A., Adrio J., Carretero J.C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 340–343. doi 10.1002/anie.200805063
32. Robles-Machín R., González-Esguevillas. M., Adrio J., Carretero J.C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233–236. doi 10.1021/jo902103z
33. Robles-Machín R., López-Pérez A., González-Esguevillas. M., Adrio J., Carretero J.C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9864–9873. doi 10.1002/chem.201000742
34. Kudryavtsev K.V., Ivantcova P.M., Churakov A.V., Vasin V.A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4300–4303. doi 10.1016/j.tetlet.2012.05.160
35. Blaney P., Grigg R., Rankovic Z., Thornton-Pett M., Xu J. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 1719–1737. doi 10.1016/S0040-4020(02)00029-7
36. Васин В.А., Калязин В.А., Петров П.С., Сомов Н.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 513–523. [Vasin V.A., Kalyazin V.A., Petrov P.S., Somov N.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 426–435.] doi 10.1134/S107042801904002X
37. Casas J., Grigg R., Najera C., Sansano J.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *123*, 1971–1982. doi 10.1002/1099-0690(200105)2001:10<1971::AID-EJOC1971>3.0.CO;2-U
38. Eelder T., Gregory L.C., Orozco A., Pflug J.L., Wiens P.S., Wilkinson T.J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 763–767. doi 10.1080/00397918908050991
39. Evangelidou E.K., McEwen W.E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4110–4118. doi 10.1021/jo01350a056
40. Gupton J.T., Petrich S.A., Smith L.L., Bruce M.A., Du K.X., Dueno E.E., Jones C.R., Sikorski J.A. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 6879–6892. doi 10.1016/0040-4020(96)00338-9
41. Шкурко О.П., Мамаев В.П. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук.* **1967**, *6*, 98–103. [Schkurko O.P., Mamaev V.P. *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk.* **1967**, *6*, 98–103.]
42. Gaist B., Knittel D. *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 571–581. doi 10.1007/BF00809209
43. Chou Sh.-Sh.P., Yuan T.-M. *Synthesis.* **1991**, *1991*, 171–172. doi 10.1055/s-1991-26409
44. Gaillot J.-M., Gelas-Mialhe Y., Vessiere R. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1958–1966. doi 10.1139/v79-314
45. Buckley G.D., Charlish J.L., Rose J.D. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1514–1517. doi 10.1039/JR9470001514
46. Oxford Diffraction Ltd (version 1.171.36.21, release 14-08-2012 CrysAlis171.NET).
47. Clark R.C., Reid J.S. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **1995**, *51*, 887–897. doi 10.1107/S0108767395007367
48. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
49. Farrugia L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838. doi 10.1107/S0021889899006020
50. Farrugia L.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. doi 10.1107/S0021889812029111

Synthesis and Aromatization of Ethyl Esters of *cis*-4-Methylsulfonyl-*cis*-5-arylprolines. Unusual Synthesis of 5-Aryl-2-acetylpyrrole

P. S. Petrov^{a, *}, V. A. Kalyazin^a, and N. V. Somov^b

^a National Research Ogarev Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya, 68, Saransk, 430005 Russia

*e-mail: petrovpc@mrsu.ru

^b Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, prosp. Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Received November 12, 2020; revised November 27, 2020; accepted November 30, 2020

1-Bromovinyl- and vinyl(methyl)sulfones with azomethinylides generated in situ from *N*-arylimines of glycine ethyl ester under the action of silver acetate and triethylamine (toluene, 20°C, 48 h) form ethyl esters of 4-methylsulfonyl-substituted *cis*-5-arylprolines in 1,3-dipolar cycloaddition reaction. Bromo-substituted adducts turn into the corresponding ethyl 5-aryl-1*H*-pyrrole-2-carboxylates at heating with an excess of DBU in THF or sodium ethylate in ethanol. Adducts vinyl (methyl)sulfone give a mixture of ethyl 5-aryl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate and 5-aryl-2-acetylpyrrole at heating with sodium ethylate in ethanol in sealed ampoules at 90°C.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, aromatization, vinyl(methyl)sulfone, 5-arylproline, 5-aryl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate, 5-aryl-2-acetylpyrrole

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ДИАЗЕПИНЫ. СИНТЕЗ 2-МЕТИЛ-8-АРИЛ-4,6-ДИГИДРО-5Н- ТИЕНО[3',2':4,5]ТИЕНО[2,3-*d*][1,2]ДИАЗЕПИН-5-ОНОВ

© 2021 г. А. В. Муратов^a, А. Б. Ересько^{a,*}, В. С. Толкунов^b, С. В. Толкунов^b

^a Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко,
Украина, 83114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70

*e-mail: a_eresko77@mail.ru

^b Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАНУ,
Украина, 02160 Киев, Харьковское ш., 50

Поступила в редакцию 18.11.2020 г.

После доработки 26.11.2020 г.

Принята к публикации 29.11.2020 г.

Изучена гетероциклизация этиловых эфиров 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот гидразингидратом. Установлена зависимость направления реакции от природы заместителя в ацильном фрагменте. Гетероциклизация этиловых эфиров 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот приводит к производным тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онов. При циклизации этилового эфира 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты гидразингидратом происходит формирование шестичленного цикла – 2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6*H*)-она.

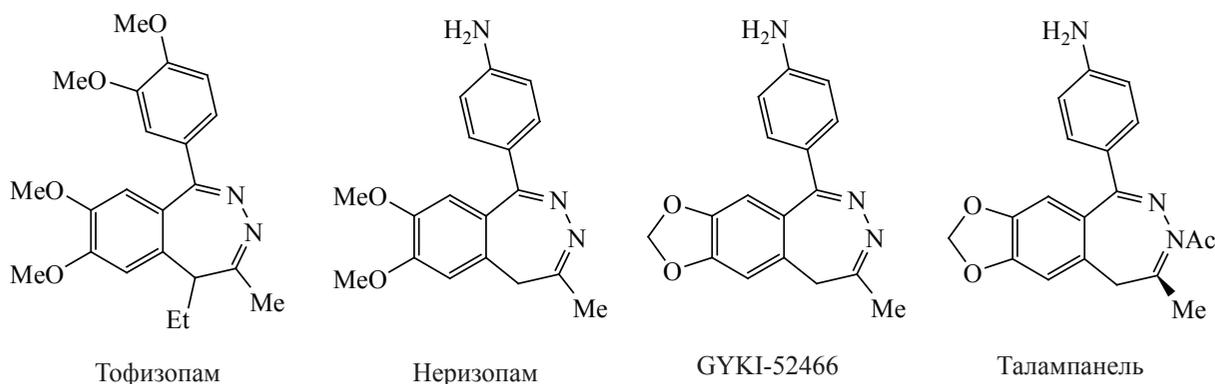
Ключевые слова: конденсированные diaзепины, тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепины, гидразингидрат, 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусные кислоты, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0514749221020075

ВВЕДЕНИЕ

2,3-Бензодиазепины являются изомерными аналогами 1,4- и 1,5-бензодиазепинов, селективно взаимодействуют с АМРА-рецепторами и представляют практический интерес в качестве лекарственных препаратов для терапии расстройств ЦНС [1–3]. Известный лекарственный препарат тофизопам, обладающий неседативным анксиолитическим действием, содержит в своей структуре ядро 2,3-бензодиазепина [4]. Этот структурный фрагмент содержат и другие производные, также известные как ГYKI, неконкурентные антагонисты АМРА-рецепторов – неризопам (ГYKI 52322), ГYKI-52466, талампанель (ГYKI 53405) (см. рисунок), обладающие антиконвульсантными и нейропротекторными свойствами [5–7]. Разработка новых селективных лигандов АМРА-рецепторов и исследование их свойств является одной из ак-

туальных задач нейрофармакологии. Интенсивно исследуются пути синтеза и биологическая активность 2,3-бензодиазепин-4-онов [3, 8, 9]. Наблюдается интерес и к поликонденсированным 2,3-дiazепинам: синтезированы 2,3-дiazепины, конденсированные с индольным [5, 10], имидазольным [5], бензотиофеновым [11], бензофурановым [12], хиназолиновым циклами [13]. Замена бензольного кольца тиофеновым может привести к появлению новых химических и практически полезных свойств. Действительно, органические соединения, содержащие в своей структуре тиофеновый фрагмент, активно используются в качестве лекарственных препаратов с антиагрегантным, противомикробным, антиконвульсантным действием [14, 15]. Активно развиваются методы синтеза соединений на основе системы тиенотиофена [16, 17], которые представляют интерес как основа для дизайна новых соединений и материалов с



Известные биологически активные соединения, содержащие 2,3-бензодиазепиновый фрагмент

перспективными оптическими свойствами [16], а также биологически активных соединений с противовоспалительным, антибактериальным, противоопухолевым, антидепрессантным действием [14, 18, 19].

В настоящее время в литературе описаны поликонденсированные производные тиенотиофена с азотсодержащими гетероциклами, такими как пиридин [20–22], пиримидин [23–25], триазин [26], 1,4-дiazепин [27]. Необходимо отметить, что вышперечисленные структуры содержат 4 и более циклов, что связано с особенностями синтеза или наличием в исходных молекулах тиенотиофена нескольких функциональных центров, подверженных гетероциклизации. В литературе нам удалось найти лишь два примера синтеза трициклических тиенотиенопиридинов [28, 29].

5*H*-Тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепины не описаны. Комбинирование в одной молекуле тиено[2,3-*b*]тиофенового и diaзепинового фрагментов позволит расширить ряд потенциальных антагонистов АМРА-рецепторов.

В настоящей работе исследована гетероциклизация этиловых эфиров 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–g** гидразингидратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиловые эфиры 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–g** получены ацилированием этилового эфира **1** хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии двукратного избытка хлористого алюминия (схема 1).

Гетероциклизацию эфиров **2a–g** проводили кипячением с 5-кратным избытком гидразинги-

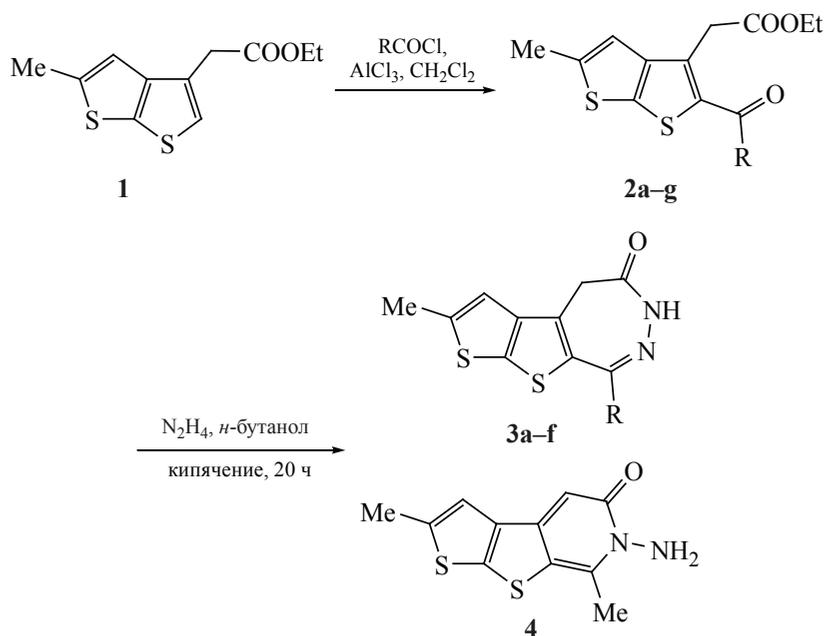
драта в *n*-бутиловом спирте в присутствии уксусной кислоты.

В одинаковых экспериментальных условиях этиловые эфиры 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–f** и 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты **2g** по-разному взаимодействуют с гидразингидратом. Циклизация этиловых эфиров 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот **2a–f** приводит к соответствующим тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онам **3a–f** с выходами 40–60%. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–f** присутствуют синглеты в области 10.91–11.28 м.д., соответствующие протону NH-группы амидного фрагмента diaзепинового цикла, протоны метиленовой группы проявляются в виде синглета в области 3.62–3.73 м.д.

Циклизация эфира 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты **2g**, в отличие от ароилпроизводных **2a–f**, ведет к образованию шестичленной системы – 1-метил-2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6*H*)-она (**4**). В спектре ЯМР ¹H данного соединения протоны аминогруппы проявляются в виде уширенного синглета в области 3.38 м.д. и находятся в обмене с водой, в отличие от производных 1,2-дiazепинов **3a–f**, в которых протоны, характерные для метиленовой группы, отсутствуют.

Ранее при циклизации эфиров 2-ароил(ацетил)-бензо[*b*]тиофен-3-уксусных кислот наблюдалась аналогичная закономерность образования семичленного цикла у 2-ароилпроизводных и шестичленного цикла в случае 2-ацетилпроизводного [30].

Схема 1



2a-f, 3a-f, R = C₆H₅ (**a**), 4-Me-C₆H₄ (**b**), 4-OMe-C₆H₄ (**c**), 4-Cl-C₆H₄ (**d**), 2,4-Cl₂-C₆H₃ (**e**), 2-тиенил (**f**); **2g**, R = Me.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Элементный анализ выполнен на анализаторе Varian MICRO Cube.

Этил(5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (1). Получен внутримолекулярной циклизацией этилового эфира γ-(5-метилтиенилмеркапто)ацетоксусной кислоты в присутствии полифосфорной кислоты [28].

Этиловые эфиры 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот 2a-g (общая методика). К раствору 1 г (4.2 ммоль) этилового эфира 5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты **1** и 4.2 ммоль соответствующего хлорангидрида в 15 мл абсолютного хлористого метилена добавляли порционно 1.1 г (8.4 ммоль) свежевозогнанного хлористого алюминия при температуре ≤ -3°C. Реакционную массу перемешивали 1 ч при этой температуре, давали постепенно нагреться до комнатной температуры

и оставляли на ночь. Затем реакционную массу выливали на смесь 50 г колотого льда и 3 мл соляной кислоты, перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл). Экстракт промывали последовательно 50 мл воды, 50 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия и окончательно 50 мл воды, сушили над хлористым кальцием и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси изопропиловый спирт-гексан (1:1). Сушили на воздухе.

Этил(2-бензоил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (2a). Выход 0.80 г (55%), т.пл. 81–83°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.24 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.60 с (3H, 5-CH₃), 4.05 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.05 с (1H, H⁴), 7.50 т (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.61 т (1H, H^{4'}, *J* 8.0 Гц), 7.78 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 34.1, 60.1, 117.6, 127.9 (2C), 128.4 (2C), 131.8, 132.6, 137.6, 139.1, 139.8, 143.9, 148.2, 168.7, 187.8. Найдено, %: C 62.70; H 4.61; S 18.55. C₁₈H₁₆O₃S₂. Вычислено, %: C 62.76; H 4.68; S 18.62. *M* 344.45.

Этил(2-(4-метилбензоил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (2b). Выход 0.89 г (59%), т.пл. 76–78°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ,

м.д.: 1.22 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.43 с (3H, 4'-CH₃), 2.58 с (3H, 5-CH₃), 4.03 с (2H, CH₂), 4.09 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.06 с (1H, H⁴), 7.30 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.69 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 14.0, 16.2, 21.2, 34.2, 60.2, 117.9, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 132.4, 136.5, 137.9, 139.5, 142.5, 144.0, 148.3, 169.0, 187.7. Найдено, %: С 63.58; Н 4.96; S 17.78. C₁₉H₁₈O₃S₂. Вычислено, %: С 63.66; Н 5.06; S 17.89. *M* 358.48.

Этил{5-метил-2-(4-хлорбензил)тиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2с). Выход 1.02 г (64%), т.пл. 104–106°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.59 с (3H, 5-CH₃), 4.03 с (2H, CH₂), 4.08 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.05 с (1H, H⁴), 7.50 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.77 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.2, 34.1, 60.2, 117.7, 128.2 (2C), 130.2 (2C), 132.9, 137.1, 137.5, 137.6, 140.0, 144.1, 148.3, 168.7, 186.6. Найдено, %: С 56.95; Н 3.91; S 16.86. C₁₈H₁₅ClO₃S₂. Вычислено, %: С 57.06; Н 3.99; S 16.93. *M* 378.89.

Этил{2-(4-метоксибензил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2d). Выход 0.66 г (42%), т.пл. 45–47°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.23 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.59 с (3H, 5-CH₃), 3.87 с (3H, 4'-OCH₃), 4.00 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 6.99 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0 Гц), 7.03 с (1H, H⁴), 7.80 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 34.0, 55.1, 60.1, 113.3 (2C), 117.7, 131.0 (2C), 131.1, 131.7, 137.9, 138.7, 143.7, 148.0, 162.6, 168.9, 186.5. Найдено, %: С 60.86; Н 4.77; S 17.05. C₁₉H₁₈O₄S₂. Вычислено, %: С 60.94; Н 4.84; S 17.13. *M* 374.48.

Этил{2-(2,4-дихлорбензил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2е). Выход 0.80 г (46%), т.пл. 73–75°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.23 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.58 с (3H, 5-CH₃), 4.06 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.11 с (1H, H⁴), 7.50 с (2H, H^{5',6'}), 7.61 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 33.9, 60.2, 117.9, 127.0, 129.3, 129.6, 131.1, 133.4, 135.7, 137.6, 138.4, 141.9, 144.5, 148.8, 168.5, 185.2. Найдено, %: С 52.23; Н 3.36; S 15.44. C₁₈H₁₄Cl₂O₃S₂. Вычислено, %: С 52.30; Н 3.41; S 15.52. *M* 413.34.

Этил{5-метил-2-(2-тиенилкарбонил)тиено[2,3-*b*]тиен-3-ил}ацетат (2f). Выход 0.57 г (39%), т.пл. 103–105°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.24 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.61 с (3H, 5-CH₃), 4.09 с (2H, CH₂), 4.10 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 7.07 с (1H, H⁴), 7.22 т (1H, H^{4'}, *J* 4.0 Гц), 7.91 д (1H, H^{5'}, *J* 4.0 Гц), 7.93 д (H, H^{3'}, *J* 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 13.9, 16.1, 34.1, 60.0, 117.6, 127.7, 132.81, 133.0, 133.1, 134.2, 135.8, 138.8, 144.0, 148.1, 168.8, 178.4. Найдено, %: С 54.76; Н 3.96; S 27.38. C₁₆H₁₄O₃S₂. Вычислено, %: С 54.83; Н 4.03; S 27.45. *M* 350.48.

Этил(2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиен-3-ил)ацетат (2g). Выход 0.81 г (68%), т.пл. 44–46°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.25 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 2.58 с (3H, 5-CH₃), 3.11 с (3H, CH₃), 4.11 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 8.0 Гц), 4.12 с (2H, CH₂), 7.05 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 14.0, 16.1, 28.7, 34.0, 60.1, 117.8, 131.5, 138.3, 138.8, 144.0, 148.5, 169.0, 189.0. Найдено, %: С 55.21; Н 4.93; S 22.63. C₁₃H₁₄O₃S₂. Вычислено, %: С 55.29; Н 5.00; S 22.71. *M* 282.38.

2-Метил-8-*R*-4,6-дигидро-5*H*-тиено[3',2':4,5]-тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-оны 3а–f, 6-амино-2,7-диметилтиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пирдин-5(6*H*)-он (4) (общая методика). К раствору (1.4 ммоль) соответствующего кетоэфира 2а–g в 5 мл *n*-бутилового спирта последовательно добавляли 5-кратный мольный избыток гидразингидрата и ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили 20 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали и кристаллизовали из изопропилового спирта. Сушили на воздухе.

2-Метил-8-фенил-4,6-дигидро-5*H*-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]diazепин-5-он (3а). Выход 0.21 г (48%), т.пл. 190–192°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.65 с (2H, CH₂), 7.16 с (1H, H³), 7.42 м (3H, H^{3',4',5'}), 7.75 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0 Гц), 11.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 16.0, 35.9, 117.0, 127.8 (2C), 128.7 (2C), 129.6, 130.0, 131.8, 137.4, 138.9, 143.1, 144.4, 151.6, 167.2. Найдено, %: С 61.42; Н 3.80; S 20.44; N 8.89. C₁₆H₁₂N₂OS₂. Вычислено, %: С 61.51; Н 3.87; S 20.53; N 8.97. *M* 312.41.

2-Метил-8-(4-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3b). Выход 0.23 г (51%), т.пл. 251–253°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.40 с (3H, 4'-CH₃), 2.53 с (3H, 2-CH₃), 3.65 с (2H, CH₂), 7.19 с (1H, H³), 7.23 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.63 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 11.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 21.0, 35.9, 117.1, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 130.1, 131.9, 134.7, 138.9, 139.6, 143.3, 144.4, 151.9, 167.5. Найдено, %: С 62.48; Н 4.26; S 19.58; N 8.51. C₁₇H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 62.55; Н 4.32; S 19.65; N 8.58. *M* 326.44.

2-Метил-8-(4-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3c). Выход 0.28 г (57%), т.пл. 234–236°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.66 с (2H, CH₂), 7.18 с (1H, H³), 7.43 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.75 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 11.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 36.0, 117.0, 128.1 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 131.2, 135.1, 136.1, 139.1, 143.4, 144.4, 150.5, 167.2. Найдено, %: С 55.31; Н 3.13; S 18.40; N 8.01. C₁₆H₁₁ClN₂O₂S₂. Вычислено, %: С 55.40; Н 3.20; S 18.49; N 8.08. *M* 346.86.

2-Метил-8-(4-метоксифенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3d). Выход 0.19 г (40%), т.пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.62 с (2H, CH₂), 3.84 с (3H, 4'-OCH₃), 6.92 д (2H, H^{3',5'}, J 8.0 Гц), 7.16 с (1H, H³), 7.69 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 35.9, 54.9, 113.2, 117.0, 129.8 (2C), 130.0, 130.2 (2C), 131.9, 138.7, 143.0, 144.4, 151.6, 160.7, 167.4. Найдено, %: С 59.56; Н 4.06; S 18.66; N 8.11. C₁₇H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 59.63; Н 4.12; S 18.73; N 8.18. *M* 342.44.

8-(2,4-Дихлорфенил)-2-метил-4,6-дигидро-5H-тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3e). Выход 0.22 г (44%), т.пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 с (3H, 2-CH₃), 3.73 с (2H, CH₂), 7.19 с (1H, H³), 7.50 д (1H, H⁵, J 8.0 Гц), 7.56 с (1H, H³), 7.60 д (1H, H⁶, J 8.0 Гц), 11.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 36.1, 117.1, 127.3, 129.1, 129.2, 131.9, 133.1, 134.1, 135.2, 135.6, 139.3, 143.6, 144.6, 148.9, 167.0. Найдено, %: С 50.33; Н 2.57; S 16.74; N 7.28. C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 50.40; Н 2.64; S 16.82; N 7.35. *M* 381.30.

2-Метил-8-(2-тиенил)-4,6-дигидро-5H-тиено[2',3':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-он (3f). Выход 0.16 г (36%), т.пл. 230–232°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.63 с (2H, CH₂), 7.08 т (1H, H⁴, J 4.0 Гц), 7.16 с (1H, H³), 7.54 д (1H, H⁵, J 4.0 Гц), 7.56 д (1H, H³, J 4.0 Гц), 11.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.9, 16.0, 34.6, 60.1, 117.2, 124.6, 125.6, 133.8, 142.0, 146.1, 169.4. Найдено, %: С 52.72; Н 3.11; S 30.14; N 8.72. C₁₄H₁₀N₂O₂S₃. Вычислено, %: С 52.80; Н 3.17; S 30.21; N 8.80. *M* 318.44.

6-Амино-2,7-диметилтиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6H)-он (4). Выход 0.19 г (54%), т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 с (3H, 7-CH₃), 2.60 с (3H, 2-CH₃), 3.38 уш.с (2H, NH₂ в обмене с H₂O), 6.67 с (1H, H⁴), 7.19 с (1H, H³). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.0, 35.8, 117.0, 127.0, 128.9, 129.4, 129.6, 129.8, 138.7, 141.8, 143.4, 144.4, 146.7, 166.9. Найдено, %: С 52.70; Н 3.96; S 25.55; N 11.11. C₁₁H₁₀N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 52.78; Н 4.03; S 25.62; N 11.19. *M* 250.34.

ВЫВОДЫ

Показана возможность получения новых конденсированных производных тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онов и 2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6H)-она циклизацией этиловых эфиров 2-ацетил(ароил)-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот гидразингидратом. Установлена закономерность формирования семичленного diaзепинового и шестичленного пиридинового циклов в зависимости от природы заместителя в ацильном фрагменте исходного эфира. Гетероциклизация этиловых эфиров 2-ароил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусных кислот приводит к производным тиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*][1,2]дiazепин-5-онов. При циклизации этилового эфира 2-ацетил-5-метилтиено[2,3-*b*]тиофен-3-уксусной кислоты гидразингидратом происходит формирование шестичленного цикла – 2-аминотиено[3',2':4,5]тиено[2,3-*c*]пиридин-5(6H)-она.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horváth E.J., Horváth K., Hámori T., Fekete M.I., Sólyom S., Palkovits M. *Progress in Neurobiology*. **2000**, *60*, 309–342. doi 10.1016/s0301-0082(99)00020-9
- Qneibi M., Jaradat N., Hawash M., Olgac A., Emwas N. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 3588–3595. doi 10.1021/acsomega.9b04000
- Espahbodinia M., Ettari R., Wen W., Wu A., Shen Yu-Ch., Niu L., Grasso S., Zappalà M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3631–3637. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.036
- Rundfeldt C., Socała K., Wlaz P. *J. Neural. Transm.* **2010**, *117*, 1319–1325. doi 10.1007/s00702-010-0507-3
- Földesi T., Volk B., Milen M. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 729–754. doi 10.2174/1570179415666180601101856
- Mattes H., Carcache D., Kalkman H., Koller M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5367–5382. doi 10.1021/jm901688m
- Szabadosa T., Gigler G., Gacsályi I., Gyertyán I., Lévy G. *Brain Res. Bull.* **2001**, *55*, 387–391. doi 10.1016/S0361-9230(01)00516-0
- Zappalà M., Postorino G., Micale N., Caccamese S., Parrinello N., Grazioso G., Roda G., Menniti F.S., De Sarro G., Grasso S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 575–581. doi 10.1021/jm050552y
- Wang C., Wu A., Shen Y.C., Ettari R., Grasso S., Niu L. *ACS Chem. Neurosci.* **2015**, *6*, 1371–1378. doi 10.1021/acscchemneuro.5b00064
- Муратов А.В., Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 402–407. [Muratov A.V., Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 345–350.] doi 10.1134/S1070428019030126
- Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ХТС*. **2010**, *46*, 1397–1402. [Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 1127–1132.] doi 10.1007/s10593-010-0637-4
- Муратов А.В., Гребенюк С.А., Ересько А.Б. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 860–864. [Muratov A.V., Grebenyuk S.A., Eresko A.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 861–866.] doi 10.1134/S1070428018060064
- Tolkunov A.S., Mazepa A.V., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Sujkov S.Yu., Bogza S.L. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 695–701. doi 10.1007/s00706-016-1861-0
- Scott K.A., Njardarson J.T. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5. doi 10.1007/s41061-018-0184-5
- Zala M., Vora J.J., Patel H.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1795–1800. doi 10.1134/S1070428020100218
- Литвинов В.П. *Усп. хим.* **2005**, *74*, 235–267. [Litvinov V.P. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 217–248.] doi 10.1070/RC2005v074n03ABEH000889
- Cinar M.E., Ozturk T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3036–3140. doi 10.1021/cr500271a
- Cornel A., Kirsch G. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1167–1171. doi 10.1002/jhet.5570380521
- Gomha S.M., Badrey M.G., Edrees M.M. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 120–125. doi 10.3184/174751916X14537182696214
- Castle S.L., Luo J.-K., Kudo H., Castle R.N., Lee L.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1363–1365. doi 10.1002/jhet.5570250517
- Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1597–1601. doi 10.1002/jhet.5570340535
- Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1441–1444. doi 10.1002/jhet.5570350637
- Abd Allah O.A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **2003**, *178*, 1115–1127. doi 10.1080/10426500390208956
- Blanco G., Quintela J.M., Peinador C. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1051–1056. doi 10.1002/jhet.5570430435
- Qiu F., Shi D., Yang J., Zhang Q., Li J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1210–1214. doi 10.1016/j.tetlet.2016.01.040
- Moustafa H.M., Khodairy A., El-Saghier A.M.M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **2003**, *178*, 1211–1224. doi 10.1080/10426500307907
- El-Saghier A.M.M., Makhlof M.A., Farhat M.F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **2006**, *181*, 1569–1582. doi 10.1080/10426500500366350
- Жиряков В.Г., Абраменко П.И. *ХТС*. **1967**, *3*, 830–833. [Zhiryakov V.G., Abramenko P.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1967**, *3*, 655–658.] doi 10.1007/BF00468338
- Дуленко В.И., Толкунов С.В., Алексеев Н.Н. *ХТС*. **1983**, *19*, 37–42. [Dulenko V.I., Tolkunov S.V., Alekseev N.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 32–37.] doi 10.1007/BF00512810
- Толкунов В.С., Ересько А.Б., Мазепа А.В., Паламарчук Г.В., Шишкин О.В., Толкунов С.В. *ХТС*. **2012**, *48*, 1471–1482. [Tolkunov V.S., Eres'ko A.B., Mazepa A.V., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1371–1381.] doi 10.1007/s10593-012-1146-4

Condensed Diazepines. Synthesis of 2-Methyl-8-aryl-4,6-dihydro-5*H*-thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*d*][1,2]diazepin-5-ons

A. V. Muratov^a, A. B. Eresko^{a, *}, V. S. Tolkunov^b, and S. V. Tolkunov^b

^a *L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, ul. R. Luxemburg, 70, Donetsk, 83114 Ukraine*
**e-mail: a_eresko77@mail.ru*

^b *L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, NAS of Ukraine, Khar'kovskoe sh., 50, Kiev, 02160 Ukraine*

Received November 18, 2020; revised November 26, 2020; accepted November 29, 2020

Heterocyclization of ethyl esters of 2-acetyl(aryl)-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophen-3-acetic acids with hydrazine hydrate has been studied. The direction of the reaction depending on the nature of the substituent in the acyl fragment was determined. Heterocyclization of ethyl esters of 2-aryl-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophen-3-acetic acids leads to the derivatives of thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*d*][1,2]diazepin-5-ons. Formation of the six-membered ring - 2-aminothieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*c*]pyridin-5(6*H*)-on was occurred as a result of ethyl ester of 2-acetyl-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophen-3-acetic acid cyclization with hydrazine hydrate.

Keywords: condensed diazepines, thieno[3',2':4,5]thieno[2,3-*d*][1,2]diazepines, hydrazine hydrate, 2-acethyl-(aryl)-5-methylthieno[2,3-*b*]thiophene-3-acetic acids, heterocyclization

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАМАНТАНА В АЗОТНОКИСЛЫХ СРЕДАХ

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

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

Поступила в редакцию 18.11.2020 г.

После доработки 29.11.2020 г.

Принята к публикации 30.11.2020 г.

Реакцией диамантана с азотной кислотой или смесью HNO_3 – AsOH и последующим добавлением азотсодержащих нуклеофилов синтезирован ряд его 1-моно- и 1,4-дифункциональных производных. 1-Метилтиокарбониламинодиамтан получен из 1-диамтананола и метилтиоцианата в среде серной кислоты.

Ключевые слова: диамантоиды, диамтанан, дымящая азотная кислота, азотнокислые среды, азотсодержащие нуклеофилы, функционализация

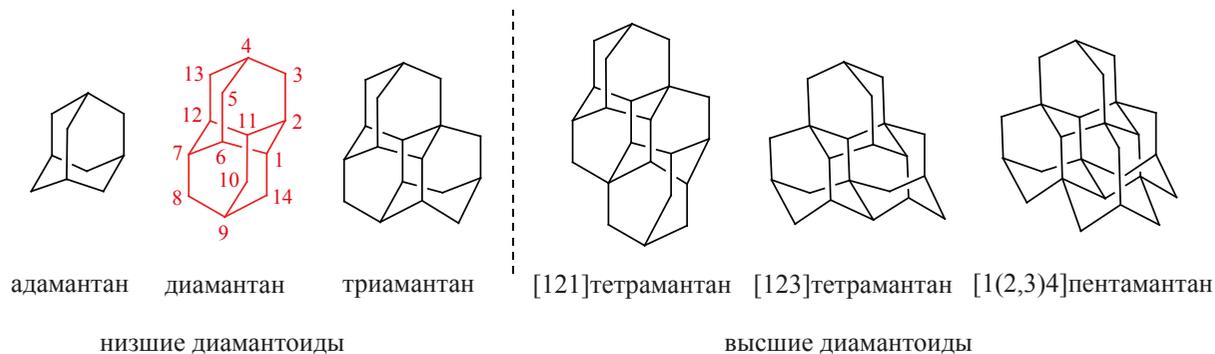
DOI: 10.31857/S0514749221020087

ВВЕДЕНИЕ

Диамантоиды – каркасные углеводороды, содержащие конденсированные адамантановые фрагменты с различным пространственным сочленением (рис. 1). Их структура напоминает кристаллическую решетку алмаза, что определяет исключительные физические и химические свойства: высокую термическую и термоокислительную стабильность, гидрофобность, конформационную жесткость, устойчивость к окислению и облучению [1–5]. До недавнего времени эти соединения являлись малодоступными, однако в 2003 году были опубликованы работы об успеш-

ном выделении диамантоидов из нефти [6–8]. Функциональные производные диамантоидов нашли свое применение в качестве субстратов при получении полимерных композиционных материалов, в супрамолекулярной химии для молекулярного распознавания «гость–хозяин», для формирования самоорганизующихся монослоев на поверхности благородных металлов и т.д. [3, 9]. За счет наноразмерной структуры (0.5–2 нм) диамантоиды вносят существенный вклад в развитие нанотехнологий [4].

Среди представителей класса диамантоидов наиболее изученным является адамантан, произ-



Примеры диамтантоидов

водные которого успешно используются как в медицине, так и в других областях [10–12]. Не менее интересным объектом исследования представляется следующий член ряда – диамантан, на основе функциональных производных которого получены смазки для биоматериалов, обладающие хорошими трибологическими характеристиками [13], соединения с биологической активностью [14, 15], жидкокристаллические материалы [16], металлоорганические каркасы [17]. Производные диаманта также нашли свое применение в качестве структурных субъединиц в создании наноматериалов [18–22], в супрамолекулярной химии [23–25].

Функционализация диамантоидов, в частности диаманта, отличается невысокой селективностью и сопровождается образованием изомерных продуктов, что связано с наличием в структуре двух типов предмостиковых атомов углерода [3]. Синтез галоген- и гидроксипроизводных диаманта осуществляется с использованием электрофилов и окислителей и может протекать по ионному [26, 27] или радикальному механизмам [28]. Имеются сведения о синтезе ацетиламинопроизводных диаманта в системах $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CBrCl}_3/\text{Mo}(\text{CO})_6$ [29], $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CBr}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{FeHY-mmm}$ [30] и $\text{Br}_2/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [31]. С использованием системы $\text{NHPI}/\text{CAN}/\text{TsCN}/\text{Li}_2\text{CO}_3$ в дихлорэтаноле проводят введение цианогруппы в молекулу диаманта и 4-метоксикарбонилдиаманта с образованием смесей изомерных цианопроизводных [32]. В реакции диаманта с тетрафторборатом нитрония в среде нитрометана образуется смесь 1- и 4-нитродиамантанов, при этом преобладает замещенный по 1-ому положению изомер [33]. В условиях анодного окисления диаманта в присутствии ацетонитрила доминирует продукт медиального замещения [34].

Для получения остальных функциональных производных диаманта в качестве субстратов используют предварительно синтезированные галоген- или гидроксипроизводные. Таким образом синтезируют карбоновые кислоты [35, 36], азотсодержащие [37] и арилзамещенные производные [38], фосфор- и серосодержащие диамантаны [39, 40].

Поиск эффективных методов функционализации диаманта является важным условием пре-

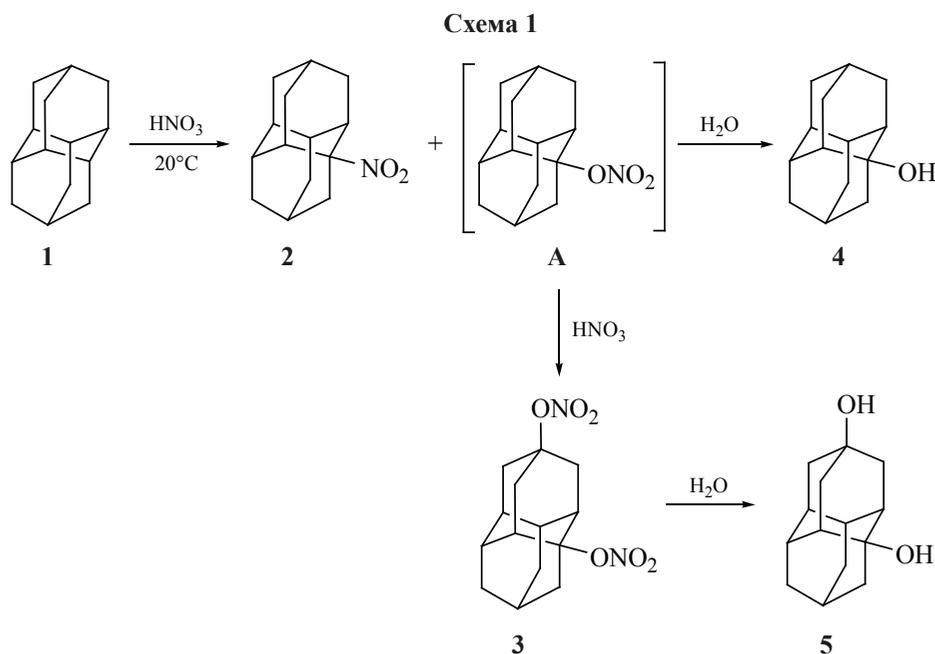
ращения его производных в структурные блоки для синтеза веществ и материалов с комплексом ценных свойств для широкого спектра применения: от биомедицины до нанотехнологий. Поэтому актуальной является задача поиска эффективного метода направленной функционализации диаманта, позволяющая за одну синтетическую операцию получить целевую молекулу. Решением представляется использование дымящей азотной кислоты в качестве реакционной среды, хорошо зарекомендовавшей себя в синтезе широкого ряда функциональных производных адамантана [41–49].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекула диаманта (**1**) несколько более напряжена по сравнению с адамантаном и содержит два типа предмостиковых атомов углерода – медиальные ($\text{C}^{1,2,6,7,11,12}$) и апикальные ($\text{C}^{4,9}$) (рис. 1). Реакционная способность апикальных положений заметно ниже [50], что может быть помимо статистических причин объяснено индукционным эффектом, незначительным уплощением конфигурации медиальных атомов углерода и наличием 1,3-несвязанных взаимодействий, обусловленных геометрией каркаса. Относительная скорость реакции диаманта (**1**) с дымящей азотной кислотой оказалась более высокой [51], чем ожидалось из данных по скоростям сольволиза и расчетов методом силового поля [50]. Нитроксилирование диаманта (**1**) протекает в 14.8 раз быстрее, чем адамантана [51].

При взаимодействии с азотной кислотой и ее смесями скорость реакции определяется диффузионными факторами ввиду очень низкой растворимости диаманта (**1**). Особенности нитроксилирования углеводорода **1** являются крайняя гидролитическая неустойчивость 1-нитроксилидиаманта (**A**), а также относительно высокое содержание 1-нитродиамантана (**2**) и дизамещенных продуктов в реакционной смеси. Колоночной хроматографией на силикагеле помимо нитросоединения **2** были выделены 1,4-динитроксилидиамантан (**3**), 1-диамтанол (**4**) и 1,4-диамтандиола (**5**) (схема 1).

Высокая региоселективность нитроксилирования по медиальному положению не противоречит



результатам [50], полученным при бромировании соединения **1**. Характеристики и параметры спектра ЯМР ^{13}C спирта **4** соответствуют литературным данным [52–54]. Спектр ЯМР ^{13}C динитрата **3** содержит 10 сигналов, что характерно для 1,4-дизамещения в каркасе диамантана. Атомы углерода, связанные с ONO_2 -группами, проявляются при 87.0 и 90.4 м.д. [27]. Для введения второй нитроксигруппы на первый взгляд наиболее предпочтительно положение 9 каркаса диамантана, однако образуется 1,4-дизамещенное производное **3**. Подобная избирательность наблюдалась и при бромировании 1-бромдиамантана в условиях кинетического контроля [50]. Высокая селективность 1,4-дизамещения вероятно может быть связана со специфическим для системы диамантана (**1**) механизмом передачи полярных эффектов заместителей через связи, в результате чего усиливается дезактивирующее влияние нитроксигруппы на положение 9 каркаса. Строение образующегося из динитрата **3** диола **5** подтверждено данными ЯМР спектров. В спектре ЯМР ^{13}C четвертичные атомы углерода, связанные с OH -группами, резонируют при 65.1 и 67.5 м.д. [27].

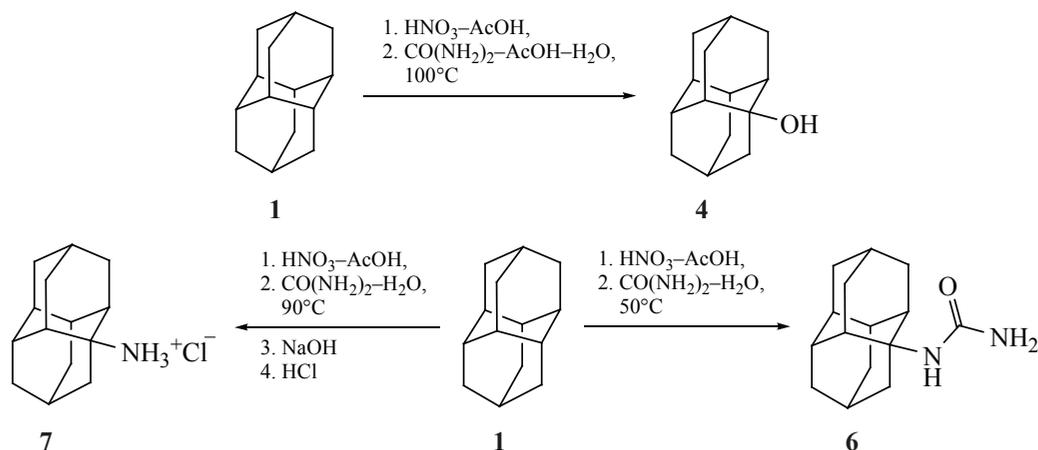
Синтез функциональных производных проводили с добавлением в реакционную смесь нитроксилирования диамантана (**1**) азотсодержащих нуклеофилов: мочевины, ацетонитрила, формамида, этилкарбамата. При этом стадию нитроксилирова-

ния диамантана (**1**) осуществляли непосредственно в дымящей азотной кислоте, либо ее смеси с уксусной кислотой.

Известно, что гидролиз нитроксипроизводных приводит к спиртам [55], однако процесс осложняется побочными реакциями окисления и нитрования. Причиной являются окислы азота, выделяющиеся при нитроксилировании и образующиеся при термическом разложении азотной кислоты. Проведение гидролиза в присутствии мочевины позволяет эффективно связывать окислы азота. Добавлением в реакционную смесь нитроксилирования раствора мочевины в 10%-ной уксусной кислоте был получен 1-диамтанол (**4**) (схема 2) [46]. Нитроксилирование соединения **1** осуществляли в смеси HNO_3 – AcOH .

Молекула мочевины является амбидентным нуклеофилом, так как имеет два реакционных центра при электрофильной атаке. Мономолекулярное замещение в кислых средах приводит к более термодинамически стабильным продуктам *N*-алкилирования в результате устанавливающегося равновесия между *O*- и *N*-алкилмочевинами. Синтез *N*-(1-диамтанил)мочевины (**6**) осуществляли через стадию нитроксилирования диамантана (**1**) в смеси HNO_3 – AcOH с последующим добавлением водного раствора мочевины и нагреванием реакционной смеси при 50°C [56]. Выход продукта

Схема 2



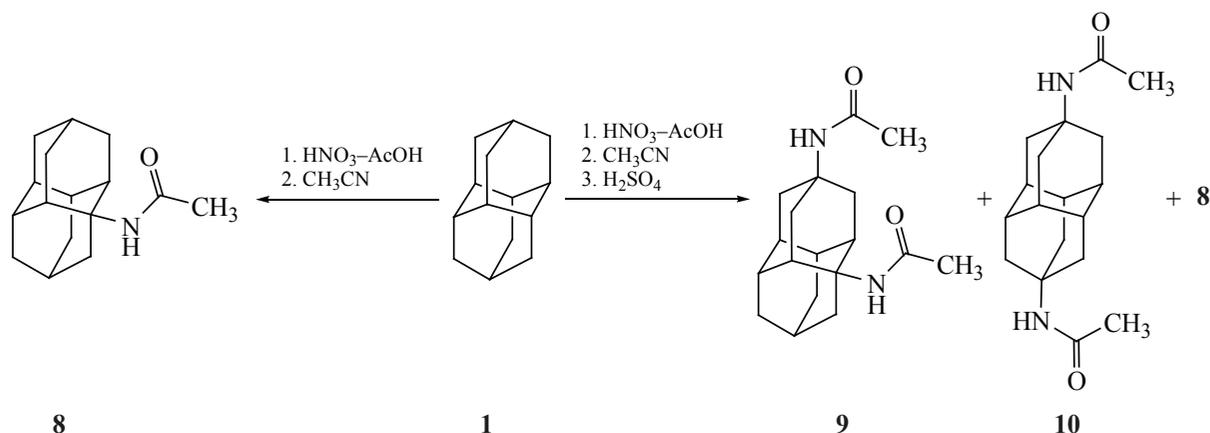
6 составил только 30%. Причиной столь низкого выхода является неустойчивость как самой мочевины, так и *N*-(1-диамантил)мочевины (**6**) в азотнокислой среде. В спектре ЯМР ^1H сигнал протона NH-группы, связанной с каркасом диамантана, проявляется в виде синглета при 7.08 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал четвертичного атома углерода, связанного с аминокарбамоильным фрагментом, проявляется при 55.3 м.д.

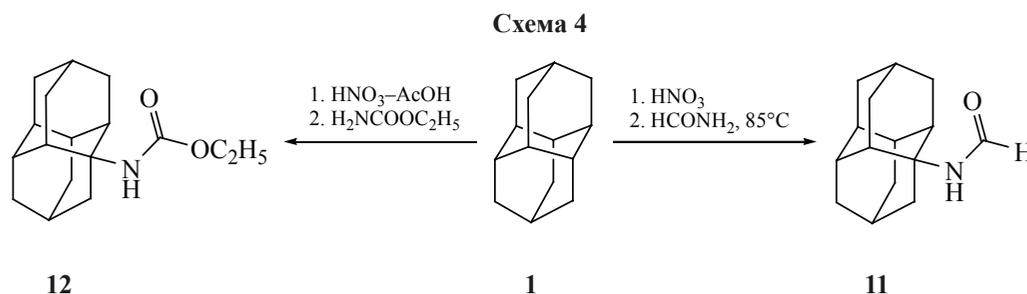
При проведении стадии взаимодействия с мочевиной при температуре 90°C наблюдается сопровождающаяся бурным газовыделением экзотермическая реакция, приводящая к 1-аминодиамтану. Продукт выделяли в виде гидрохлорида (**7**) при последовательном проведении нейтрализации реакционной массы раствором щелочи, экстракции амина в виде свободного основания и насыщением экстракта сухим хлороводородом [44]. Выход продукта **7** составил 84%. Спектр ЯМР ^{13}C

гидрохлорида 1-аминодиамтанана **6** содержит 10 характерных для медиального замещения сигналов, из которых резонанс при 55.6 м.д. относится к связанному с аминогруппой атому углерода. Сигналов, отвечающих апиальному аминопроизводному [57], в спектре ЯМР ^{13}C амина **6** не обнаружено.

Нитроксилирование диамантана (**1**) в смеси $\text{HNO}_3\text{-AcOH}$ и последующее добавление ацетонитрила приводит к образованию продукта реакции Риттера – 1-ацетиламинодиамтану (**8**) с выходом 85% (схема 3). Добавление в реакционную смесь концентрированной серной кислоты приводит к увеличению кислотности среды, что позволяет за счет окисления связи C–H каркаса ввести еще одну ацетиламиногруппу в каркас диамантана [58]. В результате была выделена смесь продуктов, состоящая из 1,4- (**9**), 4,9-диацетиламинодиамтанов (**10**) и промежуточного 1-ацетиламиноадамтанана

Схема 3





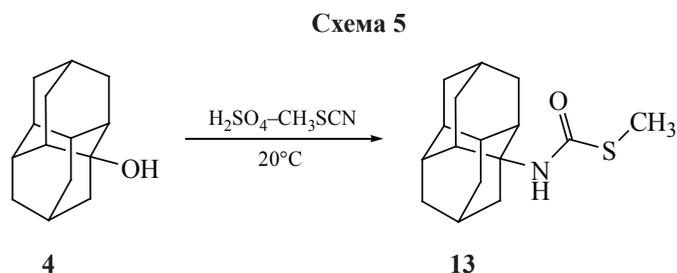
(8) в соотношении 2:2.5:1 (схема 3), о чем свидетельствуют наличие пяти сигналов четвертичных атомов углерода, связанных с NH-группами, в области 49–56 м.д. и пяти сигналов четвертичных атомов углерода ацетиламиногрупп в области 169.0–169.3 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H полученной смеси продуктов также присутствует пять сигналов протонов NH групп в виде синглетов при 7.07–7.26 м.д. Предположительно, в присутствии концентрированной серной кислоты происходит изомеризация 1,4-дизамещенного производного в термодинамически более стабильный 4,9-дизамещенный изомер.

При взаимодействии диамантана (1) с дымящей азотной кислотой, последующем добавлении формамида и нагреванием реакционной смеси при 85°C образуется 1-формиламинодиамтан (11) (схема 4). В реакции необходимо использовать большой избыток формамида, так как значительная его часть нитруется и разлагается. Без нагревания реакция не идет, что можно объяснить низкой нуклеофильностью формамида. Выход продукта 11 составляет 96%. В спектре ЯМР ^1H продукта 11 сигнал протона NH группы резонирует в виде синглета при 7.86 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал протона четвертичного атома углерода проявляется при 55.4 м.д.

При использовании этилкарбамата в качестве нуклеофила образуется (1-диамантил)этилкарбамат (12) с выходом 58% (схема 4). В качестве

побочного продукта колоночной хроматографией выделен 1-нитродиамантан (2) с выходом 9%. В спектре ЯМР ^{13}C соединения 12 наблюдается 13 сигналов, из которых поглощение при 14.8, 60.0 и 155.5 м.д. соответствует этильным и карбонильному атомам углерода карбаматного фрагмента, а резонанс при 54.8 м.д. отвечает атому C^1 диамтанового каркаса.

Широко используемая в химии каркасных соединений реакция Риттера может быть распространена и на тиоцианаты, электрофильное *N*-алкилирование которых через промежуточный резонансно-стабилизированный тионитрильный ион приводит к *S*-алкилмоноотиокарбаматам. Высокий окислительный потенциал дымящей азотной кислоты ограничивает спектр возможных соединений для использования их в качестве нуклеофилов для функционализации каркасных соединений. К таким реагентам относятся тиоцианаты, которые в азотной кислоте быстро окисляются до сульфокислот. Поэтому синтез 1-метилтиокарбониламиноадамтана (13) проводили из 1-диамтананола (4) и метилтиоцианата в среде 94%-ной H_2SO_4 (схема 5). Во избежание прохождения изомеризации в кислой среде синтез проводили путем добавления 1-диамтананола (4) к предварительно полученному раствору метилтиоцианата в серной кислоте. В спектре ЯМР ^{13}C соединения 13 четвертичный атом углерода каркаса проявляется при 56.0 м.д.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Разделение смесей проводили с использованием силикагеля Merck Kieselgel 0.040–0.063 мм. Тонкослойную хроматографию проводили с использованием пластин «Сорбфил ПТСХ-АФ А» (5–17 мкм).

Нитроксилирование диамнтана (1). К 5.6 мл (0.13 моль) 98%-ной азотной кислоты при охлаждении добавляли 0.5 г (0.0027 моль) диамнтана (1). Реакционную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре и выливали в измельченный лед. Выпавшее масло экстрагировали этилацетатом (5×5 мл), объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем водой и сушили над хлористым кальцием. Растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

При элюировании гексаном получили 0.065 г (10%) 1-нитродиамнтан (2) (1 фракция), R_f 0.68 (хлороформ), т.пл. 233–236°C [33]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1528, 1356, 800.

При элюировании CCl_4 – 0.11 г (13%) 1,4-динитроксидиамнтан (3) (2 фракция), R_f 0.59 (гексан–ацетон, 4:1), т.пл. 89–93°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645, 1280, 860. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69–1.87 м (4H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 1.99–2.57 м (14H, $\text{CH}_{\text{диам}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 29.8 (CH), 34.6 (CH_2), 35.5 (CH_2), 38.2 (CH_2), 38.7 (CH), 39.2 (CH), 39.2 (CH_2), 41.8 (CH), 87.0 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 90.4 ($\text{C}_{\text{четв}}$) [27].

При элюировании хлороформом – 0.076 г (14%) 1-диамнтанол (4) (3 фракция), R_f 0.36 (гексан–

ацетон, 4:1), т.пл. 288–291°C [53]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 1105, 1025. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.29–1.76 м (14H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 1.90–1.99 м (5H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 1.52 с (1H, OH). [54] Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.5 (CH), 30.6 (CH), 32.7 (CH_2), 36.9 (CH), 37.7 (CH_2), 38.2 (CH_2), 40.1 (CH), 43.6 (CH), 46.6 (CH_2), 70.9 ($\text{C}_{\text{четв}}$) [52].

При элюировании диэтиловым эфиром – 0.19 г (32%) 1,4-диамнтандиола (5) (4 фракция), R_f 0.24 (гексан–ацетон, 4:1), т.пл. 265–268°C [53]. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390, 1110. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.14–1.63 м (10H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 1.74–2.09 м (8H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 2.54 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 29.5 (CH), 36.2 (CH_2), 37.7 (CH), 38.0 (CH), 38.2 (CH_2), 45.2 (CH), 45.25 (CH_2), 45.3 (CH_2), 65.1 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 67.5 ($\text{C}_{\text{четв}}$) [27].

1-Диамнтанол (4). К суспензии 1.5 г (0.008 моль) диамнтана (1) в 2.5 мл ледяной уксусной кислоты при 15–20°C при перемешивании добавляли по каплям 3.3 мл (0.08 моль) 98%-ной азотной кислоты. Реакционную массу выдерживали в течение 1 ч при 20°C при перемешивании, а затем при охлаждении добавляли раствор 3.6 г (0.06 моль) карбамида в 10 мл 10%-ой уксусной кислоты. Полученную смесь нагревали до 100°C и выдерживали 1 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали 40%-ным раствором гидроксида натрия до нейтральной среды, охлаждали и выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.59 г (36%), т.пл. 289–291°C [46].

N-(1-Диамнтан)мочевина (6). К суспензии 1.5 г (0.008 моль) диамнтана (1) в 1 мл уксусной кислоты при температуре не выше 20°C добавляли по каплям 3 мл (0.07 моль) 100%-ой азотной кислоты. Реакционную массу выдерживали при перемешивании до полного растворения диамнтана (4.5 ч), затем при эффективном охлаждении добавляли 1.5 г (0.025 моль) карбамида. Реакционную смесь нагревали до 50°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. После охлаждения смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.59 г (30%), т.пл. 163–164°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3475, 3350, 1626, 1554. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.28–1.63 м (10H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 1.74–1.97 м (9H, $\text{CH}_{\text{диам}}$), 2.16 уш.с (2H, NH_2), 7.08

с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 25.1 (CH), 28.6 (CH), 32.9 (CH₂), 37.0 (CH), 37.6 (CH₂), 38.3 (CH₂), 38.5 (CH), 38.6 (CH), 41.9 (CH₂), 55.3 (C_{четв}), 169.0 (C_{четв}). Найдено, %: С 73.20; Н 8.89; N 11.45. C₁₅H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 73.13; Н 9.00; N 11.37.

Гидрохлорид 1-аминодиамантана (7). К суспензии 1.5 г (0.008 моль) диамантана (**1**) в 1 мл уксусной кислоты при температуре не выше 20°C добавляли по каплям 3 мл (0.07 моль) 100%-ой азотной кислоты. Реакционную массу выдерживали при перемешивании до полного растворения диамантана (4.5 ч), затем при эффективном охлаждении добавляли 1.5 г (0.025 моль) карбамида. Реакционную смесь нагревали до 90°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. После охлаждения смесь выливали в воду и нейтрализовали гидроксидом натрия. Выпавший осадок экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл), объединенные эфирные вытяжки насыщали сухим хлористым водородом. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали эфиром и сушили. Выход 1.6 г (84%), т.пл. 262–265°C [57]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2055, 1610, 1500. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.22–1.56 м (11H, CH_{диам}), 1.66–2.03 м (8H, CH_{диам}), 7.65 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 24.5 (CH), 27.6 (CH), 31.2 (CH₂), 36.1 (CH), 36.6 (CH), 37.7 (CH₂), 38.4 (CH₂), 38.7 (CH), 41.2 (CH₂), 55.6 (C_{четв}).

N-(1-Диамантил)ацетамид (8). К суспензии 1 г (0.0053 моль) диамантана (**1**) в 0.6 мл уксусной кислоты при перемешивании по каплям добавляли 3 мл (0.072 моль) 100%-ной азотной кислоты при 20°C. Реакционную смесь перемешивали до полного растворения углеводорода. Затем по каплям прибавляли 0.9 мл (0.017 моль) ацетонитрила, выдерживали 2 ч и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.1 г (85%), т.пл. 166.0–168.5°C [59].

Синтез диацетиламинопроизводных диамантана 9, 10. К 3.3 мл (0.08 моль) дымящей азотной кислоты при перемешивании порциями добавляли 1.5 г (0.008 моль) диамантана (**1**) при температуре не выше 20°C. Реакционную смесь перемешивали до полного растворения угле-

водорода. Затем по каплям прибавляли 1.3 мл (0.017 моль) ацетонитрила, выдерживали 2 ч и добавляли по каплям 6.4 мл (0.12 моль) 96%-ной серной кислоты. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч, выливали на измельченный лед и доводили до pH 9 гидрокарбонатом натрия. Выпавший маслообразный продукт отделяли и суспендировали в 20 мл этилацетата. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Выход 0.86 г. Смесь состоит из (1-диамантил)ацетамида (**8**), 1,4-диацетиламинодиамантана (**9**) и 4,9-диацетиламинодиамантана (**10**) в соотношении 1:2:2.5. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.25–1.31 м (4H, CH_{диам}), 1.48–2.03 м (63H, CH_{диам}), 2.29 с (4H, CH_{диам}), 7.07 с (1H, NH), 7.13 с (1H, NH), 7.16 с (1H, NH), 7.21 с (1H, NH), 7.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 24.2 (CH₃), 24.27 (CH₃), 24.3 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.7 (CH₃), 27.8 (CH), 28.4 (CH), 28.6 (CH), 32.2 (CH₂), 32.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.0 (CH), 37.4 (CH), 37.6 (CH), 37.7 (CH), 38.1 (CH), 38.2 (CH₂), 38.5 (CH), 38.6 (CH), 41.3 (CH₂), 41.7 (CH₂), 41.9 (CH₂), 42.0 (CH₂), 49.4 (C_{четв}), 49.6 (C_{четв}), 54.5 (C_{четв}), 54.9 (C_{четв}), 55.3 (C_{четв}), 169.0 (C_{четв}), 169.07 (C_{четв}), 169.1 (C_{четв}), 169.18 (C_{четв}), 169.2 (C_{четв}).

N-(1-Диамантил)формаимид (11). К 3.3 мл (0.08 моль) дымящей азотной кислоты при перемешивании порциями добавляли 1.5 г (0.008 моль) диамантана (**1**) при температуре 20°C. Реакционную смесь перемешивали до полного растворения углеводорода. Затем по каплям добавляли 2.9 мл (0.072 моль) формаимида при температуре 20–25°C. Полученную смесь медленно нагревали до 85°C, выдерживали в течение 2 ч, затем охлаждали до 10°C и выливали в измельченный лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 1.77 г (96%), т.пл. 133–134°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310, 1687. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.42–1.73 м (12H, CH_{диам}), 1.82–2.14 м (7H, CH_{диам}), 7.86 с (1H, NH), 8.29 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 24.2 (CH), 28.5 (CH), 32.2 (CH₂), 33.5 (CH₂), 36.4 (CH₂), 38.7 (CH), 39.1 (CH), 43.3 (CH), 44.4 (CH₂), 55.4 (C_{четв}), 162.1 (C_{четв}). Найдено, %: С 77.97; Н 9.07; N 6.14. C₁₅H₂₁NO. Вычислено, %: С 77.88; Н 9.15; N 6.05.

N-(1-Диамантил)этилкарбамат (12). К суспензии 1 г (0.0053 моль) диамантана (**1**) в 1.5 мл уксусной кислоты при перемешивании при 20°C добавляли 3.5 мл (0.083 моль) 98%-ой азотной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч при 20°C, а затем добавляли 3 г (0.036 моль) этилкарбамата. Реакционную смесь выдерживали в течение 2 ч при перемешивании и выливали на измельченный лед. Продукт экстрагировали CCl₄ (3×10 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем водой и сушили сульфатом натрия. Продукт очищали колоночной хроматографией. Получено 0.11 г (9%) 1-нитродиамантана (**2**) (1 фракция, элюент – гексан). При дальнейшем элюировании выделили 2 фракцию – продукт **12**. Выход 0.82 г (58%), т.пл. 98–100°C (гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320, 1695, 1530, 1285, 1235, 1080. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.14 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.30–2.15 м (19H, CH_{диам}), 3.94 с (2H, CH₂), 6.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.8 (CH₃), 25.3 (CH), 29.0 (CH), 32.8 (CH₂), 37.2 (CH), 37.5 (CH₂), 38.3 (CH₂), 39.0 (CH), 39.6 (CH), 42.3 (CH₂), 54.8 (C¹), 60.0 (CH₂), 155.5 (C_{четв}). Найдено, %: С 74.50; Н 8.97; N 5.22. C₁₇H₂₅NO₂. Вычислено, %: С 74.18; Н 9.09; N 5.09.

S-Метил-(1-диамантил)карбамотиоат (13). К 8 мл 94%-ной серной кислоты при 20°C добавляли 2 г (0.027 моль) метилтиоцианата, а затем 1 г (0.005 моль) 1-диамантола (**4**). Реакционную массу выдерживали 0.5 ч при 20°C при перемешивании, выливали на измельченный лед. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл), эфирные вытяжки промывали раствором гидрокарбоната натрия, водой и сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.39 г (29%), т.пл. 130–132°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3378, 3322, 1677, 1495, 1185. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.26–1.67 м (9H, CH_{диам}), 1.73–2.09 м (10H, CH_{диам}), 2.45 с (2H, CH₂), 6.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.8 (CH₃), 27.3 (CH), 29.0 (CH), 30.5 (CH₂), 34.2 (CH₂), 35.8 (CH), 37.3 (CH₂), 38.4 (CH), 40.6 (CH), 41.6 (CH₂), 56.0 (C_{четв}), 168.1 (C_{четв}). Найдено, %: С 69.28; Н 8.51; N 5.14; S 11.48. C₁₆H₂₃NOS. Вычислено, %: С 69.21; Н 8.30; N 5.05; S 11.56.

ВЫВОДЫ

Предложен метод направленной функционализации связей С–Н диамантана, заключающийся в предварительном нитроксилировании углеводорода в дымящей азотной кислоте или ее смеси с уксусной кислотой и последующим добавлением азотсодержащих нуклеофилов. Полученные 1-моно- и 1,4-дифункциональные производные могут найти применение в качестве молекулярной платформы при получении новых материалов и биологически активных веществ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов». Диамантан (**1**) был предоставлен И. Янку (Высшая школа химической технологии, Прага).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwertfeger H., Fokin A.A., Schreiner P.R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1022–1036. doi 10.1002/anie.200701684
- Нехаев А.И., Багрий Е.И., Максимов А.Л. *Нефтехимия.* **2011**, *51*, 97–106. [Nekhaev A.I., Bagrii E.I., Maximov A.L. *Petroleum Chem.* **2011**, *51*, 86–95.] doi 10.1134/S0965544111020095
- Gunawan M.A., Hierso J.-C., Poinot D., Fokin A.A., Fokina N.A., Tkachenko B.A., Schreiner P.R. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 28–41. doi 10.1039/c3nj00535f
- Yeung K.-W., Dong Y., Chen L., Tang C.-Y., Law W.-C., Tsui G.C.-P. *Nanotechnol. Rev.* **2020**, *9*, 650–669. doi 10.1515/ntrev-2020-0051
- de Araujo P.L.B., Mansoori G.A., de Araujo E.S. *Int. J. Oil, Gas Coal Technol.* **2012**, *5*, 316–367. doi 10.1504/IJOGCT.2012.048981
- Marchand A.P. *Science.* **2003**, *299*, 52–53 doi 10.1126/science.1079630
- Dahl J.E.P., Liu S., Carlson R.M.K. *Science.* **2003**, *299*, 96–99. doi 10.1126/science.1078239

8. Dahl J.E.P., Moldowan J.M., Peakman T.M., Clardy, J.C., Lobkovsky E., Olmstead M.M., May P.W., Davis T.J., Steeds J.W., Peters K.E., Pepper A., Ekuan A., Carlson, R.M.K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2040–2044. doi 10.1002/anie.200250794
9. Zhou Y., Brittain A.D., Kong D., Xiao M., Meng Y., Sun L. *J. Mater. Chem. C.* **2015**, *3*, 6947–6961. doi 10.1039/C5TC01377A
10. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
11. Stockdale T.P., Williams C.M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737–7763. doi 10.1039/C4CS00477A
12. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23*, 3245–3266. doi 10.2174/0929867323666160525114026
13. Zhou Y., Dahl J., Carlson R., Liang H. *Carbon.* **2015**, *86*, 132–138. doi 10.1016/j.carbon.2015.01.017
14. Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
15. Yang P.-S., Wang J.-J., Wang Y.-H., Jan W.-C., Cheng S.-P., Hsu Y.-C. *Oncology Lett.* **2016**, *11*, 3551–3557. doi 10.3892/ol.2016.4430
16. Gushiken T., Ujii S., Ubukata T., Yokoyama Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 269–282. doi 10.1246/bcsj.20100259
17. Carrington E.J., McAnally C.A., Fletcher A.J., Thompson S.P., Warren M., Brammer L. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 882–889. doi 10.1038/NCHEM.2747
18. Nakanishi Y., Omachi H., Fokina N.A., Schreiner P.R., Becker J., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Shinohara H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3823–3826. doi 10.1039/c7cc09832d
19. Gunawan M.A., Moncea O., Poinsot D., Keskes M., Domenichini B., Heintz O., Chassagnon R., Herbst F., Carlson R.M.K., Dahl J.E.P., Fokin A.A., Schreiner P.R., Hierso J.-C. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, 1705786. doi 10.1002/adfm.201705786
20. Gao H.-Y., Šekutor M., Liu L., Timmer A., Schreyer H., Mönig H., Amirjalayer S., Fokina N.A., Studer A., Schreiner P.R., Fuchs H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 315–322. doi 10.1021/jacs.8b10067
21. Moncea O., Casanova-Chafer J., Poinsot D., Ochmann L., Mboyi C.D., Nasrallah H.O., Llobet E., Makni I., El Atrous M., Brandes S., Rousselin Y., Domenichini B., Nuns N., Fokin A.A., Schreiner P.R., Hierso J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9933–9938. doi 10.1002/anie.201903089
22. Narasimha K.T., Ge C., Fabbri J.D., Clay W., Tkachenko B.A., Fokin A.A., Schreiner P.R., Dahl J.E., Carlson R.M.K., Shen Z.X., Melosh N.A. *Nature Nanotechnol.* **2016**, *11*, 267–273. doi 10.1038/NNANO.2015.277
23. Sigwalt D., Šekutor M., Cao L., Zavalij P. Y., Hostas J., Ajani H., Hobza P., Mlinaric-Majerski K., Glaser R., Isaacs L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3249–3258. doi 10.1021/jacs.7b00056
24. Šekutor M., Molčanov K., Cao L., Isaacs L., Glaser R., Mlinarić-Majerski K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2533–2542. doi 10.1002/ejoc.201301844
25. Lopatina Y.Yu., Vorobyova V.I., Fokin A.A., Schreiner P.R., Marchenko A.A., Zhuk T.S. *J. Phys. Chem. C.* **2019**, *123*, 27477–27482. doi 10.1021/acs.jpcc.9b06625
26. Vodicka L., Isaev S.D., Burkhard J., Janku J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *491*, 1900–1906. doi 10.1135/cccc19841900
27. Fokina N.A., Tkachenko B.A., Merz A., Serafin M., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Fokin A.A., Schreiner P.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4738–4745. doi 10.1002/ejoc.200700378
28. Gunchenko P.A., Li J., Liu B., Chen H., Pashenko A.E., Bakhonsky V.V., Zhuk T.S., Fokin A.A. *Mol. Catal.* **2018**, *447*, 72–79. doi 10.1016/j.mcat.2017.12.017
29. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Хисьямова Л.Ф., Маякова Ю.Ю., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1861–1862. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A., Khisamova L.F., Mayakova Yu.Yu., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1898–1900.] doi 10.1134/S1070428011120220
30. Хуснутдинов Р.И., Щаднева Н.А., Маякова Ю.Ю., Юламанова А.А., Хазипова А.Н., Кутепов Б.И. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 574–579. [Khusnutdinov R.I., Shchadneva N.A., Mayakova Yu.Yu., Yulamanova A.A., Khazipova A.N., Kutepov B.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 658–663.] doi 10.1134/S1070363218040084
31. Fokin A.A., Tkachenko B.A., Gunchenko P.A., Gusev D.V., Schreiner P.R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7091–7101. doi 10.1002/chem.200500031
32. Berndt J.-P., Erb F.R., Ochmann L., Beppler J., Schreiner P.R. *Synlett.* **2019**, *30*, 493–498. doi 10.1055/s-0037-1610403
33. Olah G.A., Ramaiah P., Rao C.B., Sandford G., Golam R., Trivedi N.J., Olah J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7246–7249. doi 10.1142/9789812791405_0127
34. Гунченко П.А., Новиковский А.А., Бык М.В., Фокин А.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1768–1773. [Gunchenko P.A., Novikovskii A.A., Byk M.V., Fokin A.A.]

- Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1749–1754.] doi 10.1134/S1070428014120057
35. Vodicka L., Janku J., Burkhard J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 1162–1172. doi 10.1135/cccc19831162
36. Fokina N.A., Tkachenko B.A., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Fokin A.A., Schreiner P.R. *Synthesis*. **2012**, *44*, 259–264. doi 10.1055/s-0031-1289617
37. Davis M.C., Nissan D.A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2113–2119. doi 10.1080/00397910600636600
38. Гунченко П.А., Черниш Л.В., Тихончук Е.Ю., Бэкер Д., Шрайнер П.Р., Фокин А.А. *Журн. орг. фарм. хим.* **2020**, *18*, 16–22. [Gunchenko P.A., Chernish L.V., Tikhonchuk E.Yu., Becker J., Schreiner P.R., Fokin A.A. *J. Org. Pharm. Chem.* **2020**, *18*, 16–22.] doi 10.24959/ophcj.20.199807
39. Fokin A.A., Yurchenko R.I., Tkachenko B.A., Fokina N.A., Gunawan M.A., Poinsot D., Dahl J.E.P., Carlson R.M.K., Serafin M., Cattey H., Hierso J.-C., Schreiner P.R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5369–5373. doi 10.1021/jo500793m
40. Moncea O., Gunawan M.A., Poinsot D., Cattey H., Becker J., Yurchenko R.I., Butova E.D., Hausmann H., Šekutor M., Fokin A.A., Hierso J.-C., Schreiner P.R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8759–8769. doi 10.1021/acs.joc.6b01219
41. Климочкин Ю.Н., Багрий Е.И., Долгополова Т.Н., Моисеев И.К. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1988**, *37*, 878–880. [Klimochkin Yu.N., Bagrii E.I., Dolgopолова Т.Н., Moiseev I.K. *Russ. Chem. Bull.* **1988**, *37*, 757–759.] doi 10.1007/BF01455495
42. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 557–560.
43. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Скоморохов М.Ю. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1344–1352. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Skomorokhov M.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1525–1531.] doi 10.1134/S1070428020090043
44. Леонова М.В., Скоморохов М.Ю., Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1737–1743. [Leonova M.V., Skomorokhov M.Yu., Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1703–1709.] doi 10.1134/S1070428015120064
45. Ivleva E.A., Klimochkin Yu.N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49*, 155–162. doi 10.1080/00304948.2017.1291004
46. Климочкин Ю.Н., Юдашкин А.В., Жилкина Е.О., Ивлева Е.А., Моисеев И.К., Ошис Я.Ф. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 959–964. [Klimochkin Yu.N., Yudashkin A.V., Zhilkina E.O., Ivleva E.A., Moiseev I.K., Oshis Ya.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 971–976.] doi 10.1134/S1070428017070028
47. Ивлева Е.А., Погуляйко А.В., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1283–1289. [Ivleva E.A., Pogulyaikо A.V., Klimochkin Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1294–1300.] doi 10.1134/S107042801809004X
48. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1353–1362. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1532–1539.] doi 10.1134/S1070428020090055
49. Моисеев И.К., Климочкин Ю.Н., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л. *ЖОрХ.* **1984**, *20*, 1435–1438. [Moiseev I.K., Klimochkin Yu.N., Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L. *J. Org. Chem. USSR.* **1984**, *20*, 1307–1309.]
50. Gund T.M., Schleyer P.v.R., Unruh G.D., Gleicher G.J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2995–3003. doi 10.1021/jo00934a011
51. Климочкин Ю.Н., Абрамов О.В., Моисеев И.К., Вологин М.Ф., Леонова М.В., Багрий Е.И. *Нефтехимия.* **2000**, *40*, 454–457.
52. Duddeck H., Hollowood F., Karim A., McKervey A. *J. Chem. Soc. Perkin 2.* **1979**, *3*, 360–365. doi 10.1039/P29790000360
53. Janků J., Burkhard J., Vodička L. *Z. Chem.* **1981**, *21*, 325–326. doi 10.1002/zfch.19810210905
54. Gund T.M., Nomura M., Schleyer P.v.R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2987–2994. doi 10.1021/jo00934a010
55. Bochan R., Merrow R.T., Dolah R.W. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 485–510. doi 10.1021/cr50003a001
56. Климочкин Ю.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **1987**, *23*, 2025.
57. Cahill P.A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5417–5420. doi 10.1016/S0040-4039(00)97861-4
58. Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Сержантова А.С., Ширяев А.К., Моисеев И.К. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1156–1161. [Klimochkin Yu.N., Ivleva E.A., Serzhantova A.S., Shiryayev A.K., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1170–1175.] doi 10.1134/S1070428017080024
59. Gund T.M., Nomura M., Williams V.Z. Schleyer P.v.R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *56*, 4875–4878. doi 10.1016/S0040-4039(00)99732-6

Synthesis of Diamantane Derivatives in Nitric Acid Medias

Yu. N. Klimochkin, E. A. Ivleva*, and M. S. Zaborskaya

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

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

Received November 18, 2020; revised November 29, 2020; accepted November 30, 2020

A number of some 1-mono- and 1,4-difunctional derivatives were synthesized by reactions of diamantane with nitric acid or a mixture of HNO_3 –AcOH and the subsequent addition of nitrogen-containing nucleophiles. 1-Methylthiocarbonylamino-diamantane was obtained from 1-diamantanol and methylthiocyanate in sulfuric acid.

Keywords: diamantoids, diamantane, fuming nitric acid, nitric acid medias, nitrogen-containing nucleophiles, functionalization

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(ТЕТРАГИДРО-4-ФЕНИЛ-2*H*-ПИРАН-4-ИЛ)-4*H*-1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

© 2021 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, А. А. Агемян*, Г. А. Паносян,
Р. Е. Мурадян, А. Е. Тумаджян

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

Поступила в редакцию 09.12.2020 г.

После доработки 25.12.2020 г.

Принята к публикации 25.12.2020 г.

Реакцией хлорангирида 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты с тиосемикарбазидом и последующей циклизацией полученного амида в присутствии КОН синтезирован 5-(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол. Конденсацией последнего с арилметилхлоридами и амидометилгалогенидами получены *S*- и *S,N*-замещенные производные триазола. Изучена противовоспалительная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновая кислота, тиосемикарбазид, 5-(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол, (4-арилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламин, алкилирование

DOI: 10.31857/S0514749221020099

ВВЕДЕНИЕ

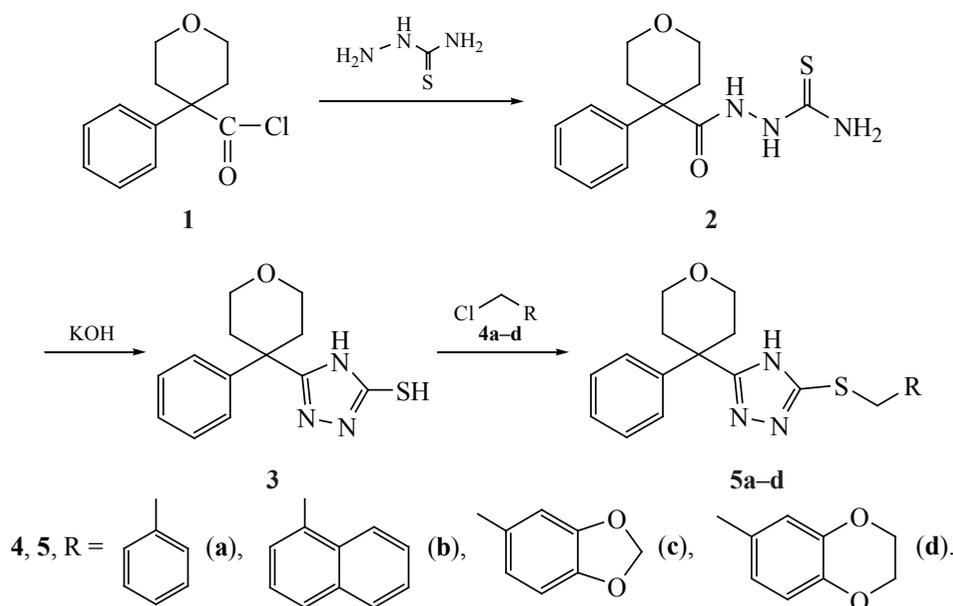
Структура 1,2,4-триазола входит в состав многих веществ, проявляющих различные виды биологической активности. Ряд производных 1,2,4-триазола используется в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов для лечения грибковых инфекций (флуконазол, итраконазол, терконазол), вирусных инфекций (рибавирин, Магаунос), психических расстройств (тразодон, нефазодон, альпразолам, триазолам), рака груди (летрозол, анастрозол), заболеваний сердечно-сосудистой системы (тиотриазолин, кардиотрил). Известны производные 1,2,4-триазола, проявляющие антибактериальную [1], аналептическую, местноанестезирующую, анальгетическую [2], противоопухолевую [3], жаропонижающую, противовоспалительную активность [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами велись исследования по синтезу и изучению фармакологической активности в ряду производных арилтетрагидропирана, а так как задача синтеза полифункциональных бигетероциклических соединений, содержащих 1,2,4-триазольный цикл, остается актуальной, в настоящей работе приведены результаты исследований по синтезу систем, в которых сочетаются указанные фрагменты.

В качестве исходного продукта для синтеза целевых соединений использован хлорангидрид 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (1) [5]. Реакцией последнего с тиосемикарбазидом при охлаждении ледяной водой в присутствии сухого пиридина с 60% выходом получен замещенный карбоксамид **2**, который в водном растворе в

Схема 1



присутствии едкого кали подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием стартового соединения 5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**3**). Нами изучена реакция алкилирования последнего различными галогенидами, так как наличие в молекуле 1,2,4-триазол-3-тиола двух реакционных центров предполагает возможность протекания реакций алкилирования как по атому серы, так и по атому азота.

В качестве метилхлоридов использованы 1-(хлорметил)бензол (**4a**), 1-(хлорметил)нафталин (**4b**), 5-(хлорметил)бензо[*d*][1,3]диоксол (**4c**) и 6-(хлорметил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин (**4d**). Реакцию проводили в этанольном растворе в присутствии едкого кали и с 70–80% выходом выделили *S*-замещенные производные **5a–d**, в спектрах ЯМР ¹H которых присутствует сигнал протона триазольного цикла в области 13.50–13.60 м.д. (схема 1).

Конденсацией хлорангидридов хлор- и бромусусных кислот с (4-арилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламинами **6a, b** и замещенными анилинами **7a–c** были получены амидометилгалогениды **8a–d** и **9a–d**, которые также были использованы в реакциях алкилирования (схема 2).

Реакция взаимодействия тиола **3** с ацилхлоридами: 2-хлор-*N*-арилтетрагидропиранметилацет-

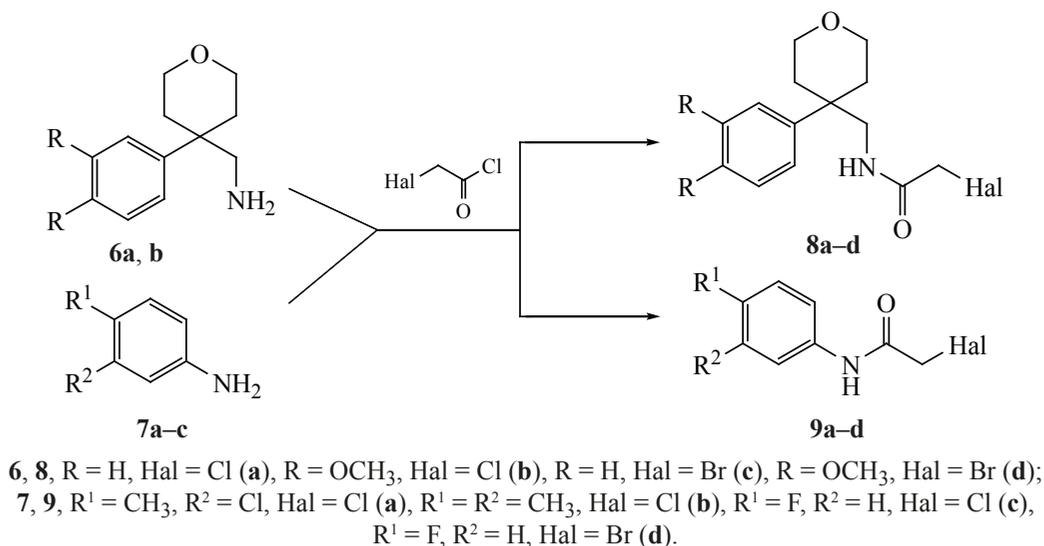
амидами **8a, b** и 2-хлор-*N*-арилацетамидами **9a–c** в этанольном растворе в присутствии эквимольного количества едкого кали также приводит исключительно к *S*-замещенным 1,2,4-триазолам **10a, b** и **11a–c** с выходами 65–75% (схема 3).

Нами была изучена реакция алкилирования тиола **3** и ацилбромидами. Оказалось, что даже при эквимольном соотношении тиола **3** и 2-бром-*N*-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)метил]ацетамида (**8c**) реакция протекает с образованием *S,N*-дизамещенного триазола **12a**, который был выделен с 32% выходом, наряду с исходным тиолом. А взаимодействием тиола **3** с двукратным количеством ацилбромидов **8d** и **9d** были выделены продукты бис-замещения **12b** и **13** с высокими выходами (схема 4).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Изучены противовоспалительные и анальгетические свойства синтезированных соединений в опытах на крысах линии Wistar [6]. В качестве контрольных препаратов использовали противовоспалительное средство вольтарен в дозе 10 мг/кг и индометацин в дозе 3 мг/кг. Исследуемые вещества вводили перорально в дозах 5 и 25 мг/кг. При исследовании противовоспалительной активности в остром и хроническом опытах установлено,

Схема 2



что вещества в использованных дозах не угнетают воспалительный отек лапы крыс и не обладают способностью задерживать развитие фибрино-грануляционной ткани при хроническом воспалении. При изучении анальгетических свойств установлено, что все вещества в указанных дозах не обладают болеутоляющим действием. В аналогичных условиях эксперимента эффективность вольтагена в тех же дозах составляла 60.8% ($P < 0.001$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре

Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Voëtius»(Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза бензол–ацетон, 2:1, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «хч».

Хлорангидрид 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (1) получен по методике [5].

2-Бром-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-метил]ацетамид (8с) получен по методике [7].

Схема 3

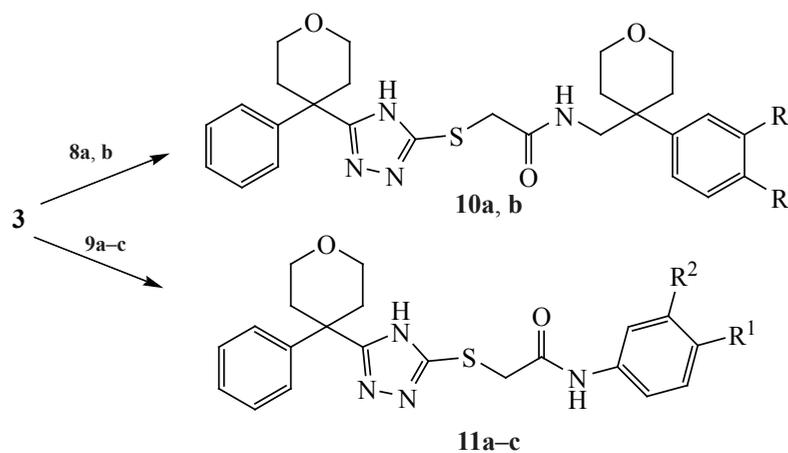
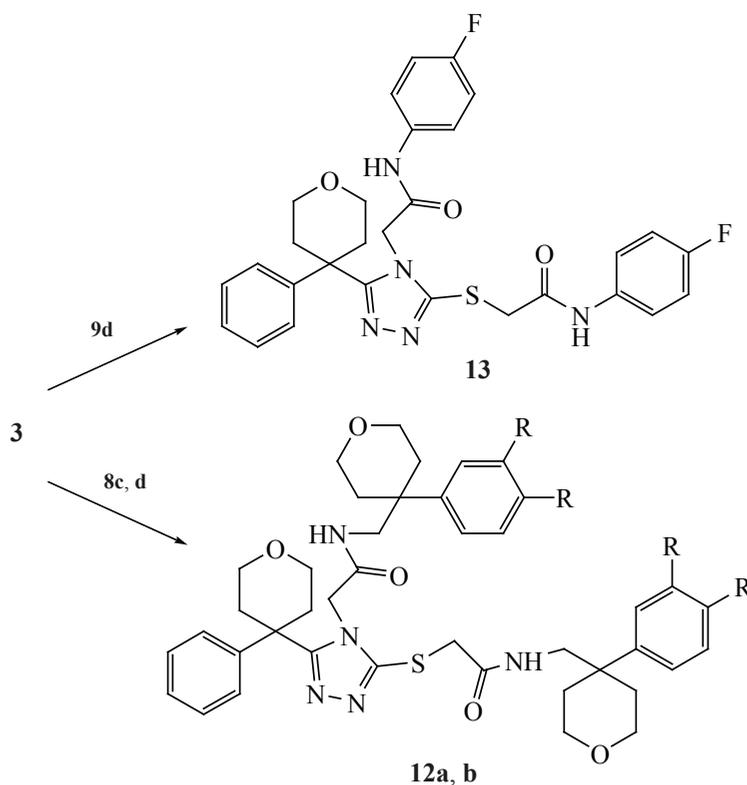


Схема 4



12, R = H (a), R = OCH₃ (b).

***N*-(Тиоуреа-1-ил)-4-(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран)карбоксамид (2).** К смеси 9.1 г (0.1 моль) тиосемикарбазида в 100 мл сухого пиридина при перемешивании и охлаждении ледяной водой порциями присыпали 22.5 г (0.1 моль) хлорангидрида 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, поддерживая температуру 0–2°C и перемешивали при этой температуре 4 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и оставляли на 2–3 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 17.2 г (62%), т.пл. 221–222°C, *R*_f 0.35. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3275, 3180 (NH, NH₂), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.89–2.01 м (2H) и 2.44–2.55 м (2H, CH₂), 3.52–3.74 м (4H, OCH₂), 5.76 уш.с (1H, NH), 7.18–7.24 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.28–7.35 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.37–7.42 м (2H, *o*-C₆H₅), 7.59 уш.с (1H, NH), 9.20 уш.с (1H, NH), 9.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 33.4, 47.1, 64.2, 125.6, 126.3, 127.9, 143.0. Найдено, %: C 55.63; H 6.05; N 14.93; S 11.25. C₁₃H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: C 55.89; H 6.13; N 15.04; S 11.48.

5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (3). Раствор 11.0 г (0.04 моль) карбоксамид 2 и 4.8 г (0.08 моль) едкого кали в 75 мл воды нагревали 2 ч при 60–70°C. Затем добавляли 50 мл воды, отфильтровывали от взвесей и фильтрат подкисляли уксусной кислотой до кислой реакции. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 7.86 г (76%), т.пл. 248–250°C, *R*_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3057 (NH), 1574 и 1490 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.09 д.д.д (2H, *J* 13.8, 11.0, 4.2 Гц) и 2.54–2.62 м (2H, CH₂), 3.47–3.56 м (2H) и 3.78 д.д.д (2H, OCH₂, *J* 11.7, 4.2, 3.0 Гц), 7.15–7.25 м (1H) и 7.27–7.33 м (4H, C₆H₅), 12.91 уш.с (1H) и 13.20 уш.с (1H, NH и SH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 33.9, 40.4, 63.7, 125.5, 126.4, 128.0, 143.9, 154.7, 166.7. Найдено, %: C 59.65; H 5.65; N 15.92; S 12.15. C₁₃H₁₅N₃OS. Вычислено, %: C 59.74; H 5.79; N 16.08; S 12.27.

***S*-Замещенные производные триазола 5а–д (общая методика).** К раствору 1.5 г (0.005 моль)

тиола **3** в 40 мл этанола прибавляли 0.28 г (0.005 моль) едкого кали и перемешивали 1 ч при температуре 30–40°C. Затем прибавляли по каплям 0.005 моль соответствующего хлорида **4a–d** в 30 мл этанола и нагревали 2 ч при 50–60°C. Отгоняли этанол, к остатку прибавляли 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

3-(Бензилтио)-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5a). Выход 1.67 г (83%), т.пл. 158–160°C (бензол), R_f 0.61. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080 (NH), 1543 и 1496 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07–2.18 м (2H) и 2.62–2.70 м (2H, CH_2), 3.40 т.д (2H, J 11.5 Гц) и 3.76–3.84 м (2H, OCH_2), 4.28 с (2H, SCH_2), 7.11–7.31 м (10H, C_6H_5), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.9, 35.8, 41.0, 64.0, 125.2, 125.7, 126.5, 127.6, 127.7, 128.4, 137.4, 145.8. Найдено, %: C 68.21; H 5.93; N 11.78; S 9.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 68.35; H 6.02; N 11.96; S 9.12.

3-[(Нафталин-1-ил)метилтио]-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5b). Выход 1.6 г (70%), т.пл. 148–150°C (бензол), R_f 0.75. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.10–2.21 м (2H) и 2.66–2.75 м (2H, CH_2), 3.40–3.50 м (2H) и 3.79–3.87 м (2H, OCH_2), 4.78 с (2H, SCH_2), 7.14–7.33 м (6H), 7.39–7.53 м (3H), 7.71–7.77 м (1H), 7.82–7.87 м (1H) и 8.10–8.16 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 13.59 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.6, 34.9, 41.1, 64.0, 123.5, 124.6, 125.1, 125.3, 125.4, 125.6, 125.8, 127.0, 127.0, 127.6, 127.8, 128.1, 130.9, 132.7, 133.3. Найдено, %: C 71.68; H 5.69; N 10.33; S 7.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 71.79; H 5.77; N 10.47; S 7.99.

3-{(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метилтио}-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5c). Выход 1.7 г (75%), т.пл. 104–105°C (этанол), R_f 0.76. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07–2.18 м (2H) и 2.63–2.71 м (2H, CH_2), 3.36–3.46 м (2H) и 3.76–3.84 м (2H, OCH_2), 4.20 с (2H, SCH_2), 5.93 с (2H, OCH_2O), 6.62 д (1H, J 8.0 Гц), 6.73 д.д (1H, J 8.0, 1.7 Гц) и 6.83 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 7.11–7.19 м (1H) и 7.22–7.29 м (4H, C_6H_5), 13.57 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.9, 35.8, 41.0, 64.0, 100.3, 107.3, 108.9, 121.7, 125.2, 125.7, 127.7, 131.1, 144.7, 145.8, 146.1, 146.9. Найдено,

%: C 63.65; H 5.26; N 10.56; S 8.08. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 63.78; H 5.35; N 10.63; S 8.11.

3-{(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-метилтио}-5-(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол (5d). Выход 1.8 г (78%), т.пл. 143–145°C (ацетон), R_f 0.72. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100 (NH), 1588 и 1556 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.12 д.д.д (2H, J 13.3, 11.6, 4.2 Гц) и 2.66 д (2H, CH_2 , J 13.3 Гц), 3.41 д.д (2H, J 11.6, 1.5 Гц) и 3.80 д.д.д (2H, OCH_2 , J 16.6, 4.2, 2.4 Гц), 4.17 с (2H, SCH_2), 4.20 с (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.64 д (1H, J 8.2 Гц), 6.72 д.д (1H, J 8.2, 2.0 Гц) и 6.80 д (1H, C_6H_3 , J 2.0 Гц), 7.11–7.19 м (1H) и 7.22–7.29 м (4H, C_6H_5), 13.54 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.0, 35.4, 41.1, 63.6, 64.0, 116.4, 117.3, 121.3, 125.3, 125.8, 127.8, 130.2, 142.3, 142.5, 142.7, 145.9, 147.9. Найдено, %: C 64.41; H 5.48; N 10.11; S 7.79. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 64.53; H 5.66; N 10.26; S 7.83.

2-Галогенацетамиды 8a–d и 9a–d (общая методика). К смеси 0.02 моль амина **6a**, **b** или **7a–c** и 1.6 г (0.02 моль) безводного пиридина в 70 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 0.02 моль соответствующего хлорангидрида бром- или хлоруксусной кислоты в 40 мл сухого бензола. Продолжали перемешивание при комнатной температуре 4 ч и еще 1 ч при 60°C. По охлаждении добавляли 30 мл воды, слои разделяли, бензольный слой промывали водой и растворитель отгоняли. Остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали.

2-Хлор-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-метил]ацетамид (8a). Выход 3.5 г (65%), т.пл. 93–95°C (эфир), R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.85 д.д.д (2H, J 13.9, 8.9, 3.7 Гц) и 1.99–2.07 м (2H, CH_2), 3.32 д (2H, NCH_2 , J 6.4 Гц), 3.44 д.д.д (2H, J 11.5, 8.9, 2.9 Гц) и 3.72 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 5.6, 3.7 Гц), 3.88 с (2H, COCH_2), 7.16–7.24 м (1H) и 7.30–7.37 м (5H, C_6H_5 , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.8, 40.3, 42.0, 48.6, 63.0, 125.7, 126.4, 128.0, 143.2, 165.3. Найдено, %: C 62.67; H 6.63; Cl 13.18; N 5.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 62.80; H 6.78; Cl 13.24; N 5.23.

2-Хлор-N-[(тетрагидро-4-(3,4-диметокси-фенил)-2H-пиран-4-ил]метил]ацетамид (8b).

Выход 4.4 г (68%), т.пл. 115–117°C (эфир), R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.81 д.д.д (2H, J 13.9, 8.5, 3.7 Гц) и 1.93–2.02 м (2H, CH_2), 3.31 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.46 д.д.д (2H, J 11.5, 8.5, 2.9 Гц) и 3.67–3.75 м (2H, OCH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.89 с (2H, COCH_2), 6.77–6.86 м (3H, C_6H_3), 7.28 уш.т (1H, NH, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1, 39.8, 42.0, 48.5, 55.1, 55.3, 63.1, 111.0, 111.6, 118.6, 135.8, 147.2, 148.7, 165.3. Найдено, %: С 58.48; Н 6.53; Cl 10.72; N 4.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 58.62; Н 6.76; Cl 10.82; N 4.27.

2-Бром-*N*-{тетрагидро-4-(3,4-диметокси-фенил)-2*H*-пиран-4-ил}метил}ацетамид (8d). Выход 4.7 г (64%), т.пл. 125–126°C (эфир), R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.79 д.д.д (2H, J 13.7, 7.9, 3.5 Гц) и 1.90–2.02 м (2H, CH_2), 3.28 д (2H, NCH_2 , J 6.2 Гц), 3.42 д.д.д (2H, J 11.3, 7.9, 2.7 Гц) и 3.65–3.74 м (2H, OCH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.88 с (2H, COCH_2), 6.77–6.84 м (3H, C_6H_3), 7.42 уш.т (1H, NH, J 6.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.1, 40.1, 42.0, 48.6, 55.1, 55.3, 63.1, 111.1, 111.6, 118.5, 135.8, 147.2, 148.7, 165.4. Найдено, %: С 51.47; Н 5.81; Br 21.33; N 3.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: С 51.62; Н 5.96; Br 21.46; N 3.76.

2-Хлор-*N*-(3-хлор-4-метилфенил)ацетамид (9a). Выход 2.9 г (67%), т.пл. 108–110°C (бензол), R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 4.08 с (2H, CH_2), 7.14 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 7.36 д.д (1H, H^6 , J 8.2, 2.2 Гц) и 7.70 д (1H, H^2 , C_6H_3 , J 2.2 Гц), 10.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.8, 42.8, 117.5, 119.4, 129.9, 130.2, 133.1, 137.3, 163.7. Найдено, %: С 49.38; Н 4.03; Cl 32.39; N 6.21. $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С 49.57; Н 4.16; Cl 32.51; N 6.42.

2-Хлор-*N*-(3,4-диметилфенил)ацетамид (9b). Выход 2.8 г (73%), т.пл. 103–105°C (бензол), R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.21 с (3H, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 4.07 с (2H, CH_2), 6.98 д (1H, H^5 , J 8.1 Гц), 7.26 д.д (1H, H^6 , J 8.1, 2.2 Гц) и 7.34 д (1H, H^2 , C_6H_3 , J 2.2 Гц), 9.78 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.6, 19.3, 42.9, 116.7, 120.4, 129.0, 130.8, 135.6, 136.0, 163.3. Найдено, %: С 60.61; Н 6.03; Cl 17.93; N 6.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}$. Вычислено, %: С 60.76; Н 6.12; Cl 17.94; N 7.09.

2-Хлор-*N*-(4-фторфенил)ацетамид (9c). Выход 2.7 г (71%), т.пл. 130–132°C (бензол), R_f 0.51. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.09 с (2H, CH_2), 6.95–7.03 м (2H) и 7.57–7.64 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 10.06 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8, 114.5, 120.7, 134.5, 158.1, 163.6. Найдено, %: С 51.0; Н 3.65; Cl 18.75; F 10.0; N 7.36. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClFNO}$. Вычислено, %: С 51.22; Н 3.76; Cl 18.90; F 10.13; N 7.47.

2-Бром-*N*-(4-фторфенил)ацетамид (9d). Выход 1.6 г (68%), т.пл. 127–128°C (бензол), R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.07 с (2H, CH_2), 6.98–7.08 м (2H) и 7.61–7.65 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 10.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.9, 114.7, 120.8, 134.8, 158.3, 163.7. Найдено, %: С 41.32; Н 2.97; Br 34.32; F 8.03; N 7.98. $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrFNO}$. Вычислено, %: С 41.41; Н 3.04; Br 34.43; F 8.19; N 6.04.

3-Замещенные *N*-арилацетамиды 10a, б и 11a–с получены аналогично соединениям **5a–d** из 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** и 0.004 моль замещенных 2-хлорацетамидов **8a, б и 9a–с**.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио]-*N*-[(тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)метил]ацетамид (10a). Выход 1.27 г (68%), т.пл. 150–152°C (бензол), R_f 0.46. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371, 3209 (NH), 1659 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.69–1.79 м (2H), 1.86–1.96 м (2H), 2.06–2.17 м (2H) и 2.55–2.63 м (2H, CH_2), 3.26 д (2H, NCH_2 , J 6.3 Гц), 3.32–3.44 м (4H, OCH_2), 3.63 с (2H, SCH_2), 3.60–3.81 м (4H, OCH_2), 7.10–7.29 м (11H, C_6H_5 и CONH), 13.65 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7, 34.7, 34.8, 40.2, 48.6, 63.0, 63.9, 125.3, 125.6, 125.9, 126.2, 127.8, 127.9, 143.2, 167.1. Найдено, %: С 65.71; Н 6.48; N 11.21; S 6.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 65.83; Н 6.55; N 11.37; S 6.51.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио]-*N*-{тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-ил}метил}ацетамид (10b). Выход 1.28 г (64%), т.пл. 248–250°C (бензол), R_f 0.41. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337, 3205 (NH), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.65–1.77 м (2H), 1.84–2.00 м (4H) и 2.58 уш.д (2H, CH_2 , J 12.6 Гц), 3.12 уш.д (2H, NCH_2 , J 6.1 Гц), 3.28–3.36 м (2H, OCH_2), 3.34 с (2H, SCH_2), 3.42–3.51 м (2H, OCH_2), 3.55–3.70 м (4H, OCH_2), 3.76 с (3H, OCH_3), 3.77 с (3H, OCH_3), 6.72 д.д (1H, H^6 , J

8.4, 1.6 Гц), 6.75 д (1H, H⁵, *J* 8.4 Гц) и 6.81 д (1H, H², C₆H₃, *J* 1.6 Гц), 7.00–7.06 м (1H, *n*-C₆H₅), 7.13–7.19 м (2H, *m*-C₆H₅), 7.23–7.28 м (2H, *o*-C₆H₅), 9.36 уш.т (1H, CONH, *J* 6.1 Гц), 13.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.9, 35.6, 35.8, 40.1, 41.3, 49.7, 55.0, 55.3, 63.1, 64.5, 111.3, 111.6, 118.8, 124.4, 125.7, 126.9, 135.8, 146.9, 148.5, 149.6, 153.5, 165.1, 170.2. Найдено, %: С 62.97; Н 6.48; N 10.08; S 5.92. C₂₉H₃₆N₄O₅S. Вычислено, %: С 63.02; Н 6.57; N 10.14; S 5.80.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(3-хлор-4-метилфенил)ацетамид (11a). Выход 1.23 г (72.8%), т.пл. 180–182°C (бензол), *R_f* 0.63. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3301, 3184 (NH), 1651 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.06–2.17 м (2H, CH₂), 2.31 с (3H, CH₃), 2.59–2.67 м (2H, CH₂), 3.36–3.44 м (2H) и 3.72–3.80 м (2H, OCH₂), 3.89 с (2H, SCH₂), 7.10 д (1H, H⁵, C₆H₃, *J* 8.2 Гц), 7.10–7.16 м (1H) и 7.20–7.27 м (4H, C₆H₅), 7.26 д.д (1H, H⁶, *J* 8.2, 2.0 Гц) и 7.69 д (1H, H², C₆H₃, *J* 2.0 Гц), 10.07 уш.с (1H, CONH), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.8, 34.9, 36.2, 41.1, 63.9, 117.3, 119.2, 125.3, 125.8, 127.8, 129.4, 130.2, 137.7, 145.6, 155.6, 162.2, 165.6. Найдено, %: С 59.58; Н 5.11; Cl 7.83; N 12.52; S 7.21. C₂₂H₂₃ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 59.65; Н 5.23; Cl 8.00; N 12.65; S 7.24.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(3,4-диметилфенил)ацетамид (11b). Выход 1.18 г (74.6%), т.пл. 172–174°C (бензол), *R_f* 0.53. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3296, 3128 (NH), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.06–2.20 м (2H, CH₂), 2.20 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.63 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.3 Гц), 3.41 уш.т (2H, *J* 11.3 Гц) и 3.72–3.80 м (2H, OCH₂), 3.87 с (2H, SCH₂), 6.95 уш.д (1H, *J* 8.1 Гц) и 7.10–7.31 м (7H_{аром}), 9.78 уш.с (1H, CONH), 13.69 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 18.6, 19.3, 34.9, 36.2, 41.1, 63.9, 116.5, 120.2, 125.3, 125.8, 127.8, 128.9, 130.4, 135.5, 136.3, 165.2. Найдено, %: С 65.25; Н 6.08; N 13.11; S 7.44. C₂₃H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 65.38; Н 6.20; N 13.26; S 7.59.

2-[5-(Тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(4-фторфенил)ацетамид (11c). Выход 1.17 г (75.2%), т.пл. 168–170°C (бензол), *R_f* 0.50. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3265, 3154 (NH), 1658 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

2.05–2.17 м (2H) и 2.62 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.2 Гц), 3.35–3.45 м (2H) и 3.71–3.79 м (2H, OCH₂), 3.89 с (2H, SCH₂), 6.90–6.99 м (2H, C₆H₄F), 7.11–7.28 м (5H, C₆H₅), 7.48–7.55 м (2H, C₆H₄F), 10.04 уш.с (1H, CONH), 13.50 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 34.9, 36.1, 41.1, 63.9, 114.4, 120.4, 125.3, 125.9, 127.8, 134.9, 145.6, 157.9, 165.5. Найдено, %: С 61.00; Н 5.07; F 4.48; N 13.37; S 7.68. C₂₁H₂₁FN₄O₂S. Вычислено, %: С 61.15; Н 5.13; F 4.61; N 13.58; S 7.77.

2-{[4-(2-Оксо-2-[(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино)этил]-5-(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]тио}-N-[(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]ацетамид (12a). К раствору 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** в 30 мл этанола прибавляли 0.23 г (0.004 моль) едкого кали и перемешивали при температуре 40–50°C до растворения едкого кали, примерно 1 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли 1.19 г (0.004 моль) 2-бром-N-[(тетрагидро-4-фенил-2H-пиран-4-ил)-метил]ацетамида (**8c**) в 30 мл этанола и нагревали 6 ч при 60–65°C. Отгоняли растворитель, к остатку добавляли 30 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали. Выход **12a** 1.0 г (32%), т.пл. 195–198°C (этанол), *R_f* 0.56. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3308 (NH), 1692 (C=O), 1667 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.71–2.12 м (10H) и 2.48–2.55 м (2H, CH₂), 3.18 д (2H, NHCH₂, *J* 6.3 Гц), 3.32 д (2H, NHCH₂, *J* 6.3 Гц), 3.30–3.45 м (6H, OCH₂), 3.63–3.76 м (6H, OCH₂), 3.67 с (2H, SCH₂), 4.67 с (2H, NCH₂), 7.08–7.35 м (15H, C₆H₅), 7.55 уш.т (1H, NH, *J* 6.3 Гц), 7.70 уш.т (1H, NH, *J* 6.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.7, 32.8, 35.1, 36.7, 40.4, 40.5, 41.5, 48.9, 49.0, 50.5, 63.1, 64.0, 125.4, 125.5, 125.6, 126.4, 126.5, 127.6, 127.9, 128.0, 143.1, 143.2, 146.5, 151.8, 165.0, 165.7, 166.5. Найдено, %: С 67.92; Н 6.73; N 9.58; S 4.31. C₄₁H₄₉N₅O₅S. Вычислено, %: С 68.02; Н 6.82; N 9.67; S 4.43.

Фильтрат после отделения соединения **12a** подкисляли уксусной кислотой до нейтральной реакции, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из этанола. Получили 0.4 г вещества с т.пл. 248–250°C, константы которого соответствует таковым для тиола **3**.

N-{4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метил}-2-({4-[2-({4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метил}амино)-2-оксоэтил]-5-(4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}тио)ацетамид (**12b**) получали аналогично **12a** из 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** и 2.8 г (0.008 моль) 2-бром-*N*-{тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-ил]метил}ацетамида (**8d**). Выход 2.45 г (76%), т.пл. 221–222°C (этанол), R_f 0.42. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3293 (NH), 1685 (C=O), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.68–2.09 м (10H) и 2.45–2.58 м (2H, CH_2), 3.16 д (2H, NHCH_2 , J 6.4 Гц), 3.22 д (2H, NHCH_2 , J 6.4 Гц), 3.28–3.40 м (6H, OCH_2), 3.51–3.63 м (6H, OCH_2), 3.68 с (2H, SCH_2), 3.79 с (6H, OCH_3), 3.80 с (6H, OCH_3), 4.65 с (2H, NCH_2), 6.38–6.42 м (1H), 6.65–6.80 м (7H) и 7.18–7.34 м (3H_{аром}), 7.50 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц), 7.65 уш.т (1H, NH, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.9, 34.8, 35.2, 39.7, 40.3, 40.9, 41.3, 41.8, 48.5, 49.7, 55.0, 55.3, 63.1, 63.8, 111.3, 111.6, 118.7, 124.4, 125.2, 125.8, 126.9, 127.6, 127.8, 135.8, 145.4, 147.2, 148.7, 153.5, 165.1, 166.7, 167.2. Найдено, %: C 63.98; H 6.73; N 8.22; S 3.65. $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$. Вычислено, %: C 64.04; H 6.81; N 8.30; S 3.80.

N-(4-Фторфенил)-2-(4-{2-[(4-фторфенил)амино]-2-оксоэтил}-5-[4-(фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)ацетамид (**13**). Получен аналогично **12b** из 1.0 г (0.004 моль) тиола **3** и 1.8 г (0.008 моль) 2-бром-*N*-(4-фторфенил)ацетамида (**9d**). Выход 1.7 г (78%), т.пл. 218–220°C (этанол), R_f 0.61. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3278 (NH), 1673 (C=O), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.02–2.13 м (2H) и 2.58 д (2H, CH_2 , J 13.2 Гц), 3.35–3.45 м (2H) и 3.66–3.74 м (2H, OCH_2), 3.98 с (2H, SCH_2), 5.00 с (2H, NCH_2), 6.91–7.03 м (4H, $\text{H}^{3,3'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.07–7.27 м (5H, C_6H_5), 7.44–7.52 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.55–7.63 м (2H, $\text{H}^{2,2'}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 10.08 уш.с (1H, NH), 10.23 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.2, 37.9, 41.7, 51.0, 64.0, 114.5, 114.6, 120.5, 120.6, 125.4, 125.5, 127.6, 134.4, 134.6, 146.6, 152.1, 157.9, 158.1, 163.1, 164.7, 165.7. Найдено, %: C 61.85; H 4.67; F 6.69;

N 12.37; S 5.62. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.80; H 4.83; F 6.74; N 12.43; S 5.69.

ВЫВОДЫ

Исследована реакция алкилирования 5-(4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,2,4-триазол-3-тиола различными замещенными метилхлоридами и метилбромидами. Установлено, что в этанольном растворе в присутствии эквимольного количества едкого кали реакция алкилирования хлоридами протекает с образованием исключительно *S*-замещенных 1,2,4-триазолов, в то время как та же реакция с бромидами приводит к продуктам бис-замещения и образованию *S,N*-дизамещенных триазолов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palekar V.S., Damle A.J., Shukla S.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 5112–5116. doi 10.1016/j.ejmech.2009.07.023
2. Umut S.G., Nesrin G.K., Ozigur G., Yavuz K., Ekrem K., Samil I. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5738–5751. doi 10.1016/j.bms.2007.06.006
3. Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С., Мелик-Огаджанян Р.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2018**, *52*, 22–25. doi 10.30906/0023-1134-2018-52-5-22-25
4. Gowda, J., Khader, A.M.A., Kalluraya, B., Shree, P., Shabaraya, A.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4100–4106. doi 10.1016/j.ejmech.2011.06.010
5. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минасян Н.С., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2012**, *65*, 332–341.
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. **2012**.
7. Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2011**, *64*, 97–104.

Synthesis and Anti-Inflammatory Properties of a Number Substituted 5-(Tetrahydro-4-phenyl-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, A. A. Aghekyan*, G. A. Panosyan, R. E. Muradyan, and A. E. Tumajyan

*Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
pl. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received December 9, 2020; revised December 25, 2020; accepted December 25, 2020

By the reaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-carboxylic acid chloride with thiosemicarbazide and subsequent cyclization of obtained amid in the presence of KOH the 5-(tetrahydro-4-phenyl-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole has been synthesized. By condensation of the latter thiole with arylmethylchlorides and amidomethylhalogenides *S*- and *S,N*-substituted derivatives of triazole have been obtained. The anti-inflammatory activity of the synthesized compounds has been investigated.

Keywords: 4-phenyltetrahydropyran-4-carboxylic acid, thiosemicarbazide, 5-(tetrahydro-4-phenyl-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole, (4-aryltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methylamine, alkylation

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ГЛИКОЛЕЙ НА ОСНОВЕ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИН-4-ОНА

© 2021 г. К. Б. Бажыкова*

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, 050040 Алматы, просп. аль-Фараби, 71
*e-mail: bazhikova@bk.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020 г.

После доработки 21.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Для получения несимметричных ацетиленосодержащих γ -гликолей исследовано взаимодействие 1-(2-этоксипропил)-4-кетопиперидина с пропаргиловым спиртом, этинилциклогексаном и разработаны условия синтеза соответствующих гликолей с удовлетворительными выходами. Исследованы некоторые превращения γ -гликолей. Установлено, что при взаимодействии γ -гликоля с бромистым этилом этерифицируется лишь ОН у четвертичного углеродного атома с образованием моноэтилового эфира, а в условиях реакции гидратаций циклизацией с отщеплением воды кетогликоля образуется спирокетон. Показано, что при каталитическом восстановлении 1-(2-этоксипропил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-4-пиперидина при атмосферном давлении получается смесь насыщенного и непредельного продукта в соотношении 1:2. Проведены квантово-химические расчеты устойчивых конформеров соединений **3** и **7** методом RHF с базисным набором STO 3-21G. Расчеты выполнялись в программе Gaussian 09 с геометрической оптимизации молекул.

Ключевые слова: гидратация, гликоль, гидрохлорид, кетон, кетогликоль, пиперидон, пропаргиловый спирт, спирокетон, оксалат, циклизация, эфир

DOI: 10.31857/S0514749221020105

ВВЕДЕНИЕ

Ацетиленовые гликоли могут быть использованы не только в качестве синтонов, но и как соединения, проявляющие ту или иную биологическую активность. В частности, предложены для использования в медицине моноэфиры дивалерических глицеринов ацетиленового ряда [1], проявляют бактерицидные свойства ферроценсодержащие ацетиленовые гликоли [2], не говоря уже о гликолях диацетиленового ряда, многие из которых обладают способностью стимулировать рост растений [3–4].

С целью получения новых потенциально биологически активных веществ ранее исследовано взаимодействие фармакофорного кетона 1-(2-этоксипропил)-4-оксопиперидина **1** с рядом ацетиленовых карбинолов [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжении таких исследований нами в условиях реакции Фаворского при взаимодействии 1-(2-этоксипропил)-4-оксопиперидина **1** с пропаргиловым спиртом **2** и этинилциклогексанолом **4** получены гликоли **3** и **7** (схема 1, 2).

С целью разработки оптимальных условий взаимодействия кетона **1** с пропаргиловым спиртом **2** исследовано влияние количества едкого кали, температуры реакции и реакционной среды на выход 1-(2-этоксипропил)-4-(3-гидроксипропил)-4-пиперидола (**3**). Попытка получить гликоль **3** в жидком аммиаке не удалось.

Результаты опытов в других растворителях приведены в табл. 1.

Таблица 1. Параметры синтеза 1-(2-этоксиэтил)-4-(3-гидроксипропинил)-4-пиперида (3)

Растворитель	Соотношение пропаргилового спирта и КОН	Температура, °С	Выход, %
ДМФА	1:5	0	следы
ДМФА	1:5	20	45
Эфир	1:3	20	30
ТГФ	1:7	20	41 (65 ^а)

^а Выход неперегнанного гликоля

Как видно из табл. 1 наиболее высокий выход гликоля **3** получен при проведении реакции в ДМФА и ТГФ при прибавлении кетона **1** к смеси избытка едкого калия и пропаргилового спирта **2**. В ТГФ гликоль **3** получается достаточно чистый без перегонки. Перегонка снижает выход гликоля до 41%. При применении в качестве реакционной среды эфира выход гликоля **3** снижается.

На выходе продукта сказывается изменение температуры. Наилучшие результаты получены в интервале температур 10–20°C. При низкой температуре реакция не идет или идет очень медленно. Повышение температуры (выше 20°C) снижает выход продукта, в случае ДМФА происходит осмоление продукта.

Гликоль **3** представляет собой густое высококипящее желтоватое масло, быстро темнеющее на воздухе. Из кристаллических солей удалось получить лишь оксалат гликоля **3ОК**.

Взаимодействием гликоля **3** с бромистым этилом в ДМФА в присутствии КОН получен моноэтиловый эфир **4**, который обработкой щавелевой кислотой превращен в кристаллический оксалат **4ОК** (схема 1).

Полученный гликоль **7** после обычной обработки реакционной массы и отгонки растворителя кристаллизовался и был охарактеризован в виде основания **7** и гидрохлорида **7ГХ**.

Реакция пиперидона **1** с этинилциклогексанолом **6** осложняется одновременно идущей обрат-

Схема 1

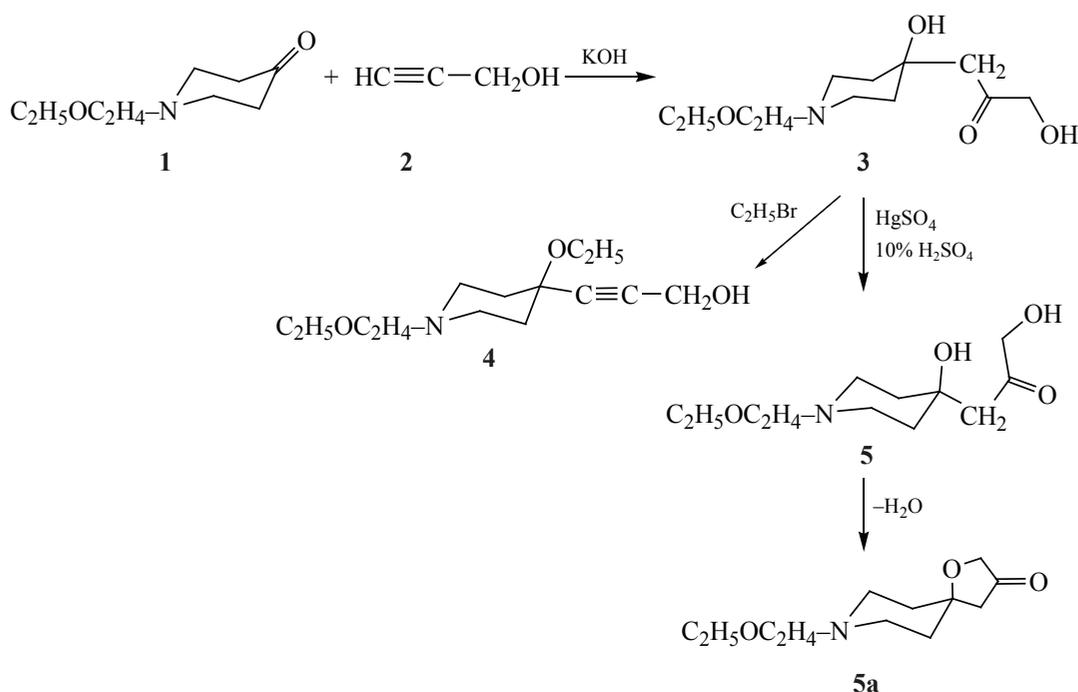
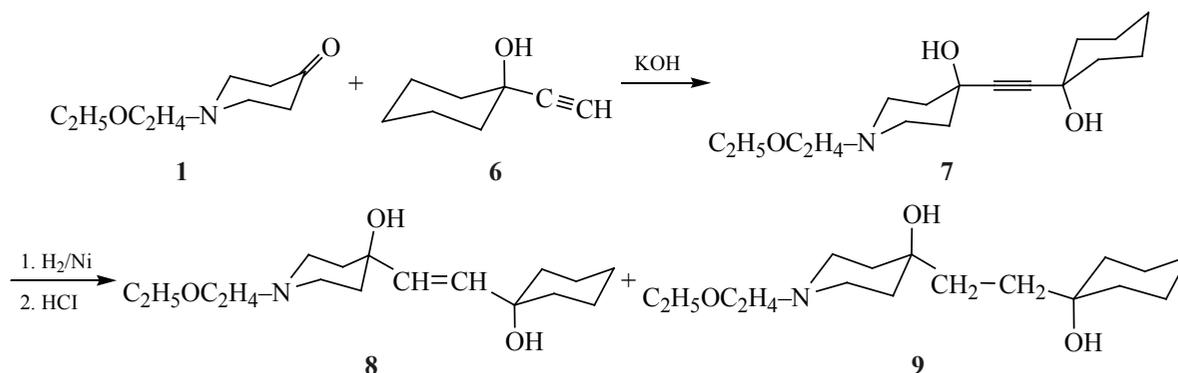


Схема 2



ной реакцией Фаворского, что приводит к образованию смеси продуктов (схема 3).

В частности, образуется заметное количество гликоля (10).

Данные элементного анализа и спектральные характеристики показывают, что этерифицируется лишь одна OH-группа. Учитывая большую стабильность алкоколятов третичного гидроксила, можно заключить что этерифицируется гидроксил у C⁴.

С целью получения насыщенного аналога проведено гидрирование гликоля 7 при атмосферном давлении на катализаторе никель Ренея. Гидрирования идет очень медленно, в ходе реакции добавлялась свежая порция катализатора. Спустя 40 ч гидрирования было остановлено, т.к. поглощения водорода практический не наблюдалось. По данным ТСХ в продукте гидрирования содержалось 2 вещества. При переводе смеси оснований в гидрохлориды с последующей кристаллизацией были выделены индивидуальные вещества: гидрохлорид непредельного гликоля 8 с т.пл. 180–182°C и гидрохлорид насыщенного гликоля 9 который закристаллизовать не удалось. Примерное соотношение выхода ненасыщенного и насыщенного продуктов гидрирования 9ГХ:10ГХ, 2:1.

Структура гликолей 3 и 7 и его продуктов превращений 4–9 подтверждались с помощью спектров ИК и ЯМР.

В ИК спектрах гликолей 3 и 7 имеются интенсивные полосы поглощения OH-группы (3344 и 3368 см⁻¹), связей, очень слабые полосы дизамещенной ацетиленовой связи (2240 см⁻¹), С–О–С (1112 и 1104 см⁻¹) и С–ОН (1072 см⁻¹). Слабую полосу 2240 см⁻¹ можно отнести к колебаниям С≡С.

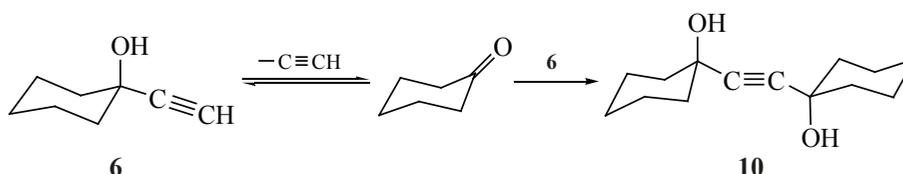
У оксалата гликоля 3ОК аналогичная полоса проявляется в области 2550 см⁻¹.

В спектре оксалата эфиров 4ОК наряду с широкой полосой OH (3288 см⁻¹) имеются сильная полоса С–О–С (1120 см⁻¹) и широкая полоса NH⁺ с максимумом 2648 см⁻¹.

ИК спектры соединений 9 и 10 мало различаются. Полосы поглощения OH проявляются в области 3260–3280 см⁻¹, NH⁺ (2650 см⁻¹), С–О–С связей (1120 см⁻¹). В спектре гидрохлорида появляется полоса поглощения С=С (1640 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H гликоля 3 имеется триплетный сигнал 3-Н (1.1 м.д.), неразрешенный мультиплет протонов кольца при С³ и С⁵ (1.90 м.д.), мультиплетный сигнал протонов (6H) групп СН₂, соседних с атомом азота (2.55 м.д.), кватрлет

Схема 3



(3.43 м.д.) и триплет (3.50 м.д.) групп CH_2O этоксильного заместителя, синглет $\text{CH}_2\text{C}\equiv$ пропаргильного остатка (4.17 м.д.) и синглет с интенсивностью 2Н двух групп ОН (5.25 м.д.).

В спектре ЯМР ^1H оксалата **3OK** сигналы сдвигаются в слабое поле, и протоны CH_2N^+ и CH_2O дают плохо разрешенный мультиплет в области 3.60–4.30 м.д.

Структура гликоля **3** подтверждается и спектром ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^{13}C , записанном в CDCl_3 , имеются сигналы 13 атомов углерода и полностью соответствуют составу соединений.

Структура этилового эфира **4** гликоля подтверждается спектром ЯМР ^1H . В спектре группа 3-Н этоксильного фрагмента имеют близкие по сдвигам сигналы (1.18 и 1.21 м.д.). Протоны соседних метиленовых групп дают два квартета в области 3.48 м.д. с $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц и 3.56 м.д. с $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, последний из которых относится к этоксильной группе у C^4 . Метиленовые протоны гидроксипропинильного заместителя, как и у гликоля **3**, проявляются в более сильном поле (4.19 м.д.).

Известно, что арилоксипропинилпиперидолы, в частности, *N*-метил-4-арилоксипропинил-4-пиперидолы, в условиях ртутной гидратации способны гидролизироваться по эфирной связи с образованием спирокетона [7, 8].

В ранних работах предполагается, что последний образуется в результате циклизации с отщеплением H_2O кетогликоля [6, 7].

С целью получения аналогичного спирокетона на основе гликоля **5** исследована гидратация последнего 10%-ной H_2SO_4 при 90–95°C в присутствии HgSO_4 . Даже при этой температуре реакция идет очень медленно, наблюдается осмоление и после перегонки продукта гидратации выход составлял 20%. По ИК спектру, записанному в CCl_4 , можно заключить, что продукт гидратации, перегоняющийся в узком интервале температур

108–110°C (1 мм рт.ст.), представляет собой смесь двух веществ – кетоспирта **5a** и спирокетона **5b** (схема 1).

В спектре имеются две полосы поглощения карбонила, одну из которых (1750 см^{-1}) можно отнести к спирокетону 3-оксо-8-(2-этоксиэтил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декану **5b**, а вторую (1712 см^{-1}) к 1-(2-этоксиэтил)-4-(2-оксо-3-гидроксипропил)-4-гидроксипиперидину (**5a**). Последнее подтверждается присутствием в ИК спектре полосы ОН (3488 см^{-1}), хотя результаты элементного анализа продукта гидратации больше отвечает спирокетону **5b**. В спектре ЯМР ^1H имеются синглетные сигналы 4.63 и 3.17 м.д., которые можно отнести к спирокетону **5b**, 3.40 и 2.41 м.д., связанные с резонансом протонов групп CH_2O и соответственно, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ кетоспирта **5a**. В различных экспериментах соотношение интенсивностей сигналов протонов этих групп и полос поглощения $\text{C}=\text{O}$ в ИК спектрах меняется, что может свидетельствовать о разном соотношении линейного **5a** и спироциклического продукта **5b** (схема 4).

В спектрах ЯМР ^1H гликоля **7** и его гидрохлорида **7ГХ** имеются триплетные сигналы 3-Н (1.03 м.д.). Протоны 2-Н циклогексанового кольца и при C^3 и C^5 пиперидинового цикла дают мультиплеты с центрами 1.55 м.д. у основания и 1.58 м.д. у гидрохлорида.

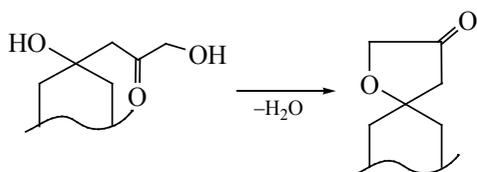
Для непредельного гликоля **7ГХ** записан спектр ЯМР ^{13}C . В спектре ЯМР ^{13}C , записанном в CDCl_3 , имеются 12 сигналов, из которых 5 сигналов отвечают по интенсивности 2 атомам углерода каждый. Присутствию в спектре сигналов 134.47 и 135.82 м.д. является дополнительным подтверждением непредельной структуры соединения **7**.

Для получения насыщенного аналога проведение гидрирование гликоля **7** при атмосферном давлении на катализаторе никель Ренея. Гидрирования идет очень медленно, в ходе реакции добавлялась свежая порция катализатора. Спустя 40 ч гидрирования было остановлено, т.к. поглощения водорода практически не наблюдалось. По данным ТСХ в продукте гидрирования содержалось 2 вещества (схема 2).

При переводе смеси оснований в гидрохлориды с последующей кристаллизацией были вы-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 2 2021

Схема 4



делены индивидуальные вещества: гидрохлорид непредельного гликоля **8** с т.пл. 180–182°C и гидрохлорид насыщенного гликоля **9** который закристаллизовать не удалось. Примерное соотношение выхода ненасыщенного и насыщенного продуктов гидрирования **9ГХ:10ГХ**, 2:1.

Структура соединений **8**, **9** подтверждалась с помощью спектров ИК и ЯМР. ИК спектры гидрохлоридов **8ГХ** и **9ГХ** мало различаются. Полосы поглощения ОН-группы проявляются в области 3260–3280 см⁻¹, NH⁺ – 2650 см⁻¹, С–О–С этоксильного заместителя при частоте 1120 см⁻¹. В спектре гидрохлорида **8** проявляется полоса поглощения С=C (1640 см⁻¹). В спектрах ЯМР гидрохлоридов **8** протоны СН₃-группы этоксильного заместителя дают триплетные сигналы в области 1.18 м.д. Протоны циклогексанового кольца проявляются в виде мультиплетов в области 1.24–1.75 м.д. протоны пиперидинового цикла дают по 4 сигнала, отвечающих аксиальным и экваториальным протонам. В спектре гидрохлорида **9** сигнал экваториальных протонов перекрываются мультиплетным сигналом двух СН₂-групп этиленового мостика (СН₂СН₂). В спектре ненасыщенного соединения **8ГХ** имеется 2 дублета, отвечающих двум протонам группы (НС=СН) 5.38 и 5.47 м.д.. Константа

взаимодействия этих протонов (13.0 Гц), а также отсутствие сильной полосы в области 960 см⁻¹ в ИК спектре, позволяет говорить о *цис*-структуре соединения **8**. В спектре соединения **9** в области 5–6 м.д. эти сигналы отсутствуют. Сигналы ОН протонов, по-видимому, из-за уширения в спектрах гидрохлоридов **8** и **9** обнаружить не удается.

Для непредельного гликоля **8ГХ** записан спектр ЯМР ¹³С (в CDCl₃). В спектре имеются 12 сигналов, из которых 5 сигналов отвечают по интенсивности двум атомам углерода каждый. Присутствие в спектре сигналов 134.47 и 135.82 м.д. является дополнительным подтверждением непредельной структуры соединения **8**.

С целью теоретического изучения строения возможных конформеров 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина при его растворении в дейтерированном хлороформе нами проведен квантово-химический расчет спектров ЯМР двух его конформеров и выполнено их сравнение с экспериментальным спектром ЯМР ¹³С (300 МГц, CDCl₃).

Сравнивались конформеры с положением пиперидинового цикла *кресло* и *ванна*. Расчеты проводились методом DFT B3LYP/6-311+G(2d,p),

Таблица 2. Экспериментальные и рассчитанные значения химических сдвигов ¹³С ЯМР (δ, м.д.) 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина в CDCl₃

Ядра	Эксперимент δ, м.д.	Расчет	
		конформер 1 δ, м.д.	конформер 2 δ, м.д.
СН ₃	16.04	13.14	12.82
2СН ₂ (С ^{3,5})	39.67	47.92	47.84
СН ₂ ОН	51.30	75.08	55.87
2СН ₂ (С ^{2,6})	51.45	56.52	62.77
СН ₂ N	58.30	53.48	55.64
С	66.75	63.03	69.13
ОСН ₂	67.30	75.08	78.26
СН ₂ О	69.2	78.83	78.52
≡С	84.5	109.31	106.91
С≡	89.30	112.80	109.84
R ²	–	0.89	0.96

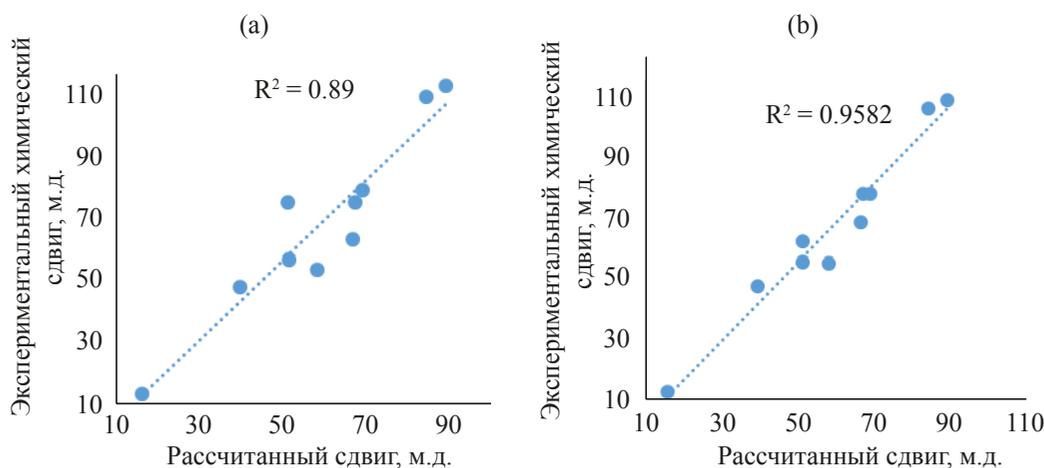


Рис. 1. График линейной корреляции между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина: (а) конформер 1, (b) конформер 2

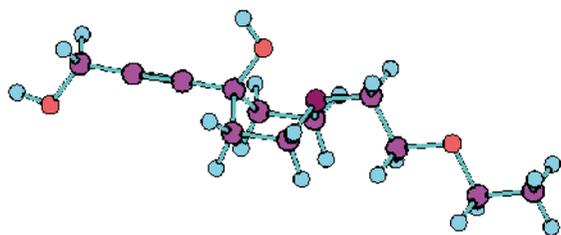


Рис. 2. Наиболее вероятная конформация 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]-пиперидина (конформер 2)

который успешно применяется для компьютерного моделирования спектров [9] органических соединений и расчета геометрических параметров молекул, в том числе на основе пиперидина [10].

Линейная корреляция между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов показана на рис. 1.

Согласно полученным значениям химических сдвигов, приведенных в табл. 2, коэффициент корреляции рассчитанного спектра конформера **2** ванна (рис. 2) и экспериментальным спектра выше, чем у конформера **1**, что указывает на предпочтительность данной конформации.

Описанные выше квантово-химические расчеты были выполнены для спектров ЯМР ^1H двух конформеров 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина. Сравнивались конформации с положением пиперидинового цикла *кресло* (конформер 1) и *ванна*

Таблица 3. Экспериментальные и рассчитанные значения химических сдвигов ^1H ЯМР (δ , м.д.) 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина в CDCl_3

Группы	Эксперимент δ , м.д.	Расчет	
		конформер 1 δ , м.д.	конформер 2 δ , м.д.
CH_3	1.03	0.84	0.88
5CH_2	1.55	1.22	1.20
2CH_2	1.55	1.46	1.51
CH_2N	2.40	2.29	2.98
OCH_2	3.34	3.09	3.25
CH_2O	3.40	4.04	3.40
R^2	—	0.92	0.89

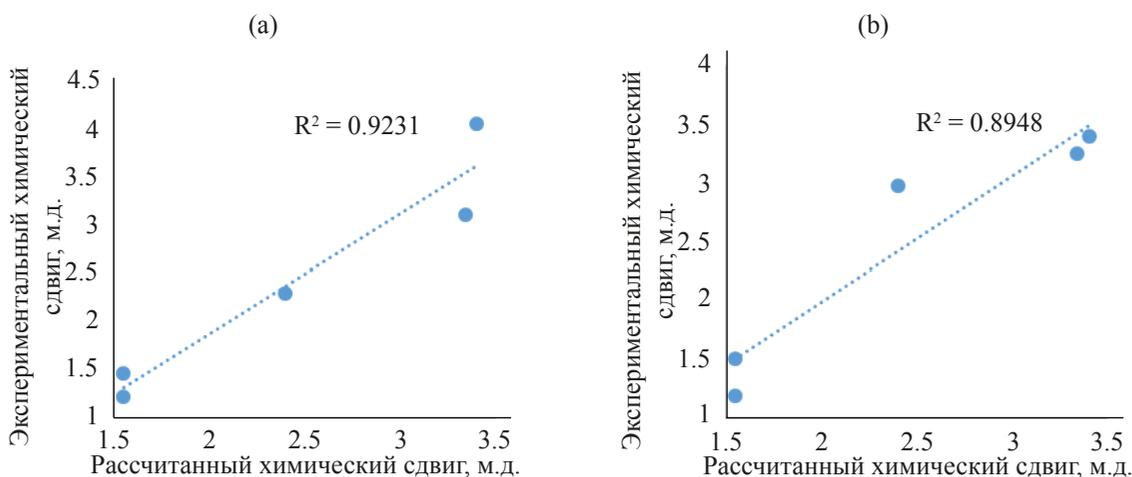


Рис. 3. График линейной корреляции между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина: (а) конформер 1, (б) конформер 2

(конформер 2). Результаты вычислений приведены в табл. 3.

Линейная корреляция между экспериментальными и рассчитанными значениями химических сдвигов показана на рис. 3.

Сравнение коэффициентов корреляции рассчитанных и экспериментальных химических сдвигов в спектре соединения **7** позволяет сделать вывод, что более вероятной является конформация *кресло* (конформер 1). Предполагаемая структура приведена на рис. 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на спектрометре «Spectrum M-80» фирмы «Цейс» в растворе CCl_4 и таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Mercury-300 с рабочей частотой 300 (^1H) и 75 (^{13}C) МГц. Температура плавления определена на приборе Stuart SMP 30. Квантово-химические расчеты устойчивых конформеров выполнены методом RHF с базисным набором STO 3-21G. Расчеты выполнялись в программе Gaussian 09 с геометрической оптимизацией молекул.

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент – изопропанол–20%-ный водный раствор аммиака, 9.3:0.7, проявитель – пары йода.

1-(2-Этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидин (3). а. В колбу снаб-

женную механической мешалкой помещали 6.0 г (0.1 моль) пропаргилового спирта (**2**) и 50 мл безводного ДМФА. При охлаждении льдом с солью и перемешивании добавляли 28 г (0.5 моль) порошкообразного КОН, поддерживая температуру $\sim 0^\circ\text{C}$. Перемешивали 1 ч, после чего прибавляли по каплям 17 г (0.1 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (**1**) в 20 мл ДМФА. При загустении массы добавляли ДМФА (~ 30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь разлагали водой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом магния. Растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме и получили продукт (**3**) масла с т.кип. $173\text{--}174^\circ\text{C}$ (1 мм рт.ст). Выход 10.75 г (45%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344 (ОН), 2964–2840 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1112 (C–O–C), 1088 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.10 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.82–1.96 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{C}$), 2.48–2.62 м (6Н, $3\text{CH}_2\text{N}$), 3.43 к (2Н, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.50 т (2Н, CH_2O , J

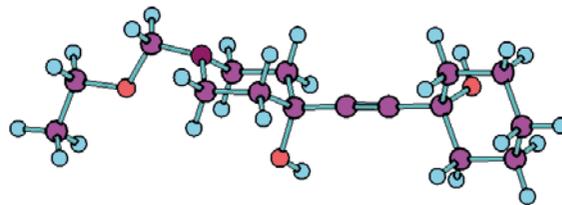


Рис. 4. Наиболее вероятная конформация 1-(2-этоксиэтил)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидроксипиперидина (**7**) (конформер 1)

6.0 Гц), 4.17 с (2Н, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 5.25 с (2Н, 2ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.04 (CH_3), 39.67 (2CH_2 , $\text{C}^{3,5}$), 51.30 (CH_2OH), 51.45 (2CH_2 , $\text{C}^{2,6}$), 58.30 (CH_2N), 66.75, 67.30 (OCH_2), 69.20 (CH_2O), 84.50 ($\equiv\text{C}$), 89.30 ($\text{C}\equiv$). Найдено, %: С 63.36; Н 9.46; N 6.13. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63.41; Н 9.31; N 6.15.

Раствор основания **3** в изопропанол смешивали с раствором эквивалентного количества щавелевой кислоты в изопропанол и получили оксалат **3ОК**. Белые кристаллы с т.пл. 86–88°C (этанол-эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3336 (ОН), 2970–2880 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2550 (NH^+), 1110 (С–О–С), 1070 (С–О). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 1.43 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.40–2.53 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{C}$), 3.60–4.30 м (11Н, 1ОН, $3\text{CH}_2\text{N}^+$, $2\text{CH}_2\text{O}$), 4.60 с (2Н, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$). Найдено, %: С 53.16; Н 7.00; N 4.60. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_7$. Вычислено, %: С 53.16; Н 7.00; N 4.42.

б. В колбу помещали 16.8 г порошкообразного КОН и 100 мл безводного эфира и перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем продолжая перемешивания, прибавляли по каплям при 0°C смесь раствора 17 г (0.1 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (**1**) и 6.2 г (0.12 моль) пропаргилового спирта (**2**) в 50 мл эфира. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°C и 20 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь разлагали водой при 0°C. Эфирный слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель отогнали, объединенные остатки перегоняли в вакууме. Получили 6.46 г (30%) продукта **3** с т. кип. 173–175°C (1 мм рт.ст.).

в. В колбу помещали 50 мл безводного ТГФ при перемешивании и температуре 0°C осторожно добавляли 22.4 г порошкообразного КОН. Перемешивание продолжали в течение 20 мин. Затем прибавляли по каплям растворе 6.0 г (0.1 моль) пропаргилового спирта (**2**) в 15 мл ТГФ.

Температура реакционной смеси повышалась до ~25°C. Поддерживая температуру ~5°C, к смеси прикапывали раствор 17 г (0.1 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (**1**) в 20 мл ТГФ и перемешивали в течение 7 ч при комнатной температу-

ре. После окончания реакции, смесь разлагали водным раствором хлористого аммония при температуре 0°C и экстрагировали этилацетатом, затем хлороформом. Объединенные экстракты сушили безводным сульфатом натрия. Полученные после отгонки растворителей масло (выход 14.96 г или 65.3%) на хроматограмме давало одно пятно с R_f 0.74. После перегонки в вакууме получили 9.3 г (41%) гликоля (**3**) с т.кип. 173–174°C (1 мм. рт.ст.).

Моноэтиловый эфир 1-(2-Этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидроксипропин-1-ил]пиперидина (4). В колбу снабженную механической мешалкой помещали 3.0 г (0.013 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-гидрокси-пропин-1-ил]-пиперидина (**3**), растворенного в 10 мл безводного ДМФА. При охлаждении льдом и перемешивании добавляли 1.86 г порошкообразного КОН, затем прибавляли по каплям 0.75 мл (0.0133 моль) бромистого этила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После окончания реакции, смесь разлагали водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняли, остаток перегнали в вакууме. Выход 1.5 г (47.8%), т.кип. 112–114°C (1 мм. рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.21 т (3Н, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.78–1.89 м (2Н, $\text{C}^{3,5}\text{-H}_a$), 1.89–1.95 м (2Н, $\text{C}^{3,5}\text{-H}_b$), 2.27 уш.с (1Н, ОН), 2.39–2.40 м (2Н, $\text{C}^{2,6}\text{-H}_a$), 2.58 т (2Н, CH_2N , J 7.0 Гц), 2.62–2.73 м (2Н, $\text{C}^{2,6}\text{-H}_b$), 3.48 к (2Н, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.54 т (2Н, CH_2O , J 6.0 Гц), 3.56 к (2Н, CH_2O , J 7.5 Гц), 4.19 с (2Н, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$). Найдено, %: С 66.30; Н 9.97; N 5.64. $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.88; Н 9.86; N 5.48.

Раствор основания **4** в этилацетате смешивали с раствором эквивалентного количества щавелевой кислоты в этилацетате и получили оксалат **4ОК**. Белые кристаллы с т.пл. 95–97°C (этанол-петролейный эфир). ИК спектр (КВг), ν , cm^{-1} : 3288 (ОН), 2976–2830 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2648 (NH^+), 1120 (С–О–С), 1056 (С–О). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.34 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.92–2.26 м (4Н, $2\text{CH}_2\text{C}$), 3.20–4.10 м (12Н, $3\text{CH}_2\text{N}^+$, $3\text{CH}_2\text{O}$), 4.37 с (2Н, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$). Найдено, %: С 55.27; Н 7.87; N 4.16. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 55.65; Н 7.88; N 4.05.

3-Оксо-8-(2-этоксиэтил)-1-окса-8-аза-спиро[4,5]декан (5). В колбу помещали 2.5 г HgSO_4

и 10% H_2SO_4 . Смесь перемешивали в течение 20 мин. При энергичном перемешивании добавляли 2.5 г (0.01 моль) гликоля **3**. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ~30 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь охлаждали, нейтрализовали поташем и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток представлял собой темное масло. При перегонке в вакууме получили 0.4 г (30%) продукта **8** (содержащего примесь кетоспирта) **8a** с т.кип. 108–110°C (1 мм рт.ст.).

Спектры ЯМР записаны на спектрометре «Mercury-300» при рабочей частоте 300 МГц, в растворах дейтерированного хлороформа при комнатной температуре. Относительное содержание протонов различных структурных групп определяли интегрированием соответствующих полос резонансного поглощения.

ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3488 (ОН), 2980–2808 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1712 ($\text{C}=\text{O}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1056 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.17–1.92 м (4H, $2\text{CH}_2\text{C}$), ~2.30–2.40 м (4H, $2\text{CH}_2\text{N}$), 2.41 с и 3.4 с (2H, CH_2CO), 2.53 т (2H, CH_2N , J 6.0 Гц), 3.30 к (2H, $2\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0 Гц), 3.50 т (2H, CH_2O , J 6.0 Гц), 3.17 с и 4.63 с (2H, CH_2O). Найдено, %: С 63.50; Н 9.36; N 5.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63.26; Н 8.80; N 6.15.

1-(2-Этоксипиперидин)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил] (7). В колбу снабженную механической мешалкой помещали 12.09 г порошкообразного КОН и 50 мл безводного эфира. При охлаждении до –4°C и интенсивном перемешивании прикапывали смесь 8.94 г (0.072 моль) 1-(2-этоксипиперидин)-4-оксопиперидина (**1**) в 50 мл эфира. Смесь продолжали перемешивать при охлаждении в течение 7 ч. При загустении смеси добавляли эфир (~30 мл). Перемешивание продолжали еще 7 ч. при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После окончания реакции, смесь охлаждали до –4°C и разлагали водой. Затем эфирный слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя, остаток закристаллизовался. Выход 13.0 г (53%) в виде белого порошка

с т.пл. 109–111°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3368–3280 (ОН), 2990–2800 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2240 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1104 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1072 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.03 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.42–1.55 м (14H, 7CH_2), 2.30–2.54 м (6H, $3\text{CH}_2\text{N}$), 3.34 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.40 т (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.60 уш.с (2H, ОН). Найдено, %: С 69.01; Н 9.90; N 4.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 69.11; Н 9.89; N 4.73.

Из основания **7** получили гидрохлорид **7ГХ** с т.пл. 130–132°C (этанол-эфир). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3336 (ОН), 2990–2860 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2660–2520 (NH^+), 2260 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1056 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.45–1.60 м (14H, 7CH_2), 2.46–2.58 м (6H, $3\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.70 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.80 т (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 3.90 уш.с (2H, 2ОН), 11.2 уш.с (1H, NH^+). Найдено, %: С 61.66; Н 9.36; Cl 10.72; N 3.43. $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 61.52; Н 9.11; Cl 10.68; N 4.21.

Восстановление 1-(2-Этоксипиперидин)-4-[2-(1-гидрокси-1-циклогексил)этинил]-4-гидрокси-1-циклогексил)этинил] (8, 9). Гликоль **7** (3.0 г, 0.011 моль) гидрировали в каталитической утке при комнатной температуре в 40 мл безводного этанола в присутствии катализатора никель Ренея, полученного из 1 г Ni-Al-сплава. За 4 ч поглотилось 180 мл H_2 . После добавления дополнительного количества катализатора продолжали гидрирование до поглощения рассчитанного количества водорода. Затем катализатор отфильтровали, промыли этанолом. Этанол отогнали и получили 4.08 г (~80%) масла, которое представляет собой оснований ненасыщенного **8** и насыщенного **9** продуктов в соотношении 2:1 (по данным ЯМР). Масло обработали эфирным раствором HCl и получили гидрохлориды в виде смеси масла и кристаллов. После нескольких промывки перекристаллизации из хлороформа получили 1.25 г (27.3%) гидрохлорида ненасыщенного гликоля **8ГХ** с т.пл. 180–182°C. Из хлороформных промывок выделено 0.67 г (15.5%) масла гидрохлорида насыщенного гликоля **9ГХ**. Кристаллической соли гликоля **9** получить не удалось.

Соединение 8ГХ. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3280 (ОН), 2980–2850 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 2750–2550 (NH^+), 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1048 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH_3 , J

6.9 Гц), 1.28–1.33 м (2H, CH₂), 1.50–1.75 м (8H, 4CH₂), 1.85–1.93 м (2H, C^{3,5}-H₃), 2.36–2.48 м (2H, C^{3,5}-H₃), 3.51 к (2H, CH₂O, *J* 6.9 Гц), 3.92 н/р (2H, CH₂O), 5.38 д и 5.47 д (2H, HC=CH, *J* 13.0 Гц), 11.72 уш.с (1H, NH⁺). Найдено, %: С 60.81; Н 10.20; Cl 10.52; N 4.15. C₁₇H₃₂ClNO₃. Вычислено, %: С 60.78; Н 10.20; Cl 10.55; N 4.16.

Соединение 9ГХ. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3264 (OH), 2990–2850 (CH_{алиф}), 2750–2550 (NH⁺), 1120 (C–O–C), 1048 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.18 т и 1.19 т (3H, CH₃, *J* 7 Гц), 1.30–1.70 м (10H, C₆H₁₀), 1.70–1.85 м (4H, C^{3,5}-H₃, C^{3,5}-H₃), 2.37–2.84 м (4H, C^{2,6}-H₃, C^{2,6}-H₃), 2.43 с и 2.44 с (2H, CH₂CO), 2.59 т и 2.60 т (2H, CH₂N, *J* 6.0 Гц), 3.48 к (2H, CH₂O, *J* 7.0 Гц), 3.54 т и 3.55 т (2H, CH₂O, *J* 6.0 Гц). Найдено, %: С 60.96; Н 9.81; Cl 10.53; N 4.26. C₁₇H₃₄ClNO₃. Вычислено, %: С 61.14; Н 9.65; Cl 10.61 N 4.19.

ВЫВОДЫ

Для получения новых потенциально биологически активных веществ в реакции с 1-(2-этоксизтил)-4-оксопиперидином с ацетиленовыми спиртами условиях реакции Фаворского получены ацетиленовые гликоли.

Для поиска оптимальных условий взаимодействия кетона с пропаргиловым спиртом исследовано влияние количество едкого кали, температуры реакции и реакционной среды на выход 1-(2-этоксизтил)-4-(3-гидроксипропинил)-4-пиперида.

Структура синтезированных гликолей и его продуктов превращений подтвердились с помощью ИК- и ЯМР ¹H и ¹³C-спектров. Проведены квантово-химические расчеты устойчивых конформеров ацетиленовых гликолей методом RHF с базисным набором STO 3-21G в программе Gaussian 09 с геометрической оптимизацией молекул.

Получены моноэтиловый эфира, а в условиях реакции гидратаций циклизацией с отщеплением

воды кетогликоля показана, что образуется спиро-кетон. При каталитическом восстановлении гликоля при атмосферном давлении получены смесь насыщенного и непредельного продукта в соотношении 1:2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина В.М., Глазунова В.М., Поптамова И.М., Кондратьева А.А. А.С. 384811 (1973), СССР. РЖХим. 1973, 10Н197П.
2. Асатиани Л.П., Ломатидзе З.Ш., Киладзе С.Х., Мецхваришвили С.Ш. *Хим-фарм. ж.* 1984, 18, 576–577. [Asatiani L.P., Lomtatidze Z.Sh., Kiladze S.Kh., Metskhvarishvili S.Sh. *Pharm. Chem. J.* 1984, 18, 325–326.] doi 10.1007/BF00766666
3. Пралиев К.Д., Ю В.К., Баунова Г.Г. Предпатент РК 218. *Б.И.* 1993, № 3.
4. Садыков Т.С., Ахметова А.А., Курманкулов Н.Б., Ержанов К.Б., Танатарова К.Т. *Материалы международной научно-практической конференции.* НИЦ «Бастау», Алматы, 1996, 101.
5. Поплавская И.А., Пралиев К.Д., Бажыкова К.Б. *ХГС.* 2005, 41, 1649–1652. [Poplavskaya I.A., Praliev K.D., Bazhykova K.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005, 41, 1386–1389.] doi 10.1007/s10593-006-0006-5
6. Бажыкова К.Б. *Вест. Томского Гос. Универ., Химия.* 2019, 16, 6–14. doi 10.17223/24135542/16/1
7. Басымбеков М.Б., Садыков Т.С., Адильбеков С.Т., Серикбаев К.С., Ержанов К.Б. *Изв. АН РК, Сер. Хим.* 1993, 4, 65–69.
8. Адильбеков С.Т. Дисс. ... канд. хим. наук. Алма-Ата, 1992.
9. Khodov I.A., Belov K.V., Efimov S.V., Batista de Carvalho L.A.E. *AIP Conf. Proc.* 2019, 2063, 040007. doi 10.1063/1.5087339
10. Velraj G., Soundharam S., Sridevi C. *J. Mol. Struct.* 2014, 1060, 156–165. doi 10.35940/ijrte.D1159.1284S219

Synthesis and Some Transformations of New Acetylene Glycol Based on *N*-Substituted Piperidin-4-one

K. B. Bazhikova*

Al-Farabi Kazakh National University, prosp. al-Farabi, 71, Almaty, 050040 Kazakhstan

**e-mail: bazhikova@bk.ru*

Received December 8, 2020; revised December 21, 2020; accepted December 22, 2020

In order to obtain asymmetric acetylene-containing γ -glycols, the interaction of 1-(2-ethoxyethyl)-4-ketopiperidine with propargyl alcohol and ethynylcyclohexane was studied and conditions for the synthesis of the corresponding glycols with a satisfactory yield were developed. Some transformations of γ -glycols are investigated. It was found that when γ -glycol interacts with ethyl bromide, only the hydroxyl of the Quaternary carbon atom is esterified to form monoethyl ether, and under the conditions of the hydration reaction by cyclization with the cleavage of ketoglycol water, a spiroketone is formed. It is shown that the catalytic reduction of 1-(2-ethoxyethyl)-4-[2-(1-hydroxy-1-cyclohexyl)ethyl]-4-hydroxypiperidine at atmospheric pressure, a mixture of saturated and unsaturated product is obtained in the ratio of 1:2. Quantum chemical calculations of stable conformers of compounds 3 and 7 were Performed using the RHF method with the STO 3-21G basis set. Calculations were performed in the Gaussian 09 program with geometric optimization of molecules.

Keywords: hydration, glycol, hydrochloride ketone, catholical, piperidin, propargyloxy alcohol, spirochete, oxalate, cyclization of the ether

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ЦИАНО-*N*-ФУРАН-2-ИЛМЕТИЛ- 2-(4-ОКСО-3-АРИЛТИАЗОЛИДИН-2-ИЛИДЕН)- АЦЕТАМИДА

© 2021 г. В. Я. Горишний^a, М. Аршад^b, В. С. Матийчук^c, *

^a Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,
Украина, 79010 Львов, ул. Пекарская, 69

^b Департамент фундаментальных наук, Медицинский колледж, Университет Шахра,
Саудовская Аравия, 11911 Аль-Давадми

^c Львовский национальный университет им. Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирила и Мефодия, 6
*e-mail: v_matyuchuk@ukr.net

Поступила в редакцию: 30.11.2020 г.

После доработки 10.12.2020 г.

Принята к публикации 12.12.2020 г.

Взаимодействием 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламидов с хлоруксусной кислотой, этил 3-арил-2-бромпропанатами и эфирами ацетилендикарбоновой кислоты получены производные 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида. 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-ацетамид реагирует с пиридинкарбальдегидами и арилфурфурами с образованием соответствующих 5-гетерилиденпроизводных. Изучена противоопухолевая активность полученных соединений. Установлено, что наиболее выраженное и избирательное цитотоксическое действие оказывают 2-(5-*R*-бензил-4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамида, в отношении клеточных линий CCRF-CEM и SR лейкемии.

Ключевые слова: органический синтез, гетероциклизация, 4-тиазолидон, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0514749221020117

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий скаффолды, содержащие тиазолидин-4-оновый фрагмент, были предметом интенсивных исследований химиков-органиков и биологов, поскольку они представляют собой привилегированные структуры в дизайне лекарственных средств [1–4]. Производные 4-тиазолидона обладают широким спектром биологического действия. Например, эпальрестат является ингибитором альдозоредуктазы и используется при лечении диабетической периферической нейропатии [5, 6]. Тиазолидиндионы, также известные как глитазоны, представляют собой группу пероральных противодиабетических препаратов, предназначен-

ных для лечения пациентов с диабетом 2-го типа [7]. Среди этого класса органических соединений хорошо изучены производные 2-тиоксотиазолидин-4-она (роданина), тиазолидин-2,4-диона и 2-иминотиазолидин-4-она (псевдотиогидантоина) [1–4]. В то же время производные 2-илидентиазолидин-4-она менее изучены, количество методов их синтеза ограничено, биологическая активность изучалась только в последние годы. В частности, сообщалось о противоопухолевой [8–10], антимицробной [11–13] и противовоспалительной [13, 14] активности. Таким образом, разработка методов синтеза производных 2-илидентиазолидин-4-она и изучение их биологической активности является сегодня актуальной задачей.

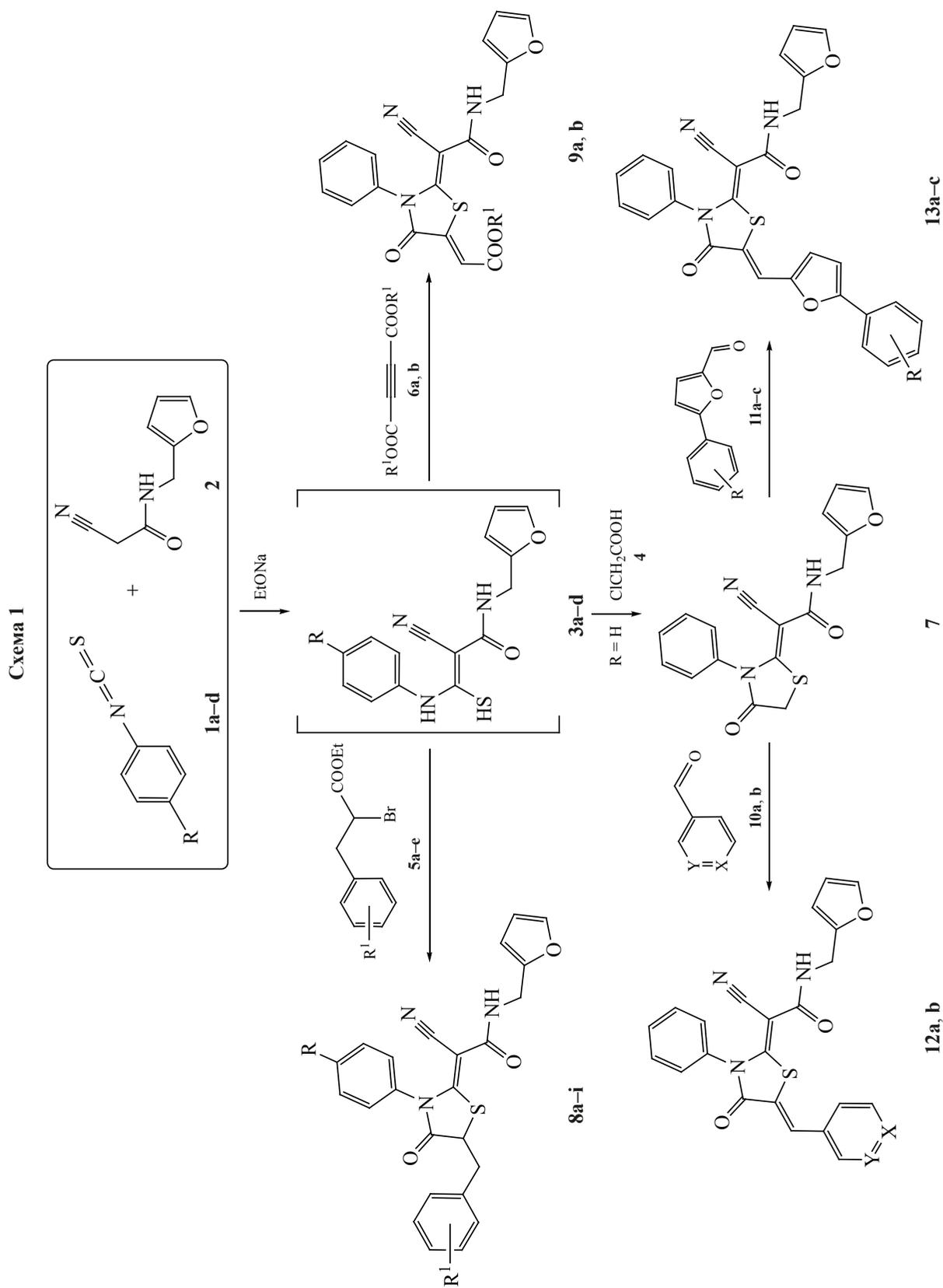
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы, являющейся продолжением наших исследований по дизайну биологически важных гетероциклов [15–21] избран синтез производных 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида и первичный скрининг их противоопухолевой активности. На первом этапе 2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид был вовлечён в реакцию с арилизиотиоцианатами (схема 1). Ее проводили в среде этилового спирта в присутствии эквимольного количества этилата натрия. В результате с хорошими выходами были получены 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламиды **3a–d**. Они представляют собой белые карамелеподобные вещества, трудно поддающиеся кристаллизации. В связи с этим их использовали без предварительной очистки. Установлено, что **3a** реагирует с хлоруксусной кислотой **4** в присутствии пиридина с образованием 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида **7** с выходом 81%. В аналогичных условиях в результате взаимодействия **3b–d** с этил 3-арил-2-бромпропанами **5a–e** образовывались производные 4-тиазолидона **8a–i**. Также **3a** реагирует с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты **6a, b** с образованием 5-алкоксикарбонилметиленовых производных **9a, b**. Метиленовая группа в 5 положении соединения **7** активная, что было использовано для получения 5-пиридинметилиден- **12a, b** и 5-арилфурфуриленпроизводных **13a–c**. Синтезированные соединения – высокоплавкие вещества, хорошо растворимые при нагревании в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте и нерастворимы в неполярных растворителях и воде. Строение полученных производных **7, 8a–i, 9a, b, 12a, b** и **13a–c** доказано с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений присутствуют сигналы всех протонов в областях, которые соответствуют их структуре. В частности, в спектрах **8a–i** в области сильного магнитного поля наблюдаются три дублета дублетов, что характерно для АВХ спин-спиновой системы.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно меж-

дународной научной программы Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [22–26] *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека (в том числе лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака кишечника, меланомы, рака ЦНС, почек, простаты, яичников и молочной железы). Ее исследовали в концентрации веществ 10^{-5} моль/л. Количественным критерием активности соединений служил расчет процента роста клеток линий рака (GP, %) по сравнению с контролем [21–24]. Результаты исследования приведены в таблице.

Как показал эксперимент, полученные соединения проявляют умеренную противоопухолевую активность. Наиболее выраженное цитотоксическое воздействие на линии опухолевых клеток оказывают 2-(5-*R*-бензил-4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамида **8**. В их ряду наиболее благоприятным оказалось сочетание электронодонорного метильного заместителя в арильном радикале в 3-м положении 4-тиазолидинового цикла с незамещённым или метилзамещёнными 5-бензильными фрагментами молекулы, которое проявилось в выраженном избирательном цитотоксическом воздействии соединений **8a–c** на клеточные линии CCRF-CEM (GP в пределах 13.77–29.32%) и SR (GP = 27.90–43.24%) лейкемии. Замена *para*-метильного радикала на электроноакцепторный *para*-бромзаместитель в молекулах производных 4-тиазолидона **8f–i**, не влияет на спектр противоопухолевого действия и лишь незначительно ослабляет цитотоксический эффект относительно тех же линий лейкемии CCRF-CEM (GP = 22.44–42.3%) и SR (GP = 32.27–43.49%). Аналогичный эффект наблюдается и при сочетании Тот же цитотоксический профиль, но менее выраженный, наблюдается в случае 5-пиридинметилиденпроизводных **12**, оказывающих умеренное воздействие на линию клеток SR лейкемии (GP = 61.24–62.35%). В то же время для 5-арилфурфурилен- **13** и 5-алкоксикарбонилметиленпроизводных **9** характерно цитотоксическое влияние на клетки линии UO-31 рака почек (GP = 57.24–64.31% и 37.65–47.24%, соответственно).



Цитотоксичность синтезированных соединений в концентрации 10^{-5} М на 60 линиях раковых клеток

Соединение	Митотическая активность на 60 линиях, GP, %		Наиболее чувствительные линии (линия рака/тип), GP, %
	средняя	диапазон	
8a	96.36	13.77–111.32	CCRF-CEM (Лейкемия) 13.77 SF-268 (Рак ЦНС) 48.11 M14 (Меланома) 53.27
8b	92.11	27.90–110.85	SR (Лейкемия) 27.90 CCRF-CEM (Лейкемия) 29.32
8c	95.44	24.65–115.22	CCRF-CEM (Лейкемия) 24.65 SR (Лейкемия) 43.24 786-0 (Рак почки) 54.23
8d	98.59	51.24–122.23	SR (Лейкемия) 51.24 ACHN (Рак почки) 60.22
8e	91.74	21.55–112.27	CCRF-CEM (Лейкемия) 21.55 SR (Лейкемия) 32.54
8f	96.25	32.77–103.21	CCRF-CEM (Лейкемия) 32.77 SR (Лейкемия) 40.76 ACHN (Рак почки) 54.68
8g	96.25	31.54–111.21	CCRF-CEM (Лейкемия) 31.54 SR (Лейкемия) 42.35
8h	97.32	42.31–115.35	CCRF-CEM (Лейкемия) 42.31 SR (Лейкемия) 43.49 U251 (Рак ЦНС) 64.42
8i	94.54	22.44–109.24	CCRF-CEM (Лейкемия) 22.44 SR (Лейкемия) 32.27 SK-MEL-5 (Меланома) 50.35
9a	103.45	47.24–111.35	UO-31 (Рак почки) 47.24 SK-MEL-2 (Меланома) 58.63
9b	98.37	37.65–111.07	UO-31 (Рак почки) 37.65 SR (Лейкемия) 45.39
12a	98.32	61.24–108.11	SR (Лейкемия) 61.24
12b	99.07	62.35–126.22	SR (Лейкемия) 62.35
13a	98.54	49.24–110.21	T-47D (Рак молочной железы) 49.24 UO-31 (Рак почки) 57.24
13b	99.11	68.59–124.32	SK-MEL-28 (Меланома) 68.59
13c	98.26	64.31–123.25	UO-31 (Рак почки) 64.31

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Varian Mercury VX-400 (400 МГц) (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 2 2021

ТМС. В работе использованы реактивы фирмы Merck без дополнительной очистки.

2-Циано-N-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламиды 3a–d (общая методика).

В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1.6 г (0.01 моль) циано-*N*-фуран-2-илметилацетамида **2** в 20 мл этанола содержащего 0.68 г (0.01 моль) этилата натрия. К полученному раствору прибавляли по каплям раствор 0.01 моль арилизоотиоцианата **1a–d** и перемешивали на протяжении 3 ч, после чего выливали в 100 мл воды. В результате получали 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламиды **3a–d**, которые использовали без дополнительной очистки.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)ацетамид **7 и его 5-*R*-бензилпроизводные **8a–i** (общая методика).** Раствор 2.5 ммоль 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламиды **3a–d**, 2.5 ммоль хлоруксусной кислоты **4** или этил 2-бром-3-арилпропаноата **5a–e** и 0.2 мл пиридина в 10 мл этилового спирта кипятили на протяжении 3 ч, после чего охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)ацетамид (7**).** Выход 0.58 г (68%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.95 с (1H, CH_2S), 4.29 д (1H, CH_2N , J 5.8 Гц), 6.17 д (1H, фуран, J 2.9 Гц), 6.32–6.39 м (1H, фуран), 7.37–7.41 м (2H, PhH + фуран), 7.87 уш.с (1H, NH), 7.47–7.54 м (4H, PhH). Найдено, %: С 60.11; Н 3.77; N 12.54. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60.17; Н 3.86; N 12.38.

2-(5-Бензил-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден)-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8a**).** Выход 0.82 г (74%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.16 д.д (1H, CH_2 , J 13.9, 9.2 Гц), 3.41 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.4 Гц), 4.25 д (2H, CH_2N , J 5.9 Гц), 4.57 д.д (1H, CH, J 9.1, 4.4 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 3.1 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 6.93–7.03 м (1H, фуран), 7.22–7.41 м (8H, ArH), 7.49–7.54 м (1H, ArH), 7.89 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.87; Н 4.84; N 9.40. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 67.70; Н 4.77; N 9.47.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[5-(3-метилбензил)-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден]ацетамид (8b**).** Выход 0.89 г (78%), т.пл. 177–

179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.11 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 9.2 Гц), 3.37 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.3 Гц), 4.25 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 4.56 д.д (1H, CH, J 9.1, 4.4 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 3.0 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.8 Гц), 6.93–7.02 м (1H, фуран), 7.05–7.14 м (3H, ArH), 7.20–7.35 м (4H, ArH), 7.51 с (1H, ArH), 7.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.33; Н 4.96; N 9.25. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.25; Н 5.07; N 9.18.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[5-(4-метилбензил)-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден]ацетамид (8c**).** Выход 0.96 г (84%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.11 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 9.2 Гц), 3.36 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.4 Гц), 4.26 д (1H, CH_2N , J 5.6 Гц), 4.54 д.д (1H, CH, J 9.0, 4.5 Гц), 6.15 д (1H, фуран, J 3.0 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран, J 3.0, 1.8 Гц), 6.98 д (1H, фуран, J 8.0 Гц), 7.13–7.21 м (4H, ArH), 7.22–7.32 м (3H, ArH), 7.50 д (1H, ArH, J 0.9 Гц), 7.84 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 68.19; Н 4.99; N 9.11. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.25; Н 5.07; N 9.18.

2-[5-(2-Хлорбензил)-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8d**).** Выход 0.94 г (79%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.23–3.29 м (1H, CH_2), 3.58 д.д (1H, CH_2 , J 14.2, 4.9 Гц), 4.25 д (1H, CH_2N , J 5.8 Гц), 4.58 д.д (1H, CH, J 10.0, 4.9 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.34 д.д (1H фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.25–7.45 м (7H, ArH + фуран), 7.47–7.53 м (2H, ArH), 7.95 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.93; Н 4.16; N 8.88. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.82; Н 4.22; N 8.79.

2-Циано-2-[5-(2,4-дихлорбензил)-3-(4-фторфенил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8e**).** Выход 0.99 г (77%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.26–3.31 м (1H, CH_2), 3.54 д.д (1H, CH_2 , J 14.3, 5.4 Гц), 4.26 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 4.54 д.д (1H, CH, J 9.6, 5.4 Гц), 6.15 д (1H, фуран, J 3.1 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.8 Гц), 7.33–7.41 м (2H, ArH + фуран), 7.57–7.42 м (5H, ArH), 7.67 д (1H, ArH, J 1.8 Гц), 8.04 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 55.94; Н 3.08; N 8.23. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 55.82; Н 3.12; N 8.14.

2-[5-Бензил-3-(4-бромфенил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8f). Выход 1.01 г (85%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.16 д.д (1H, CH_2 , J 13.9, 9.4 Гц), 3.42 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.5 Гц), 4.25 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 4.57 д.д (1H, CH , J 9.3, 4.4 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 3.0 Гц), 6.34 д (1H, фуран, J 1.7 Гц), 7.13–7.19 м (1H, фуран), 7.26–7.42 м (6H, ArH), 7.51 д (1H, ArH, J 0.8 Гц), 7.67–7.77 м (2H, ArH), 7.98 с (1H, NH). Найдено, %: C 56.85; H 3.49; N 8.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 56.70; H 3.57; N 8.27.

2-[3-(4-Бромфенил)-5-(3-метилбензил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8g). Выход 0.90 г (69%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.11 д.д (1H, CH_2 , J 13.9, 9.5 Гц), 3.38 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.4 Гц), 4.24 д (2H, CH_2N , J 5.7 Гц), 4.55 д.д (1H, CH , J 9.5, 4.5 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 2.9 Гц), 6.34 с (1H, фуран), 7.12–7.20 м (4H, ArH + фуран), 7.25 т (1H, ArH, J 7.8 Гц), 7.37–7.43 м (1H, ArH), 7.52 с (1H, ArH), 7.73 д (2H, ArH, J 8.6 Гц), 8.01 т (1H, NH, J 5.7 Гц). Найдено, %: C 57.57; H 3.94; N 8.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 57.48; H 3.86; N 8.04.

2-[3-(4-Бромфенил)-5-(4-метилбензил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8h). Выход 0.98 г (75%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 3.11 д.д (1H, CH_2 , J 13.9, 9.4 Гц), 3.37 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 4.4 Гц), 4.25 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 4.54 д.д (1H, CH , J 9.4, 4.5 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 3.1 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.12–7.21 м (5H ArH + фуран), 7.40 д.д (1H, ArH, J 8.7, 2.5 Гц), 7.51 с (1H, ArH), 7.70–7.81 м (2H, ArH), 7.97 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 57.41; H 3.79; N 8.12. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 57.48; H 3.86; N 8.04.

2-[3-(4-Бромфенил)-5-(2-хлорбензил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8i). Выход 0.96 г (71%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.22–3.30 м (1H, CH_2), 3.58 д.д (1H, CH_2 , J 14.2, 5.0 Гц), 4.25 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 4.57 д.д (1H, CH , J 10.1, 5.0 Гц), 6.14 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.33–7.46 м (5H, ArH + фуран), 7.48–7.54 м (2H, ArH), 7.72–7.78 м (2H, ArH),

8.04 т (1H, NH, J 5.1 Гц). Найдено, %: C 53.21; H 3.08; N 7.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 53.10; H 3.16; N 7.74.

Алкил[2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден]ацетаты 9a, b (общая методика). Раствор 0.90 г (0.003 моль) 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-фениламиноакриламида (**3a**), 0.003 моль эфира ацетилендикарбоновой кислоты **6a, b** в 10 мл спирта кипятили на протяжении 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА.

Метил 2-{1-циано-2-[(2-фурилметил)амино]-2-оксоэтилиден}-4-оксо-3-фенилтиазолидин-5-илиденацетат (9a). Выход 1.02 г (83%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.83 с (3H, CH_3O), 4.32 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 6.21 д.д (1H, фуран, J 3.2, 0.6 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран, J 3.2, 1.8 Гц), 6.81 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.49–7.62 м (6H, PhH + фуран), 8.39 т (1H, NH, J 5.8 Гц). Найдено, %: C 58.44; H 3.71; N 10.11. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 58.67; H 3.69; N 10.26.

Этил 2-{1-циано-2-[(2-фурилметил)амино]-2-оксоэтилиден}-4-оксо-3-фенилтиазолидин-5-илиденацетат (9b). Выход 0.90 г (71%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.23–4.35 м (4H, 2CH_2), 6.21 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 6.78 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.42–7.66 м (6H, PhH + фуран), 8.38 т (1H, NH, J 5.8 Гц). Найдено, %: C 59.68; H 4.02; N 10.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 59.57; H 4.05; N 9.92.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[5-(4-гетарилиден)-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден]ацетамиды 12a, b, 13a–c (общая методика). Раствор 2.5 ммоль альдегида **10a, b** или **11a–c**, 0.85 г (2.5 ммоль) 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)ацетамид (**7**) и 0.2 г безводного ацетата натрия в 10 мл уксусной кислоты кипятили на протяжении 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали с ДМФА.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[4-оксо-3-фенил-5-(пиридин-3-илметил)тиазолидин-2-илиден]ацетамид (12a). Выход 0.79 г (74%),

т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.33 д (2H, CH_2N , J 5.7 Гц), 6.21 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран), 7.51–7.61 м (6H, PhH + фуран), 7.64 д.д (1H, пиридин, J 8.0, 4.8 Гц), 8.08–8.13 м (1H, пиридин), 8.29 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.66 д.д (1H, пиридин, J 4.8, 1.5 Гц), 8.94 д (1H, пиридин, J 2.2 Гц). Найдено, %: С 64.51; Н 3.81; N 13.13. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.47; Н 3.76; N 13.08.

2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[4-оксо-3-фенил-5-(пиридин-4-илметилен)тиазолидин-2-илиден]ацетамид (12b). Выход 0.89 г (83%), т.пл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.34 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 6.21 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.53–7.61 м (6H, PhH + фуран), 7.65 д.д (2H, пиридин, J 4.6, 1.6 Гц), 7.74 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.31 уш.с (1H, NH), 8.79 д.д (2H, пиридин, J 4.5, 1.6 Гц). Найдено, %: С 64.44; Н 3.79; N 13.18. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.47; Н 3.76; N 13.08.

2-{5-[5-(2-Хлорфенил)-фуран-2-илметилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден}-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (13a). Выход 0.98 г (74%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.37 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 6.24 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.38 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.33 д (1H, фуран, J 3.8 Гц), 7.46 д (1H, фуран, J 3.8 Гц), 7.49 д.д (1H, ArH, J 7.8, 1.7 Гц), 7.51–7.59 м (7H, ArH), 7.64–7.70 м (2H, фуран + $\text{CH}=\text{}$), 8.14 уш.с (1H, NH), 8.10 д.д (2H, фуран, J 7.9, 1.7 Гц). Найдено, %: С 63.84; Н 3.51; N 8.05. $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 63.70; Н 3.44; N 7.96.

2-Циано-2-{5-[5-(2,3-дихлорфенил)-фуран-2-илметилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден}-*N*-фуран-2-илметилацетамид (13b). Выход 1.08 г (77%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.36 д (2H, CH_2N , J 5.3 Гц), 6.24 д (1H, фуран, J 3.0 Гц), 6.38 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.32 д (1H, фуран, J 3.8 Гц), 7.48–7.61 м (8H, ArH), 7.66 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.74 д.д (1H, фуран, J 8.0, 1.3 Гц), 8.04 д.д (1H, фуран, J 8.0, 1.3 Гц), 8.16 т (1H, NH, J 5.5 Гц). Найдено, %: С 59.91; Н 3.13; N 7.55. $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.80; Н 3.05; N 7.47.

2-Циано-2-{5-[5-(2,4-дихлорфенил)-фуран-2-илметилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден}-*N*-фуран-2-илметилацетамид (13c).

Выход 1.03 г (73%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.37 д (2H, CH_2N , J 5.8 Гц), 6.24 д (1H, фуран, J 3.2 Гц), 6.38 д.д (1H, фуран, J 3.1, 1.9 Гц), 7.32 д (1H, фуран, J 3.8 Гц), 7.47 д (1H, ArH, J 3.8 Гц), 7.51–7.62 м (7H, ArH), 7.68 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.85 д (1H, фуран, J 1.8 Гц), 8.06 д (1H, фуран, J 8.6 Гц), 8.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.72; Н 3.11; N 7.39. $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.80; Н 3.05; N 7.47.

ВЫВОДЫ

Получена серия новых производных 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида. Изучены их противоопухолевые свойства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
2. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
3. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
4. Jain A.K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashawa S.K., Agrawal R.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378–3395. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.069
5. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., Matsuoka K., Oka Y., Shichiri M., Toyota T., Nakashima M., Yoshimura I., Sakamoto N., Shigeta Y. *Diabetes Care.* **2006**, *29*, 1538–1544. doi 10.2337/dc05-2370
6. El-Kabbani O., Ruiz F., Darmanim C., Chung R. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 750–752. doi 10.1007/s00018-003-3403-2
7. Hulin B., McCarthy P., Gibbs E. *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 85–102.
8. George R.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 377–386. doi 10.1016/j.ejmech.2011.11.006
9. Ghorab M.M., Al-Said M.S., Nissan Y.M. *Arzneimittelforschung.* **2012**, *62*, 497–507. doi 10.1055/s-0032-1323660
10. Hanna M.M., George R.F. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1195–1206. doi 10.1248/cpb.c12-00498

11. Salem M.A. *Croat. Chem. Acta.* **2017**, *90*, 7–15. doi 10.5562/CCA2955
12. Nasr T., Bondock S., Eid S. *J. Enzyme Inhib. Med.* **2016**, *31*, 236–246. doi 10.3109/14756366.2015.1016514
13. Rostom S.A., El-Ashmawy I.M., Abd El Razikm H.A., Badr M.H., Hayam M.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 882–895. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.035
14. Helal M.H.M., Salem M.A., El-Gabyd M.S.A., Aljahdali M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 517–526. doi 10.1016/j.ejmech.2013.04.005
15. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *XTC.* **2009**, *45*, 140–142. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 121–122.] doi 10.1007/s10593-009-0238-2
16. Tupys A., Kalemkiewicz J., Ostapiuk Y., Matiychuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 2233–2242. doi 10.1007/s10973-016-5784-0
17. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. *Acta Chim. Slov.* **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acsi.2018.4570
18. Bazel Y., Tupys A., Ostapiuk Y., Tymoshuk O., Matiychuk V. *J. Mol. Liq.* **2017**, *242*, 471–477. doi 10.1016/j.molliq.2017.07.047
19. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis.* **2009**, *16*, 2741–2748. doi 10.1002/CHIN.201002143
20. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
21. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1712–1716. [Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1689–1694.] doi 10.1134/S1070428008110213
22. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A., Gray-Goodrich M., Campbell H., Mayo J., Boyd M. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766. doi 10.1093/jnci/83.11.757
23. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
24. Boyd M.R. *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval.* Ed. B.A. Teicher. Totowa: Humana Press, **1997**, 23–42. doi 10.1007/978-1-4615-8152-9_2
25. Shoemaker R.H. *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951
26. Rostom S.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6475–6485. doi 10.1016/j.bmc.2006.06.020

Synthesis and Antitumor Activity of 2-Cyano-*N*-furan-2-ylmethyl-2-(4-oxo-3-arylthiazolidin-2-ylidene)acetamide Derivatives

V. Ya. Horishny^a, M. Arshad^b, and V. S. Matiychuk^c, *

^a *Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ul. Pekarskaya, 69, Lviv, 79010 Ukraine*

^b *Department of Basic Sciences, College of Medicine, Shaqra University, Al-Dawadmi, 11911 Saudi Arabia*

^c *Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kyryla i Mefodia, 6, Lviv, 79005 Ukraine*

**e-mail: v_matiychuk@ukr.net*

Received November 30, 2020; revised December 10, 2020; accepted December 12, 2020

By the reaction of 2-cyano-*N*-furan-2-ylmethyl-3-mercapto-3-arylaminoacrylamides with chloroacetic acid, ethyl 3-aryl-2-bromopropanates and acetylenedicarboxylic acid esters 2-(4-oxo-3-arylthiazolidin-2-ylidene)-acetamide derivatives were prepared. 2-Cyano-*N*-furan-2-ylmethyl-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-acetamide reacts with pyridinecarbaldehydes and 5-arylfurfural to form the corresponding 5-heterylidene derivatives. The antitumor activity of the obtained compounds was studied. It was found that the most potent and selective cytotoxic effect was observed for 2-(5-*R*-benzyl-4-oxo-3-arylthiazolidin-2-ylidene)-2-cyano-*N*-furan-2-ylmethylacetamides against CCRF-CEM and SR leukemia cell lines.

Keywords: organic synthesis, heterocyclization, 4-thiazolidone, antitumor activity

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ 3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 3-(2-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ-4-МЕТИЛПИРИМИДИН- 5-ИЛ)-3-ОКСОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ И РЯДА C_1 СИНТОНОВ КАК УДОБНЫЙ ПОДХОД К ПИРИМИДИН- 5-ИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНАМ

© 2021 г. А. Ю. Потапов^{а, *}, В. А. Поликарчук^а, Б. В. Папонов^б, И. В. Леденева^а,
Н. В. Столповская^а, Д. В. Крыльский^с, Х. С. Шихалиев^а

^а ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1
*e-mail: pistones@mail.ru

^б ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85

^с ФГУП «НИИ прикладной акустики», Россия, 141980 Дубна, ул. 9 Мая, 7А

Поступила в редакцию 02.12.2020.

После доработки 11.12.2020 г.

Принята к публикации 14.12.2020 г.

Разработан удобный синтетический подход к полизамещенным дигидро- или гетероароматическим 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинам, содержащим в положении 5 4-метилпиримидиновый фрагмент, замещенный в положение 2 циклическим амином и связанный с триазолопиримидиновым бициклом через свое положение 5. Подход основан на использовании оригинальных трехкомпонентных конденсаций 3-амино-1,2,4-триазолов, метиловых эфиров 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и ряда C_1 синтонов, синтетическими эквивалентами, которых являются ароматические альдегиды, триэтилортоформиат или ДМФДМА.

Ключевые слова: триазолопиримидин, 4-метилпиримидин, эфир 1,3-кетокاربонной кислоты, синтон C_1 , трехкомпонентная конденсация, молекулярная гибридизация, региоселективность

DOI: 10.31857/S0514749221020129

ВВЕДЕНИЕ

В контексте поиска новых гибридных мульти-таргентных молекул [1], содержащих фрагменты, один из которых обладал бы антибактериальной, а другой антикоагулянтной активностью, нами предложено скомпилировать скаффолды 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина и 2-циклоалкиламинозамещенного пиримидина (рис. 1).

Первый компонент структуры – частично гидрированный или гетероароматический бицикл 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина **I** интересен, как

скаффолд, обладающий выраженными антибактериальными и противоопухолевыми свойствами [2]. Более того, в последние годы производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина рассматриваются как перспективные ингибиторы обратной транскриптазы ряда вирусов [3]. Вторым компонентом системы выступает 4-метилпиримидиновый фрагмент, замещенный в положение 2 циклическим амином и связанный с положением 5 триазолопиримидинового бицикла через свое положение 5 **II**. Такой скаффолд интересен, прежде всего как ингибитор эндотелин-превращающего фермента 1

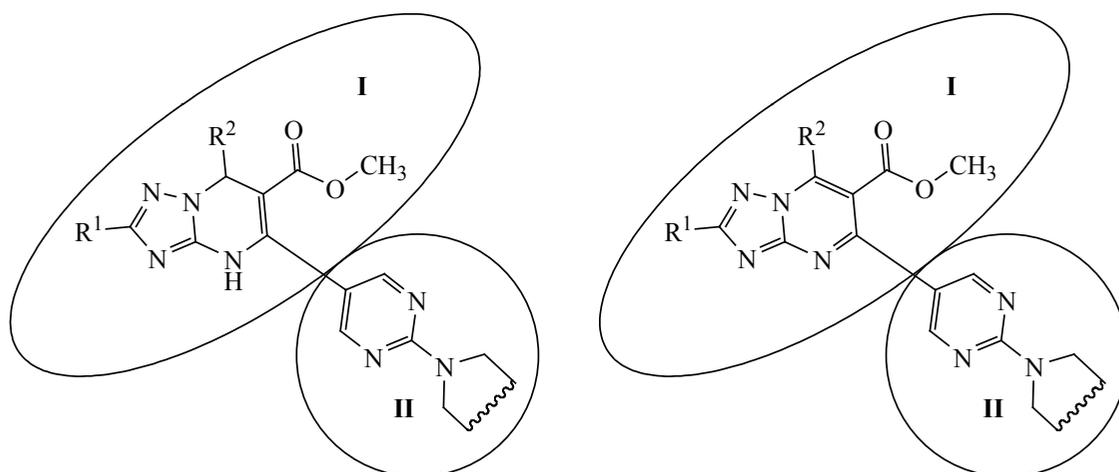


Рис 1. Частично гидрированная и гетероароматическая гибридные молекулы 6-карбометокси-7-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-пиримидинов

[4] и белка сосудистой адгезии [5] и, следовательно, может рассматриваться как перспективный для создания новых антикоагулянтов. Кроме того, 4-метилпиримидины, замещенные в положение 2 циклическими аминами могут выступать в качестве активаторов рецептора инсулиноподобного фактора роста [6] и ингибитора некоторых фосфодиэстераз [7].

Трехкомпонентные реакции 1,3-дикарбонильных соединений с 3-амино-1,2,4-триазиолами и альдегидами [8–12] или с ортоформиатами или диметилацеталем диметилформаида (ДМФДМА) [9, 13–15] описаны в литературе и являются удобными методами для формирования полизамещенных триазолопиримидиновых систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы распространили это взаимодействие на синтезированные нами ранее метиловые эфиры 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксипропионовых кислот **1a**, **b**, которые вводились в реакцию с ароматическими альдегидами **2a**, **b** и 5-*R*-3-амино-1,2,4-триазиолами **3a**, **b** (схема 1). Как оказалось, длительное кипячение эквимольной смеси реагентов в изопропиловом спирте или диоксане приводит к образованию продуктов реакции **4a–d**, выделенных с выходами 48–64%. Существенного влияния природы растворителя на выходы продуктов и время реакции не наблюдалось.

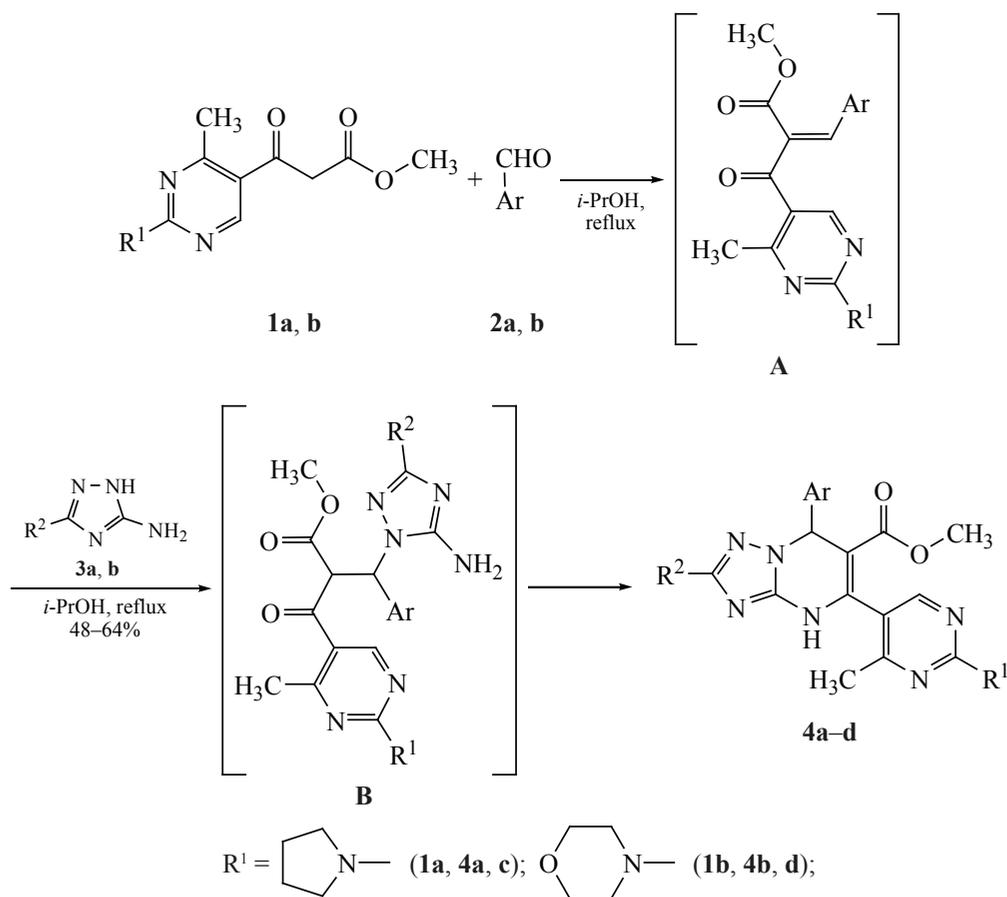
В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a–d** наблюдаются соответствующие сигналы ароматиче-

ских протонов арильных циклов в области 6.88–7.60 м.д. и характерные сигналы протонов карбометокси групп при ~3.70 м.д. Сигналы протонов NH- и CH-групп новообразованного пиримидинового цикла видны при ~12.00 и 5.45 м.д. соответственно. Сигналы протонов триазольного и пиримидинового циклов присутствуют в области 7.82 и 8.79 м.д., соответственно. В масс-спектрах веществ **4a–d** наблюдаются соответствующие пики протонированных молекулярных ионов. На основании этих данных синтезированным продуктам реакции можно приписать структуру метиловых эфиров 5-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот **4a–d**.

Предполагается, что данное взаимодействие начинается с конденсации эфиров **1** с альдегидами по типу реакции Кневенагеля с образованием промежуточных арилиденовых производных **A**. Дальнейшее присоединение эндокциклической NH группы аминотриазолов **3** по двойной C=C связи интермедиата **A** приводит к формированию промежуточного аддукта **B**. Последующая гетероциклизация аддукта **B** по экзоциклической аминогруппе аминотриазола приводит к конечным пиримидин-5-илтриазоло[1,5-*a*]пиримидинам **4**.

При попытке синтеза в этой трехкомпонентной конденсации 7-незамещенных эфиров 5-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот с использованием в качестве альдегидной компоненты

Схема 1. Трехкомпонентная конденсация эфиров 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 5-R-3-амино-1,2,4-триазолами и ароматическими альдегидами



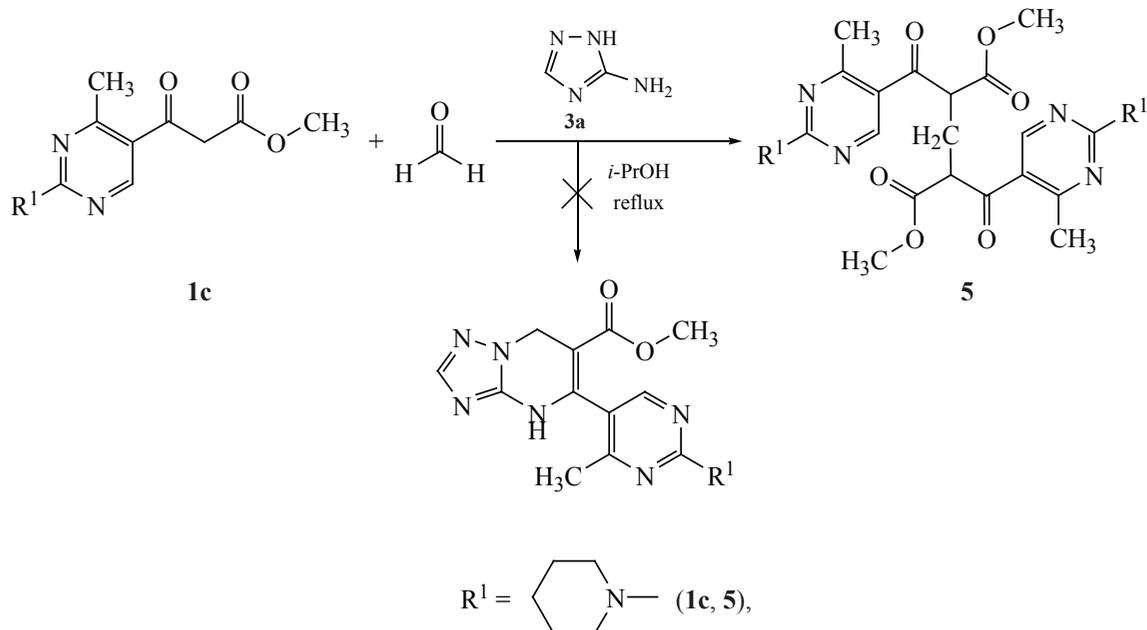
реакции формальдегида, целевые продукты получены не были. Установлено, что основным продуктом этого взаимодействия является соединение **5** – продукт взаимодействия формальдегида с двумя молекулами метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионата (схема 2).

В спектре ЯМР ^1H этого вещества присутствуют только характерные сигналы протонов метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионата связанные метиленовой группой, сигнал протонов которой наблюдается в виде двух мультиплетов при 1.95–2.02 и 2.15–2.19 м.д. Результаты масс-спектроскопического исследования этого соединения также свидетельствуют в пользу диметилового эфира 2,4-бис[(4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты **5** (рис. 2).

При использовании в качестве аналога альдегидной компоненты реакции ДМФДМА, во взаимодействии с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот **1a–c** и 5-амино-1,2,4-триазолами **3a–c** найдено, что результатом этой реакции является сложная трудно-разделимая смесь веществ. Однако при последовательном проведении процесса, удалось направить взаимодействие в сторону образования трехкомпонентных продуктов реакции – метиловых эфиров 7-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R¹-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **6a–e** (схема 3).

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **6** наблюдаются синглетные сигналы протонов карбонетоксигруппы в области 3.65–3.78 м.д. и сигналы протонов новообразованного пиримидинового цикла при 8.82–9.39 м.д. Кроме того, в этих спек-

Схема 2. Синтез диметилового эфира 2,4-бис[(4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты



трах появляются сигналы протонов незамещенного триазольного цикла (для веществ **6a**, **c**) при 8.24 м.д., а для остальных производных наблюдаются сигналы протонов соответствующих триазольных заместителей.

Предполагается, что образовавшийся на первом этапе енамион **B**, взаимодействует с 5-аминотриазолом с отщеплением диметиламина, причем в этом взаимодействии участвует наиболее реакционно-способная экзоциклическая амино-

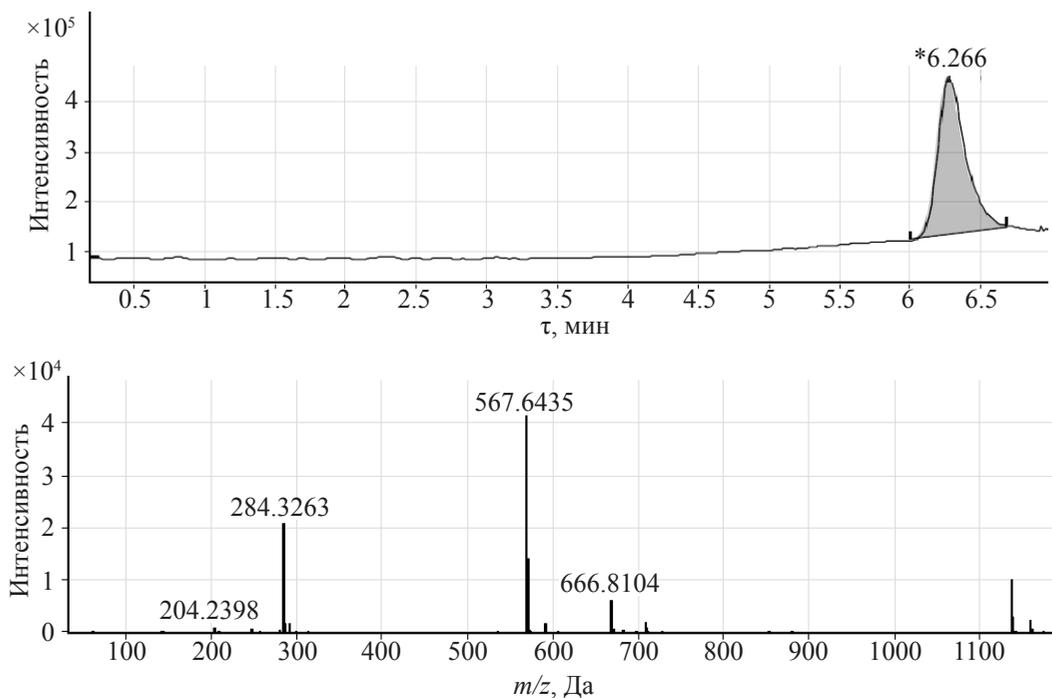
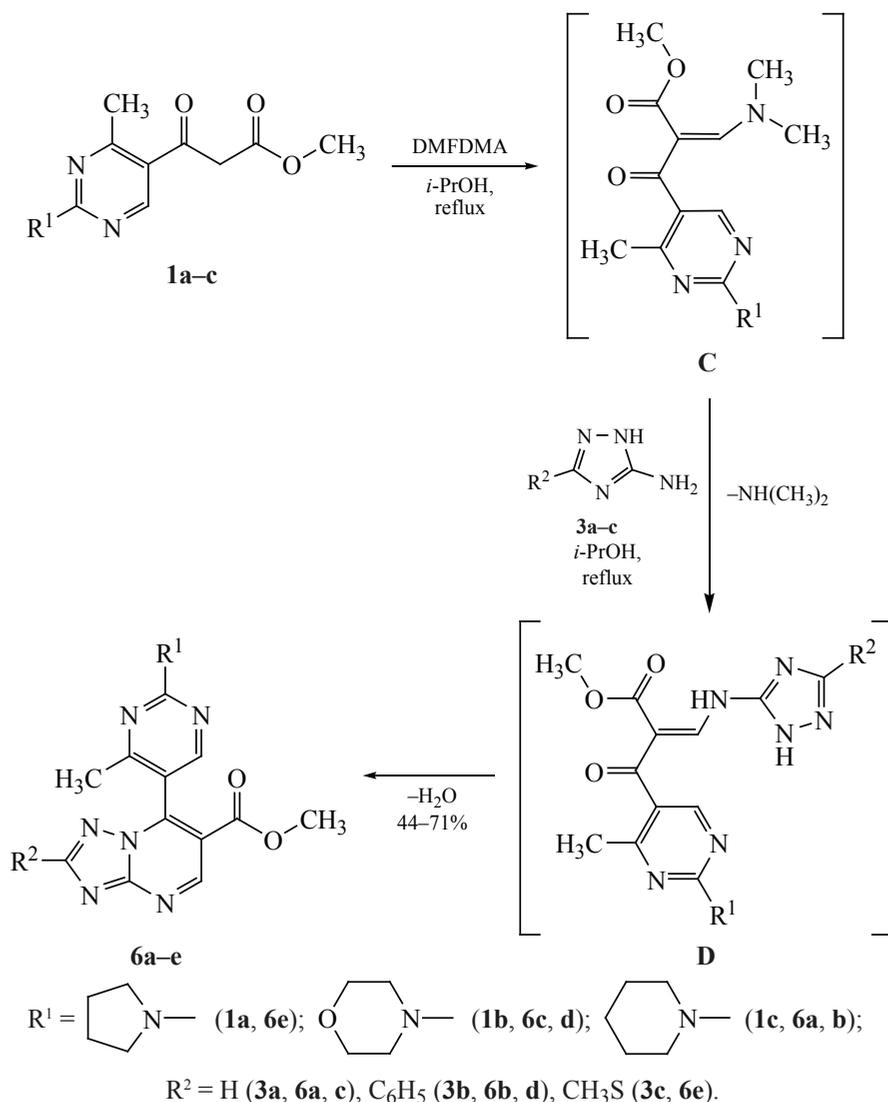


Рис. 2. ВЖХМС анализ соединения **5**

Схема 3. Синтез метиловых эфиров 7-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R¹-[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты



группа аминотриазола. Реализовавшийся на этом этапе интермедиат **C**, претерпевает циклизацию в конечный продукт **6**, за счет взаимодействия эндоциклических амино- и карбонильной групп, с отщеплением молекулы воды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений регистрировались на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Хроматографический анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (временнóй детектор масс высокого разрешения),

метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер (N₂) 20 psig, газ-осушитель (N₂) 6 мл/мин, 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50-2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм, 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил–вода (0.1% муравьиной кислоты), скорость потока 0.4 мл/мин. Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления

определяли с помощью прибора «Stuart SMP30». Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ в системе CHCl₃–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете).

Исходные 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовые кислоты **1a–c** были синтезированы по методике, описанной в нашей предыдущей работе [16].

Метилловый эфир 5-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 4a–d (общая методика). Смесь 4 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовой кислоты **1a, b**, 4 ммоль альдегида **2a, b**, и 4 ммоль 3-амино-1,2,4-триазола **3a, b** кипятили с обратным холодильником в 5 мл изопропилового спирта в течение 4 ч. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт–диметилформамид.

Метилловый эфир 5-(2-*N*-пирролидинил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4a). Выход 1.07 г (64%), белые мелкие иголки, т.пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49–1.55 м (4H, CH₂CH₂пирролид), 2.59 с (3H, CH₃), 3.70 с (3H, CH₃O), 3.81–3.92 м (4H, CH₂NCH₂), 5.45 с (1H, CH), 6.93 т (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.19–7.23 м (2H_{аром}), 7.58–7.61 м (2H_{аром}), 7.82 с (1H, H_{триаз}), 8.79 с (1H, H_{пиримид}), 11.98 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 418.1995 [M + H]⁺. C₂₂H₂₃N₇O₂. [M + H]⁺ 418.1987.

Метилловый эфир 2-метил-5-(2-*N*-морфолил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4b). Выход 1.04 г (60%), белые мелкие иголки, т.пл. 184–186°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.06 с (3H, CH₃), 2.59 с (3H, CH₃), 3.70 с (3H, CH₃O), 3.82 т (4H, CH₂NCH₂морф), *J* 8.2 Гц), 3.98 т (4H, CH₂OCH₂морф), *J* 8.2 Гц), 5.45 с (1H, CH), 6.95 т (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.22–7.25 м (2H_{аром}), 7.57–7.61 м (2H_{аром}), 8.79 с (1H, H_{пиримид}), 11.98 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 448.2098 [M + H]⁺. C₂₃H₂₅N₇O₃. [M + H]⁺ 448.2093.

Метилловый эфир 5-(2-*N*-пирролидинил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4c). Выход 0.86 г (48%), белые мелкие иголки, т.пл. 189–191°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49–1.55 м (4H, CH₂CH₂пирролид), 2.59 с (3H, CH₃), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.70 с (3H, CH₃O), 3.81–3.92 м (4H, CH₂NCH₂), 5.45 с (1H, CH), 6.91 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.21 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.82 с (1H_{триаз}), 8.79 с (1H, H_{пиримид}), 11.98 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 448.2088 [M + H]⁺. C₂₃H₂₅N₇O₃. [M + H]⁺ 448.2093.

Метилловый эфир 2-метил-5-(2-*N*-морфолил-4-метилпиримидин-5-ил)-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (4d). Выход 1.03 г (54%), белые мелкие иголки, т.пл. 189–200°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.05 с (3H, CH₃), 2.59 с (3H, CH₃), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.70 с (3H, CH₃O), 3.81 т (4H, CH₂NCH₂морф), *J* 8.2 Гц), 3.97 т (4H, CH₂OCH₂морф), *J* 8.2 Гц), 5.45 с (1H, CH), 6.90 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.20 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 8.78 с (1H_{пиримид}), 11.97 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 478.2194 [M + H]⁺. C₂₄H₂₇N₇O₄. [M + H]⁺ 478.2199.

Диметилловый эфир 2,4-бис[(2-*N*-пиперидинил-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты (5). Смесь 4 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовой кислоты **1c**, 4 ммоль 40%-го раствора формалина, и 4 ммоль аминотриазола **3a** кипятили с обратным холодильником в 5 мл изопропилового спирта, в течение 2 ч. Выпавший из реакционной массы осадок фильтровали и промывали изопропиловым спиртом. Выход 1.03 г (54%), белое аморфное вещество, т.пл. 211–213°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 1.49–1.71 м (12H, 2CH₂CH₂CH₂пиперид), 1.95–2.02 м (1H, CH₂), 2.15–2.19 м (1H, CH₂), 2.56 с (2H, 2CH₃), 3.69 с (6H, 2CH₃O), 3.80–3.94 м (8H, 2CH₂NCH₂), 5.14–5.16 м (2H, 2CH), 8.59 с (2H, H_{пиримид}). Масс-спектр, *m/z*: 567.2936 [M + H]⁺. C₂₉H₃₈N₆O₆. [M + H]⁺ 567.2928.

Метилловый эфир 7-[2-(*N*-пирролидинил)-4-метилпиримидин-5-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 6a–e (общая методика). Смесь 6 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-

метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты **1a-c**, 6 ммоль диметилацеталя диметилформамида кипятили с обратным холодильником в 6 мл изопропилового спирта, в течение 2 ч. К охлажденной реакционной массе добавляли 5 ммоль соответствующего 5-амино-1,2,4-триазола **3a-c**. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок фильтровали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид.

Метилловый эфир 7-[2-(N-пиперидил)-4-метилпиримидин-5-ил]-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6a). Выход 1.20 г (59%), белое аморфное вещество, т.пл. 182–185°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.51–1.56 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.16 с (3H, CH_3), 3.65 т (4H, CH_2NCH_2 , J 5.0 Гц), 3.74 с (3H, CH_3O), 8.24 с (1H, $\text{CH}_{\text{триаз}}$), 8.73 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 9.31 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Масс-спектр, m/z : 354.1670 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$. $[M + \text{H}]^+$ 354.1674.

Метилловый эфир 7-[2-(N-пиперидил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6b). Выход 1.53 г (69%), белое аморфное вещество, т.пл. 268–270°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.51–1.57 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.16 с (3H, CH_3), 3.76 т (4H, CH_2NCH_2 , J 5.0 Гц), 3.73 с (3H, CH_3O), 7.02 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.31 т (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.73 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 8.78 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 9.39 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Масс-спектр, m/z : 430.1995 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$. $[M + \text{H}]^+$ 430.1987.

Метилловый эфир 7-[2-(N-морфолил)-4-метилпиримидин-5-ил]-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6c). Выход 1.13 г (53%), белое аморфное вещество, т.пл. 268–270°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.14 с (3H, CH_3), 3.72 т (4H, CH_2NCH_2 , J 5.0 Гц), 3.78 с (3H, CH_3O), 3.84 т (4H, CH_2OCH_2 , J 5.0 Гц), 8.24 с (1H, $\text{CH}_{\text{триаз}}$), 8.75 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 8.82 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Масс-спектр, m/z : 356.1466 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$. $[M + \text{H}]^+$ 356.1466.

Метилловый эфир 7-[2-(N-морфолил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6d). Выход 1.53 г (71%), белое аморфное вещество, т.пл. 202–204°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6),

δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH_3), 3.75 т (4H, CH_2NCH_2 , J 5.0 Гц), 3.78 с (3H, CH_3O), 3.86 т (4H, CH_2OCH_2 , J 5.5 Гц), 7.12 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.40 т (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 8.21 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 8.84 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Масс-спектр, m/z : 432.1788 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$. $[M + \text{H}]^+$ 432.1780.

Метилловый эфир 7-[2-(N-пирролидинил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-метилмеркапто-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (6e). Выход 1.01 г (44%), белое аморфное вещество, т.пл. 161–163°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53–1.60 м (4H, CH_2CH_2), 2.15 с (3H, CH_3), 2.38 с (3H, CH_3S), 3.78 т (4H, CH_2NCH_2 , J 5.8 Гц), 3.77 с (3H, CH_3O), 8.76 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 8.87 с (1H, $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Масс-спектр, m/z : 386.1388 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$. $[M + \text{H}]^+$ 386.1395.

ВЫВОДЫ

Был разработан удобный синтетический подход к полизамещенным дигидро- или гетероароматическим 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинам, содержащим в положении 5 4-метилпиримидиновый фрагмент, замещенный в положение 2 циклическим амином и связанный с триазолопиримидиновым бициклом через свое положение 5. Это позволяет создать целевую библиотеку новых гибридных молекул, содержащих в своей структуре два привилегированных скаффолда, один из которых обладал бы антибактериальной, а другой антикоагулянтной активностью.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-74-10097).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar H.M.S., Herrmann L., Tsogoeva S.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127514. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127514
2. Singh P.K., Choudhary S., Kashyap A., Verma H., Kapil S., Kumar M., Arora M., Silakari O. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102919. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102919
3. Desantis J., Massari S., Corona A., Astolfi A., Sabatini S., Manfroni G., Palazzotti D., Cecchetti V., Panne-

- couque Ch., Tramontano E., Tabarrini O. *Molecules*. **2020**, *25*, 1183. doi 10.3390/molecules25051183
4. Berger Y., Dehmlow H., Blum-Kaelin D., Kitas E.A., Löffler B.-M., Aebi J.D., Juillerat-Jeanneret L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 483–498. doi 10.1021/jm040857x
 5. Yamaki S., Koga Y., Nagashima A., Kondo M., Shimada Y., Kadono K., Moritomo A., Yoshihara K. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4110–4122. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.059
 6. Kumar C.V., Kavitate S., Kumar S.S., Cornwall P., Ashok M., Bhagat S., Manjunatha S.G., Nambiar S. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1416–1421. doi 10.1021/op300120r
 7. Sakamoto T., Koga Y., Hikota M., Matsuki K., Murakami M., Kikkawa K., Fujishige K., Kotera J., Omori K., Morimoto H., Yamada K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5460–5465. doi 10.1016/j.bmcl.2014.10.008
 8. Липсон В.В., Десенко С.М., Широбокова М.Г., Бородина В.В. *ХГС*. **2003**, *39*, 1383–1387. [Lipson V.V., Desenko S.M., Shirobokova M.G., Borodina V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1213–1217.] doi 10.1002/chin.200420157
 9. Липсон В.В., Десенко С.М., Шишкина С.В., Широбокова М.Г., Шишкин О.В., Орлов В.Д. *ХГС*. **2003**, *39*, 1190–1196. [Lipson V.V., Desenko S.M., Shishkina S.V., Shirobokova M.G., Shishkin O.V., Orlov V.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1041–1047.] doi 10.1023/B:СОНС.0000003522.71893.77
 10. Липсон В.В., Орлов В.Д., Десенко С.М., Шишкина С.В., Шишкин О.В., Широбокова М.Г. *ХГС*. **2000**, *36*, 1190–1196. [Lipson V.V., Orlov V.D., Desenko S.M., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Shirobokova M.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1039–1043.] doi 10.1023/A:1002777714158
 11. Липсон В.В., Бородина В.В., Широбокова М.Г. *Укр. хим. журн.* **2005**, *71*, 95–99.
 12. Shaabani A., Rahmati A., Farhang E., Rezayan A.H. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 615–618. doi 10.1007/s00706-007-0641-2
 13. Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю. *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.* **2005**, *48*, 72–74.
 14. Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю. *Изв. РАН. Серия хим.* **2005**, *54*, 2805–2806. [Shikhaliev Kh.S., Kryl'skii D.V., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2903–2904.] doi 10.1007/s11172-006-0207-1
 15. Титова Ю.А., Филатова Е.С., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 871–878. [Titova Yu.A., Filatova E.S., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 775–781.] doi 10.1134/S0514749219060065
 16. Потапов А.Ю., Фалалеев А.В., Шихалиев Х.С., Шаталов Г.В. *Изв. РАН. Серия хим.* **2014**, *63*, 2198–2200. [Potapov A.Yu., Falaleev A.V., Shikhaliev Kh.S., Shatalov G.V. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2198–2200.] doi 10.1007/s11172-014-0720-6

Three-Component Condensations of 3-Amino-1,2,4-triazoles, Methyl 3-(2-Amino-Substituted-4-methylpyrimidin-5-yl)-3-oxopropionates and a Serie of C₁-Synthone Compounds as the Convenient Approach to Pyrimidin-5-yl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines

A. Yu. Potapov^{a, *}, V. A. Polikarchuk^a, B. V. Paponov^b, I. V. Ledenyova^a,
N. V. Stolpovskaya^a, D. V. Kryl'skii^c, and Kh. S. Shikhaliev^a

^a Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394006 Russia

*e-mail: pistonov@mail.ru

^b Belgorod National Research University, ul. Pobedy, 85, Belgorod, 308015 Russia

^c Research Institute of Applied Acoustics, ul. 9 Maya, 7A, Dubna, 141981 Russia

Received December 2, 2020; revised December 11, 2020; accepted December 14, 2020

A convenient synthetic approach to polysubstituted dihydro or heteroaromatic 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines derivatives containing at position 5 a 4-methylpyrimidine moiety substituted at position 2 with a cyclic amines and linked to the triazolopyrimidine bicycle through its position 5 was developed as a set of three-component condensations of 3-amino-1,2,4-triazoles, methyl ester of 3-(2-R-4-methylpyrimidin-5-yl)-3-oxopropionic acid and a series of C₁ synthons. A series of aromatic aldehydes, triethylorthoformate or DMFDMA were used as synthetic equivalents of C₁ synthons.

Keywords: triazolopyrimidine, 4-methylpyrimidine, 1,3-ketocarboxylic acid ester, synthon C₁, three-component condensation, molecular hybridization, regioselectivity

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ 1-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)ЭТАН-1,2-ДИАМИНА

© 2021 г. П. А. Манькова^{а, *}, А. Н. Резников^а, В. А. Ширяев^а, М. Р. Баймуратов^а,
В. Б. Рыбаков^б, Ю. Н. Климочкин^а

^а ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: manja1910@yandex.ru

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

Поступила в редакцию 21.11.2020 г.
После доработки 28.11.2020 г.
Принята к публикации 29.11.2020 г.

Восстановлением оксима 1-(адамantan-1-ил)-2-азидoэтан-1-ола LiAlH₄ получен рацемический 1-(адамantan-1-ил)этан-1,2-диамин и проведена его раскpисталлизация L-винной кислотой. Полученный с выходом 20% индивидуальный энантиомер дериватизирован в 4-(адамantan-1-ил)имидазолидин-2-тион, для которого установлена абсолютная конфигурация методом PCA и с помощью ВЭЖХ определен энантиомерный избыток, который составил 96%. На основе рацемического и хирального (1S)-1-(адамantan-1-ил)этан-1,2-диаминов синтезированы лиганды диаминового и дииминового строения, каталитическая активность комплексов которых с Ni(II), Cu(II) и Mn(II) изучена на модельных реакциях Михаэля, Анри и эпоксиdирования.

Ключевые слова: вицинальные диамины, адамantan, хиральность, лиганды

DOI: 10.31857/S0514749221020130

ВВЕДЕНИЕ

Нерацемические вицинальные диамины и их производные, а также комплексы таких лигандов с переходными металлами активно применяются как хиральные катализаторы в асимметрических синтезах. Хиральные органокатализаторы диаминового (I), диамиidного (II) и дисульфамидного (III) строения (рис. 1) способны энантиоселективно катализировать альдольную конденсацию, реакции Михаэля, Манниха, Дильса–Альдера, аллилирования и др. [1]. Стоит выделить симметричные хиральные катализаторы типа IV и V (рис. 1), способствующие энантиоселективному присоединению по Михаэлю, а также α-аминированию α-цианокетонoв [2–9]. Оптически активные саленовые комплексы (VI) (рис. 1) являются одними из самых универсальных асимметрических катализаторов и координируют широкий ряд переходных

металлов, таких как Ti, Zr, V, Mn, Fe, Cu, Co, Ni и др. [10–15]. Отмечена перспективность металл-органических координационных полимеров, синтезированных из хиральных лигандов саленового типа и проявляющих каталитическую активность в реакции эпоксиdирования [16]. Комплексы саленового строения (VII) оказались более гидролитически стабильными катализаторами, чем их саленовые аналоги (VI) (рис. 1). Также некоторые платиновые хелаты проявляют противораковую активность и низкую токсичность по сравнению с другими Pt-соединениями, применяющимися в противоопухолевой химиотерапии [17–20].

Хиральные 1,2-диамины используются в качестве оптически активных расщепляющих реагентов рацемических соединений [21, 22] и как вспомогательные сольватирующие агенты для определения энантиомерной чистоты хиральных кар-

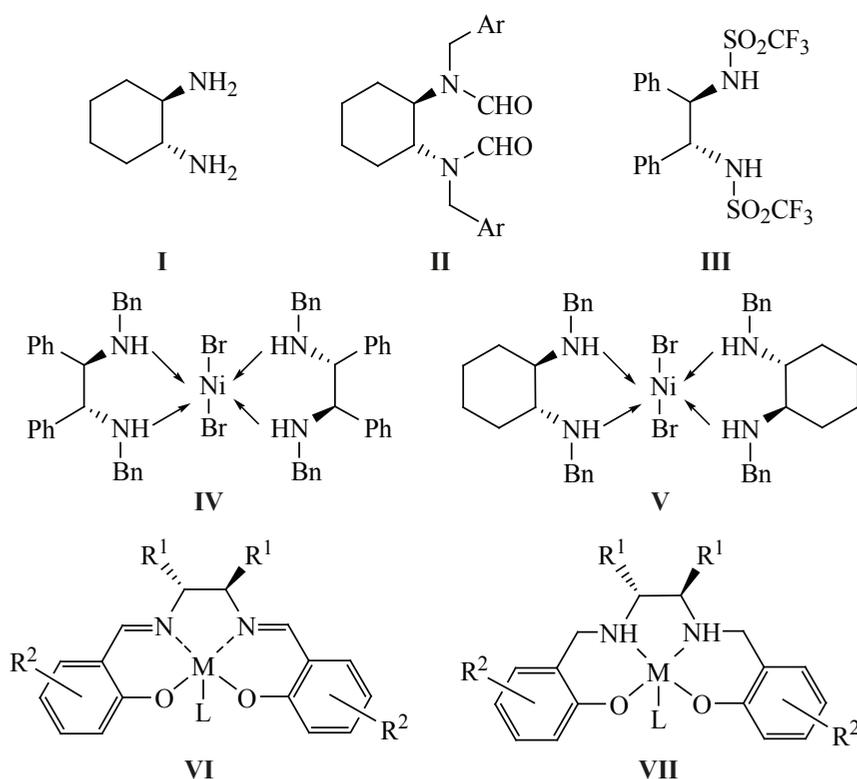


Рис. 1. Хиральные органокатализаторы и металлокомплексные катализаторы диаминового строения

боновых кислот с помощью ЯМР-спектроскопии [23]. Молекулы с вициально расположенными аминогруппами зарекомендовали себя как удобные исходные соединения в синтезе гетероциклических систем [24–26], а также подобные структурные фрагменты входят в состав некоторых биологически активных молекул [27].

Вициальные диамины адамантанового ряда нашли применение как предшественники в синтезе молекул с трипаноцидным и противовирусным действием [28, 29], также описаны способы получения некоторых из каркасных 1,2-диаминов [28–32].

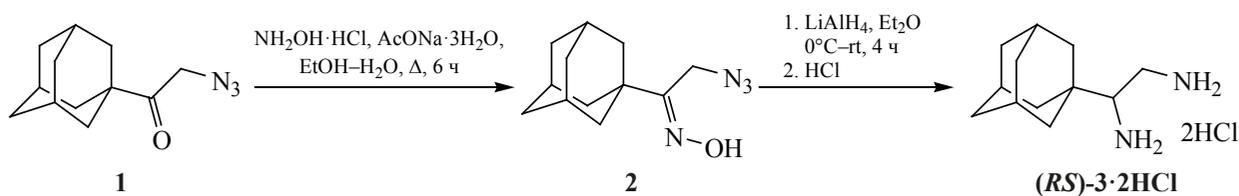
На данный момент существуют подходы к получению разнообразных вициальных диаминов [10, 33], однако данные методы применимы лишь для конкретных субстратов, а получение прекурсоров вициальных диаминов зачастую требует сложных условий и мало доступных реагентов, в связи с этим растет необходимость поиска новых и эффективных методов синтеза вициальных диаминов каркасного строения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Органические комплексы, имеющие в своей структуре каркасные фрагменты, демонстрируют высокую каталитическую активность в асимметрических реакциях [34–36], что делает перспективным изучение вициальных диаминов с алициклическим фрагментом, таким как адамантан, в качестве исходных соединений для синтеза лигандов. Объектом исследования выбран 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамин (**4**). Нами предложен новый подход к синтезу диамина **4** из 1-(адамантан-1-ил)-2-азидоэтан-1-она (**1**) [37] (схема 1). На первой стадии получен азидоксим **2** реакцией азидокетона **1** с гидросиламином, далее проводили восстановление алюмогидридом лития в среде абсолютного диэтилового эфира. 1-(Адамантан-1-ил)-этан-1,2-диамин дигидрохлорид [(*RS*)-**3**·2HCl] получен в виде рацемической смеси с суммарным выходом 53% за две стадии. Для дальнейших превращений диамин (*RS*)-**3**·2HCl переводили в свободное основание **3**.

Для разделения (*RS*)-**3** на энантиомеры применяли метод раскristаллизации. В качестве рас-

Схема 1

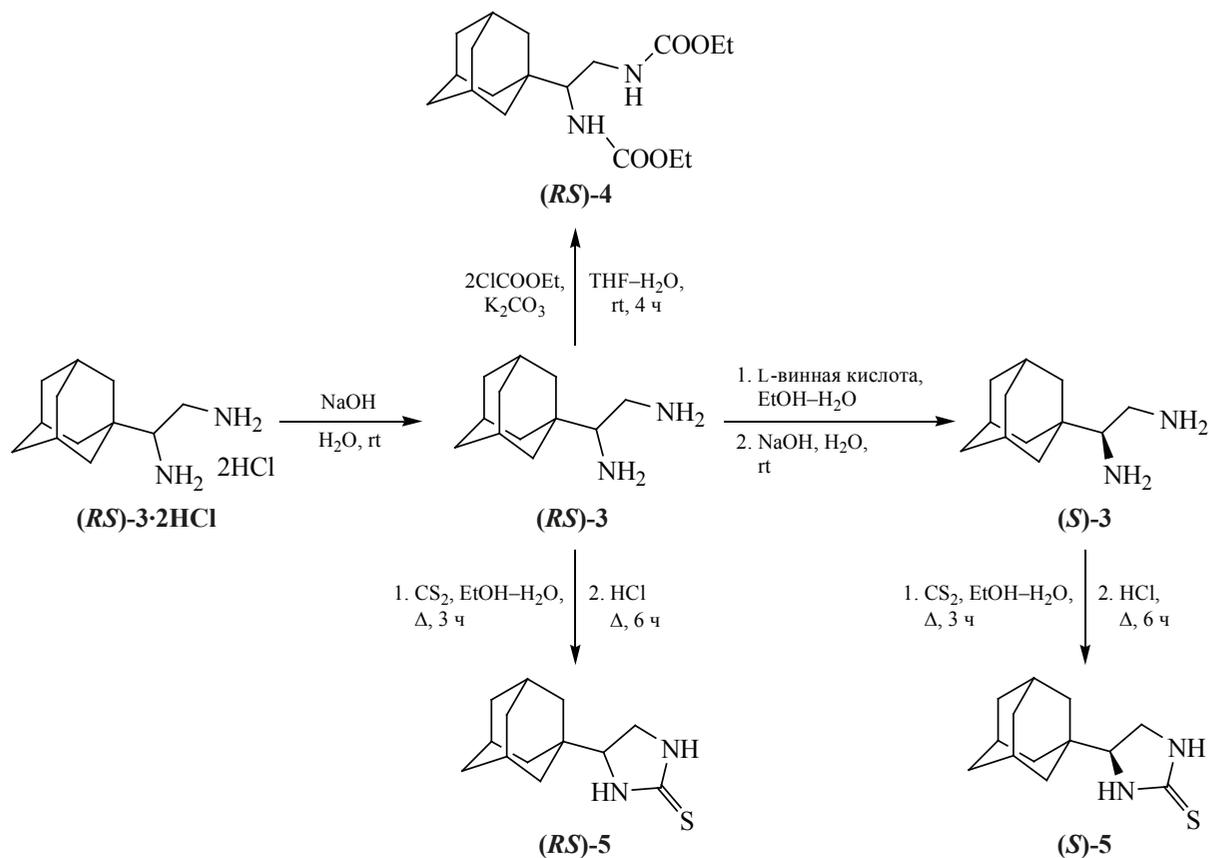


щепляющего реагента использовались L-винная, (2*R*,3*R*)-дibenзоилвинная и D-камфорсульфоная кислоты, однако успешный результат был получен лишь с помощью L-винной кислоты путем трех последовательных кристаллизаций тартратной соли диамина в смеси вода–этанол [38]. Выход энантиомерно обогащенного диамина (**(S)**-3 составил 20% (схема 2).

Энантиомерная чистота нерацемических диаминов определяется с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, при этом часто используют предварительную дериватизацию. Описано применение *m*-метилбензоилхлорида и ацетилаcetона для дериватизации циклогексан-, этан- и пропан-1,2-ди-

аминов [39, 40]. При модификации диамина (**(RS)**-3 этилхлорформиатом получен дикарбамат (**(RS)**-4 (схема 2), для которого не удалось подобрать условий разделения энантиомеров методом ВЭЖХ. В связи с этим была проведена дериватизация диамина (**(RS)**-3 сероуглеродом с получением имидазолидин-2-тиона (**(RS)**-5), имеющего конформационно жесткий гетероциклический фрагмент, что позволило осуществить разделение (рис. 2). Методом ВЭЖХ установлен энантиомерный избыток 4-(адамantan-1-ил)имидазолидин-2-тиона [(**(S)**-5)] равный 96% (рис. 3). Благодаря явлению аномального рассеяния рентгеновских лучей, которое проявляется в присутствии «тяжелого»

Схема 2



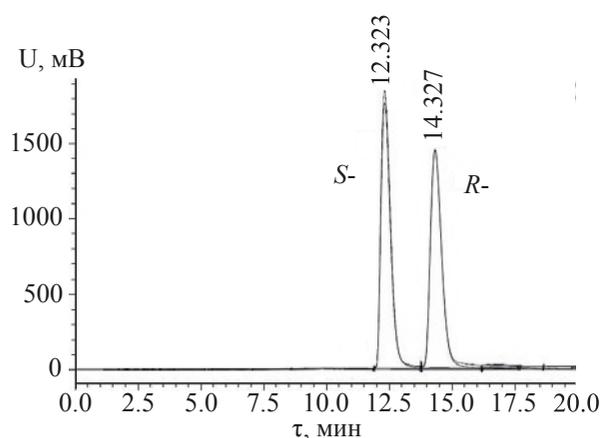


Рис. 2. Хроматограмма 4-(адамантан-1-ил)имидазолидин-2-тиона [(*RS*)-5]

атома серы в молекуле (*S*)-5, удалось однозначно установить его абсолютную (*4S*)-конфигурацию {параметр Флэка $\chi = 0.00(2)$ [41]} (рис. 4).

В ходе работы синтезированы потенциальные лиганды для асимметрического синтеза (схема 3). *N,N'*-Дизамещенные имины (*RS*)-6 и (*S*)-6 получены в ходе взаимодействия диаминов (*RS*)-3 и (*S*)-3 с бензальдегидом. Восстановление связей C=N диимина (*RS*)-6 проводили боргидридом натрия. 1-(Адамантан-1-ил)-*N,N'*-дибензилэтан-1,2-диамин дигидрохлорид ($7 \cdot 2\text{HCl}$) переводили в свободное основание (*RS*)-7.

Взаимодействием 3,5-ди(*трет*-бутил)салицилового альдегида и рацемического диамина

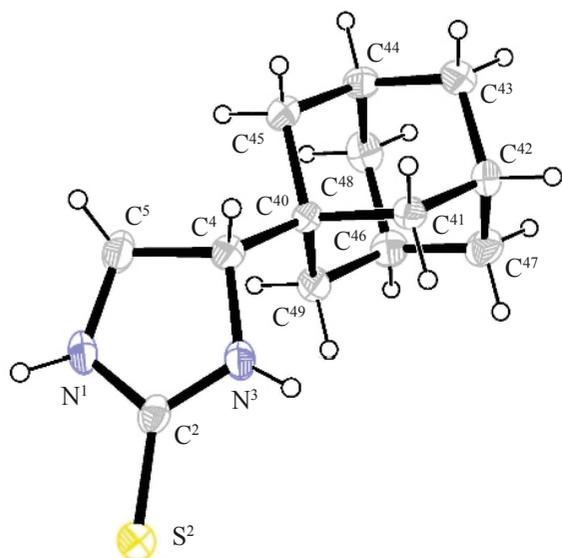


Рис. 4. Молекулярная структура (*S*)-5 (CCDC 1969827) [42]

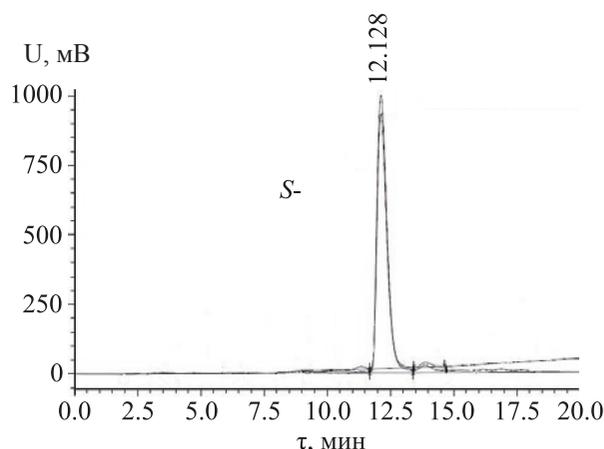


Рис. 3. Хроматограмма (*4S*)-4-(адамантан-1-ил)имидазолидин-2-тиона [(*S*)-5]

(*S*)-3 синтезирован диимин саленового типа (*S*)-9 (схема 4).

Комплекс 8, полученный взаимодействием безводного бромиды никеля(II) с диамином (*RS*)-3, интересен как катализатор в реакции Михаэля [2–8], однако при проведении модельной реакции диэтилмалоната с β -нитростиролом в присутствии 2 мол % комплекса не обнаружено продукта присоединения по Михаэлю как при комнатной температуре, так и при нагревании (50°C).

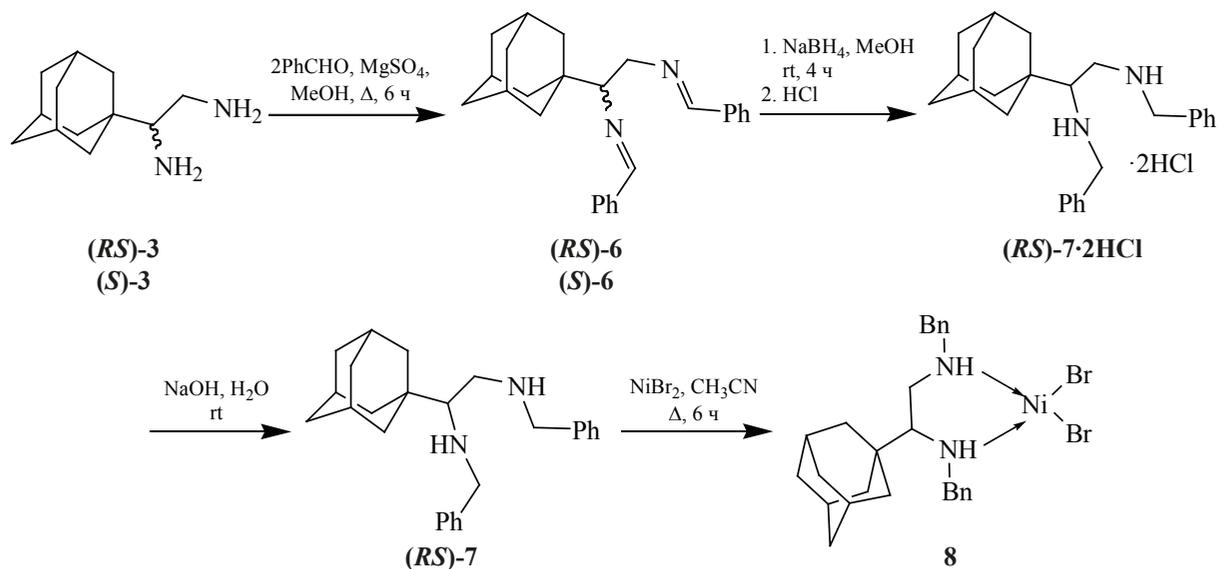
Каталитическая активность комплексов (*S*)-3 и (*S*)-6 с Cu(II) была исследована в реакции Анри, для которой используются катализаторы подобного типа [43–45]. Из бензальдегида (11) и нитрометана (12) в присутствии 5 мол % гидрата ацетата меди(II) и лигандов (*S*)-3 или (*S*)-6 получен 2-нитро-1-фенилэтанол-1 (13) с выходом 45 и 38% соответственно, однако без какого-либо энантиомерного обогащения (схема 5).

Комплекс 10 получен последовательным взаимодействием лиганда (*S*)-9 с тетрагидратом ацетата марганца(II) и хлоридом лития (схема 4). Катализаторы такого типа применяются в реакциях эпоксирирования алкенов [46–49]. Реакция окисления стирола (14) в условиях катализа комплексом марганца 10 (2 мол %) протекает с образованием только рацемического эпоксида 15 с выходом 35% (схема 6).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на ИК спектрометре Shimadzu IR Affinity-1. Спектры ЯМР ^1H

Схема 3



и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX 400 (400 и 100 МГц соответственно). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе

EuroVector EA-3000. Угол вращения измеряли на приборе Rudolph Research Analytical (Autopol V Plus Automatic Polarimeter) на длине волны 589 нм в кювете длиной 10 см при температуре 25°C. Эnantимерный состав определен методом ВЭЖХ

Схема 4

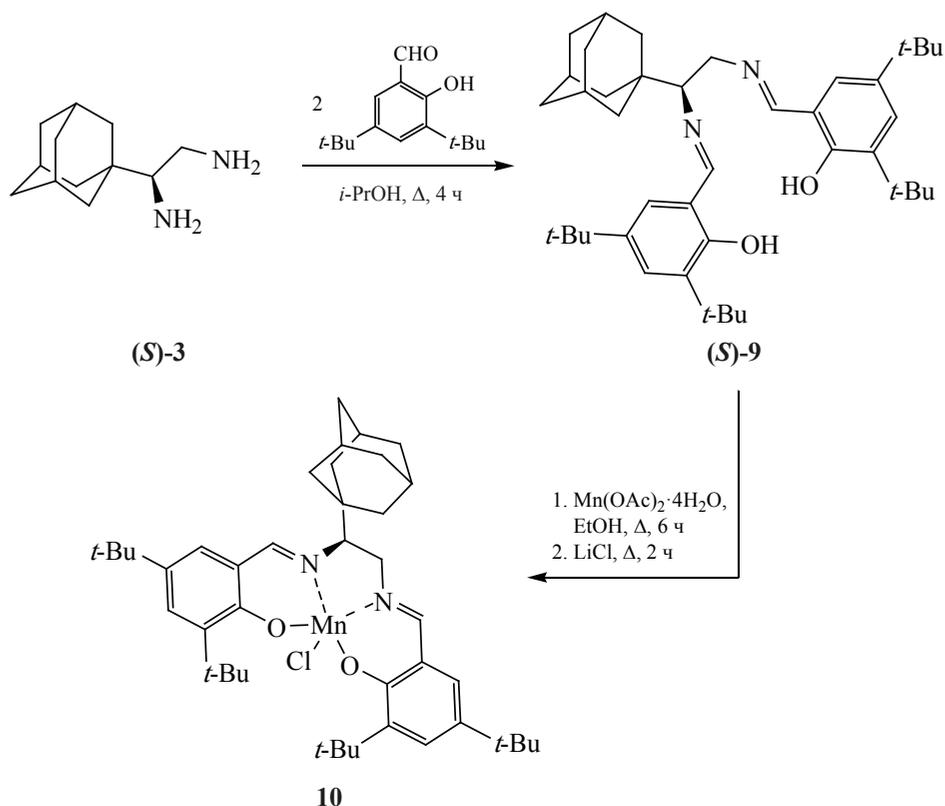


Схема 5

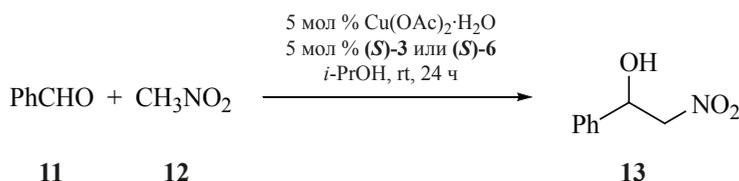
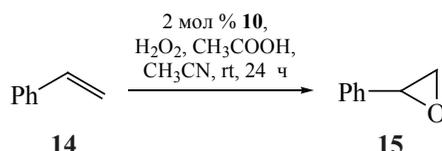


Схема 6



на Shimadzu Prominence с использованием колонки Chiralpak AD-3R в условиях ацетонитрил–вода, 30:70 (0–10 мин), ацетонитрил (10–20 мин); скорость потока 0.2 мл/мин. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре STOE STADI VARI PILATUS-100K.

1-(Адамантан-1-ил)-2-азидоэтан-1-он (1) получен из 1-(адамантан-1-ил)-2-бромэтан-1-она [50] реакцией с азидом натрия [37].

1-(Адамантан-1-ил)-2-азидоэтан-1-он оксим (2). Раствор 5.07 г (73 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и 9.92 г (73 ммоль) NaOAc·3H₂O в 30 мл воды прибавляли при перемешивании к раствору 14.60 г (66 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-2-азидоэтан-1-она (1) в 50 мл этанола. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 6 ч, охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из бензола. Выход 11.69 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 136–137°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3228, 2900, 2848, 2088, 1645, 1454, 1247, 939, 931. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.65–1.76 м (12H, 12CH_{Ad}), 2.04 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.98 с (2H, CH₂N₃), 9.38 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 27.9 (3CH_{Ad}), 36.5 (3CH_{2Ad}), 38.7 (C_{Ad}), 39.0 (3CH_{2Ad}), 41.3 (CH₂), 161.3 (C=N). Найдено, %: C 61.45; H 7.80; N 23.87. C₁₂H₁₈N₄O. Вычислено, %: C 61.52; H 7.74; N 23.91.

(RS)-1-(Адамантан-1-ил)этан-1,2-диамин дигидрохлорид [(RS)-3·2HCl]. Раствор 1 г (4.26 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-2-азидоэтан-1-оноксида (2) в 15 мл сухого диэтилового эфира прибавляли при перемешивании к охлажденной до 5°C суспензии 0.65 г (17 ммоль) алюмогидри-

да лития в 50 мл эфира. По окончании прикапывания реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, снова охлаждали до 5°C и последовательно прикапывали 0.65 мл воды, 0.65 мл 15%-го раствора гидроксида натрия и 1.95 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3×10 мл), фильтрат упаривали. Полученный маслянистый остаток растворяли в минимальном количестве метанола, добавляли 0.3 мл конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали. После добавления к маточному раствору диэтилового эфира выпадает очередная порция продукта. Выход 0.75 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 297°C с разл. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2900, 2846, 1614, 1519, 1492, 1026, 1004. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 1.44–1.47 м (3H, 3CH_{Ad}), 1.53–1.66 м (9H, 9CH_{Ad}), 1.91 с (3H, 3CH_{Ad}), 2.86–2.92 м (1H, CHCH₂NH₂), 3.01 д (1H, CH₂NH₂·HCl, ³J 8.9 Гц), 3.22 д (1H, CH₂NH₂·HCl, ²J 13.9 Гц), 8.60 уш.с (6H, 2NH₂·HCl). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ, м.д.: 27.8 (3CH_{Ad}), 36.5 (C_{Ad}), 36.3 (3CH_{2Ad}), 37.3 (3CH_{2Ad}), 38.4 (CH₂), 58.6 (CH). Найдено, %: C 54.00; H 8.99; N 10.53. C₁₂H₂₄Cl₂N₂. Вычислено, %: C 53.93; H 9.05; N 10.48.

(RS)-1-(Адамантан-1-ил)этан-1,2-диамин [(RS)-3]. К раствору 1.30 г (4.87 ммоль) дигидрохлорида 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(RS)-3·2HCl] в 15 мл воды при перемешивании добавляли 0.39 г (9.73 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, упаривали. Выход 0.85 г (90%), бесцветное масло.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3250, 2897, 2845, 1589, 1446, 812.

(1S)-1-(Адамантан-1-ил)этан-1,2-диамин [(S)-3]. В 20 мл воды суспензировали 1.00 г (5.10 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(RS)-3], при перемешивании добавляли раствор 1.57 г (10.20 ммоль) L-винной кислоты в 5 мл воды и перемешивали 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и прикапывали при перемешивании 7 мл этанола до выпадения кристаллов. Осадок отфильтровывали, растворяли в минимальном количестве горячей воды, отфильтровывали, охлаждали до комнатной температуры, добавляли этанола в 2 раза больше, чем воды, оставляли на 24 ч при 5°C, выпавший осадок отфильтровывали и проводили пересадку еще 2 раза до постоянного угла оптического вращения $\{[\alpha]_D^{25} + 25.2^\circ (c 1.0, \text{H}_2\text{O})\}$. Соль диамина 0.45 г (1.31 ммоль) с L-винной кислотой растворяли в 20 мл воды и при перемешивании добавляли 0.21 г (5.24 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , упаривали. Выход относительно рацемического диамина 0.2 г (20%), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{25} + 11.0^\circ (c 1.0, \text{CHCl}_3)$. Полученный (S)-3 растворяли в минимальном количестве метанола, добавляли 0.1 мл конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.22 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 284°C с разл., $[\alpha]_D^{25} + 13.5^\circ (c 0.2, \text{H}_2\text{O})$.

(RS)-Диэтил (1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-дил)дикарбамат (4). К раствору 0.19 г (0.98 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(RS)-3] и 0.54 г (3.9 ммоль) карбоната калия в 11 мл ТГФ и 1.8 мл воды при перемешивании добавляли 0.19 мл (0.21 г, 1.96 ммоль) этилхлорформиата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, упаривали ТГФ, к остатку добавляли 30 мл воды, экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , упаривали. Выход 0.27 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315, 2900, 2846, 1691, 1533, 1442, 1257, 1240, 1082, 1056. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.23 м (6H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.50–1.70 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.97 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.15–3.18 м (1H, CHNH), 3.33–3.36 м (2H, CH_2NH), 4.05–4.10

м (4H, $2\text{CH}_2\text{O}$), 4.65–4.67 м (1H, NH), 4.88–4.92 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.6 (CH_3CH_2), 14.7 (CH_3CH_2), 28.2 (3CH_{Ad}), 35.8 (C_{Ad}), 36.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 38.6 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 40.7 (CH_2NH), 60.3 (CHNH), 60.9 (CH_2O), 61.0 (CH_2O), 157.4 ($\text{C}=\text{O}$), 157.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 63.81; H 8.99; N 8.24. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.88; H 8.93; N 8.28.

(RS)-4-(Адамантан-1-ил)имидазолидин-2-тион (5). К раствору 0.28 г (1.44 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(RS)-3] в смеси 8 мл этанола и 2 мл воды добавляли 0.087 мл (0.11 г, 1.59 ммоль) сероуглерода. Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч, добавляли 3 капли конц. соляной кислоты и кипятили еще 6 ч. Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.28 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 260°C с разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290, 3167, 2897, 2846, 1537, 1506, 1487, 1446, 1213, 1186. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.26–1.29 м (3H, 3CH_{Ad}), 1.44–1.47 м (3H, 3CH_{Ad}), 1.53–1.63 м (6H, 6CH_{Ad}), 1.89 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.34–3.36 м (3H, CH_2 и CH), 7.84 с (1H, NH), 8.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 27.9 (3CH_{Ad}), 35.4 (C_{Ad}), 37.0 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 37.5 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 44.2 (CH_2), 66.2 (CH), 182.9 ($\text{C}=\text{S}$). Найдено, %: C 66.11; H 8.57; N 11.82 S 13.50. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 66.06; H 8.53; N 11.85, S 13.56.

(4S)-4-(Адамантан-1-ил)имидазолидин-2-тион [(S)-5] получен по аналогичной методике из 0.02 г (1S)-1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(S)-3] с выходом 0.018 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 254°C с разл., ee 96%, $[\alpha]_D^{25} - 22.5^\circ (c 0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$. Анализ ВЭЖХ: t_r 12.323 мин [(S)-5, 98%], 14.327 мин [(R)-5, 2%].

РСА соединения (S)-5. Кристаллы выращены из этанола путем медленного испарения растворителя при комнатной температуре. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$, M 236.37, кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1$, a 6.7571(4), b 8.4301(4), c 11.2418(7) Å, β 104.615(5)°; V 619.65(6) Å³, $d_{\text{расч}}$ 1.267 мг/см³, Z 2, $F(000)$ 256, l 1.5418 Å, m 2.097 мм⁻¹, всего отражений/независимых отражений 1939/1186, T 295(2) К, θ 4.064–70.509°, R_1 0.0300, ωR_2 0.0397 для $[I > 2\sigma(I)]$, R_1 0.0590, ωR_2 0.0443 для всех данных, параметр Флека $\chi = 0.00(2)$.

(RS)-1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-добензилиденэтан-1,2-диамин [(RS)-6]. К раствору 0.2 г (1.03 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(RS)-3] в 15 мл метанола добавляли при перемешивании 0.25 г (2.06 ммоль) сульфата магния и 0.21 мл (0.22 г, 2.06 ммоль) бензальдегида, нагревали при кипении и перемешивании 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали, к остатку добавляли 20 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×5 мл), органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.28 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 119–120°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2899, 2845, 1641, 1450, 759, 690. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.53–1.72 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.94 с (3H, 3CH_{Ad}), 2.94 д (1H, CH₂, ²J 11.2 Гц), 3.42–3.47 м (1H, CH), 4.10 д (1H, CH₂, ²J 11.2 Гц), 7.31–7.34 м (6H_{аром}), 7.54–7.59 м (4H_{аром}), 8.00 с (1H, N=CH), 8.11 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 28.5 (3CH_{Ad}), 35.9 (C_{Ad}), 37.3 (3CH_{2Ad}), 39.6 (3CH_{2Ad}), 60.1 (CH₂), 80.4 (CH), 128.1 (2CH_{аром}), 128.2 (2CH_{аром}), 129.0 (4CH_{аром}), 130.8 (CH_{аром}), 130.9 (CH_{аром}), 136.6 (2C_{аром}), 161.0 (N=CH), 162.5 (N=CH). Найдено, %: C 84.23; H 8.20; N 7.57. C₂₆H₃₀N₂. Вычислено, %: C 84.28; H 8.16; N 7.56.

(1S)-1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-добензилиденэтан-1,2-диамин [(S)-6] получен по аналогичной методике из 0.1 г (1S)-1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(S)-3] с выходом 0.1 г (69%), бесцветные кристаллы, т.пл. 125–126°C, $[\alpha]_D^{25} +119.0^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃).

(RS)-1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-добензилэтан-1,2-диамин дигидрохлорид [(RS)-7·2HCl]. К раствору 0.27 г (0.70 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-N,N'-добензилиденэтан-1,2-диамина [(RS)-6] в 15 мл метанола при перемешивании порционно добавляли 0.28 г (7.30 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, растворитель упаривали, к остатку добавляли 20 мл воды, экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл), сушили над Na₂SO₄, упаривали. Остаток растворяли в минимальном количестве метанола, добавляли 0.1 мл конц. HCl, выпавшие кристаллы отфильтровывали, растворяли в минимальном количестве метанола, до-

бавляли диэтиловый эфир, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.14 г (43%), бесцветные кристаллы, т.пл. 190°C с разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2900, 2848, 1593, 1444, 748, 694. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.44–1.71 м (12H, 12CH_{Ad}), 1.88 с (3H, 3CH_{Ad}), 3.12–3.18 м (1H, CH), 3.33–3.42 м (1H, CH), 4.20–4.27 м (4H, 2CH₂), 4.42–4.49 м (1H, CH), 7.37–7.40 м (6H_{аром}), 7.62–7.74 м (4H_{аром}). 8.48–8.67 м (1H, NH·HCl), 9.86–10.18 м (3H, NH·2HCl). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 27.8 (3CH_{Ad}), 35.2 (C_{Ad}), 36.0 (3CH_{2Ad}), 36.7 (3CH_{2Ad}), 51.6 (2CH₂), 57.1 (CH₂), 63.9 (CH), 128.9 (2CH_{аром}), 129.1 (2CH_{аром}), 129.6 (CH_{аром}), 129.7 (CH_{аром}), 130.6 (CH_{аром}), 131.0 (2CH_{аром}), 131.8 (CH_{аром}), 131.6 (C_{аром}), 132.1 (C_{аром}). Найдено, %: C 69.86; H 8.19; N 6.22. C₂₆H₃₆Cl₂N₂. Вычислено, %: C 69.79; H 8.11; N 6.26.

(RS)-1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-добензилэтан-1,2-диамин [(RS)-7]. К раствору 0.1 г (0.27 ммоль) дигидрохлорида (1S)-1-(адамантан-1-ил)-N,N'-добензилэтан-1,2-диамина [(RS)-7·2HCl] в 10 мл воды при перемешивании добавляли 0.02 г (0.54 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, экстрагировали хлористым метиленом (3×3 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, упаривали. Выход 0.07 г (88%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3061, 3028, 2899, 2845, 1494, 1452, 750, 696, 480, 416, 410.

[(RS)-1-(Адамантан-1-ил)-N,N'-добензилэтан-1,2-диамин](дибромоникель (8)). К раствору 0.07 г (0.19 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-N,N'-добензилэтан-1,2-диамина [(RS)-7] в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.02 г (0.09 ммоль) безводного бромида никеля и кипятили 6 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали. Выход 0.04 г (22%), светло-фиолетовые кристаллы, т.пл. 305°C с разл. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380, 3245, 3055, 2895, 2846, 1560, 1446, 1008, 931, 910, 740, 696, 634, 480, 416. Найдено, %: C 52.60; H 5.85; N 4.68. C₂₆H₃₄Br₂N₂Ni. Вычислено, %: C 52.66; H 5.78; N 4.72.

[(1S)-1-(Адамантан-1-ил)этан-1,2-диил]бис(азанилиден)бис(метанилиден)бис(2,4-дипрот-бутилфенол) [(S)-9]. К раствору 0.05 г (0.26 ммоль) (1S)-1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диамина [(S)-3] в 5 мл изопропанола добавляли при

перемешивании 0.12 г (0.52 ммоль) 3,5-ди(*трет*-бутил)салицилового альдегида, нагревали при кипении 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.07 г (70%), желтые кристаллы, т.пл. 188–190°C, $[\alpha]_D^{25} +204.8^\circ$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400, 2951, 2904, 2846, 1649, 1438, 1359, 1172, 877, 773. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.23 с (9H, 3CH₃), 1.24 с (9H, 3CH₃), 1.38 с (9H, 3CH₃), 1.43 с (9H, 3CH₃), 1.63–1.75 м (12H, 12CH_{Ad}), 2.03 с (3H, 3CH_{Ad}), 2.97–3.00 м (1H, CH₂), 3.55–3.61 м (1H, CH), 4.13–4.16 м (1H, CH₂), 6.96 д (1H_{аром}, ⁴J 2.0 Гц), 7.01 д (1H_{аром}, ⁴J 2.4 Гц), 7.30 д (1H_{аром}, ⁴J 2.8 Гц), 7.32 д (1H_{аром}, ⁴J 2.8 Гц), 8.19 с (1H, N=CH), 8.25 с (1H, N=CH), 13.71 с (2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 28.5 (3CH_{Ad}), 29.4 (3CH₃), 29.5 (3CH₃), 31.5 (6CH₃), 34.1 (2C), 35.0 (2C), 35.7 (C_{Ad}), 37.1 (3CH_{2Ad}), 39.6 (3CH_{2Ad}), 58.8 (CH₂), 80.2 (CH), 117.8 (C_{аром}), 117.9 (C_{аром}), 125.9 (CH_{аром}), 126.3 (CH_{аром}), 126.8 (2CH_{аром}), 136.3 (C_{аром}), 136.5 (C_{аром}), 139.8 (2C_{аром}), 158.1 (2C_{аром}-OH), 166.6 (N=CH), 167.4 (N=CH). Найдено, %: С 80.53; Н 9.92; N 4.48. C₄₂H₆₂N₂O₂. Вычислено, %: С 80.46; Н 9.97; N 4.47.

[(1*S*)-1-(Адамантан-1-ил)этан-1,2-диил]бис(азанилиден)бис(метанилиден)бис(2,4-ди-*трет*-бутилфенят)(хлор)марганца (10). К раствору 0.04 г (0.10 ммоль) [(1*S*)-1-(адамантан-1-ил)этан-1,2-диил]бис(азанилиден)бис(метанилиден)бис(2,4-ди-*трет*-бутилфенола) [(*S*)-9] в 5 мл этанола добавляли 0.13 г (0.51 ммоль) Mn(OAc)₂·4H₂O, смесь перемешивали и нагревали при кипении 6 ч, добавляли 0.021 г (0.51 ммоль) LiCl и нагревали при кипении еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.03 г (60%), коричневые кристаллы, т.пл. 210°C с разл., $[\alpha]_D^{25} -1106^\circ$ (*c* 0.05, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400, 2948, 2906, 2852, 1619, 1596, 1531, 1461, 1249, 1176, 840. Найдено, %: С 70.44; Н 8.51; N 3.96. C₄₂H₆₀ClMnN₂O₂. Вычислено, %: С 70.52; Н 8.45; N 3.92.

Методики модельных реакций. *Реакция Михаэля.* К раствору 0.11 г (0.73 ммоль) β-нитростирола и 0.11 г (0.1 мл, 0.66 ммоль) диэтилмалоната в 1 мл хлороформа добавляли 2 мол % комплекса никеля **8**. Реакционную смесь перемешива-

ли 48 ч при комнатной температуре и 50°C, растворитель упаривали. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюент – хлороформ. В реакционной смеси присутствовали лишь исходные вещества.

Реакция Анри. Раствор 9.4 мг (4.72×10⁻⁵ моль) Cu(OAc)₂·H₂O и 4.72×10⁻⁵ моль соответствующего лиганда в 2 мл изопропанола выдерживали 30 мин, добавляли 0.29 г (0.25 мл, 4.7 ммоль) нитрометана (**12**), 6.1 мг (4.72×10⁻⁵ моль) этилдиизопропиламина, 0.1 г (0.1 мл, 0.94 ммоль) бензальдегида (**11**). Реакционную смесь выдерживали 18 ч, растворитель упаривали. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 9:1. Лиганд (*S*)-**3** использовали в количестве 17.5 мг, выход 2-нитро-1-фенилэтанол-1 (**13**) 0.07 г (45%), бесцветное масло. Лиганд (*S*)-**6** использовали в количестве 9.2 мг, выход 2-нитро-1-фенилэтанол-1 (**13**) 0.06 г (38%), бесцветное масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3032, 1695, 1546, 1494, 1454, 1417, 1377, 761, 698 [лит. (51)].

Эпоксидирование. К раствору 0.06 г (0.1 мл, 0.87 ммоль) стирола (**14**) и 4.2 мг (8.7×10⁻⁶ моль) комплекса **10** в 3 мл ацетонитрила добавляли 0.73 г (0.7 мл, 12.2 ммоль) уксусной кислоты и 0.04 г (0.2 мл, 1.0 ммоль) 33%-ной перекиси водорода. Через 24 ч к реакционной смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ до pH 7, экстрагировали хлористым метиленом (3×3 мл), сушили над Na₂SO₄, упаривали. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюент – петролейный эфир–хлористый метилен, 2:1, R_f 0.25 [лит. (52)]. Выход 2-фенилоксирана (**15**) 0.04 г (35%).

ВЫВОДЫ

В работе предложен новый подход к синтезу рацемического и хирального 1-(адамантан-1-ил)-этан-1,2-диаминов [(*RS*)-**3** и (*S*)-**3**]. Предложен новый способ дериватизации для ВЭЖХ вицинальных диаминов реакцией с сероуглеродом. Полученные лиганды диаминового и саленового типа введены в модельные реакции Михаэля, Анри и эпоксидирования, однако в результате наблюдалось образование рацемических продуктов **13** и **15**. Вероятно, это связаны с отсутствием заместителя при метиленовом атоме углерода в исследуемых лигандах, что снижает конформационную жесткость образующихся хелатных комплексов.

Стоит также отметить, что объемный адамантический заместитель, входящий в состав диаминовых лигандов, не препятствовал катализу в реакциях Андри и эпоксидирования, в связи с этим необходимы исследования других хиральных диаминов, содержащих адамантический заместитель.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования (дифрактометра STOE STADI VARI PILATUS-100K), приобретенного по программе развития МГУ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-31-70001 (синтез производных вицинальных диаминов) и РНФ № 18-13-00447 (синтез комплексов металлов и их каталитических свойств). Структурные исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zlotin S.G., Kochetkov S.V. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 1077–1099. doi 10.1070/RCR4562
- Evans D.A., Seidel D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958–9959. doi 10.1021/ja052935r
- Evans D.A., Mito S., Seidel D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583–11592. doi 10.1021/ja0735913
- Huang S., Scherer K., Ni B. *Catal. Commun.* **2017**, *102*, 67–70. doi 10.1016/j.catcom.2017.08.024
- Reznikov A.N., Sibiryakova A.E., Baimuratov M.R., Golovin E.V., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1289–1297. doi 10.3762/bjoc.15.127
- Reznikov A.N., Kapranov L.E., Ivankina V.V., Sibiryakova A.E., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N. *Helv. Chim. Acta.* **2018**, *101*, e1800170. doi 10.1002/hlca.201800170
- Reznikov A.N., Klimochkin Y.N. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 1555–1558. [Reznikov A.N., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1526–1529.] doi 10.1134/S1070428012120056
- Сибирякова А.Э., Резников А.Н., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 167–170. [Sibiryakova A.E., Reznikov A.N., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 153–156.] doi 10.1134/S1070428017020014
- Kim D.Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 2036–2038. doi 10.5012/bkcs.2008.29.10.2036
- González-Sabín J., Rebolledo F., Gotor V. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1916–1925. doi 10.1039/B818679K
- Shaw S., White J.D. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 9381–9426. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00074
- Canali L., Sherrington D.C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85–93. doi 10.1039/A806483K
- Venkataramanan N.S., Kuppuraj G., Rajagopal S. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1249–1268. doi 10.1016/j.ccr.2005.01.023
- Cozzi P.G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410–421. doi 10.1039/B307853C
- Baleizao C., Garcia H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987–4043. doi 10.1021/cr050973n
- Song F., Wang C., Falkowski J.M., Ma L., Lin W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15390–15398. doi 10.1021/ja1069773
- Atwood D.A. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *165*, 267–296. doi 10.1016/S0010-8545(97)90159-4
- Pessoa J.C., Correia I. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *388*, 227–247. doi 10.1016/j.ccr.2019.02.035
- Ganot N., Briaitbard O., Gammal A., Tam J., Hochman J., Tshuva E.Y. *ChemMedChem.* **2018**, *13*, 2290–2296. doi 10.1002/cmdc.201800551
- Bakhonsky V.V., Pashenko A.A., Becker J., Hausmann H., De Groot H.J., Overkleeft H.S., Fokin A.A., Schreiner P.R. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 14009–14016. doi 10.1039/D0DT02391D
- Kawashima M., Hirata R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2002–2005. doi 10.1246/bcsj.66.2002
- Alexakis A., Mangeney P., Lensen N., Tranchier J.P., Gosmini R., Raussou S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 531–534. doi 10.1351/pac199668030531
- Fulwood R., Parker D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1994**, *1*, 57–64. doi 10.1039/P29940000057
- Weinhardt K., Beard C.C., Dvorak C., Marx M., Patterson J., Roszkowski A., Schuler M., Unger S.H., Wagner P.J., Wallach M.B. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 616–627. doi 10.1021/jm00371a011
- Katritzky A.R., He H.Y., Verma A.K. *Tetrahedron Asymmetry.* **2002**, *13*, 933–938. doi 10.1016/S0957-4166(02)00220-3

26. Petasis N.A., Patel Z.D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607–9611. doi 10.1016/S0040-4039(00)01717-2
27. Michalson E.T., Szmuszkovicz J. *Progress in Drug Research*. Ed. E. Jucker. Basel: Birkhäuser Basel. **1989**, *33*, 135–149. doi 10.1007/978-3-0348-9146-2_6
28. Papanastasiou I., Tsotinis A., Foscolos G.B., Prathalingam S.R., Kelly J.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1401–1406. doi 10.1002/jhet.5570450524
29. Tataridis D., Fytas G., Kolocouris A., Fytas C., Kolocouris N., Foscolos G.B., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 692–696. doi 10.1016/j.bmcl.2006.10.092
30. Stetter H., Löhr V., Simos A. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *1977*, 999–1004. doi 10.1002/jlac.197719770613
31. Alaa A.M., El Bialy S.A.A., Goda F.E., Kunieda T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8073–8077. doi 10.1016/j.tetlet.2004.08.164
32. Fokin A.A., Pashenko A.E., Bakhonsky V.V., Zhuk T.S., Chernish L.V., Gunchenko P.A., Kushko A.O., Becker J., Wende R.C., Schreiner P.R. *Synthesis*. **2017**, *49*, 2003–2008. doi 10.1055/s-0036-1588694
33. Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19981016)37:19<2580::AID-ANIE2580>3.0.CO;2-L
34. Agnew-Francis K.A., Williams C.M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 675–700. doi 10.1002/adsc.201500949
35. Iwamoto H., Imamoto T., Ito H. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–10. doi 10.1038/s41467-018-04693-9
36. Mino T., Nishikawa K., Asano M., Shima Y., Ebisawa T., Yoshida Y., Sakamoto M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7509–7519. doi 10.1039/C6OB01354F
37. Sternbach L.H., Ning R.Y. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1251–1252. doi 10.1021/jm00300a071
38. Hawkins C.J., Peachey R.M. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 33–48. doi 10.1071/CH9760033
39. Walsh P.J., Smith D.K., Castello C. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1459–1462. doi 10.1021/ed075p1459
40. Asan A., Isildak I. *Microchim. Acta.* **1999**, *132*, 13–16. doi 10.1007/s006040050036
41. Flack H.D. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **1983**, *39*, 876–881. doi 10.1107/S0108767383001762
42. Mankova P.A., Klimochkin Y.N., Rybakov V.B. CCDC 1969827: Experimental Crystal Structure Determination, 2019. doi 10.5517/ccdc.csd.cc243rtv
43. Liu F., Gou S., Li L. *Appl. Organometall. Chem.* **2014**, *28*, 186–193. doi 10.1002/aoc.3107
44. Liu F., Gou S., Li L., Yan P., Zhao C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *379*, 163–168. doi 10.1016/j.molcata.2013.08.014
45. Коняев В.Н., Пай З.П., Хлебникова Т.Б. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 557–567. [Konev V.N., Pai Z.P., Khlebnikova T.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 604–612.] doi 10.1134/S1070428020040077
46. Jacobsen E.N., Zhang W., Muci A.R., Ecker J.R., Deng L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063–7064. doi 10.1021/ja00018a068
47. Garcia-Bosch I., Ribas X., Costas M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 348–352. doi 10.1002/adsc.200800650
48. Jeong Y.C., Choi S., Yu K., Ahn K.H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 537–538. doi 10.5012/bkcs.2003.24.5.537
49. Smith K., Liu C.H. *Chem. Commun.* **2002**, 886–887. doi 10.1039/B200246A
50. Vogt D., Weber J., Ihlefeld K., Brüggerhoff A., Proschak E., Stark H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5354–5367. doi 10.1016/j.bmc.2014.07.044
51. Chandrasekhar S., Shrinidhi A. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1904–1913. doi 10.1080/00397911.2013.876652
52. Li X., Shen Q., Zhang G., Zhang D., Zheng A., Guan F., Sun Y. *Catal. Commun.* **2013**, *41*, 126–131. doi 10.1016/j.catcom.2013.07.028

Synthesis of Chiral Ligands Based on 1-(Adamantan-1-yl)ethane-1,2-diamine

P. A. Mankova^{a, *}, A. N. Reznikov^a, V. A. Shiryaev^a, M. R. Baimuratov^a,
V. B. Rybakov^b, and Y. N. Klimochkin^a

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

*e-mail: manja1910@yandex.ru

^b Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

Received November 21, 2020; revised November 28, 2020; accepted November 29, 2020

Reduction of 1-(adamantan-1-yl)-2-azidoethan-1-one oxime with LiAlH_4 gave racemic 1-(adamantan-1-yl)ethane-1,2-diamine, which resolved with L-tartaric acid. The individual enantiomer was obtained with a yield of 20% and derivatized into 4-(adamantan-1-yl)imidazolidine-2-thione. The absolute configuration of derivatized diamine was established by X-ray diffraction analysis and the enantiomeric excess (96%) was determined using HPLC. Diamine and diimine ligands were synthesized on the basis of racemic and chiral (1S)-1-(adamantan-1-yl)ethane-1,2-diamine. The catalytic activity nickel(II), copper(II) and manganese(II) complexes were studied using model Michael, Henri and epoxidation reactions.

Keywords: vicinal diamines, adamantane, chirality, ligands

УДК 547.315.1 + 547.513 + 547.789

НИЗКОТЕМПЕРАТУРНАЯ ХЕМО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНАЯ [2+2]-ЦИКЛОДИМЕРИЗАЦИЯ 5-ЭТЕНИЛИДЕН-4,5-ДИГИДРО-1,3-ТИАЗОЛА: ПОДХОД К УНИКАЛЬНЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 1,3-БИС(МЕТИЛЕН)ЦИКЛОБУТАНА

© 2021 г. О. А. Тарасова, Н. А. Недоля*, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов

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

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 25.11.2020 г.

Принята к публикации 29.11.2020 г.

Обнаружена необычная [2+2]-циклодимеризация 5-этенилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазола, полученного из литиированного метоксиаллена, изопропилизотиоцианата и пропаргилбромида, в высокофункционализированный 1,3-бис(метилен)циклобутан.

Ключевые слова: 1-литио-1-метоксиаллен, изотиоцианат, пропаргилбромид, азатриены, 5-этенилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазол, [2+2]-циклодимеризация, производное 1,3-бис(метилен)циклобутана

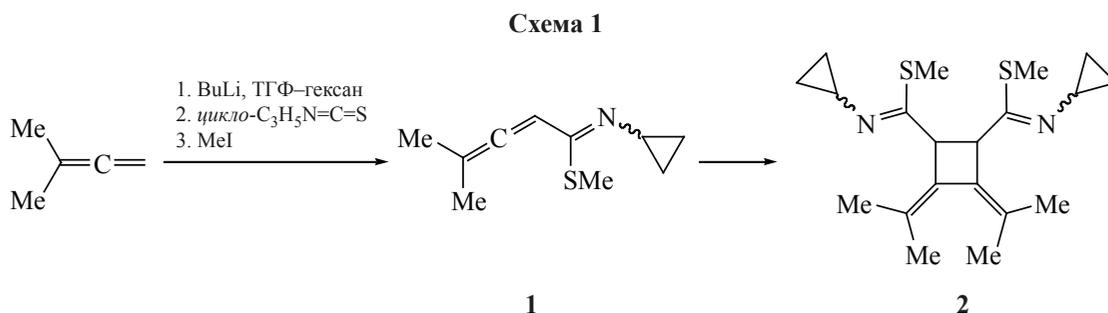
DOI: 10.31857/S0514749221020142

Фотохимическая, термическая ($> 200^\circ\text{C}$) и катализируемая переходными металлами [2+2]-циклодимеризация алленов представляет интерес как с теоретической, так и с синтетической точки зрения, например, как один из атом-экономных методов получения замещённых циклобутанов [1–9], которые, в свою очередь, находят широкое и разнообразное применение [9–13]. Однако регио- и стереоселективность этой реакции, как правило, низкая. В большинстве случаев циклобутаны выделяются в виде смеси изомеров [1, 3, 4, 8] или циклических димеров, тримеров, олигомеров и полимеров [8], что сильно ограничивает синтетическую значимость этой реакции.

Ранее нами обнаружено, что алленилиמידотиоат (**1**) (смесь *E*- и *Z*-изомеров, ~9:1 [14]), практически с количественным выходом синтезированный из γ -литиированного 3-метил-1,2-бутадиена и ци-

клопропилизотиоцианата (схема 1), при длительном выдерживании при пониженной температуре (-18°C – -15°C) превращается в диметил-*N,N'*-дциклопропил-3,4-бис(1-метилэтилиден)циклобутан-1,2-дикарбимидотиоат (**2**). Его образование обусловлено впервые обнаруженной нами для 1-аза-1,3,4-триеновых систем межмолекулярной [2+2]-циклодимеризацией соединения **1**, протекающей в отличие от известных алленов [1–9] практически исключительно по типу «голова к голове».

По-видимому, первый пример [2+2]-циклодимеризации функционализированных гетероалленов описан почти 50 лет назад [15], когда при синтезе 1-[2-(винилокси)этокси]аллена из винилпропаргилевого диэфира этиленгликоля (КОН/ЭтОН, 130°C , 5 ч, в запаянной ампуле), наряду с ожидаемым 1-[2-(винилокси)этокси]алленом (выход ~40%), выделен его димер, по ИК спектрам,



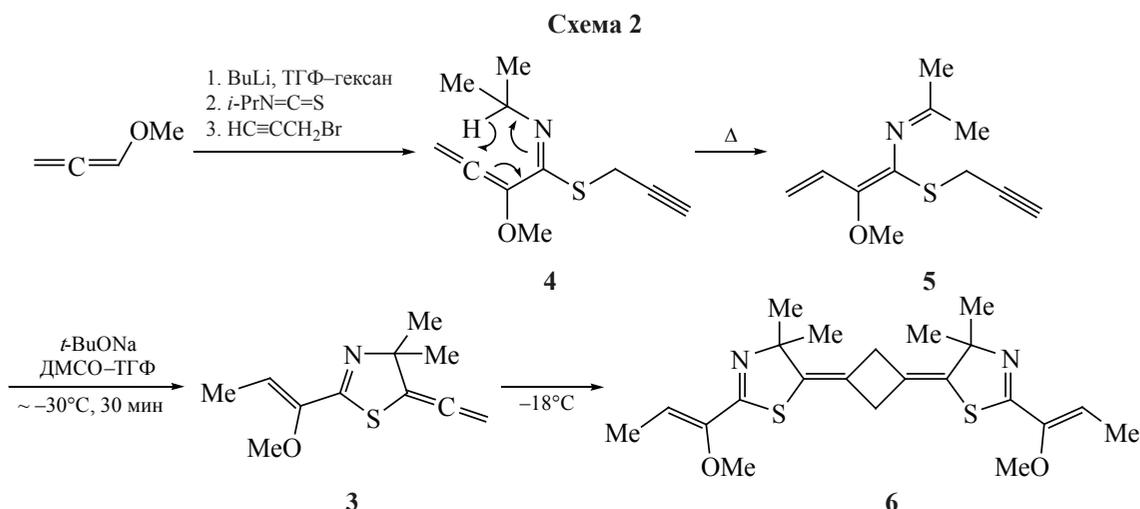
химическим и физическим свойствам соответствующий 1,3-диметилен-2,4-бис[2-(винилокси)-этокси]циклобутану. Позже допускалось, что этот циклобутан может иметь и 1,2-расположение заместителей [16]. Подчеркнём, что при этом образование циклов наблюдалось при сравнительно высокой температуре. Однако, как отмечено выше, такая димеризация возможна и при отрицательных температурах.

В настоящей работе мы показали, что 4,4-диметил-2-[(1*Z*)-1-метоксипроп-1-ен-1-ил]-5-этинил-иден-4,5-дигидро-1,3-тиазол (**3**), полученный из α -литиированного метоксиаллена, изопропилизотиоцианата и пропаргилбромида (через одно-реакторный синтез и [1,5]-сигматропную изомеризацию 1-аза-1,3,4-триена **4** в сопряжённый 2-аза-1,3,5-триен **5**, его депротонирование по *S*-метиленовому фрагменту и внутримолекулярную циклизацию по иминогруппе) [17], подобно алленилиמידотиоату **1**, также подвергается низкотемпературной [2+2]-циклодимеризации, но в отличие от последнего продуктом реакции является не 1,2-, а 1,3-бис(метилен)циклобутан **6** (схема 2).

Как и в случае алленилиמידотиоата **1**, процесс характеризуется высокой хемо- и стереоселективностью. Следует также отметить, что [2+2]-циклодимеризация алленов с образованием производных 1,3-бис(метилен)циклобутана – обычно минорный процесс [1].

(5*E*,5'*E*)-5,5'-(1*E*,3*E*)-Циклобутан-1,3-ди-илиденбис{2-[(1*Z*)-1-метоксипроп-1-ен-1-ил]-4,4-диметил-4,5-дигидро-1,3-тиазол} (**6**). *a*.

Раствор 55 ммоль BuLi в 22 мл гексана прибавляли к раствору 6.00 г (85.7 ммоль) метоксиаллена в 50 мл ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при -100°C . Перемешивали 5 мин при $-55\div-52^\circ\text{C}$, охлаждали до -80°C и прибавляли 5.06 г (50.1 ммоль) изопропилизотиоцианата. Реакционную массу перемешивали 23 мин при $-33\div-30^\circ\text{C}$, охлаждали до -80°C , прибавляли 8.50 г (71.4 ммоль) пропаргилбромида и убирали охлаждающую баню. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре, охлаждали до -80°C и прибавляли 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Органический слой отделяли, водный обрабатывали диэтиловым эфиром (3×40 мл), объеди-



нённую органическую фракцию промывали водой (3×50 мл), сушили MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении (сначала на роторном испарителе при температуре бани ~35°C, затем при 1–2 мм рт.ст.). Получали смесь **проп-2-ил-N-изопропил-2-метоксибута-2,3-диенимидотиоата (1-аза-1,3,4-триена, 4)**, **N-(1-метилэтилиден)-2-метокси-1-(проп-2-инилсульфанил)бута-1,3-диен-1-амина (2-аза-1,3,5-триена, 5)** и **1-изопропил-3-метокси-2-(проп-2-инилсульфанил)-1H-пиррола (7)** в соотношении ~43:55:2 (по данным ЯМР ¹H). Дальнейшее нагревание продуктов реакции при температуре бани 52–58°C (12 мин на роторном испарителе, затем 5 мин при ~1 мм рт.ст.) привело к количественной изомеризации 1-аза-1,3,4-триена **4** в 2-аза-1,3,5-триен **5**. Получали 10.16 г (97%) тёмно-коричневой подвижной жидкости – 2-аза-1,3,5-триена **5** с примесью (~7%) пиррола **7** (по данным ЯМР ¹H). **Соединение 5**. ИК спектр (плёнка), ν, см⁻¹: 3291 с (HC≡). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.93 с, 2.17 с [6H, (CH₃)₂C=N], 2.18 т (1H, HC≡, ⁴J 2.6 Гц), 3.36 д (2H, SCH₂, ⁴J 2.6 Гц), 3.64 с (3H, OCH₃), 4.96 д.д., 5.24 д.д. (2H, CH₂=CH, ³J_{транс} 17.2, ³J_{цис} 10.9, ²J_{зем} 1.9 Гц), 5.89 д.д. (1H, CH₂=CH, ³J_{транс} 17.2, ³J_{цис} 10.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.6 (SCH₂), 21.6, 28.0 [(CH₃)₂C=N], 58.7 (OCH₃), 70.4 (HC≡), 80.6 (C≡), 110.9 (CH₂=CH), 126.1 (CH₂=CH), 132.0 (=C–S), 138.9 (=C–O), 175.1 (C=N). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **5** сделано с помощью 2D спектров COSY, NOESY и HMBC.

б. К охлаждённому до –60°C раствору 3.06 г (13.6 ммоль) 2-аза-1,3,5-триена **5** (с ~7% примесью пиррола **7**) в 22 мл ТГФ и 5 мл ДМСО прибавляли 1.50 г (15.6 ммоль, 1.15 экв) *t*-BuONa, перемешивали 30 мин при ~–30°C, охлаждали до –60°C и обрабатывали 20 мл воды. После разделения слоёв продукты из водной фракции экстрагировали диэтиловым эфиром (4×20 мл), объединённую органическую фракцию промывали водой (3×20 мл), сушили MgSO₄. Растворители удаляли при пониженном давлении при ~20°C. В остатке получили 2.60 г тёмно-коричневой подвижной жидкости, из которой методом колоночной хроматографии на нейтральном Al₂O₃ (элюент – гексан, затем смесь гексан–Et₂O, 10:1) выделяли 1.64 г (58%) **4,4-диметил-2-(1-метоксипроп-1-ен-1-ил)-5-этини-**

лиден-4,5-дигидро-1,3-тиазола (3) (*Z*-изомер).

Соединение 3. ИК спектр (плёнка), ν, см⁻¹: 3041 сл, 2974 с, 2928 с, 2852 ср, 1953 сл (=C=), 1652 ср, 1602 с, 1543 ср, 1448 с, 1376 сл, 1363 сл, 1320 с, 1249 ср, 1218 сл, 1157 ср, 1068 с, 971 сл, 921 с, 866 ср, 826 сл, 713 сл, 683 сл, 604 сл, 576 сл, 492 сл. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.45 с [6H, (CH₃)₂C], 1.77 д (3H, CH₃CH=, ³J 7.1 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 5.12 с (2H, CH₂=C=), 5.75 к (1H, CH₃CH=, ³J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.0 (CH₃CH=), 28.4 [(CH₃)₂C], 59.7 (OCH₃), 81.2 (C⁴), 83.6 (CH₂=C=), 111.0 (C⁵), 119.5 (CH₃CH=), 149.5 (=C–O), 157.6 (C=N), 198.0 (=C=). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **3** сделано с помощью 2D спектров NOESY, HSQC и HMBC. Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: –60.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 210 (23) [*M* + 1]⁺, 209 (56) [*M*]⁺, 194 (48), 179 (5), 178 (6), 139 (6), 130 (6), 124 (22), 113 (11), 112 (100), 109 (7), 108 (8), 97 (58), 82 (12), 79 (23), 77 (15), 71 (12), 70 (15), 69 (12), 68 (7), 65 (11), 59 (12), 58 (24), 56 (12), 55 (15), 53 (16). Найдено, %: С 63.24; Н 7.35; N 6.50; S 15.18. C₁₁H₁₅NOS. Вычислено, %: С 63.12; Н 7.22; N 6.69; S 15.32.

в. Образец соединения **3** (0.30 г), хранившийся при отрицательной температуре (–18÷–15°C) длительное время (несколько месяцев), пропускали через тонкий слой нейтрального Al₂O₃ и выделяли 0.21 г смеси соединений **3** и **6** в соотношении 55:45 (по данным ЯМР ¹H). Выход димера **6**, рассчитанный по спектру ЯМР ¹H, составил 0.094 г (31%). **Соединение 6**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.53 с [12H, 4,4'-C(CH₃)₂], 1.80 д (6H, 2CH₃CH=, ³J 7.1 Гц), 2.87 с (4H, 2CH₂), 3.70 с (6H, 2OCH₃), 5.80 к (2H, 2CH₃CH=, ³J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.13 (2CH₃CH=), 26.40 [4,4'-C(CH₃)₂], 28.69 (2CH₂C=), 59.78 (2OCH₃), 84.50 [4,4'-C(CH₃)₂], 119.87 (2CH₃CH=), 129.00 (2CH₂C=), 133.98 (C^{5,5'}), 149.65 [2(CH₃O)C=], 157.94 (C^{2,2'}). Отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹³C соединения **6** сделано с помощью 2D спектра HMBC. Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м.д.: –55.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 418 (62) [*M*]⁺, 403 (60), 306 (20), 224 (86), 209 (100), 191 (33), 139 (70), 124 (48), 97 (27), 71 (36), 55 (36).

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (¹H) и 100.62 (¹³C) МГц]; гомо- и гетероядерные корреляции COSY, NOESY (*t*_м 1.1 с), HMBC, HSQC

проведены на приборе Bruker AV-400 (Германия) в CDCl_3 , рабочая частота 40.6 МГц (^{15}N), внутренний стандарт – ГМДС (δ_{H} 0.05 м.д.), CDCl_3 (δ_{C} 77.00 м.д.) и MeNO_2 (δ_{N} 0.00 м.д.). ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70 (Германия) в тонком слое. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методами ТСХ (на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄) и ЯМР ^1H . Для колоночной хроматографии использовали нейтральный Al_2O_3 . ТГФ очищали диспергированным КОН (~50 г/л), кипячением и перегонкой над Na в присутствии бензофенона в атмосфере аргона. ДМСО абсолютировали перегонкой с *t*-BuOK. Метоксиаллен и изопропилизоцианат синтезированы по методикам [18, 19] соответственно. Бутиллитий (2.5 М раствор в гексане) и другие использованные в работе реагенты и растворители – коммерческие препараты. Для охлаждения применяли жидкий азот.

ВЫВОДЫ

Открыта необычная автотрансформация высокофункционализированных алленов с «экзотическими» заместителями, легко получаемых из доступных алленовых карбанионов, изотиоцианатов и алкилирующих агентов, приводящая к 1,3-бис(метилен)циклобутанам с 4,5-дигидро-1,3-тиазольными и 1-метоксипроп-1-ен-1-ильными заместителями, являющимся перспективными структурными блоками для органического синтеза и фармакологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 783–816. doi 10.1039/b913749a
- Houben-Weyl *Methods of Organic Chemistry: Carbocyclic Four-Membered Ring Compounds, Cyclobutanes*. Ed. A. de Meijere. Stuttgart–N.Y.: Georg Thieme Verlag, **2014**, E 17e.
- Jacobs T.L., McClenon J.R., Muscio O.J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6038–6041.
- Pasto D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 37–46. doi 10.1021/ja00495a007
- Hoover F.W., Lindsey R.V., Jr. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3051–3052. doi 10.1021/jo01262a057
- Azizoglu A., Özen R., Hökelek T., Balci M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1202–1206. doi 10.1021/jo035450z
- Jiang D., Li Q., Fu M., Zhao X., Meng Q., Zhao L. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 1273–1278. doi 10.1039/c8cy02434k
- Saito S., Hirayama K., Kabuto C., Yamamoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10776–10780. doi 10.1021/ja002241c
- Eguchi H., Nishiyama H., Inagi S., Tomita I. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 165–168. doi 10.1002/ajoc.201600564
- The Chemistry of Cyclobutanes (Patai Series: The Chemistry of Functional Groups)*. Eds. Z. Rappoport, J.F. Liebman. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., **2005**.
- Piers E., Boehringer E.M., Yee J.G.K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8642–8643.
- Yokozawa T., Tsuruta E.-I. *Macromolecules.* **1996**, 29, 8053–8056.
- Belluš D., Ernst B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 797–827.
- Недоля Н.А., Тарасова О.А., Албанов А.И., Ушаков И.А., Брандсма Л. *ЖОрХ.* **2007**, 43, 463–466. [Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Ushakov I.A., Brandsma L. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 463–467.] doi 10.1134/S1070428007030268
- Атавин А.С., Лавров В.И., Сидорова О.Н., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **1971**, 7, 235–240.
- Трофимов Б.А. *Гетероатомные производные ацетиленов.* М.: Наука, **1981**, 45–46.
- Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Trofimov B.A. *Tetrahedron.* **2017**, 73, 1085–1097. doi 10.1016/j.tet.2016.12.064
- Hoff S., Brandsma L., Arens J.F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1968**, 87, 916–924.
- Trofimov B.A., Nedolya N.A., Gerasimova V.V., Voronkov M.G. *Sulfur Lett.* **1988**, 8, 73–78.

Low-Temperature Chemo- and Stereoselective [2+2]-Cyclodimerization of 5-Ethenylidene-4,5-dihydro-1,3-thiazole: Approach to Unique Derivatives of 1,3-Bis(methylene)cyclobutane

O. A. Tarasova, N. A. Nedolya*, A. I. Albanov, and B. A. Trofimov

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

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

Received November 11, 2020; revised November 25, 2020; accepted November 29, 2020

An unusual [2+2]-cyclodimerization of 5-ethenylidene-4,5-dihydro-1,3-thiazole, obtained from lithiated methoxyallene, isopropyl isothiocyanate, and propargylbromide, into highly functionalized 1,3-bis(methylene)-cyclobutane is found.

Keywords: 1-lithio-1-methoxyallene, isothiocyanate, propargylbromide, azatrienes, 5-ethenylidene-4,5-dihydro-1,3-thiazole, [2+2]-cyclodimerization, 1,3-bis(methylene)cyclobutane derivative

УДК 547.315.1 + 547.35 ≈ 547.25 + 547.491.4 + 547.73 + 547.741

НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ТИОФЕНА В УСЛОВИЯХ СИНТЕЗА ПИРРОЛОВ ИЗ МЕТОКСИАЛЛЕНА И МЕТИЛИЗОТИОЦИАНАТА

© 2021 г. О. А. Тарасова, Н. А. Недоля*, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов

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

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.
После доработки 24.11.2020 г.
Принята к публикации 26.11.2020 г.

Последовательная реакция литиированного метоксиаллена, метилизотиоцианата и 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в присутствии CuBr вместо ожидаемого пиррола приводит к 2,3-дизамещённому тиофену. Процесс реализуется в одну препаративную стадию и протекает через внутримолекулярную циклизацию генерируемого *in situ* алленилимидотиоата лития и *N*-алкилирование образующегося тиениламида лития. Варьирование условий реакции не влияет на её направление: во всех случаях единственным продуктом является *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин.

Ключевые слова: 3-метокситиофен-2-амин, метоксиаллен, метилизотиоцианат, 2-(бромметил)-1,3-диоксолан, литиирование, циклизация, алкилирование

DOI: 10.31857/S0514749221020154

Известно, что литиированные алкоксиаллены взаимодействуют с алифатическими изотиоцианатами с образованием, в зависимости от условий реакции и строения алкилирующего агента, 3-алкокситиофен-2-аминов [1–3], 2-(алкилсульфанил)-3-алкоксипирролов [1, 2, 4, 5] и тетразамещённых тиофенов [6, 7]. Так, обработка аддукта литиированного метоксиаллена и метилизотиоцианата (алленилимидотиоата лития, **1**) сначала суперосновной системой *t*-BuOH–*t*-BuOK–DMCO, а затем метилиодидом приводит к *N,N*-диметил-3-метокситиофен-2-амину (**2**) (схема 1, маршрут *a*) [3].

Реакция протекает через обмен катиона лития в интермедиате **1** на катион калия (интермедиат **A**), внутримолекулярное нуклеофильное тилирование (с участием алленового фрагмента и *S*-центрированного аниона **A**) с образованием новой связи C–S и *N*-алкилирование тиениламида калия (интермедиат **B**) (схема 2).

Если к аддукту **1** сначала добавить MeI, а затем CuBr или CuI, то продуктом реакции будет 1-метил-2-(метилсульфанил)-3-метоксипиррол (**3**) (схема 1, маршрут *b*) [1, 4]. В этом случае реакция протекает через *S*-алкилирование аддукта **1** и катализируемую галогенидом одновалентной меди внутримолекулярную циклизацию генерируемого *in situ* 1-аза-1,3,4-триена **5** с образованием новой связи C–N (схема 3).

Нагревание 1-аза-1,3,4-триена **5** (в отсутствие катализатора) приводит к смеси пиррола **3** и 2,3-дигидропиридина **6** в соотношении ~70:30 (схема 3) [5]. Формированию дигидропиридинового цикла предшествует изомеризация 1-аза-1,3,4-триена **5** в 2-аза-1,3,5-триен **7** и 6π-электроциклизация последнего (с образованием новой связи C–C). Синтез может быть реализован как в одну, так и в две препаративные стадии, т.е. без выделения или с выделением 1-аза-1,3,4-триена **5** с его последу-

Схема 1

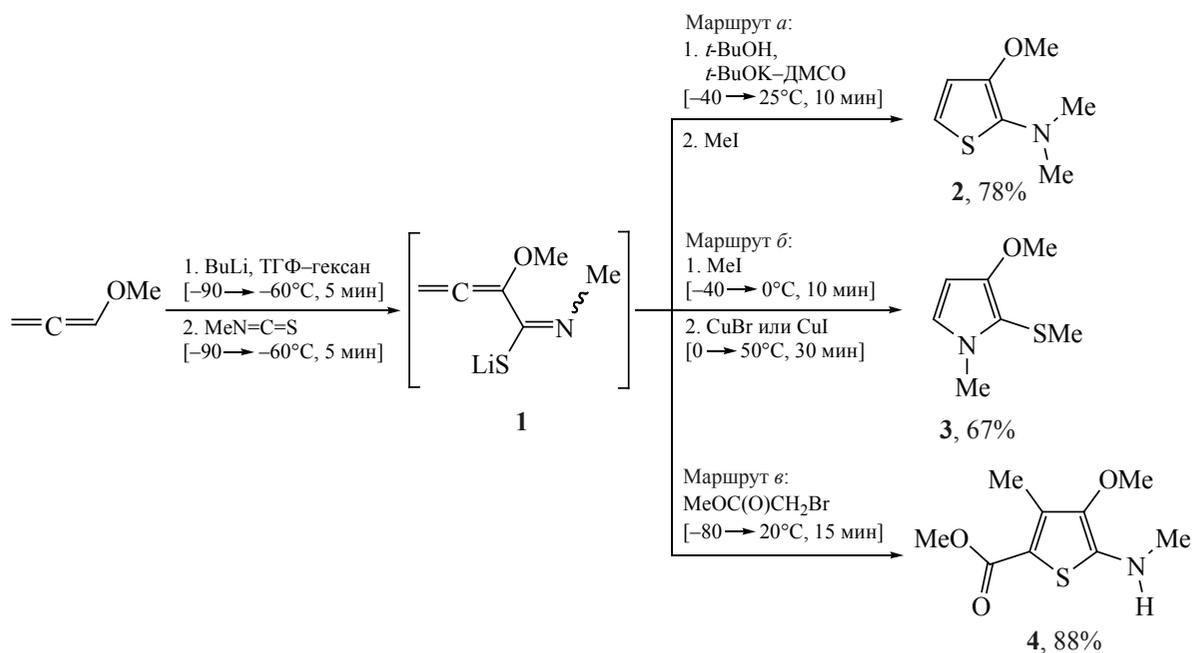
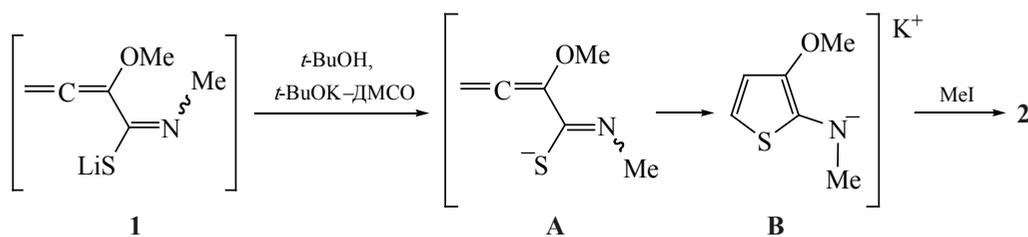


Схема 2

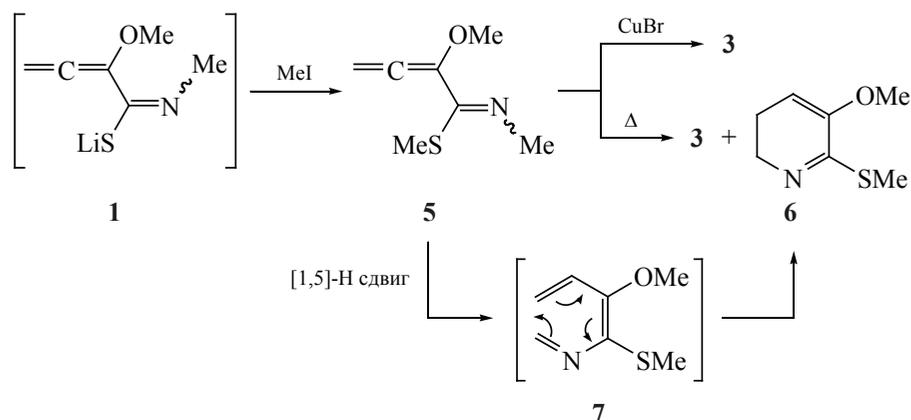


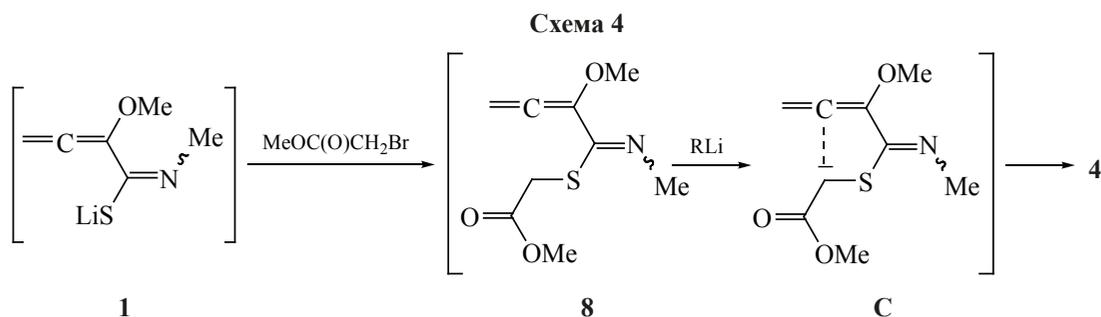
ющей циклизацией в пиррол и 2,3-дигидропирридин.

Замена метилиодида на метилбромацетат в реакции с аддуктом **1** (при прочих равных условиях) вместо ожидаемых пиррола и 2,3-дигидропирридина (по аналогии с представленной на схеме

3 реакцией) совершенно неожиданно приводит к метил-3-метил-5-(метиламино)-4-метокситиофен-2-карбоксилату (**4**) (схема 1, маршрут в). В этом случае маршрут реакции включает депротонирование генерируемого *in situ* 1-аза-1,3,4-триена **8** по активированному сложноэфирной группой

Схема 3





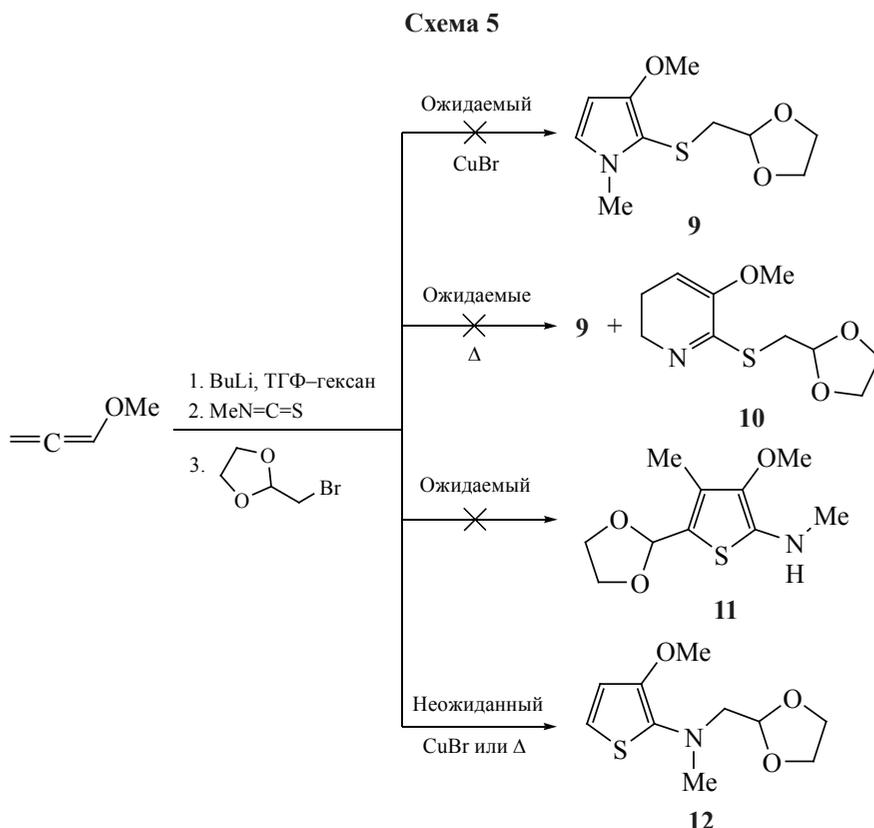
S-метиленовому фрагменту и присоединение образующего карбаниона **C** к интернальному атому углерода алленового фрагмента с образованием новой связи C–C (схема 4) [6].

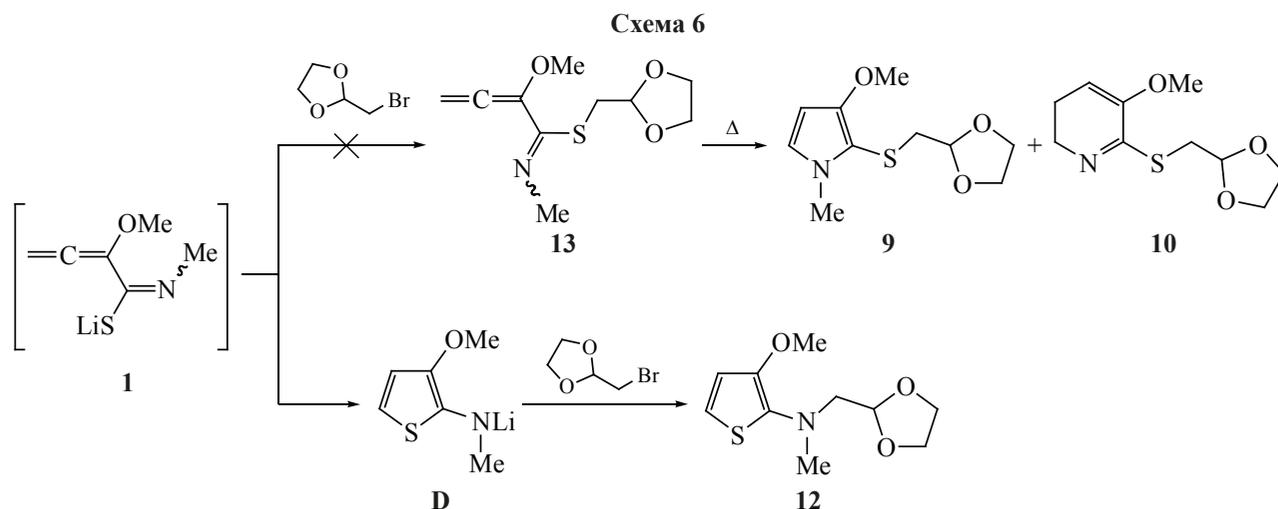
Однако попытка получить [(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]замещённые 3-метокси-1*H*-пиррол (**9**) и 5-метокси-2,3-дигидропиридин (**10**) или тетразамещённый тиофен **11**, используя в качестве алкилирующего агента 2-(бромметил)-1,3-диоксолан в реакции с аддуктом **1**, успехом не увенчалась. И в присутствии CuBr, и без него был получен *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин (**12**) с выходом 19 и 22% соответственно (схема 5). Соединения **9–11**

не были идентифицированы даже в следовых количествах. При этом реакционная смесь содержала значительное количество непрореагировавшего 2-(бромметил)-1,3-диоксолана.

Из полученных результатов очевидно, что необходимый для синтеза соединений **9–11** 1-аза-1,3,4-триен **13** в исследуемой реакции не образуется, то есть аддукт **1** с 2-(бромметил)-1,3-диоксоланом не взаимодействует, а циклизуется в тиениламид лития **D**, который далее алкилируется по атому азота (схема 6).

Чем обусловлен этот факт, до конца пока не ясно. По-видимому, он вызван отталкиванием не-





поделённых электронных пар атомов кислорода, находящихся в положении 1,3 диоксоланового цикла, с атакующим тиолат-анионом. В результате конкуренцию за этот анион выигрывает альтернативный электрофил – алленовый фрагмент. Следует отметить, что это первый случай полного ингибирования *S*-алкилирования алленилимитиоатов лития. Обычно (при использовании других, самых разных алкилирующих агентов) 1-аза-1,3,4-триены образуются с высокими (как правило, количественными) выходами [1, 2]. Более того, образование 2,3-дизамещённых тиофенов из литиированных алкоксиалленов и алифатических изотиоцианатов в условиях синтеза пирролов никогда прежде не наблюдалось. Исследование конкурентных реакций *S*-метилирования и внутримолекулярной циклизации алленилимитиоата лития **1** методами квантовой химии (DFT) показало, что кинетически более вероятен канал, ведущий к синтезу пиррола **3** [8], что согласуется с экспериментальными данными [1, 2]. Ранее было также установлено, что алленилимитиоат лития **1**, хотя и способен к внутримолекулярной циклизации в тиофеновый цикл в слабополярном растворителе ТГФ–гексан (комнатная температура, 25 мин), но реакция протекает значительно труднее, чем в случае калиевого производного (интермедиат **A**, схема 2), о чём свидетельствует более низкий выход тиофена **2** (31 vs 78% соответственно). Влияние природы противоиона (Li^+ или K^+) на выход тиофена **2** получило количественную оценку [9].

Однако проведение обсуждаемой реакции в условиях направленного синтеза 3-алкокси-

фен-2-аминов [3], то есть при добавлении к алленилимитиоату лития **1** сначала сверхосновной системы *t*-BuOH–*t*-BuOK–DMCO, а затем 2-(бромметил)-1,3-диоксолана, практически не повлияло на выход тиофена **12**, который составил лишь 27% (для сравнения выход тиофена **2**, полученного в аналогичных условиях, равен 78%). Очевидно, это связано с низкой активностью 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в реакциях с тиениламидами как лития, так и калия (интермедиаты **D** и **B**), о чём, в свою очередь, свидетельствует его низкая конверсия. Все реакционные смеси содержали значительные количества непрореагировавшего 2-(бромметил)-1,3-диоксолана.

Данные элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР (^1H , ^{13}C , ^1H – ^1H -COSY, ^1H – ^{13}C -HSQC, ^1H – ^{13}C -HMBC, ^1H – ^{15}N -HMBC) и масс-спектров подтверждают состав и структуру соединения **12**.

***N*-(1,3-Диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амин (12).** *a.* Раствор 16.2 ммоль BuLi в 6.5 мл гексана прибавляли к раствору 2.00 г (28.6 ммоль) метоксиаллена в 20 мл ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при -90°C , перемешивали 6 мин при -45°C – -40°C , охлаждали до -90°C и одной порцией прибавляли раствор 1.10 г (15.0 ммоль) метилизотиоцианата в 3 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при -45°C – -40°C , затем охлаждали до -80°C и одной порцией прибавляли 2.63 г (15.7 ммоль) 2-(бромметил)-1,3-диоксолана. Позволяли температуре повыситься до -5°C , прибавляли 0.60 г (4.2 ммоль) CuBr и перемешивали 45 мин при 30–

45°C. К реакционной смеси прибавляли 15 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , содержащего 0.5 г NaCN . Органический слой отделяли, продукты реакции из водной фракции экстрагировали эфиром (3×15 мл), объединённую органическую фракцию промывали 20 мл воды, сушили MgSO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Из остатка методом колоночной хроматографии на нейтральном Al_2O_3 (элюент – гексан– Et_2O , 10:1, 3:1, 1:1, 1:3, Et_2O) выделяли 0.65 г соединения **12**. Выход 19%, маслянистая жидкость кремового цвета, n_D^{22} 1.5369. ИК спектр (плёнка), ν , см^{-1} : 3105, 2983, 2945, 2884, 2845, 2798, 1654, 1567, 1466, 1421, 1382, 1330, 1243, 1183, 1137, 1113, 1069, 1037, 992, 938, 837, 723, 646, 617, 538, 490. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.86 с (3H, NCH_3), 3.17 д (2H, NCH_2 , 3J 4.5 Гц), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.83 м, 3.93 м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.02 т (1H, OCHO , 3J 4.5 Гц), 6.68 д (1H, H^4 , 3J 5.9 Гц), 6.71 д (1H, H^5 , 3J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.99 (NCH_3), 58.58 (OCH_3), 59.71 (NCH_2), 64.61 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 102.72 (OCHO), 113.65 (C^4), 116.93 (C^5), 136.85 (C^2), 145.59 (C^3). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –349.4. Структура соединения **12** также поддержана 2D спектрами ЯМР ^1H – ^1H -COSY, ^1H – ^{13}C -HSQC и ^1H – ^{13}C -HMBC. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 (26) [M] $^+$, 156 (100) [M – $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 142 (12), 141 (36) [156 – CH_3], 126 (11), 113 (6), 101 (7), 86 (9), 73 (18), 45 (20), 42 (20). Найдено, %: С 52.42; Н 6.78; N 6.28; S 13.79. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 52.38; Н 6.59; N 6.11; S 13.98.

Проведение реакции в тех же условиях, но без добавления CuBr , также завершается образованием тиофена **12** с выходом 22% (0.76 г). Как и в вышеописанном опыте, ни целевой пиррол **9**, ни 2,3-дигидропиридин **10** в спектрах реакционной смеси и продуктов реакции идентифицированы не были. По данным спектра ЯМР ^1H сырой продукт реакции содержал 65% непрореагировавшего 2-(бромметил)-1,3-диоксолана и 35% тиофена **12**.

б. Раствор 16.2 ммоль BuLi в 6.5 мл гексана прибавляли к раствору 2.00 г (28.6 ммоль) метоксиаллена в 20 мл ТГФ при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при –90°C, перемешивали 6 мин при –45÷–40°C, охлаждали до –90°C и одной порцией прибавляли раствор 1.10 г (15.0 ммоль) метилизотиоцианата в 3 мл ТГФ. Реакционную

смесь перемешивали 10 мин при –45÷–40°C, затем прибавляли 1.11 г (15.0 ммоль) *t*-BuOH и раствор 1.80 г (16.0 ммоль) *t*-BuOK в 8 мл ДМСО. Смесь нагревали до 25°C, охлаждали до 2°C и прибавляли 2.63 г (15.7 ммоль) 2-(бромметил)-1,3-диоксолана. Позволяли температуре повыситься до 20°C, нагревали смесь до 33°C, перемешивали 25 мин и прибавляли 15 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Органический слой отделяли, продукты реакции из водной фракции экстрагировали эфиром (3×15 мл), объединённую органическую фракцию промывали водой (4×20 мл), сушили MgSO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Из остатка методом колоночной хроматографии на нейтральном Al_2O_3 (элюент – гексан, гексан– Et_2O , 10:1) выделяли 0.94 г (27%) тиофена **12**.

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (^1H) и 100.62 (^{13}C) МГц]; гомо- и гетероядерные корреляции COSY, HSQC и HMBC проведены на приборе Bruker AV-400 (Германия) в CDCl_3 , рабочая частота 40.6 МГц (^{15}N), внутренние стандарты – ГМДС (δ_{H} 0.05 м.д.), CDCl_3 (δ_{C} 77.00 м.д.) и MeNO_2 (δ_{N} 0.00 м.д.). ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США). Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получали на приборе Shimadzu GCMSQP5050A (Япония). Ход реакций контролировали методами ТСХ (на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄) и ЯМР ^1H .

ТГФ очищали диспергированным КОН (~50 г/л), кипячением и перегонкой над Na в присутствии бензофенона в атмосфере аргона. Метоксиаллен синтезирован по методике [10]. Бутиллитий (2.5 М раствор в гексане) и другие использованные в работе реагенты и растворители – коммерческие препараты. Для охлаждения применяли жидкий азот.

ВЫВОДЫ

Использование 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в качестве алкилирующего агента в реакции литиированного метоксиаллена с метилизотиоцианатом, независимо от условий реакции, приводит к *N*-(1,3-диоксолан-2-илметил)-*N*-метил-3-метокситиофен-2-амину – соединению ряда тиофен-2-аминов, содержащих фармакофорный и высокореакционноспособный 1,3-диоксолановый

заместитель и являющихся многоцелевыми структурными блоками и перспективными объектами для биологических исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nedolya N.A. *Novel Chemistry Based on Isothiocyanates and Polar Organometallics*. Ph.D. Thesis of Utrecht University. Utrecht (The Netherlands). **1999**.
2. Brandsma L., Nedolya N.A. *Synthesis*. **2004**, *5*, 735–745. doi 10.1055/s-2004-816005
3. Брандсма Л., Тарасова О.А., Введенский В.Ю., де Йонг Р.Л.П., Веркрийссе Х.Д., Клыба Л.В., Недоля Н.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **1999**, *35*, 1255–1259. [Brandsma L., Tarasova O.A., Vvedensky V.Yu., de Yong R.L.P., Verkrujisse H.D., Klyba L.V., Nedolya N.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 1228–1233.]
4. Nedolya N.A., Brandsma L., Tarasova O.A., Verkrujisse H.D., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2409–2410. doi 10.1016/S0040-4039(98)00211-1
5. Недоля Н.А., Брандсма Л., Тарасова О.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 658–676. [Nedolya N.A., Brandsma L., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 659–677.] doi 10.1134/S1070428011050034
6. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7519–7528. doi 10.1021/acs.joc.7b01217
7. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Synthesis*. **2018**, *50*, 1891–1900. doi 10.1055/s-0036-1591905
8. Шагун В.А., Недоля Н.А. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 985–993. [Shagun V.A., Nedolya N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 982–990.] doi 10.1134/S1070428012070160
9. Шагун В.А., Недоля Н.А. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1803–1812. [Shagun V.A., Nedolya N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1841–1850.] doi 10.1134/S1070428011120104
10. Hoff S., Brandsma L., Arens J.F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1968**, *87*, 916–924.

Unexpected Formation of Thiophene Under Conditions of Pyrrole Synthesis from Methoxyallene and Methyl Isothiocyanate

O. A. Tarasova, N. A. Nedolya*, A. I. Albanov, and B. A. Trofimov

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
*e-mail: na_nedolya@mail.ru

Received November 11, 2020; revised November 24, 2020; accepted November 26, 2020

The sequential reaction of lithiated methoxyallene, methyl isothiocyanate, and 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane in the presence of CuBr instead of the expected pyrrole results in 2,3-disubstituted thiophene. The process is implemented in one preparative stage and proceeds through the intramolecular cyclization of the in situ generated lithium allenylimidothioate and *N*-alkylation of the resulting lithium thienylamide. Varying the reaction conditions does not affect its route: in all cases, the only product is *N*-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-*N*-methyl-3-methoxythiophen-2-amine.

Keywords: 3-methoxythiophen-2-amine, methoxyallene, methyl isothiocyanate, 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane, lithiation, cyclization, alkylation

УДК 547.853.3 + 577.113.3

ПЕРВЫЙ АНАЛОГ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ С ДВУМЯ НУКЛЕИНОВЫМИ ОСНОВАНИЯМИ И ДВУМЯ ОСТАТКАМИ D-РИБОФУРАНОЗЫ

© 2021 г. О. В. Андреева*, Л. Ф. Сайфина, М. Г. Беленок, В. Э. Семенов, В. Е. Катаев

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,
Россия, 420088 Казань, ул. Арбузова, 8
e-mail: andreeva@iopc.ru

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.

После доработки 25.11.2020 г.

Принята к публикации 27.11.2020 г.

Реакцией 1,5-бис[1-(проп-2-ин-1-ил)урацил-3-ил]пентана с 2',3',5'-три-*O*-ацетил- β -D-рибофуранозил-азидом синтезирован 1,5-бис {[1-метил(2',3',5'-три-*O*-ацетил-1- β -рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-урацил-3-ил} пентан, который в результате удаления ацетильных защитных групп раствором метилата натрия в метаноле превращен в первый аналог пиримидиновых нуклеозидов с двумя нуклеиновыми основаниями (урацил) и двумя остатками D-рибофуранозы.

Ключевые слова: нуклеозиды, аналоги нуклеозидов, урацил, [3+2]-циклоприсоединение, клик-химия, 1,2,3-триазолы

DOI: 10.31857/S0514749221020166

Значение нуклеозидов в жизнедеятельности клетки трудно переоценить, ибо они являются «кирпичиками», из которых построены ДНК и РНК. Знания о структуре нуклеиновых кислот и их роли в синтезе белков побудили химиков к синтезу аналогов нуклеозидов в надежде, что они повлияют на биохимические процессы в инфицированных клетках, ингибируя репликацию вирусов и рост раковых опухолей. Начатые в конце 1950-х годов исследования продемонстрировали успешность этой гипотезы. За прошедшие 60 лет синтезированы огромные библиотеки нуклеозидных аналогов разнообразной структуры, десятки которых успешно используются для лечения вирусных инфекций и рака различных органов [1]. Синтез аналогов нуклеозидов осуществляется модификацией нативных нуклеозидов в трех направлениях: функционализация (модификация)

нуклеинового основания, сахарного остатка и модификация гликозидной связи [2–4]. Например, D-рибофуранозное или D-дезоксирибофуранозное кольцо заменяется на карбоциклическое [5] или гетероциклическое [6], а к нуклеиновому основанию аннелируются один или более гетероциклов [7], или само нуклеиновое основание заменяется на другой гетероцикл [8]. Известны и другие пути функционализации нуклеиновых оснований, приводящие к нетривиальным мультигетероциклическим структурам [9, 10].

Ранее нами синтезирован ряд неизвестных прежде аналогов пиримидиновых нуклеозидов, в которых гетероциклический фрагмент (урацил, тимин, 6-метилурацил, хиназолин-2,4-дион) соединен с одним [11–13] или двумя [14] D-рибофуранозными остатками 1,2,3-триазоловым мостиком и полиметиленовым линкером варьированной

длины. Некоторые из синтезированных соединений проявили умеренную *in vitro* противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1), Коксаки вируса В3 [12] и высокую *in vitro* цитотоксичность в отношении ряда раковых линий клеток человека [13].

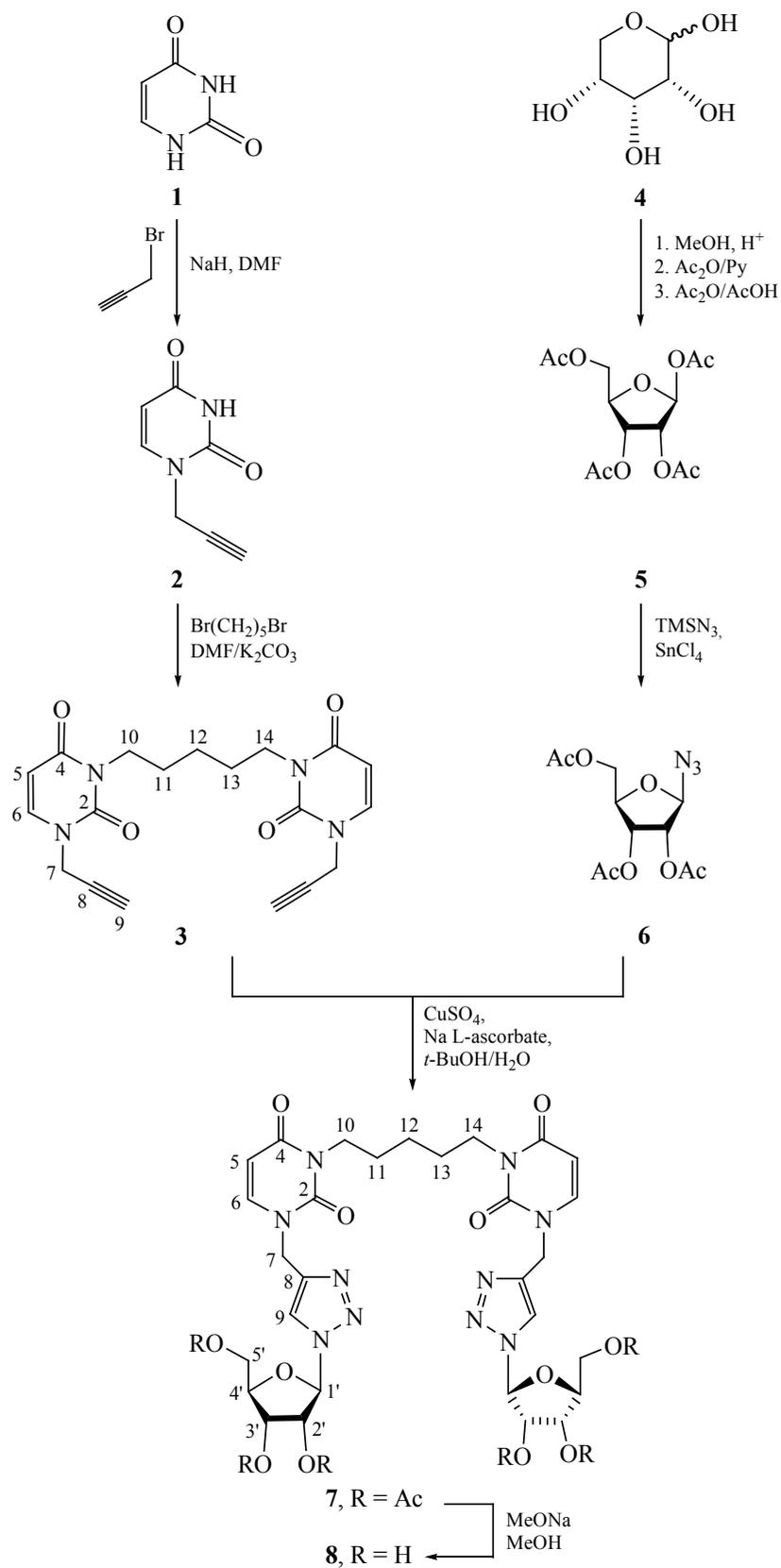
В настоящей работе представлен синтез первого аналога нуклеозидов **8**, содержащего два нуклеиновых основания (урацил) и два D-рибофуранозных остатка. Синтез проводили по конвергентной схеме, состоящей из пиримидиновой и углеводной ветвей (схема 1). В рамках пиримидиновой ветви урацил **1** алкилировали пропаргил бромидом аналогично [11] в присутствии гидрида натрия. Взаимодействием полученного 1-пропаргилурацила **2** с 1,5-дибромпентаном получали с выходом 50% диурацил **3**. По аналогии с [11], в рамках углеводной ветви коммерческую D-рибозу **4** превращали в 1,2,3,5-тетраацетат β-D-рибофуранозы **5**, реакцией которого с триметилсилилазидом (TMSN₃) в присутствии тетраоксида олова получали азид 2,3,5-триацетата β-D-рибофуранозы **6**. На финальной стадии взаимодействием диалкина **3** с азидом **6** в условиях катализируемой медью реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) [15, 16] с выходом 96% получили соединение **7**. Последующим удалением ацетильной защиты гидроксильных групп с выходом 84% получен первый аналог пиримидиновых нуклеозидов с двумя нуклеиновыми основаниями (урацил) и двумя остатками D-рибофуранозы **8** (схема 1). Аномерные протоны аналогов нуклеозидов **7** и **8** в спектрах ЯМР ¹H резонировали в виде дублетов при 6.14 и 6.03 м.д. с вицинальными константами 3.9 Гц, что указывало на существование соединений **7** и **8** в виде индивидуальных β-изомеров [17].

1,5-Бис[1-(проп-2-ин-1-ил)урацил-3-ил]пентан (3). К смеси 1.0 г (6.7 ммоль) 1-(проп-2-ин-1-ил)урацила **2** [18], 0.92 г (6.6 ммоль) K₂CO₃ в 40 мл абсолютного ДМФА прикапывали 0.80 г (3.5 ммоль) 1,5-дибромпентана в 15 мл абсолютного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при температуре 65–70°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали, в остаток добавляли 100 мл СНCl₃, осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали до 20 мл, и хроматографировали на SiO₂ (60 mesh), элюируя колонку последовательно пе-

тролейным эфиром (легкие фракции) и смесью (об %) петролейный эфир–этилацетат 1.5:1. Из фракций смеси растворителей получали 0.60 г (50%) целевого продукта, т.пл. 148°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.39–1.42 м (2H, H₂C¹²), 1.64–1.68 м (4H, H₂C¹¹, H₂C¹³), 2.48 т (2H, 2HC⁹, ⁴J 1.6 Гц), 3.94 т (4H, H₂C¹⁰, H₂C¹⁴, ^J 7.7 Гц), 4.56 д (4H, 2H₂C⁷, ⁴J 1.6 Гц), 5.77 д (2H, 2HC⁵, ³J 8.4 Гц), 7.40 д (2H, 2HC⁶, ³J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.62 (C¹²), 27.35 (C¹¹, C¹³), 37.80 (C¹⁰, C¹⁴), 41.29 (2C⁷), 75.31 (2C⁹), 76.17 (2C⁸), 102.59 (2C⁵), 140.26 (2C⁶), 151.05 (2C²), 162.64 (2C⁴). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 369.2 [*M* + H]⁺, 391.2 [*M* + Na]⁺, 407.2 [*M* + K]⁺. Найдено, %: C 61.88; H 5.60; N 15.13. C₁₉H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: C 61.95; H 5.47; N 15.21. *M* 368.15.

1,5-Бис{[1-метил(2',3',5'-три-*O*-ацетил-1-β-рибофуранозил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]урацил-3-ил}пентан (7). Раствор 0.32 г (1.2 ммоль) CuSO₄·5H₂O в 2 мл воды и 0.28 г (1.4 ммоль) аскорбата натрия в 2 мл воды прибавляли при перемешивании к раствору 0.25 г (0.68 ммоль) соединения **3** и 0.4 г (1.3 ммоль) азида 2.3.5-триацетил-β-D-рибофуранозы **6** [14, 19] в 40 мл смеси *t*-BuOH–H₂O 1:1. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 40°C, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, экстрагировали СН₂Cl₂. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении, получали соединение **7** в виде белого аморфного порошка. Выход 0.64 г (96%). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.31–1.38 м (2H, H₂C¹²), 1.59–1.72 м (4H, H₂C¹¹, H₂C¹³), 2.09, 2.10, 2.11 с (18H, 6OAc), 3.89 т (4H, H₂C¹⁰, H₂C¹⁴, ^J 7.4 Гц), 4.22 д.д (2H, 2H^{5b}, ^J 12.1, 4.4 Гц), 4.39 д.д (2H, 2H^{5a}, ^J 12.3, 3.0 Гц), 4.43–4.49 м (2H, 2H⁴), 4.98 д.д (4H, 2H₂C⁷, ^J 26.3, 14.8 Гц), 5.60 т (2H, 2H², ^J 5.5 Гц), 5.71 д (2H, 2H⁵, ^J 8.2 Гц), 5.78–8.82 м (2H, 2H³), 6.14 д (2H, 2H¹, ^J 3.9 Гц), 7.41 д (2H, 2H⁶, ^J 7.7 Гц), 7.92 с (2H, 2H⁹). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 20.35 [2H₃C–C(O)], 20.41 [2H₃C–C(O)], 20.63 [2H₃C–C(O)], 24.21 (C¹²), 27.21 (C¹¹, C¹³), 41.06 (C¹⁰, C¹⁴), 44.00 (2C⁷), 62.83 (2C⁵), 70.69 (2C²), 74.33 (2C³), 80.98 (2C⁴), 90.18 (2C¹), 102.27 (2C⁵), 123.24 (2C⁹), 141.80 (2C⁶), 142.47 (2C⁸), 151.43 (2C²), 162.74 (2C⁴), 169.16 [2H₃C–C(O)], 169.36 [2H₃C–C(O)], 170.31 [2H₃C–C(O)]. Масс-спектр (МАЛДИ), *m/z*:

Схема 1



993.1 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 50.67; Н 5.25; N 14.49. $C_{41}H_{50}N_{10}O_{18}$ Вычислено, %: С 50.72; Н 5.19; N 14.43. M 970.33.

1,5-Бис{[1-метил(1- β -рибофуранозил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]урацил-3-ил}пентан (8). Свежеприготовленный 0.1 М раствор MeONa в MeOH прикапывали к раствору 0.4 г (0.4 ммоль) соединения **7** в 15 мл абс. MeOH до значения pH 8–9. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Реакционную смесь нейтрализовывали ионообменной смолой Amberlyst 15, фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении и получали соединение **8** в виде пены. Выход 0.25 г (84%). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 1.25–1.32 м (2H, H_2C^{12}), 1.57–1.64 м (4H, H_2C^{11} , H_2C^{13}), 3.67 д.д (2H, $2H^{5b}$, J 12.1, 4.4 Гц), 3.79 д.д (2H, $2H^{5a}$, J 12.1, 3.3 Гц), 3.87 т (4H, H_2C^{10} , H_2C^{14} , J 6.8 Гц), 4.08–4.14 м (2H, $2H^4$), 4.30 т (2H, $2H^2$, J 4.9 Гц), 4.50 т (2H, $2H^3$, J 4.2 Гц), 5.04 с (4H, $2H_2C^7$), 5.71 д (2H, $2H^5$, J 8.2 Гц), 6.03 д (2H, $2H^1$, J 3.9 Гц), 7.67 д (2H, $2H^6$, J 7.7 Гц), 8.26 с (2H, $2H^9$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 25.14 (C^{12}), 28.17 (C^{11} , C^{13}), 42.05 (C^{10} , C^{14}), 45.13 ($2C^7$), 62.86 ($2C^5$), 71.94 ($2C^2$), 77.07 ($2C^3$), 87.27 ($2C^4$), 94.45 ($2C^1$), 102.20 ($2C^5$), 124.17 ($2C^9$), 143.93 ($2C^8$), 144.93 ($2C^6$), 152.82 ($2C^2$), 165.35 ($2C^4$). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z : 741.0 $[M + Na]^+$. Найдено, %: С 48.41; Н 5.41; N 19.33. $C_{29}H_{38}N_{10}O_{12}$ Вычислено, %: С 48.47; Н 5.33; N 19.49. M 718.27.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Avance 400 и Avance 600 (Bruker, Германия) с рабочими частотами 600 (1H), 400 (1H) и 100 (^{13}C) МГц, с калибровкой по использованному растворителю ($CDCl_3$, CD_3OD). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI) получали на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Германия) с ионной ловушкой. Измерения проводили в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне m/z от 70 до 3000. Напряжение на капилляре распылителя составляло 3500 В. В качестве газа-осушителя использовали азот с температурой 250°C и расходом 10 л мин $^{-1}$. В качестве элюента использовали раствор состава метанол–вода (70:30, об.) со скоростью потока 0.2 мл/мин

(хроматограф Agilent 1260, США). Масс-спектры МАЛДИ получали на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия), оснащенном лазером Nd:YAG (λ 355 нм, частота 100 Гц), в линейном режиме с регистрацией положительно заряженных ионов. Масс-спектры получали с ускоряющим напряжением 25 кВ и временем задержки экстракции ионов 30 нс. Использовали металлическую мишень MTP AnchorChipTM. Полноту протекания реакций и чистоту веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Alugram Xtra SIL G/UV (Германия), вещества визуализировали в УФ свете или обработкой пластин 5% раствором серной кислоты с последующим нагреванием до 120°C. Использовали коммерческие урацил и D-рибозу (Acros, Бельгия).

ВЫВОДЫ

Впервые синтезирован аналог пиримидиновых нуклеозидов, представляющий собой два N1-(D-рибофуранозил-1,2,3-триазол-4-ил)метилурацильных блока, соединенных по атомам N³ пентаметиленовым спейсером.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-13-00003).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pastuch-Gawołek G., Gillner D., Krol E., Walczak K., Wandzik I. *Eur. J. Pharm.* **2019**, 865, 172747. doi 10.1016/j.ejphar.2019.172747
2. Seley-Radtke K.L., Yates M.K. *Antivir. Res.* **2018**, 154, 66–86. doi 10.1016/j.antiviral.2018.04.004
3. Yates M.K., Seley-Radtke K.L. *Antivir. Res.* **2019**, 162, 5–21. doi 10.1016/j.antiviral.2018.11.016
4. Clercq E., Li G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, 29, 695–747. doi 10.1128/CMR.00102-15
5. Матюгина Е.С., Хандажинская А.Л., Кочетков С.Н. *Усп. хим.* **2012**, 81, 729–746. [Matyugina E.S.,

- Khandazhinskaya A.P., Kochetkov S.N. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 729–746. doi 10.1070/rc2012v081n08abeh004)314
6. Hernández D., Boto A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *11*, 2201–2220. doi 10.1002/ejoc.201301731
 7. Jahnz-Wechmann Z., Framski G., Januszczak P., Boryski J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 388–396. doi 10.1016/j.ejmech.2014.12.026
 8. Morsy H.A., Mohammed S.M., Abdel Hamid A.M., Moustafa A.H., El-Sayed H.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 143–147. doi 10.1134/S1070428020010224
 9. Semenov V.E., Giniyatullin R.Kh., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 309–310. doi 10.1134/S1070428009020302
 10. Krylova E.S., Semenov V.E., Galyametdinova D.R., Akamsin V.D., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 746–752. doi 10.1134/S1070428011050149
 11. Andreeva O.V., Belenok M.G., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Dobrynin A.B., Sharipova R.R., Voloshina A.D., Saifina A.F., Gubaidullin A.T., Khairutdinov B.I., Zuev Y.F., Semenov V.E., Kataev V.E. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151276. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151276
 12. Andreeva O.V., Garifullin B.F., Zarubaev V.V., Slita A.V., Yesaulkova I. L., Saifina L.F., Shulaeva M.M., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Mol. Divers.* **2020**. doi 10.1007/s11030-020-10141-y
 13. Strobykina I.Y., Andreeva O.V., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Chuprov-Netochin R.N., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Dobrynin A.B., Semenov V.E., Kataev V.E. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 2203–2217. doi 10.1007/s00044-020-02629-x
 14. Шарипова Р.Р., Сайфина Л.Ф., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Караев В.Е. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 148–152. [Sharipova R.R., Saifina L.F., Belenok M.G., Semenov V.E., Kataev V.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 181–184.] doi 10.1134/S1070428020010285
 15. Wilkinson B.L., Bornaghi L.F., Poulsen S.-A., Houston T.A. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 8115–8125. doi 10.1016/j.tet.2006.06.001
 16. Semenov V.E., Nikolaev A.E., Krylova E.S., Sharafutdinova D.R., Reznik V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 582–587. doi 10.1134/S1070428012040203
 17. Nisik F., Speciale G., Bernatdi A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6895–6906. doi 10.1002/chem.201200309
 18. Lazrek H.B., Taourirte M., Oulih T., Barascut J.L., Imbach J.L., Pannecouque C., Witrouw M., Clercq E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* **2001**, *20*, 1949–1960. doi 10.1081/NCN-100108325
 19. Nisik F., Speciale G., Bernatdi A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6895–6906. doi 10.1002/chem.201200309

The First Analog of Pyrimidine Nucleosides with Two Nucleobases and Two D-Ribofuranose Residues

O. V. Andreeva*, L. F. Saifina, M. G. Belenok, V. E. Semenov, and V. E. Kataev

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry,
Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences",
ul. Arbuzova, 8, Kazan 420088 Russia
e-mail: andreeva@iopc.ru

Received November 20, 2020; revised November 25, 2020; accepted November 27, 2020

The reaction of 1,5-bis[1-(prop-2-yn-1-yl)uracil-3-yl]pentane with 2',3',5'-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosylazide followed by removing of acetyl protective groups with a solution of sodium methylate in methanol afforded 1,5-bis{[1-methyl(β -D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl]uracil-3-yl}pentane which is the first analogue of pyrimidine nucleosides with two nucleobases and two residues of D-ribofuranose.

Keywords: nucleosides, nucleoside analogs, uracil, [3+2]-cycloaddition, click chemistry, 1,2,3-triazoles

УДК 547.3

НЕОБЫЧНО МЯГКОЕ И СЕЛЕКТИВНОЕ БРОМИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ *n*-АЛКАНОВ ДЕЙСТВИЕМ ТЕТРАФТОРБРОМАТА БАРИЯ

© 2021 г. В. И. Соболев^{a, *}, Р. В. Оствальд^b, И. И. Жерин^b,
Т. В. Шушпанова^{c, **}, В. Д. Филимонов^b

^a АО «Томский научно-исследовательский и проектный институт нефти и газа»,
Россия, 634027 Томск, просп. Мира, 72

*e-mail: sobolev1989@gmail.com; nipineft@tomsknipi.ru

^b ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30

^c ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
Россия, 634014 Томск, ул. Алеутская, 4

**e-mail: shush59@mail.ru; mental@tnimc.ru

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.

После доработки 10.12.2020 г.

Принята к публикации 14.12.2020 г.

$\text{Ba}(\text{BrF}_4)_2$ является бромлирующим агентом по отношению к гексану, октану и декану. Реакция проходит в интервале от -25 до -20°C с преимущественным образованием соответствующих 2-бромалканов.

Ключевые слова: тетрафторбромат бария, бромирование, алканы

DOI: 10.31857/S0514749221020178

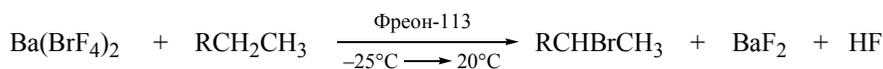
Тetraфторброматы щелочных и щелочно-земельных металлов $\text{M}_x(\text{BrF}_4)_y$ чрезвычайно активно, неселективно и часто взрывообразно реагируют с органическими соединениями [1–5]. Недавно показано, что $\text{Ba}(\text{BrF}_4)_2$ **1** является активным электрофильным бромлирующим агентом по отношению к аренам, а в реакции с пиридином образует высокорекреакционный комплекс $\text{Py}\cdot\text{BrF}_3$ [6, 7], который ранее был получен по реакции пиридина с BrF_3 [8, 9].

Оказалось, что $\text{Ba}(\text{BrF}_4)_2$ **1** мгновенно и экзотермически реагирует при контакте с гексаном **2** даже при -20°C с выделением HF и образованием сложных смесей продуктов. Однако мы нашли, что в приготовленной при -25°C суспензии $\text{Ba}(\text{BrF}_4)_2$ в растворе осушенных гексана **2**, октана **3** или

декана **4** во фреоне-113 в атмосфере азота при самопроизвольном разогревании реакционных масс до комнатной температуры и перемешивании происходит разрушение кристаллической решетки $\text{Ba}(\text{BrF}_4)_2$ и контролируемая реакция с разогревом реакционной массы. В результате образуются 2-бромгексан **2a** и смесь 2-бромалканов **3a**, **4a** в соответствии со схемой 1, представленной ниже.

Реакция сопровождается образованием осадка BaF_2 и выделением газообразного HF. Аналитический выход (ГХ и ГХ-МС) бромидов **2a–4a** на исходный тетрафторбромат составляет 49–55%. Анализ реакционных масс методами ГХ и ГХ-МС не показывает наличия продуктов фторирования, наряду с исходными алканами наблюдаются лишь примеси дибромалканов в количествах менее 10%.

Схема 1



1

2–4

2а–4а

R = C₄H₉ (2, 2а), C₆H₁₃ (3, 3а), C₈H₁₇ (4, 4а).

Обращает на себя внимание высокая региоселективность бромирования исследуемых алканов в положение 2. Известно немного реагентов, обеспечивающих региоселективное бромирование алканов, например, Br₂ в присутствии избытка MnO₂ [10] или каталитических количеств Li₂MnO₂ [11], CBr₄ в присутствии солей меди [12] или в фотохимическом процессе при облучении CBr₄ светодиодами [13].

В то же время, в противоположность гексану, октану и декану, изооктан оказался инертным по отношению к фторбромату 1, а с циклогексаном в указанных условиях протекает неселективная реакция с образованием сложной смеси из более, чем 10 продуктов, в которой методами ГХ и ГХ-МС идентифицированы бромциклогексан (16–18%) и бромфторциклогексаны, содержащие от 1 до 4 атомов фтора (10–12%).

На данном начальном этапе мы не ставим целью выяснение механизма обнаруженной реакции бромирования алканов фторброматом 1 и объяснения всех полученных фактов, что должно быть предметом специальных исследований. Однако, ввиду нетривиальности результатов, считаем важным дать следующий краткий комментарий. Данная реакция проходит при температурах намного более низких, чем в типичных процессах свободнорадикального бромирования. К тому же, ранее мы показали, что соединение 1 при контакте с толуолами реагирует как типичный электрофильный бромирующий агент ароматического ядра, и не дает продуктов бромирования CH₃ групп [6]. Возможность того, что истинным бромирующим агентом является BrF₃ как ожидаемый продукт разложения соединения 1 исключается тем, что нет данных о реакции BrF₃ с алканами, а в алкилбромидах BrF₃ замещает бромид на фтор, не затрагивая алкильный фрагмент [14]. Важно, что фторбромат 1 не растворим в компонентах реакционной смеси, значит, описанные реакции с алканами

проходят не в растворе, но на поверхности раздела фаз. Нельзя исключать инициирование реакции через промежуточное формирование и распад гипервалентных бромониевых интермедиатов с участием алканов на поверхности Ba(BrF₄)₂ 1. В этом случае первичными продуктами изученных реакций могут быть алкилбромдифториды AlkBrF₂ [15]. Активация связей С–Н алканов сульфонилимино-λ³-броманом (ArBr⁺N⁻Tf) показана в работе [16]. Известны также примеры электрофильного бромирования алканов действием Br₂/SbF₅ при –78°C [17].

2-Бромгексан (2а). К раствору гексана 2 9.8 г (114 ммоль) в 150 мл фреона-113 в тefлоновом реакторе при –25°C прибавляли при перемешивании 0.9 г (2 ммоль) Ba(BrF₄)₂. Реактор извлекали из термостата и позволяли самопроизвольно разогреваться с интенсивным перемешиванием суспензии. При 17°C начиналась экзотермическая реакция, продолжавшаяся 30–40 мин. Реакционную массу отфильтровывали от осадка BaF₂, промывали последовательно растворами NaNO₂ и CaCl₂ и высушивали Na₂SO₄. Фреон-113 и часть непрореагировавшего гексана отгоняли при 80–90°C. Остаток в объеме 5–7 мл анализировали методами ГХ, ГХ-МС и ЯМР. Выход по данным ГХ 0.18 г (55%) (метод стандартной добавки 2-бромгексана). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.10–4.14 м (1H, CHBr), 1.80 д (3H, CH₃, J 8.1 Гц). Масс спектр, m/z (I_{отн}, %): 164 (14) [M]⁺, 85 (68), 55 (13), 43 (100), 27 (12).

¹H и ¹³C ЯМР исследования проводились на спектрометре Bruker AC 300, с тетраметилсиланом (ТМС) в качестве внутреннего стандарта, растворитель CDCl₃. Для ГХ, ГХ-МС применялся газовый хроматограф Agilent 7890А и масс-спектрометр Agilent 5975С; газ-носитель – гелий.

ВЫВОДЫ

Показано, что Ba(BrF₄)₂ бромирует некоторые n-алканы селективно по положению 2

в существенно более мягких условиях, чем в типичных реакциях свободно-радикального бромирования алканов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность С.И. Ивлеву (Fachbereich Chemie, Philipps-Universität Marburg) за полезные дискуссии в области строения тетрафторброматов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Christe K.O., Schack C.J. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 1852–1858. doi 10.1021/ic50090a015
2. Shishimi T., Hara S. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 55–60. doi j.jfluchem.2014.08.019
3. Ivlev S., Woidy P., Sobolev V., Gerin I., Ostvald R., Kraus F. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 2846–2850. doi 10.1002/zaac.201300290
4. Ivlev S.I., Karttunen A.J., Ostvald R., Kraus F. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641*, 2593–2598. doi 10.1002/zaac.201500647
5. Ivlev S., Sobolev V., Hoelzel M., Karttunen A.J., Müller T., Gerin I., Ostvald R., Kraus F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 6261–6267. doi 10.1002/ejic.201402849
6. Sobolev V.I., Filimonov V.D., Ostvald R.V., Radchenko V.B., Zherin I.I. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 120–123. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.10.022
7. Ivlev S.I., Buchner M.R., Kattunen A.J., Kraus F. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *215*, 17–24. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.08.009
8. Naumann D., Lehmann E. *J. Fluorine Chem.* **1975**, *5*, 307–321. doi 10.1016/S0022-1139(00)81710-8
9. Hagooley Y., Rozen S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1114–1117. doi 10.1021/ol3000348
10. Jiang X., Shen M., Tang Y., Li C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 487–489. doi 10.1016/j.tetlet.2004.11.113
11. Nishina Y., Morita J., Ohtani B. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 2158–2162. doi 10.1039/C2RA22197G
12. Smirnov V.V., Zelikman V.M., Beletskaya I.P., Golubeva E.N., Tsvetkov D.S., Levitskii M.M., Kazankova M.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 962–966. doi 10.1023/A:1020889209717
13. Nishina Y., Ohtani B., Kikushima K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1663–1667. doi 10.3762/bjoc.9.190
14. Rozen S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2691–2707. doi 10.1002/adsc.201000482
15. Farooq U., Ali Shah A.-H., Wirth T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1018–1029. doi 10.1002/anie.200805027
16. Ochiai M., Miyamoto K., Kaneaki T., Hayashi S., Nakanishi W. *Science*. **2011**, *332*, 448–451. doi 10.1126/science.1201686
17. Olah G.A., Wu A.H., Farooq O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1463–1465. doi 10.1021/jo00267a046

Unusual Mild and Selective Bromination of Some *n*-Alkanes by Barium Tetrafluorobromate

V. I. Sobolev^{a, *}, R. V. Ostvald^b, I. I. Zherin^b, T. V. Shushpanova^{c, **}, and V. D. Filimonov^b

^a JSC Tomsk Petroleum Institute, prosp. Mira, 72, Tomsk, 634027 Russia

*e-mail: sobolev1989@gmail.com; nipineft@tomsknpi.ru

^b National Research Tomsk Polytechnic University, prosp. Lenina, 30, Tomsk, 634050 Russia

^c Mental Health Research Institute «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia 634014

**e-mail: shush59@mail.ru; mental@tnimc.ru

Received December 1, 2020; revised December 10, 2020; accepted December 14, 2020

Ba(BrF₄)₂ is brominating agent to hexane, octane, and decane. The reaction conducts under very mild conditions at –25–20°C and provide mostly corresponding 2-bromoalkanes.

Keywords: barium tetrafluorobromate, bromination, alkanes